



UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Facultad de Medicina y Odontología

Departamento de Cirugía



UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

“Valor de la distribución de la grasa corporal, medida por impedanciometría bioeléctrica, y del factor de crecimiento similar a la insulina-1 en el diagnóstico y perfil evolutivo del adenocarcinoma de próstata.”

TESIS DOCTORAL

D. Eduardo José Morán Pascual. Licenciado en Medicina y Cirugía.

Valencia 2015

Departamento de Cirugía  
Facultad de Medicina y Odontología.  
Universitat de València.

“Valor de la distribución de la grasa corporal, medida por impedanciometría bioeléctrica, y del factor de crecimiento similar a la insulina-1 en el diagnóstico y perfil evolutivo del adenocarcinoma de próstata.”

Memoria de investigación que presenta:

D. Eduardo José Morán Pascual

Licenciado en Medicina y Cirugía

Para aspirar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía por la Universitat de València.

Directores del trabajo:

Dr. Manuel Martínez Sarmiento

Dr. Alberto Budía Alba

Prof. Dr. Enrique Broseta Rico

Valencia, 2015

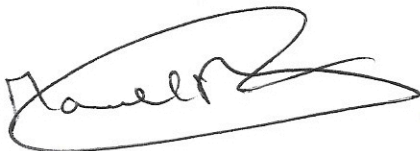
El Dr. Manuel Martínez Sarmiento, Adjunto del Servicio de Urología del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, el Dr. Alberto Budía Alba, Adjunto del Servicio de Urología del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia y el Prof. Dr. Enrique Broseta Rico, Adjunto del Servicio de Urología del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia .

CERTIFICAN:

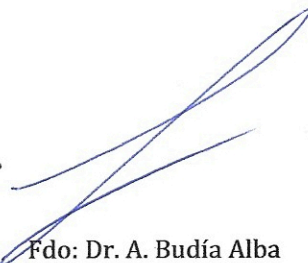
Que D. Eduardo José Morán Pascual, Licenciado en Medicina y Cirugía por la Facultad de Medicina de la Universitat de València, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo para la elaboración de su Tesis Doctoral titulada:

"VALOR DE LA DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA CORPORAL, MEDIDA POR IMPEDANCIOMETRÍA BIOELÉCTRICA, Y DEL FACTOR DE CRECIMIENTO SIMILAR A LA INSULINA-1 EN EL DIAGNÓSTICO Y PERFIL EVOLUTIVO DEL ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA ."

Y para que así conste, expedimos el presente en Valencia a 1 de Septiembre de 2015



Fdo: Dr. M. Martínez Sarmiento



Fdo: Dr. A. Budía Alba



Fdo: Prof. Dr. E. Broseta Rico



## *AGRADECIMIENTOS.*

El desarrollo de este proyecto de investigación no habría sido posible sin la ayuda y apoyo de un grupo de trabajo que desde el primer momento se implicó en la consecución del mismo de una u otra forma.

Al Dr. F. Boronat Tormo, por su apoyo y comprensión.

Al Dr. A. Benedicto, por su confianza y consejos.

Al Dr. M. Martínez Sarmiento, por su dedicación, tiempo y ayuda a lo largo de estos años.

Al Dr. A. Budía Alba, por su ayuda estadística y actividad científica constante, al que admiro profundamente como Urólogo y como persona.

Al Dr. E. Broseta Rico por sus consejos y orientación durante toda mi formación.

A la Dra. Rosa Cámara y Dr. Vicente Salom por su ayuda y dirección en lo concerniente a los aspectos endocrinológicos y anatomopatológicos de esta Tesis Doctoral.

A todos mis compañeros de residencia y miembros del Servicio de Urología del Hospital Universitario y Politécnico La Fe y del Hospital Universitario de La Ribera por el estímulo diario que supone trabajar a su lado.

A mis padres, Rosa y José por el ejemplo de humildad y sacrificio, por su amor y dedicación desinteresada a sus hijos.

A mi hermana, Patricia, por enseñarme como perseguir un sueño.

A Lucía, por ser mi referente en la vida y por su apoyo fiel, constante y absoluto.

*“La vida no consiste en esperar a que pase la tormenta,  
trata de aprender a bailar bajo la lluvia.”*

Vivian Greene

“Valor de la distribución de la grasa corporal, medida por impedanciometría bioeléctrica, y del factor de crecimiento similar a la insulina-1 en el diagnóstico y perfil evolutivo del adenocarcinoma de próstata.”

TESIS DOCTORAL

D. EDUARDO JOSÉ MORÁN PASCUAL

# ***ÍNDICE***



**ÍNDICE.**

<i>Símbolos, abreviaturas y siglas</i> .....	1
<i>Tablas y Figuras</i> .....	9
1.- Tablas.....	11
2.- Figuras.....	13
<i>Introducción</i> .....	15
1.- Conocimiento actual del Cáncer de próstata (CaP).....	17
2.- Etiología y factores de riesgo asociados al CaP.....	18
2.1.- Etiología.....	18
2.2.- Factores de riesgo asociados al CaP.....	20
3.- Epidemiología.....	23
4.- Diagnóstico.....	24
4.1.- Antígeno prostático específico (PSA).....	25
4.2.- Tacto rectal.....	28
4.3.- Ecografía transrectal.....	29
5.- Medición de la grasa corporal.....	30
5.1.- Índice de masa corporal o índice de Quetelet.....	32

5.2.- Impedanciometría bioeléctrica (IBE).....	33
6.- Influencia del tejido adiposo en el desarrollo de neoplasias.....	35
6.1.- Distribución de la grasa corporal y Cap.....	38
6.2.- <i>Insuline growth factor-1</i> (IGF-1) y CaP.....	40
7.- Necesidades actuales en el conocimiento y manejo del CaP.....	45
<i>Hipótesis de trabajo y objetivos.....</i>	49
1.- Planteamiento del problema.....	52
2.- Hipótesis de trabajo.....	53
3.- Objetivos.....	54
<i>Material y Métodos.....</i>	57
1.- Selección de la muestra.....	59
1.1.- Criterios de inclusión.....	59
1.2.- Criterios de exclusión.....	60
2.- Variables analizadas.....	60
3.- Métodos.....	66
3.1.- Determinación de la distribución de la grasa corporal.....	66
3.2.- Obtención del perfil sérico hormonal.....	70
3.3.- Descripción de la técnica de biopsia prostática.....	71
3.4.-Análisis anatomopatológico de la muestra de biopsia prostática.....	74



3.5.-Clasificación en grupos de riesgo según el informe anatomopatológico de la biopsia de próstata.....	76
3.6.- Modalidades de tratamiento con intención curativa.....	77
3.7.- Análisis anatomopatológico de la pieza de Prostatectomía radical laparoscópica (PRL).....	79
3.8.- Clasificación en grupos de riesgo de recidiva bioquímica en función de las características anatomopatológicas de la pieza de PRL.....	81
3.9.- Protocolo de seguimiento.....	83
3.10.- Definición de recidiva bioquímica tumoral.....	83
3.11.- Criterios de definición de continencia.....	85
4.- Análisis estadístico.....	85
4.1.- Cálculo del tamaño muestral.....	85
4.2.- Estadística descriptiva.....	86
4.3.- Estadística comparativa.....	86
4.4.- Métodos de análisis univariante.....	86
4.5.- Métodos de análisis multivariante.....	88
<i>Resultados</i> .....	93
1.-Análisis descriptivo y comparativo de las principales variables del estudio.....	95
2.- Análisis descriptivo y comparativo según grupos de estudio (pacientes con CaP versus pacientes sin CaP).....	99

2.1- Análisis de factores de riesgo con valor pronóstico independiente para el diagnóstico de CaP en pacientes sometidos a biopsia de próstata.....	102
3.- Análisis de la asociación de la distribución de la grasa corporal medida por IBE y del IGF-1 con el CaP de alto riesgo en la biopsia prostática.....	103
3.1.- Análisis comparativo entre el grupo de pacientes con CaP de alto riesgo y pacientes con CaP no de alto riesgo.....	105
3.2.- Análisis de factores de riesgo con valor pronóstico independiente para el CaP de alto riesgo en la biopsia de próstata.....	107
4.- Análisis de la asociación de la distribución de la grasa corporal medida por IBE y del IGF-1 con el CaP de alto riesgo de recidiva bioquímica en la pieza de PRL.....	108
4.1.- Análisis comparativo entre el grupo de pacientes con CaP de alto riesgo de recidiva bioquímica y pacientes con CaP sin alto riesgo de recidiva bioquímica.....	110
4.2.- Análisis de factores de riesgo con valor pronóstico independiente para el CaP de alto riesgo de recidiva bioquímica en la pieza de PRL.....	112
5.- Estudio de las diferencias en el patrón de distribución de la grasa corporal medida por IBE y del IGF-1 en función de los grupos de riesgo establecidos por el valor de PSA (Grupo I: 4-10 ng/mL, Grupo II: 10-20 ng/mL, Grupo III: >20 ng/mL).....	113

6.- Análisis de la relación de la distribución de la grasa corporal medida por IBE y del IGF-1 con la presencia de neoplasia intraepitelial prostática de alto grado (PIN) o proliferación microacinar atípica en la biopsia de próstata (ASAP).....	117
6.1.- Relación con el PIN de alto grado.....	117
6.2.- Relación con el ASAP.....	120
7.- Utilidad de la distribución de la grasa corporal medida por IBE y el IGF-1 para la reducción de biopsias de repetición en pacientes con PSA entre 4-10 ng/mL y biopsia previa negativa.....	124
8.- Análisis de la asociación entre las características tumorales derivadas del análisis de la pieza de PRL y la distribución de la grasa corporal medida por IBE y el IGF-1.....	130
8.1. Asociación con el grado de <i>Gleason</i> .....	130
8.2.- Asociación con la carga tumoral.....	133
8.3.- Asociación con la presencia de márgenes quirúrgicos (MQ) positivos.....	135
9.- Análisis de la influencia del IGF-1 y de la distribución de la grasa corporal medida por IBE en la supervivencia libre de recidiva bioquímica en pacientes tratados con radioterapia (RT) o PRL.....	138
9.1.- Análisis de la influencia del IGF-1 en la supervivencia libre de recidiva bioquímica en pacientes tratados con RT o PRL.....	138
9.2.- Análisis de la influencia de la distribución de la grasa corporal medida por IBE en la supervivencia libre de recidiva bioquímica en pacientes tratados con RT o PRL.....	140

10.- Análisis de la influencia de la grasa en órganos internos medida por IBE en las tasas de continencia de pacientes sometidos a PRL al año de seguimiento.....	144
<i>Discusión</i> .....	147
1.- Análisis de las principales variables del estudio.....	149
2.- Estudio de los pacientes con CaP <i>versus</i> pacientes sin CaP.....	152
2.1.- Testosterona y CaP.....	152
2.2.- IBE y CaP.....	153
2.3.- Síndrome metabólico (SM) y CaP.....	155
2.4.- Análisis de factores de riesgo para el diagnóstico de CaP.....	155
2.4.1.- IGF-1 y CaP.....	156
2.4.2.- Insulinemia y CaP.....	160
3.- Análisis de la asociación de los parámetros antropométricos y bioquímicos con el CaP de alto riesgo en la biopsia prostática.....	162
3.1.- Testosterona y CaP de alto riesgo en la biopsia.....	162
3.2.- Insulinemia y CaP de alto riesgo en la biopsia.....	163
3.3.- Análisis de factores de riesgo para el CaP de alto riesgo en la biopsia de próstata.....	164
3.3.1.- IGF-1 y CaP de alto riesgo en la biopsia.....	164
3.3.2.- IBE y CaP de alto riesgo en la biopsia.....	168
4.- Estudio de la asociación de la distribución de la grasa corporal y el IGF-1 con el CaP de alto riesgo en la pieza de PRL.....	174
4.1.- Testosterona y CaP de alto riesgo en la pieza de PRL.....	175
4.2.- IBE y CaP de alto riesgo en la pieza de PRL.....	176

4.3.- IGF-1 y CaP de alto riesgo en la pieza de PRL.....	177
5.- Estudio de las diferencias en el patrón de distribución de la grasa corporal medida por IBE y del IGF-1 en función de los grupos de riesgo establecidos por el valor del PSA.....	178
6.- Estudio de la relación de la distribución de la grasa corporal y del IGF-1 con la presencia de PIN o ASAP en la biopsia prostática.....	179
6.1.- PIN de alto grado.....	179
6.2.- ASAP.....	181
7.- Análisis de la utilidad de la IBE y del IGF-1 para la reducción de las biopsias de repetición.....	181
8.- Estudio de las características anatomopatológicas de la pieza de PRL y su asociación con la IBE y el IGF-1.....	187
8.1.- Asociación con el grado de <i>Gleason</i> .....	187
8.2.- Asociación con la carga tumoral.....	190
8.3.- Asociación con los márgenes quirúrgicos positivos.....	191
9.- Análisis de la influencia en la supervivencia libre de recidiva bioquímica del IGF-1 y de la distribución de la grasa corporal.....	193
9.1.- IGF-1.....	193
9.1.- Distribución de la grasa corporal.....	194
10.- Estudio de las tasas de continencia en pacientes sometidos a PRL en función de los parámetros de la IBE.....	201
11.- Futuras líneas de investigación.....	205
<i>Conclusiones</i> .....	207
<i>Bibliografía</i> .....	213



***SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y  
SIGLAS***





## **SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y SIGLAS.**

AJCC: *American Joint Committee on Cancer* o Comité Americano de consenso en cáncer.

a.m.: *Ante meridiem* o antes de mediodía.

ANOVA: *Analysis of Variance* o análisis de varianza.

ASAP: *Atypical small acinar proliferation* o Proliferación microacinar atípica.

ASTRO: *American Society for Radiation Oncology* o Sociedad Americana de Oncología Radioterápica.

BPTE: Biopsia prostática transrectal ecodirigida.

°C: Grados *Celsius*.

CaP: Cáncer de próstata.

cc/cm<sup>3</sup>: Centímetros cúbicos.

CYP: *Cytochrome P450* o citocromo P450.

cHDL: *Cholesterol High-density lipoprotein* o lipoproteína de alta densidad unida a colesterol.

DHT: Dihidrotestosterona.

dL: Decilitros.

DM: *Diabetes mellitus*.

EE.UU.: Estados Unidos.

EGF: *Epidermal growth factor* o Factor de crecimiento epidérmico.

ERSPC: *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* o Estudio Europeo aleatorizado de cribaje en Cáncer de próstata.

FGF: *Fibroblast growth factor* o Factor de crecimiento de fibroblastos.

G: Gauge.

GH: *Growth hormone* u Hormona del crecimiento.

GOI: Grasa en órganos internos.

GSTP: *Glutathione S-Transferase P* o Glutathion S-Transferasa P.

HB-EGF: *Heparin-binding epidermal growth factor* o Factor de crecimiento epidérmico de unión a la heparina.

HBP: Hiperplasia benigna de próstata.

hK3: *Human kallikrein 3* o Kalicreína humana 3.

HPC: *Hereditary prostate cancer* o Cáncer de próstata hereditario.

HTA: Hipertensión arterial.

IBE: Impedanciometría bioeléctrica.

IBM: *International Business Machines* o Máquinas internacionales de negocios.

IGF-BP: *Insuline growth factor binding-protein* o Proteína transportadora de factor de crecimiento similar a la insulina.

IGF-1: *Insuline growth factor-1* o factor de crecimiento similar a la insulina-1.

IGF-1R: *Insuline growth factor-1 receptor* o Receptor del factor de crecimiento similar a la insulina-1.

IMC: Índice de masa corporal.

ISAK: *International Society for the Advancement of Kinanthropometry* o Sociedad Internacional para el Avance de la Cineantropometría.

kDa: Kilodaltons.

Kg: Kilogramos.

LDL: *Colesterol Low-density lipoprotein* o lipoproteína de baja densidad unida a colesterol.

m<sup>2</sup>: Metros cuadrados.

MAPK: *Mitogen-activated protein kinases* o Proteína quinasa activada por mitógenos.

mcU: Microunidades.

mhz: Miliherzios.

mL: Mililitros.

mmHg: Milímetros de mercurio.

MQ: Márgenes quirúrgicos.

mrem: Milirem.

mTOR: *Mammalian target of rapamycin* o Receptor de la rapamicina en mamíferos.

NAT: *N-Acetyltransferase* o N-Acetil-transferasa.

ng: Nanogramos.

OMS: Organización mundial de la salud.

OR: *Odds ratio*.

PCPTRC: *Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator* o Calculadora de riesgo para la prevención del Cáncer de próstata.

PIN: *Prostate intraepithelial neoplasia* o Neoplasia intraepitelial prostática.

PI3K/Akt: *Phosphoinositide 3-kinase inhibitor/Protein kinase B* o Fosfatidilinositol 3'quinasa/Proteína quinasa B.

PKB o Akt: *Protein kinase B* o Proteína quinasa B.

PLCO: *Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial* o Ensayo de cribaje en Cáncer de próstata, pulmón, colorectal y ovárico.

PLC-PKC: *Phospholipase C- Protein kinase C* o Fosfolipasa C-proteína quinasa C.

PRL: Prostatectomía radical laparoscópica.

PSA: *Prostatic specific antigen* o Antígeno prostático específico.

REDUCE: *Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events* o Reducción de eventos de cáncer de próstata con dutasterida

RIA: Radioinmunoanálisis.

ROC: *Receiver Operating Characteristic* o Característica Operativa del Receptor.

RT: Radioterapia.

RNM: Resonancia nuclear magnética.

SEER: *Surveillance, Epidemiology and End Results* o Resultados de supervivencia, epidemiología y mortalidad.

SM: Síndrome metabólico.

SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences* o paquete estadístico para las ciencias sociales.

STAT: *Signal Transducer and Activator of Transcription* o Transductor de señales y activador transcripcional.

T.A.: Tensión arterial.

TGF: *Transforming growth factor* o Factor de crecimiento transformante.

TG: Triglicéridos.

U.E.: Unión Europea.

VDR: *Vitamine D receptor* o Receptor de Vitamina D.

Símbolos,  
abreviaturas y  
siglas

---

VLDL: *colesterol Very low-density lipoprotein* o lipoproteína de muy baja densidad unida a colesterol.

VPN, VPP: Valor predictivo negativo, valor predictivo positivo.

ZA, ZP, ZT: Zona Anterior, Zona periférica, Zona transicional.

# ***TABLAS Y FIGURAS***





**1.- TABLAS**

Tabla 1. Resumen de evidencia científica de la relación del SM con el CaP .....39

Tabla 2. Descripción de las variables clínicas y su categorización.....61

Tabla 3. Descripción de las variables antropométricas y su categorización.....62

Tabla 4. Descripción de las variables anatomopatológicas de la biopsia de próstata y su categorización.....63

Tabla 5. Descripción de las variables analíticas y su categorización.....64

Tabla 6. Descripción y categorización de las variables anatomopatológicas de la pieza de PRL.....65

Tabla 7. Descripción de las variables de seguimiento y su categorización.....66

Tabla 8. TNM CaP versión 2010 de la AJCC.....80

Tabla 9. Análisis descriptivo de las principales variables clínicas.....96

Tabla 10. Estudio comparativo bioquímico de pacientes obesos o normopeso.....98

Tabla 11. Análisis descriptivo y comparativo de pacientes con y sin CaP .....101

Tabla 12. Regresión logística múltiple bivariante de factores de riesgo de CaP ...103

Tabla 13. Análisis de pacientes con CaP de alto riesgo frente a no alto riesgo.....106

Tabla 14. Regresión logística múltiple bivariante para el diagnóstico de CaP de alto riesgo en la biopsia de próstata.....107

Tabla 15. Análisis descriptivo y comparativo entre pacientes con y sin CaP de alto riesgo de recidiva bioquímica.....111

Tabla 16. Regresión logística múltiple bivariante para el diagnóstico de CaP de alto riesgo de recidiva bioquímica en el espécimen de PRL.....112

Tabla 17. Análisis descriptivo y comparativo según el valor de PSA.....	114
Tabla 18. Análisis descriptivo y comparativo entre pacientes con y sin PIN.....	119
Tabla 19. Regresión logística múltiple bivariante para el diagnóstico de PIN.....	120
Tabla 20. Análisis descriptivo y comparativo entre pacientes con y sin ASAP.....	123
Tabla 21. Análisis descriptivo y comparativo de pacientes con o sin CaP en la biopsia de repetición.....	125
Tabla 22. Puntos de corte para el valor de sensibilidad del 95% .....	127
Tabla 23. Número de biopsias ahorradas y porcentaje de casos no detectados de CaP de alto riesgo empleando IGF-1 y GOI.....	128
Tabla 24. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos en función de las variables empleadas.....	128
Tabla 25. Regresión logística múltiple bivariante para el diagnóstico de CaP en la rebiopsia.....	129
Tabla 26. Análisis descriptivo y comparativo entre pacientes según el Grado de <i>Gleason</i> de la pieza de PRL categorizado.....	131
Tabla 27. Análisis de regresión logística multivariante bivariante para factores de riesgo de <i>Gleason</i> 7(4+3) o superior en la pieza de PRL.....	132
Tabla 28. Análisis de regresión lineal simple entre la GOI y la carga tumoral.....	135
Tabla 29. Análisis de asociación entre la positividad de márgenes quirúrgicos y las variables antropométricas y analíticas.....	137
Tabla 30. Análisis descriptivo y comparativo de las variables estudiadas entre pacientes con o sin incontinencia urinaria post-PRL.....	145

**2.- FIGURAS**

Fig. 1. Mecanismo e implicación de los distintos ejes en el desarrollo de CaP.....37

Fig. 2. Mecanismo de acción celular del IGF-1.....43

Fig. 3. Abdominal Fat Analyser AB-140 TANITA®.....70

Fig. 4. Anatomía de la glándula prostática según el modelo de McNeal.....73

Fig. 5. Gradación del sistema de *Gleason*.....76

Fig. 6. Gráfico de sectores de distribución del IMC.....97

Fig. 7. Gráfico de sectores de distribución del porcentaje de grasa central.....97

Fig. 8. Gráfico de sectores de distribución de la GOI.....98

Fig. 9. Distribución de grasa corporal en función de la presencia de CaP.....100

Fig. 10. Distribución del IMC en pacientes con CaP de alto riesgo.....104

Fig. 11. Distribución de los grados de *Gleason* en la pieza de A.P.....109

Fig. 12. Distribución de pacientes según el valor del PSA.....113

Fig. 13. Diagrama de cajas para la distribución de la edad en función de los grupos de riesgo de PSA.....115

Fig. 14. Diagrama de cajas para la distribución del porcentaje de PSA libre en función de los grupos de riesgo de PSA.....115

Fig. 15. Diagrama de cajas para la distribución del IGF-1 en función de los grupos de riesgo de PSA.....116

Fig. 16. Diagrama de cajas para la distribución del volumen prostático en función de los grupos de riesgo de PSA.....116

Fig. 17. Distribución de la grasa en órganos internos en pacientes con PIN.....118

Fig. 18. Distribución de la grasa central en pacientes con PIN.....118

Fig. 19. Distribución de la GOI en pacientes con ASAP.....	121
Fig. 20. Distribución de la grasa central en pacientes con ASAP.....	122
Fig. 21. Curvas ROC para el diagnóstico de CaP .....	126
Fig. 22. Distribución de los grados de <i>Gleason</i> en la pieza de PRL.....	130
Fig. 23. Gráfico de dispersión de la correlación IGF-1-Carga tumoral de la pieza de PRL.....	133
Fig. 24. Gráfico de dispersión de la correlación Porcentaje de grasa central-Carga tumoral de la pieza de PRL.....	134
Fig. 25. Gráfico de dispersión de la correlación grasa de órganos internos-Carga tumoral de la pieza de PRL.....	134
Fig. 26. Distribución de los márgenes quirúrgicos en la pieza de PRL.....	136
Fig. 27. Curvas de <i>Kaplan Meier</i> para la supervivencia libre de recidiva bioquímica según el valor de IGF-1.....	139
Fig. 28. Curvas de <i>Kaplan Meier</i> de supervivencia libre de recidiva bioquímica para la distribución de GOI categorizada en dos grupos.....	140
Fig. 29. Curvas de <i>Kaplan Meier</i> de supervivencia libre de recidiva bioquímica para la distribución de GOI categorizada en dos grupos en pacientes sometidos a PRL.....	142
Fig. 30. Curvas de <i>Kaplan Meier</i> de supervivencia libre de recidiva bioquímica para la distribución de GOI categorizada en dos grupos en pacientes sometidos a RT.....	143

# ***INTRODUCCIÓN***



## 1.- CONOCIMIENTO ACTUAL DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.

El cáncer de próstata (CaP) es, en la actualidad, la neoplasia sólida no cutánea más frecuente en el varón y la segunda causa de muerte por cáncer. En EE.UU. cada año se diagnostican 220.000 nuevos casos y 29.000 varones mueren por esta causa (1).

La generalización del *screening* o diagnóstico precoz del CaP mediante la determinación del antígeno prostático específico (PSA) y el tacto rectal, ha permitido diagnosticar tumores en un estadio más precoz y en teoría, con mayor probabilidad de curación. Sin embargo, la realización habitual del cribado (*screening*) prostático y su relación con la mejora de la supervivencia tanto global como cáncer-específica sigue siendo un asunto controvertido (2, 3).

El CaP, es por tanto, uno de los principales problemas médicos a los que se enfrenta la población masculina. A pesar de ello, no se conocen con exactitud los factores que determinan el riesgo de padecer un CaP, y sólo se aceptan tres con suficiente evidencia: edad, herencia y etnicidad. Sin embargo, las diferencias en la incidencia de CaP clínico entre EE.UU. y Europa occidental en relación a los países del sudeste asiático, justifica el estudio de la influencia de factores exógenos como la alimentación y la obesidad en la promoción del CaP .

En pacientes obesos, tanto el aumento de estrógenos por aromatización periférica de andrógenos, como el incremento de mediadores de inflamación (interleukinas, factores de crecimiento) y de la resistencia a la insulina, con hiperinsulinemia y aumento del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) o *somatomedina C* podrían influir en el desarrollo del CaP. Por tanto, dos de los factores exógenos a evaluar en el CaP son la distribución de la grasa corporal y el IGF-1, aspectos sobre los que se centra esta Tesis Doctoral.

## **2.- ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL CaP.**

### **2.1.- ETIOLOGÍA.**

Los mecanismos moleculares que están implicados en el desarrollo y progresión del CaP no se conocen con exactitud. Sí se sabe que el gen responsable del CaP familiar está codificado en el cromosoma 1 y que los genes supresores son más comunes y parecen localizarse en los cromosomas 8p, 10q, 13q, 16q, 17p, 18q (4).

La regulación del crecimiento y diferenciación de las células prostáticas depende en gran medida de los andrógenos y concretamente de la testosterona, como demostraron Huggins y Hodges (5). No obstante, además de la testosterona, otras hormonas, factores de crecimiento o moléculas de adhesión pueden influir en el desarrollo del CaP. La testosterona, a través de su metabolito activo, la



dihidrotestosterona (DHT), actúa sobre el receptor de andrógenos, que pertenece a una amplia familia de receptores donde también se incluyen el de estrógenos, progesterona o glucocorticoides. En la próstata, los andrógenos regulan la expresión de los genes del PSA, la producción de factores de crecimiento y de sus receptores, de forma que los andrógenos estimulan la proliferación celular inhibiendo la apoptosis.

Como se ha indicado, también hay factores de crecimiento y receptores localizados en la próstata que pueden influir en el crecimiento y diferenciación glandular como son:

- *Familia del receptor de crecimiento epidérmico:* formada por el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento transformante  $\alpha$  (TGF $\alpha$ ) y el factor de crecimiento epidérmico de unión a la heparina (HB-EGF).
- *Familia del factor de crecimiento de fibroblastos:* formada por diez miembros, del FGF-1 al 10.
- *Familia del factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF $\beta$ ):* formada por sus cinco isoformas, TGF $\beta$ 1-TGF $\beta$ 5.
- *Familia del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF):* formada por la IGF-1 e IGF-2.

La mayoría de estos factores ejercen su función mediante receptores con actividad tirosina-quinasa, de forma que regulan actividades como la proliferación, diferenciación, adhesión y migración celular. Estas rutas de señalización celular son principalmente cuatro: MAPK (proteínas quinasas activadas por mitógenos), PI3K/Akt (fosfatidilinositol 3'quinasa/Proteína quinasa B), la ruta del PLC-PKC (fosfolipasa C-proteína quinasa C) y la ruta de las proteínas STAT (transductoras de señales y activadoras de la transcripción).

## ***2.2.- FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL CaP.***

Como ya se ha mencionado, los principales factores de riesgo son:

- La edad. El CaP es una enfermedad asociada a la edad. Aproximadamente un 70% de los tumores se diagnostican en varones mayores de 65 años (6).
- Genética. Está descrita la asociación familiar del CaP (7). Este tipo de cáncer supone un 9% de los CaP. Cuando un familiar de primer grado ha presentado CaP, el riesgo se duplica. Para definir un CaP como hereditario, deben estar afectos al menos tres familiares de primer grado, dos de ellos diagnosticados antes de los 55 años o, al menos, tres generaciones sucesivas afectas. Además del cromosoma 1 (HPC1- 1q24-25), parecen implicados el X (HPCX-Xq27-28) , 20 y 17.

- Etnia. Los datos derivados del programa SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) reflejan una mayor incidencia y mortalidad en el subgrupo de varones afroamericanos. En los países asiáticos, por el contrario, la incidencia es significativamente menor (8).

Otros factores estudiados aunque no han demostrado todavía su asociación etiopatogénica son:

- Concentración sérica de andrógenos: a pesar de que en estudios animales la testosterona y la DHT han demostrado que pueden inducir CaP (9), no se han demostrado de forma definitiva diferencias en la concentración de andrógenos entre pacientes con o sin CaP (10,11).
- 5 $\alpha$ -Reductasa: se han observado diferencias raciales en la actividad de este enzima y también la presencia de polimorfismos con variantes alélicas que sólo se expresan en los cánceres de alto riesgo frente a otros polimorfismos que únicamente se expresan en la población asiática. Estas variantes podrían ayudar a entender la variabilidad étnica del CaP (12,13).
- Receptor androgénico: codificado en el cromosoma X, presenta un dominio transcripcional aminoterminal codificado en el primer exón, en la cola del cual, existe una cadena de tripletes de nucleótidos de longitud variable. La longitud de dicha cadena parece

estar en relación con la actividad del receptor androgénico de forma que si es superior a 22 repeticiones esta actividad es mayor. Este hecho podría justificar también la mayor incidencia de cáncer en la población afroamericana (14,15).

- Vitamina D y receptor de Vitamina D: títulos séricos bajos de vitamina D se asocian a un mayor riesgo de CaP. También los polimorfismos de su receptor pueden estar asociados al CaP (polimorfismos del gen VDR: *BsmI*, *Apal*, *TaqI* y *bas*, sobre todo los dos primeros) (16).

- $17\alpha$  hidroxilasa: interviene en la síntesis de andrógenos. Dos variantes alélicas se han visto sobreexpresadas en distintas poblaciones en pacientes con cáncer frente a aquellos sin cáncer: A1 y A2 (17).

- Otros genes: muchos de estos estudios han sido realizados tras conocer los mecanismos de acción de los fármacos antitumorales. De momento no hay datos concluyentes. Algunos de estos genes son *CYP1A1*, *CYP2C19*, *GSTP1* o *NAT1* y *NAT2*.

- Obesidad e IGF-1. Sobre estos factores versa esta Tesis Doctoral y serán expuestos ampliamente con posterioridad. En cuanto a la obesidad varios estudios sugieren que el tejido adiposo puede favorecer el crecimiento del CaP, mediante la producción periférica de

precursores de testosterona o estímulo de la angiogénesis (18). En cuanto al IGF-1, parece estar implicado en disminuir el proceso habitual de apoptosis y promoviendo la neoangiogénesis (19).

### **3.- EPIDEMIOLOGÍA.**

El CaP es el tumor más frecuente en el varón en la U.E. y es la segunda causa de muerte por cáncer en el varón (20). Su incidencia estimada es de 110 de cada 100.000 habitantes con una tasa de mortalidad baja en comparación con su incidencia, posiblemente por la detección precoz y las campañas de diagnóstico temprano. En 2005, sólo en EE.UU. murieron más de 30.000 personas por CaP (21). Por todo ello, en la actualidad, el CaP es considerado un importante problema de salud pública.

A pesar de la amplia utilización del PSA y de las innumerables publicaciones en la literatura científica, no disponíamos de evidencias directas que avalaran el diagnóstico precoz del CaP. Para ello eran necesarios estudios a largo plazo (de más de 10 años seguimiento) con un gran número de pacientes, en los que se comparara la mortalidad por CaP en pacientes que fueran sometidos a *screening* o diagnóstico precoz frente a pacientes no sometidos o grupo control. En 2009 se publicaron 2 estudios, uno americano (PLCO, *Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial*) (22) con cerca de 80.000 pacientes y otro europeo (ERSPC, *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*) (23) que

englobó a más de 150.000, que intentaban dar respuesta a esta cuestión. Sin embargo, los resultados no han aclarado definitivamente la situación. Así, el estudio americano no encontró diferencias en la supervivencia entre los 2 grupos, aunque como crítica, un 40 % de los pacientes del grupo control fueron sometidos en algún momento a determinaciones del PSA, por lo que este “sesgo de contaminación” cuestiona la validez de los resultados. El estudio europeo, con más pacientes, sí que muestra, a 9 años de seguimiento, una reducción de la mortalidad por CaP del 20%. Sin embargo, para prevenir 1 muerte por CaP, era necesario testar a 1410 varones y diagnosticar y tratar a 48. Sirva como ejemplo que en el cáncer de mama, para prevenir 1 muerte es necesario testar a 1000 mujeres y diagnosticar y tratar a 10. Con más años de seguimiento, los resultados publicados recientemente son mejores, en especial en un grupo de pacientes suecos (24), lo que sustenta aún más la argumentación de aquellos que están a favor del diagnóstico precoz, aunque con mayor riesgo de sobrediagnóstico y sobretatamiento.

#### **4.- *DIAGNÓSTICO.***

Existen dos pilares fundamentales en los que se basa el diagnóstico precoz del CaP, el tacto rectal y la concentración sérica de PSA. No obstante, para el diagnóstico definitivo se precisa la confirmación histológica, en la mayoría de los casos de muestras obtenidas por biopsia prostática transrectal ecodirigida (BPTE) y, en un escaso porcentaje, a partir de muestras obtenidas en el contexto de

cirugía de la hiperplasia benigna de próstata (HBP) o en la cistoprostatectomía radical. El examen histológico permite, además del diagnóstico anatomopatológico de CaP, establecer el grado de diferenciación tumoral, que es uno de los parámetros que se utilizan para decidir si el paciente precisa o no estudio de extensión y el tipo de tratamiento más adecuado.

#### **4.1.- PSA.**

El PSA es una proteasa sérica perteneciente al grupo de las calicreínas humanas (hK3). Esta molécula fue identificada por primera vez por Hara et al en 1971 (25). Es una glucoproteína de 34 kDa cuya producción se encuentra estimulada por la presencia de andrógenos, progesterona y glucocorticoides (26). Su producción está codificada en la región q13.2-q13.4 del cromosoma 19.

El PSA se forma en las células del epitelio y acinos glandulares prostáticos y es secretado a la luz de los conductos formando parte del plasma seminal, actuando como licuefactor del semen para permitir la liberación de espermatozoides. Es producido tanto por el tejido prostático normal como por el tejido hiperplásico o tumoral, por lo que no es un marcador cáncer específico, aunque sí órgano específico (se han descrito, no obstante, de forma anecdótica, la secreción de PSA por glándulas periuretrales y glándula mamaria).

Desde los años 80, el PSA ha sido el marcador tumoral más utilizado para la detección del CaP, produciendo un aumento significativo en el número de casos

diagnosticados. Su utilidad no se limita al diagnóstico, sino también al seguimiento ya que su elevación tras tratamiento es indicativo de recidiva local o a distancia años antes de que se detecte por cualquier método radiológico. En los pacientes con HBP también ha demostrado su utilidad como factor de progresión clínica. La generalización del PSA en el diagnóstico precoz del CaP ha permitido una disminución en el número de tumores diagnosticados en estadio avanzado y un aumento de cánceres órgano-confinados en el momento del diagnóstico (27). Actualmente, se acepta el valor de 4 ng/mL como punto de corte para indicar una biopsia de próstata ya que presenta, para este punto, una sensibilidad y especificidad del 90 y 30% respectivamente.

La especificidad de la determinación del PSA es menor de lo deseado y, el hecho de encontrar un PSA elevado en un varón asintomático supone un reto diagnóstico para el Urólogo. Esta situación es especialmente llamativa cuando el PSA se encuentra entre 4 y 10 ng/mL, ya que un 75% de los pacientes que se sometan a una BPTe no serán diagnosticados de CaP. Por este motivo, y en un intento de mejorar la rentabilidad diagnóstica del PSA, se introdujeron una serie de parámetros, como el porcentaje de PSA o razón de PSA libre/total, con el objetivo de mejorar la especificidad y evitar biopsias innecesarias en este grupo de pacientes. Así, se demostró en un estudio prospectivo multicéntrico que si la ratio de PSA libre/total era menor de 0,10, podría encontrarse CaP en un 56% de las biopsias frente al 8% de biopsias positivas si este cociente era superior a 0,25 (28).



Otras variantes del PSA han sido estudiadas con el objetivo de aumentar la especificidad del mismo en este rango de valores:

*PSA densidad.*

Se define como el cociente entre el PSA total sérico (ng/mL) y el volumen prostático (cm<sup>3</sup>) medido mediante ecografía transrectal. La principal limitación de esta medida es que es explorador-dependiente. Además, el volumen prostático no ha de relacionarse de forma obligada con los niveles de PSA ya que únicamente el epitelio secreta PSA y no el estroma. Para tratar de mejorar la especificidad de este valor se propuso el PSA densidad de la zona de transición, con la misma limitación de la falta de reproducibilidad. Se acepta como punto de corte el valor de 0,15 ng/mL/ cm<sup>3</sup>.

*Velocidad de PSA.*

Esta medida ha demostrado su utilidad en el seguimiento de pacientes a largo plazo tras tratamientos radicales de cáncer de próstata pero no se emplea para el diagnóstico. Se asume como punto de corte para la sospecha de CaP, una velocidad superior a 0,75 ng/mL/año.

*PSA asociado a la edad.*

Se basa en el concepto de que con la edad, el PSA aumenta. No obstante, se ha demostrado que hay una amplia variabilidad de los puntos de corte y esto puede conllevar una pérdida de hasta un 30% de diagnósticos en pacientes mayores de 60 años (29).

De esta forma persiste la búsqueda de formas de PSA o nuevos marcadores que puedan mejorar la especificidad de este marcador para evitar biopsias innecesarias.

**4.2.- TACTO RECTAL.**

Desde la introducción del PSA en la práctica clínica habitual, el tacto rectal o examen digital prostático ha perdido protagonismo en el diagnóstico del CaP, ya que en la actualidad, la mayoría de los pacientes se diagnostican por una elevación de PSA con un tacto rectal normal. En cualquier caso, un tacto rectal sospechoso es indicación absoluta de BPTE. Sirva como dato que en los pacientes con PSA  $\leq 2$  ng/mL, un tacto rectal sospechoso tiene un valor predictivo positivo de hasta un 30% (30).

El tacto rectal nos permite reconocer el volumen de la glándula prostática, la consistencia de la misma y detección de áreas induradas, localizadas o difusas y una buena aproximación al estado del ápex prostático que, en ocasiones, es difícil

de valorar por ecografía. El tacto rectal es capaz de detectar nódulos de un tamaño superior a 0,2 mL.

