



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA
DR ERNESTO RAMOS BOURS

T E S I S

**VARIACIÓN EN LA PUNTUACIÓN CON LA ESCALA HISTOLÓGICA DE GLEASON
PARA ADENOCARCINOMA PROSTÁTICO ACINAR POR DÉCADA DE LA VIDA**

**QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE NOMBRE DE LA ESPECIALIDAD DE
ANATOMÍA PATOLÓGICA**

PRESENTA:
DAVID ROMO MONTAÑO

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS: DR. JORGE PLATT GARCÍA

Hospital General del Estado de Sonora

CO-DIRECTOR DE TESIS: M. en C. NOHELIA GUADALUPE PACHECO HOYOS

Universidad de Sonora

Hospital General del Estado de Sonora

COMITÉ TUTOR: DR. MINOR R. CORDERO BAUTISTA

Hospital General del Estado de Sonora

DRA. CARMEN A. ZAMUDIO REYES

Hospital General del Estado de Sonora

Hermosillo, Sonora; julio 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DIRECTIVO DE TESIS

Los presentes han revisado el trabajo del médico residente de tercer año David Romo Montaña y lo encuentran adecuado para continuar con su proceso de titulación para obtener su grado de médico especialista en Anatomía Patológica.



Dr. Jorge Platt García

Tutor Principal de Tesis

Hospital General del Estado de Sonora



M. en C. Nohelia G. Pacheco Hoyos

Co-director de Tesis

Departamento de Investigaciones Científicas y Tecnológicas, Universidad de Sonora

Hospital General del Estado de Sonora



Dr. Minor R. Cordero Bautista

Miembro del Comité Tutorial

Hospital General del Estado de Sonora



Dra. Carmen A. Zamudio Reyes

Miembro del Comité Tutorial

Hospital General del Estado de Sonora

LIBERACIÓN DE TESIS

La División de Enseñanza e Investigación del Hospital General del Estado de Sonora hace constar que realizó la revisión del trabajo de tesis del médico residente **DAVID ROMO MONTAÑO** cuyo título es: **"VARIACIÓN EN LA PUNTUACIÓN CON LA ESCALA HISTOLÓGICA DE GLEASON PARA ADENOCARCINOMA PROSTÁTICO ACINAR POR DÉCADA DE LA VIDA"** Con base en los lineamientos metodológicos establecidos por el Hospital General del Estado "Dr. Ernesto Ramos Bours," se considera que la tesis reúne los requisitos necesarios para un trabajo de investigación científica y cumple con los requerimientos solicitados por la Universidad Nacional Autónoma de México. Por lo tanto, la División de Enseñanza e Investigación acepta el trabajo de tesis para ser sustentado en el examen de grado de especialidad médica; aclarando que el contenido e información presentados en dicho documento son responsabilidad del autor de la tesis.

ATENTAMENTE



DR. JUAN PABLO CONTRERAS FÉLIX
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO



M en C. NOHELIA G. PACHECO
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA
DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO



C.c.p. Archivo
NGPH

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a la Universidad Nacional Autónoma de México por la oportunidad de ser parte de sus programas de posgrado y el extenso apoyo que se nos otorga como alumnos de esta reconocida institución y permitirme concluir mi especialidad con la capacidad de enfrentar la competencia laboral actual.

A la Secretaría de Salud por la beca económica y permitirme desarrollarme en sus instalaciones, en las cuales junto al equipo de trabajo nos dio la oportunidad de seguir luchando por el bienestar de nuestros pacientes.

Al Hospital General del Estado de Sonora, mi segunda casa durante toda mi estancia como médico residente, forma parte de mi ser, así como las personas que en él laboran.

A mis adscritos Dr. de León, Dra. Ruiz y tutores de tesis, Dr. Jorge Platt, Dr. Minor Cordera y Dra. Zamudio, quienes durante estos tres años han sido mis maestros y compañeros para guiar, aconsejar y darme herramientas para lograr mi desarrollo profesional.

A la maestra Nohelia Pacheco por ayudarme en este último proyecto, por su entrega y dedicación que imparte a cada uno de los residentes que necesitamos de su apoyo y sus palabras de aliento para seguir siempre adelante y realmente concluir nuestra formación.

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	3
RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
JUSTIFICACIÓN	9
OBJETIVOS	10
HIPÓTESIS	11
MARCO TEÓRICO	12
1.1 EMBRIOLOGÍA DE LA PRÓSTATA	12
1.2 ANATOMÍA DE LA PRÓSTATA	13
1.3 HISTOLOGÍA DE LA PRÓSTATA	14
1.4 CÁNCER DE PRÓSTATA. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN	15
1.5 ADENOCARCINOMA ACINAR PROSTÁTICO	16
1.5.1 EPIDEMIOLOGÍA	16
1.5.2 FISIOPATOLOGÍA	18
1.5.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	18
1.5.4 FACTORES DE RIESGO	18
1.5.5 GENÉTICA	19
1.5.6 DIAGNÓSTICO	20

1.5.6.1 ESTUDIOS DE GABINETE	20
1.5.6.2 BIOPSIA	21
1.5.6.3 ESCALA DE GLEASON	21
1.5.6.4 MARCADORES TUMORALES	23
1.6 ESTADIFICACIÓN	25
1.7 TRATAMIENTO	25
1.7.1 FORMAS AGRESIVAS DE CÁNCER PROSTÁTICO	26
1.8 PRONÓSTICO	27
MATERIALES Y MÉTODOS	28
DISEÑO DEL ESTUDIO	28
POBLACIÓN Y PERÍODO DE ESTUDIO	28
CRITERIOS DE MUESTREO Y ELECCIÓN DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA	28
CATEGORIZACIÓN DE LAS VARIABLES SEGÚN LA METODOLOGÍA	29
DESCRIPCIÓN METODOLÓGICA DEL ESTUDIO	30
ANÁLISIS DE DATOS	30
RECURSOS EMPLEADOS	31
ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN	31
RESULTADOS	32
DISCUSIÓN	36
CONCLUSIONES	39
LITERATURA CITADA	40

RESUMEN

El cáncer de próstata es una entidad que incrementa rápidamente su incidencia a partir de los 55 años, esto aunado al uso extensivo del tamizaje serológico con antígeno prostático específico (APE) con la finalidad de detectar la neoplasia en etapas tempranas según la escala histológica de Gleason. Otro factor determinante es la edad al diagnóstico puesto que un valor de APE elevado en el paciente menor de 55 años es indicativo de tumor más agresivo comparado con pacientes de mayor edad, los cuales incluso son candidatos a vigilancia activa por tumores latentes o asintomáticos; por ende, la calificación de Gleason sería mayor a edades tempranas a pesar de que en este grupo la característica fundamental sea la presencia de carcinoma intraductal. Se realiza estudio retrospectivo para describir la puntuación de Gleason por grupos etarios en 395 casos recolectados en 8 años, se excluyeron 99 casos por contar con muestras repetidas o por tumores prostáticos diferentes a adenocarcinoma acinar. De los 296 elegidos, la edad media de presentación fue de 67.4 ± 9.0 años y solo 6 (2%) menores de 50 años; el 30.7% de casos se encuentra en grupos de bajo riesgo con puntuación de Gleason 6 (3+3), donde la cifra nacional es cercana al 60%, lo que posiciona al resto de casos en puntuación mayores. En el grupo etario menores de 50 años, la puntuación mínima fue 7 (3+4) con un segundo pico de frecuencia con puntuaciones entre Gleason 8 y 9.

El valor pronóstico otorgado por puntuación con la escala de Gleason es bien reconocido, sin embargo, la variación que presenta por grupo de edad no es frecuentemente documentada.

INTRODUCCIÓN

La palabra próstata, proveniente del griego (*προστάτης, prostátēs*) que significa “guardián” o “protector” pero inicialmente no fue utilizada como término médico. En 1532 Niccoló Massa fue el primero en describirla mediante disecciones anatómicas en su libro *Liber Introductorius Anatomiae* y Andreas Vesalius en ilustrarla en *De Humani Corporis Fabrica* publicado en 1543, aún sin utilizar propiamente esta terminología, de lo cual hay evidencia hasta el siglo XIX y referencia al cáncer de esta glándula a partir de 1853. Sin embargo, es hasta mediados del siglo XX que John McNeal en 1968 logra diferenciarla en sus zonas anatómicas transicional, central y periférica.

Además, en 1966 Donald F. Gleason desarrolla el sistema de clasificación para adenocarcinoma que lleva su nombre, basado en el aspecto morfológico dominante asignado (1 – 5) seguido por el patrón celular no dominante (1 – 5) con rango de 2 a 10, siendo a mayor puntuación más agresivo y de peor pronóstico (Kryvenko & Epstein, 2016); es hasta el 2005 que este sistema sufre modificaciones y la calificación más baja pasa a ser $3 + 3 = 6 / 10$ y en 2014 se designa un sistema a 5 puntos denominada grupo grado con la finalidad de facilitar su interpretación y evitar sobretratamientos (Epstein, Zelefsky, & Sjoberg, 2015), utilizables de manera conjunta.

En el presente estudio se recolectaron todos los casos de cáncer de próstata reportados en el Hospital General del Estado de Sonora (HGES) como centro de referencia para diagnóstico y tratamiento de esta patología debido a que cuenta con la subespecialidad de urología; comprende el análisis estadístico del adenocarcinoma acinar prostático en un periodo de ocho años (2010 al 2017) para interpretar los valores por grupos etarios en décadas de la vida con el fin de establecer variancias en la clasificación de Gleason.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de próstata es una enfermedad reconocida de la vejez, típicamente en mayores de 65 años, de manera mundial por representa la segunda causa de morbilidad por cáncer en el hombre y la quinta en mortalidad (Cancer, 2018) y en México se refiere como el primer lugar en morbilidad y segundo en mortalidad por cáncer respectivamente (Merayo, Sánchez, & Santana, 2009).

Con los avances científicos e implementación del tamizaje o detección oportuna de cáncer prostático en suero con el antígeno prostático específico (APE), la incidencia de este padecimiento ha aumentado considerablemente y la edad de presentación al momento del diagnóstico ha disminuido. La puntuación de Gleason 6 (3+3) o de bajo riesgo se reporta en 59.6% a nivel nacional (Sedano, et al., 2016), sin embargo considerando la edad al diagnóstico, los pacientes jóvenes, considerados menores de 50 o 55 años (Hussein & Satturwar, 2015) presenta un comportamiento biológico distinto al de la vejez, de progresión rápida, por ende mayor agresividad y puntuaciones histológicas con escala de Gleason más altas.

