

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

**VALOR DE LA TESTOSTERONA SÉRICA COMO
FACTOR DE RIESGO DE CÁNCER DE PRÓSTATA Y DE
SU AGRESIVIDAD TUMORAL**

Directores: Juan Morote Robles y Antoni Gelabert Mas

Tesis Doctoral presentada por Cristóbal Javier Ramírez Sevilla para
optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Barcelona, 22 de septiembre de 2015

Prof. Juan Morote Robles

Prof. Antoni Gelabert Mas

Cristóbal Javier Ramírez Sevilla

El Doctor Juan Morote Robles, Profesor Titular de la Universidad Autónoma de Barcelona, y el Doctor Antoni Gelabert Mas, Catedrático de la Universidad Autónoma de Barcelona,

CERTIFICAN:

que el trabajo titulado "Valor de la testosterona sérica como factor de riesgo de cáncer de próstata y de su agresividad tumoral", ha sido realizado bajo su dirección por D. Cristóbal Javier Ramírez Sevilla para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Barcelona, 22 de septiembre de 2015

Prof. Juan Morote Robles

Prof. Antoni Gelabert Mas

“Terminar un maratón exige carácter,
inteligencia, estrategia, dedicación,
fuerza de voluntad, paciencia
y una gran capacidad de sufrimiento”

A mi mujer Esther y a nuestros hijos Àlex y Marc

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer profundamente al Dr Juan Morote Robles, jefe de Servicio de Urología del Hospital Vall d'Hebron, su ayuda, su paciencia, su incalculable conocimiento científico y su gran dedicación para poder realizar este trabajo, sin duda es el ejemplo a seguir.

Agradezco al Dr Antoni Gelabert Mas, Catedrático de Urología, su confianza, sus consejos y también su gran ayuda en la ejecución de este estudio, gracias.

A todos los miembros residentes y facultativos del Servicio de Urología del Hospital Vall d'Hebron durante el período 2002-2007, doy las gracias por ayudarme durante la formación médica y quirúrgica, especialmente al Dr Jose Ignacio Idoipe Tomás, por su apoyo y cariño constante.

A la Dra Roser Ferrer Costa y al Dr Roberto Catalan Gili, del Laboratorio de Análisis Clínicos, doy las gracias por su colaboración.

Agradezco a mis padres Juan José y María el mantener siempre la ilusión por estudiar, por finalizar todo aquello que iniciaba, sin duda gracias a ellos realicé los estudios de Medicina, el MIR y la residencia en Urología, gracias.

A toda mi familia sin olvidar a nadie. A mi hermana mayor la Dra Mari Carmen y a su familia, a mi hermana pequeña Esperanza que pronto también será Dra y a su familia, y a mis tíos Javier y Esperanza e hijos, por la ayuda prestada en todo momento.

Agradezco sin límites la compañía, el amor y los consejos científicos de mi mujer, la Dra Esther Gómez, es la mujer ideal y he tenido la gran suerte de conocerla y poder vivir con ella los mejores momentos de mi vida. Siempre juntos.

A nuestros dos hijos Àlex y Marc, son la alegría del día a día, el motor que nos da fuerza cada mañana, la luz que nos ilumina y nos hace estar cada vez más unidos. Gracias a los dos por darme ese tiempo necesario para pensar, leer y escribir durante meses, haciendo posible llegar hasta aquí.

A los padres de Esther, Dr Jose Antonio Gómez y María Jesús, que tantas y tantas veces nos han ayudado con los niños facilitando así poder realizar otras actividades como correr maratones y escribir este trabajo.

Agradezco al Dr Josep Maria Domènech Mateu, Catedrático de Anatomía Humana, su gran ayuda dentro y fuera de clase durante los primeros años de la licenciatura.

Al Dr Jaime Baladrón Romero, director del Curso Intensivo Mir Asturias y a todo su equipo de profesionales, un claro ejemplo de excelencia. Gracias a todos ellos superé el MIR, empecé la residencia y conocí a mi mujer Esther.

ABREVIATURAS

ADAM: Androgen Deficiency in Aging Male

ASAP: Proliferación atípica glandular de pequeños acinos

BAT: Testosterona biodisponible

CBG: Proteína transportadora de corticosteroides

CLIA: Inmunoanálisis de quimioluminiscencia

CFT(V): Concentración calculada de testosterona libre según Vermeulen

CV: Coeficiente de variación

DHEA: Dihidroepiandrosterona

DHEA-S: Sulfato de dihidroepiandrosterona

DHT: Dihidrottestosterona

FSH: Hormona foliculoestimulante

GnRH: Hormona liberadora de gonadotrofinas

HBP: Hiperplasia benigna de próstata

IARC: Agencia internacional para la investigación del cáncer

IGF-1: Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1

IPSS: International Prostate Symptom Score

ISUP: International Society of Urological Pathology

ISSAM: Sociedad internacional para el estudio del envejecimiento en hombres

ITL: Índice de testosterona libre

LH: Hormona luteinizante

LHRH: Hormona liberadora de hormona luteinizante

OR: Odds ratio

PAP: Fosfatasa ácida prostática

PIN: Neoplasia intraepitelial prostática

PSA: Antígeno prostático específico

RIA: Radioinmunoanálisis

SD: Desviación estándar

SHBG: Proteína transportadora de hormonas sexuales

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

STUI: Síntomas del tracto urinario inferior

T: Testosterona

TNM: Tumor primario, ganglios linfáticos regionales, metástasis a distancia

VPP: Valor predictivo positivo

ÍNDICE

1. Introducción.....	17
1.1 Anatomía prostática.....	19
1.2 Fisiología prostática.....	22
1.3 Patologías más prevalentes de la próstata.....	23
1.4 Epidemiología del cáncer de próstata.....	28
1.5 Métodos diagnósticos del cáncer de próstata.....	39
1.5.1 Anamnesis.....	39
1.5.2 Tacto rectal.....	40
1.5.3 Antígeno prostático específico.....	40
1.5.4 Ecografía transrectal.....	41
1.5.5 Biopsia prostática. Nomograma de Vienna.....	42
1.5.6 Anatomía patológica. Grado de Gleason.....	43
1.6 Clasificación TNM.....	46
1.7 Criterios de agresividad tumoral de D'Amico.....	48

1.8	Testosterona.....	49
1.8.1	Metabolismo y fisiopatología de la testosterona.....	49
1.8.2	Determinación sérica de testosterona total y libre.....	55
1.8.3	Asociación entre testosterona total y testosterona libre y diagnóstico de cáncer de próstata y su agresividad.....	59
2.	Hipótesis y objetivos.....	69
2.1	Hipótesis.....	71
2.2	Objetivos.....	72
3.	Material y métodos.....	73
3.1	Diseño del estudio, lugar y participantes.....	75
3.2	Características de la muestra.....	75
3.3	Metodología de la biopsia prostática.....	77
3.4	Análisis de la agresividad tumoral.....	78
3.5	Metodología de la determinación sérica de testosterona total y libre.....	81
3.6	Análisis estadístico.....	82

4. Resultados.....	85
4.1 Valores de la testosterona total y libre en la población estudiada.....	87
4.2 Relación entre las variables del estudio y el riesgo de detección de cáncer de próstata.....	87
4.3 Relación entre las variables del estudio y la agresividad tumoral.....	94
5. Discusión.....	103
5.1 Relación entre niveles séricos elevados de testosterona y riesgo de detección de cáncer de próstata.....	106
5.2 Relación entre niveles séricos disminuidos de testosterona y riesgo de detección de cáncer de próstata.....	111
5.3 Ausencia de relación entre niveles séricos de testosterona y riesgo de detección de cáncer de próstata.....	114
5.4 Asociación entre niveles séricos elevados de testosterona y agresividad tumoral.....	119
5.5 Asociación entre niveles séricos disminuidos de testosterona y agresividad tumoral.....	120
5.6 Ausencia de asociación entre niveles séricos de testosterona y agresividad tumoral.....	128
5.7 Valoraciones finales de la discusión.....	131
5.8 Limitaciones del estudio.....	132

6. Conclusiones.....	133
7. Bibliografía.....	137
8. Anexo I: Publicaciones relacionadas.....	163
9. Anexo II: Análisis estadístico.....	165

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Anatomía prostática

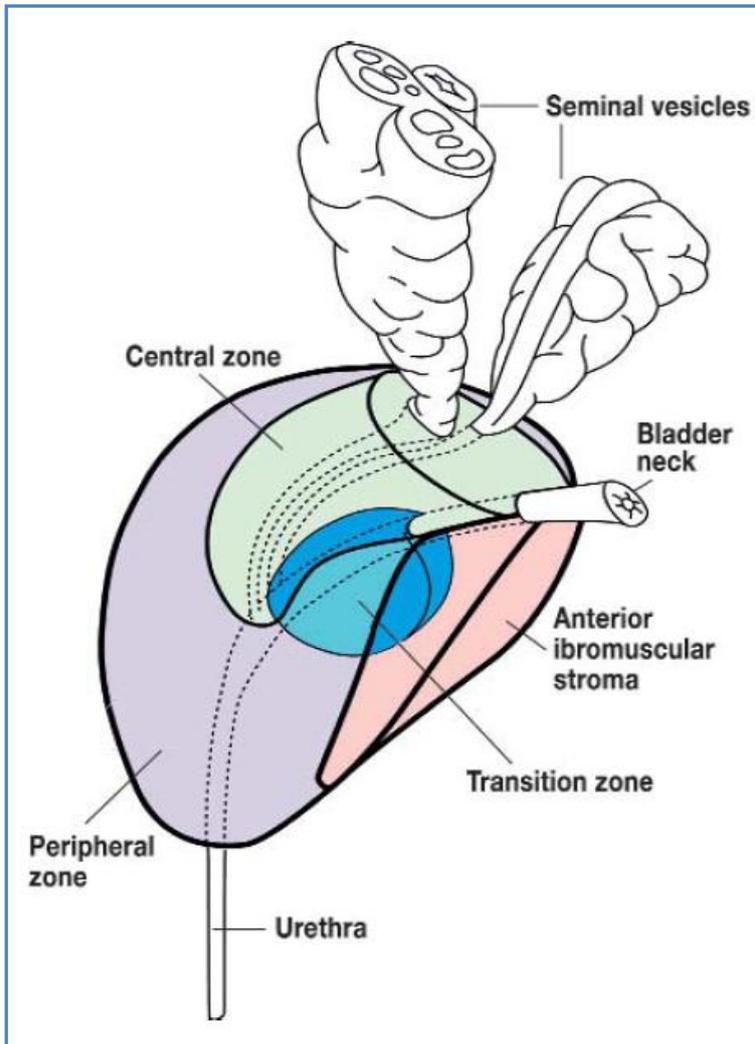
La próstata se localiza por debajo de la vejiga rodeando la primera porción de la uretra, es anterior al recto, dorsal a la sínfisis púbica y está por encima del diafragma urogenital.

Salvador Gil Vernet publicó en 1953 (1) los resultados de su estudio realizado en próstatas de adultos, neonatos y fetos. Afirmaba que la próstata se dividía en tres partes según el drenaje de sus conductos en el *veru montanum*. La parte caudal con dos lóbulos posterolaterales y uno anterior, la craneal formada por dos lóbulos localizados por encima del *veru montanum* y la zona intermedia localizada lateralmente a los conductos eyaculadores. De esta forma se evidenció la heterogeneidad de la glándula prostática.

Posteriormente McNeal en 1968 (2) realizó un modelo de diferenciación zonal (figura 1) de la glándula prostática compuesto por parénquima y tejido no glandular. El parénquima estaba formado por la zona externa constituida por la zona periférica y central, y la zona interna con la zona de transición y las glándulas periuretrales. El tejido no glandular lo configuraban el esfínter preprostático de músculo liso y la banda fibromuscular anterior de músculo liso y estriado.

Figura 1: Zonas de la próstata según McNeal

(tomado de Oelke et al. 2007) (3)



La próstata está compuesta por un número variable de 30 a 50 glándulas túbulo-alveolares que drenan sus secreciones en la uretra, publicado por Algaba en 2003 (4). La inervación prostática se realiza mediante ramificaciones nerviosas simpáticas del plexo hipogástrico inferior que se bifurcan en los pedículos posterolaterales superior e inferior. La inervación parasimpática

procede del nervio pélvico. La vascularización arterial se realiza por ramas procedentes de la arteria hemorroidal media, la pudenda interna y la vesicoprostática.

López-Sánchez et al. describieron en 2006 (5) las relaciones anatómicas de la próstata. En su cara anterior la próstata se relaciona con la fascia y espacio prevesical de Retzius, y a nivel anteroinferior con el plexo venoso de Santorini y con la fascia pelviana constituyendo los ligamentos puboprostáticos. En la cara posterior se relaciona a través de la fascia de Denonvilliers con el recto. Lateralmente se encuentran las fascias sacropúbicas que contribuyen al acceso de ramas de la arteria vesical inferior, los plexos hipogástricos y los plexos venosos pelvianos. El límite superior lo definen la vejiga, las vesículas seminales, las ampollas de los conductos deferentes y la grasa subperitoneal que la separa del peritoneo a través del fondo de saco de Douglas. El límite inferior lo constituye el músculo elevador del ano.

La estructura macroscópica de la próstata se divide en tres áreas concéntricas (4). Por un lado está el área periuretral o zona transicional localizada por debajo del cuello vesical, después la zona central y finalmente la zona periférica que es la de mayor tamaño y donde habitualmente se localiza el cáncer de próstata. Los vasos linfáticos prostáticos drenan a los ganglios ilíacos internos y comunes principalmente, y algunos drenan a los ganglios ilíacos externos o a los ganglios sacros cerca del nervio obturador.

Desde el punto de vista microscópico (4) la próstata está recubierta por una cápsula irregular de tejido conectivo y estroma prostático, que resulta

imperceptible macroscópicamente y que no se relaciona con el término de cápsula quirúrgica empleado durante la disección del adenoma prostático.

1.2 Fisiología prostática

La estructura microscópica de la próstata (4) consta de un componente glandular y otro fibromuscular con músculo liso y tejido conectivo con abundantes fibras elásticas. El epitelio glandular es pseudoestratificado con células cúbicas o cilíndricas que son secretoras y con células basales que son precursoras, y está separado del estroma por la lámina propia.

Partin y Rodríguez en 2005 (6) definen la fisiología prostática afirmando que las células secretoras fabrican un líquido lechoso que contiene ácido cítrico, fosfatasa ácida, zinc y el antígeno prostático específico (PSA), que es drenado a través de los conductos excretores a la pared posterior de la uretra prostática en los senos prostáticos. Por otro lado describen que las fibras del músculo liso y las fibras elásticas del estroma se contraen durante la eyaculación favoreciendo la expulsión de la secreción glandular. La estructura prostática (6) presenta cambios durante la pubertad por el efecto de la testosterona que son máximos hacia los 20 años de edad en forma de ramificación glandular y proliferación del estroma. Posteriormente la próstata se mantiene estable hasta los 50 años y después inicia un proceso de involución con depósitos de material amiloide y calcio.

1.3 Patologías más prevalentes de la próstata

Las enfermedades infecciosas e inflamatorias conocidas como prostatitis, la hiperplasia benigna de próstata (HBP) y el cáncer prostático son las patologías más prevalentes que afectan a la glándula prostática.

Las prostatitis pueden ser bacterianas agudas, bacterianas recurrentes, inflamatorias asintomáticas y abacterianas crónicas o síndrome del dolor pélvico crónico.

La hiperplasia benigna de próstata se caracteriza por el aumento de las células epiteliales y estromales de la zona periuretral prostática y por la alteración de la muerte celular programada o apoptosis, que conlleva la aparición de síntomas del tracto urinario inferior (STUI), Roehrborn et al. en 2005 (7). Probablemente durante el envejecimiento disminuiría el proceso de maduración celular y con ello la apoptosis favoreciéndose el desarrollo de la HBP.

En la próstata y en tejidos periféricos el enzima 5 alfa reductasa convierte la testosterona en dihidrotestosterona (DHT), que es el andrógeno prostático más potente, Moreno et al. 2006 (8). Este enzima tiene dos isoformas, la tipo 1 que se localiza principalmente en tejidos extraprostáticos como el hígado y la piel, y la tipo 2 que es la más predominante en la próstata y está en las células del estroma. De esta forma las células estromales representan un papel fundamental en el crecimiento de la próstata dependiente de los andrógenos. La DHT estimula la proliferación celular y el crecimiento prostático, enlenteciendo el proceso de apoptosis.

La HBP inicia su desarrollo en el estroma fibromuscular de la zona transicional periuretral y va en aumento con la edad provocando la aparición de síntomas miccionales relacionados con la obstrucción uretral infravesical (8). El tamaño de la próstata no se relaciona con el grado de la obstrucción que provoca la HBP, de manera que puede desarrollarse más hacia el cuello vesical en forma de un lóbulo medio prostático y ser obstructiva sin alcanzar un gran volumen.

La obstrucción miccional que desencadena la HBP causa en el músculo detrusor de la vejiga un aumento de la trabeculación o hipertrofia por incremento del contenido de colágeno en sus fibras (7), pudiendo provocar disminución de la distensibilidad de la vejiga urinaria y en consecuencia sintomatología irritativa como la polaquiuria, urgencia miccional e incontinencia urinaria. También puede reducir la contractilidad del detrusor apareciendo síntomas miccionales obstructivos como chorro más débil y entrecortado, dificultad en el inicio de la micción y aumento del residuo de orina postmiccional.

El grado de afectación de las actividades cotidianas en los varones afectados de HBP según Lepor et al. publicado en 2005 (9) empeora con el envejecimiento y es variable dependiendo de múltiples factores, siendo fundamental su valoración para determinar el mejor tratamiento individualizado. El cuestionario IPSS (International Prostate Symptom Score) puede ayudarnos de forma objetiva a evaluar la afectación de los pacientes con hiperplasia benigna de próstata (9).

En el diagnóstico de la HBP es fundamental la anamnesis detallada, la exploración física genital, el tacto rectal, analítica sanguínea y sedimento de orina. La ecografía renal, vesical y prostática conjuntamente con la flujometría

aportan datos objetivos muy valiosos en la evaluación de la HBP (9). Otras exploraciones como la uretrrocistoscopia, los estudios urodinámicos y la uretrografía miccional son de gran ayuda en los casos indicados.

La HBP puede presentar complicaciones como hematuria, litiasis vesical, infecciones urinarias de repetición, incontinencia urinaria, deterioro del tracto urinario superior, insuficiencia renal y retención aguda de orina que pueden precisar tratamiento quirúrgico.

Están descritas variantes atípicas de proliferación epitelial de la próstata y pueden estar relacionadas con la aparición del cáncer de próstata según publican Epstein en 2005 (10) y Plaza et al. en 2006 (11). La proliferación atípica glandular de pequeños acinos (ASAP) es una probable lesión precursora del adenocarcinoma. La hiperplasia cribiforme glandular también puede relacionarse con el tumor. Finalmente, la hiperplasia atípica de grandes acinos conocida como displasia intraductal o neoplasia intraepitelial prostática (PIN) se ha relacionado como precursora del cáncer de próstata en las últimas décadas.

El cáncer de próstata es una de las enfermedades malignas más frecuentes que afecta al varón de edad avanzada según publica López et al. en 2002 (12). El diagnóstico es anatomopatológico y se realiza en muestras que provienen de biopsias por punción prostática transrectal o transperineal, del tejido de la resección transuretral de próstata, del espécimen de adenomectomía o de prostatectomía radical.

En el 70-75% de los casos el carcinoma de próstata se localiza en la zona periférica descrita por McNeal et al. (13), del 15 al 20% se desarrollan en la

zona transicional y el 10% restante en la zona central. Miller et al. en 1994 (14) afirmaban que al menos el 50% de los tumores prostáticos eran multifocales.

El tipo histológico más frecuente del cáncer prostático es el adenocarcinoma acinar, representando el 90%, pero también están descritos otros como el adenocarcinoma ductal que plantea con frecuencia dificultades diagnósticas frente al carcinoma urotelial y responde peor al tratamiento hormonal (10).

También se puede desarrollar el carcinoma endometriode, similar al carcinoma de endometrio que deriva de los conductos de Müller pero con marcadores positivos para PSA y fosfatasa ácida prostática (PAP). Otras variantes son el carcinoma neuroendocrino con morfología de células pequeñas o de tumor carcinoide, el adenocarcinoma mucinoso con células en anillo de sello que es de elevada agresividad, el carcinoma transicional que se origina en los ductus parauretrales y obliga a descartar un carcinoma urotelial o un carcinoma in situ de vejiga, el carcinoma escamoso y tumores no epiteliales como el rabdiosarcoma y el leiomiomasarcoma, este último al tacto rectal presenta una consistencia blanda similar a un absceso prostático.

El volumen tumoral es un factor pronóstico debido a que los tumores pequeños tienen menor probabilidad de infiltración y de diseminación a distancia. Mostofi et al. en 1993 (15) publicaron que los tumores mayores a 5cm^3 tenían un alto riesgo de afectación de vesículas seminales y de desarrollar metástasis.

La diseminación extraprostática tumoral es más frecuente en la zona posterolateral, pero también se produce en los espacios perineurales a través de los pedículos vasculonerviosos (11). La afectación de las vesículas seminales se realiza a través de la cápsula prostática y también gracias a los conductos

eyaculadores. Localmente el tumor puede infiltrar el cuello vesical, el recto, esfínter externo, músculo elevador del ano o el suelo pélvico.

La diseminación a distancia más habitual es linfática, siendo los ganglios obturadores e hipogástricos los más afectados. La otra vía de diseminación es la hematológica alcanzando el hueso, siendo las metástasis óseas más frecuentes osteoblásticas. Otras localizaciones menos habituales son pulmón, hígado y glándulas suprarrenales.

El cáncer de próstata habitualmente no presenta sintomatología clínica en el momento del diagnóstico, publicado por Ballentine et al. en 2005 (16). En ocasiones pueden aparecer síntomas de la hiperplasia benigna de próstata como la disuria o la polaquiuria, dolores perineales, edemas de extremidades inferiores, trastornos del ritmo intestinal o manifestaciones secundarias a metástasis óseas como el dolor o las derivadas de una fractura ósea patológica. Las causas específicas que determinan el inicio y la progresión del cáncer de próstata son desconocidas. Factores de riesgo genéticos y ambientales han sido propuestos en múltiples estudios.

Steinberg et al. en 1990 afirmaban que el 10% de los tumores de la próstata eran hereditarios (17). Los varones con un familiar de primer grado con cáncer prostático tenían un riesgo duplicado de padecerlo, y en los que tenían dos o tres familiares de primer grado el riesgo se multiplicaba por 5.

Estudios como el de Gann et al. de 1996 (18) y Shaneyfelt et al. del año 2000 (19) afirmaron el mayor riesgo de desarrollar el tumor con niveles elevados de testosterona sérica.

Los niveles elevados del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) fueron relacionados por Chan et al. en 1998 (20) con el riesgo tumoral.

Factores dietéticos como las dietas ricas en grasas se han relacionado con mayor riesgo neoplásico. Por otro lado, el consumo de licopenos, selenio, vitamina E, soja y té verde se han asociado con menor riesgo neoplásico, según Reiter et al. en 2005 (21).

1.4 Epidemiología del cáncer de próstata

Ferlay et al. (22) publicaron en marzo de 2015 los resultados de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) respecto a la incidencia, mortalidad y prevalencia en el mundo del cáncer de próstata en el año 2012. Afirmaron que la neoplasia prostática era el cuarto cáncer más frecuente en los humanos y que era el segundo más frecuente en varones (figura 2). Se estimó que en el año 2012 fueron diagnosticados en el mundo 1,1 millones de pacientes con esta patología.

La incidencia en el mundo variaba de forma que era mayor en Australia, Nueva Zelanda, América del Norte, Europa occidental, Polinesia y Caribe (figura 3), probablemente por el uso extendido del antígeno prostático específico y por tanto de la realización de un número más elevado de biopsias prostáticas. Por otro lado, los países asiáticos y del norte de África tenían una incidencia menor (figura 4). La incidencia se estimó en 2012 en 111,6 nuevos diagnósticos por 100000 habitantes en Australia y 97,2 en Nueva Zelanda (22). En cambio en el Caribe fue de 79,8, en Sudáfrica 61,8, y en Sudamérica 60,1. En las zonas

asiáticas con menor detección del tumor, se observaron ratios de incidencia de 4,5 por 100000 habitantes, Bray et al. 2013 (23).

Figura 2: Incidencia del cáncer de próstata en el mundo respecto al resto de neoplasias

(tomado de Ferlay et al., GLOBOCAN 2012) (22)

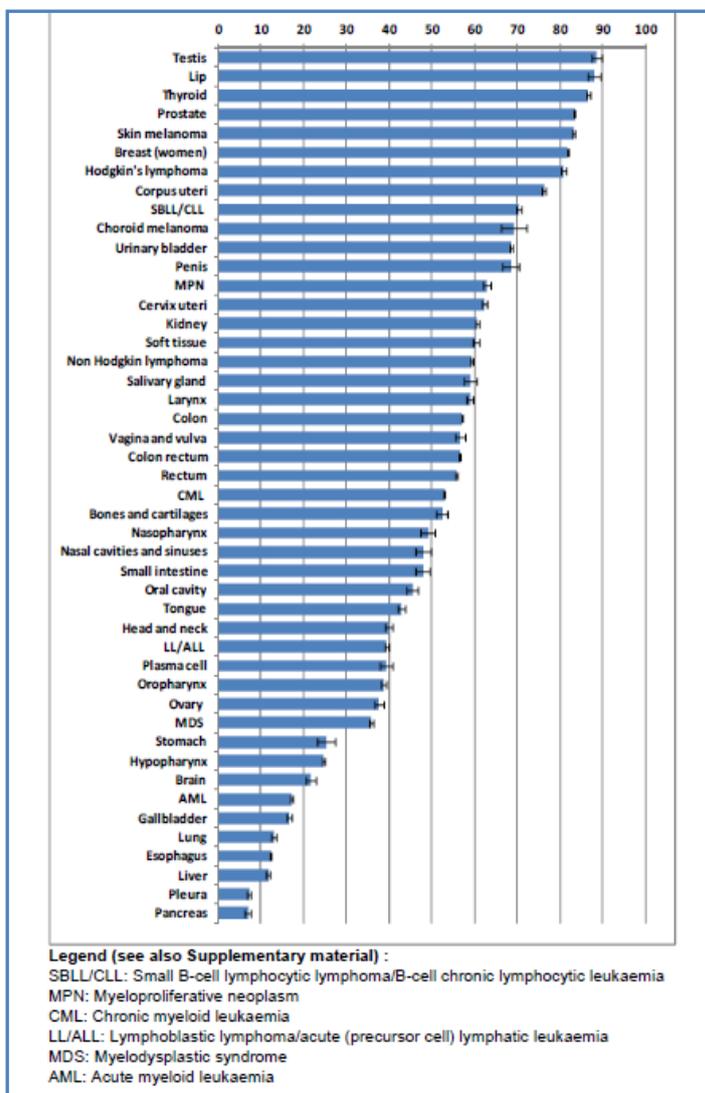


Figura 3: Incidencia y mortalidad del cáncer de próstata en el mundo en 2012

(tomado de Ferlay et al., GLOBOCAN 2012) (22)

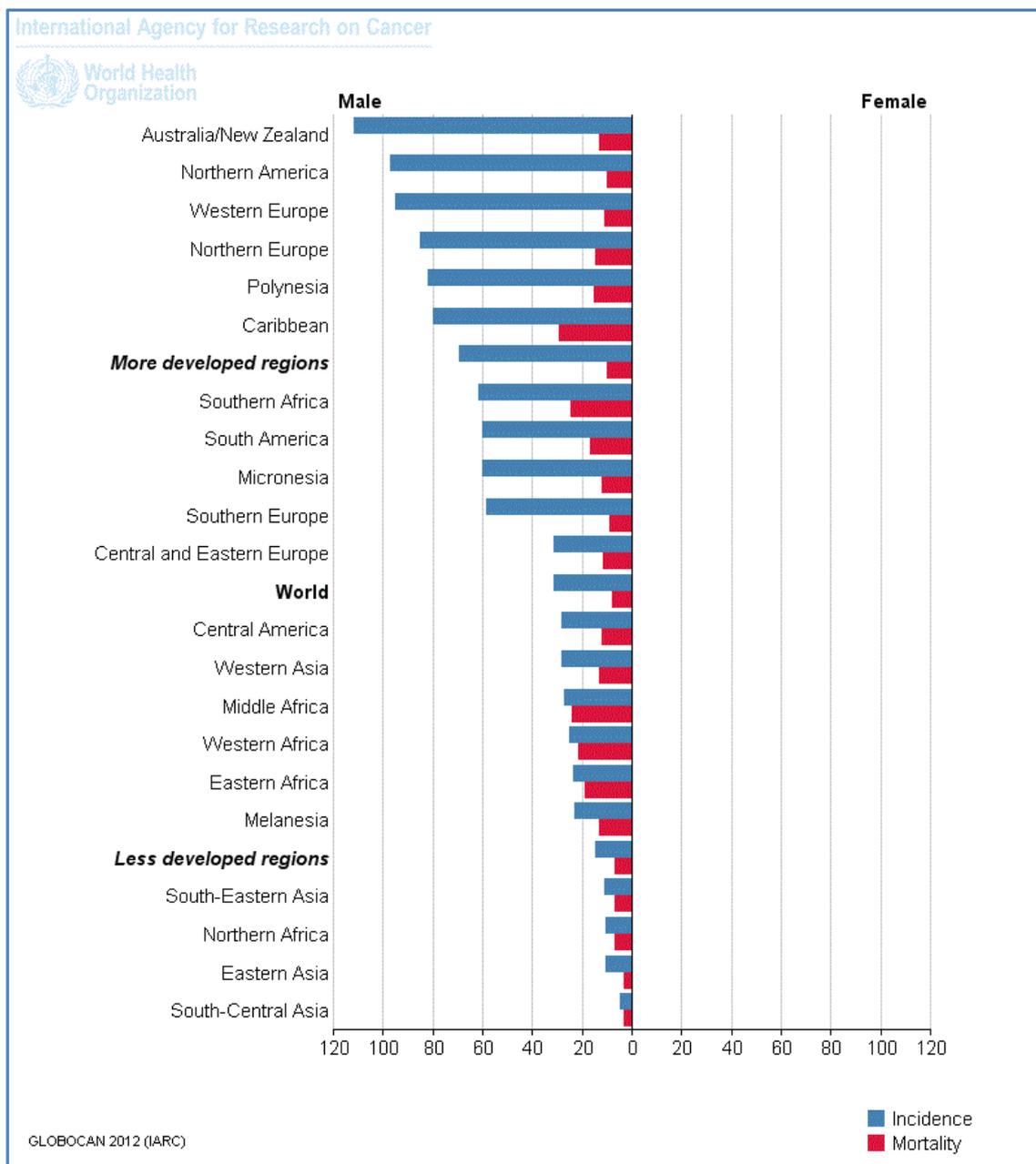
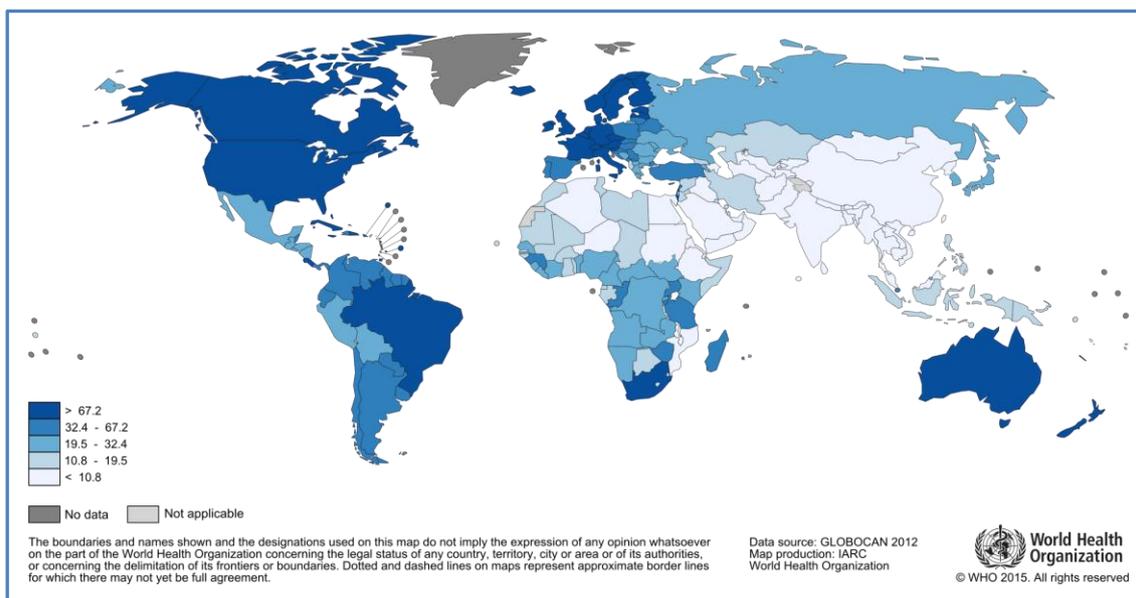


Figura 4: Incidencia mundial en 2012 del cáncer de próstata

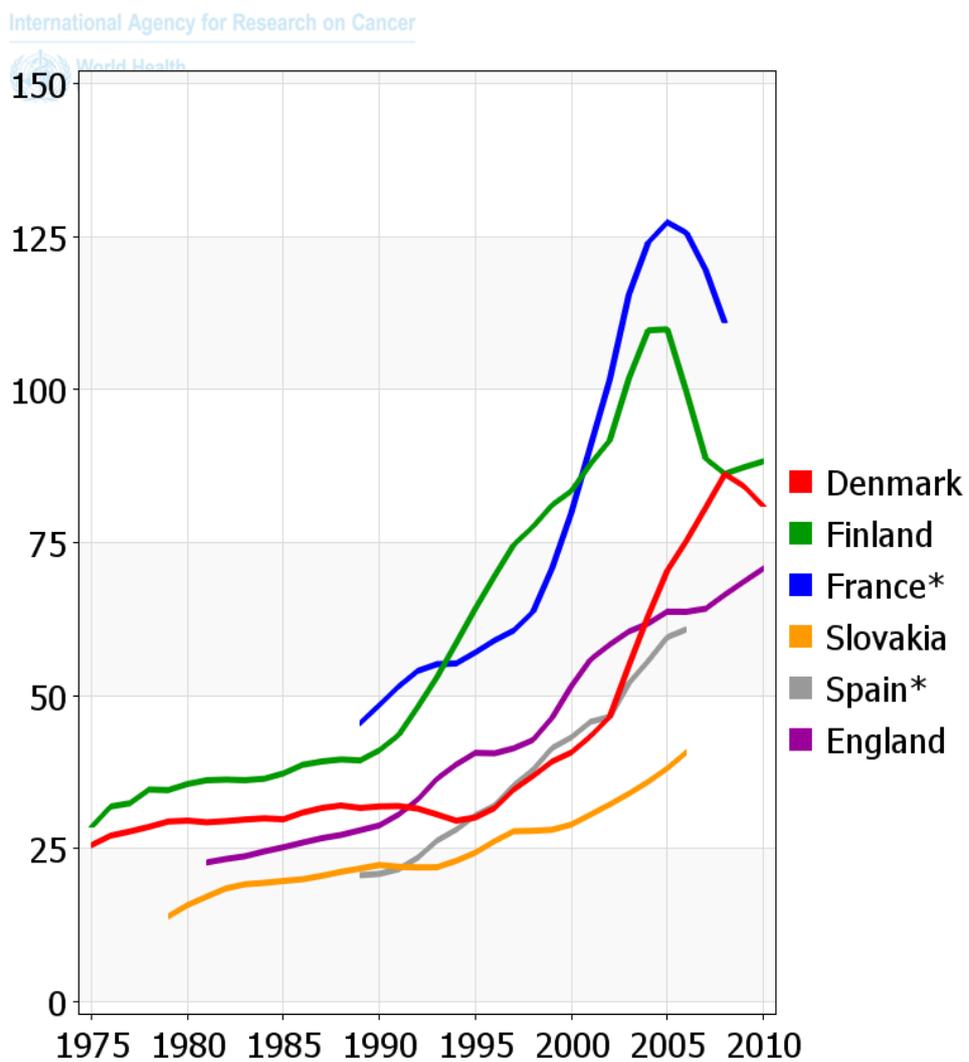
(tomado de Ferlay et al., GLOBOCAN 2012) (22)



La incidencia en Europa presentó un aumento lento y progresivo desde 1975 a 2005. Francia y Finlandia experimentaron los mayores ascensos de incidencia situándose por encima de 110 por cada 100000 habitantes. En España los registros de incidencia de finales de los años 80 estaban por debajo de 25 y experimentaron un ascenso en 2005 por encima de 60 (Figura 5).

Figura 5: Evolución de la incidencia del cáncer de próstata en Europa de 1975 a 2010

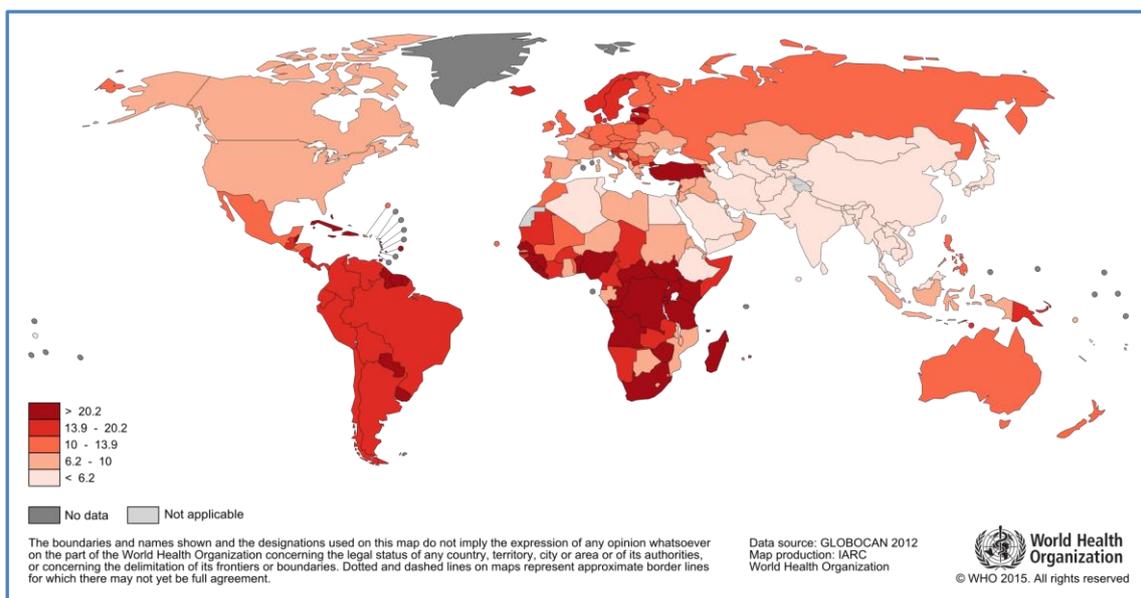
(tomado de Ferlay et al., GLOBOCAN 2012) (22)



Según el mismo estudio se estimaron en 2012 un total de 307000 muertes por cáncer de próstata en el mundo, siendo la quinta causa de muerte por cáncer en varones y el 6,6% del total de muertes en el sexo masculino. En los países en los que estaba más extendido el uso del PSA la incidencia fue menor y la mortalidad también. Así se observó que la mortalidad era superior en poblaciones de raza negra del Caribe que tenían una tasa de 29 por 10000 habitantes, era menor en Asia con 2,9 e intermedia en América y Oceanía (figuras 3 y 6).

Figura 6: Mortalidad mundial en 2012 del cáncer de próstata

(tomado de Ferlay et al., GLOBOCAN 2012) (22)



En 2013 De Angelis et al. (24) publicaron los resultados europeos de supervivencia en pacientes con cáncer durante el período 1999-2007. Se utilizaron 107 registros de cáncer de diferentes países de Europa con un total de más de 10 millones de pacientes diagnosticados de neoplasia. Los que fueron diagnosticados del año 2000 al 2007 tuvieron un seguimiento de 5 años, en total 46 tipos de tumores. También se calculó la supervivencia específica por país y por edad de 10 tipos de neoplasias en los períodos bianuales 1999-2001, 2002-2004 y 2005-2007. El tumor con mayor aumento de supervivencia en todos los países europeos registrados desde el período 1999-2001 al 2005-2007 fue el cáncer de próstata que obtuvo una tasa del 81,7% respecto a la inicial de 73,4%, seguido del linfoma no Hodgkin y las neoplasias de colon. Este estudio concluyó que esta mejora de la supervivencia era debida a la mejora de las técnicas de imagen y al empleo extendido del PSA, y que las diferencias entre países europeos podían ser consecuencia de la biología tumoral, el peor acceso a la consulta médica en zonas poco urbanizadas y a diferentes hábitos en el estilo de vida.