Sin embargo, no existe una correlación exacta entre los hallazgos del tacto rectal y los datos histológicos. Así, en una próstata adenomatosa puede demostrarse un CaP de alto grado mientras que un área sospechosa por el tacto rectal, indurada, puede corresponder a un CaP con un grado de *Gleason* bajo.

Se sabe que el CaP tiene predilección por desarrollarse en la zona periférica (80-85%) siendo menos frecuente en la zona de transición (10-15%) o en la zona central (5-10%). La sensibilidad y especificidad del tacto rectal es de aproximadamente 70-80% y 93,5% respectivamente.

#### **4.3.- ECOGRAFÍA TRANSRECTAL.**

La forma de presentación típica del CaP es la de un área hipoecóica en la zona periférica (31). No obstante se ha demostrado que no hay lesiones patognomónicas, lo cual es sobre todo cierto en aquellos tumores de menor tamaño que son los que actualmente más se diagnostican.

A pesar de ello, y de los trabajos que defienden la resonancia nuclear magnética como posible herramienta de imagen capaz de guiar la biopsia prostática, la ecografía transrectal sigue siendo la técnica de imagen de elección por varias razones; amplia disponibilidad, bajo coste, no precisa de medios de

contraste, bien tolerada y aceptada por el paciente en general, así como una alta reproducibilidad.

En cuanto a los inconvenientes, es una técnica explorador-dependiente, invasiva y con una sensibilidad y especificidad limitadas.

## **5.- MEDICIÓN DE LA GRASA CORPORAL.**

La composición corporal del organismo humano suele simplificarse estableciendo diferentes compartimentos. Si se considera la composición del organismo a nivel molecular se establecerían cuatro compartimentos (agua, lípidos, proteínas y minerales) que se puede simplificar en un modelo de dos compartimentos: masa grasa y masa libre de grasa. El aumento de la masa grasa corporal es la característica que mejor define la obesidad.

Se han empleado múltiples formas de evaluar la composición corporal (32). Desarrollaremos más adelante y más extensamente el índice de masa corporal y la impedanciometría bioeléctrica. Estos métodos son:

*Métodos antropométricos:* existen varias limitaciones para las técnicas clásicas de estimación de composición corporal. En la más común, la medición de los pliegues cutáneos, se puede presentar un panículo adiposo excesivamente grande que no permita coger un pliegue cutáneo entre los brazos de un lipocalibre

o que el peso del paciente sea superior al calibrado por las balanzas de uso clínico habitual.

*Absorciometría con rayos X de doble energía:* es uno de los métodos de referencia y se basa en la diferente atenuación que experimentan dos haces de rayos X de distinta energía al atravesar los diversos tejidos del organismo. Divide al organismo en tres compartimentos: óseo, graso y libre de grasa. Entre sus limitaciones se incluye el ser una técnica que emplea radiación (0,05 mrem-1,5 mrem), que las mediciones se pueden ver alteradas por la presencia de calcificaciones ectópicas o por el grosor del área corporal a estudio además de que es una técnica que requiere personal especializado.

*Tomografía computarizada cuantitativa:* aunque da una información fiable y reproducible, la necesidad de radiólogos expertos y la alta radiación empleada no la hace recomendable de forma habitual.

*Técnicas de dilución:* estiman de forma correcta la distribución del agua corporal a través de la administración de agua deuterada o marcada con un trazador (Bromuro de sodio). No obstante, el proceso de análisis es muy costoso.

*Pletismografía:* es una técnica densitométrica que determina el volumen del individuo midiendo los distintos cambios en la presión que se generan en una cámara cilíndrica cerrada en la que se introduce al sujeto. Tiene como inconveniente principal el coste del equipo.

*Escáner de fotones 3D:* es una técnica novedosa, poco extendida todavía, que puede ser útil para pacientes muy obesos.

*Resonancia magnética con espectroscopia:* gran eficacia y reproducibilidad pero con un alto coste.

*Resonancia magnética cuantitativa:* es una técnica fácil y segura pero nuevamente presenta un alto coste y una escasa difusión.

### **5.1.- ÍNDICE DE MASA CORPORAL O ÍNDICE DE QUETELET.**

El IMC o índice de Quetelet, relaciona el peso con la altura en el cociente:

$$IMC = \frac{Peso(Kg)}{Altura^2(m^2)}$$

Tiene la ventaja de que ambos componentes se pueden medir con gran precisión y facilidad. Generalmente cuando un ser humano aumenta de peso lo hace a base de grasa y masa libre de grasa en proporciones de 75% y 25% respectivamente.

Puede estimarse la grasa corporal de forma aproximada empleando la fórmula:

$$\frac{Grasa(Kg)}{Altura^2(m^2)} = \frac{0,713 \times Peso(Kg)}{Altura^2(m^2)} - 9,74$$

No obstante, algunos autores como Forbes (33) consideran que este índice no es un buen indicador de la distribución de la grasa corporal por el hecho de que a medida que el peso aumenta, la proporción de grasa total contribuye a una mayor proporción de este peso, independientemente de que la relación entre grasa y masa libre de grasa se gane en torno al 75/25.

### ***5.2.- IMPEDANCIOMETRÍA BIOELÉCTRICA.***

El análisis de la impedancia bioeléctrica (IBE) utiliza las propiedades eléctricas del organismo para valorar la composición corporal. Básicamente consiste en aplicar una corriente eléctrica de alta frecuencia, bajo voltaje e intensidad entre dos puntos del organismo y medir la oposición al paso de la misma, circunstancia que está en relación con la composición tisular y que nos permite cuantificar el porcentaje de agua corporal, masa grasa y masa libre de grasa.

Tejidos como la grasa, el hueso o el pulmón ofrecen gran resistencia al paso de la corriente, a diferencia de los tejidos con mayor cantidad de agua y electrolitos, cuya resistencia es menor.

Esta técnica ofrece la ventaja de ser barata, rápida, segura y altamente reproducible y no ser invasiva ni observador dependiente.

Este método puede emplearse técnicamente en todos los sujetos independientemente de la edad, raza o sexo aunque hay una serie de precauciones que han de tenerse en cuenta:

- Pacientes con IMC superior a 34 Kg/m<sup>2</sup>.
- Estados de deshidratación.
- Ingesta de alimentos o líquidos en las horas antes de la prueba.

Con esta técnica puede determinarse el agua corporal total, la grasa corporal total y el tejido libre de grasa e incluso el componente líquido intra y extracelular.



## **6.- INFLUENCIA DEL TEJIDO ADIPOSO EN EL DESARROLLO DE NEOPLASIAS.**

La obesidad es un acúmulo excesivo de tejido adiposo que origina un aumento de peso corporal con respecto a lo que correspondería por edad, sexo y talla. En condiciones normales, el cuerpo humano contiene una cantidad de tejido graso que varía entre un 15-18% en el hombre joven y entre un 20-25% del peso corporal en una mujer adulta.

En EE.UU. la mayor parte de las causas de muerte están relacionadas con la obesidad y es la enfermedad metabólica más frecuente en el mundo occidental. Las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, el cáncer y los accidentes cerebrovasculares están asociados a la obesidad constituyendo, por tanto, la principal causa de muerte evitable.

Pero no sólo es importante la cantidad de tejido adiposo sino también la distribución. Así, una distribución en la parte superior del cuerpo (androide) predispone más a las enfermedades cardio y cerebrovasculares y la distribución en la parte inferior del organismo (ginecoide) a la diabetes (34).

Hay tres vías por las que la obesidad puede influir en el desarrollo de neoplasias (35):

1) Exposición a factores exógenos nocivos para los genes que regulan la proliferación y migración celular.

2) Potenciación de las células tumorales en un ambiente determinado.

3) Disregulación de la apoptosis.

La influencia de la dieta y la obesidad en el desarrollo del CaP empezó a ser manifiesta en estudios como el de Zaridze et al (36), que evidenciaron como, ya en la segunda generación de japoneses que vivían en EE.UU., existían diferencias en cuanto a la incidencia de CaP entre los que seguían una dieta americana frente a aquellos que seguían alimentándose con dieta oriental. De hecho, en varios estudios se sugiere la relación entre un peor pronóstico del CaP y la cantidad de energía en forma de grasas saturadas ingerida (37).

Algunos trabajos proponen que el tejido adiposo puede favorecer el crecimiento del CaP, mediante la formación de precursores de testosterona, alteración de la inmunovigilancia o producción de factores angiogénicos (38). La traducción a nivel molecular, según la literatura (39), de estas tres vías podría corresponder, tal como se expone en la figura 1, a:

- 1) Eje de la insulina e IGF-1.
- 2) Hormonas sexuales.
- 3) Adipokinas.

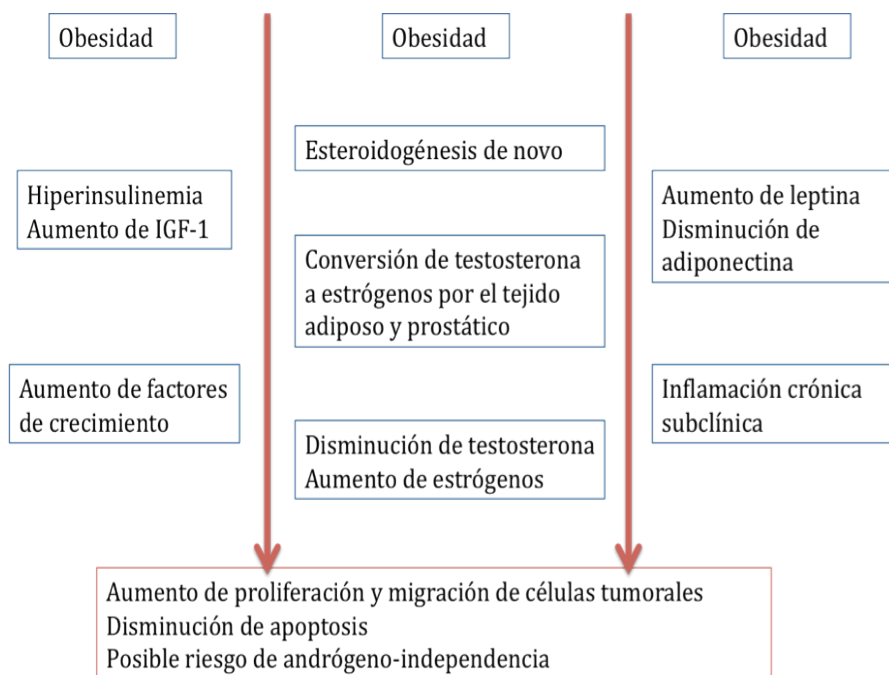


Fig. 1. Mecanismo e implicación de los distintos ejes en el desarrollo de CaP.

De las tres líneas moleculares, en nuestro trabajo nos hemos centrado en las dos primeras, por varios motivos. En primer lugar, tanto el estudio del eje del IGF-1 como el estudio de las hormonas sexuales masculinas, en especial la testosterona, son los que mayor número de referencias bibliográficas presentan en la literatura.

En segundo lugar, todavía existe bastante controversia acerca de la asociación del CaP con las adipocinas y otros marcadores de inflamación crónica.

En tercer lugar, la familiaridad e interés de los urólogos por la relación del CaP con la testosterona motivaron su inclusión en nuestro protocolo de estudio aunque no como objetivo primario.

Finalmente, el estudio de la estructura y mecanismo de acción del IGF-1 han sido ampliamente evaluados en la literatura, tal como se expone en el apartado 6.2. *IGF-1 y CaP* de esta Introducción. El amplio conocimiento de la cascada de reacciones derivadas de la acción de este factor implica una base sólida para su estudio como factor de riesgo.

### **6.1.- DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA CORPORAL Y CaP.**

Tal y como se ha expuesto, la influencia del tejido adiposo sobre el desarrollo de neoplasias parece estar mediada hormonalmente (38). La obesidad ha sido asociada al desarrollo de CaP, aunque con discrepancias en la literatura (40,41).

De la misma forma, el Síndrome metabólico (SM) parece encontrarse asociado a una mayor mortalidad de CaP, pero no a una mayor incidencia del mismo aunque tampoco estos hallazgos son sólidos en la literatura dada la presencia de datos discordantes. En la tabla 1 (42-48) se muestran distintos estudios que han tratado de asociar el SM con el CaP.

Tabla 1. Resumen de evidencia científica de la relación del SM con el CaP.

Autor/año	País	Resumen
Beebe-Dimmer/2007 (42)	EE.UU.	Obesidad abdominal se asocia al CaP en varones afroamericanos.
Beebe-Dimmer/2009 (43)	EE.UU.	SM asociado con el riesgo de CaP en varones afroamericanos.
Laukkanen/2004 (44)	Finlandia	Varones con SM tenían más riesgo de desarrollo de CaP.
Lund Haheim/2006 (45)	Noruega	El SM puede predecir el CaP (asociación entre la resistencia a la insulina y el CaP)
Martin/2009 (46)	Noruega	El SM se asocian con el CaP incidental y de alto grado.
Wallner/2011 (47)	EE.UU.	Leve asociación inversa del SM con el CaP.
Tande/2006 (48)	EE.UU.	Varones con SM tenían menos riesgo de desarrollo de CaP.

No obstante, estudios recientes muestran que no sólo la cantidad de grasa es importante, sino también su distribución. De esta forma, en un estudio casos-contrroles, Nemesure et al (49) observaron como los pacientes con mayor distribución central de la grasa corporal, valorado por el perímetro de la cintura, presentaban un riesgo 1,84 veces mayor de desarrollar CaP. De la misma forma, aquellos con un índice de cadera-cintura situado en el cuartil superior, frente a los del cuartil inferior, presentaban un riesgo de hasta 2,11 veces superior de desarrollar CaP. Con un diseño metodológico similar, por el contrario, Dimitropoulou et al (50) llegaron a conclusiones opuestas, afirmando que una

mayor obesidad abdominal medida por el índice cadera-cintura es un factor protector frente al CaP, especialmente frente al CaP de bajo riesgo (OR: 0.76, IC95: 0.59, 0.97  $p=0,04$ ).

Pero la obesidad y la distribución de la grasa corporal no sólo pueden tener importancia en el diagnóstico del CaP sino también en su evolución. Mucksavage et al (51) observaron como, en pacientes tratados con prostatectomía radical retropúbica, aquellos con mayor cantidad de grasa visceral tenían asociada una mayor probabilidad de recidiva bioquímica (74% vs. 71%,  $p= 0.02$ ). No obstante, en otro trabajo de Lee et al (52) no se comparten estas conclusiones. Sin medir exactamente la cantidad de grasa visceral, no se apreció una relación entre el IMC y el riesgo de recidiva bioquímica.

Por tanto, como puede observarse, existe abundante literatura en torno a la relación de la obesidad y su distribución con el riesgo de CaP y su evolución aunque, lamentablemente, no existe una postura unánime dados los resultados dispares de los distintos trabajos.

### ***6.2.- IGF-1 Y CaP.***

Se sabe que el desarrollo del CaP está en relación con el efecto de la testosterona y la DHT. No obstante, el hecho de que existan CaP con bajos niveles de testosterona y DHT sugiere que otros factores, tales como la insulina y la familia del IGF, podrían estar en relación con el desarrollo de esta neoplasia.

El IGF-1 es una proteína que consta de 70 aminoácidos en una sola cadena con tres puentes disulfuro intramoleculares, siendo su peso molecular de 7.649 daltons.

El principal órgano donde se sintetiza el IGF-1 es el hígado, aunque también se produce a nivel local en la placenta, el corazón, el pulmón, el riñón, el páncreas, el bazo, el intestino delgado, los testículos, los ovarios, el intestino grueso, el cerebro, la médula ósea y la hipófisis o incluso en la próstata. Su producción viene estimulada por la hormona del crecimiento (GH) y es inhibida en casos de desnutrición, síndrome de insensibilidad a la GH, ausencia de receptores de GH, o alteraciones en las rutas de segundo mensajero tales como la del transductor de señales y activador transcripcional 5B (STAT5B). La IGF-1 es la mediadora principal de los efectos de la GH. No obstante, la GH también puede tener efectos no mediados por la IGF-1 sérica por producción local de la misma en la próstata. Así, el eje GH-IGF-1 funcionaría por vía:

- Acción directa de la GH.
- Secreción hepática de IGF-1.
- Producción en el tejido prostático de IGF-1 a través de un estímulo autocrino-paracrino mediado por el PSA y otras proteasas.

Aproximadamente el 98% del IGF-1 se encuentra unido a las proteínas transportadoras de IGF (IGF-BP). Esta familia de proteínas consta de 6 subtipos, de los cuales, el IGF-BP-3 es el más abundante representando el 80%. El IGF-1 se une al IGF-BP-3 en una proporción molar 1:1. Este IGF-BP-3 forma un complejo ternario de 140.000 daltons con el IGF-1 y con una subunidad ácida-lábil. Otras IGF-BP pueden actuar inhibiendo la acción del IGF-1, por ejemplo los subtipos 2 y 5 que se unen al IGF-1 con una mayor afinidad que éste a su receptor. Por lo tanto, si se incrementan los niveles séricos de estas dos IGF-BP disminuye la actividad del IGF-1. Por el contrario, si disminuye la proporción de IGF-BP-3, aumenta la acción del IGF-1.

El IGF-1 puede unirse a dos receptores de la membrana celular; el receptor de IGF-1 (IGF1R), y el receptor de insulina (el IGF-1 activa el receptor insulínico aproximadamente con una potencia 10 veces menor que la propia insulina). El IGF-1 tiene, por tanto, una gran afinidad por su receptor y baja afinidad por el receptor de insulina. De esta forma, su acción principal es mediada por la unión a su receptor específico, el IGF-1R. Éste es un receptor tirosina quinasa que inicia la señalización intracelular, activando la transducción de señal de proteína quinasa B (PKB o Akt), un estimulador del crecimiento y proliferación celular, y un potente inhibidor de la muerte celular programada.



Muchas proteasas que se encuentran elevadas en el CaP como el PSA, la calicreína humana-2, la tripsina o la catepsina D, pueden influir en la disminución de las IGF-BP, aumentando así la unión del IGF-1 a su receptor. Ultraestructuralmente, este receptor es similar al de la insulina existiendo un 50% de homología entre ellos, de forma que la insulina también puede estimularlo, aunque con menor efecto que su ligando natural.

Se han identificado dos rutas de señalización principales. Una es la que activa la proteína Ras, la proteína Raf y la proteína quinasa mitógeno activada (MAPK). La otra incluye la vía del fosfatidilinositol 3 quinasa (PIK3), la PKB, el receptor de mamíferos de la rapamicina (mTOR) o la S6 quinasa (S6K) (Figura 2) (53).

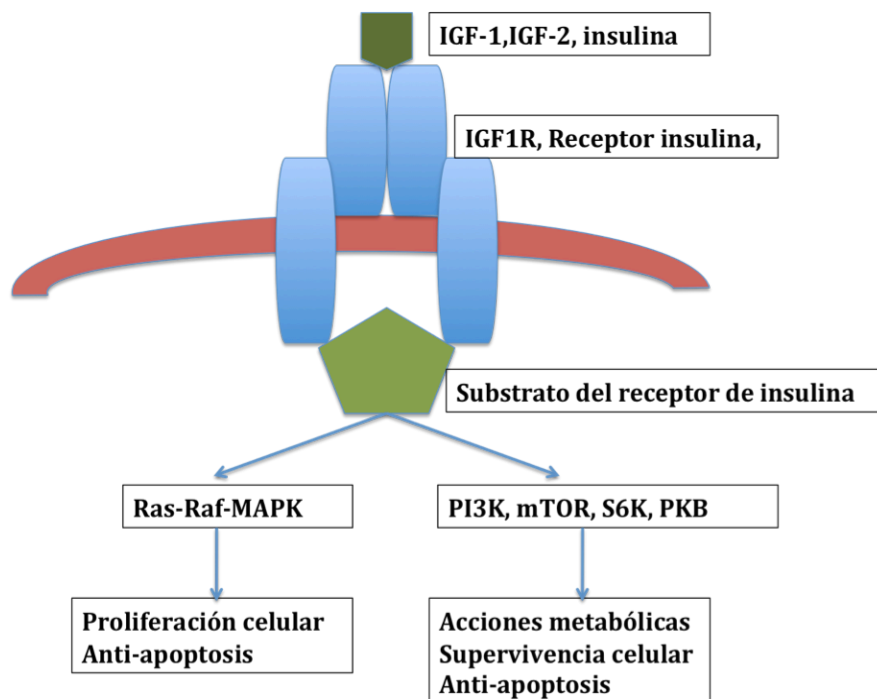


Fig. 2. Mecanismo de acción celular del IGF-1.

Estas acciones pueden estar relacionadas con la transformación maligna celular y por tanto, el sistema del IGF-1 puede estar en relación con la etiología o progresión del CaP ya que pueden promover la supervivencia y multiplicación de células parcialmente transformadas, excluyéndolas del proceso habitual de apoptosis y permitir su transformación maligna (19).

La familia del IGF-1 también parece relacionada con la progresión a CaP andrógeno-independiente. La activación de rutas autocrinas, paracrinas o endocrinas alternativas puede favorecer el escape tumoral al tratamiento con terapia androgénica de deprivación, activando por si mismas al receptor de andrógenos. De hecho, el IGF-1, MAPK y PKB promueven la activación no ligando-dependiente del receptor de andrógenos contribuyendo a la proliferación tumoral en un ambiente de castración hormonal (54).

Por tanto, una gran variedad de efectos celulares pueden derivarse de la acción del IGF-1, incluyendo proliferación celular, migración, diferenciación y supervivencia celular.

La molécula IGF-1 se ha estudiado en profundidad, evidenciando varias isoformas (IGF-1Ea, IGF-1Eb e IGF-1Ec), que difieren en la longitud de su extremo amino-terminal y en la estructura de los péptidos E del extremo carboxi-terminal. Philippou et al (55) estudiaron cuál fue el efecto de cada una de estas isoformas, observando que podían ejercer su acción no sólo a través del receptor de IGF-1

sino también por un receptor híbrido para IGF-1 e insulina, a través del receptor de insulina, del receptor de IGF-II o de forma independiente. La mayoría de estos receptores comparten vías de señalización intracelular tal y como describieron Duan et al (56). La isoforma Ec presentó, además, unas vías de señalización alternativas ya que en este estudio se observó que bloqueando el receptor de IGF-I no se detenía su efecto celular.

## **7.- NECESIDADES ACTUALES EN EL CONOCIMIENTO Y MANEJO DEL CaP.**

Una vez expuestas y justificadas las bases fisiopatológicas de la relación entre los parámetros estudiados en este trabajo y el CaP, se expone cómo estos factores podrían aportar algún conocimiento a ciertas áreas del diagnóstico, tratamiento y evolución del CaP de forma que:

### *En relación al diagnóstico de CaP:*

El diagnóstico en la actualidad del CaP es un diagnóstico basado en los datos del informe anatomopatológico de la biopsia prostática. Dos aspectos que requieren estudio, en nuestra opinión, para mejorar nuestro conocimiento del CaP son:

- El conocimiento de otros factores (además de los expuestos en el apartado de introducción: edad, etnicidad y genética) que puedan asociarse al diagnóstico de CaP.

- La mejoría de la rentabilidad de las biopsias prostáticas de repetición. A pesar de que es una técnica bien tolerada, convendría perfilar mejor el paciente candidato a una biopsia de repetición, tanto por los efectos secundarios de la misma como por el coste económico.

*En relación al tratamiento de CaP.*

Dentro de los tratamientos aceptados por la Asociación Europea de Urología, la prostatectomía radical (abierta, laparoscópica o robótica) es el único tratamiento que ha demostrado beneficio en la supervivencia global y cáncer específica frente el tratamiento conservador. Además, es el tratamiento realizado por el Urólogo y el único que aporta un informe anatomopatológico de la pieza de prostatectomía radical. En este apartado, consideramos importante:

- El conocimiento de la asociación de parámetros preoperatorios (además del PSA, tacto rectal e informe de la biopsia prostática) como el IGF-1 y la distribución de la grasa corporal, con la carga tumoral, los márgenes quirúrgicos positivos o el estadio tumoral, todos ellos definitorios de la agresividad del CaP.

*En relación al seguimiento de CaP.*

En cualquiera de las opciones terapéuticas adoptadas, el seguimiento del paciente afecto de CaP ha de incluir tres esferas, la oncológica, la urinaria y la sexual. El punto más importante radica en la buena indicación del tratamiento y en cuidar los detalles técnicos de cada una de las opciones terapéuticas. En este aspecto del CaP es interesante establecer:

- La existencia de factores que se asocien a mayor riesgo de recidiva bioquímica.
  
- La presencia de parámetros que ayuden a mejorar los resultados funcionales postoperatorios, como la continencia urinaria.



# ***HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS***





A pesar de que hoy en día se considera al CaP como una de las principales enfermedades neoplásicas a las que se enfrenta la población masculina, los factores que determinan el riesgo de padecer CaP no se conocen claramente. Sólo la edad, la herencia y la etnicidad se consideran factores asociados a un mayor riesgo de padecer CaP. La influencia de los factores exógenos en la incidencia del CaP puede explicar las diferencias del CaP clínico entre EE.UU. y Europa Occidental frente a países del sudeste Asiático.

La obesidad central, al igual que se ha demostrado en otros tipos de cáncer como el colorrectal, podría actuar como factor promotor en el CaP. Las diferencias en la cantidad y distribución de la grasa corporal pueden condicionar un ambiente hormonal propicio para el desarrollo del CaP. De hecho, a nivel bioquímico, en pacientes obesos existe un aumento de la insulinemia, del índice de resistencia a la insulina y de la IGF-1. Por tanto, el estudio de estos factores también puede ser útil no sólo para el diagnóstico inicial sino también para el pronóstico de los pacientes tras someterse a un tratamiento radical de su CaP.

Así, parece lógico pensar que aquellos pacientes con un mayor porcentaje de grasa corporal, presentarán mayor riesgo de ser diagnosticados de CaP cuando se realiza una biopsia de próstata.

## **1.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

El CaP se caracteriza por ser una neoplasia de alta prevalencia, largo periodo de latencia, con marcadores séricos tumorales bien establecidos como el PSA y con la existencia de lesiones precursoras. Todo ello la hacen apta para aplicar medidas preventivas sobre el estilo de vida. Por ello, el estudio de factores exógenos tales como la alimentación y la obesidad, es un campo en constante estudio.

En los pacientes obesos se produce un aumento de estrógenos por aromatización periférica de andrógenos, un aumento de mediadores de inflamación y aparición de resistencia a la insulina con hiperinsulinemia y aumento del IGF1. El papel del IGF1 como factor de riesgo para el diagnóstico de CaP, así como su relación con el CaP de alto grado presenta resultados contradictorios en la literatura (57,58).

Diferentes estudios asocian la obesidad con el riesgo de cáncer de próstata e incluso con el riesgo de muerte por cáncer o su asociación con cáncer de alto riesgo, la mayoría de ellos basados en la medición del IMC (59,60). No obstante, el IMC presenta una serie de limitaciones como medida de composición corporal, existiendo otras técnicas igual de inocuas, sencillas y económicas, pero más exactas en la medición, como la IBE (32).

El conocer la relación obesidad-IGF-1-CaP puede suponer la aplicación de una serie de medidas preventivas básicas y sencillas que disminuyan el riesgo de CaP en la población masculina. Por ello, la determinación de IGF-1 y la distribución de la grasa corporal, medida mediante el empleo de la impedanciometría bioeléctrica, en pacientes que van a ser sometidos a biopsia de próstata según las indicaciones establecidas por la Asociación Europea de Urología puede ser de utilidad para seleccionar pacientes con un mayor riesgo de diagnóstico de CaP en la biopsia.

## 2.- HIPÓTESIS DE TRABAJO.

Planteamos por tanto la siguiente hipótesis de trabajo:

1. *Hipótesis nula:* El aumento de IGF-1 y la distribución de la grasa corporal, medida mediante el empleo de la impedanciometría bioeléctrica, no son factores de riesgo asociados al diagnóstico de cáncer de próstata en pacientes sometidos a biopsia prostática.
2. *Hipótesis alternativa:* El aumento de IGF-1 y la distribución de la grasa corporal, medida mediante el empleo de la impedanciometría bioeléctrica, son factores de riesgo asociados al diagnóstico de cáncer de próstata en pacientes sometidos a biopsia prostática.

### **3.- OBJETIVOS.**

*Objetivo primario:*

- 1) Determinar el valor pronóstico independiente del IGF-1 y de la distribución de la grasa corporal, medida mediante el empleo de la impedanciometría bioeléctrica, como factores de riesgo asociados al diagnóstico de CaP en pacientes sometidos a biopsia prostática.

*Objetivos secundarios:*

- 2) Evaluar la asociación entre los valores de IGF-1 y la distribución de la grasa corporal, mediante el empleo de la impedanciometría bioeléctrica, con el diagnóstico de cáncer de próstata de alto riesgo en la biopsia y en la pieza de PRL.
- 3) Estudiar las diferencias en el patrón de distribución de la grasa corporal, medida por impedanciometría bioeléctrica y del IGF-1 en función de los valores del PSA (Grupo I: 4-10 ng/mL, Grupo II: 10-20 ng/mL, Grupo III: >20 ng/mL).
- 4) Analizar la asociación entre los valores de IGF-1 y la distribución de la grasa corporal, medida mediante el empleo de la impedanciometría

bioeléctrica, con el hallazgo de lesiones tipo PIN o ASAP en la biopsia prostática.

5) Establecer si la determinación de grasa de órganos internos, medida por impedanciometría bioeléctrica y el IGF-1, como herramientas asociadas al PSA, son útiles para aumentar la especificidad de las biopsias de repetición a fin de disminuir el número de biopsias innecesarias.

6) Analizar la relación entre las características tumorales derivadas del análisis de la pieza de prostatectomía radical y la distribución de la grasa corporal, medida por impedanciometría bioeléctrica, y el IGF-1.

7) Analizar el papel de la distribución de grasa corporal, medida por impedanciometría bioeléctrica, y del IGF-1 como factores pronósticos independientes de recidiva bioquímica en pacientes diagnosticados de CaP y tratados con intención curativa mediante radioterapia externa o prostatectomía radical.

8) Establecer el valor de la distribución de la grasa corporal medida por impedanciometría bioeléctrica como factor predictor de incontinencia urinaria en pacientes sometidos a prostatectomía radical laparoscópica al año de seguimiento.



# ***MATERIAL Y MÉTODOS***





## **1.- SELECCIÓN DE LA MUESTRA.**

Se seleccionaron 323 pacientes del departamento de salud número 7 de la Comunidad Valenciana, correspondientes al área del Hospital Universitario y Politécnico La Fe que, tras ser evaluados, y cumpliendo criterios, se les indicó la realización de una biopsia prostática. El período de inclusión comprendió desde Enero de 2009 hasta Diciembre de 2011, cerrándose el seguimiento en Diciembre de 2012.

### **1.1.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

- PSA  $\geq 4$  ng/mL en dos determinaciones consecutivas y/o tacto rectal patológico sugestivo de CaP a la exploración física.
- Informe anatomopatológico de la biopsia de próstata positivo o negativo para la presencia de CaP.
- Estudio endocrinológico completo de composición corporal.
- Analítica de sangre con perfil hormonal completo.

### **1.2.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

- Pacientes con tumores prostáticos con variantes histológicas no productoras de PSA.
- Pacientes sometidos a biopsias de próstata de control con CaP ya conocido.
- Pacientes que no hubieran cumplimentado alguno de los criterios de inclusión.

De los 323 pacientes seleccionados se excluyeron 23 por distintos criterios, 12 (52%) por presentar CaP ya conocido en el contexto de vigilancia activa, 4 (17%) con tumores prostáticos con variantes histológicas no productoras de PSA y 7 (31%) por no haber cumplido alguno de los criterios de inclusión.

## **2.- VARIABLES ANALIZADAS.**

Las variables a estudio en este trabajo se dividieron en cinco grupos: clínicas, antropométricas, anatomopatológicas de la biopsia, anatomopatológicas de la pieza quirúrgica y de seguimiento, categorizadas como se muestra en las tablas 2-7.

Tabla 2. Descripción de las variables clínicas y su categorización.

Variable	Categoría
Edad	Valor en años
Tacto rectal	0: no sospechoso 1: sospechoso
Número de biopsia	1: primera biopsia 2: segunda biopsia 3: tercera biopsia
Diabetes <i>mellitus</i> (DM)	0: no 1: sí
Dislipemia (Colesterol total mayor de 200 mg/dL o triglicéridos (TG) mayores de 150 mg/dL o ambos)	0: no 1: sí
Hipertensión (HTA) (T.A. > 140/90 mmHg)	0: no 1: sí
Síndrome metabólico (SM) según criterios de la American Heart Association 2005:  1. Obesidad abdominal: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hombres:&gt;102 cm.</li> <li>• Mujeres:&gt;88 cm.</li> </ul> 2. Triglicéridos* <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hombres: ≥150 mg/dL</li> <li>• Mujeres: ≥150 mg/dL</li> </ul> 3. cHDL* <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hombres: &lt;40 mg/dL</li> <li>• Mujeres: &lt;50 mg/dL</li> </ul> 4. Presión arterial* <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hombres: ≥130/ ≥85 mmHg</li> <li>• Mujeres: ≥130/ ≥85 mmHg</li> </ul> 5. Nivel de glucosa en ayunas* <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hombres: ≥100 mg/dL</li> <li>• Mujeres: ≥100 mg/dL</li> </ul> *o tratamiento farmacológico.	0: no 1: sí

Tabla 3. Descripción de las variables antropométricas y su categorización.

Variable	Categoría
Peso	Valor en Kg
Altura	Valor en cm
IMC	Valor en Kg/m <sup>2</sup>
IMC categorizado	0: Normopeso (IMC <25) 1: Sobrepeso (IMC ≥25 y <30) 2: Obesidad (IMC ≥30)
Perímetro de cintura	Valor en cm
Perímetro de cintura categorizado	0: menor de 102 cm 1: mayor de 102 cm
Cantidad de grasa corporal total	Valor en Kg
Porcentaje de grasa corporal total	Valor en %
Porcentaje de grasa corporal central	Valor en %
Porcentaje de grasa corporal central categorizado	0: menor de 24,3% 1: Normal 24,3-39,5% 2: Alto mayor de 39,6%
Grasa corporal en órganos internos (GOI)	Valor en Kg
GOI categorizado	0: Normal(1-12,5) 1: Algo excesiva (12,6-17,5) 2: Excesiva(≥ 17,6)

Tabla 4. Descripción de las variables anatomopatológicas de la biopsia de próstata y su categorización.

Variable	Categoría
Cáncer	0: no 1: sí
<i>Gleason</i>	Valor absoluto
<i>Gleason</i> primario	Valor absoluto
<i>Gleason</i> secundario	Valor absoluto
Presencia de PIN	0: no 1: sí
Presencia de ASAP	0: no 1: sí
Número de cilindros afectados	Valor absoluto
Carga tumoral	Valor en %

Tabla 5. Descripción de las variables analíticas y su categorización.

Variable	Categoría
Colesterol	Valor en mg/dL
Triglicéridos	Valor en mg/dL
Glucemia	Valor en mg/dL
Insulinemia	Valor en mcU/mL
IGF-1	Valor en ng/mL
IGF-1 categorizado	0: 0-25% 1: 25-50% 2: 50-75% 3: 75-100%
Testosterona	Valor en ng/mL
PSA	Valor en ng/mL
Porcentaje de PSA libre	Valor en %

Tabla 6. Descripción y categorización de las variables anatomopatológicas de la pieza de PRL.

Variable	Categoría
Cáncer	0: no 1: sí
<i>Gleason</i>	Valor absoluto
<i>Gleason</i> categorizado	0: <i>Gleason</i> 6 o 7 (3+4). 1: <i>Gleason</i> 7 (4+3) o superiores.
<i>Gleason</i> primario	Valor absoluto
<i>Gleason</i> secundario	Valor absoluto
Invasión perineural	0: no 1: sí
Márgenes positivos	0: no 1: sí
Ganglios positivos	0: no 1: sí
Carga tumoral	Valor en %

Tabla 7. Descripción de las variables de seguimiento y su categorización.

Variable	Categoría
Incontinencia al año	0: no 1: sí
PSA al mes de la cirugía	Valor en ng/mL
PSA al año	Valor en ng/mL

### 3.- *MÉTODOS.*

#### 3.1.- *DETERMINACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA CORPORAL.*

Cuando se trata de medir la composición del cuerpo humano existen cinco niveles, cada uno de ellos organizado de forma distinta: atómico, molecular, celular, órganos y tejidos y, por último, el nivel del cuerpo entero. Existen varios modelos de compartimentación según el nivel que queramos estudiar, siendo dos los más empleados, el de dos compartimentos y el de cuatro. El de dos compartimentos distribuye la composición corporal en tejido graso y tejido no graso. Este modelo asume una proporción constante del tejido no graso en cuanto a agua, minerales y proteínas y es un modelo muy válido en el estudio de la composición corporal de los adultos (61). Sin embargo, si las condiciones o circunstancias del paciente no permiten asumir esta proporción, el modelo no sería útil, tal y como ocurre en pacientes embarazadas, niños, ancianos, pubertad,



enfermedad debilitante o pérdidas rápidas de peso en pacientes obesos. En estos casos, se debería aplicar un modelo de cuatro compartimentos (peso corporal, volumen corporal, cantidad de agua corporal total y masa mineral ósea).

Por las características de nuestro estudio y dado que ninguno de nuestros pacientes cumplía estos criterios de exclusión, se decidió optar por un método de dos compartimentos que, además, aporta ciertas ventajas como ser más sencillo y de aplicación más generalizada, lo que permite comparar nuestros resultados con los publicados en la literatura. De las técnicas empleadas habitualmente, es la IBE en la que menos se alteran los resultados ante cambios bruscos de peso tal y como se demostró, en un estudio prospectivo (62), en el que se comparó, en 152 pacientes sometidos a un programa de pérdida de peso, la absorciometría con energía dual de rayos X, la IBE y las medidas antropométricas, observando que la única que mantenía la correlación era la IBE.

Un método alternativo y validado que podría haber sido empleado para medir la distribución de la grasa corporal, tanto la central como la total o la grasa en órganos internos, es la RNM. Sin embargo, a igualdad de rendimiento diagnóstico, la IBE presenta una serie de ventajas frente a la RNM, fundamentalmente el menor coste y, en nuestro caso, la mejor disponibilidad y accesibilidad. Son escasas las referencias en la literatura que comparan ambas técnicas, y entre ellas destaca el trabajo prospectivo de Browning et al (63), que al comparar la distribución de grasa corporal entre la RNM y la IBE, utilizando el mismo impedanciómetro que el empleado en nuestro trabajo, constatan como el

sistema de IBE tenía muy buena correlación en cuanto a la detección del agua corporal, el porcentaje de grasa en el tronco, el nivel de grasa visceral así como la cantidad total de tejido adiposo abdominal ( $r=0,94$ ). Además, se ha demostrado que esta técnica tiene una buena correlación con los métodos clásicos para el estudio de la composición corporal como son las técnicas isotópicas (64).

Con estas referencias, consideramos que el empleo de la IBE mediante el sistema Abdominal Fat Analyser AB-140 TANITA® GMON software era apto, sencillo y económico para los objetivos que habíamos planteado en nuestro estudio.

La determinación de la distribución de la grasa corporal se llevó a cabo en las consultas externas de Endocrinología del Hospital La Fe de Valencia. Todos los estudios fueron realizados por la misma Endocrinóloga (R.C.). El estudio se realizó mediante IBE utilizando el Abdominal Fat Analyser AB-140 TANITA® GMON software.

Siguiendo las recomendaciones de la literatura (65), la temperatura ambiental en el momento de la medición osciló entre 20 y 35°C. Se restringió el uso de diuréticos una semana antes de la prueba así como el consumo de alcohol al menos dos días antes. Así mismo, se prohibió la realización de ejercicio físico 12 horas antes y la ingesta de comida o líquidos desde cuatro horas antes. Todos los pacientes orinaron de forma previa a la prueba.

