



# Universidad de Guanajuato

---

**Campus León**

**División de Ciencias de la Salud**

**Departamento de Ciencias Médicas**

**“Asociación de CXCL8 y sus receptores CXCR1 y CXCR2 con el diagnóstico histopatológico de cáncer de próstata en tejido de pacientes con elevación del antígeno prostático específico”**

**TESIS PROFESIONAL**

**PARA OBTENER EL TITULO DE:**

**MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS**

**P R E S E N T A**

**LIC. EN M.C. CARLOS FRANCISCO SAAVEDRA GARCÍA**

**DIRECTORA:**

**DRA. YENILEY RUIZ NOA**

**CODIRECTORES:**

**DR. ALAN JOEL RUIZ PADILLA    DRA. J. ROSALBA GARCÍA RAMIREZ**

**Agradecimientos:**

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT-México) le agradezco la beca recibida durante la maestría.

A la Dra. Yeniley Ruiz Noa. Directora de tesis. Verdadera impulsora de la idea que ha generado esta tesis. Por su dirección, ayuda, innovación y disposición durante todo el proceso.

A la Dra. J. Rosalba García Ramírez. Codirectora de tesis. Por su fundamental ayuda en la realización de la parte experimental, por su innovación y generosa disponibilidad al trabajo en todo momento y valioso conocimiento transmitido.

Al Dr. Alan Joel Ruiz Padilla. Codirector de tesis. Por su colaboración en el cálculo del tamaño de muestra, análisis estadístico, conocimientos transmitidos y sus invaluable aportaciones a la metodología y correcciones en la elaboración del proyecto de investigación.

Al Dr. Roberto Kurie Exsome. Por sus enseñanzas y conocimiento transmitido en el amplio campo de la oncología y sobre todo por su apoyo a la ciencia.

A los miembros de mi comité tutorial, Dra. María Luisa Lazo de la Vega Monroy, Dra. Gloria Barbosa Sabanero y el Dr. Silvio Zaina les agradezco profundamente por su tiempo y dedicación además de sus múltiples sugerencias y correcciones en la elaboración del proyecto de investigación.

A los responsables de la Convocatoria Institucional de Investigación Científica de la Universidad de Guanajuato por la concesión de los recursos, con número de proyecto CIIC111-2018.

Al HT. Josué Camarena Quiroz, en su enseñanza del método histológico, capacitación técnica del método inmunohistoquímico, por su amistad e invaluable consejos.

A mis catedráticos del Departamento de Ciencias Médicas de la Universidad de Guanajuato y a los miembros del Departamento de Patología del Hospital General León por su invaluable apoyo en todo momento.

A mi familia, amigos y en especial a mi esposa por su comprensión y apoyo en todo momento.

Gracias por todo.

“La medicina es mi esposa legítima y la literatura es mi amante.

Cuando me canso de una, me paso la noche con la otra ”

**Anton Chekhov**

## Siglas y abreviaturas:

5-AR	5-alfa reductasa ( <i>5-alpha reductase</i> )	MMP-9	Metalopeptidasa de matriz 9 ( <i>Matrix Metallopeptidase-9</i> )
ADN	Ácido desoxirribonucleótido	PA	Privación androgénica
AJCC	Comité americano conjunto sobre el cáncer ( <i>American Joint Committee on Cancer</i> )	PET	Tomografía por emisión de positrones ( <i>positron emission tomography</i> )
AKT	Proteína quinasa B ( <i>Protein Kinase B</i> )	PI3K	Fosfatidil inositol 3 quinasa ( <i>phosphatidyl-Inositol 3 Kinase</i> )
APE	Antígeno prostático específico	PLC	Fosfolipasa C ( <i>Phospholipase C</i> )
APEV	Velocidad de antígeno prostático	PLND	Dissección de ganglios linfáticos pélvicos ( <i>Pelvic Lymph Node Dissection</i> )
ARN	Ácido ribonucleico	PTEN	Fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato 3-fosfatasa ( <i>Phosphatidyl-Inositol-3,4,5-trisphosphate 3-phosphatase</i> )
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero	Px	Paciente (s)
ASAP	Proliferación acinar pequeña atípica ( <i>Atypical Small Acinar Proliferation</i> )	qRT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa ( <i>quantitative-Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i> )
Ca	Cáncer	RA	Receptor de Andrógenos
CaMa	Cáncer de mama	RE	Receptor de Estrógenos
CaP	Cáncer próstata	RECIST 1.1	Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos 1.1 ( <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors 1.1</i> )
CCL20	Ligando 20 del motivo de quimiocina C-C	TAN	Neutrófilos asociados a tumores ( <i>Tumor Associated Neutrophils</i> )
CCR	Cáncer colorrectal	tAPE	Antígeno prostático específico total
CRPC	Cáncer de próstata resistente a la castración ( <i>Castration-Resistant Prostate Cancer</i> )	TGF- $\beta$	Factor de crecimiento transformante-Beta ( <i>Transforming Growth Factor-Beta</i> )
CT	Tomografía computarizada ( <i>Computerized Tomography</i> )	MaT	Microambiente Tumoral
CXCL8	Ligando 8 del motivo de quimiocina CXC	TNF- $\alpha$	Factor de necrosis tumoral alfa ( <i>Tumor Necrosis Factor-Alpha</i> )
CXCR1	Receptor 1 de quimiocinas CXC ( <i>CXC chemokines Receptor 1</i> )	WG-DASL	Ensayo DASL de genoma completo ( <i>Whole Genome DASL Assay</i> )
CXCR2	Receptor 2 de quimiocinas CXC ( <i>CXC chemokines Receptor 2</i> )		
EE. UU.	Estados Unidos		
EMT	Transición epitelial-mesenquimal ( <i>Epithelial-Mesenchymal Transition</i> )		
FFPE	Fijado en formol y fijado en parafina ( <i>Fixed in Formol and Paraffin Embedded</i> )		
GG	Grado Gleason		
GPCR	Receptor acoplado a proteínas G ( <i>G Protein Coupled Receptor</i> )		
HGPIN	Neoplasia intraepitelial prostática de alto grado ( <i>High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia</i> )		
HPB	Hiperplasia prostática benigna		
IL-1B	Interleucina 1- Beta		
IRS	Puntaje de inmuno-reactividad ( <i>InmunoReactivity Score</i> )		
MAPK	Proteína quinasa activadora de mitosis ( <i>Mitosis Activating Protein Kinase</i> )		
MDSC	Células supresoras derivadas de mieloides ( <i>Myeloids Derived Suppressor Cells</i> )		
MET	Transición mesenquimal-epitelial ( <i>Mesenchymal-Epithelial Transition</i> )		
MMP-2	Metalopeptidasa de matriz 2 ( <i>Matrix Metallopeptidase-2</i> )		

# Contenido

1. Antecedentes.....	1
1.1 Cáncer de próstata.....	1
1.2 Epidemiología del cáncer de próstata.....	1
1.3 Factores de riesgo para el Cáncer de Próstata.....	1
1.4 Tamizaje y Diagnóstico.....	1
1.4.1 Tipos de pruebas de detección temprana.....	2
1.4.2 Indicación de Biopsia.....	3
1.4.3 Gradación y estadificación.....	4
1.4.4 Desenlaces por Sistema de Estadificación TNM, Grado y APE.....	4
1.5 Tratamiento del CaP.....	4
1.5.1 Observación y vigilancia activa.....	4
1.5.2 Terapia de privación de andrógenos, Quimioterapia e Inmunoterapia.....	4
1.6 Factores Pronósticos y predictivos en el CaP.....	5
1.6.1 Factores pronósticos morfológicos.....	5
1.7 Biopatología del cáncer de próstata.....	5
1.7.1 Receptor de andrógenos (RA): secreción y papel en el cáncer de próstata.....	5
1.7.2 RA y Cáncer de Próstata Resistente a la Castración (CRPC).....	5
1.8 CXCL-8 y receptores CXCR1 y CXCR2.....	6
1.8.2 CXCL8 / CXCR1/ CXCR2 en el MicroAmbiente Tumoral.....	8
1.8.3 CXCL8 y la Transición Epitelial-Mesenquimal.....	9
1.8.4 CXCL8 y el cáncer de próstata (regulación del receptor de andrógenos).....	10
2. Planteamiento del Problema.....	12
3. Justificación.....	12
4. Hipótesis.....	13
5. Objetivo general.....	13
5.1 Objetivos específicos.....	13
6. Material y métodos.....	13
6.1 Diseño del estudio.....	13
6.2 Muestreo.....	13
6.2.1 Universo de trabajo.....	13
6.2.2Tamaño de la muestra.....	13
6.2.3 Selección de la muestra.....	14

6.3 Criterios de selección de las unidades de muestreo.....	14
6.3.1 Criterios de inclusión.....	14
6.4 Consideraciones éticas.....	15
6.5 Definición de las variables y escala de medición .....	16
6.5.1 Tabla de variables .....	16
6.6 Desarrollo del estudio .....	18
6.7 Análisis Estadístico.....	21
6.8 Diagrama general de metodología.....	22
6.9 Recursos Financieros .....	23
7. Resultados .....	24
8. Discusión.....	34
9. Conclusión .....	36
10. Perspectivas .....	36
11. Limitaciones.....	36
12. Bibliografía.....	37
13. Anexo 1. Sistema de clasificación TNM de tumores malignos del AJCC.....	43
13. Anexo 2. Estadio anatómico y grupos pronóstico del CaP .....	44
13. Anexo 4. Ensayos clínicos y preclínicos con anticuerpos monoclonales .....	46
13. Anexo 5. Carta de aprobación HGRL.....	47
.....	47
13. Anexo 6. Dictamen de aprobación del H. Comité institucional de Bioética en la Investigación de la Universidad de Guanajuato (CIBIUG-P06-2018).....	48
.....	48
13. Anexo 7. Modalidad de titulación .....	50

<b>Índice de tablas</b>	<b>págs.</b>
<b>Tabla 1.</b> Grupo de grado y supervivencia libre de recidiva a 5 años.....	4
<b>Tabla 2.</b> Sistema de estadificación TNM para el cáncer de próstata (8ª ed., 2017).....	43
<b>Tabla 3.</b> Estadio anatómico y grupos pronóstico del cáncer de próstata.....	44
<b>Tabla 4.</b> Aproximación al tratamiento del cáncer de próstata.....	45
<b>Tabla 5.</b> Ensayos clínicos con anticuerpos monoclonales (anti-CXCR2 y anti-CXCL8) en CaP.....	46
<b>Tabla 6.</b> CXCL8 en modelos clínicos y preclínicos de diferentes tipos de cáncer.....	10-11
<b>Tabla 7.</b> Tabla de variables.....	16-17
<b>Tabla 8.</b> Puntaje de inmuno-reactividad.....	20
<b>Tabla 9.</b> Características clínico-patológicas del grupo HPB y el grupo CaP.....	24
<b>Tabla 10.</b> Intensidad y porcentaje de reacción de CXCL8, CXCR1 y CXCR2 en HPB vs CaP.....	27
<b>Tabla 11.</b> Ecuación de la regresión logística del eje CXCL8/CXCR1-2 con el diagnóstico de CaP.....	29
<b>Tabla 12.</b> Dependencia del grado Gleason y el puntaje IRS de CXCL8, y los receptores CXC 1 y 2.....	31
<b>Tabla 13.</b> Relación entre variables clínico-patológicos y la expresión de las moléculas CXCL8, CXCR1 y CXCR2 en cáncer de próstata.....	33

## Resumen:

**Introducción:** el cáncer de próstata (CaP) representa un espectro de enfermedades que abarca subtipos que van desde la enfermedad indolente hasta el cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC), para medir el grado histológico de éste se utilizan los grados Gleason, los cuales se basan en los patrones de diferenciación celular. En México el CaP engloba el primer lugar tanto en incidencia como en mortalidad por cáncer en el varón. En su desarrollo y progresión se ha visto implicado el ligando 8 de quimiocina con motivo CXC (CXCL8) y sus receptores de quimiocina con motivo CXC 1 y 2 (CXCR1, CXCR2, respectivamente), participando en distintas características distintivas del cáncer: promoviendo la resistencia a la muerte celular, angiogénesis, capacidad de invasión y migración. El antígeno prostático específico (APE) se utiliza como el biomarcador por excelencia para sospecha de CaP, sin embargo, tiene baja sensibilidad diagnóstica. **Objetivo:** evaluar la asociación de CXCL8 y sus receptores CXCR1 y CXCR2 con el diagnóstico histopatológico de CaP en pacientes con elevación del APE.

**Material y métodos:** se seleccionaron 64 bloques con tejido prostático fijado en formalina y embebido en parafina (FFPE) con diagnóstico histopatológico de hiperplasia prostática benigna (HPB) (n= 32) y CaP (n= 33), todos con valores iniciales de APE elevado ( $\geq 4.0$  ng / mL). Se cortaron secciones de 3  $\mu$  m de grosor de los bloques FFPE, se inmuno-tiñeron con anticuerpos contra CXCL8, CXCR1 y CXCR2. La detección del complejo antígeno-anticuerpo se realizó con un sistema de detección de biotina-estreptavidina-peroxidasa de rábano picante de 2 pasos. Se usaron secciones de ganglio linfático como control positivo. Una anatomopatóloga cegada a los detalles clínico-patológicos y el resultado clínico de la cohorte realizó la evaluación inmunohistoquímica de la tinción a través del puntaje de inmunoreactividad (IRS).

**Resultados:** los grupos de CaP e HPB no mostraron diferencias significativas en la edad (p=0.345), IMC (p=0.915), glucosa (p=0.478) y creatinina (p=0.367); hubo diferencias significativas en el nivel medio de leucocitos (p=0.007) y el APE (p $\leq$ 0.0001). Se encontró una correlación entre la expresión del eje CXCL8-CXCR1 / CXCR2 con el diagnóstico de CaP ( $r^2$  de Naglekerke = 0.748, p < 0.0001), con un valor predictivo positivo de 89.29 % y un valor predictivo negativo de 78.38 %. La combinación de las tres moléculas logro un área bajo la curva = 0.9044 (p < 0.0001). En cuanto a la relación de CXCL8, CXCR1 y CXCR2 con los grados de Gleason no encontramos diferencias estadísticamente significativas (p=0.299, p=0.546 y p=0.307, respectivamente).

**Conclusión:** el eje CXCL8 - CXCR1 / CXCR2 se asoció con el diagnóstico de cáncer de próstata en pacientes con elevación del APE, demostrando una mayor expresión de estas moléculas en una patología maligna en comparación con una patología benigna, además no existió diferencia entre los diferentes grados histológicos del cáncer de próstata.

## **1. Antecedentes**

### **1.1 Cáncer de próstata**

El cáncer de próstata (CaP) representa un espectro de padecimientos que abarca variedades poco agresivas de crecimiento lento que pueden no requerir tratamiento hasta enfermedades agresivas de rápido crecimiento con proliferación incontrolada de las células epiteliales, con comportamiento y pronóstico heterogéneos. Las varias formas de CaP pueden recibir distintas denominaciones como:

1. Adenocarcinoma (la mayor parte): multifocal, generalmente, más del 90% de los casos se asienta en la periferia de la próstata.
2. carcinoma escamoso;
3. sarcoma;
4. carcinoma de células transicionales de próstata (1).

Por lo general, el CaP es una enfermedad poco agresiva, pero entre el 25 y 30 % de los tumores se comportan de manera agresiva (2). En caso de enfermedad metastásica, el 70 - 80 % de los pacientes responde inicialmente a la terapia de privación de andrógenos, pero en etapas posteriores el tumor se vuelve refractario a las hormonas y más agresivo (3).

### **1.2 Epidemiología del cáncer de próstata**

Epidemiológicamente el CaP se puede dividir en formas hereditarias y esporádicas, sin embargo, no es posible distinguir entre estos dos grupos a nivel molecular (2).

En hombres en México, el CaP es el cáncer más común y la primera causa de mortalidad por cáncer (4). A nivel global representa el segundo cáncer con mayor incidencia en el varón, después del de pulmón y la quinta causa de mortalidad por cáncer en el varón (5). Es el cáncer que se diagnostica con mayor frecuencia y la segunda causa de muerte por cáncer en los hombres de América (1,6). A pesar de los avances recientes, el CaP sigue siendo un problema médico importante, con un tratamiento excesivo de enfermedades indolentes (enfermedad que no sería un problema para el paciente si no se detecta o no se trata) y terapias inadecuadas para el CaP metastásico.

### **1.3 Factores de riesgo para el Cáncer de Próstata**

Los únicos factores de riesgo establecidos para el CaP son la edad (el riesgo aumenta a partir de los 55 años, con un pico de incidencia a los 70 - 74 años en promedio); la raza / etnia (los afroamericanos tiene un riesgo 60 % más de presentar CaP y una mortalidad más alta en comparación con los caucásicos); y los antecedentes familiares (7).

### **1.4 Tamizaje y Diagnóstico**

El objetivo de los programas de detección sistemática es reducir la morbimortalidad relacionada con el CaP y son llevados a cabo en hombres

informados y sanos a partir de los 55 años y hasta los 69 años. El uso de pruebas como el antígeno prostático específico (APE) para cribado de CaP, tiene el riesgo de sobredetección de enfermedad indolente y el riesgo concomitante de un tratamiento excesivo, lo que expone a los hombres a la posible morbilidad del tratamiento sin beneficio (8).

Existe un consenso general del beneficio limitado o nulo de la detección de APE entre hombres con edades  $\geq 70$  años o aquellos con esperanza de vida limitada (es decir,  $< 10 - 15$  años). Hay acuerdo en que hay daños reales asociados con las acciones tomadas en base al APE y sobretratamiento de tumores de bajo grado (9,10). El cribado del APE, no disminuye la mortalidad por cualquier causa y da como resultado daños importantes en el diagnóstico, tratamiento y grandes gastos en atención médica (9).

El Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud recomienda el tamizaje de población masculina asintomática entre 40 a 50 años para la detección de CaP empleando la prueba APE (11), pero reconoce que no es efectivo en la reducción de la mortalidad por CaP; y expone a los usuarios de los servicios de salud a riesgos innecesarios. Sin embargo, dada la importancia creciente de esta enfermedad para la población mexicana este centro recomienda estudiar la posibilidad de otros programas de sensibilización, prevención y detección oportuna del CaP (12).

#### **1.4.1 Tipos de pruebas de detección temprana**

##### **1.4.1.1 Pruebas de APE**

El APE (gamma-seminoproteína o calicreína-3), es una glicoproteína de 34 kDa, secretado por las células epiteliales de la próstata. Una desventaja del APE es su baja especificidad, si se observa un APE elevado se debe repetir la prueba ya que el 25 % de los hombres tienen un valor normal al repetir la prueba (13,14). Los niveles de APE total (tAPE)  $> 10$  ng / mL confieren una probabilidad mayor al 67 % de CaP detectable por biopsia (15). Debido a su baja sensibilidad y especificidad se han desarrollado estrategias para mejorar estas, como la densidad media del APE (tAPE, dividido por el volumen de la próstata en mL, medido por ultrasonido), una densidad mayor de 0.15 hace sospechar de CaP (16).

