

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



“Cuantificación de ki-67 por análisis de imagen y su relación con receptores hormonales en cáncer de próstata en pacientes menores y mayores de 60 años.”

Por

DR. José Héctor Elizondo Jasso

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

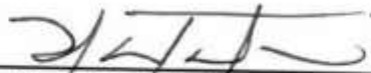
Enero, 2025

“Cuantificación de ki-67 por análisis de imagen y su relación con receptores hormonales en cáncer de próstata en pacientes menores y mayores de 60 años.”

Aprobación de la tesis:



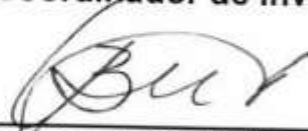
Dra. med. Raquel Garza Guajardo
Director de la tesis



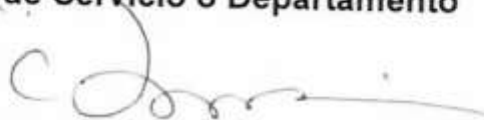
Dr. Natalia Vilchis Cisneros
Coordinador de Enseñanza



Dr. med. Juan Pablo Flores Gutiérrez
Coordinador de Investigación



Dr. Dra. med. Oralia Barboza Quintana
Jefe de Servicio o Departamento



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

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Dedicatoria

Este trabajo está dedicado a mi familia, por su amor incondicional y apoyo constante durante esta etapa de mi formación. A mis padres, por inculcarme la perseverancia y el amor por el conocimiento. A mis hermanos, por su compañía y aliento en cada paso del camino.

Agradecimientos

Este proyecto no habría sido posible sin la invaluable guía y apoyo de un grupo excepcional de personas, a quienes expreso mi más sincero agradecimiento:

A la Dra. Raquel, mi directora de tesis, por su paciencia, dedicación y experta dirección a lo largo de este proceso. Su pasión por la investigación y su compromiso con la excelencia académica han sido una fuente constante de inspiración.

Al Dr. Juan Pablo, por su invaluable orientación técnica y su disposición a compartir su conocimiento. Sus consejos y sugerencias fueron fundamentales para la realización de este trabajo.

A la Dra. Oralia, jefa del departamento, por su apoyo constante y por brindarme las facilidades necesarias para llevar a cabo esta investigación y mi formación profesional.

A la Dra. Itzel, por su amistad incondicional, su apoyo moral y sus palabras de aliento en los momentos más desafiantes, así como su apoyo y enseñanzas dentro de la patología eres una excelente maestra.

A los médicos pasantes de servicio social David y Otoniel, por su invaluable ayuda en la parte operativa de este proyecto. Su colaboración fue esencial para la recolección y análisis de datos.

A mis compañeros de residencia, por compartir este camino de aprendizaje y crecimiento profesional. Gracias por su compañerismo, apoyo y por los momentos inolvidables que hemos vivido juntos.

Al personal técnico del departamento, por su amabilidad, eficiencia y disposición a ayudarme en todo momento.



TABLA DE CONTENIDO

Tabla de contenido

Portada	i
Capítulo I.....	1
1. RESÚMEN	1
Capítulo II.....	2
2. INTRODUCCIÓN.....	2
Capítulo III	16
3. HIPÓTESIS	16
3.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
Capítulo IV	18
4. OBJETIVOS.....	18
Capítulo V	19
5. MATERIAL Y MÉTODOS	19
Capítulo VI.....	23
6. RESULTADOS	23
Capítulo VII.....	29
7. DISCUSIÓN:.....	29
Capítulo VIII	30
8. CONCLUSIÓN	30
Capítulo X	31
10.BIBLIOGRAFÍA	31
Capítulo XI.....	38
11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	38

INDICE DE TABLAS

Tabla 1.- Características macroscópicas y microscópicas de las zonas de McNeal	4
Tabla 2. Opciones terapéuticas disponibles en el manejo de cáncer de próstata.....	9
Tabla 3, Distribución de casos por grupo de Score de Gleason y sus índices de proliferación.	26
Tabla 4 Paciente menor de 60 años y sus relaciones a rectores de andrógenos (superior) y Progesterona (inferior).....	28
Tabla 5. pacientes mayores de 60 años y sus relaciones a rectores de andrógenos (superior) y Progesterona (inferior).....	28

INDICE DE FIGURAS

Ilustración 1.- Relaciones anatómicas de la próstata y distribución regional de zonas de McNeal.	3
Ilustración 2. El cáncer de próstata evolucion neoplasia.....	5
Ilustración 3. Muestra las características histológicas y los patrones arquitecturales presentes en adenocarcinoma de próstata junto con su clasificación dentro de grupos OMS/ISUP. Imagen creada en Biorender.com	8
Ilustración 4. Ejemplos de índices de diferentes índices de proliferación por ki 67 en cáncer de próstata.....	11

Capítulo I

1. RESÚMEN

Introducción

El cáncer de próstata es una neoplasia prevalente con un comportamiento variable según la edad del paciente. El Ki-67 es un marcador de proliferación celular que podría tener valor pronóstico, pero su interpretación aún es controversial. Este estudio investiga la relación entre la expresión de Ki-67 y los receptores hormonales en pacientes con cáncer de próstata menores y mayores de 60 años.

Objetivo

Correlacionar el índice de proliferación celular Ki-67 con los receptores hormonales en cáncer de próstata en pacientes menores de 60 años y mayores o iguales a 60 años.

Metodología

Estudio observacional, transversal, comparativo, descriptivo y retrospectivo de cohortes. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata y suficiente material en bloques de parafina. Se excluyeron casos con muestras insuficientes o de mala calidad. Se recolectaron 50 casos mayores y 50 menores de 60 años. Se realizó inmunohistoquímica para receptores de andrógenos, estrógeno, progesterona y Ki-67. Se empleó el escáner DP200 Roche y el programa Navify para el análisis digital del índice de proliferación.

Resultados

Se observó una mayor proporción de casos con Ki-67 bajo en ambos grupos de edad, especialmente en aquellos con Gleason 6. El Ki-67 alto fue poco común, especialmente en menores de 60 años. No se encontró correlación estadísticamente significativa entre el índice de proliferación celular y el estatus de los perfiles hormonales en menores de 60 años con respecto a los niveles de andrógenos y progesterona. Este mismo escenario se repitió en pacientes mayores de 60 años.

Discusión

El análisis digital del Ki-67 se posiciona como una alternativa viable en la evaluación de la proliferación tumoral. La mayoría de los casos mostraron un Ki-67 $< 5\%$, lo cual podría indicar un mejor pronóstico. Es crucial considerar la heterogeneidad tumoral al interpretar el Ki-67.

Conclusiones

Se encontró una excelente correlación entre el conteo manual y digital del Ki-67. La herramienta digital, aunque precisa, requiere de la experticia del patólogo para la selección del área a analizar. No se encontró correlación entre el Ki-67 y la edad, ni con la expresión de receptores de andrógenos y progesterona.

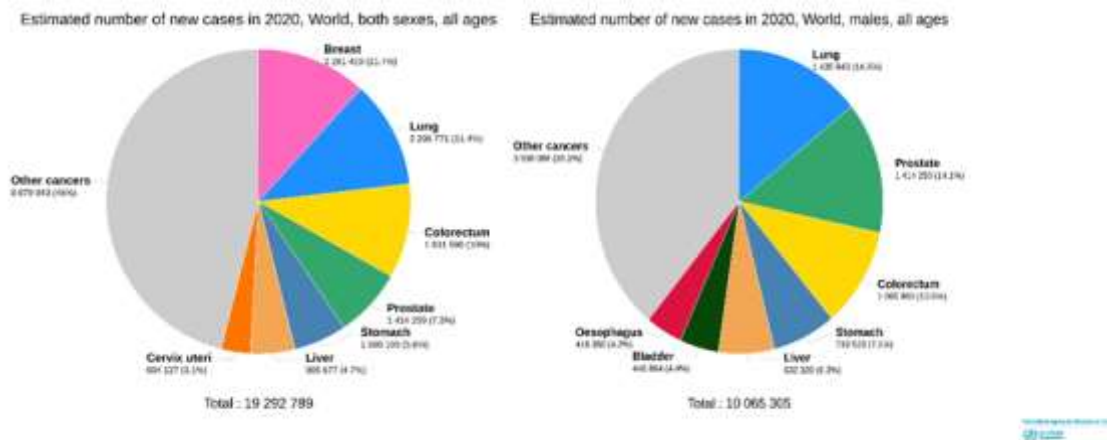
Capítulo II

2. INTRODUCCIÓN

Las neoplasias se están convirtiendo en una de las entidades de mayor relevancia a nivel global, no solo por la mortalidad asociada, sino también por los impactos emocionales y físicos sobre los pacientes y sus familiares. Esto ha generado un importante cuestionamiento en gran parte de la población: "¿Existirá alguna cura terapéutica efectiva contra este tipo de padecimientos?". La respuesta a este dilema es compleja debido a que cada uno de estos padecimientos presenta patogenias, historias naturales y respuestas a tratamientos muy diferentes.

Una consideración importante respecto a la patogénesis es la relevancia del ciclo celular y cómo este pierde su regulación interna, alargando los periodos y otorgando una pseudoinmortalidad a las células. Esta característica es constantemente evaluada y considerada como una de las principales vías de estudio, al punto que, mediante estudios de inmunohistoquímica, podemos determinar si el ciclo celular se encuentra activo.

Por lo tanto, lo más importante en el proceso inicial para responder a esta pregunta es entender, desde sus bases moleculares, su repercusión en la fisiopatología, con el fin de comprender y desarrollar oportunidades terapéuticas. Los resultados obtenidos en estas investigaciones se traducen en un impacto directo para el paciente y la familia, donde de forma preliminar se visualiza la disminución de las cifras de mortalidad y el aumento de las tasas de supervivencia en algunos tipos de neoplasias.



Gráfica 1.- Casos nuevos estimados para neoplasias a nivel mundial durante el 2020 en comparación con el comportamiento de las neoplasias en hombres en el 2020.

Las neoplasias presentan un comportamiento variable según el género (Gráfica 1). En el hombre, en relación con la distribución global, el cáncer de próstata representa la segunda neoplasia más común después del cáncer de pulmón, pero sería la primera neoplasia exclusiva de este género. Es por ello por lo que durante el 2020 se calculó una prevalencia de 4,956,901 casos, lo que corresponde al 40%. Esto está respaldado por una fuerte estrategia

de prevención y detección oportuna que logró posicionarlo en el 4º puesto, con 375,304 muertes, representando el 6.8% de las 5,528,810 muertes por cáncer durante el 2020.

Marco teórico

La próstata

La próstata es un órgano retroperitoneal forma parte del aparato reproductor masculino, en condiciones normales es del tamaño y forma de una nuez mide 3 cm x 4 cm x 2,5cm aproximadamente y pesa 20 a 25 gramos, rodea el cuello de la vejiga y la uretra y se encuentra envuelta por tejidos blandos careciendo de una capsula, se encuentra por delante del recto y las vesículas seminales, por debajo de la vejiga dentro de sus principales funciones es encargada de la producción del semen.