¿Existe variación en la calificación con la escala histológica de Gleason por grupos de edad para el adenocarcinoma acinar de próstata en biopsias revisadas en el Hospital General del Estado en un rango de tiempo de enero del 2010 a diciembre del 2017?

JUSTIFICACIÓN

El adenocarcinoma acinar de próstata es la segunda causa de cáncer más común en hombres mayores de 50 años, representando el 15% de neoplasias malignas y su tasa de incidencia continúa aumentando representando (Cancer, 2018). Es apenas a partir de la década de 1960 que el estudio de esta entidad toma importancia con herramientas histológicas para su valoración como la escala de Gleason y a partir de aquí ha sufrido pocas modificaciones.

Avances en la ciencia han asociado alteraciones genéticas y moleculares en esta entidad, como son las mutaciones en los genes BRCA1 / BRCA2 y HOXB13 (Lee, et al., 2016), lo que se pudiera correlacionarse con el aumento de casos en pacientes jóvenes. La edad media nacional reportada en el hospital de México Dr. Gea González es de 64 años (Cornejo, et al., 2014) y de estos la población menor de 55 años oscila entre el 9 al 22% (Hussein & Satturwar, 2015).

La medición del antígeno prostático específico debe complementarse con examen clínico, imagenología y biopsia para un diagnóstico certero y evitar sobretratamientos con sus posibles secuelas, como es el paso del adulto mayor con tumores de bajo grado, Gleason 6, asintomáticos, considerados latentes (Lin, Lipsitz, Miller, & Janakiraman, 2008).

A pesar del conocimiento y función pronóstica de la escala de Gleason, no se encuentran estudios que analicen las puntuaciones por edad, encontrar alguna variación mediante la calificación por escala modificada de Gleason (2005) y/o Grupo Grado (2014) por grupos de edad aseveraría el hecho que el cáncer de próstata continúa modificando su historia natural de la enfermedad y se requiere mayor énfasis en su detección temprana.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Identificar variaciones en la calificación histológica por escala de Gleason por grupos etarios en los pacientes con adenocarcinoma acinar de próstata.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la frecuencia de carcinoma de próstata en los últimos 8 años en el Hospital General de del Estado.
- Describir las características demográficas del carcinoma prostático en este hospital.
- Describir la calificación con escala de Gleason por grupos etarios.
- Incorporar permanentemente el sistema de calificación modificada de Gleason (2005) y sistema Grupo Grado (2014) en los reportes emitidos con diagnóstico de adenocarcinoma acinar prostático en este hospital.

HIPÓTESIS

El adenocarcinoma prostático es diagnosticado habitualmente en mayores de 65 años, muchos casos son de bajo grado sin repercusión para la vida a diferencia de pacientes jóvenes donde son clínicamente más agresivos, lo que se interpretará como calificación histológica de Gleason mayor.

MARCO TEÓRICO

1.1 EMBRIOLOGÍA DE LA PRÓSTATA

La próstata, vesículas seminales y conductos deferentes se originan de 2 estructuras separadas. La próstata surge a partir de colecciones de tejido en gemación en el seno urogenital; las vesículas seminales y conductos deferentes están formados del conducto mesonéfrico. *Figura 1.*

Por lo tanto, el desarrollo prostático proviene de crecimientos epiteliales exofíticos del segmento prostático de la uretra hacia el mesénquima circundante, este crecimiento y ramificación comienza a la semana 10 de gestación (Moore, Persaud, & Torchia, 2013), para la semana 12 hay 5 grupos de túbulos que forman los lóbulos de la próstata; el primero grupo forma el lóbulo medio, el segundo y tercero forman los laterales, el cuarto es el posterior que empieza del piso de la uretra y el quinto es el lóbulo anterior.

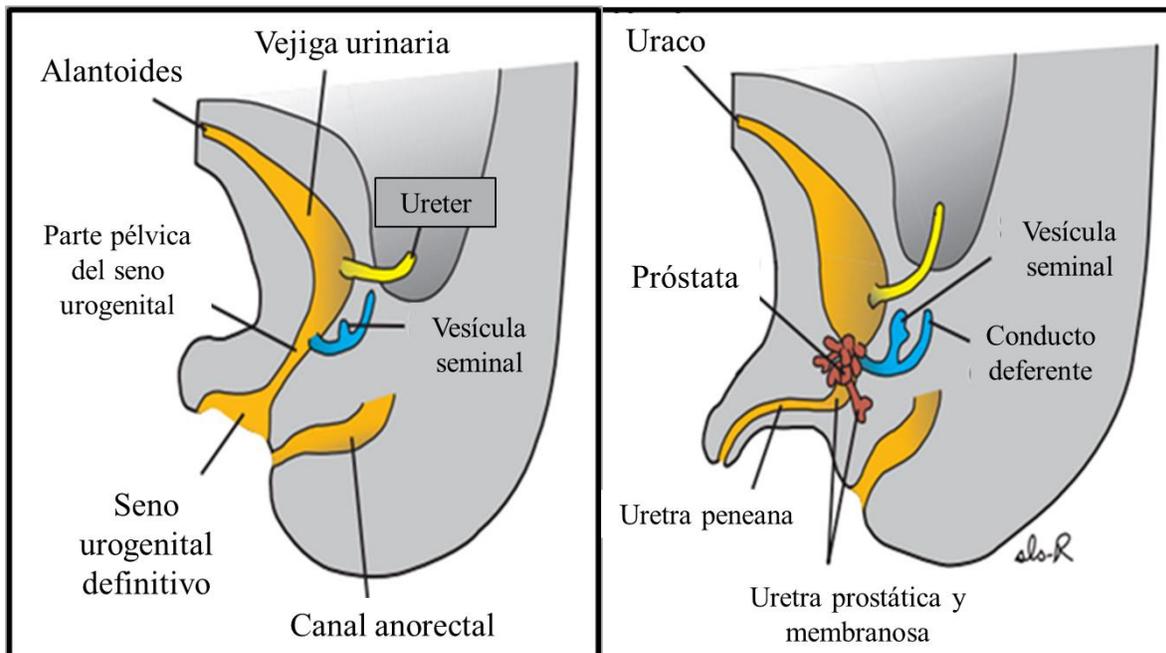


Figura 1. Desarrollo de la próstata.

Moore, K.L.(2013). *Embriología clínica* (9 ed.). España: Elsevier

1.2 ANATOMÍA DE LA PRÓSTATA

Pesa aproximadamente 20 g y mide 3 cm de alto, 4 cm de ancho y 2 cm de profundidad. Está localizada posterior a la sínfisis del pubis, superior a la membrana perineal, inferior a la vejiga y anterior al recto; la base de la próstata contacta con la vejiga y termina en el ápex antes de convertirse el esfínter estriado uretral externo, el cual es una capa tubular orientada verticalmente que rodea la uretra membranosa y próstata (Ruiz & Latarjet, 2007).

Se encuentra rodeada por una cápsula compuesta de colágeno, elastina y gran cantidad de músculo liso. Las vesículas seminales están localizadas en su porción superior y debajo de la base de la vejiga, miden 6 cm aproximadamente y cada una se une con su conducto deferente correspondiente para formar el conducto eyaculatorio antes de entrar a la próstata.

Figura 2.

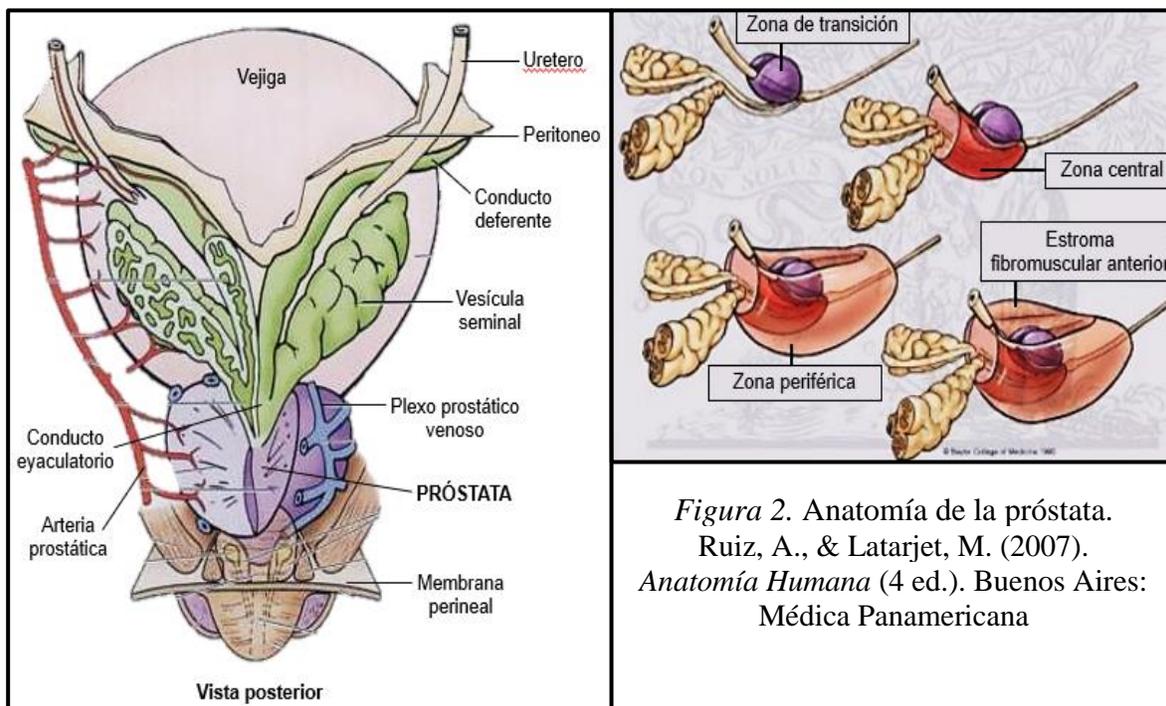


Figura 2. Anatomía de la próstata.
Ruiz, A., & Latarjet, M. (2007).
Anatomía Humana (4 ed.). Buenos Aires:
Médica Panamericana

1.3 HISTOLOGÍA DE LA PRÓSTATA

Compuesta por 30 a 50 glándulas túbulo-alveolares dispuestas en 3 capas concéntricas: una capa mucosa interna, submucosa intermedia y periférica que contiene las glándulas prostáticas principales (Mills, 2007). El parénquima de la próstata del adulto está dividido en las zonas anteriormente descritas las cuales son anatómica y clínicamente distintas.