Para la estandarización de la técnica de IBE se siguieron las normas de la Sociedad Internacional para el Avance de la Cineantropometría (ISAK) (66) de forma que en primer lugar se establecieron las medidas antropométricas básicas:

- Peso (Kg).
  
- Altura (m).
  
- Índice de masa corporal o IMC ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ).
  
- Índice cintura-cadera.

El IMC se categorizó siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (67) en:

- Normopeso ( $\text{IMC} < 25$ ).
  
- Sobrepeso ( $\text{IMC} \geq 25$  y  $< 30$ ).
  
- Obesidad ( $\text{IMC} \geq 30$ ).

Para la realización de la IBE se colocó al paciente en decúbito supino con las manos en el pecho en una camilla de exploración donde se acopló el Abdominal Fat Analyser AB-140 TANITA®. El impedanciómetro se centró sobre el ombligo sin ropa

ni ningún otro elemento 10 cm por arriba y por abajo tal y como se representa en la figura 3.

En un primer paso se determinó nuevamente el perímetro de la cintura. Posteriormente sobre la zona del ombligo se colocaron los electrodos de detección. A continuación se midió la cantidad de grasa corporal total, porcentaje de grasa corporal total, porcentaje de grasa corporal central y grasa corporal en órganos internos.

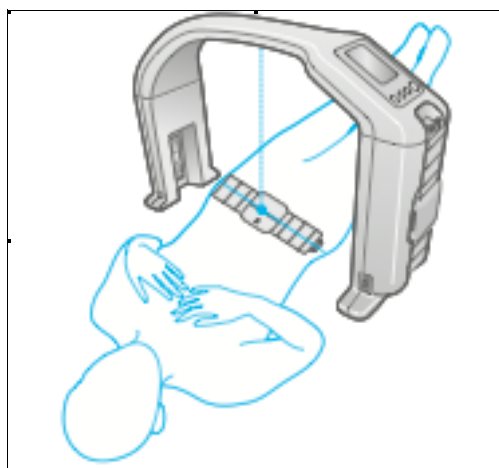


Fig. 3. Abdominal Fat Analyser AB-140 TANITA®. Imagen extraída de Abdominal Fat Analyser AB-140 Instruction Manual ViScan.

### ***3.2.- OBTENCIÓN DEL PERFIL SÉRICO HORMONAL.***

La extracción de la muestra se realizó en el área de extracciones del Hospital La Fe de Valencia y el procesamiento y análisis de la misma en el Servicio de Análisis Clínicos de dicho hospital.

Las muestras de análisis sanguíneo se obtuvieron mediante punción venosa entre las 08:00 y las 10:00 a.m. con el paciente en ayunas desde las 00:00 a.m.

Se realizó una extracción analítica según técnica habitual empleando en la mayoría de los casos agujas de 20G con tubos de recipiente preparados en vacío.

Se determinaron los niveles séricos de glucemia, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, colesterol VLDL, triglicéridos, PSA y coagulación.

El IGF-1, testosterona e insulinemia fueron analizados mediante la técnica de radioinmunoanálisis (RIA).

### ***3.3.- DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA DE BIOPSIA PROSTÁTICA.***

La biopsia prostática se realizó, en todos los pacientes, como un procedimiento ambulatorio, previa preparación intestinal mediante la administración de un Enema Cassen® de 250 mL la noche anterior y la misma mañana de la realización de la biopsia. La técnica se realizó siempre con un ayuno mínimo de 8 horas.

El paciente fue preparado en una sala contigua donde se canalizó una vía periférica y se administró una premedicación con profilaxis antibiótica (tobramicina 100 mg) y medicación analgésica (hidrocloruro de petidina 50

mg/mL). Una vez administrado el tratamiento, el paciente pasó a la sala de biopsias.

La técnica se realizó bajo monitorización de saturación de oxígeno, tensión arterial y frecuencia cardíaca. El ecógrafo empleado fue el BK medical profocus 2202 Ultraview IQPAC software. Para la ecografía transrectal se empleó la sonda 8808 5-10 mhz con una aguja de biopsia Bard maxcore de 18G de 20 cm. En todos los casos se procedió a la aplicación de anestesia local mediante lidocaína 1% 10 mL periprostática. La biopsia se inició con la realización de una ecografía transrectal con aplicación de la modalidad doppler, con el objetivo de detectar lesiones sospechosas o hipervascularizadas. Si éstas fueron detectadas se biopsiaron en primer lugar y se almacenaron por separado.

El esquema de biopsia empleado en este estudio se realizó siguiendo el modelo de anatomía prostática publicado por McNeal tal como se muestra en la figura 4 (68):

*a) Primera biopsia (10 cilindros):*

Zona periférica (ZP) derecha e izquierda: Craneal, medial y apical.

Cuernos laterales derecho e izquierdo: Craneal y apical.

*b) Segunda biopsia (14 cilindros):*

Al esquema de la primera biopsia se añadieron la zona de transición (ZT) derecha e izquierda: Craneal y apical.

*c) Tercera biopsia (18 cilindros):*

Al esquema de la segunda biopsia se añadieron la zona de transición derecha e izquierda en localización medial y el estroma fibromuscular anterior (ZA) derecha e izquierda.

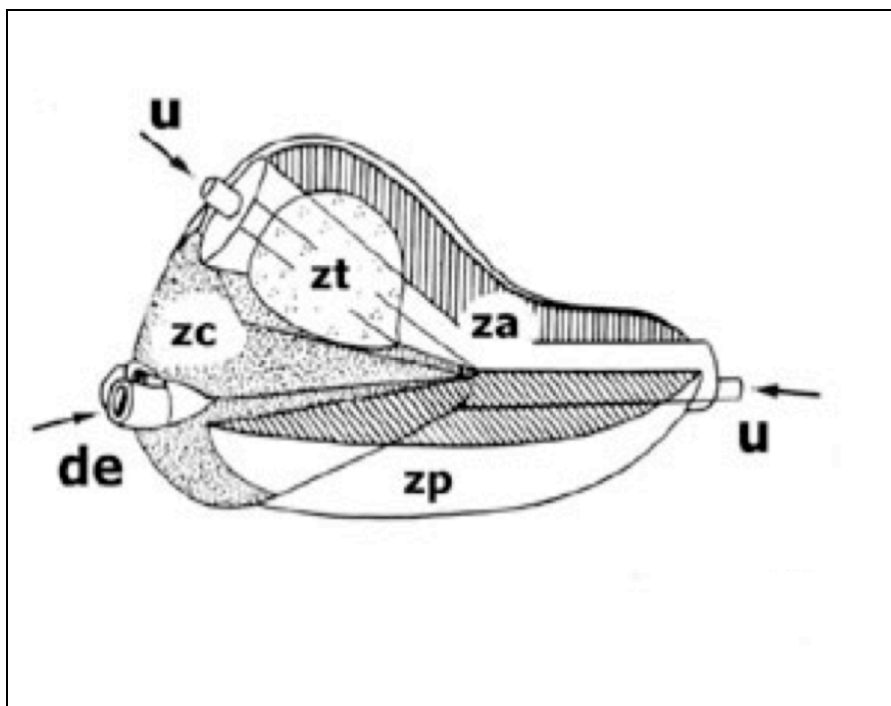


Fig. 4. Anatomía de la glándula prostática según el modelo de McNeal. De: deferentes, u: uretra, za: zona anterior, zc: zona central, zp: zona periférica, zt: zona

de transición. Imagen extraída de Mcneal, J. E. Anatomy of the prostate and morphogenesis of BPH (68).

Una vez realizada la biopsia el paciente permaneció en la sala de preparación durante 30 minutos y tras haber tolerado una ingesta por vía oral y haber realizado una micción fue dado de alta con profilaxis antibiótica vía oral (ciprofloxacino 500 mg cada 12 horas) durante tres días.

#### ***3.4.- ANÁLISIS ANATOMOPATOLÓGICO DE LA MUESTRA DE BIOPSIA PROSTÁTICA.***

El procesamiento y análisis anatomopatológico de las muestras se llevó a cabo en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital La Fe de Valencia.

Las muestras obtenidas se remitieron en recipientes separados y etiquetados indicando la localización anatómica de la glándula de donde se habían extraído. Si la muestra fue obtenida de un área sospechosa se etiquetó como “área sospechosa”. Las muestras fueron fijadas en formol y cada cilindro se incluyó en bloques separados y se analizaron al menos cuatro cortes de cada uno de ellos (69,70).

Todas las muestras fueron analizadas por el mismo patólogo subespecializado en Urología (J.V.S.).



El sistema empleado para la gradación histológica del CaP fue el grado de *Gleason* representado en la figura 5. Este grado corresponde a la suma de dos patrones arquitecturales que, según las recomendaciones actuales, deben corresponder, además del patrón más frecuente, al patrón de peor grado aunque represente menos de un 5% de la muestra. Así la puntuación se estableció por la suma del patrón más frecuente y el más agresivo o de peor pronóstico (71).

El grado de *Gleason* se expresó como un valor absoluto y entre paréntesis la suma de los patrones tumorales. Al evaluarse el grado de *Gleason* como una puntuación de 1 a 5, los valores totales de la suma de patrones variaron entre 2 y 10. Tal y como se ha comprobado en estudios de correlación con las piezas de prostatectomía radical (72) y según la recomendación de diversos autores (73) los patrones bajos (de 2 a 4), corresponden la mayoría a infravaloraciones y se recomienda no indicarlos en los informes de biopsia prostática por aguja por lo que no aparecieron en nuestra serie.



Fig. 5. Gradación del sistema de *Gleason*. Extraído de *Gleason D.F. Histologic Grading of prostate cancer: A perspective.* (74)

Otras variables recogidas en el estudio anatomopatológico fueron la localización del tumor, el porcentaje de volumen tumoral dentro de cada cilindro y respecto al global, el número de cilindros positivos, el tipo de tumor y la presencia de invasión vasculonerviosa.

### **3.5.- CLASIFICACIÓN EN GRUPOS DE RIESGO SEGÚN EL INFORME ANATOMOPATOLÓGICO DE LA BIOPSIA DE PRÓSTATA.**

Los pacientes incluidos en el estudio fueron clasificados en grupos pronósticos de riesgo siguiendo los criterios de *D'Amico*, que establece 3 grupos (*bajo, intermedio y alto riesgo*) en función del valor del PSA, el estadio clínico y el grado de *Gleason* de la biopsia.

- Se consideraron pacientes de *Bajo riesgo* a aquellos con un PSA  $\leq$  10 ng/mL, un grado de *Gleason*  $\leq$  6 y estadio clínico  $\leq$  T2a donde la probabilidad de estar libre de enfermedad a 10 años es de un 83%. Dentro de este grupo se consideró como pacientes de muy bajo riesgo a aquellos con menos de 3 cilindros positivos, ningún cilindro afecto en más del 50% y un PSA densidad menor de 0,15 ng/mL/g.

- Pacientes de *Riesgo intermedio*, aquellos con PSA 10-20 ng/mL, o grado de *Gleason* = 7 (3+4 o 4+3), o estadio clínico T2b, en los que la probabilidad de estar libre de enfermedad a 10 años se sitúa en torno al 46%.

- Pacientes de *Alto riesgo* a aquellos con PSA >20 ng/mL, o grado de *Gleason*  $\geq$  8 o un estadio clínico  $\geq$  T2c. Es el grupo de peor pronóstico, con una probabilidad de estar libre de enfermedad a los 10 años del 29% (75).

### **3.6.- MODALIDADES DE TRATAMIENTO CON INTENCIÓN CURATIVA.**

Las opciones de tratamiento que se ofrecieron a los pacientes dependieron del grupo de riesgo en el que fueron clasificados, de acuerdo a los criterios descritos en el apartado anterior.

### *Bajo riesgo*

A los pacientes de muy bajo riesgo con esperanza de vida mayor de 10 años se les ofertó la inclusión en un protocolo de vigilancia activa, que incluye biopsias de repetición al año, 4 y 7 años y tratamiento activo ante progresión tumoral.

En el resto de pacientes de bajo riesgo con esperanza de vida mayor de 10 años se les ofreció tratamiento curativo con PRL, radioterapia externa o braquiterapia intersticial de baja tasa.

Si la esperanza de vida era menor de 10 años, no se ofertó tratamiento con intención curativa y se mantuvo una actitud expectante, esperando a la aparición de progresión o síntomas, momento en el que se instaura un tratamiento paliativo de los síntomas o complicaciones.

### *Riesgo intermedio*

En pacientes con expectativa de vida mayor de 10 años se ofreció PRL más linfadenectomía o radioterapia externa con hormonoterapia neo y adyuvante 6 meses o braquiterapia intersticial de baja tasa con hormonoterapia neo y adyuvante durante 6 meses.

En pacientes con esperanza de vida menor de 10 años, a las opciones anteriores se añadió la actitud expectante.

*Alto riesgo*

A estos pacientes se les ofreció PRL más linfadenectomía o radioterapia externa con hormonoterapia neo y adyuvante durante 2-3 años con o sin sobreimpresión con braquiterapia intersticial de alta tasa.

**3.7.- ANÁLISIS ANATOMOPATOLÓGICO DE LA PIEZA DE PRL.**

En los pacientes sometidos a PRL se realizó un análisis completo del espécimen de prostatectomía. El método de análisis consistió en teñir la superficie con tinta china y posteriormente incluir la pieza 25 minutos en líquido de *Bouin* que fija la tinta china. A continuación se fijó la pieza en formol al 10%. Se realizaron cortes cada 3 mm de un espesor de 4 micras. Se analizaron por separado las vesículas seminales y el ápex.

El informe anatomopatológico incluyó el tipo de tumor, la localización, el grado de *Gleason*, el porcentaje de carga tumoral, los márgenes quirúrgicos, la presencia de invasión linfovascular, la afectación de vesículas seminales, la presencia o no de adenopatías afectas y el estadio TNM según la clasificación de 2010 de la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* que se recoge en la tabla 8 (76):

Tabla 8. TNM CaP versión 2010 de la AJCC.

**Tumor primario**

<b>pT2</b>	<b>Tumor confinado a la próstata</b>
pT2a	El tumor afecta a la mitad de un lóbulo o menos
pT2b	El tumor afecta a más de la mitad de un lóbulo pero no a los dos
pT2c	El tumor afecta a los dos lóbulos
<b>pT3</b>	<b>El tumor se extiende a través de la cápsula prostática</b>
pT3a	Extensión extracapsular (uni o bilateral) o afectación microscópica del cuello vesical.
pT3b	El tumor invade una o ambas vesículas seminales
<b>pT4</b>	<b>El tumor está fijo o invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: esfínter externo, recto, músculos elevadores o pared de la pelvis</b>

**Ganglios linfáticos regionales**

Nx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	Ausencia de metástasis ganglionares regionales.
N1	Metástasis ganglionares regionales

**Metástasis a distancia**

<b>Mx</b>	No se pueden evaluar metástasis a distancia
<b>M0</b>	Ausencia de metástasis a distancia
<b>M1</b>	Metástasis a distancia
M1a	Ganglios linfáticos no regionales
M1b	Huesos
M1c	Otro focos con o sin afectación ósea

***3.8.- CLASIFICACIÓN EN GRUPOS DE RIESGO DE RECIDIVA BIOQUÍMICA EN FUNCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS DE LA PIEZA DE PRL.***

Además de los parámetros clínicos recogidos con la información de la biopsia, el análisis anatomopatológico de la pieza de prostatectomía radical permite obtener información pronóstica más precisa para clasificar el riesgo que tiene el paciente de progresión o recidiva bioquímica tras cirugía. En este trabajo se han seguido las recomendaciones de la literatura (77). Por ello se clasificaron a los pacientes como CaP de bajo o alto riesgo de recidiva bioquímica según los siguientes parámetros:

- Grado de *Gleason*: los grados mayores o iguales a 7 (4+3) fueron clasificados como de alto riesgo de recidiva.
  
- Porcentaje de afectación tumoral glandular: si era mayor de un 5% se consideró como un cáncer clínicamente significativo.
  
- Estadio patológico: los tumores con estadio superiores a pT3a fueron clasificados como de alto riesgo de recidiva (78).
  
- Márgenes quirúrgicos afectos: si están afectados, la probabilidad de recurrencia es entre dos y cuatro veces mayor por cada año de seguimiento (77). Se definió como alto riesgo la presencia de márgenes quirúrgicos positivos.
  
- Invasión linfovascular: la presencia de invasión linfovascular se clasificó como mayor riesgo de recidiva bioquímica (79).
  
- Extensión linfática: La presencia de adenopatías positivas en la linfadenectomía se estableció como criterio de riesgo para recidiva bioquímica.



### ***3.9.- PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO.***

La revisión clínica de los pacientes después de la biopsia de próstata se realizó en la consulta externa, un mes después, para evaluar los resultados de la misma. A aquellos pacientes con biopsia positiva para CaP se les ofreció tratamiento en función de las características tumorales tal y como se ha expuesto anteriormente.

Los pacientes a los que se les realizó PRL acudieron a revisión a los 7-10 días a la consulta externa para la retirada de la sonda vesical, y al mes con un PSA para evaluar el resultado anatomopatológico y la necesidad de tratamiento adyuvante. El régimen de visitas durante el primer año fue a los 3, 6 y 12 meses de la cirugía. En todas las visitas se evaluó el PSA, la continencia urinaria y la función eréctil.

Los pacientes a los que se les practicó RT, fueron evaluados al mes y posteriormente a los 3, 6 y 12 meses. En todas las visitas se evaluó el PSA, la continencia y la función eréctil así como la toxicidad de la RT sobre el aparato genitourinario y digestivo.

### ***3.10.- DEFINICIÓN DE RECIDIVA BIOQUÍMICA TUMORAL.***

Los criterios de recidiva bioquímica tumoral utilizados se aplicaron a aquellos pacientes que recibieron un tratamiento radical (PRL, radioterapia externa o

braquiterapia intersticial de baja tasa). Se emplearon los definidos por las Guías clínicas de la Asociación Europea de Urología (80).

En los pacientes sometidos a prostatectomía radical, se consideró recidiva bioquímica dos valores consecutivos de PSA por encima de 0,2 ng/mL separados en tres meses.

En los pacientes tratados con radioterapia externa o braquiterapia intersticial de baja tasa, se emplearon los criterios de la American Society for Radiation Oncology (ASTRO 2006) que considera recidiva bioquímica, la elevación del PSA en 2 ng/mL por encima del valor nadir en, al menos, dos determinaciones.

La progresión bioquímica puede ser la manifestación de una recidiva local o de una enfermedad metastásica, que tienen distinto enfoque terapéutico, por lo que es fundamental establecer criterios que permitan definir el patrón de recidiva. Así, se consideró que si el aumento del PSA ocurrió más allá del año de seguimiento, con un tiempo de duplicación del PSA de más de 11 meses, una velocidad de PSA menor de 0,75 ng/mL/año, en un paciente con un *Gleason*  $\leq 6$  y un estadio  $\leq$  pT3a al diagnóstico, se interpretó como una recidiva local. Por el contrario, si el aumento de PSA ocurrió en menos de un año, el tiempo de duplicación del PSA de menos de 4-6 meses, la velocidad de PSA  $> 0,75$  ng/mL/año, en un paciente con un *Gleason*  $\geq 8$  o un estadio  $\geq$  pT3b o pN1 al diagnóstico, la recidiva se consideró a distancia y se solicitaron las pruebas de imagen necesarias para su confirmación.

### **3.11.- CRITERIOS DE DEFINICIÓN DE CONTINENCIA.**

Se definió como continente a aquel paciente que al año de la cirugía presentaba continencia completa o mínimos escapes que no condicionaban el uso de absorbentes.

## **4.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Para facilitar el correcto análisis de los datos, éstos se introdujeron en una base de datos estructurada y codificada de acuerdo con las variables consideradas para el análisis. Para el cálculo del tamaño muestral se empleó el programa estadístico G-Stat 2.0 y para el análisis estadístico el programa SPSS versión 20 para Windows de IBM.

El estudio estadístico se realizó en dos fases, una primera parte descriptiva y una segunda comparativa o inferencial. Todas las pruebas estadísticas se realizaron con una significación estadística del 0,05 y las estimaciones con un intervalo de confianza del 95%.

### **4.1.- CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.**

Para el cálculo previo del tamaño muestral se asumió un error alfa de 0,05 y un error beta de 0,2 para un contraste bilateral. Teniendo en cuenta un porcentaje

de pérdida de pacientes de un 10%, el tamaño muestral calculado necesario para apreciar diferencias estadísticamente significativas, si éstas existieran, fue de 277.

#### **4.2.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.**

En este apartado se incluyó el cálculo de los distintos elementos estadísticos de distribución (media, mediana, intervalo de confianza, desviación típica y distribución por frecuencia) mediante las fórmulas habituales aplicadas por el programa estadístico.

#### **4.3.- ESTADÍSTICA COMPARATIVA.**

Se utilizaron los siguientes métodos univariantes y multivariantes para analizar las diferencias entre los grupos de las distintas variables clínicas, antropométricas o anatomopatológicas (de la biopsia y de la pieza de PRL) y de seguimiento.

#### **4.4.- MÉTODOS DE ANÁLISIS UNIVARIANTE.**

Para el estudio de la asociación entre variables cualitativas se empleó el test de Chi-cuadrado/Prueba exacta de *Fisher*. Para el desarrollo de la prueba de Chi-cuadrado se realizaron tablas de contingencia de 2x2 y se compararon las proporciones de la característica a estudio en función de los grupos. En los casos en

los que las frecuencias esperadas en alguna de las casillas fue inferior a 5, empleamos la prueba exacta de *Fisher*.

Para el estudio de la asociación entre variables cuantitativas de medias de variables continuas de dos grupos independientes, se empleó el test T Student.

Para investigar las diferencias en el patrón de distribución de la grasa corporal medida por IBE y del IGF-1 en función de los grupos de riesgo establecido por el valor del PSA (Grupo I: 4-10 ng/mL, Grupo II:10-20 ng/mL, Grupo III:>20 ng/mL) se empleó el test de ANOVA.

Para calcular la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo (VPP, VPN) y el punto de corte de cada una de las variables se emplearon las curvas de características operativas del receptor (ROC), estableciendo como mejor punto de corte aquel que correspondía a una sensibilidad del 95%. Con estos puntos de corte se estableció el número de pacientes biopsiados según los distintos puntos de corte y se calculó el número de biopsias evitadas.

Para analizar la correlación entre dos variables cuantitativas empleamos el coeficiente de correlación de *r* de *Pearson* de forma que si:

- $r < 0,3$  - la asociación es débil.
- $0,3 \leq r \leq 0,7$  - la asociación es moderada.
- $r > 0,70$  - la asociación es fuerte.

El coeficiente de correlación es un valor adimensional que oscila entre -1 y +1. El valor cero se da cuando no existe ninguna correlación entre las variables analizadas; el valor -1 implica una correlación perfecta de carácter inverso (o indirecto) y el valor +1 una correlación perfecta de tipo directo (cuando una crece también lo hace la otra). Cuando existe correlación lineal ( $r > 0,3$ ,  $p < 0,05$ ), se debe completar el estudio estadístico a través del análisis de regresión lineal simple, para evaluar dicha relación y estimar una recta de regresión, que nos permita hacer predicciones.

Para la estratificación de las variables se utilizaron puntos de corte elegidos siguiendo criterios de tamaño muestral, normalidad de la característica o los que mejor perfilaban las distintas categorías de la variable desde un punto de vista clínico.

#### ***4.5.- MÉTODOS DE ANÁLISIS MULTIVARIANTE.***

Para estudiar los factores de riesgo para ser diagnosticado de CaP en la biopsia de próstata seleccionamos la regresión logística binaria multivariante ya que es el mejor test cuando se pretende predecir el resultado de una variable dicotómica (en nuestro caso, cáncer sí/no) o establecer la asociación que existe con otra serie de variables independientes. A partir de los coeficientes de regresión ( $\beta$ ) de las variables independientes introducidas en el modelo se puede obtener directamente la *odds ratio* (OR) de cada una de ellas, que corresponde al riesgo de

tener el resultado o efecto evaluado para un determinado valor ( $x$ ) respecto al valor disminuido en una unidad ( $x-1$ ).

La regresión logística binaria multivariante permite estudiar como variables independientes aquellas que son cuantitativas o dicotómicas. Así, si la variable independiente es una variable cuantitativa, la OR que se obtiene representa la probabilidad del evento predicho que tiene un individuo con un valor  $x$  frente a la probabilidad que tiene un individuo con valor ( $x-1$ ). Por ejemplo, si  $X$  es la variable edad (en años cumplidos) y estamos prediciendo cáncer, la OR será la probabilidad de cáncer que tiene, por ejemplo, un individuo de 66 años en relación a la que tiene uno de 65 años. Si la variable independiente es cualitativa, la regresión logística sólo admite categóricas dicotómicas, de manera que la OR es el riesgo de los sujetos con un valor frente al riesgo de los sujetos con el otro valor para esa variable.

Lo que se pretende mediante la regresión logística es expresar la probabilidad de que ocurra el evento en cuestión como función de ciertas variables, que se presumen relevantes o influyentes. Si ese hecho que queremos modelizar o predecir lo representamos por  $Y$  (la variable dependiente), y las  $k$  variables explicativas (independientes y de control) se designan por  $X_1, X_2, X_3, \dots, X_k$ , la ecuación general (o función logística) es:

$$P(Y = 1) = \frac{1}{1 + \exp(-\alpha - \beta_1x_1 - \beta_2x_2 - \beta_3x_3 \dots - \beta_K)}$$

donde  $\alpha$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ ,...,  $\beta_k$  son los parámetros del modelo, y *exp* denota la función exponencial. Esta función exponencial es una expresión simplificada que corresponde a elevar el número *e* a la potencia contenida dentro del paréntesis, siendo *e* el número o constante de *Euler*, o base de los logaritmos neperianos (cuyo valor aproximado a la milésima es 2,718).

Para evaluar el objetivo principal de este estudio, se definió como variable resultado la presencia o no de CaP en la biopsia prostática. Como variables explicativas o predictoras se incluyeron la edad, PSA, porcentaje de PSA, volumen prostático, testosterona, colesterol, insulinemia, grasa corporal interna, grasa corporal central, IMC, perímetro de cintura, e IGF-1.

El proceso de selección se realizó a partir de todas las posibles ecuaciones. Se aplicaron métodos de selección por introducción, por pasos hacia delante (*forward wald*) y por pasos hacia atrás (*backward wald*). El procedimiento de incorporación de variables fue dado por finalizado cuando la significación del valor “p” registrado por una variable fue superior a 0,05. La medida del efecto de cada variable fue calculada mediante la OR.

Para analizar la relación entre la distribución de la grasa corporal medida por IBE y el IGF-1 con la supervivencia libre de recidiva bioquímica precoz, se



aplicaron las curvas de *Kaplan Meier* y el test de *Log Rank* como parámetro comparativo.



# ***RESULTADOS***



## **1.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y COMPARATIVO DE LAS PRINCIPALES VARIABLES DEL ESTUDIO.**

De los 300 pacientes incluidos en el estudio, 134 (44,7%) presentaron CaP en la biopsia y en 166 (55,3%) el diagnóstico anatomopatológico fue negativo para tumor. De estos pacientes, 208 correspondieron a pacientes sometidos a primera biopsia (69,3%), 73 pacientes (24,3%) a segunda biopsia y en 19 pacientes (6,3%) los resultados se obtuvieron en la realización de la tercera biopsia de próstata. La mediana del grado de *Gleason* tanto en la biopsia como en el espécimen de PRL fue de 7 (rango 6-9).

La tabla 9 muestra el análisis descriptivo de las principales variables del estudio.

Destaca, en nuestra muestra, la gran incidencia de sobrepeso y obesidad, 162 pacientes (53,87%) y 72 pacientes (27,27%), respectivamente, con sólo 57 pacientes (18,86%) con normopeso (Fig. 6). De ellos, 80 pacientes (26,51%) presentaron síndrome metabólico. En relación a la distribución de la grasa corporal, en 181 pacientes (60,27%) correspondió a un porcentaje de grasa central medio (Fig. 7) y en 137 pacientes (45,64%) la grasa corporal de órganos internos fue algo excesiva y en 97 (32,21%) excesiva (Fig. 8).

Tabla 9. Análisis descriptivo de las principales variables clínicas.

Variable	Media (IC95)
Edad (años)	64,84 (63,87-65,67)
Talla (cm)	167,85 (167,07-168,99)
Peso (Kg)	79,19 (77,80-80,95)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	27,85 (27,39-28,33)
Cintura (cm)	101,88 (100,14-104,05)
Grasa central (%)	33,06 (32,14-33,95)
Porcentaje de grasa total (%)	23,08 (22,04-23,99)
Grasa total (Kg)	20,29 (19,02-21,47)
Grasa de órganos internos (%)	18,35 (17,01-19,24)
Colesterol total (mg/dL)	203,05 (198,56-207,71)
Insulina (mcU/mL)	7,60 (7,03-8,28)
Testosterona (ng/mL)	4,80 (4,33-5,26)
IGF-1 (ng/mL)	129,97 (124,65-136,71)
PSA (ng/mL)	7,79 (7,03-8,57)
Porcentaje PSA (%)	16,93 (15,93-17,98)
Volumen prostático (mL)	56,99 (53,75-60,23)
Carga biopsia (%)	7,62 (5,17-10,06)
Carga PRL (%)	11,87 (3,23-90,1)
Tiempo a recidiva bioquímica (meses)	14,89 (13,61-15,92)
Tiempo de seguimiento (meses)	24,59 (12,41-34,51)

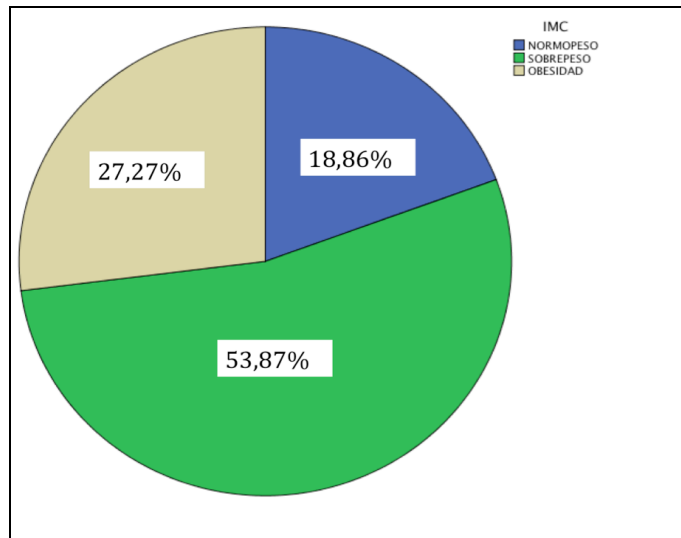


Fig. 6. Gráfico de sectores de distribución del IMC.

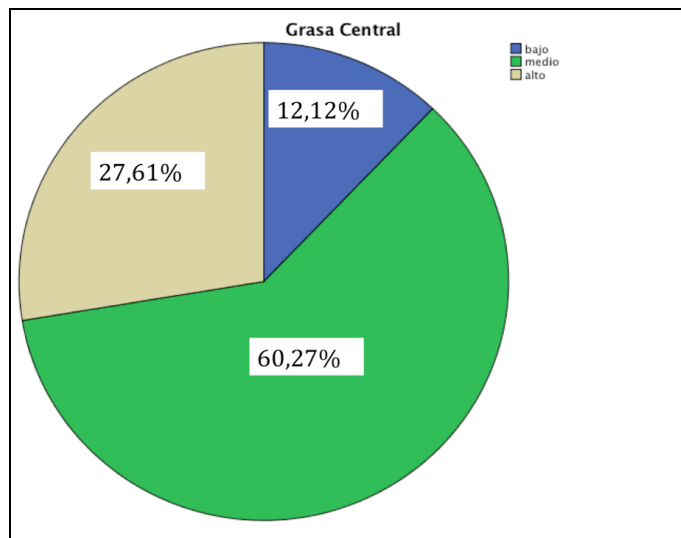


Fig. 7. Gráfico de sectores de distribución del porcentaje de grasa central.

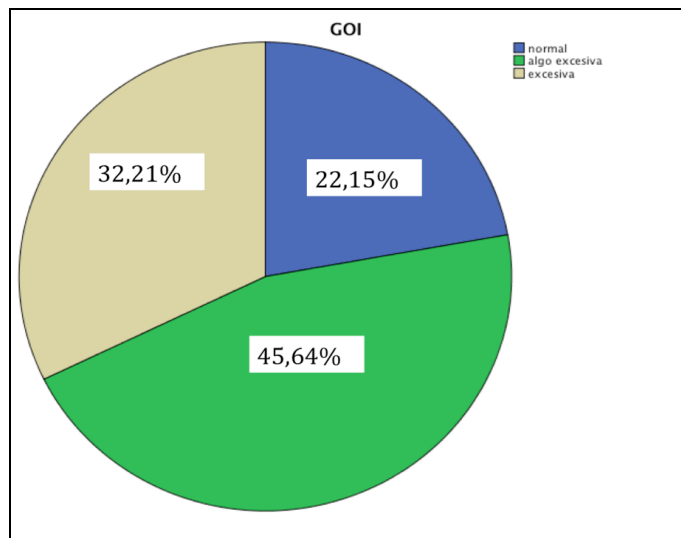


Fig. 8. Gráfico de sectores de distribución la GOI.

Las diferencias entre los parámetros analíticos de pacientes obesos o normopeso se recogen en la tabla 10. Sólo los niveles de insulina e IGF-1 mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Tabla 10. Estudio comparativo bioquímico de pacientes obesos o normopeso.

Variable	Pacientes Normopeso Media (IC95)	Pacientes Obesos Media (IC95)	p
N. pacientes	56	83	
Insulina(mcU/mL)	6,02 (5,91-7,47)	89,61 (7,65-9,82)	0,001
Testosterona(ng/mL)	5,19 (4,59-6,82)	5,02 (3,93-5,90)	0,85
IGF-1 (ng/mL)	118,27 (105,52-123,54)	129,66 (118,79-165,89)	0,06
PSA (ng/mL)	7,20 (6,40-8,10)	8,31 (7,68-10,14)	0,2
%PSA libre (%)	16,79 (14,89-18,31)	15,67 (13,88-17,36)	0,34
Vol Prost(mL)	56,90 (55,45-67,24)	55,81 (49,35-56,38)	0,810



## **2.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y COMPARATIVO SEGÚN GRUPOS DE ESTUDIO (PACIENTES CON CaP versus PACIENTES SIN CaP).**

El análisis descriptivo y comparativo de pacientes con y sin CaP se recoge en la tabla 11.

En el subgrupo de pacientes sin CaP (n=166), la mayor parte (59,6%) correspondieron a pacientes sometidos a primera biopsia de próstata, casi un tercio (48 pacientes, 28,9%) a segunda biopsia prostática, y sólo 19 pacientes (11,4%) a tercera biopsia de próstata.

De los pacientes con biopsia negativa, 42 (25,3%) presentaron normopeso y solamente 29 pacientes (17,5%) SM. Cuando se estudió la distribución de la grasa corporal de los pacientes sin CaP, en la mayoría de ellos, 106 (63,9%), el porcentaje de grasa central fue normal, 65 pacientes (39,2%) presentaron una grasa corporal de órganos internos algo excesiva y 53 (31,9%), sólo un tercio, excesiva (Fig. 9).

Comparativamente, en los pacientes con CaP (134), el porcentaje de pacientes con normopeso fue menor (10,4%), con una mayor incidencia de SM, 50 pacientes (37,3%).

En relación a la distribución de la grasa corporal de los pacientes con CaP, la mayoría de ellos (73 pacientes, 54,5%) presentaron un porcentaje de grasa central

normal. Sin embargo, el porcentaje de pacientes con distribución de grasa central alto fue superior en este grupo (35,1%), así como la presencia de grasa corporal de órganos internos algo excesiva y excesiva, 53% y 32,1%, respectivamente (Fig. 9).

En nuestra serie, la mayor parte de los pacientes diagnosticados de CaP lo fueron en la primera biopsia (109 pacientes 81,3%), y el resto (25 pacientes 18,7%) en la segunda biopsia de próstata. No se detectó, por tanto, ningún caso de CaP en los pacientes sometidos a tercera biopsia.

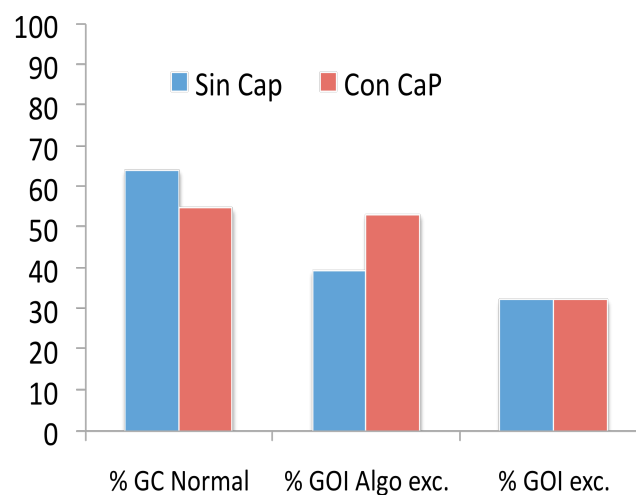


Fig. 9. Distribución de grasa corporal en función de la presencia de CaP. GC: grasa central, GOI: grasa en órganos internos.

Tabla 11. Análisis descriptivo y comparativo de pacientes con y sin CaP.

Variable	Pacientes sin CaP	Pacientes con CaP	p
	Media (IC95)	Media (IC95)	
N. pacientes	166	134	
Edad (años)	62,96 (61,89-64,02)	67,16 (65,34-68,24)	0,001
Talla (cm)	168,18 (166,69-169,24)	167,69 (166,24-169,19)	0,58
Peso (Kg)	77,56 (75,43-79,58)	81,11 (78,72-83,62)	0,01
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	27,09 (26,54-27,80)	28,65 (27,88-29,36)	0,001
Cintura (cm)	100,76 (97,52-103,11)	104,66 (100,96-106,50)	0,06
Grasa central (%)	32,58 (31,21-33,73)	34,10 (32,46-35,04)	0,08
Grasa total (Kg)	19,10 (17,46-20,52)	21,57 (19,84-23,83)	0,04
GOI (%)	17,48 (16,36- 18,36)	19,49 (18,21-20,89)	0,008
Col. total (mg/dL)	201,69 (195,32-208,40)	203,25 (197,78-211,14)	0,72
Insulina(mcU/mL)	6,69 (5,91-7,47)	8,80 (7,75-9,62)	0,001
Testost. (ng/mL)	4,69 (4,49-4,92)	4,25 (3,90-5,92)	0,03
IGF-1 (ng/mL)	107,40 (100,50-113,14)	161,11 (148,79-165,89)	0,001
PSA (ng/mL)	5,81 (5,40-6,00)	11,43 (8,68-11,84)	0,001
% PSA libre (%)	17,87 (16,89-19,41)	15,26 (13,88-17,26)	0,001
Vol Prost (mL)	63,17 (59,45-68,24)	48,07 (44,45-53,30)	0,001
S.M. (%)	17,5 (12-23)	37,5 (24-46)	0,001

En el análisis univariante, las variables antropométricas que se asociaron al diagnóstico de CaP de forma significativa fueron la edad, el peso, IMC, la grasa

corporal en órganos internos y la grasa corporal total. Además, la presencia de SM se asoció de forma estadísticamente significativa al diagnóstico de CaP en la biopsia, de forma que sólo el 17,5% de los pacientes sin CaP presentaban SM frente al 37,5% de aquellos con CaP.