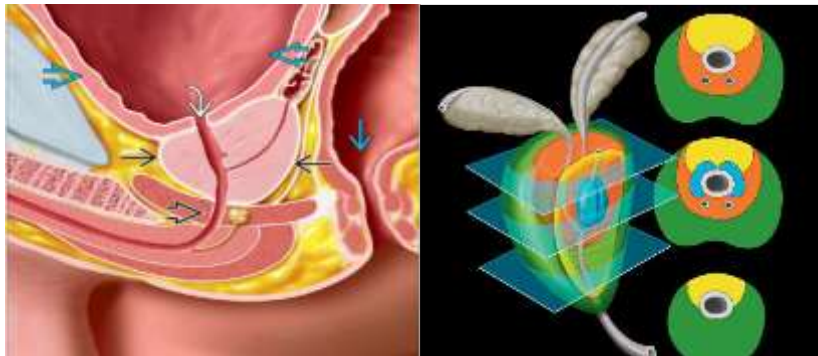


Ilustración 1.- Relaciones anatómicas de la próstata y distribución regional de zonas de McNeal. Se puede observar en la imagen de derecha la relación con respecto a en su porción superior con flecha azules en contorno con la vejiga, la flecha blanca con la uretra prostática, la flecha azul con el recto y los tejidos blandos, en la imagen de la izquierda se puede identificar las zonas de McNeal de color verde corresponde a zona periférica, de color azul corresponde a la zona de transición está en la región periuretral y de color naranja corresponde a la zona central.

Con la finalidad de comprender mejor la próstata una de las configuraciones es con base regiones biológicas mejor conocidas como zonas de McNeal; corresponden: periférica central, y de transición. La configuración histológica corresponde a glándulas separadas por abundante estroma fibromuscular, las glándulas están revestidas por dos capas de células: una capa basal de células de epitelio cúbico cubierta por una capa de epitelio cilíndrico secretor que a menudo tiene pequeños repliegues papilares. Este epitelio tiene una fuerte dependencia de la relación hormonal con los andrógenos testiculares al regular el crecimiento de este epitelio. La influencia hormonal es tan grande que en escenarios de castración se traduce en apoptosis generalizada del epitelio y atrofia de la próstata. En la tabla 1 se en global de forma muy sencilla las características macroscópicas y microscópicas de las zonas de McNeal y su relevancia clínica.

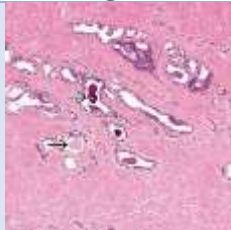
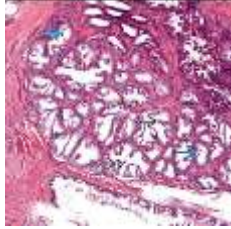

Zona	Macroscópicas	Microscópicas	Relevancia clínica	Imagen Histológica
<i>Transición</i>	Rodea la uretra	Es la zona donde se identifica mayor configuración glandular de aspecto nodular.	Sitio de mayor frecuencia para hiperplasia prostática	
<i>Central</i>	Se extiende desde la base de la vejiga hasta la mitad de la próstata (forma piramidal invertida)	Histología distinta con puente epitelial intraluminal y papilas. A menudo tienen más citoplasma eosinofílico.	Zona difícil de alcanzar al momento de realizar toma de Biopsias transrectales	
<i>Periférica</i>	Se extiende desde la parte superior de la próstata hasta el vértice y rodea las zonas centrales y de transición	Las glándulas muestran un calibre variable y, a menudo, siguen el contorno de la superficie de la glándula prostática	Sitio de mayor frecuencia para surgimiento de carcinomas	

Tabla 1.- Características macroscópicas y microscópicas de las zonas de McNeal con su relevancia clínica. La patología prostática se divide en 3 grupos, patologías inflamatorias, Hiperplasia prostática benigna y tumores prostáticos; La hiperplasia prostática benigna es la patología más común que se presenta en esta glándula, su frecuencia es tan elevada con forme a la edad que es se llega a considerar como parte de normal del envejecimiento. El carcinoma de próstata como ya se mencionó en los párrafos anteriores es extremadamente común en hombres de edad avanzada y se traduce en una causa importante de mortalidad y morbilidad.

Adenocarcinoma de próstata.

Incidencia y mortalidad

Es la presentación más común de cáncer en el hombre con una presentación de 174,640 casos nuevos en el 2019, lo que se traduce en un 20% de todos los tumores malignos en los hombres. Este representa la segunda causa de muerte siendo superada solamente por el cáncer de pulmón.

Dentro de los comportamientos biológicos del cáncer de próstata se identifica un espectro amplio con cánceres con comportamiento indolente y por otra parte tumores con un comportamiento agresivo que tienden a ser fulminantes. Esto en gran parte se ve ejemplificado debido a que su incidencia va aumentando con la edad la incidencia es del 20% en los hombres de 50 años y tienen un crecimiento exponencial donde la incidencia de los hombres entre 70 y 80 años es del 70%.

Patogenia.

Como en todas las neoplasias su patogenia está estrechamente ligada a la combinación de factores ambientales y genéticos los cuales tienen un impacto directo en su incidencia, varios ejemplos de este tipo pueden ser mencionados como lo son la incidencia de cáncer de origen japoneses con residencia en los estados unidos en comparación con los que habitan en Japón; pero esos casos no son ni el 50% de los casos presentados en población afroamericana.

Gran parte de este comportamiento se debe a los efectos intrínsecos producto de los factores genéticos y ambientales que modifican el comportamiento de las neoplasias sumado a esto los andrógenos y los receptores de andrógenos teniendo sobre el epitelio prostático un efecto directo en la progresión y tratamiento en el canecer de próstata (Ilustración 2).

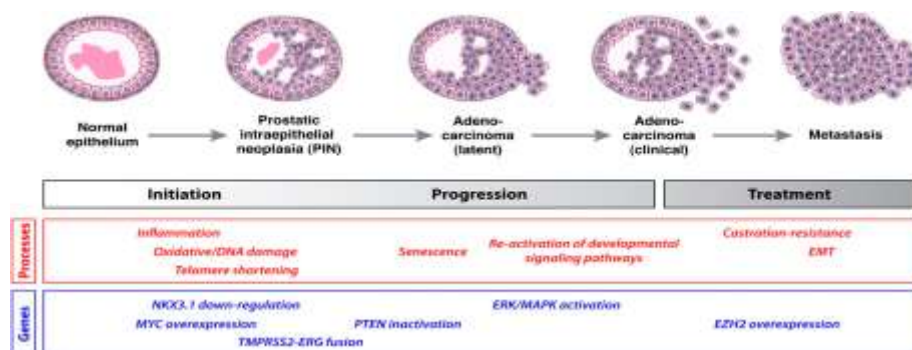


Ilustración 2. El cáncer de próstata se desarrolla en varias etapas, comenzando con una inflamación de la glándula prostática causada por la división celular descontrolada. Esta división anormal es resultado de mutaciones en el ADN, iniciadas por el acortamiento de los telómeros en los cromosomas, posiblemente debido al estrés oxidativo de la inflamación. Aunque no existe un único gen supresor tumoral responsable del inicio del cáncer de próstata, genes como MYC, PTEN, NKX3.1 y las fusiones del gen TMPRSS2-ERG juegan un papel crucial. En particular, la fusión TMPRSS2-ERG activa la vía oncogénica ERG, contribuyendo al desarrollo de la enfermedad. La metástasis se produce por la reactivación de vías de división celular, resultando en proliferación descontrolada. El gen EZH2, sobreexpresado en el cáncer de próstata metastásico, se convierte en un nuevo objetivo terapéutico debido a su implicación en la apoptosis y la proliferación celular. Imagen tomada del artículo *Molecules* 2022, 27, 5730. <https://doi.org/10.3390/molecules27175730>

Factores ambientales.

Dentro de los factores ambientales es importante mencionar la hipótesis sobre la exposición a carcinógenos, estrógenos y oxidantes los cuales dañan el epitelio prostático y son la antesala a que se puedan generar cambios genéticos y epigenéticos que se traducen en el desarrollo del cáncer.

En términos generales la dieta rica en carnes rojas carbonizadas y grasas animales que se traduce en aminas aromáticas heterocíclicas e hidrocarburos aromáticos policíclicos cancerígenos. Esto y otras exposiciones alimentarias pueden crear estrés oxidativo en el epitelio prostático lo que genera un lesiones e inflamación de las células. Un ejemplo que se identifica son la formación de polimorfismos en la glutatión-S- transferasa (GSTP1), empieza involucrando en la desintoxicación de hidrocarburos aromáticos policíclicos, están relacionados con el riesgo de cáncer de próstata.

Factores genéticos/hereditarios.

El seguimiento sobre familias y gemelos respalda la existencia de factores predisponentes genéticos. Los hombres con un familiar de 1° grado tienen 2 veces más riesgo, así como diversas variantes de línea germinal que favorecen el desarrollo de cáncer. Dentro de las variantes una que muestra una presencia común es dentro de las regiones reguladoras que influyen la expresión de MYC, el cual juega un papel importante dentro de los oncogenes. Por su parte las mutaciones asociadas a genes de reparación del ADN como las mutaciones con pérdida de función en la reparación celular como es el BCRA2 responsable de la reparación homóloga y en los genes de reparación de errores de apareamiento del ADN como lo que sucede en el síndrome de Lynch, por otra parte también se han descrito genes que codifican el factor de transcripción HOXB13, que actúa en el desarrollo de prostático durante la embriogénesis.

Andrógenos.

El epitelio neoplásico al igual que el epitelio normal su crecimiento y la supervivencia de las células dependen de los andrógenos, que se unen a los receptores de andrógenos e inducen la expresión de genes procrecimiento y por su supervivencia. Esto está completamente demostrado al tener escenarios donde la castración o el tratamiento con antiandrógenos, que usualmente producen una regresión de la enfermedad, En la mayoría de los tumores se vuelven resistentes al bloqueo de los andrógenos

Tamizaje y diagnóstico

Para poder establecer el diagnóstico del cáncer de próstata, el primer método para su detección es del Antígeno Prostático Específico (APE) en suero, este tamiz debe de iniciarse a partir de la quinta década de la vida.

La relación en la cual se eleva el APE se estima aproximadamente 10 o más veces en suero en relación con el tejido prostático normal, Este modelo de tamizaje presenta múltiples ventajas como el ser mínimamente invasivo, bajo costo, buena sensibilidad y especificidad.

Es importante aclarar que este guarda una estrecha relación con respecto al grado de diferenciación del tumor, ya que los tumores prostáticos indiferenciados no secretan APE. Es importante aclarar que la elevación de APE se puede identificar en cuestiones donde se vea comprometido el tejido prostático como la hiperplasia nodular, es por ello que cuando se detectan niveles superiores a 4 mg/dl será indicación para realizar mediciones seriadas o indicación de realizar prueba de tacto digito rectal para buscar alteraciones estructurales como induración de la glándula prostática y si lo requiere será indicación de toma de biopsia transrectal o en caso de que los niveles continúen al alza. Otros escenarios que también derivan en una biopsia secundaria a elevaciones de APE corresponden a prostatitis, infartos prostáticos y traumatismos, estos casos presentan elevaciones transitorias y se resuelven con tratamientos.

La toma de biopsia se realiza mediante la toma de 12 cores de distintas zonas representativas de la próstata, estas son guiadas por medio de ultrasonido, estas son enviadas al servicio de patología para que sean procesadas y posteriormente revisadas por el patólogo, cuando se detecta la presencia de adenocarcinoma, se le asigna el grado de diferenciación a través de la escala de Gleason. La escala es dada por la suma de los 2 patrones dominantes de mayor grado se reporta de 6 a 10, el valor de Gleason es proporcional al mayor grado de diferenciación y a su vez con el comportamiento y progresión.

Características macroscópicas y microscópicas del cáncer de próstata.

El cáncer de próstata diagnosticado clínicamente se ubica con mayor frecuencia en la zona periférica de la próstata, seguido de la zona de transición, y raramente en la zona central. A diferencia de otros cánceres, a menudo no es visible macroscópicamente, presentándose como un tumor sólido y firme cuando se detecta. El diagnóstico se establece mediante el examen histopatológico de biopsias, buscando características arquitectónicas y citológicas específicas.