Figura 3.

- **Zona periférica** – corresponde a las glándulas prostáticas principales, constituye el 70% del tejido glandular y es la más susceptible a inflamación y carcinomas (70-80%), sin embargo, es la región palpable durante el examen digital del recto.
- **Zona central** – contiene 25% del tejido glandular y es resistente tanto a inflamación y carcinomas (1 al 5%). En comparación con las otras 2 zonas, las glándulas son complejas y las células de citoplasmas prominente, apenas basófilo y de núcleos más grande desplazados a diferentes alturas en las células contiguas.
- **Zona transicional** – contiene 5% del volumen prostático, contiene glándulas mucosas, sitio del 10% de carcinomas (subtipo ductal principalmente). En personas mayores, el parénquima de esta zona con frecuencia sufre proliferación extensa y forman masas nodulares de células epiteliales y por su cercanía a la uretra pueden comprimirla y causar dificultar urinaria, fenómenos de la hiperplasia prostática benigna.

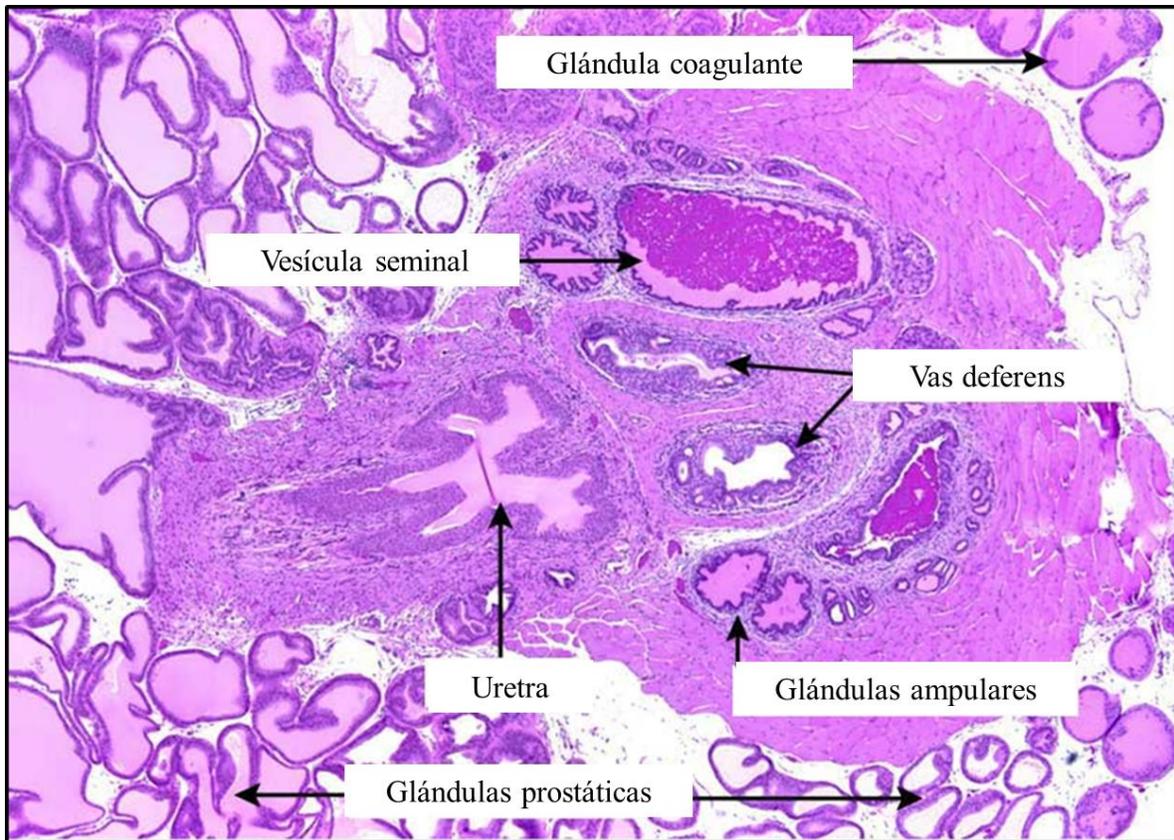


Figura 3. Histología de la próstata.

Mills, S.E. (2007). *Histology for Pathologists* (3 ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

1.4 CÁNCER DE PRÓSTATA. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

Tumor epitelial maligno e invasivo constituido por células secretoras; siendo las células basales el sitio de origen más probable de desarrollo (Goldstein, Huang, C, Garraway, & ON, 2010). La Organización Mundial de la Salud (OMS) en su última actualización, edición 2016, *Patología y Genética: Tumores del Sistema Urinario y Órganos Genitales Masculinos* (Humphrey, 2016) continúa designando 2 tipos de neoplasias glandulares malignas, el adenocarcinoma acinar o convencional, el cual representa la mayoría de los casos y en la cual se emplea la escala de Gleason; en segunda instancia se encuentra el adenocarcinoma ductal y la neoplasia prostática intraepitelial. *Tabla 1.*

OMS Clasificación histológica de tumores de la próstata	
Tumores epiteliales	
<i>Neoplasias glandulares</i>	
Adenocarcinoma (acinar)	8140/3 ¹
Atrófico	
Pseudohiperplásico	
Espumoso	
Coloide	8480/3
Anillo de sello	8490/3
Oncocítico	8290/3
Linfoepitelioma-like	8082/3
Carcinoma con diferenciación de células fusiformes (carcinosarcoma, carcinoma sarcomatoide)	8572/3
Neoplasia intraepitelial prostática (NIP)	
Neoplasia intraepitelial prostática, grado III (NIP III)	8148/2
Adenocarcinoma ductal	8500/3
Cribiforme	8201/3
Papilar	8260/3
Sólido	8230/3

Tabla 1. Clasificación histológica de tumores de la próstata por la Organización Mundial de la Salud.

Humphrey, P. (2016). The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs – Part B: Prostate and Bladder Tumours. *European Urology*, 70(1), 106-119.

1.5 ADENOCARCINOMA ACINAR PROSTÁTICO

1.5.1 EPIDEMIOLOGÍA

Contribuye de manera significativa a la morbilidad en cáncer, siendo desde 2012, el segundo lugar de cáncer en el hombre (15%) seguido del cáncer pulmonar (Cancer, 2018).

Las tasas de incidencia varían más de 25 veces por región; las más altas establecidas en Australia / Nueva Zelanda y América del Norte (97.2 / 100,000 habitantes) y las más bajas

las mantienen las regiones de Asia central, sur y oeste (4.5 a 10.5 / 100,000 habitantes).

Figura 4.

Con un estimado de 307,000 muertes en 2012, representa la quinta causa de muerte por cáncer en hombres (6.6%) con aumento progresivo durante las últimas décadas habiendo 156,000 muertes registradas en 1990, con varianza significativa por región y tomando en cuenta la raza afroamericana (Bello, 2017).

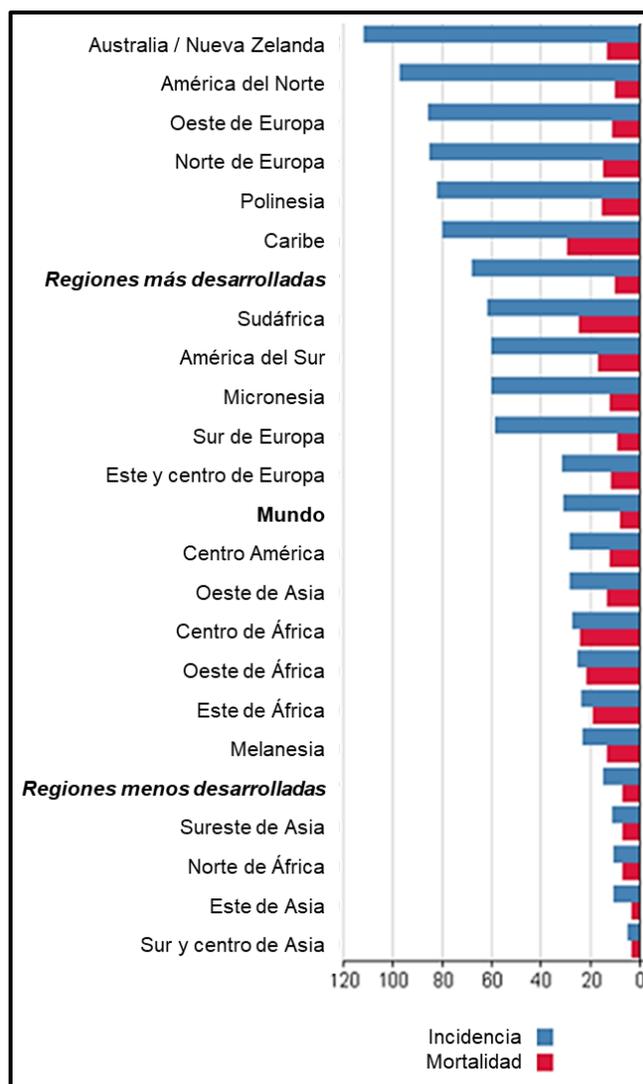


Figura 4. Tasas estimadas normalizadas por edad (Mundo) por 100,000. GLOBOCAN 2012 (IARC): *Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*. Retrieved from http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx

1.5.2 FISIOPATOLOGÍA

La función de la próstata en condiciones normales es producir y almacenar aproximadamente el 20% del líquido seminal por efecto de andrógenos, incluidos la testosterona testicular, dehidroepiandrosterona adrenal y dihidrotestosterona convertida en la propia próstata. Además, acumula zinc y produce citrato, componente del semen vía la proteína ZIP1, lo que requiere gran cantidad de energía (ATP); en cáncer prostático la célula carece de zinc por supresión del transportador ZIP1 por efecto del gen SLC39A1 y reserva el ATP para crecimiento tumoral (Costello & Franklin, 2006). Otros genes de supresión tumoral implicados son PTEN, KAI1, E-cadherina, RUNX2, XIAP. MIC-1 y PSMA, la mayoría localizados en los cromosomas *8p*, *10q*, *13q* y *16q*. Suele ser un tumor localizado, pero puede invadir recto, vejiga, uretra por progresión local y/o dar metástasis a ganglios linfáticos y hueso principalmente.