En el año 2006 Granada de la Orden et al. (25) publicaron la situación epidemiológica del cáncer de próstata. Analizaron las muertes en España en el año 2000 objetivando que un 25,6% eran debidas a cáncer, siendo la primera causa de fallecimiento en varones y la segunda en el sexo femenino. En su artículo afirmaron que el tumor prostático ocupaba la tercera localización en frecuencia de los tumores en el sexo masculino en España después de excluir los tumores cutáneos no melanocíticos, y que aumentaba con la edad presentándose en 9 de cada 10 casos por encima de los 65 años de edad.

El Centro Nacional de Epidemiología en 2002 comunicaba que la tasa ajustada por edad del cáncer de próstata era de 21,48 casos por 100000 habitantes, apareciendo en menor frecuencia por debajo de los 50 años de edad (25).

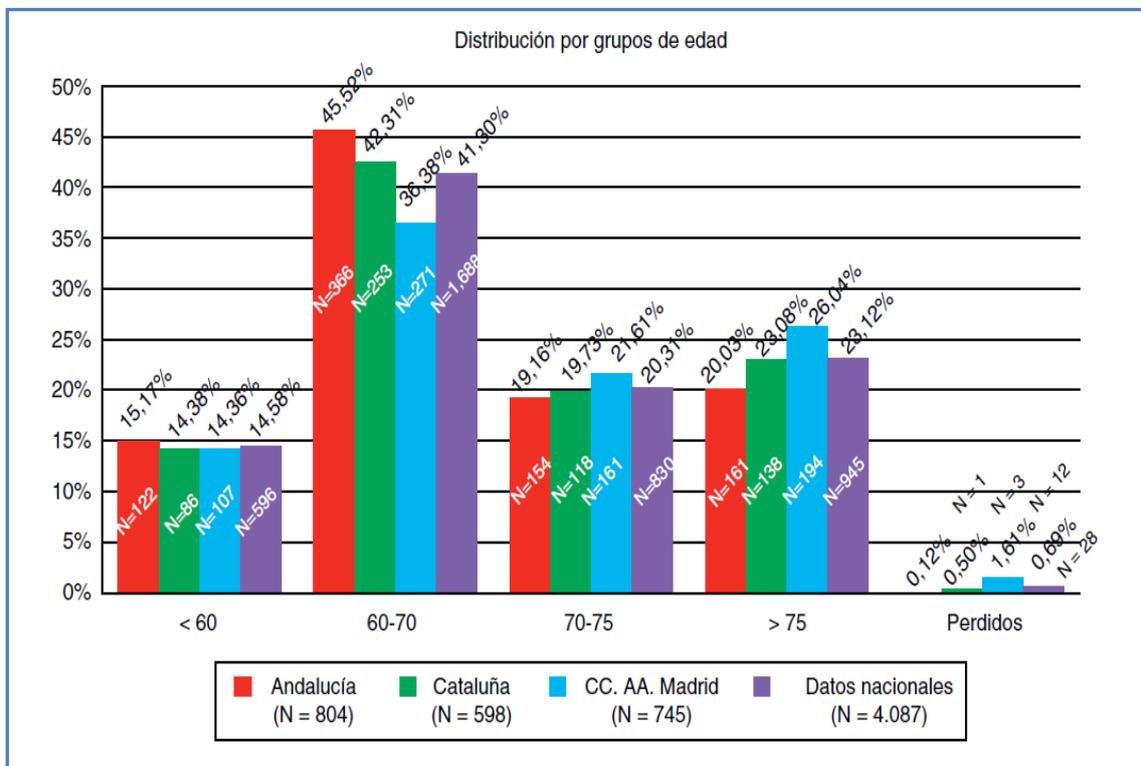
López et al. informaron en 2002 (12) que la mortalidad en España por tumor prostático presentó un aumento del 1% anual de 1952 a 1996, con tendencia a estabilizarse a partir de 1970 probablemente debido a la mejora en las técnicas diagnósticas y a la mayor dotación de centros hospitalarios. Provincias como Melilla, Guadalajara, Almería y Cáceres tenían menor mortalidad con valores de 15,5-16 por 100000 habitantes, en cambio Castellón y Las Palmas de Gran Canaria tenían una mortalidad superior de 27,5-28.

Con el objetivo de estimar la incidencia del cáncer de próstata en España en el año 2010 y describir el perfil clínico de los pacientes nuevos diagnosticados, Cózar et al. publicaron en 2013 un estudio epidemiológico que incluyó el área de población de 25 hospitales públicos (26). Fueron analizadas variables sociodemográficas como la etnia, edad y área geográfica, variables clínicas como el sexo, talla, índice de masa corporal, antecedentes familiares de cáncer de próstata, síntomas del paciente, comorbilidades, tacto rectal, PSA y volumen prostático por ecografía transrectal, y variables histopatológicas de la biopsia prostática como el grado de Gleason, el número de cilindros con tumor y el estadio clínico según la clasificación TNM (tumor primario, ganglios linfáticos regionales y metástasis a distancia). Se estimó la tasa de incidencia estandarizada a población española según la distribución de la edad de los españoles a nivel nacional y en Cataluña, Comunidad de Madrid y Andalucía. Fueron diagnosticados 4087 nuevos tumores prostáticos, correspondiendo al

21,8% de la población en España en 2010. La tasa de incidencia estandarizada fue de 82,27 por 100000 habitantes varones (26). En Cataluña esta tasa fue 85,70, en la Comunidad de Madrid de 92,79 y en Andalucía de 70,38. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 69, teniendo el 71% más de 65 años. El rango de edad con mayor número de casos nuevos diagnosticados fue de 60 a 70 años (figura 7).

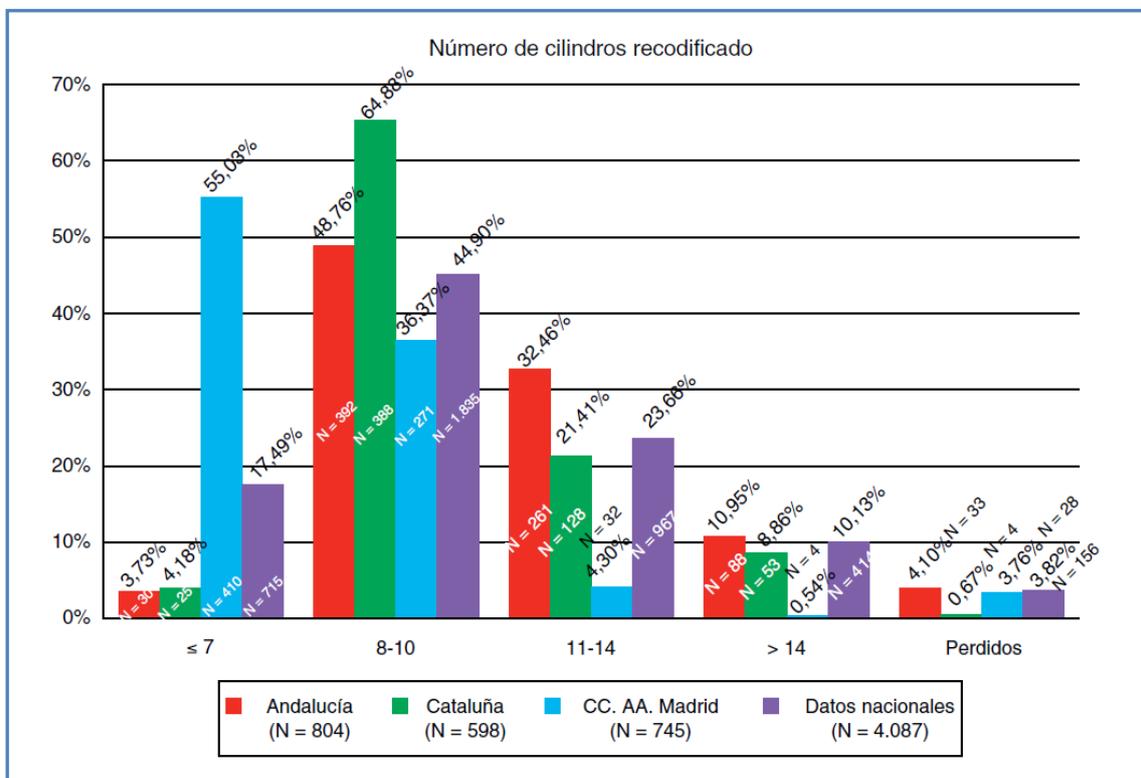
Figura 7: Frecuencia de casos nuevos de cáncer de próstata en España en 2010 por grupos de edad

(tomado de Cózar et al. 2013) (26)



El 98,6% fue de etnia caucásica, el 5,7% tenía antecedentes familiares de cáncer de próstata siendo el 93% padres o hermanos. Sólo el 11,6% tuvieron sintomatología en el momento del diagnóstico del tumor siendo los síntomas del tracto urinario inferior los más frecuentes con un 39,5% (26). El 62,2% presentaron comorbilidades, el tacto rectal fue anómalo en el 34,5% y en el 98% el material analizado provenía de biopsia transrectal con 8-10 cilindros en el 81,8% de los diagnósticos (figura 8).

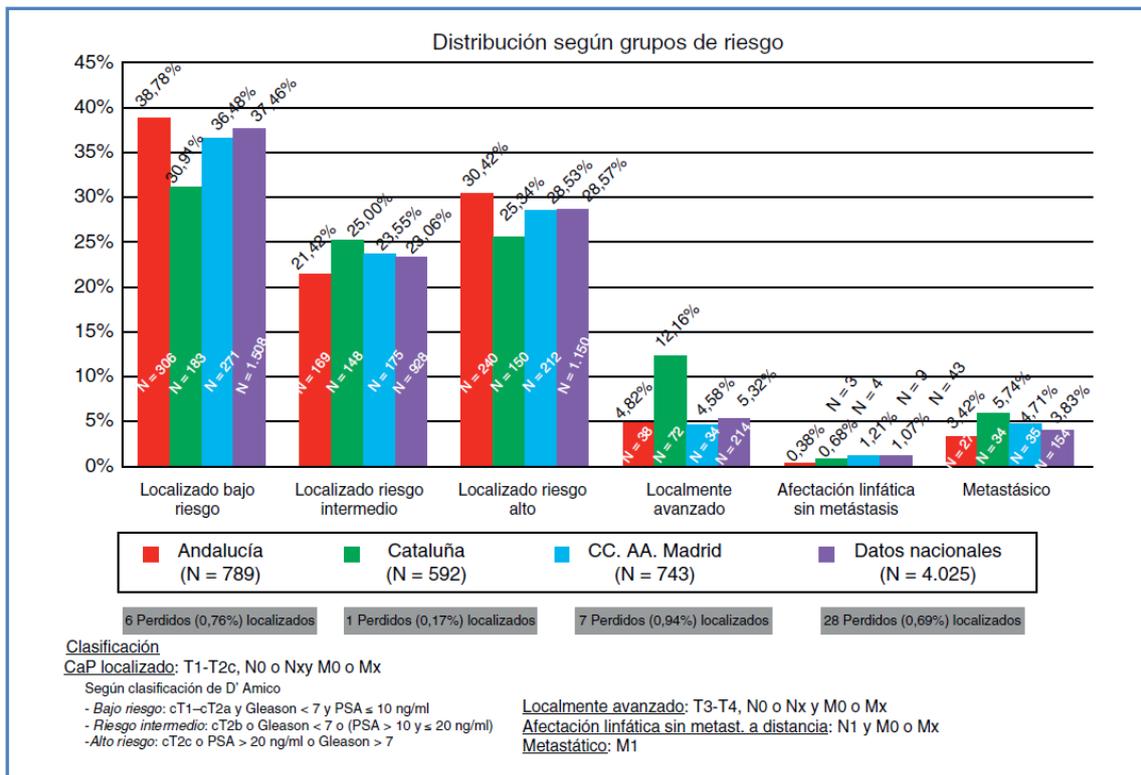
Figura 8: Frecuencia del número de cilindros de las biopsias prostáticas
(tomado de Cózar et al. 2013) (26)



El volumen medio de la glándula prostática medido por ecografía transrectal fue 44,4 cm³ y la mediana del PSA 8 ng/dl. El 62,9% tuvieron un PSA inferior o igual a 10 ng/dl y el 36,2% superior a 10 ng/dl (26). El grado de Gleason resultó igual o menor a 6 en el 56,5%, igual a 7 en el 26,7% y mayor a 7 en el 16,8%. El 90% presentaron enfermedad localizada (figura 9).

Figura 9: Distribución del cáncer de próstata según grupos de riesgo

(tomado de Cózar et al. 2013) (26)



Cataluña tuvo similar porcentaje de población en los grupos de mayor edad por encima de los 75 años respecto a la media española. Andalucía y Madrid tuvieron menor porcentaje que la media española en los grupos de más edad, teniendo en cuenta que en Andalucía la incidencia fue menor (26).

1.5 Métodos diagnósticos del cáncer de próstata

1.5.1 Anamnesis

El cáncer de próstata habitualmente es silente, es decir, no suele presentar clínica asociada debido a que se localiza con más frecuencia lejos de la uretra en la zona periférica de la próstata (16). En el caso de aparecer síntomas miccionales indica que la enfermedad está localmente avanzada, pudiendo aparecer clínica obstructiva como disminución del chorro y elevación del residuo postmiccional o irritativa como la polaquiuria y urgencia miccional. Si el tumor afecta a los conductos eyaculadores aparece disminución del volumen de eyaculación y/o hemospermia. Si la extensión alcanza el plexo nervioso pelviano se puede observar disfunción eréctil y dolor perineal. Si la diseminación es ganglionar pueden aparecer edemas de miembros inferiores y si es hemática clínica de dolor óseo.

1.5.2 Tacto rectal

El tacto rectal es la exploración física que debe realizarse ante la sospecha de un cáncer de próstata. Partin et al. en 1993 definieron que tenía una sensibilidad del 52% y una especificidad del 81% (27). Se realiza habitualmente con el paciente en decúbito lateral o en posición de litotomía con el dedo índice y nos ayuda para realizar el estadio clínico de la enfermedad. Es útil en la evaluación de la consistencia glandular, la presencia de nódulos y su tamaño, localización y delimitación a uno o ambos lóbulos. Catalona et al. publicaron en 1991 que la detección del cáncer de próstata aumentaba realizando tacto rectal y PSA, de manera que la combinación de ambos constituían la mejor prueba inicial en el diagnóstico (28).

1.5.3 Antígeno prostático específico

El antígeno prostático específico es una glucoproteína con un peso molecular de 33 kilodaltons que se encuentra casi exclusivamente en las células epiteliales prostáticas, Partin et al. 2005 (29). Puede circular libre en sangre o unido a la alfa-1-antitripsina de forma irreversible o a la alfa-2-macroglobulina. Stamey et al. en 1987 afirmaron que el PSA se correlacionaba con el estadio patológico y el volumen tumoral (30). El PSA a pesar de carecer de elevada especificidad es el marcador tumoral más utilizado en el diagnóstico y seguimiento respecto a cualquier otro tipo de cáncer según Placer et al. 2015 (31). Con el objetivo de mejorar la especificidad de este marcador se han propuesto el porcentaje de

PSA libre y la densidad de PSA, Placer et al. 2011 (32). El PSA libre fue asociado con el cáncer de próstata en el estadio T1c con PSA total entre 4,1 y 10 ng/dl, Morote et al. 2002 (33).

En nuestro medio los valores de PSA estimados actualmente dentro de la normalidad se consideran entre 0 y 4 ng/dl. A medida que el PSA va en ascenso también aumenta el valor predictivo positivo (VPP) del cáncer de próstata, así lo definieron Heidenreich et al. en 2008 de manera que si el PSA total se encontrase entre 2,5 y 4 ng/dl el VPP estaría entre el 22 y el 30%, si el PSA oscilase de 4 a 10 ng/dl el VPP sería del 41% y si ascendiese por encima de 10 ng/dl diagnosticaríamos un cáncer de próstata en el 69% (34).

1.5.4 Ecografía transrectal

La ecografía prostática transrectal se describió en 1987 como la técnica para dirigir la biopsia prostática, publicado por Ramírez et al. (35). Proporciona una medición más exacta del tamaño de la glándula respecto a la ecografía abdominal y en ocasiones permite visualizar nódulos no palpables con el tacto rectal.

Nash et al. en 1996 propusieron la utilización de anestesia local en los plexos nerviosos periprostáticos para mejorar la tolerancia del paciente a la biopsia de próstata transrectal guiada por ecografía (36). Posteriormente en el año 2000 Soloway et al. (37) definieron de forma estructurada la técnica anestésica.

1.5.5 Biopsia prostática. Nomograma de Vienna

La biopsia prostática transrectal ecodirigida clásicamente se realizaba por sextantes obteniendo 3 cilindros del lóbulo derecho y 3 del izquierdo. Trilla y Morote en 2006 definieron la necesidad de ampliar el número de biopsias obteniendo muestras de las zonas laterales y apico-dorsales de la próstata con la finalidad de aumentar el rendimiento diagnóstico de la prueba (38). La rebiopsia estaría indicada en casos de biopsias previas con neoplasia intraepitelial de alto grado y/o atrofia glandular de pequeños acinos, elevación persistente del PSA y aumento de doblaje del PSA (38), teniendo en cuenta que a partir de la tercera biopsia el porcentaje de diagnóstico de tumor disminuye.

Djavan et al. en 2002 con la intención de disminuir falsos negativos y mejorar la detección del cáncer de próstata diseñó un nomograma con el número de cilindros a realizar en función de la edad y el volumen prostático en centímetros cúbicos (39). Este algoritmo se denominó nomograma de Vienna (figura 10). En la actualidad se aconseja la toma de un mínimo de 10 o 12 cilindros y opcionalmente se realizan punciones adicionales en las zonas más laterales.

Figura 10: Nomograma de Vienna

(adaptado de Djavan et al. 2002) (39)

	20-29cm ³	30-39cm ³	40-49cm ³	50-59cm ³	60-69cm ³	≥70cm ³
<50a ¹	10	12	14	16	-	-
50-60a ¹	10	10	12	14	16	18
60-70a ¹	10	10	10	12	14	16
>70a ¹	10	10	10	10	12	14

cm³: centímetros cúbicos

a¹: años

1.5.6 Anatomía patológica. Grado de Gleason

El diagnóstico del cáncer de próstata es anatomopatológico y por este motivo el patólogo interviene de manera fundamental en la toma de decisiones en cada paciente. En este sentido Inés de Torres en 2007 publicó una descripción detallada de los parámetros morfológicos que debían constar en el informe de una biopsia prostática y los definió como pronósticos (40). Estos factores morfológicos fueron el tipo histológico, el grado histológico, el número de cilindros afectados y el porcentaje de invasión de los mismos.

El grado histológico se basa en el sistema de Gleason que fue definido en 1966 y se determina según criterios estructurales, publicados por Oesterling et al. en

1987 (41) y Chang et al. en 2001 (42), que consisten en la capacidad para formar glándulas y la delimitación del tumor con el tejido sano.

En el sistema de gradación de Gleason del cáncer de próstata se diferencian 5 patrones (11). En el patrón tumoral 1 las glándulas están bien delimitadas, son uniformes y están agrupadas, pudiendo observarse atipias nucleares y ausencia de capa basal pero siendo difícil de distinguir de la hiperplasia benigna de próstata. El patrón tumoral 2 difiere del anterior en la morfología glandular más irregular con acinos menos agrupados y límites más imprecisos. El patrón tumoral 3 se subdivide en patrón 3A con glándulas aún más irregulares y separadas por estroma, patrón 3B con presencia de microglándulas y patrón 3C formado por nidos glandulares de forma papilar o cribiforme pero sin necrosis. En el patrón tumoral 4 las glándulas se fusionan entre ellas adoptando en el patrón 4A una forma celular clara y el patrón 4B una forma celular más oscura. El patrón tumoral 5 consta de agrupaciones sólidas y cordonaes de células indiferenciadas sin formación de glándulas y con presencia de nidos celulares con necrosis central o comedonecrosis (11).

El patrón del grado de Gleason que ocupa una mayor superficie tumoral se define como patrón primario o principal y el segundo más abundante es el patrón secundario. Las puntuaciones de los dos patrones se suman para obtener el grado de Gleason, de manera que éste varía de 2 a 10. En el caso de que se observase un solo patrón se sumaría dos veces el mismo. Si hubiera un tercer patrón presente en más del 5% de la muestra no se sumaría pero sí se describiría en el informe anatomopatológico (11). Respecto al grado 7 tiene mayor agresividad el 4+3 respecto al 3+4 debido al predominio del patrón 4 en

el primer caso. En el Gleason 8 la probabilidad de extensión tumoral extracapsular y a vesículas seminales es más elevada, así como el porcentaje de márgenes quirúrgicos afectados por tumor en el espécimen de prostatectomía radical.

En el artículo del año 2005 de Epstein et al. (43) se publicaron las actualizaciones del grado de Gleason según la Conferencia de Consenso de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP). Se recomendó no utilizar el grado 2 (1+1), grado 3 (1+2) ni el grado 4 (2+2) debido a que la mayoría correspondían a tumores de la zona transicional incidentales, procediendo de material de resección transuretral o de adenomectomía prostática. Respecto al grado 5 (3+2 o 2+3) podría corresponder a un tumor de la zona transicional y confundirse con un grado 4, para evitar esta situación se aconsejó revisar que en el patrón tumoral 2 las glándulas estuvieran bien circunscritas. El grado (3+3) se consideró de buen pronóstico. El grado 7 (3+4) era moderadamente diferenciado y el grado 7 (4+3) pobremente diferenciado. En el grado 8 o superior empeoraba el pronóstico.

Además del Gleason en el informe anatomopatológico debe constar el tipo histológico tumoral, siendo más frecuente el adenocarcinoma acinar, el número de cilindros invadidos, el porcentaje de tumor respecto de la biopsia prostática, la localización del tumor en el material de biopsia, y la presencia o no de invasión perineural y linfovascular (40).

1.6 Clasificación TNM

En el cáncer de próstata, el estadiaje se realiza según el sistema TNM que evalúa el tumor primario (T), la presencia de adenopatías regionales (N) y la diseminación a distancia (M). La clasificación publicada por la Asociación Europea de Urología en 2015 es la escala TNM del año 2009, Sobin et al. (44).

Clasificación TNM

(tomada de Sobin et al. 2009) (44)

TUMOR PRIMARIO (T)

TX: no puede ser evaluado

T0: no existe evidencia de tumor primario

T1: tumor clínicamente no aparente, no palpable ni visible con pruebas de imagen

- **T1a:** hallazgo histológico incidental del tumor en menos del 5% del tejido resecado
- **T1b:** hallazgo histológico incidental del tumor en más del 5% del tejido resecado
- **T1c:** tumor identificado por biopsia (por ejemplo por elevación del PSA)

T2: tumor confinado dentro de la próstata

- **T2a:** el tumor afecta un lóbulo de la próstata en el 50% o menos
- **T2b:** el tumor afecta un lóbulo de la próstata en más del 50%
- **T2c:** el tumor afecta a ambos lóbulos

T3: el tumor se extiende a través de la cápsula prostática

- **T3a:** extensión extracapsular (unilateral o bilateral)
- **T3b:** el tumor invade vesículas seminales

T4: el tumor está fijo o invade estructuras adyacentes diferentes de las vesículas seminales: cuello vesical, esfínter externo, recto, músculos elevadores del ano o pared de la pelvis

GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N):

NX: ganglios linfáticos regionales que no pueden ser evaluados

N0: no existen metástasis linfáticas regionales

N1: presencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales

METÁSTASIS A DISTANCIA (M):

MX: metástasis a distancia que no pueden ser evaluadas

M0: no existen metástasis a distancia

M1: metástasis a distancia

M1a: ganglios linfáticos no regionales

M1b: hueso

M1c: otras localizaciones

1.7 Criterios de agresividad tumoral de D'Amico

Los nomogramas o algoritmos matemáticos en el cáncer de próstata se han utilizado con la finalidad de predecir los resultados en los pacientes afectos. Ross et al. en 2001 analizaron los diferentes modelos propuestos (45). Se constituyeron en base al estadio clínico, PSA, grado de Gleason, número de cilindros con tumor y porcentaje de afectación.

Las tablas de Partin fueron un modelo de predicción muy utilizado diseñado en 1993 por Partin et al. (27) que analizaban la probabilidad de que el tumor estuviera organoconfinado en función del estadio clínico, el Gleason y el PSA de 0-4 ng/dl, de 4-10 ng/dl, de 10-20 ng/dl y por encima de 20 ng/dl.

Los criterios de agresividad de D'Amico se publicaron en 1998 (46) y establecen 3 grupos de riesgo en función del estadio clínico, PSA y suma de Gleason. En el grupo de bajo riesgo se incluyen los pacientes que cumplen los siguientes tres criterios: estadio clínico T1c o T2a, PSA menor a 10 ng/dl y Gleason 6 o menor. En el riesgo intermedio están los varones en estadio clínico T2b o con PSA entre 10 y 20 ng/dl o con Gleason 7. Y el grupo de alto riesgo correspondería a los pacientes en estadio clínico T2c o superior o con PSA superior a 20 ng/dl o con Gleason 8 o superior (figura 11).

Figura 11: Criterios de agresividad tumoral de D'Amico

(adaptado de D'Amico et al. 1998) (46)

	RIESGO BAJO	RIESGO INTERMEDIO	RIESGO ALTO
Estadio clínico	T1c o T2a	T2b	≥T2c
PSA	≤10 ng/dl	10-20 ng/dl	≥20 ng/dl
Grado de Gleason	≤6	7	≥8

1.8 Testosterona

1.8.1 Metabolismo y fisiopatología de la testosterona

Las hormonas sexuales masculinas o andrógenos pertenecen a la familia de las hormonas esteroideas, tienen como precursor el colesterol que procede de la dieta y el sintetizado a partir del acetato y del coenzima A, Audí en 2009 (47).

La biosíntesis de andrógenos tiene lugar en el varón en las células de Leydig del testículo y en la corteza de las glándulas suprarrenales (48), Partin et al. 2005.

En el testículo las células de Leydig sintetizan más del 95% de la testosterona (T) sérica y lo realizan a través de la pregnenolona por medio de una serie de reacciones que son reversibles. Una vez la testosterona se convierte en dihidrotestosterona gracias al enzima 5-alfa reductasa o en estrógenos a través de la aromatasa el proceso ya es irreversible (48).

En la glándula suprarrenal se sintetizan dihidroepiandrosterona (DHEA), su sulfato (DHEA-S) y androstenodiona. Menos del 1% de la testosterona total en suero procede la DHEA. La androstenodiona se fabrica en el 80% en la suprarrenal y en el 20% en tejidos periféricos a partir del metabolismo de otros esteroides. La androstenodiona puede convertirse indirectamente a nivel periférico en testosterona en menos del 5%, por lo que al igual que la DHEA es un andrógeno débil (48). Los andrógenos de fabricación suprarrenal son insuficientes para estimular un crecimiento significativo de la glándula prostática normal. Está descrito por Schulman et al. en 2010 (49) que la cantidad de T sintetizada a nivel suprarrenal puede aumentar hasta un 20% en situación de deprivación androgénica durante el tratamiento hormonal del cáncer de próstata.

Los estrógenos en el varón se sintetizan en pequeña proporción en el testículo y del 75% al 90% proceden de la conversión periférica gracias a las aromatasas de androstenodiona en estrona y de testosterona en estradiol (47).

Neaves et al. en 1984 (50) publicaron que la biosíntesis de testosterona a nivel testicular estaba regulada principalmente por la hormona luteinizante (LH) y que a pesar de que las células de Leydig no expresaban receptor para la hormona foliculoestimulante (FSH), ésta actuaba estimulando a las células de Sertoli segregando una serie de proteínas que regulaban también la función hormonal de las células de Leydig, las cuales a su vez fabricaban factores de crecimiento como el similar a la insulina tipo 1 para la regulación paracrina y autocrina celular, según afirmaba Saez et al. en 1994 (51).

La secreción testicular de testosterona tiene un período inicial durante la vida fetal con la finalidad de la diferenciación genital masculina, posteriormente en los 3 primeros meses de vida se encarga de la regulación de los túbulos seminíferos y más adelante de la pubertad (47).

Las concentraciones plasmáticas de testosterona aumentan de 20 a 30 veces de los 12 a 18 años de edad correlacionándose con los estadios de la pubertad de Tanner, con el aumento del volumen testicular y con la maduración muscular y ósea, Habert et al. 2001 (52). Respecto a la mujer en edades jóvenes la testosterona es 15 veces superior en el sexo masculino (47).

Los niveles séricos de T fueron estudiados por Delysphere et al. en 1987 (53). Afirmaron que tenían variaciones horarias por tener secreción pulsátil de su principal hormona reguladora que era la LH, pero con una mínima repercusión. Se definieron diferencias circadianas siendo la franja del día con mayor secreción en suero a primera hora de la mañana de 8-10 horas, disminuyendo a lo largo del día y desapareciendo con el envejecimiento, Bremmer et al. 1983 (54).

La T circula en la sangre periférica unida a proteínas siendo la principal la proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG) que es de síntesis hepática, según publican Hammond et al. en 1990 (55). La unión de testosterona a la SHBG es un enlace de alta afinidad y aparece hasta el 57-60%, según Petra en 1991 (56). En varones adultos la T está unida también a otras proteínas de forma más débil o reversible, en el 38-40% (48) a la albúmina y en menos del 1% a la proteína transportadora de corticosteroides

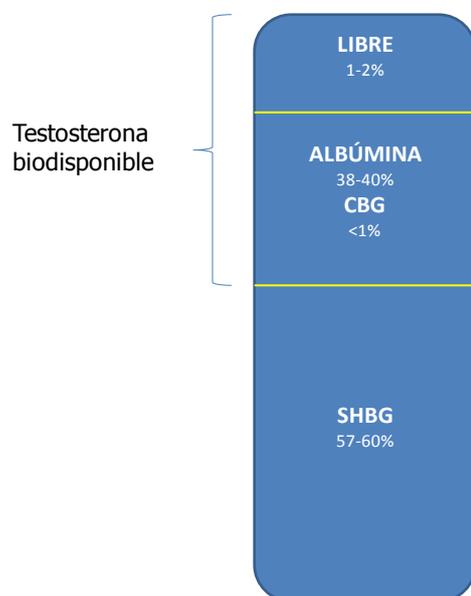
(CBG), siendo la fracción que circula libre en sangre sólo del 1-2%, Regis et al. 2015 (57).

La testosterona libre es la isoforma de la T biológicamente activa que se convierte en dihidrotestosterona en los tejidos periféricos gracias al enzima 5-alfa reductasa, Rove et al. 2012 (58). La DHT se une al receptor androgénico para desarrollar sus funciones biológicas.

La testosterona biodisponible se define como la T libre más la fracción de testosterona ligada de forma reversible a la albúmina (figura 12), que es la que con mayor facilidad se convierte en testosterona libre (57 y 58).

Figura 12: Distribución de la testosterona en sangre

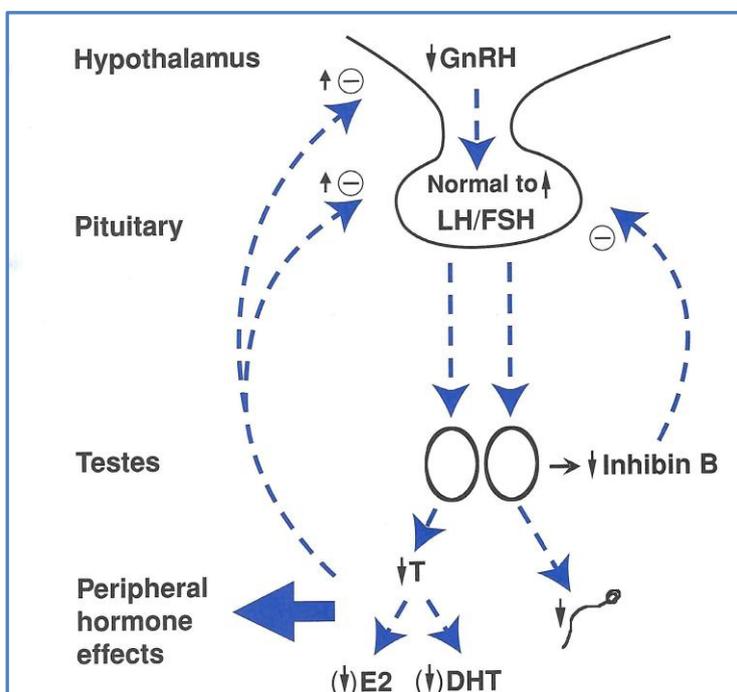
(adaptado de Regis et al. 2015) (57)



Las alteraciones de la función testicular que conllevan el déficit en la producción de espermatozoides y/o de la testosterona se denominan hipogonadismo masculino. Pueden aparecer en cualquier momento de la vida y son secundarias a una alteración en el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal (figura 13), Álvarez en 2009 (59). Este eje está regulado por la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) o hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) sintetizada en el hipotálamo, que estimula en la hipófisis la fabricación de LH que es transportada a los testículos para estimular en las células de Leydig la síntesis de testosterona (48).

Figura 13: Eje hipotálamo-hipofisario-gonadal

(tomado de Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology, 2009) (60)



En la edad puberal el hipogonadismo masculino causa ausencia o retraso de los caracteres sexuales secundarios como son el vello axilar y pubiano, la barba, los cambios de la voz, el desarrollo muscular, así como disminución o ausencia del eyaculado, menor tamaño testicular y proporciones eunucoides. En el adulto aparece una disminución de la libido y la eyaculación, disfunción eréctil, alteraciones de la energía y del humor, disminución del vello, del hematocrito, de la masa ósea y muscular (59).

En función de la etiología se distinguen tres grupos de hipogonadismo: hipogonadismo hipogonadotrofo o secundario, hipergonadotrofo o primario y por alteración del receptor androgénico (59).

En el hipogonadismo hipogonadotrofo o secundario la alteración se localiza en el hipotálamo o en la hipófisis, de forma que los niveles de LH y FSH están disminuidos al igual que los de testosterona (59). El hipogonadismo hipergonadotrofo es de origen testicular y presenta niveles bajos de testosterona y elevados de LH y FSH.

En el diagnóstico del hipogonadismo del varón adulto Bhasin et al. en 2010 (61) recomendaron la anamnesis dirigida a los síntomas relacionados con el déficit de testosterona, la exploración física genital y la realización de hasta 3 seminogramas con oligospermia, es decir, con menos de 20 millones de espermatozoides por ml, que podían acompañarse de astenospermia o alteración de la movilidad, y de teratospermia o alteración de la morfología. En la realización de la historia clínica puede ser útil el cuestionario validado ADAM (Androgen Deficiency in Aging Men).

La Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular en 2009 (61) afirmaba que cuando los niveles séricos de testosterona total estaban por debajo de 100 ng/dl el hipogonadismo era severo. Si los valores estaban entre 200 y 400 ng/dl, dependiendo del laboratorio, nos encontrábamos con el diagnóstico de hipogonadismo, y era en este intervalo cuando se recomendaba la determinación de la testosterona libre, considerándose disminuida por debajo de 5 pg/ml. Por debajo de cifras de T total de 230 ng/dl se aconsejaba iniciar tratamiento con suplementos de testosterona.

1.8.2 Determinación sérica de testosterona total y libre

En la determinación de la testosterona total se han empleado el radioinmunoanálisis (RIA), el inmunoanálisis de quimioluminiscencia (CLIA) y la espectrometría de masas, Mauri y Torregrosa en 2009 (62).

El radioinmunoanálisis fue el método más utilizado para la medición de las concentraciones de T total en suero, utilizaba un disolvente orgánico en la muestra y generaba residuos radioactivos. Además era laborioso, impreciso y con un coste elevado.

La técnica empleada actualmente es el inmunoanálisis de quimioluminiscencia. Los isótopos radioactivos se sustituyeron por marcadores no isotópicos permitiendo la sistematización de las medidas y una mayor rapidez en las determinaciones (62). El principal inconveniente de esta técnica es que se pueden sobrestimar las concentraciones de T y que es imprecisa si los niveles

están por debajo de 30 ng/dl, por ejemplo en pacientes sometidos a deprivación androgénica.

La espectrometría de masas sería la opción de elección pero su elevado coste y complejidad limita su empleo sistemático.

La extracción de sangre se recomienda según el estudio de Bremmer et al. publicado en 1983 (54) realizarla en ayunas y entre las 8-10h de la mañana debido al ritmo circadiano de la T.

La concentración sérica promedio de testosterona total en el varón adulto es de 611 ng/dl (+/-186), con un intervalo normal de 300-1000 ng/dl, que equivale a 10,4-34,5 nmol/l (48).

La determinación de la T libre es dificultosa porque al tener niveles bajos precisa de métodos analíticos con elevada sensibilidad y también porque la fracción libre se mantiene continuamente en equilibrio con la fracción unida a proteínas. Existen métodos de cuantificación directos, con elevada dificultad y fiabilidad, y métodos indirectos basados en cálculos matemáticos que tienen en cuenta la T total y sus proteínas transportadoras. Ho et al. en 2006 (63) y Vermeulen et al. (64) en 1999 publicaron la información referente a la T libre calculada.

Los métodos directos son la diálisis en equilibrio, la ultracentrifugación, radioinmunoanálisis y precipitación con sulfato amónico.

La diálisis en equilibrio consiste en la separación de las proteínas transportadoras de la T libre a través de una membrana que contiene tritio, un isótopo radiactivo (62). Es una técnica compleja de realizar que depende de los valores de la testosterona total y de las impurezas derivadas del isótopo. Tiene

una sensibilidad baja en mujeres y niños y no es aplicable a un gran número de muestras.

La ultracentrifugación en lugar de una membrana utiliza un filtro para separar las proteínas transportadoras y tiene inconvenientes similares a la técnica anterior.

El RIA a través de un análogo de T marcado que se une a la SHBG calcula la T libre. Es un método muy utilizado pero puede estar artefactado por la dilución de la muestra durante el procedimiento (62).

En la precipitación con sulfato amónico se incubaba el suero con testosterona tritiada y la T unida a SHBG precipita con el amonio. La fracción de T tritiada que queda se multiplica por la T total para obtener así la T biodisponible. Es un método con gran variabilidad entre laboratorios debido a la precipitación incompleta que presentan las proteínas.

Las determinaciones indirectas de la T libre se realizan mediante diferentes ecuaciones matemáticas. El índice de testosterona libre (ITL) se obtiene de la fórmula $T \times 100 / SHBG$, estando la T y la SHBG expresadas en nmol/L. Es una forma muy utilizada por ser fácil y sencilla, pero está influenciada por los valores de la T y la SHBG. Además, la SHBG presenta variaciones importantes según el índice de masa corporal, la edad y la insulina.

Existen diferentes estudios matemáticos para calcular la T libre y biodisponible (62 y 64) como el algoritmo de Sodergard, la fórmula de Vermeulen y las ecuaciones de Najee-Wheeler o de Ly-Handdelsman. La Sociedad Internacional para el Estudio del Envejecimiento en Hombres (ISSAM) ofrece la posibilidad de calcular en su página *web* estos valores.

La fórmula más utilizada en el cálculo de la testosterona libre es la de Vermeulen (64). Otra fórmula del mismo autor permite calcular la T biodisponible a partir de la T libre calculada.

La concentración sérica promedio en el varón adulto de T libre es de 15 pg/ml (48).

Fórmula de Vermeulen para el cálculo de la T libre

(tomado de Audí et al. 2009) (47)

$$\mathbf{CFT(V) = (T - N - S + C((N + S - T)^2 + 4NT)) / 2N}$$

CFT (V): concentración calculada de testosterona libre según Vermeulen

T: testosterona total

$$N = 0,5217A + 1$$

S: SHBG

C: albúmina

Fórmula de Vermeulen para el cálculo de la T biodisponible

(tomado de Audí et al. 2009) (47)

$$\mathbf{BAT = 0,5217Ax CFT(V) + CFT(V)}$$

BAT: T biodisponible

A: albúmina

La Sociedad Americana de Endocrinología en 2009 evaluó los diferentes métodos de determinación de la T total y libre y aconsejó tener en cuenta las variaciones que podían aparecer debidas a la edad, el sexo, la raza, el índice de masa corporal, algunas patologías crónicas, el estado de desnutrición, variación intraindividual circadiana, estadio puberal, fase del ciclo menstrual en mujeres y el hecho de que la T libre sólo se encontraba en el 2% en suero (59). Para la T total se recomendaron muestras de sangre de la mañana entre las 8-10h y en ayunas. Respecto a la T libre, afirmaron que los métodos de cuantificación directa eran poco fiables en mujeres, niños y varones hipogonádicos. Se recomendó mantener en cada laboratorio el método utilizado durante largos períodos de tiempo.

