



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”
I.S.S.S.T.E.**

SERVICIO DE UROLOGÍA

**HIPOGONADISMO COMO FACTOR PREDICTIVO DE REETAPIFICACIÓN
POSTERIOR A PROSTATECTOMÍA RADICAL LAPAROSCÓPICA ASISTIDA
POR ROBOT EN CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO**

TESIS DE POSGRADO

Para obtener el título de:

ESPECIALISTA EN UROLOGÍA

PRESENTA

DR. GERARDO REMBIS AVILA

Registro:

ASESOR DE TESIS:

DR. ALEJANDRO ALÍAS MELGAR



ISSSTE

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIONES

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS
Subdirectora de Enseñanza e Investigación
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"
I.S.S.S.T.E.

DR. ROBERTO CORTEZ BETANCOURT
Profesor titular del curso de Posgrado en Urología
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"
I.S.S.S.T.E.

DR. ALEJANDRO ALÍAS MELGAR
Profesor adjunto al curso de Posgrado en Urología y asesor de tesis
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"
I.S.S.S.T.E.

DR. GERARDO REMBIS AVILA
Médico Residente del Servicio de Urología
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"
I.S.S.S.T.E.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis padres Alejandro y Maricarmen a mi hermano Alex por haberme acompañado en este largo y difícil camino por que sin su apoyo esta meta nunca se habría cumplido. Gracias por siempre haber contado con ustedes, por estar preocupados y que nunca me hiciera falta nada para lograr mi sueño. Sin ustedes esto nunca hubiera sido posible.

Agradezco a mi tío Tito por haber sido una gran influencia en el inicio de este camino y por siempre contar con su apoyo y sus palabras alentadoras.

Agradezco a mis tíos y primos por saber que contaba con ustedes y con su apoyo.

A mis amigos porque siempre sentí su apoyo incondicional y me motivaron para seguir adelante. Agradezco que aunque tomamos caminos diferentes en la vida siempre conté con ustedes y nunca me abandonaron.

A mi novia por ser un apoyo incondicional a pesar de los compromisos con el hospital y el tiempo invertido, siempre me alentó a seguir luchando, gracias por ser mi motor y formar metas juntos tanto profesionales como de vida. Por haberme acompañado en este camino y aprender a madurar juntos.

Agradezco a mi casa Centro médico nacional 20 de noviembre por haberme aceptado y ser el medio para poder desarrollar y finalizar esta última etapa de mi formación médica.

A mis maestros queridos maestros por ser la parte fundamental de mi formación como urólogo además de sus consejos y enseñanzas de vida. Porque de cada uno de ustedes aprendí algo importante como urólogo y como persona.

A mis compañeros de residencia de grado superior por ser mis amigos y porque fueron un ejemplo a seguir. A mis compañeros de menor grado por haber contado con su apoyo y formar parte de este logro. A mis compañeros de generación por ser mis amigos y haber recorrido este camino juntos.

ÍNDICE

Introducción.....	5
Marco teórico.....	6
Planteamiento del Problema.....	10
Justificación.....	11
Objetivos.....	12
Metodología.....	13
Resultados.....	15
Discusión.....	19
Conclusiones.....	23
Bibliografía.....	25

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata constituye alrededor del 26% del total de nuevos casos de enfermedades neoplásicas en varones. En 2015, se estimó el diagnóstico de 220,800 nuevos casos en Estados Unidos. La tasa de mortalidad cáncer específica ha experimentado un decremento en las últimas dos décadas (estimándose en 3.8% anual), lo cual guarda correlación con las estrategias de detección temprana, particularmente, con la toma sistemática del Antígeno Prostático específico.