1.5.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El carcinoma de próstata temprano no presenta síntomas claros, o bien, disfunción urinaria similares a hiperplasia prostática benigna que incluye poliuria, nicturia, dificultad para iniciar y mantener la micción, hematuria y disuria. Debido a su secreción también puede causar problemas de la función y actividad sexual como disfunción eréctil y eyaculación dolorosa (Miller, Hafez, Stewart, Montie, & Wei, 2003). Las metástasis causan síntomas adicionales, sobre todo dolor óseo por involucro de vértebras, pelvis, costillas o fémur.

1.5.4 FACTORES DE RIESGO

Alrededor del 95% de casos ocurre en mayores de 50 años, la historia familiar de primer grado incrementa el riesgo 2 a 3 veces y la población afroamericana es la más

afectada. Otros factores que parecen estar involucrados son la dieta alta de carne procesada, carne roja y lácteos o bien, baja en ciertos vegetales (Humphrey, 2016).

1.5.5 GENÉTICA

La base genética contribuye al riesgo, sugerido por las asociaciones de raza, familia y genes implicados ya mencionados. Mutaciones en BRCA1 / BRCA2 y HOXB13 (Lee, et al., 2016), importantes en el desarrollo de cáncer de ovario y mama, también han sido implicados y han sido blanco de estudio en pacientes jóvenes con desarrollo de formas avanzadas de cáncer prostático (Hussein & Satturwar, 2015). *Tabla 2.*

Características de aberraciones más comunes en cáncer de próstata de edad temprana			
	BRCA1	BRCA2	HOXB13
Localización genómica	17q21	13q12.3	17q21-22
Riesgo relativo de cáncer de próstata	1.8-4.5 para edad <65 años	23 para edad <55 años 2.5-8.6 para edad <65 años	8x para edad <55 años
Predominancia étnica	Judío Ashkenazi, Noruego, Holandés e Islándicos	Judío Ashkenazi, Noruego, Holandés e Islándicos	Finlandeses, Suecos
Mutación específica asociada con cáncer de próstata de edad temprana	-	BRCA2 999del5	HOXB13 G84E, rs138213197
Características histológicas	-	42% Carcinoma intraductal	45% psuedohiperplasia
Pronóstico	Desfavorable	Desfavorable	Favorable
Otros cáncer asociados	Mama y ovario	Mama y ovario	Mama

Tabla 2. Alteraciones genéticas en cáncer de próstata de temprana edad. Hussein, S., & Satturwar, S.V. (2015). Young-age prostate cancer. *Journal of Clinical Pathology*, 68, 511-515.

1.5.6 DIAGNÓSTICO

Basado en historia y síntomas clínicos aunado a examen digital rectal, complementos de imagenología y confirmado por biopsia. El tamizaje con antígeno prostático específico (APE) es controversial (Humphrey, 2016),⁶ incrementa la detección en pacientes asintomáticos, pero es controversial en cuanto a si mejora el pronóstico ya que puede llevar a tratamientos innecesarios de tumores latentes con posibles secuelas. Las guías de la Asociación Americana Urológica (AUA 2013) y United States Preventive Services Task Force (USPSTF) sugiere utilizar APE solo en hombres menores de 69 años y de realizarse, en intervalos mayores a 2 años (Lin, Lipsitz, Miller, & Janakiraman, 2008).

1.5.6.1 ESTUDIOS DE GABINETE

El ultrasonido y resonancia magnética (IRM) son los 2 métodos principales. El urólogo utiliza ultrasonido transrectal durante la toma de biopsia y en ocasiones pueden definirse áreas hipoeoicas, sin embargo, la poca resolución de tejido dificulta el sitio adecuado a muestrear; la IRM en cambio identifica blancos para la toma de biopsia en pacientes de bajo riesgo, ayuda a determinar el estadio de enfermedad en aquellos con riesgo intermedio y permite detectar enfermedad ósea en pacientes de alto riesgo (Barentsz, et al., 2012). Los candidatos a vigilancia activa sometidos a biopsia guiada por IRM detecta cáncer en 33% comparado a 7% de los sometidos solo a biopsias por ultrasonido. Además, IRM se emplea sistemas de reporte PI-RADS (Prostate Imaging-Reporting and Data System), ayuda a planear la prostatectomía robótica y en la decisión de reseca o conservar el paquete neurovascular (Tan, et al., 2011).

1.5.6.2 BIOPSIA

Posterior a la obtención de tejido, este es examinado al microscopio para determinar si existen células tumorales y evaluar sus características, en el caso del adenocarcinoma acinar se emplea además la escala de Gleason.

1.5.6.3 ESCALA DE GLEASON

Sistema desarrollado por Donald F. Gleason en la década de 1960 para evaluar el pronóstico de cáncer de próstata por biopsia y guiar el tratamiento a seguir. Históricamente la puntuación se asignaba con rango de 2 a 10, basado en el aspecto morfológico dominante (1 – 5) seguido por el patrón celular no dominante (1 – 5); siendo a mayor puntuación más agresivo y de peor pronóstico (Kryvenko & Epstein, 2016). *Figura 5.*

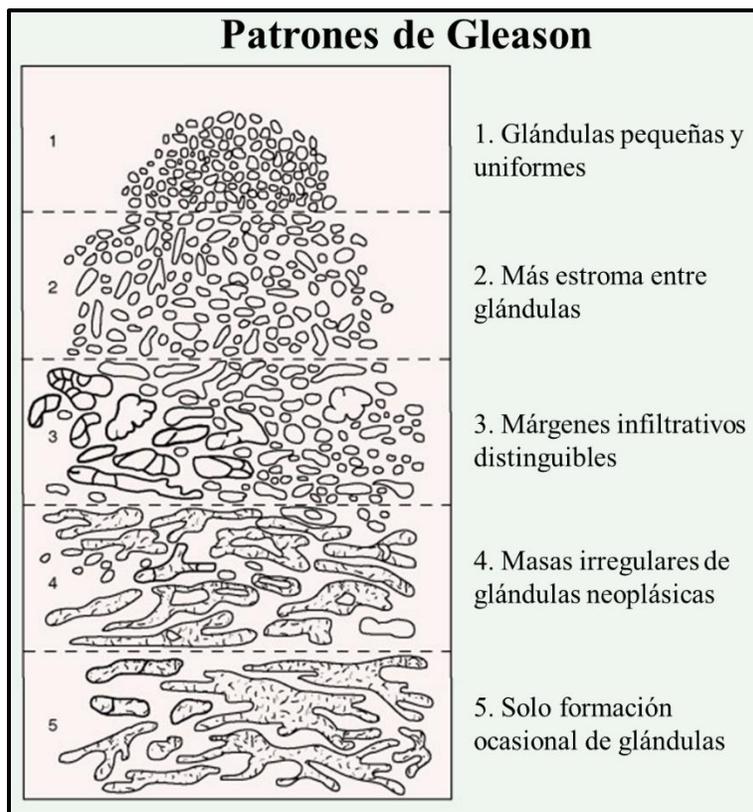


Figura 5. Patrones de Gleason.

Skarin, A. (2010). *Atlas of Diagnostic Oncology* (4 ed.) Philadelphia: Mosby.

- Patrón 1 – Glándulas pequeñas, bien formadas y empaquetadas (carcinoma bien diferenciado).
- Patrón 2 – Glándulas formadas más grandes y con mayor estroma entre ellas (carcinoma moderadamente diferenciado).
- Patrón 3 – Glándulas reconocibles, células oscuras, algunas salen de las glándulas e invaden el tejido adyacente.
- Patrón 4 – Pocas glándulas reconocibles. Muchas células han invadido el estroma (carcinoma poco diferenciado).
- Patrón 5 – Muy pocas o ninguna glándula reconocible, solo sábanas de células tumorales (carcinoma anaplásico).

En 2005 la Sociedad Internacional de Patología Urológica modificó el sistema de Gleason, redefiniendo criterios y atributos de ciertos patrones con mayor precisión, utilizado de manera estándar (Kryvenko & Epstein, 2016). La calificación más baja asignada pasa a ser $3 + 3 = 6 / 10$, sin embargo, el paciente puede interpretar dicha lectura como cáncer de agresividad intermedia y generarle ansiedad, de ahí que, en 2014 (Epstein, Zelefsky, & Sjoberg, 2015) en conferencia internacional multidisciplinaria, designación a 5 puntos similar al PI-RADS evaluada por IRM fue propuesta, donde el número 1 indica el riesgo más bajo y 5 la enfermedad más agresiva, evitando además sobretratamientos. *Tabla 3.* Dicha modificación es aceptada en la edición 2016 de la OMS *Patología y Genética: Tumores del Sistema Urinario y Órganos Genitales Masculinos* y puede ser utilizada en conjunto con la “escala modificada de Gleason” del 2005 (Humphrey, 2016). *Figura 6.*

ESCALA MODIFICADA DE GLEASON (2005)	GRUPO GRADO (2014)
3 + 3 = 6 Glándulas individuales discretas bien formadas	GRADO 1
3 + 4 = 7 Predominan glándulas bien formadas con componente menor poco formadas / fusionadas / cribiforme	GRADO 2
4 + 7 = 7 Predominan glándulas poco formadas / fusionadas / cribiforme con componente menor bien formadas	GRADO 3
SCORE 8 Solo poco formadas / fusionadas / cribiforme o Predominan glándulas bien formadas con componente menor careciendo o Carece glándulas con componente menor de glándulas bien formadas	GRADO 4
SCORE 9 – 10 Carece formación de glándulas (o con necrosis) con o sin glándulas poco formadas / fusionadas / cribiforme	GRADO 5

Tabla 3. Nuevo sistema de puntuación de patrones morfológicos y composición del patrón grupo grado.

Kryvenko, O. N., & Epstein, J. I. (2016). Prostate Cancer Grading, A Decade After the 2005 Modified Gleason Grading System. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 140, 1140-1152.