1.8.3 Asociación entre testosterona total y testosterona libre y el diagnóstico del cáncer de próstata y su agresividad

La relación de la testosterona sérica con el cáncer de próstata fue descrita por primera vez en 1941 por Huggins y Hodges vinculando los niveles elevados de testosterona con mayor probabilidad de desarrollar un cáncer de próstata, debido a que observaron en los pacientes castrados que la progresión del tumor era menor (65). Fue el inicio de la teoría androgenética que relacionaba la testosterona con el cáncer de próstata.

Posteriormente numerosos estudios han relacionado los niveles elevados de testosterona total y libre con mayor riesgo de desarrollar un cáncer de próstata, como los de Ghanadian et al. en 1979 (66) o Yano et al. en 2007 (67). Por otro

lado también otros trabajos han relacionado los niveles bajos de esta hormona con la probabilidad aumentada de diagnosticar el tumor.

Respecto a la agresividad del cáncer de próstata numerosas publicaciones a lo largo de las últimas décadas han relacionado los niveles elevados y también disminuidos de testosterona con mayor agresividad tumoral como publicó Khera et al. (68) en su artículo de 2014.

A continuación se revisan en primer lugar los artículos más relevantes que relacionan los niveles elevados y disminuidos de testosterona con el riesgo del cáncer de próstata, posteriormente los que relacionan las cifras altas y bajas de T con la agresividad tumoral, y finalmente los estudios que no evidencian asociación.

En 1979 Ghanadian et al. (66) observaron que en un pequeño grupo de 33 pacientes con cáncer de próstata existían niveles más elevados de testosterona respecto a un grupo de varones sanos.

Posteriormente Gann et al. en 1996 (18) publicaron un estudio de 10 años de seguimiento con 612 pacientes y un porcentaje de diagnóstico del tumor del 36%, 222 pacientes. El rango de edad osciló de 40 a 84 años. La recogida de datos se llevó a cabo a través de cuestionarios que se enviaron por correo postal al inicio del estudio, a los 6 y 12 meses, y las muestras de sangre también se remitieron del mismo modo. Inicialmente el estudio tuvo un tamaño muestral de 964 varones, pero 352 fueron rechazados por problemas en la recogida de la información o en la recepción de la muestra sanguínea. En el estadiaje de los tumores prostáticos se utilizó el esquema de Whitmore-Jewett publicado por Zagars et al. en 1994 (69). El análisis estadístico, realizado con

test no paramétricos, concluyó afirmando que el índice T/SHBG se encontraba más elevado en los pacientes con cáncer.

En el año 2000 Shaneyfelt et al. (19) realizaron un metaanálisis con un total de 112 pacientes con tumor prostático y objetivó que ajustando los valores de testosterona a la edad, al índice de masa corporal y a otras hormonas, existía el doble de riesgo de desarrollar la neoplasia en aquellos varones con la T en el cuartil superior.

En el estudio iraní de Purmand et al. de 2007 (70) también los niveles de testosterona se encontraron más elevados en un grupo de 130 pacientes con tumor respecto al grupo control de 75 sanos.

Karamanolakis et al. en 2006 (71) publicaron los resultados de un estudio multicéntrico que incluyó a 718 pacientes con un 26% de detección de cáncer cuando el PSA era inferior a 10 y con un 58% cuando superaba los 10 ng/ml. Asociaron con el mayor riesgo de tener cáncer el índice T/PSA elevado.

Respecto a la testosterona libre calculada un estudio de 3635 pacientes sobre cáncer de próstata, pulmón, colon y recto, con 297 adenocarcinomas prostáticos, evidenció un aumento del 9% de riesgo de tumor con cada aumento de la T libre, Hyde et al. 2012 (72).

Finalmente, Yano et al. en 2007 (67) afirmaron que la testosterona era un factor independiente de tener un cáncer de próstata sobre un total de 207 varones con tumor respecto a 213 sanos. Y por el contrario, cuando el grado de Gleason era igual o superior a 7 las cifras de T estaban disminuidas.

El riesgo de diagnosticar un cáncer de próstata fue mayor cuando los niveles de T total y libre estaban disminuidos. Esta fue la afirmación de Morgentaler et al.

en 2006 (73) al estudiar 345 pacientes con hipogonadismo, tacto rectal normal y PSA inferior a 4 ng/ml, es decir, sin riesgo aparente de cáncer de próstata, antes de iniciar tratamiento sustitutivo con T. La detección del tumor fue del 15%.

Un trabajo turco de Sofikerim et al. en 2007 asociaba la T total por debajo de 300 ng/dl y la T libre inferior a 9 pg/ml con mayor detección del cáncer de próstata (74) en un grupo de 69 varones con el tumor.

Sun Shin et al. en 2010 afirmaron el mayor riesgo de detección del cáncer cuando la T total se encontraba por debajo de 385 ng/dl en un estudio de 568 varones con un porcentaje de detección tumoral del 29,5%, 84 pacientes (75).

Más recientemente en 2012 García-Cruz et al. en un trabajo de 1000 biopsias prostáticas (76), con 443 descartados por problemas en la toma de las muestras sanguíneas y un porcentaje de detección de tumor de 26,3%, se objetivó mayor detección de tumor con niveles más bajos de T total y de T biodisponible.

Por último, Mearini et al. en 2013 examinaron en 103 pacientes con la neoplasia diferentes hormonas evidenciando relación entre el riesgo de tener el cáncer prostático y los valores de T total por debajo de 240 ng/dl (77).

Respecto a las cifras elevadas de T y la agresividad del cáncer de próstata en 2014 y 2013 se publicaron dos estudios sobre especímenes de prostatectomía. En el primero de Porcaro et al. (78) analizaron 26 varones con cáncer de próstata de alto riesgo con Gleason 8 o superior observando que la T total era superior a 445 ng/dl. En el segundo estudio de Salonia et al. (79) la T total elevada determinada antes del tratamiento quirúrgico se comportó como un

factor pronóstico independiente de progresión bioquímica del PSA después de la cirugía.

A continuación se revisa la evidencia de los niveles disminuidos de testosterona y la agresividad del cáncer de próstata, analizando diferentes publicaciones desde el año 1988 hasta 2015.

En 1988 un estudio finlandés publicado por Haaplainen et al. (80) afirmaba que el riesgo de extensión extracapsular era superior en un muestra de 123 pacientes con tumor prostático con rango de edad 52-88 años si las cifras de T total eran inferiores a 600 ng/dl.

En una serie muy corta de 10 pacientes metastásicos la supervivencia fue inferior a un año cuando la T estaba por debajo de 500 ng/dl, según Akumabor en 1993 (81). Con una serie también de varones metastásicos pero bastante más amplia de 144, Ribeiro et al. comunicaron en 1997 una evolución clínica peor cuando la T era inferior a 300 ng/dl (82).

Hoffman et al. (83) relacionaron en su artículo del año 2000 la T libre por debajo de 1,5 pg/ml con un grado de Gleason más agresivo en un grupo de 117 pacientes con el tumor. El mismo resultado respecto al Gleason pero referente a la T total inferior a 300 ng/ml en lugar de la T libre obtuvieron Schatzl et al. en 2001 (84) en 156 varones con sospecha inicial de cáncer prostático. También tuvieron peores resultados los 64 pacientes intervenidos de prostatectomía radical que presentaron valores de T total por debajo de 270 ng/dl según la clasificación TNM de 1997, Teloken et al. en 2005 (85).

Una serie muy amplia de 2914 pacientes con cáncer de próstata y un seguimiento muy largo de 20 años fue analizada en 2007 por Sekine et al. (86).

Un porcentaje muy elevado eran metastásicos, el 36%, teniendo más del 60% una edad superior a los 70 años. Los resultados confirmaron que los niveles de T total por debajo de 410 ng/dl en los primeros 10 años de seguimiento del estudio y de 250 ng/dl en los 10 años siguientes, aparecían de una forma significativa en los metastásicos y en los de mayor Gleason.

Un estudio multicéntrico europeo que relacionaba el cáncer con la nutrición detectó sobre un total de 643 pacientes con cáncer de próstata un mayor riesgo de diagnóstico y mayor agresividad si las cifras de T libre estaban disminuidas, Travis et al. 2007 (87).

Yamamoto et al. también en 2007 afirmaron en su serie de 272 operados de cirugía radical prostática por cáncer que los niveles de T total inferiores a 300 ng/dl eran predictores de mayor recidiva bioquímica (88).

Comunicaciones con resultados similares respecto a peor Gleason en pacientes postoperados y niveles de T total por debajo de 300 ng/dl en el estudio de Xylinas et al. (89) en 107 pacientes y de 240 ng/dl en el trabajo de Dai et al. en 110 varones (90) se pueden consultar en 2011 y 2012 respectivamente.

Un estudio africano relacionó los niveles de T libre inferiores a 2,5 pg/ml en el año 2012, observando PSA más elevado, peor Gleason y mayor enfermedad extraprostática y metastásica. Estudio realizado por Alsharef et al. en 109 pacientes de etnia zulú con cáncer prostático (91).

Durante el período 2007-2009 García-Cruz et al. (92) analizaron la edad, PSA total y libre, densidad de PSA, SHBG, T total, T libre calculada según la fórmula de Vermeulen, estadio clínico, Gleason y porcentaje de tumor en la biopsia en 137 varones diagnosticados de cáncer de próstata. Publicaron los resultados en

2012 afirmando que tenían peor pronóstico los pacientes con T total disminuida.

Respecto a la ausencia de asociación entre la testosterona y el riesgo de cáncer de próstata, en 1978 García de la Peña et al. (93) publicaron la falta de relación en un grupo de 151 pacientes con el tumor. Posteriormente en 1997 Vatten et al. (94) analizaron la T y la DHT en 59 varones con la neoplasia obtenidos de un registro de donantes de sangre y los compararon con un grupo de 180 sanos, no encontrando vinculación de las hormonas y el cáncer. Igualmente Mohr et al. en 2001 (95) no evidenciaron asociación en un grupo de 1576 varones con una incidencia de diagnóstico del tumor prostático del 4%, 63 casos, en un análisis de un total de 70 hormonas.

Otro estudio multicéntrico con mayor número de pacientes, 708 diagnosticados del cáncer prostático, realizado en el norte de Europa por Stattin et al. en 2004 (96), no consiguió demostrar la hipótesis de que los niveles elevados de testosterona estimulaban el crecimiento del cáncer de próstata.

Platz et al. en 2005 (97) analizaron los 460 afectados de tumor prostático procedentes de una investigación de salud europea con 51529 participantes. El rango de edad fue de 47-84 años y el tacto rectal patológico en el 28%, siendo el 48% de alto riesgo. Ni el estradiol, ni la testosterona total ni libre, ni la DHT se relacionaron con mayor detección de la neoplasia respecto al grupo de sanos.

Dos años después, Wiren et al. publicaron en 2007 (98) resultados similares de un estudio multicéntrico y retrospectivo europeo con 392 casos respecto a 392 sanos.

En el año 2008 Weiss et al. (99) analizaron en 727 pacientes afectados de cáncer de próstata provenientes de un estudio de tumores de pulmón, colon, recto y ovario, los niveles de SHBG, testosterona total, libre y biodisponible calculada, encontrando sólo asociación con la SHBG.

También en el 2008, Roddam et al. (100) publicaron una revisión de 18 artículos con 3886 casos de tumor prostático, recopilados desde 1964 al 2001, sin evidenciar relación significativa entre T y la neoplasia.

Usoro et al. en 2015 (101) analizaron en 228 varones distribuidos en 3 grupos donde 50 fueron sanos, 116 padecían hiperplasia benigna de próstata y 62 cáncer de próstata, la T total y libre, PSA y estradiol. Concluyeron afirmando que los niveles de T no obtuvieron diferencias respecto a los 3 grupos.

En el año 2012 Botelho et al. (102) en un trabajo portugués estudiaron en un total de 1570 varones con sospecha de tumor prostático los resultados de la biopsia y los dividieron en sanos, HBP, PIN y cáncer. El porcentaje de detección tumoral fue 39,4%, 618 casos. No hallaron asociación estadísticamente significativa con la T total ni con el índice T/PSA entre los 4 grupos.

Monda et al. en 1995 (103) realizaron un estudio prospectivo con 100 varones intervenidos de prostatectomía radical. Analizaron las cifras pre-cirugía de PSA total, T total y libre, Gleason de la biopsia y del espécimen quirúrgico, volumen prostático, volumen tumoral y enfermedad extraprostática, sin encontrar asociación.

Un artículo finlandés de Mikkola et al. de 1999 (104) estudió la T total y libre, la edad, el índice de masa corporal, PSA, SHBG, fosfatasa alcalina, hemoglobina, estradiol y estado general del paciente, de un grupo de 128 con cáncer de

próstata localmente avanzado pT3-pT4 respecto al grupo de metastásicos con 110 varones, encontrando sólo asociación con la hemoglobina y el estado general del paciente.

Resultados similares en cuanto al Gleason, PSA y estadio clínico publicaron en 2002 Fodstad et al. (105) en un total de 370 tumores no metastásicos pT1-pT3 M0, respecto al análisis de T total, estradiol y SHBG.

Un trabajo coreano de Hong et al. del 2008 (106) determinó los valores de T total en una muestra de 592 pacientes con un porcentaje de detección tumoral del 36%, 159 casos, sin encontrar vinculación estadísticamente significativa con la agresividad neoplásica según los criterios de D'Amico (46).

En la serie de Sher et al. de 2009 (107) con 199 operados de prostatectomía radical con una media de PSA de 5,1 y tacto rectal patológico en el 33% no se definió relación entre T y Gleason del espécimen.

Daniels et al. en 2010 (108) no pudieron vincular la testosterona total y la agresividad tumoral en 275 pacientes metastásicos con una edad media de 73 años.

Morote et al. en 2009 (109) publicaron un estudio con 216 tumores prostáticos siendo el 28,7% de alto riesgo. Se analizó la T total y libre en el grupo de cáncer de próstata respecto a 262 varones sin tumor en la biopsia observando que no fueron factores predictores. Además se clasificaron los pacientes según los criterios de D'Amico en riesgo bajo, intermedio y alto, observando que la distribución de la T total y libre fue homogénea en los tres grupos.

En 2010 Morote et al. (110) analizaron el índice TST/PSA en un total de 185 casos con el tumor respecto a un total de 439 varones, siendo el porcentaje de

detección tumoral del 42%, teniendo todos tacto rectal normal y PSA entre 4 y 20 ng/ml. Se estudió la edad, PSA total, porcentaje de PSA libre, densidad de PSA, T total y el índice T/PSA. En el análisis multivariante sólo fueron predictores del cáncer de próstata el PSA y el porcentaje de densidad de PSA, concluyendo que no se aconsejaba la utilización del índice T/PSA como predictor del riesgo tumoral en la práctica clínica.

Salonia et al. (111) un año después en 2011 calcularon la asociación entre la suma de Gleason 4+3 en 156 pacientes y la T total sin observar peor agresividad respecto a Gleason 3+4 o inferior.

En 2014 Gershman et al. (112) afirmaron la ausencia de relación entre agresividad neoplásica según la clasificación de D'Amico y T total, T libre, DHT, SHBG y estradiol en un grupo amplio de 963 tumores con un período de seguimiento largo de 12 años. Concluyeron informando que las hormonas sexuales analizadas no se asociaron con mayor mortalidad por cáncer de próstata.

Finalmente, en mayo de 2015 Regis et al. (57) publicaron un artículo de revisión con 124 trabajos analizados, encontrando variabilidad en cuanto al diseño de los estudios y a las determinaciones hormonales. Concluyeron afirmando que la evidencia científica no permitía recomendar la determinación de T total y libre en el diagnóstico del cáncer de próstata ni en su evolución.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS

El cáncer de próstata tiene una elevada incidencia constituyendo en el año 2012 la segunda neoplasia más frecuente en varones y siendo la quinta causa de muerte por tumor en el mundo. En España se calculó la incidencia en 82 casos por 100000 habitantes en el 2010 (26).

Se han descrito factores de riesgo como la edad, la etnia, geográficos, genéticos, familiares, obesidad, diabetes mellitus tipo II, hipertensión arterial y hormonales, pero el conocimiento de todos ellos es actualmente incompleto (113).

La testosterona total en suero y en menor proporción la testosterona libre han sido estudiadas en relación al diagnóstico de cáncer de próstata y su agresividad tumoral con resultados contradictorios.

Nuestra hipótesis de trabajo es que "existe una asociación inversa entre los niveles de testosterona en suero y el riesgo de detección de cáncer de próstata y su agresividad tumoral y que esta asociación está mejor representada por la concentración sérica de testosterona libre".

2.2 OBJETIVOS

1. Analizar la relación entre la concentración sérica de testosterona total y libre y la detección de cáncer de próstata.
2. Analizar la relación entre la concentración sérica de testosterona total y libre y la agresividad tumoral.
3. Comparar los resultados entre testosterona total y libre.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Diseño del estudio, lugar y participantes

Se realizó un estudio prospectivo y ciego en el cual se determinaron los niveles de testosterona total y libre en una población correlativa de varones sometidos a biopsia prostática por sospecha de cáncer de próstata entre junio de 2005 y julio de 2007, a partir de una elevación de la concentración sérica de PSA total por encima de 4 ng/ml y/o anormalidad en el tacto rectal.

Los pacientes fueron remitidos desde el Centro de Atención Primaria a la Consulta Externa de Urología de diagnóstico precoz de cáncer de próstata del Hospital Universitario Vall d'Hebron con la sospecha de tumor prostático.

3.2 Características de la muestra

Se incluyeron 478 pacientes con las características descritas en la tabla 1.

La mediana de la edad fue de 68 años con un rango entre 49 y 89 años. La mediana del PSA total fue de 7,4 ng/ml y el rango oscilaba entre 1,6 y 1724 ng/ml. La mediana del PSA libre fue de 1,07 ng/ml y el rango estaba entre 0,2 y 3,9 ng/ml. El porcentaje de PSA libre tenía una mediana del 16% y un rango comprendido entre 0,2 y 51%. La densidad de PSA tuvo una mediana de 0,2 ng/cm³ y el rango estaba situado entre 0,04-46,60 ng/cm³. La mediana del volumen prostático fue de 43,3 cm³ y el rango variaba entre 7 y 159 cm³.

Tabla 1: Características de los pacientes incluidos en el estudio

Variable	Medición
Edad, años	67,4±7,2 (49-89) ¹
Tacto rectal positivo, N ² (%)	106 (22,1%)
PSA total, ng/ml	15,5±88,8 (1,6-1724) ¹
PSA libre, ng/ml	1,2±0,6 (0,2-3,9) ¹
% de PSA libre	16,2±6,9 (0,2-51) ¹
Densidad de PSA, ng/cm ³	0,40±2,20 (0,04-46,60) ¹
Volumen prostático, cm ³	48,3±23,9 (7-159) ¹
Primera biopsia, N ² (%)	373 (78,0)
Biopsias sucesivas, N ² (%)	105 (21,9)
Dx ⁴ : Cáncer / No cáncer	216 (45,3) / 262 (54,7)
Suma de Gleason: ≤ 6 / 7 / 8-10	69(31,9) / 90(41,7) / 57(26,4)

1: media±SD(rango)

N²: número

cm³: centímetros cúbicos

Dx⁴: diagnóstico

En la muestra estudiada, 282 pacientes (59%) presentaban cifras de PSA total ≤ 10 ng/ml y un tacto rectal negativo, 90 casos (18,8%) tenían cifras de PSA total > 10 ng/ml y tacto rectal negativo, 56 presentaban tacto rectal positivo y PSA entre 4,1 y 10 ng/ml (11,7%), 44 pacientes (9,2%) tenían un tacto rectal

positivo y las cifras de PSA total > 10 ng/ml y 6 pacientes (1,3%) presentaban tacto rectal positivo y cifras de PSA total \leq 4 ng/ml.

El paciente fue valorado en la consulta y cumpliendo los criterios de inclusión en el estudio, se realizó una analítica completa con los valores séricos de testosterona total y libre. Posteriormente se le practicó una biopsia de próstata ecodirigida con la medición del tamaño prostático transrectal.

La hoja de recogida de datos se cumplimentó en la Consulta Externa y constaba de fecha de nacimiento del paciente, tacto rectal, PSA total, PSA libre, porcentaje de PSA libre, fecha de realización de la biopsia prostática, número de cilindros de cada lóbulo, número de biopsias previas en el paciente y volumen prostático.

3.3 Metodología de la biopsia prostática

En la realización de la biopsia de próstata se llevó a cabo una preparación intestinal mediante aplicación de un enema la noche previa a la prueba y el mismo día por la mañana. Además se administró tratamiento antibiótico de amplio espectro por vía oral, ciprofloxacino en dosis de 500 mg cada doce horas, que se iniciaba el día antes y se mantenía durante 5 días. Todas la biopsias se realizaron por vía transrectal y en el Gabinete de pruebas de Urología, y como anestésico local se utilizó lidocaína al 5% diluida con suero fisiológico al 50% para infiltrar los plexos neurovasculares y así reducir el dolor. Se utilizó la posición en decúbito lateral por considerarse más antiálgica. El paciente permanecía de 10 a 15 minutos en la sala de recuperación antes de

dar por finalizado el procedimiento. Los cilindros se enviaban debidamente etiquetados y por separado los del lóbulo derecho e izquierdo al Servicio de Anatomía Patológica.

Para decidir el número de cilindros prostáticos a realizar en la biopsia se tuvo en cuenta que Djavan et al. en 2002 (39) publicaron la manera de realizar biopsias prostáticas repetidas con el objetivo de obtener un mejor rendimiento diagnóstico aumentando el número de cilindros de la biopsia clásica por sextantes, y que posteriormente en 2006 Trilla y Morote (38) revisaron la aplicación de la biopsia en un artículo de Actas Urológicas Españolas y afirmaron que, teniendo en cuenta el nomograma de Vienna (figura 10) de Djavan et al. que aconsejaba un número de cilindros en función de la edad y el volumen de la glándula prostática en centímetros cúbicos, lo recomendable era realizar un mínimo de 10 o 12 cilindros.

La biopsia prostática transrectal ecodirigida se realizó con el ecógrafo Falcon 2101 de BK Medical Inc, Alemania, utilizando una sonda transrectal biplanar. Se obtuvieron un mínimo de 10 cilindros en los 478 pacientes del estudio, con una media de 11,8 y un rango de 10-18.

3.4 Análisis de la agresividad tumoral

En el grupo con cáncer, 216 varones, se analizó la agresividad tumoral según los criterios de riesgo de D'Amico et al. de 1998 (Figura 11) que establecían el riesgo de recidiva bioquímica después del tratamiento primario. Se constituyeron tres grupos de riesgo tumoral, bajo, intermedio y alto, en función

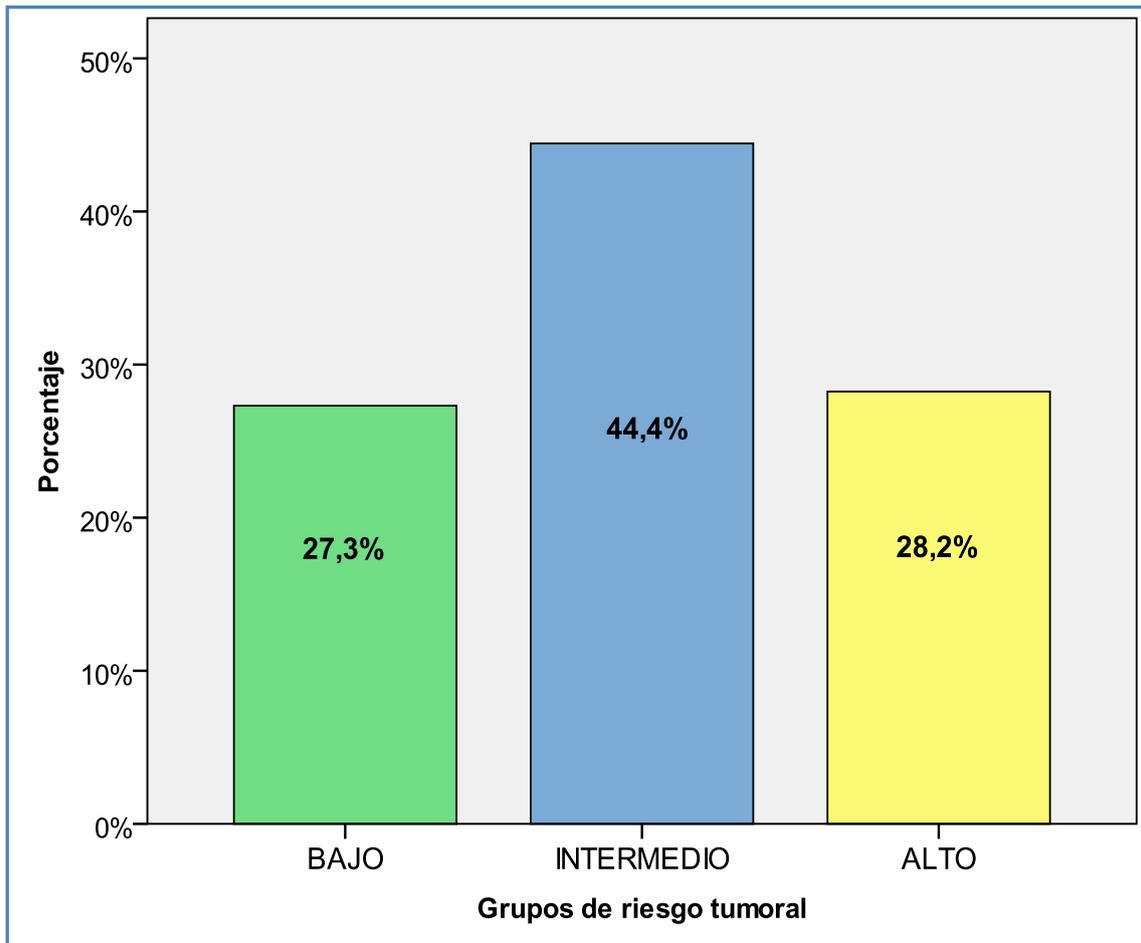
del estadio clínico, la cifra de PSA total y el grado de Gleason de la biopsia prostática (gráfico 1).

El riesgo bajo requería que el estadio clínico fuera T1c o T2a, que las cifras de PSA total fueran igual o inferior a 10 ng/ml y que el grado de Gleason fuera igual o menor a 6. Se detectaron en nuestro estudio 59 pacientes.

El riesgo intermedio precisaba un estadio clínico T2b o bien que las cifras de PSA total estuvieran entre 10 y 20 ng/ml o que la suma de Gleason fuera de 7. En nuestro trabajo se diagnosticaron 96 pacientes.

El riesgo alto englobaba el estadio clínico T2c o cifras de PSA superiores a 20 ng/ml o una puntuación total del grado de Gleason igual o superior a 8. El número de pacientes en nuestro estudio incluyó 61 casos.

Gráfico 1: Distribución de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en función de la agresividad tumoral



3.5 Metodología de la determinación sérica de testosterona total y libre

Todas las muestras de sangre se obtuvieron en ayunas entre las 8 y 10 de la mañana en el centro de extracciones del Laboratorio de Análisis Clínicos y se procedió a la obtención de sueros.

Para la cuantificación de la testosterona total se utilizó el analizador automático inmulate 2000 (Siemens Healthcare, Erlangen, Alemania) basado en un inmunoensayo competitivo de fase sólida que utilizaba tecnología de quimioluminiscencia. En esta técnica la testosterona competía con un análogo que estaba unido covalentemente a partículas magnéticas de la fase sólida, por una cantidad limitada de una combinación de anticuerpos monoclonales de ratón anti-testosterona con éster de acridinio presentes en el reactivo lumínico. Para el cálculo se utilizaba una curva de calibración en donde existía una relación inversa entre la cantidad de testosterona presente en la muestra del paciente y la cantidad de unidades relativas de luz detectadas por el sistema. Este método de cuantificación tenía una sensibilidad analítica de 15 ng/dl. El coeficiente de variación (C.V.) o imprecisión de la prueba intra-ensayo era 9,7% y el C.V. inter-ensayo fue 12%. El rango de detección oscilaba entre 15 y 1600 ng/dl.

El intervalo considerado dentro de la normalidad de la testosterona total en nuestro laboratorio fue 181–758 ng/dl.

La cuantificación de testosterona libre se realizó con una técnica de radioinmunoensayo directa (Radim, Pomezia, Italia) que utilizaba como trazador Iodo 125 y un anticuerpo policlonal unido a las paredes de tubos de

poliestireno. Para el cálculo de las muestras se utilizó una curva de calibración de 6 puntos con diferentes concentraciones de testosterona humana de valor conocido frente a la cual se calcularon las muestras, utilizando un contador de radiaciones gamma. La sensibilidad del método era de 0,3 pg/ml y el coeficiente de variación intra-ensayo fue 8,8% e inter-ensayo 11,1%. El rango de detección oscilaba de 0,3 a 90 pg/ml.

El intervalo considerado dentro de la normalidad de la testosterona libre fue 8,7–54,7 pg/ml.

3.5 Análisis estadístico

Se realizó una base de datos en Excel y posteriormente se exportó para realizar el proceso de los datos al sistema SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 15.0, que es un software de análisis estadístico a través de sintaxis y procesos.

A partir de la muestra del estudio se obtuvieron los datos métricos para las variables cuantitativas que permitirían el cálculo de índices estadísticos y los datos no métricos para las variables categóricas.

Las variables cualitativas fueron medidas como número y proporción. Las variables cuantitativas se expresaron mediante los estadísticos de tendencia central media y mediana, y mediante los estadísticos de dispersión desviación estándar y rango.

Las unidades de medición de las variables cuantitativas estudiadas se expresaron en las tablas en forma de media, desviación estándar y rango. En el

texto se informó la mediana y su medida de dispersión. Las variables cualitativas fueron expresadas en número y porcentaje.

Para comparar proporciones se utilizó el test de Chi-cuadrado con la modificación de Fisher si fue necesaria y se calcularon las razones de riesgo u odds ratio.

La comparación entre variables cuantitativas se realizó mediante el test de la U de Mann-Whitney y el test de las medianas.

Se utilizó la regresión logística binaria para evaluar los factores predictores de cáncer y agresividad tumoral. En el caso de la agresividad, para realizar el estudio se recodificó riesgo alto versus bajo-intermedio y riesgo bajo versus alto-intermedio.

En todo el análisis se consideró que existían diferencias estadísticamente significativas cuando el valor p fue inferior a 0,05.

4. RESULTADOS

4.1. Valores de la testosterona total y libre en la población estudiada

Las cifras de testosterona sérica total y libre se expresan en la tabla 2. La mediana de testosterona total fue 466,5 ng/dl y el rango oscilaba entre 62 y 1440 ng/dl. La testosterona libre tuvo una mediana de 10,0 pg/ml y un rango entre 0,6 y 34,7 pg/ml.

Tabla 2: Valores de testosterona total y libre

Variable	Medición
T ¹ total	492,6±177,5 (62-1440)
T ¹ libre	11,1±5,1 (0,6-34,7)

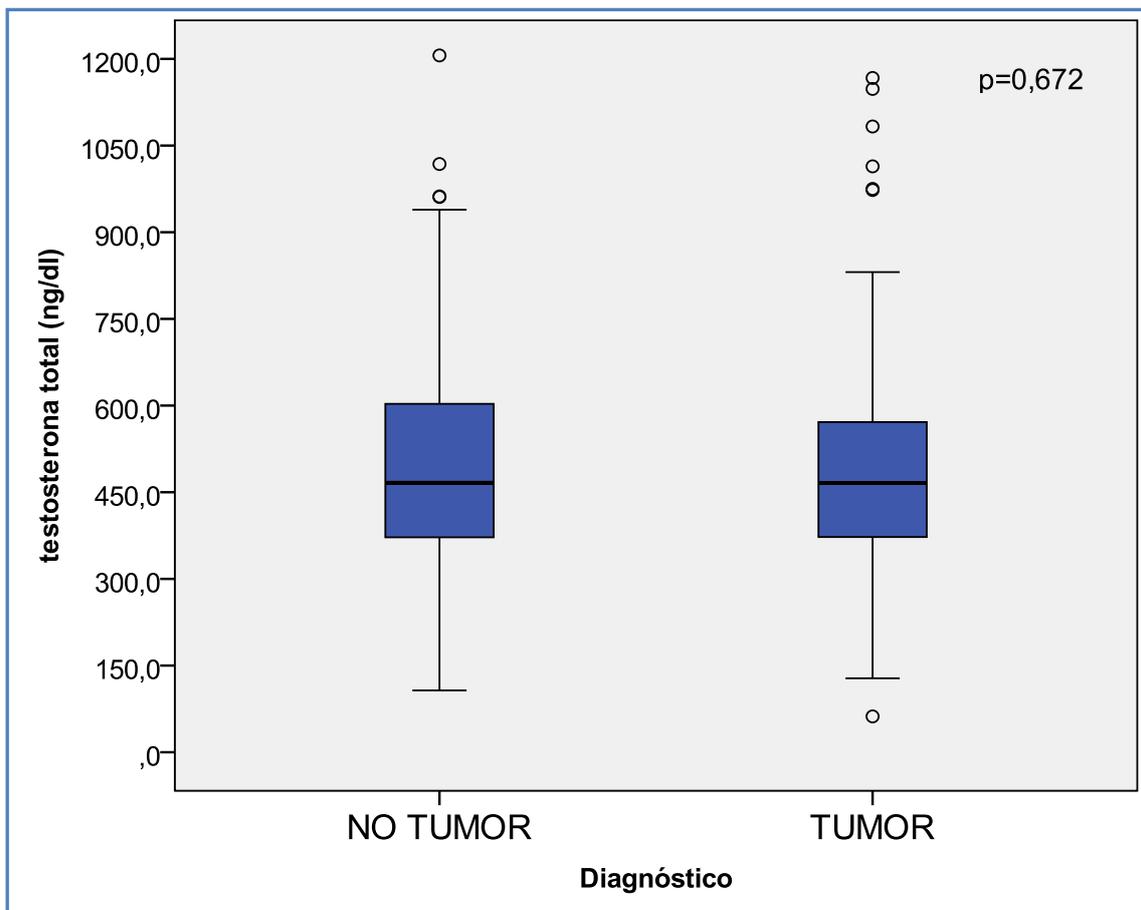
T¹: testosterona

4.2. Relación entre las variables del estudio y el riesgo de detección de cáncer de próstata

Los pacientes de la población estudiada fueron estratificados en función del resultado de la biopsia prostática en dos grupos, afectados de cáncer de próstata y pacientes sin cáncer prostático. Hubo 216 casos con biopsia positiva para células malignas prostáticas que correspondían al 45,3% de la muestra y 262 casos con biopsia negativa, siendo un 54,7% de la población estudiada.

La distribución de la variable testosterona total en función del diagnóstico de cáncer de próstata se representó mediante el diagrama de caja que comparaba gráficamente las distribuciones de valores en el grupo de pacientes con cáncer y sin cáncer de próstata. No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,672$) en relación a las cifras séricas de testosterona total y el riesgo de cáncer (gráfico 2).

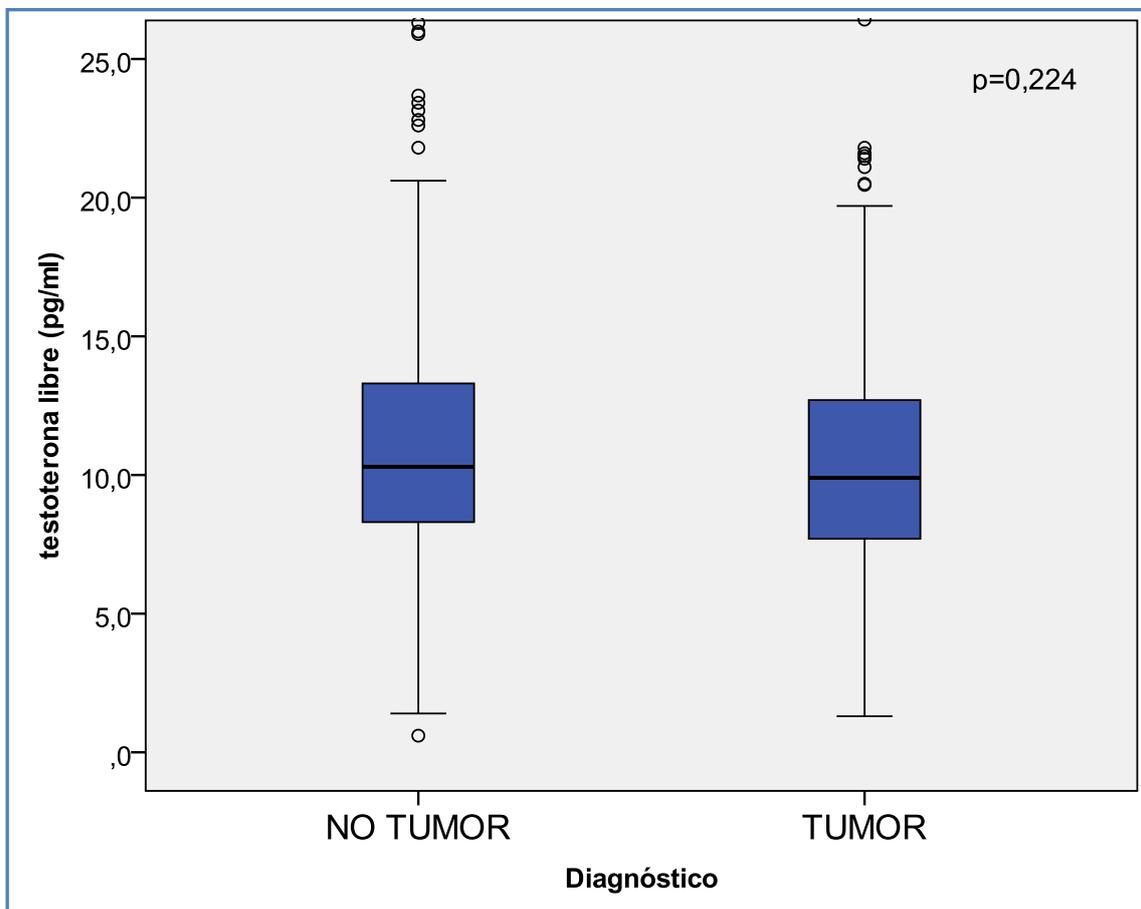
Gráfico 2: Relación entre los niveles séricos de testosterona total y el diagnóstico de cáncer de próstata



El diagrama de caja incluía los valores entre el 75 y el 25% con la mediana en el centro, y los valores más dispersos en los extremos.

La representación gráfica de la evolución de las cifras de testosterona libre en función del diagnóstico de cáncer de próstata objetivó que no había diferencias estadísticamente significativas ($p=0,224$) entre la testosterona libre y el grupo de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata respecto a los pacientes sin cáncer (gráfico 3).

Gráfico 3: Relación entre los niveles séricos de testosterona libre y el diagnóstico de cáncer de próstata



Al valorar las cifras séricas de testosterona total en el grupo de pacientes sin cáncer se detectó una mediana de 466,5 ng/dl y un rango comprendido entre 107 y 1440 ng/dl. La mediana de la testosterona total en el grupo de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata fue de 466,0 ng/dl y el rango variaba de 62 a 1167 ng/dl. Al comparar ambos grupos mediante la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos siendo el valor $p=0,672$ (tabla 3).

Al analizar los valores séricos de la testosterona libre, observamos que la mediana en el grupo de pacientes sin cáncer prostático era de 10,3 pg/ml con un rango comprendido entre 0,6 y 34,7 pg/ml. En los pacientes diagnosticados de cáncer prostático, la mediana de la testosterona libre fue inferior, siendo de 9,9 pg/ml y el rango entre los valores 1,3 y 28,8 pg/ml. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, siendo el valor $p=0,224$ (tabla 3).

Tabla 3: Niveles séricos de testosterona total y libre en relación al riesgo de cáncer de próstata

Variable	No tumor	Tumor	Valor p
T ¹ total, ng/dl	495,7±184,1 (107-1440)	488,9±169,6 (62-1167)	0,672
T ¹ libre, pg/ml	11,4±5,3 (0,6-34,7)	10,8±4,9 (1,3-28,8)	0,224

T¹: testosterona

En el grupo de pacientes con biopsia prostática positiva para cáncer de próstata, la edad mediana fue de 68,0 años y el rango estaba comprendido entre 48 y 89 años. La mediana de la edad de los pacientes sin cáncer fue de 67,5 años, con un rango situado entre 48 y 85 años. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,472$).

Los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata tenían una mediana de volumen prostático de 37,7 cm³ y el rango variaba entre 10 y 136 cm³ mientras que los pacientes sin cáncer presentaban una mediana superior siendo de 48,7 cm³ y un rango más amplio situado entre 7 y 159 cm³. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0,003$).