Microscópicamente, se observan patrones de crecimiento infiltrativo, ausencia de células basales y atipia nuclear. La presencia de glándulas pequeñas y atípicas entre glándulas benignas, junto con nucléolos prominentes, son características comunes. La confirmación puede requerir tinciones inmunohistoquímicas para marcadores de células basales.

Existen características patognomónicas, como la invasión perineural y las glomerulaciones, pero son poco frecuentes en biopsias. La invasión de la vesícula seminal y la extensión extraprostática son diagnósticas, aunque también infrecuentes en las muestras de biopsia.

El sistema de graduación de Gleason (Ilustración 2) juega un papel fundamental en la estratificación de grupos de riesgo junto con los grupos de OMS/ISUP. La clasificación de Gleason se basa en la arquitectura del tumor, asignando patrones del 3 al 5 según la formación glandular, desde glándulas bien definidas (patrón 3) hasta la ausencia de diferenciación glandular (patrón 5). Características como la fusión de glándulas, el crecimiento infiltrativo, el aumento nuclear con nucléolos prominentes, y el citoplasma anfófilico son características citológicas típicas. También pueden observarse mitosis, cuerpos apoptóticos, desmoplasia estromal y contenido intraluminal como cristales, secreciones eosinofílicas y mucina. Las formaciones glomerulares y la fibroplasia mucinosa son hallazgos específicos de un patrón 4.



Ilustración 3. Muestra las características histológicas y los patrones arquitecturales presentes en adenocarcinoma de próstata junto con su clasificación dentro de grupos OMS/ISUP. Imagen creada en Biorender.com

Tratamiento

Actualmente para poder seleccionar un esquema de tratamiento con respecto al cáncer de próstata enfocado en el mejor factor pronóstico, se basa en una serie de consideraciones como lo son los niveles iniciales del PSA, estadio clínico TNM, score de Gleason, función urinaria basal, comorbilidades y edad.

En estadios tempranos correspondientes (I-III estadios clínicos) el tratamiento de elección corresponde a vigilancia activa, prostatectomía y radioterapia, lo que corresponde a los estadios III de alto riesgo y estadios IV se prefiere la ablación de andrógenos mediante castración quirúrgicos o farmacológica por sus resultados en producir estadios de remisión. Sin embargo, en estadios IV donde la resistencia a la castración, que se caracteriza por la presencia de mutaciones genómicas en los receptores de andrógenos y esto se asocia a un mal pronóstico, surge la alternativa de la medicina de presión. Esto implica identificar mutaciones genéticas específicas, como las de los genes BRCA1 y BRCA2, que pueden guiar las decisiones de tratamiento y predecir las respuestas a terapias dirigidas como rucaparib y olaparib.

Si bien las mutaciones en BRCA pueden indicar sensibilidad a ciertos tratamientos, también pueden asociarse con peores resultados en pacientes que reciben terapias tradicionales como la prostatectomía o la radioterapia. Desafortunadamente, otras mutaciones, como F876L y W741L/C en el receptor de andrógenos, plantean desafíos para el desarrollo de tratamientos efectivos para el cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC).

A continuación, se describe (tabla 2.) los tratamientos disponibles en cada estadio y sus complicaciones

Opción terapéutica	Etapa clínica de enfermedad	Potenciales efectos adversos.
<i>Vigilancia activa</i>	Enfermedad localizada	Incertidumbre ante la enfermedad
<i>Prostatectomía radical</i>	Enfermedad localizada	Disfunción eréctil. Incontinencia urinaria.
<i>Radiación de haz externo</i>	Enfermedad localizada y localmente avanzada	Urgencia y frecuencia urinaria, disuria, diarrea y proctitis, disfunción eréctil e incontinencia urinaria.
<i>Braquiterapia</i>	Enfermedad localizada	Urgencia y frecuencia urinaria, disuria, diarrea y proctitis, disfunción eréctil e incontinencia urinaria.
<i>Crioterapia</i>	Localizada	Disfunción eréctil, retención e incontinencia urinaria, fistulas y dolor rectal
<i>Terapia hormonal</i>	Enfermedad avanzada	Fatiga, Sofocos y efecto de llamarada, Hiperlipidemia, Resistencia a la insulina, Enfermedad cardiovascular, Anemia, Osteoporosis, Disfunción eréctil, Déficit cognitivos
<i>Quimioterapia</i>	Enfermedad avanzada	Mielosupresión, reacción de hipersensibilidad, neuropatía periférica y alteraciones gastrointestinales.

Tabla 2. Se describen las principales opciones terapéuticas disponibles en el manejo de cáncer de próstata. Tabla traducida y adaptada del artículo publicado por Sekhoacha (*Molecules* 2022, 27, 5730. <https://doi.org/10.3390/molecules27175730>)

Ki67

El Ki-67 es una proteína nuclear, no histónica de 395 kD que se encuentra asociada con acceso a la mitosis. El Ki-67 es un marcador de proliferación celular que se expresa en todas las fases del ciclo celular excepto en la fase de reposo (G0). Su expresión se correlaciona con la progresión, metástasis y pronóstico en varios tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de próstata. En la Imagen 4 se puede observar dos ejemplos de diferentes intensidades para ki67. Un alto índice de Ki-67 indica una proliferación celular activa y se asocia con un peor pronóstico, incluyendo menor supervivencia global, menor supervivencia libre de enfermedad y mayor riesgo de metástasis a distancia. A pesar de su potencial, el valor pronóstico del Ki-67 en cáncer de próstata aún es controversial debido a la heterogeneidad tumoral, la falta de estandarización en las técnicas de inmunohistoquímica, los métodos de cuantificación y la variabilidad entre observadores.

La detección de la expresión de Ki-67 mediante métodos tradicionales puede ser invasiva, compleja y subjetiva. Se están desarrollando métodos no invasivos, como el análisis digital de imágenes, para cuantificar la expresión de Ki-67 de forma más precisa y reproducible. Esto podría mejorar la precisión en la planificación del tratamiento para pacientes con cáncer de próstata. El análisis digital de imágenes ofrece ventajas como mayor rapidez y menor variabilidad entre observadores, pero aún necesita validación frente a la evaluación visual tradicional en una gama más amplia de pacientes y tejidos.

Para calcular el índice de proliferación Ki-67 lo primero es contar las células tumorales en un área representativa de la muestra teñida. Esto puede hacerse manualmente al microscopio o con la ayuda de un software de análisis de imágenes. Las diferentes guías guardan ciertos criterios controversiales como lo que sucede en el cáncer de mama, tumores neuroendocrinos o glándulas salivales, para considerar una célula positiva para ki67 se cuentan las células tumorales que muestran tinción nuclear para Ki-67. Estas células son las que están proliferando activamente, es importante comentar que cualquier intensidad de tinción es considerada como positiva. Una vez obtenido el número de células positivas se procede a calcular el porcentaje: Se divide el número de células Ki-67 positivas entre el número total de células contadas y se multiplica por 100.

Fórmula:

Índice de proliferación Ki-67 (%) = (Número de células Ki-67 positivas / Número total de células contadas) x 100

Ejemplo:

Si se cuentan 500 células tumorales y 100 de ellas son positivas para Ki-67, el índice de proliferación Ki-67 sería: $(100 / 500) \times 100 = 20\%$

Consideraciones importantes:

Área de conteo: Es importante seleccionar un área representativa del tumor para el conteo. Se recomienda contar al menos 500 células en total. O una superficie de alrededor de 2 mm² (hablando de tumores neuroendocrinos).

Variabilidad: El índice de proliferación Ki-67 puede variar entre diferentes áreas del mismo tumor.

Interpretación: La interpretación del índice de proliferación Ki-67 debe realizarse en el contexto clínico del paciente y junto con otros factores pronósticos.

El punto de corte para definir un índice de proliferación alto puede variar según el tipo de tumor y el laboratorio.

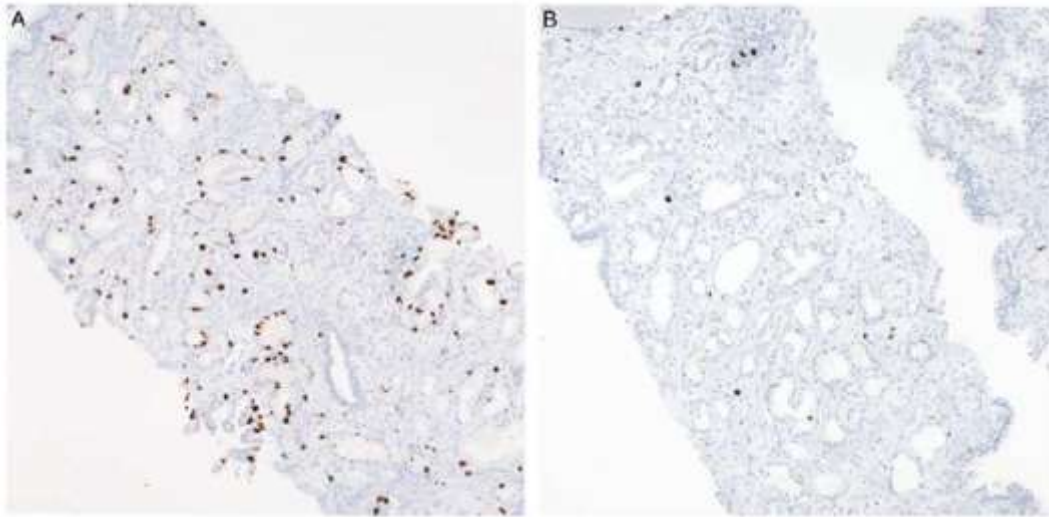


Ilustración 4. Ejemplos de índices de diferentes índices de proliferación por ki 67 en cáncer de próstata. La imagen A representa un índice de proliferación mayor al 15 % por lo que es considerado un índice de proliferación alto acorde a los lineamientos de ISUP; La Imagen B Representa un índice de proliferación menor al 5% por lo que es considerado como un índice de proliferación bajo. Imagen Adaptada del Am J Surg Pathol Volume 44, Number 7, July 2020.

Antecedentes

Diversos estudios han investigado la relación entre la expresión de Ki67 y el cáncer de próstata, arrojando resultados consistentes que respaldan su valor como biomarcador prometedor debido a su rol clave en la proliferación celular. A continuación, se desglosan los hallazgos más relevantes:

En un estudio planteado por Antonarakis donde estudio prostatectomías en pacientes que recibieron terapia adyuvante con docetaxel, se encontró que la expresión de Ki67 en muestras de tumores primarios puede predecir la supervivencia libre de progresión (PFS) con mayor precisión que los factores clínicos solos en hombres con cáncer de próstata de alto riesgo que reciben docetaxel adyuvante después de la prostatectomía. En el análisis multivariable, solo 3 variables emergieron como factores pronósticos independientes para la PFS: estado de PTEN ($P = 0.035$), expresión de MYC ($P = 0.001$) y expresión de Ki67 ($P < 0.001$). Se construyó un modelo pronóstico que incorporó covariables clínicas, así como información sobre PTEN, MYC y Ki67. Los resultados indicaron que el estado de PTEN, la expresión de MYC y la expresión de Ki67 en muestras de tumores primarios pueden predecir la PFS con mayor precisión que los factores clínicos solos en hombres con cáncer de próstata de alto riesgo que reciben docetaxel adyuvante después de la prostatectomía.

