

Treball d'Investigació. Programa de Doctorat .  
Departament de Cirurgia de la UAB.

# **RELACIÓN DE LA SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA Y DE LAS CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS DEL CÁNCER DE PRÓSTATA CON LOS POLIMORFISMOS DE NUCLEÓTIDO SIMPLE**



Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Medicina

Hospital Universitari «Germans Trias i Pujol»

Jose Manuel Ruiz Domínguez  
Licenciado en Medicina y Cirugía en la UAB  
Médico Adjunto de Urología. Hospital Germans Trias i Pujol

## **ÍNDICE**

**1. INTRODUCCIÓN.** (Pág. 4)

**2. REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA.** (Pág. 29)

**3. JUSTIFICACIÓN.** (Pág. 32)

**4. OBJETIVOS.** (Pág. 33)

**5. METODOLOGÍA Y RESULTADOS.** (Pág. 34)

**6. DISCUSIÓN.** (Pág. 37)

**7. CONCLUSIONES.** (Pág. 39)

**8. BIBLIOGRAFÍA.** (Pág. 40)

## ACRÓNIMOS

- CaP: CaP  
PIN: neoplasia intraepitelial prostática  
IMC: índice de masa corporal  
HTA: hipertensión arterial  
TP: tacto prostático  
PSA: antígeno prostático específico  
HBP: hiperplasia benigna de próstata  
BP: biopsia prostática  
BP-TR: biopsia prostática vía transrectal  
BP-TP: biopsia prostática transperineal  
RM: resonancia magnética  
WW: watchful waiting  
AS: active surveillance  
PR: prostatectomía radical  
RTE: radioterapia externa  
BQT: braquiterapia  
RB: recurrencia bioquímica  
PIN: neoplasia prostática intraepitelial  
SNP: Polimorfismos de Nucleótido Simple o *Single Nucleotide Polymorphism* (notación inglesa)  
A: adenina, base del n úcleotido  
T: timidina  
C: citosina  
G: guanina  
GWAS: Estudios de asociación genética o *Genome Wide Association Studies* (notación inglesa)  
LD: desequilibrio de ligamento o *linkage disequilibrium* (notación inglesa)  
OR: odds ratio  
CCL2: ligando 2 de las quimiocinas

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL CAP

#### 1.1.1 Mortalidad del CaP en España. Situación respecto a Europa y Estados Unidos

El CaP (CaP) es la tercera localización tumoral más frecuente en varones españoles y la tercera causa de muerte por cáncer, en ambos casos, por detrás del cáncer de pulmón y colorrectal<sup>1</sup>. Es una neoplasia rara en hombres menores de 50 años, edad a partir de la cual la incidencia aumenta más rápidamente que en cualquier otro tipo de cáncer.

El CaP tiene su mayor impacto en el subgrupo de población con menor expectativa de vida. Así el 90% de los casos aparecen en mayores de 65 años y produce el fallecimiento a edades superiores a los 75.

Según datos del Centro Nacional de Epidemiología, el CaP fue responsable de 5.458 defunciones, en España durante el 2008, con una tasa cruda de mortalidad del 24,24 por 100.000 habitantes y una tasa ajustada (población estándar europea) de 16,57 casos por 100.000 habitantes. La edad media de los fallecidos fue de 75,23 años.

Las diferencias en términos de mortalidad por CaP entre las provincias españolas no son demasiado pronunciadas y no se aprecia un claro patrón geográfico tal y como se muestra en la Figura 1.

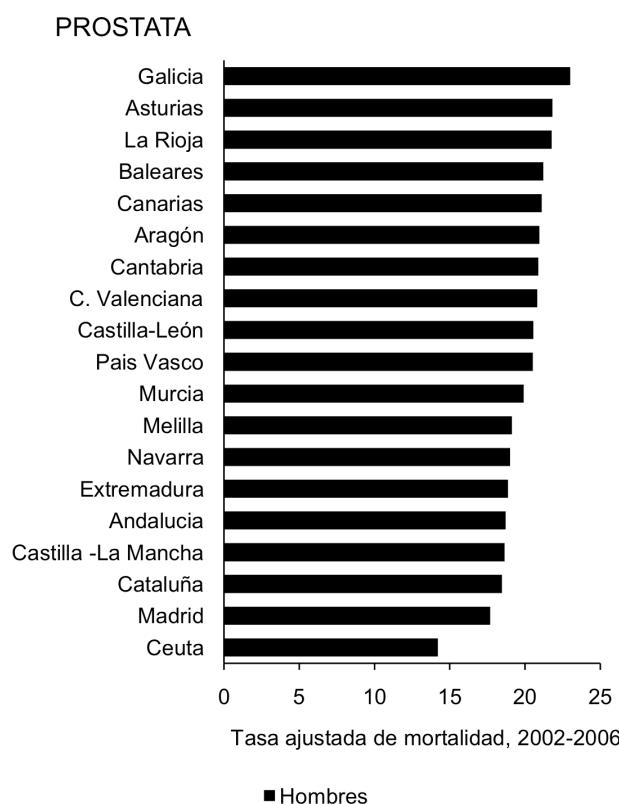


Figura 1. Tasa ajustada de mortalidad por CaP, periodo 2002-2006, entre las diferentes Comunidades Autónomas españolas. Fuente:Centro Nacional de Epidemiología Carlos III

Según el informe publicado de EUROSTAT en el 2004<sup>2</sup>, el CaP es la causa del 10% de los fallecimientos en varones por enfermedad neoplásica maligna. Esto se corresponde con un 3% de todas las causas de muerte en varones en la Unión Europea.

Se puede observar una clara diferencia entre las regiones del norte y del sur en cuanto a mortalidad por CaP se refiere. La mortalidad por CaP es relativamente más alta en las regiones escandinavas, Bélgica, Holanda y en algunas regiones francesas. Los países mediterráneos junto con Bulgaria, Hungría y Rumanía tienen una mortalidad inferior a la media europea. La tasa de mortalidad por CaP española se encuentra entre las más bajas junto con Grecia e Italia.

Datos más recientes nos demuestran que la mortalidad por CaP se ha nivelado desde 1990 en la mayoría de países del oeste y del norte de Europa (Bosetti et al<sup>3</sup>). Entre 2005 -2008, los países Bálticos y los países nórdicos tenían el porcentaje más alto de mortalidad por CaP. En cambio, los países pertenecientes a la federación rusa y otros del centro y del este de Europa tenían los porcentajes más bajos como por ejemplo Italia (<10 por 100.00 habitantes).

En Estados Unidos, según los datos aportados por el *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) del National Cancer Institute, en el periodo comprendido entre el 2004 y 2008, la incidencia del CaP fue de 156/100.000 habitantes/ año y en términos de mortalidad fue de 24,4/100.000/ año. La edad media de los varones fallecidos por CaP fue de 80 años<sup>4</sup>.

### 1.1.2 Incidencia del CaP en España y situación respecto a otros países europeos

La incidencia de CaP en España se encuentra, junto a Grecia, entre las más bajas de la Unión Europea tal y como nos muestra la Figura 2.

Sin embargo, la incidencia del CaP en España se ha visto incrementada por 4 hechos fundamentales: el aumento de la esperanza de vida, la utilización del PSA, la mejora de los métodos diagnósticos de imagen y los nuevos esquemas para la biopsia prostática.

Durante las tres últimas décadas se ha modificado el escenario de presentación del CaP. Desde la introducción del antígeno prostático específico o PSA en 1986, el CaP se diagnostica en varones más jóvenes, en estadios más precoces y con tumores localizados u organoconfinados de menor volumen y grado. Esto genera por una parte un incremento de la incidencia del cáncer, pero también una mejora de la supervivencia al tratarse de tumores con un mejor pronóstico<sup>5</sup>.

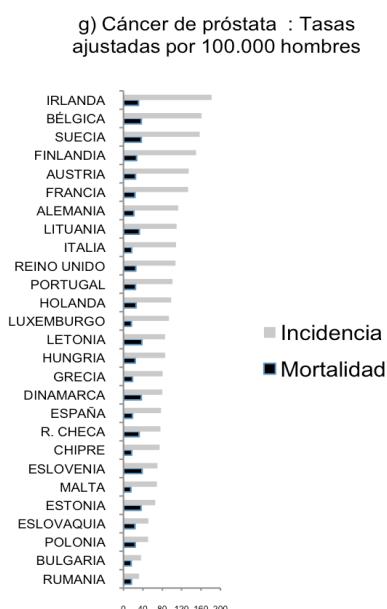


Figura 2. Incidencia y mortalidad por CaP para los diferentes países europeos

### 1.1.3 Supervivencia de los pacientes con CaP en España y en Europa

Desde la introducción del PSA, la incidencia y la supervivencia del CaP se han visto incrementadas remarcablemente. También se han incrementado estas proporciones porque también se diagnostican CaP en el transcurso del estudio por una enfermedad prostática benigna.

Según EUROCARE-4, la supervivencia de los pacientes diagnosticados de CaP en España es del 92,2 % al año del diagnóstico (IC 95%: 91,2-93,2) y del 75,4 % a los 5 años del diagnóstico (IC 95%: 73,6-77,4)<sup>6</sup>.

Estos porcentajes de supervivencia han mejorado respecto los datos aportados en el EUROCARE-3 que determinaba una supervivencia del 86% al año del diagnóstico y del 65,5% a los 5 años<sup>7</sup>. Por lo tanto, España tiene resultados muy similares a la media europea en términos de supervivencia.

Age-standardized relative survival (%), one year and five years after diagnosis (95% confidence interval)

COUNTRY	Men	
	One year	Five years
Austria	95.4 ( 93.6 - 97.2)	83.6 ( 79.5 - 87.9)
Czech Republic	79.9 ( 76.0 - 84.0)	50.1 ( 43.9 - 57.1)
Denmark	84.2 ( 83.1 - 85.3)	41.5 ( 39.8 - 43.2)
England	81.0 ( 80.7 - 81.4)	53.8 ( 53.2 - 54.5)
Estonia	79.1 ( 75.8 - 82.5)	52.1 ( 46.6 - 58.3)
Finland	91.9 ( 91.0 - 92.7)	66.5 ( 64.7 - 68.4)
France	93.2 ( 91.9 - 94.6)	75.2 ( 72.3 - 78.2)
Germany	91.4 ( 89.3 - 93.5)	75.9 ( 71.7 - 80.4)
Iceland	93.9 ( 90.9 - 97.0)	76.2 ( 69.8 - 83.2)
Italy	87.8 ( 87.1 - 88.6)	63.9 ( 62.5 - 65.3)
Malta	69.2 ( 60.7 - 78.7)	39.4 ( 29.1 - 53.3)
Netherlands	92.4 ( 91.4 - 93.4)	68.4 ( 66.3 - 70.6)
Norway	90.9 ( 90.2 - 91.7)	62.1 ( 60.6 - 63.6)
Poland	67.8 ( 64.7 - 71.1)	38.6 ( 34.5 - 43.1)
Portugal	73.5 ( 67.8 - 79.6)	44.0 ( 37.3 - 51.8)
Scotland	82.2 ( 81.2 - 83.3)	53.6 ( 51.8 - 55.5)
Slovakia	79.2 ( 77.3 - 81.1)	47.3 ( 44.4 - 50.4)
Slovenia	82.2 ( 79.4 - 85.0)	48.8 ( 44.1 - 53.9)
Spain	86.0 ( 84.7 - 87.4)	65.5 ( 63.0 - 68.0)
Sweden	93.4 ( 93.0 - 93.8)	67.4 ( 66.5 - 68.3)
Switzerland	94.5 ( 92.7 - 96.4)	67.0 ( 63.2 - 71.2)
Wales	71.9 ( 70.5 - 73.4)	48.8 ( 46.7 - 50.9)
EUROPE	87.8 ( 87.3 - 88.3)	65.4 ( 64.4 - 66.4)

Figura 3. Datos obtenidos de EUROCARE-3 (periodo comprendido entre 1990-1994)

Age-standardized 1-yr and 5-yr relative survival (95% confidence intervals) and at 5 yrs conditional on surviving 1 year

COUNTRY	One year	Five years	Conditional
			Conditional
Denmark	86.0 ( 84.7 - 87.4)	47.7 ( 45.8 - 49.8)	55.5 ( 53.3 - 57.8)
Finland	95.4 ( 94.7 - 96.1)	79.6 ( 78.2 - 81.1)	83.5 ( 82.1 - 84.9)
Iceland	94.1 ( 89.1 - 99.3)	79.3 ( 72.6 - 86.7)	84.3 ( 78.6 - 90.4)
Norway	94.7 ( 94.1 - 95.3)	74.5 ( 73.2 - 75.9)	78.7 ( 77.3 - 80.1)
Sweden	96.0 ( 95.7 - 96.4)	77.5 ( 76.6 - 78.5)	80.7 ( 79.8 - 81.6)
Ireland	91.0 ( 90.0 - 92.1)	71.3 ( 69.3 - 73.5)	78.4 ( 76.2 - 80.6)
UK England	90.2 ( 89.9 - 90.6)	69.7 ( 69.1 - 70.3)	77.3 ( 76.7 - 77.9)
UK Northern Ireland	88.4 ( 86.6 - 90.2)	60.8 ( 57.1 - 64.8)	68.8 ( 64.8 - 73.0)
UK Scotland	91.3 ( 90.4 - 92.2)	67.8 ( 66.0 - 69.7)	74.3 ( 72.4 - 76.2)
UK Wales	89.0 ( 87.7 - 90.2)	68.7 ( 66.3 - 71.1)	77.2 ( 74.7 - 79.7)
Austria	93.9 ( 93.4 - 94.4)	86.7 ( 85.6 - 87.7)	92.3 ( 91.3 - 93.3)
Belgium	94.3 ( 93.7 - 94.9)	83.3 ( 82.1 - 84.6)	88.4 ( 87.2 - 89.5)
France	95.2 ( 94.3 - 96.2)	78.3 ( 76.5 - 80.2)	82.3 ( 80.5 - 84.1)
Germany	94.7 ( 93.1 - 96.3)	81.6 ( 78.0 - 85.3)	86.2 ( 82.7 - 89.8)
Netherlands	95.9 ( 95.3 - 96.6)	78.9 ( 77.3 - 80.5)	82.2 ( 80.6 - 83.8)
Switzerland	97.1 ( 96.5 - 97.7)	82.3 ( 80.3 - 84.3)	84.8 ( 82.8 - 86.8)
Italy	94.3 ( 93.8 - 94.7)	79.1 ( 78.2 - 80.1)	84.0 ( 83.0 - 84.9)
Malta	83.0 ( 77.9 - 88.4)	71.2 ( 63.7 - 79.5)	85.7 ( 78.3 - 93.9)
Portugal	92.7 ( 91.5 - 93.8)	82.3 ( 80.1 - 84.6)	88.8 ( 86.7 - 91.1)
Slovenia	87.0 ( 84.7 - 89.3)	58.2 ( 54.6 - 62.0)	66.9 ( 63.1 - 70.9)
Spain	92.2 ( 91.2 - 93.2)	75.4 ( 73.6 - 77.4)	81.8 ( 80.0 - 83.7)
Czech Republic	87.0 ( 83.8 - 90.4)	54.4 ( 48.9 - 60.4)	62.5 ( 56.6 - 69.0)
Poland	84.4 ( 82.1 - 86.6)	60.5 ( 56.8 - 64.3)	71.7 ( 67.8 - 75.8)
EUROPE	92.7 ( 92.5 - 93.0)	76.4 ( 75.9 - 76.9)	82.4 ( 81.9 - 82.9)

Figura 4. Datos obtenidos de EUROCARE-4 (periodo comprendido entre 1995-1999)

## **1.2 FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA**

La etiología del CaP o los agentes que favorecen la aparición del mismo son poco conocidos y más bien se considera como producto de un proceso multifactorial como ciertas exposiciones medioambientales, estilos de vida, historia familiar de CaP y factores genéticos.

### **1.2.1 Edad**

La edad constituye uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de un CaP<sup>8,9</sup>.

Existe una relación directamente proporcional entre el incremento de edad y el mayor riesgo de desarrollar CaP. Antes de los 45 años se diagnostican menos del 6% de todos los casos, mientras que en los varones mayores de 65 años, entre el 62-85%<sup>8</sup>.

Esta gran diferencia, además del factor etario, también refleja el incremento asociado al cribado sistemático del PSA y del examen rectal a partir de los 50 años.

Asimismo, con la edad aparecen las proliferaciones acinares atípicas y las neoplasia intraepitelial prostática (PIN), lesiones bien conocidas como precursoras del CaP.

El desarrollo de un PIN de bajo grado precisa de un período de latencia de aproximadamente 20 años. Su transformación en PIN de alto grado necesita de más de 10 años y para convertirse éste en un carcinoma clínicamente detectable precisa además de un período evolutivo de entre 3 y 15 años<sup>10</sup>. Por lo tanto, conociendo la historia natural del CaP, es lógico pensar que éste aparecerá a edades más avanzadas.

### **1.2.2 Factores étnicos-raciales y geográficos**

Las tasas de incidencia anual de CaP ajustadas a la edad presentan grandes variaciones entre países y grupos étnico-raciales.

En América encontramos las tasas más elevadas a nivel mundial, llegando a superar los 270 nuevos casos por 100.000 hombres/año entre los afroamericanos de EEUU e islas caribeñas de Trinidad, Tobago, Martinica y Jamaica.

Asia es el continente que presenta las tasas de incidencia más bajas de todo el mundo, pero existen diferencias entre los diferentes países. Así, los países más occidentalizados como Japón e Israel presentan tasas mayores respecto India, Pakistán y China.

En Europa, durante el año 2008, se diagnosticaron 382.300 pacientes, que corresponde a una tasa de incidencia de 93,4 nuevos casos/100.000 varones y fallecieron 89.300 enfermos<sup>11</sup>.

El país con mayor incidencia es Irlanda con 183,1 de nuevos casos/100.000 varones y Moldavia como el de menor incidencia, con 23,3 nuevos casos/100.000 varones. España ocupa un lugar intermedio con 88,9, después de Italia con 91,2 y precediendo a Portugal y Malta con 76,6 casos por 100.000 varones<sup>12</sup>.

### **1.2.3 Factores genéticos, familiares y hereditarios**

El CaP también se podría considerar como una enfermedad genética ocasionada por la acumulación de mutaciones cromosómicas, generadas por la selección clonal de células de comportamiento agresivo. Estas mutaciones, en la mayoría de los casos, suceden en las células tumorales del epitelio prostático. Si estas mutaciones se encuentran en las células germinales se transmiten de generación en generación y están presentes en todas las células del organismo, incluyendo por supuesto las prostáticas. Ésta última modalidad es la que da lugar al CaP hereditario y constituyen entre el 13 y el 26% del total de estos tumores<sup>1314151617</sup>.

En la mayoría de estos síndromes las mutaciones son alélicas y de baja penetrancia (polimorfismos

genéticos). Sólo en un 5% de los casos son alélicas y de alta penetrancia.