A nivel analítico, valores más elevados de PSA, IGF-1, e insulina se asociaron al diagnóstico de CaP, y por el contrario, un menor volumen prostático, un menor porcentaje de PSA libre y un menor nivel de testosterona en el momento de la biopsia se asociaron al diagnóstico de CaP.

***2.1.- ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO CON VALOR PRONÓSTICO INDEPENDIENTE PARA EL DIAGNÓSTICO DE CaP EN PACIENTES SOMETIDOS A BIOPSIA PROSTÁTICA.***

Los resultados del análisis multivariante (último paso de la regresión logística múltiple bivalente por pasos hacia atrás) se muestran en la tabla 12.

Tabla 12. Regresión logística múltiple bivariante de factores de riesgo de CaP.

Variable	B	E.T.	Wald	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para Exp(B)	
						Inferior	Superior
Edad	,063	,024	6,590	,010	1,065	1,015	1,117
PSA	,313	,071	19,543	,000	1,367	1,190	1,571
IGF-1	,027	,004	40,549	,000	1,027	1,019	1,036
Vol. prost	-,027	,008	12,409	,000	,973	,959	,988
insulina	,076	,036	4,612	,032	1,079	1,007	1,157
Constante	-8,999	1,821	24,422	,000	,000		

El método seleccionó a las variables edad, PSA, IGF-1 e insulinemia como factores con valor pronóstico independiente para el diagnóstico de CaP. El volumen prostático se mostró como un factor protector.

### ***3.- ANÁLISIS DE LA ASOCIACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA CORPORAL MEDIDA POR IBE Y DEL IGF-1 CON EL CaP DE ALTO RIESGO EN LA BIOPSIA PROSTÁTICA.***

Un total de 37 pacientes cumplieron los criterios de CaP de alto riesgo en la biopsia, representando un 12,3% del total de la muestra global y un 27,6% de los pacientes con CaP. Prácticamente la totalidad de los CaP de alto riesgo, 35 de 37

pacientes, se diagnosticaron en la primera biopsia (94,6%) y el resto (5,4%) en una segunda biopsia.

En este subgrupo, sólo 3 pacientes (8,1%) presentaron normopeso, existiendo en los demás, algún tipo de sobrepeso u obesidad (Fig. 10). Además, 14 pacientes (37,8%) cumplieron criterios de SM.

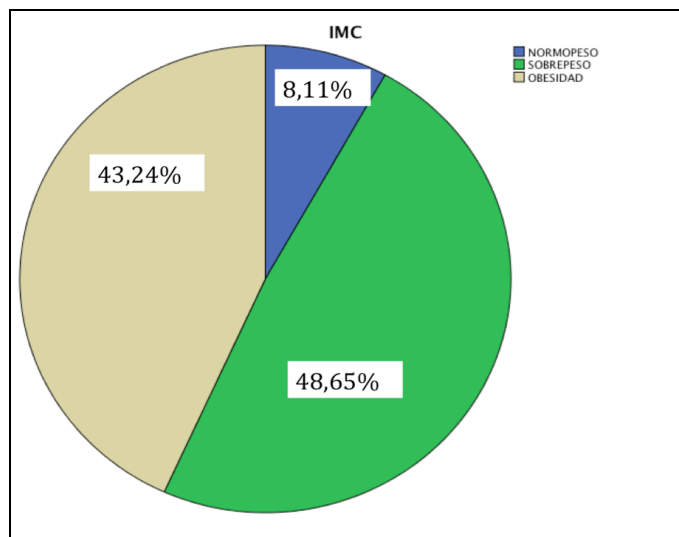


Fig. 10. Distribución del IMC en pacientes con CaP de alto riesgo.

La mayoría de los pacientes (21 pacientes, 56,8%) presentaron un porcentaje de grasa central medio. El porcentaje de pacientes con distribución de grasa central alto ascendió en este subgrupo a 13 pacientes (35,1%).

Un total de 18 pacientes (48,6%) presentaron una grasa corporal de órganos internos algo excesiva y 12 (32,4%) excesiva. Así, se observó que la distribución de

la grasa corporal de los pacientes con CaP de alto riesgo era similar a la de los pacientes con CaP en general ( $p=0,07$ ).

***3.1.- ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE EL GRUPO DE PACIENTES CON CaP DE ALTO RIESGO Y PACIENTES CON CaP NO DE ALTO RIESGO.***

El análisis descriptivo y comparativo entre estos grupos se recoge en la tabla 13.

Las variables antropométricas que se asociaron en el análisis univariante al diagnóstico de CaP de alto riesgo de forma significativa fueron la edad, la talla y el porcentaje de grasa central.

A nivel analítico, valores más elevados de insulinemia, PSA e IGF-1 y un menor volumen prostático en el momento de la biopsia se asociaron al diagnóstico de CaP de alto riesgo.

Tabla 13. Análisis de pacientes con CaP de alto riesgo frente a no alto riesgo.

Variable	CaP de no alto riesgo Media (IC95)	CaP de alto riesgo Media (IC95)	p
N. Pacientes	97	37	
Edad (años)	65,57 (63,90-67,25)	70,57 (68,03-73,11)	0,001
Talla (cm)	168,55 (166,94-170,15)	172,13 (171,69-178,60)	0,01
Peso (Kg)	81,74 (78,96-84,53)	79,40 (73,99-84,80)	0,21
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	28,57 (27,77-29,38)	28,78 (26,94-30,62)	0,89
Cintura (cm)	103,24 (100,91-105,57)	105,25 (96,01-114,49)	0,84
Gr. central (%)	33,04 (31,59-34,49)	35,97 (33,21-38,72)	0,04
Grasa total (Kg)	21,88 (19,46-24,30)	21,69 (18,13-25,25)	0,66
GOI (%)	19,02 (17,62-20,42)	21,10 (17,78-24,41)	0,29
Col. total (mg/dL)	203,46 (195,93-210,99)	207,57 (192,41-222,73)	0,66
Insulina (mcU/mL)	8,63 (7,49-9,78)	9,83 (7,32-10,35)	0,02
Testoster. (ng/mL)	4,47 (5,15-4,79)	4,64 (4,49-4,92)	0,16
IGF-1 (ng/mL)	151,98 (142,55-161,42)	173,98 (154,88-193,07)	0,01
PSA (ng/mL)	7,92 (7,20-8,64)	17,53 (12,03-23,02)	0,001
%PSA libre (%)	15,13 (13,63-16,63)	16,93 (11,54-22,31)	0,47
Vol. Prost (mL)	51,67 (46,41-56,92)	40,19 (32,65-47,74)	0,05



**3.2.-ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO CON VALOR PRONÓSTICO INDEPENDIENTE PARA EL CaP DE ALTO RIESGO EN LA BIOPSIA DE PRÓSTATA.**

Los resultados del análisis multivariante (último paso de la regresión logística múltiple bivalente por pasos hacia atrás) se muestran en la tabla 14.

Tabla 14. Regresión logística múltiple bivalente para el diagnóstico de CaP de alto riesgo en la biopsia de próstata.

Variable	B	E.T.	Wald	Sig,	Exp(B)	IC95 para Exp(B)	
						Inferior	Superior
Edad	,095	,047	4,073	,044	1,100	1,003	1,206
Grasa central	,116	,048	5,861	,015	1,123	1,022	1,233
IGF-1	,020	,007	7,356	,007	1,020	1,006	1,035
PSA	,252	,074	11,669	,001	1,287	1,114	1,487
%PSA libre	,076	,045	2,770	,096	1,079	,987	1,179
Vol. Prost	-,040	,019	4,458	,035	,961	,927	,997
Constante	-17,3	4,933	11,926	,001	,000		

El análisis multivariante seleccionó a las variables edad, grasa corporal central, PSA e IGF-1 como variables con valor pronóstico independiente para el diagnóstico de CaP de alto riesgo. Estas variables son similares a las que se definieron como factores de riesgo para el CaP en general salvo la grasa corporal

central. De nuevo, un mayor volumen prostático se mostró como un factor protector para el CaP de alto riesgo.

#### ***4.- ANÁLISIS DE LA ASOCIACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA CORPORAL MEDIDA POR IBE Y DEL IGF-1 CON EL CaP DE ALTO RIESGO DE RECIDIVA BIOQUÍMICA EN LA PIEZA DE PRL.***

De los 134 pacientes diagnosticados de CaP, en 61 (45%) se realizó tratamiento quirúrgico con PRL, asociando linfadenectomía en 11 de ellos (18%). Según los resultados de la anatomía patológica, 33 (54%) cumplieron criterios de alto riesgo de recidiva bioquímica.

En el grupo de pacientes intervenidos, la mayoría presentaron sobrepeso (34 pacientes, 55,7%) u obesidad (23 pacientes, 37,7%), pero sólo 37 pacientes (29,3%) cumplieron criterios de SM. En el subgrupo de pacientes intervenidos con resultado de CaP de alto riesgo de recidiva bioquímica se mantuvo esta tendencia, de forma que la mayor parte presentaron sobrepeso (18 pacientes, 54,5%  $p=0,12$ ) u obesidad (13 pacientes, 39,4%  $p=0,07$ ), aunque en general, (19 pacientes, 57,6%  $p=0,14$ ) no cumplían criterios de SM. No observamos, por tanto, diferencias en la distribución de estos parámetros entre ambos grupos.

La grasa corporal total en pacientes con CaP de alto riesgo de recidiva bioquímica fue normal en la mayoría de ellos (27 pacientes, 81,8%), pero su

distribución fue anómala. La mayor parte presentó una grasa corporal en órganos internos algo excesiva (19 pacientes, 57,6%) o excesiva (12 pacientes, 36,4%). La distribución de grasa central fue media (17 pacientes, 51,5%) o alta (15 pacientes, 45,5%) en la mayoría de ellos.

La distribución de los grados de *Gleason* se muestra en la figura 11.

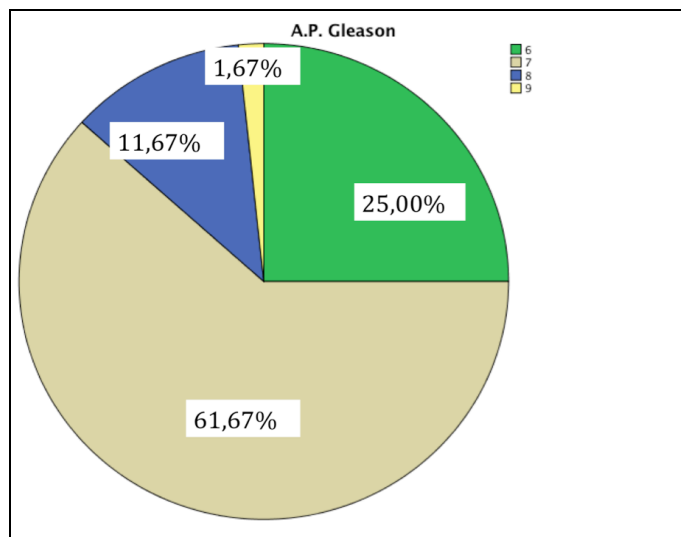


Fig. 11. Distribución de los grados de *Gleason* en la pieza de A.P.

***4.1.- ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE EL GRUPO DE PACIENTES CON CaP DE ALTO RIESGO DE RECIDIVA BIOQUÍMICA Y PACIENTES CON CaP SIN ALTO RIESGO DE RECIDIVA BIOQUÍMICA.***

El análisis comparativo entre el grupo de pacientes con CaP de alto riesgo de recidiva bioquímica y el de pacientes con CaP sin alto riesgo de recidiva bioquímica se recoge en la tabla 15.

En nuestra serie, los pacientes con CaP de alto riesgo de recidiva bioquímica en la pieza de PRL presentaron de forma estadísticamente significativa, un mayor valor del peso, IGF-1 y de PSA con un porcentaje de PSA libre significativamente menor.

Tabla 15. Análisis descriptivo y comparativo entre pacientes con y sin CaP de alto riesgo de recidiva bioquímica.

Variable	CaP con alto riesgo RBQ Media (IC95)	CaP sin alto riesgo RBQ Media (IC95)	p
N. Pacientes	33	28	
Edad (años)	62,71 (60,11-65,28)	64,14 (60,94-67,35)	0,17
Talla (cm)	166,71 (163,41-170,02)	170,33 (167,43-173,23)	0,61
Peso (Kg)	84,76 (78,86-90,60)	79,42 (75,53-83,30)	0,02
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	28,28 (27,24-29,28)	28,98 (27,21-30,75)	0,21
Cintura (cm)	103,36 (99,89-106,83)	104,86 (94,54-110,12)	0,36
Gr. Total (Kg)	22,01 (18,79-25,24)	21,92 (17,56-26,29)	0,23
Gr. central (%)	32,48 (30,50-34,46)	35,70 (32,15-39,26)	0,19
GOI (%)	18,11 (15,53-20,69)	20,76 (18,30-23,22)	0,99
Col. total (mg/dL)	202,42 (189,25-215,60)	212,33 (196,33-228,34)	0,5
Insulin (mcU/mL)	8,43 (6,72-10,14)	9,86 (7,06-12,67)	0,18
Testost. (ng/mL)	4,43 (4,00-4,85)	4,25 (3,70-4,80)	0,63
IGF-1 (ng/mL)	168,66 (148,178,73)	162,57 (144,12-181,01)	0,02
PSA (ng/mL)	9,08 (7,83-9,33)	8,05 (6,13-10,57)	0,03
%PSA libre (%)	12,76 (11,10-18,41)	13,67 (9,95-15,39)	0,02
Vol. Prost (mL)	48,33 (40,47-56,20)	54,96 (44,01-65,91)	0,09

**4.2.-ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO CON VALOR PRONÓSTICO INDEPENDIENTE PARA EL CaP DE ALTO RIESGO DE RECIDIVA BIOQUÍMICA EN LA PIEZA DE PRL.**

Los resultados del análisis multivariante (último paso de la regresión logística múltiple bivariante por pasos hacia atrás) se muestran en la tabla 16.

Tabla 16. Regresión logística múltiple bivariante para el diagnóstico de CaP de alto riesgo de recidiva bioquímica en el espécimen de PRL.

Variable	B	E.T.	Wald	Sig.	Exp(B)	IC95 para EXP(B)	
						Inferior	Superior
Peso	,101	,046	4,801	,02	1,107	1,011	1,212
PSA	,375	,179	4,390	,036	1,456	1,025	2,068
Vol. prost	-,058	,030	3,750	,053	,944	,890	1,001
Constante	-7,36	4,01	3,359	,067	,001		

El análisis multivariante seleccionó el peso (OR:1,10 IC95:1,01-1,21 p=0,02), y el PSA (OR:1,45 IC95:1,02-2,06 p=0,03) como factores de riesgo para ser diagnosticado de CaP de alto riesgo de recidiva bioquímica en la pieza de prostatectomía radical.

**5.- ESTUDIO DE LAS DIFERENCIAS EN EL PATRÓN DE DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA CORPORAL MEDIDA POR IBE Y DEL IGF-1 EN FUNCIÓN DE LOS GRUPOS DE RIESGO ESTABLECIDOS POR EL VALOR DEL PSA (GRUPO I: 4-10 NG/ML, GRUPO II: 10-20 NG/ML, GRUPO III: >20 NG/ML).**

La distribución de pacientes según el valor de PSA en nuestra población se refleja en el figura 12.

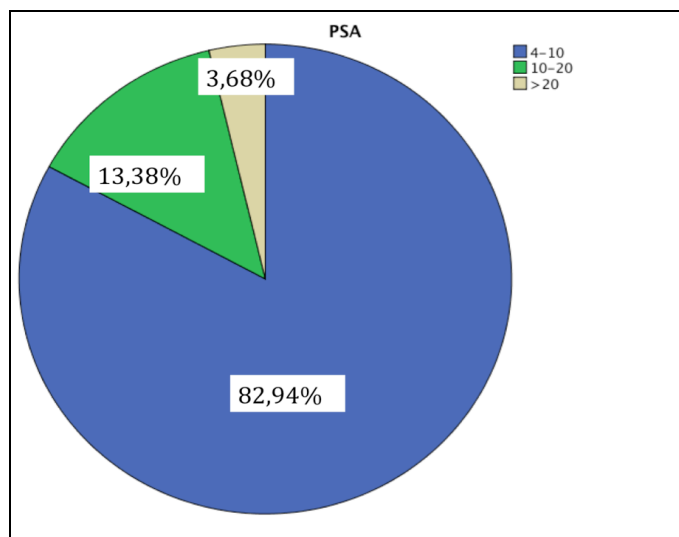


Fig. 12. Distribución de pacientes según el valor del PSA.

La tabla 17 muestra los resultados descriptivos y comparativos entre los distintos grupos de riesgo según el valor de PSA.

Tabla 17. Análisis descriptivo y comparativo según el valor de PSA.

Variable	PSA 4-10 ng/mL Media (IC95)	PSA 10-20 ng/mL Media (IC95)	PSA >20 ng/mL Media (IC95)	p
N. Pacientes	249	40	11	
Edad (años)	64,15 (63,14-65,15)	67,18 (64,60-69,84)	71,82 (69,47-75,78)	0,01
Talla (cm)	168 (166,71-168,90)	169 (164,50-169,67)	165 (157,70-170,42)	0,28
Peso (Kg)	78 (76,88-80,42)	79,25 (75,93-85,02)	69 (64,52-91,73)	0,3
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	27 (27,18-28,24)	28,45 (27,17-29,95)	26,3 (25,72-31,10)	0,17
Cintura (cm)	100 (98,38-103,13)	106 (101,30-110,47)	106 (98,39-111,11)	0,2
Gr. Central (%)	32,68 (31,95-34,05)	33,75(31,03-35,64)	32,68 (28,93-37,58)	0,12
Gr. total (Kg)	18 (18,64-21,31)	20,19 (18,17-26,75)	15,2 (10,26-24,55)	0,2
GOI (%)	17 (17,33-19,26)	17,5 (17,13-21,04)	17 (13,29-24,70)	0,63
Colest (mg/dL)	203,64 (196,42-206,99)	207,9(196,74-221,93)	203,6(176,61-240,89)	0,2
Insul (mCU/mL)	6,19 (6,09-8,12)	7,8 (7,66-10,36)	6 (4,68-10,76)	0,07
Testost (ng/mL)	4,57 (4,44-4,81)	4,14 (3,82-4,98)	4,86 (5,66-22,08)	0,57
IGF-1 (ng/mL)	117,5 (115,06-133,65)	173 (137,37-169,01)	188 (175,16-199,45)	0,001
%PSA libre	16,57 (16,26-18,74)	13,36 (12,80-17,49)	12 (9,77-16,29)	0,007
Vol.Prost (mL)	52,2 (51,77-61,01)	49,2 (44,42-61,31)	36 (21,66-50,43)	0,02

Como era previsible, la edad de los pacientes con PSA entre 4-10 ng/mL fue significativamente menor que la de los pacientes con PSA más elevados, sin que hubiera diferencias entre aquellos con PSA 10-20 ng/mL o mayor de 20 ng/mL. Además, observamos como de forma significativa, los pacientes con mayores cifras de PSA presentaron un mayor valor de IGF-1, un menor porcentaje de PSA libre y un menor volumen prostático (Fig. 13-16).



A nivel antropométrico no se apreciaron diferencias en cuanto a la distribución de la grasa corporal en función de los distintos grupos de riesgo según el valor del PSA.

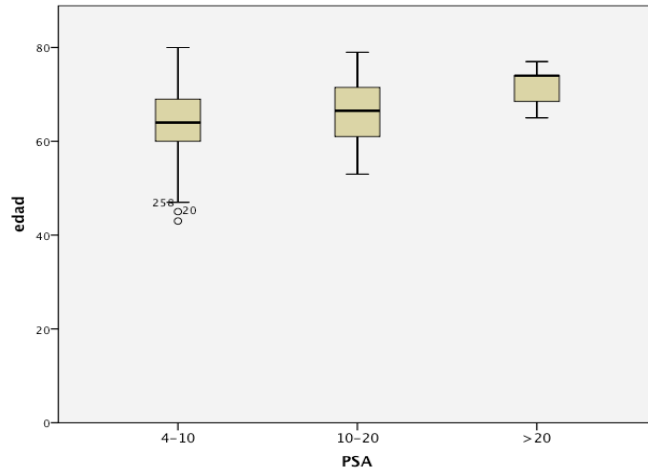


Fig. 13. Diagrama de cajas para la distribución de la edad en función de los grupos de riesgo de PSA.

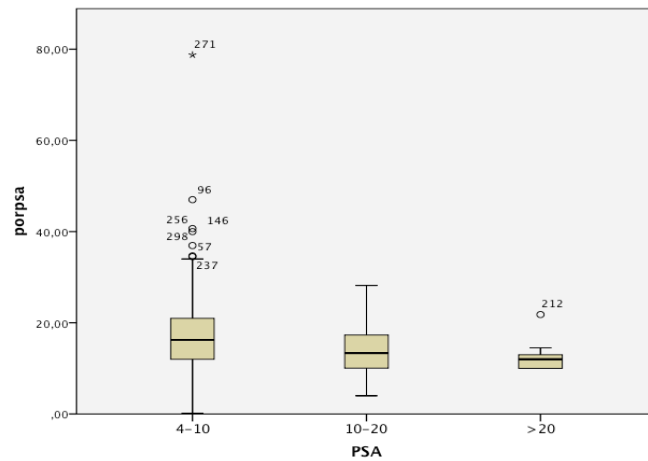


Fig. 14. Diagrama de cajas para la distribución del porcentaje de PSA libre en función de los grupos de riesgo de PSA.

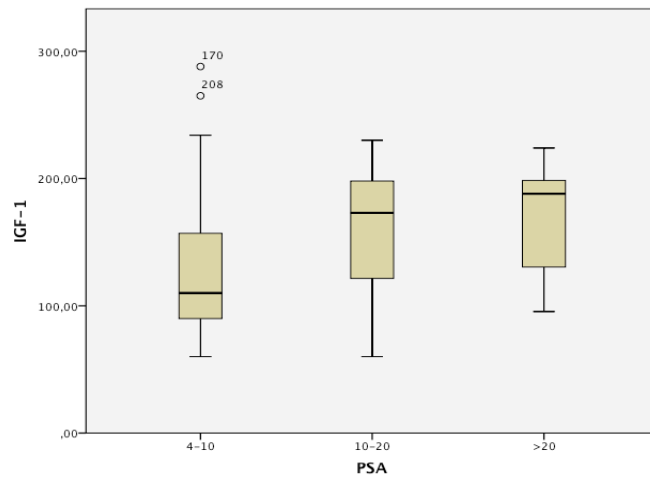


Fig. 15. Diagrama de cajas para la distribución del IGF-1 en función de los grupos de riesgo de PSA.

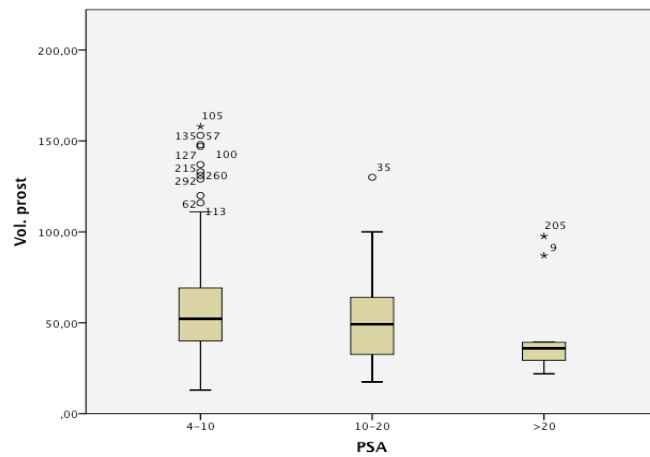


Fig. 16. Diagrama de cajas para la distribución del volumen prostático en función de los grupos de riesgo de PSA.

**6.- ANÁLISIS DE LA RELACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA CORPORAL MEDIDA POR IBE Y DEL IGF-1 CON LA PRESENCIA DE PIN DE ALTO GRADO O ASAP EN LA BIOPSIA DE PRÓSTATA.**

**6.1.- RELACIÓN CON EL PIN DE ALTO GRADO.**

El diagnóstico de PIN se evidenció en 167 pacientes (55,7%). En pacientes con primera biopsia el porcentaje fue similar (116 pacientes, 55,8%). En aquellos con segunda biopsia también fue similar (43 pacientes, 58,9%) y algo menor en los pacientes con tercera biopsia (8 pacientes, 42,1%). En la mitad de los casos, el diagnóstico de PIN se asoció al diagnóstico de CaP (86 pacientes, 51,9%).

De los 81 pacientes con diagnóstico exclusivo de PIN, la mayoría de los pacientes presentaron sobrepeso (48 pacientes, 59,3%) y 21 normopeso (25,9%). La mayoría de ellos no presentó SM (67 pacientes, 82,7%). En cuanto a la distribución de la grasa corporal, la gran mayoría presentaron una cantidad de grasa corporal normal (72 pacientes, 88,9%). La distribución central y en órganos internos de esta grasa se representa en las figuras 17 y 18.

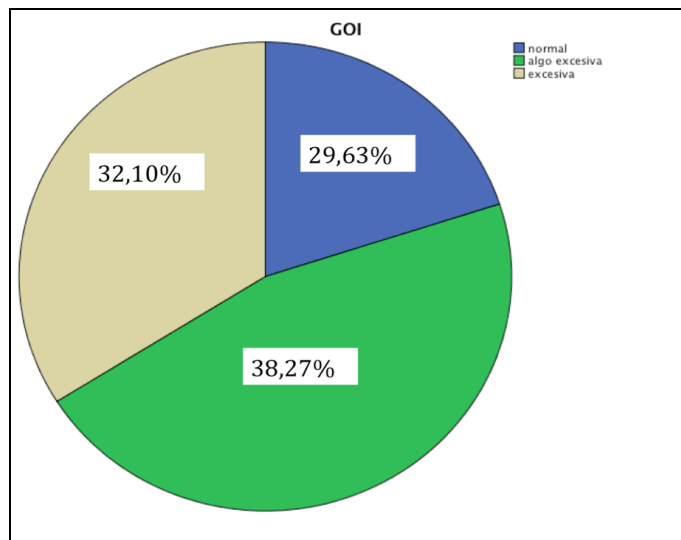


Fig. 17. Distribución de la grasa en órganos internos en pacientes con PIN.

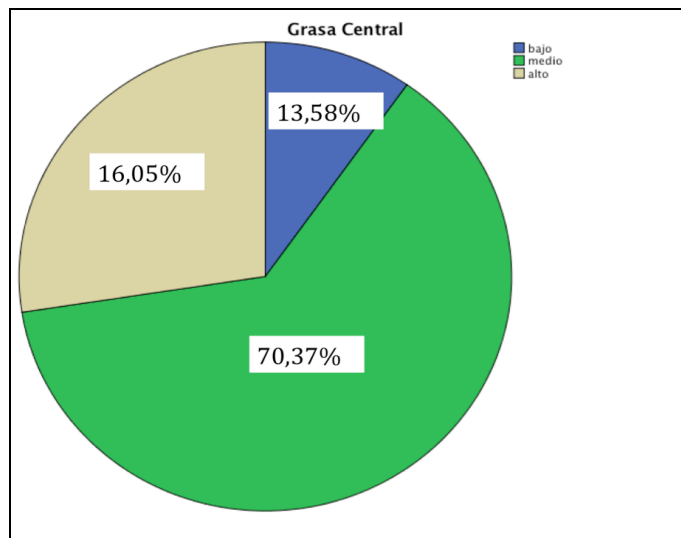


Fig. 18. Distribución de la grasa central en pacientes con PIN.

Los resultados del análisis univariante entre pacientes con y sin PIN se recogen en la tabla 18.

Tabla 18. Análisis descriptivo y comparativo entre pacientes con y sin PIN.

Variable	Pacientes con PIN Media (IC95)	Pacientes sin PIN Media (IC95)	p
N. Pacientes	81	85	
Edad (años)	62,61 (61,12-64,10)	63,17 (61,64-64,70)	0,89
Talla (cm)	168,17 (166,35-169,49)	167,67 (165,80-169,54)	0,43
Peso (Kg)	76,80 (73,59-80,01)	77,91 (75,20-80,62)	0,62
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	26,78 (25,89-27,66)	27,46 (26,64-28,29)	0,25
Cintura (cm)	101,09 (98,40-103,78)	100,99 (97,01-104,96)	0,77
Grasa central (%)	32,28 (30,57-33,98)	32,83 (30,96-34,71)	0,30
Grasa total (Kg)	20,35 (18,22-22,43)	17,75 (15,46-20,03)	0,80
GOI (%)	16,57 (15,13-18,01)	17,84 (16,47-19,21)	0,15
Col. total (mg/dL)	202,61 (192,67-212,55)	201,27 (192,15-210,40)	0,68
Insulina (mcU/mL)	7,38 (6,00-8,76)	6,15 (5,32-6,98)	0,22
Testost. (ng/mL)	4,58 (4,25-4,91)	4,85 (4,56-5,14)	0,43
IGF-1 (ng/mL)	107,79 (98,94-116,65)	105,65 (90,25-115,05)	0,61
PSA (ng/mL)	5,57 (5,17-5,98)	5,80 (5,34-6,25)	0,81
%PSA libre (%)	17,01 (15,41-18,62)	19,00 (17,08-20,93)	0,06
Vol. Prost (mL)	57,81 (52,29-63,32)	68,85 (62,11-75,60)	0,04

La única variable que se asoció con el diagnóstico de PIN fue el volumen prostático, ya que los pacientes con PIN presentaron un menor volumen prostático.

Los resultados del análisis multivariante (último paso de la regresión logística múltiple bivalente por pasos hacia atrás) se muestran en la tabla 19.

Tabla 19. Regresión logística múltiple bivalente para el diagnóstico de PIN.

Variable	B	E.T.	Wald	Sig.	Exp(B)	IC95 para EXP(B)	
						Inferior	Superior
edad	-,035	,019	3,558	,059	,965	,930	1,001
talla	,035	3	6,784	,079	1,035	1,009	1,063
cintura	-,027	,012	5,396	,120	,974	,952	,996
Grasa tot	,031	,015	4,083	,043	1,031	1,001	1,063
insulina	,065	,031	4,310	,068	1,067	1,004	1,134
Vol. prost	-,016	,006	7,999	,005	,984	,974	,995
Constante	-,715	2,406	,088	,766	,489		

El análisis multivariante seleccionó como factores de riesgo a la cantidad de grasa total (OR:1,03 IC95:1,001-1,06 p=0,04) y el volumen prostático (OR:0,98 IC95:0,97-0,99 p=0,005) siendo este último un factor protector.

## **6.2.- RELACIÓN CON EL ASAP.**

Se encontró ASAP en 13 pacientes (4,3%). La mayoría fueron detectados en primera biopsia (8 pacientes, 61,5%). El resto de detectó en segunda biopsia (5 pacientes, 38,5%). En ningún paciente con ASAP coexistió el diagnóstico de CaP.

La mayor parte de los pacientes eran obesos (6 pacientes, 46,2%) y sólo 2 pacientes (15,4%) presentaron normopeso. La mayoría de ellos no presentó SM (10 pacientes, 76,9%). En cuanto a la distribución de la grasa corporal, a diferencia de lo encontrado en los pacientes con PIN, la mayor parte presentó una cantidad de grasa corporal alta (7 pacientes, 53,8%). La distribución central y en órganos internos de esta grasa se describe en los figuras 19 y 20.

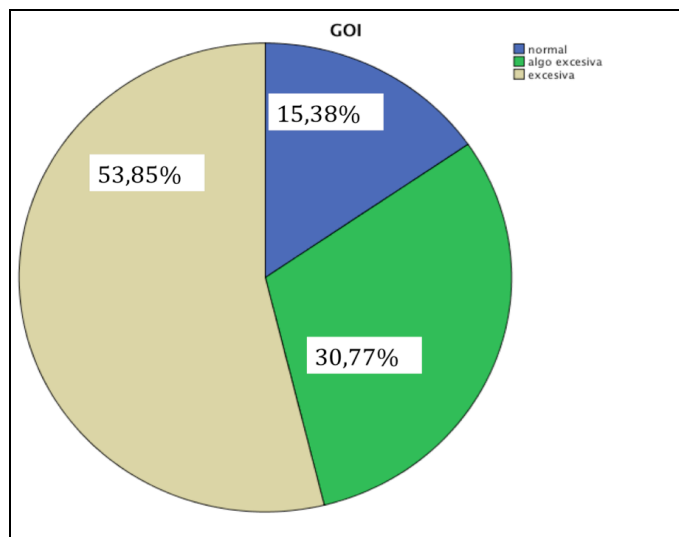


Fig. 19. Distribución de la GOI en pacientes con ASAP.

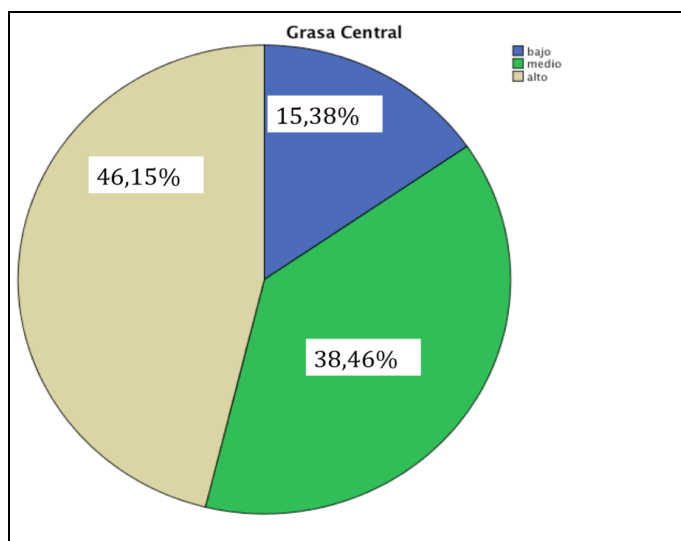


Fig. 20. Distribución de la grasa central en pacientes con ASAP.

El análisis descriptivo y comparativo de pacientes con ASAP frente a pacientes sin ASAP se recoge en la tabla 20.

No se encontraron, por tanto, diferencias estadísticamente significativas en estas variables entre pacientes con y sin ASAP.

Tampoco el análisis multivariante seleccionó ninguna variable con valor pronóstico independiente en el diagnóstico de ASAP.



Tabla 20. Análisis descriptivo y comparativo entre pacientes con y sin ASAP.

Variable	Pacientes sin ASAP	Pacientes con ASAP	p
	Media (IC95)	Media (IC95)	
N. Pacientes	153	13	
Edad (años)	64,61 (63,69-65,52)	65,67 (58,63-72,70)	0,17
Talla (cm)	167,77 (166,78-168,75)	168,89 (164,12-175,66)	0,33
Peso (Kg)	79,07 (77,47-80,68)	84,10 (70,34-97,86)	0,67
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	27,82 (27,33-28,30)	29,11 (25,22-33,11)	0,55
Cintura (cm)	102,14 (100,27-104,00)	106,02 (97,03-114,97)	0,49
Gr. central(%)	33,04 (32,15-33,44)	36,46 (28,84-44,08)	0,34
Gr. total (Kg)	20,24 (18,98-21,50)	22,66 (12,88-32,47)	0,19
GOI (%)	18,21 (17,39-19,04)	20,12 (14,03-25,60)	0,35
Col. total (mg/dL)	203,10 (198,32-207,84)	197,33 (169,84-224,83)	0,21
Insulina (mcU/mL)	7,60 (6,88-8,22)	8,77 (4,95-12,59)	0,76
Testost. (ng/mL)	4,84 (4,34-5,33)	4,10 (2,87-5,34)	0,54
IGF-1 (ng/mL)	129,87 (123,58-135,98)	142,77 (105,08-180,46)	0,74
PSA (ng/mL)	7,68 (6,88-8,47)	11,05 (4,43-17,67)	0,13
%PSA libre (%)	17,05 (15,94-18,12)	13,42 (8,96-17,89)	0,79
Vol. Prost (mL)	56,41 (53,11-59,70)	67,53 (44,10-90,46)	0,47

**7.- UTILIDAD DE LA DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA CORPORAL MEDIDA POR IBE Y DEL IGF-1 PARA LA REDUCCIÓN DE BIOPSIAS DE REPETICIÓN EN PACIENTES CON PSA ENTRE 4-10 NG/ML Y BIOPSIA PREVIA NEGATIVA.**

En este subanálisis se incluyeron un total de 92 pacientes en los que se indicó rebiopsia por persistencia de PSA elevado. De ellos, 73 (79,3%) fueron por segunda biopsia y 19 (20,7%) por tercera biopsia. En total, 25 (27,2%) pacientes fueron diagnosticados de CaP.

Del total de pacientes, 28 (30,1%) presentaron un porcentaje de grasa corporal interna excesivo aunque no se evidenciaron diferencias entre los pacientes con y sin cáncer ( $p=0,09$ ). Sólo 18 pacientes (19%) presentaron normopeso y 20 (21,7%) fueron obesos. Presentaron criterios de SM 23 pacientes (25%) sin que hubieran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p=0.13$ ).

En la tabla 21 se muestra el análisis descriptivo y comparativo entre pacientes diagnosticados o no de Cap en segunda o tercera biopsia.

Tabla 21. Análisis descriptivo y comparativo de pacientes con o sin CaP en la biopsia de repetición.

Variable	Pacientes sin CaP	Pacientes con CaP	p
	Media (IC95)	Media (IC95)	
N. Pacientes	67	25	
Edad (años)	62,27 (60,73-63,82)	64,21 (54,86-68,62)	0,42
Talla (cm)	168,54 (166,73-170,36)	167,00 (163,82-170,18)	0,29
Peso (Kg)	78,99 (75,51-82,47)	79,55 (71,94-87,16)	0,31
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	27,51 (26,53-28,48)	28,14 (25,82-30,46)	0,19
Cintura (cm)	99,32 (94,86-103,79)	102,63 (96,87-108,40)	0,23
Gr. central (%)	32,19 (30,12-34,27)	31,55 (27,69-35,42)	0,12
Grasa total (Kg)	20,41 (17,68-23,15)	19,46 (14,22-27,70)	0,09
GOI (%)	17,84 (16,06-19,63)	18,21 (14,85-21,56)	0,28
Col. total (mg/dL)	198,53 (187,45-209,60)	199,11 (184,06-214,15)	0,31
Insulina (mcU/mL)	6,95 (5,60-8,25)	7,72 (5,43-10,00)	0,34
Testost. (ng/mL)	4,76 (4,45-5,07)	4,05 (3,32-4,78)	0,06
IGF-1 (ng/mL)	102,83 (94,47-11,18)	153,21 (132,22-174,19)	0,001
PSA (ng/mL)	5,86 (5,42-6,32)	8,50 (7,27-9,73)	0,001
%PSA libre (%)	18,08 (16,12-20,04)	17,12 (14,12-20,02)	0,24
Vol. Prost (mL)	65,64 (59,02-72,27)	59,06 (56,37-71,75)	0,31

Los resultados mostraron como valores más elevados de IGF-1 y de PSA se asociaron con el diagnóstico de CaP en la biopsia de repetición.

Se obtuvieron las curvas ROC para el PSA, porcentaje de PSA libre, IGF-1 y grasa en órganos internos respecto al diagnóstico de cáncer de próstata como se muestra en la figura 21.