Continuando con los estudios en pacientes con cáncer de próstata a los cuales se les realizó prostatectomías radicales en búsqueda de su supervivencia lo planteado por Aaltoma comparo los marcadores de proliferación Ki-67 y ciclina D1 y la apoptosis en pacientes con cáncer de próstata (PC) tratados con prostatectomía radical. Se encontró que la coexpresión de Ki-67 y ciclina D1 ($p = 0.05$) era común. Una fracción alta de células positivas para Ki-67 y una fracción alta de células apoptóticas a menudo estaban presentes en los mismos tumores ($p = 0.05$). La alta tasa de apoptosis se relacionó con el estado de margen quirúrgico positivo ($p = 0.047$). La baja expresión de Ki-67 se relacionó con un puntaje de Gleason bajo ($p < 0.001$), una ausencia de penetración de la cápsula ($p = 0.029$) o invasión perineural ($p = 0.004$). La expresión alta de ciclina D1 se relacionó con el crecimiento perineural ($p = 0.039$). La supervivencia libre de recurrencia del antígeno prostático específico (PSA) (RFS) fue predicha por el grado de Gleason ($p < 0.001$) y la invasión de la cápsula ($p = 0.006$). La expresión alta de Ki-67 ($p = 0.03$), así como la alta tasa de apoptosis ($p = 0.04$) se relacionaron con un alto riesgo de muerte por cáncer.

Al momento de buscar su relación con agresividad Maia en su estudio encontró que la expresión de Ki67 está significativamente correlacionada con la agresividad del cáncer de próstata. Se observó que la regulación positiva de Ki67 en el ARNm está asociada con el tejido canceroso ($p < 0.0001$) y la peor supervivencia libre de enfermedad ($p = 0.035$). La regulación positiva de la proteína está asociada con un aumento del puntaje ISUP ($p < 0.0001$), el estadio del cáncer ($p = 0.05$), la recurrencia bioquímica ($p = 0.0006$) y la metástasis ($p < 0.0001$). También se encontró una correlación positiva entre la expresión de Ki67 y el puntaje ISUP ($r = 0.5112$, $p < 0.0001$) y la estratificación del riesgo de la enfermedad ($r = 0.3388$, $p = 0.0009$). Finalmente, los pacientes con alta expresión de Ki67 mostraron una supervivencia más corta con respecto a la recurrencia bioquímica ($p = 0.008$) y la metástasis ($p = 0.056$). Los pacientes con alta expresión de Ki67 tienen 2.62 veces más probabilidades de desarrollar recurrencia bioquímica ($p = 0.036$).

Dentro de las consideraciones de puntos de cortes más bajos como lo que plantea Richardsen, donde al momento de considerar KI altos y bajos los estratifico de la siguiente manera: 0 = 0%, 1 = 1 - 2.5%, 2 = 2.6- 4% y 3 = \geq 5%; además de considerar la superficie tumoral como un factor de importante al representar la proporción tumoral asociado a la falla a tratamiento. En este estudio, se investigó la expresión de Ki-67 y los resultados relacionados en 535 pacientes tratados con prostatectomía radical. Se encontró una correlación positiva entre la expresión alta de Ki-67 y el puntaje de Gleason > 7 ($p < 0.001$), así como el tamaño del tumor (> 20 mm, $p = 0.03$). En los análisis univariados, una expresión alta de Ki-67 en el epitelio tumoral se asoció significativamente con la falla bioquímica (BF) (puntuación digital, $p = 0.014$) y (puntuación visual, $p = 0.004$). En los análisis multivariados, un alto nivel de Ki-67 fue un factor pronóstico independiente para la supervivencia libre de falla bioquímica (BFFS) (puntuación visual, Ki67, $p = 0.012$, HR: 1.50, CI95% 1.10-2.06). actualmente los consensos internaciones por la OMS/ISUP manejan los puntos de corte <5% para bajos índices de proliferación y >15% para altos índices de proliferación dejando un amplio rango dando origen a una zona gris.

El controlar las variables en la interpretación del Ki67 es fundamental y a generado en los patólogos la necesidad de utilizar estrategias digitales para poder reducir la variabilidad Inter observador es por ello que Desmeules comparó las mediciones obtenidas con el análisis de imágenes digitales (DIA) versus la microscopía virtual (puntuación visual [VS]) para evaluar el índice de Ki-67 en el pronóstico del cáncer de próstata después de la prostatectomía. Se encontró que las mediciones obtenidas con VS fueron similares a las mediciones de DIA ($p = 0.73$). Los modelos de regresión de Cox mostraron que Ki-67 se asoció con BCR (HR 1.46, IC 95% 1.10-1.94) y DPCa (HR 1.26, IC 95% 1.06-1.50). Los índices C revelaron que Ki-67 fue un mejor predictor de DPCa (0.803, 0.8059 y 0.789; VS, DIA y puntaje H, respectivamente) que de BCR (0.625, 0.632 y 0.604; VS, DIA y puntaje H, respectivamente).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de próstata se posiciona como una de las neoplasias más frecuentes en hombres a nivel global y representa la segunda causa de mortalidad por cáncer en esta población. El diagnóstico se fundamenta en un análisis histológico a través de biopsias, donde el patrón se evalúa utilizando la escala de Gleason y se considera el grado de proliferación celular. También es crucial estudiar la presencia de receptores hormonales, cuya existencia se conoció gracias al descubrimiento de andrógenos alrededor de 1960. En los hombres mayores de 60 años, la expresión del receptor androgénico es prácticamente universal, lo que permite que estos pacientes respondan adecuadamente a la terapia antiandrogénica.

Para los pacientes jóvenes, aquellos menores de 60 años, la situación puede ser diferente. La importancia de considerar la edad en este grupo radica en que los tumores en pacientes más jóvenes pueden presentar características biológicas particulares, incluyendo un comportamiento más agresivo. En este contexto, la evaluación de marcadores de proliferación celular, como Ki-67, se vuelve fundamental. Diferentes estudios han demostrado que la expresión de Ki-67 se correlaciona con la velocidad de crecimiento de los tumores y, por ende, puede ayudar a predecir la respuesta al tratamiento hormonal.

El Ki-67 se utiliza ampliamente para identificar y estimar la fracción de células en fase de división, y el porcentaje de células que lo expresan puede ser un indicativo del potencial agresivo del tumor, especialmente en pacientes más jóvenes. Sin embargo, a pesar de la relevancia de este marcador, se observa que hay escasos estudios que analicen la correlación entre Ki-67 y otros factores, como los receptores androgénicos en este grupo etario. Esto resalta la necesidad urgente de investigar más a fondo, ya que después de más de 25 años, los avances en este campo siguen siendo limitados y persisten las controversias sobre cómo interpretar estos marcadores en el contexto de la terapia y la edad. La atención sobre estos aspectos podría mejorar las estrategias de tratamiento y el pronóstico en pacientes jóvenes diagnosticados con cáncer de próstata.

JUSTIFICACIÓN

Actualmente, el cáncer de próstata es considerado la neoplasia maligna más prevalente en la población masculina en países desarrollados y se encuentra aumentando en países subdesarrollados. El antígeno prostático específico (PSA) fue aprobado como la primera marca diagnóstica para el cáncer de próstata. Lo anterior identifica la neoplasia a través del análisis inmunohistoquímico, por lo que se observa la gran cantidad de tiempo invertido en los laboratorios para la cuantificación de los marcadores inmunohistoquímicos.

Hoy en día, se busca acelerar el proceso mediante algoritmos de inteligencia artificial (IA), que, a partir de una fotografía como la que tiene una cámara de microscopio, pueden clasificar y cuantificar los tejidos. Este proceso es conocido como análisis de imagen en patología. Esto ha generado gran controversia sobre si dicho método es confiable y seguro para la localización y cuantificación de tejidos, pues lo que usualmente se hace en los laboratorios de patología es siempre tener a un patólogo encargado de observar la laminilla histológica, el cual siempre verifica y valida si la imagen recapitulada muestra verazmente lo que el análisis de imagen mostró. Si no lo hace, dicho patólogo vuelve a subir el campo y revisa la imagen; por lo que esto agiliza el proceso, pero al mismo tiempo puede ignorar muchos campos que el patólogo podría visualizar examinando la laminilla de manera tradicional. Además, de que dichos sistemas, al tener que ser entrenados con un algoritmo, suelen predecir erróneamente.

Es por esto que consideramos el proyecto importante, pues es necesario realizar un estudio exhaustivo que nos pueda brindar información más clara y detallada acerca de si hay relación entre la cuantificación de este biomarcador y el resto de los biomarcadores conocidos para el cáncer de próstata. Por lo tanto, consideramos de gran interés la cuantificación en el área de imagen como un aporte que fortalezca los estudios de respuesta a tratamiento y proliferación celular, y que contribuya al avance en la detección temprana y el seguimiento del cáncer de próstata.

Capítulo III

3. HIPÓTESIS

La expresión del índice de proliferación celular por el marcador KI-67 tiene relación con los receptores hormonales en el carcinoma de próstata en los pacientes <60 años en comparación de los pacientes \geq de 60 años.

Hipótesis alterna

La expresión del índice de proliferación celular por el marcador KI-67 tiene relación inversa con los receptores hormonales en el carcinoma de próstata en los pacientes <60 años en comparación de los pacientes \geq de 60 años.

Hipótesis nula

La expresión del índice de proliferación celular por el marcador KI-67 no tiene relación con los receptores hormonales en el carcinoma de próstata en los pacientes <60 años en comparación de los pacientes \geq de 60 años.

3.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe relación con la expresión del índice de proliferación celular por el marcador KI-67 con los receptores hormonales en el carcinoma de próstata en los pacientes menores 60 años en comparación de los pacientes mayores de 60 años?

Capítulo IV

4. OBJETIVOS

Objetivo general

Correlacionar el índice de proliferación celular por ki 67 con los receptores hormonales en el cáncer de próstata en pacientes < de 60 años y los pacientes ≥ de 60 años.

Objetivos secundarios

- Determinar el índice de proliferación del ki-67 en las células neoplasias positivas y negativas para progesterona.
- Determinar las deferencias en el patrón de proliferación celular del ki-67 y receptores hormonales por patrón de Gleason.
- Correlación del ki-67 y la expresión de progesterona en las células neoplásicas en los pacientes <60 años y ≥ de 60 años.
- Estandarizar un método cuantitativo para la medición de ki67 en cáncer de próstata por medio del programa Navifay

Capítulo V

5. MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO METODOLÓGICO DEL ESTUDIO

Observacional, transversal, comparativo, descriptivo y retrospectivo.

TIPO DE ESTUDIO

Cohortes.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Grupo 1: Pacientes con cáncer de próstata < 60 años.

Grupo 2: Pacientes con cáncer de próstata \geq 60 años.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Casos con diagnóstico con adenocarcinoma de próstata y sé que cuente bloque de parafina con material suficiente.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Casos con bloques de parafina con muestra insuficiente, de mala calidad o no se cuente con información clínica suficiente en el Sistema Pathox

LUGAR DE REFERENCIA Y MÉTODO DE RECLUTAMIENTO

El servicio de Anatomía Patológica utiliza un sistema de numeración interna, el cual nos permite llevar a cabo la investigación sin necesidad de utilizar la información personal del paciente, todas las muestras recibidas en el departamento son manejadas exclusivamente por el personal interno, con lo cual se asegura que ningún dato personal del paciente sea mencionado en el estudio actual o cualquiera que derive de él. Servicio de Anatomía Patológica y Citopatología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"

DESCRIPCIÓN DE LA METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

El estudio se llevó a cabo en el Servicio de Anatomía Patológica y Citopatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. Para la selección de los casos, se revisó el Sistema Pathox (base de datos electrónica del Servicio) y se obtuvieron las laminillas y bloques de tejido en parafina de los archivos. La identificación de los casos se realizó mediante el número interno del Servicio, sin utilizar datos personales de los pacientes.

