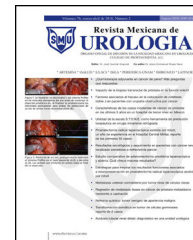




Revista Mexicana de UROLOGIA

ÓRGANO OFICIAL DE DIFUSIÓN DE LA SOCIEDAD MEXICANA DE UROLOGÍA

www.elsevier.es/uromx



ARTÍCULO ORIGINAL

Bcl2 en cáncer avanzado de próstata y asociación con resistencia a la castración



R.F. Velázquez-Macías^{a,*}, F.E. De La Torre-Rendón^b, G. Ramos-Rodríguez^b,
C.A. Calzada-Mendoza^c y R.M. Coral-Vázquez^{d,e}

^a Servicio de urología, Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México, México

^b Servicio de Patología, Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México, México

^c Laboratorio 107, Edificio de Graduados, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México

^d Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México

^e Subdirección de Enseñanza e Investigación, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México, México

Recibido el 14 de marzo de 2016; aceptado el 5 de julio de 2016

Disponible en Internet el 4 de agosto de 2016

PALABRAS CLAVE

Cáncer avanzado de
próstata;
Resistencia a
castración;
Apoptosis;
Bcl2

Resumen

Introducción: Bcl2 es una proteína antiapoptótica estudiada en el cáncer localizado de próstata, pero no en estadios avanzados; por ello, se realizó este estudio para evaluar expresión de Bcl2 en cáncer avanzado de próstata e identificar su asociación con la edad, el peso corporal, la talla, el índice de masa corporal (IMC), el antígeno prostático (APE), la testosterona, la suma de Gleason, las metástasis óseas, la duración de la enfermedad y el tiempo de aparición de la resistencia hormonal.

Material y Método: Se realizó un estudio comparativo en 19 pacientes resistentes a la castración (CPRC) y 19 sensibles a privación hormonal (CPSPH). Bcl2 se identificó ciegamente mediante inmunohistoquímica en biopsias de próstata.

Resultados: El APE fue más alto en la CPRC; la duración de enfermedad con CPRC fue de 39.71 meses y con CPSPH, de 23.89; la resistencia apareció a 30.05 meses. No hubo diferencia significativa con respecto a otras variables. Bcl2 se identificó en 63.16% de CPRC y en 84.21% de CPSPH; *odds ratio* 0.32, IC 95%: 0.07-1.45. En 47.37% de CPRC se observó intensidad de tinción leve y 15.79% tinción moderada; en 57.89% de CPSPH la tinción fue leve y en 26.32% fue moderada, diferencias no significativas. El análisis de correlación mostró tendencia negativa de correlación entre intensidad de Bcl2 y peso corporal, así como una tendencia positiva de Bcl2 y la duración de enfermedad sin ser estadísticamente significativa.

* Autor para correspondencia. San Faustino M842, L12. Pedregal Santa Úrsula, CP 04600, Ciudad de México, México. Teléfono: +5585810069. Correo electrónico: ravelma@uocirugia.com (R.F. Velázquez-Macías).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.uromx.2016.07.001>

2007-4085/© 2016 Sociedad Mexicana de Urología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Conclusión: Bcl2 se identificó en el cáncer avanzado de próstata y mostró una tendencia a expresarse más en cáncer hormonosensible. No hubo correlación de Bcl2 con las variables clínicas señaladas; no obstante, se observó correlación negativa entre intensidad de tinción de Bcl2 y peso corporal, así como una tendencia positiva de Bcl2 y la duración de enfermedad.

