



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

**“ASOCIACIÓN ENTRE DIFERENCIACIÓN CELULAR DEL
CÁNCER DE PRÓSTATA Y RESPUESTA A
HORMONOTERAPIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE
PRÓSTATA”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA
FRANCISCO EMMANUEL NAVARRETE HERNÁNDEZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN
UROLOGÍA**

ASESOR DE TESIS:

DR. MARTIN LANDA SOLER

**NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:
195.2016**

AÑO: 2017. CIUDAD DE MÉXICO





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.

**DR. DANIEL ANTONIO RODRÍGUEZ ARAIZA
COORD. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

**DRA. FLOR MARÍA DE GUADALUPE
ÁVILA FEMATT
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA**

**DRA. MARTHA EUNICE
RODRÍGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN**

DR. MARTIN LANDA SOLER
PROFESOR TITULAR

Ciudad de México, 2017

A mi familia:

El amor de una familia es un vínculo inquebrantable, representa un pilar fundamental en la formación y desarrollo tanto personal como profesional. El día de hoy, logro culminar mi subespecialidad con éxito y profunda felicidad, agradezco a mis padres por su apoyo incondicional en cada uno de mis proyectos, a mi madre por su comprensión, amor y atención a mi salud y calidad de vida, por ser triunfadora, a mi padre por su confianza, por haber sido la persona que impulso en mi el amor por la medicina, por ser mi maestro en la carrera, por ser honesto y exitoso, a mi hermano y hermana por su paciencia y por compartir ideales que nos llevarán cuán lejos queramos, a mi querida esposa por su confianza, amor y firme convicción de que a pesar de la distancia y el tiempo, lograríamos llegar a este momento juntos, a mi hija Alexa por su ternura e inocencia que me motivan día a día, a mi hijo José Francisco por existir, bienvenido a la familia, a mis abuelos por su importante respaldo hacia mi esposa e hijos que me genera tranquilidad. Gracias a toda mi familia porque crecemos juntos, y sobre todo, gracias Dios.

A mis maestros:

En primer lugar, infinitas gracias al Dr. Martin Landa Soler, titular del curso, quien es la persona que me permitió realizarme como Urólogo, gracias por sus enseñanzas, gracias por compartir excelentes y exitosas cirugías. Gracias a los médicos adscritos de mi hospital por su entrega, por transmitir sus conocimientos y por brindarme su confianza para tratar a sus pacientes, gracias al profesor adjunto Dr. Rafael Francisco Velázquez Macías, gracias Dr. Jorge Luis Gómez Herrera, gracias Dr. Christian Vázquez Niño.

A mis amigos:

Gracias por compartir parte de sus vidas y el mismo sueño, Arnulfo L' Gamiz Moreno, Antonio Huerta Vega, Susana Alcántara Mena. Éxito.

ÍNDICE

Resumen.....	PAG. 6
Summary.....	PAG. 8
Antecedentes.....	PAG. 10
Problema.....	PAG. 15
Justificación.....	PAG. 16
Hipótesis.....	PAG. 16
Objetivo general.....	PAG. 16
Objetivos específicos.....	PAG. 16
Material y métodos.....	PAG. 17
Resultados	PAG. 18
Discusión	PAG. 19
Conclusiones.....	PAG. 21
Bibliografía.....	PAG. 22

RESUMEN

INTRODUCCIÓN:

La incidencia de cáncer de próstata está incrementando en todo el mundo con una incidencia pico marcada en la década de los 90's debido a la introducción de la prueba del Antígeno Prostático Específico (APE).

La escala de Gleason es un sistema que se emplea para medir el grado de agresividad de un cáncer, basándose en la observación al microscopio de las características que presentan las células de la muestra obtenida en una biopsia del tejido.

Los andrógenos desempeñan un papel importante en la carcinogénesis prostática. La exposición de la próstata a los andrógenos parece ser requisito para el desarrollo de cáncer de próstata, se desconoce la duración y la magnitud de la exposición a los andrógenos necesaria para crear el marco de la carcinogénesis.

La enfermedad progresiva a pesar de niveles de castración de testosterona es conocida como cáncer de próstata resistente a la castración y puede tomar forma de progresión bioquímica (APE elevado únicamente), progresión radiográfica (enfermedad metastásica [cáncer de próstata resistente a la castración metastásico]), o progresión sintomática.