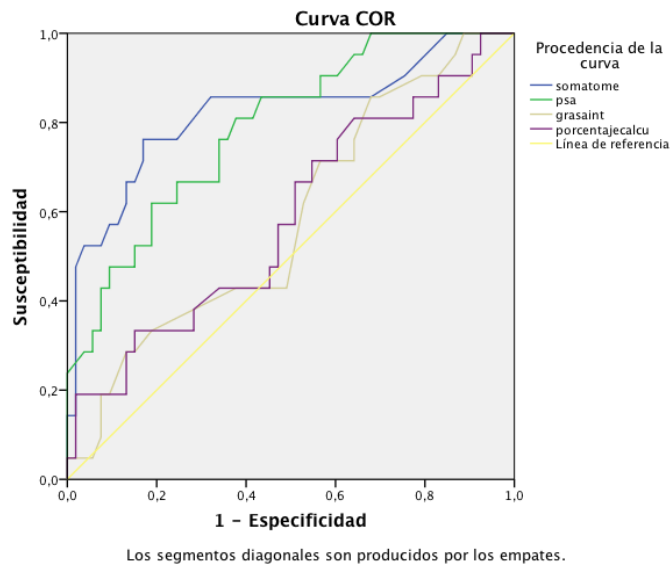


Fig. 21. Curvas ROC para el diagnóstico de CaP .

En relación al diagnóstico de CaP, el área bajo la curva del IGF-1 y del PSA fue estadísticamente superior frente a la del porcentaje de PSA libre y a la grasa de órganos internos (0,82 y 0,79 versus 0,58 y 0,58  $p=0,001$ ). La tabla 22 muestra los puntos de corte para una sensibilidad del 95%. En cuanto al diagnóstico de cáncer de próstata de alto riesgo no se encontraron diferencias en el área bajo la curva de los cuatro parámetros (PSA: 0,60 IGF-1: 0,72 %PSA libre: 0,72 GOI: 0,66  $p= 0,6$ ).

Tabla 22. Puntos de corte para el valor de sensibilidad del 95%.

Variable	Punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
PSA (ng/mL)	4,9	95	34
%PSA libre	20	95	17
IGF-1 (ng/mL)	109	95	25
GOI (%)	11	95	14

Como ya se ha mencionado, se rebiopsiaron a 92 pacientes con un 27,2% de detección de CaP, utilizando como criterio de rebiopsia exclusivamente la persistencia de PSA elevado. Si sólo se hubieran rebiopsiado a pacientes con PSA mayor de 4,9 ng/mL y porcentaje de PSA menor del 20% se habrían realizado únicamente 26 biopsias con una tasa de detección del 61%. Si la indicación de rebiopsia se hubiera limitado a los pacientes con PSA mayor de 4,9 ng/mL, porcentaje de PSA menor de 20%, IGF-1 mayor de 110 ng/ml y GOI superior al 11%, sólo se hubieran rebiopsiado a 24 pacientes con una tasa de detección de 66% habiendo ahorrado, por tanto, 68 biopsias (Tabla 23).

Con estos criterios la sensibilidad es muy baja, del 64%, y habríamos dejado de diagnosticar 9 pacientes con CaP. Sin embargo, y lo que es más relevante, con estos parámetros se habrían detectado el 85% de cánceres de alto grado y sólo un paciente con cáncer de alto grado no habría sido diagnosticado (Tabla 24).

Tabla 23. Número de biopsias ahorradas y porcentaje de casos no detectados de CaP de alto riesgo empleando IGF-1 y GOI.

Variables	B.realizada n	B.positiva n (%)	B.negativa n (%)	B.ahorradas n (%)	Gleason $\geq$ 7 (4+3)	
					Detectado	No detectado
PSA	92	25(27,2%)	67(72,8%)	0	7	0
PSA+%PSA	26	16 (61%)	10 (39%)	66 (71,7%)	6 (85%)	1 (15%)
PSA+%PSA IGF-1+GOI	24	16 (66%)	8 (34%)	68 (74%)	6 (85%)	1 (15%)

Tabla 24. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos en función de las variables empleadas.

Variables	n	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
PSA+%PSA	26	64	85	61	33
PSA+%PSA IGF-1 +GOI	24	64	88	66	63

Los resultados del análisis multivariante (último paso de la regresión logística múltiple bivalente por pasos hacia atrás) se muestran en la tabla 25.

Tabla 25. Regresión logística múltiple bivariante para el diagnóstico de CaP en la rebiopsia.

Variable	B	E.T.	Wald	Sig.	Exp(B)	IC95 para EXP(B)	
						Inferior	Superior
cintura	,083	,050	2,766	,096	1,087	,985	1,199
SM	2,14	1,151	3,438	,064	8,445	,885	80,562
IGF-1	,048	,015	9,919	,002	1,049	1,018	1,080
PSA	,767	,287	7,154	,007	2,152	1,227	3,775
Constante	-16,5	6,507	6,454	,011	,000		

El análisis multivariante seleccionó como factores de riesgo para CaP en la rebiopsia al PSA (OR:2,15 IC95:1,227-3,775 P=0,007) y el IGF-1 (OR:1,049 IC95:1,018-1,080 p=0,002). Es decir, por cada punto que aumentó el PSA se duplicó el riesgo de ser diagnosticado de CaP en biopsias de repetición. Los incrementos en los valores de IGF-1 también aumentaron el riesgo de ser diagnosticado de CaP en biopsias de repetición, aunque en este caso el efecto es mucho menor, pero con significación estadística.

**8.- ANALISIS DE LA ASOCIACIÓN ENTRE LAS CARACTERÍSTICAS TUMORALES DERIVADAS DEL ANÁLISIS DE LA PIEZA DE PRL Y LA DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA CORPORAL MEDIDA POR IMPEDANCIOMETRÍA BIOELÉCTRICA Y EL IGF-1.**

**8.1.- ASOCIACIÓN CON EL GRADO DE GLEASON.**

Los grados de *Gleason* de los 61 pacientes intervenidos mediante PRL se distribuyeron como se muestra en la figura 22:

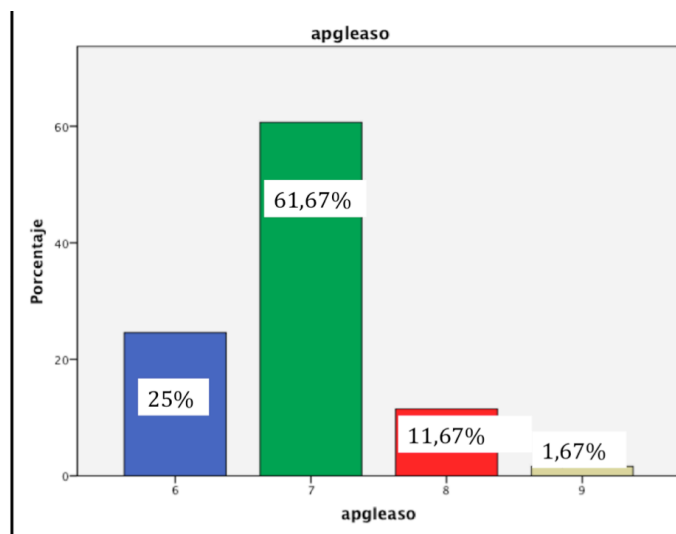


Fig. 22. Distribución de los grados de *Gleason* en la pieza de PRL.

El grado de *Gleason* primario fue 3 en 47 pacientes (77%), 4 en 13 pacientes (21,3%) y de 5 en un paciente (1,7%). Para el análisis descriptivo y comparativo se categorizó la variable *Gleason* en dos grupos, como se muestra en la tabla 26.



Tabla 26. Análisis descriptivo y comparativo entre pacientes según el Grado de *Gleason* de la pieza de PRL categorizado.

Variable	<i>Gleason</i> 6 o 7(3+4) Media (IC95)	<i>Gleason</i> ≥7(4+3) Media (IC95)	p
N. Pacientes	47	14	
Edad (años)	62,60 (60,35-64,84)	65,58 (61,23-69,94)	0,14
Talla (cm)	168,49 (166,03-170,94)	166,83 (160,23-173,45)	0,80
Peso (Kg)	80,78 (77,12-84,44)	83,99 (75,85-92,13)	0,12
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	28,18 (27,12-29,24)	29,87 (28,39-31,34)	0,02
Cintura (cm)	103,29 (99,89-106,68)	106,25 (100,78-111,72)	0,09
Grasa central (%)	33,17 (30,49-35,34)	35,72 (32,43-39,11)	0,03
Grasa total (Kg)	21,44 (18,60-24,28)	23,87 (17,72-30,02)	0,25
GOI (%)	18,46 (16,57-20,36)	21,51 (16,22-26,80)	0,07
Col. total (mg/dL)	207,26 (198,02-216,50)	202,83 (167,55-238,42)	0,89
Insulina (mcU/mL)	8,45 (6,83-10,07)	10,89 (7,22-14,56)	0,22
Testoster. (ng/mL)	4,23 (3,87-4,59)	4,82 (4,01-5,67)	0,25
IGF-1 (ng/mL)	161,14 (147,82-174,46)	170,58 (147,21-193,94)	0,36
PSA (ng/mL)	7,50 (5,73-9,27)	8,38 (7,02-9,74)	0,04
%PSA libre(%)	14,89 (12,68-17,09)	13,39 (8,85-17,93)	0,49
Vol. Prost (mL)	55,59 (38,78-72,39)	49,57 (42,22-56,43)	0,33

Se observó como aquellos pacientes con grados de *Gleason* más desfavorables asociaban, de forma estadísticamente significativa, un mayor PSA, una mayor

cantidad de grasa central y un mayor IMC que aquellos con grados de *Gleason* más favorables.

Los resultados del análisis multivariante (último paso de la regresión logística múltiple bivalente por pasos hacia atrás) se muestran en la tabla 27.

Tabla 27. Análisis de regresión logística multivariante bivalente para factores de riesgo de *Gleason* 7(4+3) o superior en la pieza de PRL.

	B	E.T.	Wald	Sig.	Exp(B)	IC95 para EXP(B)	
						Inferior	Superior
IMC	,188	,109	3,00	,08	1,207	,976	1,493
testosterona	,518	,311	2,77	,09	1,679	,912	3,091
Constante	-9,063	3,80	5,67	,01	,000		

El análisis multivariante no seleccionó a ninguna de las variables como factor pronóstico independiente de *Gleason* 7(4+3) o superior en la pieza de PRL.

## 8.2.- ASOCIACIÓN CON LA CARGA TUMORAL

La mediana de la carga tumoral fue de 11,87% (Rango: 3,23-90,1).

En cuanto al IGF-1 el coeficiente de correlación de  $r$  de *Pearson* mostró una débil correlación positiva (0,172) no estadísticamente significativa ( $p=0.19$ ).

La distribución central de la grasa corporal mostró una asociación positiva débil pero estadísticamente significativa ( $r$  *Pearson*=0,29  $p=0,02$ ). De forma similar, también resultó débil y positiva la correlación entre la grasa en órganos internos y la carga tumoral ( $r$  *Pearson* 0,30  $p=0,02$ ) (Fig. 23-25).

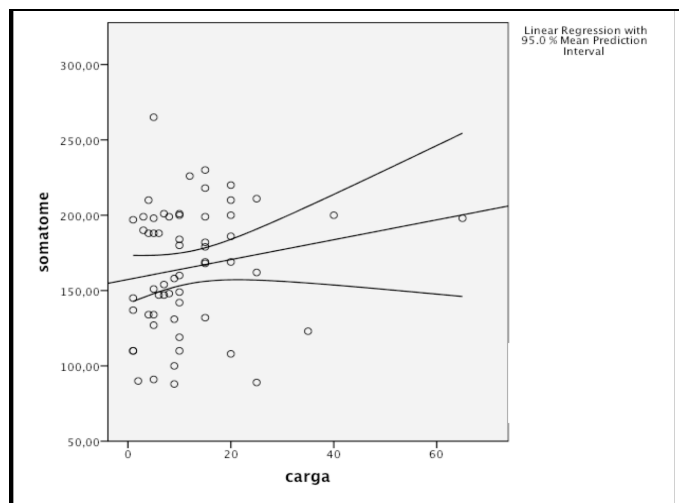


Fig. 23. Gráfico de dispersión de la correlación IGF-1-Carga tumoral de la pieza de PRL.

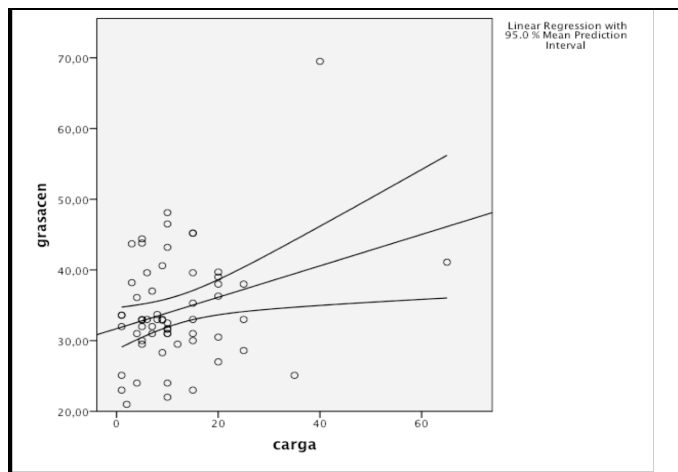


Fig. 24. Gráfico de dispersión de la correlación Porcentaje de grasa central-  
Carga tumoral de la pieza de PRL.

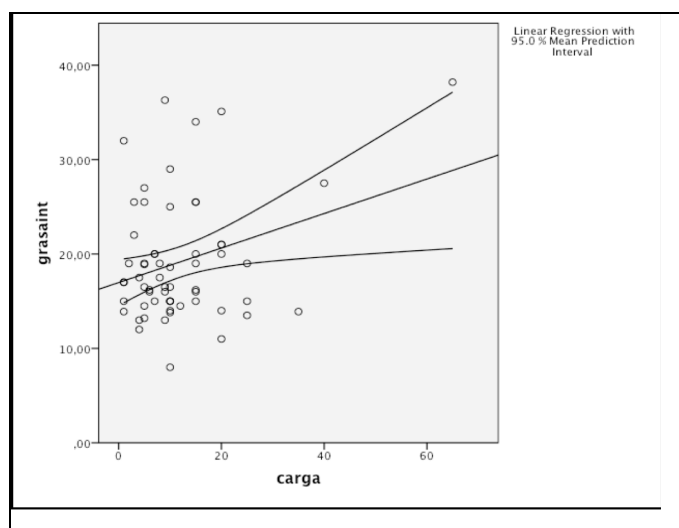


Fig. 25. Gráfico de dispersión de la correlación grasa de órganos internos-  
Carga tumoral de la pieza de PRL.

Ante estos resultados se realizó un análisis de regresión lineal simple para analizar la correlación carga tumoral-grasa en órganos internos expresado en la tabla 28.

Tabla 28. Análisis de regresión lineal simple entre la GOI y la carga tumoral.

Modelo	Coeficiente no estandarizado		Coeficiente estandar. Beta	t	Sig	IC95 B		Estadísticos colinealidad	
	B	Error est.				Mín.	Máx.	Toleranc.	VIF
(Constant)	16,977	1,216		13,96	,00	14,544	19,411		
Carga	,183	,076	,300	2,393	,02	,030	,336	1,000	1,00

La grasa en órganos internos y la carga tumoral en la pieza de PRL mostraron una asociación o correlación lineal que es débil ( $r=0,3$ ) pero estadísticamente significativa. De hecho, según la ecuación de la pendiente de la recta, por cada kilogramo de aumento de grasa en órganos internos, aumenta un 0,18% la carga tumoral.

### ***8.3.- ASOCIACIÓN CON LA PRESENCIA DE MÁRGENES QUIRÚRGICOS POSITIVOS.***

La presencia de márgenes quirúrgicos (MQ) positivos se distribuyó como se indica en la figura 26.

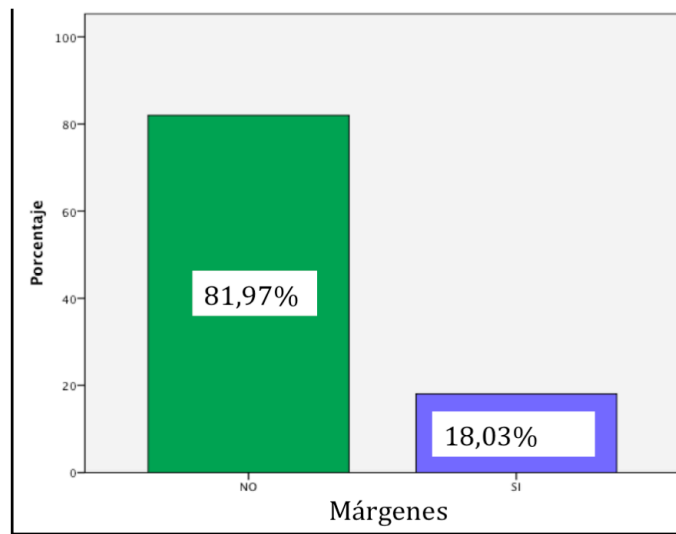


Fig. 26. Distribución de los márgenes quirúrgicos en la pieza de PRL.

El análisis descriptivo y comparativo de los pacientes sin márgenes quirúrgicos positivos frente a aquellos que sí los presentaron se recoge en la tabla 29.

Así, en el análisis univariante sólo se apreció que los pacientes con talla más alta y más jóvenes tenían significativamente un mayor porcentaje de márgenes quirúrgicos positivos.

En el análisis multivariante, ninguna de las variables se mostró como factor independiente de riesgo para presentar márgenes quirúrgicos positivos en nuestro estudio.

Tabla 29. Análisis de asociación entre la positividad de márgenes quirúrgicos y las variables antropométricas y analíticas.

Variable	MQ Negativos Media (IC95)	MQ Positivos Media (IC95)	p
N. Pacientes	50	11	
Edad (años)	64,32 (62,38-66,25)	58,60 (52,23-64,97)	0,02
Talla (cm)	163,10 (157,08-169,12)	169,26 (160,80-171,72)	0,01
Peso (Kg)	82,15 (78,49-85,81)	78,61 (70,22-87,00)	0,56
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	28,47 (27,43-29,52)	28,92 (27,22-30,62)	0,40
Cintura (cm)	103,75 (100,33-107,17)	194,80 (100,55-109,10)	0,40
Grasa central (%)	33,69 (31,54-35,85)	33,92 (30,64-37,19)	0,23
Grasa total (Kg)	22,81 (19,88-25,74)	18,32 (13,98-22,65)	0,59
GOI (%)	18,90 (17,05-20,75)	20,20 (13,61-26,78)	0,72
Col. total (mg/dL)	207,16 (196,47-217,85)	202,40 (171,44-233,31)	0,51
Insulina (mcU/mL)	9,17 (7,46-10,88)	8,20 (5,11-11,28)	0,63
Testoster. (ng/mL)	4,43 (4,10-4,77)	4,03 (2,92-5,14)	0,28
IGF-1 (ng/mL)	165,22 (152,71-177,73)	154,50 (123,53-185,46)	0,58
PSA (ng/mL)	8,42 (7,08-9,76)	7,15 (5,82-8,49)	0,98
%PSA libre(%)	15,05 (12,77-17,32)	12,39 (9,32-15,47)	0,48
Vol. Prost (mL)	51,94 (44,77-59,11)	46,38 (31,48-60,92)	0,56

**9.- ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DEL IGF-1 Y DE LA DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA CORPORAL MEDIDA POR IBE EN LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA BIOQUÍMICA EN PACIENTES TRATADOS CON RT O PRL.**

Un total de 82 pacientes recibieron tratamiento con RT externa (21 pacientes, 25,6%) o PRL (61 pacientes, 74,4%) con intención curativa.

Tras un seguimiento medio de 24,59 meses (IC95:12,41-34,51), 8 pacientes (9,7%) presentaron recidiva bioquímica, con un tiempo medio hasta la aparición de la misma de 14,89 meses (IC95:13,61-15,92).

**9.1.- ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DEL IGF-1 EN LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA BIOQUÍMICA EN PACIENTES TRATADOS CON RT O PRL.**

Para el análisis de supervivencia se categorizó el IGF-1 según el valor de su percentil 50 o mediana que fue de 174,00 ng/mL (Rango: 70-288 ng/mL).

Las tablas de supervivencia de *Kaplan Meier* mostraron los resultados expresados en la figura 27.



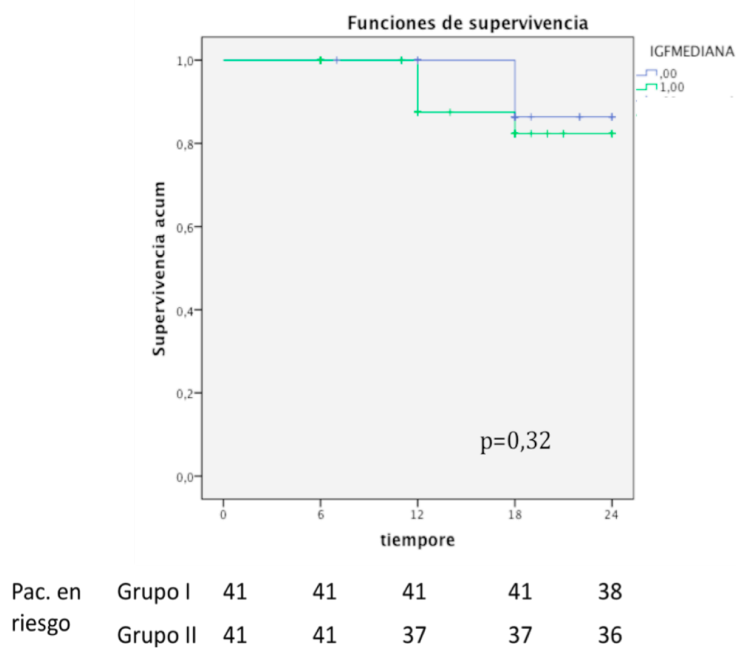


Fig. 27. Curvas de *Kaplan Meier* para la supervivencia libre de recidiva bioquímica según el valor de IGF-1.

La supervivencia libre de recidiva bioquímica fue del 100%, 92,6% y 92,6% a los 12, 18 y 24 meses para el grupo con IGF-1 menor de 174 ng/mL y de 90,2%, 87,8% y 87,8% a los 12, 18 y 24 meses para el grupo con IGF-1 superior a 174 ng/mL.

En el análisis de supervivencia no hubo diferencias en la mediana de supervivencia libre de recidiva bioquímica en función del valor de IGF-1.

**9.2.- ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DE LA DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA CORPORAL EN LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA BIOQUÍMICA EN PACIENTES TRATADOS CON RT O PRL.**

La cantidad de grasa en órganos internos medida por IBE se categorizó según lo expuesto en la tabla 3 del apartado *Variables analizadas* de Material y Métodos. Para este análisis se agruparon las categorías de grasa en órganos internos de normal y algo excesiva (53 pacientes, 64,6%) frente a excesiva (29 pacientes, 35,4%).

Las tablas de supervivencia de *Kaplan Meier* muestran los resultados expresados en la figura 28.

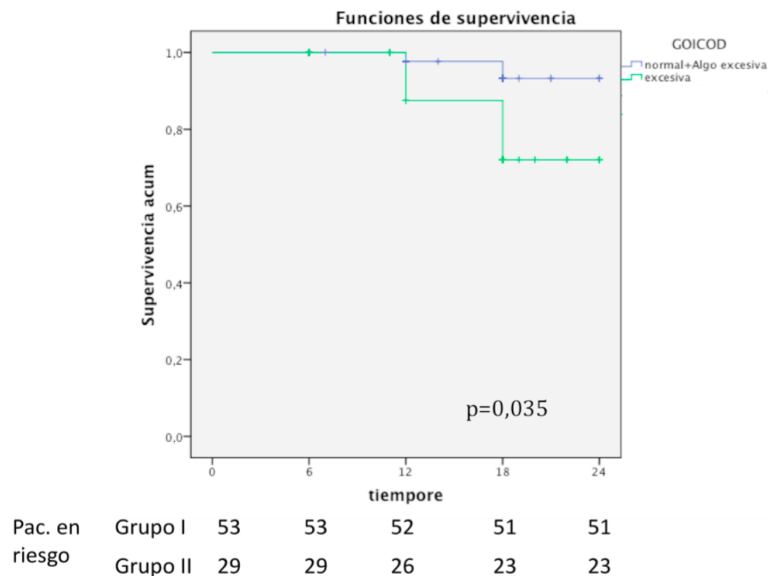


Figura 28. Curvas de *Kaplan Meier* de supervivencia libre de recidiva bioquímica para la distribución de GOI categorizada en dos grupos.

La supervivencia libre de recidiva bioquímica fue del 98,1%, 96,2% y 96,2% a los 12, 18 y 24 meses para el grupo con GOI normal o algo excesiva y de 89,6%, 79,3% y 79,3% a los 12, 18 y 24 meses para el grupo con GOI excesiva.

La mediana de supervivencia libre de recidiva bioquímica en pacientes con GOI normal o algo excesiva (23,45 meses IC95:22,72-24,81) fue significativamente mayor ( $p=0,03$ ) que la de aquellos con GOI excesiva (21,57 meses IC95:19,84-23,30). Ante estos resultados, decidimos analizar los distintos grupos de tratamiento por separado.

#### *Grupo de tratamiento con PRL*

De los 61 pacientes intervenidos, 38 (62,3%) presentaron grasa en órganos internos normal o algo excesiva y los otros 23 pacientes (37,7%) excesiva.

Las tablas de supervivencia de *Kaplan Meier* mostraron los resultados expresados en la figura 29.

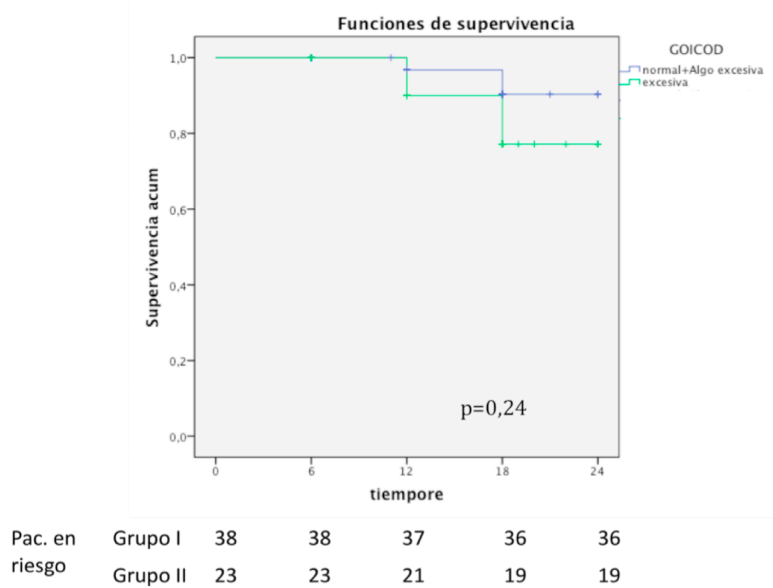


Fig. 29. Curvas de *Kaplan Meier* de supervivencia libre de recidiva bioquímica para la distribución de GOI categorizada en dos grupos en pacientes sometidos PRL.

La supervivencia libre de recidiva bioquímica en pacientes sometidos a PRL en función de la GOI fue del 97,3%, 94,7% y 94,7% a los 12, 18 y 24 meses para el grupo con GOI normal o algo excesiva y del 91,30%, 82,6% y 82,6% a los 12, 18 y 24 meses para el grupo con GOI excesiva.

La mediana de supervivencia libre de recidiva bioquímica no fue significativamente distinta entre pacientes con GOI normal o algo excesiva frente a aquellos con GOI excesiva ( 23,2meses IC95: 22,19-24,25 versus 22 meses IC95: 20,26-23,79 p=0,24).

*Grupo de tratamiento con RT*

De los 21 pacientes tratados mediante RT, 15 de ellos (71,4%) presentaron grasa en órganos internos normal o algo excesiva frente a 6 pacientes (28,6%) que presentaron una cantidad de grasa en órganos internos excesiva.

Las tablas de supervivencia de *Kaplan Meier* mostraron los resultados expresados en la figura 30.

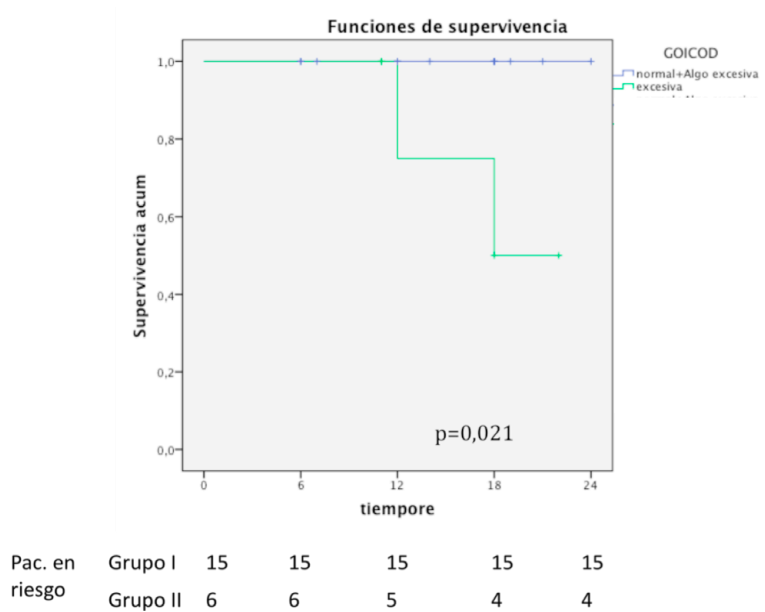


Fig. 30. Curvas de *Kaplan Meier* de supervivencia libre de recidiva bioquímica para la distribución de GOI categorizada en dos grupos en pacientes sometidos a RT.

La supervivencia libre de recidiva bioquímica en pacientes sometidos a RT en función de la GOI fue del 100% a los 12, 18 y 24 meses para el grupo con GOI

normal o algo excesiva y de 83,3%, 66,6% y 66,6% a los 12, 18 y 24 meses para el grupo con GOI excesiva.

La mediana de supervivencia libre de recidiva bioquímica para el grupo de GOI excesiva fue de 13,96 meses (IC95:12,53-15,39), casi 2 meses menor que el grupo de GOI normal o algo excesiva, en concreto 15,33 meses (IC95:10,47-20,20), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,021$ ).

#### **10.- ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA DE LA GRASA EN ÓRGANOS INTERNOS MEDIDA POR IBE EN LAS TASAS DE CONTINENCIA DE PACIENTES SOMETIDOS A PRL AL AÑO DE SEGUIMIENTO.**

La tasa de continencia urinaria post PRL fue del 85,2% (52/61 pacientes) para un tiempo medio de seguimiento de 18,83 meses (D.E. 5,12 meses). De estos pacientes continentes, el 34% eran obesos (18/52). Si analizamos el grupo de pacientes incontinentes ( $n=9$ ), la mayoría fueron obesos (8 pacientes, 88,88%) y sólo un paciente fue no obeso (11,12%).

Los resultados del análisis descriptivo y comparativo de la muestra se recogen en la tabla 30.

Tabla 30. Análisis descriptivo y comparativo de las variables estudiadas entre pacientes con o sin incontinencia urinaria post-PRL.

Variable	Pac. continentes	Pac. incontinentes	p
	Media (IC95)	Media (IC95)	
N. Pacientes	52	9	
Edad (años)	62,12 (59,03-65,20)	60,89 (54,20-67,52)	0,43
Talla (cm)	167,25 (163,88-170,62)	171,89 (166,89-176,94)	0,33
Peso (Kg)	78,67 (75,03-82,31)	89,80 (80,13-99,47)	0,49
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	27,51 (26,52-28,51)	30,18 (27,94-32,42)	0,02
Cintura (cm)	101,38 (97,16-105,61)	109,84 (102,54-117,24)	0,03
Gr. central (%)	32,85 (29,95-35,75)	33,48 (31,69-35,28)	0,26
Grasa total (Kg)	22,56 (18,86-26,26)	25,81 (17,89-33,72)	0,34
GOI (%)	20,11 (17,02-23,19)	17,61 (15,59-19,62)	0,95
Col. total (mg/dL)	215,77 (202,68-228,86)	188,22 (166,97-209,47)	0,28
Insulina (mcU/mL)	7,00 (5,68-8,31)	12,23 (6,96-17,50)	0,71
Testost. (ng/mL)	4,45 (3,89-4,43)	3,66 (2,79-4,54)	0,09
IGF-1 (ng/mL)	174,76 (157,75-191,77)	168,77 (134,59-203,45)	0,33
PSA (ng/mL)	7,87 (6,44-9,30)	5,84 (4,59-7,08)	0,17
%PSA libre (%)	14,87 (11,58-18,16)	13,09 (9,54-16,65)	0,37
Vol. Prost (mL)	45,49 (39,01-51,96)	47,82 (36,95-56,68)	0,51

Los parámetros que se asociaron a una mayor tasa de incontinencia postoperatoria fueron un mayor IMC y un mayor perímetro de cintura.

Ninguna de las variables antropométricas se mostró como factor de riesgo de incontinencia en el análisis multivariante.



## ***DISCUSIÓN***



## 1.- ANÁLISIS DE LAS PRINCIPALES VARIABLES DEL ESTUDIO.

El primer hecho relevante al analizar los resultados de nuestro estudio fue la elevada tasa de detección de CaP (44,7%), que incluyó pacientes diagnosticados en primera, segunda o tercera biopsia. Al compararlos con los resultados descritos en la literatura, observamos como eran ligeramente superiores a los encontrados por Djavan et al (81). Esta mayor tasa de detección pudo estar influenciada por el esquema de biopsia que se empleó, descrito en el apartado 3.3. *Descripción de la técnica de biopsia prostática* de Material y Métodos, tratando siempre que las muestras fueran lo más periféricas y posteriores.

En el análisis descriptivo de nuestra muestra se evidenció como más de la mitad de la misma presentó sobrepeso (53,87%) y casi un tercio obesidad (27,27%). Lamentablemente estos resultados son comparables a los derivados de una encuesta poblacional realizada en España en 2011-2012 (82). En ella, se encuestó a personas mayores de 18 años y se obtuvo, según los datos administrados por los propios pacientes, una prevalencia de sobrepeso del 53,7% y del 17% para la obesidad, colocando a España en los primeros puestos a nivel Europeo en cuanto a frecuencia de estas patologías. Es posible que el mayor porcentaje de pacientes obesos en nuestra serie se deba a dos factores. En primer lugar en nuestra muestra la edad media fue de 64,84 años (63,87-65,67), mientras que en la encuesta poblacional se incluyeron personas desde los 18 años. En segundo lugar, nuestra muestra incluye únicamente varones, lo cual ha demostrado

estar asociado a la presencia de sobrepeso y obesidad (83).

A continuación se decidió comparar los resultados de pacientes obesos frente a pacientes normopeso para tratar de evaluar si este factor podía influir en factores teóricamente asociados al diagnóstico de CaP según lo expuesto en la Introducción como el PSA, el IGF-1, la testosterona o la insulinemia.

No se encontraron diferencias entre las cifras de PSA ni de testosterona sérica entre pacientes obesos y con normopeso aunque sí en los valores medios de insulinemia. Con estos datos, no podemos justificar que los pacientes obesos presenten cifras menores de testosterona que los pacientes con normopeso aunque sí que se apreció una tendencia, que no fue estadísticamente significativa. Estos datos resultaron llamativos al compararlos con los de la literatura donde existe evidencia a favor de esta relación. En la mayoría de los estudios publicados se compararon pacientes con obesidad mórbida frente a pacientes con normopeso (84). En nuestra serie sólo un paciente (0,33%) fue obeso mórbido, lo cual podría justificar el hecho de no haber encontrado estas diferencias en los valores de testosterona sérica.

En relación al PSA, no hemos constatado en nuestra serie diferencias entre pacientes obesos y con normopeso. Este resultado no apoya la teoría descrita en la literatura en la que por un efecto de hemodilución del PSA en pacientes obesos, se produce un retraso en el diagnóstico y por ende tumores de mayor grado en el momento del diagnóstico, como sugieren Bañez et al (85). De hecho, incluso

algunos autores, en esta misma línea, recomiendan disminuir el punto de corte para realizar una biopsia en los pacientes obesos, como es el caso de Loeb et al (86). No obstante, de acuerdo a los datos de este trabajo, habría que aumentar en 10 puntos el IMC para que disminuyera en 0,03 ng/mL el valor del PSA, por lo que debe existir algún otro factor, y no sólo la obesidad o la posible hemodilución, que justifique las conclusiones de estos autores.

Kim et al (87), recientemente, estudiaron 907 pacientes sometidos a segunda biopsia de próstata y trataron de evaluar si existía alguna asociación entre la obesidad y el PSA. No evidenciaron correlación estadísticamente significativa entre ambas variables de forma similar a nuestra investigación.

Por tanto, consideramos que la obesidad no influye en el valor sérico del PSA y que el punto de corte de PSA para indicar la realización de una biopsia de próstata no debería ser modificado en función del IMC del paciente.

En cuanto a la relación entre la hiperinsulinemia y la obesidad, la literatura es clara al afirmar la asociación entre ambos. Bastard et al (88) describen como el tejido adiposo es capaz de generar *adipokinas*, las cuales están implicadas en los mecanismos de resistencia a la insulina que aparecen en los pacientes obesos. En nuestro estudio coincidimos por tanto con los resultados publicados, ya que se observó como aquellos pacientes con obesidad presentaron de forma estadísticamente significativa cifras más elevadas de insulinemia.

En relación al último de los parámetros a discutir, el IGF-1, se ha observado como en pacientes obesos (88,89) se generan factores pro-inflamatorios (de forma similar al IGF-1) tales como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) o la interleukina 1b y 6 (IL-1b e IL-6). En nuestra serie se observó una asociación entre la obesidad y los valores elevados de IGF-1, datos que son concordantes con los expuestos en la literatura (90,91).

## **2.- ESTUDIO DE LOS PACIENTES CON CaP versus PACIENTES SIN CaP.**

En nuestra investigación, se observó como la edad, el peso, el IMC, la GOI y la grasa corporal total se asociaron al diagnóstico de CaP. También la presencia de SM se asoció a este diagnóstico. A nivel analítico también lo hicieron los valores elevados de PSA, IGF-1 y de forma inversa los de testosterona.

### **2.1.- TESTOSTERONA Y CaP.**

De esta forma, en nuestro estudio, se ha observado como los pacientes con CaP presentan de forma significativa unos valores más bajos de testosterona que aquellos que no fueron diagnosticados de CaP (4,69ng/mL (4,49-4,92) *versus* 4,25 ng/mL (3,90-5,92) p= 0,03). Este hallazgo apoya la teoría por la que, a través de una disminución de la testosterona por aromatización periférica con el consecuente aumento de estrógenos, se inicia o favorece la carcinogénesis prostática. No obstante y según los resultados de nuestra serie, esta disminución

de testosterona no estaría justificada por la obesidad. Otros autores, como Mearini et al (92) observaron resultados similares a los nuestros puesto que en su estudio sobre 206 pacientes encontraron que aquellos con CaP presentaron, de forma estadísticamente significativa, unas menores cifras de testosterona que aquellos con diagnóstico de HBP (3.3 ng/mL *versus* 4.4 ng/mL  $p < 0.05$ ). Así mismo, Gurbuz et al (93) apreciaron como las cifras de testosterona eran significativamente menores en pacientes con CaP en un estudio sobre 104 pacientes consecutivos sometidos a biopsia de próstata por PSA elevado. Así, los resultados son prácticamente idénticos a los del trabajo de Mearini et al (3.32 ng/mL *versus* 4.14 ng/mL;  $p=0.032$ ) y muy similares a los obtenidos en nuestra serie. De acuerdo con estos resultados, el grupo de Gurbuz et al recomienda evaluar en todos los pacientes sometidos a biopsia la testosterona sérica total, con objeto de aumentar la especificidad el PSA a la hora de discriminar a los pacientes con CaP.

## **2.2.- IBE Y CaP.**

En cuanto a los parámetros antropométricos, en nuestro trabajo se ha observado como el mayor peso, mayor IMC, mayor cantidad de grasa corporal y mayor GOI se asociaron al diagnóstico de CaP en la biopsia aunque en el análisis multivariante no se comportaron como factores de riesgo con valor pronóstico independiente. También se encontraron diferencias en la presencia de SM de forma que, sólo el 17,5% de los pacientes sin CaP padecían este síndrome frente al 37,5% de aquellos que fueron diagnosticados de CaP.