© 2016 Sociedad Mexicana de Urología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Advanced prostate cancer;
Castration-resistance;
Apoptosis;
Bcl2

Bcl2 in advanced prostate cancer and its association with castration resistance

Abstract

Introduction and aims: The study of the anti-apoptotic protein, Bcl2, in localized prostate cancer has not been carried out in advanced stages of the disease. Therefore the aim of our study was to evaluate Bcl2 expression in advanced prostate cancer and identify its association with age, body weight, height, body mass index, prostate-specific antigen, testosterone, Gleason score, bone metastasis, disease duration, and time until the appearance of hormone resistance. **Material and method:** A comparative study was conducted on 19 patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and 19 patients with hormone-sensitive prostate cancer (HSPC). Bcl2 was identified in a blinded manner through immunohistochemistry in prostate biopsies.

Results: Prostate-specific antigen was higher in patients with CRPC and disease duration was 39.71 months for CRPC and 23.89 months for HSPC. Resistance appeared at 30.05 months. There were no significant differences in relation to the other variables. Bcl2 was identified in 63.16% of the patients with CRPC and in 84.21% of those with HSPC, odds ratio 0.32, 95% CI: 0.07-1.45. There was mild staining intensity in 47.37% of the CRPC cases and moderate staining in 15.79%. Staining was mild in 57.89% of the HSPC patients and moderate in 26.32%. The differences were not significant. Correlation analysis showed a negative correlation trend between Bcl2 and body weight and a positive trend between Bcl2 and disease duration, with no statistical significance. **Conclusion:** Bcl2 was identified in advanced prostate cancer and showed a trend toward greater expression in hormone-sensitive cancer. There was no correlation between Bcl2 and the clinical variables analyzed. However, there was a negative correlation between Bcl2 stain intensity and body weight and a positive trend between Bcl2 and disease duration.

© 2016 Sociedad Mexicana de Urología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El cáncer de próstata tiene una distribución mundial y en muchos países ocupa un lugar preponderante como causa de mortalidad¹. En México, la prevalencia ha ido aumentando desde 1996 hasta llegar a 4-8% en la actualidad²⁻⁷.

Se estima que 10% de pacientes con cáncer de próstata serán diagnosticados en etapa avanzada, y la mayoría recibirán privación androgénica máxima o parcial. Lamentablemente, la respuesta favorable es limitada, ya que 6-20% desarrollarán resistencia a la castración⁸⁻¹³.

En 1985, Bakhshi y colaboradores, descubrieron una translocación entre los cromosomas 14 y 18 en 60% de linfomas foliculares; años más tarde, este gen se denominaría gen de linfoma 2 de células B, *Bcl2*. Se sabe que éste codifica una familia de proteínas que pueden inducir o impedir la apoptosis¹⁴⁻¹⁶. La proteína Bcl2 impide la permeabilización de la membrana externa mitocondrial, evitando la activación de la vía intrínseca de la apoptosis^{17,18}. Se ha observado que Bcl2 se asocia con un mal pronóstico en linfomas no

Hodgkin de células grandes, tal vez porque pudiera participar en la resistencia a la quimioterapia al evitar la apoptosis¹⁹.

Hockenbery y colaboradores²⁰, en 1991, observaron que Bcl2 estaba presente en las células basales del epitelio prostático pseudocolumnar; después en 1996, Liu y colaboradores²¹ observaron la presencia de Bcl2 en el cáncer de próstata de ratones que desarrollaron resistencia. A partir de entonces, Bcl2 se ha investigado en el cáncer de próstata localizado²²⁻²⁶. Como mencionamos en una revisión ya publicada²⁷, se desconoce si Bcl2 se expresa en el cáncer avanzado de próstata resistente o no a la castración y si tal vez tenga alguna utilidad pronóstica. Por lo anterior, el objetivo del presente estudio fue evaluar expresión de Bcl2 en el cáncer avanzado de próstata e identificar la asociación de Bcl2 con la edad, el peso corporal, la talla, el índice de masa corporal (IMC), el antígeno prostático (APE), la testosterona, la suma de Gleason, las metástasis óseas, la duración de la enfermedad y el tiempo de aparición de la resistencia hormonal.

Material y métodos.