La cifra sérica mediana de PSA total en los pacientes con cáncer de próstata fue de 7,7 ng/ml siendo el rango entre 1,6 y 1724 ng/ml, mientras que en el grupo de pacientes sin cáncer la mediana del PSA total fue inferior, con un valor de 7,2 ng/ml y el rango estaba comprendido entre 3,2 y 48,6 ng/ml. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0,002$).

Al analizar las cifras de PSA libre se observó que el grupo de pacientes sin cáncer de próstata tenía una mediana de 1,2 ng/ml y el rango estaba situado entre 0,2 y 3,9 ng/ml, mientras que los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata tenían una mediana inferior siendo de 1,0 ng/ml y el rango estaba comprendido entre 0,3 y 3,4 ng/ml. Esta diferencia entre los dos grupos fue estadísticamente significativa ($p=0,001$).

En los pacientes sin cáncer la mediana del porcentaje de PSA libre fue del 17% y el rango oscilaba entre 0,2 y 51%. Los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata tenían una mediana del porcentaje de PSA libre inferior, del 13%, con

un rango situado entre 0,2 y 37%. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0,005$).

El grupo de pacientes sin cáncer de próstata presentaba una mediana de densidad de PSA de $0,15 \text{ ng/cm}^3$ y el rango estaba situado entre 0,04 y $3,16 \text{ ng/cm}^3$, mientras que los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata tenían una mediana de $0,21 \text{ ng/cm}^3$ y el rango variaba entre 0,04 y $46,60 \text{ ng/cm}^3$ (tabla 4). Esta diferencia entre ambos grupos fue estadísticamente significativa ($p=0,003$)

Tabla 4: Análisis univariante de las variables relacionadas con la detección del cáncer de próstata en función del resultado de la biopsia prostática

Variable	No cáncer	Cáncer	Valor p
Edad, años	$67,1 \pm 7,3$ (48-85)	$67,7 \pm 7,0$ (48-89)	0,472
Volumen, cm^3	$53,6 \pm 25,0$ (7-159)	$41,8 \pm 20,7$ (10-136)	0,003
PSA total, ng/ml	$8,5 \pm 5,0$ (3,2-48,6)	$23,9 \pm 131,4$ (1,6-1724)	0,002
PSA libre, ng/ml	$1,3 \pm 0,7$ (0,2-3,9)	$1,1 \pm 0,5$ (0,3-3,4)	0,001
% PSA libre	$17,6 \pm 7,0$ (0,2-51)	$14,3 \pm 6,3$ (0,2-37)	0,005
D ¹ PSA, ng/cm^3	$0,20 \pm 0,23$ (0,04-3,16)	$0,60 \pm 3,30$ (0,04-46,60)	0,003

D¹: densidad

Se realizó un análisis mediante regresión logística binaria para determinar las variables predictoras de riesgo de desarrollar cáncer de próstata. Las variables volumen prostático, cifras de PSA total, el porcentaje de PSA libre, la densidad de PSA y el número de biopsia prostática (primera frente a repetida) presentaron resultados estadísticamente significativos, siendo predictoras independientes de cáncer de próstata. Por el contrario, las cifras de testosterona total y testosterona libre no se consideraron predictoras de desarrollar cáncer de próstata (tabla 5).

Tabla 5: Análisis de las variables relacionadas con la detección del cáncer de próstata

Variable	OR ¹ (CI 95%)	Valor p
Edad, años	1,031 (0,998-1,001)	0,214
Volumen, cm ³	0,983 (0,971-0,995)	0,004
PSA total, ng/ml	1,168 (1,057-1,290)	0,002
% PSA libre	0,937 (0,902-0,974)	0,001
D ² PSA, ng/cm ³	5,683 (4,863-12,156)	0,001
Biopsia primera versus repetida	0,255 (0,139-0,468)	0,001
T ³ total, ng/dl	0,999 (0,998-1,001)	0,214
T ³ libre, pg/ml	0,995 (0,947-1,045)	0,836

OR¹: odds ratio

D²: densidad

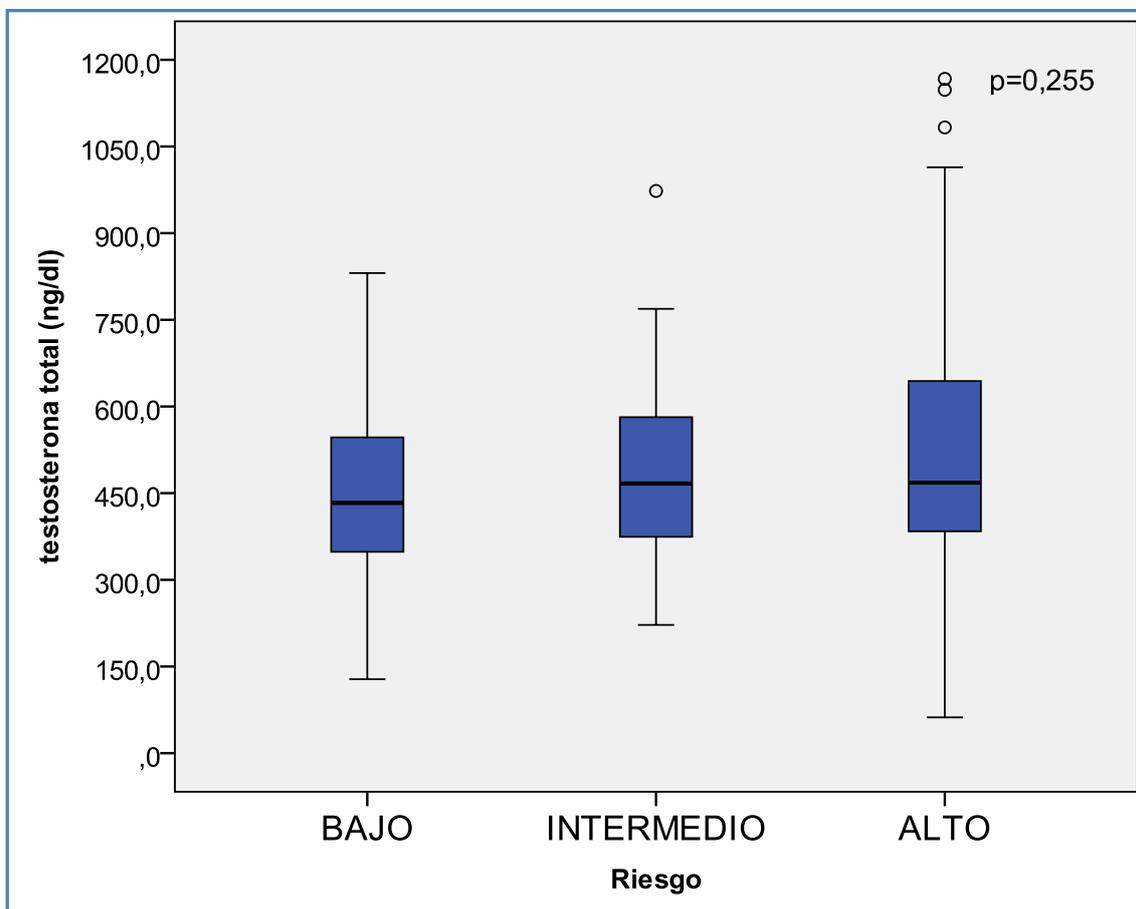
T³: testosterona

4.3. Relación entre las variables del estudio y la agresividad tumoral

En la población del estudio se diagnosticaron 216 casos de cáncer de próstata mediante la biopsia prostática y se dividieron en tres grupos de riesgo tumoral que definían la agresividad del cáncer prostático. Se observaron 59 pacientes que cumplían criterios de bajo riesgo y correspondían al 27,3% del total. El grupo de riesgo intermedio fue el más numeroso agrupando a 96 pacientes que correspondían al 44,4% del total de casos y el grupo de alto riesgo estaba formado por 61 pacientes que agrupaban el 28,2% del total de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata (gráfico 1).

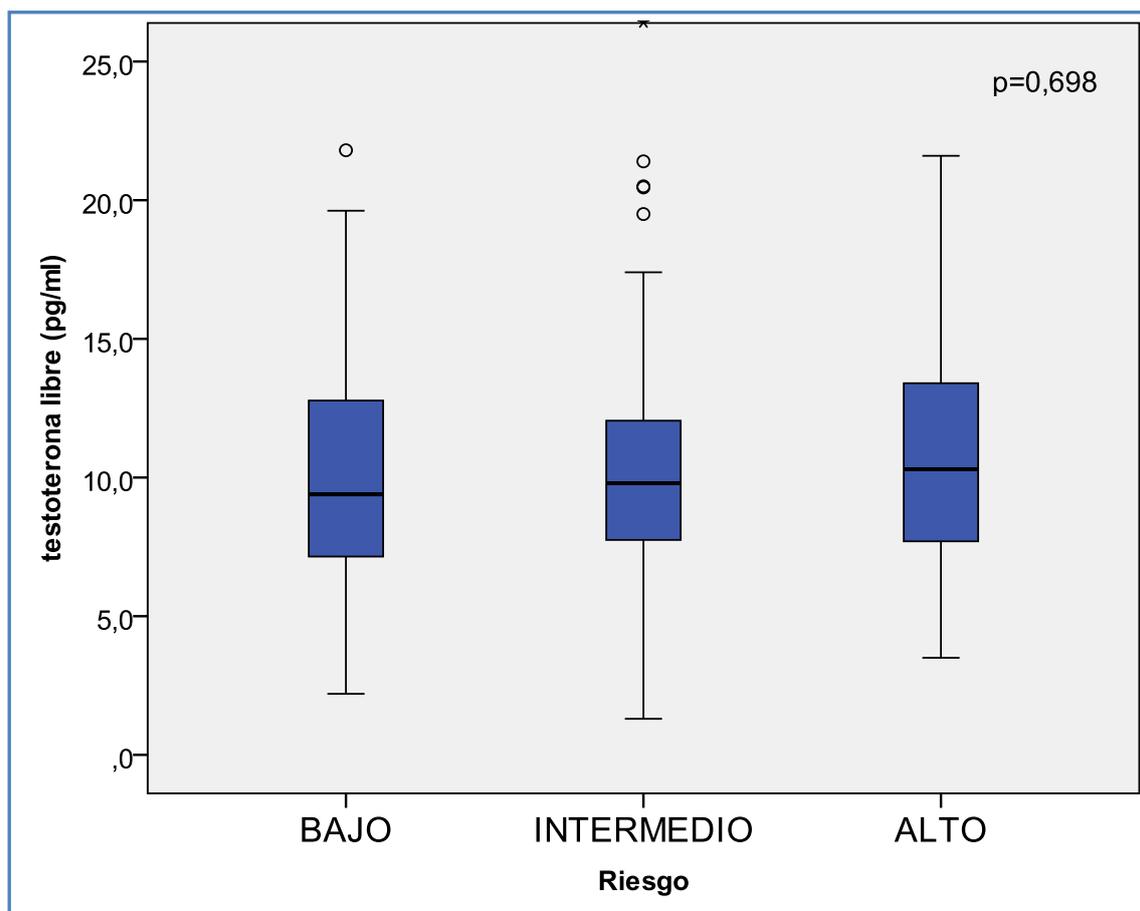
La relación entre las cifras de testosterona total y la agresividad tumoral se visualiza gráficamente mediante el diagrama de caja sin poder observar diferencias estadísticamente significativas ($p=0,255$) con respecto esta variable del estudio y el riesgo bajo, intermedio y alto (gráfico 4).

Gráfico 4: Relación entre los niveles séricos de testosterona total y la agresividad tumoral



Se realizó la valoración de las cifras séricas de testosterona libre en los tres grupos de riesgo tumoral mediante el diagrama de caja (gráfico 5), representando gráficamente la ausencia de relación entre los niveles séricos de testosterona libre y la agresividad tumoral ($p=0,698$).

Gráfico 5: Relación entre los niveles séricos de testosterona libre y la agresividad tumoral



Al analizar la variable edad expresada en años en los tres grupos que definían la agresividad tumoral se observó que la edad mediana en los pacientes de bajo riesgo era de 65 años y el rango estaba comprendido entre 53 y 79 años. En el grupo de riesgo intermedio la edad mediana era de 68 años y el rango variaba

entre los 48 y 83 años. En el grupo de alto riesgo la población estaba más envejecida siendo la edad mediana de 72 años y teniendo un rango que oscilaba entre 56 y 89 años. El análisis comparativo grupal mostraba diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes de alto y bajo riesgo ($p=0,005$).

En el grupo de bajo riesgo, la mediana del volumen prostático era de 41 cm^3 con un rango que variaba entre 15 y 130 cm^3 . En el grupo de pacientes de riesgo intermedio la mediana fue menor siendo de 35 cm^3 con un rango entre 11 y 136 cm^3 . En los pacientes de alto riesgo, la mediana del volumen prostático era de $37,7 \text{ cm}^3$ y el rango oscilaba de 10 a 78 cm^3 . No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas respecto al volumen prostático y los diferentes grupos de riesgo ($p=0,079$).

Se valoró la distribución de las cifras de PSA total en los tres grupos de riesgo. En los pacientes de bajo riesgo se observó una mediana del valor de PSA total de $6,1 \text{ ng/ml}$ y el rango oscilaba entre $1,6$ y $9,8 \text{ ng/ml}$. En el grupo de riesgo moderado, la mediana de PSA total era de $7,4 \text{ ng/ml}$ y el rango estaba comprendido entre $1,8$ y 18 ng/ml . Finalmente, el grupo de alto riesgo tenía cifras superiores de PSA total, siendo la mediana de $17,3 \text{ ng/ml}$ con un rango situado entre $2,7$ y 1724 ng/ml . Al realizar el análisis estadístico comparativo se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos ($p=0,005$).

Al analizar las cifras de PSA libre se objetivó que en el grupo de bajo riesgo la mediana fue de $1,0 \text{ ng/ml}$ y el rango estaba comprendido entre $0,3$ y $2,2 \text{ ng/ml}$. En los pacientes de riesgo intermedio la mediana fue la misma, siendo

de 1,0 ng/ml, y el rango estaba entre los valores 0,3 y 3,4 ng/ml. En el grupo de alto riesgo la mediana del PSA libre fue de 0,9 ng/ml y rango estaba situado entre 0,4 y 3,4 ng/ml. No se establecieron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de riesgo y la variable descrita ($p=0,902$).

Otra variable estudiada fue el porcentaje de PSA libre en los grupos de riesgo definidos según los criterios de D'Amico. En el grupo de bajo riesgo, la mediana del porcentaje de PSA libre fue del 16% y el rango estaba situado entre el 0,2 y 37%. En los pacientes del grupo de riesgo intermedio, la mediana de dicha variable era del 13% y el rango oscilaba entre 4 y 34%. Los pacientes que presentaban una agresividad tumoral alta tenían una mediana del porcentaje de PSA libre del 12% y un rango del 4 al 19%. Cuando se realizó el análisis comparativo grupal se establecieron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos ($p=0,008$).

Respecto a la densidad de PSA, en el grupo de bajo riesgo la mediana era de 0,15 ng/cm³ y el rango estaba entre 0,05 y 0,41 ng/cm³. En los pacientes que formaban parte del riesgo intermedio se obtuvo una mediana de 0,21 ng/cm³, igual que en los pacientes de bajo riesgo, y el rango estaba situado entre 0,04 y 1,48 ng/cm³. En los pacientes de alto riesgo, la mediana de la densidad de PSA era superior teniendo el valor de 0,43 ng/cm³ y el rango variaba entre 0,09 y 46,59 ng/cm³. Al realizar la comparativa entre los grupos se detectaron diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo de alto riesgo ($p=0,005$).

Valoramos las diferencias que se establecían respecto a las cifras séricas de testosterona total en cada uno de los grupos de agresividad tumoral. Los

pacientes que presentaron un riesgo bajo tenían una mediana de testosterona total de 433 ng/dl y el rango variaba entre 128 y 831 ng/dl. El grupo de riesgo intermedio presentó una mediana de testosterona total de 467 ng/dl y el rango oscilaba de 222 a 973 ng/dl. Mientras que en los pacientes pertenecientes al grupo de alto riesgo, la mediana de los valores de testosterona total fue superior, siendo de 468 ng/dl y el rango estaba comprendido entre 62 y 1167 ng/dl. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la testosterona total y la agresividad tumoral definida en función de los tres grupos de riesgo tumoral (bajo, intermedio y alto), siendo el valor $p=0,255$.

Se evaluaron las diferencias respecto a la testosterona libre sérica y la agresividad tumoral. La mediana de la testosterona libre en los pacientes de bajo riesgo fue de 9,4 pg/ml y el rango estaba situado entre 2,2 y 28,8 pg/ml. En el grupo de riesgo intermedio, la mediana de la testosterona libre era de 9,8 pg/ml y el rango oscilaba de 1,3 a 28,8 pg/ml. La mediana fue superior en los pacientes que pertenecían al grupo de alto riesgo con un valor de testosterona libre de 10,3 pg/ml y un rango que variaba entre 3,5 y 27,5 pg/ml. Se realizó el análisis comparativo entre los valores séricos de testosterona libre y la agresividad tumoral sin poder detectar diferencias estadísticamente significativas con un valor $p=0,698$ (tabla 6).

Tabla 6: Análisis de las variables relacionadas con la agresividad tumoral

Variables	R¹ bajo	R¹ intermedio	R¹ alto	Valor p
Edad, años	66,2±6,0 (53-79)	66,4±7,1 (48-83)	71±6,7(56-89)	0,005
Volumen, cm ³	46,1 ± 21,7(15-130)	40,8±22,2 (11-136)	39,2±16,4 (10-78)	0,079
PSA total, ng/ml	6,3±1,6(1,6-9,8)	8,4±3,3(1,8-18)	65,5±244,4 (2,7-1724)	0,005
PSA libre, ng/ml	1,1±0,5 (0,3-2,2)	1,1±0,6 (0,3-3,4)	1,1±0,6 (0,4-3,4)	0,902
% PSA libre	16±6,8 (0,2-37)	14±6,1 (4-34)	11,6±4,2 (4-19)	0,008
D ² PSA, ng/cm ³	0,16±0,08 (0,05-0,41)	0,26±0,19 (0,04-1,48)	1,66±6,13 (0,09-46,59)	0,005
T ³ total, ng/dl	453,5±146,4 (128-831)	486,3±135,8 (222-973)	527,3±224,6 (62-1167)	0,255
T ³ libre, pg/ml	10,8±5,7 (2,2-28,8)	10,6±4,6 (1,3-28,8)	11,2±4,8(3,5-27,5)	0,698

R¹: riesgo

D²: densidad

T³: testosterona

Se realizó el análisis de las variables predictoras respecto a la agresividad tumoral del cáncer de próstata comparando los pacientes de alto riesgo respecto a los grupos de riesgo menor (bajo-intermedio). Tras valorar las razones de riesgo, los intervalos de confianza del 95% y el valor p de las variables estudiadas, se observó que ninguna de las variables analizadas fueron predictoras de la agresividad tumoral del cáncer de próstata al comparar riesgo alto respecto a bajo-intermedio (tabla 7).

Tabla 7: Análisis multivariante de las variables relacionadas con la agresividad tumoral del cáncer de próstata (riesgo alto versus bajo-intermedio).

Variable	OR ¹ (CI 95%)	Valor p
Edad, años	1,064 (0,988-1,146)	0,102
Volumen, cm ³	0,998 (0,961-1,036)	0,910
PSA total, ng/ml	1,479 (0,975-2,243)	0,065
PSA libre, ng/ml	0,119 (0,006-2,459)	0,168
% PSA libre	1,085 (0,861-1,367)	0,490
D ² PSA, ng/cm ³	1,031 (0,015-72,014)	0,989
T ³ total, ng/dl	0,998 (0,995-1,002)	0,371
T ³ libre, pg/ml	1,049 (0,954-1,152)	0,322

OR¹: odds ratio

D²: densidad

T³: testosterona

Se realizó otro análisis en relación a la agresividad tumoral comparando el grupo de pacientes de riesgo bajo respecto al de riesgo alto-intermedio. Analizamos las razones de riesgos con el intervalo de confianza del 95% y el valor p (tabla 8). Se observó que únicamente el PSA total fue una variable predictora en relación a la agresividad tumoral (p=0,021).

Tabla 8: Análisis multivariante de las variables relacionadas con la agresividad tumoral del cáncer de próstata (riesgo bajo versus alto-intermedio).

Variable	OR ¹ (CI 95%)	Valor p
Edad, años	0,988 (0,933-1,047)	0,681
Volumen, cm ³	1,011 (0,979-1,044)	0,513
PSA total, ng/ml	0,621 (0,414-0,930)	0,021
PSA libre, ng/ml	3,675 (0,612-22,053)	0,155
% PSA libre	0,932 (0,819-1,060)	0,282
D ² PSA, ng/cm ³	0,078 (0,001-161,974)	0,512
T ³ total, ng/dl	0,998 (0,995-1,001)	0,143
T ³ libre, pg/ml	1,056 (0,974-1,145)	0,185

OR¹: odds ratio

D²: densidad

T³: testosterona

5. DISCUSIÓN

En 1941 Huggins y Hodges (65) relacionaron por primera vez los niveles elevados de testosterona sérica con mayor riesgo de cáncer de próstata. Desde entonces numerosos artículos han coincidido con esta afirmación como los de Karamanolakis et al. en 2006 (71) y Yano et al. en 2007 (67). En cambio, otras publicaciones como las realizadas por Mearini et al. en 2013 (77) y Morgentaler et al. en 2006 (73) asociaron mayor detección del tumor prostático con los niveles disminuidos de testosterona sérica.

En el año 2014 Porcaro et al. (78) y Salonia et al. (79) afirmaron la presencia de mayor agresividad tumoral con cifras elevadas de testosterona.

Respecto a la agresividad del cáncer de próstata y los valores disminuidos de testosterona total y libre se pueden consultar estudios desde el año 1993 hasta la actualidad.

Otros artículos demuestran que la testosterona sérica no tiene relación con la probabilidad de diagnosticar un cáncer de próstata ni con su agresividad. En este sentido Klap et al. publicaron en febrero de 2015 (114) una revisión de la literatura entre 1994 y 2014 con un total de 45 artículos que asociaban la testosterona con el cáncer de próstata. En 18 se relacionaron los niveles bajos de testosterona con la neoplasia, en 17 la relación fue a la inversa y en 10 no se encontró relación entre la hormona y el tumor prostático como en nuestro estudio. Más recientemente Regis et al. publicaron en mayo de 2015 (57) una revisión estructurada de los trabajos que relacionaban la testosterona total y libre con el riesgo de cáncer de próstata y su agresividad. De un total de 124 artículos analizados concluyeron afirmando que la evidencia no permite

recomendar la utilización de esta hormona de forma sistemática en el diagnóstico del tumor prostático ni en la evaluación de su agresividad.

A continuación se revisan las publicaciones más relevantes, sus características y resultados comparándolos con nuestro estudio.

5.1 Relación entre niveles séricos elevados de testosterona y riesgo de detección de cáncer de próstata

Ghanadian et al. publicaron en 1979 (66) la presencia de niveles elevados de testosterona en un grupo de 33 pacientes con cáncer de próstata respecto a otro de 42 pacientes sanos. El método de determinación de los niveles de testosterona fue diferente del actual, radioinmunoanálisis, y las unidades de medida utilizadas en nanomoles también.

En 1996 Gann et al. (18) interesados en el estudio de la relación entre testosterona y cáncer de próstata, teniendo en cuenta las publicaciones previas con variaciones en cuanto al tamaño muestral, la determinación hormonal después del diagnóstico del tumor y la falta de un grupo control, revisaron un total de 612 pacientes entre 1982 y 1992 siendo 222 diagnosticados de cáncer prostático con edades entre los 40 y 84 años. La testosterona fue determinada por RIA y en el análisis estadístico se utilizaron test no paramétricos, el coeficiente de correlación de Spearman y el modelo de regresión logística condicional. Los participantes en el estudio cumplieron un cuestionario por correo postal al inicio, a los 6 y 12 meses, y enviaron las muestras de sangre también por correo. Inicialmente, en el grupo control de 444 varones, sólo 390

fueron aceptados con envíos correctos de las muestras sanguíneas, y en el grupo con cáncer de próstata de 520 casos sólo 222 entraron en el estudio siendo rechazados 298 por problemas en la recepción de las muestras. El período de seguimiento fue de 10 años. Además de la testosterona total se determinaron la proteína transportadora de hormonas sexuales y el índice testosterona/SHBG. Para el estadiaje del tumor se utilizó el esquema de Whitmore-Jewett publicado por Zagars et al. en 1994 (69) con la clasificación en el estadio A (cáncer limitado a la próstata no detectable por tacto rectal), estadio B (tumor también limitado a la próstata, palpable en el tacto rectal y/o con PSA elevado), estadio C (afectación de cápsula prostática y/o afectación de vesículas seminales y/o presencia de obstrucción infravesical) y estadio D (diseminación en órganos a distancia). El estudio no encontró relación entre los niveles de testosterona y cáncer de próstata pero sí encontró un riesgo aumentado de cáncer prostático cuando los niveles del ratio TST/SHBG estaban elevados.

Comparando con nuestro estudio también tenemos un grupo control de pacientes sin cáncer de próstata, también utilizamos test no paramétricos para el análisis estadístico, pero los cuestionarios de recogida de datos se cumplimentaron en el hospital durante la consulta médica disminuyendo así la posibilidad de errores en la recogida de la información. Las extracciones sanguíneas se realizaron en el hospital y en la misma franja horaria, no siendo desestimado ningún paciente por problemas con la muestra de sangre. Por otro lado utilizamos el nomograma de Vienna a la hora de realizar la biopsia prostática con un número mínimo de 10 cilindros en lugar del esquema clásico

por sextantes. Respecto a la agresividad se utilizaron los criterios de D'Amico relacionando el estadio clínico, el grado de Gleason de la biopsia y los niveles séricos de PSA. La determinación de la testosterona total en nuestro estudio se realizó por quimioluminiscencia. A pesar de estas diferencias notables, nosotros tampoco detectamos relación entre los niveles séricos de testosterona y el cáncer próstata. En nuestro caso no se realizó la ratio TST/SHBG debido a que no se determinó la SHBG.

En el año 2000 un metaanálisis de Shaneyfelt et al. (19) analizó un total de 483 pacientes con cáncer de próstata de un total de 1112 varones procedentes de 3 estudios diferentes. Después de ajustar los niveles de testosterona total a los de otras hormonas como al factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1, a la edad y al índice de masa corporal, demostraron que los pacientes con niveles de la hormona en el cuartil superior tenían el doble de riesgo de tener un cáncer de próstata. Como podemos comprobar en este metaanálisis el número de casos con tumor prostático fue casi el doble que en nuestro estudio y como diferencias no se midieron los niveles del factor IGF-1.

Durante el mismo período de reclutamiento de pacientes de nuestro estudio, de 2005 a 2007, Purmand et al. (70) revisaron en un estudio multicéntrico iraní diferentes factores de riesgo relacionados con el cáncer de próstata. Fueron seleccionados 130 pacientes con cáncer de próstata incidental y 75 pacientes sin tumor. Se encontró una asociación pero no estadísticamente significativa entre historia familiar de cáncer de próstata y el riesgo de desarrollarlo. Por otro lado, la edad por encima de los 60 años se relacionó con un mayor riesgo de cáncer prostático así como tener 2 o más relaciones sexuales a la semana.

En las conclusiones, el aumento de una unidad de testosterona se relacionó con un aumento del riesgo de tumor prostático. Comparando estudios aquí el número de pacientes con cáncer era menor, alrededor de un 50% menos, y el 42% tenían un PSA mayor de 10 respecto a un 50% menor de 15. Por otro lado, nuestro estudio se realizó en un mismo centro hospitalario y con el mismo equipo de anatomopatólogos, disminuyendo así la variabilidad en la recogida de la información.

Karamanolakis et al. en 2006 (71) publicaron una serie multicéntrica de Grecia incluyendo 718 pacientes con PSA de 3 o superior, diagnosticando un 26% de tumores prostáticos con PSA entre 3 y 10, porcentaje que se elevó al 58% cuando el PSA fue superior a 10. Las biopsias se llevaron a cabo por sextantes en contraste con el nomograma de Viena de nuestro estudio. Se determinaron diferentes hormonas como dihidrotestosterona, testosterona total y libre, dihidroepiandrosterona, hormona luteinizante y factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1. Calcularon que el índice testosterona total/PSA se asociaba con mayor riesgo de detectar cáncer de próstata y por este motivo lo propusieron como ayuda en el diagnóstico tumoral especialmente cuando el valor del PSA se encontraba entre 3 y 10. Este trabajo publicó un porcentaje de detección del tumor prostático muy inferior al de nuestro estudio, 26% frente a 45,3%, teniendo en cuenta que el tamaño muestral era mayor. El índice testosterona total/PSA no fue calculado en nuestro estudio.

Un año más tarde Yano et al. (67) compararon en su estudio del 2007 los niveles de testosterona total pre-tratamiento, la edad, PSA total, porcentaje de PSA libre, densidad de PSA, tacto rectal y volumen prostático de un grupo de

207 pacientes con cáncer de próstata respecto a otro de 213 con HBP. Respecto a la media de los niveles de testosterona no encontraron diferencias pero sí observaron que en los pacientes con PSA<10 ngr/ml y cáncer de próstata los niveles de la hormona eran más elevados. En el análisis multivariante determinaron que los niveles de testosterona total eran un factor de riesgo independiente de biopsia positiva para tumor y que por el contrario los niveles de testosterona eran menores si el grado de Gleason era mayor o igual a 7. En nuestro estudio no se encontró relación ni con el riesgo del cáncer de próstata ni con su agresividad en el grupo con tumor respecto al grupo de biopsia negativa, pero Yano et al., comparando el grupo de cáncer de próstata con el de HBP, propusieron la idea de incorporar la testosterona total en el diagnóstico inicial del tumor prostático porque demostraron que niveles elevados aumentaban el diagnóstico pero por otro lado afirmaron que los tumores más agresivos tenían niveles más bajos de testosterona. Al igual que en nuestro estudio aquí también la tasa de detección de cáncer de próstata fue elevada, del 49%.

De un total de 3635 varones entre 70-88 años del estudio "Prostate, Lung and Colorectal Cancer" de 2012, Hyde et al. (72) analizaron 297 diagnosticados de adenocarcinoma de próstata y no encontraron relación con los niveles de testosterona total, pero sí detectaron un incremento del 9% del tumor prostático por cada aumento de una desviación estándar del nivel de testosterona libre calculada. Era un estudio con un tamaño muestral muy elevado pero el número de casos con cáncer de próstata fue similar al de nuestro estudio. Destacaba la edad avanzada de los pacientes en el momento

del diagnóstico respecto a nuestro estudio, no siendo estudiado como este factor podía influir en los resultados teniendo en cuenta la disminución de los niveles de testosterona asociada a la edad. Además, la T libre fue calculada y no determinada en suero por RIA.

5.2 Relación entre niveles séricos disminuidos de testosterona y riesgo de detección de cáncer de próstata

Estudios recientes del 2013 y 2012 de Mearini et al. (77) y García-Cruz et al. (76) respectivamente relacionaron los niveles bajos de testosterona con el riesgo de cáncer de próstata.

En el primer estudio determinaron la testosterona total, hormona luteinizante, hormona foliculoestimulante, prolactina, PSA total, porcentaje de PSA, densidad de PSA y volumen prostático de un total de 206 pacientes que fueron sometidos a biopsia prostática, observando un riesgo aumentado de ser diagnosticado de cáncer de próstata cuando los niveles de testosterona total eran inferiores a 240 ng/ml. El número de pacientes con cáncer de próstata fue 103 y por tanto considerablemente menor que en nuestro estudio, motivo por el que los resultados hubieran podido ser diferentes.

En el estudio de García-Cruz et al. de 2012 (76) durante un período de 29 meses entre 2007 y 2010 se registraron un total de 1000 biopsias prostáticas de forma prospectiva, el doble que en nuestro estudio. Los criterios de realización de la biopsia fueron los mismos. Además de las determinaciones del estudio anterior de Mearini et al. también calcularon la SHBG. Respecto a la

testosterona total no se hallaron diferencias, pero respecto a la T libre sí se observó que los niveles bajos se correlacionaban con mayor riesgo de cáncer de próstata. En este estudio el tamaño muestral era inicialmente más elevado, pero 443 fueron descartados por problemas en la recogida de las muestras de sangre. Del total de 557 pacientes aceptados para el estudio, el porcentaje de detección de cáncer de próstata en la biopsia prostática fue inferior al nuestro, 26,3% (145 pacientes). El 29,2% presentaron un PSA mayor a 10 respecto al 50% superior a 15 en nuestro estudio. En nuestro trabajo, con mayor número de pacientes diagnosticados de tumor prostático y PSA superior a 15 en el 50% del grupo con cáncer, no se encontraron diferencias.

Morgentaler et al. en 2006 (73) con la finalidad de evaluar el riesgo de cáncer de próstata en un grupo de pacientes antes de iniciar tratamiento sustitutivo con testosterona, determinó en 345 varones con hipogonadismo, tacto rectal con ausencia de nódulos palpables y PSA inferior o igual a 4 ng/ml la presencia de cáncer de próstata en un 15%. Los pacientes con niveles de testosterona total inferiores a 250 ng/dl y de testosterona libre menor a 1 pg/ml tuvieron mayor porcentaje de detección del tumor, 21% y 20% respectivamente, comparado con los subgrupos por encima de 250 ng/dl y de 1 pg/ml, 12% en ambos. Con estos resultados el autor concluyó que en aquellos pacientes con hipogonadismo y PSA dentro de la normalidad el riesgo de diagnosticar un cáncer de próstata aumentaba cuando los niveles de testosterona total y libre eran más bajos. Nuestro estudio variaba claramente en los niveles de PSA, con una mediana de 7,4 y un rango de 1,6-1724.

Un artículo turco con diseño similar al nuestro de Sofikerim et al. de 2007 (74) encontró que en 69 pacientes con biopsia positiva para tumor prostático de un total de 211 con sospecha inicial, que representaba un 32,7%, la detección del cáncer fue significativamente mayor cuando los valores de testosterona total estaban por debajo de 300 ng/dl y de la T libre menor a 9 pg/ml. El período de inclusión de pacientes fue muy corto respecto al nuestro, sólo de 7 meses respecto a 25 y el número de casos afectos de tumor también fue menor, 69 respecto a 216.

Sung Shin et al. en un estudio coreano publicado en 2010 (75) obtuvieron resultados similares al anterior. De una población de 568 varones se diagnosticó la neoplasia prostática en el 29,5%, 84 pacientes, durante un período de inclusión de 53 meses. Los niveles de testosterona fueron comparados en dos grupos según si la biopsia fue positiva para tumor o para HBP. El nivel de testosterona total utilizado para clasificar a los pacientes no fue de 300 ng/dl como en el estudio anterior, se fijó en 385 ng/dl. En los resultados se objetivó relación entre testosterona baja y el riesgo de desarrollar el tumor pero no con la agresividad. Es probable que con niveles de corte en 300 ng/dl los resultados no hubieran mostrado diferencias. En este sentido, en otro estudio también coreano de Koo et al. del mismo año 2010 (115), mantuvieron los niveles de corte de testosterona total en 300 ng/dl aunque con una muestra de sólo 36 pacientes y no encontraron diferencias respecto a riesgo ni agresividad.

5.3 Ausencia de relación entre niveles séricos de testosterona y riesgo de detección de cáncer de próstata

La Fundación Jiménez Díaz de Madrid en el año 1978, gracias a García de la Peña et al. (93), publicó la ausencia de relación entre los niveles de testosterona y el cáncer prostático en una muestra de 151 pacientes con tumor. El método de determinación de la hormona fue diferente del actual y excepto en los casos tratados con orquiectomía, 9 en total, en los que la testosterona se determinó en las 48 horas posteriores a la cirugía y habiendo recibido previamente tratamiento con estrógenos, en el resto fue difícil precisar cuándo se recogieron las muestras de sangre.

En Noruega Vatten et al. (94) analizaron en el año 1997 varones donantes de sangre durante el período 1973-1994. En el seguimiento 59 fueron diagnosticados de cáncer de próstata y comparándolos con un grupo de 180 sanos no encontraron relación de la testosterona ni la dihidrotestosterona con el riesgo del tumor. Resultó destacable que en donantes de sangre determinaran de forma habitual la testosterona, y por otro lado, que durante un período largo de 22 años sólo detectaran 59 neoplasias de próstata.

Con el objetivo de buscar relación entre diferentes hormonas y enfermedades asociadas al envejecimiento, en el estudio de Massachusetts publicado en 2001 por Mohr et al. (95) participaron 1576 varones con una incidencia de cáncer de próstata del 4%. Determinaron 70 hormonas y no encontraron relación de la neoplasia con las hormonas sexuales.

Estudios de 1995 y 2003 con un número reducido de pacientes ya evidenciaban también la falta de relación entre la testosterona y el cáncer prostático. En 1995 Vijayakumar et al. (116) hacía referencia a esta situación en un estudio realizado por radioterapeutas en Chicago con sólo 36 pacientes. Rivera et al. en 2003 (117) publicaban resultados similares en 38 pacientes con rango de edad de 50 a 80 años.

Publicado en 2004 por Stattin et al. (96) un estudio de 14 años de seguimiento con un total de 708 pacientes diagnosticados de tumor prostático provenientes de Finlandia, Noruega y Suecia, no consiguió demostrar en el análisis de regresión logística la hipótesis de que los niveles elevados de testosterona estimulaban el desarrollo y crecimiento del cáncer de próstata. Nuestro estudio no es multicéntrico y por ello tiene menor variabilidad en la recogida de la información y en la realización de las biopsias prostáticas contribuyendo así a una menor heterogeneidad de los datos.

En un estudio de salud multicéntrico americano con 51529 varones analizados de 1986 a 1998 se detectaron 460 tumores prostáticos y se compararon respecto a un grupo control con el mismo número de pacientes sanos. Platz et al. en 2005 (97) recopilaban los cuestionarios y las muestras de sangre enviadas por correo postal de los participantes. La edad media del diagnóstico fue de 70 con un rango de 47-84, siendo el tacto rectal patológico en un 28% y el PSA elevado en el 69%. El 10% presentaron afectación ganglionar o metastásica, siendo inicialmente de alto riesgo el 48%, teniendo en cuenta que en el grupo de alto riesgo se incluyó el Gleason 7. Se analizaron los niveles de dihidrotestosterona, testosterona total, T libre y estradiol, no encontrando

diferencias entre estas hormonas y el cáncer respecto al grupo control de sanos. Los resultados coincidían con nuestro estudio pero fueron diferentes el porcentaje de alto riesgo, 48% frente a 28,2%, probablemente por incluir el Gleason 7, y el método de recogida de la información que presentaba mayor variabilidad por ser por correo postal y proveniente de diferentes centros hospitalarios.

La ausencia de relación entre los niveles de testosterona total y libre con el diagnóstico de cáncer prostático y su agresividad fue publicada en 2007 por Wiren et al. (98) en un estudio retrospectivo multicéntrico del norte de Europa y Alemania de pacientes con tumor obtenidos de un registro iniciado en 1992. Se analizaron 392 casos con tumor frente a 392 sanos. La diversidad en la recogida de datos provenientes de diferentes hospitales, con diferentes patólogos, la antigüedad de los registros, las diferencias en la determinación de la testosterona, las variaciones respecto a número de cilindros de las biopsias y los criterios de agresividad utilizados difieren claramente con nuestro estudio.

Un estudio americano prospectivo de casos y controles publicado en 2008 por Weiss et al. (99) recopilaba pacientes diagnosticados de tumores de próstata, pulmón, colon, recto y ovario. El período de inclusión se inició en 1983 y finalizó en 1991, participando 10 hospitales. De los 727 pacientes afectados de cáncer de próstata se analizaron los niveles de testosterona total, T libre calculada, T biodisponible y SHBG no encontrando relación con el riesgo tumoral excepto en los casos de niveles elevados de SHBG que sí se asociaron a mayor riesgo de cáncer, pero debido a que la mayoría de pacientes eran de edad avanzada,

todos tenían por encima de 65 años, es probable que esta asociación estuviera influenciada por la edad.

En el año 2008 un metaanálisis de Roddam et al. (100) revisó un total de 18 publicaciones con 3886 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata y 6438 sin tumor. Esta revisión concluyó que al igual que en nuestro estudio no se encontró evidencia entre los niveles de testosterona y el riesgo y la agresividad del cáncer de próstata. Como inconveniente principal de estos estudios cabe destacar que fueron recopilados desde 1964 al año 2001 y por ese motivo el método de determinación de la testosterona utilizado en la mayoría de los estudios no fue el actual. Además, en 17 de los 18 trabajos no se pudo averiguar en qué momento se recogió la muestra de sangre. A pesar de que las conclusiones son equiparables a las nuestras, y con un tamaño muestral muy superior, hubo diferencias fundamentales como el uso de las técnicas de quimioluminiscencia para la detección de la testosterona introducido en 1995, o como la biopsia prostática según el nomograma de Vienna, o la clasificación de la agresividad tumoral según los criterios de D'Amico.