Se recolectaron casos de cáncer de próstata de pacientes menores de 60 años, continuando con los casos de la tesis de la Dra. Melissa Náñez Marín (2010-2020) y añadiendo nuevos casos del 2021 al 2023. Se seleccionó una muestra de 50 casos mayores y 50 casos menores de 60 años. En cada caso, se seleccionó un bloque de parafina (trucut o punch) con suficiente tejido tumoral para no interferir con la evolución del paciente.

Para la generación de un array de tejido, se revisaron las laminillas para seleccionar un área tumoral con >80% de tejido tumoral. Se extrajo un cilindro de tejido de 4 mm de diámetro del bloque de parafina y se colocó en un nuevo bloque junto con tejidos de otros casos. Se realizó un corte al bloque para obtener una muestra del array, que se montó en una laminilla en blanco. A esta laminilla se le aplicó inmunohistoquímica por medio de una técnica automatizada en protocolo cerrado para receptores de andrógenos, estrógeno y progesterona, y se analizó con un microscopio convencional.

Además, se realizó inmunohistoquímica para Ki-67. La interpretación del Ki-67 se realizó con un punto de corte para alto índice de proliferación (LI) en 15%, considerando las áreas periféricas. Se digitalizaron las laminillas con el escáner DP200 Roche slide scanner y se realizó un análisis digital del índice de proliferación con el programa Navify y sus algoritmos de análisis de imagen. El desglose de la interpretación se tocará en la siguiente sección.

Prueba e Interpretación de la Inmunohistoquímica

Se utilizaron anticuerpos anti RE, anti RPG β y ki67 (30-9) de ventana con dilución 1:3 y 1:50, además de anti RA BiosB con dilución 1:25. Se consideró positiva solamente la tinción nuclear. Cuando el tumor fue negativo (no inmunoreactivo), fue esencial que las células del control interno se encontraran positivas. Si el control interno fue también negativo, se consideró indeterminado y el estudio se repitió.

Cuando el tumor fue negativo pero no presentó células como control interno, se repitió o se realizó en otra muestra del tejido tumoral. Para calcular el índice de proliferación Ki-67, primero se contaron las células tumorales en un área representativa de la muestra teñida. Para considerar una célula positiva para Ki-67, se contaron las células tumorales que mostraron tinción nuclear para Ki-67. Es importante comentar que cualquier intensidad de tinción se consideró como positiva. Una vez obtenido el número de células positivas, se procedió a calcular el porcentaje: Se dividió el número de células Ki-67 positivas entre el número total de células contadas y se multiplicó por 100.

Estas mediciones fueron realizadas por 3 patólogos (2 patólogos certificados y 1 residente de anatomía patológica). Posteriormente, se realizó el análisis automatizado utilizando la plataforma Navify y su algoritmo de análisis de imagen por medio de la selección de área tumoral correspondiente a la misma área tumoral seleccionada por el grupo de patólogos. La forma empleada para el conteo manual fue la siguiente:

Fórmula:

Índice de proliferación Ki-67 (%) = (Número de células Ki-67 positivas / Número total de células contadas) x 100

Existen diferentes razones por las que se pudieran obtener falsos negativos, como las 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 puede ocurrir con menor frecuencia. Algunas razones fueron utilizar un anticuerpo impuro que presentó una reacción cruzada con otro antígeno o que se interpretaron células normales atrapadas o de componente in situ como carcinoma invasor. Para realizar la evaluación de la expresión de los receptores, ésta se llevó a cabo en las glándulas malignas.

Las laminillas y bloques recolectados, al final de la investigación, volverán a ser almacenados en el archivo de bloques y laminillas del Servicio de Anatomía Patológica y Citopatología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" el cual se localiza en el sótano del hospital, conforme a la NOM-037-SSA3-2016, la cual establece que un laboratorio de anatomía patológica debe contar con un archivo de laminillas y bloques de parafina, el tiempo que nuestro laboratorio las almacena es de 10 años posteriormente estas serán depuradas, en caso de que el paciente las solicite puede pedir su material.

Análisis Estadístico

Dado el carácter exploratorio de este estudio y la falta de datos sobre la frecuencia de cáncer de próstata en hombres jóvenes, se estableció un tamaño muestral de al menos 53 pacientes menores de 60 años y 50 pacientes de 60 años o más. Se realizó un análisis descriptivo de los datos, utilizando porcentajes y frecuencias para resumir los resultados de la expresión hormonal y el índice de proliferación de ki67. El análisis estadístico se llevó a cabo con el paquete estadístico SPSS versión 23 (IBM, Chicago, USA) y Microsoft Excel.

Consideraciones éticas

Conforme a las disposiciones federales, tal como lo establece la Ley General de Salud y las disposiciones internadas del Hospital universitario junto con la facultad de medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León., es obligación del médico y del personal de salud que realice una investigación observar las disposiciones éticas respecto a la salud, independientemente de que dicha investigación sea realizada en instituciones públicas o privadas. Conforme al presente proyecto de investigación, se consideran indagaciones relacionadas con el paciente y no intervencionistas; por tanto, no todas las consideraciones

éticas aplicables a un protocolo clínico controlado serán aplicadas al presente escrito. Sin embargo, en el sentido de las consideraciones, solo se realizará un estudio por paciente, es decir, no se someterá a un paciente a pruebas innecesarias y se garantizará la confidencialidad de la información. La información que se obtenga en este caso se le hará saber al paciente con la finalidad de dar seguimiento a su padecimiento o simplemente por motivos académicos o de desarrollo institucional. Para la correcta aplicación del consentimiento informado, se acordó dar a conocer el proyecto a autoridades académicas, además de cumplir con las medidas especificadas para los menores de edad.

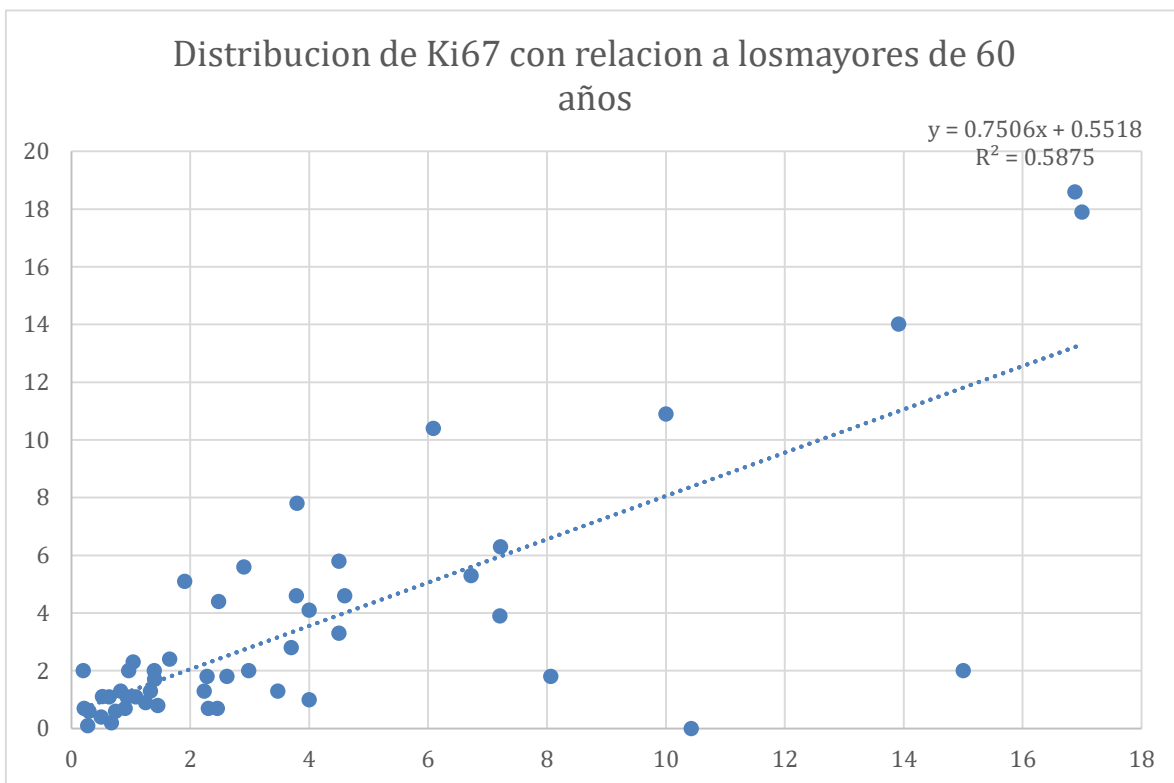
El derecho a la atención médica de calidad en el caso de que a un paciente no se le proporcione la atención debida, podrá hacer la denuncia ante la Secretaría de Salud correspondiente; es derecho del paciente contar con un expediente clínico completo. Queda prohibido a los miembros del equipo pedir algún descuento con un prestador para fines personales; es política de la Secretaría de Salud que los miembros del equipo avisen con oportunidad cualquier inasistencia, y que por ninguna razón debe alterar el tramo de investigación que se esté realizando con cada paciente al final de la sesión.

Capítulo VI

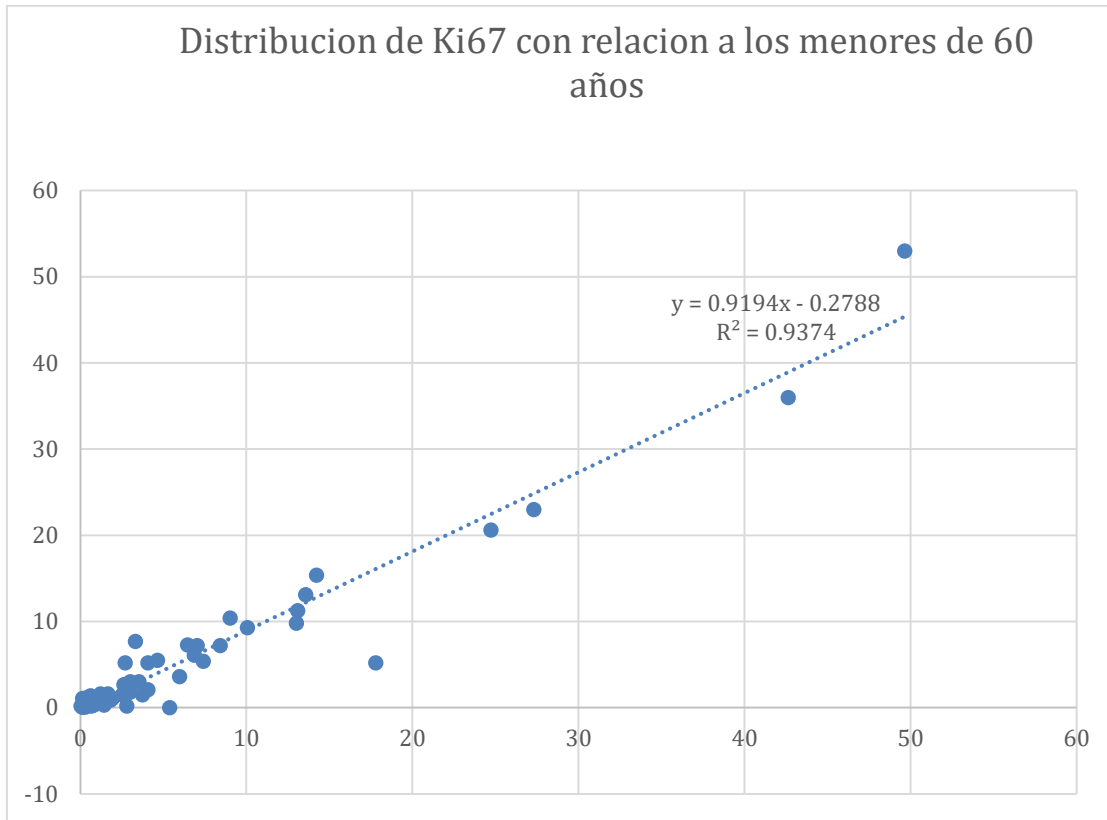
6. RESULTADOS

En un periodo de 2010 a 2023 se identificaron en el sistema 1884 casos de cancer de próstata de próstata, de los cuales 138 corresponden a menores de 60 años 12 casos de los reportados en trabajos previos.

