



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

---

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

**ISSSTE**

**CORRELACIÓN ENTRE LA PRODUCCIÓN DE  
MUCINA POR EL ADENOCARCINOMA ACINAR DE  
PRÓSTATA CONVENCIONAL CON EL  
PRONÓSTICO DE SUPERVIVENCIA.**

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD MÉDICA DE:

**ANATOMÍA PATOLÓGICA**

PRESENTA:

**DRA. ADRIANA RODRÍGUEZ GÓMEZ**

ASESORA DE TESIS

DRA. ELVIRA OLIVIA BIELETTO TREJO



MÉXICO D. F.

2012



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AUTORIZACION DE TESIS**

# **CORRELACIÓN ENTRE LA PRODUCCIÓN DE MUCINA POR EL ADENOCARCINOMA ACINAR DE PRÓSTATA CONVENCIONAL CON EL PRONÓSTICO DE SUPERVIVENCIA.**

Registro de protocolo de investigación número: **428-2011**

**DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS**

Subdirector de Enseñanza e Investigación

**DRA. MARIA TERESA GORRÁEZ DE LA MORA**

Profesor titular de la especialidad

Jefa del servicio de Anatomía Patológica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

**DRA. ELVIRA OLIVIA BIELETTO TREJO**

Asesor de tesis

Médico adscrito al servicio de Anatomía Patológica del Centro Médico Nacional 20 de  
Noviembre

**DRA. ADRIANA RODRÍGUEZ GÓMEZ**

Tesista

### **AGRADECIMIENTOS:**

Al personal del Servicio de Patología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” por recibirme en su casa y brindarme apoyo durante estos tres años.

#### **A los Doctores:**

Dra. María Teresa Gorráez de la Mora  
Dr. Moisés Salamanca García  
Dra. María Antonieta González Cosío Sánchez  
Dra. Olivia Bieletto Trejo  
Dra. Claudia Shoup Fierro  
Dra. María Edith Salgado Alday  
Dr. Aureliano Placido Méndez  
Dr. Juan Armando Espinosa Soberanes

#### **Al Personal Técnico de Laboratorio**

Alma Rosa Espinosa Ramírez  
Juan Francisco Pacheco Muñoz  
Jorge Francisco Anaya Anaya Martínez  
Martha Angulo Sánchez  
Jeannette Montoya  
Mario Navarrete R.  
Ofelia Luna Moreno

#### **Al personal de Citopatología**

Julia Gonzalez Maya  
Luis E. Rodríguez Hernández

#### **Al personal Técnico de autopsias**

Silvestre Cordero Sánchez  
Rafael Pérez Martell  
Tereso González Campos  
Ricardo Reyes Hernández  
Karla Paola Nieto Heras  
Álvaro.

#### **Al personal Administrativo**

Alejandra Barreto Vázquez  
Cristian Leonardo Velazco Navarrete  
Jaqueline Martínez Espinosa

Mi profundo agradecimiento por ser participe en la realización de éste sueño.

## **DEDICATORIA**

### **Dr. Moisés Salamanca García:**

Por darme la mano en los momentos difíciles no solo como maestro sino como amigo, por enseñarme a disfrutar de la patología y ver siempre el lado positivo ante cualquier circunstancia, por ser paciente y enseñarme que todavía existen personas en quien confiar, gracias por sus sabios consejos y por todos los momentos de risas que pasamos juntos, los cuales hicieron más dulce el día a día y sobre todo gracias por creer en mi e impulsarme a seguir adelante para ser mejor profesionalista.

### **Dra. Olivia Elvira Bieletto Trejo:**

Por todo lo aprendido en estos tres años, por sus consejos como amiga y maestra, por transmitir su alegría y enseñarme a buscar nuevos caminos hacia el éxito y en especial gracias por su asesorarme y creer en este trabajo a pesar de las circunstancias.

### **Dra. María Antonieta González Cosío:**

Gracias por reír y llorar a mi lado, por marcar mis errores y ayudarme a mejorar como persona. Gracias por compartir los casos difíciles y enseñarme a buscar la perfección en cada diagnóstico. Infinitamente agradezco todos y cada uno de los consejos que me brindo durante el desarrollo de la especialidad, por escucharme y ser una gran maestra y amiga.

### **Dr. Misael Gómez Franco:**

Por tu apoyo incondicional, por estar ahí cada día, por brindarme ese impulso a ser mejor, pero sobre todo, por ser tan especial en mi vida. Gracias por creer en mí.

## INDICE

Agradecimientos	III
Dedicatoria	IV
Índice	1
Resumen	3
Introducción	4
Generalidades del adenocarcinoma acinar de próstata	4
Epidemiología	4
Etiología	5
Evolución clínica	5
Histopatología	6
Generalidades de las mucinas	7
Las mucinas y cáncer	8
Las mucinas y carcinoma de próstata	9
Factores pronósticos en cáncer de próstata	10
Justificación	11
Hipótesis	12
Objetivos	13
Metodología	14
Histoquímica	14
Técnica	15
Análisis estadístico	16
Resultados	17

Conclusión	18
Discusión	19
Tablas	22
Graficas	26
Figuras	28
Fotografías	29
Bibliografía	33

## RESUMEN

### INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es la neoplasia maligna más frecuente en hombres mayores de 50 años en los países occidentales. Su conducta biológica es impredecible en pacientes individuales, Actualmente el Grado de Gleason continua siendo considerado el factor pronóstico histológico más importante que correlaciona con el estadio clínico, con el comportamiento biológico y con la mortalidad, sin embargo, este método es subjetivo ya que su valor está determinado por el criterio del observador, por lo que subgraduación no es infrecuente. Estudios anteriores han demostrado que el adenocarcinoma acinar produce mucina ácida intraluminal, independientemente de la existencia de una lesión maligna poco frecuente conocida como carcinoma mucinoso que se ha relacionado con mal pronóstico.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se recabaron las piezas de prostatectomía radical del Centro Médico Nacional “20 de noviembre” ISSTE con diagnóstico de adenocarcinoma acinar de próstata, con base en los criterios de exclusión y eliminación se seleccionaron 41 pacientes para realizar tinciones de ácido peryódico de Schiff (PAS) y Azul Alciano.

Para el análisis de la información se utilizó el programa estadístico SPSS 17 para Windows. Para correlación con sobrevida se utilizo prueba de Kaplan Meyer.

**RESULTADOS:** Nuestro estudio mostró un efecto protector de los niveles altos de mucina ácida intraluminal en contra de mortalidad temprana, así como una correlación significativa con mayor sobrevida.

**CONCLUSIÓN:** Las cantidades de mucina ácida intraluminal en nula/leve constituyen un factor de riesgo para mortalidad en cáncer de próstata y un factor pronóstico desfavorable para el desarrollo de metástasis y extensión extraprostática.

Por el contrario en cantidad moderada/abundante tienen un factor protector en contra de la mortalidad y pronostican mejor sobrevida a 5 años.

**DISCUSIÓN:** La medición de mucinas ácidas puede usarse como un factor pronóstico de supervivencia en pacientes con tumores limitados a la próstata y que se les haya realizado prostatectomía radical.

## INTRODUCCIÓN

### 1. GENERALIDADES DEL ADENOCARCINOMA ACINAR DE PROSTATA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define al adenocarcinoma acinar como un tumor epitelial maligno invasor con diferenciación a célula secretora. Factores ambientales y genéticos están involucrados en la carcinogénesis siendo los más estudiados, la edad, historia familiar, dieta alta en grasas y niveles elevados de hormonas sexuales<sup>1</sup>.

Clínicamente existe gran variabilidad de presentación que va desde los asintomáticos a hallazgos anormales en el examen rectal digital y solo menos del 5% se presentan como grandes neoplasias con síntomas de obstrucción urinaria o bien como enfermedad metastásica a hueso, cerebro u otros órganos<sup>2</sup>.

### 2. EPIDEMIOLOGÍA

El aumento en la esperanza de vida trae consigo el envejecimiento de la población y el incremento en las enfermedades crónico degenerativas, así como el desarrollo de neoplasias propias de este grupo de edad dentro de las que se encuentra el cáncer de próstata. El cual en los últimos años se ha situado como la neoplasia maligna más común en hombres americanos mayores de 50 años y como el segundo cáncer más frecuente en hombres en el mundo, solo rebasado por el cáncer de piel<sup>3</sup>.

Las estadísticas confirman que en países desarrollados alrededor de 15% de los hombres mayores de 50 años enfermarán por cáncer prostático, lo que solo ocurrirá en el 4% de los hombres de la misma edad en países subdesarrollados<sup>4</sup>.

En 1993 se reportaron en México alrededor de 3,537 casos según el registro histopatológico de neoplasias cifra que para el 2003 ascendió a 6,536 casos con 4,602 defunciones, de éstas, el 10% se presentaron en el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE)<sup>5</sup>.

En la actualidad el cáncer de próstata se diagnostica mas en pacientes asintomáticos y con enfermedad localizada esto debido a los estudios de detección oportuna principalmente a la medición del antígeno prostático específico<sup>2</sup>.

### 3. ETIOLOGÍA

El conocimiento de las condiciones que originan el cáncer de próstata es incompleto, la edad, la historia familiar y la raza son definitivamente factores de riesgo, los antecedentes familiares, las concentraciones hormonales y las influencias ambientales, por lo que se considera que es resultado de una combinación crítica de mutaciones somáticas adquiridas y cambios epigenéticos<sup>6</sup>.

Los andrógenos tienen un importante papel en el desarrollo del cáncer de próstata, ya que el crecimiento y supervivencia de las células cancerosas prostáticas depende de la unión de éstos a receptores específicos lo que induce la expresión de genes inductores de crecimiento y la supervivencia. La importancia de los andrógenos en este aspecto, se comprueba por el efecto terapéutico de la castración o del tratamiento con antiandrógenos que normalmente inducen la regresión de la enfermedad<sup>7</sup>.