##### **1.4.1.1.1 Factores que afectan los niveles de APE**

El APE puede elevarse debido a diversas causas infección, trauma, eyaculación, exploración digital rectal (17). Algunos medicamentos como los inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa (5-AR) y el ketoconazol producen una disminución aproximada del 50 % en los niveles de APE (18).

Tomando en cuenta estos antecedentes el APE es un biomarcador adecuado de seguimiento de la actividad tumoral, sin embargo, no se justifica del todo su uso para indicación de biopsia, ya que es poco sensible, específico y puede llevar a toma de biopsias innecesarias y tratamientos de enfermedades indolentes.

### **1.4.2 Indicación de Biopsia**

El punto de corte de APE para realización de biopsia varía entre un rango de 2.5 ng / mL a 4 ng / mL, con este último punto de corte se limita el riesgo de sobredetección con realización de una biopsia guiada por ultrasonido transrectal, sin embargo, existen otras indicaciones como: pacientes con sospecha clínica al tacto rectal y elevación del APE sérico, pacientes con hallazgos anormales al tacto rectal, aun sin alteración en los niveles de APE (1,19).

#### **1.4.2.1 Interpretación de lesiones ambiguas**

Las lesiones ambiguas representan un desafío para los anatomopatólogos que deben distinguir las glándulas prostáticas benignas de las malignas (20). Numerosas proliferaciones glandulares benignas de pequeño tamaño pueden remedar el CaP, particularmente en las biopsias por punción con aguja gruesa (21). La proliferación acinar pequeña atípica (*ASAP*), sospechosa pero no diagnóstica de malignidad, presente en aproximadamente en el 2.5 % de los especímenes de biopsia de aguja prostática de rutina, es ejemplo de estos desafíos. Los criterios histológicos mayores para el diagnóstico de carcinoma de próstata son los siguientes:

1. Acinos prostáticos que infiltran el estroma prostático,
2. atipia nuclear, asociada o no a nucleolos prominentes,
3. citoplasma basófilo,
4. contenido intraluminal del tipo de cristaloides o necrosis eosinófila,
5. ausencia de la capa de células basales (22).

Sin embargo, existen circunstancias en las cuales los rasgos morfológicos son insuficientes para alcanzar un diagnóstico de certeza de malignidad, lo que hace obligada la confirmación de la sospecha mediante inmunohistoquímica de marcadores celulares basales ( $34\beta E12$ , CK 5/6, p63, p63 /  $34\beta E12$ , p504s) (23-29).

El cribado para CaP mediante la determinación del APE ha dado lugar a un aumento en el número de cilindros de biopsia que los anatomopatólogos tienen que examinar, produciendo un aumento en el número de diagnósticos de lesiones ambiguas, dificultando la emisión de informes inequívocos de malignidad (20,22), y en 80 % no se encuentra cáncer potencialmente letal (30).

#### **1.4.2.2 Interpretación de los resultados de la biopsia**

1. Cáncer: transformación maligna del epitelio glandular prostático.
2. Neoplasia intraepitelial prostática de alto grado: aproximadamente el 10 % de los pacientes que se someten a una biopsia presentarán neoplasia intraepitelial prostática de alto grado (*HGPIN*).
3. Atipia, sospechosa de cáncer: a diferencia de *HGPIN*, que es un diagnóstico patológico distinto, la atipia representa una de dos posibilidades:
  - a. Tejido prostático normal distorsionado por un artefacto o
  - b. CaP que no cumple con los criterios histológicos para el diagnóstico de CaP (31).

### 1.4.3 Gradación y estadificación

Varios son los sistemas de gradación descritos, de los que el sistema Gleason es de los más conocidos. De acuerdo con el sistema de Gleason, los cánceres de próstata se estratifican en 5 grados atendiendo a los patrones glandulares y al grado de diferenciación, en el grado 1, son los tumores mejor diferenciados, por el contrario los tumores de grado 5, no muestran diferenciación glandular, y las células tumorales infiltran el estroma en forma de cordones, sabanas y nidos (32).

La mayoría de los tumores contienen más de un patrón y, en tal caso, se asigna un grado primario al patrón dominante y un grado secundario al patrón subdominante, obteniéndose una puntuación, actualmente la puntuación más baja asignada a un tumor es 6, recientemente un nuevo sistema de 5 grupos de grado se ha descrito (tabla 1) (33).

Grupo de grado	Puntaje Gleason	Patrón Gleason	Supervivencia libre de recidiva a 5 años
1 (bajo grado)	≤ 6	≤ 3 + 3	96 %
2 (mediano grado)	7	3 + 4	88 %
3 (mediano grado)	7	4 + 3	63 %
4 (alto grado)	8	4 + 4, 3 + 5, 5 + 3	48 %
5 (alto grado)	9 o 10	4 + 5, 5 + 4, 5 + 5	26 %

### 1.4.4 Desenlaces por Sistema de Estadificación TNM, Grado y APE

El sistema de clasificación TNM de tumores malignos del Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC) para el CaP (anexo 1, tabla 2) es llevado a cabo junto con el grupo de grado (tabla 1) y las unidades de concentración séricas de APE, en conjunto forman parte del estadio anatómico y grupos pronóstico del CaP (anexo 2, tabla 3), en conjunto forman el tridicador pronóstico y determinan la terapéutica a seguir en muchos casos (1,32,34–36).

## 1.5 Tratamiento del CaP

### 1.5.1 Observación y vigilancia activa

El CaP no significativo (T1c, puntuación de Gleason ≤ 6 / grado I, presencia de enfermedad en menos de 3 cilindros de biopsia, ≤ 50 % de la participación del CaP en cualquier cilindro de biopsia y APE < 0.15 ng / mL / g) representa una amenaza pequeña para hombres con una esperanza de vida de < 20 años por lo que no se debe administrar medicación y se pueden mantener en observación o vigilancia activa (1).

### 1.5.2 Terapia de privación de andrógenos, Quimioterapia e Inmunoterapia.

Las bases del tratamiento del CaP se basan en diferentes opciones terapéuticas: terapia de privación de andrógenos (niveles de testosterona sérica < 50 ng / dL; quimioterapia a base de taxanos e inmunoterapia (1), las opciones de aproximación al tratamiento de CaP se resumen en el anexo 3 (tabla 4).

## **1.6 Factores Pronósticos y predictivos en el CaP**

Los factores previsivos se dividen en, factores pronósticos (aquellos que predicen la recidiva o la progresión de un tumor independiente del tratamiento) y factores predictivos (aquellos que predicen la respuesta o resistencia después de un tratamiento específico). No existen factores predictivos con evidencias aplicables en el CaP, a diferencia de lo que ocurre en otros carcinomas, como en el de mama en que la expresión cuantitativa de receptores hormonales en la biopsia predice la respuesta al tamoxifeno, por lo que es de interés investigar nuevas opciones en el CaP (1,29).

### **1.6.1 Factores pronósticos morfológicos**

Los parámetros morfológicos que deben constar en el informe anatomopatológico de una biopsia de próstata para el diagnóstico y han sido validados son el tipo histológico, grado histológico, número y porcentaje de invasión de cilindros de la biopsia, localización del tumor en la biopsia, invasión perineural, linfovascular y otros (37).

## **1.7 Biopatología del cáncer de próstata**

La biopatología del CaP es compleja; no solo hay múltiples genes involucrados en su patogenia, sino que también intervienen factores ambientales como la dieta e inmunológicos como la inflamación, debido a esta heterogeneidad en su patogenia se deben considerar en conjunto e intentar valorar cada caso de CaP individualmente (38). En su desarrollo se ha visto implicado el eje compuesto por el ligando 8 con motivo CXC, el receptor de quimiocinas CXC 1 y el receptor de quimiocinas CXC 2 (CXCL8 - CXCR1 / CXCR2) al verse involucrado, en diversas características distintivas del cáncer (promoviendo la resistencia a la muerte celular, angiogénesis, capacidad de invasión, migración y producción de factores inflamatorios (39). A continuación, se hará una mención más a fondo de la participación de este eje en algunas características distintivas del cáncer.

### **1.7.1 Receptor de andrógenos (RA): secreción y papel en el cáncer de próstata**

El desarrollo y la progresión del CaP dependen de la estimulación androgénica (40). El receptor de andrógenos (RA) pertenece al grupo de receptores nucleares de hormonas esteroideas. Es un factor de transcripción dependiente de ligando que controla la expresión de genes específicos (41).

La mayoría de los estudios intentan explicar como el CaP hormono-dependiente se vuelve hormono-independiente en su crecimiento, debido a la heterogeneidad de su conducta clínico-biológica, donde se ha visto implicado la activación independiente de ligando del receptor de andrógenos en la progresión (40,42).

### **1.7.2 RA y Cáncer de Próstata Resistente a la Castración (CRPC)**

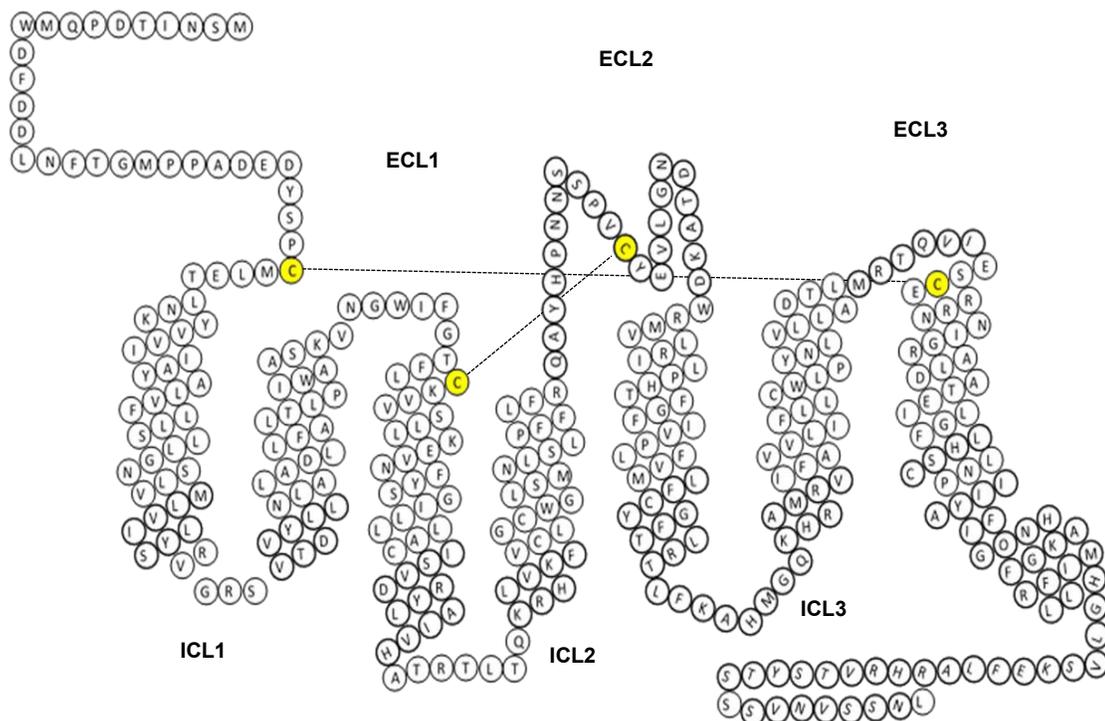
Los mecanismos de resistencia a la castración siguen sin estar claros, pero se piensa que son diversos. Brevemente, hay cuatro posibles mecanismos de desarrollo de CRPC: 1) aumento de la sensibilidad del RA a sus agonistas, 2)

mutaciones de RA que hacen que el receptor responda a ligandos no andrógenos alternativos, 3) activación independiente del ligando del RA (lo cual se puede explicar por el eje CXCL8 - CXCR1 / CXCR2) (43) y, 4) mecanismos independientes del RA (43,44).

### 1.8 CXCL-8 y receptores CXCR1 y CXCR2

El gen de la quimiocina CXCL8 se encuentra en el locus 4 q13-q21, su expresión es regulada por el factor nuclear- $\kappa$ B, bajo el estímulo de señales inflamatorias (ej. factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), interleucina  $1\beta$  (IL1- $\beta$ )), estrés celular producido por el microambiente, quimioterapéuticos, hipoxia y hormonas esteroideas (45).

Actúa a través de dos receptores CXCR1 y CXCR2 (figura 1), los cuales son miembros de la familia de receptores acoplados a proteína G (*GPCR*). Contienen 7 subunidades transmembranales; ambos receptores se expresan principalmente en la superficie de neutrófilos. Su gen se encuentra en el locus 2 q35 y comparten el 77 % de homología en sus aminoácidos; su principal diferenciación es la selectividad de unión a sus ligandos, ya que el CXCR1 solo responde a la unión de la CXCL8 (a través del dominio N-terminal- $\beta$ ), mientras que el CXCR2 es activado por múltiples quimiocinas (46).

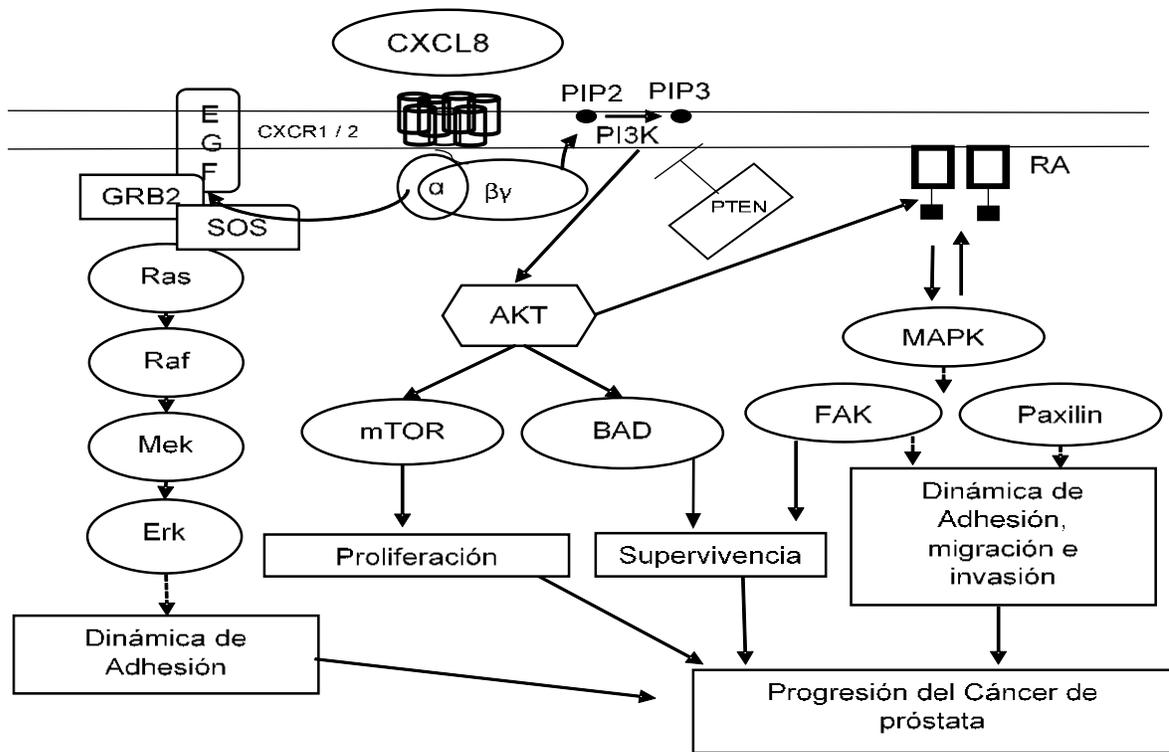


**Figura 1.** Estructura secundaria de CXCR2. Modificado de Petra de Kruijff et al., 2011. *ECL* (extracelular loop), *ICL* (intracelular loop).

### 1.8.1 CXCL8, CXCR 1 y CXCR2 en la carcinogénesis

CXCL8 es una quimiocina que actúa para modular la proliferación, invasión y migración de tumores de manera autocrina o paracrina. Varios estudios han sugerido que CXCL8 y sus receptores afines, CXCR1 y CXCR2, median la iniciación y el desarrollo de diversos cánceres, incluido el cáncer de mama, próstata, pulmón, colorrectal y melanoma (39).

CXCL8 activa vías de señalización que regulan las moléculas de adhesión celular a nivel de la interacción célula -célula (disminución de la expresión de E-cadherina), también activa la vía de la Cinasa 3 del Fosfatidilinositol (PI3K), la Proteincinasa Activadora de la Mitosis (MAPK), la fosfolipasa C (PLC) y los miembros de la familia Rho GTPasa (47) (Figura 2), jugando un papel importante en la regulación del microambiente tumoral (46).



**Figura 2.** Rutas de señalización de CXCL8. Diagrama esquemático que ilustra parte de las vías de señalización que se activan después de la estimulación de los receptores CXCR1 y / o CXCR2 con CXCL8. Se ha demostrado que estas vías de señalización promueven la traducción de proteínas y regulan la actividad de una variedad de factores de transcripción. Las líneas continuas regulan positivamente una variedad de factores de transcripción y las discontinuas indican la regulación negativa de factores de transcripción. La quimiocina CXCL8 al unirse a sus receptores acoplados a proteína G, CXCR 1 y CXCR2, provoca la disociación de las subunidades de las proteínas G heterotriméricas causando la activación de diferentes efectores primarios como fosfatidil-inositol-3-quinasa (PI3K), AKT y MAPK, provocando una regulación al alza o a la baja de diversos efectores corrientes abajo, regulando la dinámica de adhesión, proliferación, supervivencia, migración e invasión, lo cual se traduciría clínicamente en la progresión del cáncer de próstata. RA: receptor de andrógenos. Modificado de David J.J. Waugh and Catherine Wilson 2008.

### 1.8.2 CXCL8 / CXCR1/ CXCR2 en el MicroAmbiente Tumoral

El Microambiente Tumoral (MaT) se puede definir como un ecosistema complejo, donde se han alterado las relaciones intercelulares, el desarrollo y la función tisular donde conviven células normales, moléculas y vasos sanguíneos que rodean y alimentan un tumor (48).

Los macrófagos asociados a tumor representan la población más abundante de células infiltrantes, estos pueden adquirir programas funcionales en respuesta a señales del MaT, sufren un proceso de polarización participando tanto en el control antitumoral (fenotipo M1) como en la progresión maligna (fenotipo M2) (49), estos últimos promueven la vascularización, invasión, crecimiento, supervivencia de las células cancerosas y la inmunosupresión (50).

