

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



COMPARACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE RECEPTORES DE ESTRÓGENO, PROGESTERONA Y ANDRÓGENO ENTRE PACIENTES MENORES Y MAYORES DE 60 AÑOS CON CÁNCER DE PRÓSTATA.

TESIS

DRA. MELISSA NÁÑEZ MARÍN

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ANATOMIA PATOLOGICA Y CITOPATOLOGIA

ENERO 2020

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

HOSPITAL UNIVERSITARIO

“DR. JOSE ELEUTERIO GONZALEZ”

SERVICIO DE ANATOMIA PATOLOGICA Y CITOPATOLOGIA



COMPARACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE RECEPTORES DE ESTRÓGENO, PROGESTERONA Y ANDRÓGENO ENTRE PACIENTES MENORES Y MAYORES DE 60 AÑOS CON CÁNCER DE PRÓSTATA.

PRESENTA

DRA. MELISSA NÁÑEZ MARÍN

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
ANATOMIA PATOLOGICA Y CITOPATOLOGIA**

MONTERREY, N.L., MÉXICO

ENERO 2020

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

HOSPITAL UNIVERSITARIO

“DR. JOSE ELEUTERIO GONZALEZ”

SERVICIO DE ANATOMIA PATOLOGICA Y CITOPATOLOGIA



COMPARACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE RECEPTORES DE ESTRÓGENO, PROGESTERONA Y ANDRÓGENO ENTRE PACIENTES MENORES Y MAYORES DE 60 AÑOS CON CÁNCER DE PRÓSTATA.

PRESENTA

DRA. MELISSA NÁÑEZ MARÍN

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
ANATOMIA PATOLOGICA Y CITOPATOLOGIA**

DIRECTOR: DRA. MED. RAQUEL GARZA GUAJARDO

CO DIRECTOR: DRA. MED. GABRIELA SOFÍA GÓMEZ MACÍAS

MONTERREY, N.L., MÉXICO

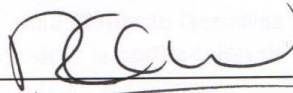
ENERO 2020

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

HOSPITAL UNIVERSITARIO
"DR. JOSE ELEUTERIO GONZALEZ"
SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA Y CITOPATOLOGÍA

**COMPARACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE RECEPTORES DE ESTRÓGENO,
PROGESTERONA Y ANDRÓGENO ENTRE PACIENTES MENORES Y
MAYORES DE 60 AÑOS CON CÁNCER DE PRÓSTATA.**

Aprobación de Tesis



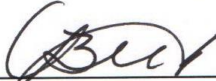
Dra. Med. Raquel Garza Guajardo
Directora de Tesis



Dra. Med. Gabriela Sofía Gómez Macías
Codirectora de tesis



Dra. Natalia Vilches Cisneros
Coordinadora de enseñanza



Dra. Med. Oralia Barboza Quintana
Jefa del Servicio



Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

**COMPARACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE RECEPTORES DE
ESTRÓGENO, PROGESTERONA Y ANDRÓGENO ENTRE
PACIENTES MENORES Y MAYORES DE 60 AÑOS CON CÁNCER
DE PRÓSTATA.**

PRESENTADO POR:

DRA. MELISSA NÁÑEZ MARÍN

Éste trabajo se realizó en el Servicio de Anatomía Patológica y Citopatología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" bajo la dirección de la Dra. Med. Raquel Garza Guajardo y la codirección de la Dra. Med. Gabriela Sofía Gómez Macías.



Dra. Med. Oralia Barboza Quintana

Jefe del Servicio de Anatomía Patológica y Citopatología

Enero 2020

Enero 2020

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Autónoma de Nuevo León, a la Facultad de Medicina y al Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” por mi formación como médico y especialista.

A la Dra. Raquel Garza Guajardo por siempre escucharme y darme su consejo, por hacerme sentir que siempre conté con su apoyo incondicional en todo momento y de todas maneras posibles. Por la gran maestra y su manera tan generosa en la que siempre estuvo presente en la dirección de este proyecto.

A la Dra. Oralia Barboza Quintana por hacerme sentir bienvenida y querida. Gracias por la huella que deja en todos y cada uno de sus residentes, incluyéndome. Por abrirme las puertas de éste Servicio para realizar mi residencia y por su apoyo.

Al Dr. Rodolfo Franco Márquez por siempre estar para todos los residentes, apoyándonos, enseñándonos y siendo nuestro compañero; así como a todos mis demás profesores, quienes compartieron conmigo su experiencia.

A Eduardo, Hersilia, Rolando, Daniel y Mauricio.

Índice

Marco Teórico

Incidencia y Mortalidad.....	8
Tamizaje y Diagnóstico.....	10
Fisiopatología en relación a Andrógenos	12
Resistencia Terapéutica.....	13
Cáncer de próstata su relación a Estrógenos y Progesterona.....	16
Justificación.....	17
Hipótesis	18
Hipótesis Nula	19
Objetivo General	20
Objetivos Específicos	21
Material y Métodos	
Diseño de la metodología del estudio	22
Prueba e Interpretación de la Inmunohistoquímica	25
Análisis estadístico	27
Resultados.....	28
Discusión.....	42
Conclusiones.....	43
Perspectivas y Aportaciones	44
Referencias.....	45

Incidencia y Mortalidad

Mundialmente, y tomando en cuenta ambos géneros, el cáncer de próstata ocupa el 4to lugar en incidencia; sólo por debajo del cáncer de pulmón, de mama y colorrectal respectivamente.

En México, según la información publicada por GLOBOCAN para el año 2018, el cáncer de próstata es la neoplasia maligna interna más frecuente en hombres en México y es responsable del 8.3% de muertes relacionadas a cáncer. Por lo tanto es la neoplasia maligna más frecuente (sin tomar en cuenta el género femenino) y con mayor mortalidad en México.

En buena medida, estas cifras están dadas por la progresión asintomática del tumor y por la falta de métodos certeros de tamizaje.

Casi el 75% de los hombres diagnosticados con cáncer de próstata tienen 65 años o más, pero también se ha presentado en pacientes más jóvenes.

La incidencia ajustada a la edad va en aumento en la mayoría de los países y su frecuencia aumenta con la edad, hecho que se sustenta con las observaciones realizadas durante las autopsias. La frecuencia con la que se diagnostica de manera incidental en post mortem varía de 15% al 70% y se relaciona directamente con la edad el paciente. Se obtuvieron números similares al examinar cistoprostatectomías por cáncer de vejiga, en donde 42% de los especímenes presentaban cáncer de próstata de manera incidental.

La incidencia de cáncer de próstata en hombres jóvenes (< 60 años) ha ido aumentando considerablemente en las últimas dos décadas.

El aumento en la aplicación de estudios de tamizaje en éste grupo de hombres puede explicar algunos, pero no todos los casos de inicio temprano.

De éste grupo, los diagnosticados con cáncer de próstata de alto grado y avanzado, pueden presentar un curso clínico-patológico más agresivo con una mayor mortalidad específica a la enfermedad que el cáncer de próstata de estadio y grado similar en pacientes de mayor edad.

Tamizaje y Diagnóstico

En cuanto al tamizaje para ésta enfermedad, la mayoría se detectan mediante Antígeno Prostático Específico (APE) en suero, el cual debe iniciarse según las guías clínicas a partir de la quinta década de la vida.

Gramo por gramo, el carcinoma prostático promedio produce diez o más veces cantidad de APE que el tejido normal, lo cual se refleja en los niveles circulantes en sangre. Éste método de tamizaje es mínimamente invasivo, rápido, de bajo costo y cuenta con una sensibilidad y especificidad relativamente alta. El APE es secretado por todos los tumores prostáticos a excepción de los indiferenciados.

Casi la mitad de los pacientes con cáncer de próstata presentan niveles por encima de 10 mg/dl de APE sérico.

Elevaciones leves del APE se pueden encontrar en la hiperplasia nodular, pero niveles superiores a 4 mg/dl requieren de mediciones seriadas y realizar toma de biopsia en caso de que continúen elevándose. También se presentan elevaciones del APE en prostatitis, infarto prostático y por traumatismo como en la toma de biopsia por trucut ó en la resección transuretral prostática, pero éstas elevaciones deben de ser transitorias y resolverse con tratamiento adecuado.

Cuando el resultado de la prueba supera los 4 ng/mL, el paciente es sometido a la prueba de tacto dígito rectal para buscar induraciones de la glándula prostática y finalmente, si lo requiere, se le realiza una biopsia transrectal. Está última prueba

implica la toma de 12 cores de las distintas zonas representativas de la próstata. Al detectar la presencia de adenocarcinoma, se identifica el grado de diferenciación de éste a través de la escala Gleason. La escala Gleason está dada en valores de 5 a 10, conforme aumente el valor Gleason, se relaciona a una mayor agresividad y progresión del tumor.

Existe una falta de biomarcadores para relacionar el grado de malignidad versus la edad de los pacientes, ya que se ha reportado que el APE varía a lo largo de los años y como ya se mencionó de otras condiciones benignas como la hiperplasia prostática específica o la prostatitis crónica. El desarrollo de la enfermedad misma lleva consigo importantes fluctuaciones en los niveles del APE, tal y como lo muestran Lorente y colaboradores (figura 1).