El tratamiento definitivo del cáncer de próstata se fundamenta en su evaluación inicial, lo que incluye el establecer la presencia de enfermedad localizada o extracapsular. Una vez establecidas las variables clínicas que incluyen en el curso clínico y la decisión de tratamiento definitivo, se estima el riesgo de cursar con ulterior falla bioquímica y/o al tratamiento primario de acuerdo a la presencia de Nomogramas. La implementación de información clínica relevante en la evaluación inicial permite establecer y predecir la posibilidad de falla bioquímica posterior a tratamiento primario. A medida que la implementación de variables clínicas es mayor, de igual manera, se considera que existe de manera paralela, una mejor selección de pacientes candidatos a una modalidad de tratamiento específica. De manera reciente, se han realizado múltiples análisis disponibles en la literatura que ponen de manifiesto la influencia del hipogonadismo como un factor pronóstico adverso presente en pacientes sometidos a manejo definitivo por cáncer de próstata. El presente estudio pretende demostrar la influencia de los niveles séricos de testosterona total como un factor predictivo de supraetapificación clínica e histológica en pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico radical en cáncer de próstata localizado.

MARCO TEÓRICO

Como se ha mencionado, la influencia de la detección sistemática de cáncer de próstata en grupos de riesgo ha puesto en manifiesto una modificación en términos de sobrevida cáncer específica, la cual es factible de apreciarse en épocas recientes. Dicha modificación ha permitido una mayor detección de pacientes en etapas iniciales, constituyendo asimismo un grupo de riesgo menor y ampliando las posibilidades dentro de la gama de tratamiento específico, así como otras modalidades que incluyen vigilancia expectante y vigilancia activa.

De igual manera, se ha mencionado la importancia de los elementos presentes al momento de la etapificación que determinan la selección de los candidatos a modalidades de tratamiento definitivas, siendo los más importantes la suma de Gleason presente en el espécimen de biopsia transrectal, la etapa clínica determinada mediante tacto rectal, el nivel de antígeno prostático específico, y finalmente, los resultados de estudios de gabinete que pretenden demostrar la presencia de actividad tumoral extraprostática, ganglionar o bien, metastásica a distancia.

Las hormonas sexuales han sido implicadas en mecanismos de carcinogénesis que incluyen la estimulación de la proliferación y diferenciación celular, mecanismos predominantemente demostrados en la génesis de neoplasias malignas que incluyen cáncer de mama y ovario. Respecto al cáncer de próstata, la evidencia inicial del papel de la deprivación androgénica en el curso clínico del cáncer de próstata, constituyó inclusive un motivo de obtención del premio Nobel por Charles Huggins en 1941.

No obstante, el papel de la deprivación androgénica en la biología del cáncer de próstata se encuentra predominantemente establecido en pacientes con cáncer de próstata metastásico, sin ser clara la influencia que ésta tiene en el desarrollo y sobre todo, el curso clínico del cáncer de próstata localizado.

De manera reciente, se ha reportado en la literatura una potencial asociación entre resultados anatomopatológicos adversos obtenidos tras la realización de prostatectomía radical, con niveles bajos de testosterona en el período preoperatorio. Estos resultados anatomopatológicos adversos incluyen una mayor tasa de detección de enfermedad de alto grado histológico (Gleason 8 ó mayor), mayor prevalencia de márgenes quirúrgicos positivos, o bien, enfermedad localmente avanzada en el espécimen definitivo, parámetros que a su vez, constituyen una indicación absoluta de tratamiento adyuvante, y tienen influencia directa sobre el intervalo libre de progresión bioquímica y clínica.

El estudio de Botto et al. Evaluó 431 pacientes con cáncer de próstata, con el hallazgo de una mayor tendencia a la aparición de un patrón histopatológico de Gleason 4 o mayor en el espécimen definitivo, constituyendo un factor pronóstico adverso en los resultados oncológicos a mediano y largo plazo. Asimismo, otro estudio por Xylinas et al. Demostró una asociación entre niveles séricos disminuidos de testosterona total (<300 ng/dl) con la presencia de grado histológico de Gleason 7 o mayor y enfermedad localmente avanzada (pT3 y pT4) tras efectuarse prostatectomía radical.