Diseño del estudio

En los Servicios de Urología y Patología del Hospital Regional Adolfo López Mateos, previa autorización de protocolo número 097.2013 por el Comité de Investigación y Ética, se realizó un estudio transversal, comparativo en pacientes con cáncer avanzado de próstata, es decir, T4 N0/1 M0/1; durante el periodo 2013-2014. Se incluyó a los pacientes que no habían sido operados de prostatectomía radical u orquiectomía privativa, que no habían recibido radioterapia y que estuvieran recibiendo tratamiento hormonal. Los pacientes se dividieron en resistentes (CPRC) y en sensibles a privación hormonal (CPHS). Se consideró que había resistencia si el APE mostraba tres elevaciones consecutivas con una diferencia de dos semanas; si éste se elevaba más de 50% en comparación con el nadir, o si aparecían nuevas metástasis o crecían las existentes¹⁰. Tomando en cuenta un intervalo de confianza de 95%, un error máximo de 7% y una prevalencia poblacional estimada de CPRC de 5%, se calcularon 19 pacientes por grupo. Se determinaron edad, peso corporal, talla, índice de masa corporal, APE, testosterona, suma de Gleason, metástasis óseas, duración de la enfermedad y tiempo de aparición de la resistencia hormonal.

Medición de Bcl2

La medición de Bcl2 se realizó mediante inmuno histoquímica con anticuerpo monoclonal anti oncoproteína Bcl2 de ratones BALB/C, clona 100/D5, isotipo inmunoglobulina G1 (Diagnostic BioSystems®, Pleasanton, Estados Unidos) a una dilución 1:50. Se hicieron cortes histológicos de 5 micras de grosor de los bloques de parafina, los cuales se colocaron en portaobjeto electro cargado. Se separó la parafina y se colocaron en el sistema de VENTANA (Roche) (Welwyn Garden City EU) para proceso automático. Asimismo, se utilizó un control positivo de amígdala que expresa Bcl2 en la membrana celular. Un patólogo estableció la presencia de tinción citoplasmática por medio de microscopía óptica, de forma ciega. En primer lugar se corroboró la distribución de las células neoplásicas mediante la evaluación de 10 campos con objetivo seco débil, 10×, lo cual da una extensión

de 20 mm de tumor. El objetivo seco fuerte, 40×, se utilizó para corroborar la positividad de las glándulas neoplásicas. Se excluyeron del análisis las glándulas benignas positivas y los linfocitos que normalmente marcan Bcl2. El resultado se expresó en porcentaje de células teñidas, a saber, 0-10%, 11-30%, 31-60% y > 61%.

Análisis estadístico

La captación de los datos clínicos fue manual y se digitalizó para su vaciado en Excel y procesamiento estadístico. Se fijó una $p < 0.05$ y se usaron las pruebas de la t de Student, U de Mann Whitney, Chi al cuadrado, correlación de Pearson y correlación de Spearman. El cálculo se hizo mediante el programa estadístico SPSS versión 20 (IBM Corporation, New York, United States). Asimismo se determinó la razón de momios para la asociación de Bcl2 y la sensibilidad al tratamiento hormonal.

Resultados

Características de los pacientes

En la [tabla 1](#) se puede observar que la edad promedio de los pacientes con CPRC fue de 73.21 años (± 8.26), y la de aquellos con CPHS, 75.11 (± 5.72), sin diferencia significativa (t de Student: $p = 0.417$); tampoco la hubo con respecto al peso, la talla y el IMC (t de Student: $p = 0.328$, $p = 0.157$ y $p = 0.929$, respectivamente). El APE fue más alto en los pacientes con CPRC, con una mediana 6.06 ng/mL en comparación con aquellos con CPHS, 0.09 ng/dL (U de Mann Whitney: $p = 0.000$). Las metástasis óseas se observaron en 26% de los pacientes con CPRC y en 11% de aquellos con CPHS; diferencia no significativa (Chi al cuadrado: $p = 0.075$). La media de suma de Gleason de los pacientes con CPRC fue de 6.58 (± 1.74) y en aquellos con CPHS, de 7 (± 1.15); diferencia que tampoco fue significativa (t de Student: $p = 0.386$). Los resultados se muestran en la [tabla 2](#). Los dos grupos mostraron unos niveles de testosterona de castración (CPRC 0.81 [± 2.57], CPHS 0.13 [± 0.13]; U de Mann-Whitney: $p = 0.885$). La duración de la enfermedad en la CPRC fue de 39.71 meses en promedio (± 24.26) y la de CPHS, de 23.89 meses (± 15.77), con diferencia significativa (t de Student:

Tabla 1 Características de los grupos

Grupo	CPRC, n = 19	CPHS, n = 19	Prueba
Edad (años)	73.21 $\pm$ 8.26	75.11 $\pm$ 5.72	t, 0.417
Peso (kilogramos, media)	71.89 $\pm$ 11.66	75.58 $\pm$ 11.23	t, 0.328
Talla (metros, media)	1.62 $\pm$ 0.08	1.66 $\pm$ 0.08	t, 0.157
IMC	27.45 $\pm$ 4.79	27.59 $\pm$ 4.23	t, 0.929
APE (ng/mL, median)	6.06 (1.4-100) ^a	0.09 (0.0-3.0) ^a	U, 0.000
Suma de Gleason	6.58 $\pm$ 1.74	7.00 $\pm$ 1.15	t, 0.386
Metástasis óseas	5 (26%)	1 (11%)	Chi, 0.075
Testosterona (ng/dL, mediana)	0.52 (0.03-11.29) ^a	0.56 (0.03-0.41) ^a	U, 0.885
Duración de la enfermedad (meses, media)	38.08 $\pm$ 24.63	23.89 $\pm$ 15.77	t, 0.041
Tiempo de resistencia (meses, media)	30.05 $\pm$ 21.11	-	-

APE: antígeno prostático específico; Chi: Chi al cuadrado; CPHS: cáncer de próstata hormono sensible; CPRC: cáncer de próstata resistente a castración; IMC: índice de masa corporal; t: t de Student; U: U de Mann Whitney.

^a Mínimo-máximo.

Tabla 2 Resultados de Bcl2

	CPRC, n = 19	CPHS, n = 19	Prueba
Bcl2 ^a	12 (63.16%)	16 (84.21%)	Chi, 0.141
Intensidad	9 (47.37%)	11 (57.89%)	Chi, 0.317
Bcl2 1-10%			
Intensidad	3 (15.79%)	5 (26.32%)	Chi, 0.317
Bcl2 11-30%			

Chi: Chi al cuadrado; CPHS: cáncer de próstata hormonosensible; CPRC: cáncer de próstata resistente a castración.

^a Odds ratio: 0.32, 95% CI: 0.07-1.45.

p=0.041). El tiempo promedio de aparición de resistencia en los pacientes con CPRC fue de 30.05 meses (± 21.11).

Resultados de Bcl2

La [tabla 2](#) muestra que Bcl2 se identificó en 63.16% en la CPRC y en 84.21% en la CPHS, diferencia no significativa (Chi al cuadrado: p=0.141). La odds ratio para esta asociación fue de 0.32 (IC 95%: 0.07-1.45). En 47.37% de los pacientes con CPRC se observó una intensidad de tinción leve (1-10%) y solo 15.79% de tinción moderada (11-30%); en 57.89% de CPHS la tinción fue leve y en 26.32%, moderada; diferencias no significativas (Chi al cuadrado: p=0.317).