Dos años después, en 2010, Schulman et al. (49) en un estudio de revisión multicéntrico europeo con búsqueda en la base de datos Medline analizaron el comportamiento del cáncer de próstata y los niveles de testosterona, con el objetivo de evaluar el riesgo del tumor y su agresividad, y la eficacia de los tratamientos de deprivación androgénica continua e intermitente. Esta revisión concluyó al igual que en nuestro estudio la falta de evidencia para recomendar la determinación de testosterona en el diagnóstico o en la predicción de la

evolución, pero fue de gran utilidad en aquellos pacientes en terapia de privación androgénica.

Resultados similares a nuestro estudio se pueden consultar en una serie japonesa de 201 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata respecto a un grupo control de 402. Sawada et al. en 2010 (118) publicaron la falta de asociación del tumor con las hormonas sexuales masculinas.

En enero de 2015 se publicó un estudio de 228 pacientes divididos en 50 pacientes sanos, 116 con hiperplasia benigna de próstata y 62 diagnosticados de cáncer de próstata. Usoro et al. (101) examinaron los niveles de PSA, testosterona total y estradiol en los tres grupos y los comparó observando que los niveles de testosterona total no fueron diferentes en los grupos de tumor y de HBP respecto al grupo control. Tampoco hallaron asociación entre la hormona y el PSA en los pacientes tumorales. Comparando con nuestro estudio hubo resultados concordantes a pesar de que número de pacientes neoplásicos fue cuatro veces menor. Con el objetivo de haber realizado una comparación más exacta deberían de haberse sumado los pacientes sanos y los de HBP como en nuestro estudio, es decir, todos los de biopsia negativa.

Botelho et al. en 2012 (102) analizaron su serie del Hospital de Oporto. Un total de 1570 varones con sospecha de tumor fueron sometidos a biopsia prostática y se clasificaron según el resultado en cáncer de próstata, HBP, prostatitis, PIN de alto grado y biopsia sin alteraciones. El porcentaje de cáncer de próstata fue del 39.4%, sólo un 6% inferior a nuestro estudio, pero con un número total de pacientes con cáncer muy superior, 618 respecto a 216. La distribución de testosterona total y del índice testosterona total/PSA total alcanzó una

distribución homogénea en los cinco grupos de pacientes según el análisis multivariante. El resultado fue similar a nuestro estudio, teniendo en cuenta que se englobaron en un mismo grupo todos los pacientes sin tumor en la biopsia en lugar de clasificar los pacientes en varios grupos, y que el tamaño muestral de Botelho et al. fue superior.

5.4 Asociación entre niveles séricos elevados de testosterona y agresividad tumoral

Porcaro et al. en su publicación del 2014 (78) realizaron el seguimiento de 220 pacientes intervenidos de prostatectomía radical. El 12%, 26 varones, fueron diagnosticados de cáncer de próstata de alto riesgo según el dictamen anatomopatológico del espécimen quirúrgico. En el análisis multivariante evidenciaron mayor riesgo de tumores de alto riesgo con Gleason 8-10 cuando los niveles de testosterona total se encontraban por encima de 445 ng/dl. Comparando con nuestro estudio, el número de pacientes afectados de tumor fue prácticamente el mismo, 220 respecto a 216, pero los resultados hacían referencia al espécimen de la prostatectomía y no a los cilindros de la biopsia prostática.

En un estudio más amplio que el anterior con 605 pacientes también sometidos a cirugía radical, Salonia et al. en 2013 (79) determinaron a lo largo de 2 años un porcentaje de recidiva bioquímica del 5,6%, 34 pacientes, afirmando que en ellos la testosterona total prequirúrgica, el estradiol, SHBG y el grado de

Gleason eran factores predictores independientes de progresión. En nuestro estudio no se analizaron las variables post-cirugía.

5.5 Asociación entre niveles séricos disminuidos de testosterona y agresividad tumoral

Recientemente en junio de 2015 Park et al. (119) relacionaron los niveles bajos de testosterona por debajo de 300 ng/dl con el cáncer de próstata de alto grado, en un estudio de 681 pacientes sometidos a biopsia prostática de los cuales 143 (32%) fueron diagnosticados de tumor siendo 99 de alto riesgo, es decir, más del 69% eran de alto riesgo, valor muy por encima de nuestro estudio que fue del 28,2%. Si hubiéramos duplicado el número de pacientes de alto riesgo de nuestro estudio los resultados podrían haber sido similares.

También en 2015 se revisaron un total de 354 pacientes intervenidos de prostatectomía radical robótica durante el año 2010 al 2013 objetivándose que los niveles más bajos de testosterona libre calculada según la fórmula de Vermeulen y de testosterona biodisponible eran factores predictores independientes de encontrar un Gleason en el espécimen quirúrgico mayor o igual a 7 o de una sobregradación del Gleason respecto a la biopsia transrectal. Estos resultados reportados por Leon et al. (120) no fueron comparables con nuestro estudio porque se diseñó con pacientes diagnosticados de tumor desde el inicio y no con sospecha de cáncer de próstata a los que se les indicaba la práctica de biopsia prostática posteriormente. Además, utilizó el Gleason del espécimen quirúrgico y no el de la biopsia prostática. Cabe mencionar que

durante el período de recogida de datos de nuestro estudio de 2005 a 2007 la prostatectomía radical robótica no estaba disponible en nuestro medio hospitalario.

Respecto a pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en vigilancia activa, podemos revisar en la literatura una publicación del 2014 realizada por San Francisco et al. (121) que objetivaba un 35% de progresión de un total de 154. En este subgrupo de 54 varones en progresión se analizaron los niveles de testosterona libre respecto a los que no progresaban observándose que cuando los niveles de esta hormona eran inferiores a 0,45 pg/ml el número de pacientes que abandonaban la vigilancia activa era superior. El mismo autor en 2006 (122) ya correlacionó los niveles bajos de testosterona libre con el cáncer de próstata mal diferenciado, es decir, de peor pronóstico. Este estudio se llevó a cabo en un grupo de 333 pacientes intervenidos de prostatectomía radical retropúbica durante el período 1995-2001. En esta ocasión el valor de la T libre considerado bajo se estimó en 1,5 pg/ml o menor. En el primer trabajo el valor inferior del límite normal fijado para la testosterona libre fue 0,45 pg/ml. En el segundo los resultados hacían referencia al espécimen procedente de la prostatectomía.

Se pueden consultar publicaciones desde hace más de 25 años que evidenciaban alguna relación entre niveles disminuidos de testosterona y peor evolución del tumor prostático. Haaplainen et al. en 1988 (80) en un estudio finlandés recopiló 123 pacientes con un rango amplio de edad de 52-88 años y objetivó aunque sin diferencias estadísticamente significativas que aquellos pacientes con niveles de testosterona total inferiores a 20 nmol/l, equivalente a

600 ng/dl, tenían mayor enfermedad extracapsular prostática y desarrollaban mayor número de metástasis durante un período de seguimiento de 2 años. Límite muy superior al de 300 ng/dl utilizado en un amplio número de estudios. En una revisión de sólo 10 pacientes con tumor prostático metastásico Akumabor observó en 1993 (81) que la supervivencia era menor a los 12 meses de seguimiento cuando los niveles de testosterona eran inferiores a 500 ng/dl. Una serie más antigua de 1980 a 1994 publicada en 1997 por Ribeiro et al. (82) también evidenció que en un grupo de 144 pacientes con cáncer de próstata y diseminación ósea eran factores de peor evolución la edad inferior a 60 años y la T total por debajo de 10 nmol/l, equivalente a 300 ng/dl.

Posteriormente en el año 2000 Hoffman et al. (83) revisaron de forma retrospectiva un total de 117 pacientes con cáncer de próstata analizando la edad, PSA total, volumen prostático, porcentaje de tumor en la biopsia, estadio clínico y grado de Gleason. Definió niveles bajos de testosterona total por debajo de 300 ng/dl y de la T libre inferiores a 1,5 pg/ml. Este artículo concluyó afirmando que los pacientes tenían mayor porcentaje de tumor en la biopsia y/o Gleason igual o superior a 8 cuando los niveles de testosterona libre estaban por debajo de 1,5 pg/ml. Estos resultados diferían con los de nuestro estudio y podrían haber cambiado si el tamaño de la muestra hubiera sido similar al nuestro.

La teoría de que el cáncer de próstata podía inhibir la síntesis de testosterona fue afirmada por Schatzl et al. en el año 2001 (84) y por Zhang et al. en 2002 (123). En el primer estudio se analizaron 156 pacientes con edades comprendidas entre 57 y 74 años con sospecha de tumor prostático, con una

media de PSA de 29, muy superior al de 15 de nuestro trabajo. De ellos 52 presentaban niveles de testosterona inferiores a 300 ng/dl. Estos pacientes con hipogonadismo presentaron mayor puntuación del grado de Gleason respecto a los eugonádicos. Con estos resultados plantearon que existía una supresión del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal en los casos de mayor agresividad tumoral. En el trabajo del 2002 de Zhang et al. (123) se observó que los pacientes intervenidos quirúrgicamente presentaban niveles más elevados de testosterona total y libre. En un total de 79 varones diagnosticados de la neoplasia, resultado proveniente del espécimen de prostatectomía y no de la biopsia prostática, comprobaron que los de alto grado tenían valores más bajos de la hormona y que después de la cirugía experimentaban un ascenso estadísticamente significativo. En este sentido Teloken et al. en 2005 (85) también afirmaron en un grupo de 64 pacientes tratados con cirugía radical que los más agresivos tenían niveles disminuidos de testosterona total. Para evaluar los resultados estos autores estimaron el límite inferior de la T total en 270 ng/dl. En la evaluación de la agresividad se utilizó la clasificación TNM de 1997 y los márgenes quirúrgicos afectados.

En el 2003 se publicó en una serie de 879 pacientes con cáncer de próstata localizado intervenidos en diferentes hospitales que los niveles bajos de testosterona total se asociaban a mayor porcentaje de enfermedad extraprostática. Este estudio de Massengill et al. (124) no consiguió establecer relación con un aumento de recidiva bioquímica al igual que Isom-Batz et al. en su estudio publicado en 2005 (125). En este último la muestra recogida de 326 pacientes intervenidos de cirugía radical prostática se inició en 1990 y finalizó

en 2003, siendo el 10,1%, 33 varones, de alto riesgo con grado de Gleason 8-10. Cabe destacar que teniendo la mitad de neoplasias de alto riesgo consiguieron demostrar relación con niveles bajos de testosterona a diferencia de nuestro estudio en el que con el doble de casos no existía relación, aunque teniendo en cuenta que esta comparación se realizó entre Gleason del espécimen quirúrgico y de la biopsia prostática.

Con resultados similares al estudio de Schatzl et al. del 2001 (84), un trabajo japonés de Sekine et al. en 2007 (86) analizó una serie muy amplia de 2914 pacientes con cáncer de próstata, de los cuales el 36% fueron metastásicos, 1028 varones, y el 27% eran mal diferenciados, 781 neoplasias. La edad media fue 73 años con un rango de 41-97, siendo el 63% mayores de 70 años, 1954 tumores. El periodo de recogida de datos también fue extenso y se inició en 1982 con una duración de 20 años. En los primeros 10 años del estudio se utilizó un test de determinación de la testosterona diferente respecto a los 10 posteriores, siendo en la primera década el límite considerado bajo de T total 410 ng/dl y en la segunda 250 ng/dl. Se comprobó la existencia de niveles más bajos de testosterona en el grupo metastásico y en los de peor diferenciación histopatológica. A pesar de tener un tamaño muestral muy elevado este estudio tenía una serie de limitaciones importantes como la utilización de métodos diferentes respecto a la medición de testosterona. No se especificó el esquema empleado en la práctica de la biopsia prostática ni se utilizó el sistema TNM en el estadiaje. En muchos casos no se tuvo en cuenta la toma de la muestra de sangre en relación al ritmo circadiano de la hormona. Por otro lado, intervinieron diferentes patólogos procedentes de varios hospitales.

Yamamoto et al. en 2007 (88) publicaron que durante un seguimiento de 5 años en 272 varones operados de cáncer de próstata los pacientes con testosterona total menor a 300 ng/dl tenían mayor riesgo de progresión del PSA. Revisando el estudio definieron recidiva bioquímica como el aumento consecutivo en dos ocasiones de 0,2 ng/ml e incluyeron en el grupo de alto riesgo el Gleason 7. Fue un estudio en varones post-operados, no con sospecha de tumor.

A diferencia de los resultados de nuestro trabajo, Mearini et al. en 2008 (126) sí encontraron asociación del riesgo de cáncer de próstata y de su agresividad con los niveles bajos de testosterona, pero teniendo en cuenta que la definición de niveles disminuidos de la hormona se estableció por debajo de 240 ng/dl, que incluyeron el Gleason 7 en el grupo de alto riesgo y que disponían de sólo 27 pacientes de riesgo elevado en lugar de 61 como en nuestro estudio, y que este número hubiera sido menor excluyendo el Gleason 7.

La asociación del cáncer con la nutrición y los estados hormonales del organismo ha sido ampliamente estudiada. En este sentido Travis et al. en 2007 (87) confirmaron en un estudio europeo, multicéntrico y prospectivo que en 643 pacientes con tumor prostático se detectó mayor riesgo de cáncer de próstata y mayor agresividad con niveles bajos de testosterona libre.

Un estudio francés de 2011 publicado por Xylinas et al. (89) analizó los niveles previos al tratamiento de testosterona total inferiores a 300 ng/dl en 107 pacientes intervenidos de prostatectomía radical laparoscópica por tumor organoconfinado en un único centro hospitalario afirmando que los que presentaban peor estadiaje y mayor Gleason postquirúrgico fueron los que

estaban por debajo de esa cifra. Conclusiones similares de un trabajo chino podemos encontrar en 2012 reportado por Dai B et al. (90) que demostraba que valores inferiores a 240 ng/dl de testosterona total se relacionaban con mayor incidencia de Gleason 8-10 en un análisis longitudinal de 110 pacientes operados por enfermedad localizada. Ambos artículos diferían en el origen de las muestras respecto a nuestro estudio, de la cirugía frente a la biopsia prostática.

En un trabajo de 2012 de Alsharif et al. (91) se recopilaron 109 pacientes de etnia zulú de Sudáfrica afectados de la neoplasia prostática y se observaron cifras más elevadas de PSA, peor Gleason y mayor enfermedad extraglandular o metastásica con niveles de testosterona libre inferiores a 2'5 pg/ml.

El riesgo elevado de recidiva bioquímica en pacientes intervenidos por cáncer de próstata estaba aumentado cuando los niveles de testosterona total eran bajos según un trabajo del 2012 de Roder et al. (127). Analizando los datos es probable que esta asociación fuera debida a que la muestra de 227 pacientes comprendía edades jóvenes, rango de edad de 45-74, que era cuando el tumor podía ser más agresivo.

También son destacables tres estudios de 2012, 2008 y 2003, publicados por Kim et al. (128), Lackner et al. (129) y Raivio et al. (130) respectivamente. El primero no hacía referencia a la biopsia prostática y afirmaba en su serie de sólo 60 pacientes operados de prostatectomía radical la presencia de mayor enfermedad extraprostática y de recidiva bioquímica cuando la testosterona total era inferior a 300 ng/dl. En el segundo y tercer trabajos se comparaba un grupo con tumor respecto a otro de HBP. Lackner et al. (129) afirmaron en un

grupo de 126 varones que los valores de la hormona por debajo 300 ng/dl correspondían a mayor agresividad, considerando como alto riesgo el grado de Gleason 7. Raivio et al. (130) con 101 neoplasias prostáticas pero siendo pacientes jóvenes, rango de 50-79 respecto a 48-89 de nuestro estudio, defendía que el Gleason 8 o superior estaba más presente si la testosterona medida entre las 7.30 y 10 de la mañana se encontraba por debajo de 3,2 nmol/l, con rango de normalidad de 0,8-79 nmol/l, cifra que correspondería a tan sólo 94 ng/dl, muy por debajo del límite utilizado en la mayoría de estudios que está alrededor de 300 ng/dl. En relación a este comentario, Lane et al. (131) en su publicación de 2008 relacionaron el Gleason 8 o superior con el hipogonadismo utilizando el límite inferior de medición de la hormona en 220 ng/dl, muy distante de 94 ng/dl.

En el año 2012 una publicación de García-Cruz et al. (92) con un tamaño muestral menor y analizando variables muy similares a nuestro trabajo afirmó la relación de la testosterona total y el peor pronóstico del cáncer de próstata. Se analizaron 137 pacientes con el tumor durante el período 2007-2009 objetivando que la edad avanzada y los niveles bajos pre-tratamiento de testosterona total, calculados según las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Urología y la Asociación Europea de Urología, se asociaban a mayor agresividad tumoral. Se analizaron la edad, PSA total, porcentaje de PSA libre, densidad de PSA, proteína transportadora de hormonas sexuales, testosterona total, testosterona libre calculada según la fórmula de Vermeulen, número de biopsias previas, tacto rectal, grado de Gleason, porcentaje de tumor en la biopsia, bilateralidad del cáncer y riesgo de agresividad según

D'Amico. A diferencia de nuestro trabajo, los valores de testosterona libre fueron calculados y no determinados en suero. Por otro lado, en un grupo de 126 pacientes intervenidos de prostatectomía radical, Porcaro et al. (132) también en 2012 analizaron las mismas variables conjuntamente con estradiol, hormona luteinizante y hormona foliculoestimulante con resultados similares, concluyendo que los varones hipogonádicos tenían peor Gleason en la biopsia prostática.

Un año después dos nuevos estudios de Schnoeller et al. (133) y Mearini et al. (77) confirmaron la asociación de la hormona sexual y el cáncer de próstata. En el primero observaron en 137 operados por tumor prostático esta vinculación pero sólo con la testosterona libre, y en el segundo con la testosterona total en 103 biopsias positivas para la neoplasia.

5.6 Ausencia de asociación entre niveles séricos de testosterona y agresividad tumoral

En el artículo de Monda et al. elaborado en 1995 (103) se analizaron de forma prospectiva en 100 pacientes con adenocarcinoma prostático intervenidos quirúrgicamente los niveles pretratamiento de PSA total, testosterona total y libre, Gleason de la biopsia y del espécimen de la prostatectomía, volumen tumoral, volumen prostático y presencia de enfermedad extraglandular. Al igual que en nuestro estudio, los niveles de la hormona en su forma total o libre no mostraron asociación con el riesgo ni con presencia de mayor enfermedad extraprostática, tampoco con el grado de Gleason.

Cuatro años después en 1999 un trabajo finlandés multicéntrico de Mikkola et al. (104) demostró también la ausencia de relación de la hormona sexual masculina y el peor pronóstico del tumor prostático. El objetivo de este estudio fue comparar en 238 pacientes con el cáncer los niveles de testosterona total y libre, la edad, el índice de masa corporal, PSA total, proteína transportadora de hormonas sexuales, fosfatasa alcalina, hemoglobina, estradiol y el estado general de los pacientes del grupo de 128 con tumor localmente avanzando pT3-T4 respecto al grupo de 110 metastásico pT1-T4 M1. Únicamente el peor estado general del varón y la anemia antes de iniciar el tratamiento se relacionaron con valores más bajos de testosterona total y libre.

Estos datos fueron concordantes con el artículo noruego de Fodstad et al. (105) en 2002 al analizar 370 tumores prostáticos no metastásicos pT1-T3 M0 sin encontrar relación con estadio clínico, Gleason y PSA de los valores de testosterona, estradiol, proteína transportadora de hormonas sexuales, hormona luteinizante y hormona foliculoestimulante.

En la población coreana investigada por Hong et al. en 2008 (106), representada por 592 pacientes con sospecha de neoplasia prostática, se practicó la biopsia diagnosticando un 36% de tumores, 159 varones, sin observar como en nuestro trabajo vinculación entre la testosterona total y la agresividad tumoral según los criterios de D'Amico.

La falta de evidencia entre la agresividad del tumor en función del grado de Gleason del espécimen quirúrgico, no de la biopsia prostática como en nuestro estudio, la edad y el PSA fue el resultado del análisis que realizaron Sher et al.

en 2009 (107) en un grupo de 199 varones operados de prostatectomía radical con una media de PSA de 5,1 ng/dl y un tacto rectal patológico en el 33%.

La testosterona no se asoció con la incidencia del cáncer de próstata según el estudio de Daniels et al. del 2010 (108) realizado en 275 pacientes con el tumor, a pesar de tener una edad elevada con una media de 73 años. Todos eran metastásicos y no habían recibido tratamiento antiandrógeno en el momento de la determinación sanguínea. Tampoco pudieron demostrar relación con la agresividad.

En 2011 Salonia et al. (111) no objetivaron relación entre la testosterona total y el cáncer de próstata de alto riesgo con Gleason 7 o superior en un grupo de 156 pacientes. El porcentaje de diagnóstico del tumor resultó inferior al de nuestra serie, 23,8% (156 de 655 pacientes) respecto a 44,4% (95 de 216 de nuestro estudio) a pesar de contar con el triple de pacientes, y los resultados fueron concordantes con los nuestros.

Gershman et al. publicaron en el 2014 (112) su investigación de 963 pacientes con cáncer de próstata, analizando la mortalidad cáncer-específica, así como los niveles de testosterona total y libre, dihidrotestosterona, proteína transportadora de hormonas sexuales y estradiol, a lo largo de un período de 12 años. Respecto al TNM, edad y Gleason estas hormonas sexuales no se relacionaron con mayor mortalidad por cáncer prostático. Este artículo tenía un tamaño muestral elevado y un seguimiento prolongado, y coincidía al igual que nuestro estudio en la falta de asociación de la agresividad tumoral con la testosterona, utilizando también los criterios de D'Amico.

5.7 Valoraciones finales de la discusión

En la revisión estructurada de la literatura más relevante que analiza la asociación entre valores séricos de testosterona total y libre y cáncer de próstata así como su agresividad, observamos una gran heterogeneidad en cuanto al diseño de los estudios, la procedencia de los pacientes y la determinación de los valores de testosterona, situación que dificulta la comparación de resultados. Un amplio número de artículos como el nuestro se realizaron específicamente sobre cáncer de próstata, en cambio otros obtuvieron los datos en registros generales de salud, envejecimiento, nutrición y cáncer. Se detectó variabilidad respecto a la recogida de la información, algunas investigaciones recopilaron las cifras mediante cuestionarios y muestras sanguíneas enviadas por correo postal, también respecto al período de inclusión oscilando desde los 7 meses a los 22 años. Respecto al diseño de los estudios algunos fueron retrospectivos, otros prospectivos y varios fueron multicéntricos participando diferentes patólogos en el análisis de las muestras biopsiadas. El tamaño muestral de las diferentes publicaciones tuvo una gran variación entre 10 y 2914 pacientes. Por otro lado, el valor más utilizado para definir la testosterona total como disminuida fue 300 ng/dl, oscilando entre 94 y 600 ng/dl. La testosterona libre se consideró baja entre 0,45 y 2,5 pg/ml, siendo el valor más utilizado 1,5 pg/ml. Respecto a la realización de la biopsia prostática muchos estudios utilizaron la biopsia por sextantes en lugar de un mínimo de 10 cilindros.

5.8 Limitaciones del estudio

El diseño de nuestro estudio es retrospectivo y aunque la muestra es amplia, el hecho de no haber realizado el cálculo del tamaño muestral podría limitar la validez de los resultados. El porcentaje elevado de detección del cáncer de próstata que hemos encontrado en nuestra serie podría estar motivado porque la selección de participantes se realizó sobre una población referida con sospecha de cáncer de próstata. La distribución no normal de la mayoría de las variables analizadas motivó la utilización de pruebas no paramétricas, que tienen menor potencia estadística. A pesar de que todas las muestras de sangre se obtuvieron en ayunas y entre las 8-10 horas, la variabilidad del ritmo circadiano de la testosterona podría haber afectado a los valores determinados. Finalmente, la evaluación de la agresividad tumoral que se realizó en base a la clasificación de D'Amico podría no ser la variable más adecuada para su evaluación.

6. CONCLUSIONES

Después de haber analizado nuestros resultados y en base a los objetivos del estudio concluimos que:

1. Los niveles séricos de testosterona total y libre no se relacionan de forma estadísticamente significativa con el riesgo de detección del cáncer de próstata.
2. Los niveles séricos de testosterona total y libre no se relacionan de forma estadísticamente significativa con la agresividad tumoral del cáncer de próstata.
3. La determinación sérica de testosterona libre no se comporta como un factor de mayor riesgo en la detección del cáncer de próstata ni en su agresividad.

A modo de consecuencia práctica de las conclusiones de nuestro estudio, no creemos conveniente recomendar la determinación de la testosterona sérica total o libre en pacientes con riesgo de cáncer de próstata, basado en alteración del tacto rectal y/o elevación sérica del PSA.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Gil Vernet S. Patología urogenital. Tomo 2. Vol 1. Biología y patología de la próstata. Madrid: Editorial Paz Montalvo;1953:1-72
2. McNeal J.E. Regional morphology and pathology of the prostate. Am J Clin Pathol 1968;49:347-57
3. Oelke M., Höfner K., Jonas U., Laval K., Tunn U. Benign Prostatic Hyperplasia: Terminology and Assessment. Dtsch Arztebl 2007;104:2261-7
4. Algaba F., Trias I. Hipertrofia prostática benigna. Morfobiología de la próstata normal. Madrid: Editorial Luzán;2003:37-41
5. López-Sánchez C., Climent S., García-Martínez V. Tratado de Urología. Tomo 1. 2ª edición. Anatomía del aparato genitourinario. Madrid: Prous Science;2006:40-1
6. Partin A.W., Rodríguez R. Campbell Urología. Tomo 2. 8ª edición. Biología molecular, endocrinología y fisiología de la próstata y las vesículas seminales. Madrid: Editorial Panamericana;2005:1354-9
7. Roehrborn C.G., Mc Connell J.D. Campbell Urología. Tomo 2. 8ª edición. Etiología, fisiopatología, epidemiología y evolución natural de la

- hiperplasia benigna de próstata. Madrid: Editorial Panamericana; 2005:1417-28
8. Moreno B., Gómez L., Jiménez Cruz J.F. Tratado de Urología. Tomo 1. 2ª edición. Fisiología del aparato genital masculino. Madrid: Prous Science; 2006:110-6
 9. Lepor H., Lowe F.C. Campbell Urología. Tomo 2. 8ª edición. Evaluación y manejo no quirúrgico de la hiperplasia prostática benigna. Madrid: Editorial Panamericana;2005:1464-75
 10. Jonathan Epstein. Campbell Urología. Tomo 4. 8ª edición. Anatomía patológica de la neoplasia prostática. Madrid: Editorial Panamericana; 2005:3313-23
 11. Plaza L., Alfaro J., del Agua C. Tratado de Urología. Tomo 4. 2ª edición. Carcinoma de próstata. Madrid: Prous Science;2006:1955-63
 12. López G., Pollan M., Aragonés N., Pérez B., Lláer A., Pérez J. et al. Tendencia de la mortalidad en España. 1952-1996. Efecto de la edad, de la cohorte de nacimiento y del período de muerte. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid 2002. <http://cne.isciii.es/cancer/salud-cancer>

13. McNeal J.E., Redwine E.A., Freiha S., Stamey F.S. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol* 1988;12:879-906
14. Miller G.J., Cygan J.M. Morphology of prostate cancer: The effects of multifocality on histological grade, tumor volume and capsule penetration. *J Urol* 1994;152:1709-13
15. Mostofi F.K., Sesterhenn I.A., Davis C.J. A pathologist's view of prostatic carcinoma. *Cancer* 1993;71:906-32
16. Ballentine C., Partin A.W. Campbell Urología. Tomo 4, 8ª edición. Diagnóstico y estadificación del cáncer de próstata. Madrid: Editorial Panamericana;2005:3348-74
17. Steinberg G.D., Carter B.S., Beaty T.H., Childs B., Walsh P.C. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990;17:337-47
18. Gann P., Hennekens C.H., Ma J., Longcope C., Stampfer M.J. Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1118-26

19. Shaneyfelt T., Hussein R., Bublely G., Mantzoros C.S. Hormonal predictors of prostate cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:847-53
20. Chan J.M., Satampfer M.J., Giovannucci E., Gann P.H., Wilkinson P., Hennekens C.H. et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: A prospective study. *Science* 1998;279:563-6
21. Reiter R., deKernion J.B. Campbell Urología. Tomo 4. 8ª edición. Epidemiología, etiología y prevención del cáncer de próstata. Madrid: Editorial Panamericana;2005:3287-3306
22. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:359-86
23. Bray F., Ren J.S., Masuyer E., Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 2013;132:1133-45
24. De Angelis R., Sant M., Coleman M.P., Francisci S., Baili P., Pierannunzio D. et al. Cancer Survival in Europe 1999-2007 by country and results of EURO CARE-5 a population-based study. *Lancet Oncol* 2013; 2045:70566-

25. Granado de la Orden S., Saá C., Quintás A. Situación epidemiológica del cáncer de próstata en España. *Actas Urol Esp* 2006;30:574-82
26. Cózar J.M., Miñana B., Gómez-Veiga F., Rodríguez-Antolín A., Villavicencio H., Cantalapiedra A. et al. Registro nacional de cáncer de próstata 2010 en España. *Actas Urol Esp* 2013;37:12-9
27. Partin A.C., Yoo J., Carte H.B. The use of prostatic specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993;150:110-4
28. Catalona W.J., Smith D.S., Ratliff T.L., Dodds K.M., Coplen D.E., Yuan J.J. et al. Measurement of prostate specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991;324:1156-61
29. Partin A.W., Rodríguez R. *Campbell Urología*. Tomo 2. 8ª edición. Biología molecular, endocrinología y fisiología de la próstata y las vesículas seminales. Madrid: Editorial Panamericana;2005:1397-8
30. Stamey T.A., Yung N., Hay A.R., McNeal J.E., Freiha F.S., Redwine E. Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317:909-16

31. Placer J., Planas J., Celma A., Morote J. Current role of prostatic specific antigen (PSA) and its by-products in the diagnosis of prostate cancer. *Actas Urol Esp* 2015;68:210-28
32. Placer J., Morote J. Usefulness of prostatic specific antigen (PSA) for diagnosis and staging of patients with prostate cancer. *Arch Esp Urol* 2011;64:659-80
33. Morote J., Trilla E., Esquena S., Serrallach F., Abascal J.M., Id H'Mammed Y. et al. Value of percent free prostate-specific antigen for the prediction of pathological stage in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Biol Markers* 2002;17:239-43
34. Heidenreich A., Aus G., Bolla M., Joniau S., Mateev V.B., Schmid H.P. et al. EAU Guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2008;53:68-80
35. Ramírez Backhaus M., Trassierra M., Arlandis S., Delgado F., Boronat F., Jiménez Cruz J.F. Prostate biopsy strategies. A review of the literature. *Actas Urol Esp* 2007;31:1089-99
36. Nash P.A., Bruce J.E., Indudhara R., Shinoara K. Transrectal ultrasound guided prostatic nerve blockade eases systematic needle biopsy of the prostate. *J Urol* 1996;155:607-9

37. Soloway M., Obek C. Periprostatic local anesthesia before ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2000;163:172-3
38. Trilla E., Morote J. Cáncer de próstata: nuevas técnicas diagnósticas. Estado actual de la biopsia de próstata. *Arch Esp Urol* 2006;56:945-52
39. Djavan B., Remzi M., Schulman C.C., Marberger M., Zlotta A.R. Repeat prostate biopsy: who, how and where? a review. *Eur Urol* 2002;42:93-103
40. De Torres I. Factores pronósticos y predictivos del carcinoma de próstata en la biopsia prostática. *Actas Urol Esp* 2007;31:1025-44
41. Oesterling J.E., Brendler C.B., Epstein J.L., Kimball A.W., Walsh P.C. Correlation of clinical stage, serum prostatic acid phosphorase and preoperative Gleason grade with final pathologic stage in 275 patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1987;92:563-9
42. Chan T.Y., Partin A.W., Walsh P.P., Epstein J.L. Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. *Urology* 2001;56:823-7

43. Epstein J.L., Allsbrock W.C., Amin M.B. and the ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP). Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol 2005;29:1128-42
44. Sobin L.H., Gospodariwicz M., Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. International Union Against Cancer (IUCC). 7th edition. Wiley-Blackwell 2009;243-8
45. Ross P.L., Scardino P.T., Kattan M.W. A catalog of prostate cancer nomograms. J Urol 2001;165:1562-8
46. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B., Fondurulia J., Che M.H., Tomaszewski J.E. et al. The combination of preoperative prostate specific antigen and postoperative findings to predict prostate specific antigen outcome in clinically localized prostate cancer. J Urol 1998;160:2096-101
47. Audí L., Granada M.L. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Función androgénica en ambos sexos: biosíntesis, mecanismo de acción y ontogenia. VII Jornadas del Comité Científico 2009.

48. Partin A.W., Rodríguez R. Campbell Urología. Tomo 2. 8ª edición. Biología molecular, endocrinología y fisiología de la próstata y las vesículas seminales. Madrid: Editorial Panamericana;2005:1359-69
49. Schulman C.C., Irani J., Morote J., Schalken J.A., Montorsi F., Chiosta P.L. et al. Testosterone measurement in patients with prostate cancer. Eur Urol 2010;58:65-74
50. Neaves W.B., Johson L., Porter J.C., Parker C.R.Jr., Petty C.S. Leydig cells numbers, daily sperm production and serum gonadotropin levels in aging men. J Clin Endocrinol Metab 1984;55:756-63
51. Saez J.M. Leydig cells: endocrine, paracrine and autocrine regulation. Endocr Rev 1994;15:574-626
52. Habert R., Lejeune H., Saez J.M. Origin, differentiation and regulation of fetal and adult Leydig cells. Mol Cell Endocrinol 2001;179:47-74
53. Delysphere J.P., Haufman J.M., Vermeulen J.L., Vermeulen A. Influence of age on pulsatile luteinizing hormone release and responsiveness of the gonadotropins to sex hormone feedback in men. J Clin Endocrinol Metab 1987;64:68-73

54. Bremner W.J., Vitiello M.V., Prinz P.N. Loss of circadian rhythmicity in brood testosterone levels with aging in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:1278-81
55. Hammond G.L. Molecular properties of corticosteroid binding globulin and the sex-steroid binding proteins. *Endocr Rev* 1990;11:65-79
56. Petra P.H. The plasma sex steroid binding protein (SPB or SHBG). A critical review of recent developments on the structure, molecular biology and function. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991;40:735-53
57. Regis L., Planas J., Celma A., de Torres I.M., Ferrer R., Morote J. Behaviour of total and free serum testosterone as a predictor for the risk of prostate cancer and its aggressiveness. *Actas Urol Esp* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2015.03.004>
58. Rove K.O., Debruyne F.M., Djavan B., Gomella L.G., Koul H.K., Lucia M.S. et al. Testosterone measurement in patients with prostate cancer. *Urology* 2012,80:754-62
59. Elías Álvarez. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Hipofunción androgénica en el sexo masculino: adulto y anciano. VII Jornadas del Comité Científico 2009

60. Jeffrey B. Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology. Part IV. Chapter 107. 6th edition. Aging of the endocrine system and selected endocrine disorders. USA: Mc Graw-Hill Companies;2009:1284
61. Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J., Matsumoto A.M., Snyder P.J., Swerdloff R.S. et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndrome: and endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:1995-2010
62. Mauri M., Torregrosa M.E. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Técnicas de valoración de la función androgénica en el laboratorio. VII Jornadas del Comité Científico 2009
63. Ho C.K., Stoddart M., Walton M., Anderson R.A., Beckett G.J. Calculated free testosterone in men: comparison of four equations and with free androgen index. Ann Clin Biochem 2006;43:389-97
64. Vermeulen A. A critical evaluation of free testosterone in serum. J Clin Endocrinol 1999;84:3666-72
65. Huggins C., Hodges C.V. Studies on prostate cancer I: The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res 1941;1:293-7

66. Ghanadian R., Pua M., O'Donoghue P.N. Serum testosterone and dihydrotestosterone in carcinoma of the prostate. *Br J Cancer* 1979;39:696-9
67. Yano M., Imamoto T., Suzuki H., Fukasawa S., Kojima S., Komiya A. et al. The clinical potential of pretreatment serum testosterone level to improve the efficiency of prostate cancer screening. *Eur Urol* 2007;51:375-80
68. Khera M., Crawford D., Morales A., Salonia A., Morgentaler A. A new era of testosterone and prostate cancer: from physiology to clinical implications. *Eur Urol* 2014;65:115-23
69. Zagars G.K., Geara F.B., Pollack A., von Eschenbach A.C. The T classification of clinically localized prostate cancer. An appraisal based on disease outcome after radiation therapy. *Cancer* 1994;73:1904-12
70. Pourmand G., Salem S., Mehraei A., Lotfi M., Amirzargan M.A., Mazdak H. et al. The risk factors of prostate cancer: a multicentric case-control study in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2007;8:422-8
71. Karamanolakis D., Lambou T., Bogdanos J., Milathianakis C., Sourla A., Lembessis P. et al. Serum testosterone: A potentially adjunct screening test for the assessment of the risk of prostate cancer among men with

modestly elevated PSA values ($>$ or $=$ 3.0 or $<$ 10 ng/ml). *Anticancer Res* 2006;26:3159-66

72. Hyde Z., Flicker L., McCaul K.A., Almeida O.P., Hankey G.J., Chubb S.A. et al. Associations between testosterone levels and incident prostate, lung and colorectal cancer. A population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:1319-29
73. Morgentaler A., Rhoden E.L. Prevalence of prostatic cancer among hypogonadal men with prostate-specific antigen levels of 4,0 ng/ml or less. *Urology* 2006;68:1263-7
74. Sofikerim M., Eskicorapci S., Oruç O., Özen H. Hormonal predictors of prostate cancer. *Urol Int* 2007;79:13-8
75. Sun Shin B., Chang Hwang E., Min Im C., Kim S., Jung S., Won Kang T. et al. Is a decreased serum testosterone level a risk factor for prostate cancer? A cohort study of Korean men. *Korean J Urol* 2010;51:819-23
76. García-Cruz E., Huguet J., Piqueras M., Pérez M., Peri L., Izquierdo L. et al. Low testosterone bioavailability is related to prostate cancer diagnose in patients submitted to prostate biopsy. *World J Urol* 2012;30:361-5

77. 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;31:247-52
78. Porcaro A.B., Petrozziello A., Ghimenton C., Migliorini F., Sava T., Caruso B. Associations of pretreatment serum total testosterone measurements with pathology-detected Gleason score cancer. *Urol Int* 2014;93:269-78
79. Salonia A., Abdollah F., Capitanio V., Gallina A., Stuardi A., Zani G. et al. Preoperative sex steroids are significant predictors of early biochemical recurrence after radical prostatectomy. *World J Urol* 2013;31:275-80
80. Haaplainen R., Rannikko S., Alfthan O., Adlercreutz H. and the Finnprostate Group. Pretreatment plasma levels of testosterone and sex hormone binding globulin capacity in relation to clinical staging and survival in prostatic cancer patients. *Prostate* 1988;12:325-32
81. Akumabor P.N. Is pre-treatment testosterone a prognostic factor in prostate cancer? *Cent Afr J Med* 1993;39:170-2
82. Ribeiro M., Ruff P., Falkson G. Low serum testosterone and a younger age predict for a poor outcome in metastatic prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1997;20:605-8

83. Hoffman M.A., DeWolf W.C., Morgentaler A. Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer? J Urol 2000;163:824-7
84. Schatzl G., Madersbacher S., Thurridl T., Waldmüller J., Kramer G., Haitel A. et al. High-grade prostate cancer is associated with low serum testosterone levels. Prostate 2001;47:52-8
85. Teloken C., Da Ros C., Caraver F., Weber F.A., Cavalheiro A.P., Graziottin T.M. Low serum testosterone levels are associated with positive surgical margins in radical retropubic prostatectomy: hypogonadism represents bad prognosis in prostate cancer. J Urol 2005;174:2178-80
86. Sekine Y., Ito K., Yamamoto T., Nakazato H., Shibata Y., Hatori M. et al. Pretreatment total testosterone levels in patients with prostate cancer in the past two decades in Japan. Cancer Detect Prev 2007;31:149-53
87. Travis R.C., Key T.J., Allen N.E., Appleby P.N., Roddam A.W., Rinaldi S. et al. Serum androgens and prostate cancer among 643 cases and 643 controls in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Int J Cancer 2007;121:1331-8
88. Yamamoto S., Yonese J., Kawakami S., Ohkubo Y., Tatokoro M., Komai Y. Preoperative serum testosterone level as an independent predictor of

treatment failure following radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;52:696-701