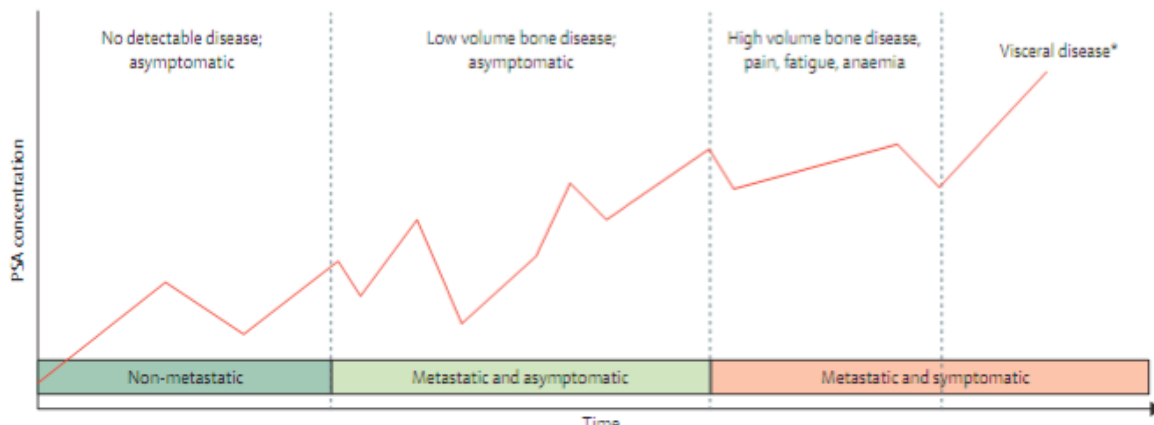


Figura 1. Diferencias de los niveles de APE en los diferentes grados de progresión tumoral.

Fisiopatología en relación a Andrógenos

El factor hormonal juega un papel importante en el desarrollo del cáncer de próstata, "Básicamente todo hombre que presente andrógenos circulando desarrollará cáncer de próstata si vive lo suficiente".

Ésta enfermedad no ocurre en hombres que fueron castrados previo a la pubertad. Se estima que del 5 al 10% de los carcinomas de próstata presentan un link genético.

Por ende, la exposición de la próstata a los andrógenos desempeña un papel importante tanto en la carcinogénesis, así como en el mantenimiento de los cánceres establecidos ya que la mayoría responden inicialmente a la privación de andrógenos.

Los polimorfismos en los genes que codifican para el receptor de andrógenos y varias enzimas relacionadas con el metabolismo de los andrógenos pueden ser determinantes para el riesgo de presentar cáncer de próstata.

Resistencia Terapéutica

Por otro lado, otro serio problema emergente con el cáncer de próstata es la presencia de resistencia terapéutica, la cual gira en torno al axis del receptor de andrógenos (AR) y al papel que guarda en la progresión tumoral.

El AR es una proteína citoplasmática expresada en las células de la próstata. Su actividad inicia cuando la testosterona entra en la célula y es convertida a dihidrotestosterona (DHT) por lo que la enzima 5- α reductasa. La DHT es la molécula sustrato que se une al AR y favorece su dimerización con otro complejo AR-DHT que viajan juntos hasta el núcleo e inician la activación de genes que promueven el crecimiento y la supervivencia celular.

Es por ello que las terapias contra el cáncer de próstata se centran en el bloqueo de toda actividad androgénica, teniendo como actor principal a fármacos como la bicalutamida, enzalutamida, abiraterona, finasteride, goserelide o leuprolide.

Sin embargo, se ha demostrado que el uso de algunas de estas terapias promueven la aparición de mutaciones que confieren resistencia terapéutica en la glándula prostática, promoviendo así la conversión de un cáncer sensible a uno resistente a la castración y con evolución hacia un carcinoma metastásico.

Entre los principales efectos de las mutaciones que confieren resistencia terapéutica, a consecuencia como ya se mencionó del uso de ciertos fármacos o bien como parte de la dinámica tumoral, se encuentra la sensibilización de las

células de la próstata a otras hormonas esteroideas. Los últimos años se ha indagado acerca del rol que desempeñan otros receptores de hormonas esteroideas, como aquellos que se activan frente a estrógenos (α/β), progesterona (α/β) y glucocorticoides.

Los andrógenos son esenciales para el desarrollo, crecimiento y mantenimiento de la próstata. Ejercen sus efectos a través del receptor de andrógenos intracelulares (AR), que es un activador de la transcripción dependiente del ligando. Como es el caso del desarrollo normal de la próstata, los cánceres de próstata primarios dependen en gran medida de los andrógenos para el crecimiento y la supervivencia. La mayoría de los pacientes responden favorablemente a la ablación de andrógenos y la terapia antiandrogénica, que se ha convertido en un tratamiento estándar para la enfermedad metastásica. Sin embargo, prácticamente todos los pacientes recaen independiente de andrógenos. Éste fenómeno plantea la pregunta de cómo las células cancerígenas sobreviven y crecen en un ambiente con escaso andrógeno. Dos de las rutas que pueden tomar las células para adaptarse son (1) eludir la vía y (2) sensibilizar la vía de AR. El gran número de anomalías de AR observadas en tumores de próstata de pacientes tratados con terapia hormonal sugiere que muchas células sensibilizan o cambian la vía de AR. Para continuar activando esta vía en un entorno androgénico bajo, las células pueden (1) mutar la AR para activarse promiscuamente con diferentes esteroides, (2) amplificar la AR, (3) activar la AR de forma independiente del ligando por factores de crecimiento y citocinas, o (4) amplifican coactivadores. Alternativamente, las células de cáncer de próstata que han perdido la expresión

de AR deben haber pasado por alto la vía AR. La activación de los oncogenes y la estimulación del factor de crecimiento autocrino son dos mecanismos que probablemente contribuyen a volverse completamente independientes de andrógenos. De todos los estudios sobre la función de AR en el cáncer de próstata, está claro que la AR juega un papel importante en el desarrollo y la progresión del cáncer. Además, la vía AR sigue siendo importante en la mayoría de las células de pacientes con cáncer de próstata clínicamente definido andrógeno-independiente.

Así mismo, el papel del Receptor de Estrógenos β (Er β) en el inicio del cáncer de próstata se ha visto respaldado por estudios que utilizan ratones ER-knockout (ERKO). Los ratones ER α -knockout no desarrollan cáncer de próstata después del tratamiento con testosterona y / o estrógenos, mientras que los ratones que carecen del receptor ER β desarrollan cáncer de próstata después de la adición de hormonas sexuales, de forma similar a los ratones salvajes. Este papel antiproliferativo de ER β también coincide con los hallazgos por inmunohistoquímica en muestras de tejido de Cáncer de Próstata en humanos, lo que sugiere que la expresión de ER β se pierde en tumores de alto grado. Por lo tanto, la pérdida de ER β puede considerarse como un factor pronóstico del cáncer de próstata.

Relación del Cáncer de Próstata a Estrógenos y Progesterona

Se ha demostrado que los estrógenos tienen efecto directo e indirecto en el crecimiento y desarrollo de la próstata y que probablemente desempeñan un papel en el inicio y progresión del cáncer de próstata.

Se han considerado protectores contra el cáncer de próstata y se han utilizado como tratamiento para la enfermedad avanzada, sin embargo, existe evidencia de que los estrógenos pueden actuar como pro-carcinógenos en la próstata.

En cuanto al receptor de progesterona β en las células tumorales emerge como un fuerte predictor independiente de recurrencia del cáncer de próstata.

Éste estudio nace ante la necesidad de comparar el status de los receptores (andrógenos, estrógenos y progesterona) entre jóvenes y adultos mayores con cáncer de próstata, ya que hasta nuestro conocimiento e investigación actualmente no existe ningún estudio mundialmente.

Justificación

Necesidad de encontrar nuevos marcadores para pronóstico y alternativas terapéuticas.

Hipótesis

La expresión de receptores esteroideos están relacionados con la edad de diagnóstico de la enfermedad.

Hipótesis Nula

La expresión de receptores esteroideos no están relacionados con la edad de diagnóstico de la enfermedad.

Objetivo General

Determinar la expresión de los receptores hormonales de andrógenos, estrógenos y progesterona en cáncer de próstata.

Objetivos Específicos

1. Generar arrays de tejido de cáncer de próstata categorizados por grupo de edad.
2. Comparar la expresión de los receptores y su relación con el grupo de edad.
3. Comparar la expresión de los receptores y su relación con suma de Gleason y grupos de riesgo de la OMS.

Material y Métodos

Se analizó la expresión tumoral de receptores para andrógenos, estrógenos y progesterona en casos de cáncer de próstata. Es un estudio de tipo retrospectivo en donde realizaremos la aplicación de inmunohistoquímica en arrays de tejido tumoral. El array de tejido consiste en colocar varias "rebanadas" delgadas de diferentes especímenes a estudiar sobre una laminilla, lo cual permite realizar múltiples estudios ya sea de inmunohistoquímica y /o de hibridación in situ a la vez.

El diseño metodológico del estudio fue observacional, transversal, comparativo, descriptivo y retrospectivo.

Siendo un estudio de cohortes.

La población del estudio se divide en dos grupos:

Grupo 1: 48 pacientes con cáncer de próstata \leq 60 años.

Grupo 2: 50 pacientes con cáncer de próstata $>$ 60 años.

Los criterios de exclusión serán casos cuyo material patológico sea insuficiente o de mala calidad, así como casos cuya información clínica sea insuficiente.

Todos los casos provienen de los archivos clínicos de nuestro Servicio de Anatomía Patológica y Citopatología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

Apoyándonos en el Sistema Pathox (base de datos electrónica del Servicio de Anatomía Patológica) logramos obtener los casos de estudio para ambos grupos. Se obtiene de archivo las laminillas y los bloques de tejido en parafina. No se utilizaron datos personales de los pacientes (nombre ó dirección), para su identificación nos guiamos por el número interno brindado en el Servicio de Anatomía Patológica al momento de ingresar como espécimen.