Estas mutaciones de alta penetrancia son las que dan lugar a las formas hereditarias de cáncer prostático en sentido estricto. Algunos de los genes implicados en estas formas de CaP hereditario son los detallados en la siguiente tabla:

Localización cromosómica	Gen	Características
1q24-25	HPC1	Asociado a tumores cerebrales
1q42-43	PCaP	Herencia autosómica dominante
Xp27-28	HPCX	Herencia ligada al sexo
1p36	CAPB	Asociada a tumores cerebrales
17q21;13q12-13	BRCA1;BRCA2	Cánceres de mama y ovario

Clínicamente los casos de CaP hereditarios se presentan a edades más tempranas que los esporádicos. Aunque algunos se comportan de forma más agresiva, en su conjunto no está suficientemente demostrado que comporten un peor pronóstico que las formas esporádicas<sup>13</sup>.

Otra característica clínica de los cánceres de próstata familiares es la coexistencia de dos ó más casos en familiares de primer y segundo grado. Se ha podido documentar a partir de numerosos estudios epidemiológicos que los hermanos e hijos de un paciente con CaP tienen un riesgo de 2 -3 veces mayor de desarrollar la enfermedad al esperado para su edad, etnia y localización geográfica. El riesgo se incrementa según el número de familiares enfermos. Así, para un solo miembro afectado el riesgo relativo es de 2, si son dos miembros familiares es de 5, y en el caso de tres familiares afectos el riesgo es de 11.

Los criterios para sospechar la variedad hereditaria del CaP son:

- tres o más familiares de primer grado afectados
- al menos tres casos en familiares de primer y segundo grado, teniendo en cuenta la transmisión ligada al cromosoma X
- dos familiares de primer grado diagnosticados antes de los 55 años de edad.

#### 1.2.4 Factores hormonales

Los andrógenos influyen en el desarrollo, maduración y crecimiento de la próstata afectando tanto a la proliferación como a la diferenciación de su epitelio. La testosterona y la dihidrotestosterona son los agentes más influyentes. Numerosos estudios han investigado el papel de los andrógenos y CaP, y de éstos, muy pocos han demostrado su relación.

Los estrógenos también parecen tener importancia de forma inversa en el desarrollo de un CaP según se pudo observar en el *Physician's Health Study Cohort*<sup>18</sup>, sin embargo, otros estudios no han demostrado esta asociación.

La insulina, como factor hormonal de crecimiento, regulador de la proliferación, diferenciación y apoptosis celular, parece un elemento importante en el desarrollo del cáncer. Por lo tanto, la hiperinsulinemia relacionada con la resistencia insulínica está considerada como factor de riesgo para el desarrollo de diversos tumores malignos como el de mama, páncreas, hígado, colon, vejiga urinaria y cavidad oral. En el caso particular del CaP, parece ser que el hiperinsulinismo constituye un factor de riesgo para la carcinogénesis prostática<sup>192021</sup>.

#### 1.2.5 Factores antropométricos

Dada la correlación entre el índice de masa corporal (IMC) y las hormonas sexuales, este parámetro también ha sido objeto de estudio epidemiológico en relación al CaP.

Estudios basados en casos-controles no encuentran relación directa, sin embargo, estudios prospectivos sí que reportan asociaciones positivas entre CaP (en incidencia y mortalidad) e IMC<sup>8,10,22</sup>. Por otro lado, de ser positiva esta relación, no está claro cuál de los factores que influyen en el IMC, el tejido muscular o la masa adiposa, es el que más está implicado.

Un estudio realizado en la población de EEUU entre los años 1980 y 20012 acerca del impacto de la obesidad en la incidencia y mortalidad del CaP demostró que la obesidad incrementa un 15% la incidencia de lesiones de alto grado histológico, y entre un 7-23% la mortalidad<sup>22</sup>.

#### **1.2.6 Hipertensión arterial**

La hipertensión arterial (HTA) también ha sido objeto de estudio epidemiológico como factor de riesgo para el CaP.

En un estudio reciente realizado sobre la población noruega se observa que la HTA se asociaba a un incremento del riesgo de cáncer prostático, especialmente en aquellos de alto grado histológico<sup>23</sup>.

#### **1.2.7 Diabetes mellitus tipo 2**

En cuanto a la diabetes, se ha discreto una asociación inversa con el cáncer de próstata. Los resultados de un metanálisis basado en 12 estudios de cohortes y en 7 de casos-controles sugieren que los pacientes diabéticos presentan un riesgo 16% menor al esperado para desarrollar la enfermedad<sup>24</sup>. Estos resultados pueden ser debidos al factor insulínicos, factores de crecimiento “insulin-like” o al mayor riesgo de mortalidad en pacientes diabéticos que reduce las expectativas de vida media.

#### **1.2.8 Tabaquismo**

Se admite biológicamente que las sustancias cancerígenas del humo del tabaco actúan provocando mutaciones en el ADN de forma directa e indirectamente generando alteraciones en el metabolismo hormonal. Sin embargo, El hábito tabáquico como factor de riesgo para el desarrollo de un CaP no ha podido ser demostrado.

#### **1.2.9 Factores infecciosos-inflamatorios prostáticos**

Son numerosos los estudios epidemiológicos, histológicos, genéticos y biomoleculares que evidencian la relación entre infección e inflamación crónica prostáticas con la patogenia y progresión del CaP<sup>25</sup>.

La inflamación crónica y la infección crónica influyen en la aparición de tipos de cánceres y parece ser que en el caso del CaP es similar. El proceso inflamatorio crónico crea un ambiente de estrés oxidativo que sería la causa de un daño permanente en el DNA.

El virus del papiloma humano ha recibido mayor atención como agente relacionado con cánceres genitourinarios, sin embargo, la contribución real al CaP es controvertida.

La infección por *Tricomonas vaginalis* parece ser un factor de riesgo para el CaP. En un extenso estudio de casos-controles se pudo observar que los seropositivos tenían un 43% más de riesgo para padecer un CaP<sup>26</sup>. Sin embargo, si en otro artículo publicado por los mismos autores en el 2009<sup>27</sup> llegaban a la conclusión de que no había relación entre la infección por *T. vaginalis* y CaP, una publicación posterior demostraban que ser seropositivo está relacionado de forma estadísticamente significativa con un aumento en el riesgo de padecer CaP y además de mayor agresividad<sup>28</sup>.

En el 2006, se pudo detectar el gammaretrovirus denominado XMRV en CaP de pacientes con antecedentes de CaP familiar. Teóricamente, el virus XMRV tendría un papel oncogénico al provocar una mutación homocigótica en el gen *Rnasel* mutación considerada como factor de riesgo para padecer CaP<sup>29</sup>. Sin embargo, actualmente se conoce que dicha asociación no es realmente cierta<sup>30</sup>.

### **1.2.10 Vasectomía**

Los resultados de los diferentes estudios que han analizado la asociación entre vasectomía y CaP han sido contradictorios.

A las publicaciones que reportaban una asociación positiva entre vasectomía y CaP se siguieron de otros numerosos estudios que no encontraban dicha asociación<sup>31,32</sup>.

### **1.2.11 Quimioprevención**

En el *Prostate Cancer Prevention Trial* (PCPT) se pudo observar una reducción en el riesgo de padecer CaP de un 24,8% en aquellos pacientes que recibieron tratamiento con finasterida (5 mg/día) durante 7 años frente a los que recibieron placebo. Sin embargo también se observó que la incidencia de CaP de alto grado fue mayor en el grupo de finasteride que en el placebo<sup>33</sup>, aunque en estudios posteriores se ha podido comprobar que los cambios hormonales producidos por estos fármacos no favorecen el desarrollo de una enfermedad agresiva.

Finalmente, ni la finasterida ni la dutasterida tienen un perfil favorable riesgo-beneficio para el uso como agentes preventivos para el CaP en varones sanos<sup>34</sup>.

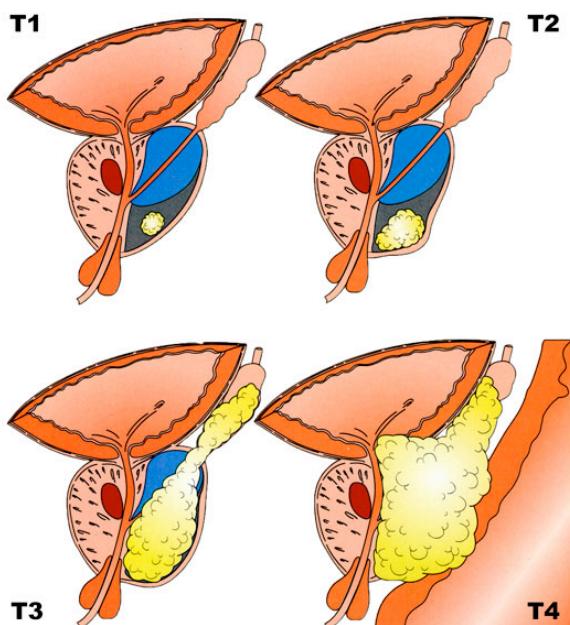
Otros agentes se han estudiado como factores preventivos para el CaP como las estatinas, inhibidores de la ciclooxygenasa (COX-2), suplementos de selenio y vitamina E, vitamina C, ácido fólico sin mostrar una disminución en el riesgo de la enfermedad.

## 1.3. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

### 1.3.1 Tacto prostático

Desde la introducción en la clínica del antígeno prostático específico o PSA, el tacto prostático (TP) ha ido perdiendo cierto protagonismo en su papel diagnóstico y pronóstico del CaP. Ciertamente, existen evidencias científicas de que un porcentaje muy elevado de casos de CaP se diagnostican por un PSA elevado junto con una biopsia prostática positiva pero con un TP normal. Sin embargo, continuará vigente ya que participa de la estadificación clínica de la enfermedad.

Es conocido que el TP infravalora la extensión en un 50% de los casos y solo detecta lesiones superiores a 0.5 ml, periféricas y en glándulas no excesivamente grandes<sup>35</sup>.



T1: el TP no reconoce ninguna alteración semiológica sospechosa para CaP, que posteriormente será confirmado mediante biopsia de próstata indicada por elevación del PSA (T1c) o por el estudio anatomo-patológico de material prostático remitido tras resección transuretral de próstata por hipertrofia benigna de próstata (T1a,T1b).

T2: reconocimiento de un nódulo indurado. Se confirma su naturaleza tumoral por biopsia de próstata.

T3-T4: se reconoce una induración multinodular, irregular, pétrea, con posible extensión bilateral a las vesículas seminales.

Figura 5. Representación esquemática del estadioje clínico por tacto prostático del CaP

#### 1.3.1.1 El tacto prostático en cribaje y diagnóstico precoz del cáncer de próstata

Hasta la llegada del PSA, el TP era el “patrón oro” para el diagnóstico precoz del CaP. Actualmente sabemos, en la era del PSA, que la mayoría de los CaP se diagnostica en un estadioje T1c y que el TP es normal. Por otro lado, el examen e interpretación de sus hallazgos está muy supeditado a la experiencia del explorador.

#### 1.3.1.2 El tacto prostático tras tratamiento del cáncer de próstata

La información que aporta el TP para el seguimiento de los pacientes tratados por CaP rara vez es de utilidad y no puede competir con el PSA sérico como marcador de la monitorización terapéutica.

Después de la cirugía radical, si presenta una evolución clínica y bioquímica excelentes, el TP carece de interés. Ante elevaciones del PSA tras cirugía radical, tampoco es muy informativo aunque en alguna ocasión se ha podido tactar nódulos apicales reconocibles.

En el caso del tratamiento con radioterapia o braquiterapia, el TP sí puede ser de utilidad en el control evolutivo. En aquellos pacientes que se ha realizado tratamiento hormonal, el TP se puede modificar en términos de induración pero no sirve para reestadificar la enfermedad.

### **1.3.2 El antígeno prostático específico en el diagnóstico del cáncer de próstata**

El antígeno prostático específico (PSA) es una glicoproteína que primariamente se sintetiza en el epitelio de la glándula prostática y de las glándulas periuretrales. Se trata de una proteasa que se elimina en el líquido prostático y cuya acción fisiológica es la de licuar el coágulo seminal incrementando de esta manera la movilidad espermática.

La concentración de PSA en el fluido seminal es muy elevada, mayor a 1 millón de nanogramos por mililitro; sin embargo, en condiciones fisiológicas, su concentración en sangre periférica es mínima.

El PSA fue identificado en extractos de tejido prostático humano en 1970, posteriormente purificado y caracterizado en 1979 y detectado en suero en 1980<sup>36</sup>.

Aunque el PSA no es una proteína específica para el CaP, sino de tejido prostático, fue identificado como posible marcador del CaP.

Desde el punto de vista clínico, la principal limitación del PSA como marcador tumoral es el solapamiento de las concentraciones séricas correspondientes a pacientes con hiperplasia benigna de próstata (HBP) y CaP.

Otras condiciones patológicas pueden influir en la concentración sérica de PSA como la prostatitis crónica, la prostatitis aguda, la retención urinaria. Las manipulaciones prostáticas también pueden producir una elevación del PSA. El masaje prostático vigoroso puede alterarlo, pero un examen prostático rutinario tiene escasa influencia. La biopsia de próstata y la cistoscopia pueden alterar el PSA también.

Las concentraciones de PSA se pueden ver influenciadas consecuencia del tratamiento farmacológico. El finasteride puede reducir en un 50% las concentraciones de PSA tras 6 meses de tratamiento, empleándose esta reducción como factor pronóstico. Aquellos pacientes con PSA mayores a 4 ng/mL y en tratamiento con finasteride o dutasteride durante 6 meses y que no se reduzca el PSA a la mitad de su valor original hay que sospechar la existencia de un CaP<sup>33</sup>.

#### **1.3.2.1 El PSA en el diagnóstico precoz del CaP**

El empleo rutinario del PSA como prueba diagnóstica ha permitido el diagnóstico en fases cada vez más precoces del CaP.

Actualmente el estadio clínico local que más frecuentemente se diagnostica es el T1c, en el que el TP es normal y la sospecha diagnóstica para cáncer se basa en la elevación sérica del PSA.

El problema del PSA cuando se emplea como prueba de cribado para detectar CaP clínicamente curables es su baja especificidad pudiendo generar un número excesivo de biopsias prostáticas innecesarias.

##### **1.3.2.1.1 Conceptos de PSA**

Con el fin de aumentar la especificidad del PSA y por consiguiente incrementar la predicción del CaP se han desarrollado los siguientes conceptos.

## Densidad del PSA

Benson et al, en 1992, introdujeron el término de densidad de PSA (DPSA) para corregir el nivel de PSA en relación al tamaño de la glándula prostática según la fórmula: PSA total (en ng/mL) dividido por el volumen prostático en centímetros cúbicos medido mediante ecografía transrectal<sup>37</sup>. El tejido tumoral sería capaz de producir más PSA, del orden de 3,5 ng/mL/gramo. Se estableció el 0,12 como índice de DPSA por encima del cual la posibilidad de que un valor de PSA total entre 4-10 ng/mL estaría provocado con mayor frecuencia por un CaP. Bazinet et al<sup>38</sup>, en 1994, establecieron el índice en 0.15.

Actualmente, se sabe que la concentración de PSA varía en función de la proporción epitelio/estroma prostáticos y no depende tanto del volumen prostático, por lo tanto la medida de DPSA resulta poco eficiente. La DPSA de la zona transicional ajusta la relación entre PSA y el volumen de la zona transicional. Este método se basa en el criterio de que la hiperplasia asienta exclusivamente en la zona transicional. Esta relación fue descrita por primera vez por Djavan en 1998 y aplicaba un punto de corte de 0.35 con un valor predictivo, para PSA entre 4 y 10, del 74%<sup>39</sup>. Estudios posteriores reproducen resultados diferentes en parte debido a las amplias variaciones de la medida obtenida del volumen de la zona transicional entre los diferentes observadores.

## PSA y edad

Con el objetivo de aumentar la sensibilidad en el diagnóstico del CaP en menores de 60 años y aumentar la especificidad en los mayores a esta edad, Oesterling introdujo en 1993 el concepto de rangos de referencia específicos de PSA-edad<sup>40</sup>. Se establecía un PSA de 2 para menores de 49 años, de 3 para menores de 59 años, de 4 para menores de 69 años y de 5,5 para menores de 79 años. En cualquier caso, la *Food and Drug Administration* no recomienda el uso de los rangos de PSA específicos de edad. El uso de estos rangos puede incrementar la detección de CaP en varones con edad inferior a los 60 años pero a expensas de un incremento de la tasa de biopsias prostáticas negativas. En varones mayores es posible incrementar la especificidad e incluso evitar el tratamiento de algunos cánceres insignificantes.

## Velocidad de PSA

Carter et al introdujeron este método en 1992 para mejorar la habilidad de detección del CaP<sup>41</sup>. La velocidad de PSA (VPSA) se calcula mediante tres determinaciones de PSA séricas realizadas cada 6 meses durante un tiempo no inferior a doce meses mediante la ecuación:  $0.5 \times (\text{PSA}2 - \text{PSA}1) + (\text{PSA}3 - \text{PSA}2)$ . Una velocidad superior a los 0.75ng/mL/año era muy sugestiva de CaP. La velocidad de PSA fue superior a 0.75 ng/mL en un 72% de los pacientes a los que se les detectó un CaP.

## PSA libre

Actualmente, en la circulación sistémica se reconocen tres formas de PSA: la menor proporción de PSA sérico se encuentra libre; la mayoría del PSA está unido a alfa-1-antitrompina; la tercera forma de PSA está unida a alfa-2-macroglobulina, no pudiéndose identificar este complejo con los tests comerciales actualmente disponibles.

Según el artículo publicado por Christensson et al, en el rango de concentraciones de PSA entre 4 y 20 ng/mL, un 95% de los pacientes con HBP tenía un porcentaje de PSA libre superior al 18% mientras que en el 71% de los pacientes con CaP estaba por debajo de este nivel<sup>42</sup>.

Estudios inmunohistoquímicos y de hibridación in situ demostraron que la producción de alfa-1-antitrompina tiene lugar casi exclusivamente en células transformadas y por ello sugieren la posibilidad de que mayor grado de acompañamiento de PSA en pacientes con CaP.

### **1.3.3 Biopsia prostática**

La biopsia de próstata (BP) se ha convertido en el método estándar para obtención de material histopatológico para el estudio del CaP.

La necesidad de realizar una BP debería determinarse basándose en los niveles de PSA (total, DPSA, VPSA, PSA libre) y/o un TP sospechoso para CaP. La edad biológica del paciente, las posibles comorbilidades y las consecuencias terapéuticas (hematuria, rectorragias, hematospermia, sepsis) también deberían tenerse en cuenta.

Una determinación aislada de PSA elevado no debería suponer una biopsia inmediata, pero debería verificarse en el plazo de unas dos semanas, excepto en el caso de valores por encima de 20 ng/mL una vez excluida la prostatitis.

La BP puede realizarse vía transrectal (BP-TR) o transperineal (BP-TP). La BP-TR sextante mediante ecografía transrectal se popularizó gracias a Hodge et al<sup>43</sup>. Emiliozzi et al<sup>44</sup> publicaron que la BP-TP era superior a la BP-TR para la detección del CaP. Sin embargo, En dos estudios prospectivos randomizados elaborados por Hara et al<sup>45</sup> y Takenaka et al<sup>46</sup> no encuentran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a tasas de detección de CaP y complicaciones derivadas del procedimiento.