1.5.6.4 MARCADORES TUMORALES

En casos de incertidumbre diagnóstica como carcinomas pocos diferenciados, variantes atípicas o bien, para determinar sitio primario prostático en tumores metastásicos, se pueden utilizar marcadores de inmunohistoquímica como NKX3.1, Alpha Methyl Acyl Coenzyme A Racemase (AMACR o P504S), PSA o receptores de andrógenos con sensibilidad y especificidad variable (Netto & Epstein, 2011). La expresión del índice de proliferación mitótica (Ki-67 o Mib-1) puede ser de significado predictor, embargo sus criterios no se han establecido (Chakravarthi, Yang, Thanikachalam, Nagaraja, & Bukhari, 2009).

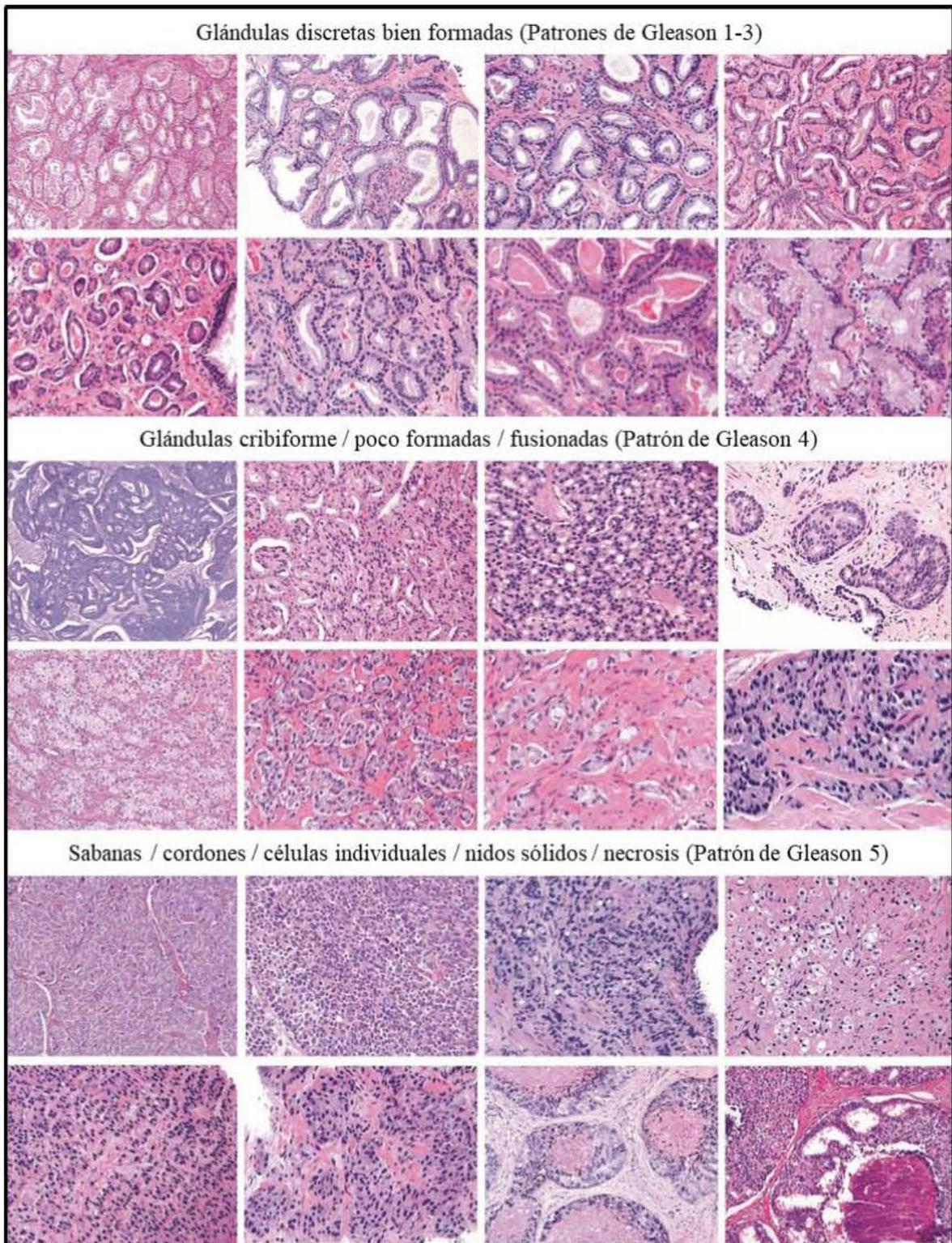


Figura 6. Adenocarcinoma de próstata.

Epstein, J., Zelefsky, M., & Sjoberg, D. (2015). A contemporary prostate cancer grading system: A validated alternative to the Gleason score. *European Urology*, 69(3), 428-435

1.6 ESTADIFICACIÓN

Representa una parte importante en la evaluación puesto que determina el pronóstico y auxilia en la selección de terapia. El sistema más común es el de TNM (tumor / nódulo / metástasis) establecido por la American Joint Committee on Cancer (AJCC), cuyos componentes incluyen el tamaño tumoral, número de nódulos linfáticos involucrados y presencia de cualquier otra metástasis. La distinción más importante es si el tumor está confinado al órgano (T1-2) o si hay evidencia de extensión (T3-4) complementado por estudios de imagenología (Barentsz, et al., 2012) (Lu-Yao, et al., 2009).

1.7 TRATAMIENTO

La primera decisión en el manejo del cáncer prostático es si en realidad algún tratamiento es requerido, especialmente en adultos mayores con formas de bajo grado, comorbilidades serias y/o si la expectativa de vida no es suficientemente larga para que el tumor desarrolle síntomas, basado en que el 50 a 70% de carcinomas prostáticos no causa daño antes de fallecer por otra causa. Por lo tanto, el manejo puede ser inmediato o expectante con vigilancia pasiva y fines paliativos o activa con intención curativa (Filson, 2015). La decisión depende del estadio de la enfermedad, puntuación de Gleason y nivel de APE; otros factores importantes son la edad, estado general de salud y el punto de vista del paciente en cuanto a tratamientos y sus posibles efectos secundarios, ya que la mayoría de manejos quirúrgicos presentan secuelas significativas como disfunción eréctil e incontinencia urinaria (Lu-Yao, et al., 2009).

Los primeros tratamientos en cáncer de próstata fueron cirugías para el manejo sintomático de la obstrucción urinaria, la cual a mediados del siglo XX es reemplazada por la resección transuretral de próstata (RTUP) debido a que conserva la función eréctil del

pene. La primera orquiectomía como parte del tratamiento fue realizada en 1890 y la primera prostatectomía radical en 1904 por Hugh Young en el Hospital John Hopkins. Patrick Walsh desarrolla en 1983 una técnica de prostatectomía radical retropúbica con mejores resultados para conservar de la función eréctil y en 1991 se introduce la técnica laparoscópica (Walsh, 2007). Otros manejos utilizados abarcan la quimioterapia desde 1970 a base de ciclofosfamida y 5-fluorouracilo con algunas modificaciones en la actualidad; radioterapia inicialmente con implantes intra-prostáticos de radio, terapias de rayo externo y alta frecuencia, popularizados con el advenimiento de fuentes potentes de rayos-X y la braquiterapia descrita en 1983 (Denmeade & Isaacs, 2002). Digno de mención, Charles B. Huggins, publicó en 1941 estudios donde utilizó estrógenos en forma de antagonistas de los receptores de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), ahora leuprolide y goserelin, para contrarrestar la producción de testosterona en cáncer metastásico de próstata, finalmente denominada “castración química”, galardonado con el Premio Nobel en Fisiología o Medicina en 1966.

1.7.1 FORMAS AGRESIVAS DE CÁNCER PROSTÁTICO

En términos generales la cirugía y radioterapia en sus diferentes modalidades son ofrecidas cuando el tumor permanece intra-prostático; terapia hormonal y quimioterapia reservada para enfermedad con extensión extra-prostática, lo cual conlleva a manejos sintomático o paliativos relacionado al dolor por metástasis óseas con bifosfonatos y opioides. Otros síntomas que son atendidos en el manejo paliativo son la fatiga, delirio, linfedema de escroto o pene, náusea, vómito y pérdida de peso (Thompson, Wood, & Feuer, 2007).

1.8 PRONÓSTICO

Globalmente, es el segundo tipo de cáncer más común y la sexta causa de muerte relacionada a cáncer en hombres. En Estados Unidos en 2012 se diagnosticaron 1.1 millones de casos y registraron 307,000 defunciones. Estudios en muertes por otro motivo en mayores de 60 años han encontrado cáncer prostático en 30 a 70% (Humphrey, 2016) (Cancer, 2018). La sobrevivencia a 5 años para cáncer local o regional es cercana al 100%, mientras que en enfermedad metastásica disminuye a 29%. Se observa mayor incidencia en países desarrollados, debido en parte a programas de detección oportuna y factores de riesgo asociados como mayor esperanza de vida y dietas altas en carne roja, sin embargo, en países como Nigeria, 64% de las muertes se presentan a los 2 años del diagnóstico, por lo que los factores fenotípicos y genéticos tienen fuerte influencia (Bello, 2017).

“El conocimiento de la próstata y sus afecciones es considerado reciente con gran impacto en la actualidad por su alta morbilidad, ahora septiembre es dedicado como el mes Nacional de la Salud Prostática”.

MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

- Tipo de estudio: Descriptivo – se describen los hechos como son observados.
- Temporalidad: Retrospectivo – el diseño es posterior a los hechos estudiados y los datos se obtienen de archivos; es decir, el estudio inicia después de que se haya producido el efecto y la exposición.
- Modelo de intervención: Diseño no probabilístico – la muestra no es producto de un proceso de selección aleatoria; han sido seleccionados en función a los criterios de inclusión intencionales del investigado.
- Tipo de análisis: Analítico descriptivo

POBLACIÓN Y PERÍODO DE ESTUDIO

Se trabajó con pacientes del sexo masculino con diagnóstico de carcinoma prostático recibidos en el servicio de anatomía patológica del Hospital General del Estado de Sonora, ubicado en la ciudad de Hermosillo en el periodo de enero del 2010 a diciembre del 2017 que integran un total de 395 muestras.

