

## Estudio hormonal en pacientes con cáncer de próstata con PSA al diagnóstico entre 4-10 ng/ml y cociente libre/total <20%

Hormonal study in patients with prostate cancer with PSA at diagnosis between 4-10 ng/ml and PSA free/total <20%

Alejandro Domínguez Amillo<sup>1</sup>, María del Carmen Cano García<sup>2</sup>, Enrique Díaz Convalía<sup>1</sup>, Nelson Canales Casco<sup>1</sup>, Pilar Valderrama Illana<sup>1</sup>, Fernando López Carmona-Pintado<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario Granada. UGC Urología intercentros. Granada.

<sup>2</sup>UGC Urología intercentros. Hospital La Inmaculada. Huércal-Overa. Almería.

### Resumen

**Objetivo:** El objetivo de este estudio es analizar los parámetros hormonales en pacientes con adenocarcinoma de próstata con PSA entre 4-10 ng/ml (cociente libre/total <20%) en el momento del diagnóstico.

**Material y Métodos:** Desde enero a diciembre de 2014, se incluyen en este estudio hombres con PSA entre 4-10 ng/ml y cociente libre/total <20%, candidatos a biopsia de próstata. Se excluyen del estudio pacientes que estén tomando inhibidores de la 5 alfa-reductasa y pacientes con biopsias de próstata previamente realizadas. Se analiza edad, PSA total, testosterona total, libre y biodisponible, FSH, LH, SHBG, 17-hidroxiprogesterona, Androstendiona, volumen prostático (medido por ecografía transrectal), cocientes testosterona total/PSA, testosterona libre/PSA, testosterona biodisponible/PSA y Densidad de PSA, testosterona total/volumen próstata, testosterona libre/volumen próstata y testosterona biodisponible/volumen próstata. Análisis estadístico con SPSS 20.0 y significación estadística  $p \leq 0.05$ .

**Resultados:** Un total de 109 pacientes han sido incluidos, sólo el 44.9% de los mismos presenta adenocarcinoma de próstata en la biopsia, incluyéndose en este estudio. Destaca un volumen prostático de 37.6 cc, una densidad PSA de 0.24, unos niveles de testosterona total de 4.51 ng/ml, de testosterona libre de 0.076 ng/ml y de testosterona biodisponible de 1.94 ng/ml. Además es destacable un cociente testosterona total/volumen próstata de 0.15, testosterona libre/volumen próstata de 0.002 y testosterona biodisponible/volumen próstata de 0.06. Existe relación lineal positiva y significativa entre niveles de PSA y grado de Gleason y entre SHBG y grado de Gleason. Además se observa relación lineal negativa y significativa entre el volumen de próstata y el ratio testosterona/PSA.

**Conclusión:** Los niveles de PSA y SHBG se asocian con un mayor Gleason de la biopsia y por tanto con un mayor riesgo histológico.

### Abstract

**Objective:** The aim of this study is to analyze the hormonal parameters in patients with prostate adenocarcinoma with PSA between 4-10 ng/ml (free / total ratio <20%) at the time of diagnosis.

**Material and Methods:** From January to December 2014 were included in this study men with PSA between 4-10 ng/ml and free / total <20%, candidates for prostate biopsy ratio. Excluded from the study patients taking inhibitors of 5 alpha-reductase and patients with prostate biopsies previously made. Parameters analyzed: Age, total PSA, total, free and bioavailable testosterone, FSH, LH, SHBG, 17-hydroxyprogesterone, Androstenedione, prostate volume (measured by transrectal ultrasound), ratios total testosterone/PSA, free testosterone/PSA, bioavailable testosterone/PSA and PSA density, total testosterone/prostate volume, free testosterone/prostate volume and bioavailable testosterone/prostate volume. Statistical analysis with SPSS 20.0 and statistical significance  $p \leq 0.05$ .