Continuación se presentan dos graficas donde se presentan las regresiones lineales y sus índices de correlaciones entre las mediciones manuales y las mediciones por medio de análisis de imagen.



Se contabilizaron una superficie promedio de 5115.37 mm² donde se contabilizaron un promedio de 14095.72 células en donde se con un promedio de 393.12 células positivas. dando un promedio 6.20% en el conteo manual y 5.42 % en el conteo digital con una P de Pearson de 0.96817156 y una prueba de T de Studet la cual resultado en 0.66520359

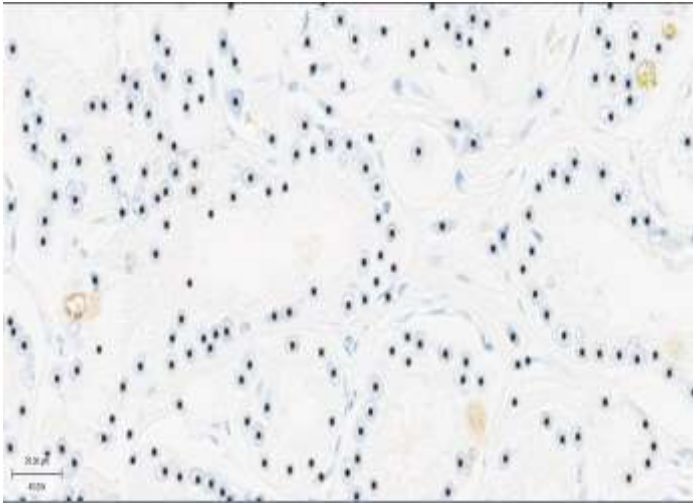


Se contabilizaron una superficie promedio de 3164.89 mm² donde se contabilizaron un promedio de 6822.16 celulas en donde se con un promedio de 215.60 celulas positivas. dando un promedio 3.9 % en el conteo manual y 2.1 % en el conteo digital con una P de Pearson de 0.76649624 y una prueba de T de Studet la cual resultado en 0.621977



En la siguiente imagen se pueden identificar las variaciones dentro de una misma área cuantificada con respecto a las múltiples regiones tumorales cuantificadas con respecto a su índice de proliferación donde queda claro “Variaciones entre mediciones superficies el reto del hot spot vs la superficie total tumoral” donde en una mayor superficie tumoral se

diluye el porcentaje en 3.4% y en un área más concentrada por el conteo total de células se identifica el 10.8%.



Se puede identificar el área de conteo por medio del algoritmo donde las variaciones en la intensidad muestran variaciones en la detección, estas variaciones si fueron detectadas por el grupo de patólogos y consideradas al momento de realizar los porcentajes, por que entre los patólogos salen mas mayor el promedio de los índices de proliferación en los conteos. Una de las consideraciones es el tiempo que los tejidos tienen y esto pierden cierto grado de inmunoreactividad

Cuenta de Ki67 D	Etiquetas de columna				
Etiquetas de fila	7	8	9	10	Total general
alto	1		2		3
bajo	6	3	24	4	37
intermedio	1		9		10
Total general	8	3	35	4	50

Cuenta de Ki67 D	Etiquetas de columna				
Etiquetas de fila	7	8	9	10	Total general
alto	1		2		3
bajo	7	3	33	4	47
Total general	8	3	35	4	50

Cuantificación de Ki67 Digital con estratificación por grupos bajos, intermedios y altos											
Grupo OMS/ISUP	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Total general
Suma de Gleason	6	7	7	8	9	10	10	10	10	10	
	Bien diferenciado	Moderadamente diferenciado	Moderadamente diferenciado	Poco diferenciado	Poco diferenciado	Poco diferenciado	Poco diferenciado	Poco diferenciado	Poco diferenciado	Poco diferenciado	
alto			1	1	2	2	2	2	2	2	5
bajo	2	2	6	4	4	3	25	2			42
intermedio		1	1	1	1	1	10				13
Total general	2	2	7	6	6	6	37	2	39	60	

Cuantificación de Ki67 Digital con estratificación por grupos bajos, y altos											
Grupo OMS/ISUP	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Total general
Suma de Gleason	6	7	7	8	9	10	10	10	10	10	
	Bien diferenciado	Moderadamente diferenciado	Moderadamente diferenciado	Poco diferenciado	Poco diferenciado	Poco diferenciado	Poco diferenciado	Poco diferenciado	Poco diferenciado	Poco diferenciado	
alto			2	2	2	3				3	7
bajo	2	2	7	4	4	4	34	2			53
Total general	2	2	7	6	6	6	37	2	39	60	

Cuantificación de Ki67 Digital con estratificación por grupos bajos, intermedios y altos											
Grupo OMS/ISUP	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Total general
Suma de Gleason	6	7	7	8	9	10	10	10	10	10	
	Bien diferenciado	Moderadamente diferenciado	Moderadamente diferenciado	Poco diferenciado	Poco diferenciado	Poco diferenciado	Poco diferenciado	Poco diferenciado	Poco diferenciado	Poco diferenciado	
alto			1	1	2	2	2	2	2	2	5
bajo	2	2	6	4	4	3	25	2			42
intermedio		1	1	1	1	1	10				13
Total general	2	2	7	6	6	6	37	2	39	60	

Cuantificación de Ki67 Digital con estratificación por grupos bajos, y altos											
Grupo OMS/ISUP	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Total general
Suma de Gleason	6	7	7	8	9	10	10	10	10	10	
	Bien diferenciado	Moderadamente diferenciado	Moderadamente diferenciado	Poco diferenciado	Poco diferenciado	Poco diferenciado	Poco diferenciado	Poco diferenciado	Poco diferenciado	Poco diferenciado	
alto			2	2	2	3				3	7
bajo	2	2	7	4	4	4	34	2			53
Total general	2	2	7	6	6	6	37	2	39	60	

Tabla 3, distribución de casos por grupo de Score de Gleason y sus índices de proliferación.

Las tablas en la imagen muestran la distribución de pacientes con cáncer de próstata según el índice de proliferación Ki-67 y la suma de Gleason, estratificados por grupos de edad (mayores y menores de 60 años). Se utilizan los siguientes puntos de corte para clasificar el Ki-67:

Bajo: < 4.9%

Intermedio: 5% a 14.9%

Alto: >15%

En pacientes mayores de 60 años:

Se observa una mayor proporción de casos con Ki-67 bajo (37/50) y suma de Gleason 6 (3/10).

La mayoría de los casos con Ki-67 intermedio (9/10) tienen una suma de Gleason 7.

Los pocos casos con Ki-67 alto (4/10) se distribuyen entre suma de Gleason 7 y 8.

En pacientes menores de 60 años:

La mayoría de los casos presentan Ki-67 bajo (60/53) y suma de Gleason 6 (29/60).

Los casos con Ki-67 intermedio (10/60) se concentran en suma de Gleason 7.

No se observan casos con Ki-67 alto en este grupo de edad.

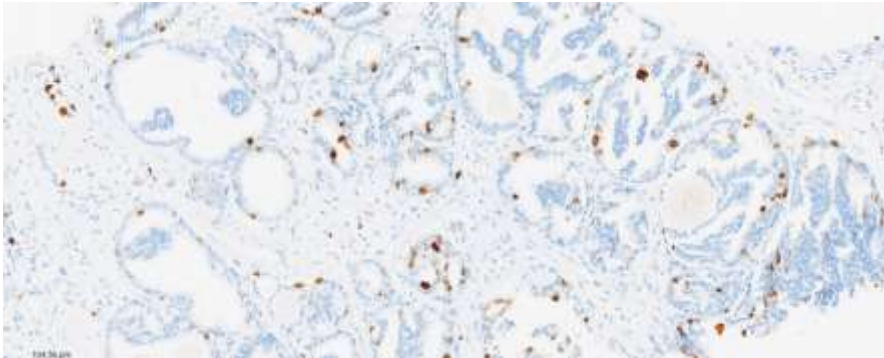
En resumen, las tablas sugieren que:

El Ki-67 bajo es más frecuente en ambos grupos de edad, especialmente en aquellos con suma de Gleason 6.

El Ki-67 alto es poco común, especialmente en menores de 60 años.

Existe una tendencia a un Ki-67 más alto en pacientes con mayor suma de Gleason, lo que podría indicar un mayor riesgo de progresión.

Sin embargo, es importante recordar que se trata de un estudio exploratorio con un tamaño muestral limitado. Se necesitan estudios más amplios para confirmar estas observaciones y determinar la relevancia clínica del Ki-67 en la estratificación del riesgo en pacientes con cáncer de próstata.



Ciertos escenarios como los carcinomas ductales insutu, la invasión perineural y las áreas de infiltración presenta mayor índice de proliferación

Al momento de realizar la interpretación de las correlaciones entre el índice de proliferación celular y el estatus de los perfiles hormonales en menores de 60 años con respecto a los niveles de andrógenos y progesterona encontramos que no son estadísticamente significativos. Este mismo escenario se repite cuando nos encontramos frente a los índices de proliferación en pacientes mayores de 60 años.

Cuenta de % P		Etiquetas de columna		
Etiquetas de fila	Pos	neg	Total general	
alto		1	2	3
bajo		12	30	42
Total general		2	32	45
Chi		0.615		

Cuenta de % A		Etiquetas de columna		
Etiquetas de fila	Pos	Neg	Total general	
alto	2	0	2	
bajo	42	0	42	
Total general	44	0	44	

Tabla 4 Paciente menor de 60 años y sus relaciones a rectores de andrógenos (superior) y Progesterona (inferior)

Cuenta de % P		Etiquetas de columna		
Etiquetas de fila	Pos	Neg	Total general	
alto	0	3	3	
bajo	1	46	47	
Total general	1	49	50	
Chi	0.798560466			

Cuenta de % de A		Etiquetas de columna		
Etiquetas de fila	positivo	neg	Total general	
alto	3	0	3	
bajo	46	1	47	
Total general	49	1	50	
CHI	0.798560466			

Tabla 5. pacientes mayores de 60 años y sus relaciones a rectores de andrógenos (superior) y Progesterona (inferior)

Capítulo VII

7. DISCUSIÓN:

Este estudio exhaustivo demuestra de manera contundente y clara que el uso de herramientas digitales para la cuantificación del Ki-67 en cáncer de mama, tumores neuroendocrinos y cáncer de próstata se posiciona como una alternativa viable, práctica y altamente precisa en la evaluación y tratamiento de dichas patologías. La buena y significativa correlación observada entre el conteo manual y el análisis digital valida aún más la utilidad de estas herramientas modernas y avanzadas, coincidiendo con estudios previos que han mostrado resultados similares y positivos en otros tipos de cáncer en diversas poblaciones estudiadas. Sin embargo, es crucial y de suma importancia establecer puntos de corte específicos para cada tipo de tumor, tal como lo sugiere Tretiakova para el cáncer de próstata, donde un Ki-67 superior al 5% se asocia de manera significativa a un mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad en el paciente. En nuestra serie de casos analizados y revisados, la mayoría de las muestras que se evaluaron presentaron un Ki-67 inferior al 5%, lo cual podría indicar un mejor pronóstico a largo plazo para los pacientes involucrados en este estudio. Esta observación es importante y relevante para guiar el manejo clínico y las decisiones más acertadas frente a la terapia adyuvante, subrayando la relevancia de personalizar el tratamiento basado en estos hallazgos específicos y significativos.

