

Universidad de Carabobo



Valencia – Venezuela

Facultad de Ciencias de la Salud



Dirección de Postgrado

“CARACTERIZACIÓN BIOMOLECULAR DE LA EXPRESIÓN GENÉTICA DEL  
GEN SPINK 1 EN TEJIDO DE BIOPSIA DE PACIENTES CON CÁNCER DE  
PROSTATA DEL INSTITUTO MÉDICO TECNOLÓGICO, BARCELONA,  
ESPAÑA, EN SEGUIMIENTO DESDE EL AÑO 2005 HASTA EL 2013”

En cumplimiento del requisito para optar por el Título de Especialidad de  
Urología. Universidad de Carabobo. Valencia. Venezuela.

Universidad de Carabobo



Valencia – Venezuela

Facultad de Ciencias de la Salud



Dirección de Postgrado

“CARACTERIZACIÓN BIOMOLECULAR DE LA EXPRESIÓN GENÉTICA DEL  
GEN SPINK 1 EN TEJIDO DE BIOPSIA DE PACIENTES CON CÁNCER DE  
PROSTATA DEL INSTITUTO MÉDICO TECNOLÓGICO, BARCELONA,  
ESPAÑA, EN SEGUIMIENTO DESDE EL AÑO 2005 HASTA EL 2013”

Dr. HUMBERTO SUÁREZ REGARDÍZ  
C.I.: 7097875



**ACTA DE APROBACIÓN DE PROYECTO  
TRABAJO ESPECIAL DE GRADO**

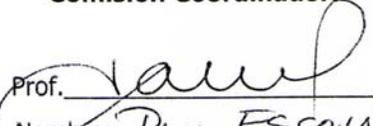
Los Miembros de la Comisión Coordinadora de la Especialización en: Urología hacen constar que han leído el Proyecto de Grado, presentado por el(la) ciudadano(a) Humberto Suárez Regardíz, cédula de identidad N° 7.097.875, para optar al título de ESPECIALISTA EN: Urología, cuyo título es: "CARACTERIZACIÓN BIOMOLECULAR DE LA EXPRESIÓN GENÉTICA DEL GEN SPINK 1 EN TEJIDO DE BIOPSIA DE PACIENTES CON CÁNCER DE PROSTATA DEL INSTITUTO MÉDICO TECNOLÓGICO, BARCELONA, ESPAÑA, EN SEGUIMIENTO DESDE EL AÑO 2005 HASTA EL 2013", y que el mismo está **APROBADO** ya que reúne los requisitos de factibilidad, originalidad e interés que plantea la línea de investigación: "Oncología Urológica", establecida por esta Especialidad. Igualmente, el mencionado Proyecto está enmarcado dentro de la normativa para la elaboración y presentación de los trabajos de grado para esta Especialización.

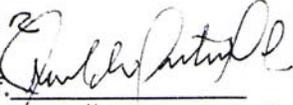
El profesor(a): Paúl Escovar Díaz C.I.3.588.220, aceptó la tutoría de éste trabajo.

En Valencia, a los 18 días del mes de julio del año 2015.

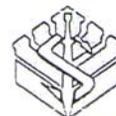
**Comisión Coordinadora**

Prof.   
Nombre: JUAN LÓPEZ  
C.I. 4866412

Prof.   
Nombre: PAUL ESCOVAR  
C.I. 3588220

Prof.   
Nombre: ARNALDO GUZMÁN  
C.I. 3665573





## ACTA DE DISCUSIÓN DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

En atención a lo dispuesto en los Artículos 127, 128, 137, 138 y 139 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado designado por el Consejo de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 135 del citado Reglamento, para estudiar el Trabajo Especial de Grado titulado:

### **CARACTERIZACIÓN BIOMOLECULAR DE LA EXPRESIÓN GENÉTICA DEL GEN SPINK 1 EN TEJIDO DE BIOPSIA DE PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA DEL INSTITUTO MÉDICO TECNOLÓGICO, BARCELONA, ESPAÑA, EN SEGUIMIENTO DESDE EL AÑO 2005 HASTA EL 2013.**

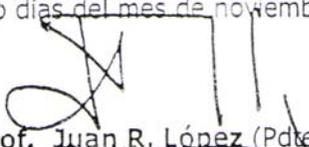
Presentado para optar al grado de **Especialista en Urología** por el (la) aspirante:

**SUAREZ, HUMBERTO**

C.I. V – 7097875

Habiendo examinado el Trabajo presentado, decidimos que el mismo está **APROBADO.**

En Valencia, a los veinticinco días del mes de noviembre del año dos mil quince.