**Results:** A total of 109 patients were included, only 44.9% of them presented prostate adenocarcinoma on biopsy, including in this study. A prostate volume of 37.6 cc with a PSA density of 0.24, total testosterone levels of 4.51 ng/ml, free testosterone 0.076 ng/ml and bioavailable testosterone 1.94 ng/ml. It is also remarkable ratio total testosterone/prostate volume of 0.15, free testosterone/prostate volume of 0.002 and bioavailable testosterone/prostate volume of 0.06. There is a significant linear relationship between PSA and Gleason score and between SHBG and Gleason score. Besides significant negative linear relationship between volume and prostate testosterone/PSA ratio was observed.

**Conclusion:** PSA levels and SHBG levels are associated with a higher Gleason biopsy and therefore with greater histological risk.

**Palabras clave:** Cáncer de próstata; Gleason; PSA; SHBG; Testosterona

**Keywords:** Prostate cancer; Gleason; PSA; SHBG; testosterone

## INTRODUCCIÓN

La medición del antígeno prostático específico (PSA) produjo una revolución en el diagnóstico del cáncer de próstata (1), sin embargo la elevación del mismo en presencia de patología benigna como hiperplasia de próstata o prostatitis aumenta de forma considerable la presencia de falsos positivos en los niveles de este marcador, aunque sigue siendo el mejor predictor independiente de cáncer de próstata, en relación al tacto rectal o la ecografía transrectal (2). Para mejorar la especificidad del PSA, fundamentalmente cuando sus valores oscilan entre 4 y 10 ng/ml se utilizan diferentes índices como el cociente PSA libre/total, el PSA velocidad, el PSA doubling time y la densidad de PSA (3). En la actualidad la recomendación de la guía europea de urología en relación a pacientes con PSA entre 4 y 10 ng/ml, es realizar biopsia de próstata en aquellos con un cociente PSA libre/total menor al 20-25%, ya que se ha observado un mayor riesgo de cáncer en este grupo de pacientes (3). A pesar de las mejoras en los métodos de imagen, fundamentalmente resonancia nuclear magnética, que puede optimizar el diagnóstico e incluso facilitar la biopsia (4), la decisión para realizar una biopsia de próstata siguen siendo los niveles de PSA fundamentalmente. Se ha conseguido optimizar el valor del PSA mediante el PCA3 y la determinación de células circulantes, sin embargo no está totalmente estandarizado (5, 6). Incluso, se han ideado herramientas como el prostate health index para la detección del cáncer de próstata en la primera biopsia, con buenos resultados (7).

Como vemos la toma de decisión para realizar una biopsia de próstata con niveles de PSA entre 4 y 10 ng/ml sigue siendo una cuestión controvertida, que induce a la realización de un número elevado de biopsias de próstata con resultados contradictorios. Además, el screening de cáncer de próstata es aún más controvertido, ya que no parece que disminuya la mortalidad cáncer/específica, ya que sólo un metaanálisis ha reportado un disminución significativa de muerte del 21% realizándolo (8).

El objetivo de este estudio es analizar los parámetros hormonales en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata con PSA entre 4-10 ng/ml y cociente PSA libre/PSA total <20%, entre los que se encuentra el ratio testosterona/PSA.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio transversal que incluye a 109 hombres sometidos a biopsia de próstata entre enero y diciembre de 2014 en nuestro hospital. En función de los resultados histológicos de la biopsia de próstata, se eligen para el estudio únicamente los pacientes con adenocarcinoma de próstata. En total se incluyen 49 hombres con biopsia positiva para adenocarcinoma de próstata (el 44.9% de los pacientes sometidos a biopsia).

· Criterios de inclusión: Hombres menores de 75 años con PSA entre 4-10 ng/ml y cociente PSA libre/total <20%. Se realizan dos determinaciones de PSA en un intervalo de 4 semanas para confirmación.

· Criterios de exclusión: Hombres con PSA >10 y <4 ng/ml, en tratamiento con inhibidores de la 5 alfa-reductasa.

Variables analizadas: Edad (años), Volumen prostático (cc) medido por ecografía transrectal, PSA total (ng/ml), Albúmina (g/dl), Globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) (nmol/l), Testosterona total (ng/ml), Testosterona libre (ng/ml), Testosterona biodisponible (ng/ml), FSH (mUI/ml), LH (mUI/ml), Estradiol (pg/ml), 17-Hidroxiprogesterona (ng/ml), Androstendiona (ng/ml).