En un estudio sueco, Wallstrom et al (94) incluyeron en un protocolo de seguimiento a más de 10.500 pacientes durante 11 años. Para el estudio de la distribución de la grasa corporal emplearon la IBE mediante el sistema BIA 103, *RJL-systems, Detroit, MI, USA; single-frequency analyser*. En el seguimiento, 817 pacientes (7% aproximadamente) desarrollaron CaP y compararon los parámetros de la población sana frente a la de este grupo. Los autores observaron una asociación entre la altura y el riesgo de CaP y entre el ratio cintura/cadera únicamente en aquellos pacientes más jóvenes. Con respecto a las diferencias con nuestros resultados, en primer lugar hay que puntualizar que las poblaciones diana no son las mismas. Wallstrom et al realizaron un estudio epidemiológico de largo seguimiento donde los únicos criterios de exclusión fueron la enfermedad mental y el desconocimiento de la lengua sueca. En nuestro caso, únicamente incluimos a los pacientes candidatos a biopsia de próstata. Compartimos no obstante las conclusiones de que ninguno de los factores antropométricos estudiados mediante la IBE puede considerarse como factor de riesgo con valor pronóstico independiente para ser diagnosticado de CaP. En segundo lugar, otro de los motivos por los que puede que las conclusiones de nuestro trabajo sean distintas, es que en nuestro caso las mediciones se realizan con proximidad a la realización de la biopsia de próstata, mientras que en el caso de Wallstrom et al podían haberse realizado varios años antes, con lo que en el momento del desarrollo del CaP la distribución de la grasa corporal del paciente podía no ser la misma que cuando se realizaron las mediciones inicialmente.



### **2.3.- SM Y CaP.**

Otro factor asociado al CaP en nuestro trabajo fue el SM. Ya se expuso en el apartado 6.1. *Distribución de la grasa corporal y CaP* de la Introducción la discrepancia existente en la literatura (42-48). Por ello, esta relación es un tema de actualidad. Fruto de ello observamos dos trabajos recientes en revistas de gran impacto. Así, Bhindi et al (95) presentaron este trabajo donde se realizó un análisis de una cohorte de 2.235 pacientes sometidos a biopsia prostática. En esta cohorte, el 22,1% de los pacientes presentó SM (similar a nuestra serie con un 26,51%). Los autores observaron como, al igual que en nuestro estudio, los factores aislados que definen el SM podían no asociarse con el diagnóstico de CaP, pero sí la presencia del síndrome como tal, comportándose incluso como un factor con valor pronóstico independiente. En la misma línea, Sourbeer et al (96) analizaron 6.426 pacientes dentro del estudio REDUCE y observaron como tener al menos un factor de SM estaba asociado al diagnóstico de CaP. Observaron, además, como a mayor número de factores había mayor riesgo de CaP de alto riesgo.

### **2.4.- ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO PARA EL DIAGNÓSTICO DE CaP.**

En nuestra serie se comportaron como factores con valor pronóstico independiente el IGF-1, la insulinemia, la edad y el PSA.

### **2.4.1.- IGF-1 Y CaP.**

El eje del IGF-1 ha sido relacionado con varios tipos de cáncer en el ser humano y hay una serie de datos que sugieren que está implicado en el inicio y desarrollo del CaP. Los resultados de nuestro estudio así lo avalan, ya que los pacientes con CaP presentaron, de forma estadísticamente significativa, mayores cifras de IGF-1 en el momento del diagnóstico (107,40 ng/mL (100,50-113,14) *versus* 161,11 ng/mL (148,79-165,89)  $p=0,001$ ). Además, el valor elevado de IGF-1 se mostró como un factor de riesgo independiente para el diagnóstico de CaP.

En este sentido, Ozkan (97) comparó HBP y CaP, y observó como en las células de HBP, la expresión de IGF-1 y la tinción celular para su receptor era porcentualmente menor a la expresión y tinción en las células de tejido tumoral, e incluso en las células de tejido afecto de PIN. Además observó como las células tumorales en pacientes con CaP con metástasis óseas presentaban una sobrerregulación del sistema de señalización de IGF-I, lo que abre las puertas, al menos desde el punto de vista teórico, a la búsqueda de moléculas que, al frenar estas vías, consigan mejorar la calidad de vida de estos pacientes (98, 99).

Sin embargo, los resultados en la literatura no son siempre coincidentes y existe controversia con relación a la asociación del IGF-1 con la detección de CaP en la biopsia prostática. Así, Rowlands et al (57) en un análisis de casos-contróles sobre una muestra muy amplia (2.686 casos y 2.766 controles) extraída de los pacientes reclutados para el estudio ProtecT, no apreciaron diferencias en los

valores de IGF-1 entre ambos grupos, a diferencia de nuestra investigación. Es importante señalar que la población seleccionada y el diseño de este trabajo son diferentes al nuestro, por lo que los resultados deben compararse de forma cautelosa. En nuestro caso se ha realizado un estudio prospectivo observacional sobre pacientes sometidos a biopsia de próstata por sospecha de CaP, estudiando las asociaciones o factores de riesgo al diagnóstico de CaP en un grupo de pacientes con alto riesgo de presentar CaP. Estas diferencias en la población a estudio pueden explicar las discrepancias observadas.

En este mismo trabajo de Rowlands et al se realizó también un metanálisis con resultados llamativos. Clasificaron los estudios analizados en aquellos derivados de protocolos de *screening* de CaP (estrategia discutida en la actualidad, (22, 23)) y en aquellos basados en una detección habitual.

En el primer escenario no se apreció que la elevación del IGF-1 aumentara el riesgo de detección de CaP, ni en los estudios prospectivos, ni en los retrospectivos incluidos (OR:1.04 IC95:0.92-1.17;  $p=0,2$   $I^2:0\%$  y OR:1.02 IC95:0.79-1.33;  $p=0,3$   $I^2: 81\%$  respectivamente). Estos resultados se basaron en la revisión de cuatro trabajos, dos prospectivos y dos retrospectivos, por lo que estas conclusiones han de ser analizadas cuidadosamente. Dado el pequeño número de estudios incluidos, no es de extrañar que la homogeneidad de los mismos, principalmente en los estudios prospectivos, sea tan alta ( $I^2:0\%$ ).

En cuanto a los trabajos basados en la práctica clínica habitual, los

resultados son bien distintos. Se incluyeron en el análisis 51 estudios (frente a 4 en el grupo de *screening*), 34 retrospectivos y 17 prospectivos. En cuanto a los primeros, se apreció un mayor riesgo de CaP en pacientes con IGF-1 elevado (OR:1.19 IC95:1.00-1.41; p=0,04 I<sup>2</sup>: 92%). En lo que se refiere al análisis de los estudios prospectivos los resultados no fueron estadísticamente significativos (OR:1.08 IC:0.99-1.17 p=0,05 I<sup>2</sup>: 57%) aunque con una marcada tendencia a la significatividad (el límite inferior es 0,99). En nuestro trabajo, el riesgo fue algo menor (OR:1,027 IC95: 1,02-1,04 p=0,0001) aunque significativo. En este caso, la homogeneidad de los 17 estudios analizados por Rowlands et al es aceptable (I<sup>2</sup>:57%) fruto de diferencias en el diseño de los trabajos.

El metanálisis de Rowlands et al refleja fielmente la situación actual respecto al estudio de estos parámetros y la dificultad de definir factores de riesgo sobre una enfermedad tan prevalente como es el CaP.

Otro estudio, en la misma línea de investigación fue el de Shi et al (100). Estos autores publicaron un metanálisis donde incluyeron 14 estudios de casos-controles. A diferencia de nuestro trabajo, donde empleamos el radioinmunoanálisis para la determinación del IGF-1, en este metanálisis se incluyeron otros métodos distintos de medición tales como el análisis de inmunoabsorción enzimática. Además, algunos de los estudios incluidos en esta revisión deberían haber sido descartados para su análisis dado el escaso número de pacientes que analizaron (dos de ellos no recogieron más de 30 pacientes). Shi et al obtuvieron un riesgo de CaP asociado al aumento del IGF-1 superior al de

nuestro trabajo (OR:1.47 IC95:1,27-1,71). Probablemente, la discrepancia de resultados fue debida a los métodos de medición, que en este trabajo justificaban diferencias de hasta casi el doble en los valores de IGF-1, aunque las medias fueron ajustadas según estas variaciones, tal y como indican los autores para minimizar el sesgo.

Siguiendo esta línea de trabajo, Stattin et al (101) realizaron un estudio de casos-controles donde también determinaron el riesgo de CaP en función de los valores de IGF-1 sin obtener resultados estadísticamente significativos (OR:1.47 IC95:0.8-2.64). No obstante, al comparar el riesgo de presentar CaP entre el primer y el cuarto cuartil, éste se cuatuplicó (OR:4.12 IC95:1.01-16.70  $p=0.002$ ) de forma significativa.

A diferencia de nuestros resultados, existen algunos trabajos como el de Woodson et al (102) en el que no se encontró una asociación entre el IGF-1 y el diagnóstico de CaP. Este es un estudio de casos-controles pareados donde existen algunas limitaciones en el diseño que podrían sesgar los resultados. Se trata de un subanálisis de un estudio prospectivo que evalúa la disminución de la incidencia de cáncer de pulmón en pacientes tratados con tocoferol y carotenos. Esto supone un sesgo dado que estos factores, aunque no está completamente demostrado, podrían disminuir la incidencia de CaP (103). Además, la determinación de IGF-1, según el protocolo del estudio, fue obtenida aproximadamente 3 años antes del diagnóstico de CaP. Es evidente que con ese periodo de tiempo es complicado establecer una relación, ya sea positiva o negativa, entre estos dos factores. De

hecho, en este trabajo, en un subgrupo de pacientes, se realizó una nueva medición de IGF-1 en el momento del diagnóstico y apreciaron diferencias estadísticamente significativas con la primera medición, por lo que concluyen que el IGF-1 podría considerarse un marcador tumoral aunque no un factor promotor.

Estas conclusiones son idénticas a las que obtuvieron Janssen et al (104). En este caso, la muestra se extrajo de la rama holandesa del estudio ERSPC, lo que podría suponer un sesgo de selección por dos motivos. En primer lugar no era una población que había seguido la práctica clínica habitual, sino que procedía de un programa de *screening* de CaP. En segundo lugar, las mediciones de IGF-1 se realizaron en el momento de inclusión en el estudio, con una media de 4 años antes de la realización de la biopsia prostática. Este es un dato relevante, pues los valores de IGF-1 pueden alterarse por cambios significativos en el IMC, el estado de salud o por la toma de fármacos (105). Por ello, para poder establecer una asociación o no con el CaP, consideramos que la medición de las variables ha de realizarse lo más próxima a la realización de la biopsia de próstata.

#### **2.4.2.- INSULINEMIA Y CaP.**

En relación a la hiperinsulinemia, en nuestro trabajo, se ha observado que los pacientes diagnosticados de CaP presentan de forma significativa valores más elevados de insulina que los pacientes sin CaP. Además el aumento de las cifras de insulina fue un factor de riesgo con valor pronóstico independiente para ser diagnosticado de CaP en la biopsia. Nuestros resultados son coincidentes con los

de Fall et al (106) que recientemente publicaron un estudio de casos y controles (40.000 casos y 20.000 controles), en el que observaron como aquellos pacientes con diabetes mellitus presentaban un menor riesgo de CaP (OR:0.80 IC95:0.76-0.85  $p < 0,05$ ) y que este riesgo disminuía conforme se prolongaba el tiempo de enfermedad.

Una teoría que explicaría esta asociación, es que se produjera una alteración en la distribución de los receptores de insulina. A nivel molecular, Cox et al (107) ya publicaron un aumento del número de receptores de insulina en tejido con CaP frente al tejido prostático normal. Posteriormente (108) se ha observado como la relación entre los receptores de insulina A y B y los sustratos del receptor de insulina 1 y 2 está alterada en los pacientes con CaP. Se sabe que el receptor B es el que se expresa en mayor cuantía en las células adultas y que el receptor A es el que se expresa principalmente en tejido fetal y que es menos selectivo para la insulina, uniéndose también a factores de crecimiento, estando involucrado en la replicación celular. Este grupo analizó tejido prostático benigno procedente de cistoprostatectomía radical y de adenomectomía frente a tejido maligno de prostatectomía radical observando una mayor ratio A/B y menor ratio 1/2 en el tejido cancerígeno que en el tejido sano.

Por tanto, nuestros datos son coincidentes con lo expuesto en la literatura y con los resultados de estudios *in vitro* que demuestran, no sólo cuál es la relación entre la insulina y el CaP, sino también cómo se relacionan. De hecho, ya se han publicado trabajos recientes de cómo tratamientos relacionados con el

metabolismo de la glucosa podrían disminuir el riesgo de CaP aunque todavía no existe una gran evidencia (109,110).

### **3.- ANÁLISIS DE LA ASOCIACIÓN DE LOS PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y BIOQUÍMICOS CON EL CaP DE ALTO RIESGO EN LA BIOPSIA PROSTÁTICA.**

Una vez estudiada la relación con el diagnóstico de CaP, tratamos de analizar la asociación de las variables de nuestro trabajo con la agresividad tumoral en la biopsia de próstata.

#### **3.1.- TESTOSTERONA Y CaP DE ALTO RIESGO EN LA BIOPSIA.**

En nuestra investigación, no se ha encontrado una correlación entre la concentración sérica de testosterona y un mayor diagnóstico de CaP de alto riesgo en la biopsia prostática, ya que los pacientes con CaP de alto riesgo presentaron valores similares de testosterona sérica que aquellos con CaP no de alto riesgo (4,47 ng/mL (5,15-4,79) *versus* 4,64 ng/mL (4,49-4,92)  $p=0,16$ ). Por el contrario, García-Cruz et al (111), en un trabajo similar al nuestro obtuvieron una asociación inversa entre los niveles de testosterona y factores de alto riesgo de CaP (bilateralidad en la biopsia, porcentaje de tejido afecto por CaP y clasificación en grupos de riesgo de D'Amico). No obstante no demostraron ninguna asociación con la puntuación de grado de *Gleason*. Las diferencias en nuestras conclusiones



pueden ser debidas a que en nuestro serie hemos comparado los pacientes de alto riesgo frente a los de no alto riesgo según los grupos de D'Amico (incluyendo riesgo bajo e intermedio) dado que a nivel clínico y pronóstico resulta más práctico que comparar los tres grupos entre sí tal y como se realizó en el trabajo de García-Cruz et al (111).

### **3.2.- INSULIEMIA Y CaP DE ALTO RIESGO EN LA BIOPSIA.**

La siguiente asociación que se analizó fue la relación entre los valores séricos de insulina y la agresividad tumoral. En este sentido, según nuestros resultados, hemos observado una asociación significativa de los niveles de insulina con el diagnóstico de CaP de alto grado según los criterios de D'Amico. Resultados similares obtuvieron otros autores como Hammarsten y Högstedt (112) en un estudio prospectivo publicado en el *European Journal of Cancer*. Este grupo siguió durante 8 años, a 320 pacientes diagnosticados de CaP mediante biopsia en estadio clínico T2-3 en los que determinaron medidas antropométricas básicas y las concentraciones séricas basales de colesterol e insulina. Al finalizar el seguimiento, compararon las determinaciones basales de los pacientes fallecidos de CaP frente a los vivos, observando mayores niveles de insulinemia en los pacientes fallecidos. Aunque existen diferencias claras en la valoración de la agresividad tumoral (en nuestro estudio son los criterios de D'Amico y en este último la valoración es indirecta mediante la mortalidad del CaP), ambos coinciden en la asociación positiva entre niveles de insulinemia y el mal pronóstico del tumor. En la misma línea, Ma et al (113) valoraron la relación entre insulinemia y mortalidad por CaP,

y confirmaron que la hiperinsulinemia era un factor independiente de riesgo de mortalidad de CaP, al observar como los pacientes en el cuartil más elevado de hiperinsulinemia presentaban, frente a los del cuartil más bajo, un mayor riesgo de mortalidad cáncer específica (OR: 2.38 IC95:1.31–4.30 p=0,008). En nuestra serie, debido al limitado período de seguimiento, no hemos podido comparar la insulinemia entre pacientes fallecidos o no por CaP, y su relación con la mortalidad. En cualquier caso, y a la vista de nuestros resultados, y lo descrito en la literatura, la hiperinsulinemia podría asociarse con el diagnóstico de CaP de alto riesgo.

### ***3.3.-ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO PARA EL CaP DE ALTO RIESGO EN LA BIOPSIA DE PRÓSTATA.***

#### ***3.3.1.- IGF-1 Y CaP DE ALTO RIESGO EN LA BIOPSIA.***

Asumida la relación entre el IGF-1 y el diagnóstico del CaP planteamos la hipótesis de si el IGF-1 podía ser un factor pronóstico para predecir tumores de alto riesgo. Para ello determinamos su relación con el CaP de alto grado definido según los criterios de D'Amico. En nuestro trabajo, de los pacientes diagnosticados de CaP, 37 (27,6% de los cánceres diagnosticados) cumplieron criterios de alto riesgo, y en ellos, los valores de IGF-1 fueron significativamente más altos que en los pacientes de no alto riesgo (151,98 ng/mL (142,55-161,42) *versus* 173,98 ng/mL (154,88-193,07) p=0,01). Este factor, junto con otros ya reconocidos como el PSA o la edad, mostró ser, un factor de riesgo con valor pronóstico

independiente de forma que a mayor IGF-1 mayor riesgo de CaP de alto grado en la biopsia prostática.

La mayoría de los trabajos que estudian el IGF-1 como factor pronóstico, utilizan distintos criterios en la categorización los grupos de riesgo, ya que no emplean los criterios de D'Amico. Únicamente tienen en consideración el grado de *Gleason*  $\geq 7$  para definir los tumores de alto grado, sin tener en cuenta el PSA y estadio clínico, tal y como hemos realizado en nuestro trabajo. Así, Nimptsch et al (114), en una serie de 462 casos y 1.331 controles, demostraron, coincidiendo con los resultados de nuestra serie, que el IGF-1 fue un factor de riesgo para la detección de CaP en la biopsia (OR:1.41 IC95:1.12–1.78). Sin embargo no apreciaron asociación entre esta variable y aquellos pacientes con CaP con *Gleason*  $\geq 7$  (OR=1.29, IC95:0.89–1.88) aunque sí con aquellos de *Gleason*  $< 7$  (OR=1.61 IC95:1.16–2.25). Probablemente con una clasificación más precisa del CaP de alto riesgo, la tendencia existente presentaría resultados estadísticamente significativos.

En la misma línea, Rowlands et al (57) analizaron esta asociación en un trabajo expuesto anteriormente sin encontrar diferencias entre los pacientes con CaP localizado o avanzado. Aunque este trabajo reúne el mayor número de pacientes en un estudio del eje IGF-1, la relación de éste parámetro con el CaP de alto riesgo no fue el objetivo primario del mismo.

En este caso el método de detección de IGF-1 fue similar al nuestro mediante

RIA, aunque no emplearon los criterios de D'Amico para la clasificación de los pacientes en grupos de riesgo bajo, intermedio o alto, sino simplemente el grado de *Gleason* o la clasificación TNM para clasificarlos como localizado o avanzado. Esta diferencia en los resultados respecto a nuestra muestra puede estar justificada por los métodos de clasificación del riesgo y por el origen de la misma. Ya se ha discutido la aparente discrepancia de los resultados de estudios donde la muestra se basa en pacientes reclutados para *screening* de CaP y aquellos derivados de la práctica clínica habitual. Podría considerarse, incluso, que el desarrollo de ambos tipos de CaP (alto riesgo o bajo riesgo) estuviera sujeto a diferentes factores, ya que los pacientes sometidos a *screening* son un grupo de CaP que por su detección tan temprana en muchos casos serán tumores insignificantes, frente a otro grupo, el de detección clínica, con tumores potencialmente más agresivos. En nuestro caso la muestra, no procede de una campaña de *screening* sino, en su mayoría, de CaP detectados por elevación de PSA en el contexto de estudio o seguimiento urológico.

Previamente, el mismo grupo de Rowlands et al (19) había publicado un metanálisis sobre la relación IGF-1-CaP, observando como el aumento de IGF-1 supuso un mayor riesgo para CaP agresivos, definidos por el grado de *Gleason* de la biopsia (OR:1.21 IC95:0.97-1.51) o CaP avanzado, determinado por el tacto rectal o el PSA elevado (OR:1.41 IC95:1.07-1.85) aunque sólo en el caso de CaP avanzado las diferencias resultaron significativas. Estos resultados contrastan con los publicados posteriormente por este grupo. Cabe destacar que 8 de los 10 estudios incluidos eran prospectivos, y que los criterios de clasificación de alto o bajo riesgo

fueron muy dispares entre los trabajos, lo que le resta consistencia al análisis.

Un metanálisis similar realizó Roddam et al (115) incluyendo 12 estudios prospectivos, con resultados equiparables a los nuestros, evidenciando como, a mayor valor de IGF-1 mayor riesgo de CaP (OR:1.38 IC95:1.19-1.60), aunque el valor es relativamente superior al de nuestro estudio (OR:1,03 IC95: 1,02-1,04), probablemente por el mayor número de pacientes. En relación al CaP de alto riesgo, no observaron un aumento de riesgo, pero sí para el CaP de bajo riesgo (OR:1.12 IC95:0.87-1.43 y OR:1.57 IC95:1.32-1.87 respectivamente). Estos datos, discordantes con la literatura y también con nuestros resultados son justificados por los autores como fruto del gran número de subanálisis realizados hasta llegar a estas conclusiones.

En general, la evidencia científica muestra resultados dispares a pesar de los numerosos metanálisis. Esta disparidad es debida a una falta de criterio único para clasificar a los pacientes en grupos de riesgo. Desde nuestro punto de vista, la clasificación de D'Amico debería ser usada en todos los trabajos, lo que permitiría la adecuada comparación de resultados. Además, en cuanto a la medición de variables, creemos que para evaluar su asociación con un efecto, estas deben ser medidas en proximidad al diagnóstico. Por tanto, estudios a largo plazo donde las medidas fueron realizadas en espacios de tiempo que, en ocasiones, superaban los 3 años dificultan la comparación de resultados y la posibilidad de obtener conclusiones sólidas.

### **3.3.2.- IBE Y CaP DE ALTO RIESGO EN LA BIOPSIA.**

En cuanto a los parámetros antropométricos derivados del estudio con IBE, sólo la talla y la cantidad de grasa central demostraron una asociación significativa con el diagnóstico de CaP de alto riesgo, y se apreció como, la cantidad de grasa central se mostró como un factor de riesgo independiente para el diagnóstico de CaP de alto riesgo.

Recientemente, Fowke et al (116) realizaron un estudio de diseño similar al nuestro, aunque multicéntrico, sobre una cohorte de pacientes a los que se les realizó biopsia de próstata por sospecha de CaP. En este estudio se introdujo también la impedanciometría como método de valoración de la composición corporal. Estos autores opinan, como nosotros, que la IBE es un método fiable y económico para conocer la composición corporal de forma más detallada que sólo con el IMC, conclusión compartida por otros autores de la literatura como Kyle et al (117). En este trabajo, las medidas antropométricas también fueron realizadas por un equipo experto en endocrinología. La única diferencia es que se empleó un impedanciómetro distinto al de nuestro trabajo, el TBF-310 GS, *Tanita Corporation, Arlington Heights, IL*. Los autores observaron, de forma similar a nosotros, que los pacientes sin CaP presentaban menores cifras de PSA y mayor volumen prostático.

Fowke et al (116), observaron que ninguno de los parámetros antropométricos se relacionaba con el CaP de bajo riesgo (definido en este trabajo como *Gleason* menor o igual a 6). En cambio, con el CaP que clasifican de riesgo

intermedio, incluyendo a pacientes con *Gleason 7*, apreciaron como estos pacientes tenía un mayor IMC y mayor perímetro de cintura que los pacientes sin CaP. En el análisis multivariante de este grupo se apreció como el IMC mayor de 35 (OR:2,05 IC95:1,19-1,93) así como el perímetro de la cintura (OR:1,012 IC95:1,002-1,022) se mostraron como factores de riesgo independiente para el diagnóstico de CaP de riesgo intermedio. Entendiendo que el perímetro de la cintura es una medida aproximada de la distribución central de la grasa, estos datos serían concordantes con los de nuestro trabajo. No obstante, en nuestro estudio se analizó exclusivamente al grupo de alto riesgo frente al resto, ya que se consideró que era el grupo de riesgo más importante en cuanto a su implicación terapéutica y pronóstica.

Así, cuando en el trabajo de Fowke et al (116) estudiaron los pacientes de alto riesgo definidos como *Gleason 8* o superior (en nuestra serie incluimos también los *Gleason 7(4+3)*), encontraron que estos pacientes tenían, de forma significativa, mayor perímetro de cintura, mayores cifras de IMC, de masa grasa y de masa libre de grasa. En nuestro caso, los pacientes de alto riesgo según criterios de D'Amico, presentaron una mayor talla que aquellos con CaP además de una mayor cantidad de grasa central. Cabe destacar que, en nuestra serie, comparamos a estos pacientes con el resto de pacientes con CaP no de alto riesgo, mientras que en el estudio de Fowke et al (116) sólo lo compararon con el grupo de control (pacientes sin CaP), lo cual podría justificar que encontraran diferencias en más variables que en nuestro trabajo. En este subgrupo de pacientes con CaP de alto riesgo, los autores encontraron como factores de riesgo independientes el IMC

(OR:1,039 IC95:1-1,081), el perímetro de la cintura (OR:1,9 IC95:1,03-3,53), la masa libre de grasa (OR:2,91 IC95:1,56-5,49) y la masa grasa (OR:1,02 IC95:1,004-1,037). Sin embargo, en nuestro estudio, se observó que la cantidad de grasa central era el único factor de riesgo antropométrico independiente, junto a la talla, para el diagnóstico en la biopsia de CaP de alto riesgo. Compartimos por tanto las conclusiones observadas por Fowke et al (116). Por una parte implica que aquellos pacientes con mayor masa grasa (como demostraron en su estudio) presentan un mayor riesgo de CaP de alto riesgo y por otra que cuando esta grasa está depositada en el área central del cuerpo (valorado en el trabajo de Fowke et al (116) por el perímetro de la cintura) este riesgo también es mayor.

De forma similar a lo que ocurre con la relación CaP-IGF-1, los resultados de los metanálisis en ocasiones son difíciles de interpretar. Discacciati et al (60) realizaron un metanálisis donde encontraron un efecto dual de la obesidad sobre el riesgo de CaP, de forma que se mostró como efecto protector en los CaP de bajo riesgo pero factor de riesgo en CaP agresivos. Los autores realizaron un análisis por separado de 12 estudios que aportaban datos sobre el CaP localizado y 13 estudios que aportaban datos sobre el CaP avanzado. En el caso de CaP localizado, apreciaron, para el IMC, un RR:0.94 IC95:0.91-0.97 por cada aumento de 5 Kg/m<sup>2</sup>. De la misma forma, encontraron que el IMC presentaba, para el CaP de alto riesgo, un RR:1.09 IC95:1.02-1.16 por cada aumento de 5 Kg/m<sup>2</sup>. Dado este efecto contrapuesto, nos planteamos si los resultados de este análisis eran congruentes. En este estudio hay que tener en cuenta varios puntos. El primero es la heterogeneidad en la categorización de los pacientes como CaP de alto o bajo



riesgo. Para ello se emplearon varias formas de clasificación, como el grado de *Gleason*, la clasificación TNM clínica de la OMS, el PSA o la clasificación de Jewett-Whitemore. En nuestro caso consideramos que el uso de una única clasificación aceptada internacionalmente y empleada en muchos trabajos favorecería la comparación con el resto de la literatura. Además, varios estudios de los incluidos recogieron el IMC derivado de la información aportada por el paciente y no por un equipo experto, lo cual podría implicar un sesgo en la medición. En nuestro trabajo, todos los pacientes fueron revisados por un único endocrinólogo experto (R.C.). Consideramos éste un punto importante, metodológicamente, para poder descartar a aquellos pacientes que no cumplieron los criterios necesarios para considerar la IBE como un método válido y fiable para el estudio de su composición corporal. Además, se ha observado como esta forma de recoger el IMC, a través de lo informado por el paciente, infraestima el verdadero IMC (118). No obstante, en el trabajo de Discacciati et al (60) no observaron diferencias en los resultados obtenidos entre estudios donde un equipo experto recogió estas variables frente a aquellos estudios donde los datos eran aportados por el propio paciente.

Los autores de este metanálisis justifican el hecho de estudiar estos dos grupos de pacientes (bajo y alto riesgo) de forma separada por considerar que, probablemente, los mecanismos de desarrollo de ambos tipos de CaP son distintos, opinión compartida por Renehan et al (119). En nuestro trabajo no hemos analizado por separado los pacientes con CaP de bajo riesgo, ya que dada la fisiopatología expuesta de cómo la obesidad influye en el desarrollo del CaP,

consideramos que no es la propia obesidad sino los factores inflamatorios y angiogénicos derivados del metabolismo los que propician el desarrollo del CaP. Estos están presentes tanto para pacientes de bajo como de alto riesgo por lo que parece difícil entender los resultados de factor protector del metanálisis de Discacciati et al en cuanto a la relación de la obesidad y el CaP de bajo riesgo. De hecho, de los 12 trabajos analizados, sólo tres muestran una asociación estadísticamente significativa como factor protector para el CaP de bajo riesgo. Uno de ellos es el trabajo de Rodriguez et al (120). Hay que tener en cuenta que sus resultados no deben interpretarse como más que una tendencia ya que el intervalo de confianza incluye el 1 (OR:0.84 IC95:0.66-1.06) siendo por lo tanto no significativo. En otro de los trabajos, el de Wright et al (121), se apreció una diferencia estadísticamente significativa, (OR:0.67 IC95:0.50–0.89) pero sólo al comparar pacientes con obesidad mórbida frente a pacientes con normopeso.

Por otra parte, Littman et al (122) realizaron un complejo y meritorio trabajo donde recogieron las medidas antropométricas, según lo referido por los pacientes, a los 18, 30, y 45 años y en el momento de la inclusión en el estudio y trataron de relacionarlas con el riesgo de CaP. Analizaron también los cambios en el peso de los pacientes durante su evolución. Evidentemente, el mayor e importante sesgo de este estudio es el sesgo de memoria ya que los pacientes debían recordar, en el momento de inclusión en el estudio, cuál era su peso a los 18, 30 y 45 años. En cuanto al peso en el momento de inclusión del estudio, que es el único dato más fiable, observaron una OR:0.69 IC95:0.52-0.93 para el CaP de bajo riesgo. Llama la atención que el sobrepeso sí presentó un mayor riesgo para el

CaP de alto riesgo (OR:1.4, IC95:1.1-1.8), pero no la obesidad (OR:1.1, IC95:0.83-1.6). Los autores podrían justificar sus resultados en parte por la teoría de la hemodilución del PSA, apoyada por Fowke et al (123). De esta forma, los pacientes obesos presentarían menores cifras de PSA (según Fowke et al hasta un 15% menos) lo cual haría que no se detectaran cánceres de bajo riesgo ya que estos pacientes sólo se biopsiarían cuando su PSA fuera más alto, no obstante esta explicación no justificaría el porqué el sobrepeso se presenta como factor pronóstico de CaP de alto riesgo pero no la obesidad. Como hemos expuesto, en nuestro trabajo no encontramos diferencias en las cifras de PSA entre pacientes obesos y normopeso, como tampoco las encontraron Vidal et al (124) en un trabajo reciente derivado del estudio REDUCE con cifras de PSA de 7.73 ng/mL, 7.17ng/mL y 6.79 ng/mL  $p=0.192$  para pacientes normopeso, con sobrepeso y obesos respectivamente. Tampoco Bañez et al (125) observaron que el IMC influyera en la capacidad del PSA para la detección del CaP. La teoría de la hemodilución del PSA, por tanto, no sería suficiente para justificar los resultados de Littman et al.

Además, partiendo de las bases fisiopatológicas aceptadas de cómo podría influir la obesidad sobre el desarrollo del CaP, los resultados de Littman et al en este aspecto son controvertidos. Nuestros resultados son comprensibles apoyándonos en estas bases, es decir, a mayor cantidad de grasa, mayor cantidad de factores inflamatorios y pro-oncogénicos y por tanto mayor riesgo de un CaP más agresivo.

Por tanto, según nuestros datos, apoyamos la opinión, compartida con otros autores, de que la obesidad y la composición corporal presentan una asociación con el diagnóstico de CaP en general y que, a través de la grasa corporal central puede presentarse como un factor pronóstico independiente de diagnóstico de CaP de alto riesgo.

#### **4.- ESTUDIO DE LA ASOCIACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA CORPORAL Y DEL IGF-1 CON EL CaP DE ALTO RIESGO EN LA PIEZA DE PRL.**

Para este análisis se tuvo en cuenta el grado de *Gleason*, el porcentaje de afectación tumoral en la pieza de prostatectomía, el estadio patológico, la presencia de MQ positivos, la invasión linfovascular y afectación adenopática.

En nuestra investigación, destaca el alto número de pacientes que cumplieron criterios de CaP de alto riesgo de recidiva bioquímica (54%). Estos datos podrían justificarse por la selección de los pacientes candidatos a cirugía ya que en los últimos años ha habido una tendencia a realizar PRL en pacientes de mayor riesgo, derivando a los pacientes de menor riesgo hacia otros tipos de tratamiento como la vigilancia activa.

#### **4.1.- TESTOSTERONA Y CaP DE ALTO RIESGO EN LA PIEZA DE PRL.**

Al haber encontrado una asociación entre las cifras de testosterona sérica y el diagnóstico de CaP, se analizó en primer lugar cuál era el papel de este marcador respecto al CaP de alto riesgo en la pieza de PRL. En referencia a la evaluación del grado de *Gleason*, Dai et al (126) evidenciaron niveles de testosterona más bajos en aquellos tumores de alto grado. Así, en los pacientes con *Gleason*  $\geq 8$  los valores medios de testosterona fueron de 320 ng/dL, significativamente menores a los pacientes con *Gleason*  $\leq 7$ , en los que fueron de 410 ng/dL, ( $p=0,002$ ). En nuestra investigación, cuando se analizó si existían diferencias en los valores de testosterona en función del grado de agresividad tumoral en la pieza, no se obtuvieron diferencias. Esta discrepancia en los resultados pudo deberse a la diferente categorización empleada en nuestra serie, dado que en el grupo de alto riesgo se incluyeron también a los pacientes con *Gleason* 7(4+3), a diferencia del trabajo de Dai et al (126) en el que fueron incluidos en el de bajo riesgo.

Con un diseño similar a nuestro estudio, León et al (11), en un artículo reciente, no observaron que los niveles de testosterona total circulante fueran un factor de riesgo independiente para el diagnóstico de cáncer de próstata de alto riesgo (con criterios similares a los empleados en nuestra serie, *Gleason*  $\geq 7$ , TNM, o MQ positivos). No obstante estos autores sí que obtuvieron diferencias en cuanto a la testosterona biodisponible y la testosterona libre. En nuestro trabajo únicamente se evaluaron los niveles séricos de testosterona total lo que podría justificar las diferencias de nuestros resultados con los estudios comentados.

#### **4.2.- IBE Y CaP DE ALTO RIESGO EN LA PIEZA DE PRL.**

En nuestro trabajo se apreció como el peso, no sólo presentó una asociación con este tipo de tumores, sino que se mostró como un factor con valor pronóstico independiente. En una línea similar, aunque con resultados algo distintos, Ohwaki et al (127) publicaron recientemente su serie donde se apreció como el IMC era un factor de riesgo para CaP de alto riesgo (definido como aquellos con grado de *Gleason*  $\geq 7$  (4+3)) en aquellos pacientes con mayor cantidad de grasa visceral. Aunque en ambos estudios se puede concluir que a una mayor cantidad de grasa (determinada por el peso o el IMC) hay un mayor riesgo de CaP de alto grado en la pieza de PRL, las diferencias en cuanto a los resultados del IMC y la grasa visceral podrían deberse a dos causas. La primera sería la diferencia en los criterios que definen el CaP de alto riesgo, siendo los criterios de Ohwaki et al más laxos ya que no tienen en cuenta el porcentaje de carga tumoral o la presencia de MQ positivos entre otros factores que definen esta entidad. En segundo lugar, el método de medida de la grasa corporal se realiza mediante tomografía computadorizada no especificándose si los radiólogos encargados eran expertos en estas mediciones o si se trataba de una tomografía computadorizada cuantitativa, que es el método recomendado para este tipo de mediciones.

Con otro tipo de medición, en este caso la RNM, Zhang et al (128) clasificaron a 184 pacientes sometidos a prostatectomía radical retropúbica en tres grupos: bajo, intermedio y alto riesgo en función del estadio, el PSA y el grado de Gleason. En este trabajo se valoró la distribución de la grasa corporal

categorizándola en periprostática o de la pared abdominal anterior o posterior empleando la RNM. Los autores observaron como sólo la grasa periprostática se mostró como factor de riesgo independiente para el CaP de alto riesgo. Nuevamente existen diferencias con nuestro trabajo en cuanto a la forma de medición de la distribución de la grasa corporal y en cuanto a los criterios de clasificación.

#### ***4.3.- IGF-1 Y CaP DE ALTO RIESGO EN LA PIEZA DE PRL.***

Respecto al IGF-1, existe abundante literatura científica en cuanto a su relación con los datos derivados de la biopsia pero no así en lo que se refiere a su relación con los grupos de riesgo de la PRL. En nuestra serie, hemos encontrado una asociación con el grupo de alto riesgo pero sin que el IGF-1 se mostrara como factor de riesgo independiente.

Se podría concluir por tanto, que no existe una evidencia sólida en la relación de la distribución de la grasa corporal o el IGF-1 con el CaP de alto riesgo debido principalmente a la falta de estandarización de una técnica para la medida de la distribución de la grasa corporal y por los diferentes criterios de cada autor para clasificar a los pacientes de alto riesgo tras la PRL.

**5.- ESTUDIO DE LAS DIFERENCIAS EN EL PATRÓN DE DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA CORPORAL MEDIDA POR IBE Y DEL IGF-1 EN FUNCIÓN DE LOS GRUPOS DE RIESGO ESTABLECIDOS POR EL VALOR DEL PSA.**

Además de la asociación con la edad y el volumen prostático, llamó la atención la correlación positiva entre los valores de IGF-1 y los distintos grupos de riesgo de PSA.

A modo de explicación, cabe destacar que la acción de las proteasas, liberando el IGF-I de su proteína transportadora, es la que permite que el IGF-1 se una a “su” receptor y se desencadene la acción. Entre estas proteasas se encuentra el PSA, por lo que se podría hipotetizar que ante concentraciones más altas de PSA (por ejemplo en el CaP) se podría aumentar la lisis del complejo IGF-I/IGFBP favoreciendo su acción. En nuestro trabajo, se ha observado como al categorizar nuestra muestra según rangos de PSA (4-10 ng/mL, 10-20 ng/mL, más de 20 ng/mL), se encontró una correlación positiva estadísticamente significativa entre los valores de PSA y de IGF-1 de forma que a mayor valor de PSA, mayor valor de IGF-1. Hasta el momento, no hemos encontrado en la literatura ningún trabajo que aborde específicamente esta relación entre el PSA y el IGF-1 aunque sí, de forma indirecta, la del IGF-1 con otros factores que clásicamente se pueden asociar a valores más elevados de PSA como la HBP (129).