89. Xylinas E., Ploussard G., Durand X., Fabre A., Salomon L., Allory Y. et al. Low pretreatment total testosterone (<3ng/ml) predicts extraprostatic disease in prostatectomy specimens from patients with preoperative localized prostate cancer. *BJU Int* 2011;107:1400-3
90. 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;110:667-72
91. Alsharef M.M., Kahie A., Conradie M., Goad E.A., Fourie T. Association between low serum free testosterone and adverse prognostic factors in men diagnosed with prostate cancer in KwaZulu-Natal. *S Afr J Surg* 2012;50:40-2
92. García-Cruz E., Piqueras M., Huguet J., Peri L., Izquierdo L., Musquera M. et al. Low testosterone levels are related to poor prognosis factors in men with prostate cancer prior to treatment. *BJU Int* 2012;110:541-6
93. García de la Peña E., Ramos F., Horcajada F., Cifuentes Delatte L., Vivanco F. Value of testosterone, FSH and LH on plasma in patients with

prostatic adenoma and carcinoma before and after different hormonal treatments. *Rev Clin Esp* 1978;148:19-23

94. Vatten L.J., Ursin G., Ross R.K., Stanczyk F.Z., Harvei S., Jellum E. Androgens in serum and the risk of prostate cancer: a nested case-control study from the Janus serum bank in Norway. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:967-9
95. Mohr B.A., Feldman H.A., Kalish L.A., Longcope C., McKinlay J.B. Are serum hormones associated with the risk of prostate cancer? Prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. *Urology* 2001;57:930-5
96. Stattin P., Lumme S., Tenkanen L., Alfthan H., Jellum E., Hallmans G. et al. High levels of circulating testosterone are not associated with increased prostate cancer risk: a pooled prospective study. *Int J Cancer* 2004;108:418-24
97. Platz E.A., Leitzmann M.F., Rifai N., Kantoff P.W., Chen Y.C., Stampfer M.J. et al. Sex steroid hormones and the androgen receptor gene CAG repeat and subsequent risk of prostate cancer in the prostate-specific antigen era. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1262-9

98. Wiren S., Stocks T., Rinaldi S., Hallmans G., Bergh A., Stenman U.H. et al. Androgens and prostate cancer risk: a prospective study. *Prostate* 2007;67:1230-7
99. Weiss J.M., Huang W.Y., Rinaldi S., Fears T.R., Chatterjee N., Hsing A.W. et al. Endogenous sex hormones and the risk of prostate cancer: a prospective study. *Int J Cancer* 2008;122:2345-50
100. Roddam A.W., Allen N.E., Appleby P., Key T.J. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:170-83
101. Usoro A.J., Obot A.S., Ekaidem I.S., Akaiso O.E., Udoh A.E., Akinloye O. Serum testosterone, 17-beta estradiol and PSA levels in subjects with prostate disorders. *Indian J Clin Biochem* 2015;30:59-65
102. Botelho F., Pina F., Figueiredo L., Cruz F., Lunet N. Does baseline total testosterone improve the yielding of prostate cancer screening? *Eur J Cancer* 2012;48:1657-63
103. Monda J.M., Myers R.P., Bostwick D.G., Oesterling J.E. The correlation between serum prostate-specific antigen and prostate cancer is not

- influenced by the serum testosterone concentration. *Urology* 1995;46:62-4
104. Mikkola A.K., Aro J.L., Rannikko S.A., Salo J.O. Pretreatment plasma testosterone and estradiol levels in patients with locally advanced or metastasized prostatic cancer. FINNPROSTATE Group. *Prostate* 1999;39:175-81
 105. Fodstad P., Bjoro T., Torlakovic G., Fossa S.D. No association of serum gonadal or pituitary hormones with prognostic parameters in stages T1 to T3 PN0M0 prostate cancer. *J Urol* 2002;168:1188-92
 106. Hong S.K., Han B.K., Jeong S.J., Moon K.H., Byun S.S., Lee S.E. Serum measurements of testosterone, insulin-like growth factor 1, and insulin-like growth factor binding protein-3 in the diagnosis of prostate cancer among Korean men. *Asian J Androl* 2008;10:207-13
 107. Sher D.J., Mantzoros C., Jacobus S., Regan M.M., Lee G.S., Oh W.K. Absence of relationship between steroid hormone levels and prostate cancer tumor grade. *Urology* 2009;73:356-61
 108. Daniels N.A., Nielson C.M., Hoffman A.R., Bauer D.C. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. Sex hormone and the risk of incidence prostate cancer. *Urology* 2010;76:1034-40

109. Morote J., Ramírez C., Gómez E., Planas J., Raventós C.X., de Torres I.M. et al. The relationship between total and free serum testosterone and the risk of prostate cancer and tumour aggressiveness. *BJU Int* 2009;104:386-9
110. Morote J., Planas J., Ramírez C., Gómez E., Raventós C.X., Placer J. et al. Evaluation of the serum testosterone to prostate-specific antigen ratio as a predictor of prostate cancer risk. *BJU Int* 2010;105:481-4
111. Salonia A., Gallina A., Briganti A., Stuardi N., Capitanio U., Abdollah F. et al. Circulating estradiol, but not testosterone, is a significant predictor of high-grade prostate cancer in patients undergoing radical prostatectomy. *Cancer* 2011;117:5029-38
112. Gershman B., Shui I.M., Stampfer M., Platz E.A., Gann P.H., Sesso H.L. et al. Prediagnostic circulating sex hormones are not associated with mortality for men with prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65:683-9
113. Ferrís-i-Tortajada J., García-i-Castell J., Berbel-Tornero O., Ortega-García J.A. Constitutional risk factors in prostate cancer. *Actas Urol Esp* 2011;35:282-8

114. Klap J., Schmid M., Loughlin K.R. The relationship between total testosterone levels and prostate cancer: a review of the continuing controversy. *J Urol* 2015;193:403-13
115. Koo J.M., Shim B.S. Significance of serum testosterone for Prostate-Specific-Antigen (PSA) elevation and prediction of prostate cancer in patients with PSA above 10 ng/ml. *Korean J Urol* 2010;51:831-5
116. Vijayakumar S., Quadri S.F., Dong L., Ignacio L., Khaturia I.N., Sutton H. et al. Results of a study to correlate serum prostate specific antigen and reproductive hormone levels in patients with localized prostate cancer. *J Natl Med Assoc* 1995;87:813-9
117. Rivera P., Tagle R., Mir S., González R. Relationship between serum testosterone levels and prostatic cancer. *Actas Urol Esp* 2003;27:788-92
118. Sawada N., Iwasaki M., Inoue M., Sasazuki S., Yamaji T., Shimazu Y. et al. Plasma testosterone and sex hormone-binding globulin concentrations and the risk of prostate cancer among Japanese men: a nested case-control study. *Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Cancer Sci* 2010;101:2652-7

119. Park J., Cho S.Y., Jeong S.H., Lee S.B., Son H., Jeong H. Low testosterone levels is an independent risk factor for high-grade prostate cancer detection at biopsy. *BJU Int* 2015;doi:10.1111/bju.13206
120. Leon P., Seisen T., Cussenot O., Drouin S.J., Cattarino S., Comp erat 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;33:384.e21-7
121. San Francisco I.F., Rojas P.A., DeWolf W.C., Morgentaler A. Low free testosterone levels predict disease reclassification in men with prostate cancer undergoing active surveillance. *BJU Int* 2014;114:229-35
122. San Francisco I.F., Regan M.M., DeWolf W.C., Orumi A.F. Low age adjusted free testosterone levels correlate with poorly differentiated prostate cancer. *J Urol* 2006,175:1341-5
123. Zhang P.L., Rosen S., Veeramachaneni R., Kao J., DeWolf W.C., Bubley G. Association between prostate cancer and serum testosterone levels. *Prostate* 2002;53:179-82
124. Massengill J.C., Sun L., Moul J.W., Wu H., McLeod D.G., Amling C. et al. Pretreatment total testosterone level predicts pathological stage in

patients with localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. J Urol 2003;169:1670-5

125. Isom-Batz G., Bianco F.J.Jr., Kattan M.W., Mulhall J.P., Lilja H., Eastham J.A. Testosterone as a predictor of pathological stage in clinically localized prostate cancer. J Urol 2005;173:1935-7
126. Mearini L., Constantini E., Zucchi A., Mearini E., Bini V., Cottini E. et al. Testosterone levels in benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. Urol Int 2008;80:134-140
127. Roder M.A., Christensen I.J., Berg K.D., Gruschy K., Brasso K., Iversen P. Serum testosterone level as a predictor of biochemical failure after radical prostatectomy for localized prostate cancer. BJU Int 2012;109:520-4
128. Kim H.J., Kim B.H., Park C.H., Kim C.I. Usefulness of preoperative serum testosterone as a predictor of extraprostatic extension and biochemical recurrence. Korean J Urol 2012;53:9-13
129. Lackner A.E., Maerk I., Koller A., Bieglmayer C., Marberger M., Kratzik C. et al. Serum inhibin-not a cause of low testosterone levels in hypogonadal prostate cancer? Urology 2008;72:1121-4

130. Raivio T., Santti H., Schatzl G., Gsur A., Haidinger G., Palvimo J.J. et al. Reduced circulating androgen bioactivity in patients with prostate cancer. *Prostate* 2003;55:194-8
131. Lane B.R., Stephenson A.J., Magi-Galluzzi C., Lakin M.M., Klein E.A. Low testosterone and risk of biochemical recurrence and poorly differentiated prostate cancer at radical prostatectomy. *Urology* 2008;72:1240-5
132. Porcaro A.B., Petrozziello A., Ghimenton C., Migliorini F., Sava T., Caruso B. et al. Along the pituitary-testis-prostate axis, serum total testosterone is a significant preoperative variable independently contributing to separating the prostate cancer population into prostatectomy Gleason score groups. *Anticancer Res* 2012;32:5015-22
133. Schnoeller T., Jentzmik F., Rinnab L., Cronauer M.V., Damjanoski I., Zengerling F. et al. Circulating free testosterone is an independent predictor of advanced disease in patients with clinically localized prostate cancer. *World J Urol* 2013;31:253-9

ANEXO I

ANEXO II

Evaluation of the serum testosterone to prostate-specific antigen ratio as a predictor of prostate cancer risk

Juan Morote, Jacques Planas, Cristobal Ramirez, Esther Gómez, Carles X. Raventós, José Placer, Roberto Catalán* and Inés M. de Torres[†]

Departments of Urology, *Biochemistry and [†]Pathology, Vall d'Hebron Hospital, Autònoma University of Barcelona, Spain

Accepted for publication 15 May 2009

Study Type – Diagnostic (exploratory cohort)
Level of Evidence 2b

OBJECTIVE

To analyse the ratio of serum testosterone (sT) to prostate-specific antigen (PSA) as a predictor of prostate cancer risk, as low levels of sT have been related to a greater risk of prostate cancer, and its ratio with serum PSA level was recently proposed as a new tool to increase the specificity of PSA.

PATIENTS AND METHODS

In all, 439 consecutive men with a normal digital rectal examination and a serum PSA level of 4.1–20 ng/mL had a transrectal

ultrasonography-guided biopsy using a 10-core scheme, with an additional 1–8 cores according to prostate volume and patient age. The sT level was determined before the procedure using a chemiluminescent assay, and the ratio of sT to PSA (sT/PSA) was calculated after transforming sT measurements from ng/dL to ng/mL. The percentage free PSA (%fPSA) and PSA density were also included in this analysis.

RESULTS

The overall cancer detection rate was 42.1%. The median sT level was 469 ng/dL in men with cancer and 499 ng/dL in those without ($P = 0.521$). The median sT/PSA was 0.68 and 0.74, respectively ($P = 0.215$). However, the median %fPSA was 14 in men with cancer

and 17 in men without ($P < 0.001$) and the median PSA density was 0.22 and 0.16, respectively ($P < 0.001$). The multivariate analysis confirmed the independent predictive value only for %fPSA (odds ratio 0.94, 95% confidence interval 0.91–0.98) and PSA density (5.8, 3.42–19.8).

CONCLUSION

These results do not support the use of sT/PSA for predicting the risk of prostate cancer and to increase the specificity of PSA.

KEYWORDS

prostate cancer, serum testosterone, PSA, ratio, prediction

INTRODUCTION

Prostate cancer is the second most common cancer in men worldwide [1], and established risk factors for prostate cancer are age, race and a family history of the disease [2]. Prostate cancer is normally suspected by an increase in the serum PSA level, and the diagnosis is made after histological confirmation through a systematic biopsy of the prostate gland. The main inconvenience of serum PSA is its lack of specificity and for this reason other tools, e.g. the percentage free PSA (%fPSA) or the PSA density have been proposed to avoid unnecessary biopsies [3,4].

During the last few years some studies reported an association of low serum

testosterone (sT) levels with an increase in the risk of prostate cancer, more aggressive tumours and worse survival [5–13]. Karamanolakis *et al.* [14] recently proposed the use of the ratio of sT to PSA (sT/PSA) to assess the risk of prostate cancer, and Rhoden *et al.* [15] confirmed its usefulness in hypogonadal men with low levels of serum PSA.

The main objective of the present study was to analyse the relationship between sT/PSA and the risk of prostate cancer, and to analyse its possible usefulness as a predictor of prostate cancer in a consecutive cohort of men with a normal DRE and a serum PSA level of 4.1–20 ng/mL.

PATIENTS AND METHODS

This study was part of a broader project, the main purpose of which is to analyse risk factors for prostate cancer. The project has the approval of the institutional ethical and research committee, and informed consent was obtained from every participant. A group of 439 men consecutively undergoing TRUS-guided biopsy because of a high serum PSA level (4.1–20 ng/mL) were included. In 339 men (77.2%) it was the first biopsy, while in 100s (22.8%) it was a repeat procedure; the characteristics of the patients are shown in Table 1.

Biopsies were taken using an end-fire ultrasound transducer (Falcon 2101, B-K

TABLE 1 The characteristics of the 439 patients

Variable	Mean (SD, range) or n (%)
Age, years	66.4 (5.4, 48–75)
Serum PSA, ng/mL	8.1 (3.4, 4.1–19.8)
4.1–10	337 (76.8)
10.1–20	102 (23.2)
sT, ng/dL	495 (171, 117–1440)
<300	44 (10)
≥300	395 (90)
Prostate volume, mL	49.0 (23.9, 10–159)
First biopsies	339 (77.2)
Repeat biopsies	100 (22.8)
Cores on biopsy	11.8 (2.3, 10–18)
Prostate cancers	185 (42.1)

Medical Inc., Denmark) and an automatic 18-G needle. The minimum number of cores taken in every man was 10 and additional cores (1–8) were taken according to the Vienna nomogram [16]. In repeated procedures two of the additional cores were taken from the transition zone.

The sT level was determined using a solid-phase, competitive chemiluminescent enzyme immunoassay, using the Immulite 2500 automated analyser device (DPC Inc., Los Angeles, CA, USA). Blood samples were obtained between 08:00 and 10:00 hours and immediately processed. Men were considered hypogonadal when the sT level was < 300 ng/dL [15]. sT/PSA was calculated after transforming sT levels to ng/mL, the units in which PSA is normally expressed.

Age, serum PSA level, sT, %fPSA, PSA density and sT/PSA were included as possible predictors of the risk of prostate cancer. The mean, SD and range were used to define and characterize quantitative variables, and percentages to characterize qualitative variables. The chi-square test and Fisher's exact test were used to compare qualitative variables and the nonparametric Mann-Whitney *U*-test to compare quantitative variables between the groups. A binary logistic regression with the forward stepwise method was used for the multivariate analysis.

RESULTS

The overall prostate cancer detection rate was 42.1% (185/439); according to the serum PSA levels, the cancer detection rate was 41.5%

TABLE 2 Univariate analysis of prostate cancer risk predictors

Mean (SD, range) variable	Without cancer	With cancer	<i>P</i>
Age, years	66.3 (5.5, 49–75)	66.4 (5.0, 50–75)	0.715
PSA, ng/mL	7.9 (3.2, 4.1–19.8)	8.3 (3.5, 4.1–19.3)	0.342
sT, ng/dL	499 (173, 117–1440)	469 (145, 134–837)	0.521
%fPSA	17.6 (6.9, 0.2–51)	14.4 (6.2, 0.2–37)	0.001
PSA density	0.16 (0.08, 0.04–0.51)	0.22 (0.15, 0.05–0.78)	0.001
sT/PSA	0.74 (0.37, 0.17–1.84)	0.68 (0.30, 0.09–1.77)	0.215
if sT <300 ng/dL	0.35 (0.13, 0.19–0.66)	0.37 (0.37, 0.19–0.56)	0.502
if sT ≥300 ng/dL	0.75 (0.38, 0.17–1.84)	0.70 (0.31, 0.09–1.77)	0.421

(140/337) when the PSA level was 4.1–10 ng/mL, and 44.1% (45/102) if it was 10.1–20 ng/mL ($P > 0.05$). The cancer detection rate was 48.7% (165/339) in patients having a first biopsy, and 20% (20/100) in the subset having a repeated procedure ($P < 0.001$). Finally, the rate of cancer detection in hypogonadal men was 40.9% (18/44) and was 42.3% in eugonadal patients (167/395; $P = 0.722$).

The univariate analysis of predictor variables for prostate cancer risk showed that sT levels and sT/PSA were unrelated to the biopsy result. However, the known predictors of prostate cancer, %fPSA and PSA density, were significantly related to the detection of prostate cancer in the biopsy. The sT/PSA was significantly lower in hypogonadal men ($P < 0.003$), but it was statistically similar in men with and without cancer, even in eugonadal men ($P = 0.421$), and in those with hypogonadism ($P = 0.502$; Table 2).

The multivariate analysis also confirmed that %fPSA (odds ratio 0.94, 95% CI 0.91–0.98) and PSA density (5.8, 3.42–19.8) were the only independent predictors of prostate cancer risk (Table 3).

The sT levels were similar in patients with and without cancer, even in patients with a serum PSA level of 4.1–10 or 10.1–20 ng/mL. The median levels of sT were 460 and 449 ng/dL, respectively, when serum PSA levels were 4.1–10 ng/mL ($P = 0.231$), and 499 and 512 ng/dL, respectively, when the serum PSA level was 10.1–20 ng/mL ($P = 0.258$). In the subset of patients with a serum PSA level of 4.1–10 ng/mL, the median sT/PSA was 0.70 in patients without cancer detected in the biopsy, and 0.69 in those with cancer ($P = 0.163$). In the subset of patients with a serum PSA level of 10.1–20 ng/mL, there was

TABLE 3 Multivariate analysis of prostate cancer risk predictors

Variable	Exp B (95% CI)	<i>P</i>
Age	1.020 (0.979–1.062)	0.344
PSA level	0.825 (0.669–1.018)	0.073
sT	0.999 (0.996–1.004)	0.990
PSA density	9.856 (3.927–21.62)	0.001
%fPSA	0.944 (0.909–0.981)	0.003
sT/PSA	0.530 (0.061–4.594)	0.563

no significant difference in the sT/PSA in those with and without cancer, with median values of sT/PSA of 0.40 and 0.41, respectively ($P = 0.367$).

DISCUSSION

The present study suggests that the sT/PSA should not be considered a predictor of the risk of prostate cancer. We failed to confirm that it is a useful tool to increase the specificity of PSA, in eugonadal or hypogonadal men. Similarly, according to the qualitative distribution of serum PSA level, sT/PSA was statistically equal in men with and without prostate cancer, even in the 'grey zone' of PSA levels of 4.1–10 ng/mL, and the higher zone of 10.1–20 ng/mL. By contrast, we confirmed in this series that the classical variables %fPSA and PSA density were predictors of prostate cancer risk. There was no relationship between sT and the risk of prostate cancer. Indeed, the rate of prostate cancer detection was similar in hypogonadal and eugonadal men. Secondarily, the 10-core biopsy scheme with additional cores according to the modified Vienna nomogram was very efficient in detecting prostate cancer [16]. The high detection rate of cancer in the present study could be attributed to the

modification of the biopsy scheme by increasing the minimum number of cores from eight to 10, and perhaps to the advanced age of the men included.

The usefulness of sT/PSA as a predictor of prostate cancer risk was recently suggested by Karamanolakis *et al.* [14]. These authors analysed a group of 97 patients with a serum PSA level of 3–10 ng/mL who had a sextant TRUS-guided biopsy, in which 29 prostate cancers were detected. There was a significant lower sT level in patients with prostate cancer than in those without cancer detected in the biopsy, and significantly higher sT/PSA. Using 0.95 as the threshold level for sT/PSA, the sensitivity was 96.5% and the specificity 81% for the diagnosis of prostate cancer. The authors of that study concluded that measuring sT could become an adjunctive test, validating further the PSA-weighted risk for prostate cancer within the 'grey' diagnostic area. We failed to reproduce these results in the present study, even in the subset of men with PSA levels of 4.1–10 ng/mL. More recently, Rhoden *et al.* [15] analysed the usefulness of sT/PSA in 184 consecutive men with symptomatic hypogonadism and a PSA level of ≤ 4.0 ng/mL who had a sextant biopsy before starting testosterone therapy. Prostate cancer was detected in 30 patients and sT levels were similar in those with and without prostate cancer. However, sT/PSA was inversely related to prostate cancer risk (odds ratio 0.49, 95% CI 0.33–0.74) and it remained strongly associated with prostate cancer risk on a multivariate analysis. A receiver operating characteristic curve for sT/PSA suggested that a value of < 1.8 was diagnostic for prostate cancer, while values below this threshold were associated with an odds ratio of 3.17 (95% CI 1.17–8.59) for prostate cancer. These authors concluded that a low sT/PSA is an independent predictor of prostate cancer in hypogonadal men with a PSA level of ≤ 4.0 ng/mL, and that an sT/PSA of < 1.8 was associated with a more than three-fold risk of prostate cancer. Again the present data do not support these findings, but importantly, the present hypogonadal men were not symptomatic and their PSA level was > 4 ng/mL. Both previous studies were criticised because sextant biopsies were used and possibly a significant number of prostate cancers were missed [15]. Certainly, the cancer detection rate in the series of Karamanolakis *et al.* was 31.5% and that in the series of Rhoden *et al.* was 16.5%. The present series cannot be compared with the

previous studies because the PSA and sT levels had a different distribution. Another criticism of the previous studies was that classical tools like %fPSA were not compared with sT/PSA [15].

In the present study we analysed %fPSA and the PSA density, and confirmed the relationship with prostate cancer and their predictive value for prostate cancer risk. However, we failed to detect any relationship of sT/PSA with prostate cancer risk. We also failed to detect any relationship with sT level, as reported by Rhoden *et al.* [15]. A recent meta-analysis by the Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group included data on serum concentrations of sex hormones from 18 prospective studies, including 3886 men with incident prostate cancer and 6438 control subjects [17]. In this collaborative analysis of worldwide data on endogenous hormones and prostate cancer risk, levels of sT were not associated with the risk of prostate cancer. We recently found no relationship between sT levels, prostate cancer risk and tumour aggressiveness [18].

In conclusion, the present study does not support the use of sT/PSA as a predictor of prostate cancer risk in clinical practice. Secondarily, we also failed to detect any utility for this ratio in hypogonadal men with PSA level of > 4 mg/mL.

CONFLICT OF INTEREST

None declared.

REFERENCES

- 1 Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *GLOBOCAN 2002. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*, Version 2.0. Lyon, France: IARC Press, 2004
- 2 Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D *et al.* Human prostate cancer risk factors. *Cancer* 2004; **101**: 2371–490
- 3 Morote J, Raventós CX, Lorente JÁ *et al.* Comparison of percent free psa and psa density as methods to enhance psa specificity in early prostate cancer detection in men with normal rectal examination and PSA between 4.1 and 10 ng/ml. *J Urol* 1997; **158**: 502–4
- 4 Morote J, Trilla E, Esquena S *et al.* The percentage of free prostatic-specific antigen is also useful in men with normal digital rectal examination and serum

- 5 Ribeiro M, Ruff P, Falkson G. Low serum testosterone and a younger age predict for a poor outcome in metastatic prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1997; **20**: 605–8
- 6 Hoffman M, DeWolf WC, Morgentaler A. Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer? *J Urol* 2000; **163**: 824–7
- 7 Schatzl G, Madersbacher S, Thurnid T *et al.* High-grade prostate cancer is associated with low serum testosterone levels. *Prostate* 2001; **47**: 52–8
- 8 Massengill JC, Sun L, Moul JW *et al.* Pretreatment total testosterone level predicts pathological stage in patients with localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* 2003; **169**: 1670–5
- 9 Teloken C, Da Ros CT, Caraver F *et al.* Low serum testosterone levels are associated with positive surgical margins in radical retropubic prostatectomy: hypogonadism represents bad prognosis in prostate cancer. *J Urol* 2005; **174**: 2178–80
- 10 San Francisco IF, Regan MM, Dewolf WC, Olumi AF. Low age adjusted free testosterone levels correlate with poorly differentiated prostate cancer. *J Urol* 2006; **175**: 1341–6
- 11 Morgentaler A. Testosterone and prostate cancer: an historical perspective on a modern myth. *Eur Urol* 2006; **50**: 935–9
- 12 Tubaro A. Testosterone and prostate cancer. *Eur Urol* 2007; **51**: 293–5
- 13 Yano M, Imamoto T, Suzuki H *et al.* The clinical potential of pretreatment serum testosterone level to improve the efficiency of prostate cancer screening. *Eur Urol* 2007; **51**: 375–80
- 14 Karamanolakis D, Lambou T, Bogdanos J *et al.* Serum testosterone. A potentially adjunct screening test for the assessment of the risk of prostate cancer among men with modestly elevated PSA values (greater than or 3.0 and less than 10.0 ng/ml). *Anticancer Res* 2006; **26**: 3159–66
- 15 Rhoden EL, Riedner CH, Morgentaler A. The ratio of serum testosterone-to-prostate specific antigen predicts prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol* 2008; **179**: 1741–5
- 16 Remzi M, Fong YK, Dobrovits M *et al.* The Vienna nomogram: validation of a novel biopsy strategy defining the optimal

number of cores based on patient age and total prostate, *J. Urol* 2005; **174**: 1256–61

17 Roddam AW, Allen NE, Appleby P, the Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group.

Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18

prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008; **100**: 170–83

18 Morote J, Ramirez C, Gómez E et al. The relationship between total and free serum testosterone and the risk of prostate cancer and tumour aggressiveness. *BJU Int* 2009; **104**: 486–9

Correspondence: Juan Morote, Department of Urology, Vall d'Hebron Hospital, Po Vall d'Hebron, 119–129, 08035 Barcelona, Spain. e-mail: jmorote@vhebron.net

Abbreviations: sT, serum testosterone; %fPSA, percentage free PSA.

The relationship between total and free serum testosterone and the risk of prostate cancer and tumour aggressiveness

Juan Morote, Cristobal Ramirez, Esther Gómez, Jacques Planas, Carles X. Raventós, Inés M. de Torres and Roberto Catalán

Translational Prostate Cancer Research Program, Vall d'Hebron Hospital, Autònoma University, Medical School, Barcelona, Spain

Accepted for publication 14 November 2008

Study Type – Prognosis (retrospective cohort study)
Level of Evidence 2b

OBJECTIVE

To analyse the relationship between the levels of total and free serum testosterone and the risk of prostate cancer and tumour aggressiveness.

PATIENTS AND METHODS

Total and free serum testosterone were determined in 478 patients consecutively assessed by transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy because of an abnormal digital rectal examination and/or serum prostate-specific antigen (PSA) level of

>4.0 ng/mL. Tumour aggressiveness was assessed according to serum PSA level, biopsy Gleason score and clinical stage in the subset of 216 patients with cancer (45.2%). We also compared prostate cancer risk and tumour aggressiveness in 80 hypogonadal patients (16.7%) and 398 eugonadal patients (83.3%).

RESULTS

The median total serum testosterone level in patients without and with prostate cancer was 466.0 and 466.5 ng/dL, respectively ($P > 0.05$); the median levels of free serum testosterone were 9.9 and 10.0 pg/mL, respectively ($P > 0.05$). The cancer detection rate in hypogonadal patients was 41.3% (33/80) and 46.0% in eugonadal patients (183/398) ($P > 0.05$). The median level of total testosterone was 433 ng/dL in patients

with low-risk prostate cancer, 467 ng/dL in those with intermediate-risk tumours and 468 ng/dL in those with high-risk tumours ($P > 0.05$); the median levels of free testosterone were 9.4, 9.8 and 10.3 pg/mL, respectively ($P > 0.05$).

CONCLUSIONS

Prostate cancer risk and tumour aggressiveness are not related to serum levels of total and free testosterone, but hypogonadal patients do not have a greater risk of prostate cancer and tumour aggressiveness.

KEYWORDS

testosterone, free testosterone, prostate cancer risk, aggressiveness

INTRODUCTION

Prostate cancer is the second most common cancer in men worldwide [1], and the only established risk factors for prostate cancer are age, race and a family history of the disease [2]. Androgens are required for the normal growth and development of the prostate gland, and high levels of androgens have been long hypothesized to be possible risk factors for prostate cancer [3,4]. Evidence that the development of prostate cancer has a hormonal component comes from a wide range of sources, including the historical observation that most prostate tumours respond to androgen-deprivation therapy until they establish an androgen-independent growth mechanism. More recently, results from the Prostate Cancer Prevention Trial [5,6]

indicated that inhibition of the conversion of testosterone to the more potent dihydrotestosterone by finasteride reduced the occurrence of prostate cancer by $\approx 25\%$ during a 7-year follow-up, although the risk of high-grade tumours was higher in the treated group than in the untreated group.

Concepts of the interaction between testosterone and prostate cancer have changed considerably over the last decade. Although it is clear that decreasing testosterone to castrate levels causes prostate cancer regression, the historical belief that higher testosterone levels lead to enhanced prostate cancer growth has not been supported by evidence [7,8]. On the contrary, several reports showed important

associations between low testosterone levels and prostate cancer [9], Gleason score [10–12], advanced presentation stage [13,14] and worse survival [15]. Recently, it was also reported that an increased probability of prostate cancer was related to the lowest total and free testosterone in men with hypogonadism and a PSA level of < 4.0 ng/mL [16]. Moreover two studies suggested that the ratio of serum testosterone to PSA would be helpful to predict cancer in prostate biopsies [17,18].

The objectives of the present study were to analyse the relationship between total and free serum testosterone levels and the risk of prostate cancer and tumour aggressiveness, and to verify the hypothesis that hypogonadal men have a greater risk of prostate cancer and

Characteristic	Median (range) or n (%)	TABLE 1 <i>The characteristics of the 478 patients</i>
Age, years	68 (45–75)	
PSA, ng/mL	8.6 (1.6–1724)	
Percentage free PSA	16 (0.2–51)	
Prostate volume, mL	43.3 (7–159)	
PSA density, ng/mL/mL	0.17 (0.04–46.5)	
Biopsy criteria		
DRE –ve and PSA 4.1–10 ng/mL	282 (59.0)	
DRE –ve and PSA >10 ng/mL	90 (18.8)	
DRE +ve and PSA ≤ 4 ng/mL	6 (1.3)	
DRE +ve and PSA 4.1–10 ng/mL	56 (11.7)	
DRE +ve and PSA >10 ng/mL	44 (9.2)	

Group	Median (range) testosterone		TABLE 2 <i>Total and free serum testosterone levels according to the detection of cancer in the biopsy, and tumour aggressiveness</i>
	Total, ng/dL	Free, pg/mL	
Cancer (216)	466.5 (107–1440)	10.0 (1.6–35.0)	
No cancer (262)	466.0 (162–1127)	9.9 (1.3–29.0)	
<i>P</i>	0.927	0.456	
Risk			
Low (59)	433 (128–861)	9.4 (2.2–29)	
Intermediate (95)	467 (222–973)	9.8 (1.2–28)	
High (62)	468 (162–1167)	10.3 (2.2–29)	
<i>P</i>	0.736	0.855	

Predictive variable	Odds ratio (95% CI)	<i>P</i>	TABLE 3 <i>Multivariate analysis of predictive variables for cancer risk at biopsy</i>
Age	1.031 (0.998–1.001)	0.214	
Prostate volume	0.983 (0.971–0.995)	0.004	
DRE (negative vs positive)	1.421 (0.804–2.514)	0.227	
Total PSA	1.168 (1.057–1.290)	0.002	
Free PSA	0.373 (0.218–0.638)	0.001	
Biopsy type (1st vs repeated)	0.255 (0.139–0.468)	0.001	
PSA density	5.683 (4.863–12.156)	0.001	
Percent free PSA	0.937 (0.902–0.974)	0.001	
Total testosterone	0.999 (0.998–1.001)	0.214	
Free testosterone	0.995 (0.947–1.045)	0.836	

more aggressive tumours than eugonadal men.

PATIENTS AND METHODS

The study comprised 478 men consecutively assessed with a TRUS-guided biopsy of the prostate between January 2005 and June 2007, in whom total and free serum testosterone levels were determined. The criteria for prostate biopsy were an abnormal DRE and/or a serum PSA level of >4.0 ng/mL; 373 patients had a first biopsy (78.0%) while in 105 (22.0%) it was a repeated procedure, ranging from the second to the fifth biopsy. The overall cancer detection rate was 45.2% (216/478); the rate was 51.7% in those having

a first biopsy and 22.6% in those having a repeated biopsy. The characteristics of the patients are summarized in Table 1.

Biopsies were taken using an end-fire ultrasound transducer (Falcon 2101, B-K Medical Inc., Denmark) and an automatic 18-G needle. The minimum number of cores taken in every procedure was 10 in 336 patients and 1–8 additional cores were taken in 142, according to the Vienna nomogram [19].

The group of 216 men with cancer were clinically staged using bone scintigraphy if serum the PSA level was >10 ng/mL or the Gleason score was >7, and abdominal CT or

MRI was used if the serum PSA level was >20 ng/mL or the Gleason score was >7. Therefore, patients were stratified according to the classification of D’Amico *et al.* [20] as having low-risk (59 patients, 27.3%), intermediate-risk (95, 44.0%) and high-risk prostate cancer (62, 28.7%).

Total serum testosterone were measured using a solid-phase, competitive chemiluminescent enzyme immunoassay, using the Immulite 2500 automated analyser (DPC Inc., Los Angeles, CA, USA), and serum free testosterone was measured using an analogue ligand radioimmunoassay (DPC, Inc.). Blood samples were obtained between 08:00 and 10:00 hours and processed immediately.

According to the criteria used by Rodhen *et al.* [18] we classified men as hypogonadal if they had a total serum testosterone level of <300 ng/dL or a free serum testosterone level of <1.5 ng/dL.

For the statistical analysis, the mean (SD) and median (range) were used to define quantitative variables, and rates were used to define qualitative variables. Values are expressed as median (range) for quantitative variables and rates for qualitative variables. The chi-squared test and the nonparametric Mann-Whitney *U*-test were used to relate qualitative and quantitative variables, respectively. Binary logistic regression and forward stepwise conditional methods were used in the multivariate analysis.

RESULTS

The median levels of total and free serum testosterone in the overall study group were 466.5 (107–1440) ng/dL and 10 (1.3–35) pg/mL, respectively. These levels were statistically similar in patients with and without cancer detected at prostate biopsy (*P* > 0.05; Table 2).

Binary logistic regression analysis showed that neither total nor free serum testosterone were independent predictors of cancer in the biopsy procedure. However, total and free serum PSA, prostate volume, the type of biopsy (first vs repeated), PSA density and percentage free PSA were independent significant predictors of cancer (Table 3).

The overall rate of hypogonadism in the population was 16.7% (80/478) and 15.3% (33/216) in the subset of patients with

prostate cancer ($P > 0.05$). Otherwise, the rate of prostate cancer detection was 41.3% (33/80) in the subset of hypogonadal patients and 46.0% (183/398) in eugonadal patients ($P > 0.05$).

The levels of total and free serum testosterone according to prostate cancer aggressiveness are also shown in Table 2. There was no significant difference between the levels of total or free serum testosterone in patients with low-risk, intermediate-risk and high-risk tumours.

In the group of 216 patients with prostate cancer we detected hypogonadism in 33 (15.3%) while 183 (84.7%) were eugonadal. The rate of patients with low-, intermediate and high-risk tumours was 27% (nine), 46% (15) and 27% (nine) in the 33 hypogonadal patients ($P > 0.05$), and 27% (50), 44% (83) and 28% (52) in the 183 eugonadal patients ($P > 0.05$). In summary, the distribution of patients according to the tumour aggressiveness was similar in patients with and without hypogonadism.

DISCUSSION

We found no relationship between the serum levels of total or free testosterone and the risk of prostate cancer in consecutive patients who had a prostate biopsy. However, other known predictors, e.g. PSA density, percentage free PSA or the type of biopsy (first or repeated) were significantly related to the risk of prostate cancer, even in the univariate and multivariate analyses. Our study contrasts with some of those published during the last decade, in which low testosterone levels seemed to be related to an increased risk of prostate cancer or with some aspects related to tumour aggressiveness, like high Gleason score or advanced stages [9–14]. We integrated the aggressiveness factors proposed by D'Amico *et al.* [20] and stratified the patients into those with a low, intermediate and high risk of progression after treatment. We also have failed to find any relationship between total and free serum testosterone and tumour aggressiveness; moreover, prostate cancer risk and tumour aggressiveness were not increased in hypogonadal men.

A recent meta-analysis by the endogenous hormones and prostate cancer collaborative

group included data on serum concentrations of sex hormones from 18 prospective studies, including 3886 men with incident prostate cancer and 6438 control subjects [21]. In that study no associations were found between prostate cancer risk and serum concentrations of testosterone and calculated free testosterone. The authors found that there was no statistical evidence of heterogeneity among studies, and adjustment for potential confounders made little difference to the risk estimated. Finally, they concluded that in this collaborative analysis of worldwide data on endogenous hormones and prostate cancer risk, serum concentrations of sex hormones were not associated with prostate cancer risk. However, this important study had some deficiencies that make our study more relevant. The sera was collected for these 18 series between 1964 and 2001, and thus methods for determining serum testosterone were different, mainly after the introduction of chemiluminescent assays in 1995. Only in one of the 18 studies was the serum testosterone measured at the time of diagnosis, while in the others the time of serum testosterone determination was not defined. Because of the time that these studies were conducted, the rate of patients with advanced prostate cancer was up to 40%. On the contrary, the present study represents a contemporary consecutive series of patients having a prostate biopsy because of a serum PSA level of >4 ng/mL and/or an abnormal DRE. The mean serum PSA level was 8.6 ng/mL and $>80\%$ of the patients had a serum PSA level of <10 ng/mL. In addition, the prostate biopsy was taken using a modern scheme of >10 cores, which guarantees a low rate of false-negative results. Finally, tumour aggressiveness was assessed accurately, using the risk definition that includes local clinical stage, serum PSA level and biopsy Gleason score [20].

Recently, a high predictive value for prostate cancer was described for the ratio of total serum testosterone to PSA level in a group of men with a PSA level of 3–10 ng/mL and having a prostate biopsy [18]. Morgentaler and Rhoden also reported this relationship in hypogonadal men [17].

In summary, in the present study we failed to confirm the hypothesis that low testosterone levels increase the risk of prostate cancer and of tumour aggressiveness. Moreover, we confirm the results in relation to free serum

testosterone and we agree with the conclusions of the previous meta-analysis [21], in which no associations were found between the risk of prostate cancer and serum concentrations of testosterone and calculated free testosterone.

CONFLICT OF INTEREST

None declared.