Es de suma importancia considerar la heterogeneidad en la expresión del Ki-67 dentro del tumor, ya que esto puede impactar de manera significativa los resultados del análisis. Para optimizar el análisis digital, se recomienda seguir ciertas pautas: 1) asegurar una adecuada superficie de corte y una extensión uniforme del tejido, lo que garantiza mejores resultados en la evaluación, 2) controlar detenidamente la intensidad de la tinción nuclear para facilitar la detección precisa por el algoritmo, especialmente en aquellos casos que presenten una tinción leve que podría dificultar la interpretación, y 3) seleccionar cuidadosamente el área tumoral correspondiente, excluyendo cualquier tipo de artefactos que puedan interferir en la correcta evaluación. La herramienta digital utilizada en este proceso depende en gran medida de la correcta selección del área a analizar por parte del patólogo, lo cual es crucial para evitar sesgos que podrían afectar la cuantificación y, en consecuencia, el diagnóstico final.

La toma de muestras y el análisis de imagen son fundamentales para llevar a cabo una evaluación efectiva de la proliferación celular en el cáncer de próstata, especialmente en relación con la expresión de receptores hormonales y su variabilidad en diferentes grupos etarios y contextos clínicos. Sin embargo, es muy importante considerar que nuestros hallazgos pueden diferir notablemente debido a factores raciales y étnicos que no podemos ignorar, ya que la población que estamos analizando es mayoritariamente latina o de descendencia europea. En este contexto, debemos señalar que no contamos con una representación significativa de la población afroamericana, donde el cáncer de próstata tiende a ser más agresivo y presenta características distintas. Esta falta de representación podría influir en los resultados que obtenemos y, por ende, en la interpretación de la progresión de la enfermedad, lo que resalta la necesidad de un estudio más diversificado y exhaustivo en el futuro que incluya a todas las poblaciones para tener una visión más completa y precisa de la enfermedad en diversos grupos demográficos.

Capítulo VIII

8. CONCLUSIÓN

Conclusiones.

Nuestros resultados demuestran una excelente y notable correlación entre el conteo manual y el digital del índice de proliferación Ki-67 en el contexto del cáncer de próstata, lo que resalta la importancia de ambas metodologías en la evaluación del comportamiento del tumor. La herramienta digital, aunque es precisa y eficaz, también requiere además de la valiosa experticia del patólogo para la selección adecuada y pertinente del área a analizar de manera óptima, asegurando así que se obtengan resultados confiables y representativos. En este estudio detallado que hemos realizado, la mayoría de los casos revisados mostraron consistentemente un Ki-67 por debajo del 5%, lo cual podría estar significativamente asociado a un menor riesgo de recurrencia en los pacientes estudiados, sugiriendo que un bajo índice de proliferación podría ser un indicador positivo del pronóstico. Sorprendentemente, no se encontró ninguna correlación entre el Ki-67 y la edad de los pacientes, ni tampoco con la expresión de los receptores de andrógenos y progesterona, lo que plantea interrogantes interesantes y complejas sobre el comportamiento biológico de esta enfermedad y su relación con diversos factores clínicos y tumorales, sugiriendo que otros mecanismos pueden estar influyendo en el desarrollo y progresión del cáncer de próstata. Esto abre nuevas líneas de investigación y discusión en el ámbito de la oncología, donde es fundamental seguir explorando y entendiendo los diferentes aspectos que afectan a los pacientes y su tratamiento.

Aportaciones

Estos hallazgos motivan de manera notable la continuación de este estudio, el cual no solo debe incorporar variables clínicas, tales como el estadio clínico en el que se encuentra el paciente, sino también la respuesta terapéutica que se obtiene y la resistencia que se presenta frente al tratamiento administrado. Esto es crucial con el fin de determinar de una forma más precisa y efectiva la utilidad del Ki-67 como un marcador que puede ser tanto pronóstico como predictivo de respuesta en el contexto clínico general. Es importante tener en cuenta que el análisis digital del Ki-67 se presenta como una herramienta muy prometedora y de gran valor para la práctica clínica actual, ya que permite una evaluación que es más objetiva y reproducible de la proliferación tumoral. Este enfoque podría, sin duda, mejorar significativamente los resultados en el manejo y tratamiento de los pacientes que enfrentan estas notables dificultades, facilitando así un camino más claro hacia tratamientos personalizados y eficaces, adaptados a las necesidades específicas de cada paciente y su situación clínica particular. En consecuencia, una comprensión más profunda y detallada del significado del Ki-67 en el desarrollo y seguimiento de patologías oncológicas será fundamental para optimizar las estrategias de tratamiento y para avanzar en la lucha contra el cáncer, ofreciendo así nuevas esperanzas y mejores pronósticos a quienes lidian con estas condiciones complejas.

Capítulo X

10.BIBLIOGRAFÍA

2. al Servicio Del Pueblo, C. E. (2023). UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR CARRERA DE MEDICINA PREVALENCIA E INCIDENCIA DE CÁNCER DE PRÓSTATA EN ADULTOS MAYORES A 40 AÑOS DE EDAD TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO.
3. Ángela Islas Pérez, L., Ignacio Martínez Reséndiz, J., Ruiz Hernández, A., Carlos Ruvalcaba Ledezma, J., Benítez Medina, A., Guadalupe Beltran Rodríguez, M., Yáñez González, A., Rivera Gómez, M., Cristina Jiménez Sánchez, R., Reynoso Vázquez, J., Pérez, I. la, Reséndiz, M. J., Hernández, R. A., Ledezma, R. J., Medina, B. A., Rodríguez, B. M., González, Y. A., Gómez, R. M., Sánchez, J. R., ... Vázquez, R. J. (2020). Epidemiología del cáncer de próstata, sus determinantes y prevención Epidemiología del cáncer de próstata, sus determinantes y prevención Epidemiology of prostate cancer, its determinants and prevention Epidemiología del cáncer de próstata, sus determinantes y prevención. *Journal of negative & no positive results*, 5, 1010–1022. <https://doi.org/10.19230/jonnpr.3686>
4. Antonarakis, E. S., Keizman, D., Zhang, Z., Gurel, B., Lotan, T. L., Hicks, J. L., Fedor, H. L., Carducci, M. A., de Marzo, A. M., & Eisenberger, M. A. (2012). An immunohistochemical signature comprising PTEN, MYC, and Ki67 predicts progression in prostate cancer patients receiving adjuvant docetaxel after prostatectomy. *Cancer*, 118(24), 6063–6071. <https://doi.org/10.1002/cncr.27689>
5. Bahílo Mateu MP, Ramírez Backhaus M, Trassierra Villa M, di Capua Sacoto C, Arlandis Guzmán S, & Jiménez Cruz JF. (2008). RESUMEN CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DEL CÁNCER DE PRÓSTATA DIAGNOSTICADO A PARTIR DE LA TERCERA BIOPSIA. *ACTAS UROLÓGICAS ESPAÑOLAS*, 10(32), 961–967.
6. Berlin, A., Castro-Mesta, J. F., Rodriguez-Romo, L., Hernandez-Barajas, D., González-Guerrero, J. F., Rodríguez-Fernández, I. A., González-Conchas, G., Verdines-Perez, A., & Vera-Badillo, F. E. (2017). Prognostic role of Ki-67 score in localized prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* (Vol. 35, Issue 8, pp. 499–506). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.05.004>
7. Berney, D. M., Finnegan, K., Chu, K., Fine, S. W., Varma, M., Cuzick, J., & Beltran, L. (2023). Measuring cancer burden in prostatic needle core biopsies: simplified

assessments outperform complex measurements in assessing outcome: evidence to assist pathologist efficiency and minimize datasets. *Histopathology*, 82(7), 1021–1028. <https://doi.org/10.1111/his.14886>

8. Chang, A. J., Autio, K. A., Roach, M., & Scher, H. I. (2014). High-risk prostate cancer- Classification and therapy. In *Nature Reviews Clinical Oncology* (Vol. 11, Issue 6, pp. 308–323). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.68>
9. Chung, M. S., Shim, M., Cho, J. S., Bang, W., Kim, S. il, Cho, S. Y., Rha, K. H., Hong, S. J., Koo, K. C., Lee, K. S., Chung, B. H., & Lee, S. H. (2019). Pathological characteristics of prostate cancer in men aged < 50 years treated with radical prostatectomy: A multi-centre study in Korea. *Journal of Korean Medical Science*, 34(10). <https://doi.org/10.3346/jkms.2019.34.e78>
10. de las Heras Gutiérrez, D., & Cadena Vargas, E. (2023). Spatial distribution of prostate cancer at a regional scale and demographic and socioeconomic factors: Megalopolis of Central Mexico (2013-2020). *Anales de Geografía de La Universidad Complutense*, 43(1), 39–56. <https://doi.org/10.5209/aguc.85938>
11. Deng, S., Ding, J., Wang, H., Mao, G., Sun, J., Hu, J., Zhu, X., Cheng, Y., Ni, G., & Ao, W. (2023). Deep learning–based radiomic nomograms for predicting Ki67 expression in prostate cancer. *BMC Cancer*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11130-8>
12. Desmeules, P., Hovington, H., Nguilé-Makao, M., Léger, C., Caron, A., Lacombe, L., Fradet, Y., Têtu, B., & Fradet, V. (2015). Comparison of digital image analysis and visual scoring of KI-67 in prostate cancer prognosis after prostatectomy. *Diagnostic Pathology*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s13000-015-0294-0>
13. Espinoza Bello, M., Galindo Vázquez, O., Jiménez Ríos, M. Á., Lerma Talamantes, A., Acosta Santos, N. A., Álvarez Avitia, M. Á., & Herrera Gómez, Á. (2020). Factores predictores de sintomatología de ansiedad, depresión y calidad de vida global en pacientes mexicanos con cáncer de próstata. *Psicología y Salud*, 30(2), 141–152. <https://doi.org/10.25009/pys.v30i2.2649>
14. Geread, R. S., Morreale, P., Dony, R. D., Brouwer, E., Wood, G. A., Androutsos, D., & Khademi, A. (2019). IHC Color Histograms for Unsupervised Ki67 Proliferation Index Calculation. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00226>
15. Globocan. (2020a). Mexico, Source: Globocan 2020.