Los varones con mutaciones en la línea germinal del gen supresor tumoral BRCA2 tienen riesgo veinte veces mayor de sufrir cáncer de próstata, así como aquellos con polimorfismos hereditarios en el gen de la 5 *alfa* reductasa y en el receptor de andrógenos. La alteración epigenética más frecuente en el cáncer de próstata es la hipermetilación del gen Glutación -S- transferasa (GSTP1) que regula negativamente la expresión de GSTP1, este gen está situado en el cromosoma 11q13 y es un componente importante de la vía que previene el daño por carcinógenos.<sup>1,2,7,8,9</sup>

En los últimos años se ha puesto atención a la neoplasia intraepitelial prostática (NIP) de alto grado como lesión precursora de cáncer prostático ya que muchos de los cambios moleculares que se describen en el carcinoma invasor también se encuentran presentes en el NIP. Por lo que el seguimiento de estas lesiones puede contribuir a la detección de cáncer en etapas tempranas<sup>10</sup>.

### 4. EVOLUCION CLÍNICA

Clínicamente existe gran variabilidad de presentación que va desde los casos asintomáticos hasta los hallazgos anormales en el examen rectal digital y solo menos del 5% se presentan como grandes neoplasias con síntomas de obstrucción urinaria o bien como enfermedad metastásica a hueso, cerebro u otros órganos<sup>2,7</sup>.

Las herramientas utilizadas para el diagnóstico de la enfermedad comprenden el tacto rectal, la concentración sérica del Antígeno Prostático Específico (APE) y las biopsias prostáticas transrectales guiadas por ecografía<sup>11</sup>.

La medición del APE es el análisis más importante para el diagnóstico y tratamiento de cáncer de próstata. Éste antígeno es una serina proteasa cuya función es escindir y licuar el coágulo de semen que se forma después de la eyaculación. La valoración de 4 ng/ml es considerada normal. Sin embargo el APE es específico del órgano más no de cáncer, factores como la prostatitis, un infarto, la manipulación de la próstata y la eyaculación aumentan las concentraciones séricas, así también entre 20 a 40% de los pacientes con cáncer de próstata confinado al órgano tienen un valor de APE dentro de los parámetros normales<sup>2,3,7,11</sup>.

Para valorar el estadio de la lesión neoplásica se utiliza la clasificación de “Tumor, Ganglios, Metástasis” (TNM) del año 2002, de la unión internacional contra el cáncer<sup>12</sup>. Ver tabla 1.

## 5. HISTOPATOLOGÍA

La próstata es la más grande de las glándulas sexuales anexas del aparato genital masculino, la cual está compuesta por 30 a 50 glándulas tubuloalveolares dispuestas en tres capas:

- a) Zona periférica: constituye 70% del tejido glandular y es el sitio de desarrollo más frecuente de carcinoma.
- b) Zona central: constituye 25% del tejido glandular, esta zona se origina embriológicamente en la inclusión de células del conducto mesonéfrico en la próstata en desarrollo.
- c) Zona de transición contiene las glándulas mucosas.

En el 70% de los casos el carcinoma de próstata surge en la zona periférica de la glándula. Típicamente al corte macroscópico es arenoso y firme, pero puede ser difícil de detectar cuando está inmerso en la sustancia prostática, siendo más evidente a la palpación<sup>6,11,13</sup>.

Histológicamente la mayoría produce patrones glandulares bien definidos y fácilmente demostrables. Microscópicamente el diagnóstico de adenocarcinoma acinar se basa en el

cumplimiento de criterios histológicos que consisten en: glándulas pequeñas con patrón infiltrativo o cribiforme, revestidas por una sola capa de epitelio con ausencia del estrato basal, hay nucleomegalia, nucléolo prominente, secreción intraluminal basófila, mitosis, cristaloides intraluminales, nódulos colagenosos (fibroplasia mucinosa), las zonas con características de malignidad pueden tener asociación con NIP de alto grado, formar estructuras glomeruloides o bien tener invasión perineural<sup>2,3,11,13</sup>.

Las características histológicas del carcinoma acinar se informan con base en la suma de Gleason, el cual es un sistema aceptado por la OMS para asignar un grado de diferenciación a la neoplasia. Éste consiste en la suma del patrón histológico más frecuente (primario) con el segundo patrón en frecuencia (secundario), los rangos van de 2 a 10, siendo patrón dos el menos agresivo y el 10 el más agresivo. Para que un grado sea tenido en cuenta y sea considerado en la suma, éste debe presentarse en el menos 5% del tejido estudiado. La valoración del grado de Gleason se muestra en la Figura 1.

## 6. GENERALIDADES DE LAS MUCINAS

El moco es la secreción viscoelástica secretada por epitelio especializado encontrado en tracto gastrointestinal, respiratorio, reproductor y otros. Cumple diferentes funciones dependiendo del órgano que lo produzca, básicamente la función principal es formar una barrera protectora contra las sustancias agresivas y actuar como lubricante en el lumen de las células. Su composición varía con la localización en los diferentes órganos y en condiciones patológicas pero en general se basa en agua, sales inorgánicas, inmunoglobulinas, proteínas y mucinas, estas últimas constituyen glucoproteínas de alto peso molecular reguladoras de las propiedades físicas y bioquímicas del moco<sup>14</sup>.

Las mucinas son las macromoléculas más abundantes del moco y están relacionadas a la familia de O-glucoproteínas que desempeñan un papel en la renovación y diferenciación del epitelio, de las moléculas de adhesión, en la respuesta inmune y en las señales celulares. Están compuestas de aproximadamente 75% de carbohidratos, 25% de aminoácidos unidos

a través de enlaces O-glucosídicos con N-acetilgalactosamina y residuos de serina/treonina/galactosamina.

Se han estudiado alrededor de 20 genes de mucinas (MUC) las cuales basadas en su naturaleza y función se clasifican en tres tipos:

1. Mucinas formadoras de Gel /secretoras: incluyen MUC2, MUC5AC, MUC5B MUC 6 y MUC19. Su función principal es la de proveer al moco de propiedades viscoelásticas.
2. Mucinas solubles. Constituidas por MUC8, MUC9 y MUC7 esta última es secretada por las glándulas salivales, células del tracto respiratorio y conjuntivas, en procesos patológicos es sobreexpresada en el carcinoma urotelial de vejiga y tiene funciones antimicrobianas.
3. Mucinas transmembrana: que incluye a MUC1, expresada por todas las superficies epiteliales glandulares del organismo y cuya sobreexpresión se encuentra en cáncer colorrectal, mama, ovario, pulmón y próstata<sup>14,15</sup>.

## 7. LAS MUCINAS Y EL CANCER

La expresión de mucinas es vista como una de las características más distintiva de numerosos tipos de cáncer así como enfermedades inflamatorias<sup>14</sup>.

El estudio de la producción de moco en algunos carcinomas se ha considerado de valor pronóstico por ejemplo se sabe que los carcinomas gástrico mucinosos y mucoprodutores tienen invasión más profunda, metastatizan con más frecuencia a los ganglios linfáticos y tienen estadios patológicos más avanzados que los no mucinosos. En el colon los carcinomas con producción de mucina extracelular y con componente de células en anillo de sello, constituyen neoplasias con un pronóstico desfavorable y con categorías tumorales (pT) avanzadas en relación a los adenocarcinomas convencionales.

Por el contrario la presencia de moco en tumores papilares de páncreas y en glándula mamaria, conllevan un comportamiento menos agresivo y por lo tanto un mejor pronóstico, esto se debe principalmente a la presencia de mucina neutra, a diferencia de los tipos anteriores<sup>14</sup>.

## 8. LAS MUCINAS Y EL CARCINOMA DE PROSTATA

Las células epiteliales prostáticas producen enzimas en particular Fosfatasa Acida Prostática, fibrolisina y ácido cítrico, así como una serino proteasa que en la práctica diaria se conoce como antígeno prostático específico. Anteriormente se pensaba que la secreción prostática no era mucinosa, sin embargo varios estudios se encargaron de demostrar que la próstata normal produce mucinas principalmente de tipo neutro, que tiñen con ácido peryódico de Schiff<sup>16</sup>.

En el adenocarcinoma acinar convencional, se ha demostrado la presencia de dos tipos de mucina acida, las mucinas ácido sulfatadas y no sulfatadas, las cuales aparecen como secreción basófila irregular amorfa cuando se usa tinción de hematoxilina y eosina y que resaltan tras la tinción con Azul Alciano a pH de 2.5. En la actualidad la mucina acida extracelular e intraluminal es considerada uno de los hallazgos auxiliares para el diagnóstico de adenocarcinoma combinado con los otros criterios histológicos<sup>2,11,16,17</sup>.

La figura 2 muestra un grupo de glándulas neoplásicas con mucina intraluminal.

La producción de mucina por el adenocarcinoma varía según diferentes series desde 25 a 68% hasta valores de 96%<sup>18</sup>.

Sin embargo existen además otras lesiones prostáticas que también secretan mucinas acidas dentro de las que se encuentran: la metaplasia mucinosa, la neoplasia intraepitelial prostática, la adenosis esclerosante y la hiperplasia de células basales<sup>16,19</sup>. Ver Tabla 2.

En la próstata histológicamente se reconoce una variante del adenocarcinoma prostático, llamada coloide o mucinoso y se le da ésta categoría cuando presenta lagos de mucina extracelular o más del 25% de moco en la neoplasia, en donde se encuentran nidos de células tumorales inmersas en el moco, originalmente se le atribuyo un peor pronóstico y mala respuesta a la hormonoterapia, pero estudios posteriores reportaron casos en los que hubo respuesta total y prolongada al tratamiento, sin embargo, debido a que constituye una variedad poco frecuente no se han tenido una población significativa para valorar su evolución<sup>20</sup>.