Los macrófagos M2, que se infiltran en el MaT (51–54) liberan CXCL8, factor de crecimiento transformante beta ( $TGF-\beta$ ), metalopeptidasa de matriz 2 ( $MMP-2$ ) y metalopeptidasa de matriz 9 ( $MMP-9$ ) para promover la angiogénesis, la tumorigénesis y la metástasis (55,56).

El estroma tumoral se transforma progresivamente según avanza el fenotipo tumoral. Se ha propuesto una clasificación, según la intensidad de su alteración e implicaciones clínicas y terapéuticas.

1. Alteración leve del estroma tumoral, grado I. Es posible observar escasas células madre tumorales y una respuesta inflamatoria de carácter leve. No se identifican macrófagos M2 y existe una cantidad leve a moderada de linfocitos T y NK.
2. Alteración moderada del estroma tumoral, grado II. Existe una respuesta inflamatoria variable, caracterizada por infiltración de macrófagos M1 y M2, linfocitos T, *Natural Killer (NK)* y células dendríticas.
3. Alteración severa del estroma tumoral, grado III. Se observa una severa respuesta inflamatoria caracterizada por la infiltración de una mayor proporción de macrófagos M2 (48).

Los neutrófilos asociados a tumores (*TAN*) constituyen una parte del componente inmunitario en el MaT, los cuales se han asociado con un peor resultado clínico en la mayoría de los estudios de cánceres humanos (45). CXCL8 ha demostrado atraer neutrófilos al MaT en modelos preclínicos del cáncer impulsado por Ras (57,58). La plasticidad del fenotipo TAN sugiere que se pueden polarizar en fenotipos anti-tumor N1 o pro-tumor N2 (59). La CXCL8 derivada de un tumor puede suprimir la inmunidad antitumoral mediante el reclutamiento de neutrófilos N2 (45).

Teniendo estos antecedentes en cuenta, CXCL8 y sus receptores se han estudiado en numerosos tipos de cáncer, incluidos tumores sólidos (cerebro, mama, cérvix, colon, gástrico, pulmón, melanoma, mesotelioma, ovario, próstata, renal y tiroides). Además, existe una relación directa entre los niveles séricos altos de

CXCL8 y la progresión de la enfermedad en el cáncer de mama, colon, ovario y próstata, así como en melanoma (60).

Los estudios funcionales revelan que CXCL8 derivada de un tumor puede funcionar de manera paracrina para alterar la composición de las células inmunes dentro del MaT, y de manera autocrina para facilitar la señalización oncogénica, angiogénesis y cualidades pro-metastásicas (61). Además puede llevar al MaT a un estado inmunosupresor al aumentar la infiltración de neutrófilos tipo N2 y células supresoras derivadas de mieloides (*MDSC*) (62,63). Teniendo en cuenta la participación de estas moléculas en el CaP se están llevando a cabo ensayos clínicos con anticuerpos monoclonales contra CXCL8 y CXCR2, en el anexo 4 se hace un listado de estos estudios (tabla 5).

### **1.8.3 CXCL8 y la Transición Epitelial-Mesenquimal**

La Transición Epitelial-Mesenquimal (*EMT*) es el proceso por el cual las células epiteliales pierden sus características epiteliales singulares (polaridad apical-basolateral, adherencias intercelulares extensas e inhibición del crecimiento por contacto) en favor de adquirir características mesenquimales (asimetría del borde, contactos intercelulares sueltos y motilidad). Las células que han sufrido la adquisición de características mesenquimales no solo aumentan la motilidad, sino que también pueden estar dotadas de una resistencia a la citotoxicidad (45).

La coexpresión de CCL20 y CXCL8 participan en la *EMT*, sin embargo no la explican del todo ya que una vez que una célula tumoral epitelial ha pasado por esta transición, a menudo comenzará a producir sus mismas citoquinas como CXCL8, CCL20 y otras y / o factores de crecimiento que promueven la *EMT* (64,65).

Se inician varios procesos moleculares distintos para iniciar un *EMT* y permitir que se complete. Estos incluyen: activación de factores de transcripción, expresión de proteínas de la superficie celular y del citoesqueleto, producción de enzimas entre otros.

En 2007 en Polonia se discutió (66) por primera vez una propuesta para clasificar la *EMT* en tres subtipos biológicos diferentes según el contexto biológico en el que ocurren:

- La *EMT* tipo 1 está asociada con la implantación y la gastrulación embrionaria y da lugar al mesodermo, endodermo y células de la cresta neural.
- La *EMT* tipo 2 se expresa durante períodos prolongados de tiempo y está relacionada con la inflamación crónica.
- La *EMT* tipo 3 se produce en células neoplásicas que han sufrido cambios genéticos y epigenéticos, que favorecen el crecimiento clonal, invasión y metástasis (67).

#### 1.8.4 CXCL8 y el cáncer de próstata (regulación del receptor de andrógenos)

La función de CXCL8 en el CaP es de interés y relevancia por varias razones. Se encontró que CXCL8 es una de las moléculas que regulan al alza la actividad del receptor de andrógenos, un fenómeno importante para la comprensión de los eventos celulares durante la progresión del CaP. La señalización de CXCL8 aumenta la expresión del RA aumentando la expresión de genes regulados por este receptor, con la posterior regulación de proteínas con función de factores de crecimiento y atenúa la efectividad de los antiandrógenos, mediando el CaP resistente a la castración (43).

CXCL8 también se expresa en las células cancerosas de próstata en las que contribuye claramente al aumento de la supervivencia, angiogénesis, comportamiento metastásico y la progresión hacia la resistencia a la quimioterapia (67,68). En la tabla 6 se resumen los diferentes estudios de CXCL8 y su participación en la carcinogénesis de diferentes tipos de cáncer.

<b>Tabla 6. CXCL8 en modelos clínicos y preclínicos de diferentes tipos de cáncer</b>		
<b>Tipo de cáncer</b>	<b>Muestras y modelos celulares</b>	<b>Hallazgos principales</b>
Cáncer de mama no metastásico (69)	48 muestras de tumores mamarios.	-Correlación inversa entre la expresión de CXCL8 y los niveles de expresión del RE. -Una mayor expresión de CXCL8 está correlacionada con una supervivencia libre de recaída bioquímica más corta y mayor grado de malignidad.
Cáncer Colorrectal en estadios II y III (70)	254 bloques <i>FFPE</i> de CCR con etapa II o III.	-El aumento de la expresión de CXCL8 en el infiltrado de células inflamatorias del tejido tumoral se asocia con un aumento de la supervivencia libre de la enfermedad en estadios II y III.
Adenocarcinoma de próstata (67)	40 muestras de CaP dependiente de andrógenos localmente invasivos o limitados, 40 muestras de próstata normal y 10 muestras de CaP independiente de andrógenos. Línea celular PC3, independiente de andrógenos.	-La expresión de CXCL-8 débil a moderada se localizó estrictamente en la membrana apical del epitelio prostático normal. -La expresión de CXCL-8, CXCR1, CXCR2 era no apical en células de cáncer con patrón de Gleason 3 y 4. -La expresión circunferencial estaba presente en Gleason 5 y CaP andrógeno independiente. -La expresión citoplásmica de CXCL-8 en patrón Gleason 3 y 4 se correlacionó con la expresión de Ki-67, CDK1. -En la línea celular PC3, CXCL8 aumentó la tasa de proliferación celular a través de CXCR1 y CXCR2.
Adenocarcinoma de Próstata (71)	31 muestras de tejido de Cáncer prostático <i>FFPE</i> .	-El aumento de la expresión de ARNm de CXCL8 se asoció con la puntuación de Gleason como con el estadio patológico de los tumores.

Adenocarcinoma de próstata (72)	Línea celular humana de adenocarcinoma de próstata, DU145, con PTEN <sup>-/-</sup> o PTEN <sup>+/+</sup> y de monocitos THP-1. 28 bloques <i>FFPE</i> de cáncer prostático.	-La pérdida de PTEN se correlaciona con aumento de la expresión de CXCL8 induciendo quimiotaxis de THP1 promoviendo radiorresistencia. -Reducción de la supervivencia global y el tiempo para generar resistencia a la castración.
---------------------------------	--	---

*FFPE*: fijado en formol y embebido en parafina; RE: receptor de estrógenos; *HCC*: carcinoma hepatocelular; ADN: ácido desoxirribonucleótido; ARN: ácido ribonucleótido; ARNm: ácido ribonucleótido mensajero; CCR: cáncer colorrectal; CaMa: cáncer de mama; Ca: cáncer; Px: pacientes.

Es por estos antecedentes que se busca investigar los caminos moleculares que conducen al desarrollo y progresión de la enfermedad, donde CXCL8 y sus receptores CXCR1 y CXCR2 contribuyen a promover la resistencia a la muerte celular, angiogénesis, capacidad de invasión y migración y, producción de factores inflamatorios y en base a ello proponer nuevas hipótesis de diagnóstico, cribado y/o tratamiento. Además, un nuevo marcador o conjunto de marcadores moleculares podrían contribuir a una mayor sensibilidad y especificidad en la detección de lesiones malignas.

## **2. Planteamiento del Problema**

¿Cuál es la asociación de la expresión de CXCL8 y sus receptores CXCR1 y CXCR2 en tejido prostático, con el diagnóstico histopatológico de cáncer de próstata en pacientes con elevación del antígeno prostático?

## **3. Justificación**

El CaP en México constituye la neoplasia más frecuente y la primera causa de muerte por cáncer en el varón. La importancia del CaP para la salud y los costos financieros para la sociedad requieren estrategias mejoradas de detección y tratamiento y un uso más racional de las opciones actuales.

El APE es el marcador más utilizado para sospecha de CaP, sin embargo, es poco sensible y específico y puede llevar a tratamiento de enfermedades indolentes, además de que su uso para detección temprana aumenta el número de lesiones atípicas diagnosticadas, lo que hace difícil distinguir una entidad benigna de una maligna. Estas circunstancias evidencian la necesidad de encontrar nuevos marcadores moleculares para hacer frente a la heterogeneidad de la próstata cancerosa, mediante abordajes inmunológicos como el que presenta la quimiocina CXCL8 y sus receptores CXCR1 y CXCR2 y la relación de estos con el diagnóstico del CaP; particularmente en pacientes con sospecha de CaP por APE elevado.

#### 4. Hipótesis

La expresión de CXCL8 y CXCR1 / 2 se asocian con el diagnóstico histopatológico de CaP en pacientes con elevación del APE.

#### 5. Objetivo general

Evaluar la asociación de CXCL8 y sus receptores CXCR1 y CXCR2 con el diagnóstico histopatológico de CaP en pacientes con elevación del APE.

##### 5.1 Objetivos específicos

En pacientes con niveles de APE elevado:

1. Identificar y clasificar los tejidos de pacientes con hiperplasia prostática y cáncer de próstata.
2. Evaluar CXCL8 y sus receptores CXCR1 y CXCR2 en tejido de ambos grupos de pacientes.
3. Analizar el grado histológico (grado Gleason) y su relación con CXCL8 y sus receptores CXCR1 y CXCR2 en el tejido de pacientes con CaP.
4. Comparar la expresión CXCL8 y sus receptores CXCR1 y CXCR2 con el diagnóstico histopatológico de CaP.

#### 6. Material y métodos

##### 6.1 Diseño del estudio

Estudio transversal, comparativo.

##### Sede del estudio

1. Universidad de Guanajuato, Campus León, División de Ciencias de la Salud, Departamento de Ciencias Médicas.
2. Hospital General Regional León, Departamento de Anatomopatología.

##### 6.2 Muestreo

###### 6.2.1 Universo de trabajo

Tejido de próstata con diagnóstico histopatológico de cáncer o hiperplasia prostática con APE elevado.

###### 6.2.2 Tamaño de la muestra

El cálculo de la muestra se realizó por medio de la fórmula para comparar dos proporciones de muestras independientes. Tomando como referencia el estudio de X. Luo et al. (73).

$$n = \frac{(p_1q_1 + p_2q_2)(K)}{(p_1 - p_2)^2}$$
$$n = \frac{((0.677_1 * 0.50_1) + (0.333_2 * 0.10_2))(8.6)}{(0.677_1 - 0.20_2)^2}$$
$$n = \frac{(0.3385 + 0.033)(8.6)}{0.118336}$$

$$n = 27$$

Donde:

P<sub>1</sub>: proporción de mayor expresión grupo CaP.

Q<sub>1</sub>: frecuencia de menor expresión CaP.

P<sub>2</sub>: proporción de mayor expresión en grupo control.

Q<sub>2</sub>: frecuencia de menor expresión en grupo control.

K: confianza de 95 %:  $\alpha = 5\%$  (0.05),  $Z_{\alpha} = 1.645$ ; poder  $(1 - \beta)$ , si  $\beta = 20\%$  ( $1 - .20 = 80\%$ ): 8.6.

El tamaño de muestra mínimo requerido para cada grupo es de 27 personas por grupo, considerando un 15 % de posibles pérdidas (ej. Agotar el tejido presente en el bloque de parafina). Se utilizó una  $n = 30$  para cada grupo.

### **6.2.3 Selección de la muestra**

1. Se seleccionaron por búsqueda intencionada 60 bloques con tejido prostático de pacientes que cuenten con valores de APE elevado con expediente clínico, clasificados en dos grupos de 30 cada uno:
  - a. Grupo 1: tejido prostático con diagnóstico anatomopatológico de CaP.
  - b. Grupo 2: tejido prostático con diagnóstico anatomopatológico de HPB.

## **6.3 Criterios de selección de las unidades de muestreo**

### **6.3.1 Criterios de inclusión**

Tejido de pacientes que cuenten con:

1. Diagnóstico confirmado de CaP (sistema de estadificación de la Unión Internacional para el Control del Cáncer), o hiperplasia prostática con elevación del APE excluyendo los casos con antecedentes familiares de CaP;
2. informe anatomopatológico;
3. edad de 40 a 85 años;
4. tejido de pacientes en cuyo expediente no haya reporte de enfermedades autoinmunes, prostatitis o infección aguda.

#### **6.4 Consideraciones éticas**

La investigación se sometió a revisión y autorización por el Comité de Ética e Investigación del Hospital General Regional León, cuenta con autorización y número de registro SSGTO00305 (anexo 5). Cuenta con el dictamen de aprobación del Comité Institucional de Bioética en la Investigación de la Universidad de Guanajuato (CIBIUG-P06-2018, anexo 6), debido a que forma parte de un estudio principal denominado "Asociación de CXCL8 y sus receptores CXCR1 y CXCR2 con el diagnóstico de Cáncer de próstata según los resultados de la biopsia transrectal en pacientes con elevación del antígeno prostático específico", perteneciente a la línea de investigación en cáncer del Departamento en Ciencias Médicas. Así mismo esta investigación se apega a los principios de la Declaración de Helsinki versión 2013, con la ley General de Salud y su Reglamento en materia de Investigación para la salud y se llevó a cabo respetando la Norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-SSA1-2002 que habla acerca de Protección ambiental - Salud ambiental - Residuos peligrosos biológico - infecciosos - Clasificación y especificaciones de manejo.

## 6.5 Definición de las variables y escala de medición

- **Variables dependientes:** CaP, HPB.
- **Variable independiente:** expresión de CXCL8, CXCR1 y CXCR2.
- **Variables intervinientes (covariables):** edad, peso, talla, IMC, variables metabólicas y bioquímicas.

### 6.5.1 Tabla de variables

Tabla 7. Tabla de variables					
Variable dependiente					
Nombre	Definición operacional	Tipo	Escala	Medición	Instrumento
<b>Proliferación celular prostática anormal</b>	Proliferación benigna o maligna de las células prostáticas	Cualitativa	Dicotómica	0: HPB 1: CaP	Expediente clínico
Variable independiente					
<b>CXCL8</b>	Puntaje de inmunoreactividad	Cuantitativa	Ordinal	0: 0-1: negativo 1: 2-3: leve 2: 4-8: moderado 3: 9-12: fuerte	Porcentaje de células positivas X intensidad de la reacción
<b>CXCR1</b>	Puntaje de inmunoreactividad	Cuantitativa	Ordinal	0: 0-1: negativo 1: 2-3: leve 2: 4-8: moderado 3: 9-12: fuerte	Porcentaje de células positivas X intensidad de la reacción
<b>CXCR2</b>	Puntaje de inmunoreactividad	Cuantitativa	Ordinal	0: 0-1: negativo 1: 2-3: leve 2: 4-8: moderado 3: 9-12: fuerte	Porcentaje de células positivas X intensidad de la reacción
Variables intervinientes (Covariables)					
<b>Edad</b>	Edad en años	Cuantitativa	Discreta	Años	Expediente clínico
<b>Peso</b>	Peso en Kg	Cuantitativa	Continua	Kg	Expediente clínico
<b>Talla</b>	Talla en M	Cuantitativa	Continua	Metros	Expediente clínico
<b>IMC</b>	Peso÷ (talla) <sup>2</sup>	Cuantitativa	Continua	kg/m <sup>2</sup>	Formula kg/m <sup>2</sup>
<b>Creatinina</b>	Nivel sérico de creatinina	Cuantitativa	Continua	mg/dL	Expediente clínico
<b>Clasificación T</b>	"T" más una letra o número	Cualitativa	Categórica	0: cT1b 1: cT2 o pT2 2: cT3 o pT3 3: cT4 o pT4 4: Tx	Expediente clínico
<b>Clasificación N</b>	"N" más un número	Cualitativa	Categórica	0: N0 1: N1 2: Nx	Expediente clínico
<b>Clasificación M</b>	"M" más una letra o número	Cualitativa	Categórica	0: M0 1: M1 2: Nx	Expediente clínico

<b>APE</b>	Nivel sérico de APE	Cuantitativa	Continua	ng/mL 0: ≤10 1: 11-19 2: ≥20	Expediente clínico
<b>Estratificación por etapas de enfermedad clínicamente localizada</b>	Grupos de riesgo sobre la base de la clasificación T, valor de APE y grado Gleason	Cuantitativa	Nominal	0: T1 o T2 y G1 y APE <10 ng/mL 1: T2, GG 2 o 3, APE 10.1-19.9 ng/mL 2: T3, GG4 o 5, APE>20 ng/mL	Expediente clínico
<b>Clasificación según su localización</b>	Clasificación TNM	Nominal	Categórica	0: carcinoma de próstata localizado 1: carcinoma de próstata localmente avanzado 2: carcinoma de próstata avanzado	Expediente clínico
<b>Estadio abreviado</b>	Categorías T, N y M, junto con el grupo de Grado y el nivel de APE, para la agrupación por etapas	Nominal	Categórica	0: estadio I 1: estadio II 2: estadio III 3: estadio IV	Expediente clínico
<b>Grado Gleason</b>	Patrón de diferenciación del tejido prostático entre más alto menos diferenciación	Nominal	Categórica	0: cáncer de grado bajo (grupo de grado 1) 1: cáncer de grado medio (grupo de grado 2 y 3) 2: cáncer de grado alto (grupo de grado 4 y 5)	Expediente clínico
<b>Infiltración perineural</b>	Presencia o ausencia de infiltración perineural	Nominal	Categórica	0: ausente 1: presente	Reporte de patología
<b>Infiltración linfovascular</b>	Presencia o ausencia de infiltración linfática o vascular	Nominal	Categórica	0: ausente 1: presente	Reporte de patología

## 6.6 Desarrollo del estudio

**Selección de muestra de tejido prostático:** se seleccionaron 60 bloques de parafina por búsqueda intencionada:

- 30 bloques de parafina con tejido prostático y diagnóstico de HPB.
- 30 bloques de parafina con tejido prostático y diagnóstico de CaP.

