



**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**

**EXPRESIÓN DE HER2-NEU EN ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA Y SU  
RELACIÓN CON EL ÍNDICE DE GLEASON**

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

**PRESENTA:**

**NAVARRO ROMERO KARLA PATRICIA**

**TUTOR PRINCIPAL DE TESIS: JORGE PLATT GARCÍA**

Médico adscrito del departamento de Patología del Hospital General del Estado de Sonora

**COMITÉ TUTOR: NOHELIA G. PACHECO HOYOS**

Universidad de Sonora; Hospital General del Estado de Sonora

**ROBERTO DE LEÓN CABALLERO**

Médico adscrito del departamento de Patología del Hospital General del Estado de Sonora

**MINOR CORDERO BAUTISTA**

Médico adscrito del departamento de Patología del Hospital General del Estado de Sonora

**CARMEN AMALIA ZAMUDIO REYES**

Médico adscrito del departamento de Patología del Hospital General del Estado de Sonora

**Hermosillo Sonora; julio 2019**



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 hemos revisado el trabajo del médico residente de tercer año Navarro Romero Karla Patricia y lo encuentran adecuado para continuar con su proceso de titulación para obtener su grado de médico especialista en Anatomía Patológica.



---

**Jorge Platt García**

Tutor principal  
Médico adscrito del departamento de patología del  
Hospital General del Estado de Sonora



---

**Nohelia G. Pacheco hoyos**

Miembro del comité tutorial  
Departamento de Investigaciones Científicas y Tecnológicas; Universidad de  
Sonora  
Hospital General del Estado de Sonora



---

**Dr. Minor Cordero Bautista**

Médico adscrito del departamento de patología del  
Hospital General del Estado de Sonora



---

**Dr. Roberto de León Caballero**

Médico adscrito del departamento de patología del  
Hospital General del Estado de Sonora



---

**Dra. Carmen Zamudio Reyes**

Médico adscrito del departamento de patología del  
Hospital General del Estado de Sonora

Hermosillo, Sonora a 19 de julio de 2019


### LIBERACIÓN DE TESIS

La División de Enseñanza e Investigación del Hospital General del Estado de Sonora Dr. Ernesto Ramos Bours, hace constar que realizó la revisión del trabajo de tesis del médico residente: **KARLA PATRICIA NAVARRO ROMERO**; cuyo título es: **"EXPRESIÓN DE HER-2 NEU EN ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA Y SU RELACIÓN CON EL ÍNDICE DE GLEASON"**. 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. MAURICIO BELTRÁN RASCÓN**  
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  
NGPM



Hospital General  
del Estado  
Dr. Ernesto Ramos Bours

**Unidos lograremos más**

Blvd. Luis Encinas Johnson S/N Colonia Centro  
Hermosillo, Sonora. Tels. (662) 2592501, 2592505  
[www.saludsonora.gob.mx](http://www.saludsonora.gob.mx)

## AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a la máxima casa de estudios de nuestro país, la Universidad Nacional Autónoma de México por darme la oportunidad de haber podido realizar este posgrado y ser parte de mi formación académica.

A la Secretaría de Salud, por todos los recursos humanos, materiales, apoyo económico porque sin ella nada de esto hubiera sido posible y haberme permitido ser parte de su equipo, del cual me siento muy orgullosa.

Al Hospital General del Estado de Sonora, quien me dio grandes oportunidades y siempre será parte de mi vida, ya que en esta institución conocí a muchas personas muy valiosas y experiencias que serán inolvidables.

Al Dr. Jorge Platt, por todo su apoyo brindado, por su orientación, sus consejos y su amistad, porque siempre sabía que podía contar con él.

Al Dr. Roberto de León Zamora, por su enseñanza, paciencia y sus palabras de aliento.

Al Dr. Minor Cordero por siempre ser una fuente de inspiración, por su apoyo y por siempre sacar lo mejor de mí.

A la Dra. Carmen Zamudio por siempre estar atenta de mis necesidades, por su apoyo en los momentos más difíciles y siempre comprenderme.

A la maestra Nohelia, por todo su apoyo, pasión, empeño y por siempre tener toda la disposición para brindarme su ayuda.

## **AGRADECIMIENTOS A TÍTULO PERSONAL**

Quiero agradecer a mi mamá y a mi papá por apoyarme en todo y estar siempre a mi lado, así como por su apoyo incondicional, ya que ellos han estado en los momentos más importantes y difíciles de mi vida, porque sé que su amor y cariño es lo más importante de mi vida.

A mi hermana Stephanny por todo su cariño, amor, comprensión y consejos; además, porque ha sido un pilar y ejemplo a seguir.

A Nicolás por todo su amor y porque siempre me hace sonreír.

A mis amigas Izetl, Lucero y Tania porque a pesar de que estamos lejos, siempre he tenido su apoyo.

A los doctores, Roberto Olivas, Manuel Azuara, Alberto Segoviano y Fernando Guevara, los cuales no sólo fueron compañeros, si no amigos, por los que siento admiración, respeto y cariño.

A mis profesores Dr. Roberto de León, Dr. Minor Cordero, Dr. Jorge Platt, Dra, Emma Ruiz y Dra. Carmen Zamudio por haber compartido sus conocimientos y acompañarme en este camino tan importante en mi formación profesional.

Al Ingeniero y amigo Omar, porque gran parte de esta tesis no habría sido posible sin él y por el que siento admiración por su inteligencia y su integridad como persona.

A Sary, Cynthia Mary Lolis, Sandra y Lydia por toda su amistad, cariño y por todos estos años juntas.

A Gloria por darme toda esa calidez humana que la caracteriza, porque siempre está comprometida con su trabajo y a quien le debo mucho.

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo a mi padre y a las tres mujeres que más amo en el mundo mi madre Gloria Romero Alvarado, mi hermana Claudia Stephanny y a mi abuelita Victoria Alvarado, ya que son las personas que más admiro en el mundo.

Por supuesto a toda mi familia por todo el apoyo brindado, Lucila, Marisela, Epifanio, Eva y Consuelo.

“El problema es que piensas que tienes tiempo”.