  
Prof. Juan R. López (Pde)

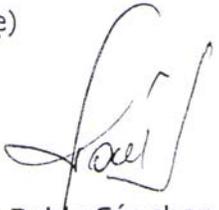
C.I. 4866472

Fecha 25.11.15

  
Prof. Rafael Cuervo

C.I. 7091491

Fecha 26-11-15

  
Prof. Pablo Sánchez

C.I. 6093785

Fecha 26-11-2015

TG: 102-15

## **ANTECEDENTES DEL PROBLEMA:**

El cáncer de próstata es una enfermedad de alta incidencia en la población mundial. Es el neoplasma sólido más común. En Europa, para el 2004 se estimó la incidencia de cáncer por cualquier causa (excepto los cáncer de piel no melanoma), en 1.543.700 de los cuales el 15,5% (237.800) correspondía a cáncer de próstata. De 962.600 muertes 85.200 correspondió a cáncer de próstata (1). A nivel mundial las estadísticas son parecidas. La "Región Américas" de la Organización Mundial de la Salud presentó la mayor incidencia seguido de la "Región Europa". La "Región Sudeste Asiática" presentó la menor incidencia (2). Es, de hecho, la segunda causa de muerte en el hombre a nivel mundial (3), tomando en cuenta las diferencias regionales que puedan existir y el aumento de la incidencia con la edad.

En el 2009, 206,640 hombres en los Estados Unidos recibieron un diagnóstico de cáncer de próstata, así como 28,088 hombres murieron por esta enfermedad (4).

Los factores de riesgo que determinan la aparición de esta enfermedad no están totalmente definidos, sin embargo algunos están muy bien descritos, como son la edad, la obesidad, la etnia y la herencia.

Se sabe que el envejecimiento aumenta significativamente el riesgo. Así, 6.41% de los hombres que actualmente tienen 60 años de edad presentarán cáncer de próstata en algún momento durante los siguientes 10 años. Esto significa que 6 a 7 de cada 100 hombres que hoy en día tienen 60 años de edad, serán diagnosticados de cáncer de próstata para cuando lleguen a los 70 años. (5). Visto desde otro ángulo en el estudio de Breslow. et al. "Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas" (6) se demuestra que en autopsias realizadas a hombres muertos por causas distintas a CP con promedio de edad 50 años se observa una prevalencia del 30% de pacientes con CP y en aquellos con edades de 70 o mas la prevalencia aumenta al 80%.

Los estudios han demostrado una incidencia mayor de cáncer de próstata en paciente afroamericanos lo cual sustenta que la etnia tiene un papel importante en la etiogénesis del CP, probablemente relacionado, a su vez, con factores genéticos como son los polimorfismos cromosómicos.

La herencia juega un papel importante evidenciándose un aumento del riesgo al doble o más si 1 o más familiares directos desarrollan cáncer de próstata, aún más, si lo desarrollan a tempranas edades (7). En este sentido se han determinado alteraciones del material genético como mutaciones, reordenamiento cromosómico, deleciones, etc., que condicionan el desarrollo de cáncer de próstata.

En la etiología del cáncer de próstata intervienen genes como el

hereditary prostate cancer 1 gen (HPC1), cromosoma 1q24-25, donde se ubica también el RNASEL que codifica una ribonucleasa que produce apoptosis celular ante una infección viral. El gen AR en el cromosoma Xq11.12 y el ELAC2 en el cromosoma 17p11, son algunos genes de las más estudiados y mejor caracterizados.

Existe controversia en relación a la influencia de los factores externos como hábitos alimentarios, consumo de tóxicos, estilo de vida, estrés u otros, sin embargo se ha demostrado que el riesgo aumenta en aquellos individuos que se trasladan de zonas típicamente de bajo riesgo a otras con alta incidencia (8).