**Recopilación de datos:** se realizó la recopilación de datos en expediente clínico físico del HGRL, se ordenaron por fecha en orden decreciente. Se tomó información del laboratorio emparejado con la fecha de consulta por parte del urólogo u oncólogo médico y se tomó información de los siguientes apartados.:

- Historias clínicas (edad al diagnóstico, antecedentes personales patológicos, signos vitales y parámetros antropométricos).
- Notas de ingreso (APE antes de la biopsia, verificado por laboratorio emparejado), referencia / traslado (pérdida de seguimiento).
- Resultados del informe anatomopatológico (invasión perineural, invasión linfovascular, grado Gleason).
- Resultados de estudios auxiliares de diagnóstico (USG), extensión (gamma grama óseo) y tratamiento (seguimiento del APE), laboratorios (formula blanca y formula roja de la biometría hemática, creatinina, glucosa).

### **Determinación de la expresión de CXCL8 y CXCR1-2 por Inmunohistoquímica.**

- **Corte y Montaje:** se realizaron cortes de los tejidos fijados en formol y embebidos en parafina (FFPE) (3 cortes por paciente, uno para cada molécula estudiada) de 3  $\mu\text{m}$  de grosor con micrótomo modelo RM2245 (*Leica Byosystems*®, Wetzlar, Alemania), se extendieron los cortes en un baño de flotación a una temperatura de 53 °C y se montó el corte y el control positivo (ganglio linfático cervical) para cada molécula en laminillas electrocargadas de *Globe Scientific Inc* (NJ, EE. UU.).
- **Desparafinación y rehidratación de los cortes:** se fundió la parafina de los cortes histológicos en horno de calor a temperatura de 60–70 °C. Se desparafinaron los cortes histológicos con xilol 2X durante 3 min y soluciones de etanol seriados descendentes y por último en agua destilada.
- **Recuperación de antígenos:** colocamos las laminillas en un frasco Coplin de polipropileno añadiendo 20 mL de tampón Tris-EDTA (etilendiaminotetraacético) pH 9.0 bufferizado de la marca Bio SB® (*Santa Barbara*, EE. UU.) a 10X. Colocamos el frasco en una olla de presión eléctrica (*Electrolux*®, Estocolmo, Suecia) hasta obtener una presión de 29-30 libras por 16 min a 120 °C para la exposición del epítipo. Después de este tiempo se esperó a que disminuyera la temperatura dentro del frasco y se lavaron las laminillas con agua destilada. Se montaron las laminillas en un sistema de capilaridad descendente (*Thermo Fisher Scientific*, MA, EE. UU.). Posteriormente agregamos 100  $\mu\text{L}$  de peróxido de hidrógeno al 3 % por 5 min para bloqueo de la peroxidasa endógena. Enjuagamos con solución

amortiguadora por 3 min para después agregar el *background blocker* (Bio SB ®, CA, EE. UU.) y ya no se enjuaga.

- **Lavados:** se realizaron con solución amortiguadora que se preparó a 1X PBS (solución salina amortiguadora con fosfatos) a Ph de 7.3 - 7.4. 1 L de agua destilada, 0.25 g de fosfato monobásico de sodio, 1.25 g de fosfato dibásico de sodio y 8 g de cloruro de sodio y 1 mL de tween 20.
- **Dilución de anticuerpos:** se realizó la dilución de éstos siguiendo las recomendaciones del proveedor a una relación 1:75 de diluyente de anticuerpo (Bio SB ®, CA, EE. UU.) y anticuerpo. Se incubó el tejido con el anticuerpo primario IgG policlonal de conejo contra CXCL8 (Novus Biologicals ®, Colorado, EE. UU.), CXCR1 (Novus Biologicals ®, Colorado, EE. UU.), CXCR2 (Novus Biologicals ®, Colorado, EE. UU.) por 90 min, después de este tiempo se realizaron 3 lavados por 3 min con PBS.
- **Sistema de detección o sistema de visualización:** este consistió en agregar un anticuerpo secundario biotinado anti-ratón / anti-conejo (Bio SB ®, CA, EE. UU.) por 10 min. Se enjuaga con PBS por 3 min y agregamos estreptavidina conjugada con peroxidasa de rábano picante (Bio SB ®, CA, EE. UU.) por 10 min seguido de otro lavado de PBS por 3 min.
- **Revelado:** se preparó con 1 mL de tampón sustrato más una gota de diaminobencidina (DAB) (Bio SB ®, CA, EE. UU.). Agregamos 100 µL de esta solución directamente en el tejido y se monitorea la reacción en microscopio de campo claro a 10X. Se realizó el contrateñido con hematoxilina de Harris por 30 seg, se realizó el enjuague con agua corriente 10 baños, se deshidrató con etanol absoluto 1 baño, se aclaró con xilol y se montó con resina sintética.
- **Evaluación inmunohistoquímica:** fue llevado a cabo por la Dra. J Rosalba García Ramírez, una anatomopatóloga experta que desconocía los detalles clínico-patológicos y el resultado clínico de la cohorte. Evaluó la expresión citoplásmica y en membrana plasmática de CXCL8, CXCR1 y CXCR2 en 5 campos de biopsia, utilizando un microscopio binocular biológico modelo CXCR31 (Olympus ®, Tokio, Japón), con lámpara de halógeno de 6 V y condensador tipo Abbe (N.A.1.25), utilizando un objetivo Plan CN 4x (N.A. 0.10) para observar e identificar las zonas con mayor pérdida de la arquitectura glandular, un objetivo Plan Achromat 10x (N.A. 0.25) y un objetivo FN22 40x (N.A 0.65), para tomar las imágenes representativas del tejido. Brevemente, la tinción epitelial tisular se detectó para CXCR1, CXCR2 y CXCL8 y se registró el grado de expresión. El producto de ambos valores se describió como puntuación de inmuno-reactividad (IRS) y se usó para el análisis final (puntos porcentuales de los conjuntos celulares positivos x puntos de intensidad de la tinción), como se explica gráficamente en la tabla 8 (74).
- **Software Imagej NIH, 2016 ®:** se introdujo una microfotografía de una reglilla para la calibración del software, se realizaron 20 mediciones a distintas alturas del punto de referencia y se tomó el valor medio de estas para la distancia en píxeles (0.31 píxeles /unidad). Se ajustó el tamaño de las

microfotografías de los especímenes representativos para introducir la barra de escala.

<b>Tabla 8. Puntaje de Inmuno-reactividad</b>					
<i>Porcentaje de células positivas (A)</i>		<i>Intensidad de la tinción (B)</i>		<i>Puntuación del IRS</i>	
0	No hay células positivas	0	sin reacción de color	0-1	Negativo
1	<10% de células positivas	1	Reacción leve	2-3	Leve
2	10-50% de células positivas	2	Reacción moderada	4-8	Moderado
3	51-80% de células positivas	3	Reacción intensa	9-12	Fuertemente positivo
4	≥80% de células positivas	<b>Puntuación final del IRS (A x B): 0-12</b>			

IRS: puntaje de inmuno-reactividad.

## 6.7 Análisis Estadístico

Se realizó la prueba de Shapiro-Wilk para comprobar que las variables sigan una distribución normal. Las variables que sigan una distribución normal se presentan como media y desviación estándar (DE), las variables no paramétricas se presentan como mediana y rangos intercuartílicos.

Las variables ordinales, de intervalo o razón se presentan en tablas de distribución de frecuencias

Se utilizó una prueba t de Student no pareada o prueba U de Mann Whitney según corresponda para evaluar las características clinicopatológicas entre grupos.

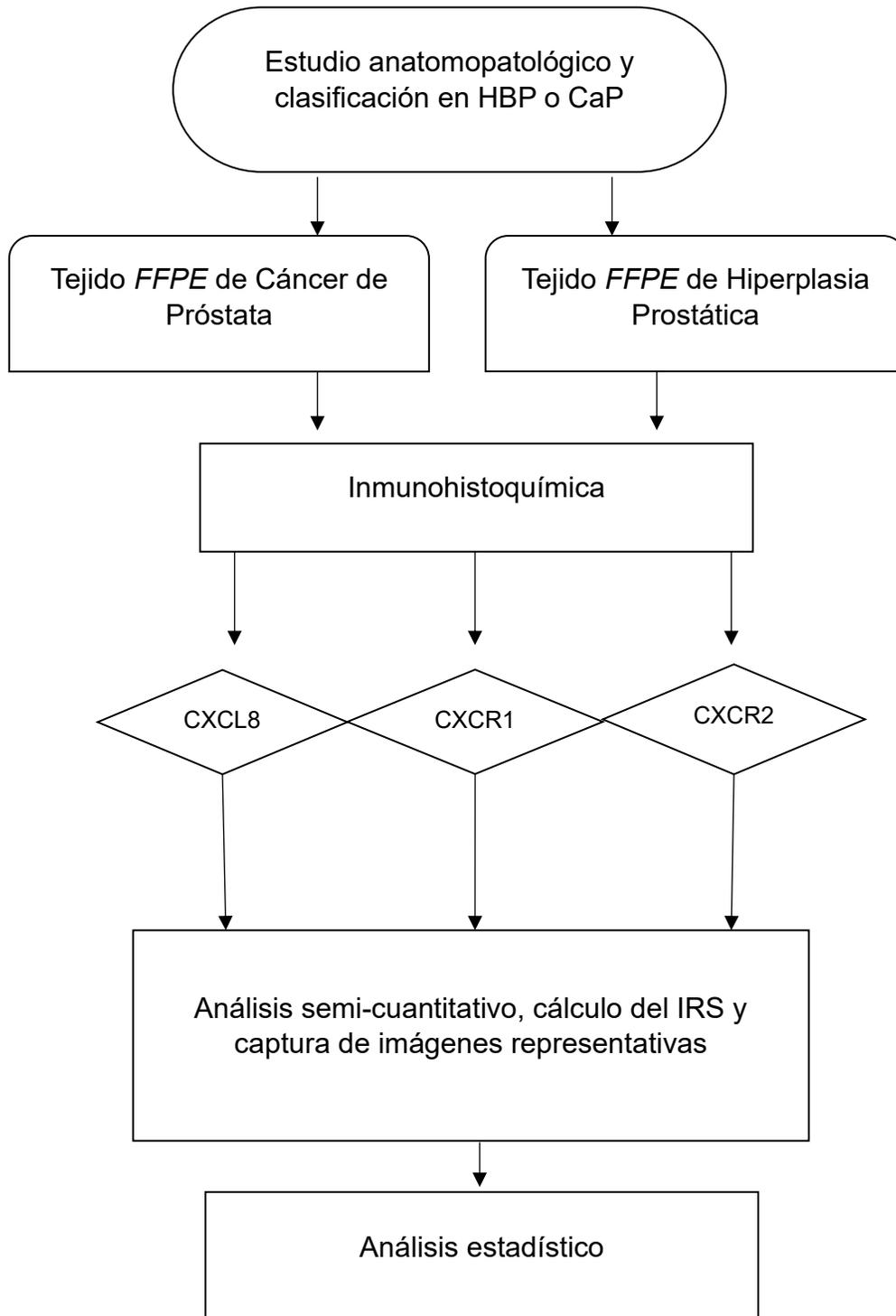
Al puntaje de Inmuno-reactividad de las diferentes moléculas estudiadas se aplicó un logaritmo en base 10 para transformarlos en variables continuas.

Se utilizó, regresión logística ajustada por covariables continuas (Edad, APE) para observar la asociación del logaritmo del puntaje de inmuno-reactividad de CXCL8 y CXCR1-2, con el grado Gleason y el diagnóstico de CaP.

Para determinar la dependencia del puntaje de inmuno-reactividad de CXCL8 y CXCR1-2 con el diagnóstico de CaP se utilizará,  $\chi^2$ .

El análisis estadístico se realizó con los paquetes SPSS v21.0, Excel 2016 y GraphPad Prism v5.0. Se utilizó un nivel de significancia de 0.05.

## 6.8 Diagrama general de metodología



## **6.9 Recursos Financieros**

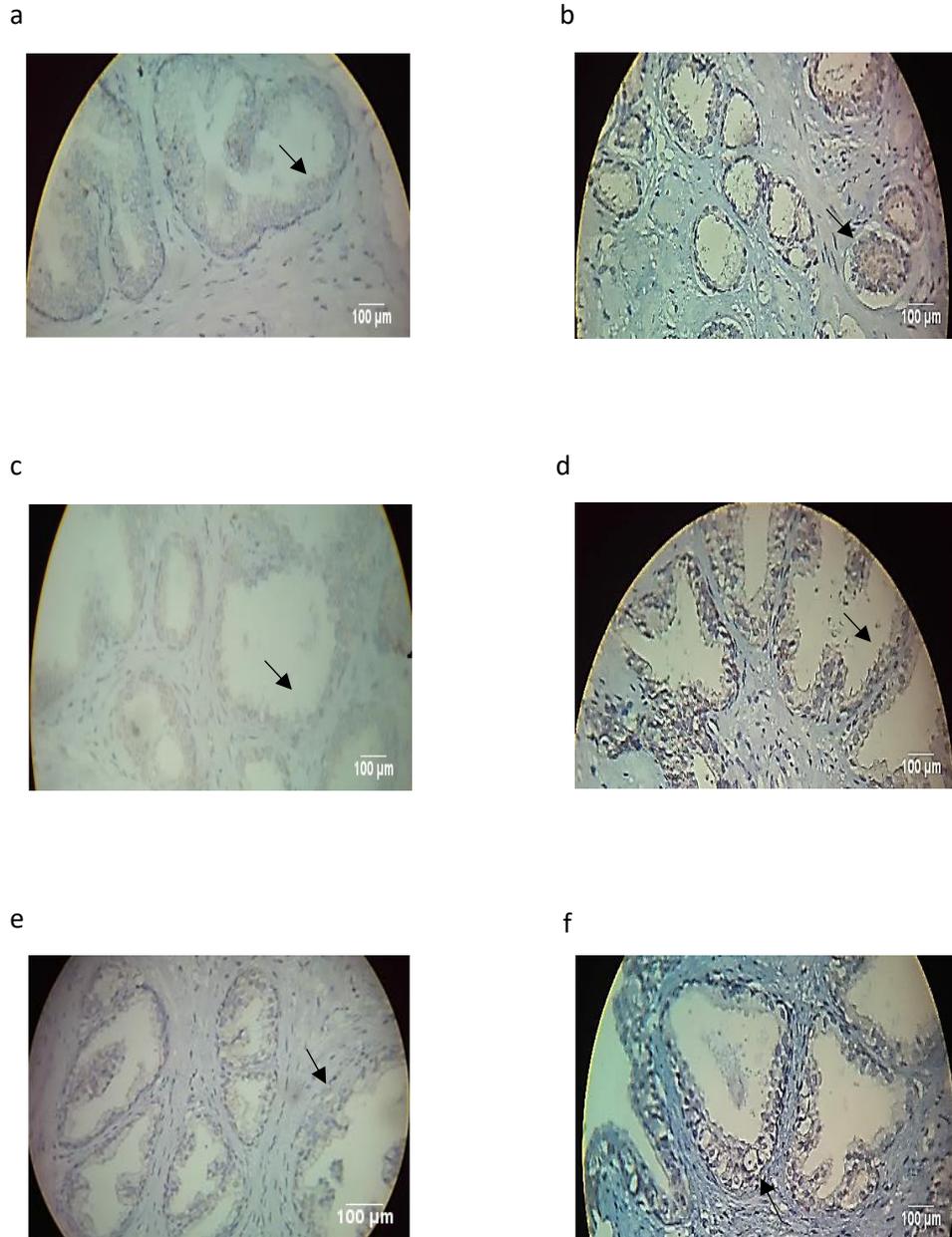
Este proyecto fue financiado por la Convocatoria Institucional de Investigación Científica de la Universidad de Guanajuato con el número de proyecto CIIC111-2018.

## 7. Resultados

**Características clínico-patológicas.** Las características clínicas de los casos y controles del estudio se muestran en la tabla 9. La distribución de las características de los casos fue similar en edad ( $p = 0.345$ ), IMC ( $p = 0.915$ ), glucosa ( $p = 0.478$ ); excepto que el nivel medio de leucocitos en sangre periférica fue más alto en los casos con HPB ( $9.6 \pm 3.8 \cdot 10^3$  C/mL vs CaP  $7.5 \pm 1.5 \cdot 10^3$  C/mL) ( $p = 0.007$ ). La mediana del antígeno prostático fue más alta en el grupo con CaP (34.3, RI 4.8-1684 vs HPB 5.8, RI 0.4-31.7 ng/mL) ( $p < 0.0001$ ), además se observó un mayor antecedente de tabaquismo en los casos de CaP (60.6% CaP vs 34% HPB) ( $p = 0.036$ ).