**Buda**



## ÍNDICE

<b>Contenido</b>	<b>Página</b>
RESUMEN	10
INTRODUCCIÓN	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
JUSTIFICACIÓN	14
OBJETIVOS	15
HIPÓTESIS	16
MARCO TEÓRICO	17
DEFINICIÓN	17
EPIDEMIOLOGÍA	18
CUADRO CLÍNICO	19
SIGNOS	19
MECANISMOS CAUSALES	20
CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS	22
CLASIFICACIÓN DE GLEASON	22
GRUPOS DE GRADO DE GLEASON PRONÓSTICO	24
INMUNOHISTOQUIMICA	27
MATERIALES Y MÉTODOS	30
DISEÑO DEL ESTUDIO	32
POBLACIÓN Y PERIODO DEL ESTUDIO	30
CRITERIOS DE MUESTREO Y ELECCIÓN DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA	30
CATEGORIZACIÓN DE LAS VARIABLES SEGÚN LA METODOLOGÍA	31
DESCRIPCIÓN METODOLÓGICA DEL ESTUDIO	32
ANÁLISIS DE DATOS	
RECURSOS EMPLEADOS	33

ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN	
RESULTADOS	35
DISCUSIÓN	40
CONCLUSIONES	41
LITERATURA CITADA	42

## **RESUMEN**

La importancia de realizar este trabajo radica en la alta prevalencia de los tumores malignos, los cuales se han posicionado en los primeros sitios de causa de muerte en todo el mundo, lo que implica importantes repercusiones en la economía y en los sistemas de salud, en el año 2014 representó el 12.2 % de las defunciones, únicamente por debajo de las enfermedades cardíacas y la diabetes mellitus, esto con gran repercusión en la población en etapa de edad productiva y adultos mayores. A nivel nacional es de preocuparse que los estados del norte como son Chihuahua, Sonora, Nuevo León, junto con la Ciudad de México, sean los estados de la república que presentan las tasas más altas, ubicándose el cáncer de próstata como principal causa de mortalidad con un 16.7%, el cual serán afectados en los siguientes lustros, siendo la edad un factor de riesgo importante, aumentando la mortalidad exponencialmente a partir de los 35 años, de ahí la importancia de desarrollar una cultura de prevención y de diagnóstico oportuno, así como una vez presentada la enfermedad buscar nuevas herramientas que sirvan de orientador pronóstico para encaminar los tratamientos.

Her2/NEU ha sido muy estudiado en diferentes órganos, el más importante en cáncer de mama en donde el tratamiento adyuvante con inhibidores de HER2 ha reducido la tasa de recurrencia en más del 50%. El papel de HER2 en el cáncer de próstata sigue siendo controvertido, se ha informado que la proteína HER2 se sobre expresa durante la progresión del cáncer de próstata y la señalización dependiente de HER2 puede apoyar el desarrollo de cáncer de próstata resistente a la castración.

## **ABSTRACT**

The importance of carrying out this work lies in the high prevalence of malignant tumors, which have positioned themselves in the leading sites of cause of death worldwide, which implies important repercussions on the economy and health systems, in 2014 represented 12.2% of deaths, only below heart disease and diabetes mellitus, this with great impact on the population in the age of productive age and older adults. At a national level, it is of concern that the northern states such as Chihuahua, Sonora, Nuevo León, together with Mexico City, are the states of the republic that have the highest rates, with prostate cancer being the main cause of mortality with 16.7%, which will be affected in the following five years, being age an important risk factor, increasing mortality exponentially after 35 years, hence the importance of developing a culture of prevention and timely diagnosis, as well as once the disease is presented, look for new tools that serve as a prognostic guide to route treatments.

Her2 / NEU has been widely studied in different organs, the most important in breast cancer where adjuvant treatment with HER2 inhibitors has reduced the recurrence rate by more than 50%. The role of HER2 in prostate cancer remains controversial, it has been reported that HER2 protein is overexpressed during prostate cancer progression and HER2-dependent signaling can support the development of castration-resistant prostate cancer.

## **INTRODUCCIÓN**

Her2 / neu o Her2 es un receptor oncogénico de tirosina quinasa transmembrana de 185 kD, que tiene una homología considerable con el receptor del factor de crecimiento epidérmico. Además, es 1 de cada 4 proteínas de la familia ErbB, que pueden denominarse c-erbB-2. El gen responsable de Her2 se localiza en el cromosómico 17q21. La vía de señalización Her2 estimula la proliferación celular y previene la muerte celular a través de la vía RAS-MAPK. Los resultados obtenidos de estudios experimentales muestran la participación de la vía de señalización Her2 en la carcinogénesis de próstata. La expresión de Her2 también se propone como uno de los biomarcadores moleculares en la patogénesis del cáncer de próstata.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

HER-2 / neu es un protooncogén que codifica un receptor transmembrana que pertenece a la familia de los receptores del factor de crecimiento epidérmico. Las evidencias recientes indican que HER-2 / neu puede contribuir a la resistencia hormonal en el cáncer de próstata, por lo que es importante investigar la expresión de HER-2 / neu en el cáncer de próstata primario y su valor como marcador de progresión de la enfermedad (Anders Ullén,2005).

La terapia de privación de andrógenos se conoce como el tratamiento principal en pacientes con cáncer de próstata sin embargo el aumento del antígeno (PSA), aumento del tamaño del tumor y metástasis tumorales se han reportado después de una mediana de 18-24 meses (Moghadas niyat et al.,2015). Además, las actividades aberrantes de HER2 también se han asociado con el desarrollo de enfermedades resistentes a la castración, posiblemente debido a la compensación por la pérdida de señalización de andrógenos (Athanasios Dellis, 2018.).

¿Los adenocarcinomas de próstata que sobreexpresan Her 2-neu se relacionan con los puntajes más altos de Gleason?

## JUSTIFICACIÓN

Her-2-neu es un receptor tirosina quinasa perteneciente a la familia del factor de crecimiento epidérmico, su sobreexpresión es observada en el 20% -30% del cáncer de mama y ovario, lo cual está asociado con mal pronóstico, es por eso que Her-2-neu se ha convertido en un objetivo terapéutico en cáncer de mama con la llegada de los anticuerpos trastuzumab (Herceptin; Genentech Inc., sur de San Francisco, coadministrado con otros agentes quimioterapéuticos. (Ted Gansler, Stacey. 2017).

En el cáncer de próstata, la evaluación de la sobreexpresión de Her-2-neu ha sido más problemática, y los resultados son controvertidos. (Moghadas niyat et al., 2015).

La polémica se debe tanto a diferencias del procesamiento, variación en los protocolos de fijación tisular uso de anticuerpos de diferentes fuentes e incluso por su misma heterogeneidad. (*Sabina Signoretti, et al., 2000*).