CRITERIOS DE MUESTREO Y ELECCIÓN DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para la selección de la muestra se realizó un muestreo por conveniencia, conocido en estadística como muestreo no probabilístico. Para ello, se seleccionaron todos los casos de pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma acinar de próstata que cumplieron con los criterios de inclusión en el periodo determinado que comprendía los años 2010 al 2017. Se

recabaron 296 casos diagnosticados como adenocarcinoma acinar de próstata los cuales cumplen los criterios de inclusión.

2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Tejido que perteneció a pacientes mayores de edad.
- Material de revisión, producto de toma de biopsia USTR, RTU o prostatectomía con diagnóstico de adenocarcinoma acinar de próstata en un periodo de enero del 2010 a diciembre del 2017.
- En caso de varias muestras de un mismo paciente se tomará la muestra con más material representativo.
- Bloques de parafina o laminillas con material representativo para revisión del caso.

2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Tejido que perteneció a pacientes menores de edad.
- Cualquier neoplasia diferente a adenocarcinoma acinar de próstata.
- Material inadecuado para la revisión de casos.
- Muestras repetidas por seguimiento, procedimiento quirúrgico o control de un mismo paciente.

CATEGORIZACIÓN DE LAS VARIABLES SEGÚN LA METODOLOGÍA

- Variables independientes: edad
- Variables dependientes: calificación de escala de Gleason. *Tabla 4.*

Variable	Tipo de variable	Definición operacional	Escala de medición	Indicador
Edad	Independiente	Edad actual del paciente	Cuantitativa continua	<i>Años</i>
Calificación de Gleason	Independiente	Calificación histológica asignada	6, 7 (3 + 4 o 4+ 3), 8, 9-10	<i>Numérico</i>

Tabla 4. Definición de variables.

DESCRIPCIÓN METODOLÓGICA DEL ESTUDIO

- Se revisaron los registros de los años 2010 al 2017 del servicio de patología del Hospital General del Estado de Sonora en búsqueda de casos diagnosticados como carcinoma de próstata para la selección de casos.
- Se depuraron los casos excluyendo diagnósticos repetidos por diferentes métodos diagnóstico / terapéuticos de un mismo paciente.
- Se revisaron los casos y seleccionaron los casos con diagnóstico de adenocarcinoma acinar de próstata.
- Se analizaron los resultados obtenidos del material descrito anteriormente mediante estadística descriptiva; se procesaron en una matriz de datos de Excel y se construyeron tablas de frecuencia y gráficas.

ANÁLISIS DE DATOS

Se realizó un estudio de estadística descriptiva que incluyó medidas de dispersión y tendencia central para las variables numéricas sociodemográficas. Del mismo modo, se construyeron tablas y gráficas de frecuencia para describir la variación en la calificación de la escala de Gleason para adenocarcinoma prostático acinar durante el periodo evaluado. Todos los análisis fueron realizados en el paquete estadístico IBM SPSS V22.

RECURSOS EMPLEADOS

RECURSOS HUMANOS

- Médico adscrito del servicio de Anatomía Patológica
- Médico residente

RECURSOS FÍSICOS

- Expediente electrónico ASSIST.
- Bloques de parafina y laminillas del material de laboratorio.
- Insumos habituales, propios del departamento de patología

RECURSOS FINANCIEROS

Ninguno

ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

El presente proyecto se realizó con fines descriptivos, cuidando la identidad del paciente cuya muestra fue utilizada para la elaboración de la investigación. Durante el análisis de datos no se hace referencia a sus identidades. Además, se tomó en cuenta el cuidado de los aspectos éticos que demanda la investigación médica con seres humanos y se encuentran presentes en la declaración de Helsinki y la Ley General de Salud en materia de Investigación. Dada la naturaleza de la investigación, no se requirió consentimiento informado firmado por el paciente.

RESULTADOS

Se revisaron los registros de los años 2010 al 2017 del servicio de patología del Hospital General del Estado de Sonora, siendo un total de 25,528 casos registrados (media anual $3,191 \pm 167.2$) de los cuales 5,475 pertenecen a diagnósticos positivos a malignidad (684.4 ± 92.2) y de estos 395 corresponden a lesiones malignas de próstata (49.4 ± 11.4); por último, se obtienen 296 (37 ± 8.8) casos diagnosticados como adenocarcinoma acinar de próstata los cuales cumplen los criterios de inclusión, lo que representa 5.4% de los tumores malignos diagnosticados en este hospital. *Figura 7.*

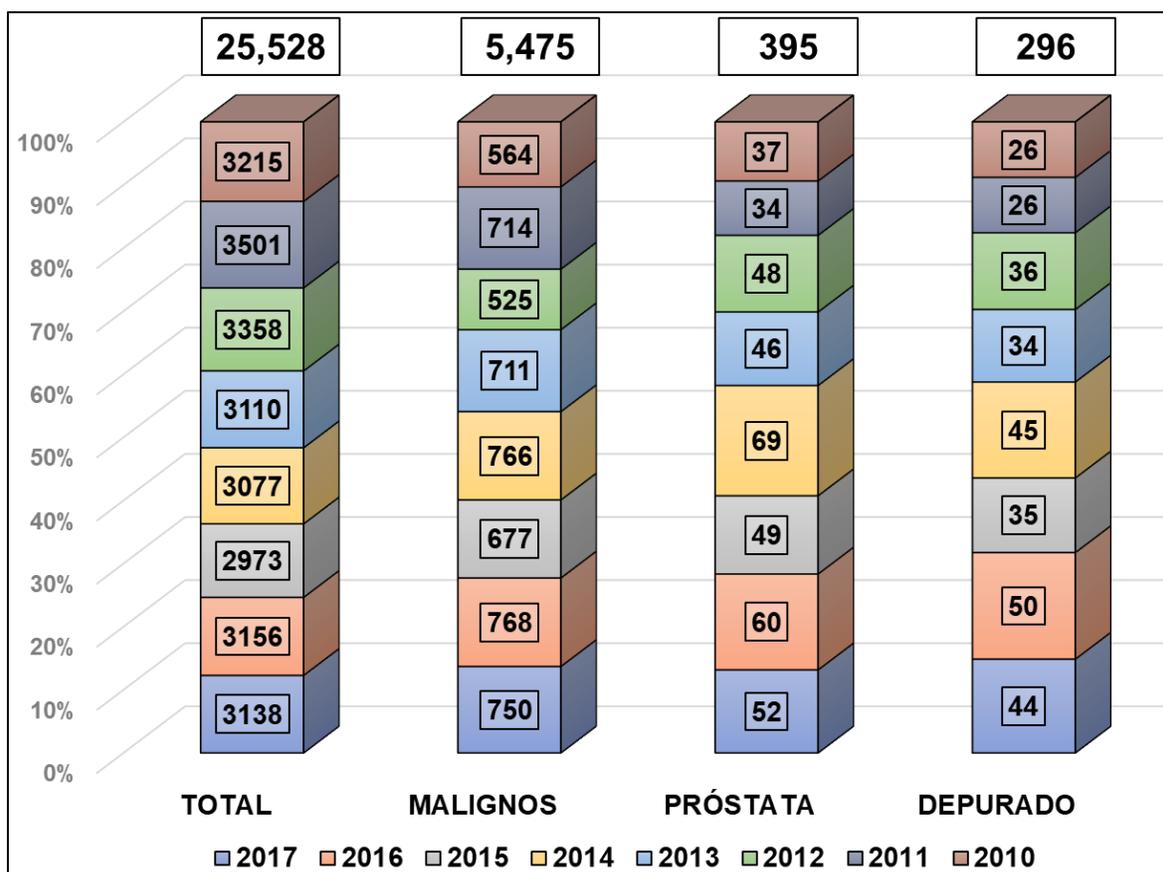


Figura 7. Casos revisados en el Hospital General del Estado de Sonora

De estos 296 casos de adenocarcinoma acinar de próstata, el material quirúrgico revisado para diagnóstico, o bien, con más material representativo en el caso de un paciente con múltiples estudios predominó a manera de biopsia transrectal por ultrasonido (USTR) con 164 (media anual 20.5 ± 5.3), seguido de prostatectomía radical, 102 (12.8 ± 4.5) y por último resecciones transuretrales, 30 (3.8 ± 2.4). *Figura 8.*

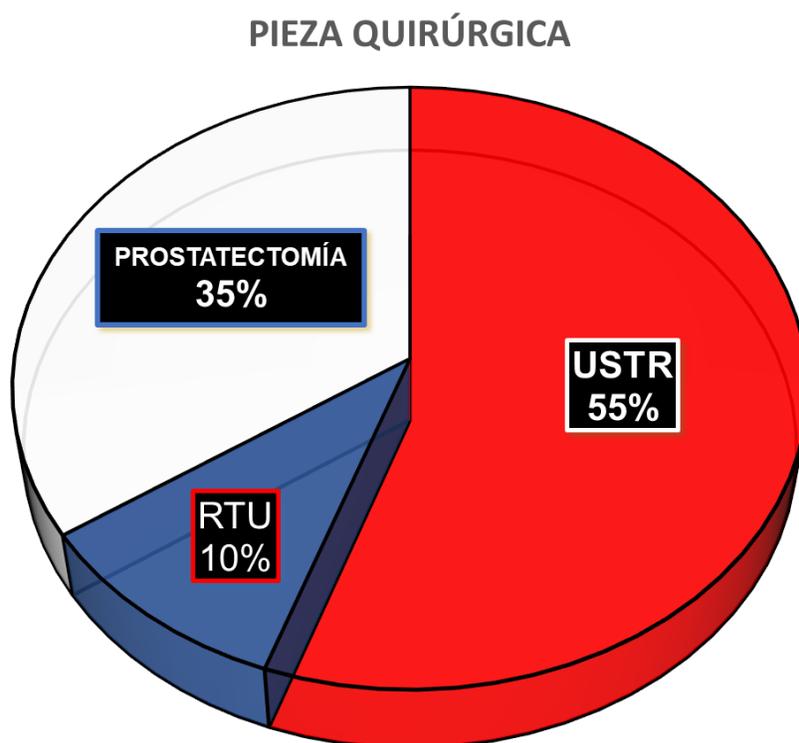


Figura 8. Distribución de casos de adenocarcinoma prostático por tipo de pieza quirúrgica.