El grado de diferenciación celular del cáncer de próstata es medido a través de la escala de Gleason lo que determina el pronóstico del paciente con la enfermedad basándose en la observación al microscopio de las características que presentan las células de la muestra obtenida en una biopsia del tejido.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Este estudio transversal, observacional, descriptivo, retrospectivo se realizó revisando los archivos clínicos de pacientes masculinos mayores de 40 años que acuden a consulta de urología en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos de la ciudad de México.

Se efectuó un análisis de correlación de Spearman para determinar la relación entre el grado de Gleason y el tiempo de progresión a cáncer de próstata resistente a la castración.

RESULTADOS:

Se analizaron los datos de 24 pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración utilizando como variables la escala de Gleason y el tiempo a progresión bioquímica (presencia de cáncer de próstata resistente a la castración) en pacientes que se encontraban bajo terapia antiandrogénica.

Se realizó coeficiente de correlación de Spearman encontrándose una p de 0.038 considerándola significativa y una r de 0.16.

CONCLUSIÓN:

El tiempo a progresión de cáncer de próstata resistente a la castración es inversamente proporcional a la gradación de la escala de Gleason.

La escala de Gleason se asocia y correlaciona con el tiempo a desarrollo de cáncer de próstata resistente a la castración en donde mientras más alta es la escala más pronto presentará el paciente esta condición evolutiva en la fisiopatogenia del cáncer de próstata.

Palabras clave: Cáncer de próstata, Cáncer de próstata resistente a la castración, Escala de Gleason, hormonoterapia.

SUMMARY

INTRODUCTION:

The incidence of prostate cancer is arising around the world with a marked peak in the 90's decade due to the introduction of the Prostate Specific Antigen (PSA) detection.

The Gleason scale is a system that is used to measure the level of cancer agresivity, based in the microscopic observation of cells characteristics, these cells are obtained from a tissue biopsy.

Androgens have an important role in prostate carcinogenesis. The prostate exposure to androgens seems to be a marked factor to develop prostate cancer. Currently the time of exposition and exposition level to androgenes to develop prostate cancer remains unknown.

The progressive disease despite the castration testosterone levels is known as castration resistant prostate cancer and can be classified as biochemical progression (only PSA elevation), radiographic progression (metastatic disease), or clinical progression.

The grade of cellular differentiation in prostate cancer is measured with the Gleason scale, which determine the patient prognosis based in the microscopic observation of the cells characteristics.

MATERIAL Y METHODS:

This study included patients older than 40 years old who went to the urology medical office in the Hospital Regional Adolfo Lopez Mateos in Mexico City.

A Spearman correlation was done in order to determine the relation between the Gleason Scale and the progression time to Castration Resistant Prostate Cancer.

RESULTS:

24 patients with castration resistant prostate cancer were analyzed. Spearman correlation was used finding a P (0.038) which is considered as significant with an R of 0.16.

CONCLUSION:

The time of progression to Castration Resistant Prostate Cancer is inversely proportional to the Gleason scale grade.

The Gleason scale is related and correlated with the time to develop castration resistant prostate cancer, the higher the scale the sooner the patient will present this condition.

Key words: Prostate cancer, Castration Resistant Prostate Cancer, Gleason Scale, Hormone therapy.

ANTECEDENTES

El cáncer de próstata (CaP), es el crecimiento anormal de las células de la glándula prostática que además tienen la capacidad de invadir otros órganos¹.

Es un tumor que nace del epitelio acinar y/o ductal de la próstata que puede variar considerablemente en su diferenciación glandular, anaplasia y comportamiento¹.

Excluyendo los cánceres superficiales de piel, el CaP es ahora el cáncer más común en humanos. El CaP es más diagnosticado en varones con 382,000 nuevos casos (22.2% del total) en Europa durante 2008, seguido por cáncer de pulmón^{2,3,4,5,6}.

La incidencia de la enfermedad está incrementando en Estados Unidos donde 1 de cada 6 varones desarrollarán cáncer de próstata en el transcurso de su vida. La incidencia está incrementando en todo el mundo con una incidencia pico marcada en la década de los 90's debido a la introducción de la prueba del Antígeno Prostático Específico (APE)⁷.

La escala de Gleason es un sistema que se emplea para medir el grado de agresividad de un cáncer, basándose en la observación al microscopio de las características que presentan las células de la muestra obtenida en una biopsia del tejido⁸.