## 9. FACTORES PRONOSTICOS EN CANCER DE PROSTATA

A lo largo del tiempo se han valorado múltiples factores pronóstico para el cáncer de próstata siendo los más destacados: el Estadio clínico, la categoría tumoral en base al TNM, el grado histológico medido a través de la suma de Gleason, el volumen tumoral, niveles de antígeno prostático sérico, la neovascularización, la ploidía del DNA y la inmunohistoquímica con Ki67 y P53, siendo el grado de Gleason el único que se considera como variable pronóstica independiente<sup>2,11,21</sup>.

La información emitida por el patólogo en el reporte de las piezas quirúrgicas prostáticas, sobre todo en la prostatectomía radical es de vital importancia, por su carácter predictivo, ya que de ella se tomarán decisiones posteriores de terapia adyuvante ya sea radioterapia o terapia hormonal, además de establecer el pronóstico individual de cada paciente<sup>13</sup>.

El Colegio Americano de Patólogos, evaluó los factores pronósticos conocidos en cáncer de próstata y realizó una clasificación en tres categorías, mismas que han sido acogidas y estipuladas por el consenso de expertos de la Organización Mundial de la Salud del 2004 para los factores pronósticos y reporte de cáncer de próstata.

*Categoría I:* Aquellos factores que tienen una importancia pronóstica comprobada y que son de utilidad para el manejo clínico del paciente. Se incluyen: Nivel de antígeno prostático específico sérico preoperatorio, grado histológico por suma de Gleason, estadio patológico (TNM), y estado de los márgenes quirúrgicos.

*Categoría II:* Factores que prometen ser pronósticos y predictivos y que han sido extensamente estudiados biológica y clínicamente, pero cuya importancia todavía debe ser validada en estudios multivariados grandes. Se incluyen: tipo histológico, volumen tumoral, DNA ploidía.

*Categoría III:* Factores no suficientemente estudiados para demostrar su valor pronóstico. En esta categoría se incluyen: invasión perineural, diferenciación neuroendocrina, densidad microvascular, características nucleares, marcadores de proliferación celular, y varios marcadores moleculares<sup>1312</sup>.

## JUSTIFICACIÓN

El cáncer de próstata es una neoplasia cuya frecuencia aumenta con los años debido en gran parte a la detección clínica temprana a través del Antígeno Prostático Específico, a los estudios de imagen y al perfeccionamiento de la biopsia transrectal, pero a pesar de esto, los médicos continúan sin saber que pacientes desarrollaran una forma más agresiva y de rápida progresión.

El papel del patólogo no debe estar limitado a establecer la categoría tumoral y el grado de Gleason, sino a realizar un estudio más detallado de los hallazgos histológicos de cada carcinoma lo que puede llevar a nuevos factores que influyan en el pronóstico y que ayuden a predecir que pacientes desarrollaran una neoplasia con características más agresivas.

En este sentido, actualmente, se emplea la inmunohistoquímica en donde Ki67 (índice de proliferación celular) ha demostrado ser un marcador que correlaciona con el Grado de Gleason, con la presencia de enfermedad extraprostática y con la invasión a las vesículas seminales. Otros como BCL2 y P53 se sobreexpresan en aquellos tumores con resistencia a la hormonoterapia teniendo resultados variables en los diferentes estudios publicados.

Aunque estos marcadores prometen ser factores de valor pronóstico para el cáncer de próstata se requiere se requieren de tecnología costosa para su uso y de personal capacitado para llevarla a cabo. Por el contrario la determinación de mucina ácida requiere menor tecnología y el costo del material es menor, siendo un método accesible para hospitales de pocos recursos, por lo que consideramos que la información obtenida en este estudio, coadyuvaran al conocimiento de la existencia de un método alternativo de menor costo y confiable para establecer pronóstico de sobrevida.

## **HIPÓTESIS**

La cantidad de mucina ácida producida por las células del adenocarcinoma acinar convencional tiene un mejor riesgo de sobrevida a 5 años.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Determinar el valor de sobrevida de la cantidad de secreción de mucina por las células neoplásicas del carcinoma prostático acinar convencional.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Determinar la cantidad de mucina ácida en especímenes con cáncer de próstata convencional, mediante la tinción de Azul Alciano.
2. Conocer el grado de Gleason de los especímenes de prostatectomía radical con diagnóstico de carcinoma prostático acinar convencional.
3. Conocer la sobrevida en pacientes con cáncer próstata acinar convencional.

## METODOLOGÍA

Se recabaron 55 muestras de tejido en laminillas de prostatectomías radicales del archivo del servicio de patología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE con diagnóstico de adenocarcinoma acinar de próstata.

Las muestras teñidas con Hetoxilina y Eosina fueron revisadas a través de microscopia de luz, en microscopio Zeiss binocular CABM1060600370 ISSSTE, por los investigadores, para obtener concordancia interobservacional con los diagnósticos emitidos por el servicio de patología.

De cada espécimen de prostatectomía radical se corroboró el Grado de Gleason, la categoría tumoral (pT) y se realizó el cálculo del Índice Tumoral, seleccionando la laminilla con mayor índice para realizar tinciones de PAS y Azul Alciano. Diagnósticos no concordantes se excluyeron del estudio.

### 1. HISTOQUÍMICA

Se eligieron las técnicas de Histoquímica de Acido Peryódico de Shiff y Azul Alciano para la visualización de la mucina intraluminal en las áreas de carcinoma acinar prostático de los cortes histológicos seleccionados.

La tinción de Azul Alciano es una técnica de histoquímica que se utiliza para resaltar las mucosubstancias ácidas y mucinas acéticas (sulfatadas y no sulfatadas) mucinas ácidas cuando se usa a 2.5 y altamente ácidas cuando se usa a pH de 1.0. El Azul alciano es un grupo de polisacáridos ácidos polivalentes que son solubles en agua, el color azul es debido a la presencia de cobre en la molécula. A la solución de ácido acético al 3% (pH de 2.5), el Azul Alciano tiñe mucopolisacaridos ácidos carboxilados y sialomucinas (glicoproteínas) ácidas sulfatadas y no sulfatadas ácidos sulfatados y carboxiladas. En el epitelio normal, tiñe el contenido de las células caliciformes del intestino delgado, apéndice y colon.

La tinción de Acido Peryódico de Shiff (PAS) es una técnica de histoquímica que tiñe mucosustancias neutras, glucógeno y se utiliza principalmente para resaltar de color magenta las membranas basales de todos los tejidos, durante la elaboración, la reacción de ácido peryódico oxida los grupos funcionales diol en glucosa y otros monosacáridos,

creando aldehídos que reaccionan con el reactivo de Schiff lo que genera el color magenta/purpura característico.

## 2. TÉCNICA

De los bloques de parafina, se cortaron muestras de 5 micras de espesor y se montaron en laminillas convencionales.

### - Para la tinción de Azul Alciano:

Las muestras se desparafinaron e hidrataron hasta llegar al agua destilada, posteriormente se colocaron en la solución de ácido acético al 3% durante 3 minutos, y se tiñeron con la solución de azul alciano durante 30 minutos, para enjuagar con agua corriente por 10 minutos.

El siguiente paso consistió en enjuagar las muestras con agua destilada, aproximadamente 100 ml, y se contrastaron con la solución fijada de rojo núcleo resistente durante 5 minutos, para proceder a lavar con agua corriente por un minuto.

Las muestras fueron deshidratadas y aclaradas a través de alcohol etílico al 95% y alcohol etílico absoluto-xileno, por 2 minutos, realizando dos cambios de cada uno.

Se les aplicó solución de resina y se montó un cubreobjetos.

### - Para la tinción de Acido Peryodico de Schiff

Las muestras se desparafinaron e hidrataron hasta llegar al agua destilada. Posteriormente se agregó solución de ácido Peryodico de Schiff al 5% por 5 minutos. Para lavar en agua destilada con aproximadamente 100 ml.

Se colocó reactivo de Schiff de Coleman por 15 minutos y se aclaró en baños de agua corriente tibia durante 10 minutos. El siguiente paso fue colocar solución de contraste (hematoxilina de Mayer) durante 15 minutos y lavar con agua corriente durante 6 minutos.

Para colocar solución de resina y montar un cubreobjetos.

Las muestras se examinaron al microscopio de luz para corroborar la presencia o ausencia de tinción y su intensidad.

## ANALISIS ESTADISTICO

### 1. Calculo del tamaño de la muestra:

El cálculo del tamaño de la muestra se realizó asumiendo una correlación deseada al menos del 70% y una correlación incierta del 50% (Dirigida en cualquier sentido), calculamos el tamaño de muestra para estas, utilizando la fórmula para correlación, correspondiendo para correlación, con un poder del estudio de 0.80 y un error tipo I de 0.05 los siguientes tamaños de muestra:

Para una correlación (r) de 0.70 una población de estudio de 14 pacientes.

Para una correlación (r) de 0.50 una población de 29 pacientes.

$$n = \left[ \frac{Z_{\alpha/2} + Z_{1-\beta}}{\frac{1}{2} \ln \left[ \frac{1+r}{1-r} \right]} \right]^2 + 3$$

Dónde:

$$Z_{\alpha/2} = 1.96$$

$$Z_{1-\beta} = 0.84$$

$$r = 0.50 \text{ y } 0.70$$

Para el presente estudio se incluyó una población de 29 pacientes.

### 2. Evaluación de concordancia interobservador

La concordancia interobservador se evaluó mediante la prueba estadística KAPPA.

El coeficiente de acuerdo Kappa es la proporción de veces que los evaluadores están de acuerdo (corregida por el acuerdo aleatorio) a la proporción máxima de veces que los evaluadores podrían concordar (corregida por acuerdo aleatorio).

$$\kappa = \frac{P_o - P_e}{1 - P_e}$$

En donde

- $P_o$  es la proporción que los evaluadores concuerdan
- $P_e$  es la proporción esperada al azar.