Para la generación de cada array de tejido, se requiere revisar las laminillas del caso, para seleccionar el área tumoral a extraer, la cual debe corresponder a >80% de tejido tumoral. Una vez seleccionada el área, se coloca la laminilla sobre el bloque de parafina y se realiza la extracción del tejido seleccionado, el cual tendrá un diámetro de 4 mm.; dicho tejido se coloca en un bloque de parafina que contendrá el resto de los tejidos extraídos de otros casos. Con ayuda de un histotecnólogo, se realiza un corte a dicho bloque para obtener una muestra de los arrays, se monta sobre una laminilla en blanco a la cual posteriormente se le aplicaría la inmunohistoquímica deseada (receptor de andrógenos, estrógeno y progesterona) y se analiza con un microscopio convencional (Fig. 2).

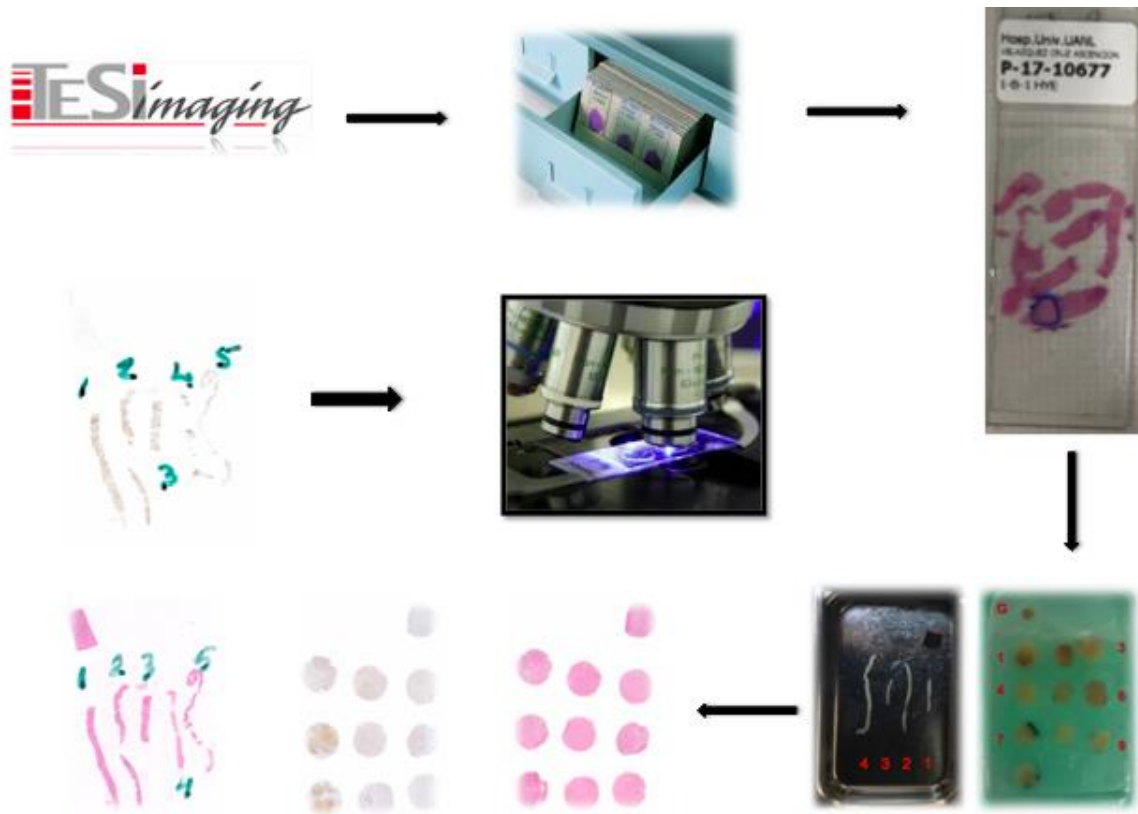


Fig. 2.- Imagen demostrativa de los pasos seguidos para seleccionar los casos, revisión de material, selección de material, elaboración de arrays, corte en HyE y posterior aplicación de IHQ y evaluación en microscopio.

Prueba e Interpretación de la Inmunohistoquímica

Se utilizaron anticuerpos anti RE y anti RPG β de ventana con dilución 1:3 y anti RA BiosB con dilución 1:25

Solamente la tinción nuclear se considera como positiva. Cuando el tumor es negativo (no inmunoreactivo), es esencial que las células del control interno se encuentren positivas. Si el control interno también es negativo, se debe considerar indeterminado y el estudio debe repetirse.

Cuando el tumor es negativo pero no presenta células como control interno, se debe repetir o realizarse en otra muestra del tejido tumoral.

Existen diferentes razones por las que podríamos obtener falsos negativos, como los siguientes: exposición de las células tumorales a calor (uso de cauterio durante la cirugía), tiempo prolongado de isquemia, ya que resulta en degradación antigénica, falta o exceso de fijación; se recomienda la fijación por 6 horas en formol, decalcificación, tipo de anticuerpo, etcétera.

Un resultado falso-positivo ocurre con menor frecuencia. Algunas razones sería utilizar un anticuerpo impuro que presente una reacción cruzada con otro antígeno o que se interpreten células normales atrapadas o de componente in situ como carcinoma invasor.

Para realizar la evaluación de la expresión de los receptores, ésta se llevo acabo en las glándulas malignas y su estroma y si en caso de presentar, también se

evaluaba en las Glándulas benignas y su estroma y en base a la cantidad positiva, designamos si era escaso moderado o abundante. Y la intensidad la medimos acorde al grado de tinción siendo débil calificada con 1, intermedia 2, fuerte 3.

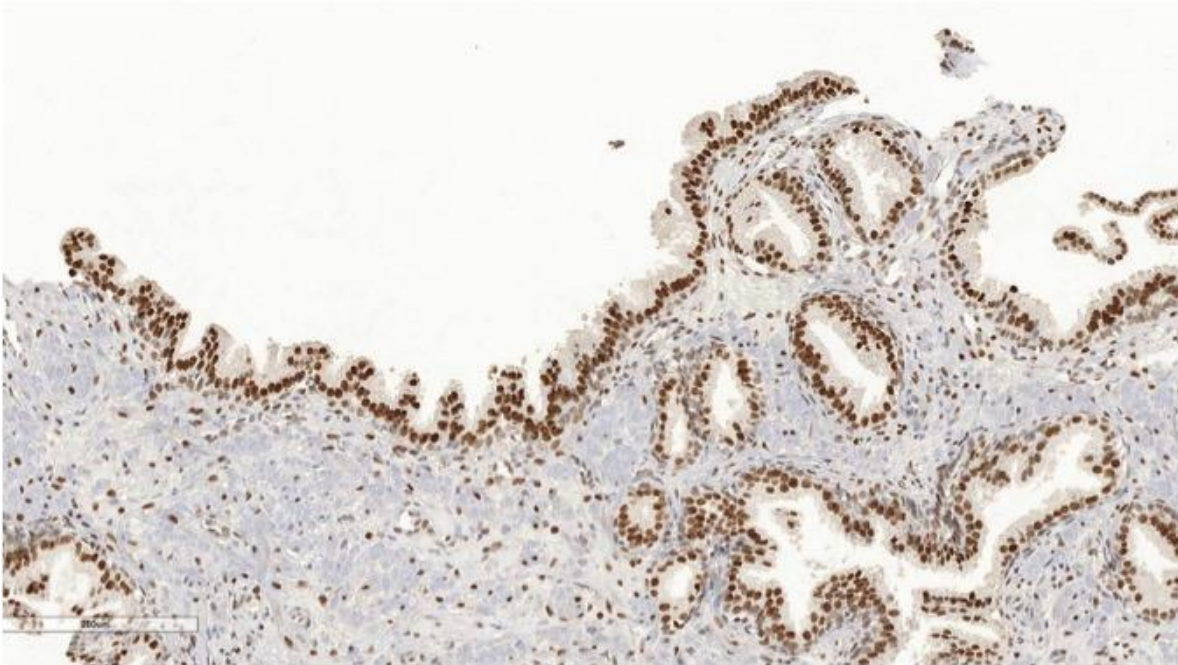


Fig. 3 .- Ejemplo de biopsia con tejido prostático benigno el cual demuestra una expresión abundante y de intensidad 3 en las células basales y en cantidad moderada y de intensidad 2 en las células estromales.

Análisis Estadístico

En cuanto al análisis estadístico; al ser un estudio de tipo exploratorio y debido a que no existe una frecuencia determinada entre aquellos individuos con presentaciones tempranas de cáncer de próstata, la n fue establecida en al menos 48 casos de pacientes menores a 60 años y 50 casos de pacientes de 60 años o más. Se empleó estadística descriptiva en donde se utilizaron porcentajes y frecuencias dependiendo de los resultados de expresión de los resultados hormonales. Todos los análisis se realizaron en el paquete estadístico SPSS versión 23 (IBM, Chicago, USA).

Crosstab

Count		PEpMP				Total
		Negativo	Escaso	Moderado	Abundante	
GrupoEDAD	Menores de 60 años	34	6	6	2	48
	Mayores de 60 años	49	1	0	0	50
Total		83	7	6	2	98

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	14.247 ^a	3	.003	.000		
Likelihood Ratio	17.738	3	.000	.000		
Fisher's Exact Test	13.772			.000		
Linear-by-Linear Association	12.841 ^b	1	.000	.000	.000	.000
N of Valid Cases	98					

a. 6 cells (75.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .98.

b. The standardized statistic is -3.583.