Cálculo de cocientes: Testosterona total/PSA, Testosterona libre/PSA, Testosterona biodisponible/PSA, Densidad PSA (PSA/volumen próstata), Densidad testosterona total (Testosterona total/volumen próstata), Densidad testosterona libre (testosterona libre/volumen próstata), Densidad testosterona biodisponible

(testosterona biodisponible/volumen próstata).

Análisis estadístico: Se realiza estudio estadístico mediante media y desviación estándar de las variables estudiadas. Además se realiza estudio de correlación lineal entre las variables. Se comprueba normalidad de las variables aplicando test Kolmogorov-Smirnov y análisis de la varianza con test de Levene. Consideramos significación estadística si  $p \leq 0.05$ . Análisis realizado con programa SPSS 20.0 para Windows.

## RESULTADOS

	Pacientes con biopsia positiva
Edad	66.29±5.55
PSA (ng/ml)	7.91±1.66
Volumen próstata (cc)	37.61±16.04
Albúmina (g/dl)	4.58±0.28
SHBG (nmol/l)	40.60±17.87
Testosterona total (ng/ml)	4.51±1.88
Testosterona libre (ng/ml)	0.076±0.222
Testosterona biodisponible (ng/ml)	1.94±0.54
FSH (mUI/ml)	7.37±4.78
LH (mUI/ml)	5.49±2.51
Estradiol (pg/ml)	25.26±12.42
17-Hidroxiprogesterona (ng/ml)	1.27±0.46
Androstendiona (ng/ml)	1.78±0.89
Testosterona total/PSA	0.613±0.301
Testosterona libre/PSA	0.010±0.003
Testosterona biodisponible/PSA	0.264±0.097
Densidad PSA	0.248±0.128
Densidad Testosterona total (Testosterona total/Volumen próstata)	0.151±0.110
Densidad Testosterona libre (Testosterona libre/Volumen próstata)	0.002±0.001
Densidad Testosterona biodisponible (Testosterona biodisponible/Volumen próstata)	0.064±0.038

Tabla 1. Valores medios de los parámetros estudiados en los pacientes con biopsia de próstata positiva para adenocarcinoma de próstata con PSA entre 4-10 ng/ml y cociente PSA libre/total <20% al diagnóstico.

La edad media de los pacientes incluidos fue de 66.29. Se observa un volumen prostático de 37.61 cc. Los valores de la densidad de PSA fueron de 0.248, mientras que los de densidad testosterona total 0.151, de densidad testosterona libre de 0.002 y de densidad testosterona biodisponible de 0.064. El resto de parámetros analizados quedan reflejados en la tabla 1. Los pacientes con resultado de biopsia de próstata positiva, presentan bajo riesgo según Gleason  $\leq 6$  el 59.2%, riesgo intermedio según Gleason = 7 el 28.6% y alto riesgo según Gleason  $\geq 8$  el 12.3% de los mismos. En el 73.5% la biopsia fue positiva unilateral y el 26.5% bilateral. Se realiza estudio de correlación lineal entre las variables analizadas en la tabla 1, obteniendo como resultados más significativos los siguientes:

- Correlación lineal positiva y significativa entre los niveles de PSA y grado de Gleason ( $R=0.322$ ;  $p=0.02$ ) (Figura 1); SHBG y

grado de Gleason ( $R=0.312$ ;  $p=0.04$ ) (Figura 2).

- Correlación lineal negativa y significativa entre el volumen prostático y el ratio testosterona/PSA ( $R=-0.374$ ;  $p=0.01$ ) (Figura 3).