Al análisis por edad de estos pacientes masculinos, la mayor cantidad de casos se encuentra en la sexta década de la vida (60 – 69 años) con 112 casos y el grupo menos afectado en la cuarta década (40 – 49 años) con 6 casos en el periodo estudiado comprendido de enero 2010 a diciembre 2017. La edad mínima en los registros fue de 43 años y la máxima de 89 años (media 67.4 ± 9.0) *Figura 9.*

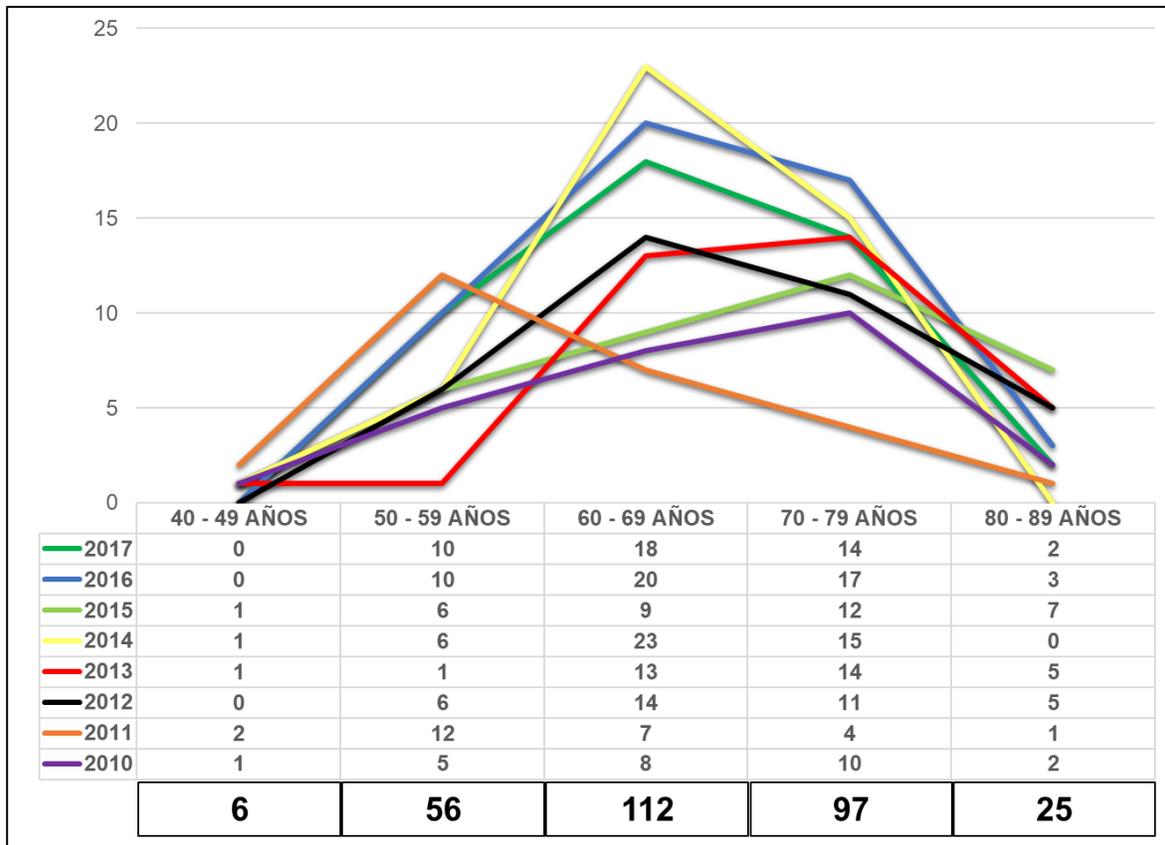


Figura 9. Adenocarcinoma de próstata por grupos etarios.

En cuanto a las puntuaciones con la escala histológica modificada de Gleason (2005) por año estudiado, se observa que la mayoría de casos, 91 de 296 (30.7%) presentan la puntuación más baja otorgada para adenocarcinoma prostático convencional o acinar de 6 (3+3) seguida por la siguiente puntuación más baja de 7 (3+4) con 70 de 296 (23.6%). La puntuación más alta de 10 (5+5) solo se observó en 8 casos (2.7%) sin registros de esta puntuación en 4 de los 8 años analizados. *Figura 10.*

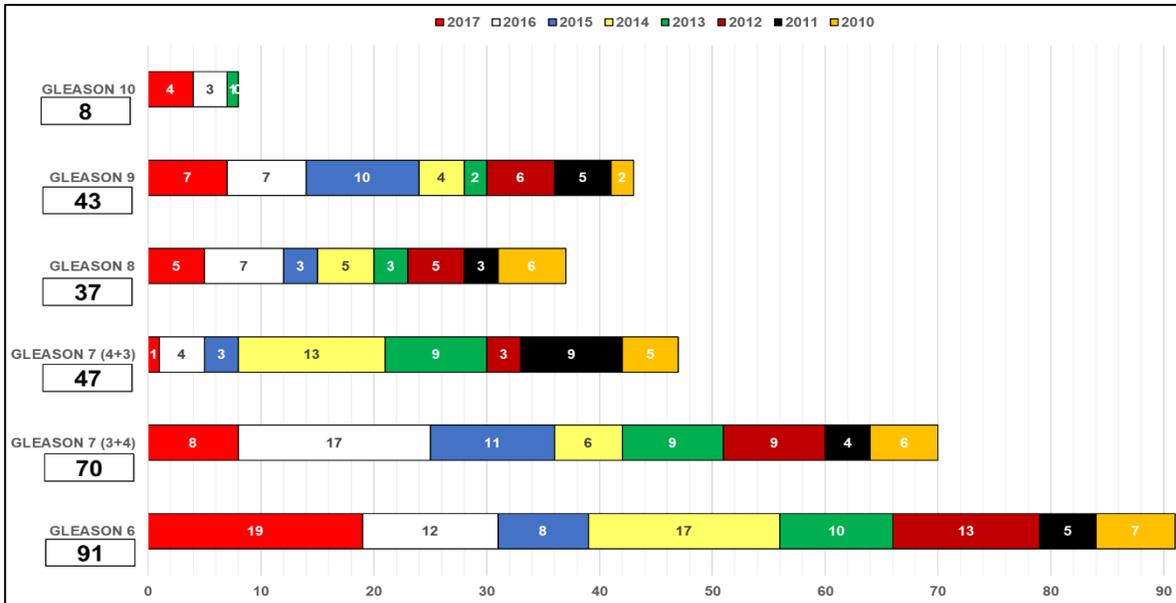


Figura 10. Adenocarcinoma de próstata por calificación con escala de Gleason

Por último, correlacionando la puntuación de Gleason otorgada por grupos de edad, se observa disminución gradual de casos conforme aumenta la puntuación, sin embargo, en los grupos de 70 y 80 años hay un ligero pico en el score 9 y el grupo de 40 años presenta dos picos para calificaciones de riesgo bajo y moderado. Figura 11.

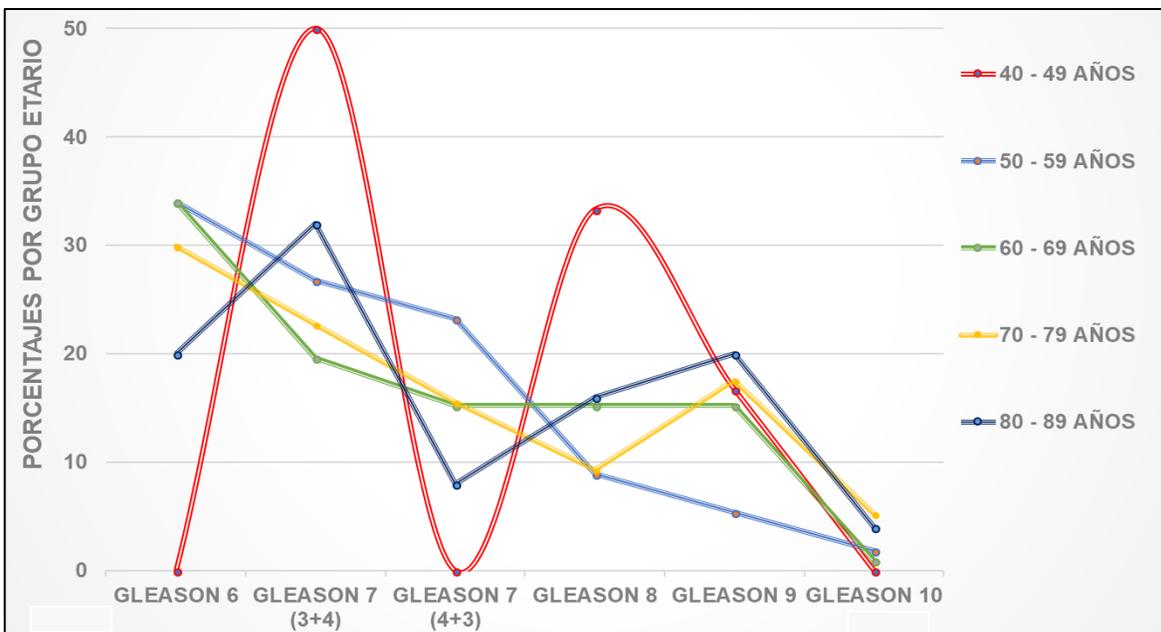


Figura 11. Promedios de adenocarcinoma prostático correlacionando edad y Gleason

DISCUSIÓN

El cáncer de próstata es una enfermedad reconocida de la vejez, típicamente en mayores de 65 años y su incidencia rápidamente incrementa a partir de los 55 años, representa la segunda causa de morbilidad por cáncer en el hombre y la quinta en mortalidad reportada por GLOCAN, sin embargo, a pesar de que México no presenta estadísticas en esta agencia epidemiológica, en estudios nacionales se refiere con el primer lugar en morbilidad y segundo en mortalidad por cáncer respectivamente (Merayo, Sánchez, & Santana, 2009). Durante las últimas décadas la edad media de diagnóstico ha disminuido de manera sostenida, esto como consecuencia del amplio uso de la prueba de tamizaje serológico con antígeno prostático específico (APE), así mismo que en 2009 la Asociación Urológica Americana recomendó una prueba de APE como base y de detectarse elevada iniciar una evaluación dirigida e intervención inmediata, debido a que un valor elevado a edades tempranas suele ser indicativo de tumor más agresivo a mayor edad, a diferencia del cáncer en mayores de 65 años de bajo grado (Gleason 6 o Grupo Grado 1) los cuales son candidatos a vigilancia activa, cuya terapia se puede diferir hasta que aparezcan signos de progresión o crecimiento rápido; muchos casos incluso pasan desapercibidos, se encuentran latentes o son detectados en autopsias por fallecimientos por otro motivo. Es por ello que el cáncer prostático en el paciente joven, aunque arbitrario por no existir un consenso que defina este grupo (entre 50 – 55 años) ha tomado importancia y se han destacado características biológicas y genéticas distintas a las formas de inicio en la vejez, asociado a formas familiares y a mutaciones en los genes BRCA1 / BRCA2 y HOXB13, lo cual condiciona comportamiento biológico agresivo y morfológicamente caracterizado por la presencia de carcinoma intraductal; a pesar de esto el comportamiento es controversial entre las distintas literaturas con tendencia a enfermedad y estadio de bajo grado pero de progresión rápida con mayor probabilidad de

muerte relacionada a esta. Según datos del SEER (Surveillance Epidemiology and End Result data), la edad media al diagnóstico de cáncer prostático cayó de 72 años en 1986 a 66 años en el 2012 y la incidencia en general se ha triplicado.