Así mismo las alteraciones metabólicas, dislipemias, obesidad, el estrés oxidativo e inflamatorio, etc., están en constante estudio para establecer su relación con el cáncer de próstata y su posible prevención. (9).

Tanto las técnicas diagnósticas como las terapéuticas han evolucionado de una manera dramática en la última década. Así mismo ha evolucionado la capacidad de los pacientes de entender su posición ante la enfermedad.

La comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de las células prostáticas afectadas, la respuesta ante las diferentes terapias y las posibles formas de evolución de la patología en el tiempo, obligan a la individualización cada vez más específica de cada paciente.

## **FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:**

El diagnóstico del cáncer de próstata es un continuo reto que se apoya en pruebas que precisan de la experiencia del médico al realizar el examen digital prostático, la detenida observación de los hallazgos paraclínicos como los resultados del Antígeno Prostático Específico y sus múltiples variaciones, los estudios de imagen como la ecografía transabdominal, transrectal, tomografías, resonancias magnéticas, etc. Sin embargo sólo el diagnóstico histológico del tejido prostático permite verificar la sospecha de cáncer de próstata.

Dado que la mayor parte de los cáncer de próstata se ubican en la zona periférica prostática el examen digital rectal puede identificar muchos de ellos independientemente del valor de PSA, con un valor pronóstico positivo entre el 5 al 30% así como también orienta en relación de la agresividad del tumor. (10, 11, 12 y 13)

El PSA, (por sus siglas en inglés prostatic specific antigen o antígeno específico prostático), glicoproteína de 34 KDa que pertenece a la familia de las calicreínas humanas (hK) con actividad enzimática quimiotripsina serinproteasa, es producido casi específicamente por las células epiteliales prostáticas y, aunque es poco específico en el diagnóstico de cáncer es un buen predictor de cáncer prostático y de su posible evolución. (14).

Hasta el momento actual el sistema de clasificación Gleason modificado (15) es el factor pronóstico más importante ante el comportamiento clínico del tumor y su respuesta al tratamiento y el único parámetro conocido y aceptado para evaluar el riesgo de recurrencia posterior al tratamiento(15). Sin embargo persiste como una necesidad parcialmente resuelta la creación de nomogramas definitivos que permitan definir la evolución de estos pacientes (16)

Existen diferentes métodos de clasificación siendo la clasificación TNM de la "International Union Against Cancer (UICC) la más recomendada para expresar el estadio patológico del cáncer de próstata (17 y 18). En la cual T (tumor) hace mención a la extensión intraprostática de la lesión. N (nódulos o ganglios) referente a la presencia de ganglios linfáticos afectados por tumor y M (metástasis) define la afectación de otros órganos como vejiga, hueso, pulmón, cerebro, por mencionar aquellos más frecuentemente afectados.

El estadiaje adecuado, posterior a la confirmación de la sospecha de esta enfermedad mediante la biopsia de próstata, enfrenta de nuevo al urólogo y al paciente ante el gran reto de elegir la conducta más acertada de tratamiento a seguir. Y es necesario tomar en cuenta que el seguimiento del PSA, los nuevos esquemas de biopsia de próstata, el uso generalizado de ecografía y la posibilidad de realizar estudios paraclínicos ha permitido un aumento de la incidencia de cáncer de próstata pequeño, localizado y bien diferenciado,

haciendo cada vez mayor la diferencia entre la incidencia de diagnóstico, el desarrollo de la enfermedad y más aún, la de muerte por cáncer de próstata, cuantificado sólo en el 3 % (17, 18 y 19).

La realización de técnicas como la prostatectomía radical, la radioterapia externa, la braquiterapia, entre otras, son medidas con tendencia al tratamiento definitivo, sin embargo varios estudios apoyan que un número considerable de pacientes estén siendo sobre tratados y esto ha permitido tomar en cuenta la posibilidad de evitarlo mediante dos manejos conservadores como son el 'watchful waiting' and 'active surveillance' (vigilancia activa) que consiste, básicamente, en el seguimiento controlado a la espera de síntomas o signos de progresión de la enfermedad para iniciar actividad terapéutica.