REFERENCES

- 1 Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *GLOBOCAN 2002. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*, Version 2.0. Lyon, France: IARC Press, 2004
- 2 Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D *et al.* Human prostate cancer risk factors. *Cancer* 2004; **101**: 2371–490
- 3 Hsing AW. Hormones and prostate cancer: what's next? *Epidemiol Rev* 2001; **23**: 42–58
- 4 Platz EA, Giovannucci E. The epidemiology of sex steroid hormones and their signaling and metabolic pathways in the etiology of prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; **92**: 237–53
- 5 Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM *et al.* The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; **349**: 215–24
- 6 Canby-Hagino E, Hernandez J, Brand TC, Thompson I. Looking back at PCPT: looking forward to new paradigms in prostate cancer screening and prevention. *Eur Urol* 2007; **51**: 27–33
- 7 Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *N Engl J Med* 2004; **350**: 482–92
- 8 Morgentaler A. Testosterone and prostate cancer: an historical perspective on a modern myth. *Eur Urol* 2006; **50**: 935–9
- 9 Morgentaler A. Testosterone deficiency and prostate cancer: emerging recognition of an important and troubling relationship. *Eur Urol* 2007; **52**: 623–5
- 10 Hoffman M, DeWolf WC, Morgentaler A. Is low serum free testosterone a marker for high grade prostate cancer? *J Urol* 2000; **163**: 824–7
- 11 Schatzl G, Madersbacher S, Thurnidl T *et al.* High-grade prostate cancer is

- associated with low serum testosterone levels. *Prostate* 2001; **47**: 52–8
- 12 **San Francisco IF, Regan MM, Dewolf WC, Olumi AF.** Low age adjusted free testosterone levels correlate with poorly differentiated prostate cancer. *J Urol* 2006; **175**: 1341–6
- 13 **Massengill JC, Sun L, Moul JW *et al.*** Pretreatment total testosterone level predicts pathological stage in patients with localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* 2003; **169**: 1670–5
- 14 **Teloken C, Da Ros CT, Caraver F *et al.*** Low serum testosterone levels are associated with positive surgical margins in radical retropubic prostatectomy: hypogonadism represents bad prognosis in prostate cancer. *J Urol* 2005; **174**: 2178–80
- 15 **Ribeiro M, Ruff P, Falkson G.** Low serum testosterone and a younger age predict for a poor outcome in metastatic prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1997; **20**: 605–8
- 16 **Morgentaler A, Rhoden EL.** Prevalence of prostate cancer among hypogonadal men with prostate-specific antigen of 4.0 ng/ml or less. *Urology* 2006; **68**: 1263–7
- 17 **Karamanolakis D, Lambou T, Bogdanos J *et al.*** Serum testosterone. A potentially adjunct screening test for the assessment of the risk of prostate cancer among men with modestly elevated PSA values (greater than or 3.0 and less than 10.0 ng/ml). *Anticancer Res* 2006; **26**: 3159–66
- 18 **Rhoden EL, Riedner CH, Morgentaler A.** The ratio of serum testosterone-to-prostate specific antigen predicts prostate cancer in hypogonadal men. *J Urol* 2008; **179**: 1741–5
- 19 **Remzi M, Fong YK, Dobrovits M *et al.*** The Vienna nomogram: validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate. *J Urol* 2005; **174**: 1256–61
- 20 **D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB *et al.*** Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; **280**: 969–74
- 21 **Roddam AW, Allen NE, Appleby P; the Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group.** Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008; **100**: 170–83

Correspondence: Juan Morote, Department of Urology, Vall d'Hebron Hospital, Pº Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain. e-mail: jmorote@vhebron.net

Frequencies

Notes

Output Created	20-ago-2015 16:39:02	
Comments		
Input	Data	C:\Users\Esther\Documents\TESIS JUNIO 2010\BD RAMIREZ.sav
	Active Dataset	Conjunto_de_datos1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	478
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics are based on all cases with valid data.
Syntax	<pre> FREQUENCIES VARIABLES=Edad TST TSTL PSAT DPSA VE RLT /FORMAT=NOTABLE /NTILES= 4 /STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN /ORDER= ANALYSIS . </pre>	
Resources	Processor Time	00 00:00:00,015
	Elapsed Time	00 00:00:00,016

[Conjunto_de_datos1] C:\Users\Esther\Documents\TESIS JUNIO 2010\BD RAMIREZ.sav

Statistics

		Edad	testosterona (ng/dl)	testoterona libre (pg/ml)	PSA total	DPSA
N	Valid	478	478	478	478	478
	Missing	0	0	0	0	0
Mean		67,3703	492,669	11,116	15,503	,3923
Median		68,0000	466,500	10,000	7,400	,1732
Std. Deviation		7,16874	177,5604	5,1256	88,8633	2,23742
Minimum		48,00	62,0	,6	1,6	,04
Maximum		89,00	1440,0	34,7	1724,0	46,59
Percentiles	25	63,0000	372,000	7,990	5,600	,1158
	50	68,0000	466,500	10,000	7,400	,1732
	75	72,0000	590,750	13,000	10,728	,2828

Statistics

		volumen prostático ecográfico	% PSA libre
N	Valid	478	407
	Missing	0	71
Mean		48,29	16,254
Median		43,20	16,000
Std. Deviation		23,898	6,8712
Minimum		7	,2
Maximum		159	51,0
Percentiles	25	32,22	12,000
	50	43,20	16,000
	75	60,00	20,000

Frequencies

Notes

Output Created	20-ago-2015 16:39:02	
Comments		
Input	Data	C:\Users\Esther\Documents\TESIS JUNIO 2010\BD RAMIREZ.sav
	Active Dataset	Conjunto_de_datos1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	478
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics are based on all cases with valid data.
Syntax	FREQUENCIES VARIABLES=BP /ORDER=ANALYSIS.	
Resources	Processor Time	00 00:00:00,000
	Elapsed Time	00 00:00:00,000

[Conjunto_de_datos1] C:\Users\Esther\Documents\TESIS JUNIO 2010\BD RAMIREZ.sav

Statistics

biopsias previas

N	Valid	478
	Missing	0

biopsias previas

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid no	373	78,0	78,0	78,0
si	105	22,0	22,0	100,0
Total	478	100,0	100,0	

Frequencies

Notes

Output Created		20-ago-2015 16:39:02
Comments		
Input	Data	C:\Users\Esther\Documents\TESIS JUNIO 2010\BD RAMIREZ.sav
	Active Dataset	Conjunto_de_datos1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	478
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics are based on all cases with valid data.
Syntax		FRECUENCIAS VARIABLES=NCIL NCC /ORDER=ANALYSIS.
Resources	Processor Time	00 00:00:00,016
	Elapsed Time	00 00:00:00,015

[Conjunto_de_datos1] C:\Users\Esther\Documents\TESIS JUNIO 2010\BD RAMIREZ.sav

Statistics

	Número de cilindros	Número cilindros cualitativo
N Valid	478	478
Missing	0	0

Frequency Table

Número de cilindros

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 6	101	21,1	21,1	21,1
7	21	4,4	4,4	25,5
8	45	9,4	9,4	34,9
9	13	2,7	2,7	37,7
10	155	32,4	32,4	70,1
11	9	1,9	1,9	72,0
12	41	8,6	8,6	80,5
13	5	1,0	1,0	81,6
14	50	10,5	10,5	92,1
15	5	1,0	1,0	93,1
16	24	5,0	5,0	98,1
17	2	,4	,4	98,5
18	7	1,5	1,5	100,0
Total	478	100,0	100,0	

Número cilindros cualittativo

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid 6	101	21,1	21,1	21,1
7-9	79	16,5	16,5	37,7
10	155	32,4	32,4	70,1
>10	143	29,9	29,9	100,0
Total	478	100,0	100,0	

Notes

Output Created	20-ago-2015 16:39:31		
Comments			
Input	Data	C:\Users\Esther\Documents\TESIS JUNIO 2010\BD RAMIREZ.sav	
	Active Dataset	Conjunto_de_datos1	
	Filter	<none>	
	Weight	<none>	
	Split File	<none>	
	N of Rows in Working Data File	478	
Syntax	GRAPH /PIE=PCT BY DIAG.		
Resources	Processor Time	00 00:00:00,562	
	Elapsed Time	00 00:00:00,718	

NPar Tests

Notes

Output Created		20-ago-2015 16:39:32
Comments		
Input	Data	C:\Users\Esther\Documents\TESIS JUNIO 2010\BD RAMIREZ.sav
	Active Dataset	Conjunto_de_datos1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	478
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics for each test are based on all cases with valid data for the variable(s) used in that test.
Syntax		<pre> NPAR TESTS /M-W=Edad TST TSTL PSAT DPSA VE RLT BY DIAG(0 1) /MISSING ANALYSIS. </pre>
Resources	Processor Time	00 00:00:00,015
	Elapsed Time	00 00:00:00,017
	Number of Cases Allowed ^a	60494

a. Based on availability of workspace memory.

[Conjunto_de_datos1] C:\Users\Esther\Documents\TESIS JUNIO 2010\BD RAMIREZ.sav

Mann-Whitney Test

Ranks

	Diagnóstico	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Edad	no tumor	262	236,23	61893,00
	tumor	216	243,46	52588,00
	Total	478		
testosterona (ng/dl)	no tumor	262	240,14	62916,50
	tumor	216	238,72	51564,50
	Total	478		
testosterona libre (pg/ml)	no tumor	262	247,75	64910,00
	tumor	216	229,50	49571,00
	Total	478		
PSA total	no tumor	262	226,56	59360,00
	tumor	216	255,19	55121,00
	Total	478		
DPSA	no tumor	262	203,25	53251,00
	tumor	216	283,47	61230,00
	Total	478		
volumen prostático ecográfico	no tumor	262	274,17	71832,50
	tumor	216	197,45	42648,50
	Total	478		
% PSA libre	no tumor	238	230,71	54910,00
	tumor	169	166,38	28118,00
	Total	407		

Test Statistics^a

	Edad	testosterona (ng/dl)	testosterona libre (pg/ml)	PSA total	DPSA
Mann-Whitney U	27440,000	28128,500	26135,000	24907,000	18798,000
Wilcoxon W	61893,000	51564,500	49571,000	59360,000	53251,000
Z	-,570	-,111	-1,438	-2,255	-6,319
Asymp. Sig. (2-tailed)	,472	,672	,224	,024	,000

Test Statistics^a

	volumen prostático ecográfico	% PSA libre
Mann-Whitney U	19212,500	13753,000
Wilcoxon W	42648,500	28118,000
Z	-6,044	-5,445
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000	,000

a. Grouping Variable: Diagnóstico

Frequencies

Notes

Output Created		20-ago-2015 16:39:56
Comments		
Input	Data	C:\Users\Esther\Documents\TESIS JUNIO 2010\BD RAMIREZ.sav
	Active Dataset	Conjunto_de_datos1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	Diagnóstico
	N of Rows in Working Data File	478
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics are based on all cases with valid data.
Syntax		<pre> FRECUENCIAS VARIABLES=Edad TST TSTL PSAT DPSA VE RLT /FORMAT=NOTABLE /NTILES= 4 /STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN /ORDER= ANALYSIS . </pre>
Resources	Processor Time	00 00:00:00,031
	Elapsed Time	00 00:00:00,031

[Conjunto_de_datos1] C:\Users\Esther\Documents\TESIS JUNIO 2010\BD RAMIREZ.sav

Statistics

Diagnóstico			Edad	testosterona (ng/dl)	testoterona libre (pg/ml)	PSA total	
no tumor	N	Valid	262	262	262	262	
		Missing	0	0	0	0	
	Mean		67,1260	495,767	11,373	8,525	
	Median		67,5000	466,500	10,300	7,180	
	Std. Deviation		7,26848	184,1217	5,2686	4,9536	
	Minimum		48,00	107,0	,6	3,2	
	Maximum		85,00	1440,0	34,7	48,6	
	Percentiles	25		63,0000	371,500	8,275	5,500
		50		67,5000	466,500	10,300	7,180
		75		73,0000	604,000	13,300	9,850
tumor	N	Valid	216	216	216	216	
		Missing	0	0	0	0	
	Mean		67,6667	488,912	10,804	23,968	
	Median		68,0000	466,000	9,900	7,745	
	Std. Deviation		7,05131	169,6102	4,9407	131,7518	
	Minimum		48,00	62,0	1,3	1,6	
	Maximum		89,00	1167,0	28,8	1724,0	
	Percentiles	25		63,0000	372,250	7,700	5,790
		50		68,0000	466,000	9,900	7,745
		75		72,0000	572,250	12,700	12,075

Statistics

Diagnóstico			DPSA	volumen prostático ecográfico	% PSA libre	
no tumor	N	Valid	262	262	238	
		Missing	0	0	24	
	Mean		,1968	53,65	17,635	
	Median		,1447	48,70	17,000	
	Std. Deviation		,23262	25,007	6,9613	
	Minimum		,04	7	,2	
	Maximum		3,16	159	51,0	
	Percentiles	25		,1066	36,00	14,000
		50		,1447	48,70	17,000
		75		,2109	66,00	21,000
tumor	N	Valid	216	216	169	
		Missing	0	0	47	
	Mean		,6294	41,78	14,311	
	Median		,2145	37,70	13,000	
	Std. Deviation		3,30722	20,743	6,2640	
	Minimum		,04	10	,2	
	Maximum		46,59	136	37,0	
	Percentiles	25		,1430	28,20	10,000
		50		,2145	37,70	13,000
		75		,3651	48,75	18,000

Explore

Notes

Output Created	20-ago-2015 16:39:56	
Comments		
Input	Data	C:\Users\Esther\Documents\TESIS JUNIO 2010\BD RAMIREZ.sav
	Active Dataset	Conjunto_de_datos1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	478
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values for dependent variables are treated as missing.
	Cases Used	Statistics are based on cases with no missing values for any dependent variable or factor used.
Syntax	EXAMINE TST BY DIAG /COMPARE GROUPS /STATISTICS=NONE /PLOT=BOXPLOT /NOTOTAL.	
Resources	Processor Time	00 00:00:00,702
	Elapsed Time	00 00:00:00,685

[Conjunto_de_datos1] C:\Users\Esther\Documents\TESIS JUNIO 2010\BD RAMIREZ.sav

Diagnóstico

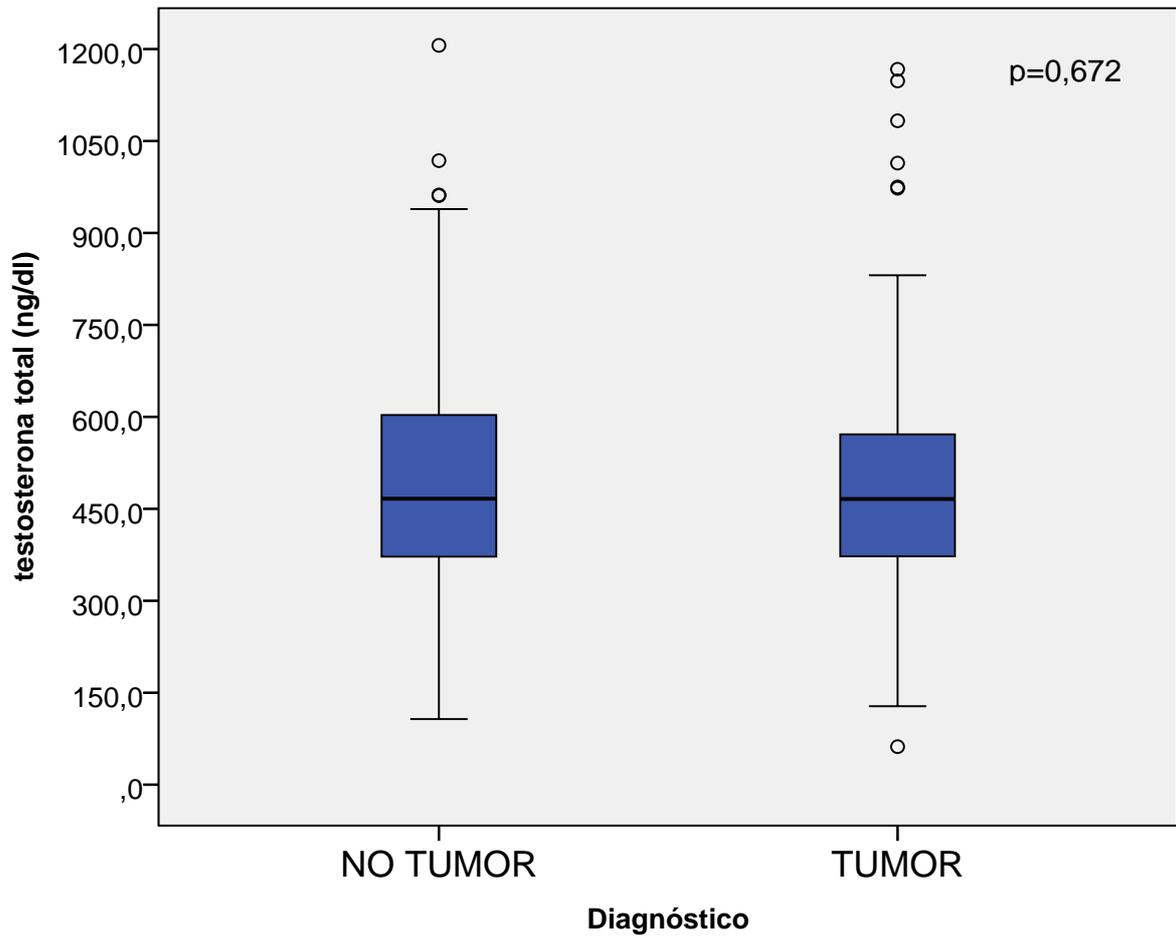
Case Processing Summary

		Cases		
		Valid		Missing
		N	Percent	N
testosterona (ng/dl)	no tumor	262	100,0%	0
	tumor	216	100,0%	0

Case Processing Summary

		Cases		
		Missing	Total	
		Percent	N	Percent
testosterona (ng/dl)	no tumor	,0%	262	100,0%
	tumor	,0%	216	100,0%

testosterona (ng/dl)



Explore

Notes

Output Created	20-ago-2015 16:39:57	
Comments		
Input	Data	C:\Users\Esther\Documents\TESIS JUNIO 2010\BD RAMIREZ.sav
	Active Dataset	Conjunto_de_datos1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	478
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values for dependent variables are treated as missing.
	Cases Used	Statistics are based on cases with no missing values for any dependent variable or factor used.
Syntax	EXAMINE TSTL BY DIAG /COMPARE GROUPS /STATISTICS=NONE /PLOT=BOXPLOT /NOTOTAL.	
Resources	Processor Time	00 00:00:00,608
	Elapsed Time	00 00:00:00,672

[Conjunto_de_datos1] C:\Users\Esther\Documents\TESIS JUNIO 2010\BD RAMIREZ.sav

Diagnóstico

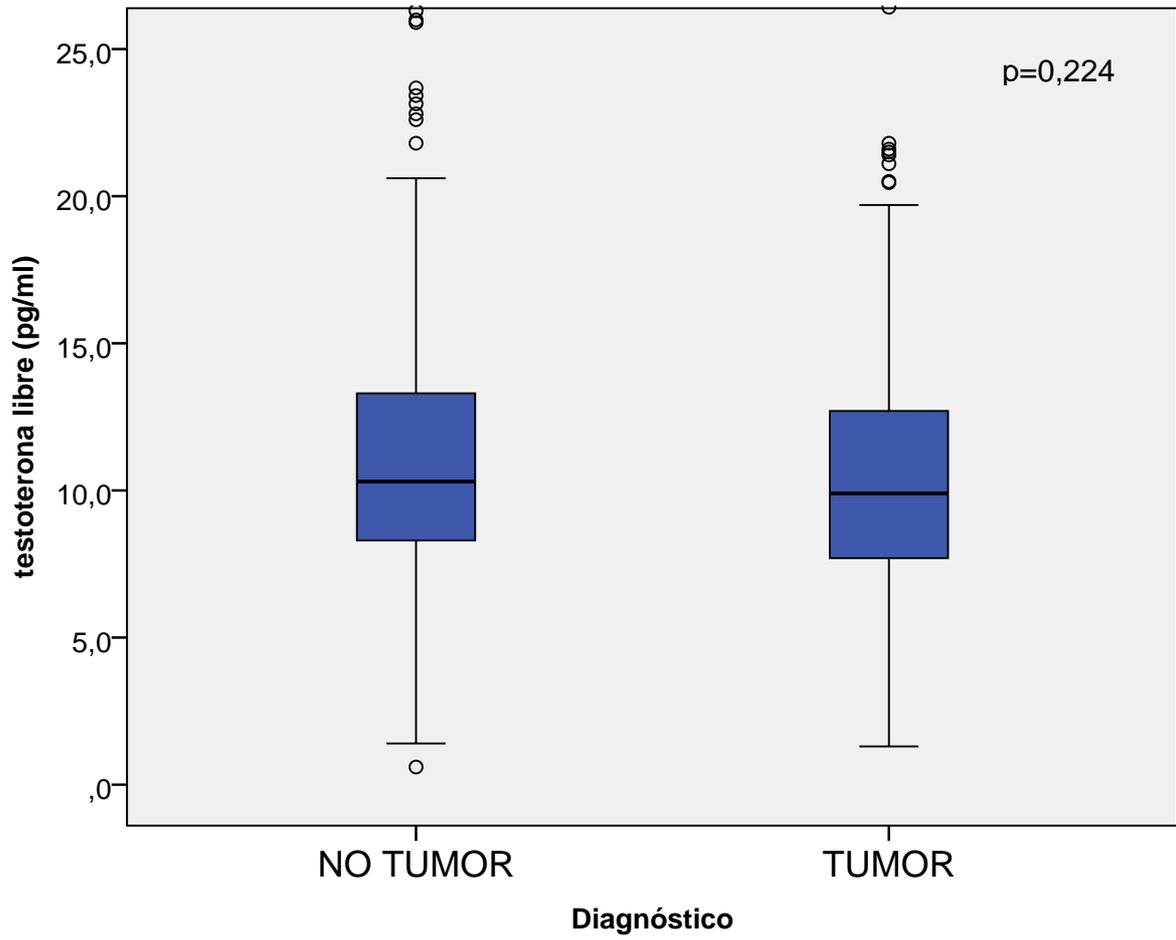
Case Processing Summary

		Cases		
		Valid		Missing
		N	Percent	N
testoterona libre (pg/ml)	no tumor	262	100,0%	0
	tumor	216	100,0%	0

Case Processing Summary

		Cases		
		Missing	Total	
		Percent	N	Percent
testoterona libre (pg/ml)	no tumor	,0%	262	100,0%
	tumor	,0%	216	100,0%

testoterona libre (pg/ml)



Logistic Regression

Notes

Output Created	20-ago-2015 17:08:42	
Comments		
Input	Data	C:\Users\Esther\Documents\TESIS JUNIO 2010\BD RAMIREZ.sav
	Active Dataset	Conjunto_de_datos1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	478
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing
Syntax	LOGISTIC REGRESSION VARIABLES DIAG /METHOD=ENTER Edad TST TSTL PSAT DPSA VE RLT /PRINT=CI(95) /CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10) ITERATE(20) CUT(.5) .	
Resources	Processor Time	00 00:00:00,046
	Elapsed Time	00 00:00:00,047

[Conjunto_de_datos1] C:\Users\Esther\Documents\TESIS JUNIO 2010\BD RAMIREZ.sav

Case Processing Summary

Unweighted Cases ^a		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	407	85,1
	Missing Cases	71	14,9
	Total	478	100,0
Unselected Cases		0	,0
Total		478	100,0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

Dependent Variable Encoding

Original Value	Internal Value
no tumor	0
tumor	1

Block 0: Beginning Block

Classification Table^{a,b}

Observed			Predicted		
			Diagnóstico		Percentage Correct
			no tumor	tumor	
Step 0	Diagnóstico	no tumor	238	0	100,0
		tumor	169	0	,0
	Overall Percentage				58,5

a. Constant is included in the model.
 b. The cut value is ,500

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0 Constant	-,342	,101	11,584	1	,001	,710

Variables not in the Equation

			Score	df	Sig.
Step 0	Variables	Edad	,026	1	,871
		TST	3,440	1	,064
		TSTL	2,171	1	,141
		PSAT	,868	1	,351
		DPSA	25,233	1	,000
		VE	26,817	1	,000
		RLT	23,182	1	,000
	Overall Statistics		48,009	7	,000

Block 1: Method = Enter

Omnibus Tests of Model Coefficients

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	53,165	7	,000
	Block	53,165	7	,000
	Model	53,165	7	,000

Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	499,302 ^a	,122	,165

a. Estimation terminated at iteration number 5 because parameter estimates changed by less than ,001.

Classification Table^a

Observed			Predicted		
			Diagnóstico		Percentage Correct
			no tumor	tumor	
Step 1	Diagnóstico	no tumor	196	42	82,4
		tumor	99	70	41,4
		Overall Percentage			65,4

a. The cut value is ,500

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a Edad	,010	,016	,354	1	,214	1,031
TST	-,001	,001	1,009	1	,214	,999
TSTL	-,021	,023	,843	1	,836	,995
PSAT	-,138	,073	3,622	1	,002	1,168
DPSA	5,965	2,407	6,140	1	,001	5,683
VE	,000	,010	,000	1	,004	,983
RLT	-,055	,019	8,160	1	,001	,937
Constant	,382	1,209	,100	1	,752	1,465

Variables in the Equation

		95% C.I. for EXP(B)	
		Lower	Upper
Step 1 ^a	Edad	,998	1,001
	TST	,998	1,001
	TSTL	,947	1,045
	PSAT	1,057	1,290
	DPSA	4,863	12,156
	VE	,971	,995
	RLT	,902	,974
	Constant		

a. Variable(s) entered on step 1: Edad, TST, TSTL, PSAT, DPSA, VE, RLT.

Frequencies

Notes

Output Created		20-ago-2015 19:24:52
Comments		
Input	Data	C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICO\BD RAMIREZ.sav
	Active Dataset	Conjunto_de_datos1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	Riesgo según D'Amico
	N of Rows in Working Data File	478
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics are based on all cases with valid data.
Syntax		<pre> FRECUENCIAS VARIABLES=Edad TST TSTL PSAT DPSA VE RLT /FORMAT=NOTABLE /NTILES= 4 /STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN /ORDER= ANALYSIS . </pre>
Resources	Processor Time	00 00:00:00,031
	Elapsed Time	00 00:00:00,031

[Conjunto_de_datos1] C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICO\BD RAMIREZ.sav

Statistics

Riesgo según D´Amico			Edad	testosterona (ng/dl)	testoterona libre (pg/ml)	PSA total	
Bajo	N	Valid	59	59	59	59	
		Missing	0	0	0	0	
	Mean		66,2203	453,492	10,768	6,347	
	Median		65,0000	433,000	9,390	6,100	
	Std. Deviation		6,04885	146,3759	5,6776	1,6459	
	Minimum		53,00	128,0	2,2	1,6	
	Maximum		79,00	831,0	28,8	9,8	
	Percentiles	25		62,0000	341,000	7,000	4,900
		50		65,0000	433,000	9,390	6,100
		75		70,0000	547,000	12,900	7,740
Moderado	N	Valid	96	96	96	96	
		Missing	0	0	0	0	
	Mean		66,4063	486,281	10,575	8,431	
	Median		68,0000	467,000	9,800	7,400	
	Std. Deviation		7,16068	135,8022	4,5831	3,3566	
	Minimum		48,00	222,0	1,3	1,8	
	Maximum		83,00	973,0	28,8	18,0	
	Percentiles	25		61,0000	373,750	7,725	5,648
		50		68,0000	467,000	9,800	7,400
		75		71,0000	585,750	12,075	10,778
Alto	N	Valid	61	61	61	61	
		Missing	0	0	0	0	
	Mean		71,0492	527,311	11,198	65,463	
	Median		72,0000	468,000	10,300	17,300	
	Std. Deviation		6,73653	224,5622	4,7760	244,4153	
	Minimum		56,00	62,0	3,5	2,7	
	Maximum		89,00	1167,0	27,5	1724,0	
	Percentiles	25		67,0000	382,500	7,650	8,055
		50		72,0000	468,000	10,300	17,300
		75		75,5000	645,500	13,500	28,410

Statistics

Riesgo según D'Amico			DPSA	volumen prostático ecográfico	% PSA libre	
Bajo	N	Valid	59	59	58	
		Missing	0	0	1	
	Mean		,1629	46,12	16,021	
	Median		,1527	41,00	16,000	
	Std. Deviation		,08102	21,664	6,7956	
	Minimum		,05	15	,2	
	Maximum		,41	130	37,0	
	Percentiles	25		,0992	35,00	11,750
		50		,1527	41,00	16,000
		75		,1950	51,00	19,250
Moderado	N	Valid	96	96	84	
		Missing	0	0	12	
	Mean		,2603	40,73	14,014	
	Median		,2120	35,00	13,000	
	Std. Deviation		,19244	22,350	6,1301	
	Minimum		,04	11	4,0	
	Maximum		1,48	136	34,0	
	Percentiles	25		,1442	26,00	10,000
		50		,2120	35,00	13,000
		75		,3120	45,93	17,000
Alto	N	Valid	61	61	27	
		Missing	0	0	34	
	Mean		1,6614	39,22	11,559	
	Median		,4344	37,70	12,000	
	Std. Deviation		6,13300	16,439	4,2024	
	Minimum		,09	10	4,0	
	Maximum		46,59	78	19,0	
	Percentiles	25		,2583	28,90	8,000
		50		,4344	37,70	12,000
		75		1,0353	50,00	15,000

Notes

Output Created	20-ago-2015 19:25:21	
Comments		
Input	Data	C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICO\BD RAMIREZ.sav
	Active Dataset	Conjunto_de_datos1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	478
Syntax	GRAPH /PIE=PCT BY RIEG.	
Resources	Processor Time	00 00:00:02,871
	Elapsed Time	00 00:00:02,261

NPar Tests

Notes

Output Created	20-ago-2015 19:25:24	
Comments		
Input	Data	C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICO\BD RAMIREZ.sav
	Active Dataset	Conjunto_de_datos1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	478
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics for each test are based on all cases with valid data for the variable(s) used in that test.
Syntax	NPAR TESTS /K-W==Edad TST TSTL PSAT DPSA VE RLT BY RIEG(1 3) /MISSING ANALYSIS.	
Resources	Processor Time	00 00:00:00,000
	Elapsed Time	00 00:00:00,000
	Number of Cases Allowed ^a	60494

a. Based on availability of workspace memory.

[Conjunto_de_datos1] C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICO\BD RAMIREZ.sav

Kruskal-Wallis Test

Ranks

	Riesgo según D'Amico	N	Mean Rank
Edad	Bajo	59	94,50
	Moderado	96	98,18
	Alto	61	138,28
	Total	216	
testosterona (ng/dl)	Bajo	59	97,64
	Moderado	96	110,47
	Alto	61	115,90
	Total	216	
testosterona libre (pg/ml)	Bajo	59	105,12
	Moderado	96	107,01
	Alto	61	114,11
	Total	216	
PSA total	Bajo	59	69,19
	Moderado	96	101,86
	Alto	61	156,98
	Total	216	
DPSA	Bajo	59	66,97
	Moderado	96	103,64
	Alto	61	156,33
	Total	216	
volumen prostático ecográfico	Bajo	59	124,10
	Moderado	96	100,77
	Alto	61	105,58
	Total	216	
% PSA libre	Bajo	58	98,88
	Moderado	84	81,83
	Alto	27	65,04
	Total	169	

Test Statistics^{a,b}

	Edad	testosterona (ng/dl)	testosterona libre (pg/ml)	PSA total	DPSA
Chi-Square	19,479	2,734	,720	61,130	62,363
df	2	2	2	2	2
Asymp. Sig.	,000	,255	,698	,000	,000

Test Statistics^{a,b}

	volumen prostático ecográfico	% PSA libre
Chi-Square	5,283	9,546
df	2	2
Asymp. Sig.	,071	,008

- a. Kruskal Wallis Test
- b. Grouping Variable: Riesgo según D'Amico

Explore

Notes

Output Created	20-ago-2015 19:27:59	
Comments		
Input	Data	C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICO\BD RAMIREZ.sav
	Active Dataset	Conjunto_de_datos1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	478
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values for dependent variables are treated as missing.
	Cases Used	Statistics are based on cases with no missing values for any dependent variable or factor used.
Syntax	EXAMINE TST BY RIEG /COMPARE GROUPS /STATISTICS=NONE /PLOT=BOXPLOT /NOTOTAL.	
Resources	Processor Time	00 00:00:00,687
	Elapsed Time	00 00:00:00,656

[Conjunto_de_datos1] C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICO\BD RAMIREZ.sav

Riesgo según D'Amico

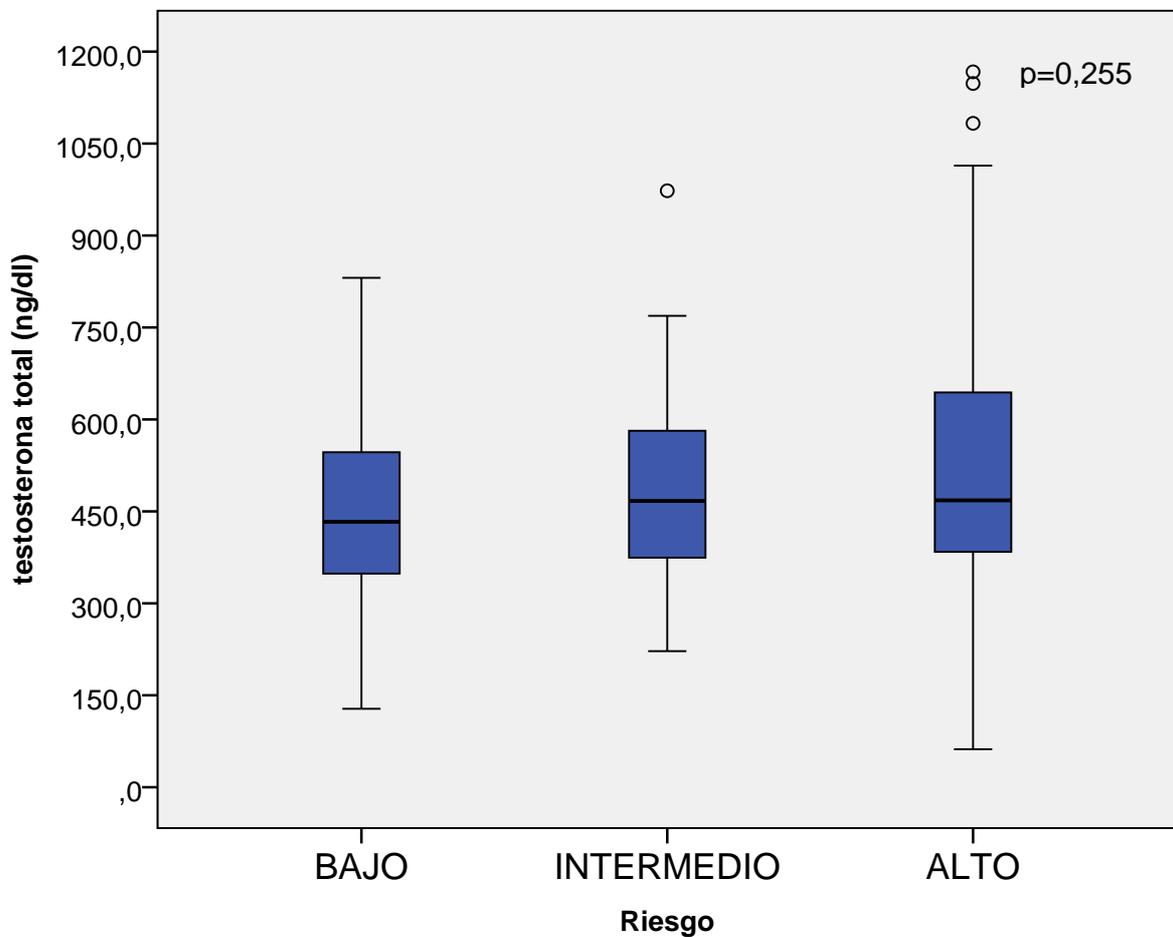
Case Processing Summary

Riesgo según D'Amico		Cases			
		Valid		Missing	
		N	Percent	N	Percent
testosterona (ng/dl)	Bajo	59	100,0%	0	,0%
	Moderado	96	100,0%	0	,0%
	Alto	61	100,0%	0	,0%

Case Processing Summary

Riesgo según D'Amico		Cases	
		Total	
		N	Percent
testosterona (ng/dl)	Bajo	59	100,0%
	Moderado	96	100,0%
	Alto	61	100,0%

testosterona (ng/dl)



Explore

Notes

Output Created	20-ago-2015 19:28:00		
Comments			
Input	Data	C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICO\BD RAMIREZ.sav	
	Active Dataset	Conjunto_de_datos1	
	Filter	<none>	
	Weight	<none>	
	Split File	<none>	
	N of Rows in Working Data File	478	
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values for dependent variables are treated as missing.	
	Cases Used	Statistics are based on cases with no missing values for any dependent variable or factor used.	
Syntax	EXAMINE TSTL BY RIEG /COMPARE GROUPS /STATISTICS=NONE /PLOT=BOXPLOT /NOTOTAL.		
Resources	Processor Time	00 00:00:00,624	
	Elapsed Time	00 00:00:00,639	

[Conjunto_de_datos1] C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICO\BD RAMIREZ.sav

Riesgo según D'Amico

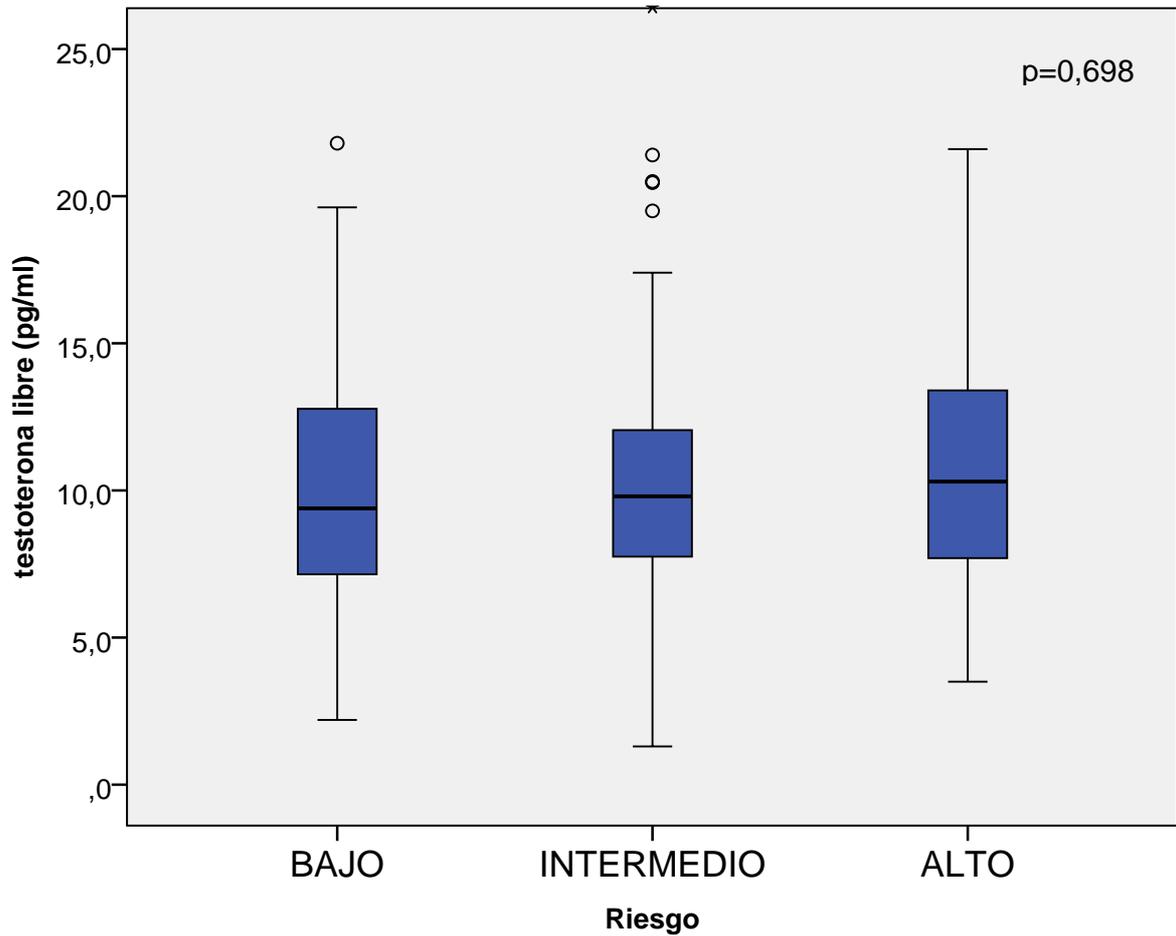
Case Processing Summary

		Cases		
		Valid		Missing
		N	Percent	N
testoterona libre (pg/ml)	Bajo	59	100,0%	0
	Moderado	96	100,0%	0
	Alto	61	100,0%	0

Case Processing Summary

		Cases		
		Missing	Total	
		Percent	N	Percent
testoterona libre (pg/ml)	Bajo	,0%	59	100,0%
	Moderado	,0%	96	100,0%
	Alto	,0%	61	100,0%

testoterona libre (pg/ml)