Resultados de correlación

La prueba de correlación de Pearson no mostró correlación entre la presencia o intensidad de tinción de Bcl2 con la edad, el peso, la talla, el IMC, la suma de Gleason, la duración de la enfermedad y el tiempo de aparición de la resistencia, aunque se observó una tendencia negativa entre la intensidad de la tinción y el peso corporal, así como una tendencia asociativa positiva entre presencia de Bcl2 y la duración de la enfermedad. Tampoco hubo correlación con APE, metástasis óseas, testosterona y sensibilidad según el índice de correlación de Spearman ([tabla 3](#)).

Discusión

Hockenbery y colaboradores²⁰ en 1991 informaron de la presencia de Bcl2 en las células basales del epitelio pseudocolumnar de tejido prostático normal. A partir de entonces, e igual que diversos investigadores en todo el mundo^{22,23,25,26}, hemos confirmado la presencia de Bcl2 en pacientes con cáncer de próstata. En lo que concierne al cáncer de próstata localizado, Baseskioglu y colaboradores²⁵ observaron en tejido obtenido por prostatectomía radical 5.8% de Bcl2. Por otro lado, Revelos y colaboradores²³ observaron 9%; Cho y colaboradores²⁶, 24.6%, y McDonnell y colaboradores²² observaron hasta 50%. Así, si se consideran los datos anteriores se puede afirmar que la presencia de Bcl2 en el cáncer de próstata localizado oscila entre 5.8% y 50%, con una mediana de 16.8%. En cáncer avanzado de próstata observamos una cantidad mayor, 73.7%, hecho que no había sido informado previamente. No obstante, Khor y colaboradores²⁸, en una cohorte de 502 pacientes con cáncer de próstata, observaron que 56.4% presentaban un estadio T3-T4 y, sin especificar estratos, observaron 45.6% de Bcl2 en la biopsias que

Tabla 3 Correlaciones de Bcl2

Característica clínica	Presencia Bcl2 (p)	Intensidad de tinción Bcl2 (p)
Edad ^a	0.855	0.992
Peso ^a	0.577	0.055 ^c
Talla ^a	0.283	0.769
Índice de masa corporal ^a	0.882	0.117
Suma de Gleason ^a	0.226	0.126
Duración de la enfermedad ^a	0.062 ^d	0.151
Tiempo de aparición de resistencia ^a	0.117	0.127
Metástasis óseas ^b	0.666	0.681
APE ^b	0.218	0.214
Testosterona ^b	0.841	0.614
Sensibilidad hormonal ^b	0.148	0.161

APE: antígeno prostático específico.

^a Coeficiente de correlación de Pearson.

^b Coeficiente de correlación de Spearman.

^c Tendencia negativa.

^d Tendencia positiva.

sirvieron para el diagnóstico de toda la cohorte, que también incluía a pacientes con cáncer localizado. La estratificación no se hizo porque el desenlace de interés era la progresión de la enfermedad a largo plazo. Posiblemente debido a esto la cifra fue menor que la obtenida por nosotros. Por ello, consideramos que este es el primer estudio de cáncer avanzado de próstata en tratamiento con supresión androgénica máxima que investiga la expresión de Bcl2.

En lo que se refiere a la resistencia a tratamiento hormonal en el cáncer de próstata, a escala experimental existe evidencia de que Bcl2 contribuye a la aparición de esta resistencia²¹. Desde el punto de vista clínico, y en cáncer localizado de próstata, McDonnell y colaboradores²² observaron Bcl2 en 77% de una serie de pacientes operados de prostatectomía radical que recidivaron y desarrollaron resistencia a la castración. En cambio, los pacientes hormonosensibles solo mostraron 32% de expresión. La presencia de Bcl2 en pacientes con cáncer resistente a la castración, con cáncer avanzado de próstata obtenida en este estudio desde su inicio fue de 63.2%, cifra inferior a la obtenida en pacientes sensibles a la castración (84.2%). Khor y colaboradores²⁸ observaron cierta tendencia a una evolución más desfavorable de los pacientes con cáncer de próstata tratados con radioterapia combinada con tratamiento hormonal a corto plazo, cuando Bcl2 era negativo y Bax estaba alterado, en comparación con aquellos que recibían el mismo esquema terapéutico, pero a largo plazo. Esta podría ser una de las razones por las que la resistencia, que empeora el pronóstico, es más frecuente en los pacientes que no expresan Bcl2. La evolución de la enfermedad y el momento en el que se capta e investiga a los pacientes es determinante para obtener una u otra respuesta. Así, conforme progresa el cáncer de próstata aumenta la presencia de Bcl2. En contraste con lo que sucede en las etapas iniciales, la resistencia a la castración en etapas avanzadas no parece estar vinculada con la presencia de Bcl2.