Las complicaciones asociadas a la BP son poco frecuentes de forma general y la infección severa postbiopsia se da en menos de 1% de los casos. Por otro lado, el incremento del número de cores no incrementa el riesgo de complicaciones severas que requieran tratamiento.

<b>Complicaciones</b>	<b>% de las biopsias</b>
Hematospermia	37.4
Sangrado uretral, urinario (>1 día)	14.5
Fiebre	0.8
Sepsis urológica	0.3
Sangrado rectal	2.2
Retención urinaria	0.2
Prostatitis	1.0
Epididimitis	0.7

Tabla 1. Complicaciones secundarias a la biopsia de próstata

Se recomienda, de forma profiláctica, tomar quinolonas vía oral o intravenosa, siendo superior el ciprofloxacino al ofloxacino. Asimismo, se recomienda realizar una infiltración anestésica con lidocaína periprostática guiada por ecografía transrectal. La instilación transrectal de un anestésico local es claramente inferior a la infiltración periprostática.

En cuanto a la toma de muestras, la biopsia sextante no se considera actualmente adecuada. Con un volumen glandular por ecografía transrectal de 30-40 ml, como mínimo se deberían obtener 8 cores. Sin embargo, más de 12 cores no son significativamente más concluyentes<sup>47</sup>. Para tamaños prostáticos mayores y en función de la edad del paciente, puede ser necesario obtener más cores como indican los Nomogramas de Viena. Este modelo fue validado por Remzi en su serie de BP con una tasa de detección de CaP de aproximadamente un 37%<sup>48</sup>.

Volumen (cc)	Edad (años)			
	< 50	50-60	60-70	>70
20-29	8	8	8	6
30-39	12	10	8	6
40-49	14	12	10	8
50-59	16	14	12	10
60-69	-	16	14	12
>70	-	18	16	14

Tabla 2. Nomogramas de Viena. Relación de cores en la BP en función de la edad y volumen prostático.

En una primera biopsia, la toma de muestras deben dirigirse sobretodo a la parte posterior y lateral de la glándula periférica. De la zona transicional no se obtienen muestras dada la escasa rentabilidad diagnóstica, se tomarán en caso de repetir la biopsia. Se obtendrán muestras adicionales de aquellas zonas que sean sospechas por TP o por ecografía transrectal.

En la siguiente figura se muestran diferentes esquemas para la toma de muestras en la BP.

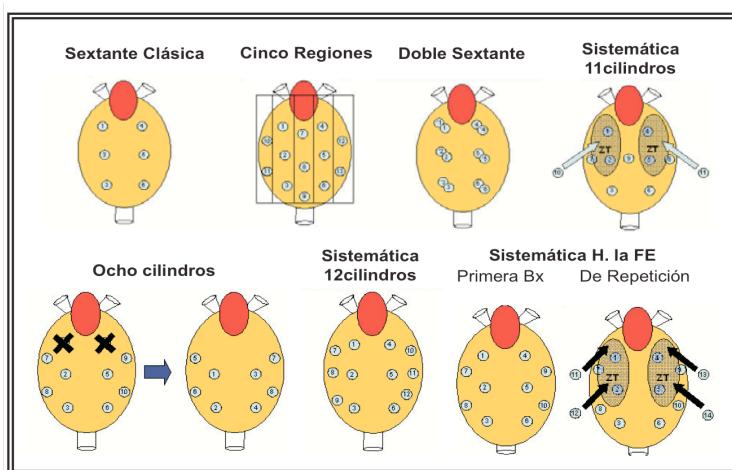


Figura 6. Representación de los diferentes esquemas para la biopsia de próstata

### 1.3.4 Resonancia magnética con antena endorrectal y espectroscopia

La principal indicación de la resonancia magnética (RM) es la evaluación de la glándula prostática en la estadificación preoperatoria de los pacientes con un CaP diagnosticado.

Permite valorar zonas difíciles de evaluar con otras pruebas de imagen, particularmente el ápex prostático, los haces neurovasculares, el plexo venoso de Santorini y las vesículas seminales. Asimismo, La afectación de dichas estructuras determinará el manejo clínico y terapéutico del paciente.

Además, el empleo del antena endorrectal permite llevar a cabo estudios espectroscópicos de la próstata y esta posibilidad abre importantes expectativas en el diagnóstico diferencial entre cáncer y adenoma, e incluso en la evaluación de la respuesta al tratamiento de estas patologías.

Debido a que se trata de un estudio metabólico, la información proporcionada será más precoz que los cambios morfológicos visualizados por imagen.

En los casos dudosos para CaP, la espectroscopia permite una mayor discriminación tisular y aporta una información metabólica del tejido prostático que puede determinar si un nódulo muestra signos metabólicos de actividad proliferativa. En la próstata, el componente glandular produce una importante síntesis de citrato, lo que da lugar a una característica acumulación de citrato en la luz prostática. Se ha

comprobado que la producción y secreción de citrato se halla alterada en las patologías prostáticas. En el caso del CaP baja el pico de citrato porque el tejido neoplásico actúa como “consumidor” de citrato en lugar de productor. Sin embargo, el tejido prostático hipertrofiado se caracteriza por presentar un aumento del pico de citrato, secundario a un incremento de su producción por las células epiteliales secretoras.

Otro intermediario metabólico membranal, la colina, presentará niveles más altos en procesos neoproliferativos, a diferencia de lo que ocurre en la hipertrofia. Por lo tanto, el patrón espectroscópico para el CaP es la detección de unos niveles altos de colina y bajos en citrato. Esto se puede explicar así dado que la actividad de recambio celular precisa de gran actividad de membrana, lo que va parejo con niveles de fosfatidicolina muy elevados.

En el CaP los niveles de creatinina y derivados, contenidos propios del componente estromal y muscular, también disminuyen en relación al progresivo reemplazo del tejido muscular por el neoplásico.

### 1.3.5 Anatomía patológica del cáncer de próstata

En el 70% de los casos, el carcinoma de la próstata se origina en la zona periférica de la glándula prostática.

El CaP se extiende localmente, por invasión directa, y a través de las vías sanguínea y linfática. Por extensión local, lo más frecuente es que acabe afectando a las vesículas seminales y a la base de la vejiga urinaria. La diseminación hematogena se produce sobretodo en los huesos, especialmente en el esqueleto axial, pero también puede existir anidaciones metastásicas viscerales como en el pulmón o el hígado. De hecho, la propagación visceral masiva es más bien una excepción.

Las metástasis óseas pueden ser osteolíticas, pero más frecuentes son las osteoblásticas. Los huesos afectados, en orden descendente de frecuencia son: la columna vertebral lumbar, porción proximal del fémur, pelvis, columna dorsal y costillas.

La diseminación de por vía linfática ocurre primero en los ganglios linfáticos obturadores, seguido de los ganglios vesicales, hipogástricos, ilíacos, presacros y paraaórticos.

Histológicamente, la mayoría de los CaP son adenocarcinomas que producen patrones glandulares. Las glándulas están revestidas de por una sola capa homogénea de epitelio cúbico o cilíndrico de escasa altura. El citoplasma de la célula neoplásica no tiene características destacables, pero los núcleos son grandes, están vacuolados y contienen uno o dos nucleolos grandes.

Cuando estos tumores están bien diferenciados aparecen en forma de masas redondas y bien delimitadas, habiéndose de distinguir de la hiperplasia nodular. Por otro lado, las células de las neoplasias mal diferenciadas tienden a crecer formando cordones, nidos o sábanas. La producción de estroma es a veces escasa, y otras bastante extensa, en cuyo caso confiere a la neoplasia una consistencia dura, como la de un escirro.

Así como otros carcinomas, el CaP se clasifica en grados de malignidad y estadios de extensión. Se han descrito varios sistemas de gradación, pero el más usado y conocido es el sistema de Gleason. En este sistema de gradación, el CaP se divide en 5 grado en función del patrón glandular y la intensidad de diferenciación visible a pequeño aumento:

**Patrón 1:** tumores bien diferenciados, glándulas homogéneas, de aspecto redondeado y agrupadas en nódulos bien delimitados. Se asemeja al tejido prostático normal.

**Patrón 2:** tumores bien diferenciados, pero los glándulas son mayores y con mayor estroma entre ellas.

**Patrón 3:** el tejido posee glándulas reconocibles y algunas de las células que las componen tienen tendencia a la invasión tisular circundante.

**Patrón 4:** el tejido posee pocas glándulas reconocibles. Muchas células tienen tendencia a la invasión del tejido circundante.

**Patrón 5:** El tejido no posee glándulas reconocibles, las células tumorales infiltran el estroma en forma de cordones, sábanas o nidos.

Como la mayoría de los tumores presentan más de un patrón de crecimiento, suele distinguirse entre un grado primario o predominante y un grado secundario o subdominante. Se suman ambas cifras y se obtiene una puntuación grado de Gleason

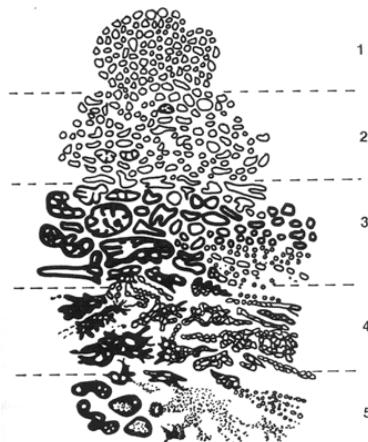


Figura 7. Representación histológica de los diferentes patrones histológicos de Gleason

Existen lesiones precursoras del CaP conocidas como neoplasia intraepitelial prostática o PIN en las siglas inglesas. Estas lesiones constan de focos numerosos o a veces uno sólo, de glándulas con proliferación intraacinar de células que muestran anaplasia nuclear. Sin embargo, a diferencia del cáncer, no existe infiltración. Se observan células displásicas rodeadas por una capa de células basales y una membrana basal indemne.

### 1.3.6 Nomogramas predictivos para el cáncer de próstata

Las tablas de Partin, basándose en variables como el valor del PSA sérico antes del tratamiento, el grado de Gleason en la BP y el estadio clínico (TNM), nos puede ayudar a predecir qué estadio patológico final tendríamos antes de realizar un tratamiento<sup>49</sup>. Estima la probabilidad de que la enfermedad esté organoconfinada, la posible afectación de la cápsula prostática o de vesículas seminales y la existencia o no de enfermedad ganglionar.

La introducción de las tablas de Partin tuvieron un gran impacto sobre el manejo del CaP clínicamente localizado. Por primera vez, el clínico disponía de una herramienta para poder predecir el estadio patológico final de la enfermedad, y por lo tanto, recomendar un tratamiento más apropiado a los pacientes de forma más racional.

Estas tablas se han sometido a revisión y se han actualizado al observarse un cambio drástico en la forma de presentación del CaP en las últimas décadas<sup>50</sup>. Cada vez es mayor el número de pacientes que

se diagnostican en fases precoces, con PSA menores a 10 ng/mL, con un grado de Gleason bien o moderadamente diferenciados y en estadios clínicos T1c.

Pese a que las tablas de Partin nos proporcionan una información muy útil pretratamiento con respecto al probable estadio patológico final, cada vez se hace más necesario relacionar estos nomogramas con resultados oncológicos por ejemplo como la recurrencia bioquímica (RB) de la enfermedad a largo plazo.

Como se ha podido constatar, existen pacientes con una enfermedad organoconfinada pero con un PSA preoperatorio mayor a 10 ng/mL o con un grado de Gleason mínimo de 7 que presentan a largo plazo una RB<sup>51</sup>, y al contrario, pacientes con enfermedades no organoconfinadas pueden quedar libres de recurrencia de la enfermedad<sup>52</sup>.

Cada vez es más necesario identificar aquellos grupos de pacientes de riesgo intermedio o alto para RB o un pronóstico de la enfermedad más desfavorable que se podrían beneficiar de un tratamiento adyuvante precoz tras realizarse la primera línea de tratamiento.

Kattan et al<sup>53</sup> desarrollaron un nomograma basado en el PSA preoperatorio, el grado de Gleason en la biopsia prostática y el estadio clínico basado en el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) de 1992 para predecir la probabilidad de supervivencia libre de fallo bioquímico del PSA.

D'Amico et al<sup>54</sup> realizaron un análisis similar basado en el PSA preoperatorio, el estadio patológico, el estado de los márgenes y el grado de Gleason en la pieza de prostatectomía radical para predicción de la supervivencia libre de fallo bioquímico del PSA.

Otra gran aportación del grupo de D'Amico et al<sup>55</sup> fue la elaboración de un sistema clasificatorio del CaP en función del riesgo de RB a largo plazo, basado en el PSA pretratamiento, grado de Gleason de la biopsia prostática y estadio clínico.

La clasificación de D'Amico también sería válida para la predicción no sólo de la RB si no también de la supervivencia cánceroespecífica y la supervivencia global por CaP<sup>55</sup>.

La clasificación de riesgo de D'Amico se establece como:

- **Bajo riesgo, CaP localizado:** cT1-T2a, grado de Gleason 2-6 y PSA < 10
- **Riesgo intermedio, CaP localizado:** cT2b-T2c o grado de Gleason = 7 o PSA 10-20
- **Alto riesgo, CaP localizado:** cT3a o grado de Gleason 8-10 o PSA > 20

En resumen, son múltiples los modelos predictivos que se han elaborado hasta la actualidad para la evaluar el riesgo de progresión del CaP tras realizarse un tratamiento con intención curativa o definitiva<sup>56575859</sup>. Son herramientas predictivas que permitirían al clínico identificar qué pacientes son potenciales candidatos a tratamientos multimodales.

## **1.4 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA**

El manejo terapéutico del CaP localizado u organoconfinado se ha convertido en un tema complejo debido a las diferentes modalidades terapéuticas, las cuales tienen unos resultados oncológicos similares pero con diferente perfil de efectos secundarios tras el tratamiento que pueden alterar la calidad de vida de los pacientes.

### **1.4.1 Tratamiento diferido (watchful waiting/active monitoring)**

Existen diferencias claras entre la incidencia y la mortalidad por CaP: en los EEUU en el 2007, se declararon 218.900 nuevos casos de CaP con tan sólo 27.050 casos de muerte<sup>60</sup>. La detección de CaP de bajo volumen, bien diferenciados y localizados se ha incrementado gracias al PSA y a los diferentes esquemas usados a la hora de realizar las BPs. Esto sugiere que un gran número de varones no se verán beneficiados de un tratamiento definitivo para un CaP localizado. En diferentes estudios randomizados sobre el cribado para la detección precoz del CaP se ha podido demostrar que para evitar la muerte por un CaP se someten a un sobretratamiento más de 12 pacientes<sup>61,62</sup>.

Con el objetivo final de reducir el riesgo de “sobretratamiento” en este subgrupo de pacientes se han desarrollado dos modalidades de manejo denominadas “watchful waiting” (WW) y “active surveillance” (AS).

Como WW se entiende como al manejo conservador del CaP hasta que se desarrollan síntomas locales o sistémicos. Por consiguiente, se entiende que el tratamiento posterior es paliativo como por ejemplo la resección transuretral de próstata si hay obstrucción infravesical por compromiso local, el manejo de la obstrucción del tramo urinario superior o el tratamiento hormonal o radioterápico en el que el caso de que aparezcan lesiones metastásicas.

En cuanto a la AS implica la *decisión activa* de no tratar de forma inmediata el CaP y realizar un seguimiento exhaustivo periódico que implica la revisión de la clínica del paciente, determinaciones de PSA y rebiopsias prostáticas que definirían si existe la posibilidad de una progresión tumoral y, si así fuera, realizar un tratamiento con intención curativa.

### **1.4.1 Prostatectomía radical**

El tratamiento quirúrgico del CaP consiste en la prostatectomía radical (PR) que implica la extirpación por entera de la glándula prostática, situada entre la vejiga urinaria y la uretra, y ambas vesículas seminales. Según el estadio clínico del CaP o el riesgo del CaP puede acompañarse también de linfadenectomía. El objetivo final que se pretende en un caso de CaP organoconfinado en un paciente con una expectativa de vida superior a los 10 años es la erradicación de la enfermedad intentando preservar detalles funcionales como la función eréctil y la continencia urinaria.

La PR es el único tratamiento para el CaP localizado que ha demostrado un beneficio para la supervivencia cánceroespecífica comparado con el tratamiento conservador tal y como se muestra en el estudio prospectivo, randomizado publicado por Bil-Axelson et al en el 2008<sup>63</sup>.

Técnicamente se puede llevar a cabo mediante cirugía abierta (retropúbica o perineal), laparoscópica y robot-asistida. Actualmente está en constante revisión si las técnicas laparoscópicas son superiores a la cirugía abierta en términos de resultados oncológicos y funcionales, sin embargo sí se ha podido demostrar que la recuperación postoperatoria o las pérdidas sanguíneas son menores con la laparoscópica.

En la siguiente tabla se exponen las posibles complicaciones relacionadas con la PR:

Complicación	Incidencia (%)
• Muerte perioperatoria	0,0-2,1
• Hemorragia importante	1,0-11,5
• Lesión rectal	0,0-5,4
• Trombosis venosa profunda	0,0-8,3
• Embolia pulmonar	0,8-7,7
• Linfocele	1,0-3,0
• Escape de orina, fistula	0,3-15,4
• Incontinencia de esfuerzo leve	4,0-50,0
• Incontinencia de esfuerzo grave	0,0-15,4
• Impotencia	29,0-100,0
• Obstrucción del cuello de la vejiga	0,5-14,6
• Obstrucción ureteral	0,0-0,7
• Estenosis uretral	2,0-9,0

Figura 8 . Extraído de las Guías clínicas Europeas para el tratamiento del CaP. Actualización 2010

A destacar, las complicaciones más frecuentes son la impotencia sexual (29-100%) y la incontinencia urinaria de esfuerzo leve ( hasta un 50% de los casos).

En la siguiente tabla podemos observar algunos de los trabajos realizados para investigar los resultados oncológicos de la PR en términos de recurrencia bioquímica (RB) y mortalidad cánceroespecífica en CaP localizados de riesgo bajo e intermedio.

Referencia	Nº pacientes	Años de la PR	Media de seguimiento	Supervivencia libre de recurrencia bioquímica a los 10 años	Supervivencia cánceroespecífica a 10 años
Tol-Fakkar et al.(2003) <sup>64</sup>	148	1985-1997	96 meses	68%	93%
Han et al (2001) <sup>65</sup>	2404	1982-1999	75	74	96
Hull et al (2002) <sup>66</sup>	1000	1983-1998	53	75	98
Trapasso et al (1994) <sup>67</sup>	601	1986	34	47	78
Isbarn et al (2009) <sup>68</sup>	436	1992-1997	122	60	94
Roehl et al <sup>69</sup> (2004)	3478	1983-2003	65	68	97
Porter et al <sup>70</sup> (2006)	752	1954-1994	137	71	96
Dorin et al <sup>71</sup> (2012)	2487	1988-2008	7,2 años	92 (bajo riesgo) 83 (riesgo intermedio)	98

Tabla 3 . Resultados oncológicos de la prostatectomía radical en CaP localizado de bajo o riesgo intermedio

Aproximadamente hasta un 35% de los pacientes intervenidos quirúrgicamente pueden presentar una RB a los 10 años de seguimiento que se manifiesta por una elevación del PSA.