En contraparte, el reporte de la pieza obtenida mediante la prostatectomía radical, que representa la conducta quirúrgica más comúnmente aceptada, permite datos de relevante importancia pronóstica como son el tipo de células tumorales, la clasificación Gleason definitiva del análisis de toda la pieza, la localización y extensión intraprostática o extraprostática del tumor, el estatus de los márgenes tumorales, la presencia de invasión al cuello vesical, y la presencia de tumor en ganglios o vesículas seminales. (20, 21, 22).

Ninguna otra conducta de tratamiento inicial brinda esta información y, por consiguiente, la valoración pronóstica resulta incompleta y esto es, sin dudas, una necesidad inminente a resolver.

Al evaluar la evolución de la actitud profesional frente al cáncer de próstata podemos recordar que en los inicios del siglo 20 era muy simplista. Se ofrecía tratamiento curativo local a todo paciente con patología confinada a la próstata y tratamiento con deprivación androgénica (DA) como la orquiectomía, el uso de análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH o GnRH) como la leuprolide, gosereline, triptorelina o buserelina o los antiandrógenos como la bicalutamida y la flutamida a todo al que se sospechaba enfermedad avanzada tan igual como aquel con enfermedad metastásica diagnosticada. Por ultimo, a aquellos pacientes que desarrollaban resistencia a la DA eran candidatos al uso de Docetaxel (Agente antimitótico). A partir del 2004, con la aprobación del uso del docetaxel/prednisona para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario a castración (CRPC). (TAX327 y Southwestern Oncology Group 9916 Estudios fase III) (23)(24) se amplía la batería de alternativas con la incorporación de fosfato de estramustine, estrontium, samarium 153, ácido zolendróico y mitroxantrone.

Los últimos años han sido caracterizados por importantes avances en el conocimiento de la biología del CP en general y del CP avanzado refractario a

bloqueo androgénico, desde los mecanismos de señalización de los Receptores Androgénicos, los mecanismos de remodelación ósea hasta la comprensión de los "Factores de Transcripción" (FTr) que son proteínas con función de regulación de la expresión genética del núcleo. Estos FTr ejercen un papel determinante en la proliferación celular, inducción de la apoptosis y/o reparación del DNA cuya alteración está asociada a los procesos tumorales. La activación oncogénica conduce a un crecimiento descontrolado de las células y, por consiguiente, al crecimiento de los tumores. (25) Entre los mas importantes la familia de las ETS (Eritroblastosis Virus 26 Transformation Specific Family o E-twenty six)

Mediante técnicas de bioinformática como el "Cancer Outliers Profiles Analysis (COPA)" se han podido determinar diversos oncogenes altamente expresados en algunos cáncer como el ERBB2 en cáncer de mama y el PBX1 en leucemia, entre muchos otros. De igual manera se ha identificado el ERG y el ETV1 de la familia del ETS (eritroblastosis virus E26 transformation especific) como oncogenes ampliamente expresados en el cáncer de próstata lo que llevó, a su vez, a determinar múltiples fusiones genéticas presentes entre el 40 y el 80 % de los cáncer de próstata.

El gen SPINK1 (Serine Peptidase Inhibitor, Kazal Type 1), fue aislado por Kazal et al. del páncreas bovino y luego de la secreción pancreática humana y codifica una proteína inhibidora de la tripsina, habiendo sido relacionado con el cáncer de páncreas y también relacionado a un péptido asociado al tumor de ovario.

La aplicación del sistema COPA en 7 estudios de perfil del cáncer de próstata (Dhanasekaran et al., 2001; Glinsky et al., 2004; Lapointe et al., 2004; LaTulippe et al., 2002; Vanaja et al., 2003; Welsh et al., 2001; Yu et al., 2004) in the Oncomine database (Rhodes et al., 2004) ha permitido determinar la sobreexpresión del SPINK1 en tejido de cáncer de próstata en comparación con próstata benigna y sobre todo en aquellos cáncer de próstata en los cuales no se identifica fusiones genéticas aberrantes de los genes de la familia de ETS. Más aún, en estudios posteriores se ha determinado que estas muestras en los que se ve mayor expresión del SPINK1 corresponden, aproximadamente, al 10 % de las cánceres de peor pronóstico.