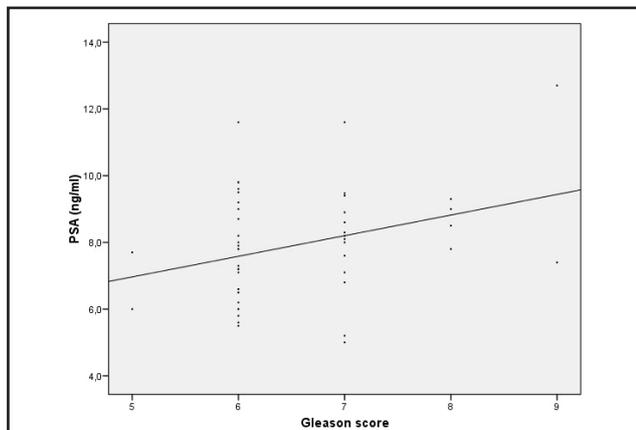


Figura 1. Gráfico de dispersión de puntos en el que se observa la correlación lineal positiva y significativa entre los niveles del PSA y el score Gleason de la biopsia.

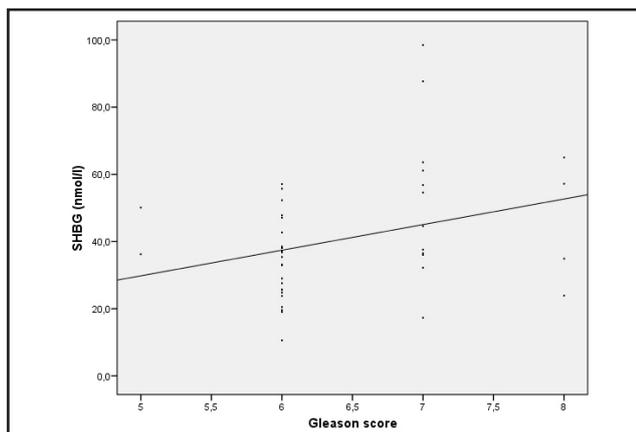


Figura 2. Gráfico de dispersión de puntos en el que se observa la correlación lineal positiva y significativa entre los niveles de SHBG y el score Gleason de la biopsia.

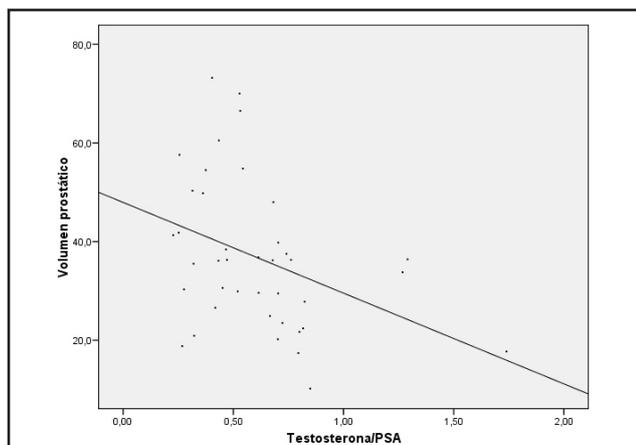


Figura 3. Gráfico de dispersión de puntos en el que se observa la correlación lineal negativa y significativa entre el volumen prostático y el ratio testosterona/PSA.

## DISCUSIÓN

La relación de la testosterona con el PSA y el cáncer de próstata es objeto de estudio desde hace muchos años, para tratar de explicar la andrógeno-dependencia de este tipo de neoplasia. Distintos estudios afirman que bajos niveles de testosterona libre y biodisponible circulantes se relacionan con alto grado de cáncer de próstata, por tanto mayor riesgo al padecer la enfermedad (9). Otros autores como Kayali et al (10) afirman que la presencia de hipogonadismo del adulto aumenta el riesgo de cáncer de próstata y la agresividad del mismo. Por su parte, San Francisco et al (11) y Cabral et al (12) afirman que los niveles de testosterona permiten reclasificar al paciente con cáncer de próstata y predecir su agresividad. En nuestro estudio que presentamos con 49 pacientes con cáncer de próstata con PSA entre 4-10 ng/ml y cociente <20% al diagnóstico no hemos observado relación entre los niveles de testosterona total, libre o biodisponible con el grado de Gleason de la biopsia, por lo que no podemos afirmar que a menor nivel de testosterona exista mayor riesgo o mayor agresividad histológica. Nuestros resultados no coinciden tampoco con los estudios de Alsharif et al (13) que afirma que bajos niveles de testosterona libre se asocia con un mayor nivel de PSA y mayor grado histológico, ni con los estudios de García Cruz (14) que indica que pacientes con cáncer de próstata y bajos niveles de testosterona tienen peor pronóstico. En nuestro estudio el ratio testosterona/PSA es de 0.613, y no hemos observado que haya una correlación lineal positiva con el grado de Gleason histológico. Es posible que en nuestro estudio, debido a que los pacientes analizados presentan un PSA entre 4 y 10 ng/ml y que el número de pacientes no es elevado, no exista una relación lineal con el Gleason. Sin embargo, sí que observamos una relación positiva y lineal entre los niveles de PSA y el grado de Gleason y lo que es más llamativo entre los niveles de SHBG y el Gleason, aumentando por tanto el riesgo aquellos pacientes con unos niveles más elevados de SHBG. Por otro lado, el ratio testosterona/PSA parece que puede predecir el riesgo de cáncer de próstata (15) e incrementar la especificidad del PSA, siendo destacable en nuestro estudio que se relaciona de forma lineal y negativa con el volumen prostático, es decir cuanto mayor es dicho cociente, menor es el tamaño de la próstata. Es llamativo que el volumen prostático medio medido en pacientes con cáncer de próstata es bajo, en torno a 37.5 cc, y que por tanto hay que hacer especial hincapié en este tipo de individuo.