#### **1.4. 3 Radioterapia externa**

No existen estudios randomizados que comparen la PR con la radioterapia externa (RTE) o la braquiterapia (BQT) para el CaP, sin embargo, según *the National Institute of Health* en 1998 se consensuó que la RTE ofrece resultados similares a la cirugía en términos de supervivencia y proporciona una calidad de vida como mínimo tan buena como la cirugía<sup>72</sup>.

La radioterapia conformacional-3D (3D-CRT) es el “patrón oro” y la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) está cada vez ganando más terreno en centros de excelencia.

A la hora de tomar la decisión de realizar un tratamiento radioterápico, sea cual sea la técnica, tendremos en cuenta la clasificación TNM para el tumor, el grado de Gleason, el PSA pretratamiento, la edad del paciente, sus comorbilidades, esperanza de vida, calidad de vida y la estratificación de riesgo que posee dicho CaP según la clasificación de D’ Amico.

##### **1.4.3.1 Radioterapia externa en tumores prostáticos T1a-2a, N0, M0 y Gleason menor o igual a 6 y PSA menor a 10 (bajo riesgo según D’Amico)**

En este casos, según se reportan en estudios no randomizados, retrospectivos, la supervivencia libre de recurrencia es significativamente mayor con una dosis de radiación mayor o igual a 72Gy comparado con menos de 72 Gy<sup>73</sup>. Por lo tanto, en la práctica diaria se recomienda el uso de más o igual a 74 Gy<sup>74</sup>.

##### **1.4.3.2 Radioterapia externa en tumores prostáticos T2b o PSA 10-20 ng/mL o Gleason de 7 (riesgo intermedio)**

En estos casos, algunos estudios no- randomizados han mostrado una significativa mejora en la supervivencia a los 5 años de seguimiento libre de RB de la enfermedad si se usa un rango de dosis de 76-81 Gy<sup>7576</sup>.

##### **1.4.3.3 Radioterapia externa en tumores prostáticos T2c o Gleason mayor de 7 o PSA mayor a 20 (riesgo alto)**

Se recomienda el tratamiento de combinación con RTE junto con tratamiento de deprivación androgénica. Dos estudios avalan dicha afirmación: según el grupo de D’Amico<sup>77</sup>, en un ensayo de fase III randomizado, con un tamaño muestral de 206 pacientes, con un PSA pretratamiento mínimo de 10 (máximo de 40), Gleason como mínimo de 7 (rango entre 5-10) o evidencia de enfermedad extraprostática por pruebas de imagen, comparan la 3D-CRT versus 3D-CRT con 6 meses de deprivación androgénica y observan a 7.6 años de seguimiento una mejora en un 13% en términos de supervivencia global en aquellos pacientes que recibieron 3D-CRT con 6 meses deprivación androgénica.

En cuanto a los dosis que se precisan, dos estudios nos aseguran que una escala de dosis alta evita RB:

- Peeters et al<sup>78</sup> comparan 68 Gy vs 78 Gy y observaron un incremento del 10% libre de RB o recurrencia clínica.
- En el estudio MRC RT01<sup>79</sup> comparan dosis de 64 Gy con 74 Gy, ambos con tratamiento neoadyuvante y observaron un incremento del 11% en la mejora de la supervivencia libre de RB a 5 años de seguimiento.

##### **1.4.3.4 Tratamiento inmediato postquirúrgico mediante radioterapia externa por estadio patológico adverso**

Los predictores de la RB son el PSA preoperatorio, el Gleason de la pieza quirúrgica y la presencia de márgenes quirúrgicos positivos<sup>80</sup>.

Existen tres estudios prospectivos que evalúan la importancia del tratamiento postoperatorio inmediato radioterápico.

Por un lado, el estudio EORTC 22911, con una muestra de 1005 pacientes, compara tratamiento postoperatorio inmediato (60 Gy) versus RTE retrasada hasta la RB en pacientes con pT3, N0, M0 con márgenes afectos y pT2 con márgenes afectos. Se pudo comprobar que la toxicidad tras RTE era bien tolerada (toxicidad urinaria grado 3-4 menor al 3,5%)<sup>81</sup>, sin afectar de forma significativa a la incontinencia de orina o provocar estenosis de la anastomosis uretrovesical. La conclusión que se alcanzó en este estudio fue que se incrementa la supervivencia clínica o biológica a los 5 años de seguimiento en los pacientes con RTE postoperatoria inmediata: 72,2% vs 51.8% ( $p<0.0001$ )<sup>82</sup>. Sin embargo, no se ha podido demostrar aún que incremente la supervivencia libre de metástasis o la supervivencia cánceroespecífica.

En el ensayo ARO 96-02, con una n=385, los resultados son parecidos a los aportados por EORTC 22911. Después de una media de seguimiento de 54 meses, se observa una mejoría en la supervivencia libre de progresión bioquímica del 72% versus del 54% respecto los pacientes no tratados en el postoperatorio inmediato<sup>83</sup>.

Por otro lado, el SWOG 8794 con 453 casos de pT3, seguimiento medio de 12 años, mostró una mejoría en la supervivencia libre de metástasis a 10 años de un 71% versus 61% y a 10 años una supervivencia global de 74% vs 66%<sup>84</sup>.

Como conclusión, según las guías clínicas europeas, los pacientes con un CaP pT3pN0 con un riesgo alto de fallo local tras PR por márgenes positivos quirúrgicos, afectación de la cápsula prostática y/o invasión de las vesículas seminales que además presentan un PSA por debajo de 0.1 ng/mL son candidatos a tratarse de forma precoz con RTE sobre el lecho quirúrgico, una vez se haya recuperado la función urinaria<sup>85</sup>, o realizar una monitorización clínica-biológica y tratar cuando el PSA esté por encima de 0.5 ng/mL<sup>86,87</sup>.

#### **1.4.3.5 Tratamiento de la recurrencia bioquímica tras tratamiento con intención curativa**

Como ya se ha expuesto anteriormente, los tratamientos con intención curativa como la PR la RTE o la BQT son opciones terapéuticas bien establecidas para el CaP localizado. Las mejoras en las técnicas quirúrgicas (cirugía laparoscópica, conservación de haces neurovasculares) o en la radioterapia (IMRT, 3D-CRT) han conseguido reducir la morbilidad y la toxicidad de dichos tratamientos. Sin embargo, hemos de tener en cuenta un dato más preocupante y es que hasta un 35% de los pacientes que se someten a un tratamiento “curativo” desarrollarán recurrencias locales o a distancia en los 10 años de seguimiento y que un 16-35%<sup>88</sup> de los pacientes recibirán una segunda línea de tratamiento dentro de los primeros 5 años después del tratamiento.

En un estudio más reciente, con una cohorte de 2937 pacientes de diferentes países europeos, se ha testado como herramienta predictiva de RB y recurrencias metastásicas el Cancer of the Prostate Risk Assessment Score (CAPRA). Se detectaron 580 casos de RB (18.4%) y 58 recurrencias metastásicas (1.9%)<sup>89</sup>.

#### **1.4.4 Fallo bioquímico tras tratamiento con intención curativa**

El fallo bioquímico se define como la elevación en el PSA ya que ,según el estudio de Pound et al<sup>90</sup>, ningún paciente a 5 años de seguimiento presentaba algún tipo de recurrencia sin que se detectara una elevación del PSA.

En el caso de la PR, pese a que la definición de fallo bioquímica aún es incierta, la definición más adoptada a nivel internacional es la de dos valores de PSA consecutivos por encima de 0,2 ng/mL<sup>91</sup>.

Después del tratamiento con RTE, se considera fallo bioquímico cuando el PSA es igual o mayor a 2 ng/mL más alto que el PSA nadir<sup>92</sup>.

Tras PR, una vez se ha diagnosticado una RB hemos de diferenciar si se trata de una recurrencia local o a distancia y para ello nos basamos en parámetros como el tiempo en el que se incrementa el PSA después de la cirugía, la velocidad de PSA, el tiempo de doblaje del PSA, el estado histopatológico y el grado de Gleason de la pieza de prostatectomía.

Así, una elevación del PSA que se desarrolla dentro de los primeros 2 años tras cirugía, es más probable que se deba a recurrencias a distancia<sup>80</sup>, un tiempo de doblaje de 4 meses o menos se relaciona con recurrencia a distancia mientras que por encima de los 12 meses se trata más frecuentemente de un fallo local<sup>93</sup>. La velocidad del PSA por debajo de 0.75 ng/mL/ año se corresponde con recurrencias locales y a por encima de 0.75 con recurrencias a distancia<sup>94</sup>.

Tras RTE, la elevación progresiva y lenta del PSA se corresponde con un fallo local. La recurrencia local se define como elevación del PSA, biopsia de próstata que demuestra células neoplásicas después de 18 meses o más tras tratamiento y sin evidencia de enfermedad metastásica por tomografía computerizada, RM o gammagrafía ósea.

#### **1.4.4.1 Tratamiento de las recurrencias del PSA**

Tras confirmarse la recurrencia del PSA tras PR las opciones terapéuticas pueden ser:

- RTE del lecho de prostatectomía
- Bloqueo androgénico (completo)
- Deprivación androgénica intermitente
- Combinación de antiandrógenos con inhibidores de la 5-alfa-reductasa
- Estrategias quimiohormonales precoces

Las mismas opciones se ofrecen en el caso de la recurrencia tras RTE. Además se puede ofrecer, en casos muy seleccionados, la prostatectomía de salvación, la crioterapia o la BQT. En la siguiente figura se expone las recomendaciones de tratamiento:

#### **16.7 Guidelines for second-line therapy after treatment with curative intent**

		GR
Presumed local failure after radical prostatectomy	Patients with presumed local failure only may be candidates for salvage radiotherapy. This should be given with at least 64-66 Gy and preferably before PSA has risen above 0.5 ng/mL. Other patients are best offered a period of active surveillance (active monitoring), with possible hormonal therapy later on.	B
Presumed local failure after radiotherapy	Selected patients may be candidates for salvage radical prostatectomy and they should be informed about the high risk of complications, such as incontinence and erectile dysfunction. Salvage prostatectomy should only be performed in experienced centres.	C
	Cryosurgical ablation of the prostate represents another local treatment option in patients not suitable for surgery.	
	Other patients are best offered a period of active surveillance (active monitoring), with possible hormonal therapy later on.	
Presumed distant failure	There is some evidence that early hormonal therapy may be of benefit in distant (+/- local) failure delaying progression, and possibly achieving a survival benefit in comparison with delayed therapy. The results are controversial. Local therapy is not recommended except for palliative reasons.	B

Figura 9. Extraído de las Guías clínicas Europeas para el tratamiento del CaP. Actualización 2010

#### 1.4.5 Braquiterapia

La BQT es una opción para casos más seleccionados:

- T1c-T2a, N0, M0
- Gleason menor o igual a 6
- PSA pretratamiento menor a 10
- El 50% o menos de las cores biopsiados con CaP
- Volumen prostático menor a 50 cm<sup>3</sup>
- IPSS score menor o igual a 12

No existen estudios randomizados que comparen BQT versus otras modalidades curativas. Hay varios estudios publicados, como el del grupo de Grimm<sup>95</sup>, con supervivencia libre de recurrencia después de 5 ó 10 años de seguimiento con rangos de 71-93% y 65-85% respectivamente.

#### 1.4.6 Efectos tóxicos del tratamiento radioterápico

El tratamiento radioterápico, como la PR, no está exento de efectos secundarios, sobretodo de tipo genitourinario e intestinales. Esta Tabla resumen se extrae del ensayo EORTC-22863 para tratamientos con dosis de 70 Gy<sup>96</sup>.

Toxicidad	Grado 2		Grado 3		Grado 4		Toxicidad importante de cualquier tipo (> grado 2)	
	N. <sup>o</sup>	%	N. <sup>o</sup>	%	N. <sup>o</sup>	%	N. <sup>o</sup>	%
Cistitis	18	4,7	2	0,5	0	0	20	5,3
Hematuria	18	4,7	0	0	0	0	18	4,7
Estenosis urinaria	18	4,7	5	1,3	4	1	27	7,1
Incontinencia urinaria	18	4,7	2	0,5	0	0	20	5,3
<b>Toxicidad GU total</b>	<b>47</b>	<b>12,4</b>	<b>9</b>	<b>2,3</b>	<b>4†</b>	<b>1†</b>	<b>60</b>	<b>15,9</b>
Proctitis	31	8,2	0	0	0	0	31	8,2
Diarrea crónica	14	3,7	0	0	0	0	14	3,7
Obstrucción del intestino delgado	1	0,2	1	0,2	0	0	2	0,5
<b>Toxicidad digestiva total</b>	<b>36</b>	<b>9,5</b>	<b>1</b>	<b>0,2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>37</b>	<b>9,8</b>
<b>Edema de los miembros inferiores</b>	<b>6</b>	<b>1,5</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>1,5</b>
<b>Toxicidad global*</b>	<b>72</b>	<b>19,0</b>	<b>10</b>	<b>2,7</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>86</b>	<b>22,8</b>

Figura 10. Extraido de las Guías clínicas Europeas para el tratamiento del CaP. Actualización 2010

La disfunción erétil afecta en un menor grado tras radioterapia comparado con la cirugía. Por otro lado, se ha podido demostrar que los tratamientos radioterápicos pueden incrementar el riesgo de padecer cáncer rectal o vesical. El riesgo de ser diagnosticado de cáncer rectal se incrementa 1.7 veces respecto los pacientes que se someten a cirugía<sup>97</sup>, mientras que en el caso del cáncer vesical se incrementa 2.34 veces comparado con población sana<sup>98</sup>.

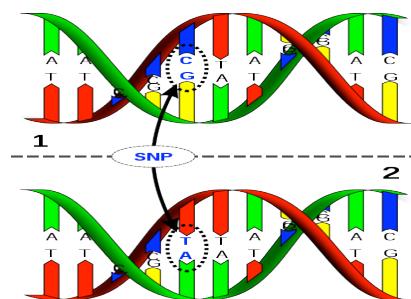
## 1.5 SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS

### 1.5.1 Polimorfismo de nucleótido simple

El DNA de nuestras células contiene largas cadenas basadas en 4 bases - adenina, timidina, citosina y guanina que se abrevian en A, T, C y G respectivamente. Más de 6 millones de estas bases se localizan en los 23 pares de cromosomas que existen en las células humanas. Estas secuencias genéticas contienen la información que influyen en los rasgos físicos de las personas, en la probabilidad de sufrir determinadas enfermedades y en la respuesta de nuestro organismo frente a sustancias que se encuentran en el ambiente.

Las secuencias genéticas entre los diferentes individuos son bastante similares. Cuando se comparan los cromosomas de dos humanos, sus secuencias de DNA coinciden en cientos de bases. Sin embargo, en una de cada 1200 bases, de promedio, las secuencias son diferentes. Por ejemplo, una persona puede tener una A en una determinada localización, mientras que otra tiene una G y otra persona puede tener unas bases extras o un fragmento perdido de DNA. Estos cambios en una determinada región del DNA es lo que denominamos *alelo*, y la colección de alelos en el cromosoma de una persona es lo que se conoce como *genotipo*.

Las diferencias en bases individuales son el tipo de variación genética más común (Ej. cambio de la base A por T). Estas diferencias genéticas se conocen como *Polimorfismos de Nucleótido Simple* o *Single Nucleotide Polymorphism* en su notación inglesa o SNP.

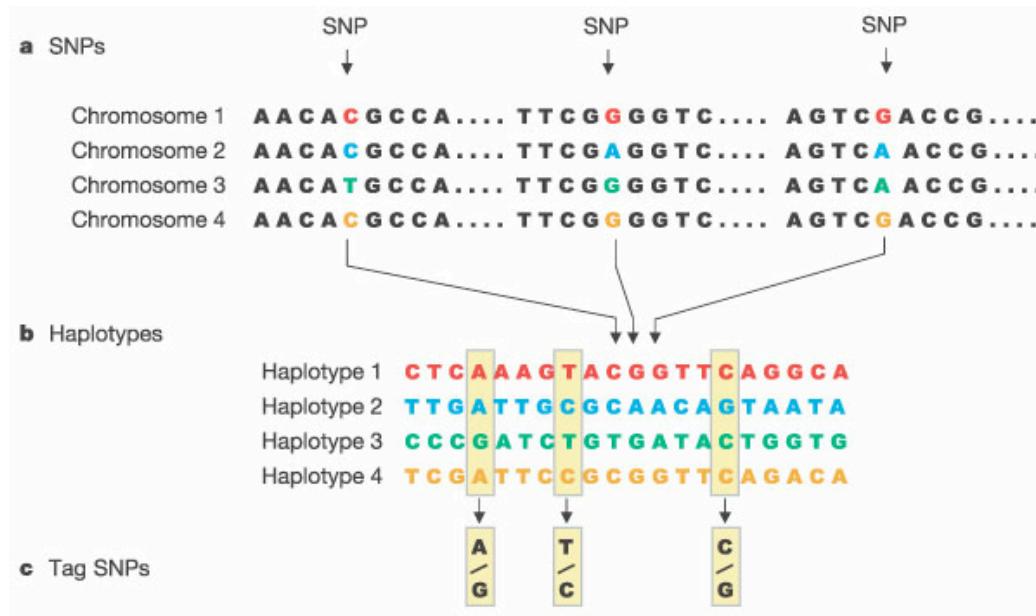


Para los genetistas, los SNP actúan como marcadores para localizar genes en secuencias de DNA. Por ejemplo, la variación en un gen puede incrementar el riesgo de sufrir de hipertensión arterial, pero los investigadores pueden no saber dónde se localiza el gen que lo provoca en nuestros cromosomas. Se comparan los SNPs en personas que tienen la presión arterial alta con los SNPs de las personas que no. Si un determinado SNP es más común entre las personas con hipertensión, este SNP podría usarse como "marcador" para localizar e identificar el gen implicado en la enfermedad.

Las variantes genéticas que están cercanas entre ellas tienden a heredarse juntas. Por ejemplo, los individuos que tienen una A en vez de G en una región particular del cromosoma pueden tener variantes genéticas idénticas en otros SNP cercanos a la región cromosómica de A. De hecho, como lo que se transmite de padres y madres a sus hijos son cromosomas, es interesante identificar el conjunto de alelos que se transmiten conjuntamente en cada cromosoma, de manera que sea más fácil así identificar el polimorfismo. A este grupo de alelos que se transmiten conjuntamente se les denomina *haplotipo*. Así, un individuo para un conjunto de *loci* cercanos, posee dos haplotipos, cada uno en un cromosoma.

Por otro lado están los *SNP etiqueta* o en su notación inglesa *tagSNP*. Son SNP que se pueden identificar fácilmente y que están en fuerte desequilibrio de ligamiento (*linkage disequilibrium*, en su notación inglesa o LD) con otros múltiples SNP y por lo tanto éstos pueden servir como

“representantes” de estos SNP. Se entiende como desequilibrio de ligamiento a la asociación entre dos alelos que se localizan cercano el uno del otro en el cromosoma y que son heredados conjuntamente con una frecuencia mayor de lo esperado que por efecto de la casualidad.