Factores externos como la alimentación pueden influir en que se exprese más Bcl2 o no. Por ejemplo, Hamilton-Reeve y colaboradores²⁹ observaron que el consumo de la proteína de soya durante seis meses en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo no modificaba los niveles de Bcl2; en cambio, Talvas y colaboradores³⁰ en voluntarios sanos observaron, tras el consumo de licopeno purificado durante una semana, que aparecía sobreexpresión del gen *Bax:Bcl2*. Aunque esto no se ha investigado en relación con la resistencia a la castración en el presente estudio, estos hallazgos podrían abrir una línea de investigación.

La intensidad de tinción de Bcl2 obtenida en nuestros grupos fue menor a 30% de células teñidas. La tinción predominante fue la menor a 10% en ambos grupos sin que hubiera diferencia estadísticamente significativa entre ellos. La presencia de Bcl2 fue menor en los pacientes con CPRC, y también lo fue la intensidad. La medición de la intensidad está basada en el número de células neoplásicas teñidas, tomando en cuenta aproximadamente 20 mm de tumor. Se estratificaron en cuatro grupos, siendo lo más frecuente los estratos negativos y los menores a 30%. Si bien no existe un consenso ampliamente aceptado, creemos que este recuento nos permite tener una mejor perspectiva de la expresión de Bcl2 que la basada en una distribución focal o difusa de las células teñidas, como han usado otros investigadores^{22,23}. A diferencia del cáncer de próstata localizado que progresa o no a enfermedad resistente a la castración, parece ser que el cáncer avanzado presenta niveles menores de Bcl2, sobre todo si coexiste con resistencia a la castración. Es posible que estén involucradas otras vías de señalización que activen la proliferación celular, como las mediadas por el receptor de testosterona no relacionada con la apoptosis regulada por Bcl2. Por ejemplo, Lee y colaboradores³¹ utilizaron células de cáncer de próstata hormonosensibles, linaje LNCaP, cultivadas y tratadas con bicalutamida, un antiandrógeno, y observaron que la muerte celular inducida por este fármaco era independiente de los cambios en la permeabilidad de la membrana mitocondrial y de la actividad de Bcl2. Es posible que alteraciones en la expresión de los genes de este receptor³²⁻³⁵ contribuyan de manera importante a la aparición de la resistencia a la castración en cánceres avanzados de próstata en mayor medida que en los localizados, en los que posiblemente Bcl2 tenga una mayor participación.

La asociación de las variables clínicas analizadas con la presencia e intensidad de Bcl2 resultó negativa en cáncer avanzado de próstata. Es importante tomar en cuenta que el número de casos de resistentes a la castración no es alto; así, nosotros necesitamos más de un año para completar el número de pacientes calculado estadísticamente a fin de formar el grupo de CPRC, lo cual dificulta la obtención de un número mayor, lo que a su vez puede influir en el resultado en el momento de tratar de establecer la asociación de las variables mencionadas. La tendencia negativa, aunque no significativa, observada entre la intensidad de Bcl2 y el peso corporal podría deberse a que la mayoría de los pacientes, tomando en cuenta ambos grupos, tenían sobrepeso y a la baja intensidad de Bcl2 en el grupo CPRC. No queda claro la tendencia observada entre la expresión Bcl2 y una mayor duración, ya que lo esperado sería que fuera inversa, debido a que los pacientes que expresaron menos Bcl2 fueron aquellos con CPRC, con una duración mayor de

la enfermedad. Como mencionamos antes, el aumento en el número de casos podría ayudar a definir si se sostiene o no tal tendencia. Así, consideramos que este estudio es el primero en confirmar la expresión de Bcl2 de manera sistematizada, en pacientes con cáncer avanzado de próstata, aunque no haya una asociación estadísticamente significativa con las variables clínicas consideradas.