## **6.- ESTUDIO DE LA RELACIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA CORPORAL Y DEL IGF-1 CON LA PRESENCIA DE PIN DE ALTO GRADO O ASAP EN LA BIOPSIA PROSTÁTICA.**

### **6.1.- PIN DE ALTO GRADO.**

En nuestra investigación no se observó relación entre los valores de IGF-1 y el diagnóstico de PIN. Únicamente se ha encontrado una referencia científica a este respecto. Corresponde al grupo de Cardillo et al (130). Estos autores realizaron un estudio *in vitro* con medición de la expresión de IGF-1, IGFR-1 e IGF-2 en muestras de tejido prostático benigno, con PIN o con CaP. Se observó como la distribución de la expresión de estos factores era distinta entre el tejido maligno y benigno de forma que en el CaP, la expresión de estas moléculas era mayor por el tejido epitelial que en el estromal. En cuanto al PIN, se observaron unos registros intermedios, de forma que el epitelio secretó mayores cantidades de IGFR-1 e IGF-2 pero no de IGF-1.

En cuanto a los parámetros antropométricos, en nuestra serie se apreció como la cantidad de grasa total se mostró como un factor con valor pronóstico independiente para la aparición de PIN en la biopsia. Estos datos son compatibles con las escasas referencias bibliográficas disponibles. Así, Rundle et al (131) publicaron recientemente un trabajo de casos-controles donde, partiendo de una serie de pacientes con biopsia negativa o espécimen de RTU de próstata negativo

para tumor, trataron de analizar que factores podían influir en la aparición de CaP en el seguimiento. Como subanálisis, evaluaron la asociación entre la obesidad y el diagnóstico de PIN en la biopsia o en las muestras de RTU de próstata. Estos autores observaron, de forma similar a nuestra serie, como la obesidad se mostró como un factor de riesgo independiente para el diagnóstico de PIN. Nuevamente existen diferencias en cuanto a la valoración de la distribución de la grasa corporal, que en el estudio de Rundle et al (131) fue realizada mediante el IMC.

En el mismo año se publicó el otro artículo referido a la relación entre obesidad y PIN. En él, Fowke et al (132) observaron como aquellos pacientes con valores más elevados de leptina (asociado a la obesidad) y menores volúmenes prostáticos presentaban un mayor riesgo de presencia de PIN en la biopsia. Estos resultados son claramente superponibles a los observados en nuestro trabajo donde se observó como la grasa corporal total fue un factor con valor pronóstico independiente de riesgo de PIN mientras que un mayor volumen prostático se mostró como un factor protector.

Por tanto, nuestros resultados son compatibles con la escasa literatura científica disponible, y parecen mostrar como, la obesidad se relaciona con el CaP incluso en sus lesiones precursoras.

## **6.2.- ASAP.**

En nuestra serie se obtuvo una incidencia de ASAP del 4,3%, similar a la descrita en la literatura, que se encuentra entre el 1,5% y el 24% (133). En nuestra investigación no se evidenció relación de ningún parámetro con esta entidad. Tampoco existe ningún trabajo en la literatura disponible que evalúe la asociación entre parámetros antropométricos o IGF-1 con esta lesión por lo que no podemos comparar nuestros resultados con los de otros estudios.

## **7.- ANÁLISIS DE LA UTILIDAD DE LA IBE Y DEL IGF-1 PARA LA REDUCCIÓN DE BIOPSIAS DE REPETICIÓN.**

El diagnóstico de CaP precisa de confirmación histológica mediante biopsia de próstata, que se indica ante un tacto rectal sospechoso o un PSA elevado (>4 ng/mL)(134). La biopsia prostática es una técnica habitual en la práctica clínica, en general con pocos efectos adversos y con una tasa de falsos negativos del 20% (135). *A priori* se pensaba que las biopsias de repetición podían tener una mayor tasa de complicaciones que una primera biopsia, sin embargo Djavan et al (81) no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la tasa de complicaciones mayores o menores en 1.051 pacientes sometidos a biopsia, de los cuales 820 precisaron de rebiopsia prostática que se realizó a las 6 semanas. El grado de incomodidad o malestar fue del 92% y del 89%, respectivamente.

Como media, la tasa de detección de CaP en la primera biopsia oscila entre el 20-22%, en la segunda en torno al 10% y aproximadamente un 5% para la tercera biopsia (81,136). Según nuestros resultados, la tasa de detección en la primera biopsia fue del 59,6%, 28,9% en la segunda biopsia prostática, y sólo un 11,4% correspondieron a la tercera biopsia de próstata. La mejor tasa de detección observada se debe probablemente al esquema de biopsia utilizado, que incluye muestras lo más laterales y posteriores posibles.

En la actualidad, las guías clínicas recomiendan repetir la biopsia de próstata en los pacientes en los que persiste la sospecha diagnóstica pero, tras 2 biopsias negativas, en general, no se recomiendan nuevas biopsias por la baja rentabilidad y porque los tumores que se detectan suelen ser clínicamente no significativos (137). Esto concuerda con los resultados de nuestro estudio donde, ningún paciente fue diagnosticado de CaP en la tercera biopsia. En cualquier caso, para mejorar la eficacia diagnóstica y disminuir la morbilidad de la biopsia de repetición, es una constante la búsqueda de nuevos marcadores en la literatura. En nuestra serie, hemos tratado de evaluar dos de estos factores, la distribución de la grasa corporal y el IGF-1

En cuanto a la distribución de la grasa corporal, no se encuentran en la literatura trabajos que, como el nuestro, hayan valorado este parámetro en pacientes sometidos a rebiopsia con el objeto de determinar si es una variable que pueda aumentar el rendimiento de las biopsias de repetición. Sin embargo, no hemos podido demostrar que el aumento de la GOI medida por IBE sea un factor

de riesgo independiente para el diagnóstico de CaP en la biopsia de repetición en nuestra serie.

En lo que se refiere al IGF-1, sí que existen muchos trabajos con resultados dispares en cuanto a la relación de este parámetro (57, 58) con el diagnóstico de CaP, aunque son menos los que tratan de evaluar su eficacia como herramienta de decisión para la realización de biopsia prostática y el consecuente ahorro de biopsias.

Sólo encontramos dos estudios en la literatura coincidentes con el nuestro, aunque orientados a determinar la utilidad del IGF-1 como herramienta para la indicación de la primera biopsia. Esta es una diferencia importante y que puede justificar algunas de las discrepancias encontradas.

En el primero de estos estudios, Oliver et al (138) estudiaron a 597 pacientes con PSA entre 3-10 ng/mL. En su estudio observaron que el mejor rendimiento diagnóstico fue para el uso de PSA y porcentaje de PSA (área bajo la curva: 0,73). El IGF-1/PSA total (área bajo la curva 0,65) no aumentaba el rendimiento diagnóstico de la biopsia. En nuestro trabajo, con un diseño estadístico similar, se ha encontrado un resultado dispar, probablemente por dos motivos. El primero y fundamental es que en nuestra serie sólo se incluyen pacientes que van a ser rebiopsiados, es decir, que cuando se realizó una primer biopsia indicada fundamentalmente por PSA elevado y porcentaje de PSA menor de 20% estos factores fallaron en la detección de cáncer. Y en segundo lugar, porque los criterios

de inclusión fueron más estrictos (tacto rectal negativo o ausencia de lesiones premalignas).

Por el contrario, con un diseño y tamaño muestral similar al de Oliver et al, el grupo de Zhigang et al (139) sí que encontraron que la ratio IGF-1/PSA libre presentó un área bajo la curva de 0,753, similar a la que hemos encontrado nosotros para el IGF-1 en pacientes rebiopsiados (0,82).

Nuestro trabajo es, por tanto, el primero en valorar estos parámetros en pacientes que van a ser sometidos a segunda o tercera biopsia de próstata. Otra diferencia entre estos dos trabajos y el nuestro es que cada uno emplea una medida de valoración del IGF-1, el cociente IGF-1/PSA total en el caso de Oliver et al, el IGF-1/PSA libre en el estudio de Zhigang et al o, en nuestro caso, el valor absoluto del IGF-1.

Pero, quizás, el aspecto más importante es que en nuestra serie, el IGF-1 es un factor con valor pronóstico independiente para el diagnóstico de CaP en la biopsia de repetición. Este resultado es acorde a varios artículos de la literatura (19, 140), teniendo en cuenta siempre que las poblaciones estudiadas no son las mismas ya que la mayoría de los trabajos están basados en pacientes a los que se les realiza una primera biopsia de próstata.

Entre las alternativas para tratar de evitar biopsias innecesarias se encuentran el *PCA3* y el panel *4K* disminuyendo, por tanto, la morbilidad y los

costes. El *PCA3* es uno de los parámetros más estudiados y ha demostrado aumentar las tasas de detección hasta un 34,6% pudiendo ahorrar un 72,2% de segundas biopsias (141). En nuestra serie, la tasa de detección de cáncer de próstata en la segunda biopsia fue de un 34,2%, ligeramente superior a la de la literatura, sin haber detectado ningún cáncer a los 19 pacientes a los que se les indicó una tercera biopsia. Incluyendo estos últimos, la tasa de detección es más similar a la descrita en las publicaciones (27,2%). Con los factores que se han propuesto en nuestro trabajo, se hubieran ahorrado 68 biopsias de repetición de las 92 realizadas, por tanto un 73,9%, similar a los resultados obtenidos con el *PCA3*, con la ventaja de que la determinación de IGF-1 puede realizarse en la misma extracción que el PSA de confirmación o la hemostasia necesaria previa a la biopsia. Por otra parte, la IBE no requiere de masaje prostático y es, además, una técnica muy económica.

Otro parámetro de reciente incorporación es el panel de *4K* que consiste en la determinación de cuatro tipos de calicreínas en sangre (el PSA total, el PSA libre, el PSA intacto y la calicreína humana 2 (*hK2*)), combinado con el tacto rectal y los antecedentes de biopsias previas. Este panel es capaz de evitar según algunos trabajos, entre un 48% y un 56% de las biopsias en EE.UU. suponiendo un ahorro de cerca de 1 billón de dólares (142). Parekh et al (143) realizaron un estudio donde se evaluó la utilidad de esta determinación para la detección del CaP con Gleason  $\geq 7$ . Comparado con las actuales calculadoras de riesgo, como la *Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator* (PCPTRC) 2.0., el panel *4K* presentó un área bajo la curva de 0,82 frente al 0,74 de las calculadoras de riesgo habituales

( $p=0,0001$ ). Estos datos son similares a los de nuestro trabajo aunque con poblaciones diana diferentes, en nuestro caso para pacientes con CaP en cualquier clasificación de riesgo mientras que Parekh et al estudiaron únicamente a pacientes con CaP con grado de *Gleason*  $\geq 7$ . En otro estudio de diseño similar al nuestro, Gupta et al (144) encontraron que, aplicando este panel de calicreínas sobre una muestra de 1.034 pacientes, podían evitarse un 82% de las biopsias de repetición, algo superior a nuestros resultados. En cuanto al número de casos en los que se retrasaría el diagnóstico, únicamente encontraron un paciente con *Gleason*  $\geq 7$  (0,1%) y 64 pacientes con *Gleason* 6 (6,4%) que no habrían sido diagnosticados con este método. Probablemente las diferencias en el tamaño muestral puedan influir en las diferencias de porcentaje de pacientes con *Gleason*  $\geq 7$  en los que se retrasaría el diagnóstico (en nuestra serie un 15%). Además, el punto de corte empleado por estos autores para indicar rebiopsia fue de  $\geq 3$  ng/mL, por lo que ello puede influir en el menor porcentaje de casos de alto grado detectados y el menor número de casos en los que se pudiera haber retrasado el diagnóstico.

Las conclusiones de nuestro trabajo son similares a las de otros marcadores descritos en la literatura. Sin embargo, cabe destacar que la muestra seleccionada corresponde a una población con criterios de inclusión muy bien definidos, pacientes con PSA elevado a pesar de una primera biopsia de próstata y sin ningún otro factor de riesgo de cáncer (tacto rectal negativo, ausencia de lesiones premalignas o episodios infecciosos).



## **8.- ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS DE LA PIEZA DE PRL Y SU ASOCIACIÓN CON LA IBE Y EL IGF-1.**

### **8.1.- ASOCIACIÓN CON EL GRADO DE GLEASON.**

El análisis de la relación entre las variables IGF-1 y los parámetros antropométricos con el grado de *Gleason* de la pieza de PRL mostró como, la mayor parte de los pacientes, presentaron un grado de *Gleason* de 7 (3+4 o 4+3) (61,67%) siendo el grado de *Gleason* primario más frecuente el 3 (77%). El análisis de los datos antropométricos evidenció como el IMC y la cantidad de grasa central se asociaron a la presencia de grados de *Gleason* mayores pero sin un valor pronóstico independiente para predecir este hecho .

En la literatura se pueden encontrar resultados similares a los nuestros. Freedland et (145) observaron como el porcentaje de pacientes con *Gleason* 8-10 se doblaba al comparar los pacientes con normopeso (5%) frente a los pacientes con obesidad (10%). Cabe destacar que el objetivo principal de este estudio fue la asociación de la obesidad con la recidiva bioquímica del CaP. No obstante, son interesantes estas conclusiones ya que probablemente, al asociarse la obesidad con tumores más agresivos, ésta podría convertirse en un factor de riesgo para la recidiva de la enfermedad.

Nuevamente, años más tarde, Freedland et al (146) publicaron nuevos

resultados de un estudio retrospectivo sobre más de 2.000 pacientes donde analizaron, junto con el grado de *Gleason*, otros parámetros como el porcentaje de volumen tumoral, el tamaño tumoral y la presencia de márgenes positivos. Tampoco en ese estudio se empleó la IBE y se basaron, para establecer conclusiones sobre la obesidad, en el IMC. En ese trabajo, se observó como un mayor IMC se asoció, de forma significativa, a tumores de alto riesgo (definidos en este trabajo como aquellos con grado de *Gleason* mayor a 7), de forma similar a lo observado en nuestra serie.

Nuestros resultados coinciden con las conclusiones del grupo de Amling et al (18) quienes observaron que los pacientes obesos presentaban, de forma estadísticamente significativa, mayores grados de *Gleason* que aquellos no obesos. Lamentablemente en ninguno de los estudios se empleó la IBE, ni la medición de parámetros antropométricos más exhaustivos. Así, parece unánime la postura de la literatura científica sobre de la asociación del IMC con el grado de *Gleason* en la pieza de PRL. Sin embargo, el nuestro es el único trabajo que emplea la IBE y es hasta el momento la única referencia que ha estudiado la distribución de la grasa corporal y el grado de *Gleason*.

Nuestros resultados respecto a la asociación del IGF-1 con el grado de *Gleason* son contrarios a lo observado en cuanto a la distribución de la grasa corporal ya que no encontramos asociación entre ambas. No obstante, Savvani et al (147) apreciaron, sobre 83 muestras de pacientes prostatectomizados, una correlación débilmente positiva (0,247) de forma estadísticamente significativa

( $p=0,024$ ) entre la agresividad biológica del CaP y una isoforma específica del IGF-1, el IGF-1Ec. El hecho de que las diferencias en nuestro trabajo no hayan alcanzado la significación y sí en el de Savvani et al (147), podrían obedecer a dos razones. En primer lugar, aunque menos importante, la diferencia en el tamaño muestral (22 pacientes más en el trabajo de Savvani et al (147)). En segundo lugar, nosotros evaluamos el IGF-1 en general, a diferencia de Savvani et al (147), de forma que es posible que si hubiéramos estudiado únicamente esta isoforma sí podríamos haber encontrado una correlación entre ambas variables. Tal y como se expuso en el apartado 6 *Influencia del tejido adiposo en el desarrollo de neoplasias* de la Introducción, se cree que esta isoforma puede presentar vías de señalización alternativas. Podría, por tanto, establecerse la hipótesis de que una sobreexpresión de esta isoforma pudiera estar en relación con CaP más agresivos biológicamente.

También Nimptsch et al (114) observaron como el incremento del IGF-1 supuso un aumento de la probabilidad tanto de cánceres de bajo riesgo como de aquellos de alto riesgo, aunque este hecho sólo fue estadísticamente significativo para aquellos tumores de bajo riesgo (OR:1.61 IC95:1.16-2.25). Es posible que la razón por la que no encontraron una asociación entre el IGF-1 y aquellos cánceres con *Gleason*  $\geq 7$  sea la misma que en nuestro estudio es decir, que la aparición de estos tumores más agresivos estuviera regulada por isoformas determinadas de los factores endocrinos del entorno celular.

En un estudio reciente, tampoco Correa et al (148) observaron diferencias en

los valores de IGF-1 entre aquellos pacientes con grados de Gleason mayor o menor a 7.

### ***8.2.- ASOCIACIÓN CON LA CARGA TUMORAL.***

En nuestra serie hemos encontrado una correlación débilmente positiva, si bien no estadísticamente significativa, entre el IGF-1 y la carga tumoral. Por el contrario, en lo que se refiere a la cantidad de GOI y el porcentaje de grasa central, esta correlación es débilmente positiva pero estadísticamente significativa (0,30 y 0,29 respectivamente). Esta tendencia es coherente con el resto de los datos obtenidos en nuestro análisis, ya que hemos observado como a mayor cantidad de GOI hay un mayor riesgo de recidiva bioquímica. Este hecho podría estar en relación con un mayor porcentaje de tejido tumoral en pacientes con mayor cantidad de GOI (por cada kilogramo de aumento de grasa en órganos internos, aumenta un 0,18% la carga tumoral según nuestros resultados).

En la literatura disponible, sólo un trabajo de Tomaszewski et al (149) analizó, dentro de las variables anatomopatológicas de la pieza de prostatectomía radical, el porcentaje de tejido tumoral existente y su relación con el IMC. No se evidenció en este trabajo retrospectivo sobre más de 2.500 pacientes una asociación entre el IMC y el porcentaje de carga tumoral ( $p=0,67$ ). Nuevamente, la mayor utilidad de la IBE en la definición de la distribución de la grasa corporal puede justificar las posibles diferencias con nuestro estudio. De hecho, en nuestra serie, tampoco el IMC presentó una asociación con la carga pero sí la tuvo la

cantidad de grasa central. Esto implica que los datos derivados de la IBE aportan más información que la recabada únicamente mediante el IMC.

### ***8.3.- ASOCIACIÓN CON LOS MÁRGENES QUIRÚRGICOS POSITIVOS.***

El tercero de los parámetros anatomopatológicos analizados fue la presencia de MQ positivos. Freedland et al (145) estudiaron si existía alguna asociación entre el mayor IMC y una mayor tasa de MQ positivos en pacientes con enfermedad localizada. Los autores observaron cómo existía una tendencia no significativa a esta asociación (OR:1.64 IC95:0.92-2.90). En nuestro estudio, como en el caso de Freedland, no encontramos asociación de los parámetros relacionados con la obesidad (IMC o las variables derivadas de la IBE) con la presencia de MQ positivos. Únicamente dos variables se asociaron a este hecho que fueron la edad y la altura, de forma que los pacientes con menor edad y más altos presentaron un mayor porcentaje de presencia de MQ positivos que aquellos de mayor edad o menor estatura. En el primero de los supuestos, probablemente el hecho de un mayor número de cirugías con preservación vasculonerviosa para intentar preservar la continencia y la potencia haya influido en un mayor porcentaje de MQ positivos en estas franjas de edad. En cuanto a la altura, éstos son generalmente pacientes con pelvis más estrechas y con mayores dificultades técnicas por lo que, en muchos casos, estos márgenes pueden corresponder a márgenes iatrógenos durante la manipulación quirúrgica o márgenes apicales por una peor visión.

Al igual que en nuestro trabajo, en el estudio de Tomaszewski et al (149)

tampoco se obtuvo una asociación entre la obesidad, medida mediante el IMC, y la presencia de MQ positivos ( $p=0,66$ ). De la misma manera, Zilberman et al (150) analizaron de forma retrospectiva su serie de 577 prostatectomías radicales robóticas, y apreciaron que no existían diferencias en cuanto a las tasas de MQ positivos en función del IMC del paciente.

No obstante, todos los trabajos realizados no coinciden en las mismas conclusiones. Campeggi et al (151) apreciaron como los pacientes obesos presentaron de forma significativa una mayor tasa de MQ positivos que los pacientes no obesos. Además, este grupo presentó mayores puntuaciones en la escala de *Gleason* y mayores porcentajes de enfermedad no órgano-confinada. Una posible explicación a la discrepancia con nuestros datos sería que, en este estudio, la presencia de enfermedad no órgano-confinada fuera un factor de confusión a la hora de establecer una relación entre obesidad y MQ positivos de forma que el grupo de pacientes obesos presentaran mayor porcentaje de MQ positivos, no por ser obesos sino por tener mayor riesgo de enfermedad no órgano-confinada.

Por tanto, en general, nuestros resultados son acordes a lo publicado en la literatura científica y apoyan el hecho de que no existe una asociación entre la obesidad y la presencia de MQ positivos en la pieza de prostatectomía radical.

## **9.- ANÁLISIS DE LA INFLUENCIA EN LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA BIOQUÍMICA DEL IGF-1 Y DE LA DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA CORPORAL.**

### **9.1.- IGF-1.**

En cuanto a la asociación del IGF-1 con la recidiva bioquímica, en nuestra serie, no se han encontrado diferencias en cuanto a la supervivencia libre de recidiva bioquímica entre pacientes con IGF-1 elevado o no. En la literatura existen pocos trabajos sobre la relación entre los valores de IGF-1 y la recidiva bioquímica tras tratamiento radical del CaP. Uno de ellos es el de Yu et al (152) que concluyeron, como nosotros, que el IGF-1 no guarda relación con un mayor riesgo de recidiva bioquímica. Este estudio, no obstante, presentó un diseño completamente distinto al nuestro ya que no evaluaban medidas preoperatorias sino postoperatorias. Así, Yu et al (152) llevaron a cabo un estudio de casos y controles donde realizan 3 o 4 mediciones de IGF-1, IGFBP-2 e IGFBP-3 sobre pacientes con recidiva bioquímica (38 casos) y pacientes libres de enfermedad (40 controles). Los resultados de este trabajo mostraron que no hay cambios a lo largo de la evolución de estos pacientes en los niveles de IGF-1 ni de IGFBP-3 pero sí un aumento progresivo de IGFBP-2 en aquellos pacientes en remisión. Los objetivos de nuestro trabajo eran tratar de observar si la medición preoperatoria de esta variable podría ayudar a predecir un mayor riesgo de recidiva bioquímica. En nuestra serie no hemos observado diferencias en la supervivencia libre de recidiva bioquímica entre los pacientes con IGF-1 por encima o por debajo de su mediana.

## **9.2.- DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA CORPORAL.**

La asociación entre obesidad y riesgo de recidiva bioquímica tras tratamiento radical del CaP está ampliamente constatada en la literatura (145, 153, 154)

El presente estudio destaca respecto al resto de trabajos publicados hasta el momento en ser el único que analiza la relación de las distintas variables desprendidas del estudio de la composición corporal mediante IBE con el riesgo de recidiva bioquímica precoz. De esta forma se ha observado como la evolución de los pacientes con GOI normal o algo excesiva es significativamente diferente a la de los pacientes con GOI excesiva. Así, el tiempo libre de recidiva bioquímica en los primeros es de 23,45 meses (IC95:22,72-24,81) mientras que en los segundos es de 21,57 meses (IC95:19,84-23,30) con diferencias estadísticamente significativas. Posiblemente, con un tamaño muestral mayor, estas diferencias también serían clínicamente relevantes.

Cuando comparamos nuestros resultados con lo publicado en la literatura encontramos conclusiones similares. En el metanálisis de Cao et al (153) se apreció como, por cada aumento de 5 Kg/m<sup>2</sup> del IMC existía un 21% más de riesgo de recidiva bioquímica (RR:1.21, IC95:1.11-1.31). Una de las explicaciones más lógicas sería pensar que los pacientes obesos presentan mayor tasa de márgenes positivos y por ello de recidiva bioquímica. Tal como se ha discutido en el apartado anterior, en nuestra serie, y en la mayoría de estudios publicados, no hemos encontrado asociación entre los parámetros derivados de la IBE (salvo la talla) con



la presencia de MQ positivos por lo que consideramos que la relación entre la GOI y la recidiva bioquímica no está mediada por este aspecto. De hecho, en este metanálisis de Cao et al, se realiza un ajuste en función de diversas variables de confusión incluida la presencia de MQ positivos y se aprecia que la asociación sigue estando presente. Sin embargo hay dos aspectos discutibles en este metanálisis como son la recogida de datos de IMC y los criterios de recidiva tumoral. En primer lugar varios de los estudios emplearon el IMC aportado según datos referidos por el paciente lo cual implica un importante sesgo. En segundo lugar, en lo que se refiere a los criterios de definición de recidiva bioquímica, en 3 de los estudios de pacientes intervenidos mediante PRL no se empleó el criterio aceptado según las Guía Europeas de Urología que hemos seguido en nuestro trabajo (dos valores consecutivos de PSA por encima de 0,2 ng/mL separados en tres meses) y en dos de los estudios referentes a RT externa los criterios no fueron los vigentes de la American Society for Radiation Oncology (ASTRO 2006).

Existe más evidencia que apoya la obesidad como factor pronóstico independiente de recidiva bioquímica. Freeland et al (154) seleccionaron 731 pacientes con enfermedad órgano-confinada y con MQ negativos, evaluando las diferencias en cuanto al IMC. Los autores reflejaron un porcentaje de recidiva bioquímica del 17%, con una mediana de seguimiento de 46 meses (rango:1-174) ( en nuestra serie se obtuvo una media de seguimiento de 24,59 meses (IC95:12,41-34,51) con una tasa de recidiva del 9,7%). Así, en este grupo de pacientes con teórico buen pronóstico, observaron como el PSA, el grado de *Gleason* y el IMC eran los únicos factores de riesgo independientes para la recidiva bioquímica (RR:3,92

IC95:1,70-9,05). El grupo de Freeland et al (154) justifica estos resultados argumentando que la obesidad se asocia a tumores de mayor grado en la pieza de prostatectomía radical. Coincidimos en las conclusiones de estos autores ya que, en nuestra muestra, hemos encontrado una asociación significativa entre el IMC y la cantidad de grasa central con el grado de *Gleason* y de la cantidad de grasa central y GOI con la carga tumoral.

Cuando se analizaron los resultados del grupo de pacientes sometidos a PRL, en nuestra serie, no se encontraron diferencias en la aparición de recidiva bioquímica entre pacientes con GOI normal o algo excesiva y pacientes con GOI excesiva. Otros autores como Mucksavage et al (51) concluyen de forma contraria encontrando diferencias en las tasas de supervivencia libre de recidiva bioquímica entre pacientes obesos y no obesos. Existen, no obstante, dos diferencias básicas con nuestro estudio. El primero es la técnica quirúrgica ya que en este trabajo los pacientes incluidos fueron intervenidos mediante prostatectomía radical abierta. Según varios estudios recientes, de momento no existe una evidencia contundente sobre la mejor tasa de MQ libres de tumor con las técnicas laparoscópicas (robótica o laparoscopia convencional) respecto a la cirugía abierta (156,157) aunque consideramos importante remarcar estas diferencias entre el trabajo de Mucksavage et al (51) y nuestra serie. En segundo lugar, otra diferencia es el método para la medición de la distribución de la grasa corporal que aquí es la RNM, aunque como ya se expuso previamente, la IBE tiene una buena correlación con la medición de la RNM. Los autores observaron cómo los pacientes con recidiva bioquímica presentaban un mayor porcentaje de grasa visceral (74.1%

*versus* 71.2%,  $p=0.02$ ) que aquellos sin recidiva bioquímica. Estas diferencias se mantuvieron incluso controlando los grupos según la extensión extracapsular y el grado de *Gleason*. No obstante, Mucksavage et al (51) no pudieron demostrar que el IMC fuera un factor de riesgo independiente para la recidiva bioquímica.

En la misma línea de estudio Amling et al (157) publicaron un trabajo donde sí evidenciaron que el mayor IMC representaba una mayor probabilidad de recidiva bioquímica del CaP con un seguimiento medio de 12 años (OR:1,20 IC95:1,02-1,42), aunque no se hizo referencia al tipo de técnica quirúrgica empleada. Por otra parte, en nuestro caso, hemos analizado la GOI y no el IMC por las consideraciones ya expuestas con anterioridad.

Debido a esta posible asociación existen algunas líneas de investigación interesantes, como la de Li et al (158) los cuales realizaron un ensayo clínico aleatorizado sobre pacientes con alto riesgo de recidiva bioquímica sometiendo al grupo de intervención a varios tipos de dieta. Posteriormente recogieron el suero de estos pacientes cultivando células de la línea LNCaP. Observaron cómo las células cultivadas con suero de pacientes sometidos a una dieta baja en grasas durante 6 meses, presentaron una tasa de replicación significativamente menor que la de los controles. Estas conclusiones podrían ser prometedoras aunque hasta el momento no se trata más que de estudios, sin análisis sobre la supervivencia de los pacientes y a muy corto periodo de seguimiento.

Compartimos las conclusiones de Tomaszewski et al (149) quienes no observaron, tras una media de 12 años de seguimiento, diferencias en cuanto a las tasas de recidiva bioquímica entre pacientes obesos y no obesos ( $p=0,87$ ). Éste, al igual que el estudio de Amling et al (157), presenta dos grandes fortalezas. Se trata de una serie amplia de pacientes con un largo periodo de seguimiento. No obstante, la mayor diferencia entre ambos trabajos es que el de Tomaszewski et al (149) es un estudio basado en la experiencia de un solo centro por lo que los sesgos derivados de la intervención de muchos cirujanos, o con menor experiencia, no debería tenerse en cuenta. En nuestra serie, con las limitaciones ya expuestas frente a estos otros grandes estudios, intervinieron dos cirujanos expertos por lo que tampoco debería considerarse el sesgo de cirujano. Por el contrario, en el estudio de Amling et al (157) participaron nueve centros y, además, los criterios de definición de recidiva variaron según el centro, de forma que en algunos casos se exigió sólo un valor por encima de  $0,2\text{ng/mL}$  para la definición de recidiva y en otros casos dos valores. Merece la pena puntualizar que en todos los artículos se habla de IMC y que en nuestro caso es la cantidad de GOI lo que hemos estudiado por ser una medida más fiel de la distribución de la grasa corporal que el IMC. Por ello es posible que si se hubieran empleado estos métodos en el estudio de Amling et al (157) las conclusiones hubieran podido ser similares a las nuestras. Otro motivo por el que consideramos que las conclusiones son diferentes, y que justificaría nuestros resultados, puede radicar en la asociación que hemos encontrado en nuestro trabajo entre los parámetros derivados de la IBE, la carga tumoral y el grado de *Gleason* que podrían influir en las tasas de recidiva bioquímica.

En nuestra serie, 21 pacientes (25%) fueron tratados con RT externa, lo cual refleja de manera bastante real la práctica clínica habitual en la mayoría de los centros. Se observó cómo la mediana de supervivencia libre de recidiva bioquímica para el grupo de GOI excesiva fue de 13,96 meses (IC95: 12,53-15,39) frente al grupo de GOI normal o algo excesiva donde fue de 15,33 meses (IC95: 10,47-20,20). Resultados similares obtuvieron Palma et al (159) en un estudio sobre una cohorte de 706 pacientes tratados con RT donde los pacientes obesos presentaron un mayor riesgo de recidiva bioquímica y de muerte cáncer específica que aquellos pacientes no obesos. Cabe destacar que la dosis de RT externa administrada fue inferior (66 Gy y en un 12% de los pacientes sólo de 55 Gy) a la recomendada actualmente y empleada en nuestro estudio (al menos 74 Gy). Estas diferencias en cuanto al estándar de tratamiento se deben, probablemente, a la fecha de publicación del trabajo. Además, ninguno de los pacientes recibió hormonoterapia coadyuvante. En este trabajo, no se apreció que el tiempo hasta la recidiva bioquímica fuera distinto según el IMC, aunque sí una tendencia a una recurrencia precoz en aquellos pacientes con mayor IMC. De esta forma, los pacientes con normopeso presentaron una media de supervivencia libre de recidiva bioquímica de 93 meses frente a los 88 meses de pacientes con sobrepeso y frente a los 84 meses de los pacientes obesos. En nuestro caso, se ha valorado la recidiva precoz y se ha encontrado resultados similares a los de Palma et al, es decir, aquellos pacientes con cantidad de GOI excesiva presentaban una media de supervivencia libre de recidiva bioquímica (13,96 meses (IC95:12,53-15,39)) significativamente menor que los pacientes con una GOI normal o algo excesiva (15,33 meses (IC95:10,47-20,20)).

En la misma línea que nuestro trabajo y que el de Palma et al (159), Stroup et al (160) evaluaron el efecto de la obesidad sobre la recidiva bioquímica del CaP tras tratamiento con RT. Para ello evaluaron de forma retrospectiva una cohorte de 1.868 pacientes. De la misma forma que en nuestra serie, siguieron los criterios de la ASTRO 2006 para la definición de recidiva bioquímica. Este grupo presentó unas tasas de recidiva bioquímica del 42% (algo más elevada que la de nuestra serie, donde a 2 años de seguimiento habían recidivado el 33,4%) con unas dosis medias de 68 Gy. El grupo de Stroup et al (160) observó como, junto con el PSA, el estadio, la dosis de radiación o la etnia, el IMC se mostró como un factor de riesgo con valor pronóstico independiente para la recidiva bioquímica.

Es posible que la razón de una peor respuesta de los pacientes obesos a la RT sea debida a la dificultad para la focalización de la radiación y a una mayor movilidad de la glándula durante el tratamiento.

## 10.- ESTUDIO DE LAS TASAS DE CONTINENCIA DE PACIENTES SOMETIDOS A PRL EN FUNCIÓN DE LOS PARÁMETROS DE LA IBE.

El objetivo ideal del tratamiento quirúrgico del CaP es obtener el control oncológico de la enfermedad y minimizar, al máximo, las consecuencias funcionales derivadas de la prostatectomía radical, en especial la incontinencia y la disfunción eréctil. Inicialmente se denominó *trifecta* (que incluía el estado bioquímico de la enfermedad, la continencia y la potencia), y más recientemente *pentafecta* (que añade la valoración de la presencia de complicaciones y de MQ positivos) (161,162).

Existe cierta evidencia recientemente publicada de que la cantidad de grasa visceral puede influir sobre el objetivo del *pentafecta* tal y como afirman Ongun et al (163). Según nuestros resultados, existe una asociación entre el mayor IMC y el mayor perímetro de la cintura con la incontinencia urinaria postoperatoria aunque ninguno de los dos factores demostró un valor pronóstico independiente en el análisis multivariante.

En 2011, Gacci et al (164) publicaron un trabajo donde trataron de estudiar cuáles eran los factores que podían predecir la recuperación de la continencia al mes de la cirugía. Las razones por las que este grupo evaluó la continencia en un periodo tan corto período de tiempo de un mes, fueron para evitar los sesgos derivados de los distintos programas de rehabilitación del suelo pélvico que

podieran seguir los pacientes fuera del estudio, aunque, en la mayoría de las publicaciones, se recomienda esperar al menos un año para evaluar si el paciente es o no continente, tal y como hemos realizado en nuestra serie. Teniendo en cuenta esta salvedad, del trabajo de Gacci et al (164) se pueden extraer varias conclusiones. La principal es que el manejo y los gestos técnicos intraoperatorios y cuidados postoperatorios inmediatos son fundamentales para recuperar la continencia. Así, encuentran una asociación entre la preservación del cuello vesical, el calibre de la sonda vesical y el tiempo de sondaje con la recuperación temprana de la continencia. No aprecian, por el contrario, que el IMC influya en la recuperación de la misma. En nuestro trabajo, definimos al paciente continente como aquel que al año de la cirugía presenta continencia completa o con mínimos escapes que no condicionan el uso de absorbentes. Siguiendo estos criterios, Gacci et al (164) comunican unas tasas de continencia del 73,8%, ligeramente inferiores a las de nuestro trabajo (85,2%), aunque nuestros resultados cuentan con un seguimiento medio de aproximadamente 18 meses y los del grupo italiano es de sólo un mes tras la cirugía, por lo que no debería ser objeto de comparación. Es posible que esta diferencia en el seguimiento medio es la que provoque que el grupo de Gacci et al (164) no encontrara el IMC como un factor que influyera en la recuperación de la continencia. Al evaluar este aspecto tan próximo a la cirugía, quizás los factores que encuentran relevantes son, únicamente, los derivados de la misma técnica quirúrgica reciente y no otros.

Sí que existen otros trabajos con un periodo de seguimiento similar al nuestro, como el de Wolin et al (165), con una media de 14,5 meses. Estos autores



obtienen, con criterios similares a los empleados en nuestro estudio, tasas de continencia parecidas a las de Gacci et al (164), un 78%. En este artículo observaron que los pacientes no obesos y que mantenían actividad física, presentaban un 26% menos de probabilidades de estar incontinentes a los 14 meses de seguimiento pero sin diferencias estadísticamente significativas (OR:0.74, IC95:0.52–1.06). En nuestro caso tampoco hemos encontrado que la obesidad, o la distribución de la grasa corporal sean factores de riesgo con valor pronóstico independiente de incontinencia mantenida postoperatoria. Sí que hemos observado, de forma estadísticamente significativa, que los pacientes incontinentes tenían un mayor IMC y un mayor perímetro de cintura que aquellos pacientes continentales. Como nosotros, Campeggi et al (151) observaron en pacientes obesos, al año de la cirugía, unas tasas de incontinencia del 28% (similar a la nuestra, 34%), que fue, de forma estadísticamente significativa, superior a la de los pacientes no obesos.

Existen dos trabajos más en la literatura en los que, por el contrario, no se ha encontrado una asociación entre la obesidad, medida por el IMC, y las tasas de continencia postoperatoria. Uno de ellos es el de Brown et al (166), que describieron como aproximadamente el 90% de los pacientes eran continentales a los 3 meses de la cirugía. Este grupo sólo encontró diferencias entre pacientes obesos y no obesos en cuanto al tiempo quirúrgico. No apreciaron diferencias en márgenes positivos ni en estadio patológico ni, en este caso, en las tasas de continencia ni en las de potencia sexual. De la misma forma, Herman et al (167) en un trabajo posterior sobre 132 pacientes sometidos a prostatectomía radical

robótica, tampoco encontraron diferencias en función del IMC en relación a las tasas de continencia. Coinciden con el estudio de Brown et al (166) en que el tiempo quirúrgico es más prolongado en los pacientes obesos, aunque en este caso sí que aprecian diferencias en la presencia de márgenes positivos. Las diferencias en la técnica quirúrgica utilizada, cirugía robótica frente a la laparoscópica pura, puede explicar las diferencias en los resultados de nuestro trabajo y los del grupo de Herman et al (167), ya que según algunos estudios recientes (168,169), el abordaje robótico puede resultar en mejores tasas de continencia especialmente en pacientes obesos (170) aunque es un tema controvertido todavía en Urología.

Paradójicamente, con una técnica quirúrgica similar a las de Herman et al., el grupo de Ahlering et al (171) publicó cómo, a los 6 meses de la cirugía, sólo el 47% de los pacientes obesos eran continentes frente al 91,4% de los pacientes no obesos. En este trabajo destacaron las diferencias preoperatorias en cuanto a Qmax y residuo postmiccional entre pacientes obesos y no obesos, parámetros que no hemos recogido de manera habitual para incluir a los pacientes en nuestro estudio, ya que no está demostrado que influyan en la recuperación funcional postoperatoria.

Un análisis más específico sería la relación no de la obesidad sino de la distribución de la grasa corporal en la predicción de incontinencia postoperatoria. Nuestro estudio es el primero en poner en práctica este análisis y, aunque no hemos encontrado una relación entre ambas variables, sí que creemos que perfilar mejor las características antropométricas de nuestros pacientes puede ayudarnos

a aconsejarles mejor en relación a las expectativas de continencia tras la cirugía. De hecho, artículos recientes (163) fomentan el interés de la cantidad de grasa pélvica y otros parámetros biométricos pélvicos ya que pueden presentar cierta importancia a la hora de planificar la cirugía para cumplir los objetivos marcados en el pentafecta.