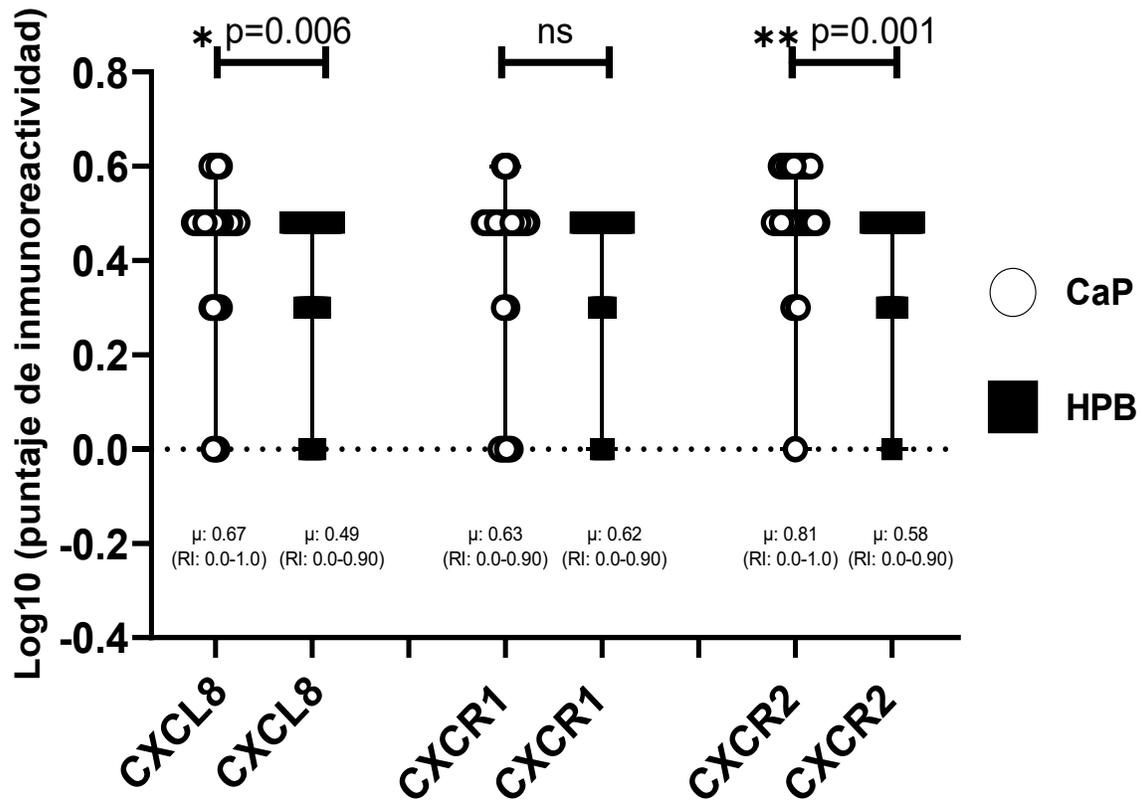
<b>Tabla 9. Características clínico-patológicas del grupo HPB y el grupo CaP</b>			
<b>Variable</b>	<b>HPB (n= 32)</b>	<b>CaP (n= 33)</b>	<b>Valor de P</b>
Edad (Años) Media $\pm$ DE	67.7 $\pm$ 7.8	69.8 $\pm$ 10	0.345
IMC (Kg/ m <sup>2</sup> ) Media $\pm$ DE	24.9 $\pm$ 5.2	25 $\pm$ 4.1	0.915
Glucosa (mg/dL) Mediana (RI)	101 (59-237)	95 (72-178)	0.478
Leucocitos (10 <sup>3</sup> C/mL) Media $\pm$ DE	9.6 $\pm$ 3.8	7.5 $\pm$ 1.5	<b>0.007</b>
APE (ng/mL) Mediana (RI)	5.8 (0.4-31.7)	34.3 (4.8-1684)	<b>&lt;0.0001</b>
Creatinina (mg/dL) Mediana (RI)	0.9 (0.6-2.9)	0.9 (0.4-4.6)	0.367
Invasión linfovascular			
No	NA	23 (70 %)	NA
Si		10 (30 %)	
Invasión perineural			
No	NA	25 (76 %)	NA
Si		8 (24 %)	
Tabaquismo			
SI (%)	11 (34%)	20 (60.6%)	<b>0.036</b>
No (%)	21 (66%)	13 (39.4%)	
Índice Tabáquico	NA	1 (0-50)	
Alcoholismo			
SI (%)	16 (50%)	21 (63.6%)	0.271
No (%)	16 (50%)	12 (36.4%)	

Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante prueba t de student no pareada, U de Mann-Whitney y Chi<sup>2</sup>, según corresponda, se considera un valor de  $p < 0.05$ , significativo. HPB, hiperplasia prostática benigna; CaP, Cáncer de Próstata; IMC, índice de masa corporal; DE, desviación estándar; RI, Rango Intercuartílico; APE, Antígeno Prostático Específico; NA, no aplica.



**Figura 3. Expresión de CXCL8, CXCR1 y CXCR2 en biopsia de próstata humana con HPB vs CaP.** Tinción para CXCL8, CXCR1 y CXCR2 en diferentes especímenes de HPB en sus diversas variantes histológicas (figuras a, c y e) y CaP grado Gleason 2, T2NxM0 (figuras b, d y f), la reactividad a los diferentes anticuerpos (CXCL8, CXCR1 y CXCR2) se señala con una flecha. La inmunoreactividad al anticuerpo CXCL8 se presenta en las figuras 3a y 3b (HPB vs CaP, respectivamente), se observa intensidad leve para HPB y moderada para CXCL8. En la figura 3c (HPB) y 3d (CaP) hay inmunoreactividad moderada al anticuerpo CXCR1. En la figura 3e (HPB) se observa intensidad leve y en la 3f (CaP) una intensidad fuerte para CXCR2.

En la figura 4, se representa el puntaje de inmuno-reactividad de CXCL8, CXCR1 y CXCR2 en los grupos de CaP e HPB. El tejido maligno mostró niveles de expresión mayores de CXCL8 ( $p = 0.006$ ) y CXCR2 ( $p = 0.001$ ) en comparación con el tejido con HPB; por su parte, CXCR1 no mostró diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de CaP y el grupo HPB ( $p = 0.307$ ).



### Quimiocina y receptores CXC

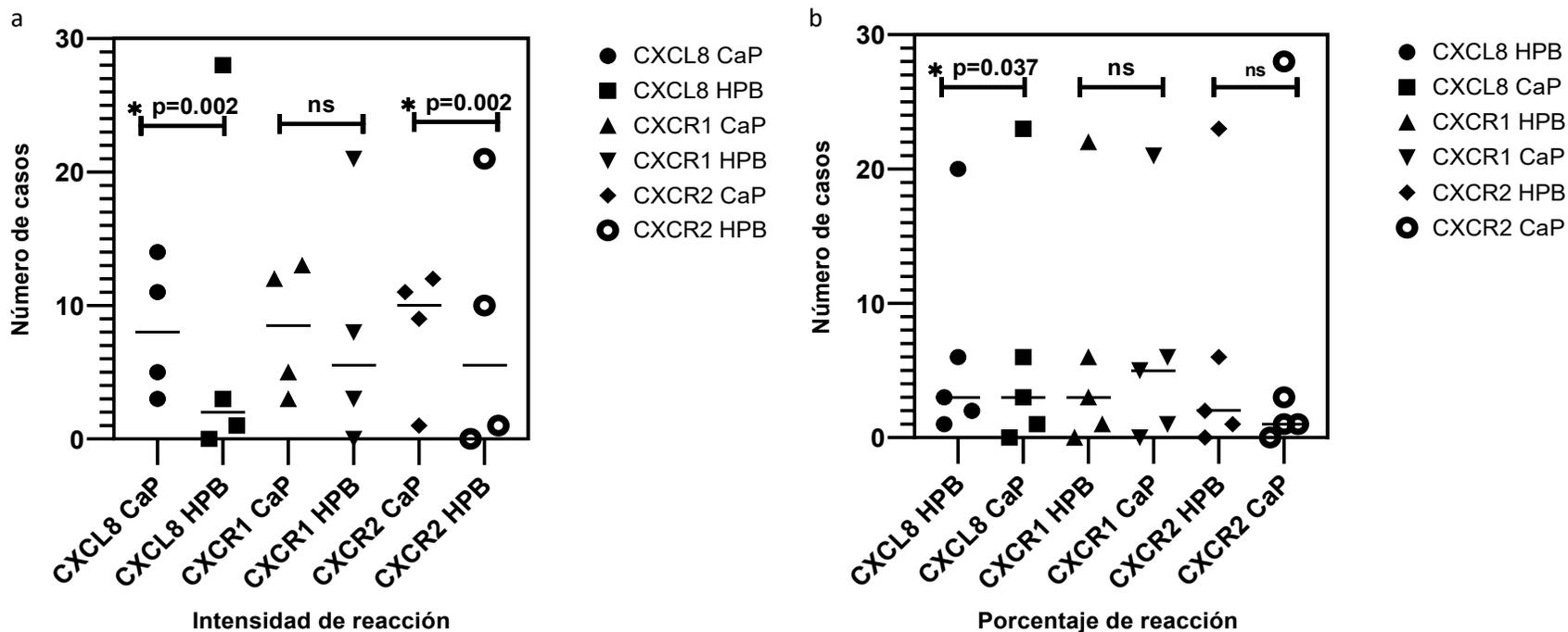
**Figura 4. Comparación del puntaje de Inmuno-Reactividad (IRS) de CXCL8, CXCR1 y CXCR2 entre pacientes con HPB y CaP.** Se presenta el logaritmo en base 10 del puntaje de inmuno-reactividad, calculado para CXCL8 ( $p = 0.006$ ), CXCR1 ( $p = 0.307$ ) y CXCR2 ( $p = 0.001$ ), la comparación se hizo mediante Kruskal-Wallis entre HPB y CaP, se consideró un valor de  $p < 0.05$  significativo. CXCL8, quimiocina CXC 8; CXCR1, CXCR2, receptor CXC 1 y 2 respectivamente; ns: no significativo;  $\mu$ : media; RI: rango intercuartílico; HPB: hiperplasia prostática benigna; CaP: cáncer de próstata.

En la tabla 10 se describe la intensidad y el porcentaje de reacción utilizados para el cálculo del IRS, para una mejor comprensión de los resultados previos en la figura 4. En el grupo de CaP con respecto al grupo de HPB se presentó una intensidad mayor de CXCL8 y CXCR2 ( $p = 0.002$ ,  $p = 0.002$ , respectivamente). Además, hubo mayor número de células que expresaron CXCL8 en el grupo CaP vs HPB ( $p = 0.037$ ), CXCR1 no fue estadísticamente significativo entre grupos de comparación (HPB vs CaP), para intensidad de reacción ( $p = 0.104$ ) y porcentaje de reacción ( $p = 0.643$ ).

Tabla 10. Intensidad y porcentaje de reacción de CXCL8, CXCR1 y CXCR2 en HPB vs CaP									
Variable	CXCL8			CXCR1			CXCR2		
	HPB (N=32)	CaP (N=33)	Valor de p	HPB (N=32)	CaP (N=33)	Valor de p	HPB (N=32)	CaP (N=33)	Valor de p
<b>Intensidad de reacción</b>									
Sin reacción	1 (3 %)	3 (9 %)	<b>0.002</b>	3 (9.37 %)	5 (15 %)	0.104	1 (3 %)	1 (3 %)	<b>0.002</b>
Leve	28 (88 %)	14 (43%)		21 (65.62 %)	13 (40 %)		21 (66 %)	11 (33 %)	
Moderada	3 (9 %)	11 (33 %)		8 (25 %)	12 (36 %)		10 (31 %)	9 (28 %)	
Fuerte	0 (0 %)	5 (15 %)		0 (0 %)	3 (9 %)		0 (0 %)	12 (36 %)	
<b>Porcentaje de reacción</b>									
No hay células	1 (3 %)	3 (9 %)	<b>0.037</b>	3(9 %)	5 (15 %)	0.643	1 (3 %)	1 (3 %)	0.613
<10 % de células	3 (9 %)	1 (3 %)		0 (0 %)	1 (3 %)		0 (0 %)	0 (0 %)	
10-50 % de células	6 (19%)	0 (0 %)		1 (3 %)	0 (0 %)		2 (6 %)	1 (3 %)	
51-80 % de células	2 (6 %)	6 (18 %)		6 (19 %)	6 (18 %)		6 (19 %)	3 (9 %)	
≥80 % de células	20 (63 %)	23 (70 %)		22 (69 %)	21 (64 %)		23 (72 %)	28 (85 %)	

Los datos se muestran como frecuencias y porcentajes. Las diferencias se evaluaron mediante  $\chi^2$ , se consideró un valor de  $p < 0.05$  como significativo. CXCL8, quimiocina CXC 8; CXCR1, CXCR2, receptor CXC 1 y 2 respectivamente; HPB: hiperplasia prostática benigna; CaP: cáncer de próstata.

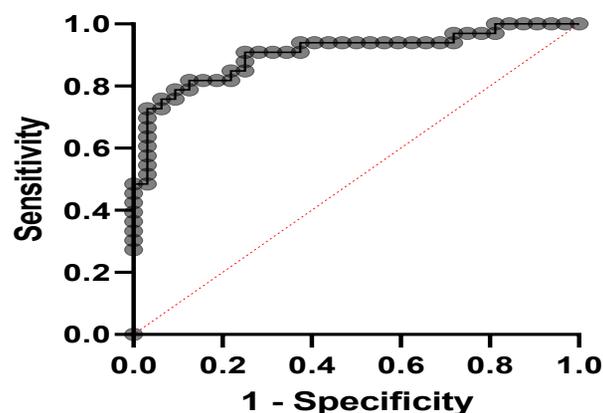
En la figura 5a y 5b se describe la intensidad y el porcentaje de reacción utilizados para el cálculo del IRS respectivamente, para una mejor comprensión de la tabla 10. En el grupo de CaP con respecto al grupo de HPB se presentó una intensidad mayor de CXCL8 y CXCR2 ( $p = 0.002$ ,  $p = 0.002$ , respectivamente), CXCR1 no fue significativamente diferente entre grupos ( $p = 0.104$ ). Además, hubo mayor número de células que expresaron CXCL8 en el grupo CaP vs HPB ( $p = 0.037$ ), CXCR1 y CXCR2 no fueron estadísticamente significativos entre grupos de comparación (HPB vs CaP), para porcentaje de reacción ( $p = 0.643$ ,  $p = 0.613$  respectivamente).



**Figura 5 a y b. Comparación del número de casos e Intensidad de reacción y porcentaje de reacción entre pacientes con HPB y CaP;** a. El número de casos de las diferentes categorías de intensidad de CXCL8 ( $p = 0.002$ ) y CXCR2 ( $p = 0.002$ ), pero no para CXCR1 ( $p = 0.104$ ) fue más alta en el grupo CaP vs HPB. b. El número de casos medio de las diferentes categorías de porcentaje de reacción de CXCL8 ( $p = 0.037$ ) fue más alto, pero no para, CXCR1 ( $p = 0.643$ ) y CXCR2 ( $p = 0.613$ ) en el grupo CaP vs HPB. La comparación se hizo mediante  $\chi^2$ . Se consideró un valor de  $p < 0.05$  significativo. CXCL8, quimiocina CXC 8; CXCR1, CXCR2, receptor CXC 1 y 2 respectivamente; ns: no significativo; HPB: hiperplasia prostática benigna; CaP: cáncer de próstata.

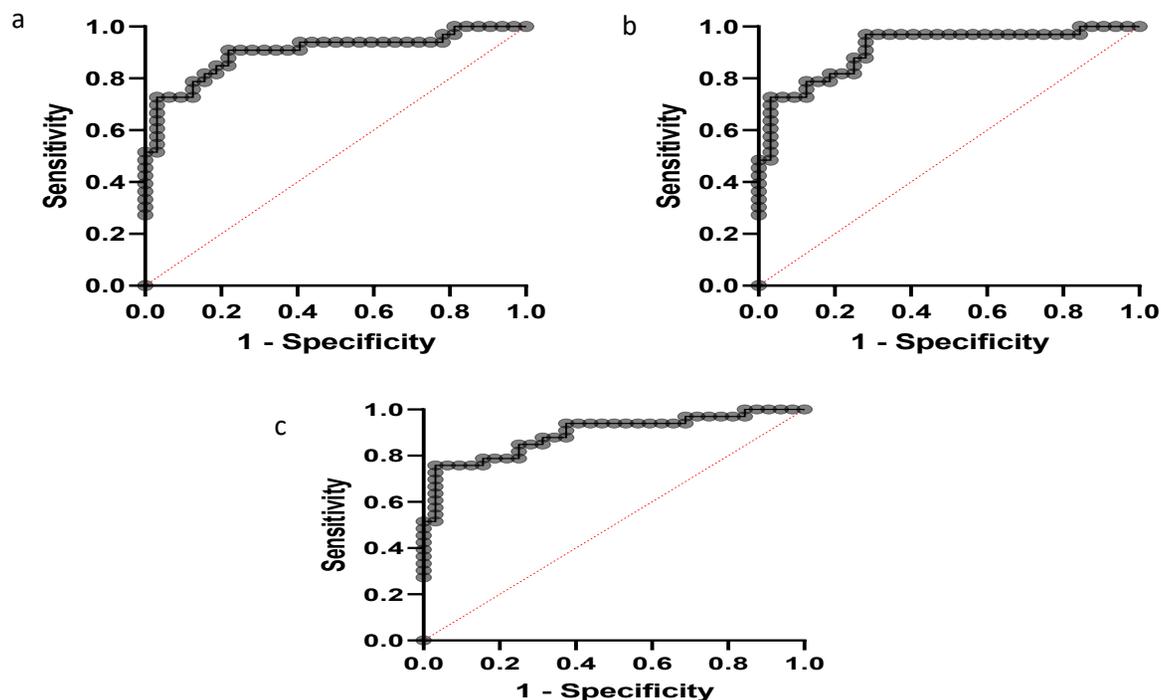
Tabla 11. Regresión logística del eje CXCL8/CXCR1-2 con el diagnóstico de CaP. A modo de corroborar los resultados descritos anteriormente en la figura 4, se realizó una regresión logística ordinal ajustada por covariables (edad y APE). Uno de los objetivos de este proyecto fue investigar la relación de las moléculas CXCL8-CXCR1 / CXCR2 con el diagnóstico de CaP. En este análisis encontramos correlación entre la expresión del eje CXCL8-CXCR1 / CXCR2 con el diagnóstico de CaP ( $r^2$  de Naglekerke = 0.748,  $p < 0.0001$ ). La combinación de las tres moléculas logro un AUC = 0.9044 ( $P < 0.0001$ ) con un valor predictivo positivo de 89.29 % y un valor predictivo negativo de 78.38 %, figura 6.

<b>Tabla 11. Ecuación de la regresión logística del eje CXCL8/CXCR1-2 con el diagnóstico de CaP</b>	
Ecuación	$\text{Logit}[P(Y=1)] = \text{Ln}[(P(Y=1) / P(Y=0))] = \beta_0 + \beta_1*B + \beta_2*C + \beta_3*D + \beta_4*E + \beta_5*F$
Ecuación con valores sustituidos	$\text{Logit}[P(Y=1)] = \text{Ln}[(P(Y=1) / P(Y=0))] = 0.002138 + 7.325*CXCL8 + 0.1538*CXCR1 + 24.12*CXCR2 + 1.039*edad + 1.154* APE$



**Figura 6. Regresión logística del eje CXCL8/CXCR1-2 con el diagnóstico de CaP.** Se realizó una regresión logística ordinal ajustada por covariables (edad y APE). En este análisis encontramos correlación entre la expresión del eje CXCL8-CXCR1 / CXCR2 con el diagnóstico de CaP ( $r^2$  de Naglekerke = 0.748,  $p < 0.0001$ ), con un valor predictivo positivo de 89.29 % y un valor predictivo negativo de 78.38 %. La combinación de las tres moléculas logro un AUC = 0.9044 ( $p < 0.0001$ ).

Se realizó una regresión logística ordinal ajustada por covariables (edad y APE) de las diferentes moléculas CXCL8 (figura 7a), CXCR1 (figura 7b), CXCR2 (figura 7c) a fin de observar la significancia de cada molécula CXCL8 ( $p < 0.0001$ ), CXCR1 ( $p < 0.0001$ ) y CXCR2 ( $p < 0.0001$ ).