P= 0.0001

Fig. 4 .- En este ejemplo observamos que al comparar los grupos de edad según las células malignas positivas para receptor de progesterona, en el grupo menor de 60 años hubo 14 casos positivos en comparación con el grupo de mayores de 60 años que sólo hubo 1 caso positivo. Al realizar el Test de Chi cuadrada, el Test de Fisher demuestra que éste resultado es estadísticamente significativo al presentar una $P = 0.0001$.

Resultados

En el periodo de 2010 a 2019 1073 casos de cáncer de próstata de los cuales 126 corresponden a menores de 60 años.

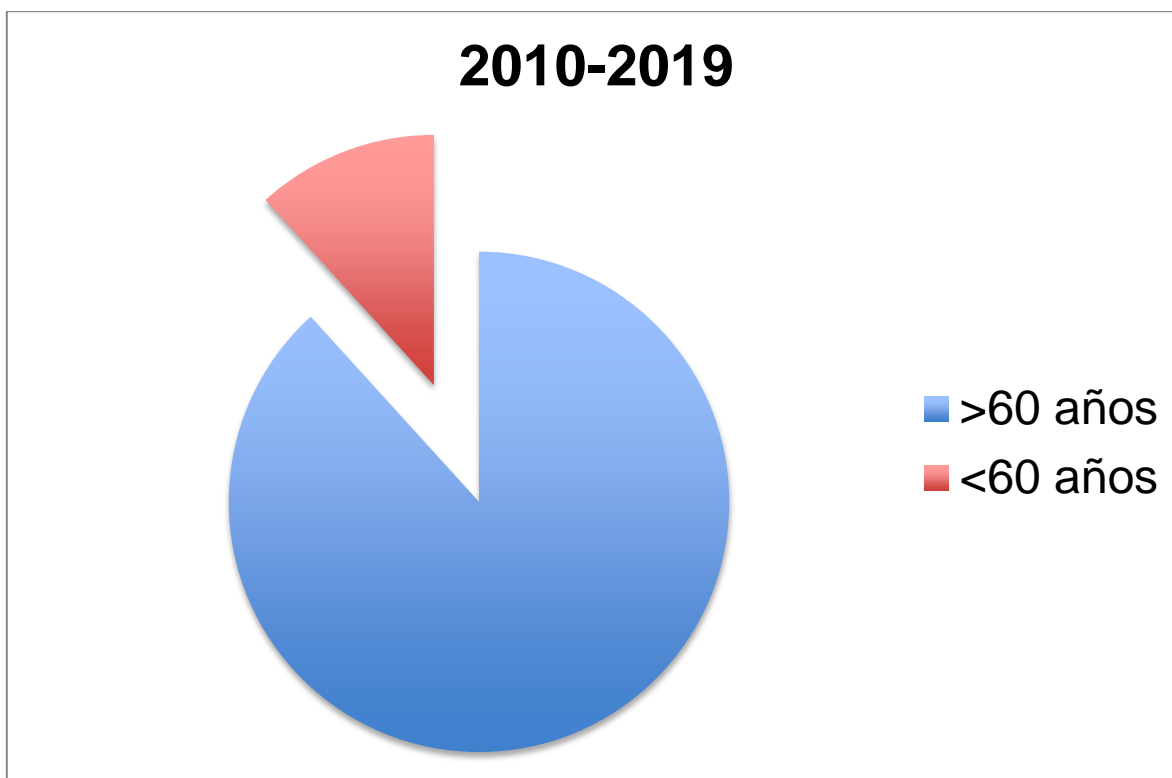


Fig. 5. El 11.7% de los cánceres de próstata en el periodo del 2010 al 2019 fue conformado por los menores de 60 años.

Objetivo 1: Generar arrays de tejido de cáncer de próstata categorizados por grupo de edad; se generaron 16 bloques (10 del grupo de menores de 60 años y 6 del grupo de mayores de 60 años).

Resultado:

Grupo 1

< 60 años



Grupo 2

≥ 60 años



Fig. 6 .- Imagen representativa de los bloques que se crearon (10 bloques de menores de 60 años para un total de 48 casos y 5 bloques con 10 casos cada uno de los pacientes mayores de 60 años) los cuales podrán ser utilizados para futuros estudios.

Objetivo 2: Comparar la expresión de los receptores y su relación con el grupo de edad.

Los siguientes son los hallazgos que resultaron estadísticamente significativos:

Receptores de Estrógeno: La cantidad de estroma rodeando las glándulas malignas resulta positiva de manera más intensa y abundante en menores de 60 años (Fig. 7), a diferencia de los mayores, que presentan menor cantidad e intensidad (Fig. 8).

(P= 0.022).

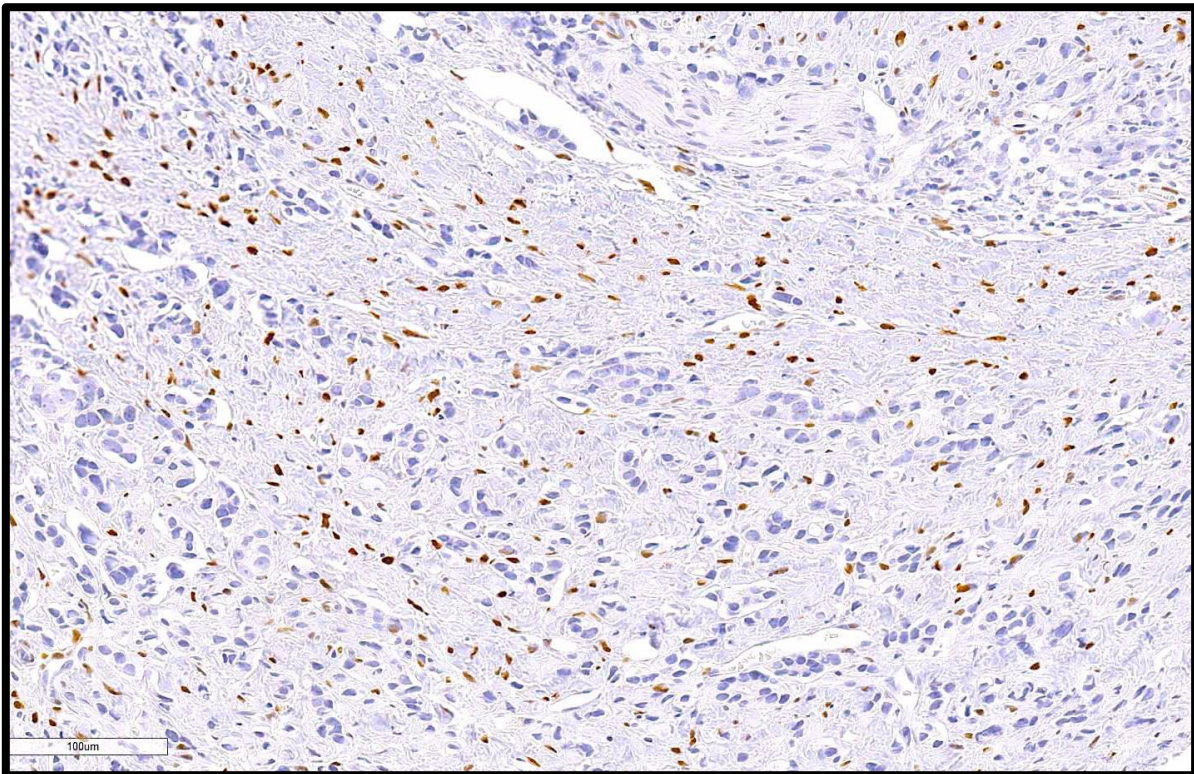


Fig. 7.- Receptor de estrógeno en estroma rodeando glándulas malignas en paciente menor de 60 años.

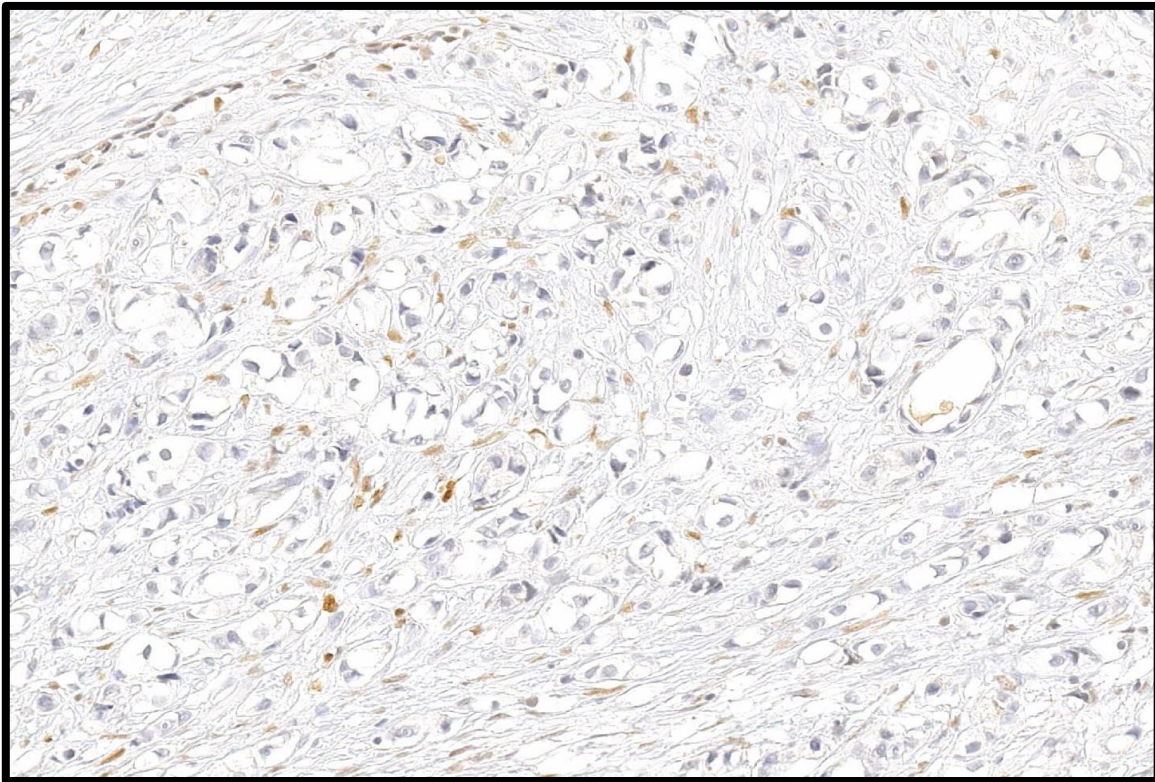


Fig. 8.- Receptor de estrógeno en estroma rodeando glándulas malignas en paciente mayor de 60 años.