16. Globocan. (2020b, January 1). Prostate Source: Globocan 2020 Number of new cases in 2020, both sexes, all ages. <https://gco.iarc.fr/today>
17. Green, W. J. F., Ball, G., Hulman, G., Johnson, C., van Schalwyk, G., Ratan, H. L., Soria, D., Garibaldi, J. M., Parkinson, R., Hulman, J., Rees, R., & Powe, D. G. (2016). KI67 and DLX2 predict increased risk of metastasis formation in prostate cancer - A targeted molecular approach. *British Journal of Cancer*, 115(2), 236–242. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.169>
18. Gupta, S., Gupta, A., Saini, A. K., Majumder, K., Sinha, K., & Chahal, A. (2017). Prostate cancer: How young is too young? *Current Urology*, 9(4), 212–215. <https://doi.org/10.1159/000447143>
19. Gutiérrez-Juárez, R. R., Álvarez-Bañuelos, M. T., Morales-Romero, J., Ortiz-Chacha, C. S., & Sampieri-Ramírez, C. L. (2020). Place of residence and social marginalization as prognostic factors for prostate cancer survival in Veracruz, Mexico. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 37(3), 423–430. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.373.4929>
20. Guzmán-Esquivel, J. (2014). Cáncer de próstata en hombres jóvenes. *Rev Mex Urol*, 4(74), 197.
21. Huang, T. H., Kuo, J. Y., Huang, Y. H., Chung, H. J., Huang, W. J. S., Wu, H. H. H., Chang, Y. H., Lin, A. T. L., & Chen, K. K. (2017). Prostate cancer in young adults—Seventeen-year clinical experience of a single center. *Journal of the Chinese Medical Association*, 80(1), 39–43. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2016.10.004>
22. Kim, H., Lee, S., Byun, S. S., & Hong, S. K. (2021). Clinical outcomes and prognosis of metastatic prostate cancer patients ≤ 60-year-old. *World Journal of Urology*, 39(12), 4319–4325. <https://doi.org/10.1007/s00345-021-03785-4>
23. Li, L. T., Jiang, G., Chen, Q., & Zheng, J. N. (2015). Predict Ki67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer (Review). In *Molecular Medicine Reports* (Vol. 11, Issue 3, pp. 1566–1572). Spandidos Publications. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2914>
24. Liu, Y., Li, X., Zheng, A., Zhu, X., Liu, S., Hu, M., Luo, Q., Liao, H., Liu, M., He, Y., & Chen, Y. (2020). Predict Ki-67 Positive Cells in H&E-Stained Images Using Deep Learning Independently From IHC-Stained Images. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 7. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00183>

25. Lotan, T. L., Tomlins, S. A., Bismar, T. A., van der Kwast, T. H., Grignon, D., Egevad, L., Kristiansen, G., Pritchard, C. C., Rubin, M. A., & Bubendorf, L. (2020). Report From the International Society of Urological Pathology (ISUP) Consultation Conference on Molecular Pathology of Urogenital Cancers. I. Molecular Biomarkers in Prostate Cancer. www.ajsp.com
26. Maia, R., dos Santos, G. A., Reis, S., Viana, N. I., Pimenta, R., Guimarães, V. R., Recuero, S., Romão, P., Leite, K. R. M., Srougi, M., & Passerotti, C. C. (2022). Can we use Ki67 expression to predict prostate cancer aggressiveness? *Revista Do Colegio Brasileiro de Cirurgioes*, 49. <https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20223200-en>
27. Milla Gonzalez, L. P., Jardón Pizano, A. S., Fernández Rivera, J. de J., López Cejudo, M. A., Montaña Reyes, D. A., & Márquez Raygoza, F. E. (2022). Tamizaje de cáncer de próstata: artículo de revisión. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 6(5), 3244–3259. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i5.3316
28. Milonas, D., Venclovas, Z., Gudnaviciene, I., Zviniene, K., & Matjosaitis, A. J. (2017). Long-term oncological outcomes for young men undergoing radical prostatectomy for localized prostate cancer. *BioMed Research International*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/9858923>
29. Miyahira, A. K., Sharp, A., Ellis, L., Jones, J., Kaochar, S., Larman, H. B., Quigley, D. A., Ye, H., Simons, J. W., Pienta, K. J., & Soule, H. R. (2020). Prostate cancer research: The next generation; report from the 2019 Coffey-Holden Prostate Cancer Academy Meeting. In *Prostate* (Vol. 80, Issue 2, pp. 113–132). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/pros.23934>
30. Moreno-Ortiz, J., & Beltrán-Ontiveros, S. (2022). Una visión general de cáncer de próstata. *REVMEDUAS*, 12(2), 86–88. <https://doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.n2.001>
31. NÁÑEZ MARÍN, M. (2020). COMPARACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE RECEPTORES DE ESTRÓGENO, PROGESTERONA Y ANDRÓGENO ENTRE PACIENTES MENORES Y MAYORES DE 60 AÑOS CON CÁNCER DE PRÓSTATA. TESIS.
32. Omar, M. I., MacLennan, S., Ribal, M. J., Roobol, M. J., Dimitropoulos, K., van den Broeck, T., MacLennan, S. J., Axelsson, S. E., Gandaglia, G., Willemse, P. P., Mastris, K., Ransohoff, J. B., Devecseri, Z., Abbott, T., de Meulder, B., Bjartell, A., Asimwe, A., N'Dow, J., Smith, E., ... Kotik, D. (2023). Unanswered questions in prostate cancer — findings of an international multi-stakeholder consensus by the PIONEER consortium. *Nature Reviews Urology*, 20(8), 494–501. <https://doi.org/10.1038/s41585-023-00748-9>

33. Oufattole, J., Dey, T., D'Amico, A. v., van Leenders, G. J. L. H., & Acosta, A. M. (2023). Cribriform morphology is associated with higher risk of biochemical recurrence after radical prostatectomy in patients with Grade Group 5 prostate cancer. *Histopathology*, 82(7), 1089–1097. <https://doi.org/10.1111/his.14901>

34. Parra-Medina, R., & Ramírez-Clavijo, S. (2021). Early onset prostate cáncer. A new entity? Cáncer de próstata de inicio temprano. ¿Una nueva entidad? *Artículos de Revisión Revista Mexicana de URología ISSN*, 81(3), 1–13. <https://doi.org/10.48193/rmu.v81i3.736>

35. Paulik, R., Micsik, T., Kiszler, G., Kaszál, P., Székely, J., Paulik, N., Várhalmi, E., Prémusz, V., Krenács, T., & Molnár, B. (2017). An optimized image analysis algorithm for detecting nuclear signals in digital whole slides for histopathology. *Cytometry Part A*, 91(6), 595–608. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.23124>

36. Pedro Daniel Tristán-Martínez, Svetlana V Doubova, Ama Lucila, & Saucedo-Valenzuela. (2022). Keywords Prostatic Neoplasms Patient-centered Care Quality of Health Care. <http://revistamedica.imss.gob.mx/>

37. Qiao, E. M., Lynch, J. A., Lee, K. M., Kotha, N. v., Nalawade, V., Voora, R. S., Qian, A. S., Nelson, T. J., Yamoah, K., Garraway, I. P., Stewart, T. F., Parsons, J. K., & Rose, B. S. (2022). Evaluating Prostate-Specific Antigen Screening for Young African American Men With Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 114(4), 592–599. <https://doi.org/10.1093/jnci/djab221>

38. Robles Rodríguez, A., Garibay Huarte, T. R., Acosta Arreguín, E., & Morales López, S. (2019). La próstata: generalidades y patologías más frecuentes. *Revista de La Facultad de Medicina*, 62(4), 41–54. <https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2019.62.4.07>

39. Rubí-López, B., José Real-Cárabes, J., Magaña-Gutiérrez, A., Iván Ibarra-Navarro, E., de Jesús Andrade-Pérez, F., Sánchez-Mejía, P., Antonio Alfaro-Alcocer, J., & Rubí-López Av San Juan, B. (2020). Correspondencia. In *Artículo Original Revista Mexicana de URología ISSN* (Vol. 80, Issue 6).

40. S. AALTOMAA. (2006). 7. (ki67 06)Expression of Ki-67, Cyclin D1 and Apoptosis Markers Correlated with Survival in Prostate Cancer Patients Treated by Radical Prostatectomy. *ANTICANCER RESEARCH*, 26, 4873–4878.

41. S. AALTOMAA, v. KÄRJÄ, P. LIPPONEN, T. ISOTALO, J-P. KANKKUNEN, M. TALJA, & R. MOKKA. (2006). Expression of Ki-67, Cyclin D1 and Apoptosis Markers Correlated with Survival in Prostate Cancer Patients Treated by Radical Prostatectomy. *ANTICANCER RESEARCH*, 26, 4873| – 4878.

42. Salinas, C. A., Tsodikov, A., Ishak-Howard, M., & Cooney, K. A. (2014). Prostate cancer in young men: An important clinical entity. In *Nature Reviews Urology* (Vol. 11, Issue 6, pp. 317–323). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.91>
43. Scholzen, T., & Gerdes, J. (2000). The Ki-67 protein: From the known and the unknown. In *Journal of Cellular Physiology* (Vol. 182, Issue 3, pp. 311–322). [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4652\(200003\)182:3<311::AID-JCP1>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4652(200003)182:3<311::AID-JCP1>3.0.CO;2-9)
44. Sekhoacha, M., Riet, K., Motloung, P., Gumenku, L., Adegoke, A., & Mashele, S. (2022). Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. In *Molecules* (Vol. 27, Issue 17). MDPI. <https://doi.org/10.3390/molecules27175730>
45. Song, B., Lee, H., Lee, M. S., & Hong, S. K. (2019). Outcomes of men aged ≤ 50 years treated with radical prostatectomy: A retrospective analysis. *Asian Journal of Andrology*, 21(2), 150–155. https://doi.org/10.4103/aja.aja_92_18
46. Tătaru, O. S., Vartolomei, M. D., Rassweiler, J. J., Virgil, O., Lucarelli, G., Porpiglia, F., Amparore, D., Manfredi, M., Carrieri, G., Falagario, U., Terracciano, D., de Cobelli, O., Busetto, G. M., del Giudice, F., & Ferro, M. (2021). Artificial intelligence and machine learning in prostate cancer patient management—current trends and future perspectives. In *Diagnostics* (Vol. 11, Issue 2). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/diagnostics11020354>
47. Tretiakova, M. S., Wei, W., Boyer, H. D., Newcomb, L. F., Hawley, S., Auman, H., Vakar-Lopez, F., McKenney, J. K., Fazli, L., Simko, J., Troyer, D. A., Hurtado-Coll, A., Thompson, I. M., Carroll, P. R., Ellis, W. J., Gleave, M. E., Nelson, P. S., Lin, D. W., True, L. D., ... Brooks, J. D. (2016). Prognostic value of Ki67 in localized prostate carcinoma: A multi-institutional study of >1000 prostatectomies. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 19(3), 264–270. <https://doi.org/10.1038/pcan.2016.12>
48. Zellweger, T., Günther, S., Zlobec, I., Savic, S., Sauter, G., Moch, H., Mattarelli, G., Eichenberger, T., Curschellas, E., Rüfenacht, H., Bachmann, A., Gasser, T. C., Mihatsch, M. J., & Bubendorf, L. (2009). Tumour growth fraction measured by immunohistochemical staining of Ki67 is an independent prognostic factor in preoperative prostate biopsies with small-volume or low-grade prostate cancer. *International Journal of Cancer*, 124(9), 2116–2123. <https://doi.org/10.1002/ijc.24174>
49. Zhdanovich, Y., Ackermann, J., Wild, P. J., Köllermann, J., Bankov, K., Döring, C., Flinner, N., Reis, H., Wenzel, M., Höh, B., Mandel, P., Vogl, T. J., Harter, P., Filipinski, K., Koch, I., &

Bernatz, S. (2023). Evaluation of automatic discrimination between benign and malignant prostate tissue in the era of high precision digital pathology. *BMC Bioinformatics*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s12859-022-05124-9>

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

José Héctor Elizondo Jasso es un médico residente originario de San Luis Potosí con una trayectoria enfocada en la Anatomía Patológica, que busca la excelencia diagnóstica a través de la integración de la patología tradicional con las nuevas tecnologías. Su formación en la Escuela de Medicina de la Universidad Cuauhtémoc y su residencia en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL le han proporcionado una base sólida en patología quirúrgica, con experiencia en la evaluación de una amplia gama de lesiones, incluyendo casos pediátricos, mamarios y gastrointestinales.

Su interés por la patología molecular, la inmunohistoquímica y la patología digital lo impulsa a perfeccionar sus habilidades en el análisis de imágenes y la aplicación de algoritmos, como lo demuestran sus proyectos de investigación y participaciones en congresos. Con una dedicación al bienestar del paciente, busca contribuir al avance del campo a través de la investigación y la aplicación de tecnologías de vanguardia para diagnósticos más precisos y eficientes.