La expresión de Her2 se puede considerar como un indicador de tasa de mortalidad en pacientes con cáncer de próstata metastásico y mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad (aumento del APE). Este hecho se ha sugerido en estos pacientes con sobreexpresión de Her2.

Se ha informado que la condición metastásica se producirá en casi un tercio de los pacientes con prostatectomía radical, lo que indica la necesidad de marcadores pronósticos más precisos.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL:**

En el presente trabajo se tiene como objetivo general determinar el rol de Her2/Neu como marcador pronóstico en el carcinoma de próstata en el Hospital General del Estado de Sonora ya que existen pocos trabajos sobre este tema a nivel nacional y sobre todo con enfoque en parte de la población del noroeste del país.

### **OBJETIVOS PARTICULARES:**

- Describir la incidencia de tumores malignos de próstata en el Hospital General del Estado de Sonora.
- Describir la edad más frecuente de presentación.
- Describir el patrón de inmunotinción del marcador Her2/Neu.
- Determinar la concordancia entre los resultados de ambos patólogos en la marcación de Her2/Neu.
- Determinar la prevalencia de tinción de Her2/Neu en cáncer de próstata.
- Definir si existe relación entre los hallazgos de marcación del anticuerpo Her2/Neu con la edad, invasión perineural y el grado histológico valorado por la escala de Gleason.



## **HIPÓTESIS**

El adenocarcinoma acinar prostático con puntajes de Gleason altos que van de rango 8 y 9, tienen clínicamente pronóstico desfavorable y presentarán inmunorreactividad para Her 2-Neu alta (con una puntuación de 3+).

## MARCO TEÓRICO

### DEFINICIÓN

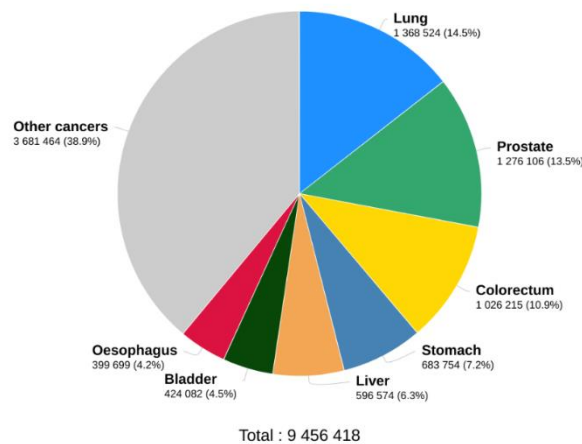
El cáncer de próstata puede dividirse en tumores derivados del epitelio y el componente no epitelial/estromal. El epitelial se subdivide en función de su morfología; el aspecto más frecuente es el acinar, que comprende el 90% de tumores y tiene variantes como microacinar, atrófica, pseudohiperplásico y anillo de sello. El otro grupo es el llamado no acinar y esto incluye carcinoma ductal, sarcomatoide y de células pequeñas, así como carcinoma urotelial. (Gladell P. Paner, 2019).

El adenocarcinoma ductal a menudo ocurre con un componente microacinar y se comporta como un tumor de alto grado (patrón de Gleason 4).

Los tumores no epiteliales / estromales más raros que ocurren en la próstata incluyen leiomiomas y tumores fibrosos solitarios y leucemia linfocítica crónica.

### EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de próstata es la neoplasia maligna sólida no cutánea más común entre los hombres en los Estados Unidos, y solo es superada por el cáncer de pulmón con respecto a la muerte relacionada con



Data source: Globocan 2018  
Graph production: Global Cancer  
Observatory (<http://gco.iarc.fr>)

International Agency for Research on Cancer  
World Health  
Organization

**Tabla 1: Tasas de incidencia y mortalidad de todos los cánceres que afectan al sexo masculino. Tomado de las estadísticas publicadas de Globocan 2018**

el cáncer. En 2008, se estimaron 186,320 casos nuevos de cáncer de próstata y 28,660 muertes debido a esta enfermedad. Debido a que el cáncer de próstata es predominantemente una enfermedad de los ancianos, se puede esperar que su incidencia aumente con el tiempo a medida que la población de EE. UU envejece. (Kathleen C, 2017).

Existe una predisposición familiar al cáncer de próstata, que es más común entre aquellos con un pariente de primer grado que también tiene la enfermedad y parece ser más común entre los hombres afroamericanos que entre los hombres de raza blanca. Los factores ambientales que se han asociado con un mayor riesgo de cáncer de próstata incluyen una dieta occidental con alto contenido de grasa, en comparación con una dieta asiática con alto contenido de soja y bajos niveles de vitamina D.

## **CUADRO CLINICO**

Las manifestaciones clínicas del cáncer de próstata suelen estar ausentes en el momento del diagnóstico. El comportamiento clínico del cáncer de próstata varía desde una prueba de detección de tumor asintomático, microscópico y bien diferenciado que puede que nunca llegue a ser clínicamente significativo a la detección más rara o cáncer clínicamente sintomático, de alto grado que cause metástasis, morbilidad y muerte.

Al momento del diagnóstico, el 78 por ciento de los pacientes tiene cáncer localizado, la afectación de los ganglios linfáticos regionales está presente en el 12 por ciento y el 6 por ciento tiene metástasis a distancia. (Gerhardt Attard, 2017).

La mayoría de los cánceres de próstata se diagnostican en la etapa local y son asintomáticos. Poco frecuente son los síntomas urinarios inespecíficos, hematuria o hematospermia; sin embargo, estos se deben generalmente a condiciones no malignas. ((Kathleen C, 2017).

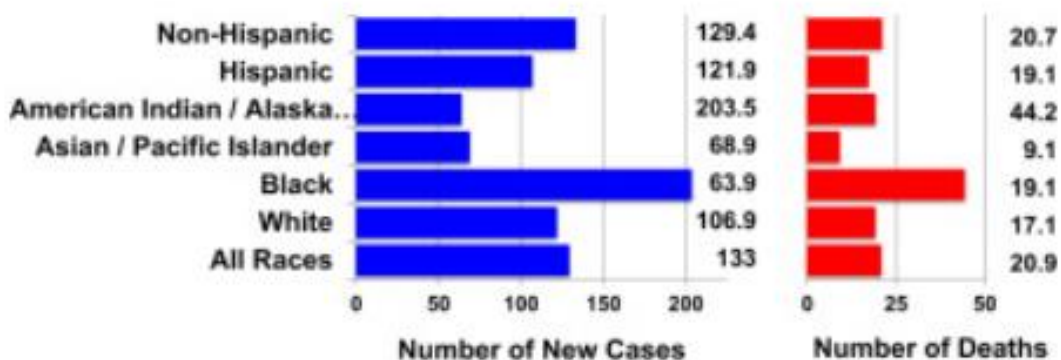
Entre el seis por ciento de los pacientes cuyo cáncer de próstata es metastásico en el momento del diagnóstico, el dolor óseo puede ser el síntoma de presentación. El hueso es el sitio predominante de cáncer de próstata diseminado, y el dolor es la manifestación más común de las metástasis óseas.