Receptor de Progesterona: La cantidad de estroma benigno positivo para progesterona es mayor en pacientes del grupo joven (Fig. 9), pero la intensidad es mayor en el grupo de mayores (Fig. 10) ($p= 0.032$):

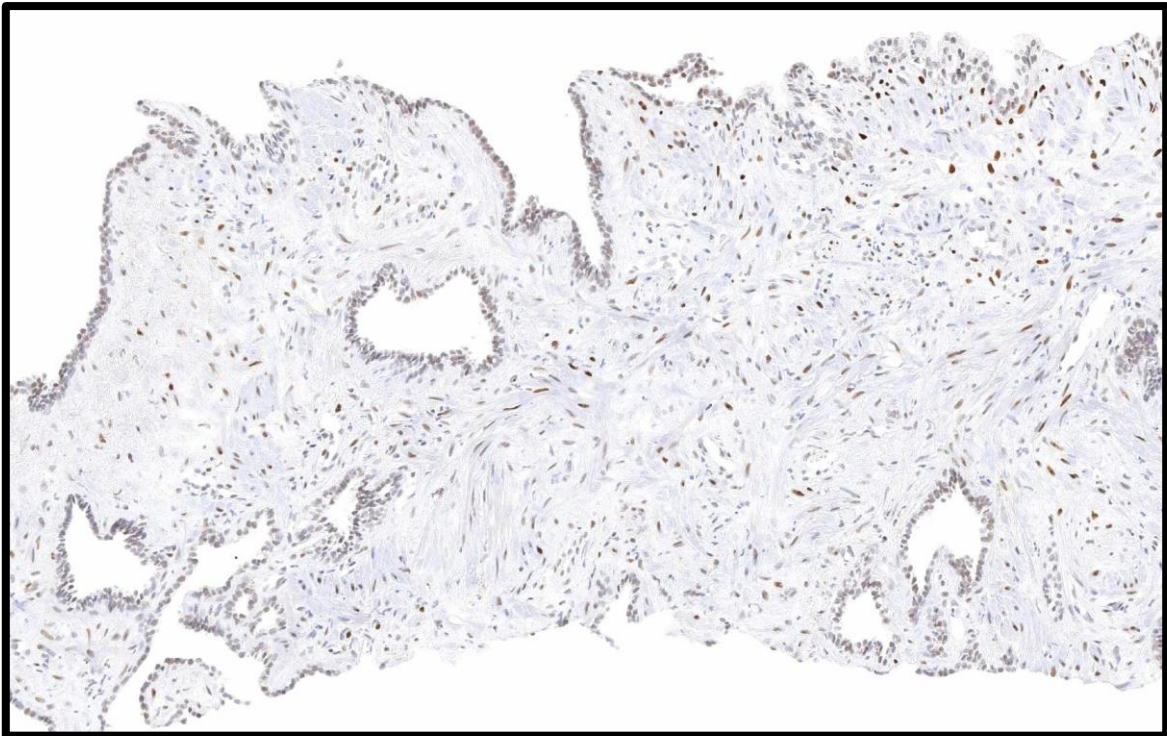


Fig. 9.- Receptor de progesterona en células estromales de paciente menor a 60 años.

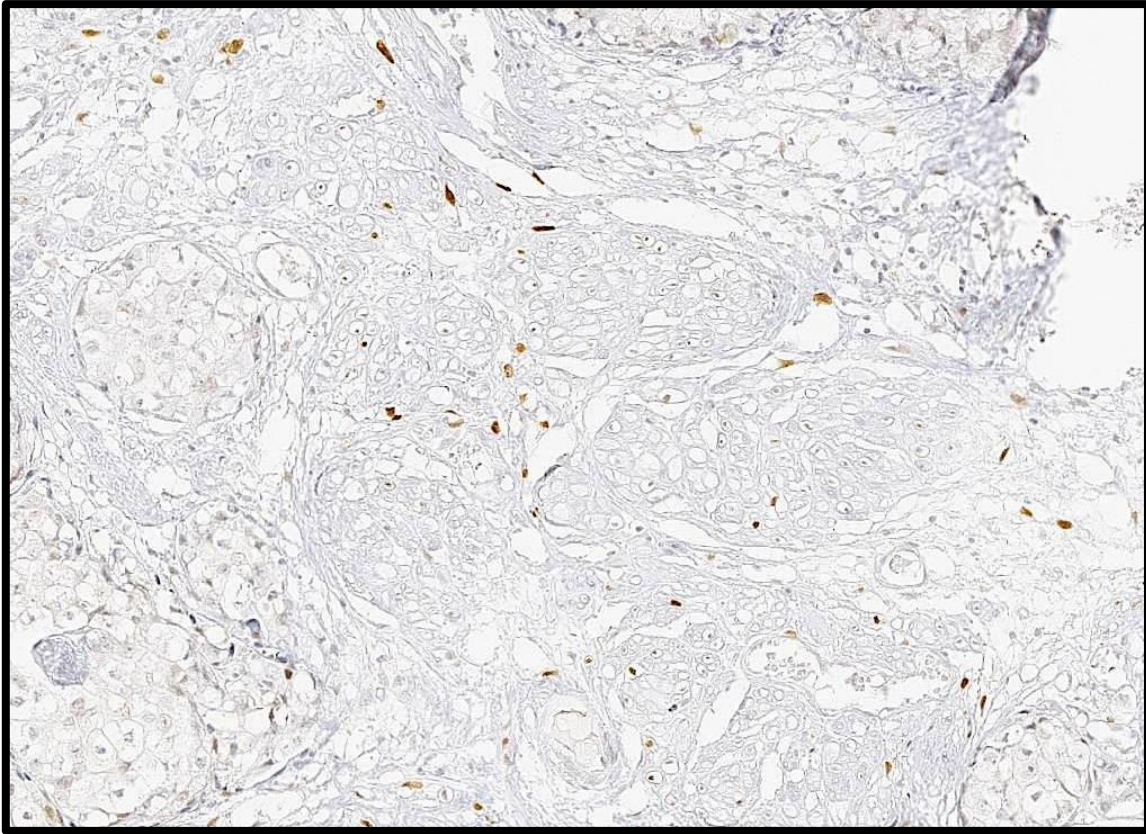


Fig. 10.- Receptor de progesterona en células estromales de paciente mayor a 60 años.

La cantidad de células estromales positivas para progesterona adyacentes a las glándulas malignas son moderadas en jóvenes (Fig. 11) y abundantes en mayores (Fig. 12) ($p= 0.008$).

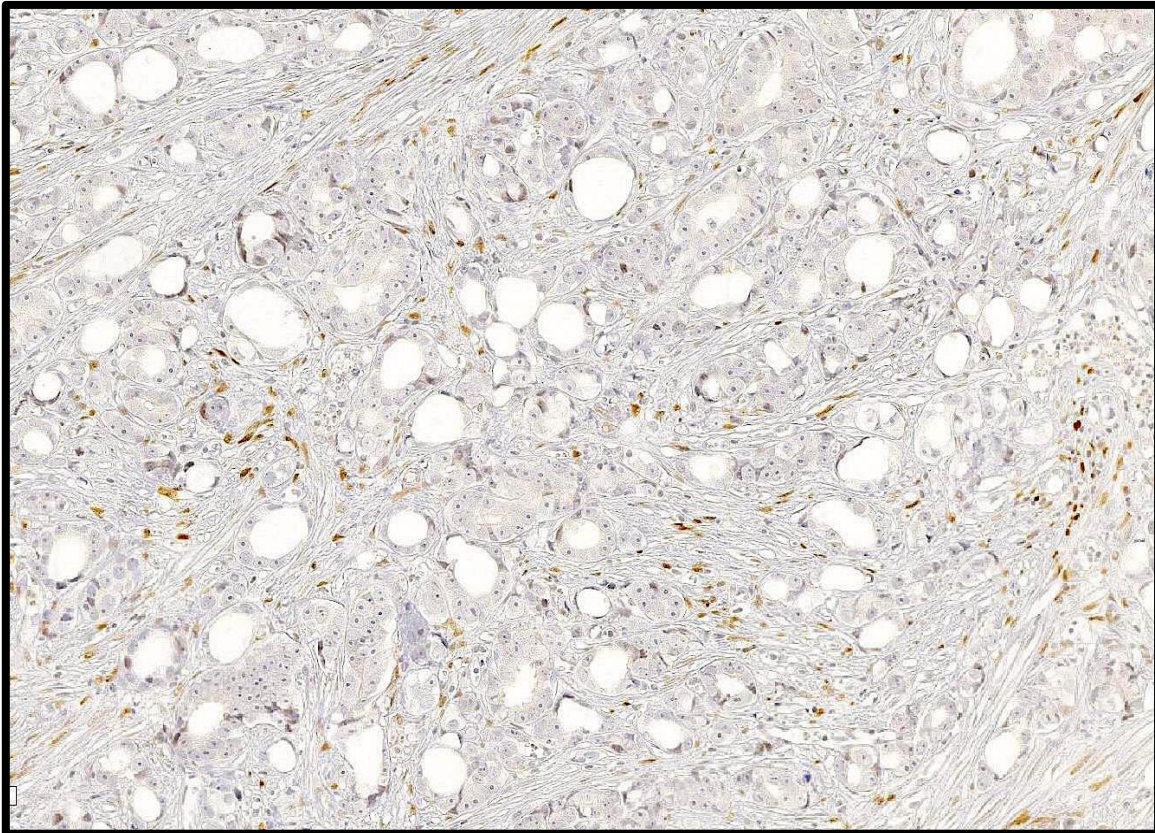


Fig. 11.- Receptor de progesterona en las células estromales adyacentes a las células malignas en paciente menor de 60 años.