## CONCLUSIÓN

En nuestro estudio con pacientes con cáncer de próstata y PSA al diagnóstico entre 4-10 ng/ml se observa que tanto los niveles de PSA como de SHBG se relacionan con mayor riesgo histológico, no así los niveles de testosterona.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Stamey TA, Yang N, Hay AR et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med.* 1987; 317: 909-16.
2. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol.* 1994; 151: 1283-90.
3. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J et al; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol.* 2014; 65: 124-37.
4. Kim CK. Magnetic resonance imaging-guided prostate biopsy: present and future. *Korean J Radiol.* 2015; 16: 90-8.
5. Wang Y, Liu XJ, Yao XD. Function of PCA3 in prostate tissue and

- clinical research progress on developing a PCA3 score. *Chin J Cancer Res.* 2014; 26: 493-500.
6. Lianidou ES, Strati A, Markou A. Circulating tumor cells as promising novel biomarkers in solid cancers. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2014; 51: 160-71.
  7. Bruzzese D, Mazzarella C, Ferro M et al. Prostate health index vs percent free prostate-specific antigen for prostate cancer detection in men with "gray" prostate-specific antigen levels at first biopsy: systematic review and meta-analysis. *Transl Res.* 2014; 164: 444-51.
  8. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; doi:10.1002/14651858.CD004720.pub3.
  9. Léon P, Seisen T, Cussenot O 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. doi: 10.1016/j.urolonc.2014.11.010
  10. Kayali M, Balci M, Aslan Y, Bilgin O, Guzel O, Tuncel A, Atan A. The relationship between prostate cancer and presence of metabolic syndrome and late-onset hypogonadism. *Urology.* 2014; 84: 1448-52.
  11. San Francisco IF, Rojas PA, DeWolf WC, Morgentaler A. Low free testosterone levels predict disease reclassification in men with prostate cancer undergoing active surveillance. *BJU Int.* 2014; 114: 229-35.
  12. Cabral PH, Iwamoto MW, Fanni VS, Barros Lda R, Cardoso SN, Mello LF, Glina S. Study of testosterone as a predictor of tumor aggressiveness in patients with prostate cancer. *Int Braz J Urol.* 2013; 39: 173-81.
  13. Alsharif MM, Kahie A, Conradie M, Goad EA, 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.
  14. García-Cruz E, Piqueras M, Huguet J, Peri L, Izquierdo L, Musquera M, Franco A, Alvarez-Vijande R, Ribal MJ, Alcaraz A. Low testosterone levels are related to poor prognosis factors in men with prostate cancer prior to treatment. *BJU Int.* 2012; 110(11 Pt B):E541-6.
  15. Gurbuz C, Canat L, Atis G, Guner B, Caskurlu T. The role of serum testosterone to prostate-specific antigen ratio as a predictor of prostate cancer risk. *Kaohsiung J Med Sci.* 2012; 28: 649-53.