### 3. Análisis de la información:

Se utilizó el programa estadístico SPSS 19.0 para Windows.

Se calcularon las medidas de tendencia central y medidas de dispersión para el análisis descriptivo

Se realizó correlación de Pearson y de Spearman

Para el análisis de sobrevida se utilizó la prueba de Kaplan Meyer.

Y se consideró significancia estadística con  $p < 0.05$

## RESULTADOS

En total se recabaron 55 casos de prostatectomía radical con diagnóstico histológico de adenocarcinoma acinar convencional, los cuales clínicamente se encontraban en estadios tumorales limitados a la próstata (pT1 y pT2).

Se excluyeron:

- Un caso de carcinoma evanescente
- Dos casos, en los cuales no se identificó tumor en la prostatectomía radical ni en la biopsia por punción, al momento de revisar las laminillas.
- Dos casos en los que se terminó el tejido tumoral al momento de realizar nuevos cortes.
- Dos casos de carcinoma sincrónico (urotelial y prostático)
- Un caso de carcinoma mucinoso.

Se eliminaron:

- Tres casos por falta de información en el expediente clínico.
- Tres casos en los cuales no se encontró la laminilla en el archivo de patología.

En total se seleccionaron 41 pacientes. La edad media fue de 61 años  $\pm$  6 años de edad.

Los niveles de antígeno prostático específico mostraron una mediana de 10.6 mg/ml (3.5 a 74 ng/ml.). El tamaño tumoral promedio fue de 28.9%  $\pm$  22%.

La mayoría de los pacientes mostraron un tumor con suma de Gleason 6 (65.9%). La tinción de mucinas ácidas con Azul Alciano, se mostró preferentemente entre grado moderada y abundante y no correlacionó con el grado tumoral, ya que del total de pacientes con suma 6 de Gleason, 13 (49%) mostraron tinción entre nula/aislada y 14 (51%) casos mostraron tinción moderada/abundante. Grafica 1.

Dos pacientes presentan extensión extraprostática a vesículas seminales y tejido adiposo preprostático (pT3) y los niveles de mucina fueron nulos/aislados y moderados/Abundante respectivamente.

Un paciente cursa con metástasis óseas y la tinción para mucinas ácidas fue igualmente nula/aislada.

En relación a las mucinas neutras la tinción de PAS mostró preferentemente en la suma 6 de Gleason y no existió correlación entre la cantidad de mucina observada y el grado histológico ya que en la población con suma 6, se observó la tinción en cantidad moderada/abundante en 19 (70%) de los casos y solo 8 (30%) fue nula/aislada. Sin embargo conforme el grado de Gleason aumentó hacia los grados más altos o poco diferenciados la expresión fue de 50% para ambos grupos (nula/aislada y moderada/abundante) como en el caso de Suma de Gleason 7,8 y 9. Grafica 3

La sobrevida global de los pacientes con prostatectomía radical total fue del 93% (n = 38), y solo en tres pacientes que murieron a causa de la enfermedad. Ver tabla 3

## **CONCLUSIÓN**

La presencia de mucina acida en los tumores de próstata analizados mostró una correlación directa y significativa con la sobrevida, teniendo un efecto protector los niveles de mucina ácida dentro de moderada/abundante en contra de la mortalidad. Ver Tabla 4.

## DISCUSIÓN

En base en los resultados anteriores y teniendo en cuenta que al momento de hacer la prostatectomía radical los diagnósticos clínicos eran de tumores confinados a la próstata, se podría deducir que la tinción para mucinas ácidas implicaría un factor pronóstico en estos casos.

Nuestros hallazgos mostraron un efecto protector de los niveles altos de mucina acida en contra de mortalidad temprana estos hallazgos también mostraron una correlación significativa con mayor sobrevida.

Con base en el antecedente de la existencia de carcinoma mucinoso prostático, el cual se ha reportado con pronostico desfavorable se esperaría que niveles elevados de mucina ácida intraluminal en el adenocarcinoma acinar convencional aumentara la mortalidad, sin embargo, en nuestro estudio, la mortalidad en los pacientes con mucinas acidas elevadas fue de 0. Ver gráfica 1.

Por lo que se demostró que las cantidades de mucina ácida intraluminal en nula/leve constituyen un factor de riesgo para mortalidad en cáncer de próstata y un factor pronostico desfavorable para el desarrollo de metástasis y extensión extraprostática.

Por el contrario las cantidades de mucina moderada/abundante tienen un factor protector en contra de la mortalidad y pronostican mejor sobrevida a 5 años.

Por otro lado se sabe que el grado de diferenciación tiene un impacto importante en la sobrevida, nuestros hallazgos mostraron que del total de pacientes estudiados la mayoría tuvo Gleason 6, que los ubica en moderadamente diferenciados en clasificación histológica y de bajo riesgo en clasificación clínica. Aunque nuestros hallazgos podrían contradecir este argumento ya que el 100% de los pacientes que falleció mostró suma de Gleason 6, y no un grado poco diferenciado como cabria de esperar. Ver grafica 2

La tinción para mucinas acidas y neutras resultaron positivas de forma intraluminal en los adenocarcinomas con sumas de Gleason 6 a 9. Por lo tanto podríamos afirmar que tanto tumores con mejor diferenciación y aquellos poco diferenciados producen mucinas ácidas de igual manera. Por lo que no existe correlación entre la producción intraluminal de mucina ácida y el grado de diferenciación. Ver grafica 3.

Otro de los hallazgos de relevancia fue que el adenocarcinoma acinar prostático además de la mucina ácida, también produce mucinas neutras que se tiñen con PAS, al contrario de lo que se menciona en la literatura, ésta tinción no solo se encuentra en el epitelio prostático normal. Ver grafica 4.

Como hallazgos adicionales dos de los pacientes con mucinas ácidas dentro de nula/baja, presentaron extensión extraprostática a vesicula seminal y metástasis a hueso respectivamente, por lo que se podría inferir que las cantidades bajas de mucina también se podrían relacionar con mal pronóstico del paciente, sin embargo, se requieren estudios multicentricos que impliquen a poblaciones mayores para poder tener significancia estadística.

## TABLAS

**Tabla 1**  
**CLASIFICACIÓN TMN**  
**Valoración del tumor primario (pT)**

<b>TX:</b>	No se puede evaluar el tumor primario.
<b>T0:</b>	No hay evidencia de tumor primario
<b>T1:</b>	Clinicamente no existen pruebas de tumor palpable y no se observa durante las pruebas por imágenes. Se puede encontrar al hacer una cirugía por otra razón, generalmente para la hiperplasia prostática benigna (BPH), o por un crecimiento anormal de las células no cancerosas de la próstata.
<b>T1a:</b>	El tumor se encuentra en el 5% o menos del tejido prostático extirpado.
<b>T1b:</b>	El tumor se encuentra en más del 5% del tejido prostático extirpado.
<b>T1c:</b>	El tumor se encuentra durante una biopsia con aguja, en general porque el paciente tiene un nivel elevado de PSA.
<b>T2:</b>	El tumor se encuentra limitado a la próstata.
<b>T2a:</b>	Afecta la mitad o un lóbulo o menos.
<b>T2b:</b>	Afecta más de la mitad o un lóbulo, pero no los dos lóbulos.
<b>T2c:</b>	Afecta ambos lóbulos prostáticos.
<b>T3:</b>	El tumor se extiende a través de la cápsula prostática (compromete el tejido justo en la parte externa de la próstata).
<b>T3a:</b>	Extensión extracapsular unilateral o bilateral o se diseminó al cuello de la vejiga.
<b>T3b:</b>	El tumor invadió la(s) vesícula(s) seminal(es), el (los) conducto(s) que transporta(n) semen.
<b>T4:</b>	El tumor está fijo o invade hacia el interior de estructuras cercanas distintas a las vesículas seminales, como el esfínter externo, el recto, los músculos elevadores y/o la pared pelviana.

Continúa en la siguiente página

### Valoración de ganglios linfáticos

NX	No se han valorado ganglios linfáticos
N0	Ausencia de invasión a ganglios linfáticos regionales.
N1	Afección de ganglios linfáticos regionales

### Valoración de las metástasis

M0	Ausencia de metástasis	
M1	Metastasis a distancia	
	M1a	Ausencia de afección de ganglios linfáticos regionales
	M1b	Metastasis oseas
	M1c	Otras metástasis con o sin metástasis oseas

Tomado de: Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinoma of the Prostate Gland. AJCC/UICC<sup>12</sup>.

**Tabla 2. ESPRESIÓN DE MUCINAS ACIDAS EN LA PROSTATA NEOPLASICA Y NORMAL**

Lesión	Número de casos positivos
Epitelio prostático normal	0/24 (0)
Hiperplasia de Celulas basales	3/3 (100)
Metaplasia mucinosa	12/12 (100)
Adenosis esclerosante	10/13 (77)
Hiperplasia Adenomatosa Atipica	15 / 24 (63)
Neoplasia intraepitelial prostática de alto grado	15/37 (41)
Adenocarcinoma bien diferenciado	3/5 (60)

Tomado de: Mucin in the prostate: a histochemical study colloid cancers in normal glands, latent, clinical, and colloid cancers<sup>16</sup>.

**TABLA 3: SOBREVIDA TOTAL RELACIONADA A LA TINCIÓN DE PAS Y AZUL ALCIANO.**

<b>Tinción de PAS cantidad</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>n</b>
Nula	7%	3
Aislada	29%	12
Moderada	39%	16
Abundante	25%	10
<b>Tinción de PAS intensidad</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>n</b>
Nula (0)	7	3
Leve (X)	10	4
Moderada (XX)	36	15
Intensa (XXX)	47	19
<b>Tinción de AA cantidad</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>n</b>
Nula	17%	7
Aislada	32%	13
Moderada	29%	12
Abundante	22%	9
<b>Tinción de AA intensidad</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>n</b>
Nula (0)	17%	7
Leve (X)	24%	10
Moderada (XX)	27%	11
Intensa (XXX)	32%	13
<b>SOBREVIDA a 5 años</b>	<b>93%</b>	<b>38</b>

Tomado de: Nuestro estudio.