## **OBJETIVO DE LA INVESTIGACIÓN:**

El cáncer de próstata continúa siendo un gran dilema dado que un numero importante de pacientes no morirán producto de la enfermedad sin tratamiento sin embargo la prevalencia es muy alta y con los métodos diagnósticos disponibles se prevé un que aumentará su prevalencia. Por consiguiente, aumenta también la necesidad de contar con predictores pronósticos de progresión confiables que permitan decidir, mas acertadamente, las alternativas terapéuticas.

Esta investigación se propone conocer, mediante los datos aportados de la base de datos, la incidencia de la progresión de los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata que han acudido a nuestras consultas en el lapso de tiempo establecido.

Identificar la relación que existe entre la expresión del gen SPINK1 y la evolución a largo plazo de estos pacientes caracterizando la expresión del SPINK1 en la biopsia de los pacientes diagnosticados con cáncer de Próstata, sometidos a prostatectomía radical y correlacionando su estadio y pronóstico inicial con su evolución final.

Por último y como consecuencia de lo anterior nos proponemos asignar un valor predictivo a la determinación precoz del SPINK 1.

## **ELABORACIÓN DE HIPÓTESIS:**

Los objetivos de esta investigación se pretenden cumplir mediante la verificación de las siguientes hipótesis.

- 1) El gen SPINK1 se encuentra sobreexpresado en pacientes con cáncer de próstata avanzado en una magnitud diferente con respecto a los pacientes con cáncer de próstata no avanzado.
- 2) Los valores de la expresión del SPINK 1 evidenciables en los tejidos de muestra obtenidos mediante prostatectomía radical son equiparables a los evidenciables en la muestra de biopsia de próstata diagnóstica.
- 3) Existe una relación entre el valor de expresión del SPINK 1, el valor de Gleason y las cifras del PSA y a esta relación es posible asignar un valor predictivo.

## **JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN:**

El diagnóstico inicial de Cáncer de Próstata supone un reto para el medico, para el paciente y sus familiares en la toma de decisiones de la conducta terapéutica más acertada. El desarrollo de nuevas y mejores técnicas de valoración pronóstica es aún necesaria para esta enfermedad. El desarrollo de esta investigación se planteó definir si la realización de la determinación de la expresión del gen SPINK1 en las muestras de pacientes diagnosticados con cáncer de próstata, como prueba rutinaria, brinda al médico y al paciente un valor pronóstico confiable que, conjugado con las pruebas ya establecidas, permita orientar, mas adecuadamente, la toma de decisiones de tratamiento.

## **LIMITACIONES:**

En vista de plantearse un estudio retrospectivo descriptivo con datos obtenidos de las historias clínicas de pacientes valorados por los diferentes médicos del servicio de Urología del Instituto la recolección de datos no es del todo homogénea por lo cual la revisión de datos en la historia clínica debió ser muy detallada.

A lo largo de los años ha habido modificaciones en la forma de categorizar los estadios de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata así como la manera de reportar el valor de Gleason de la biopsia de próstata lo cual hubo que conciliar con los métodos actuales para elaborar una base de datos fidedigna.

La determinación de la expresión de SPINK 1 fue realizado en biopsias enviadas a diferentes laboratorios anatomopatológicos lo que dificultó la obtención de esta información.

Los datos se obtuvieron de una muestra que correspondió, generalmente, a pacientes de avanzada edad por lo cual se encontraron dificultades en obtener los consentimientos de los pacientes cuando estos no lo habían autorizado previamente, no se encontraban en capacidad mental o física de hacerlo por si mismos o sus familiares no desearon autorizarlo.

## **METODOLOGÍA.**

### **POBLACIÓN Y MUESTRA:**

La presente investigación fue realizada tomando como población los pacientes con diagnóstico de Cáncer de Próstata que han acudido al Instituto Médico Tecnológico, Barcelona, España en el lapso de tiempo comprendido 01 de enero del 2007 y 31 de septiembre del 2013 y la muestra fue conformada por los pacientes con diagnóstico de Cáncer de Próstata Órgano Confinada, es decir, estadio pT2 de la clasificación TNM y con Gleason 6 o 7, sometidos a Prostatectomía Radical con edades comprendidas entre 40 y 80 años con una media de 62 años.

Se evaluaron las historias clínicas de 169 pacientes de los cuales 112 autorizaron, mediante consentimiento informado, la evaluación de sus muestras de biopsia de próstata. 25 muestras no fueron localizadas en los laboratorios de patología por lo cual 87 muestras resultaron factibles de análisis.