El procedimiento consiste en seleccionar dos zonas de la muestra y asignar a cada una de ellas un número del 1 al 5. El 1 corresponde a un tumor bien diferenciado y por lo tanto poco agresivo, y el 5 a un tumor escasamente diferenciado⁹.

Posteriormente se suman las cifras obtenidas en las dos zonas obteniéndose un número comprendido entre el 2 y el 10. Este valor es la escala de Gleason. Una escala de Gleason mayor a 8 refiere un tumor agresivo⁹.

De acuerdo a la escala de Gleason se establece al grado de diferenciación con fines pronósticos:

Grado 1= bien diferenciado (Gleason 2 a 4)

Grado 2= moderadamente diferenciado (Gleason de 5 a 6)

Grado 3= pobremente diferenciado (Gleason de 7 a 10)¹

Existen variaciones en todo el mundo con respecto a las tasas de incidencia.

Aunque estas diferencias han sido atribuidas a variaciones en los sistemas de salud y las políticas de escrutinio. La verdadera prevalencia del CaP es difícil de determinar. Un gran número de cánceres están latentes y no se han detectado por los test de escrutinio disponibles actualmente. Incluso, 15% de los pacientes con APE de < 3ng/ml considerado en rango normal, tendrán CaP. En la mayoría de los países industrializados, la incidencia de CaP está aumentando mientras las tasas de mortalidad están disminuyendo^{8,10}.

En México no se cuenta con un registro adecuado de cáncer de próstata, la incidencia se reporta como 21.4 pacientes con cáncer de próstata (CaP) por cada 100,000 hab. (Fig. 1). La mortalidad es de 16.5% (Figura 2). El 87.6% de las defunciones se registraron en la población mayor de 65 años⁶.

- Próstata
- Pulmón
- Colorectal
- Estómago
- Leucemia
- Hígado
- Linfoma no Hodgkin
- Cerebro, sistema nervioso
- Riñón
- Otros e inespecíficos

International Agency for Research on Cancer



INCIDENCIA

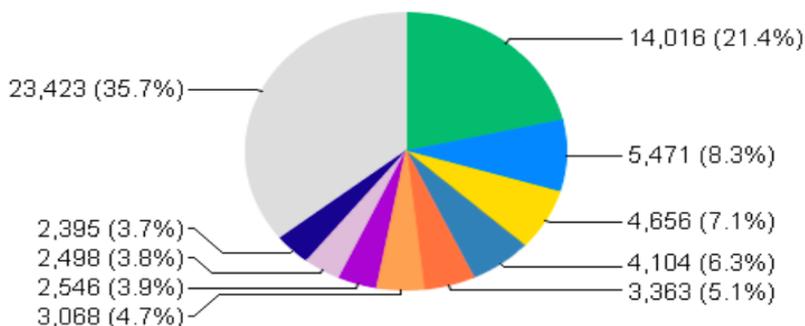


Fig. 1 Incidencia de cáncer en México

Fuente: World Health Organization. GLOBOCAN 2012

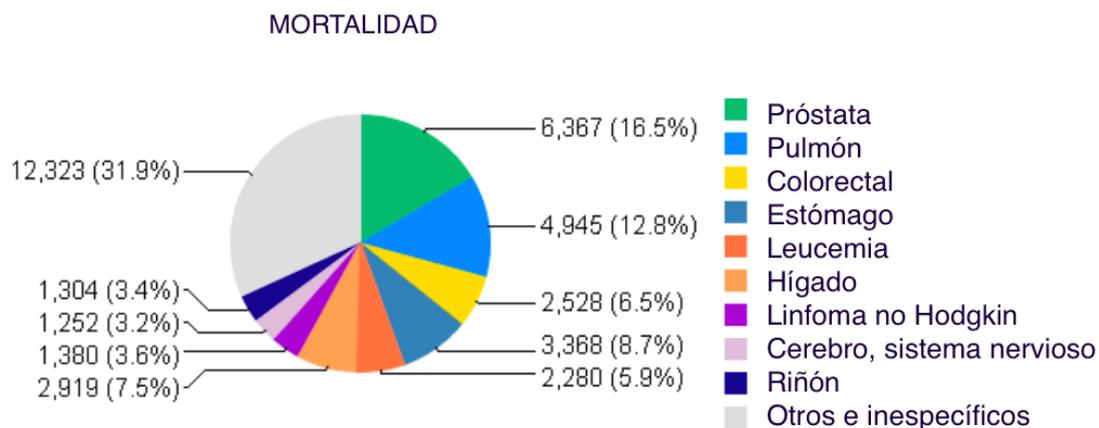


Figura 2. Mortalidad por cáncer en México.