Las consecuencia de estas variaciones genéticas son las mutaciones y éstas se pueden clasificar según su efecto en la transcripción:

- Se transcribe un aminoácido alternativo debido al cambio que se produce en la secuencia de 3 bases o codón. Esto es lo que se llama una *missense mutation*.
- Se produce un cambio de un codón de transcripción por un codón de stop o *stop codon*, de manera que se produce la terminación de la transcripción de la proteína en vez de producir un nuevo aminoácido. Esto se llama *nonsense mutation*.
- Se produce un cambio en el marco de lectura del gen y lleva generalmente a un *stop codon* prematuro. Esto se llama *frameshift mutation*.
- Se produce un cambio pero no cambia el aminoácido que codifica. Esto se llama *synonymous (silent)*

Asimismo, se puede producir una cambio en el aminoácido pero no cambia la función de la proteína, son las denominadas *conservative mutations*. Por último, se puede producir un cambio en el aminoácido que también genere un cambio en la función de la proteína y por tanto un cambio en el fenotipo del individuo.

A su vez, estas mutaciones pueden provocar enfermedad en el individuo por varios mecanismos:

- Por pérdida de función: en este caso, la mutación cambia el fenotipo por disminución de la actividad funcional de la proteína que codifica dicho gen. Éste es el caso más frecuente.
- Por ganancia de función: en este caso la mutación provoca la ganancia de una proteína cuya función es tóxica.

Muchas mutaciones no tienen ningún efecto en el fenotipo del individuo pero otras se sitúan en sitios reguladores de genes y son fuente importante de la etiología las enfermedades.

### **1.5.2 Proyecto internacional HapMap**

Analizar los 10 millones de SNP más comunes de los cromosomas del individuo podría ser extremadamente caro económicamente. Para ello se ha desarrollado el Proyecto Internacional *HapMap* (*Hap* proviene de *Haplotype* o haplotipo y *Map* de “mapa”) que podría permitir reconocer cómo se organizan los SNPs y otras variantes genéticas en los cromosomas .

*HapMap* es un catálogo de las variantes genéticas comunes que ocurren en el individuo. Describe qué variantes son, dónde suceden en nuestro DNA y cómo se distribuyen entre la población de diferentes partes del mundo. Identifica los haplotipos más comunes y sus *tagSNPs* correspondientes.

Sin embargo, este proyecto no usa esta información para establecer conexiones entre variantes genéticas particulares y enfermedades. Más bien, el proyecto está diseñado para proveer información que otros investigadores pueden usar para relacionar variantes genéticas con riesgo de una enfermedad específica, que podría conducir a nuevos métodos de prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades.

### **1.5.3 Estudios de asociación genómica (GWAS)**

Los estudios de asociación genómica o *Genome Wide Association Studies* o *GWAS* en sus siglas inglesas estudian las variaciones genéticas comunes que se presentan en todo el genoma humano e intentan correlacionarlas con enfermedades comunes.

#### **1.5.3.1 Metodología de los estudios GWAS**

El tipo de estudio que más frecuentemente se emplea en un GWAS es el de tipo casos-controles. Se estima la frecuencia de aparición de determinados alelos o variantes genética en pacientes con enfermedad y se compara con la frecuencia de aparición de éstos en pacientes sanos. Los controles se deben extraer de la misma población que los casos y deberían poder estar en riesgo de contraer la enfermedad y ser detectada durante el estudio.

Si son del tipo “trío caso-padres”, el estudio incluye al participante (caso) y a sus dos padres. Se genotipan los 3 participantes y se estima la frecuencia con la que el alelo se transmite a la descendencia.

En el de tipo cohorte o seguimiento, se incluye un gran número de individuos para evaluar cuál es la incidencia de la enfermedad en el tiempo. Se definen diferentes subgrupos según presenten o no las variantes genéticas a estudio. A diferencia del tipo casos-controles, son más caros y más largos en el tiempo.

La mayoría de GWAS usan diferentes tipos de estudio en cada fase para reducir al máximo el número de falsos-positivos minimizando los costes sin perder poder estadístico.

Una vez que los individuos y la información fenotípica (enfermedad, sanos) se han recolectado, deben seleccionarse los marcadores genéticos para genotipificar. Pueden ser marcadores individuales, o que abarquen genes, regiones de cromosomas o incluso el genoma entero.

Como ya hemos comentado previamente, los SNPs son variaciones en la secuencia del DNA en la cual un nucleótido es reemplazado por otro. De los SNP que se hallan en fuerte desequilibrio de ligamiento, es decir, que tienden a heredarse de forma conjunta se extrae el SNP etiqueta o *tagSNP*.

Existen dos posibles acercamientos para establecer la relación entre variantes genéticas y riesgo de enfermedad: el estudio del *SNP candidato* o la *asociación indirecta*.

Con el *SNP candidato* es un test directo entre una variante genética y el riesgo de enfermedad. En este caso, se establece un gen candidato de antemano en base a estudios previos o evidencia experimental biológica.

En la *asociación indirecta* consiste en testear miles de SNP para buscar su asociación con la enfermedad, bajo la asunción de que si un polimorfismo de riesgo existe, éste será o bien tipificado directamente o se encontrará fuertemente en LD con uno de los tagSNP. La ventaja, a diferencia del SNP candidato, es que no requiere la determinación previa de cuál SNP podría ser funcionalmente importante. La desventaja es que se necesitan genotipificar un número mayor de SNPs. La disponibilidad actual de bases de datos de SNPs, así como métodos de genotipificado de alto rendimiento, hacen posible utilizar esta metodología. El proyecto HapMap tiene como objetivo principal identificar adecuados grupos de tagSNP que abarquen el genoma, facilitando en gran medida el acercamiento basado en LD. Los GWAS utilizan miles de SNP marcadores y son una extensión del acercamiento de *asociación indirecta*.

#### 1.5.3.2 Limitaciones de los GWAS

Los estudios de asociación genética presentan hasta el momento limitaciones y en muchas ocasiones son malinterpretados dando lugar a resultados poco reproducibles en estudios subsiguientes.

Con el diseño basado en casos-controles, pese a que es más fácil, con un tiempo de reclutamiento rápido y menos costoso que otros tipos de estudios, se puede incurrir en varios sesgos en la selección de pacientes al no incluirse casos en enfermedad fatales, leves, asintomáticas.

En el proceso de selección de pacientes también puede existir más tendencia a seleccionar aquellos casos que probablemente tengan una base genética para su enfermedad, es decir, reclutar aquellos individuos que son diagnosticados a edades tempranas o que tienen varios parientes relacionados afectos.

El error en la clasificación de los participantes entre sanos o enfermos también conduce a un sesgo de selección. Asimismo, cuando las enfermedades son muy comunes, hemos de dirigir nuestros esfuerzos a asegurarnos que los controles no la padecen verdaderamente.

La falta de información sobre las exposiciones ambientales y otros factores de riesgo no genéticos también puede dificultar el reconocimiento de las interacciones genéticas y ambientales o modificar las asociaciones del gen con la enfermedad en presencia de factores medioambientales.

El diseño y análisis de los GWAS tratan de minimizar la tasa de falsos - positivos, mientras se intenta mantener el poder estadístico para identificar verdaderos positivos de las asociaciones. Sin embargo, estos esfuerzos dirigidos a evitar los falsos-positivos pueden provocar que pasemos por alto verdaderas asociaciones, sobretodo si sólo se propone un número pequeño de SNP para el estudio.

Otra causa de falsos negativos es la falta de una variante genética relevante en la determinación del genotipo o la falta de variación del SNP en la población objeto de estudio por ejemplo por la etnia.

En resumen, las principales limitaciones de los GWAS vienen condicionadas por los potenciales falsos-positivos, la falta de información sobre la función del gen, la falta de sensibilidad en casos de variaciones genéticas o estructurales raras, el requerimiento de tamaño muestrales grandes, los posibles sesgos debidos a la selección de los casos- controles y los errores de genotipaje.

## 2. REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA

### 2.1 Polimorfismos de nucleótido simple y susceptibilidad genética relacionada con el CaP

Existen numerosos GWAS publicados que intentan correlacionar alelos presentes en nuestro DNA con la susceptibilidad a padecer CaP.

Amundadottir et al<sup>99</sup> pudieron observar en su GWAS que la presencia del alelo -8 del microsatélite DG8S737 en el cromosoma 8q24.21 se asociaba a CaP en población americana con ancestros europeos con una odds ratio (OR) de 1.62. Dicha asociación también se pudo observar en población afroamericana con una OR similar. En el mismo estudio, también se pudo observar que el alelo A del SNP rs1447295, que se halla en LD con el microsatélite DG8S737 se asociaba a CaP con una OR de 1.72.

Gudmundsson et al<sup>100</sup> relacionaron otra variante en el cromosoma 8q24 con una mayor susceptibilidad para padecer CaP. Reprodujeron resultados similares a los expuestos por Amundadottir para el SNP rs 1447295 y también identificaron el SNP rs16901979 como un polimorfismo asociado de forma significativa con el CaP (OR=1.6). Este polimorfismo no sólo parecía conferir un mayor riesgo para padecer CaP sino que además se halló en casos en los que la enfermedad aparecía a edades más tempranas. Conclusiones similares al respecto de este polimorfismo se publican en el artículo de Jin et al<sup>101</sup>.

Diferentes resultados obtuvieron el grupo Yeager<sup>102</sup> al concluir en su estudio que el riesgo atribuible poblacional para CaP era mayor en paciente portadores del SNP rs6983267 que en los casos portadores del rs1447295.

Eeles et al<sup>103</sup> llevaron a cabo un GWAS en el que adoptaron inicialmente una cohorte de 1854 individuos con diagnosticados de CaP menores de 60 años o con historia familiar de CaP. El grupo control fue de 1894 individuos sanos con valores de PSA menores a 0.5 ng/mL. Obtuvieron resultados similares a estudios previos publicados sobre la asociación de CaP con los loci de los cromosomas 8q24 y 17q<sup>104</sup> y además identificaron nuevos loci que contenían genes potencialmente relacionados también con la susceptibilidad genética para el CaP: el *MSMB* (gen de la beta-microseminoproteína), *LMTK2* (proteína tirosina-quinasa) y *KLK3* (familia de las calicreínas) en los cromosomas 10, 7 y 19 respectivamente.

Thomas et al<sup>105</sup> confirman 3 loci, dos en 8q24 y otro en el gen *HNF1B* del cromosoma 17q como asociados al CaP. Observan también una relación significativa con el loci en el cromosoma 10 que incluye *MSMB* y *CTBP2*, un gen con actividad antiapoptótica. En el cromosoma 7, confirman la relación con el CaP del SNP rs10486567 localizado en el segundo intrón del gen *JAZF1* (cromosoma 7p15).

Como conclusión los cromosomas 8q24 y 17 q poseen múltiples polimorfismos que potencian la susceptibilidad al CaP. Investigaciones posteriores corroboran estos hallazgos y detectan nuevos polimorfismos relacionados con la enfermedad<sup>106,107,108,109,110,111,112</sup>.

GWAS publicados posteriormente han podido identificar más polimorfismos, como por ejemplo aquellos localizados en los cromosomas 2p15, 10q11, 11q13 y Xp11, que también se han relacionado con riesgo para padecer CaP<sup>113,114,115,116</sup>.

### 2.2 Polimorfismos de nucleótido simple y características anatomo patológicas del CaP

Como ya se ha comentado previamente, numerosos GWAS han conseguido identificar variantes genéticas asociadas al riesgo de padecer CaP. El estudio de estas variantes podrían tener aún

mayor relevancia si también sirvieran para predecir la agresividad de la enfermedad en función de sus características anatomicopatológicas.

Xu et al, en el 2008, tras analizar 15 de los SNPs más representativos asociados al cáncer; 8q24 (3 subregiones separadas), 17q12, 17q24.3, 3p12, 6q25, 7p15, 7q21, 9q33, 10q11, 10q26, 11q13, 19q13 y Xp11, concluyen que no encuentran relación entre estas variantes genéticas de riesgo y las características clínicopatológicos de la enfermedad<sup>117</sup>.

Sin embargo, observan que el SNPs rs2735839 (cromosoma 19q13, gen KLK3) se asocia con mayor frecuencia a cánceres de menor agresividad.

Whitman et al publican que el SNP al que denominan *Broad11934905*, localizado en el cromosoma 8q24, sin genes reconocidos pero cercano al oncogén *c-myc*, se relaciona con un peor estadio patológico tras PR y peor pronóstico en términos de supervivencia libre de RB en una población de pacientes con ancestros africanos<sup>118</sup>.

Helfand et al sí que observaron la asociación algunos alelos de 8q24 y características anatomicopatológicas desfavorables en un cohorte de pacientes de raza caucasiana, especialmente el alelo -8 del microsatélite DG8S737<sup>119</sup>. En este estudio también analizan el papel de los alelos A del SNP rs1447295 y A del SNP rs16901979. Los autores concluyen que los varones con una historia familiar de CaP y portadores de 1 o más de estos alelos tienen un riesgo más elevado de tener un CaP con características anatomicopatológicas desfavorables.

Bao et al<sup>120</sup> identificaron ocho SNPs estadísticamente significativos asociados a características adversas del CaP en la población taiwanesa: rs 10486567, rs6465657, rs6983267, rs1447295, rs4242382, rs10993994, rs4430796 y rs266849. Observaron que los pacientes portadores de 5 o más de estos alelos tenían mayor riesgo de presentar características patológicas adversas (grado de Gleason entre 8 y 10, estadio patológico avanzado, márgenes quirúrgicos positivos, metástasis linfáticas positivas) frente a los portadores de menos de 5 alelos en población taiwanesa. Sin embargo, los resultados no fueron reproducibles en poblaciones de otras razas.

Varios estudios han investigado la asociación *p53*, *Mdm2 – Mdm4* y *Hausp* (oncoproteínas implicadas en la degradación de *p53* la con susceptibilidad al CaP con resultados contradictorios o poco concluyentes<sup>121,122</sup>.

Sun et al<sup>123</sup> encontraron una relación estadísticamente significativa entre el SNP 309 alelo T de *Mdm2* ( rs 2279744) con la aparición del CaP a edades tempranas, con un grado de Gleason alto y estadíos patológicos avanzados en pacientes sometidos a PR.

La presencia de los alelos rs1380576 y rs 1529916 de *Mdm4* y *Hausp* se relacionan con categorías de alto riesgo según la clasificación de D' Amico. Los autores sugieren que son más importantes las variantes genéticas de los reguladores de *p53*, *Mdm2*, *Mdm4* y *Hausp*, que el propio *p53* en relación a la aparición de CaP a edades tempranas y la agresividad del tumor.

Las quimiocinas y sus receptores parecen también tener un importante papel en la tumorogénesis y la capacidad metastásica del cáncer<sup>124</sup>. El ligando 2 de las quimiocinas o CCL2, conocido como proteína quimioatractante de monocitos o MCP-1 parecen ejercer un papel clave para la promoción de la tumorogénesis y las metástasis<sup>125</sup>.

El CCL2 parece también ejercer influencia en la tumorogénesis del CaP. Según el artículo publicado por Sun et al parece existir una correlación entre las variantes genéticas de los genes de CCL2 y la agresividad del CaP en pacientes de raza caucasiana<sup>126</sup>.

La presencia del alelo -2835AA (SNP rs2857654) se observó en pacientes con grado de Gleason mayor a 7 en la BP con OR de 1.42 (95% CI, 1.04-1.94) comparado con un Gleason menor de 7. De forma similar, el alelo -1811 (rs3760399) AG o GG se relacionaba con un grado de Gleason mayor a 7 en la BP con una OR de 1.47 (95% CI, 1.01-1.75). En casos CaP con afectación

extraprostática o metástasis, se encontró como relevante el alelo -1811 AG o GG con una OR de 1.50 (95% CI, 1.03-2.18) comparado con el alelo AA.

Como se ha comentando previamente, los alelos cromosómicos localizados en 8q24 y 17q parecen ejercer una influencia notoria en el riesgo de CaP y la agresividad del CaP. Helfand et al<sup>127</sup> observaron que era más probable que el CaP fuera “insignificante” (organoconfinado, volumen menor de 0.5 mL con un Gleason primario o secundario si los pacientes no eran portadores de estas variantes o como máximo eran portadores de una sola. Ser portador de dos o más alelos de riesgo implicaba mayor probabilidad de tener una enfermedad más agresiva.

Xu et al<sup>128</sup> pudieron observar que el SNP rs4054823 se expresaba de manera diferente en pacientes diagnosticados de un CaP agresivo *versus* un CaP indolente. El SNP rs4054823 reside en una región que no contienen ningún conocido pero se encuentra cercana al gen *HS3ST3A1*, que produce una enzima heparán-suflato relacionada con factores de crecimiento.

La frecuencia del genotipo TT del SNP rs4054823 fue similar en controles y pacientes con enfermedad poco agresiva, mientras que en los casos de mayor agresividad su expresión era más alta.

### **3. JUSTIFICACIÓN**

El CaP es la tercera localización tumoral más frecuente en varones españoles y la tercera causa de muerte por cáncer, en ambos casos por detrás del cáncer de pulmón y colorrectal.

Durante las tres últimas décadas se ha modificado el escenario de presentación del CaP. Desde la introducción del PSA, el CaP se diagnostica a edades más tempranas y en estadios más precoces.

El cribado poblacional del CaP mediante el tacto rectal y la determinación en sangre del PSA ha reducido la proporción de muertes por CaP en un 20% pero también se ha acompañado de un riesgo muy alto de sobrediagnósticos<sup>129</sup>.

La capacidad de discernir entre el CaP agresivo *versus* el indolente es un problema importante de salud, teniendo en cuenta que sólo un 12% de los pacientes con CaP mueren por esta enfermedad. Según la estadísticas que se recogen en el artículo publicado por Siegel y Jemal del 2012, en EEUU se diagnosticaron 241.740 casos en el 2012 y murieron 28,170 pacientes por esta enfermedad<sup>130</sup>.

Los SNPs son biomarcadores genéticos basados que opinamos tienen ciertas ventajas sobre indicadores clinicopatológicos ya se pueden determinar años antes del diagnóstico de la enfermedad. De este modo, se podrían seleccionar de forma más precisa qué pacientes se hallan en riesgo de padecer un CaP y quiénes se verían más beneficiados de un método de cribaje y, en casos ya diagnosticados, predecir qué casos tendrán un mejor o peor pronóstico de modo que el clínico pueda elegir la estrategia terapéutica más adecuada para cada caso.

Con el presente trabajo, nos planteamos recoger de la literatura publicada en PubMed sobre la relación de los estos polimorfismos con el CaP a modo de elaborar un panel de los SNP más relevantes que se han estudiado en relación a la susceptibilidad de padecer un CaP y de aquellos que se correlacionan con las características anatomicopatológicas, a su vez pronósticas, del propio cáncer.