**SIGNOS:**

Por lo general se presentan con anormalidad del antígeno prostático específico elevado (APE) en las pruebas de laboratorio y un hallazgo anormal de próstata en el examen rectal digital. La mayoría del cáncer de próstata que se diagnostica mediante el seguimiento de estos signos se detecta en la etapa localizada, aunque a veces existe una participación regional.

**MECANISMOS CAUSALES**

Los factores de riesgo establecidos son la edad, la raza y una historia familiar de la enfermedad, éste último es el doble para los familiares de primer grado comparados con la población general y este riesgo es aún más elevado (cuatro veces) si el familiar de primer grado fue afectado a una edad de menos de 60 años. La mayor incidencia ocurre en los afroamericanos (y la menor tasa en



estadounidenses de ascendencia asiática) apoya los factores genéticos como un factor importante. Se ha identificado un gen de predisposición al cáncer de próstata, el gen homeobox *HOXB13*.

TABLA2. Cáncer de próstata: gráfico de barras a la izquierda, número de casos nuevos por cada 100,000 personas por raza / etnia; gráfico de barras a la derecha, número de muertes por cada 100,000 personas por raza / etnia.(Tomado de Seminars in Oncology,2017).

Las raras mutaciones en la línea germinal *BRCA2* ocurren en familias con altas tasas de cáncer de mama y ovario, confieren un riesgo de cinco a siete veces mayor de cáncer de próstata; 2% de todos los pacientes jóvenes (<65 años) tienen una mutación de línea germinal *BRCA2* . El riesgo relativo en los portadores de mutaciones *BRCA1* es controvertido, pero los datos indican que los portadores de la mutación *BRCA1* tienen un riesgo 3.3 veces mayor de cáncer de próstata hasta los 65 años de edad que la población general. (8)

El cáncer de próstata hereditario es relativamente raro, pero puede representar hasta el 40% de los tumores entre los hombres jóvenes con la enfermedad. Uno de los varios genes encontrados en familias con cáncer de próstata hereditario es el cáncer de próstata hereditario 1 (*HPC1*), que se encuentra en el brazo largo del cromosoma 1. Las translocaciones que conducen a la fusión de dos genes (*TMPRSS2*: fusión del gen *ERG*) también se han implicado en una gran cantidad de cánceres de próstata esporádicos. (5)

## **CARACTERISTICAS MACROSCOPICAS**

El modelo anatómico más ampliamente utilizado es el modelo zonal de Mc Neal que divide a la próstata en tres zonas que difieren no solo en su origen embriológico, sino también en su aspecto histológico y fundamentalmente en el tipo de patología a la que dan origen.

En contraste con el tejido benigno de la próstata que parece bronceado y esponjoso, el carcinoma prostático es evidente, es firme, sólido y varía en color de blanco grisáceo a amarillo anaranjado. Con el examen de PSA, los tumores pequeños de estadio bajo se detectan con mayor frecuencia, y el carcinoma prostático se vuelve menos visible en general (6)



(FIGURA 1) Adenocarcinoma de la próstata. Se ve tejido carcinomatoso en la cara posterior (*parte inferior izquierda*). El tejido más blanco sólido del cáncer contrasta con la apariencia esponjosa de la zona periférica benigna en el lado contralateral.

## **CLASIFICACIÓN DE GLEASON**

Desde 1950, la investigación del cáncer de próstata (PCa), se valoraba por la pérdida de "membrana basal" o "pérdida de la capa de células basales" y la invasión perineural y en la evolución histórica varias clasificaciones de diferenciación histológica surgieron, como fue la clasificación MD Anderson (MDAH) era un sistema de 4 niveles basado en el porcentaje de tumor que formaba las glándulas (basado en el sistema Broders). Mostofi propuso un sistema de 3 grados que utilizaba tanto el grado de diferenciación glandular como la atipia nuclear. Bocking utilizó 4 patrones histológicos y 3 grados de atipia nuclear. Pero no fue hasta que en 1966, Donald Gleason, MD, desarrolló la clasificación de carcinomas de próstata en material de un grupo de hospitales de la Administración de Veteranos; utilizó el patrón arquitectónico histológico del cáncer de próstata, en lugar de la

citología, para asignar el grado. La clasificación se desarrolló utilizando biopsias, resecciones transuretrales y prostatectomía radicales de 270 pacientes. Debido a que la mayoría de los especímenes mostraron más de un patrón de carcinoma, se sugirió asignar dos patrones a cada caso en el orden de dominancia. Este sistema de clasificación se probó posteriormente para predecir la mortalidad relacionada con el cáncer de próstata en 1032 pacientes. Desde entonces, el sistema ha recibido una aceptación mundial y se lo conoce como el sistema de calificación de Gleason.( Brian Miles, 2017).

Una serie de desarrollos clave en el cáncer de próstata durante las últimas 2 décadas culminó en una modificación importante en su forma de clasificación, desde la clasificación tradicional de Gleason hasta el sistema de grupo grado (GG). Es de suma importancia la estratificación de resultados, incluida la separación efectiva de los tumores indolentes; y la aceptación generalizada del manejo innovador de la vigilancia activa para los cánceres de próstata de bajo riesgo. (Oleksandr, 2016)

Para abordar las necesidades anteriores, la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) organizó dos conferencias de consenso. Solo los expertos en patología participaron en la conferencia ISUP de 2005. En la conferencia de consenso de 2014, además de 67 expertos en patología de 17 países, hubo 17 urólogos, oncólogos y oncólogos radioterapeutas que se reunieron para resolver los problemas que quedaron sin resolver en la reunión de 2005.