Se incluyó en el estudio a 3 pacientes de los 87 cuyo PSA postoperatorio fue superior a 0,1 ng/ml. y que recibieron Radioterapia por sospecha de Enfermedad Residual y cuyo PSA control fue indetectable.

El examen digital rectal fue positivo en 38 pacientes (43,6%).

La distribución del valor de Gleason fue 15 pacientes Gleason: 6 (17,2%). Gleason 3 + 4 = 7 27 (31%). Gleason 4 + 3 = 7 36 pacientes (41,3%). Gleason 8 o mas 9 pacientes (10,3%).

Se dicotomizó la muestra en dos grupos, aquellos cuyo PSA se mantuvo en < de 0,2 ng/ml. considerados como de No progresión y aquellos con elevación del PSA > 0,2 ng/ml. considerados como pacientes con progresión de la enfermedad que en total fueron 18 pacientes, representando el 20,6% de la muestra.

Todas las muestras se analizaron, de manera ciega, en el Instituto Catalán de Oncología ubicado en el Hospital Duran y Reynals, Laboratori de Reserca Traslacional, Bellvitge, Barcelona, España.

Las muestras se sometieron a los procesos de Inmunohistoquímica pasando por el desenmascaramiento del antígeno con el reactivo comercial DAKO Target Retrieval Solution ph9, el uso de un anticuerpo primario Spink Monoclonal Antibody (M01) clone D4 Ref: H00006690-M01 (ABNOVA) y un anticuerpo secundario Labelled Polymer EnVision TM System-HRP (DAKO).

## **RESULTADOS:**

El resultado de la tinción, valorado por el Servicio de Patología asociado a la Unidad de Investigación del Hospital Durán y Reynals, se reportó como positiva o negativa comparativamente con la intensidad de la tinción mostrada en el tejido pancreático, considerado como control según el protocolo del distribuidor comercial del Pack de Inmunohistoquímica.

Las 18 muestras consideradas como provenientes de pacientes con Carcinoma de Próstata Avanzado resultaron positivas a la Inmunohistoquímica. Las 69 restantes, el 82,6%, mostraron ausencia de tinción (57 muestras). El 17,3% (12 muestras) mostró una débil tinción que se interpretó como negativa. Los datos provenientes de la revisión de la historia clínica de estos pacientes y la información del estudio Inmunohistoquímico fue recopilada en una base de datos elaborada sobre la plataforma de la aplicación Acces de Windows y exportados a SPSS (Statistical Package for Social Sciences, inc. Chicago, Illinois).

## **DISCUSIÓN:**

Las características de los pacientes prostatectomizados en nuestro centro son muy homogéneas debido a lo estricto de la evaluación diagnóstica, el estadiaje y la propuesta de alternativas terapéuticas. Los resultados del examen físico, los valores de PSA, el Gleason y la estadificación según TNM permite la posibilidad inicial de dicotomizar las muestras en provenientes de pacientes con o pacientes sin recidiva tumorales lo cual simplifica ampliamente el análisis de este estudio piloto.

La intensa tinción de las muestras resultó de fácil interpretación pudiéndose comparar con la muestra control, de la misma manera las correspondientes a pacientes con patología avanzada como las que no lo eran. La tinción es independiente de las variables edad y del estadio preoperatorio de la enfermedad, determinado por el examen físico, el PSA y el valor de Gleason de la muestra de biopsia por punción.

Esto permite pensar que la valoración del Spink1 es útil para determinar la posibilidad de progresión de la enfermedad.

Actualmente se está solicitando las muestras de biopsia prostáticas por punción preoperatoria de los pacientes que resultaron con tinción positiva y mala progresión de la enfermedad con el fin de determinar la intensidad de tinción. Consideramos que los resultados son esperanzadores dado que la técnica de tinción Inmunohistoquímica es fácilmente reproducible en los laboratorios de patología y los resultados son factibles de interpretación. Esto justifica intentar correlacionar con las muestras de biopsia por punción, ampliar la muestra de pacientes de manera retrospectiva y proponernos el análisis en forma prospectiva.