#### **4. OBJETIVOS**

- Revisión bibliográfica de los SNP o polimorfismos de nucleótido simple relacionados con el CaP en términos de susceptibilidad o factor de riesgo para padecer la enfermedad
- Revisión bibliográfica de los SNP o polimorfismos de nucleótido simple relacionados con las características anatomo-patológicas del CaP

## 5. METODOLOGÍA Y RESULTADOS

### 5.1 Estrategia de búsqueda

Se realiza un revisión mediante PubMed de la literatura publicada desde el año 2000 hasta el 2012 sobre la relación entre el CaP y los SNP. Se emplean los términos de “*prostate cancer*” “*polymorphisms*” “*SNP*”, “*GWAS*”, “*risk*”, “*clinicopathologic characteristics*”, y sus combinaciones.

Se aceptan aquellas publicaciones redactadas lengua inglesa que sean estudios de asociación genética, metanálisis o revisiones sistemáticas.

### 5.2 Resultados

A partir de la revisión mediante PubMed realizada se obtienen los polimorfismos de mayor impacto con el CaP en relación al riesgo de padecer la enfermedad (susceptibilidad) y a los hallazgos anatomo-patológicos en piezas de PR o BP. Se exponen en la siguiente tabla con sus correspondientes referencias bibliográficas.

Gen	Polimorfismo	Cromosoma	Referencia bibliográfica
EGFR	Rs884419	7p12	Perez <sup>131</sup>
Gen no conocido	Rs4242382	8q24	Liu <sup>132</sup>
C-myc	Rs16901979	8q24	Wang <sup>133</sup>
LOC727677	Rs1447295	8q24	Troutman <sup>134</sup>
Gen no conocido	Rs6983267	8q24	Troutman <sup>134</sup>
C-myc	Rs979200	8q24	Salinas <sup>106</sup>
C-myc	Rs3891248	8q24	Salinas <sup>106</sup>
Gen no conocido	Rs6983561	8q24	Hughes <sup>135</sup>
Gen no conocido	Rs1016343	8q24	Liu <sup>132</sup> , Salinas <sup>106</sup>
Gen no conocido	Rs7837328	8q24	Beuten <sup>136</sup> , Salinas <sup>106</sup>
Gen no conocido	Rs10090154	8q24	Liu <sup>132</sup>
Gen no conocido	Rs7000448	8q24	Troutman <sup>134</sup> , Wang <sup>133</sup>
Gen no conocido	Rs10808556	8q24	Yeager <sup>108</sup>
Gen no conocido	Rs13281615	8q24	Meyer <sup>107</sup>
Gen no conocido	Rs13254738	8q24	Xu <sup>137</sup> , Troutman <sup>134</sup>
NSMCE2 gene	Rs7008482	8q24	Robbins <sup>138</sup>
Gen no conocido	Rs10086908	8q24	Xu <sup>137</sup>
Gen no conocido	Rs16902094	8q24	Gudmundsson <sup>139</sup>
Gen no conocido	Rs445114	8q24	Liu <sup>132</sup> , Gudmundsson <sup>139</sup>
JAZF1	Rs10486567	7p15	Lange <sup>140</sup> , Liu <sup>132</sup>
JAZF1	Rs1635852	7p15	Johansson <sup>141</sup>
JAZF1	Rs849140	7p15	Johansson <sup>141</sup> , Prokunina <sup>142</sup>
Gen no conocido	Rs10896449	11q13	Chung <sup>143</sup> , Chung <sup>144</sup>
Gen no conocido	Rs10896438	11q13	Chung <sup>143</sup> , Chung <sup>144</sup>
Gen no conocido	Rs12793759	11q13	Chung <sup>143</sup> , Chung <sup>144</sup>
Gen no conocido	Rs11228565	11q13	Chung <sup>143</sup> , Gudmundsson <sup>139</sup>
Gen no conocido	Rs7931342	11q13	Lange <sup>140</sup>
Gen no conocido	Rs12418451	11q13	Chung <sup>144</sup>
MSMB	Rs10993994	10q11	Chang <sup>145</sup> , Lange <sup>140</sup> , Wang <sup>133</sup> , Liu <sup>132</sup> , Lou <sup>115</sup>
Gen no conocido	Rs7920517	10q11	Liu <sup>132</sup>

<b>Gen</b>	<b>Polimorfismo</b>	<b>Cromosoma</b>	<b>Referencia bibliográfica</b>
Gen no conocido	Rs7904463	10q11	Wang <sup>133</sup>
Gen no conocido	Rs10740051	10q11	Wang <sup>133</sup>
HNF1B	Rs4430796	17q12	Hughes <sup>135</sup> , Lange <sup>140</sup> , Liu <sup>132</sup>
HNF1B	Rs11868513	17q12	Kim <sup>146</sup>
CPNE3	Rs4961199	8q21	Lindstrom <sup>147</sup>
CTBP2	Rs4962416	10q26	Lange <sup>140</sup> , Liu <sup>132</sup>
CTBP2	Rs10788165	10q26	Amankwah <sup>148</sup> , Nam <sup>149</sup>
CTBP2	Rs10749408	10q26	Amankwah <sup>148</sup> , Nam <sup>149</sup>
EHBP1	Rs721048	2p15	Gudmundsson <sup>114</sup>
EHBP1	rs2710646	2p15	Liu <sup>132</sup>
Intergenico	rs2660753	3p12	Lange <sup>140</sup> , Kote-Jarai <sup>150</sup>
SLCC22A3	rs9364554	6q25	Lange <sup>140</sup> , Liu <sup>132</sup>
ESR1	rs2077647	6q25	Sonoda <sup>151</sup>
LMTK2	rs6465657	7q21	Cooper <sup>152</sup> , Lange <sup>140</sup> , Harries <sup>153</sup> , Bao <sup>120</sup>
DAB2IP	rs1571801	9q33	McGuire <sup>154</sup>
TLR4	rs11536889	9q33	Kim <sup>155</sup>
KLK3	rs266849	19q13	Lindstrom <sup>147</sup> , Bao <sup>120</sup> , Hughes <sup>135</sup>
KLK2/KLK3	rs2735839	19q13	Kote-Jarai <sup>156</sup>
KLK2	rs198977	19q13	Klein <sup>157</sup>
KLK15	rs2659053	19q13	Batra <sup>158</sup>
KLK15	rs3745522	19q13	Batra <sup>158</sup>
KLK3	rs17632542	19q13	Kote-Jarai <sup>156</sup> , Parikh <sup>159</sup>
KLK3	rs61752561	19q13	Gallagher <sup>160</sup>
Gen no conocido	rs887391	19q13	Hsu <sup>161</sup>
Gen no conocido	rs8102476	19q13	Gudmundsson <sup>139</sup>
NUDT10, NUDT11	rs5945572	Xp11	Lu <sup>162</sup> , Liu <sup>132</sup>
NUDT10, NUDT11	rs5945619	Xp11	Lu <sup>162</sup> , Liu <sup>132</sup>
TRLR9	rs187084	3p21	Stark <sup>163</sup>
Intergénico	rs1859962	17q24	Schumacher <sup>164</sup> , McGuire <sup>154</sup>
RARRES1	rs6441224	3q25	Kloth <sup>165</sup>
AKT3	rs2125230	1q44	Lavender <sup>166</sup>
PRKCQ	rs571715	10p15	Lavender <sup>166</sup>
AKR1C1	rs11252845	10p15	Sun <sup>167</sup>
HSD17B3	rs2253502	9q22	Kwon <sup>168</sup>
HSD17B3	rs9409407	9q22	Sun <sup>167</sup>
HSD17B1	rs12602084	17q11	Sun <sup>167</sup>
CCL2	rs2857654	17q11	Sun <sup>126</sup>
CCL2	rs1024610	17q11	Sun <sup>126</sup>
CCL2	rs3760399	17q11	Sun <sup>126</sup>
CCL2	rs3760396	17q11	Sun <sup>126</sup>
UGT2B15	rs2045100	4q13	Sun <sup>167</sup>
Intergenico	rs7679673	4q24	Pomerantz <sup>169</sup>
ADIPOQ	rs266729	3q27	Dhillon <sup>170</sup>
ADIPOQ	rs182052	3q27	Dhillon <sup>170</sup>
ADIPOQ	rs822391	3q27	Dhillon <sup>170</sup>
ADIPOQ	rs2082940	3q27	Dhillon <sup>170</sup>
Gen no conocido	rs6497287	15q13	Fitzgerald <sup>171</sup>
AMACR	rs2287939	5p13	Wright <sup>172</sup>

<b>Gen</b>	<b>Polimorfismo</b>	<b>Cromosoma</b>	<b>Referencia bibliográfica</b>
FASN	rs1127678	17q25	Nguyen <sup>173</sup>
RNASEL	rs12757998	1q25	Meyer <sup>174</sup>
IGFBP3	rs2854744	7p13	Schumacher <sup>175</sup>
IGFBP3	rs2854746	7p13	Schumacher <sup>175</sup>
IGF1	rs4764695	12q23	Schumacher <sup>175</sup>
Gen no conocido	rs4054823	17p12	Pomerantz <sup>169</sup>
SRD5A1	rs1691053	5p15	Setlur <sup>176</sup>
SRD5A1	rs518673	5p15	Audet-Walsh <sup>177</sup>
TERT	rs2242652	5p15	Kote-Jarai <sup>178</sup>
Gen no conocido	rs12653946	5p15	Nguyen <sup>179</sup>
TERT	rs2242652	5p15	Kote-Jarai <sup>178</sup>
SRD5A2	rs7594951	2p23	Setlur <sup>176</sup>
SRD5A2	rs523349	2p23	Audet-Walsh <sup>177</sup>
MIC-1	rs1227732	19p13	Stark <sup>163</sup>
p53	rs1042522	17p13	Ricks-Santi <sup>180</sup>
Mdm2	rs2279744	12q14	Stoehr <sup>121</sup> , Sun <sup>123</sup>
Mdm4	rs1380576	1q32	Stoehr <sup>121</sup> Sun <sup>123</sup>
Hausp	rs1529916	16p13	Stoehr <sup>121</sup> Sun <sup>123</sup>
ITGA6	rs12621278	2q31	Cooper <sup>152</sup>
Intergenico	rs1512268	8p21	Cooper <sup>152</sup>
KIAA1211	rs629242	4q12	Cheng <sup>181</sup>
AR	rs1204038	Xq12	Freedman <sup>182</sup>
AR	rs2361634	Xq12	Freedman <sup>182</sup>
Gen no conocido	rs5919432	Xq12	Kote-Jarai <sup>178</sup>
TNRC6B	rs9623117	22q13	Liu <sup>132</sup>
BRIP1/FANCJ	rs6504074	17q22	Kote-Jarai <sup>183</sup>
BRIP1/FANCJ	rs8076727	17q22	Kote-Jarai <sup>183</sup>
GSTM3	rs11102001	1p13	Koutros <sup>184</sup>
PAWR	rs12827748	12q21	Bonilla <sup>185</sup>
MMP2	rs893226	16q13	Meyer <sup>186</sup>
CD14	rs3822356	5q31	Meyer <sup>186</sup>
Gen no conocido	rs7210100	17q21	Haiman <sup>187</sup>
Gen no conocido	rs7584330	2q37	Kote-Jarai <sup>178</sup>
ZBTB38	rs6763931	3q23	Kote-Jarai <sup>178</sup>
Gen no conocido	rs10936632	3q26	Kote-Jarai <sup>178</sup>
FGF10	rs2121875	5p12	Kote-Jarai <sup>178</sup>
CCHCR1	rs130067	6p21	Kote-Jarai <sup>178</sup>
Gen no conocido	rs10875943	12q13	Kote-Jarai <sup>178</sup>
KRT8	rs4919743	12q13	Feng <sup>188</sup>

## 6. DISCUSIÓN

El CaP es un importante problema de salud en los países desarrollados y su forma de presentación ha cambiando drásticamente desde la introducción del PSA y los nuevos esquemas para la BP . Cada vez más el CaP es detectado a edades más tempranas y en fases precoces.

Por otro lado, los tratamientos con intención curativa como la PR, la RTE o la BQT provocan una serie de efectos secundarios que alteran la calidad de vida de los pacientes. Un gran número de varones pueden no verse especialmente beneficiados de recibir un tratamiento definitivo para un CaP localizado, indolente o insignificante clínicamente con escasa capacidad de progresión. De este concepto surgen los conceptos de WW y AS.

Actualmente no disponemos de herramientas diagnósticas suficientemente específicas y eficientes que permitan reconocer la verdadera susceptibilidad de un paciente a padecer un CaP o la verdadera agresividad de la enfermedad.

Cada vez se publican más estudios que intentan poner de manifiesto la utilidad de biomarcadores genéticos, como los polimorfismos de nucleótido simple, para identificar pacientes en riesgo de padecer un CaP o, más importante aún, quiénes tienen más probabilidades de padecer una enfermedad agresiva o “insignificante” clínicamente.

A partir de esta revisión se ha obtenido un panel con aquellos SNP que parecen tener una relación más significativa con el CaP en términos de susceptibilidad para padecer la enfermedad o en relación a sus características anatomo-patológicas esperadas según las publicaciones halladas en PubMed entre el año 2000 y 2012.

La mayoría de los trabajos revisados investigan sobre la relación del SNP y la susceptibilidad para padecer un CaP. Ésta sería una información de gran utilidad porque nos podría ayudar a seleccionar qué individuos se verían más beneficiados del programa de cribado precoz para el CaP o para la investigación genética del CaP familiar.

Menos estudios relacionan la presencia de determinadas variantes genéticas para predecir qué cánceres tendrán unas características anatomo-patológicas que les confieran mayor o menor agresividad<sup>120,148,149</sup>. El trabajo de McGuire et al<sup>154</sup> es muy interesante a este respecto. Los autores concluyen que la presencia del SNP rs1571801 confiere mayor riesgo a padecer un CaP más agresivo y por lo tanto, no recomendar la entrada a un protocolo de AS para los pacientes portadores. Según Bao et al<sup>120</sup>, la presencia de determinados polimorfismos se asocian a un riesgo alto de presentar hallazgos desfavorables en la pieza quirúrgica de PR. Estos hallazgos podrían sugerirnos la realización de tratamientos adyuvantes precoces dado el peor pronóstico de la enfermedad.

Entre los diferentes estudios también existen diferencias en los resultados obtenidos en cuanto al riesgo de padecer un CaP (OR) y en algunos trabajos incluso llegan a la conclusión de que la presencia de estas variantes no se asocia a la enfermedad. Meyer et al<sup>107</sup> no relaciona un mayor riesgo para CaP cuando se detecta el SNP rs13281615 en el cromosoma 8q24, lugar donde asientan muchas otras variantes genéticas relacionadas con la enfermedad. En el caso de Johansson<sup>141</sup> y Prokunina<sup>142</sup> no hallan relación del SNP rs849140 localizado en un gen de riesgo para CaP, el JAZF1, con el cáncer.

Esto es en parte debido a que para un mismo polimorfismo y diferente población de estudio por etnia pueden surgir resultados distintos. En otros casos, la interferencias medioambientales como hemos explicado en el apartado de *Limitaciones de los GWAS*, pueden influir en el resultado final. Se necesitan más estudios para acabar de confirmar que verdaderamente estos SNP no ejercen una influencia sobre el CaP.

De la revisión realizada, no se han encontrado estudios realizados en nuestro medio. Es importante abrir una línea de investigación que intente poner de manifiesto la relación de CaP y variantes genéticas en varones españoles. Sería necesario también incluir variables medioambientales que puedan interferir en los resultados de esta relación.

## **CONCLUSIONES**

Los SNP son unos marcadores genéticos importantes que nos pueden ayudar a reconocer genes implicados en el CaP y así entender mejor la biología de la enfermedad .

La identificación de estas variantes antes de iniciar el cribado del CaP o preoperatoriamente nos puede ayudar a seleccionar más correctamente qué pacientes necesitan la entrada en un programa de detección precoz para el cáncer, qué pacientes se verían beneficiados de un tratamiento con intención radical *versus* un tratamiento diferido y quiénes necesitarán de un tratamiento adyuvante precoz.

Es necesario iniciar una línea de investigación en la que se estudien estos polimorfismos y otros factores medioambientales sobre población española.

## BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> Ministerio de Sanidad y Consumo. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Plan integral del cáncer. Situación del cáncer en España.
- <sup>2</sup> Eurostat Yearbook 2004. ISSN 1681-4789. 2004 Edition
- <sup>3</sup> Bosetti C, Bertuccio P, Chatenoud L, Negri E, La Vecchia C, Levi F. Trends in mortality from urologic cancers in Europe, 1970-2008. Eur Urol. 2011 Jul;60(1):1-15.
- <sup>4</sup> SEER Cancer Statistics Review 1975-2008. National Cancer Institute
- <sup>5</sup> Evans HS, Møller H. Recent trends in prostate cancer incidence and mortality in southeast England. Eur Urol. 2003;43(4):337-41.
- <sup>6</sup> Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R; EUROCARE Working Group. EUROCARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. Eur J Cancer. 2009;45(6):931-91.
- <sup>7</sup> Sant M, Aarelid T, Berrino F, Bielska Lasota M, Carli PM, Faivre J, et al; EUROCARE Working Group. EUROCARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94--results and commentary. Ann Oncol. 2003;14 Suppl 5:v61-118.
- <sup>8</sup> Fournier G, Valei A, Mangin P, Cussenot O. Prostate cancer. Epidemiology. Risk factors. Pathology. Ann Urol 2004; 38:187-206.
- <sup>9</sup> Patel AR, Klein EA. Risk factors for prostate cancer. Nat Clin Pract Urol 2009;6: 87-95.
- <sup>10</sup> Platz EA, Giovannucci E, Schottenfeld D, Fraumeni Jr JF, editors. Cancer Epidemiology and Prevention. 3rd Edition. Oxford: Oxford Univ Press, 2006, p. 1128-50.
- <sup>11</sup> Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. European J Cancer. 2010; 46:765-81.
- <sup>12</sup> Karim-Koss HE, de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S, Coebergh JW. Recent trends of cancer in Europe: A combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990. Eur J Cancer, 2008; 44: 1345-89.
- <sup>13</sup> Cussenot O, Cancel-Tassin G. Facteurs de risque génétiques pour le cancer de la prostate. Med Sci. 2004; 20: 562-8.
- <sup>14</sup> Gsur A, Feik E, Madersbacher S. Genetic polymorphisms and prostate cancer risk. World J Urol 2004; 21: 414-23.
- <sup>15</sup> Dianat SS, Margreiter M, Eckersberger E, Finkelstein J, Kuehas F, Herwing E et al Gene polymorphisms and prostate cancer: the evidence. BJU Int 2009; 104: 1560-72.
- <sup>16</sup> Hsing AW, Chokkalingam AP. Prostate cancer epidemiology. Front Biosci. 2006;11:1388-413.
- <sup>17</sup> Park JY, Huang Y, Sellers TA. Single nucleotide polymorphisms in DNA repair genes and prostate risk. Methods Mol Biol. 2009; 471:361-85.
- <sup>18</sup> Gann PH, Hennekens CH, Ma J, Longcope C, Stampfer MJ. Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. J Natl Cancer Inst. 1996; 88:1118-26.
- <sup>19</sup> Wigle DT, Turner MC, Gomes J, Parent ME. Role of hormonal and other factor in human prostate cancer. J. Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2008;11:242-59.
- <sup>20</sup> Kojima S, Inahara M, Suzuki H, Ichikawa T, Furuya Y. Implications of insulin-like growth factor-I for prostate cancer therapies. Int J Urology 2009;16:161-7.