De manera paralela, múltiples observaciones han demostrado tasas fluctuantes de reetapificación entre el 30 y 60% en el espécimen histopatológico definitivo con

respecto al puntaje de Gleason obtenido en el período preoperatorio. Esta reetapificación ha demostrado asociación significativa con resultados histopatológicos adversos y por lo tanto, necesidad de tratamiento adyuvante y mayor riesgo de recurrencia bioquímica. En nuestro país existe únicamente una investigación reciente que pone de manifiesto la asociación entre niveles bajos de andrógenos con factores HP adversos en el RHP obtenido tras la realización de PR. Con relación a las modalidades de tratamiento empleadas en el cáncer de próstata localizado, ha existido un amplio desarrollo en la última década. En el año 2000 Binder y Kramer realizaron la primera Prostatectomía Radical Laparoscópica asistida por robot en Alemania, iniciando así el empleo cada vez mayor del sistema de cirugía robótica da Vinci (Intuitive Surgical, Inc., Sunnyvale, CA, USA), estimándose que el 66% (2/3) de las prostatectomías radicales en el año 2008 fueron asistidas por robot en Estados Unidos.

La difusión de dicha técnica quirúrgica obedece, entre otros factores, a una mayor rapidez de transición técnica entre cirugía abierta a robótica con respecto a la cirugía laparoscópica. Existen asimismo, otras múltiples ventajas potenciales derivadas de la asistencia robótica, destacando la presencia de una lente binocular que permite la visualización del campo quirúrgico en 3 dimensiones (3-D) con un aumento de 10x, el movimiento de sus brazos articulados y la ausencia del temblor, lo que permitiría una mayor precisión de los movimientos, sin dejar de mencionar la mayor ergonomía que le proporciona al cirujano.

En nuestro centro, de manera reciente existe una tendencia al empleo de técnica Laparoscópica Asistida por Robot en el manejo del CaP localizado, de ahí que el

presente trabajo constituya el primero de esta índole que pretenda caracterizar dicha reetapificación y establecer el papel de los niveles bajos de TT como factor pronóstico. La importancia de llevar a cabo un protocolo de investigación a este respecto radica en mejorar los aspectos relacionados a la selección de pacientes que serán sometidos a tratamiento quirúrgico radical por cáncer de próstata. Un proceso de selección que involucre la medición de TT y lo tome en cuenta como un factor independiente de cáncer de próstata de alto riesgo, permitirá la consideración de modificaciones al algoritmo de abordaje diagnóstico – terapéutico y a la técnica quirúrgica, particularmente con relación a la libertad de efectuar neuropreservación en pacientes con mayores criterios de selección.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Cáncer de Próstata localizado constituye un motivo de referencia y tratamiento específico en el servicio de urología de esta unidad, y por lo tanto, la etapificación clínica resulta variable al momento de la evaluación inicial. Particularmente con respecto al manejo de cáncer de próstata localizado, la planeación del tratamiento definitivo para dicho padecimiento depende de múltiples factores: Edad y estado funcional del paciente, Evaluación clínica, Suma de Gleason obtenida en el espécimen de biopsia transrectal, índice de masa corporal (IMC), etcétera. En la actualidad la presencia de hipogonadismo se ha correlacionado con la presencia de enfermedad de alto grado y localmente avanzada tras la realización de prostatectomía radical, por lo que la medición de TT puede ser considerada dentro de las variables pronósticas y predictivas. Debido a estas observaciones, consideramos que dentro de la selección y planeación quirúrgica del paciente con cáncer de próstata localizado debe tomarse en cuenta la medición de TT y, en el futuro, incorporar dicha medición a nomogramas que amplíen las variables de selección de carácter pronóstico.

JUSTIFICACIÓN

La justificación para llevar a cabo el presente estudio retrospectivo se fundamenta en las observaciones mencionadas que evidencian la correlación entre hipogonadismo y CaP de alto riesgo, y pretende la búsqueda de una asociación adicional entre la suma de Gleason obtenida en la BTR y la etapa clínica determinada en el preoperatorio, con la etapa clínica definitiva (T) y la suma de Gleason obtenida en el espécimen de Prostatectomía radical. La demostración de dicha asociación permitiría ofrecer un parámetro de evaluación adicional que contribuya a la toma de decisiones terapéuticas en CaP localizado.