**ASPECTOS ADMINISTRATIVOS  
RECURSOS HUMANOS Y ECONÓMICOS:**

Investigador principal: Dr. Humberto Suárez Regardíz.

Co-investigador: Dr. Gilberto Chéchile Toniolo.

Los recursos económicos estuvieron a cargo del Instituto Médico Tecnológico, Instituto Oncológico Dr. Rossell y PangaeaBiotech, S.L. y del ICO, Instituto Catalán de Oncología del Hospital Duran y Reynals, Barcelona, España.

## REFERENCIAS

(1) Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005 Mar;16(3):481-8.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15718248>

(2) Global Health Observatory, World Health organization

<http://www.who.int/entity/gho/en/>

(3) Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008 Mar-Apr;58(2):71-96.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18287387>

(4) Grupo de Trabajo sobre Estadísticas de Cáncer de los EE. UU. Estadísticas de cáncer en los Estados Unidos. Informe electrónico sobre incidencia y mortalidad 1999–2009. Atlanta (GA): Departamento de Salud y Servicios Humanos, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades e Instituto Nacional del Cáncer; 2013.

<http://www.cdc.gov/uscs>.

(5) Centro Para el Control y Prevención de Enfermedades, División Cancer, United States Government, 2010.

(6) Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RA, Franks LM, Gellei B, Lee YS, Lundberg S, Sparke B, Sternby NH, Tulinius H (November 15, 1977). "Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France". *Int J Cancer* 20 (5): 680–8. doi:10.1002/ijc.2910200506. PMID 924691.

(7) Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol* 2012 Apr;30(2):143-8.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22116601>

(8) Kheirandish P, Chinegwundoh F. Ethnic differences in prostate cancer. *Br J Cancer* 2011 Aug;105(4):481-5.

(9) Price AJ, Allen NE, Appleby PN, Crowe FL, et al. Insulin-like growth factor-I concentration and risk of prostate cancer: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012 Sep;21(9):1531-41.

(10) Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, et al. Effect of patient age on early

detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993 Oct;42(4):365-74.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7692657>

(11) Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less. *J Urol* 1999 Mar;161:835-9.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10022696>

(12) Okotie OT, Roehl KA, Han M, et al Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology* 2007 Dec;70(6):1117-20.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18158030>

(13) Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, et al. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol* 2008 Sep;54(3):581-8.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423977>

(14) 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 May;151(5):1283-90.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7512659>

(15) Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, et al. ISUP grading committee. The 2005 International Society of Urologic Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005 Sep;29(9):1228-42.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16096414>

(16) Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al. Contemporary update of the prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001 Dec;58(6):843-8.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11744442>

(17) Prostate Cancer Nomograms: An Update

*European Urology*, Volume 50 Issue 5, November 2006, Pages 914-926

(18) Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, et al. ISUP grading committee. The 2005 International Society of Urologic Pathology (ISUP) Consensus Conference

on Gleason grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005 Sep;29(9):1228-42.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11381367>

(19) Ohori M, Kattan M, Scardino PT, et al. Radical prostatectomy for carcinoma of the prostate. *Mod Pathol* 2004 Mar;17(3):349-59.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14765206>

(20) Cancer: fact and figures 2011. America cancer society. 2011 (web base: <http://www.cancer.org/>

Research/CancerFactsFigures/CancerFactsFigures/cancer-facts-figures-2011)

(21) Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, et al. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol* 2008 Feb;15(1):3866-71.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18304396>

(22) Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56(2):106-30.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16514137>

(21) Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al. Contemporary update of the prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001 Dec;58(6):843-8.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11744442>

(22) Harnden P, Shelley MD, Coles B, et al. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncology* 2007 May;8(5):411-9.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466898>

(23) Petrylak DP, Ankerst DP, Jiang CS, et al. (2006) Evaluation of prostate-specific antigen declines for surrogacy in patients treated on SWOG 99-16. *J Natl Cancer Inst* 98:516–521.

(24) Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. (2004) Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 351:1502–1512.

(25) Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer. Centro de Investigación del Cáncer. Universidad de Salamanca. España.

(26) Ohori M, Kattan M, Scardino PT, et al. Radical prostatectomy for carcinoma of the prostate. *Mod Pathol* 2004 Mar;17(3):349-59.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14765206>