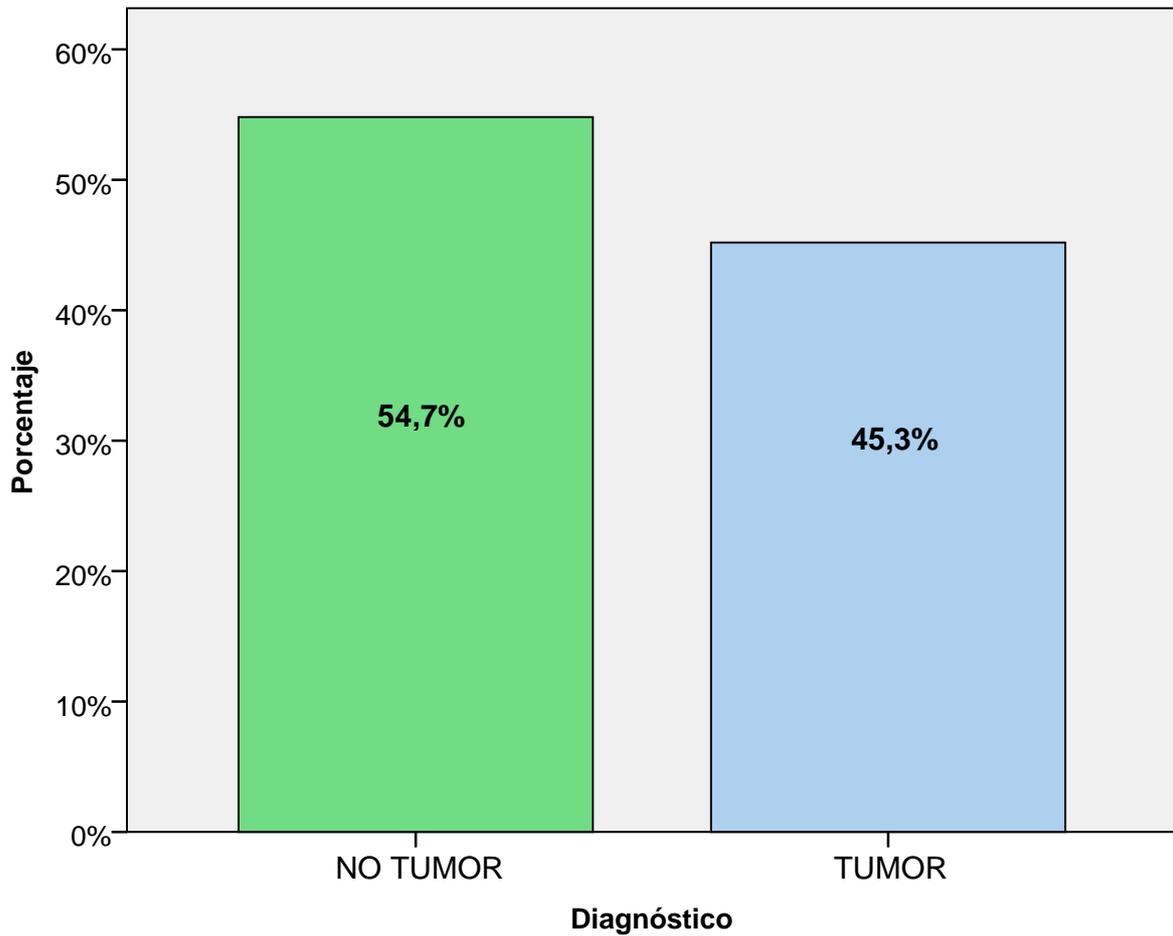


Graph

Notes

Output Created	28-ago-2015 17:13:36	
Comments		
Input	Data	C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICO\BD RAMIREZ.sav
	Active Dataset	Conjunto_de_datos1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	478
Syntax	GRAPH /BAR=PCT BY DIAG.	
Resources	Processor Time	00 00:00:02,184
	Elapsed Time	00 00:00:01,685

[Conjunto_de_datos1] C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICO\BD RAMIREZ.sav

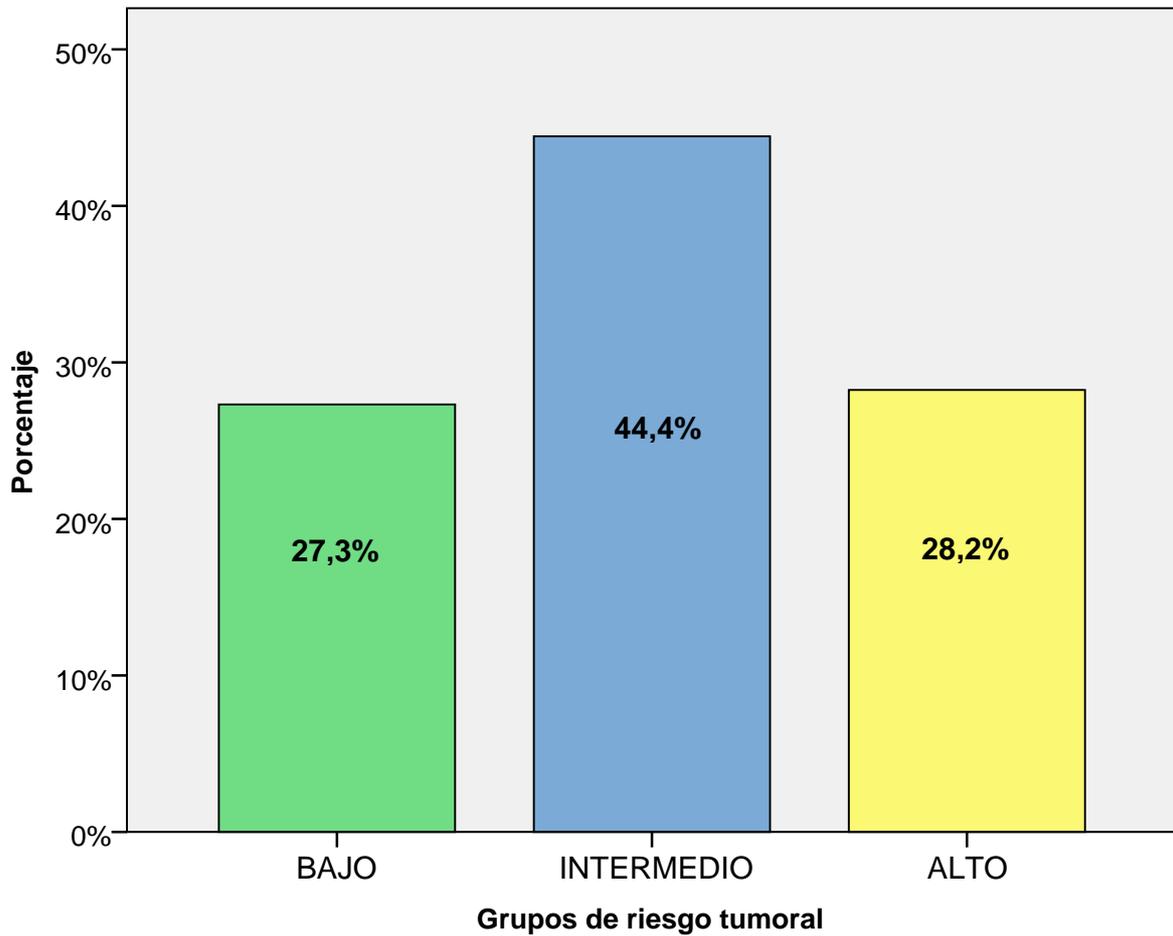


Graph

Notes

Output Created	28-ago-2015 17:24:46	
Comments		
Input	Data	C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICO\BD RAMIREZ.sav
	Active Dataset	Conjunto_de_datos1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	478
Syntax	GRAPH /BAR=PCT BY RIEG.	
Resources	Processor Time	00 00:00:00,702
	Elapsed Time	00 00:00:00,749

[Conjunto_de_datos1] C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICO\BD RAMIREZ.sav



Frequencies

Notes

Output Created	28-ago-2015 17:36:11	
Comments		
Input	Data	C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICO\BD RAMIREZ.sav
	Active Dataset	Conjunto_de_datos1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	478
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics are based on all cases with valid data.
Syntax	FREQUENCIES VARIABLES=BGL /ORDER=ANALYSIS.	
Resources	Processor Time	00 00:00:00,000
	Elapsed Time	00 00:00:00,000

[Conjunto_de_datos1] C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICO\BD RAMIREZ.sav

Statistics

SGleason biopsy

N	Valid	215
	Missing	263

SGleason biopsy

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	5	,4	,9	,9
	6	14,0	31,2	32,1
	7	18,6	41,4	73,5
	8	7,7	17,2	90,7
	9	2,3	5,1	95,8
	10	1,9	4,2	100,0
	Total	215	45,0	100,0
Missing	System	263	55,0	
Total		478	100,0	

Frequencies

Notes

Output Created		28-ago-2015 17:39:33
Comments		
Input	Data	C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICO\BD RAMIREZ.sav
	Active Dataset	Conjunto_de_datos1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	478
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics are based on all cases with valid data.
Syntax		FREQUENCIES VARIABLES=PSAL /FORMAT=NOTABLE /NTILES= 4 /STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN /ORDER= ANALYSIS .
Resources	Processor Time	00 00:00:00,000
	Elapsed Time	00 00:00:00,125

[Conjunto_de_datos1] C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICO
O\BD RAMIREZ.sav

Statistics

PSA libre

N	Valid	407
	Missing	71
Mean		1,2105
Median		1,0700
Std. Deviation		,62643
Minimum		,20
Maximum		3,90
Percentiles	25	,7900
	50	1,0700
	75	1,4800

Frequencies

Notes

Output Created		28-ago-2015 18:16:46
Comments		
Input	Data	C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICO\BD RAMIREZ.sav
	Active Dataset	Conjunto_de_datos1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	478
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics are based on all cases with valid data.
Syntax		FREQUENCIES VARIABLES=NCIL /FORMAT=NOTABLE /NTILES= 4 /STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN /ORDER= ANALYSIS .
Resources	Processor Time	00 00:00:00,000
	Elapsed Time	00 00:00:00,000

[Conjunto_de_datos1] C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICO
O\BD RAMIREZ.sav

Statistics

Número de cilindros

N	Valid	478
	Missing	0
Mean		9,95
Median		10,00
Std. Deviation		3,088
Minimum		6
Maximum		18
Percentiles	25	7,00
	50	10,00
	75	12,00

Frequencies

Notes

Output Created		28-ago-2015 18:42:26
Comments		
Input	Data	C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICO\BD RAMIREZ.sav
	Active Dataset	Conjunto_de_datos1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	Diagnóstico
	N of Rows in Working Data File	478
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics are based on all cases with valid data.
Syntax		FREQUENCIES VARIABLES=PSAL /FORMAT=NOTABLE /NTILES= 4 /STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN /ORDER= ANALYSIS .
Resources	Processor Time	00 00:00:00,015
	Elapsed Time	00 00:00:00,015

[Conjunto_de_datos1] C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICO\BD RAMIREZ.sav

Statistics

PSA libre

no tumor	N	Valid	238
		Missing	24
	Mean		1,3
	Median		1,2
	Std. Deviation		,7
	Minimum		,2
	Maximum		3,9
	Percentiles	25	,9
		50	1,2
75		1,6	
tumor	N	Valid	169,0
		Missing	47,0
	Mean		1,1
	Median		1,0
	Std. Deviation		,5
	Minimum		,3
	Maximum		3,4
	Percentiles	25	,7
		50	1,0
75		1,3	

Frequencies

Notes

Output Created		28-ago-2015 18:43:22
Comments		
Input	Data	C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICO\BD RAMIREZ.sav
	Active Dataset	Conjunto_de_datos1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	Riesgo según D'Amico
	N of Rows in Working Data File	478
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics are based on all cases with valid data.
Syntax		FREQUENCIES VARIABLES=PSAL /FORMAT=NOTABLE /NTILES= 4 /STATISTICS=STDDEV MINIMUM MAXIMUM MEAN MEDIAN /ORDER= ANALYSIS .
Resources	Processor Time	00 00:00:00,016
	Elapsed Time	00 00:00:00,078

[Conjunto_de_datos1] C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICO\BD RAMIREZ.sav

Statistics

PSA libre

Bajo	N	Valid	58	
		Missing	1	
	Mean		1,1	
	Median		1,0	
	Std. Deviation		,5	
	Minimum		,3	
	Maximum		2,2	
	Percentiles	25		,7
		50		1,0
75			1,4	
Moderado	N	Valid	84,0	
		Missing	12,0	
	Mean		1,1	
	Median		1,0	
	Std. Deviation		,6	
	Minimum		,3	
	Maximum		3,4	
	Percentiles	25		,7
		50		1,0
75			1,3	
Alto	N	Valid	27,0	
		Missing	34,0	
	Mean		1,1	
	Median		,9	
	Std. Deviation		,6	
	Minimum		,4	
	Maximum		3,4	
	Percentiles	25		,7
		50		,9
75			1,1	

NPar Tests

Notes

Output Created	28-ago-2015 18:50:35	
Comments		
Input	Data	C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICO\BD RAMIREZ.sav
	Active Dataset	Conjunto_de_datos1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	478
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics for each test are based on all cases with valid data for the variable(s) used in that test.
Syntax	NPAR TESTS /K-W==PSAL BY RIEG(1 3) /MISSING ANALYSIS.	
Resources	Processor Time	00 00:00:00,031
	Elapsed Time	00 00:00:00,062
	Number of Cases Allowed ^a	112347

a. Based on availability of workspace memory.

[Conjunto_de_datos1] C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICO\BD RAMIREZ.sav

Kruskal-Wallis Test

Ranks

Riesgo según D'Amico		N	Mean Rank
PSA libre	Bajo	58	87,34
	Moderado	84	83,60
	Alto	27	84,33
	Total	169	

Test Statistics^{a,b}

	PSA libre
Chi-Square	,206
df	2
Asymp. Sig.	,902

a. Kruskal Wallis

Test

b. Grouping

Variable: Riesgo

según D'Amico

Logistic Regression

Notes

Output Created		28-ago-2015 18:59:35
Comments		
Input	Data	C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICO\BD RAMIREZ.sav
	Active Dataset	Conjunto_de_datos1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	478
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing
Syntax		LOGISTIC REGRESSION VARIABLES DIAG /METHOD=ENTER PSAL /PRINT=CI(95) /CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10) ITERATE(20) CUT(.5) .
Resources	Processor Time	00 00:00:00,031
	Elapsed Time	00 00:00:00,031

[Conjunto_de_datos1] C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICO\BD RAMIREZ.sav

Case Processing Summary

Unweighted Cases ^a		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	407	85,1
	Missing Cases	71	14,9
	Total	478	100,0
Unselected Cases		0	,0
Total		478	100,0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

Dependent Variable Encoding

Original Value	Internal Value
no tumor	0
tumor	1

Block 0: Beginning Block

Classification Table^{a,b}

Observed			Predicted		
			Diagnóstico		Percentage Correct
			no tumor	tumor	
Step 0	Diagnóstico	no tumor	238	0	100,0
		tumor	169	0	,0
		Overall Percentage			58,5

a. Constant is included in the model.
 b. The cut value is ,500

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0 Constant	-,342	,101	11,584	1	,001	,710

Variables not in the Equation

			Score	df	Sig.
Step 0	Variables	PSAL	18,570	1	,000
	Overall Statistics		18,570	1	,000

Block 1: Method = Enter

Omnibus Tests of Model Coefficients

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	20,235	1	,000
	Block	20,235	1	,000
	Model	20,235	1	,000

Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	532,232 ^a	,049	,065

a. Estimation terminated at iteration number 4 because parameter estimates changed by less than ,001.

Classification Table^a

Observed			Predicted		
			Diagnóstico		Percentage Correct
			no tumor	tumor	
Step 1	Diagnóstico	no tumor	200	38	84,0
		tumor	117	52	30,8
		Overall Percentage			61,9

a. The cut value is ,500

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a PSAL	-,807	,194	17,225	1	,000	,446
Constant	,604	,243	6,191	1	,013	1,830

Variables in the Equation

		95% C.I. for EXP(B)	
		Lower	Upper
Step 1 ^a PSAL		,305	,653
Constant			

a. Variable(s) entered on step 1: PSAL.

Logistic Regression

Notes

Output Created		29-ago-2015 16:25:10
Comments		
Input	Data	C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICO\BD RAMIREZ.sav
	Active Dataset	Conjunto_de_datos1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	478
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing
Syntax		LOGISTIC REGRESSION RIESGA /METHOD = ENTER Edad PSAT PSAL RLT VE DPSA TST TSTL /PRINT = CI(95) /CRITERIA = PIN(.05) POUT(.10) ITERATE(20) CUT(.5) .
Resources	Processor Time	00 00:00:00,141
	Elapsed Time	00 00:00:00,155

[Conjunto_de_datos1] C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICO\BD RAMIREZ.sav

Case Processing Summary

Unweighted Cases ^a		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	169	35,4
	Missing Cases	309	64,6
	Total	478	100,0
Unselected Cases		0	,0
Total		478	100,0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

Dependent Variable Encoding

Original Value	Internal Value
,00	0
1,00	1

Block 0: Beginning Block

Classification Table^{a,b}

Observed			Predicted		Percentage Correct
			riesgo alto-no alto		
			,00	1,00	
Step 0	riesgo alto-no alto	,00	142	0	100,0
		1,00	27	0	,0
Overall Percentage					84,0

a. Constant is included in the model.
b. The cut value is ,500

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0 Constant	-1,660	,210	62,514	1	,000	,190

Variables not in the Equation

	Score	df	Sig.
Step 0 Variables			
Edad	3,179	1	,075
PSAT	13,602	1	,000
PSAL	,002	1	,966
RLT	6,237	1	,013
VE	1,499	1	,221
DPSA	13,540	1	,000
TST	,247	1	,619
TSTL	,596	1	,440
Overall Statistics	21,627	8	,006

Block 1: Method = Enter

Omnibus Tests of Model Coefficients

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	21,273	8	,006
	Block	21,273	8	,006
	Model	21,273	8	,006

Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	127,202 ^a	,118	,202

a. Estimation terminated at iteration number 6 because parameter estimates changed by less than ,001.

Classification Table^a

Observed		Predicted			
		riesgo alto-no alto		Percentage Correct	
		,00	1,00		
Step 1	riesgo alto-no alto	,00	139	3	97,9
		1,00	23	4	14,8
Overall Percentage					84,6

a. The cut value is ,500

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	
Step 1 ^a	Edad	,062	,038	2,682	1	,102	1,064
	PSAT	,391	,212	3,395	1	,065	1,479
	PSAL	-2,130	1,546	1,899	1	,168	,119
	RLT	,082	,118	,477	1	,490	1,085
	VE	-,002	,019	,013	1	,910	,998
	DPSA	,031	2,166	,000	1	,989	1,031
	TST	-,002	,002	,801	1	,371	,998
	TSTL	,048	,048	,980	1	,322	1,049
	Constant	-7,637	3,158	5,847	1	,016	,000

Variables in the Equation

		95% C.I. for EXP(B)	
		Lower	Upper
Step 1 ^a	Edad	,988	1,146
	PSAT	,975	2,243
	PSAL	,006	2,459
	RLT	,861	1,367
	VE	,961	1,036
	DPSA	,015	72,014
	TST	,995	1,002
	TSTL	,954	1,152
	Constant		

a. Variable(s) entered on step 1: Edad, PSAT, PSAL, RLT, VE, DPSA, TST, TSTL.

Logistic Regression

Notes

Output Created		29-ago-2015 16:25:10
Comments		
Input	Data	C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICO\BD RAMIREZ.sav
	Active Dataset	Conjunto_de_datos1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	478
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing
Syntax		LOGISTIC REGRESSION RIESGB /METHOD = ENTER Edad PSAT PSAL RLT VE DPSA TST TSTL /PRINT = CI(95) /CRITERIA = PIN(.05) POUT(.10) ITERATE(20) CUT(.5) .
Resources	Processor Time	00 00:00:00,015
	Elapsed Time	00 00:00:00,016

[Conjunto_de_datos1] C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICO\BD RAMIREZ.sav

Case Processing Summary

Unweighted Cases ^a		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	169	35,4
	Missing Cases	309	64,6
	Total	478	100,0
Unselected Cases		0	,0
Total		478	100,0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

Dependent Variable Encoding

Original Value	Internal Value
,00	0
1,00	1

Block 0: Beginning Block

Classification Table^{a,b}

Observed			Predicted	
			riesgo bajo-alto e intermedio	
			,00	1,00
Step 0	riesgo bajo-alto e intermedio	,00	111	0
		1,00	58	0
Overall Percentage				

Classification Table^{a,b}

Observed			Predicted
			Percentage Correct
Step 0	riesgo bajo-alto e intermedio	,00	100,0
		1,00	,0
Overall Percentage			65,7

a. Constant is included in the model.

b. The cut value is ,500

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0 Constant	-,649	,162	16,050	1	,000	,523

Variables not in the Equation

			Score	df	Sig.
Step 0	Variables	Edad	,356	1	,551
		PSAT	8,027	1	,005
		PSAL	,000	1	,995
		RLT	6,621	1	,010
		VE	5,429	1	,020
		DPSA	11,954	1	,001
		TST	,604	1	,437
		TSTL	,031	1	,860
	Overall Statistics		16,605	8	,034

Block 1: Method = Enter

Omnibus Tests of Model Coefficients

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	31,019	8	,000
	Block	31,019	8	,000
	Model	31,019	8	,000

Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	186,360 ^a	,168	,232

a. Estimation terminated at iteration number 6 because parameter estimates changed by less than ,001.

Classification Table^a

			Predicted	
			riesgo bajo-alto e intermedio	
			,00	1,00
Step 1	riesgo bajo-alto e intermedio	,00	95	16
		1,00	32	26
	Overall Percentage			

Classification Table^a

			Predicted
			Percentage Correct
Step 1	riesgo bajo-alto e intermedio	,00	85,6
		1,00	44,8
	Overall Percentage		71,6

a. The cut value is ,500

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a Edad	-,012	,029	,169	1	,681	,988
PSAT	-,477	,206	5,354	1	,021	,621
PSAL	1,302	,914	2,027	1	,155	3,675
RLT	-,071	,066	1,158	1	,282	,932
VE	,011	,016	,428	1	,513	1,011
DPSA	-2,555	3,899	,429	1	,512	,078
TST	-,002	,001	2,143	1	,143	,998
TSTL	,055	,041	1,756	1	,185	1,056
Constant	3,682	2,323	2,513	1	,113	39,726

Variables in the Equation

	95% C.I. for EXP(B)	
	Lower	Upper
Step 1 ^a Edad	,933	1,047
PSAT	,414	,930
PSAL	,612	22,053
RLT	,819	1,060
VE	,979	1,044
DPSA	,000	161,974
TST	,995	1,001
TSTL	,974	1,145
Constant		

a. Variable(s) entered on step 1: Edad, PSAT, PSAL, RLT, VE, DPSA, TST, TSTL.

NPar Tests

Notes

Output Created		29-ago-2015 16:25:10
Comments		
Input	Data	C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICO\BD RAMIREZ.sav
	Active Dataset	Conjunto_de_datos1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	478
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics for each test are based on all cases with valid data for the variable(s) used in that test.
Syntax		<pre> NPAR TESTS /K-W=Edad PSAT PSAL VE DP SA TST TSTL RLT BY RIEG(1 3) /MISSING ANALYSIS. </pre>
Resources	Processor Time	00 00:00:00,031
	Elapsed Time	00 00:00:00,032
	Number of Cases Allowed ^a	56173

a. Based on availability of workspace memory.

[Conjunto_de_datos1] C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICO\BD RAMIREZ.sav

Kruskal-Wallis Test

Ranks

	Riesgo según D'Amico	N	Mean Rank
Edad	Bajo	59	94,50
	Moderado	96	98,18
	Alto	61	138,28
	Total	216	
PSA total	Bajo	59	69,19
	Moderado	96	101,86
	Alto	61	156,98
	Total	216	
PSA libre	Bajo	58	87,34
	Moderado	84	83,60
	Alto	27	84,33
	Total	169	
volumen prostático ecográfico	Bajo	59	124,10
	Moderado	96	100,77
	Alto	61	105,58
	Total	216	
DPSA	Bajo	59	66,97
	Moderado	96	103,64
	Alto	61	156,33
	Total	216	
testosterona (ng/dl)	Bajo	59	97,64
	Moderado	96	110,47
	Alto	61	115,90
	Total	216	
testosterona libre (pg/ml)	Bajo	59	105,12
	Moderado	96	107,01
	Alto	61	114,11
	Total	216	
% PSA libre	Bajo	58	98,88
	Moderado	84	81,83
	Alto	27	65,04
	Total	169	

Test Statistics^{a,b}

	Edad	PSA total	PSA libre	volumen prostático ecográfico	DPSA	testosterona (ng/dl)
Chi-Square	19,479	61,130	,206	5,283	62,363	2,734
df	2	2	2	2	2	2
Asymp. Sig.	,000	,000	,902	,071	,000	,255

Test Statistics^{a,b}

	testosterona libre (pg/ml)	% PSA libre
Chi-Square	,720	9,546
df	2	2
Asymp. Sig.	,698	,008

- a. Kruskal Wallis Test
- b. Grouping Variable: Riesgo según D'Amico

NPar Tests

Notes

Output Created	29-ago-2015 16:30:24	
Comments		
Input	Data	C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICO\BD RAMIREZ.sav
	Active Dataset	Conjunto_de_datos1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	478
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics for each test are based on all cases with valid data for the variable(s) used in that test.
Syntax	NPAR TESTS /K-W=Edad PSAT PSAL VE DP TST TSTL RLT BY RIEG(1 3) /MISSING ANALYSIS.	
Resources	Processor Time	00 00:00:00,015
	Elapsed Time	00 00:00:00,016
	Number of Cases Allowed ^a	56173

a. Based on availability of workspace memory.

[Conjunto_de_datos1] C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICO\BD RAMIREZ.sav

Kruskal-Wallis Test

Ranks

	Riesgo según D'Amico	N	Mean Rank
Edad	Bajo	59	94,50
	Moderado	96	98,18
	Alto	61	138,28
	Total	216	
PSA total	Bajo	59	69,19
	Moderado	96	101,86
	Alto	61	156,98
	Total	216	
PSA libre	Bajo	58	87,34
	Moderado	84	83,60
	Alto	27	84,33
	Total	169	
volumen prostático ecográfico	Bajo	59	124,10
	Moderado	96	100,77
	Alto	61	105,58
	Total	216	
DPSA	Bajo	59	66,97
	Moderado	96	103,64
	Alto	61	156,33
	Total	216	
testosterona (ng/dl)	Bajo	59	97,64
	Moderado	96	110,47
	Alto	61	115,90
	Total	216	
testosterona libre (pg/ml)	Bajo	59	105,12
	Moderado	96	107,01
	Alto	61	114,11
	Total	216	
% PSA libre	Bajo	58	98,88
	Moderado	84	81,83
	Alto	27	65,04
	Total	169	

Test Statistics^{a,b}

	Edad	PSA total	PSA libre	volumen prostático ecográfico	DPSA	testosterona (ng/dl)
Chi-Square	19,479	61,130	,206	5,283	62,363	2,734
df	2	2	2	2	2	2
Asymp. Sig.	,000	,000	,902	,071	,000	,255

Test Statistics^{a,b}

	testosterona libre (pg/ml)	% PSA libre
Chi-Square	,720	9,546
df	2	2
Asymp. Sig.	,698	,008

- a. Kruskal Wallis Test
 b. Grouping Variable: Riesgo según D'Amico

Logistic Regression

Notes

Output Created	29-ago-2015 16:30:53	
Comments		
Input	Data	C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICO\BD RAMIREZ.sav
	Active Dataset	Conjunto_de_datos1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	478
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing
Syntax	LOGISTIC REGRESSION RIESGA /METHOD = ENTER Edad PSAT PSAL RLT VE DPSA TST TSTL /PRINT = CI(95) /CRITERIA = PIN(.05) POUT(.10) ITERATE(20) CUT(.5) .	
Resources	Processor Time	00 00:00:00,016
	Elapsed Time	00 00:00:00,015

[Conjunto_de_datos1] C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICO\BD RAMIREZ.sav

Case Processing Summary

Unweighted Cases ^a		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	169	35,4
	Missing Cases	309	64,6
	Total	478	100,0
Unselected Cases		0	,0
Total		478	100,0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

Dependent Variable Encoding

Original Value	Internal Value
,00	0
1,00	1

Block 0: Beginning Block

Classification Table^{a,b}

Observed			Predicted		
			riesgo alto-no alto		Percentage Correct
			,00	1,00	
Step 0	riesgo alto-no alto	,00	142	0	100,0
		1,00	27	0	,0
Overall Percentage					84,0

a. Constant is included in the model.
 b. The cut value is ,500

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0 Constant	-1,660	,210	62,514	1	,000	,190

Variables not in the Equation

			Score	df	Sig.
Step 0	Variables	Edad	3,179	1	,075
		PSAT	13,602	1	,000
		PSAL	,002	1	,966
		RLT	6,237	1	,013
		VE	1,499	1	,221
		DPSA	13,540	1	,000
		TST	,247	1	,619
		TSTL	,596	1	,440
Overall Statistics			21,627	8	,006

Block 1: Method = Enter

Omnibus Tests of Model Coefficients

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	21,273	8	,006
	Block	21,273	8	,006
	Model	21,273	8	,006

Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	127,202 ^a	,118	,202

a. Estimation terminated at iteration number 6 because parameter estimates changed by less than ,001.

Classification Table^a

Observed		Predicted			
		riesgo alto-no alto		Percentage Correct	
		,00	1,00		
Step 1	riesgo alto-no alto	,00	139	3	97,9
		1,00	23	4	14,8
Overall Percentage					84,6

a. The cut value is ,500

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a						
Edad	,062	,038	2,682	1	,102	1,064
PSAT	,391	,212	3,395	1	,065	1,479
PSAL	-2,130	1,546	1,899	1	,168	,119
RLT	,082	,118	,477	1	,490	1,085
VE	-,002	,019	,013	1	,910	,998
DPSA	,031	2,166	,000	1	,989	1,031
TST	-,002	,002	,801	1	,371	,998
TSTL	,048	,048	,980	1	,322	1,049
Constant	-7,637	3,158	5,847	1	,016	,000

Variables in the Equation

		95% C.I. for EXP(B)	
		Lower	Upper
Step 1 ^a			
Edad	,988	1,146	
PSAT	,975	2,243	
PSAL	,006	2,459	
RLT	,861	1,367	
VE	,961	1,036	
DPSA	,015	72,014	
TST	,995	1,002	
TSTL	,954	1,152	
Constant			

a. Variable(s) entered on step 1: Edad, PSAT, PSAL, RLT, VE, DPSA, TST, TSTL.

Logistic Regression

Notes

Output Created	29-ago-2015 16:40:46	
Comments		
Input	Data	C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICO\BD RAMIREZ.sav
	Active Dataset	Conjunto_de_datos1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	478
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing
Syntax	LOGISTIC REGRESSION RIESGB /METHOD = ENTER Edad PSAT PSAL RLT VE DPSA TST TSTL /PRINT = CI(95) /CRITERIA = PIN(.05) POUT(.10) ITERATE(20) CUT(.5) .	
Resources	Processor Time	00 00:00:00,016
	Elapsed Time	00 00:00:00,016

[Conjunto_de_datos1] C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICO\BD RAMIREZ.sav

Case Processing Summary

Unweighted Cases ^a		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	169	35,4
	Missing Cases	309	64,6
	Total	478	100,0
Unselected Cases		0	,0
Total		478	100,0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

Dependent Variable Encoding

Original Value	Internal Value
,00	0
1,00	1

Block 0: Beginning Block

Classification Table^{a,b}

Observed			Predicted	
			riesgo bajo-alto e intermedio	
			,00	1,00
Step 0	riesgo bajo-alto e intermedio	,00	111	0
		1,00	58	0
Overall Percentage				

Classification Table^{a,b}

Observed			Predicted
			Percentage Correct
Step 0	riesgo bajo-alto e intermedio	,00	100,0
		1,00	,0
Overall Percentage			65,7

a. Constant is included in the model.

b. The cut value is ,500

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0 Constant	-,649	,162	16,050	1	,000	,523

Variables not in the Equation

			Score	df	Sig.
Step 0	Variables	Edad	,356	1	,551
		PSAT	8,027	1	,005
		PSAL	,000	1	,995
		RLT	6,621	1	,010
		VE	5,429	1	,020
		DPSA	11,954	1	,001
		TST	,604	1	,437
		TSTL	,031	1	,860
Overall Statistics			16,605	8	,034

Block 1: Method = Enter

Omnibus Tests of Model Coefficients

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	31,019	8	,000
	Block	31,019	8	,000
	Model	31,019	8	,000

Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	186,360 ^a	,168	,232

a. Estimation terminated at iteration number 6 because parameter estimates changed by less than ,001.

Classification Table^a

Observed		Predicted	
		riesgo bajo-alto e intermedio	
		,00	1,00
Step 1	riesgo bajo-alto e intermedio	,00	16
		1,00	32
	Overall Percentage		26

Classification Table^a

Observed		Predicted	
		Percentage Correct	
		,00	85,6
Step 1	riesgo bajo-alto e intermedio	,00	44,8
		1,00	71,6
	Overall Percentage		

a. The cut value is ,500

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a						
Edad	-,012	,029	,169	1	,681	,988
PSAT	-,477	,206	5,354	1	,021	,621
PSAL	1,302	,914	2,027	1	,155	3,675
RLT	-,071	,066	1,158	1	,282	,932
VE	,011	,016	,428	1	,513	1,011
DPSA	-2,555	3,899	,429	1	,512	,078
TST	-,002	,001	2,143	1	,143	,998
TSTL	,055	,041	1,756	1	,185	1,056
Constant	3,682	2,323	2,513	1	,113	39,726

Variables in the Equation

		95% C.I. for EXP(B)	
		Lower	Upper
Step 1 ^a	Edad	,933	1,047
	PSAT	,414	,930
	PSAL	,612	22,053
	RLT	,819	1,060
	VE	,979	1,044
	DPSA	,000	161,974
	TST	,995	1,001
	TSTL	,974	1,145
	Constant		

a. Variable(s) entered on step 1: Edad, PSAT, PSAL, RLT, VE, DPSA, TST, TSTL.

Logistic Regression

Notes

Output Created		07-sep-2015 21:54:31
Comments		
Input	Data	C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICOBD RAMIREZ.sav
	Active Dataset	Conjunto_de_datos1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	478
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing
Syntax		LOGISTIC REGRESSION RIESGA /METHOD = ENTER Edad PSAT PSAL RLT VE DPSA TST TSTL /PRINT = CI(95) /CRITERIA = PIN(.05) POUT(.10) ITERATE(20) CUT(.5) .
Resources	Processor Time	00 00:00:00,125
	Elapsed Time	00 00:00:00,171

[Conjunto_de_datos1] C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICO\BD RAMIREZ.sav

Case Processing Summary

Unweighted Cases ^a		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	169	35,4
	Missing Cases	309	64,6
	Total	478	100,0
Unselected Cases		0	,0
Total		478	100,0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

Dependent Variable Encoding

Original Value	Internal Value
,00	0
1,00	1

Block 0: Beginning Block

Classification Table^{a,b}

Observed			Predicted		Percentage Correct
			riesgo alto-no alto		
			,00	1,00	
Step 0	riesgo alto-no alto	,00	142	0	100,0
		1,00	27	0	,0
Overall Percentage					84,0

a. Constant is included in the model.
b. The cut value is ,500

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0 Constant	-1,660	,210	62,514	1	,000	,190

Variables not in the Equation

	Score	df	Sig.
Step 0 Variables	Edad	3,179	1,075
	PSAT	13,602	1,000
	PSAL	,002	1,966
	RLT	6,237	1,013
	VE	1,499	1,221
	DPSA	13,540	1,000
	TST	,247	1,619
	TSTL	,596	1,440
Overall Statistics	21,627	8	,006

Block 1: Method = Enter

Omnibus Tests of Model Coefficients

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	21,273	8	,006
	Block	21,273	8	,006
	Model	21,273	8	,006

Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	127,202 ^a	,118	,202

a. Estimation terminated at iteration number 6 because parameter estimates changed by less than ,001.

Classification Table^a

Observed		Predicted			
		riesgo alto-no alto		Percentage Correct	
		,00	1,00		
Step 1	riesgo alto-no alto	,00	139	3	97,9
		1,00	23	4	14,8
Overall Percentage					84,6

a. The cut value is ,500

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	
Step 1 ^a	Edad	,062	,038	2,682	1	,102	1,064
	PSAT	,391	,212	3,395	1	,065	1,479
	PSAL	-2,130	1,546	1,899	1	,168	,119
	RLT	,082	,118	,477	1	,490	1,085
	VE	-,002	,019	,013	1	,910	,998
	DPSA	,031	2,166	,000	1	,989	1,031
	TST	-,002	,002	,801	1	,371	,998
	TSTL	,048	,048	,980	1	,322	1,049
	Constant	-7,637	3,158	5,847	1	,016	,000

Variables in the Equation

		95% C.I. for EXP(B)	
		Lower	Upper
Step 1 ^a	Edad	,988	1,146
	PSAT	,975	2,243
	PSAL	,006	2,459
	RLT	,861	1,367
	VE	,961	1,036
	DPSA	,015	72,014
	TST	,995	1,002
	TSTL	,954	1,152
	Constant		

a. Variable(s) entered on step 1: Edad, PSAT, PSAL, RLT, VE, DPSA, TST, TSTL.

Logistic Regression

Notes

Output Created		07-sep-2015 21:54:50
Comments		
Input	Data	C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICOBD RAMIREZ.sav
	Active Dataset	Conjunto_de_datos1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	478
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing
Syntax		LOGISTIC REGRESSION RIESGB /METHOD = ENTER Edad PSAT PSAL RLT VE DPSA TST TSTL /PRINT = CI(95) /CRITERIA = PIN(.05) POUT(.10) ITERATE(20) CUT(.5) .
Resources	Processor Time	00 00:00:00,016
	Elapsed Time	00 00:00:00,046

[Conjunto_de_datos1] C:\Users\Esther\Desktop\TESIS 2015\ANALISIS ESTADISTICO\BD RAMIREZ.sav

Case Processing Summary

Unweighted Cases ^a		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	169	35,4
	Missing Cases	309	64,6
	Total	478	100,0
Unselected Cases		0	,0
Total		478	100,0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

Dependent Variable Encoding

Original Value	Internal Value
,00	0
1,00	1

Block 0: Beginning Block

Classification Table^{a,b}

Observed			Predicted	
			riesgo bajo-alto e intermedio	
			,00	1,00
Step 0	riesgo bajo-alto e intermedio	,00	111	0
		1,00	58	0
Overall Percentage				

Classification Table^{a,b}

Observed			Predicted
			Percentage Correct
Step 0	riesgo bajo-alto e intermedio	,00	100,0
		1,00	,0
Overall Percentage			65,7

a. Constant is included in the model.

b. The cut value is ,500

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0 Constant	-,649	,162	16,050	1	,000	,523

Variables not in the Equation

			Score	df	Sig.
Step 0	Variables	Edad	,356	1	,551
		PSAT	8,027	1	,005
		PSAL	,000	1	,995
		RLT	6,621	1	,010
		VE	5,429	1	,020
		DPSA	11,954	1	,001
		TST	,604	1	,437
		TSTL	,031	1	,860
	Overall Statistics		16,605	8	,034

Block 1: Method = Enter

Omnibus Tests of Model Coefficients

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	31,019	8	,000
	Block	31,019	8	,000
	Model	31,019	8	,000

Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	186,360 ^a	,168	,232

a. Estimation terminated at iteration number 6 because parameter estimates changed by less than ,001.

Classification Table ^a

			Predicted	
			riesgo bajo-alto e intermedio	
			,00	1,00
Step 1	Observed	riesgo bajo-alto e intermedio	,00	1,00
		95	16	
Overall Percentage		32	26	

Classification Table ^a

			Predicted
			Percentage Correct
Step 1	Observed	riesgo bajo-alto e intermedio	,00
		85,6	
Overall Percentage		1,00	44,8
			71,6

a. The cut value is ,500

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a Edad	-,012	,029	,169	1	,681	,988
PSAT	-,477	,206	5,354	1	,021	,621
PSAL	1,302	,914	2,027	1	,155	3,675
RLT	-,071	,066	1,158	1	,282	,932
VE	,011	,016	,428	1	,513	1,011
DPSA	-2,555	3,899	,429	1	,512	,078
TST	-,002	,001	2,143	1	,143	,998
TSTL	,055	,041	1,756	1	,185	1,056
Constant	3,682	2,323	2,513	1	,113	39,726

Variables in the Equation

	95% C.I. for EXP(B)	
	Lower	Upper
Step 1 ^a Edad	,933	1,047
PSAT	,414	,930
PSAL	,612	22,053
RLT	,819	1,060
VE	,979	1,044
DPSA	,000	161,974
TST	,995	1,001
TSTL	,974	1,145
Constant		

a. Variable(s) entered on step 1: Edad, PSAT, PSAL, RLT, VE, DPSA, TST, TSTL.