**TABLA 4: RIESGO RELATIVO Y SOBREVIDA DE LA TINCIÓN CON PAS Y AZUL ALCIANO**

<b>Tinción</b>	<b>RR</b>	<b>p</b>	<b>IC95</b>	<b>Sobrevida</b>
<b>Tinción PAS</b>	0.9	0.05	0.7 – 0.98	Correlación negativa e inversa de 0.01
<b>Tinción Azul Alciano</b>	0.85	0.05	0.7 – 0.95	Correrlación con p 0.5

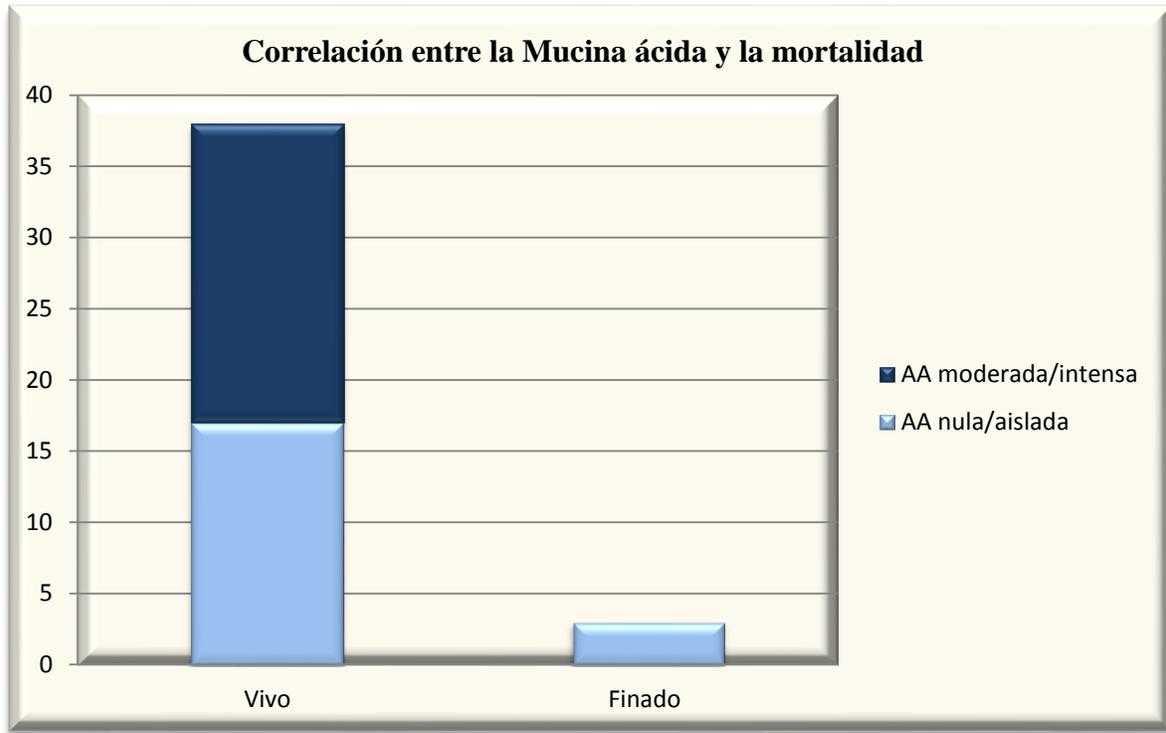
RR: riesgo relativo

IC: intervalo de confianza

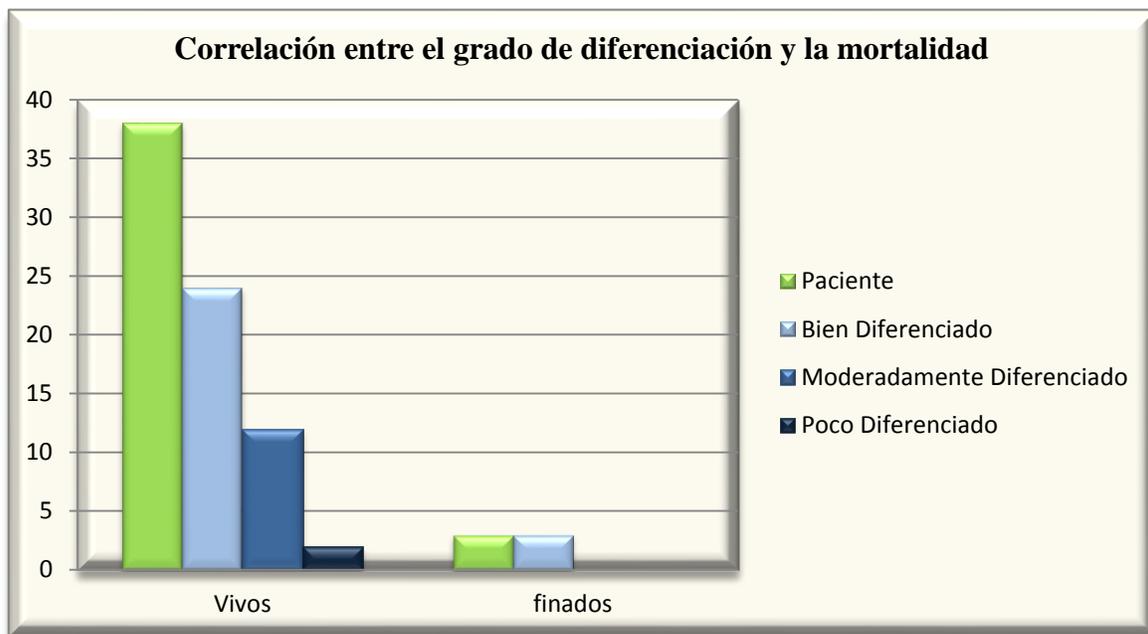
Tomado de: nuestro estudio.