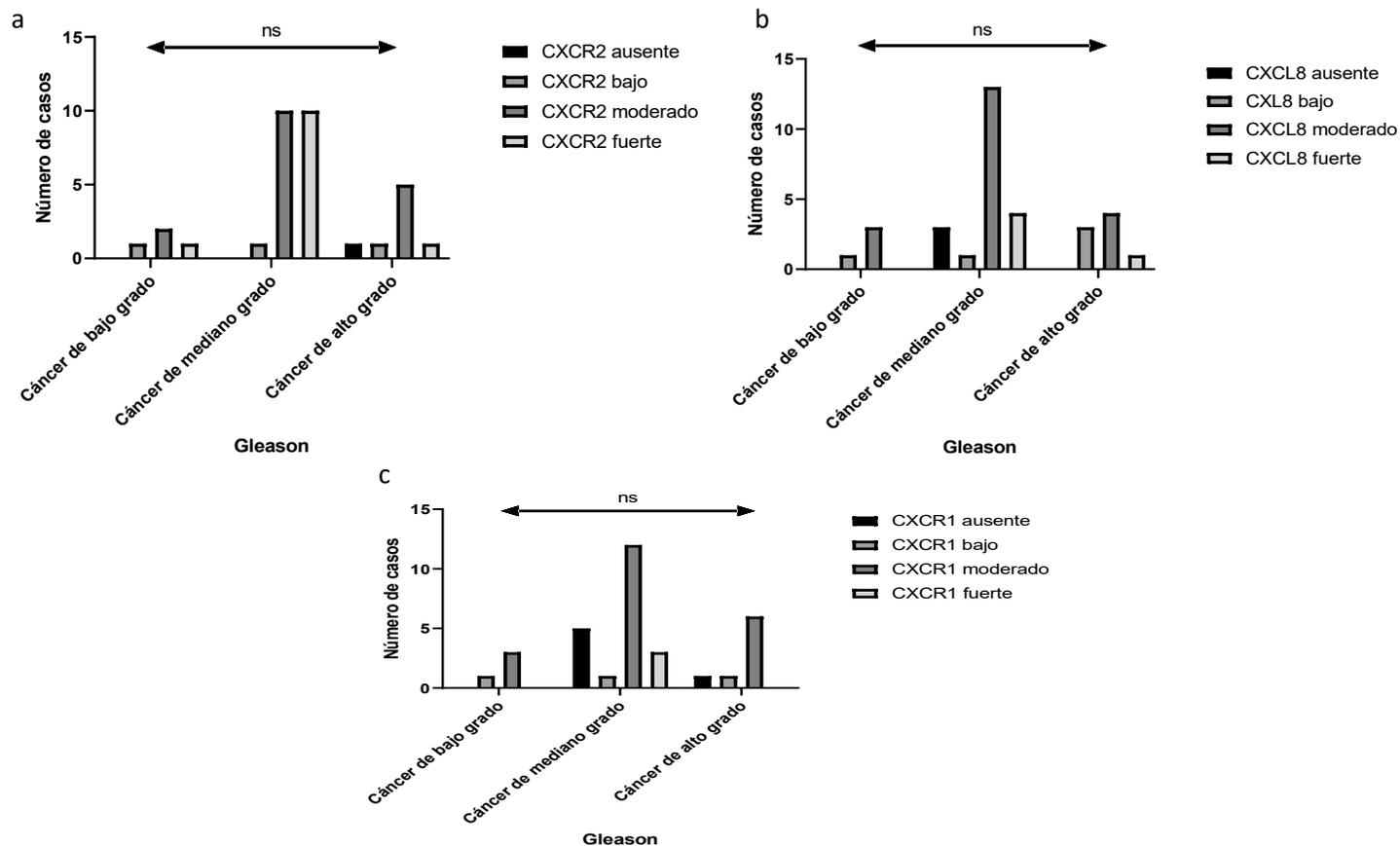
**Figura 7. Regresión logística de CXCL8, CXCR1 y CXCR2 con el diagnóstico de CaP.** Figura 7a. CXCL8 se correlaciono con el diagnostico de CaP ( $r^2$  de Naglekerke = 0.644,  $p < 0.0001$ ), con un valor predictivo positivo de 85.71 % y un valor predictivo negativo de 75.68 %, con un AUC = 0.9015 ( $p < 0.0001$ ). Figura 7b. CXCR1 se correlaciono con el diagnostico de CaP ( $r^2$  de Naglekerke = 0.633,  $p < 0.0001$ ), con un valor predictivo positivo de 92.31 % y un valor predictivo negativo de 76.92 %, con un AUC = 0.9129 ( $p < 0.0001$ ). Figura 7c. CXCR2 se correlaciono con el diagnostico de CaP ( $r^2$  de Naglekerke = 0.707,  $p < 0.0001$ ), con un valor predictivo positivo de 89.29 % y un valor predictivo negativo de 78.38 %, con un AUC = 0.8939 ( $p < 0.0001$ ).

Tabla 12. Dependencia del grado Gleason y el puntaje IRS de CXCL8, y los receptores CXC 1 y 2. Otro de los objetivos de la investigación fue determinar la relación de los grupos de grado de Gleason y las moléculas en estudio. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el grado de Gleason (cáncer de bajo grado, grado Gleason 1; cáncer de mediano grado, grado Gleason 2-3; cáncer de alto grado, grado Gleason 4-5) con el IRS de CXCL8 ( $p = 0.299$ ), CXCR1 ( $p = 0.546$ ) y CXCR2 ( $p = 0.307$ ).

Tabla 12. Dependencia del grado Gleason y el puntaje IRS de CXCL8, y los receptores CXC 1 y 2															
Variable	CXCL8					CXCR1					CXCR2				
	IRS ausente	IRS bajo	IRS moderado	IRS fuerte	Valor p	IRS ausente	IRS bajo	IRS moderado	IRS fuerte	Valor p	IRS ausente	IRS bajo	IRS moderado	IRS fuerte	Valor p
Cáncer de bajo grado	0	1	3	0	0.299	0	1	3	0	0.546	0	1	2	1	0.307
Cáncer de mediano grado	3	1	13	4		5	1	12	3		0	1	10	10	
Cáncer de alto grado	0	3	4	1		1	1	6	0		1	1	5	1	

Los datos se muestran como frecuencias. El análisis estadístico fue realizado con  $\chi^2$ . Se consideró un valor de  $p < 0.05$  significativo. IRS, Puntaje de inmunoreactividad; CXCL8, quimiocina CXC 8; CXCR1, CXCR2, receptor CXC 1 y 2 respectivamente.

En la figura 6a, 6b y 6c se describe gráficamente la dependencia del grado Gleason y el puntaje IRS de CXCL8, y los receptores CXC 1 y 2, para una mejor comprensión de la tabla 12. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el grado de Gleason (cáncer de bajo grado, grado Gleason 1; cáncer de mediano grado, grado Gleason 2-3; cáncer de alto grado, grado Gleason 4-5) con el IRS de CXCL8 ( $p = 0.299$ ) figura 6a, CXCR1 ( $p = 0.546$ ) figura 6b y CXCR2 ( $p = 0.307$ ) figura 6 c.



**Figura 6 a, b y c. Comparación del número de casos y los diferentes grados de cáncer estratificados según la escala de Gleason;** a. El *IRS* de CXCL8, no fue diferente en los diferentes grados de cáncer estratificados por Gleason en el grupo CaP ( $p = 0.299$ ). b. El *IRS* de CXCR1, no fue diferente en los diferentes grados de cáncer estratificados por Gleason en el grupo CaP ( $p = 0.546$ ). c. El *IRS* de CXCR2, no fue diferente en los diferentes grados de cáncer estratificados por Gleason en el grupo CaP ( $p = 0.307$ ). La comparación se hizo mediante  $\chi^2$ . Se consideró un valor de  $p \leq 0.05$  significativo. CXCL8, quimiocina CXC 8; CXCR1, receptor CXC 1; ns: no significativo; CaP: cáncer de próstata.

Tabla 13. Los pacientes de CaP están distribuidos de la siguiente manera: cáncer confinado localmente en etapa temprana (<cT2c, Nx, M0) (n = 20), localmente invasivo (cT3-4, Nx, M0) (n = 7) y enfermedad metastásica (Cualquier T, N1, M1) (n = 5). Clasificación T. Existió una diferencia significativa entre la clasificación T intracapsular (cT1- cT2 o cT2-pT2) y extracapsular (cT3 o pT3- cT4 o pT4) y los diferentes grados de expresión de CXCL8 (p = 0.040), no existió diferencia para CXCR1 (p = 0.284) y CXCR2 (p = 0.671). No se encontraron diferencias significativas al comparar la expresión de CXCL8, CXCR1 y CXCR2 con variables como el estadio clínico, APE, grupo de riesgo, invasión perineural y linfocascular, antecedente de tabaquismo o alcoholismo.

Tabla 13. Relación entre variables clínico-patológicos y la expresión de las moléculas CXCL8, CXCR1 y CXCR2 en cáncer de próstata															
Variable	Expresión de CXCL8					Expresión CXCR1					Expresión CXCR2				
	Ausente	Leve	Moderada	Fuerte	Valor p	Ausente	Leve	Moderada	Fuerte	Valor p	Ausente	Leve	Moderada	Fuerte	Valor p
<b>APE</b>															
4-10	1	0	6	0	0.373	2	0	5	0	0.714	1	0	5	1	0.237
10.1-19.9	1	1	3	0		1	1	2	1		0	1	2	2	
≥20	1	4	11	5		3	2	14	2		0	2	10	9	
<b>Estadio clínico o patológico</b>															
<cT2c, Nx, M0	1	4	14	1	0.332	2	3	14	1	0.523	1	2	10	7	0.928
cT3-4, Nx, M0	1	0	4	2		2	0	4	1		0	1	3	3	
Cualquier T, N1, M1	1	1	2	2		2	0	3	1		0	0	4	2	
<b>Clasificación T</b>															
cT1- cT2 o cT2-pT2	2	5	15	1	<b>0.040</b>	5	3	14	1	0.284	1	2	13	7	0.671
cT3 o pT3- cT4 o pT4	1	0	5	4		1	0	7	2		0	1	4	5	
<b>Estadio</b>															
I	1	4	14	1	0.332	2	3	14	1	0.523	1	2	10	7	0.928
II-III	1	0	4	2		2	0	4	1		0	1	3	3	
IV	1	1	2	2		2	0	3	1		0	0	4	2	
<b>Grupo de riesgo (n=27)</b>															
Bajo	0	0	4	0	0.155	1	0	3	0	0.562	0	0	3	1	0.752
Intermedio	2	0	4	0		2	0	3	1		0	0	4	2	
Alto	0	4	10	3		1	3	12	1		1	3	6	7	
<b>Invasión perineural</b>															
No	2	3	16	4	0.788	4	2	16	3	0.713	0	2	13	10	0.303
Sí	1	2	4	1		2	1	5	0		1	1	4	2	
<b>Invasión linfocascular</b>															
No	3	4	14	2	0.303	6	2	14	1	0.204	0	2	14	7	0.227
Sí	0	1	6	3		0	1	7	2		1	1	3	5	
<b>Tabaquismo</b>															
No	0	1	10	2	0.298	2	0	11	0	0.140	0	0	6	7	0.210
Sí	3	4	10	3		4	3	10	3		1	3	11	5	
<b>Alcoholismo</b>															
No	1	1	8	2	0.865	4	0	8	0	0.120	0	0	8	4	0.366
Sí	2	4	12	3		2	3	13	3		1	3	9	8	

Los datos se muestran como frecuencias. El análisis estadístico fue realizado con  $\chi^2$  o el test exacto de Fisher, según fuera apropiado. Se consideró un valor de p <0.05 significativo. CXCL8, quimiocina CXC 8; CXCR1, CXCR2, receptor CXC 1 y 2 respectivamente; APE, antígeno prostático específico.

## 8. Discusión

En el presente estudio, se realizó un análisis de asociación entre la expresión de la quimiocina CXCL8 y sus receptores (CXCR1 y CXCR2) con el diagnóstico de CaP en pacientes con elevación del antígeno prostático específico. En muestras de biopsia de tejido prostático de CaP (n = 33), y muestras de HPB (n = 32), se midieron las moléculas de interés, mediante inmunohistoquímica indirecta.

Los resultados muestran una elevación significativa en la expresión de CXCL8 y CXCR2 en el CaP humano en relación con la HPB, independientemente del grado Gleason y el estadio. Estas observaciones son consistentes con estudios previos que detectaron, en suero de pacientes con CaP y en tumores sólidos malignos de próstata (67,70), esta quimiocina elevada (CXCL8), en relación con pacientes con hipertrofia prostática benigna (75), coincidimos que esta diferencia es indicativa de los efectos pro - tumor de esta quimiocina y su acción a través de este receptor (70); por lo que es necesario llevar a cabo estudios para valorar su utilidad como factor predictivo en pacientes de alto riesgo de recurrencia.

Existió una correlación moderada entre CXCL8 y ambos receptores (resultados no mostrados), sin embargo, CXCR1 no fue estadísticamente diferente entre ambas patologías (CaP e HPB), esta diferencia puede explicarse debido a que CXCR1 se regula negativamente en respuesta a CXCL8, en cambio, CXCR2 no sufre esta regulación negativa en respuesta a CXCL8 (76-78), por lo que se necesitan estudios moleculares para determinar la participación de CXCR1 en el CaP (79).

Las similitudes con respecto a las correlaciones estadísticas moderadas de la expresión tanto del ligando como del receptor en las células de CaP sugerirían que CXCL8 puede promover la progresión de la enfermedad del CaP a través del aumento de la señalización autocrina, facilitando la señalización oncogénica, angiogénesis y cualidades pro-metastásicas y de forma paracrina al alterar la composición de las células inmunes dentro del MaT (61,67).

Se encontró una correlación entre CXCL8 y sus receptores con el diagnóstico de CaP, no se estudió CXCL8 sérico como lo estudiaron Debeir O, et. al. en 2018 (80), ellos reportan ausencia de correlación del nivel sérico de CXCL8 con el puntaje de inmuno-reactividad utilizado, por lo que hace falta realizar estudios de correlación entre niveles séricos e histológicos, para corroborar o descartar alguna correlación ya que la información existente es controversial (81).

Se estudió al CaP en base al grado de grupo de Gleason, estadios y grupos de riesgo, sin embargo, no existieron diferencias estadísticas entre grupo de grado Gleason, estadios o grupo de riesgo; lo cual difiere de lo publicado por Murphy *et al.*, 2005 (67). Las diferencias pueden deberse a que no se incluyeron neoplasias intraepiteliales de alto grado (*HGPIN*) como lo hicieron estos autores, además de que utilizamos el puntaje de Inmunoreactividad para el estudio de las moléculas CXCL8 - CXCR1 / 2, debido a su simplicidad y fácil aplicación para la práctica

clínica, así también no analizamos un patrón específico de expresión de las moléculas en la membrana plasmática (apical o circunferencial) (67,70,80), además, es probable que el impacto de la señalización de la quimiocina CXCL8 en el resultado clínico esté influenciado por numerosos factores, incluido el trasfondo genético del tumor e influencias ambientales.

El papel del eje CXCL8 - CXCR1 / CXCR2 en la discriminación de una patología benigna como la hiperplasia prostática en comparación de una maligna como el CaP se confirma con el uso de estas tres moléculas en un conjunto de tejidos de muestras elegidas. Los hallazgos del presente estudio no se pueden comparar con lo reportado por Debeir O et. al. (80) y Veltri et al. (82), ya que ellos realizaron las mediciones en suero de CXCL8. En la misma idea esto puede tener un impacto potencial en la medición de estas moléculas en la toma de decisiones en la práctica clínica diaria, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento del CaP con alto riesgo de recurrencia.

Los resultados respecto a la expresión de CXCL8 y las diferentes categorías de clasificación T fueron significativamente diferentes, coincidiendo con Uehara, et al., 2005 (71), ya que como se mencionó anteriormente, CXCL8 promueve la progresión de la enfermedad a través de señales autocrinas y paracrinas (61,67).

La expresión de CXCL8 y sus receptores en las células cancerosas en diferentes tejidos ha sido reportada en páncreas (83), ovario (84,85) colon (70,86,87) mama (69) y pulmón (58) y niveles elevados de esta quimiocina y / o sus receptores se han relacionado con peor pronóstico y no en todos se han encontrado diferencias en los estadios con respecto a la expresión de estas moléculas demostrando una intervención en el desarrollo y progresión de diferentes tipos de cáncer, esta diferencia puede explicarse debido a la heterogeneidad de los diferentes tipos de cáncer, estirpes celulares y diferente metodología utilizada.

CXCL8 ha demostrado atraer TAN al MaT en modelos preclínicos del cáncer impulsado por Ras (57,58), los cuales se han asociado con un peor resultado clínico en la mayoría de cánceres humanos (45). Debido a la poca información de estudios clínicos disponible acerca de los TAN, hace falta profundizar en estudios que determinen su papel en la biopatología del CaP.

Tomando en cuenta los resultados del presente trabajo, así como los reportes de otros autores, es de gran importancia llevar a cabo más estudios de estas moléculas, tanto en tejido prostático como en suero, ya que pueden representar un enfoque innovador en el diagnóstico, particularmente en aquellos pacientes que se encuentran en zona gris del antígeno prostático ayudando a una mejor toma de decisiones para la realización de la biopsia.

## **9. Conclusión**

La molécula CXCL8 y sus receptores CXCR1 / 2 se asocian con el diagnóstico de cáncer de próstata en pacientes con elevación del APE, demostrando que existe una diferencia entre la expresión de estas moléculas entre una patología benigna y una maligna.

## **10. Perspectivas**

Realizar determinaciones séricas de CXCL8 para determinar su valor como biomarcador en cáncer de próstata y otros tipos de cáncer en una cohorte de pacientes.

## **11. Limitaciones**

Es un estudio transversal, basado en expedientes y banco de tejidos.