### **11.- FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.**

Los resultados de nuestra serie, abren nuevas líneas de investigación a desarrollar en el futuro, entra las que se incluyen:

- La mejoría o implantación de programas de concienciación social sobre los efectos carcinogénicos de la obesidad.
- La inclusión del IGF-1 y la medición de composición corporal en el algoritmo de decisión de realización de biopsias de repetición.
- El establecimiento de un circuito de valoración de distribución de grasa corporal en pacientes inicialmente candidatos a tratamiento con radioterapia externa.
- La aplicación de programas de disminución de peso preoperatorio para la mejoría de la tasas de contiencia post-PRL.



## ***CONCLUSIONES***



## ***CONCLUSIONES.***

1.- El IGF-1 fue un factor de riesgo con valor pronóstico independiente para el diagnóstico de cáncer de próstata en pacientes sometidos a biopsia prostática. La cantidad de grasa en los órganos internos presentó una asociación con el diagnóstico de cáncer de próstata pero no se demostró como un factor de riesgo con valor pronóstico independiente.

2.- El IGF-1 y la cantidad de grasa central medida por impedanciometría bioeléctrica son factores de riesgo con valor pronóstico independiente para el diagnóstico de cáncer de próstata de alto riesgo en pacientes sometidos a biopsia prostática. En aquellos pacientes tratados con prostatectomía radical laparoscópica, el mayor peso fue un factor de riesgo para el cáncer de próstata de alto riesgo de recidiva bioquímica. Los valores más elevados de IGF-1 se asociaron a este diagnóstico pero no se mostró como factor de riesgo independiente.

3.- Los pacientes con PSA mayores presentaron mayores valores de IGF-1 que aquellos con menor valor de PSA. No se apreciaron diferencias en el patrón de distribución de la grasa corporal según el valor del PSA.

4.- No existió asociación entre el IGF-1 o la cantidad de grasa en órganos internos y la presencia de neoplasia intraepitelial prostática de alto grado o proliferación microacinar atípica en la biopsia prostática.

5.- Valores más elevados de IGF-1 se asociaron al diagnóstico de cáncer de próstata en la rebiopsia, no así los valores de grasa corporal en órganos internos. No obstante, el empleo de ambos parámetros asociados al PSA y porcentaje de PSA libre puede disminuir el número de rebiopsias aumentando el porcentaje de detección de cáncer de próstata.

6.- Ni el IGF-1 ni la cantidad de grasa en órganos internos medida por impedanciometría bioeléctrica mostraron asociación con un mayor grado de *Gleason* en la pieza de prostatectomía radical laparoscópica aunque sí lo presentó la cantidad de grasa central. Sí se apreció una correlación positiva, débil y estadísticamente significativa entre la grasa de órganos internos y la carga tumoral en el espécimen de prostatectomía radical laparoscópica. Ninguna de las dos variables se asociaron a la presencia de márgenes quirúrgicos positivos.

7.- Los pacientes tratados con intención curativa con grasa en órganos internos excesiva, presentaron una menor supervivencia libre de recidiva bioquímica que aquellos con una distribución normal o algo excesiva. Esto es especialmente relevante en el grupo de pacientes sometidos a radioterapia. Los valores de IGF-1 no influyeron en la supervivencia libre de recidiva bioquímica precoz.



8.- Ninguna de las variables analizadas se mostró como factor de riesgo de incontinencia postoperatoria. Únicamente el índice de masa corporal elevado y el mayor perímetro de cintura se asociaron a una mayor tasa de incontinencia postquirúrgica.



# ***BIBLIOGRAFÍA***



**BIBLIOGRAFÍA.**

1.- Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol*. 2012;61(6):1079-92.

2.- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med*. 2012;366(11):981-90.

3.- Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(2):125-32.

4.- Joseph C., Presti MD. Neoplasias de la glándula prostática. En Tanagho E.A. McAnich J.W. *Urología general de Smith*. 13<sup>a</sup> ed. Bogotá: Manual moderno; 2005. p.357-375.

5.- Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *CA Cancer J Clin*. 1972;22(4):232-40.

6.- Chen FZ, Zhao XK. Prostate Cancer: Current Treatment and Prevention Strategies. Iran Red Crescent Med J. 2013;15(4):279-284.

7.- Stanford JL, Ostrander EA. Familial prostate cancer. Epidemiol Rev. 2001;23(1):19-23.

8.- Pulte D, Redaniel MT, Brenner H, Jeffreys M. Changes in survival by ethnicity of patients with cancer between 1992-1996 and 2002-2006: is the discrepancy decreasing?. Ann Oncol. 2012;23(9):2428-34.

9.- Noble RL. The development of prostatic adenocarcinoma in Nb rats following prolonged sex hormone administration. Cancer Res. 1977;37(6):1929-33.

10.- Mohr BA, Feldman HA, Kalish LA, Longcope C, McKinlay JB. Are serum hormones associated with the risk of prostate cancer? Prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. Urology. 2001;57(5):930-5.

11.- Léon P, Seisen T, Cussenot O, Drouin SJ, Cattarino S, Compérat E, et al. Low circulating free and bioavailable testosterone levels as predictors of high-grade tumors in patients undergoing radical prostatectomy for localized prostate cancer. Urol Oncol. 2015; Pendiente de publicación. Disponible en: doi: 10.1016/j.urolonc.2014.11.010.

12.- Choi SY, Kim HJ, Cheong HS, Myung SC. The association of 5-alpha reductase type 2 (SRD5A2) gene polymorphisms with prostate cancer in a Korean population. *Korean J Urol.* 2015;56(1):19-30.

13.- Arena F. Dutasteride in the treatment of hormone refractory prostate cancer. *Minerva Urol Nefrol.* 2008;60(2):71-6.

14.- Bratt O, Borg A, Kristoffersson U, Lundgren R, Zhang QX, Olsson H. CAG repeat length in the androgen receptor gene is related to age at diagnosis of prostate cancer and response to endocrine therapy, but not to prostate cancer risk. *Br J Cancer.* 1999;81(4):672-6.

15.- Zeegers MP, Kiemeny LA, Nieder AM, Ostrer H. How strong is the association between CAG and GGN repeat length polymorphisms in the androgen receptor gene and prostate cancer risk?. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(11):1765-71.

16.- Taylor JA, Hirvonen A, Watson M, Pittman G, Mohler JL, Bell DA. Association of prostate cancer with vitamin D receptor gene polymorphism. *Cancer Res.* 1996;56(18):4108-10.

17.- Salvador JA, Pinto RM, Silvestre SM. Steroidal 5 $\alpha$ -reductase and 17 $\alpha$ -hydroxylase/17,20-lyase (CYP17) inhibitors useful in the treatment of prostatic diseases. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;137:199-222.

18.- Amling CL, Kane CJ, Riffenburgh RH, Ward JF, Roberts JL, Lance RS, et al. Relationship between obesity and race in predicting adverse pathologic variables in patients undergoing radical prostatectomy. *Urology*. 2001;58(5):723-8.

19.- Rowlands MA, Gunnell D, Harris R, Vatten LJ, Holly JM, Martin RM. Circulating insulin-like growth factor peptides and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009;124(10):2416-29.

20.- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008;58(2):71-96.

21.- Martin BJ, Cheli CD, Sterling K, Ward M, Pollard S, Lifsey D, et al. Prostate specific antigen isoforms and human glandular kallikrein 2--which offers the best screening performance in a predominantly black population?. *J Urol*. 2006;175(1):104-7.

22.- Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1310-9.

23.- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1320-8.



24.- Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, Stranne J, Hugosson J. Opportunistic Testing Versus Organized Prostate-specific Antigen Screening: Outcome After 18 Years in the Göteborg Randomized Population-based Prostate Cancer Screening Trial. *Eur Urol.* 2014;2838(14):1261-5.

25.- Hara M, Koyanagi Y, Inoue T, Fukuyama T. Some physico-chemical characteristics of "seminoprotein", an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion. VII. *Nihon Hoigaku Zasshi.* 1971;25(4):322-4.

26.- Shan JD, Porvari K, Ruukonen M, Karhu A, Launonen V, Hedberg P et al. Steroid-involved transcriptional regulation of human genes encoding prostatic acid phosphatase, prostate-specific antigen, and prostate-specific glandular kallikrein. *Endocrinology.* 1997;138(9):3764-70.

27.- Mettlin CJ, Murphy GP, Ho R, Menck HR. The National Cancer Data Base report on longitudinal observations on prostate cancer. *Cancer* 1996;77(10):2162-6.

28.- Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA.* 1998;279(19):1542-7.

29.- Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, Partin AW, Brawer MK, Flanigan RC, et al. Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology*. 2000;56(2):255-60.

30.- 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;161(3):835-9.

31.- Okihara K, Kamoi K, Lane RB, Evans RB, Troncoso P, Babaian RJ. Role of systematic ultrasound-guided staging biopsies in predicting extraprostatic extension and seminal vesicle invasion in men with prostate cancer. *J Clin Ultrasound*. 2002;30(3):123-31.

32.- Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11(5):566-72.

33.- Forbes G.B. Body composition: Overview. *J. Nutr*. 1999;129(1): 270S-272S.

34.- Demark-Wahnefried W, Conaway MR, Robertson CN, Mathias BJ, Anderson EE, Paulson DF. Anthropometric risk factors for prostate cancer. *Nutr Cancer*. 1997;28(3):302-7.

35.- Trichopoulos D, Li FP, Hunter DJ. What causes cancer?. *Sci Am*. 1996;275(3):80-7.

36.- Zaridze DG, Boyle P, Smans M. International trends in prostatic cancer. *Int J Cancer* 1984;33(2): 223-30.

37.- Richman EL, Kenfield SA, Chavarro JE, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Willett WC et al. Fat intake after diagnosis and risk of lethal prostate cancer and all-cause mortality. *JAMA Intern Med.* 2013;173(14):1318-26.

38.- Montico F, Kido LA, Hetzl AC, Lorencini RM, Candido EM, Cagnon VH. Antiangiogenic therapy effects on age-associated matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and insulin-like growth factor receptor-1 (IGFR-1) responses: a comparative study of prostate disorders in aged and TRAMP mice. *Histochem Cell Biol.* 2014;142(3):269-84.

39.- Roberts DL, Dive C, Renehan AG. Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives. *Annu Rev Med* 2010;61:301–16.

40.- Bianchini F, Kaaks R, Vainio H. Overweight, obesity, and cancer risk. *Lancet Oncol.* 2002;3(9):565-74.

41.- O'Malley RL, Taneja SS. Obesity and prostate cancer. *Can J Urol.* 2006;13 Suppl 2:11-7.

42.- Beebe-Dimmer JL, Dunn RL, Sarma AV, Montie JE, Cooney KA. Features of the metabolic syndrome and prostate cancer in African-American men. *Cancer*. 2007;109(5):875-81.

43.- Beebe-Dimmer JL, Nock NL, Neslund-Dudas C, Rundle A, Bock CH, Tang D et al. Racial differences in risk of prostate cancer associated with metabolic syndrome. *Urology*. 2009;74(1):185-90.

44.- Laukkanen JA, Laaksonen DE, Niskanen L, Pukkala E, Hakkarainen A, Salonen JT. Metabolic syndrome and the risk of prostate cancer in Finnish men: a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(10):1646-50.

45.- Lund Håheim L, Wisløff TF, Holme I, Nafstad P. Metabolic syndrome predicts prostate cancer in a cohort of middle-aged Norwegian men followed for 27 years. *Am J Epidemiol*. 2006;164(8):769-74

46.- Martin RM, Vatten L, Gunnell D, Romundstad P, Nilsen TI. Components of the metabolic syndrome and risk of prostate cancer: the HUNT 2 cohort, Norway. *Cancer Causes Control*. 2009;20(7):1181-92.

47.- Wallner LP, Morgenstern H, McGree ME, Jacobson DJ, St Sauver JL, Jacobsen SJ, et al. The effects of body mass index on changes in prostate-specific antigen levels and prostate volume over 15 years of follow-up: implications for prostate cancer detection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(3):501-8.

48.- Tande AJ, Platz EA, Folsom AR. The metabolic syndrome is associated with reduced risk of prostate cancer. *Am J Epidemiol.* 2006;164(11):1094-102.

49.- Nemesure B, Wu SY, Hennis A, Leske MC; Prostate Cancer in a Black Population (PCBP) Study Group. Central adiposity and Prostate Cancer in a Black Population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(5):851-8.

50.- Dimitropoulou P, Martin RM, Turner EL, Lane JA, Gilbert R, Davis M et al. Association of obesity with prostate cancer: a case-control study within the population-based PSA testing phase of the ProtecT study. *Br J Cancer.* 2011;104(5):875-81.

51.- Mucksavage P, Mitchell C, Kutikov A, Wein AJ, Torigian D, Malkowicz SB. Anthropometric differences in obese men with biochemical failure after radical retropubic prostatectomy. *Urol Oncol.* 2012;30(5):590-5.

52.- Lee SE, Lee WK, Jeong MS, Abdullajanov M, Kim DS, Park HZ, et al. Is body mass index associated with pathological outcomes after radical prostatectomy in Korean men?. *BJU Int.* 2011;107(8):1250-5.

53.- Le Roith D. Regulation of proliferation and apoptosis by the insulin-like growth factor I receptor. *Growth Horm IGF Res.* 2000;10 Suppl A:S12-3.

54.- Sharma J, Gray KP, Evan C, Nakabayashi M, Fichorova R, Rider J, et al. Elevated insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) in men with metastatic prostate cancer starting androgen deprivation therapy (ADT) is associated with shorter time to castration resistance and overall survival. *Prostate*. 2014;74(3):225-34.

55.- Philippou A, Armakolas A, Koutsilieris M. Evidence for the Possible Biological Significance of the igf-1 Gene Alternative Splicing in Prostate Cancer. *Front Endocrinol*. 2013;4:31-33.

56.- Duan C, Ren H, Gao S. Insulin-like growth factors (IGFs), IGF receptors, and IGF-binding proteins: roles in skeletal muscle growth and differentiation. *Gen Comp Endocrinol*. 2010;167(3):344-51.

57.- Rowlands MA, Holly JM, Gunnell D, Donovan J, Lane JA, Hamdy F, et al. Circulating insulin-like growth factors and IGF-binding proteins in PSA-detected prostate cancer: the large case-control study ProtecT. *Cancer Res*. 2012;72(2):503-15.

58.- Stattin P, Bylund A, Rinaldi S, Biessy C, Déchaud H, Stenman UH et al. Plasma insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-binding proteins, and prostate cancer risk: a prospective study. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(23):1910-7.

59.- Zilli T, Chagnon M, Van Nguyen T, Bahary JP, Guay JP, Dufresne A et al. Influence of abdominal adiposity, waist circumference, and body mass index on clinical and pathologic findings in patients treated with radiotherapy for localized prostate cancer. *Cancer*. 2010;116(24):5650-8.

60.- Discacciati A, Orsini N, Wolk A. Body mass index and incidence of localized and advanced prostate cancer--a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol*. 2012;23(7):1665-71.

61.- Behnke AR Jr, Feen BG, Welham WC. The specific gravity of healthy men. *J Am Med Assoc*. 1942; 118:495-498.

62.- Minderico CS, Silva AM, Keller K, Branco TL, Martins SS, Palmeira AL. Usefulness of different techniques for measuring body composition changes during weight loss in overweight and obese women. *Br J Nutr*. 2008;99(2):432-41.

63.- Browning LM, Mugridge O, Chatfield MD, Dixon AK, Aitken SW, Joubert I et al. Validity of a new abdominal bioelectrical impedance device to measure abdominal and visceral fat: comparison with MRI. *Obesity*. 2010;18(12):2385-91.

64.- Martinoli R, Mohamed EI, Maiolo C, Cianci R, Denoth F, Salvadori S et al. Total body water estimation using bioelectrical impedance: a meta-analysis of the data available in the literature. *Acta Diabetol*. 2003;40 Suppl 1:S203-6.

65.- Koulmann N, Jimenez C, Regal D, Bolliet P, Launay JC, Savourey G, et al. Use of bioelectrical impedance analysis to estimate body fluid compartments after acute variations of the body hydration level. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(4):857-64.

66.- Stewart, A., Marfell-Jones, M., Olds, T., de Ridder, H. International standards for anthropometric assessment (2011). ISAK: Lower Hutt, New Zealand.

67.- WHO: World Health Organization. Ginebra. Amine E.K., Baba N.H., Belhadj M., Deurenberg-Yap M., Djazayeri, A., et al. 2002 Disponible en <http://www.who.int/topics/obesity/es/>.

68.- Mcneal, J. E. Anatomy of the prostate and morphogenesis of BPH. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1984;145:27-53.

69.- Bostwick DG, Qian J, Schlesinger C. Contemporary pathology of prostate cancer. *Urol Clin North Am.* 2003;30(2):181-207.

70.- Weidner N. Pathology. En: Carroll P.R., Grossfeld G.D., editors. Prostate cancer. Hamilton: Ed: B.C. Decker Inc; 2002. 93- 102.

71.- Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Epstein JI, Humphrey PA, Mikuz G. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2005;21(6):20-33.



72.- Steinberg DM, Sauvageot J, Piantadosi S, Epstein JI. Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason grade in academic and community settings. *Am J Surg Pathol.* 1997;21(5):566-76.

73.- Kronz JD, Shaikh AA, Epstein JI. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent small atypical glands on prostate biopsy. *Hum Pathol.* 2001;32(4):389-95.

74.- Gleason D.F. Histologic Grading of prostate cancer: A perspective. *Hum Pathol* 1992;23:273-279.

75.- D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB . Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in defining biochemical outcome after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1164-1172.

76.- Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C., Fritz A.G., Greene F.L., Trotti A. (Eds.) *AJCC Cancer Staging Handbook.* 7th ed. Chicago. Springer. 2010.

77.- Hull G.W. Rabbani F., Abbas F., Wheeler T.M., Kattan M.W. Scardino P.T. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1000 consecutive cases. *J Urol* 2002;167(2):528-534 .

78.- Epstein J.I. Pizov G., Walsh P.C. Correlation of pathologic findings with progresión alter radical retropúbica prostatectomy. *Cancer* 1993;71(11):3582-3593.

79.- Yee DS, Shariat SF, Lowrance WT, Maschino AC, Savage CJ, Cronin AM, et al. Prognostic significance of lymphovascular invasion in radical prostatectomy specimens. *BJU Int.* 2011;108(4):502-7.

80.- EAU: European Association of Urology. Bern. Guidelines on prostate cancer. Heidenreich A., Bastian P.J., Bellmunt J., Bolla M., Mason M.D., Matveev V et al. 2012. Última actualización 2015 disponible en <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.

81.- Djavan B, Waldert M, Zlotta A, Dobronski P, Seitz C, Remzi M, et al. Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study. *J Urol.* 2001;166(3):856-60.

82.- Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Nacional de Salud 2011-2012. Última actualización 2013. Dsiponible en [www.ine.es](http://www.ine.es).

83.- Coll JL, Bibiloni M del M, Salas R, Pons A, Tur JA. Prevalence and Related Risk Factors of Overweight and Obesity among the Adult Population in the Balearic Islands, a Mediterranean Region. *Obes Facts.* 2015;8(3):220-33.

84.- . Bekaert M, Van Nieuwenhove Y, Calders P, Cuvelier CA, Batens AH, Kaufman JM et al. Determinants of testosterone levels in human male obesity. *Endocrine* (Internet) 2015. Disponible en: DOI 10.1007/s12020-015-0563-4.

85.- Bañez LL, Hamilton RJ, Partin AW, Vollmer RT, Sun L, Rodriguez C, et al. Obesity-related plasma hemodilution and PSA concentration among men with prostate cancer. *JAMA* 2007;298(19):2275–80.

86.- Loeb S, Carter HB, Schaeffer EM, Ferrucci L, Kettermann A, Metter EJ. Should prostate specific antigen be adjusted for body mass index? Data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Urol* 2009; 182(6):2646–2651.

87.- Kim JH, Lee SW, Kim JH, Yang HJ, Doo SW, Yoon JH et al. Association between obesity, prostate-specific antigen level and prostate-specific antigen density in men with a negative prostate biopsy. *J Int Med Res*. 2014;42(3):821-827.

88.- Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance *Eur Cytokine Netw*. 2006;17(1):4-12.

89.- Pedersen DJ, Guilherme A, Danai LV, Heyda L, Matevossian A, Cohen J et al. A major role of insulin in promoting obesity-associated adipose tissue inflammation. *Mol Metab*. 2015;4(7):507-18.

90.- Ren J, Anversa P. The insulin-like growth factor I system: physiological and pathophysiological implication in cardiovascular diseases associated with metabolic syndrome. *Biochem Pharmacol.* 2015;93(4):409-17.

91.- Franco C, Bengtsson BA, Johannsson G. The GH/IGF-1 Axis in Obesity: Physiological and Pathological Aspects. *Metab Syndr Relat Disord.* 2006;4(1):51-6.

92.- Mearini L, Zucchi A, Nunzi E, Villirillo T, Bini V, Porena M. Low serum testosterone levels are predictive of prostate cancer. *World J Urol* 2013;31(2):247–52.

93.- Gurbuz C, Canat L, Atis G, Guner B, Caskurlu T. The role of serum testosterone to prostate-specific antigen ratio as a predictor of prostate cancer risk. *Kaohsiung J Med Sci* 2012; 28(12):649–53.

94.- Wallstrom P, Bjartell A, Gullberg B, Olsson H, Wirfalt E. A prospective Swedish study on body size, body composition, diabetes, and prostate cancer risk. *Br J Cancer* 2009, 100(11):1799-1805.

95.- . Bhindi B, Locke J, Alibhai SM, Kulkarni GS, Margel DS, Hamilton RJ et al. Dissecting the association between metabolic syndrome and prostate cancer risk: analysis of a large clinical cohort. *Eur Urol.* 2015;67(1):64-70.

96.- Sourbeer KN, Howard LE, Andriole GL, Moreira DM, Castro-Santamaria R, Freedland SJ et al. Metabolic syndrome-like components and prostate cancer risk: results from the Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE) study. *BJU Int.* 2015;115(5):736-43.

97.-Ozkan EE. Plasma and tissue insulin-like growth factor-I receptor (IGF-IR) as a prognostic marker for prostate cancer and anti-IGF-IR agents as novel therapeutic strategy for refractory cases: a review. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;344(1-2):1-24.

98.- Tenta R, Tiblalex D, Sotiriou E, Lembessis P, Manoussakis M, Koutsilieris M. Bone microenvironment-related growth factors modulate differentially the anticancer actions of zoledronic acid and doxorubicin on PC-3 prostate cancer cells. *Prostate.* 2004;59(2):120-31.

99.- Dimopoulos MA, Kiamouris C, Gika D, Deliveliotis C, Giannopoulos A, Zervas A et al. Combination of LHRH analog with somatostatin analog and dexamethasone versus chemotherapy in hormone-refractory prostate cancer: a randomized phase II study. *Urology.* 2004;63(1):120-5.

100.- Shi R, Berkel HJ, Yu H. Insulin-like growth factor-I and prostate cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2001;85(7):991-6.

101.- Stattin P, Rinaldi S, Biessy C, Stenman UH, Hallmans G, Kaaks R. High levels of circulating insulin-like growth factor-I increase prostate cancer risk: a prospective study in a population-based nonscreened cohort. *J Clin Oncol.* 2004;22(15):3104-12.

102.- Woodson K, Tangrea JA, Pollak M, Copeland TD, Taylor PR, Virtamo J et al. Serum insulin-like growth factor I: tumor marker or etiologic factor? A prospective study of prostate cancer among Finnish men. *Cancer Res.* 2003;63(14):3991-4.

103.- Mondul AM, Moore SC, Weinstein SJ, Karoly ED, Sampson JN, Albanes D. Metabolomic analysis of prostate cancer risk in a prospective cohort: The alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study. *Int J Cancer (Internet).* 2015 Apr 22. Pendiente de publicación. Disponible en: DOI: 10.1002/ijc.29576.

104.- Janssen JA, Wildhagen MF, Ito K, Blijenberg BG, Van Schaik RH, Roobol MJ et al. Circulating free insulin-like growth factor (IGF)-I, total IGF-I, and IGF binding protein-3 levels do not predict the future risk to develop prostate cancer: results of a case-control study involving 201 patients within a population-based screening with a 4-year interval. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(9):4391-6.

105.- Scarth J. Modulation of the growth hormone-insulin-like growth factor (GH-IGF) axis by pharmaceutical, nutraceutical and environmental xenobiotics: an emerging role for xenobiotic-metabolizing enzymes and the transcription factors regulating their expression. A review». *Xenobiotica* 2006;36(2-3):119–218.

106.- Fall K, Garmo H, Gudbjörnsdottir S, Stattin P, Zethelius B. Diabetes mellitus and prostate cancer risk; a nationwide case-control study within PCBaSe Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(6):1102-9.

107.- Cox ME, Gleave ME, Zakikhani M, Bell RH, Piura E, Vickers E et al. Insulin receptor expression by human prostate cancers. *Prostate.* 2009;69(1):33-40.

108.- Heni M, Hennenlotter J, Scharpf M, Lutz SZ, Schwentner C, Todenhöfer T et al. Insulin receptor isoforms A and B as well as insulin receptor substrates-1 and -2 are differentially expressed in prostate cancer. *PLoS One.* 2012;7(12):e50953.

109.- Preston MA, Riis AH, Ehrenstein V, Breau RH, Batista JL, Olumi AF et al. Metformin use and prostate cancer risk. *Eur Urol.* 2014;66(6):1012-20.

110.- Nordström T, Clements M, Karlsson R, Adolfsson J, Grönberg H. The risk of prostate cancer for men on aspirin, statin or antidiabetic medications. *Eur J Cancer.* 2015;51(6):725-33.

111.- García-Cruz E, Piqueras M, Huguet J, Peri L, Izquierdo L, Musquera M et al. Low testosterone levels are related to poor prognosis factors in men with prostate cancer prior to treatment. *BJU Int.* 2012;110(11):E541-6.

112.-Hammarsten J, Högstedt B. Hyperinsulinaemia: a prospective risk factor for lethal clinical prostate cancer. *Eur J Cancer.* 2005;41(18):2887-95.

113.- Ma J, Li H, Giovannucci E, Mucci L, Qiu W, Nguyen PL et al. Prediagnostic body-mass index, plasma C-peptide concentration, and prostate cancer-specific mortality in men with prostate cancer: a long-term survival analysis. *Lancet Oncol.* 2008;9(11):1039-47.

114.- Nimptsch K, Platz EA, Pollak MN, Kenfield SA, Stampfer MJ, Willett WC et al. Plasma insulin-like growth factor 1 is positively associated with low-grade prostate cancer in the Health Professionals Follow-up Study 1993-2004. *Int J Cancer.* 2011;128(3):660-7.

115.- Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ, Ferrucci L, Carter HB. Insulin-like growth factors, their binding proteins, and prostate cancer risk: analysis of individual patient data from 12 prospective studies. *Ann Intern Med.* 2008;149(7):461-71.

116.- Fowke JH, Motley SS, Concepcion RS, Penson DF, Barocas DA. Obesity, body composition, and prostate cancer. *BMC Cancer.* 2012;12:23.



117.- Kyle UG, Genton L, Pichard C. Body composition: what's new? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002,5(4):427-433.

118.- Kuczmarski MF, Kuczmarski RJ, Najjar M. Effects of age on validity of selfreported height, weight, and body mass index: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *J Am Diet Assoc* 2001;101(1): 28–34.

119.- Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371(9612): 569–578.

120.- Rodriguez C, Freedland SJ, Deka A, Jacobs EJ, McCullough ML, Patel AV, et al. Body mass index, weight change, and risk of prostate cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(1): 63–69.

121.- Wright ME, Chang SC, Schatzkin A, Albanes D, Kipnis V, Mouw T, et al. Prospective study of adiposity and weight change in relation to prostate cancer incidence and mortality. *Cancer* 2007; 109(4): 675–684.

122.- Littman AJ, White E, Kristal AR. Anthropometrics and prostate cancer risk. *Am J Epidemiol* 2007;165(11): 1271–1279.

123.- Fowke JH, Matthews CE. PSA and body composition by dual X-ray absorptiometry (DXA) in NHANES. *Prostate*. 2010;70(2):120-5.

124.- Vidal AC, Howard LE, Moreira DM, Castro-Santamaria R, Andriole GL, Freedland SJ. Does obesity modify the ability of pre-biopsy PSA to detect prostate cancer on repeat biopsy? Results from the REDUCE study. *J Urol*. 2015;194(1):52-7.

125.- Bañez LL, Albisinni S, Freedland SJ, Tubaro A, De Nunzio C. The impact of obesity on the predictive accuracy of PSA in men undergoing prostate biopsy. *World J Urol*. 2014;32(2):323-8.

126.- Dai B, Qu Y, Kong Y, Ye D, Yao X, Zhang S et al. Low pretreatment serum total testosterone is associated with a high incidence of *Gleason* score 8-10 disease in prostatectomy specimens: data from ethnic Chinese patients with localized prostate cancer. *BJU Int*. 2012;110(11):E667-72.

127.- Ohwaki K, Endo F, Hattori K. Visceral adipose tissue measured by computed tomography and high-grade prostate cancer after radical prostatectomy. . *Int J Obes (Internet)*. 2015 Jun 23. Pendiente de publicación. Disponible en: doi: 10.1038/ijo.2015.111.

128.- Zhang Q, Sun LJ, Qi J, Yang ZG, Huang T, Huo RC. Periprostatic adiposity measured on magnetic resonance imaging correlates with prostate cancer aggressiveness. *Urol J*. 2014;11(4):1793-9.

129.- Chokkalingam AP, Gao YT, Deng J, Stanczyk FZ, Sesterhenn IA, Mostofi FK, et al. Insulin-like growth factors and risk of benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 2002;52(2):98-105.

130.- Cardillo MR, Monti S, Di Silverio F, Gentile V, Sciarra F, Toscano V. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-II and IGF type I receptor (IGFR-I) expression in prostatic cancer. *Anticancer Res*. 2003;23(5A):3825-35.

131.- Rundle A, Jankowski M, Kryvenko ON, Tang D, Rybicki BA. Obesity and future prostate cancer risk among men after an initial benign biopsy of the prostate. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(5):898-904.

132.- Fowke JH, Motley S, Dai Q, Concepcion R, Barocas DA. Association between biomarkers of obesity and risk of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer--evidence of effect modification by prostate size. *Cancer Lett*. 2013;328(2):345-52.

133.- Olar A, Wheeler TM. Atypical Small Acinar Proliferation. En: J. Stephen Jones (ed.), *Prostate Cancer Diagnosis*. New York: Humana Press, 2013. p. 255-68.

134.- Miele ME. Percent free PSA as an additional measure in a prostate cancer screen. *Clin Lab Sci*. 2001;14(2):102-7.

135.- Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL, et al. Evaluation of percentage of free serum prostate- specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. JAMA 1995;274(15):1214-20.

136.- Djavan B, Milani S, Remzi M. Prostate biopsy: who, how and when. An update. Can J Urol. 2005;12 (Suppl 1):44-8.

137.- Pietzak EJ, Resnick MJ, Mucksavage P, Van Arsdalen K, Wein AJ, Malkowicz SB, et al. Multiple repeat prostate biopsies and the detection of clinically insignificant cancer in men with large prostates. Urology. 2014;84(2):380-5.

138.- Oliver SE, Holly J, Peters TJ, Donovan J, Persad R, Gillatt D, et al. Measurement of insulin-like growth factor axis does not enhance specificity of PSA-based prostate cancer screening. Urology. 2004;64(2):317-22.

139.- Zhigang Z, Jieming L, Su L, Wenlu S. Serum insulin-like growth factor I/free prostate specific antigen (IGF-I/fPSA) ratio enhances prostate cancer detection in men with total PSA 4.0-10.0 ng/ml. J Surg Oncol. 2007;96(1):54-61.

140.- Price AJ, Allen NE, Appleby PN, Crowe FL, Travis RC, Tipper SJ. Insulin-like growth factor-I concentration and risk of prostate cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012;21(9):1531-41.

141.- Auprich M, Augustin H, Budäus L, Kluth L, Mannweiler S, Shariat SF, et al. A comparative performance analysis of total prostate-specific antigen, percentage free prostate-specific antigen, prostate-specific antigen velocity and urinary prostate cancer gene 3 in the first, second and third repeat prostate biopsy. *BJU Int.* 2012;109(11):1627-35.

142.- Voigt JD., Zappala SM., Vaughan ED., Wein AJ. The kallikrein Panel for prostate cancer screening: its economic impact. *Prostate* 2014 :74(3):250-9.

143.- . Parekh DJ, Punnen S, Sjoberg DD, Asroff SW, Bailen JL, Cochran JS et al. A Multi-institutional Prospective Trial in the USA Confirms that the 4Kscore Accurately Identifies Men with High-grade Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2015;68(3):464-470.

144.- Gupta A, Roobol MJ., Savage CJ., Peltola M., Petterson K., Scardino PT., A four-Kallikrein panel for the prediction of repeat prostate biopsy: dat from the European Randomized Prostata Cancer Study Screening in Rotterdam, Netherlands. *Br J Cancer* 2010 24;103(5):708-14.

145.- Freedland SJ, Aronson WJ, Kane CJ, Presti JC Jr, Amling CL, Elashoff D, et al. Impact of obesity on biochemical control after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: a report by the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital database study group. *J Clin Oncol.* 2004;22(3):446-53.

146.- Freedland SJ, Bañez LL, Sun LL, Fitzsimons NJ, Moul JW. Obese men have higher-grade and larger tumors: an analysis of the duke prostate center database. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2009;12(3):259-63.

147.- . Savvani A, Petraki C, Msaouel P, Diamanti E, Xoxakos I, Koutsilieris M IGF-IEc expression is associated with advanced clinical and pathological stage of prostate cancer. *Anticancer Res.* 2013;33(6):2441-5.

148.- Correa LL, Neto LV, Lima GA, Gabrich R, de Miranda LC, Gadelha MR. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and prostate cancer: correlation with Gleason score. *Int Braz J Urol.* 2015;41(1):110-5.

149.- Tomaszewski JJ, Chen YF, Bertolet M, Ristau BT, Woldemichael E, Nelson JB. Obesity is not associated with aggressive pathologic features or biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Urology.* 2013;81(5):992-6.

150.- Zilberman DE, Tsivian M, Yong D, Ferrandino MN, Albala DM. Does body mass index have an impact on the rate and location of positive surgical margins following robot assisted radical prostatectomy? *Urol Oncol.* 2012;30(6):790-3.

151.- Campeggi A, Xylinas E, Ploussard G, Ouzaid I, Fabre A, Allory Y et al. Impact of body mass index on perioperative morbidity, oncological, and functional outcomes after extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy. *Urology.* 2012;80(3):576-84.

152.- Yu H, Nicar MR, Shi R, Berkel HJ, Nam R, Trachtenberg J, et al. Levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding proteins 2 and 3 in serial postoperative serum samples and risk of prostate cancer recurrence. *Urology*. 2001;57(3):471-5.

153.- Cao Y, Ma J. Body-mass index, prostate cancer-specific mortality and biochemical recurrence: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res*. 2011; 4(4): 486–501.

154.- Freedland SJ, Terris MK, Presti JC Jr, Amling CL, Kane CJ, Trock B, ET AL. Obesity and biochemical outcome following radical prostatectomy for organ confined disease with negative surgical margins. *J Urol*. 2004;172(2):520-4.

155.- Ramsay C, Pickard R, Robertson C, Close A, Vale L, Armstrong N, et al. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. *Health Technol Assess*. 2012;16(41):1-313.

156.- Gandaglia G, Sammon JD, Chang SL, Choueiri TK, Hu JC, Karakiewicz PI, et al. Comparative effectiveness of robot-assisted and open radical prostatectomy in the postdissemination era. *J Clin Oncol*. 2014;32(14):1419-26.

157.- Amling CL, Riffenburgh RH, Sun L, Moul JW, Lance RS, Kusuda L, et al. Pathologic variables and recurrence rates as related to obesity and race in men with prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2004;22(3):439-45.

158.- Li Z, Aronson WJ, Arteaga JR, Hong K, Thames G, Henning SM, et al. Feasibility of a low-fat/high-fiber diet intervention with soy supplementation in prostate cancer patients after prostatectomy. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62(4):526-36.

159.- Palma D, Pickles T, Tyldesley S; Prostate Cohort Outcomes Initiative. Obesity as a predictor of biochemical recurrence and survival after radiation therapy for prostate cancer. *BJU Int.* 2007;100(2):315-9.

160.- Stroup SP, Cullen J, Auge BK, L'Esperance JO, Kang SK. Effect of obesity on prostate-specific antigen recurrence after radiation therapy for localized prostate cancer as measured by the 2006 Radiation Therapy Oncology Group-American Society for Therapeutic Radiation and Oncology (RTOG-ASTRO) Phoenix consensus definition *Cancer.* 2007;110(5):1003-9.

161.- Patel VR, Sivaraman A, Coelho RF, Chauhan S, Palmer KJ, Orvieto MA, et al. Pentafecta: a new concept for reporting outcomes of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2011;59(5):702-7.



162.- . Ficarra V, Sooriakumaran P, Novara G, Schatloff O, Briganti A, Van der Poel H, et al. Systematic review of methods for reporting combined outcomes after radical prostatectomy and proposal of a novel system: the survival, continence, and potency (SCP) classification. *Eur Urol.* 2012;61(3):541-8.

163.- Ongun S, Demir O, Gezer NS, Gurboga O, Bozkurt O, Secil M. Impact of pelvic biometric measurements, visceral and subcutaneous adipose tissue areas on trifecta outcome and surgical margin status after open radical retropubic prostatectomy. *Scand J Urol.* 2015;49(2):108-14.

164.- Gacci M, Carini M, Simonato A, Imbimbo C, Gontero P, Briganti A, et al. Factors predicting continence recovery 1 month after radical prostatectomy: results of a multicenter survey. *Int J Urol.* 2011;18(10):700-8.

165.- Wolin KY, Luly J, Sutcliffe S, Andriole GL, Kibel AS. Risk of urinary incontinence following prostatectomy: the role of physical activity and obesity. *J Urol.* 2010;183(2):629-33.

166.- Brown JA, Rodin DM, Lee B, Dahl DM.. Laparoscopic radical prostatectomy and body mass index: an assessment of 151 sequential cases. *J Urol* 2005;173:442.

167.- Herman MP, Raman JD, Dong S, Samadi D, Scherr DS. Increasing body mass index negatively impacts outcomes following robotic radical prostatectomy. *JSLs*. 2007;11(4):438-42.

168.- Porpiglia F, Morra I, Lucci Chiarissi M, Manfredi M, Mele F, Grande S, et al. Randomised controlled trial comparing laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2013 Apr;63(4):606-14.

169.- Asimakopoulos AD, Pereira Fraga CT, Annino F, Pasqualetti P, Calado AA, Mugnier C. Mugnier C. Randomized comparison between laparoscopic and robot-assisted nerve-sparing radical prostatectomy. *J Sex Med* 2011 May;8(5): 1503-12.

170.- Beyer B, Kühne K, Böhm K, Schiffmann J, Heinzer H, Michl U, et al. DaVinci robot-assisted laparoscopic prostatectomy : Benefit for obese men? - A matched-pair analysis. *Urologe A*. 2015;54(1):34-40.

171.- Ahlering TE, Eichel L, Edwards R, Skarecky DW. Impact of obesity on clinical outcomes in robotic prostatectomy. *Urology*. 2005;65(4):740-4.