Conclusiones

Bcl2 se ha identificado en las biopsias de los pacientes con cáncer avanzado de próstata resistente y sensible a la castración, y ha mostrado una ligera tendencia a expresarse más en cáncer hormonosensible.

No se ha encontrado correlación estadísticamente significativa de la presencia e intensidad de tinción de Bcl2 con la edad, el peso corporal, la talla, el índice de masa corporal, el antígeno prostático, la testosterona, la suma de Gleason, las metástasis óseas, la duración de la enfermedad y el tiempo de aparición de la resistencia hormonal. No obstante, se ha observado cierta tendencia negativa entre los niveles de Bcl2 y el peso corporal, así como una tendencia positiva entre expresión de Bcl2 y la duración de la enfermedad.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiamiento

Este estudio no recibió financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen al técnico histopatólogo Raquel Guerrero Alquicira del Servicio de Patología del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos su apoyo en la ejecución de la inmunohistoquímica del material utilizado para la identificación de Bcl2.

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. [OMS]. Cancer. 2010. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.html>

2. León G, Cabrera D, De la Rosa B. Cáncer de próstata en México: su registro en las estadísticas. *Epidemiología*. 2009;26:1-2.
3. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Estadísticas a Propósito del Día Mundial contra el Cáncer. México D.F., February 4, 2010.
4. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Serie de Estadísticas Vitales. 2008: 1-6.
5. Bernal L. Epidemiología del cáncer de próstata. *Rev Oncol*. 2001;5:11-21.
6. Proyecciones de la población de México, 2005-2050. Consejo Nacional de Población. México, 2006. [consultado 10 Oct2013]. Disponible en: www.portal.conapo.gob.mx/cifras/proy/Proy05-50.pdf
7. Merayo-Chalico CE, Sánchez-Turi GJ, Santana-Ríos Z, et al. Prevalencia del cáncer de próstata incidental en el Hospital General Dr. Manuel Gea González; 20 años de revisión. *Rev Mex Urol*. 2009;69:147-52.
8. Goodin S, Rao K, DiPaola R. State-of-the-art treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Oncologist*. 2002;7:360-70.
9. Hotte S, Saad F. Current management of castrate-resistant prostate cancer. *Curr Oncol*. 2010;17:S73-9.
10. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al., EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2011;59:572-83.
11. García E, Velázquez-Macías R, Leiva A, et al. Tratamiento del cáncer de próstata hormonorresistente con calcitriol en pacientes del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos. *Rev Mex Urol*. 2003;63:274-84.
12. Kirby M, Hirst C, Crawford E. Characterizing the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2011;65:1180-92.
13. Zaitzu M, Yamonoi M, Mikami K, et al. Surgical castration in hormone-refractory metastatic prostate cancer patients can be an alternative for medial castration. *Adv Urol*. 2012;2012:1-5.
14. Bakhshi A, Jens JP, Goldman P, et al. Cloning the chromosomal breakpoint of t(14;18) human lymphomas: clustering around JH on chromosome 14 and near a transcriptional unit on 18. *Cell*. 1985;41:889-906.
15. Graninger WB, Seto M, Boutain B, et al. Expression of Bcl-2 and Bcl-2-Ig fusion transcripts in normal and neoplastic cells. *J Clin Invest*. 1987;80:1512-5. Disponible en: www.jci.org/articles/view/113235/files/pdf