Fuente: World Health Organization. GLOBOCAN 2012.

La Encuesta Nacional de Salud 2012 reportó que el porcentaje de hombres mayores de 60 años que se sometieron a la detección del cáncer de próstata por medio del antígeno prostático se mantuvo constante en las estadísticas reportadas entre 2006 y 2012 (10.4% en 2006, y 9.5% 2012); en los 12 meses previos a la encuesta, el 2.5% de los hombres con una edad igual o mayor de 20 años se realizaron un tacto rectal¹¹.

Los factores que determinan el riesgo de desarrollar esta enfermedad en forma clínica no son bien conocidos, sin embargo se han identificado algunos, de los cuales el factor hereditario parece ser el más importante; si un familiar de primera línea tiene la enfermedad, el riesgo se incrementa al doble. Si dos o más familiares de primera línea son afectados el riesgo se incrementa de 5 a 11 veces¹.

El CaP se presentó con mayor frecuencia en aquellos sujetos de más de 60 años, en donde resalta el grupo de los de 75 y más años quienes concentraron

casi la mitad de los casos (47%). Si bien es cierto a menor edad los casos de este tipo de cáncer es menos frecuente, se observa que después de los 40 años empiezan los primeros registros incluso a menor edad. Las entidades federativas con mayor frecuencia de registros de cáncer de próstata son la ciudad de México (28.3%) y Jalisco (11.0%)⁵.

En la actualidad se desconoce la etiología de la enfermedad, sin embargo, se considera que es un padecimiento multifactorial, en el cual la predisposición genética y la exposición a factores de riesgo podrían tener un rol crucial en el desencadenamiento de la enfermedad⁷.

Los andrógenos desempeñan un papel importante en la carcinogénesis prostática. La exposición de la próstata a los andrógenos parece ser requisito para el desarrollo posterior del cáncer de próstata, se desconoce la duración y la magnitud de la exposición a los andrógenos necesaria para crear el marco de la carcinogénesis¹².

Gracias a los descubrimientos de Huggins y Hodges en los que se demostró la andrógeno-dependencia del CaP, se ha ganado terreno en el control del padecimiento, ya que el bloqueo androgénico ha mostrado efectividad en el tratamiento de la enfermedad avanzada. La ausencia del estímulo de la testosterona en la célula prostática genera un incremento en la apoptosis y es de esta forma como el bloqueo androgénico logra el tratamiento paliativo del CaP en su primera fase. El bloqueo puede ser quirúrgico a través de la orquiectomía simple bilateral o de forma farmacológica ya sea suprimiendo la secreción testicular de testosterona a niveles de castración o mediante fármacos que inhiben la acción de los andrógenos circulantes a nivel de sus receptores en la próstata. Los agentes utilizados para el bloqueo androgénico pueden ser: estrógenos, antiandrógenos, agonistas LHRH y antagonistas LHRH¹³.

La enfermedad progresiva a pesar de niveles de castración de testosterona es conocida como cáncer de próstata resistente a la castración y puede tomar forma de progresión bioquímica (APE elevado únicamente), progresión radiográfica (enfermedad metastásica [cáncer de próstata resistente a la castración metastásico]), o progresión sintomática.

Los criterios que definen cáncer de próstata resistente a la castración son:

- Niveles de testosterona considerados de castración (<50 ng/dl o <1.7 nmol/l)
- Tres elevaciones de APE separados por al menos una semana,

resultando en dos incrementos del 50% del nadir con una APE mayor a 2ng/ml.

- Supresión androgénica por al menos 4 semanas o que exista una segunda línea de manipulación hormonal con progresión de APE (a pesar de constantes manipulaciones hormonales).

Progresión de lesiones óseas, 2 o más en scans óseos, o progresión de lesiones en tejido blando de acuerdo al criterio RECIST^{14,15}.

El cáncer de próstata resistente a la castración incrementa su sensibilidad a los niveles de castración androgénica al amplificar los receptores androgénicos o incrementando su sensibilidad. El cáncer de próstata resistente a la castración puede sintetizar andrógenos testiculares, los ligandos de receptores androgénicos, desde andrógenos adrenales débiles, colesterol o incluso acetato¹⁶.