El estudio histológico del adenocarcinoma acinar de próstata proporciona además información pronóstica la cual puede ser utilizada para guiar el tratamiento a seguir, basado en el uso de la escala histológica de Gleason la cual surge desde 1960 y solo ha presentado modificaciones a lo largo de la historia, en 2005 y posteriormente en 2016 la cual se completa con la clasificación por Grupo Grado (1 al 5) para su mayor comprensión, siendo a mayor puntuación más agresivo y de peor pronóstico.

En nuestro análisis representa el 5.4% de los tumores malignos en general (considerando el sexo femenino), lo cual posiblemente alcance la estadística del 15% para el hombre señalada por la OMS y estadísticas de GLOBOCAN (Humphrey, 2016) (Cancer, 2018). La edad media de pacientes con cáncer prostático fue de 67.4 ± 9.0 años, lo cual concuerda con los rangos reportados en el hospital de México Dr. Gea González (Cornejo, et al., 2014); de estos 296 casos, solo 6 (2%) se definirían como pacientes jóvenes, donde la estadística oscila entre el 9 al 22% según las características demográficas (Hussein & Satturwar, 2015), siendo la raza afro-americana y los países desarrollados los de mayor riesgo, para alcanzar dichos valores en este estudio se requiere englobar pacientes de 40 a 60 años, representando 20.9% de los casos. Y en cuanto a los valores pronósticos por escala de Gleason, la mayoría (30.7%) de casos se localizan en grupo de bajo riesgo con puntuación de 6 (3+3), por debajo de las cifra reportada de 59.6% en 10 años del 2004 a 2014 en el hospital Dr. Gea González de México (Sedano, et al., 2016) con tendencia a la disminución de casos a mayor puntuación; sin embargo el grupo de pacientes jóvenes, menor de 50 años, la puntuación mínima fue 7 (3+4), presentando un segundo pico entre las puntuaciones de 8

y 9 de riesgo intermedio y alto, hechos que no coinciden con la literatura que reporta que en la mayoría de jóvenes el tumor es de bajo grado (Hussein & Satturwar, 2015) aunque de progresión rápida. Por lo tanto, basado en el análisis de 8 años en la población sonoreense, la incidencia es acorde a la nacional, la edad al diagnóstico discretamente más elevada y las formas histológicas más agresivas.

CONCLUSIONES

- El adenocarcinoma acinar de próstata representa el 5.4% de los tumores malignos diagnosticados en un contexto general, debido a que no se excluyó el sexo femenino de los reportes totales de malignidad.
- La edad promedio de presentación fue de 67.4 ± 9.0 años, discretamente por arriba del promedio nacional de 64 años.
- Solo 2% de los casos se catalogan por definición en el grupo de pacientes jóvenes con cáncer prostático.
- La puntuación por escala de Gleason más otorgada fue de 6 (3+3) con 30.7%, menor al promedio nacional de 59.6% y a mayor puntuación, la incidencia tiende a disminuir.
- De los 6 casos de pacientes jóvenes, ninguno presentó Gleason 6, la puntuación mínima fue de 7 (3+4) y el resto distribuido en las calificaciones 8 – 9, lo que ocasiona un doble pico en la presentación histológica, sin embargo, son pocos los casos recabados en el periodo enero 2010 a diciembre 2017 para considerarse estadísticamente significativo.
- Dicha tendencia muestra un panorama donde la población sonoreense está expuesta con mayor frecuencia a formas intermedias de adenocarcinoma acinar de próstata, sea por retraso al diagnóstico o factores de riesgo asociados, como son sedentarismo, obesidad o incluso trastornos moleculares como BRCA 1 / 2 y HOXB13.

LITERATURA CITADA

- Barentsz, J., Richenberg, J., Clements, R., Choyke, P., S, V., Villeris, G., . . . Fütterer, J. (2012). ESUR prostate MR guidelines 2012. *European Radiology*, 22(4), 746-757.
- Bello, J. (2017). Predictors of survival outcomes in native sub Saharan black men newly diagnosed with metastatic prostate cancer. *BMC Urology*, 17(1), 39.
- Cancer, I. A. (2018). *GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*. (I. S. J. Ferlay, Editor) Retrieved from http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
- Chakravarthi, S., Yang, D. L., Thanikachalam, P., Nagaraja, H., & Bukhari, N. I. (2009). Assessment of proliferative index and its association with Ki-67 antigen molecule expression in nodular hyperplasia of prostate. *Indian Journal of Science & Technology*, 2(8), 1-4.
- Cornejo, V., Mayorga, E., Palmeros, M., Uberetagoyna, I., Garza, G., Osornio, V., . . . Pachecho, C. (2014). Validación de las tablas de Partin para cáncer de próstata en población mexicana. *Revista Mexicana de Urología*, 126-131.
- Costello, L., & Franklin, R. (2006). The clinical relevance of the metabolism of prostate cancer; zinc and tumor suppression: connecting the dots. *Molecular Cancer*, 5(17), 1-13. doi:10.1186/1476-4598-5-17
- Denmeade, S., & Isaacs, J. (2002). A history of prostate cancer treatment. *Nature Reviews. Cancer*, 2(5), 389-396.

- Epstein, J., Zelefsky, M., & Sjoberg, D. (2015). A contemporary prostate cancer grading system: A validated alternative to the Gleason score. *European Urology*, *69*(3), 428-435. doi:10.1016/j.eururo.2015.06.046
- Filson, C. (2015). Expectant management for men with early stage prostate cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *65*, 265-282.
- Goldstein, A., Huang, J., C, G., Garraway, I., & ON, W. (2010). Identification of a cell of origin for human prostate cancer. *Science*, *329*(5991), 568-571. doi:10.1126/science.1189992
- Humphrey, P. (2016). The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs - Part B: Prostate and Bladder Tumours. *European Urology*, *70*(1), 106-119.
- Hussein, S., & Satturwar, S. V. (2015). Young-age prostate cancer. *Journal of Clinical Pathology*, *68*, 511-515. doi:10.1136/jclinpath-2015-202993
- Kryvenko, O. N., & Epstein, J. I. (2016). Prostate Cancer Grading, A Decade After the 2005 Modified Gleason Grading System. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, *140*, 1140-1152. doi:10.5858/arpa.2015-0487-SA
- Lee, M., Katabathina, V., Bowerson, M., Mityul, M., Shetty, A., Elsayes, K., . . . Menias, C. (2016). BRCA-associated Cancers: Role of Imaging in Screening, Diagnosis and Management. *Radiographics*, *37*(4), 1005-1023. doi:10.1148/rg.2017160144

- Lin, K., Lipsitz, R., Miller, T., & Janakiraman, S. (2008). Benefits and harms of prostate-specific antigen screening for prostate cancer: evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*, *149*, 192-199.
- Lu-Yao, G., Albertsen, P., Moore, D., Sihn, W., Lin, Y., DiPaola, R., . . . Yao, S. (2009). Outcomes of Localized Prostate Cancer Following Conservative Management. *The Journal of the American Medical Association*, *302*(11), 1202-1209.
- Merayo, C., Sánchez, G., & Santana, Z. (2009). Prevalencia del cáncer de próstata incidental en el Hospital General Dr. Manuel Gea González; 20 años de revisión. *Revista Mexicana de Urología*, *69*, 147-152.
- Miller, D., Hafez, K., Stewart, A., Montie, J., & Wei, J. (2003). Prostate carcinoma presentation, diagnosis, and staging: an update from the National Cancer Data Base. *Cancer*, *98*(6), 1169-1178. doi:10.1002/cncr.11635
- Mills, S. E. (2007). *Histology for Pathologists* (3 ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Moore, K. L., Persaud, T., & Torchia, M. G. (2013). *Embriología clínica* (9 ed.). España: Elsevier.
- Netto, G. J., & Epstein, J. I. (2011). *Diagnostic Immunohistochemistry* (3 ed.). (D. J. Dabbs, Ed.) Philadelphia: W.B. Saunders.
- Ruiz, A., & Latarjet, M. (2007). *Anatomía Humana* (4 ed.). Buenos Aires: Médica Panamericana.

- Sedano, J., Mayorga, E., Garza, G., Cornejo, V., Uberetagoyna, I., Palmeros, A., . . . Pachecho, C. (2016). Epidemiología de los tumores genitourinarios en una década. *Revista Mexicana de Urología*, 131-140.
- Tan, N., Margolis, D., McClure, T., Thomas, A., Finley, D., Reiter, R., . . . Raman, S. (2011). Radical prostatectomy: value of prostate MRI in surgical planning. *Abdominal Imaging*, 37(4), 664-674.
- Thompson, J., Wood, J., & Feuer, D. (2007). Prostate cancer: palliative care and pain relief. *British medical bulletin*, 84, 341-354.
- Walsh, P. (2007). The discovery of the cavernous nerves and development of nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *The Journal of Urology*, 177(5), 1632-1635.