## GRÁFICAS

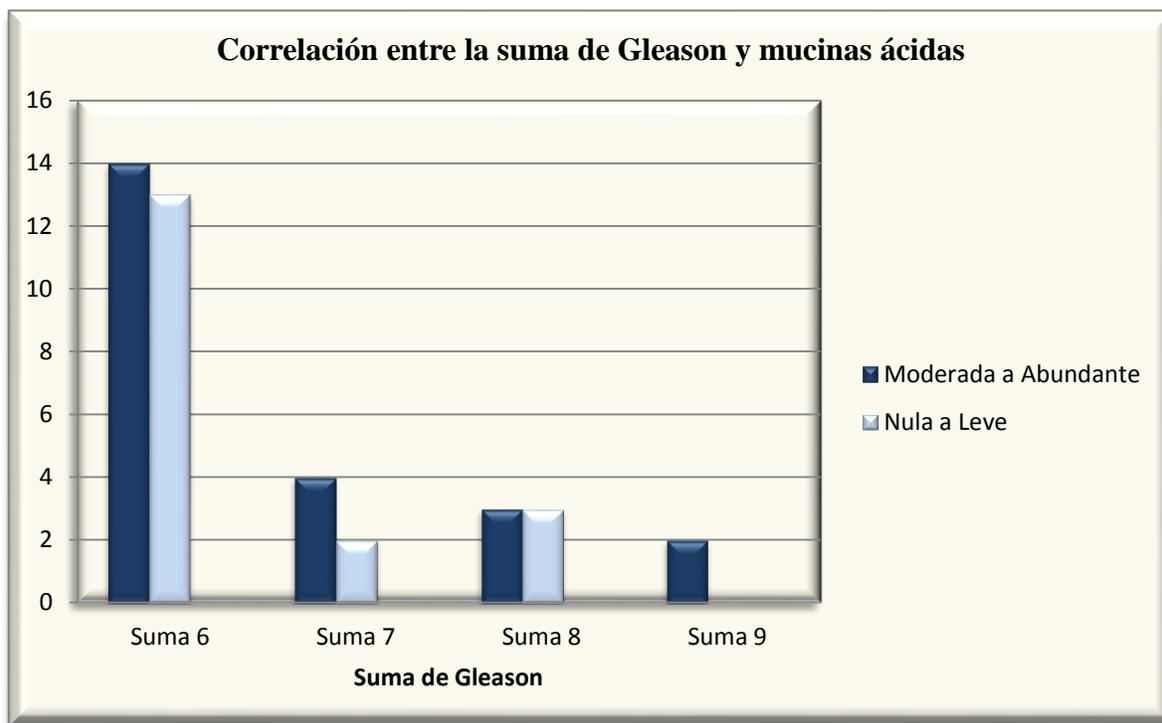
Gráfica 1



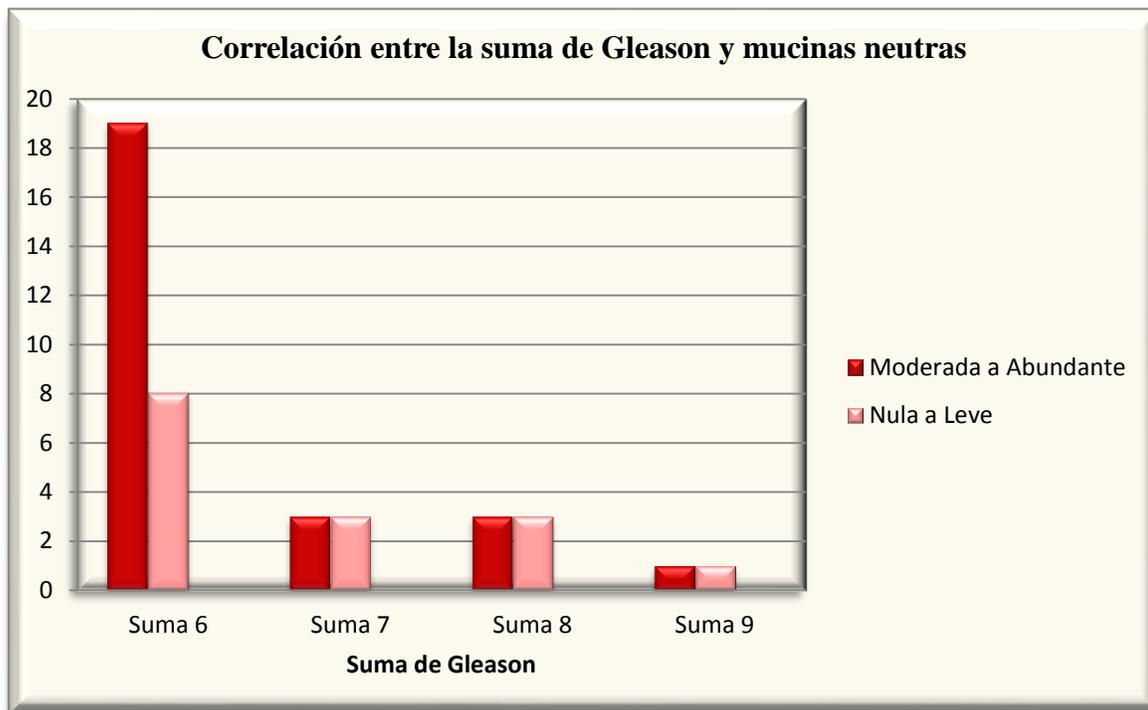
Grafica 2



**Gráfica 3**



**Gráfica 4**



## FIGURAS

### Adenocarcinoma prostático Grados Histológicos

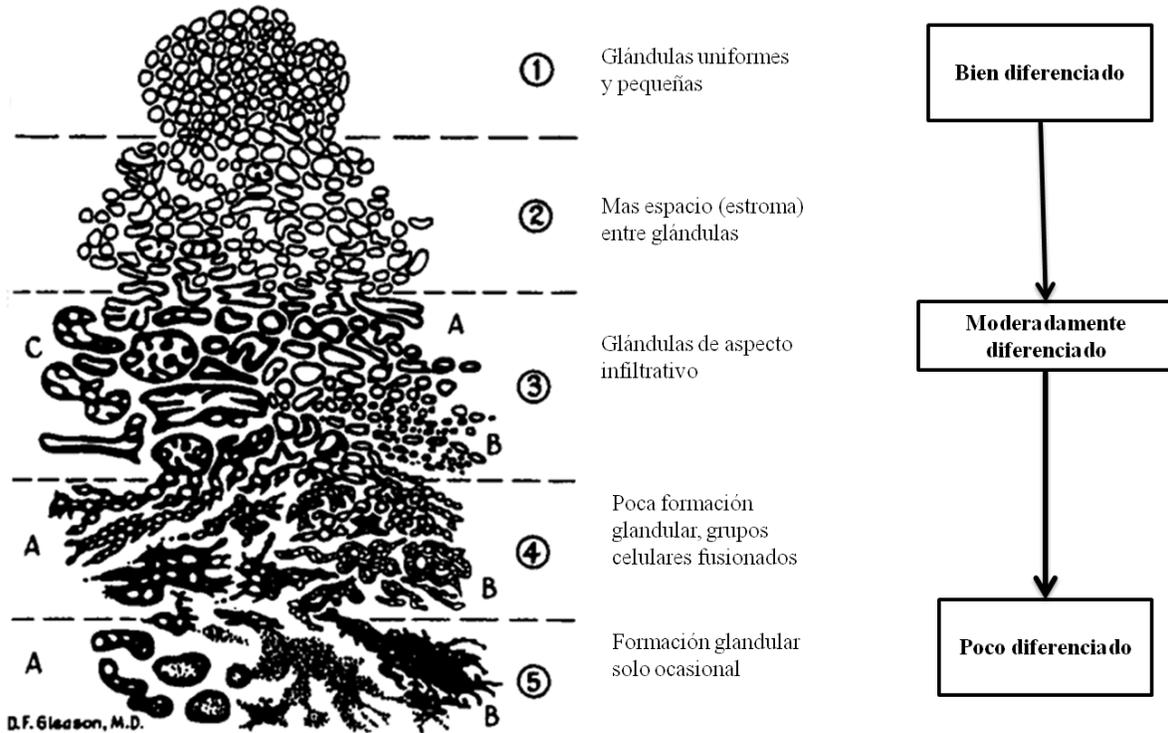


Figura 1. Valoración del grado histológico de Gleason

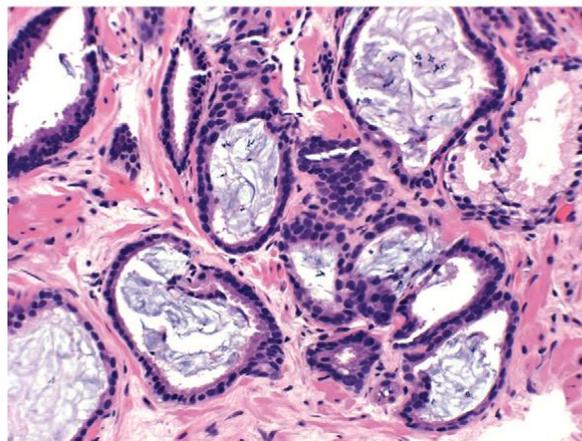
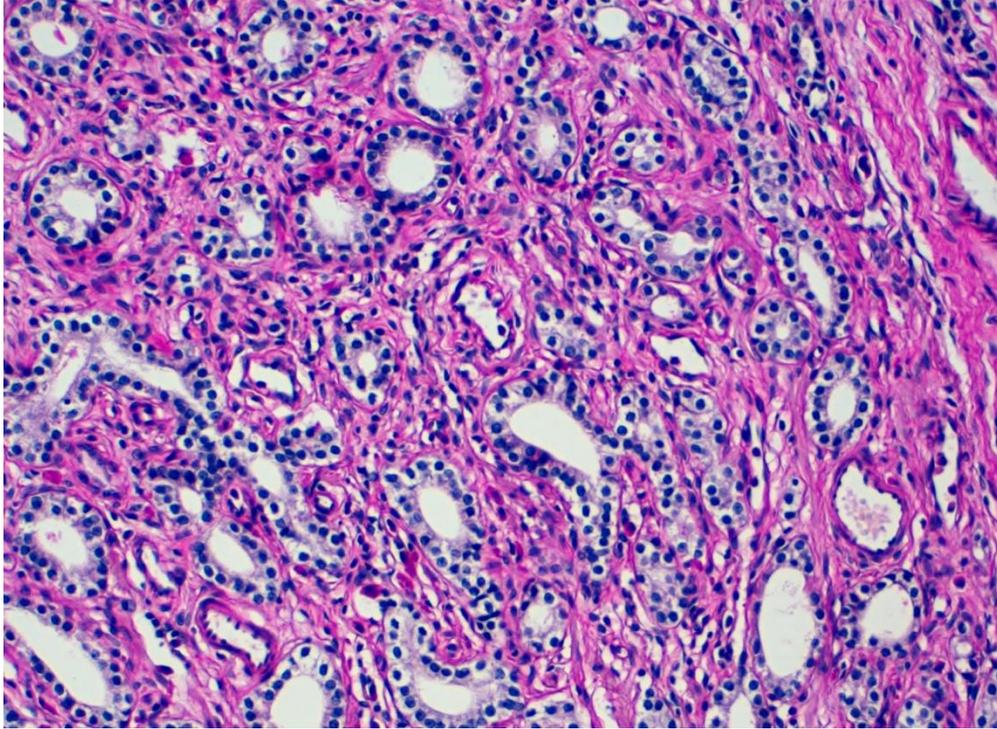
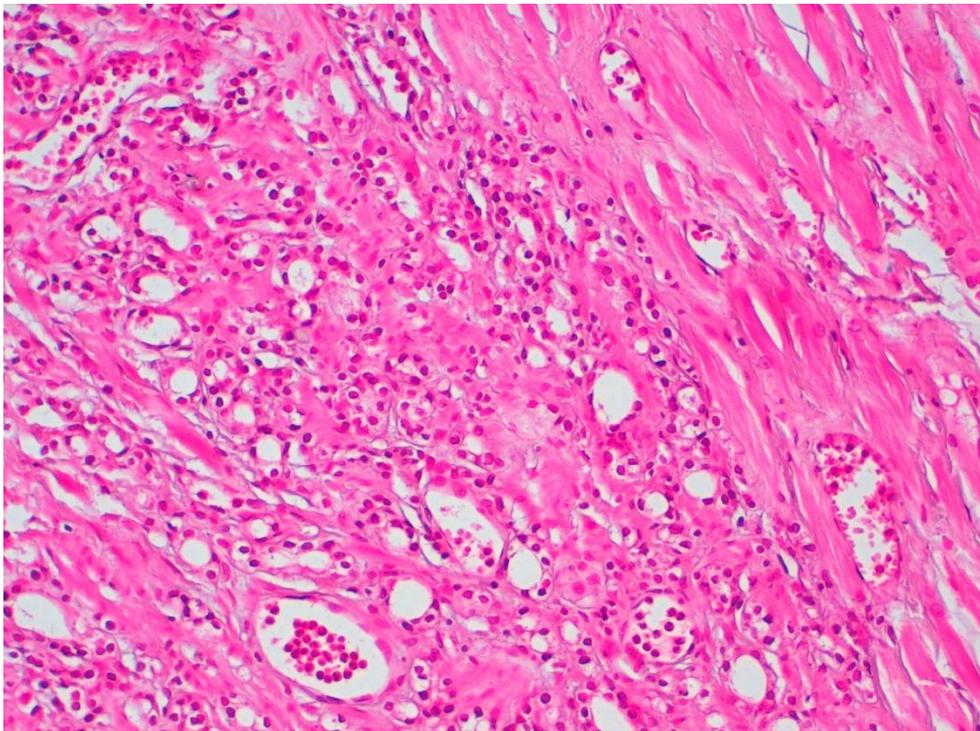


Figura 2. Grupo de glándulas de adenocarcinoma acinar que muestran mucina intraluminal como secreción basófila amorfa en tinción con hematoxilina y eosina.