La mortalidad por cáncer de próstata es comúnmente el resultado de un cáncer de próstata metastásico resistente a la castración y el promedio de vida para estos pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración es de menos de 2 años¹⁷.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El grado de diferenciación celular del cáncer de próstata es medido a través de la escala de Gleason lo que determina el pronóstico del paciente con la enfermedad basándose en la observación al microscopio de las características que presentan las células de la muestra obtenida en una biopsia del tejido.

La escala de Gleason es un fuerte predictor de supervivencia global en pacientes con cáncer de próstata que se ha relacionado con pronóstico en pacientes sometidos a hormonoterapia. Por lo que el grado de diferenciación celular podría influir en la respuesta de la terapia hormonal en pacientes con cáncer de próstata.

JUSTIFICACIÓN

En México, la incidencia es de 27.3 pacientes con cáncer de próstata (CaP) por cada 100,000 hab. De estos fallecen 37 x cada 100,000 pacientes con CaP. El 87.6% de las defunciones se registraron en la población mayor de 65 años.

El grado de diferenciación celular del cáncer de próstata tiene un impacto en la progresión de la enfermedad y la supervivencia de los pacientes por lo que es importante determinar si existe asociación entre la diferenciación celular y la respuesta a la terapia de privación androgénica en los pacientes sometidos a esta modalidad de tratamiento.

OBJETIVO GENERAL:

Determinar si existe asociación entre el grado de diferenciación celular del cáncer de próstata y la respuesta de la terapia de privación androgénica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Reclutar muestra de pacientes.
- Recabar las variables de análisis.
- Codificar las variables en base de datos.
- Realizar análisis estadístico.

HIPÓTESIS

Los pacientes con cáncer de próstata que tienen mejor diferenciación celular tienen mejor respuesta a la hormonoterapia que aquellos que tienen peor grado de diferenciación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio transversal, observacional, descriptivo, retrospectivo se realizó revisando los archivos clínicos de pacientes masculinos mayores de 40 años que acuden a consulta de urología en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos de la ciudad de México.

Se efectuó un análisis de correlación de Spearman para determinar la relación entre el grado de Gleason y el tiempo de progresión a cáncer de próstata resistente a la castración.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- a) Expedientes de pacientes masculinos mayores de 40 años atendidos en el H.R. Lic. Adolfo López Mateos en el servicio de urología.

Criterios de exclusión:

- a) Pacientes que no contaran con reporte histopatológico de cáncer de próstata.
- b) Pacientes con antecedente de cáncer familiar o hereditario.

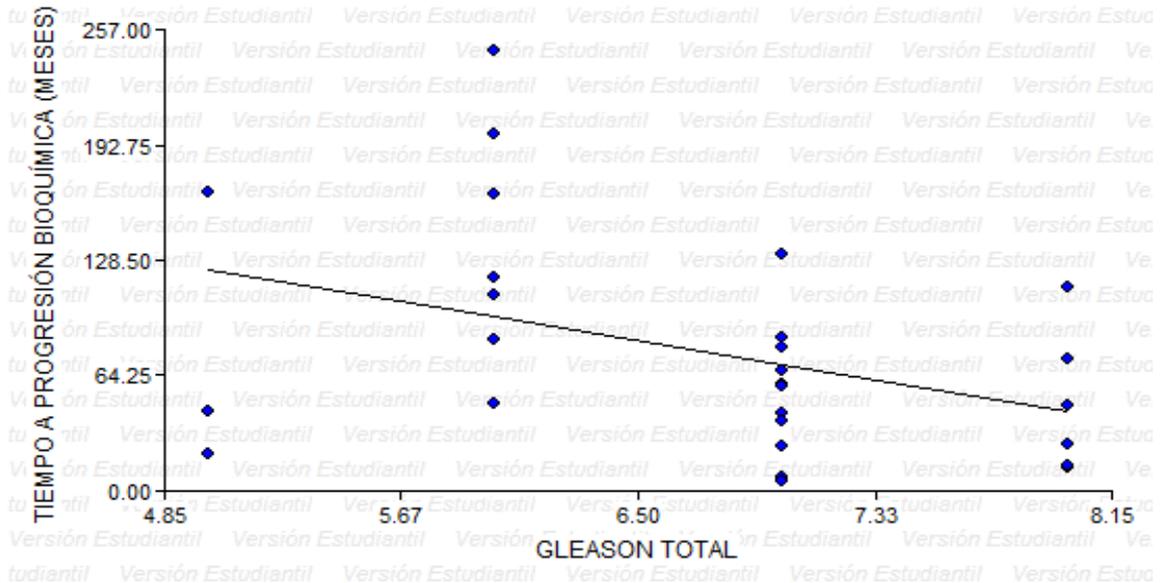
Criterios de eliminación:

- a) Pacientes que no cumplieran con la información suficiente para llenar la hoja de recolección de datos.