OBJETIVOS

Los objetivos generales del presente trabajo pretenden evaluar la potencial asociación de los niveles séricos de TT preoperatoria con los cambios en la etapa clínica (T) y suma de Gleason pre y postoperatoria en pacientes con Cáncer de Próstata localizado sometidos a Prostatectomía Radical Laparoscópica asistida por Robot. De manera más específica, se pretende mejorar la selección y el plan terapéutico definitivo en pacientes con cáncer de próstata localizado, con la potencial incorporación de la medición de testosterona sérica en el período preoperatorio como un parámetro factible de representar un factor predictivo de enfermedad de alto riesgo y posible subetapificación en el reporte histopatológico obtenido tras el manejo quirúrgico definitivo.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio retrospectivo, analítico, observacional, comprendiendo población del servicio de urología del CMN 20 de Noviembre, sometida a Prostatectomía Radical Laparoscópica Asistida por Robot. La totalidad de la muestra incluyó pacientes cuyo diagnóstico de Cáncer de Próstata se efectuó en el Servicio de Urología del CMN 20 de Noviembre, e incluyó 40 pacientes, sometidos al evento quirúrgico en el lapso de 10 meses, comprendiendo el período de tiempo de marzo de 2015 enero de 2016.). Se excluyeron pacientes que hubieran recibido terapia de deprivación androgénica en algún punto durante el curso clínico de su enfermedad.

El diagnóstico se realizó mediante la toma de biopsia transrectal (BTR) con técnica de doble sextante, con obtención de 12 fragmentos y con apoyo de equipo ultrasonográfico con transductor intracavitario Aloka Alpha ProSound 6 (Hitachi Ltd., Tokio, Japón

La totalidad de los procedimientos fueron realizados dentro de la unidad. El protocolo de estudio incluyó toma de antígeno prostático específico, registro de índice de masa corporal, testosterona total en un lapso no mayor a 4 semanas previo a la intervención quirúrgica y estudios preoperatorios generales. Posteriormente, el evento quirúrgico se realizó con el apoyo de la Consola de Cirugía Robótica Da Vinci Si (Intuitive Surgical, Inc. Sunnyvale, California, EUA) perteneciente a la unidad. Dos cirujanos pertenecientes al servicio de Urología fueron los encargados de efectuar el procedimiento quirúrgico.

Se efectuó la recolección de datos correspondientes a edad, índice de masa corporal, etapa clínica al momento del diagnóstico y testosterona sérica total previo

al evento quirúrgico. Se definió como punto de corte del nivel normal de testosterona el valor de 300 ng/dl, considerando nivel bajo por debajo de dicha cifra. Posteriormente, se realizó una subdivisión en dos subgrupos de pacientes en función de esta característica. La evaluación clínica y el establecimiento de la etapa al momento del diagnóstico se realizaron mediante examen rectal digital.

Se definió como reetapificación histológica a la presencia de una suma de Gleason en el reporte histopatológico definitivo superior a la obtenida mediante BTR. Asimismo, se definió como reetapificación clínica a la presencia de enfermedad extracapsular o con invasión a vesículas seminales (pT3a y pT3b) obtenida en el reporte histopatológico definitivo, habiendo realizado inicialmente una estimación de enfermedad localizada mediante evaluación por tacto rectal (cT1c, cT2a, cT2b, cT2c).

Se efectuó un análisis de regresión logística multivariado para identificar si cada variable medida en el período preoperatorio tendría repercusión sobre la presencia de reetapificación en los resultados definitivos. Finalmente, se utilizó la prueba exacta de Fisher para determinar si la presencia de testosterona baja constituyó un factor determinante para presentar reetapificación clínica e histológica en el espécimen definitivo.

RESULTADOS

La distribución demográfica incluyó 40 pacientes del sexo masculino con una edad promedio de 66.92 años (edad mínima 56 años, edad máxima 78 años).

La media de índice de masa corporal fue de 27.25 kg/m². (Rango de 21 a 25 kg/m²). Para el procedimiento se consideraron únicamente pacientes de riesgo bajo e intermedio de acuerdo a los grupos descritos por D'Amico, por lo que el rango de cifras de APE total fue 4.8 a 17.6 ng/ml (media 11.28 ng/ml). Finalmente las cifras de Testosterona total registradas fueron medidas en las 4 semanas previas al evento quirúrgico. El rango de cifras de testosterona total fluctuó entre 200 y 670 ng/dl (media 389 ng/dl). 15 pacientes (37.5%) registraron un nivel de testosterona sérica por debajo del valor considerado como punto de corte (300 ng/dl) y 25 (62.5%) pacientes se encontraron con niveles normales de testosterona.