Algunas lesiones previamente interpretadas como cáncer de próstata con puntuaciones de Gleason del 2 al 4 pueden haber representado afecciones benignas como la adenosis o la hiperplasia adenomatosa atípica. e informarlas en las muestras de biopsia con aguja de calibre 18 ya no se realiza,

debido a su impacto pronóstico no será diferente del de GP 3 contemporáneo, que ya tiene un resultado favorable. (Oleksandr, 2016)

Todo patrón cribiforme pasó de ser GP 3 a GP 4, dejando solamente glándulas bien formada y considerándolos indolentes. (3).

## **GRUPOS DE GRADO DE GLEASON PRONÓSTICO**

Según el resultado clínico y el excelente pronóstico para los pacientes con puntajes bajos de Gleason, se propusieron 5 grupos pronósticos, que reflejan con precisión el comportamiento y el pronóstico del tumor en el cáncer de próstata. (FIGURA 2).

- Grupo de grado 1 (puntuación de Gleason 2–6).
- Grupo de grado 2 (puntuación de Gleason 3 + 4 = 7).
- Grupo de grado 3 (puntuación de Gleason 4 + 3 = 7).
- Grupo de grado 4 (puntaje de Gleason 4 + 4 = 8).
- Grupo de grado 5 (puntaje de Gleason 9-10).

Varios estudios han demostrado que en el sistema de Gleason modificado, el puntaje de Gleason 6 tiene un pronóstico excelente.

Esto se basa en la evidencia de que la puntuación de Gleason 3 + 4 tiene un pronóstico favorable y una tasa estimada de supervivencia sin recurrencia bioquímica a 5 años de 82.7% y 88.1% después de la biopsia.



Se ha demostrado que los tumores con Gleason 4 + 3 se comportan de manera más similar a los tumores con un puntaje de Gleason 8 que con aquellos con un puntaje de Gleason 3 + 4 = 7. Tienen tasas de BFS de 65.1% y 69.7% para biopsia y PR, respectivamente.

El pronóstico empeora considerablemente con los tumores de Gleason 8, pero no con el nivel de Gleason de 9 a 10. En la literatura, los puntajes de Gleason de 8 a 10 se han agrupado tradicionalmente en una categoría de grado y algunos han considerado que el puntaje de Gleason 8 es el mismo. El pronóstico según la puntuación de Gleason es de 9 a 10. 2543 Un estudio reciente mostró que los tumores de Gleason 9 a 10 tienen casi el doble de riesgo de progresión cuando se comparan con los tumores con una puntuación de Gleason 8. También hay estudios en la literatura sobre radiación que aluden al peor pronóstico para los tumores de Gleason con un puntaje de 9 a 10 en comparación con un 8. Por lo tanto, la separación del puntaje de Gleason 8 (grupo de grado pronóstico 4) del puntaje de Gleason de 9 a 10 (grupo de grado pronóstico 5) es una nueva forma de pensar y acercarse al cáncer de próstata de alto grado.

En la reunión de consenso de 2014, hubo un acuerdo uniforme para considerar las estructuras glomeruloideas como patrón de Gleason 4 (4).

Los puntajes GS 7 son mucho más heterogéneos, con comportamientos diferentes entre 3 + 4 y 4 + 3. El Gleason score 4 + 3 es 3 veces más letal que los cánceres GS 3 + 4. (Oleksandr, 2016)

Hacer la separación entre 3 + 4 y 4 + 3 es importante para la radioterapia, y el pronóstico diferente del GS 8 se separa de GS 9 y 10, el extremo más alto del espectro con un pronóstico claramente malo. En términos prácticos, el desafío ocasional y prolongado para clasificar los cánceres agresivos 4 + 5, 5 + 4 y 5 + 5 se puede evitar con el uso de GG, ya que estas subdivisiones se volvieron clínicamente irrelevantes. (2)

### **Patrón de Gleason 4**

El patrón de Gleason 4 ahora consta de: (1) glándulas cribriformes (incluido el patrón de glomeruloide); (2) glándulas mal formadas; y (3) glándulas fusionadas. La descripción de Gleason de un patrón *hipernefromatoide* 4 no estaba clara y ya no se recomienda su uso. Ocasionalmente, las glándulas bien formadas o fusionadas entre glándulas bien formadas son insuficientes para un diagnóstico del patrón de Gleason 4 porque podrían representar secciones tangenciales de glándulas adyacentes bien formadas. Con el fin de evitar el diagnóstico excesivo del patrón de Gleason 4 en esta configuración, el grupo de glándulas pobremente formadas debe verse con un aumento de 10x. Si un foco de cáncer está en el límite entre los patrones de Gleason 3 y 4, uno debe evaluar el enfoque en los niveles, y si aún está en el límite, debe asignar el patrón de Gleason 3.(4)

### **Patrón de Gleason 5**

El patrón 5 de Gleason sigue siendo esencialmente el mismo que el esquema original de Gleason. El patrón de Gleason 5 se compone de: (1) nidos sólidos, (2) cordones de células, (3) células individuales o (4) nidos o glándulas cribriformes con necrosis. La única aclaración realizada en la conferencia de 2014 fue que los nidos sólidos medianos a grandes con espacios en forma de roseta, donde el intento de diferenciación glandular fue demasiado deficiente, deben clasificarse como patrón de Gleason 5. (Ming Zhou, 2000)