- 
- <sup>21</sup> Nandeesha H. Insulin: a novel agent in the patogénesis of prostate cancer. *Int Urol Nephrol.* 2009; 16:161-7.
- <sup>22</sup> Fesinmeyer MD, Gulati D, Zeliadt S, Weiss N, Kristal AR, Etzioni R. Effect of population trends in body mass index in prostate cancer incidence and mortality in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18: 808-15.
- <sup>23</sup> Martin RM, Vatten L, Gunnell D, Romundstad P. Blood pressure and risk of prostate cancer: Cohort Norway (CONOR). *Cancer Causes Control.* 2010; 21:463-72.
- <sup>24</sup> Kasper JS, Giovannucci E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15:2056-62.
- <sup>25</sup> Wagenlehner et al. The role of inflammation and infection in the pathogenesis of prostate carcinoma. *BJU Int.* 2007; 100: 733-7.
- <sup>26</sup> Sutcliffe S, Giovannucci E, Alderete et al. Plasma antibodies against Trichomonas vaginalis and subsequent risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(5):939 –45.
- <sup>27</sup> Sutcliffe S, Alderete. Trichomonosis and subsequent risk of prostate cancer in the prostate cancer prevention trial. *Int J Cancer* 2009; 124 (9):2082-2087.
- <sup>28</sup> Stark J., Judson G. , Alderete JF , Mundodi V. , Kucknoor AS , Giovannucci E.L. et al. Prospective Study of Trichomonas vaginalis Infection and Prostate Cancer Incidence and Mortality: Physicians ' Health Study *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101(20): 1406–1411.
- <sup>29</sup> Urisman A, Molinaro RJ, Fischer N, Plummer SJ, Casey G, Klein EA, et al. Identification of a novel Gammaretrovirus in prostate tumors of patients homozygous for R462Q RNASEL variant. *PLoS Pathog.* 2006 ;2(3):e25.
- <sup>30</sup> Stieler K, Schindler S, Schlomm T, Hohn O, Bannert N, Simon R, et al. No detection of XMRV in blood samples and tissue sections from prostate cancer patients in Northern Europe. *PLoS One.* 2011;6(10):e25592.
- <sup>31</sup> Dennis LK, Dawson DV, Resnick MI. Vasectomy and the Risk of Prostate Cancer: a Meta-Analysis Examining Vasectomy Status, Age at Vasectomy, and Time Since Vasectomy. *Prostate Cancer & Prostatic Dis* 2002;5:193.
- <sup>32</sup> Bernal-Delgado E, Latour-Perez J, Pradas-Arnal F, Gomez-Lopez LI. The Association Between Vasectomy and Prostate Cancer: a Systematic Review of the Literature. *Fertil Steril* 1998;70:191.
- <sup>33</sup> Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:215-24.
- <sup>34</sup> Food and Drug Administration. Briefing information and slides presented at the December 1, 2010, meeting of the Oncologic Drugs Advisory Committee. ([http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/Committees\\_MeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugs\\_AdvisoryCommittee/ucm195226.htm](http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/Committees_MeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugs_AdvisoryCommittee/ucm195226.htm).)
- <sup>35</sup> Spigelman SS, Mc Neal JE, Freiha FS et al. Rectal examination in volumen determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol* 1986; 136:1228-30.
- <sup>36</sup> Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP et al. Purification of human prostatic specific antigen. *Invest Urol*, 1979; 17: 159-63.
- <sup>37</sup> Benson MC, Wharg IS, Panduck A, Ring K, Kaplan SA, Olson CA et al. Prostate specific antigen density: a jeans distinguishing benign prostate hypertrophy and prostate cancer . *J Urol.* 1992;147: 815-6.

- 
- <sup>38</sup> Basinet M, Meshref AA, Trudel C et al. Prospective evaluation of prostate specific antigen density and systematic biopsias for early detection of prostatic carcinoma. *Urology*, 1994; 43:44-51.
- <sup>39</sup> Djavan B, Marberger M, Ziota a, Schulman CC. PSA f/t, PSAD, PSA ZT and PSA velocity for prostate cancer prediction: a multivariate análisis. *J. Urol.* 1998; 159: 235.
- <sup>40</sup> Oesterling JE, Cooner WH, Jacobsen SJ, Guess HA, Lieber MM. Influence of patient age on the serum PSA concentration. An important clinical observation. *Urol Clin N Am.* 1993; 20: 671-80.
- <sup>41</sup> Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R et al. Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA*, 1992; 267:2215-20.
- <sup>42</sup> Christensson A, Björk T, Nilsson O, Dahlén U et al. Serum prostate specific antigen complexed to alpha-1-antichymotrypsin as an indicador of prostate cancer. *J. Urol.* 1993; 150:100-5.
- <sup>43</sup> Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, et al: Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989; 142: 71-75.
- <sup>44</sup> Emiliozzi P, Corsetti B, Tassi G, et al: Best approach for prostate cancer detection: a prospective study on transperineal versus transrectal six-core prostate biopsy. *Urology* 2003; 61: 961-966.
- <sup>45</sup> Hara R, Jo Y, Fujii T, Kondo N, Yokoyoma T, Miyaji Y, et-al. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology*. 2008; 71:191-5.
- <sup>46</sup> Takenaka A, Hara R, Ishimura T, Fujii T, Jo Y, Nagai A, et-al. A prospective randomized comparison of diagnostic efficiency between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2008; 11:134-8.
- <sup>47</sup> Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol.* 2006; 175:1605-12.
- <sup>48</sup> Remzi M, Fong YK, Dobrovits M, Anagnostou T, Seitz C, Waldert M et al. The vienna nomogram: Validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume. *J Urol.* 2005;174:1256-1261.
- <sup>49</sup> Partin AW, Yoo JK, Carter HB, et al: The use of prostatespecific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 150: 110–114, 1993.
- <sup>50</sup> Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al: Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001; 58: 843–848.
- <sup>51</sup> D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al: PSA failure despite pathologically organ confined and margin negative disease: The basis for an adjuvant therapy trial. *J Clin Oncol* 1997;15:1465- 1469.
- <sup>52</sup> Kattan MW, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. Evaluation of a nomogram used to predict the pathologic stage of clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 1997;79: 528–37.
- <sup>53</sup> Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AMF, et al: A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:766-771.
- <sup>54</sup> D'AmicoAV, Whittington R, Malkowicz SB, et al: The combinationof the preoperative prostate-specific antigen level and postoperative pathologic findings to predict PSA outcome in men with clinically localized prostate cancer. *J Urol*1998 Dec;160 :2096-101.
- <sup>55</sup> Stephen A.,Boorjian SA, Karnes RJ , Rangel LJ, Bergstrahl EJ, Blute ML.Mayo Clinic Validation of the D'Amico Risk Group Classification for Predicting Survival Following Radical Prostatectomy. *J Urol* 2008; 179:1354-1361.

- <sup>56</sup> D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA et al: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 969-74.
- <sup>57</sup> Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AMF, Wheeler TM and Scardino PT: A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 766-71.
- <sup>58</sup> Blute ML, Bergstrahl EJ, Iocca A, Scherer B and Zincke H: Use of Gleason score, prostate specific antigen, seminal vesicle and margin status to predict biochemical failure after radical prostatectomy. *J Urol* 2001; 165: 119-25.
- <sup>59</sup> Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, Bianco FJ Jr, Dotan ZA, DiBlasio CJ et al: Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7005-12.
- <sup>60</sup> Wilt TJ, Brawer MK, Barry MJ, et al. The Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial: VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program #407 (PIVOT): design and baseline results of a randomized controlled trial comparing radical prostatectomy to watchful waiting for men with clinically localized prostate cancer. *Contemp Clin Trials* 2009 ;30(1):81 -7.
- <sup>61</sup> Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al: Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360: 1320-8.
- <sup>62</sup> Hugosson J, Carlsson S, Aus G et al: Mortality results from the Goteborg randomised population- based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 725-32.
- <sup>63</sup> Bill-Axelson A, Holmberg L, Filén F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, et al; Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(16):1144-54.
- <sup>64</sup> Tol-Fakkar M, Hermansson CG, Hugosson J, Pedersen K, Aus G. Radical prostatectomy--long-term oncological outcome from a community hospital. *Scand J Urol Nephrol*. 2003;37(5):376-81.
- <sup>65</sup> Han M, Partin AW, Pound CR, et al. Long-term biochemical disease-free and cancer specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001;28(3):555-65.
- <sup>66</sup> Hull GW, Rabbani F, Abbas F, et al. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002;167:528-34.
- <sup>67</sup> Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol*. 1994;152:1821-5.
- <sup>68</sup> Isbarn H, Wanner M, Salomon G, et al. Long-term data on the survival of patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy in the prostate-specific antigen era. *BJU Int*. 2009;106: 37 – 43.
- <sup>69</sup> Roehl KA, Han M, Ramos CG, et al. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol* 2004 Sep;172(3):910-4.
- <sup>70</sup> Porter CR, Kodama K, Gibbons RP, et al. 25-year prostate cancer control and survival outcomes: a 40-year radical prostatectomy single institution series. *J Urol* 2006 ;176:569-74.
- <sup>71</sup> Dorin RP, Daneshmand S, Lassoff MA, Cai J, Skinner DG, Lieskovsky G. Long-term outcomes of open radical retropubic prostatectomy for clinically localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era. *Urology*. 2012 ;79(3):626-31.
- <sup>72</sup> Consensus statement: the management of clinically localized prostate cancer. National Institutes of Health Consensus Development Panel (no authors listed). *NCI Monogr* 1988;(7):3-6.

- 
- <sup>73</sup> Kupelian P, Kuban D, Thames H, et al. Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(2):415-9.
- <sup>74</sup> Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(5):1405-18.
- <sup>75</sup> Leibel SA, Zelefsky MJ, Kutcher GJ, et al. The biological basis and clinical application of three-dimensional conformal external beam radiation therapy in carcinoma of the prostate. *Semin Oncol* 1994;21(5):580-97.
- <sup>76</sup> Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, et al. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(3):491-500.
- <sup>77</sup> D'Amico A, Renshaw AA, Loffredo M, et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299(3):289-95.
- <sup>78</sup> Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PCM, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006;24(13):1990-6.
- <sup>79</sup> Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, et al; RT01 collaborators. Escalated-dose versus standard dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2007;8(6):475-87.
- <sup>80</sup> Kupelian PA, Katcher J, Levin HS, et al. Staging T1-2 prostate cancer: a multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failures after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(5):1043-52.
- <sup>81</sup> Bolla M, van Poppel H, Van Caagh PJ, et al. Acute and late toxicity of post operative external irradiation in pT3N0 prostate cancer patients treated within EORTC trial 22911. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2002;54(Suppl.2):S62.
- <sup>82</sup> Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al; European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005;366:572-8.
- <sup>83</sup> Wiegel T, Bottke D, Steiner U, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 2009;27(18): 2924-30.
- <sup>84</sup> Swanson GP, Thompson IM, Tangen C, et al. Update of SWOG 8794: adjuvant radiotherapy for pT3 prostate cancer improves metastasis free survival. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2008;72:S31.
- <sup>85</sup> Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, et al; EORTC 22911. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *J Clin Oncol* 2007;25(27):4178-86.
- <sup>86</sup> Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007 May;25:2035-41.
- <sup>87</sup> Wiegel T, Lohm G, Bottke D, et al. Achieving an undetectable PSA after radiotherapy for biochemical progression after radical prostatectomy is an independent predictor of biochemical outcome—results of a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(4):1009-16.
- <sup>88</sup> Lu-Yao GL, Potosky AL, Albertsen PC, et al. Follow-up prostate cancer treatments after radical prostatectomy: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:166-73.

- 
- <sup>89</sup> Budäus L, Isbarn H, Tennstedt P, Salomon G, Schlomm T, Steuber T, et al. Risk assessment of metastatic recurrence in patients with prostate cancer by using the Cancer of the Prostate Risk Assessment score: results from 2937 European patients. *BJU Int.* 2012 Apr 23. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11147.x.
- <sup>90</sup> Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281(17):1591-7.
- <sup>91</sup> Moul JW. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *J Urol* 2000 ;163(6): 1632-42.
- <sup>92</sup> Roach M, Hanks G, Thames H Jr, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Biol Phys* 65:965-74.
- <sup>93</sup> Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, et al. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994 ;152:1821-5.
- <sup>94</sup> Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ, et al. The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol* 1989;141(4):873-9.
- <sup>95</sup> Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, et al. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125)I brachytherapy. *Int J Radiat Biol Phys* 2001;51(1):31-40.
- <sup>96</sup> Ataman F, Zurlo A, Artignan X, et al. Late toxicity following conventional radiotherapy for prostate cancer: analysis of the EORTC trial 22863. *Eur J Cancer* 2004;40(11):1674-81.
- <sup>97</sup> Baxter NN, Trepper JE, Durham SB, et al. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology* 2005;128(4):819-24.
- <sup>98</sup> Liauw SL, Sylvester JE, Morris CG, et al. Second malignancies after prostate brachytherapy: incidence of bladder and colorectal cancers in patients with 15 years of potential follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(3):669-73.
- <sup>99</sup> Amundadottir LT, Sulem P, Gudmundsson J, et al. A common variant associated with prostate cancer in European and African populations. *Nat Genet* 2006;38:652-8.
- <sup>100</sup> Gudmundsson J, Sulem P, Manolescu A, et al. Genome-wide association study identifies a second prostate cancer susceptibility variant at 8q24. *Nat Genet* 2007;39:631-7.
- <sup>101</sup> Jin G, Lu L, Cooney et al. Validation of prostate cancer risk-related loci identified from genome-wide association studies using family-based association analysis:evidence from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics (ICPCG). *Hum Genet* 2012;131:1095-1103.
- <sup>102</sup> Yeager M, Orr N, Hayes RB, Jacobs KB, Kraft P, Genome-wide association study of prostate cancer identifies a second risk locus at 8q24. *Nat Genet*. 2007;39(5):645-9.
- <sup>103</sup> Eeles RA, Kote-Jarai Z, Giles GG, et al. Multiple newly identified loci associated with prostate cancer susceptibility. *Nat Genet* 2008; 40:316-21.
- <sup>104</sup> Gudmundsson, J. et al. Two variants on chromosome 17 confer prostate cancer risk, and the one in TCF2 protects against type 2 diabetes. *Nat. Genet.* 2007; 39: 977-983.
- <sup>105</sup> Thomas G, Jacobs KB, Yeager M, et al. Multiple loci identified in a genome-wide association study of prostate cancer. *Nat Genet* 2008; 40:310-5.
- <sup>106</sup> Salinas CA, Kwon E, Carlson CS, Koopmeiners JS, Feng Z, Karyadi DM, Ostrander EA, Stanford JL. Multiple independent genetic variants in the 8q24 region are associated with prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(5):1203-13.

- <sup>107</sup> Meyer A, Schürmann P, Ghahremani M, Kocak E, Brinkhaus MJ, Bremer M, Karstens JH, Hagemann J, Machtens S. Association of chromosomal locus 8q24 and risk of prostate cancer: a hospital-based study of German patients treated with brachytherapy., *Urol Oncol*. 2009;27(4):373-6.
- <sup>108</sup> Yeager M, Xiao N, Hayes RB, Bouffard P, Desany B, Burdett L, Orr N et al. Comprehensive resequence analysis of a 136 kb region of human chromosome 8q24 associated with prostate and colon cancers. *Hum Genet*. 2008;124(2):161-70.
- <sup>109</sup> Al Olama AA, Kote-Jarai Z, Giles GG, Guy M, Morrison J, Severi G, et al. Multiple loci on 8q24 associated with prostate cancer susceptibility. *Nat Genet*. 2009;41(10):1058-60.
- <sup>110</sup> Ishak MB, Giri VN. A systematic review of replication studies of prostate cancer susceptibility genetic variants in high-risk men originally identified from genome-wide association studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(8):1599-610.
- <sup>111</sup> Sun J, Purcell L, Gao Z, Isaacs SD, Wiley KE, Hsu FC, Liu W et al. Association between sequence variants at 17q12 and 17q24.3 and prostate cancer risk in European and African Americans. *Prostate*. 2008;68(7):691-7.
- <sup>112</sup> Albert M., Levin AM, Machiela MJ, Zuhlke KA, Ray AM, Cooney KA, Douglas JA. Chromosome 17q12 variants contribute to risk of early-onset prostate cancer. *Cancer Res*. 2008; 68(16): 6492–6495.
- <sup>113</sup> Helfand BT, Fought AJ, Loeb S, Meeks JJ, Kan D, Catalona WJ. Genetic prostate cancer risk assessment: common variants in 9 genomic regions are associated with cumulative risk. *J Urol*. 2010;184(2):501-5.
- <sup>114</sup> Gudmundsson J, Sulem P, Rafnar T, Bergthorsson JT, Manolescu A. Common sequence variants on 2p15 and Xp11.22 confer susceptibility to prostate cancer. *Nat Genet*. 2008;40(3):281-3.
- <sup>115</sup> Lou H, Yeager M, Li H, Bosquet JG. Fine mapping and functional analysis of a common variant in MSMB on chromosome 10q11.2 associated with prostate cancer susceptibility. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(19):7933-8.
- <sup>116</sup> Camp NJ, Farnham JM, Wong J, Christensen GB, Thomas A, Cannon-Albright LA. Replication of the 10q11 and Xp11 prostate cancer risk variants: results from a Utah pedigree-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(4):1290-4.
- <sup>117</sup> Xu J, Isaacs SD, Sun J, Li G, Wiley KE, Zhu Y, Hsu FC, Wiklund F, et al. Association of prostate cancer risk variants with clinicopathologic characteristics of the disease. *Clin Cancer Res*. 2008; 14(18):5819-24.
- <sup>118</sup> Whitman EJ, Pomerantz M, Chen Y. Prostate cancer risk allele specific for African descent associates with pathologic stage at prostatectomy. *Cancer Epidemiology Biomarkers and prevention*, 2010; 19: 1-8.
- <sup>119</sup> Helfand BT, Loeb S, Cashy J, Meeks JJ, Thaxton CS, Han M, Catalona WJ. Tumor characteristics of carriers and noncarriers of the deCODE 8q24 prostate cancer susceptibility alleles. *J Urol*. 2008; 179(6):2197-201.
- <sup>120</sup> Bao BB , Pao JB , Lin VC, Huang CN , Chang TY, Lan YH, et al. Individual and cumulative association of prostate cancer susceptibility variants with clinicopathologic characteristics of the disease *Clinica Chimica Acta* 2010; 411:1232–1237.
- <sup>121</sup> Stoehr R, Hitzenbichler F, Kneitz B, et al. Mdm2-SNP309 polymorphism in prostate cancer: no evidence for association with increased risk or histopathological tumour characteristics. *Br J Cancer* 2008;99:78–82.
- <sup>122</sup> Kibel AS, Jin CH, Klim A, et al. Association between polymorphisms in cell cycle genes and advanced prostate carcinoma. *Prostate* 2008;68:1179–86.