Dentro de los parámetros histopatológicos, es decir, relacionados al puntaje de Gleason, estos se distribuyeron de la siguiente forma:

Biopsia Transrectal	Reporte Histopatológico definitivo
Gleason 6 (3+3) = 12	Gleason 6 (3+3)= 9
Gleason 7 (3+4) = 17	Gleason 7 (3+4)= 20
Gleason 7 (4+3) = 11	Gleason 7 (4+3)= 2
	Gleason 8 (4+4) = 8
	Gleason 9 (4+5) = 2

Del totalidad de la muestra 17 pacientes (42.5%) experimentaron reetapificación en relación al grado histopatológico, mientras 23 pacientes (57.5%) persistieron con el grado histopatológico determinado en la BTR inicial.

Por otro lado, la etapa clínica (T) se distribuyó de la siguiente manera con respecto a la determinación por tacto rectal, y posteriormente, de acuerdo al espécimen obtenido en la prostatectomía radical.

Etapa Clínica determinada por TR	Espécimen definitivo obtenido por PR
T1c=15	pT2a = 11
T2a = 14	pT2b = 14
T2b = 9	pT2c = 3
T2c = 2	pT3a = 9
	pT3b = 3

Con relación a la variable T, se observó reetapificación (es decir, estadiaje correspondiente a enfermedad localmente) en 12 pacientes (30%), mientras que 28 pacientes permanecieron como enfermedad localizada en el espécimen de prostatectomía radical (70%).

Inicialmente, se buscó identificar si las variables medidas al inicio dentro del protocolo de tratamiento quirúrgico fungieron como variables predictivas de reetapificación en el espécimen obtenido tras PRLAR.

Los resultados de la regresión logística empleada para determinar el impacto individual de las variables: edad, índice de masa corporal, cifra total de APE y testosterona total se representan en las siguiente tablas:

Reetapificación Histológica (Incremento en Suma de Gleason definitiva)

Variable	Error Estándar	O.R.	IC 95%	Valor de p
Edad	0.0554	0.9797	0.8790 – 1.0920	0.7112
IMC	0.1043	1.2036	0.9811 – 1.4765	0.0755
APE	0.1071	1.0092	0.8180 – 1.2450	0.9319
Testosterona	0.0040	0.9909	0.9832 – 0.9987	0.0216

Reetapificación Clínica (Enfermedad Localmente avanzada en RHP definitivo)

Variable	Error Estándar	OR	IC 95%	Valor de p
Edad	0.0598	1.0321	0.9179 – 1.1605	0.5977
IMC	0.1064	1.1628	0.9438 – 1.4324	0.1563
APE	0.1158	1.0314	0.8220 – 1.2940	0.7897
Testosterona	0.0047	0.9855	0.09776 0.9956	0.0037

Finalmente, para evaluar una posible asociación entre la presencia de testosterona (variable aislada) como factor de reetapificación clínica e histológica se efectuó la prueba exacta de Fisher.

Respecto a la obtención de un grado histopatológico de Gleason mayor en el espécimen definitivo con respecto a la biopsia transrectal inicial (reetapificación Histopatológica) se observó significancia estadística ($p=0.0003$) tomando en cuenta la presencia de testosterona baja como factor predictivo. Finalmente, tras realizar la

prueba de Fisher para la variable de reetapificación clínica (cambio en etapa T), se observó igualmente significancia estadística (0.00031), representando una asociación entre hipogonadismo con enfermedad localmente avanzada en el reporte histopatológico definitivo, en presencia de una valoración inicial compatible con enfermedad localizada.

DISCUSIÓN

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

La prevalencia de hipogonadismo en la muestra fue de 37.5%, lo cual constituye una proporción algo mayor a la observada en los análisis que evidencian el papel del hipogonadismo en la biología del cáncer de próstata localizado.