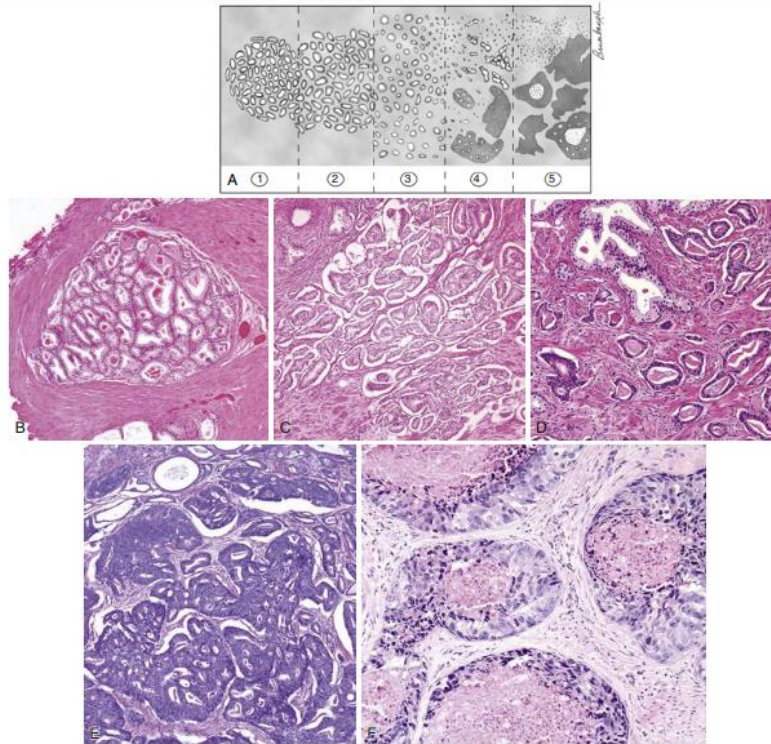


Figura 2. El sistema de clasificación de Gleason. A, Diagrama esquemático del sistema de clasificación de Gleason. B, patrón 1 de Gleason: nódulo bien circunscrito de estrechamente empaquetado. glándulas C, patrón de Gleason 2: nódulo con glándulas más sueltas. D, patrón Gleason 3: glándulas pequeñas con un patrón infiltrativo entre las glándulas benignas. E, Gleason patrón 4: glándulas cribriformes irregulares grandes. F, patrón 5 de Gleason: nidos sólidos de tumor con comedonecrosis central. (De Wein AJ et al. : Campbell-Walsh urology, ed11, Filadelfia, 2016, Elsevier.)

## INMUNOHISTOQUÍMICA

Los marcadores inmunohistoquímicos más importantes en la patología de la próstata son PSA, PAP, queratina de alto peso molecular (34βE12), p63 y α-metilacil coenzima A racemasa (AMACR).

Hay otros paneles útiles en caso de carcinomas mal diferenciados y que demuestran origen urotelial y es la combinación de citoqueratina 7, citoqueratina 20 y trombomodulina.

La expresión inmunohistoquímica de PSA es útil para diferenciar el cáncer de próstata de alto grado del carcinoma urotelial, el carcinoma de colon, la prostatitis granulomatosa y el linfoma. El PSA también facilita la identificación del sitio de origen del tumor en el adenocarcinoma metastásico.

En casos difíciles de diagnosticar, el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra la citoqueratina de alto peso molecular (por ejemplo, el clon 34 $\beta$ E12) puede ser útil para la detección de retención o pérdida de la capa de células basales en focos pequeños sospechosos de glándulas atípicas.

Una ausencia uniforme de una capa de células basales en las proliferaciones de próstata prostática es una de las características diagnósticas más importantes del carcinoma invasivo. Debido a que las células basales pueden no ser aparentes por la tinción H&E, las inmunotinciones específicas de células basales pueden ayudar a distinguir el adenocarcinoma prostático invasivo de los acinos pequeños benignos y atípicos, que pueden simular un cáncer. A diferencia del carcinoma prostático hay imitadores como: atrofia glandular, la hiperplasia postatrófica, la hiperplasia adenomatosa atípica, la adenosis esclerosante (hiperplasia adenomatosa atípica) y la atipia inducida por radiación, todos conservan su capa de células basales. La ausencia completa de una capa de células basales en un pequeño foco de acini no puede usarse sola como un criterio definitivo para malignidad, más bien este hecho debe acompañarse de acinos que citológicamente y arquitectónicamente presenten características sospechosas en HyE. Más bien, la ausencia de una capa de células basales es compatible con el carcinoma invasivo solo en las proliferaciones acinares que presentan características citológicas y / o arquitectónicas sospechosas en la tinción con H&E.

## **P63**

Codificada por un gen en el cromosoma 3q27–29 con homología con p53 (un gen supresor de tumores) regula el crecimiento y el desarrollo en el epitelio de la piel, el cuello uterino, la mama y el tracto urogenital. Presenta las siguientes características:

- ✚ Tiñe un subconjunto de células basales negativas para 34βE12.
- ✚ Menos susceptible a la variabilidad de la tinción con artefactos como cauterización.
- ✚ Más fácil interpretación: tinción nuclear fuerte y baja intensidad de fondo

En todos los casos se requiere una correlación con la morfología, tanto arquitectónica como citológica.

## **Racemasa $\alpha$ -Methylacyl CoA (AMACR)**

La expresión de AMACR no es específica para el cáncer de próstata y puede estar presente en hiperplasia nodular (12%), glándulas atróficas (36%), HGPIN (más del 90%), e hiperplasia adenomatosa atípica (17,5%). La inmunotinción con AMACR se puede usar como una tinción de confirmación para el adenocarcinoma prostático junto con la morfología H&E y un marcador específico de células basales. La AMACR se expresa en otras neoplasias no prostáticas, incluido el cáncer urotelial y el cáncer de colon.

Por todo esto un cóctel inmunohistoquímico es la combinación que contiene anticuerpos contra 34βE12, p63 y AMACR.

## **MATERIALES Y MÉTODO**

### **Diseño del estudio**

Tipo de estudio: Descriptivo.

Método de observación: Transversal.

Temporalidad: Retrospectivo. Modelo de Intervención: Diseño no probabilístico de un solo grupo.

Enmascaramiento: Doble ciego.

Tipo de análisis: Analítico descriptivo.

### **Población y periodo de estudio**

Pacientes del sexo masculino con diagnóstico de patología adenocarcinoma de próstata del Hospital General del Estado de Sonora, ubicado en la ciudad de Hermosillo, Sonora en el periodo que comprende entre el 01 de enero de 2018 al 19 de Mayo de 2019.

### **Criterios de muestreo y elección del tamaño de la muestra**

Pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata con un periodo de los años 2018 y 2019

#### **2.1 Criterios de inclusión**

- Pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata del Hospital General del Estado de Sonora en el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2018 al 20 de Mayo de 2019.
- Casos con cantidad adecuada de tejido para realizar estudio de inmunohistoquímica con el marcador HER 2 NEU.
- Casos que cuenten con bloques de parafina para realizar estudio de inmunohistoquímica con el marcador HER 2 NEU.

#### **➤ 2.2 Criterios de exclusión**

- Casos que no cumplan los criterios para el diagnóstico de adenocarcinoma de próstata
- Casos que presenten tejido insuficiente o mal conservado en el bloque de parafina.

## 2.3 Criterios de eliminación

- Casos en los que no sea posible valorar por ambos patólogos el marcador Her 2 Neu.
- Casos en los que el tejido sea escaso para realizar el marcador Her 2 Neu.
- Casos en los que al valorar el marcador Her 2 Neu no muestren tumor.