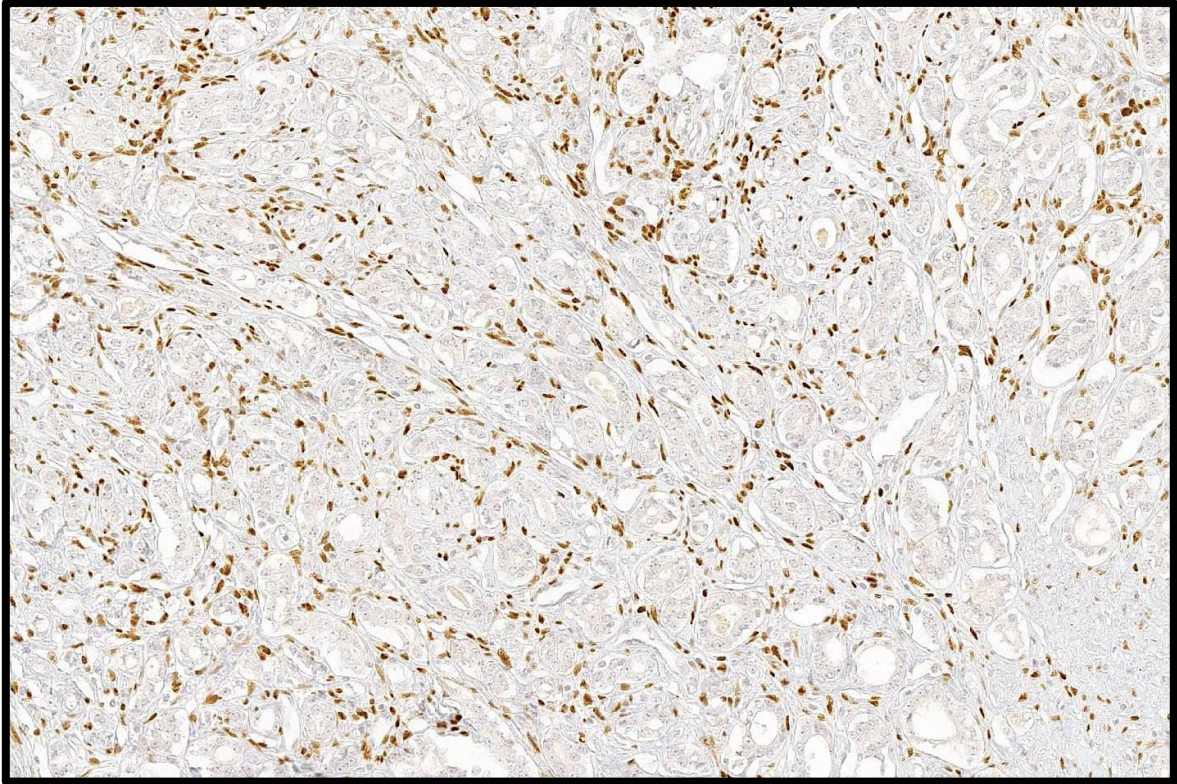


Fig. 12.- Receptor de progesterona en las células estromales adyacentes a las células malignas en paciente mayor de 60 años.

La cantidad de casos positivos para receptor de progesterona en las células neoplásicas fue mayor en el grupo de jóvenes (14 de 48 casos, 29%) (Fig. 13) a comparación con mayores (1 de 50, 2%) (Fig. 14) ($P= 0.0001$).

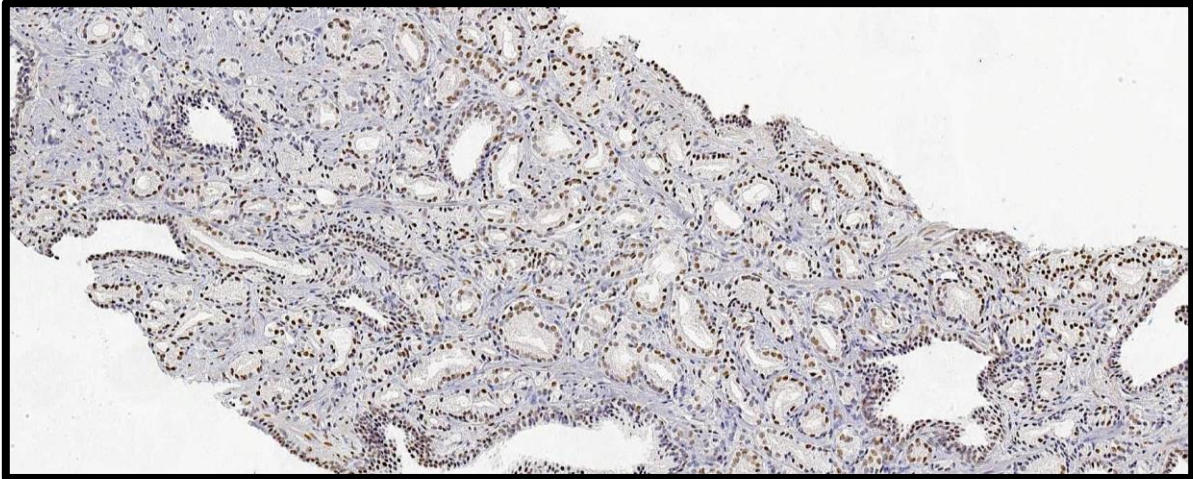


Fig.13 .- Receptores de progesterona positivos en las células neoplásicas en paciente menor de 60 años.

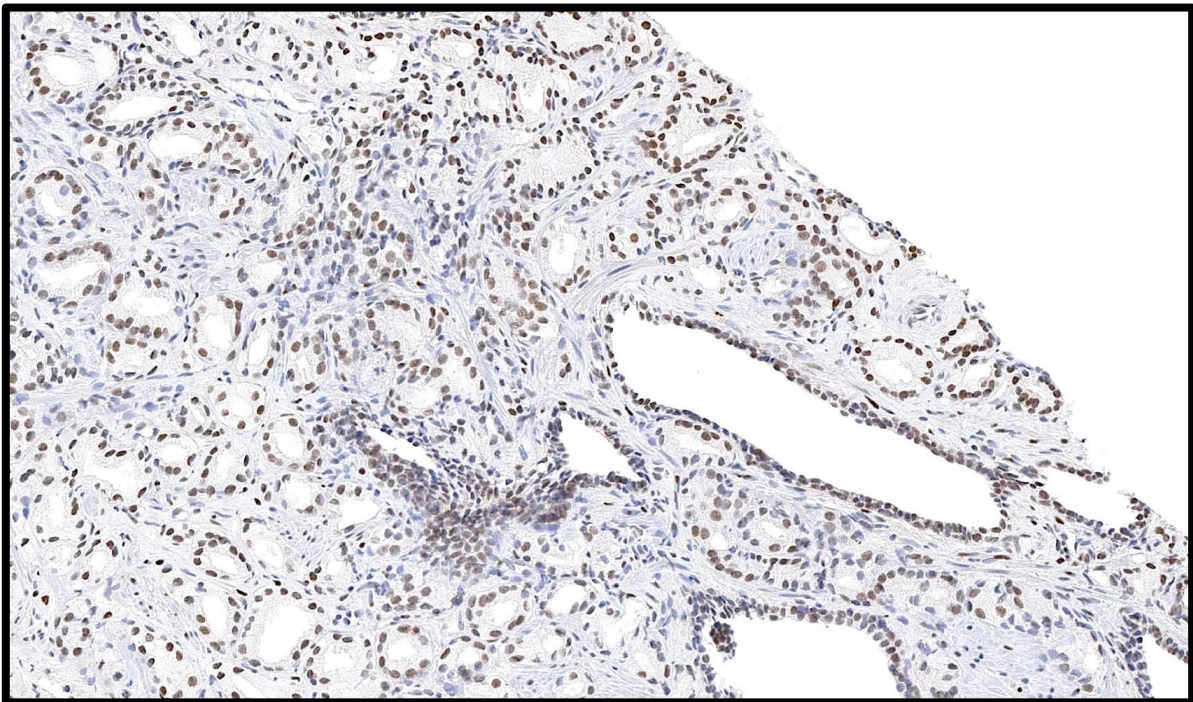


Fig. 14.- Acercamiento al 40x de la Figura 13.