El puntaje de Gleason obtenido tras Biopsia transrectal y la etapa clínica determinada al momento del diagnóstico son, como se ha mencionado, esenciales en la toma de decisiones para el manejo definitivo del CaP localizado. No obstante, es común observar subetapificación en las muestras obtenidas en la biopsia transrectal inicial con respecto al espécimen obtenido tras el manejo quirúrgico definitivo. Estas cifras varían del 30 al 60%, lo cual representa una falta de concordancia en una proporción importante de pacientes. Existen análisis que demuestran que la reetapificación histológica constituye un factor adverso relacionado con enfermedad de alto grado histológico y progresión bioquímica.

El tomar en cuenta otras variables para efectuar la prueba de regresión logística, y de esta forma identificar si existe impacto individual de las mismas sobre los resultados histopatológicos definitivos parte del hecho de otras observaciones

previas. Gershman et al. Evaluaron 1836 pacientes con suma de Gleason 6 en el espécimen de biopsia inicial, e identificaron a la edad y al menor volumen prostático como variables relacionadas con reetapificación histológica, encontrando entonces enfermedad de mayor grado histológico en órganos de menor volumen. Busch et al. Confirmaron mayor prevalencia de enfermedad de grado histológico en especímenes de pacientes mayores de 65 años.

De igual manera otros estudios han demostrado correlación entre el IMC y el nivel de APE como factores predictivos de reetapificación. Moussa et al. Reportaron un análisis multivariado que demostró que el nivel de APE preoperatorio fue un factor independiente de reetapificación histológica. Cobelli et al, de manera similar, definieron al IMC como un factor potencial de pronóstico adverso en pacientes con CaP, con valor predictivo de reetapificación y extensión a vesículas seminales. Dicho estudio enfatizó al IMC como un factor factible de ser tomado en cuenta en aquellos pacientes candidatos a la modalidad vigilancia activa. Linden et al, evidenciaron de igual el papel del sobrepeso y la obesidad como un factor de riesgo de agresividad en cáncer de próstata en población mexicana, en particular con mayor prevalencia de tumores de alto grado histológico. No obstante y a pesar de dichas observaciones, el presente estudio no logró demostrar una asociación significativa entre los niveles de APE preoperatorio, IMC y nivel de APE con reetapificación.

A partir del estudio de Morgentaler et al, se ha propuesto al nivel sérico bajo de testosterona como un marcador de potencial mal pronóstico en pacientes con cáncer de próstata. Otras observaciones, como la de Teloken et al. evidenciaron de

manera significativa una correlación directa de las cifras bajas de testosterona con el estado de los márgenes quirúrgicos, siendo mayormente positivos en pacientes con enfermedad clínicamente localizada.

Estas observaciones son consistentes con otros estudios, incluidos los de Masengill, Isombatz e Imamoto, en los cuales los menores niveles de Testosterona Preoperatoria guardaron correlación con enfermedad localmente avanzada, maor grado histopatológico y etapa clínica. De manera similar, Hoffman et al, demostraron que pacientes con diagnóstico reciente de Cáncer de Próstata y nivel de testosterona libre disminuido, también exhiben mayor afección de fragmentos obtenidos mediante biopsia transrectal.

El estudio más reciente, efectuado en población mexicana, publicado por Ramírez Galindo et al, consta de una muestra similar a la del presente trabajo. Se encontró una mayor prevalencia de enfermedad de alto grado en el espécimen de BTR así como en el obtenido en definitiva tras la realización de Prostatectomía Radical. De igual manera, otros factores como presencia de enfermedad localmente avanzada y márgenes quirúrgicos positivos fueron asociados de manera significativa con hipogonadismo preoperatorio.

En el estudio de Gao et al., publicado igualmente de manera reciente, la hipótesis que pretende explicar dicha asociación incluye una potencial inhibición en las cifras de testosterona por tumores de alto grado, efectuando una retroalimentación negativa en el control gonadotrópico hipofisiario.

No obstante y a pesar de estas múltiples observaciones, Salona y Cols publicaron

un estudio con una muestra de que 673 pacientes, demostrando, de manera opuesta a las observaciones enunciadas, una ausencia de correlación de hipogonadismo preoperatorio con enfermedad prostática de alto riesgo.