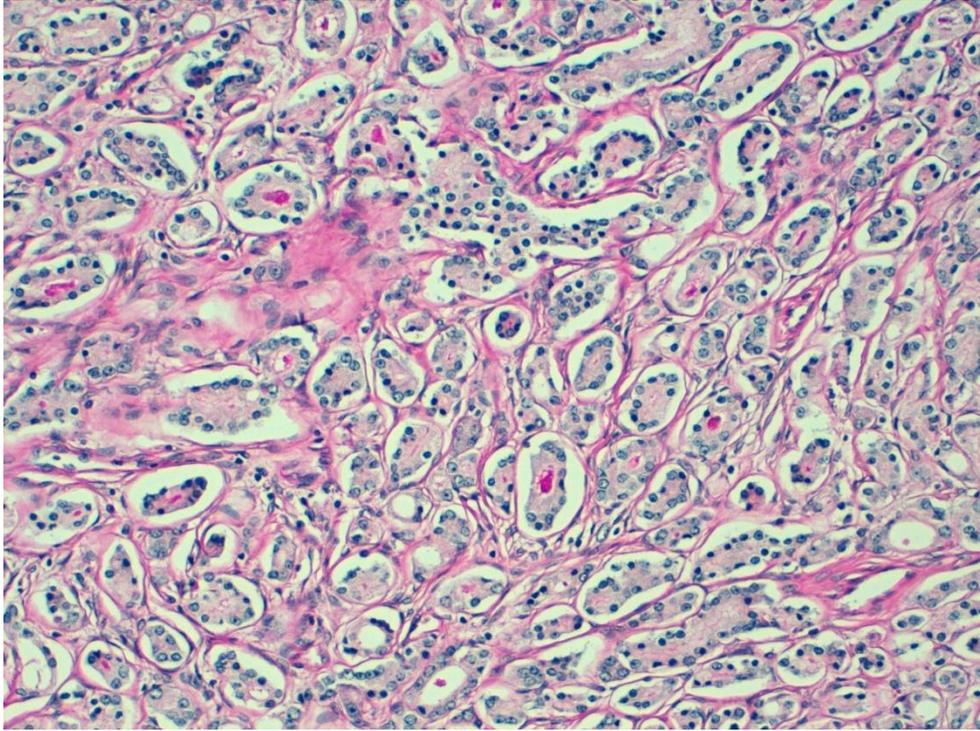
## FOTOGRAFÍAS



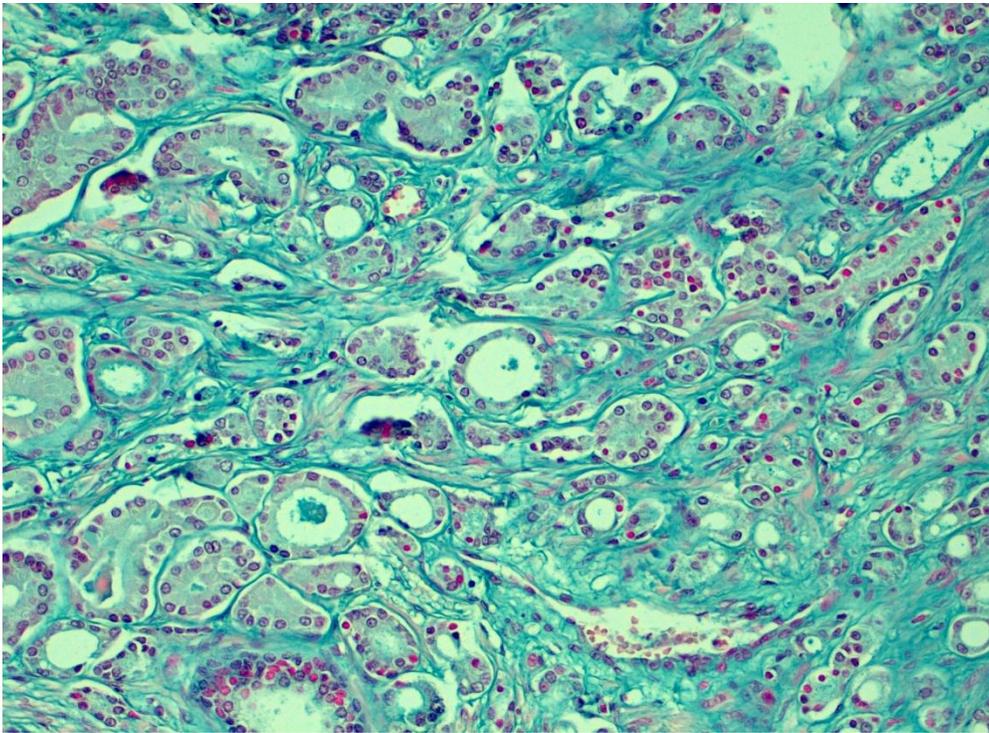
Fotografía 1. Tinción de PAS. Se identifica un grupo de células de adenocarcinoma acinar con ausencia de mucina intraluminal. Categoría Nula/Aislada.



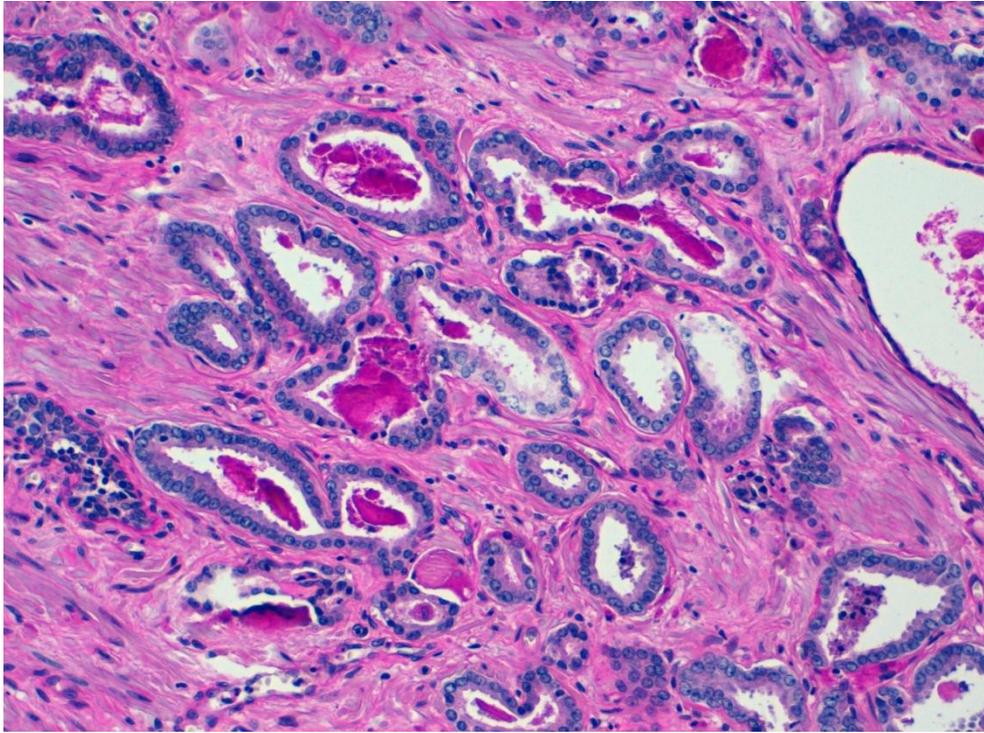
Fotografía 2: Tinción para Azul Alciano. Glándulas neoplásicas con ausencia de tinción (Nula/Aislada)



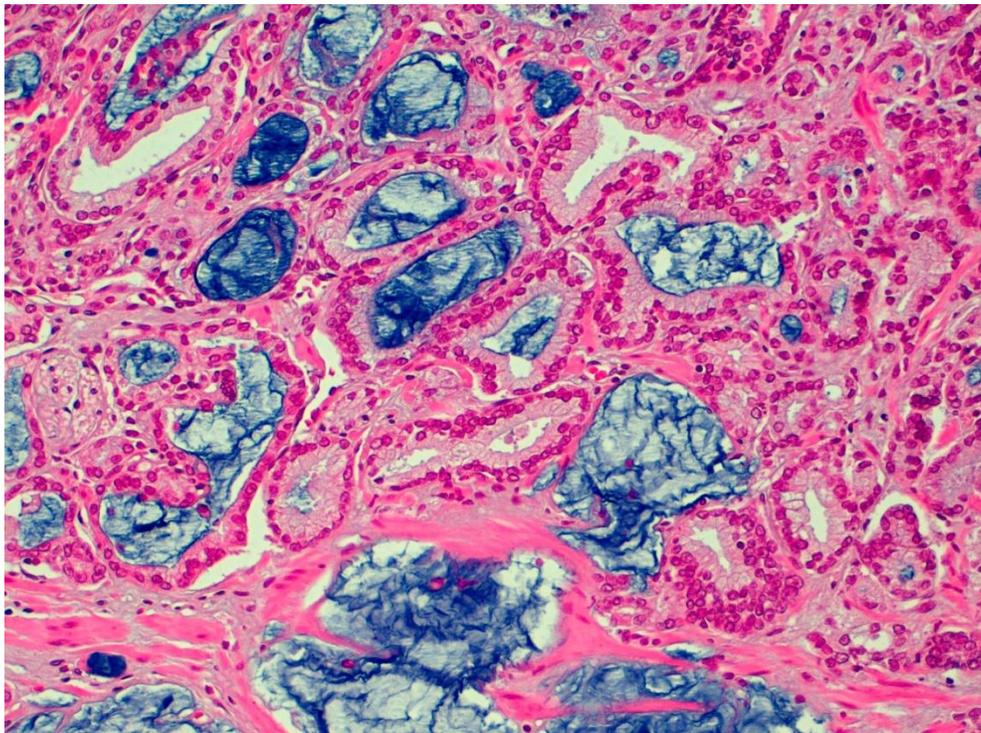
**Fotografía 3.** Tinción de PAS. Escasas glándulas neoplásicas con tinción intensa para mucina intraluminal. Categoría Nula/Aislada.