## 12. Bibliografía

1. Carroll PH, Mohler JL. NCCN Guidelines Updates: Prostate Cancer and Prostate Cancer Early Detection. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2018 May 2;16(5S):620–3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26074382>
2. Mazaris E, Tsiotras A. Molecular Pathways in Prostate Cancer. 2013;5(3):792–800. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3830904/>
3. The New England Journal of Medicine Downloaded from [nejm.org](http://nejm.org) at UNIV OF MANITOBA LIBRARIES on November 18, 2015. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 1991 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. 1991. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199101243240406>
4. Country-specific I, Country-specific M. The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved. 2019; 283:2018–9. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>
5. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21492>
6. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2015 Mar;65(2):87–108. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25651787>
7. Gann PH. Risk Factors for Prostate Cancer. 2002; 4:3–10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1476014/>
8. American Cancer Society. Prostate Cancer Early Detection. 2013; Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003182-pdf.pdf>
9. Wilt TJ, Scardino PT, Carlsson S V, Basch E. Prostate-specific antigen screening in prostate cancer: perspectives on the evidence. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Mar;106(3):dju010. Disponible en: <https://academic.oup.com/jnci/article/106/3/dju010/1745803>
10. Rao K, Liang S, Cardamone M, Joshu CE, Marmen K, Bhavsar N, et al. Cost implications of PSA screening differ by age. *BMC Urol*. 2018 May;18(1):38. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29743049>
11. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata: Guía de evidencias y recomendaciones. *Guía Práctica Clínica* [Internet]. 2018;1–70. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-IMSS-140-18/ER.pdf>
12. Blanco RMC, Rosa APD La, López MP, Bretón LC. Evaluación de Tecnologías para la Salud: Tamizaje para la detección de cáncer de próstata en población asintomática empleando antígeno prostático específico y tacto rectal. *Cenetec-Salud*. 2009;40. Disponible en: [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/detes/evaluaciones/Cancer\\_prostata.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/detes/evaluaciones/Cancer_prostata.pdf)
13. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA* [Internet]. 1998 May 20;279(19):1542–7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9605898>
14. Lavallée LT, Binette A, Witiuk K, Cnossen S, Mallick R, Fergusson DA, et al. Reducing the Harm of Prostate Cancer Screening: Repeated Prostate-Specific Antigen Testing. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2016 Jan;91(1):17–22. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025619615006837>
15. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Lucia MS, Goodman PJ, Crowley JJ, et al. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. *JAMA* [Internet]. 2005 Jul 6; 294(1):66–70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15998892>
16. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med*

- [Internet]. 1991 Apr 25;324(17):1156–61. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1707140>
17. Eggener SE, Large MC, Gerber GS, Pettus J, Yossepowitch O, Smith ND, et al. Empiric antibiotics for an elevated prostate-specific antigen (PSA) level: a randomised, prospective, controlled multi-institutional trial. *BJU Int* [Internet]. 2013 Nov; 112(7):925–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23890317>
  18. D'Amico A V, Roehrborn CG. Effect of 1 mg/day finasteride on concentrations of serum prostate-specific antigen in men with androgenic alopecia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2007 Jan; 8(1):21–5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17196507>
  19. Vázquez DM, Parrodi DAE, Tapia Villagómez DVM, Gálvez B. Evidencias y Recomendaciones. *Guía Pract clínica HPB*. 2018;61. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/176GER.pdf>
  20. Molinié V BH. Nuevos marcadores en las biopsias de próstata. 2007;1009–24. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0210-48062007000900009](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-48062007000900009)
  21. Srigley JR. Benign mimickers of prostatic adenocarcinoma. *Mod Pathol an Off J United States Can Acad Pathol Inc*. 2004 Mar; 17(3):328–48. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14976539>
  22. Epstein JI. Diagnosis and reporting of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. 2004;307–15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14739905>
  23. Abrahams NA, Ormsby AH, Brainard J. Validation of cytokeratin 5/6 as an effective substitute for keratin 903 in the differentiation of benign from malignant glands in prostate needle biopsies. *Histopathology*. 2002 Jul; 41(1):35–41. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12121235>
  24. Chu PG, Weiss LM. Expression of cytokeratin 5/6 in epithelial neoplasms: an immunohistochemical study of 509 cases. *Mod Pathol an Off J United States Can Acad Pathol Inc*. 2002 Jan; 15(1):6–10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11796835>
  25. Helpap B, Kollermann J, Oehler U. Limiting the diagnosis of atypical small glandular proliferations in needle biopsies of the prostate by the use of immunohistochemistry. *J Pathol*. 2001 Mar; 193(3):350–3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11241415>
  26. Davis LD, Zhang W, Merseburger A, Young D, Xu L, Rhim JS, et al. p63 expression profile in normal and malignant prostate epithelial cells. *Anticancer Res*. 2002;22(6C):3819–25. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12553000>
  27. Shah RB, Kunju LP, Shen R, LeBlanc M, Zhou M, Rubin MA. Usefulness of basal cell cocktail (34betaE12 + p63) in the diagnosis of atypical prostate glandular proliferations. *Am J Clin Pathol*. 2004 Oct; 122(4):517–23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15487448>
  28. Jiang Z, Iczkowski KA, Woda BA, Tretiakova M, Yang XJ. P504S immunostaining boosts diagnostic resolution of “suspicious” foci in prostatic needle biopsy specimens. *Am J Clin Pathol*. 2004 Jan; 121(1):99–107. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14750247>
  29. Ram DT. Factores pronósticos y predictivos del carcinoma de próstata en la biopsia prostática. 2007; Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0210-48062007000900010](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0210-48062007000900010)
  30. Hugosson J, Aus G, Lilja H, Lodding P, Pihl CG. Results of a Randomized, Population-Based Study of Biennial Screening Using Serum Prostate-Specific Antigen Measurement to Detect Prostate Carcinoma. *Cancer*. 2004;100(7):1397–405. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15042673>
  31. Bostwick DG, Cheng L. Precursors of prostate cancer. *Histopathology* [Internet]. 2012 Jan;60(1):4–27. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22212075>

32. Edition 8th AJCC Cancer Staging Form Supplement 6-2018 update. AJCC Cancer Staging Manual, 8th Ed. 2018; (Junio):99–105. Disponible en: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC%20Cancer%20Staging%20Form%20Supplement.pdf>
33. Badve SS, Beitsch PD, Shikha Bose F, Byrd DR, Vivien Chen FW, Connolly JL, et al. Members of the Breast Expert Panel – Data Collection Core Representative [Internet]. 2018. Disponible en: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Documents/AJCC Breast Cancer Staging System.pdf>
34. Ruhl J, Seer NCI, Hofferkamp J, Ward E, Naaccr C. Site-Specific Data Item ( SSDI ) Manual. 2018;(5). Disponible en: <https://www.naaccr.org/SSDI/SSDI-Manual.pdf?v=1527608547>
35. Loeb S, Folkvaljon Y, Robinson D, Lissbrant IF, Egevad L, Stattin P. Evaluation of the 2015 Gleason Grade Groups in a Nationwide Population-based Cohort. Eur Urol [Internet]. 2016;69(6):1135–41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26707871>
36. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. Eur Urol [Internet]. 2016 Mar; 69(3):428–35. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26166626>
37. Montironi R, Vela R, Mazzucchelli ALR, Mikuz G, Bono A V. Histopathology reporting of prostate needle biopsies. 2005 update. 2006;1–13. Disponible en: <https://www.archivesofpathology.org/doi/full/10.5858/arpa.2011-0495-RA>
38. Gurel B, Alexander RE, Cheng L, De Marzo AM. Molecular pathology of prostate cancer. Mol Surg Pathol. 2013; 9781461449:213–28. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1770715/>
39. Liu Q, Li A, Tian Y, Wu JD, Liu Y, Li T, et al. The CXCL8-CXCR1/2 pathways in cancer. Cytokine Growth Factor Rev [Internet]. 2016; 31:61–71. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27578214>
40. Heinlein CA, Chang C. Androgen receptor in prostate cancer. Endocr Rev [Internet]. 2004 Apr;25(2):276–308. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15082523>
41. Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M, Herrlich P, Schütz G, Umesono K, et al. The nuclear receptor superfamily: the second decade. Cell [Internet]. 1995 Dec 15;83(6):835–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8521507>
42. Feldman BJ, Feldman D. ANDROGEN-INDEPENDENT PROSTATE CANCER. 2001;1(October):34–45. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11900250>
43. Seaton A, Scullin P, Maxwell PJ, Wilson C, Pettigrew J, Gallagher R, et al. Interleukin-8 signaling promotes androgen-independent proliferation of prostate cancer cells via induction of androgen receptor expression and activation. Carcinogenesis [Internet]. 2008 Jun; 29(6):1148–56. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18487223>
44. Tan MHE, Li J, Xu HE, Melcher K, Yong E. Androgen receptor: structure, role in prostate cancer and drug discovery. Acta Pharmacol Sin [Internet]. 2015 Jan;36(1):3–23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24909511>
45. Waugh DJJ, Wilson C. The interleukin-8 pathway in cancer. Clin Cancer Res [Internet]. 2008 Nov 1;14(21):6735–41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18980965>
46. Knall C, Worthen GS, Johnson GL. Interleukin 8-stimulated phosphatidylinositol-3-kinase activity regulates the migration of human neutrophils independent of extracellular signal-regulated kinase and p38 mitogen-activated protein kinases. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 1997 Apr 1;94(7):3052–7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9096344>
47. Cheng GZ, Park S, Shu S, He L, Kong W, Zhang W, et al. Advances of AKT pathway in human oncogenesis and as a target for anti-cancer drug discovery. Curr Cancer Drug Targets [Internet]. 2008 Feb;8(1):2–6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18288938>
48. Noguera R, Burgos-Panadero R, Gamero-Sandemetro E, de la Cruz-Merino L, Álvaro Naranjo T. An integral view of cancer (I). The study, classification and reprogramming of the

- tumoral microclimatemicroEnviroment. *Rev Esp Patol* [Internet]. 2019;52(2):92–102. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.patol.2018.11.003>
49. Gollapudi K, Galet C, Grogan T, Zhang H, Said JW, Huang J, et al. Association between tumor-associated macrophage infiltration, high grade prostate cancer, and biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Am J Cancer Res* [Internet]. 2013;3(5):523–9. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3816972>
  50. Seager RJ, Hajal C, Spill F, Kamm RD, Zaman MH. Dynamic interplay between tumour, stroma and immune system can drive or prevent tumour progression. *Converg Sci Phys Oncol*. 2017;3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30079253>
  51. Wang G, Zhao D, Spring DJ, Depinho RA. Genetics and biology of prostate cancer. *Genes Dev*. 2018;32(17–18):1105–40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30181359>
  52. Di Donato M, Giovannelli P, Cerneria G, Di Santi A, Marino I, Bilancio A, et al. Non-Genomic Androgen Action Regulates Proliferative/Migratory Signaling in Stromal Cells. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2015 Jan 19;5. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2014.00225/abstract>
  53. Ruffell B, Coussens LM. Macrophages and therapeutic resistance in cancer. *Cancer Cell* [Internet]. 2015 Apr 13;27(4):462–72. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25858805>
  54. Condeelis J, Pollard JW. Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis. *Cell* [Internet]. 2006 Jan 27;124(2):263–6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16439202>
  55. Dehai C, Bo P, Qiang T, Lihua S, Fang L, Shi J, et al. Enhanced invasion of lung adenocarcinoma cells after co-culture with THP-1-derived macrophages via the induction of EMT by IL-6. *Immunol Lett* [Internet]. 2014 Jul;160(1):1–10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24698728>
  56. Fan Y, Shen B, Tan M, Mu X, Qin Y, Zhang F, et al. TGF- $\beta$ -induced upregulation of malat1 promotes bladder cancer metastasis by associating with suz12. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2014 Mar 15;20(6):1531–41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24449823>
  57. Sparmann A, Bar-Sagi D. Ras-induced interleukin-8 expression plays a critical role in tumor growth and angiogenesis. *Cancer Cell* [Internet]. 2004 Nov;6(5):447–58. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15542429>
  58. Ji H, Houghton AM, Mariani TJ, Perera S, Kim CB, Padera R, et al. K-ras activation generates an inflammatory response in lung tumors. *Oncogene* [Internet]. 2006 Mar 30;25(14):2105–12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16288213>
  59. Fridlender ZG, Albelda SM. Tumor-associated neutrophils: friend or foe? *Carcinogenesis* [Internet]. 2012 May;33(5):949–55. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22425643>
  60. Xie K. Interleukin-8 and human cancer biology. *Cytokine Growth Factor Rev* [Internet]. 2001 Dec;12(4):375–91. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1359610101000168>
  61. Long X, Ye Y, Zhang L, Liu P, Yu W, Wei F, et al. IL-8, a novel messenger to cross-link inflammation and tumor EMT via autocrine and paracrine pathways (Review). *Int J Oncol* [Internet]. 2016 Jan;48(1):5–12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26548401>
  62. Ostrand-Rosenberg S. Immune surveillance: a balance between protumor and antitumor immunity. *Curr Opin Genet Dev* [Internet]. 2008 Feb;18(1):11–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308558>
  63. Fridlender ZG, Sun J, Mishalian I, Singhal S, Cheng G, Kapoor V, et al. Transcriptomic analysis comparing tumor-associated neutrophils with granulocytic myeloid-derived suppressor cells and normal neutrophils. *PLoS One* [Internet]. 2012;7(2): e31524. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22348096>

64. Van Obberghen-Schilling E, Roche NS, Flanders KC, Sporn MB, Roberts AB. Transforming growth factor beta 1 positively regulates its own expression in normal and transformed cells. *J Biol Chem* [Internet]. 1988 Jun 5;263(16):7741–6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3259578>
65. Cheng XS, Li YF, Tan J, Sun B, Xiao YC, Fang XB, et al. CCL20 and CXCL8 synergize to promote progression and poor survival outcome in patients with colorectal cancer by collaborative induction of the epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Lett* [Internet]. 2014;348(1–2):77–87. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24657657>
66. Kalluri R. EMT: When epithelial cells decide to become mesenchymal-like cells. *J Clin Invest*. 2009;119(6):1417–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487817>
67. Murphy C, McGurk M, Pettigrew J, Santinelli A, Mazzucchelli R, Johnston PG, et al. Nonapical and cytoplasmic expression of interleukin 8, CXCR1, and CXCR2 correlates with cell proliferation and microvessel density in prostate cancer. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2005 Jun 1;11(11):4117–27. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15930347>
68. Araki S, Omori Y, Lyn D, Singh RK, Meinbach DM, Sandman Y, et al. Interleukin-8 is a molecular determinant of androgen independence and progression in prostate cancer. *Cancer Res* [Internet]. 2007 Jul 15;67(14):6854–62. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17638896>
69. Lazennec G, Bieche I, Burlincho S, Guinebretiere J-M, Busson M, Le Corre L, et al. CXC chemokines located in the 4q21 region are up-regulated in breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2007;14(4):1039–52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18045955>
70. Oladipo O, Conlon S, O'Grady A, Purcell C, Wilson C, Maxwell PJ, et al. The expression and prognostic impact of CXC-chemokines in stage II and III colorectal cancer epithelial and stromal tissue. *Br J Cancer*. 2011;104(3):480–7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5778381/>
71. Uehara H, Troncoso P, Johnston D, Bucana CD, Dinney C, Dong Z, et al. Expression of Interleukin- 8 Gene in Radical Prostatectomy Specimens Is Associated with Advanced Pathologic Stage. 2005;49 (August 2004):40–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15651067>
72. Armstrong CWD, Maxwell PJ, Ong CW, Redmond KM, Mccann C, Neisen J, et al. PTEN deficiency promotes macrophage infiltration and hypersensitivity of prostate cancer to IAP antagonist / radiation combination therapy. 7(7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26799286>
73. Luo X, Yan R, Shuai H, Guan B, Wang X. The clinical and prognostic value of CXCL8 in cervical carcinoma patients: immunohistochemical analysis. *Biosci Rep*. 2017;37(5): BSR20171021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5629562/>
74. Remmele W SH. Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue. *pathologie*. 1987;(8):138–40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3303008>
75. Veltri RW, Miller MC, Zhao G, Ng A, Marley GM, Wright GL, et al. INTERLEUKIN-8 SERUM LEVELS IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER. 4295(98):139–47. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9886603>
76. Barlic J, Khandaker MH, Mahon E, Andrews J, Devries ME, Mitchell GB, et al.  $\beta$ -Arrestins Regulate Interleukin-8-induced CXCR1 Internalization \*. 1999;274(23):16287–94. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10347185>
77. Jala VR, Rajarathnam K, Richardson RM, Nasser MW, Raghuwanshi SK, Grant DJ, et al. Differential Activation and Regulation of CXCR1 and CXCR2 by CXCL8 Monomer and Dimer. 2019; disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19667085>
78. Coombs C, Georgantzoglou A, Walker HA, Patt J, Merten N, Poplimont H, et al. Chemokine receptor trafficking coordinates neutrophil clustering and dispersal at wounds in zebrafish.

- Nat Commun [Internet]. 2019;10(1):5166. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31727891>
79. Shamaladevi N, Lyn DA, Escudero DO, Lokeshwar BL. CXC receptor-1 silencing inhibits androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res* [Internet]. 2009/10/27. 2009 Nov 1;69(21):8265–74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19861539>
  80. Debeir O, Boudjeltia KZ, Aoun F. A prospective clinical study of the implications of IL-8 in the diagnosis, aggressiveness and prognosis of prostate cancer. 2018;4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5778381/>
  81. Ge L, Hou J, Yan J, Kang Q. [Detection and significance of CXCL8 and IL-10 in serum and tissue of the patients' with OSAHS]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2013 Aug;27(15):818–21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24364107>
  82. Takamori H, Oades ZG, Hoch RC, Burger M, Schraufstatter IU. Autocrine Growth Effect of IL-8 and GRO  $\alpha$  on a Human Pancreatic Cancer Cell Line, Capan-1. 2000;21(1):52–6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10881932>
  83. Venkatakrishnan G, Salgia R, Groopman JE. Chemokine Receptors CXCR-1 / 2 Activate Mitogen-activated Protein Kinase via the Epidermal Growth Factor Receptor in Ovarian Cancer Cells \*. 2000;275(10):6868–75. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10702246>
  84. Xu L, Fidler IJ. Interleukin 8: an autocrine growth factor for human ovarian cancer. *Oncol Res*. 2000;12(2):97–106. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11132928>
  85. Li A, Varney ML, Singh RK. Expression of Interleukin 8 and Its Receptors in Human Colon Carcinoma Cells with Different Metastatic Potentials 1. 2001;7(October):3298–304. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11595728>
  86. Brew R, Erikson JS, West DC, Kinsella AR, Slavin J, Christmas SE. Interleukin-8 as an autocrine growth factor for human colon carcinoma cells in vitro. *Cytokine*. 2000 Jan;12(1):78–85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10623446>

### 13. Anexo 1. Sistema de clasificación TNM de tumores malignos del AJCC

<b>Tabla 2. Sistema de estadificación TNM para el cáncer de próstata (8ª ed., 2017)</b>	
<b>T clínico (cT)</b>	<b>T patológica (pT)</b>
<i>T Tumor primario</i>	<i>T Tumor primario</i>
TX tumor primario no puede ser evaluado	
T0 No hay evidencia de tumor primario	
T1 Tumor clínicamente inaparente que no es palpable	*
T1a Tumor hallazgo histológico incidental en más del 5% del tejido resecado	
T1b Tumor hallazgo histológico incidental en más del 5% del tejido resecado	
T1c Tumor identificado por biopsia con aguja que se encuentra en el costado o en ambos lados, pero no palpable	
T2 Tumor es palpable y confinado dentro de la próstata	T2 Tumor confinado al órgano
T2a Tumor involucra la mitad de un lado o menos	
T2b Tumor involucra más de la mitad de un lado, pero no ambos lados	
T2c Tumor involucra ambos lados	
T3 Tumor extraprostático que no está fijo o no invade estructuras adyacentes	T3 Extensión extraprostática
T3a Extensión extraprostática (unilateral o bilateral)	T3a Extensión extraprostática invasión (unilateral o bilateral) o microscópica del cuello de la vejiga
T3b Tumor invade la (s) vesícula (s) seminal (es)	
T4 Tumor fijo o invade una estructura adyacente que no sea vesículas seminales, como esfínter externo, recto, vejiga, músculos elevadores y / o pared pélvica	T4 Tumor fijo o invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales, tales como esfínter externo, el recto, la vejiga, los músculos elevadores y / o la pared pélvica
<i>N Nódulos linfáticos regionales</i>	
NX Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados	
N0 No hay ganglios regionales positivos	
N1 Metástasis en ganglios linfáticos regionales	
<i>M Metástasis a distancia</i>	
M0 No hay metástasis a distancia.	
M1 metástasis a distancia	
M1a ganglios linfáticos no regionales	
M1b hueso (s)	
M1c Otro (s) sitio (s) con o sin enfermedad ósea**	

Nota: \*No hay clasificación patológica T1. \*\*Cuando hay más de un sitio de metástasis, se utiliza la categoría más avanzada. M1c es el más avanzado.