Los resultados obtenidos tras el análisis de resultados son consistentes con la hipótesis de trabajo planteada al momento del inicio del estudio. A pesar de el tamaño reducido de la muestra, los niveles bajos de testosterona constituyeron un factor de reetapificación histopatológica y clínica en la población en estudio. El análisis a través de regresión logística y prueba de Fisher dilucidaron el papel de la testosterona baja en los resultados obtenidos tras el análisis estadístico, con una connotación de variable tanto categórica como cuantitativa.

CONCLUSIONES

El estudio actual constituye el primero en población mexicana que agrupa pacientes con Cáncer de Próstata localizado y son sometidos a Prostatectomía Radical Laparoscópica Asistida por Robot, estableciendo una correlación significativa de la testosterona sérica con reetapificación clínica e histológica tras completar el manejo quirúrgico definitivo. Las observaciones son consistentes con gran cantidad de estudios de la literatura internacional que ejemplifican el papel de la testosterona sérica con la presencia de enfermedad de alto grado y factores de mal pronóstico que implican necesidad de tratamiento adyuvante.

Si bien debido al carácter retrospectivo de este estudio, al igual que múltiples análisis previos, no es posible aseverar que la medición de testosterona debe implementarse de manera sistemática e incluso ser factible su incorporación al desarrollo de nomogramas de predicción clínica, el fundamento de este trabajo, al igual que aquéllos que pretenden establecer la correlación entre los niveles de testosterona con variables clínicas de importancia pronóstica, debe tomarse en cuenta en términos de selección de pacientes.

El abordaje laparoscópico asistido por robot, empleado cada vez más en nuestra institución, ofrece la posibilidad de control oncológico con mejores resultados funcionales en términos de continencia y función eréctil. No obstante, la selección de pacientes con implementación de la medición de testosterona total permitirá

asimismo contemplar la posibilidad de reetapificación y fundamentar la necesidad de linfadenectomía de manera concomitante a la prostatectomía radical con la finalidad de mejorar el control oncológico a mediano plazo. Asimismo, la presencia de hipogonadismo puede repercutir en términos de la selección de pacientes para realizar manejo radical definitivo, y, en particular en aquellos que elijan la modalidad de vigilancia activa, enfatizar la rigurosidad del seguimiento con potencial incorporación de otros métodos que permitan identificar progresión de la enfermedad de manera temprana y de esta forma, ser susceptibles de manejo radical.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cunha GR, Riche W, Thomson A, et al. Hormonal, cellular, and molecular regulation of normal and neoplastic prostatic development. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;92:221- 236.
2. Colombel M, Filleur S, Fournier P, et al. Androgens repress the expression of the angiogenesis inhibitor thrombospondin-1 in normal and neoplastic prostate. *Cancer Res.* 2005; 65:300-308.
3. Garcia JM, Li H, Mann D, et al. Hypogonadism in male patients with cancer. *Cancer.* 2006;106:2583-2591.
4. Wiren S, Stocks T, Rinaldi S, et al. Androgens and prostate cancer risk: a prospective study. *Prostate.* 2007;67:1230- 1237.
5. Weiss JM, Huang WY, Rinaldi S, et al. Endogenous sex hormones and the risk of prostate cancer: a prospective study. *Int J Cancer.* 2008;122:2345-235.
6. Sharifi N, Gulley J, Gahut W. Androgen deprivation for prostate cancer. *JAMA.* 2005;294(2):238-244.
7. Morgentaler A. Testosterone therapy in men with prostate cancer: scientific and ethical considerations. *J Urol.* 2009; 181: 972-979.
8. Sher DJ, Mantzoros C, Jacobus S, Regan MM, Lee GS, OhWK. Absence of relationship between steroid hormone levels and prostate cancer tumor grade. *Urology.* 2009;73:356-361.
9. Banach-Petrosky W, Jessen WJ, Ouyang X, et al. Prolonged exposure to reduced levels of androgen accelerates prostate cancer progression in Nkx3.1; Pten mutant mice. *Cancer Res.* 2007;67:9089-9096.
10. Massengill JC, Sun L, Moul JW, et al. Pretreatment total testosterone level predicts pathological stage in patients with localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol.* 2003;169:1670-1675.
11. Imamoto T, Suzuki H, Fukasawa S, et al. Pretreatment serum testosterone level as a predictive factor of pathological stage in localized prostate cancer patients treated with radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2005;47:308-312.
12. Garcia-Cruz E, Piqueras M, Huguet J et al. Low testosterone levels are related to poor prognosis factors in men with prostate cancer prior to treatment. *BJU Int* 2012; 110: E541–6 Kim HJ, Kim BH,
13. Park CH, Kim CI. Usefulness of preoperative serum testosterone as a predictor of extraprostatic extension and biochemical recurrence. *Korean J Urol* 2012; 53: 9–