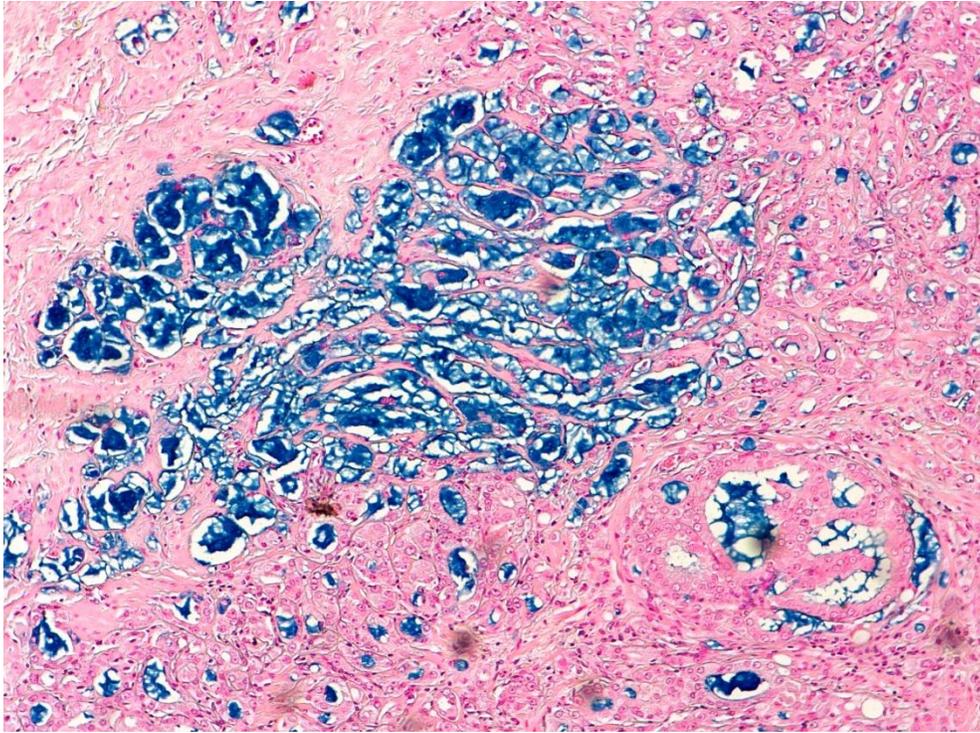
**Fotografía 4:** Tinción con Azul Alciano, en donde se identifican dos glándulas neoplásicas con mucina ácida intraluminal. Categorizada como Nula/Aislada.



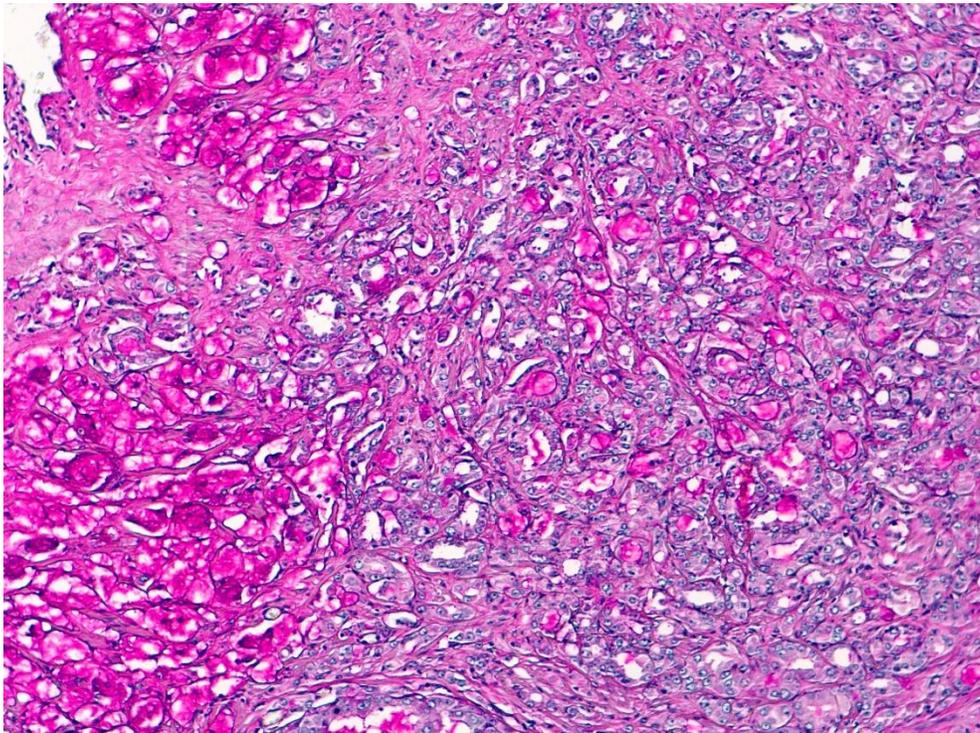
**Fotografía 4:** Tinción de PAS. Grupo de Glándulas malignas con mucina intraluminal que tiñe intensamente. Categoría Moderada/Abundante



**Fotografía 5:** La mucina intraluminal es intensamente positiva para tinción de azul Alciano. Categoría Moderada/Abundante



**Fotografía 6:** Abundante mucina, positiva a Azul Alciano en forma de lagos.



**Fotografía 7:** Abundantes lagos de mucina PAS positivo. Categoría moderada/abundante

## BIBLIOGRAFIA

1. Eble J.N., Sauter G., Epstein J.I., Sesterhenn I.A. (Eds.): **World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs.** IARC Press: Lyon 2004
2. Rosai J. Rosai and Ackerman's, **Surgical pathology.** 9th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2004. Chapter 18, Male reproductive system;1370-3.
3. Arista J. Biopsia prostática. 3ra ed. México: Ángeles editores; 2006. Cap 19, **Aspectos clínicos del carcinoma de la próstata;** 109-15.
4. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. **Cancer burden in the year 2000: The global picture.** Eur J Cancer 2001 Oct;37(Suppl 8):S4-66.
5. **Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas,** Secretaría de Salud; 2003
6. Ming Zhoug.John. Neoplasms of the prostate and seminal vesicles. En Goldblum, editor. **Genitourinary pathology:** ELSEVIER; 2007, cap 2.
7. Epstein I. J. **Vías urinarias bajas y aparato genital masculino.** En Kumar, Abbas, Fausto, Aster, editores. Robins y Cotran, **Patología Estructural y Funcional:** ELSEVIER; 2010, Cap 21.
8. Kolonel LN, Altshuler D, Henderson BE. **The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk.** Nat Rev Cancer 2004 Jul;4(7):519-27.
9. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. **Mendelian inheritance of familial prostate cancer.** Proc Natl Acad Sci USA 1992 Apr;89(8):3367-71.
10. Montironi R, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Cheng L. **Prostatic intraepithelial neoplasia: its morphological and molecular diagnosis and clinical significance.** BJU international 2011;108(9):1294-1401.
11. Bostwick G, et . al. **Human Prostate Cancer Risk Factors.** CANCER Supplement November( 2004) 10,2371-2490
12. Srigley R,et.al. **Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinoma of the Prostate Gland.** AJCC/UICC Febrero 2011.
13. Padilla A. **Lineamientos para el manejo, diagnóstico y reporte de cáncer de próstata en especímenes de prostatectomía radical.** Revista Latinoamericana de Patología 2008;46(3):248-62

14. Rachagani S, Torres MP, Moniaux N, Batra SK. **Current status of mucins in the diagnosis and therapy of cancer Biofactors.** 2009 ; 35(6): 509–527
15. Andrén O, et. al. **MUC-1 gene is associated with prostate cancer death: a 20-year follow-up of a population based study in Sweden.** British Journal of Cancer (2007) 97, 730 – 734
16. Franks LM, et. al. **Mucin in the prostate: a histochemical study colloid cancers in normal glands, latent, clinical, and colloid cancers.** Cancer 1964 17: 983-991
17. Saéz C, Japón MA, Poveda MA, Segura DI. **Mucinous (colloid) adenocarcinomas secrete distinct O-acetylated forms of sialomucins: a histochemical study of gastric, colorectal and breast adenocarcinomas.** Histopathology 2001, 39: 554-560.
18. Boonlorm N, Ratanarapee S. **Mucin Production in Prostatic Adenocarcinoma: A Retrospective Study of 51 Radical Prostatectomy Specimens in Thai Population.** Siriraj Med J 2009;61:307-309
19. SE, McMahon RF. **Mucins in prostatic carcinoma.** Histopathology 1990;16(1):43-6.
20. Ro JY, Grignon DJ, Ayala AG, Fernandez PL, Ordonez NG, Wishnow KI. **Mucinous adenocarcinoma of the prostate: histochemical and immunohistochemical studies.** Hum Pathol. 1990 Jun;21(6):593-600.
21. Egevad L, Srigley J, Delahunt B. International Society of Urological Pathology (ISUP) **Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens: rationale and organization.** Modern Pathology (2010) 1-5