### Categorización de variables

Para el análisis de información se evaluaron ocho variables, donde la variable dependiente fue la presencia o ausencia del receptor Her 2-Neu mediante la detección por inmunohistoquímica.

### Variables dependientes

- **HER 2/NEU:** se encuentra en el cromosoma 17 y codifica un receptor del factor de crecimiento de tirosina quinasa transmembrana, cuya sobreexpresión está involucrada en el desarrollo de varios tipos de cáncer humano, incluyendo cáncer de próstata, y puede tener valor pronóstico.

### Variables independientes

- **Edad:** tiempo que ha vivido la persona, contando desde su nacimiento, a la cual mediante estudio histopatológico se le ha diagnosticado adenocarcinoma acinar de próstata.
- **Clasificación Gleason:** se utiliza para determinar el grado del carcinoma prostático en una escala de 1 a 5. Los tumores de grado bajo muestran un pronóstico relativamente bueno. Los tumores de grado alto son invariablemente mortales.
- **Procedimiento quirúrgico con el que se realiza el diagnóstico:** método diagnóstico con el que se realiza el diagnóstico de adenocarcinoma acinar de próstata, el cual puede ser por medio ultrasonográfico, resección transuretral y procedimiento quirúrgico radical.
- **Invasión perineural:** En las biopsias con aguja gruesa se ha asociado con extensión extra prostática; en estudios de prostatectomía radical, aunque su significado pronóstico exacto no está claro. Se ha encontrado que es un factor de riesgo independiente para predecir un

resultado adverso.

- **Antígeno prostático específico:** El nivel de PSA se asocia directamente con el estadio patológico y la extensión del tumor la enfermedad patológicamente limitada al órgano se encuentra en el 80% de los hombres con un APE menor de 4.0 ng / ml, el 66% de aquellos con niveles de PSA entre 4.0 y 10.0 ng / ml, y menos del 50% de los hombres con Niveles de PSA superiores a 10.0 ng / mL. Además, el 20% de los hombres con niveles de PSA superiores a 20 ng / ml y el 75% de aquellos con niveles de PSA superiores a 50 ng / ml tienen afección de ganglios linfáticos pélvicos.
- **Localización del adenocarcinoma de próstata:** lado en el que se presentó el tumor.
- **Porcentaje de tumor:** Número o cantidad proporcional del tejido estudiado respecto a un total que se considera dividido en cien unidades.

### **Descripción metodológica del estudio**

El presente estudio es de tipo retrospectivo y se realizó en el Hospital General del Estado de Sonora Dr. Ernesto Ramos Bours. En un primer tiempo y después de la aprobación de protocolo de investigación, se seleccionó la muestra según los criterios de inclusión y exclusión. Posteriormente, se recuperaron los bloques de parafina almacenados en bolsas y ordenados por año en cajas del departamento de inmunohistoquímica, los cuales se realizó el marcador Her2/Neu a una concentración 1:100, producido por el laboratorio Bio Care. El estudio de inmunohistoquímica se llevó a cabo en secciones de 3- $\mu$ m en tejido fijado en formalina, los tejidos fueron embebidos en parafina y desparafinados con xileno y luego hidratados en una serie de etanol. La recuperación del antígeno se realizó sumergiendo las secciones en solución buffer citrato (pH 6,0) durante 3 minutos en cocción a presión, y la actividad de la peroxidasa endógena se bloqueó utilizando peróxido de hidrógeno al 10% en 5 baños, cada uno de 5 minutos. Después del lavado con solución buffer fosfato



(pH 9), los cortes se incubaron con anticuerpo primario Her 2/Neu (diluido 1:100). Todos los cortes fueron posteriormente expuestos a complejo biotina-avidina, reactivo de peroxidasa de rábano picante (Kit LSAB, DakoCytomation) y tetrahidrocloruro de diaminobencidina (DAB.). Finalmente, los cortes se contrastaron con hematoxilina de Harris. Secciones histológicas de tejido mamario se utilizaron como control positivo. Los casos se valoraron por dos patólogos sin el conocimiento de la clasificación Gleason.

### **Recursos empleados**

#### **Recursos humanos, físicos y financieros**

El recurso humano será realizado por el Médico Residente de tercer año de la Especialidad de Anatomía Patológica, Dra. Karla Patricia Navarro Romero, bajo la dirección del Dr. Jorge Platt García.

#### **Recursos físicos**

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

#### **Recursos financieros**

- Los recursos serán cubiertos por el Hospital General del Estado de Sonora.

#### **Análisis de datos**

Las variables cuantitativas y cualitativas fueron depositadas en una hoja de Excel para posteriormente ser depositadas en la hoja de recolección de datos IBM SPSS V24. Posteriormente, se construyeron tablas de frecuencias y se realizó un análisis estadístico descriptivo y de proporciones dependiendo de la naturaleza de las variables.

## Recursos empleados

### **Recursos humanos, físicos y financieros**

El recurso humano que llevó a cabo el proyecto fue por el Médico Residente de tercer año de la Especialidad de Anatomía Patológica, Dra. Navarro Romero Karla Patricia, bajo la dirección del Dr. Jorge Platt García y colaboración del Q.B. Omar Ríos Méndez en el departamento de Anatomía Patológica del Hospital General del Estado de Sonora.

### **Recursos físicos**

- Expediente electrónico ASSIST.
- Bloques de parafina del material de laboratorio.
- Insumos propios del departamento de patología.

### **Recursos financieros**

- Los recursos fueron cubiertos por el Hospital General del Estado de Sonora “Ernesto Ramos Bours”.