Receptores de Andr6genos: En ambos grupos se observ6 una positividad abundante e intensa en las c6lulas neopl6sicas y no presentaron diferencias en la cantidad ni intensidad de positividad en las c6lulas estromales (Fig. 15 y 16).

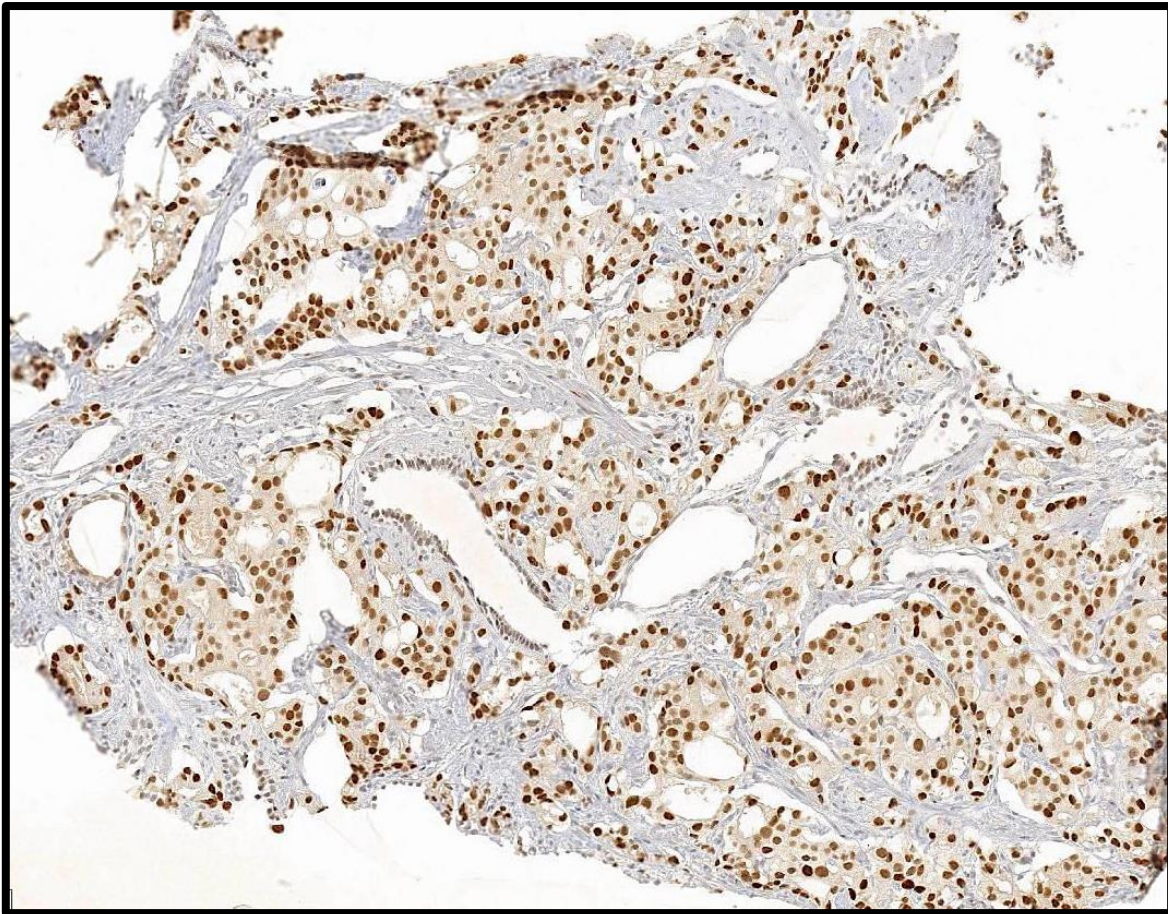


Fig. 15.- Receptor de andr6genos positivo en c6lulas neopl6sicas y estromales en paciente menor de 60 a6os.

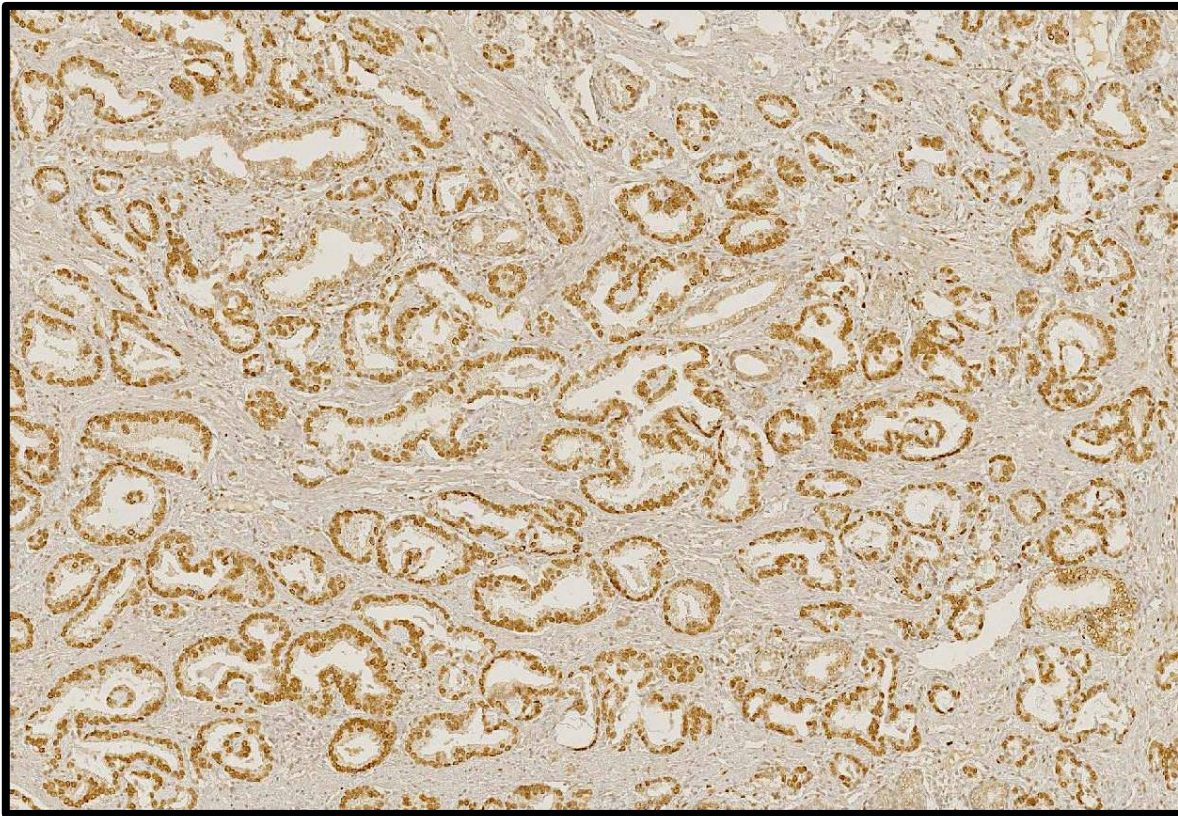


Fig. 16.- Receptor de andrógenos positivo en células neoplásicas y estromales en paciente mayor de 60 años.

La cantidad de estroma adyacente a las glándulas benignas fue de escaso a moderado en 23 de 48 casos de pacientes jóvenes (Fig. 13) y de moderado a abundante en 15 de 50 casos en mayores (Fig. 14) ($p= 0.05$).

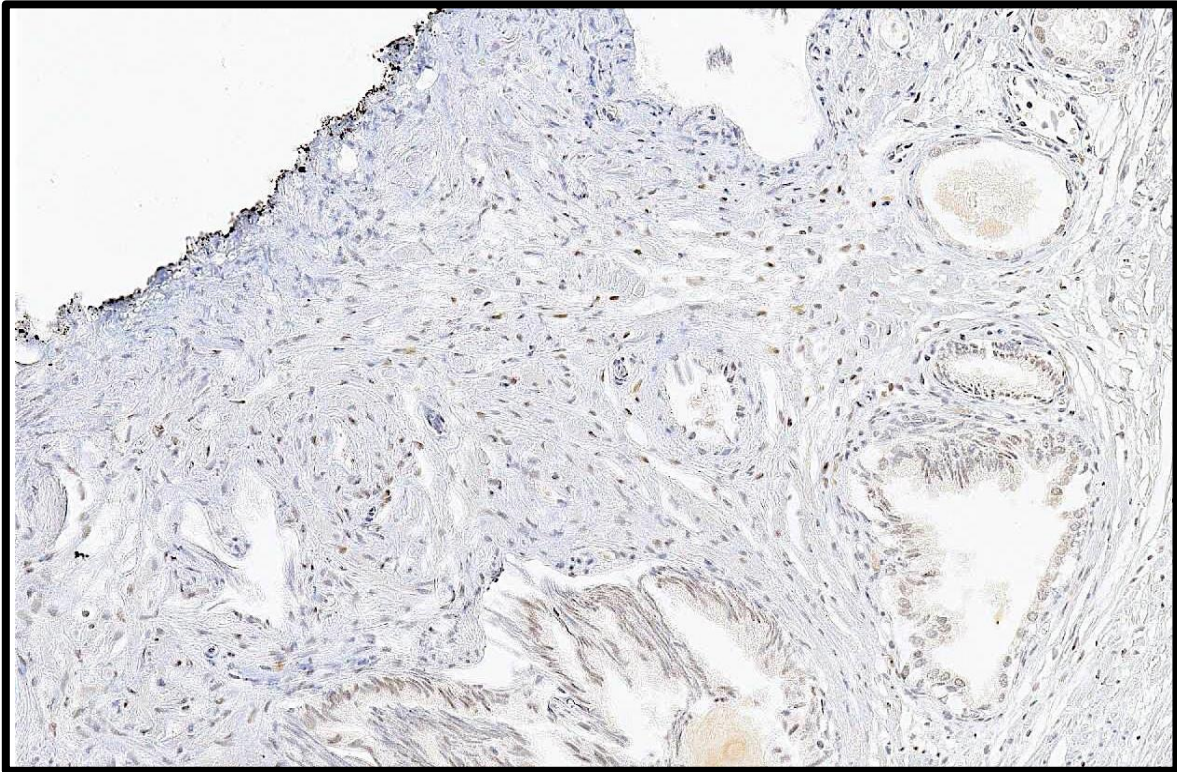


Fig. 13.- Receptor androgénico positivo en células neoplásicas estromales rodeando glándulas benignas en paciente menor de 60 años.