RESULTADOS

Se analizaron los datos de 24 pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración utilizando como variables la escala de Gleason y el tiempo a progresión bioquímica (presencia de cáncer de próstata resistente a la castración) en pacientes que se encontraban bajo terapia antiandrogénica.

Se realizó coeficiente de correlación de Spearman encontrándose una p de 0.038 considerándola significativa y una r de 0.16. (Gráfica)



DISCUSIÓN

Actualmente, la escala de Gleason, el tiempo de duplicación del antígeno prostático y el tiempo de recurrencia posterior a una prostatectomía radical son los que proveen la estimación y el pronóstico después de la recurrencia bioquímica¹⁸.

Históricamente, la escala de Gleason ha sido usada para estandarizar la vigilancia de la recurrencia bioquímica, el desarrollo de metástasis y la supervivencia global en varones con cáncer de próstata. La escala de Gleason es muy útil prediciendo de forma muy exacta la mortalidad específica por cáncer de próstata en pacientes que son sometidos a procedimientos curativos como la prostatectomía radical. Se ha propuesto incluso que a la escala de Gleason por sí sola se le dé más peso e importancia para predecir la mortalidad específica por cáncer de próstata^{19,20}.

Entre los cánceres de próstata resistente a la castración no metastásicos, cerca del 60% desarrolla enfermedad metastásica durante los primeros 5 años, siendo los primeros 3 años donde se desarrollan la mayor parte de las metástasis. La escala de Gleason, recibir tratamiento primario, niveles más altos de APE y la duplicación más rápida del mismo son asociados de forma independiente a un tiempo más corto para desarrollar metástasis en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración²¹.

Cuando los pacientes desarrollan cáncer de próstata resistente a la castración, la habilidad para poder evaluar el pronóstico es de suma importancia para poder aconsejar a los pacientes de forma eficaz sobre los resultados a largo plazo y para poder identificar el tratamiento óptimo. En la población de pacientes varones con cáncer de próstata resistente a la castración, los nomogramas pretratamiento que predicen la supervivencia han sido mejorados y validados y son de amplio uso^{22,23}.

Un estudio realizado con 622 pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración en etapas avanzadas, demostró que los pacientes con Gleason mayor o igual a 7 tenían un curso más agresivo del cáncer de próstata resistente a la castración. Las escalas de Gleason por biopsia menor o igual a 6 progresaban a cáncer de próstata resistente a la castración con una media de 12.4 años. Se consideró que la escala de Gleason continúa siendo una herramienta útil para predecir resultados²⁴.

Otro estudio demostró que los pacientes con Gleason menor a 8 presentaban recurrencia después de 3 años de haber sido operados mientras que aquellos que en los que el Gleason era de 8 o mayor desarrollaban la

recurrencia en los primeros 3 años con una muy pobre esperanza de vida a 10 años. También se demostró en este estudio que sólo en los pacientes estadificados como de alto riesgo que recibían terapia androgénica había un beneficio en la tasa libre de enfermedad¹⁸. Lo que representa un dato importante, ya que ha habido desarrollo de nuevas terapias antiandrogénicas y se ha demostrado que estas nuevas terapias tienen un beneficio también en pacientes con Gleason menor a 8, incluso tienen mejor eficacia en ese grupo que en los pacientes con un Gleason más agresivo de 8 o mayor²⁵.

Más aún, en pacientes con cáncer de próstata, los varones con un alto Gleason deben ser considerados de forma particular para considerar comenzar tratamiento adyuvante o ser referidos a estudios clínicos debido al mayor riesgo de mortalidad específica por cáncer de próstata²⁰. Lo que en el terreno de los pacientes que son sometidos a terapia androgénica total, sería también considerarlos dentro de terapias combinadas o incluso la utilización de nuevas terapias para evitar el desarrollo a corto plazo de cáncer de próstata resistente a la castración considerando la agresividad del mismo dictada por la escala de Gleason e incluso considerar pretratamientos antes de desarrollar resistencia a la castración.