16. Reed JC. Proapoptotic multidomain Bcl2/Bax-family proteins: mechanisms, physiological roles, and therapeutic opportunities. *Cell Death Differ*. 2006;13:1378-86.
17. Reed JC. Bcl-2-family proteins and hematologic malignancies: history and future prospects. *Blood*. 2008;111:3322-30.
18. Adams JM, Cory S. The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy. *Oncogene*. 2007;26:1324-37.
19. Lessene G, Czabotar PE, Colman PM. BCL-2 family antagonists for cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7:989-1000.
20. Hockenbery DM, Zutter M, Hickey W, et al. Bcl2 protein is topographically restricted in tissues characterized by apoptotic cell death. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88:6961-5.
21. Liu AY, Corey E, Bladou F, et al. Prostatic cell lineage markers: emergence of BCL2+ cells of human prostate cancer xenograft LuCaP 23 following castration. *Int J Cancer*. 1996;65:8589.
22. McDonnell T, Troncoso P, Brisbay S, et al. Expression of the proto-oncogene bcl-2 in the prostate and its association with emergence of androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res*. 1992;52:6940-4.
23. Revelos K, Petraki C, Gregorakis A, et al. Immunohistochemical expression of Bcl2 is an independent predictor of time-to-biochemical failure in patients with clinically localized prostate cancer following radical prostatectomy. *Anticancer Res*. 2005;25:3123-34.
24. Park S, Sung W, Kim M. p16INK4a-PTEN, E-cadherin, Bcl-2 and Ki-67 expression in prostate cancer: its relationship with the metastatic potential and known prognostic factors. *Korean J Pathol*. 2010;44:597-604.
25. Baseskioglu B, Akdogan B, Baydar D, et al. Can p53, Ki-67 and bcl-2 predict biochemical failure after radical prostatectomy. *Indian J Urol*. 2010;26:206-12.
26. Cho I, Chung S, Cho K, et al. Bcl-2 as a predictive factor for biochemical recurrence after radical prostatectomy: an interim analysis. *Cancer Res Treat*. 2010;42:157-62.
27. Velázquez-Macías R. Expresión del gen Bcl2 en cáncer de próstata resistente a la castración. *Perspectiva urológica. Rev Esp Méd Quir*. 2013;18:339-44.
28. Khor L, Moughan J, Al-Saleem T, et al. Bcl-2 and Bax expression predict prostate cancer outcome in men treated with androgen deprivation and radiotherapy on radiation therapy oncology group protocol 92-02. *Clin Cancer Res*. 2007;13:3585-90.
29. Hamilton-Reeves J, Thomas W, Kurzer M, et al. Effects of soy protein isolate consumption on prostate cancer biomarkers in men with HGPIN, ASAP, and low-grade prostate cancer. *Nutr Cancer*. 2008;60:7-13.
30. Talvas J, Caris-Veyrant C, Guy L, et al. Differential effects of lycopene consumed in tomato paste and lycopene in the form of purified extract on target genes of cancer prostatic cells. *Am J Clin Nutr*. 2010;91:1716-24.
31. Lee E, Zhan P, Schallhorn R, et al. Antiandrogen-induced cell death in LNCaP human prostate cancer cells. *Cell Death Differ*. 2003;10:761-71.
32. Visakorpi T, Hyytinen E, Koivisto P, et al. In vivo amplification of the androgen receptor gene and progression of human prostate cancer. *Nat Genet*. 1995;9:401-6.
33. Linja M, Savinainen K, Saramäki O, et al. Amplification and overexpression of androgen receptor gene in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res*. 2001;61:3550-5.
34. Edwards J, Krishna N, Grigor K, et al. Androgen receptor gene amplification and protein expression in hormone refractory prostate cancer. *Br J Cancer*. 2003;89:552-6.
35. Loneragan P, Tindall D. Androgen receptor signaling in prostate cancer development and progression. *J Carcinog*. 2011;10:1-12.