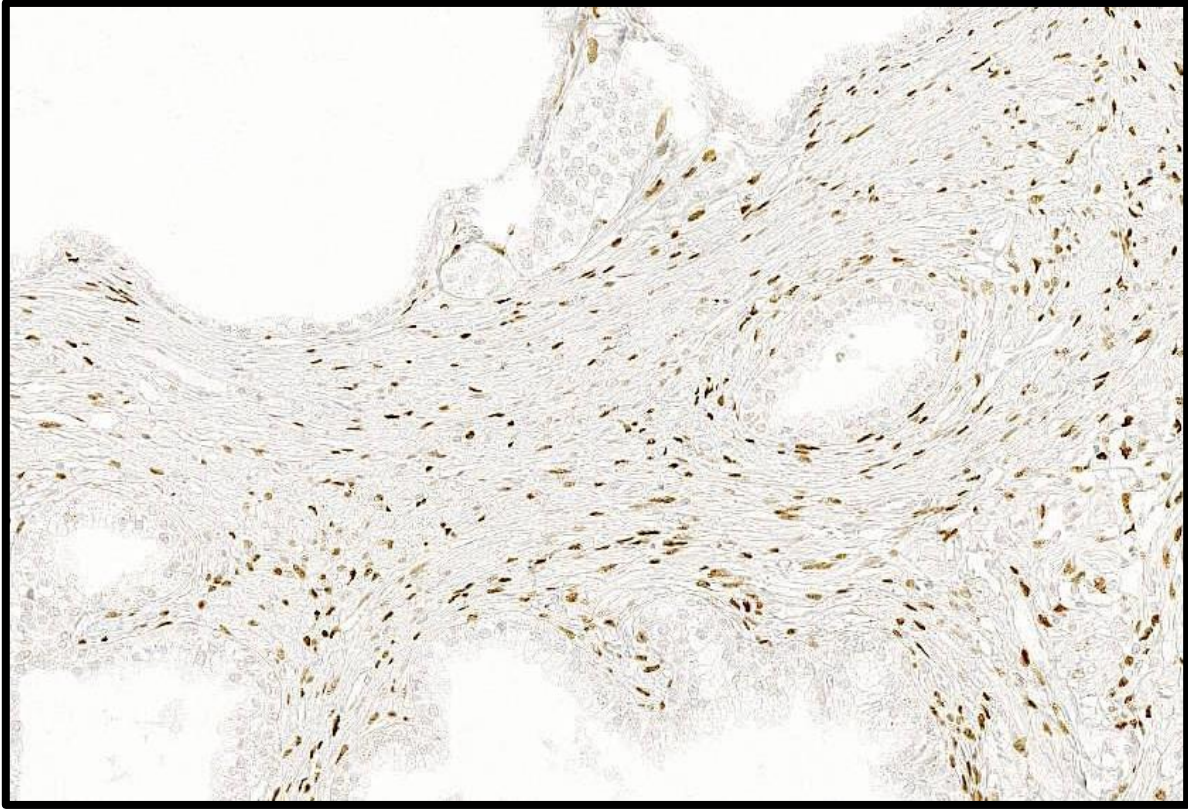


Fig. 14.- Receptor androgénico positivo en células neoplásicas estromales rodeando glándulas benignas en paciente mayor de 60 años.

Objetivo 3.- Comparar la expresión de los receptores y su relación con score de Gleason y grupos de riesgo de la OMS.

Resultado: No hubo diferencia significativa entre los grupos de edad y el score de Gleason o los grupos de riesgo de la OMS.

		GleasonTOTAL					Total
		6	7	8	9	10	
GrupoEDAD	Menores de 60 años	2	11	4	29	2	48
	Mayores de 60 años	0	8	3	35	4	50
Total		2	19	7	64	6	98
Chi-Square Tests							
	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability	
Pearson Chi-Square	3.806 ^a	4	.433	.477			
Likelihood Ratio	4.594	4	.332	.442			
Fisher's Exact Test	3.478			.501			
Linear-by-Linear Association	2.906 ^b	1	.088	.108	.055		.020
N of Valid Cases	98						

Fig. 15.- Tabla comparando la expresión de los receptores y su relación con score de Gleason y grupos de riesgo de la OMS, demostrando que no presentan una relación estadísticamente significativa.

Discusión

Sería importante primero mencionar los hallazgos ya descritos y que correlacionan con los hallazgos en nuestro estudio:

- Las células epiteliales tanto benignas como malignas son positivas para receptores de andrógeno.
- Las células basales resultan positivas para receptores de estrógeno.
- Las células epiteliales benignas resultaron negativas para receptores de estrógeno y progesterona.
- Las células estromales son positivas para los 3 receptores con una intensidad y cantidad variable.

Pasando a los nuevos hallazgos que obtuvimos en nuestro estudio:

- Positividad de receptores para progesterona en cerca del 30% de los carcinomas en menores de 60 años, contra el 2% en el grupo de 60 o más años con un valor de P estadísticamente significativo (0.0001).
- Las células estromales adyacentes al cáncer fueron positivas en mayor cantidad e intensidad para receptores de estrógeno en grupo de jóvenes a diferencia del grupo de mayores de 60 años.

Conclusiones

Las siguientes son las conclusiones obtenidas de éste estudio:

- 1.- El porcentaje de los cánceres de próstata en nuestro hospital menores de 60 años en el periodo de búsqueda fue de 11.7%.
- 2.- La suma de Gleason no mostró diferencia significativa entre los cánceres de los grupos 1 y 2.
- 3.- La expresión de receptores de andrógenos en ambos grupos es alto tanto en intensidad y proporción en el cáncer de próstata.
- 4.- Las células estromales de áreas benignas y las adyacentes al cáncer son positivas para los 3 receptores variando en proporción e intensidad.
- 5.- El estroma que rodea al cáncer es más intenso y abundante para receptores de estrógeno en el grupo de jóvenes.
- 6.- Los carcinomas de < 60 años son positivos para progesterona en cerca del 30% de los casos y solo en el 2% de los mayores.

Perspectivas y Aportaciones

Éstos hallazgos ameritan continuar éste estudio y cruzarlo con variables clínicas tales como: estadio clínico, respuesta terapéutica, resistencia a tratamiento por mencionar algunos.

Quizá el número de carcinomas positivos para progesterona en jóvenes pudiesen explicar algunos casos de resistencia a tratamiento, o bien brindar diferentes alternativas terapéuticas en un futuro.

Hasta nuestro conocimiento, algunos de éstos resultados no han sido publicados en relación al estudio entre grupos de edad.

Referencias

1. 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: a cancer journal for clinicians*. 2018. Epub 2018/09/13.
2. Bonkhoff H, Fixemer T, Hunsicker I, Remberger K. Progesterone receptor expression in human prostate cancer: correlation with tumor progression. *Prostate*. 2001;48(4):285-91.
3. Bonkhoff H. Estrogen receptor signaling in prostate cancer: Implications for carcinogenesis and tumor progression. *Prostate*. 2018;78(1):2-10. Epub 2017/11/03.
4. Grindstad T, Andersen S, Al-Saad S, Donnem T, Kiselev Y, Nordahl Melbo-Jorgensen C, et al. High progesterone receptor expression in prostate cancer is associated with clinical failure. *PloS one*. 2015;10(2):e0116691. Epub 2015/02/28.
5. Grindstad T, Richardsen E, Andersen S, Skjefstad K, Rakaee Khanehkenari M, Donnem T, et al. Progesterone Receptors in Prostate Cancer: Progesterone receptor B is the isoform associated with disease progression. *Scientific reports*. 2018;8(1):11358. Epub 2018/07/29.
6. Lorente Garin JA, Lloreta Trull J, Allepuz Losa C, Plaza Mas L, Rioja Sanz LA, Gelabert Mas A. Desarrollo de un microarray tisular (TMA) para el estudio inmunohistoquímico del patrón de expresión molecular en el cáncer de próstata (Parte 1). *Actas Urológicas Españolas*. 2006;30:25-32.
7. Sharifi N. Steroid receptors aplenty in prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2014;370(10):970-1. Epub 2014/03/07.

8. Bonkhoff H, Berges R. The evolving role of oestrogens and their receptors in the development and progression of prostate cancer. *European urology*. 2009;55(3):533-42. Epub 2008/11/18.

9. Delgado Balderas JR. Perspectiva integral del cáncer de próstata: aspectos moleculares al servicio de la clínica. *Boletín del Colegio Mexicano de Urología*. 2018;33(1):16-24.

10. Feldman BJ, Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer. *Nature reviews Cancer*. 2001;1(1):34-45. Epub 2002/03/20.

11.- *Urologic Surgical Pathology*. 3rd Edición. Liang Cheng MD, David G. Bostwick MD.