- <sup>123</sup> Sun T, Lee GM, Oh WK, Pomerantz M, Yang M, Xie W, Freedman et al. Single-nucleotide polymorphisms in p53 pathway and aggressiveness of prostate cancer in a caucasian population. Clin Cancer Res. 2010; 16(21): 5244–5251.
- <sup>124</sup> Hippe A, Homey B, Mueller-Homey A. Chemokines. Recent Results Cancer Res. 2010; 180:35–50.
- <sup>125</sup> Zhang J, Lu Y, Pienta KJ. Multiple roles of chemokine (C-C motif) ligand 2 in promoting prostate cancer growth. J Natl Cancer Inst. 2010; 102:522–8.
- <sup>126</sup> Sun T, Lee GM, Oh WK, Pomerantz M, Yang M, Xie W, Freedman et al. Inherited Variants in the Chemokine CCL2 Gene and Prostate Cancer Aggressiveness in a Caucasian Cohort. Clin Cancer Res. 2011; 17(6): 1546–1552.
- <sup>127</sup> Brian T. Helfand, Stacy Loeb, Donghui Kan, and William J. Catalona. Number of prostate cancer risk alleles may identify possibly ‘insignificant’ disease. BJU Int. 2010; 106(11): 1602–1606.
- <sup>128</sup> Xu J, Zheng SL, Isaacs SD, Wiley KE, Wiklund F, Sun J, et al. Inherited genetic variants predisposes to aggressive but not indolent prostate cancer. Proc Natl Acad Sci USA. 2010; 107:2136–2140.
- <sup>129</sup> Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, et al. ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. N Engl J Med. 2009;360(13):1320-8.
- <sup>130</sup> Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin.;62(1):10-29.
- <sup>131</sup> Perez CA, Chen H, Shyr Y, Courtney R, Zheng W, Cai Q, et al. The EGFR polymorphism rs884419 is associated with freedom from recurrence in patients with resected prostate cancer. J Urol. 2010;183(5):2062-9.
- <sup>132</sup> Liu H, Wang B, Han C. Meta-analysis of genome-wide and replication association studies on prostate cancer. Prostate. 2011;71(2):209-24.
- <sup>133</sup> Wang Y, Ray AM, Johnson EK, Zuhlike KA, Cooney KA, Lange EM. Evidence for an association between prostate cancer and chromosome 8q24 and 10q11 genetic variants in African American men: the Flint Men's Health Study. Prostate. 2011 Feb ;71(3):225-31.
- <sup>134</sup> Troutman SM, Sissung TM, Cropp CD, Venzon DJ, Spencer SD et al. Racial disparities in the association between variants on 8q24 and prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Oncologist. 2012;17(3):312-20.
- <sup>135</sup> Hughes L, Zhu F, Ross E, Gross L, Uzzo RG, Chen DY, et al. Assessing the clinical role of genetic markers of early-onset prostate cancer among high-risk men enrolled in prostate cancer early detection. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012 ;21(1):53-60.
- <sup>136</sup> Beuten J, Gelfond JA, Martinez-Fierro ML, Weldon KS, Crandall AC, Rojas-Martinez A, et al. Association of chromosome 8q variants with prostate cancer risk in Caucasian and Hispanic men. Carcinogenesis. 2009;30(8):1372-9.
- <sup>137</sup> Xu J, Kibel AS, Hu JJ, Turner AR, Pruett K, Zheng SL, Sun J et al. Prostate cancer risk associated loci in African Americans. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18(7):2145-9.
- <sup>138</sup> Robbins C, Torres JB, Hooker S, Bonilla C, Hernandez W, Candreva A, et al. Confirmation study of prostate cancer risk variants at 8q24 in African Americans identifies a novel risk locus. Genome Res. 2007;17(12):1717-22.
- <sup>139</sup> Gudmundsson J, Sulem P, Gudbjartsson DF, Blöndal T, Gylfason A, Agnarsson BA, Benediktsdóttir KR, Magnusdóttir DN et al. Genome-wide association and replication studies identify four variants associated with prostate cancer susceptibility. Nat Genet. 2009;41(10):1122-6.

- <sup>140</sup> Lange EM, Salinas CA, Zuhlke KA, Ray AM, Wang Y, Lu Y, Ho LA, Luo J, Cooney KA. Early onset prostate cancer has a significant genetic component. *Prostate*. 2012 Feb 1;72(2):147-56
- <sup>141</sup> Johansson A, Marroni F, Hayward C, Franklin CS, Kirichenko AV, Jonasson I, Hicks AA, Vitart V, Isaacs A, Axenovich T et al. Common variants in the JAZF1 gene associated with height identified by linkage and genome-wide association analysis. *Hum Mol Genet*. 2009 15;18(2):373-80.
- <sup>142</sup> Prokunina-Olsson L, Fu YP, Tang W, Jacobs KB, Hayes RB, Kraft P, Berndt SI, et al Refining the prostate cancer genetic association within the JAZF1 gene on chromosome 7p15.2. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(5):1349-55.
- <sup>143</sup> Chung CC, Boland J, Yeager M, Jacobs KB, Zhang X, Deng Z, Matthews C, Berndt SI, Chanock SJ. Comprehensive resequence analysis of a 123-kb region of chromosome 11q13 associated with prostate cancer. *Prostate*. 2012;72(5):476-86.
- <sup>144</sup> Chung CC, Ciampa J, Yeager M, Jacobs KB, Berndt SI, Hayes RB, Gonzalez-Bosquet J, Kraft P, Wacholder S, et al. Fine mapping of a region of chromosome 11q13 reveals multiple independent loci associated with risk of prostate cancer. *Hum Mol Genet*. 2011 15;20(14):2869-78.
- <sup>145</sup> Chang BL, Cramer SD, Wiklund F, Isaacs SD, Stevens VL, Sun J, et al. Fine mapping association study and functional analysis implicate a SNP in MSMB at 10q11 as a causal variant for prostate cancer risk. *Hum Mol Genet*. 2009 Apr 1;18(7):1368-75.
- <sup>146</sup> Kim HJ, Bae JS, Lee J, Chang IH, Kim KD, Shin HD, Han JH, Lee SY, Kim W, Myung SC. HNF1B polymorphism associated with development of prostate cancer in Korean patients. *Urology*. 2011;78(4):969.e1-6.
- <sup>147</sup> Lindstrom S, Schumacher F, Siddiq A, Travis RC, Campa D, Berndt SI, Diver WR, Severi G, Characterizing associations and SNP-environment interactions for GWAS-identified prostate cancer risk markers--results from BPC3. *PLoS One*. 2011; 24;6(2):e17142.
- <sup>148</sup> Amankwah EK, Sellers TA, Park JY. Gene variants in the angiogenesis pathway and prostate cancer. *Carcinogenesis*. 2012 ;33(7):1259-69.
- <sup>149</sup> Nam RK, Zhang W, Siminovitch K, Shlien A, Kattan MW, Klotz LH, et al New variants at 10q26 and 15q21 are associated with aggressive prostate cancer in a genome-wide association study from a prostate biopsy screening cohort. *Cancer Biol Ther*. 2011;12(11):997-1004.
- <sup>150</sup> Kote-Jarai Z, Easton DF, Stanford JL, Ostrander EA, Schleutker J, Ingles SA, Schaid D, Thibodeau S, Dörk T, et al. Multiple novel prostate cancer predisposition loci confirmed by an international study: the PRACTICAL Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Aug;17(8):2052-61.
- <sup>151</sup> Sonoda T, Suzuki H, Mori M, Tsukamoto T, Yokomizo A, Naito S, Fujimoto K, Hirao Y, Miyanaga N, Akaza H. Polymorphisms in estrogen related genes may modify the protective effect of isoflavones against prostate cancer risk in Japanese men. *Eur J Cancer Prev*. 2010;19(2):131-7.
- <sup>152</sup> Cooper PR, McGuire BB, Helfand BT, Loeb S, Hu Q, Catalona WJ. Prostate cancer risk alleles and their associations with other malignancies. *Urology*. 2011;78(4):970.e15-20.
- <sup>153</sup> Harries LW, Perry JR, McCullagh P, Crundwell M. Alterations in LMTK2, MSMB and HNF1B gene expression are associated with the development of prostate cancer. *BMC Cancer*. 2010 ;10:315.
- <sup>154</sup> McGuire BB, Helfand BT, Kundu S, Hu Q, Banks JA, Cooper P, Catalona WJ. Association of prostate cancer risk alleles with unfavourable pathological characteristics in potential candidates for active surveillance. *BJU Int*. 2012;110(3):338-43.
- <sup>155</sup> Kim HJ, Bae JS, Chang IH, Kim KD, Lee J, Shin HD, Lee JY, Kim WJ, Kim W, Myung SC Sequence variants of Toll-like receptor 4 (TLR4) and the risk of prostate cancer in Korean men. *World J Urol*. 2012;30(2):225-32.

- 
- <sup>156</sup> Kote-Jarai Z, Amin Al Olama A, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, Saunders E, Guy M, Giles GG, Severi G. Identification of a novel prostate cancer susceptibility variant in the KLK3 gene transcript. *Hum Genet.* 2011 Jun;129(6):687-94.
- <sup>157</sup> Klein RJ, Halldén C, Cronin AM, Ploner A, Wiklund F, Bjartell AS, Stattin P, Xu J, Scardino PT, Offit K, Vickers AJ, Grönberg H, Lilja H. Blood biomarker levels to aid discovery of cancer-related single-nucleotide polymorphisms: kallikreins and prostate cancer. *Cancer Prev Res (Phila).* 2010;3(5):611-9.
- <sup>158</sup> Batra J, Lose F, O'Mara T, Marquart L, Stephens C, Alexander K, Srinivasan S, Eeles RA, Easton DF, Al Olama AA, Kote-Jarai Z. Association between Prostolinogen (KLK15) genetic variants and prostate cancer risk and aggressiveness in Australia and a meta-analysis of GWAS data. *PLoS One.* 2011;6(11):e26527.
- <sup>159</sup> Parikh H, Wang Z, Pettigrew KA, Jia J, Daugherty S, Yeager M, Jacobs KB, Hutchinson A, Burdett L, Cullen M. Fine mapping the KLK3 locus on chromosome 19q13.33 associated with prostate cancer susceptibility and PSA levels. *Hum Genet.* 2011 Jun;129(6):675-85.
- <sup>160</sup> Gallagher DJ, Vijai J, Cronin AM, Bhatia J, Vickers AJ, Gaudet MM, Fine S, Reuter V, Scher HI, Halldén C. Susceptibility loci associated with prostate cancer progression and mortality. *Clin Cancer Res.* 2010;15;16(10):2819-32.
- <sup>161</sup> Hsu FC, Sun J, Wiklund F, Isaacs SD, Wiley KE, Purcell LD, Gao Z, Stattin P, Zhu Y, Kim ST. A novel prostate cancer susceptibility locus at 19q13. *Cancer Res.* 2009;69(7):2720-3.
- <sup>162</sup> Lu L, Sun J, Isaacs SD, Wiley KE, Smith S, Pruitt K, Zhu Y, Zhang Z, Wiklund F, Grönberg H, Walsh PC, Chang BL, Zheng SL, Isaacs WB, Xu J. Fine-mapping and family-based association analyses of prostate cancer risk variants at Xp11. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Jul;18(7):2132-6.
- <sup>163</sup> Stark JR, Wiklund F, Grönberg H, Schumacher F, Sinnott JA, Stampfer MJ, Mucci LA, Kraft P. Toll-like receptor signaling pathway variants and prostate cancer mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(6):1859-63.
- <sup>164</sup> Schumacher FR, Berndt SI, Siddiq A, Jacobs KB, Wang Z, Lindstrom S, Stevens VL, Chen C, Mondul AM, Travis RC et al. Genome-wide association study identifies new prostate cancer susceptibility loci. *Hum Mol Genet.* 2011 Oct 1;20(19):3867-75.
- <sup>165</sup> Kloth M, Goering W, Ribarska T, Arsov C, Sorensen KD, Schulz WA. The SNP rs6441224 influences transcriptional activity and prognostically relevant hypermethylation of RARRES1 in prostate cancer. *Int J Cancer.* 2012;15;131(6):E897-904.
- <sup>166</sup> Lavender NA, Rogers EN, Yeyeodu S, Rudd J, Hu T, Zhang J, Brock GN, Kimbro KS, Moore JH, Hein DW, Kidd LC. Interaction among apoptosis-associated sequence variants and joint effects on aggressive prostate cancer. *BMC Med Genomics.* 2012;30;5:11.
- <sup>167</sup> Sun T, Oh WK, Jacobus S, Regan M, Pomerantz M, Freedman ML, Lee GS, Kantoff PW. The impact of common genetic variations in genes of the sex hormone metabolic pathways on steroid hormone levels and prostate cancer aggressiveness. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011 Dec;4(12):2044-50.
- <sup>168</sup> Kwon EM, Holt SK, Fu R, Kolb S, Williams G, Stanford JL, Ostrander EA. Androgen metabolism and JAK/STAT pathway genes and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol.* 2012 Aug;36(4):347-53.
- <sup>169</sup> Pomerantz MM, Werner L, Xie W, Regan MM, Lee GS, Sun T. Association of prostate cancer risk Loci with disease aggressiveness and prostate cancer-specific mortality. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011;4(5):719-28.
- <sup>170</sup> Dhillon PK, Penney KL, Schumacher F, Rider JR, Sesso HD, Pollak M, Fiorentino M, Finn S, Loda M, Rifai N, Mucci LA, Giovannucci E, Stampfer MJ, Ma J. Common polymorphisms in the adiponectin and

---

its receptor genes, adiponectin levels and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(12):2618-27.

<sup>171</sup> Fitzgerald LM, Kwon EM, Conomos MP, Kolb S, Holt SK, Levine D, Feng Z, Ostrander EA, Stanford JL. Genome-wide association study identifies a genetic variant associated with risk for more aggressive prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(6):1196-203.

<sup>172</sup> Wright JL, Neuhouser ML, Lin DW, Kwon EM, Feng Z, Ostrander EA, Stanford JL. AMACR polymorphisms, dietary intake of red meat and dairy and prostate cancer risk. *Prostate* 2011;71(5):498-506.

<sup>173</sup> Nguyen PL, Ma J, Chavarro JE, Freedman ML, Lis R, Fedele G, Fiore C, Qiu W. Fatty acid synthase polymorphisms, tumor expression, body mass index, prostate cancer risk, and survival. *J Clin Oncol.* 2010;28(25):3958-64.

<sup>174</sup> Meyer MS, Penney KL, Stark JR, Schumacher FR, Sesso HD, Loda M, Fiorentino M. Genetic variation in RNASEL associated with prostate cancer risk and progression. *Carcinogenesis.* 2010 Sep;31(9):1597-603.

<sup>175</sup> Schumacher FR, Cheng I, Freedman ML, Mucci L, Allen NE, Pollak MN, Hayes RB, Stram DO, Canzian F. A comprehensive analysis of common IGF1, IGFBP1 and IGFBP3 genetic variation with prospective IGF-I and IGFBP-3 blood levels and prostate cancer risk among Caucasians. *Hum Mol Genet.* 2010;19(15):3089-101.

<sup>176</sup> Setlur SR, Chen CX, Hossain RR, Ha JS, Van Doren VE, Stenzel B. Genetic variation of genes involved in dihydrotestosterone metabolism and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(1):229-39.

<sup>177</sup> Audet-Walsh E, Bellemare J, Nadeau G, Lacombe L, Fradet Y, Fradet V, Huang SP, SRD5A polymorphisms and biochemical failure after radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2011;60(6):1226-34.

<sup>178</sup> Kote-Jarai Z, Olama AA, Giles GG, Severi G, Schleutker J, Weischer M, Campa D, Riboli E, Key T, Gronberg H, Hunter DJ, Kraft P. UK Genetic Prostate Cancer Study Collaborators/British Association of Urological Surgeons' Section of Oncology; UK ProtecT Study Collaborators, The Australian Prostate Cancer BioResource; PRACTICAL Consortium. Seven prostate cancer susceptibility loci identified by a multi-stage genome-wide association study. *Nat Genet.* 2011;43(8):785-91.

<sup>179</sup> Nguyen HH, Takata R, Akamatsu S, Shigemizu D, Tsunoda T, Furihata M. IRX4 at 5p15 suppresses prostate cancer growth through the interaction with vitamin D receptor, conferring prostate cancer susceptibility. *Hum Mol Genet.* 2012 May;21(9):2076-85.

<sup>180</sup> Ricks-Santi L, Mason T, Apprey V, Ahaghotu C, McLauchlin A, Josey D, Bonney G, Dunston GM. p53 Pro72Arg polymorphism and prostate cancer in men of African descent. *Prostate.* 2010;70(16):1739-45.

<sup>181</sup> Cheng I, Plummer SJ, Neslund-Dudas C, Klein EA, Casey G, Rybicki BA, Witte JS. Prostate cancer susceptibility variants confer increased risk of disease progression. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(9):2124-32.

<sup>182</sup> Freedman ML, Pearce CL, Penney KL, Hirschhorn JN, Kolonel LN, Henderson BE, Altshuler D. Systematic evaluation of genetic variation at the androgen receptor locus and risk of prostate cancer in a multiethnic cohort study. *Am J Hum Genet.* 2005;76(1):82-90.

<sup>183</sup> Kote-Jarai Z, Jugurnauth S, Mulholland S, Leongamornlert DA, Guy M, Edwards S, Tymrakiewicz M, O'Brien L, Hall A, Wilkinson R, Al Olama AA, Morrison J, Muir K. A recurrent truncating germline mutation in the BRIP1/FANCJ gene and susceptibility to prostate cancer. *Br J Cancer.* 2009;100(2):426-30.

<sup>184</sup> Koutros S, Berndt SI, Sinha R, Ma X, Chatterjee N, Alavanja MC, Zheng T, Huang WY, Hayes RB, Cross AJ. Xenobiotic metabolizing gene variants, dietary heterocyclic amine intake, and risk of prostate cancer. *Cancer Res.* 2009;69(5):1877-84.

- 
- <sup>185</sup> Bonilla C, Hooker S, Mason T, Bock CH, Kitchens RA. Prostate cancer susceptibility Loci identified on chromosome 12 in African Americans. *PLoS One*. 2011;6(2):e16044.
- <sup>186</sup> Meyer TE, Chu LW, Li Q, Yu K, Rosenberg PS, Menashe I, The association between inflammation-related genes and serum androgen levels in men: the prostate, lung, colorectal, and ovarian study. *Prostate*. 2012;72(1):65-71.
- <sup>187</sup> Haiman CA, Chen GK, Blot WJ, Strom SS, Berndt SI, Kitchens RA, Rybicki BA, Isaacs WB, Genome-wide association study of prostate cancer in men of African ancestry identifies a susceptibility locus at 17q21. *Nat Genet*. 2011;43(6):570-3.
- <sup>188</sup> Feng J, Sun J, Kim ST, Lu Y, Wang Z, Zhang Z, Gronberg H, Isaacs WB, Zheng SL, Xu J. A genome-wide survey over the ChIP-on-chip identified androgen receptor-binding genomic regions identifies a novel prostate cancer susceptibility locus at 12q13.13. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(11):2396-403.