14. 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

15. Klap J, Schmid M, Loughlin KR. The relationship between total testosterone levels and prostate cancer: a review of the continuing controversy. *J Urol* 2015; 193: 403–13

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

17. Koo JM, Shim BS. Significance of serum testosterone for prostate-specific antigen (PSA) elevation and prediction of prostate cancer in patients with PSA above 10 ng/ml. *Korean J Urol* 2010; 51: 831–5

18. Araujo AB, O'Donnell AB, Brambilla DJ, et al. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5916-5919.

19. Tajar A, Forti G, O'Neill TW, et al. Characteristics of secondary, primary, and compensated hypogonadism in aging men: evidence from the European Male Ageing Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1810-1818.

20. Lackner JE, Maerk I, Koller A, et al. Serum inhibin—a cause of low testosterone levels in hypogonadal prostate cancer? *Urology.* 2008;72:1121-1124.

21. Risbridger GP, Shibata A, Ferguson KL, Stamey TA, McNeal JE, Peehl DM. Elevated expression of inhibin alpha in prostate cancer. *J Urol.* 2004;171:192-196.

22. Iversen P, Rasmussen, Christensen I: Serum testosterone as a prognostic factor in patients with advanced prostatic carcinoma. *Scand J Urol Nephrol Suppl,* 1994; 157:41.

23. Morgentaler A, Rhoden EL. Prevalence of prostate cancer among hypogonadal men with prostate-specific antigen levels of 4.0 ng/mL or less. *Urology.* 2006;68:1263-1267.

24. Teloken C, Da Ros CT, Caraver F, Weber FA, Cavalheiro AP, Graziottin TM. Low serum testosterone levels are associated with positive surgical margins in radical retropubic prostatectomy: hypogonadism represents bad prognosis in prostate cancer. *J Urol.* 2005;174:2178-2180.

- 25.. Isom-Batz G, Bianco FJ Jr, Kattan MW, Mulhall JP, LiljaH, Eastham JA. Testosterone as a predictor of pathological stage in clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2005;173:1935-1937.
26. Hoffman, M. A., DeWolf, W. C. and Morgentaler, A.: Is low serumfree testosterone a marker for high-grade prostate cancer? *J Urol*, 163: 824, 2000
27. Schatzl G, Madersbacher S, Thurridl T, et al. High-gradeprostate cancer is associated with low serum testosteronelevels. *Prostate*. 2001;47:52-58.
28. Salonia A, Gallina A, Briganti A. Preoperative hypogonadism is not an independent predictor of high-risk disease in patients undergoing radical prostatectomy. Cancer. 2011 Sep 1;117(17):3953-62.
31. Gao Y, Jiang CY, Mao SK et al. Low Serum testosterone predicts upgradins and upstaging of prostate cáncer after radical prostatectomy. *As J Androl* 2016 18, 1-5.
32. Ramírez I, Alías A, Pelayo M et al. Correlación entre testosterona total y resultados histopatológicos en pacientes sometidos a prostatectomía radical retropúbica. *Rev Mex Urol* 2016, 76 (4); 224-228.
33. Linden E, Pelayo M, Alías A et al. ¿Es la obesidad un factor predictor de agresividad en cáncer de Próstata? *Rev Mex Urol* 2014, 74 (5); 275-280.