### 13. Anexo 2. Estadio anatómico y grupos pronóstico del CaP

Tabla 3. Estadio anatómico y grupos pronóstico del cáncer de próstata					
Grupo	T	N	M	APE (ng/mL)	Grupo de Grado
Estadio etapa I	cT1a-c	N0	M0	APE <10	1
	cT2a	N0	M0	APE <10	1
	pT2	N0	M0	APE <10	1
Estadio etapa IIA	cT1a-c	N0	M0	APE ≥ 10 <20	1
	cT2a	N0	M0	APE ≥ 10 <20	1
	pT2	N0	M0	APE ≥ 10 <20	1
	cT2b	N0	M0	APE <20	1
	cT2c	N0	M0	APE <20	1
Etapa IIB	T1-2	N0	M0	APE <20	2
Etapa IIC	T1-2	N0	M0	APE <20	3
	T1-2	N0	M0	APE <20	4
Etapa IIIA	T1-2	N0	M0	APE ≥20	1-4
Etapa IIIB	T3-4	N0	M0	Cualquier APE	1-4
Etapa IIIC	Cualquier T	N0	M0	Cualquier APE	5
Etapa IVA	Cualquier T	N1	M0	Cualquier APE	Cualquiera
Etapa IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier APE	Cualquiera

### 13. Anexo 3. Opciones de aproximación al tratamiento del CaP

<b>Tabla 4. Aproximación al tratamiento del cáncer de próstata</b>	
<b>Extensión del cáncer</b>	<b>Opciones terapéuticas</b>
Limitado al órgano: bajo riesgo (en general T1 o T2 y GG 1 y APE <10 ng/mL)	Vigilancia Prostatectomía Radical Radiación con haz externo sobre la próstata Braquiterapia
Limitado al órgano: Riesgo intermedio (generalmente T2, GG= 2 o 3, APE=10-20 ng/mL)	Prostatectomía radical Radiación con haz externo sobre la próstata, posiblemente sobre la pelvis, con o sin PA Braquiterapia
Limitado al órgano: alto riesgo (en general T3, GG 4 o 5, APE >20 ng/mL)	Prostatectomía radical (con radioterapia adyuvante si se precisa) Radiación con haz externo sobre la próstata y la pelvis (en general con PA) Braquiterapia más radioterapia (en general con PA)
Aumento de la concentración de APE tras el tratamiento local	PA: antiandrógenos en monoterapia o PA combinada Radioterapia de rescate (prostatectomía previa) Prostatectomía radical de rescate (radioterapia previa) Vigilancia Tratamientos experimentales
Afectación ganglionar	Vigilancia PA Radioterapia pélvica o prostática + PA Tratamientos experimentales
Metastásico: cáncer de próstata no tratado refractario a las hormonas	PA Hormonas de segunda línea Inmunoterapia con sipuleucel-T Quimioterapia Tratamientos experimentales

PA: privación androgénica; GG: grado Gleason; APE: antígeno prostático específico.

### 13. Anexo 4. Ensayos clínicos y preclínicos con anticuerpos monoclonales

Tabla 5. Ensayos clínicos con anticuerpos monoclonales (anti-CXCR2 y anti-CXCL8) en CaP			
Nombre	Resumen	Objetivo principal	Objetivos secundarios
Estudio de combinación de AZD5069 y enzalutamida (ACE)	ACE es un ensayo clínico multicéntrico de fase I / II de AZD5069, administrado en combinación con enzalutamida, en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC). Se investigará la seguridad y la toxicidad de la combinación de estos fármacos. [Marco de tiempo: 24 meses]	Establecer la dosis máxima tolerada (MTD) de AZD5069 en combinación con enzalutamida a 160 mg. Evaluar la Actividad antitumoral de AZD5069 en combinación con enzalutamida medida por la tasa de respuesta (PCWG2, células tumorales circulantes, RECIST v1.1).	Estimar Supervivencia global y supervivencia libre de progresión radiológica. Evaluar los efectos de AZD5069 y enzalutamida en el número de células tumorales circulantes y, la seguridad y tolerabilidad de la combinación AZD5069 y enzalutamida. Caracterizar el perfil de farmacodinámico y farmacodinámico de AZD5069 y enzalutamida en combinación.
Estudio de eficacia y seguridad MK-7123 en combinación con MK-3475 en adultos con tumores sólidos avanzados / metastásicos seleccionados (MK-7123-034)	Evaluar la eficacia y seguridad MK-7123 en combinación con MK-3475 en adultos con uno de tres tipos de tumores sólidos: refractario positivo al ligando-muerte programado 1 (PD-L1) con Cáncer de células no pequeñas de pulmón (NSCLC), cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) o cáncer colorrectal de microsatélite (MSS). [Marco de referencia: 24 meses]	Tasa de respuesta objetiva (ORR) basada en RECIST v1.1. Toxicidad limitante de la dosis (DLT) Eventos adversos (AA) Estudiar las interrupciones del tratamiento debido a un AE	Tasa de respuesta objetiva (ORR) por RECIST v1.1 modificado para terapias basadas en el sistema inmunológico (iRECIST). Supervivencia libre de progresión (PFS) por RECIST v1.1. Supervivencia general (OS). Eventos adversos relacionadas con los conteos de neutrófilos absolutos. Área debajo de la curva (AUC) de Navarixin de concentración de plasma. Concentración máxima de plasma de Navarixin (C <sub>max</sub> ). Concentración de plasma a través de Navarixin (C <sub>trough</sub> ).

**AZD5069:** antagonista del receptor de quimiocinas 2 (CXCR2); **MK-7123:** antagonista del receptor 2 de quimiocina cisteína-X-cisteína; **MK-3476:** anticuerpo monoclonal dirigido contra la proteína de superficie PD-1.

## 13. Anexo 5. Carta de aprobación HGRL



Secretaría  
de Salud



León, Gto, a 14 de junio de 2019

C. Yeniley Ruíz Noa  
Titular  
Protocolo de Investigación  
Presente

Respecto al Protocolo de Investigación, enviado para consideración del Comité de Ética en Investigación, denominado:

“Asociación de CXCL8 y sus receptores CXCR1/2 con el diagnóstico de cáncer de próstata por biopsia transrectal en tejido de pacientes con antígeno prostático específico elevado”;

ha sido revisado por esta instancia y una vez atendidas las observaciones emitió su aprobación.

Es importante mencionar que deberá informar al Comité lo relativo a la finalización de su protocolo y en su caso, también informar, previo a la publicación del mismo. La vigencia de la presente aprobación es de 1 año y no omito mencionar que el Comité de Ética Investigación podrá citarle en cualquier momento del proceso de ejecución del Protocolo de considerarlo pertinente en el contexto de seguimiento al cumplimiento de objetivos del documento que nos ocupa.

Atentamente  
Presidente del Comité de Ética en Investigación

Dr. Andrés Guzmán Ramírez

Con copia para:  
Minutario de la Subdirección de Enseñanza, Investigación y Ética

Hospital General León 20 de Enero # 927 Col. Obregón León, Gto. C.P. 37320 Tel. (477) 7197400-19 FAX: 7134035

hg\_leon@guanajuato.gob.mx

salud.guanajuato.gob.mx

### 13. Anexo 6. Dictamen de aprobación del H. Comité institucional de Bioética en la Investigación de la Universidad de Guanajuato (CIBIUG-P06-2018)

UNIVERSIDAD DE  
GUANAJUATO



Guanajuato, Gto. 25 de abril de 2018  
Oficio 19/2018  
Constancia

Dra. Yeniley Ruiz Noa  
Departamento de Ciencias Médicas  
Ciencias de la Salud  
Campus León  
Universidad de Guanajuato  
Presente

En relación con el protocolo de investigación en seres humanos enviado por usted denominado: "Asociación de CXCL8 y sus receptores CXCR1 y CXCR2 con el diagnóstico de cáncer de próstata según los resultados de la biopsia transrectal en pacientes con elevación del antígeno prostático específico" del cual es usted responsable, el Comité Institucional de Bioética en la Investigación de la Universidad de Guanajuato (CIBIUG) se reunió el 20 de abril de 2018 y se revisaron en el mismo los requisitos éticos y normativos nacionales e internacionales aplicables al proyecto.

El pleno del CIBIUG, considera que el protocolo, el consentimiento informado y los anexos, cumplen los requisitos bioéticos y por el presente dictamen informa a usted que el proyecto ha sido:

APROBADO

Dicho dictamen quedó asentado en el acta número CIBIUG-EX01-2018. El código asignado por el CIBIUG al proyecto es: CIBIUG-P06-2018, para que en lo sucesivo sea citado en los formatos de consentimiento informado o cartas de privacidad, así como en los informes y publicaciones.

Asimismo, se le informa que el presente dictamen tiene validez durante el periodo de realización del proyecto específico analizado y autoriza el inicio del mismo. Al término de cada año de vigencia, debe enviar un breve informe del avance/finalización del proyecto, indicando si se presentaron efectos adversos o problemas o cambios durante su realización, así como los medios por los cuales se dio información de los resultados a los participantes y a la comunidad científica.



**COMITÉ INSTITUCIONAL DE BIOÉTICA EN LA INVESTIGACIÓN  
DE LA UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO**

Calzada de Guadalupe s/n, Zona Centro,  
Guanajuato, Gto., México, C.P. 36000  
Teléfono: 4731 712 00 06, ext. 5019

[www.ugforms](http://www.ugforms)

UNIVERSIDAD DE  
GUANAJUATO



El CIBIUG se reserva el derecho de revisar el desarrollo del proyecto con el objeto de proteger los derechos y la dignidad de los participantes.

Atentamente,

"La verdad os hará libres"

DR. LUIS FERNANDO ANAYA VELÁZQUEZ  
EL PRESIDENTE DEL COMITÉ



UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO  
Comité Institucional de  
Bioética en la Investigación

Ccp  
Dr. Luis Felipe Guerrero Aguirre - Rector General, U.G.  
Dr. Pedro Elías Rodríguez de la Peña - Secretario General, U.G.  
Dr. Abel Arías Lovillo - Secretario Académico, U.G.  
Dr. Marco Napoleón Hernández - Director de Apoyo a la Investigación y al Progreso, U.G.  
Ejemplar



COMITÉ INSTITUCIONAL DE BIOÉTICA EN LA INVESTIGACIÓN  
DE LA UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

Calle de Guadalupe s/n. Zona Centro,  
Guanajuato, Gto., México, C.P. 37000  
Teléfono: 473 73 2 00 05, ext. 5039

[www.ugto.mx](http://www.ugto.mx)

### 13. Anexo 7. Modalidad de titulación



**Dra. Gloria Barbosa Sabanero**  
Presente

Por acuerdo con el Dr. Tonatiuh García Campos, Director de la División de Ciencias de la Salud del Campus León, se le ha designado como **Presidente** del examen para obtener el grado de la **Maestría en Ciencias Médicas** y que sustentará el **C. Carlos Francisco Saavedra García**.

La modalidad de la titulación será por medio de la presentación de Tesis que con el título de **"Asociación de CXCL8 y sus receptores CXCR1 y CXCR2 con el diagnóstico histopatológico de cáncer de próstata en tejido de pacientes con elevación del antígeno prostático específico"**, ha completado y es satisfactorio de acuerdo al Director de trabajo.

Por lo anterior le solicito revise la tesis del alumno que acompaña al presente y nos informe mediante su voto si procede la realización del examen de titulación.

Su participación en este proceso es de la mayor importancia para la Misión de la Universidad por lo que deseo expresarle mi agradecimiento por su valiosa colaboración en la evaluación del trabajo y la realización del examen de titulación.

Sin otro particular me es grato reiterarle la seguridad de mi más alta consideración.

Atentamente  
La Verdad Os Hará Libres  
León, Gto 15 de enero de 2020  
La Secretaria Académica de la División  
UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO  
Campus León  
DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD  
SECRETARÍA ACADÉMICA  
Mtra. Cipriana Caudillo Cisneros

**Para los sinodales:**

Mi voto en relación con el trabajo de Titulación es: Aprobado

Firma: Cipriana

SECRETARIA ACADEMICA DE LA DIVISION DE CIENCIAS DE LA SALUD CAMPUS LEÓN  
Blvd. Puente Milenio No. 1001 Fracción del Predio San Carlos C.P. 37670 Tel. (477) 267 49 00 Ext. 3657



**Dra. María Luisa Lazo de la Vega Monroy**  
Presente

Por acuerdo con el Dr. Tonatiuh García Campos, Director de la División de Ciencias de la Salud del Campus León, se le ha designado como **Secretario** del examen para obtener el grado de la **Maestría en Ciencias Médicas** y que sustentará el **C. Carlos Francisco Saavedra García**.

La modalidad de la titulación será por medio de la presentación de Tesis que con el título de **"Asociación de CXCL8 y sus receptores CXCR1 y CXCR2 con el diagnóstico histopatológico de cáncer de próstata en tejido de pacientes con elevación del antígeno prostático específico"**, ha completado y es satisfactorio de acuerdo al Director de trabajo.

Por lo anterior le solicito revise la tesis del alumno que acompaña al presente y nos informe mediante su voto si procede la realización del examen de titulación.

Su participación en este proceso es de la mayor importancia para la Misión de la Universidad por lo que deseo expresarle mi agradecimiento por su valiosa colaboración en la evaluación del trabajo y la realización del examen de titulación.

Sin otro particular me es grato reiterarle la seguridad de mi más alta consideración.

Atentamente  
La Verdad Os Hará Libres  
León, Gto 15 de enero de 2020  
La Secretaria Académica de la División

  
UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO  
Mtra. Cipriana Caudillo Cisneros  
SECRETARIA ACADÉMICA

**Para los sinodales:**

Mi voto en relación con el trabajo de Titulación es: aprobado

Firma: 

SECRETARIA ACADEMICA DE LA DIVISION DE CIENCIAS DE LA SALUD CAMPUS LEÓN  
Blvd. Puente Milenio No. 1001 Fracción del Predio San Carlos C.P. 37670 Tel. (477) 267 49 00 Ext. 3657



**Dr. Silvio Zaina**  
Presente

Por acuerdo con el Dr. Tonatiuh García Campos, Director de la División de Ciencias de la Salud del Campus León, se le ha designado como **Vocal** del examen para obtener el grado de la **Maestría en Ciencias Médicas** y que sustentará el **C. Carlos Francisco Saavedra García**.

La modalidad de la titulación será por medio de la presentación de Tesis que con el título de **"Asociación de CXCL8 y sus receptores CXCR1 y CXCR2 con el diagnóstico histopatológico de cáncer de próstata en tejido de pacientes con elevación del antígeno prostático específico"**, ha completado y es satisfactorio de acuerdo al Director de trabajo.

Por lo anterior le solicito revise la tesis del alumno que acompaña al presente y nos informe mediante su voto si procede la realización del examen de titulación.

Su participación en este proceso es de la mayor importancia para la Misión de la Universidad por lo que deseo expresarle mi agradecimiento por su valiosa colaboración en la evaluación del trabajo y la realización del examen de titulación.

Sin otro particular me es grato reiterarle la seguridad de mi más alta consideración.

Atentamente  
La Verdad Os Hago Libres  
León, Gto 15 de enero de 2020  
La Secretaria Académica de la División

UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO  
Campus León  
Mtra. Cipriana Córdova Cisneros

**Para los sinodales:**

Mi voto en relación con el trabajo de Titulación es: APROBADO

Firma: VZ

SECRETARIA ACADEMICA DE LA DIVISION DE CIENCIAS DE LA SALUD CAMPUS LEÓN  
Blvd. Puente Milenio No. 1001 Fracción del Predio San Carlos C.P. 37670 Tel. (477) 267 49 00 Ext. 3657



**Dr. Alan Joel Ruiz Padilla**  
Presente

Por acuerdo con el Dr. Tonatiuh García Campos, Director de la División de Ciencias de la Salud del Campus León, se le ha designado como **Vocal Suplente** del examen para obtener el grado de la **Maestría en Ciencias Médicas** y que sustentará el **C. Carlos Francisco Saavedra García**.

La modalidad de la titulación será por medio de la presentación de Tesis que con el título de **"Asociación de CXCL8 y sus receptores CXCR1 y CXCR2 con el diagnóstico histopatológico de cáncer de próstata en tejido de pacientes con elevación del antígeno prostático específico"**, ha completado y es satisfactorio de acuerdo al Director de trabajo.

Por lo anterior le solicito revise la tesis del alumno que acompaña al presente y nos informe mediante su voto si procede la realización del examen de titulación.

Su participación en este proceso es de la mayor importancia para la Misión de la Universidad por lo que deseo expresarle mi agradecimiento por su valiosa colaboración en la evaluación del trabajo y la realización del examen de titulación.

Sin otro particular me es grato reiterarle la seguridad de mi más alta consideración.

Atentamente  
La Verdad Os Hará Libres  
León, Gto 15 de enero de 2020  
La Secretaria Académica de la División

UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO  
Campus León  
DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD  
Mtra. Cipriana Caudillo Cisneros

**Para los sinodales:**

Mi voto en relación con el trabajo de Titulación es:

Aprobado

Firma:

SECRETARIA ACADEMICA DE LA DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD CAMPUS LEÓN  
Blvd. Puente Milenio No. 1001 Fracción del Predio San Carlos C.P. 37670 Tel. (477) 267 49 00 Ext. 3657