CONCLUSIONES

El tiempo a progresión de cáncer de próstata resistente a la castración es inversamente proporcional a la gradación de la escala de Gleason.

La escala de Gleason se asocia y correlaciona con el tiempo a desarrollo de cáncer de próstata resistente a la castración en donde mientras más alta es la escala más pronto presentará el paciente esta condición evolutiva en la fisiopatogenia del cáncer de próstata.

La escala de Gleason no solamente es una herramienta útil para determinar el tiempo a recurrencia bioquímica en pacientes post operados sino una herramienta también útil para estimar el tiempo en que se desarrollará cáncer de próstata resistente a la castración.

Estos resultados muestran una tendencia, se recomienda aumentar la muestra en futuros trabajos relacionados para determinar la consistencia de esta correlación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Próstata en un Segundo y tercer Nivel de Atención. México: Secretaría de Salud; 2009
2. Arcangeli S, Pinzi V, Arcangeli G. Epidemiology of prostate cancer and treatment remarks. *World J Radiol* 2012; 4:241-246
3. Heidenreich A, Bastian P, Bellmunt J et al. Guidelines on Prostate Cancer. EAU 2014., Guideline for the management of clinically localized prostate cancer. AUA 2007
4. Mohler J, Robert R, Boston B. Prostate cancer. *JNCCN* 2010; 8: 161-201
5. INEGI 2014. "Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer" "Datos nacionales"
6. International Agency for Research. World Health Organization. GLOBOCAN 2012. En: <http://globocan.irc.fr>
7. Delongchamps N, Singh A, Haas. The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer. *Cancer Control* 2006; 13: 158-168
8. Egevad L, Mazzucchelli R, Montironi R. Implications of the international society of urological pathology modified gleason grading system. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 426-434
9. Egevad L, Mazzucchelli R, Montironi R. Implications of the international society of urological pathology modified Gleason grading system. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136: 426-434
10. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice guidelines in oncology: prostate cancer. Guías NCCN 2014.
11. Gutiérrez J, Rivera J, Shama T, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales. Instituto Nacional de Salud Pública 2012
12. Wein A, Kavoussi L, Partin A et al. *Campbell-Walsh Urologia*. Ed. Panamericana, 2008.
13. Consenso interinstitucional sobre bloqueo androgénico en cáncer de próstata. *Rev Mex Urol* 2015;75:1
14. Saad f, Chi K, Finelli A et al. The 2015 CUA-CUOG Guidelines for the management of castration-resistant prostate cancer (CRPC) *Can Urol Assoc J*. 2015 Mar-Apr; 9: 90–96.
15. Arrabal M, Artiles J, Ripoll M et al. Protocolo de actuación en Pacientes con Cáncer de Próstata resistente a la castración. AEU.

16. Karantanos T, Corn T, Thompson T. Prostate cancer progression after androgen deprivation therapy: mechanisms of castrate resistance and novel therapeutic approaches. *Oncogene* 2013; 32:5501–5511
17. Lowrance W, Roth B, Kirkby E et al. Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline Amendment 2015. *J Urol* 2016; 195: 1444-1452
18. Moul J. Hormone naïve prostate cancer: predicting and maximizing response intervals. *Asian J Androl.* 2015; 17: 929–935.
19. Jayaram A, Attard G. Diagnostic Gleason score and castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 2016; 27: 962-964
20. Mithal P, Howard L, Aronson W et al. Prostate-specific antigen level, stage or Gleason score: Which is best for predicting outcomes after radical prostatectomy, and does it vary by the outcome being measured? Results from Shared Equal Access Regional Cancer Hospital database. *Int J Urol* 2015; 22: 363–367
21. Moreira D, Howard L, Sourbeer et al. Predictors of Time to Metastasis in Castration-resistant Prostate Cancer. *Urology.* 2016;96:171-176
22. Smaletz O, Scher HI, Small EJ, et al. Nomogram for overall survival of patients with progressive metastatic prostate cancer after castration. *J Clin Oncol.* 2002;20:3972-3982
23. Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, et al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:1232-1237
24. Nakabayashi M, Hayes J, Taplin M. Clinical Predictors of Survival in Men with Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cancer* 2013; 2990-2998
25. Roviello G, Generali D. Is the Gleason score the driver for the treatment decision-making of patients with castration-resistant prostate cancer in the new era of the anti-androgenic therapies? *Ann Oncol.* 2016;27:2131-2133.