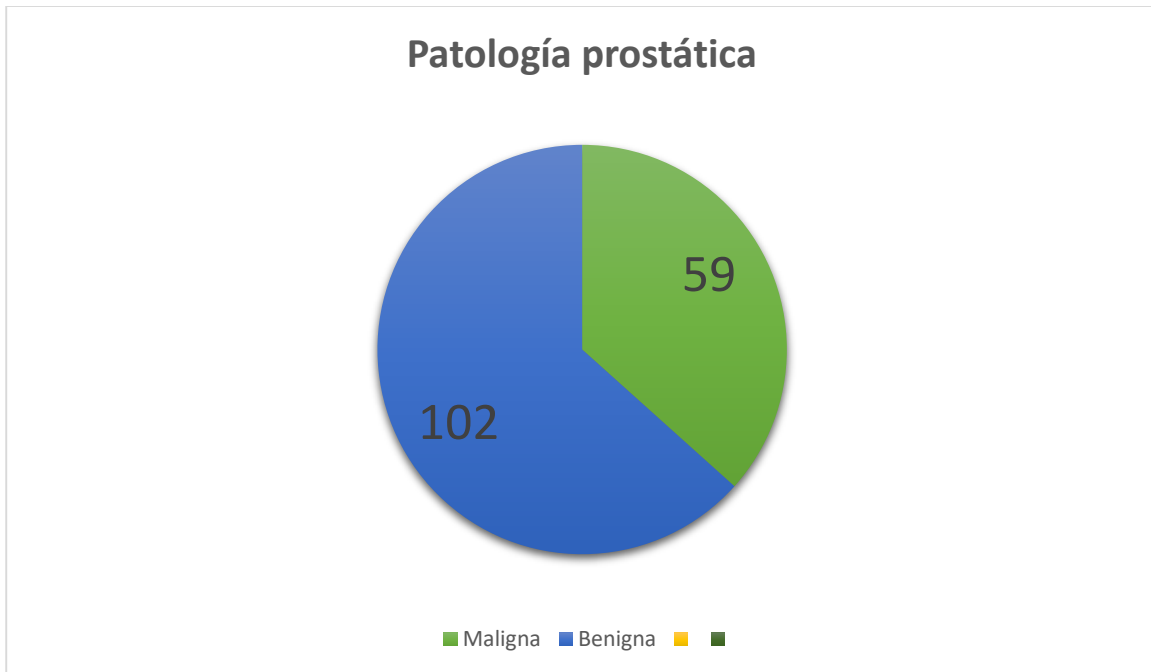
### **Aspectos éticos de la investigación**

El presente trabajo se realizó con fines médicos descriptivos, siempre cuidando la identidad de los pacientes cuya muestra fue considerada para la elaboración de esta investigación. Durante el análisis de datos no se hizo referencia de la identidad de ninguno de los pacientes implicados.

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 de consentimiento informado firmado por parte de los pacientes.

## RESULTADOS

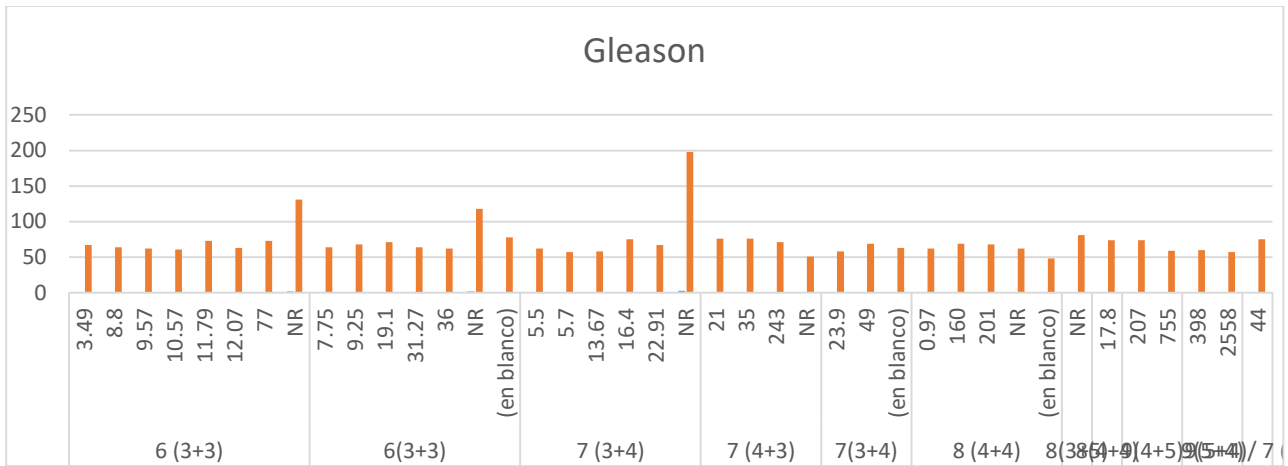
Se reportaron 161 casos, de los cuales 102 (63.35%) casos corresponden a patología prostática benigna y 59 (36.64%) casos corresponden a patología maligna. La patología benigna más frecuente diagnosticada es la inflamatoria.



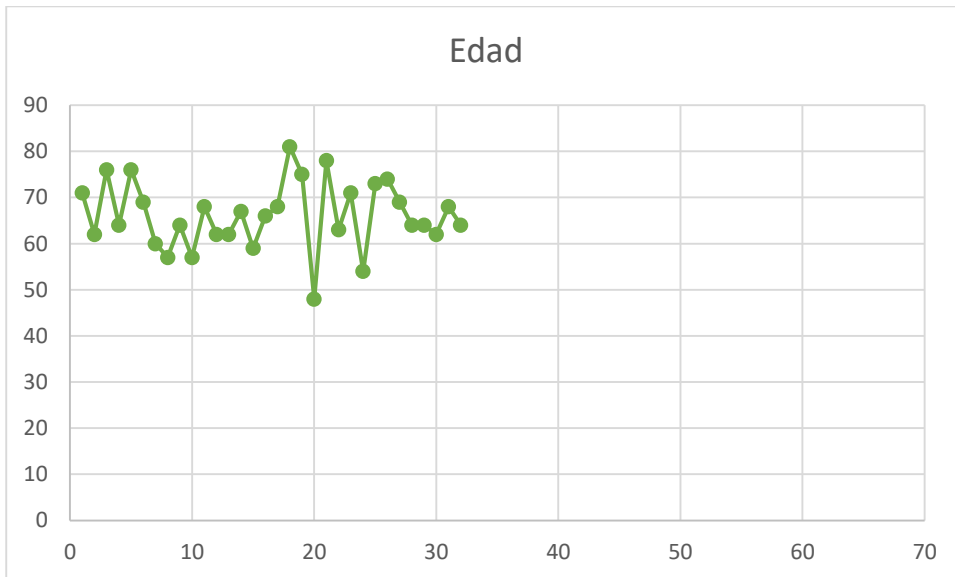
Los casos de neoplasias malignas fueron 59 (60%), siendo el más frecuente adenocarcinoma acinar de próstata, de los cuales solo 46 fueron incluidos, debido a que los 13 casos restantes no se contó con el bloque de parafina para su estudio de inmunohistoquímica.

El Gleason más frecuentemente diagnosticado fue el Gleason 6 (3+3) en 10 casos (21.7%).

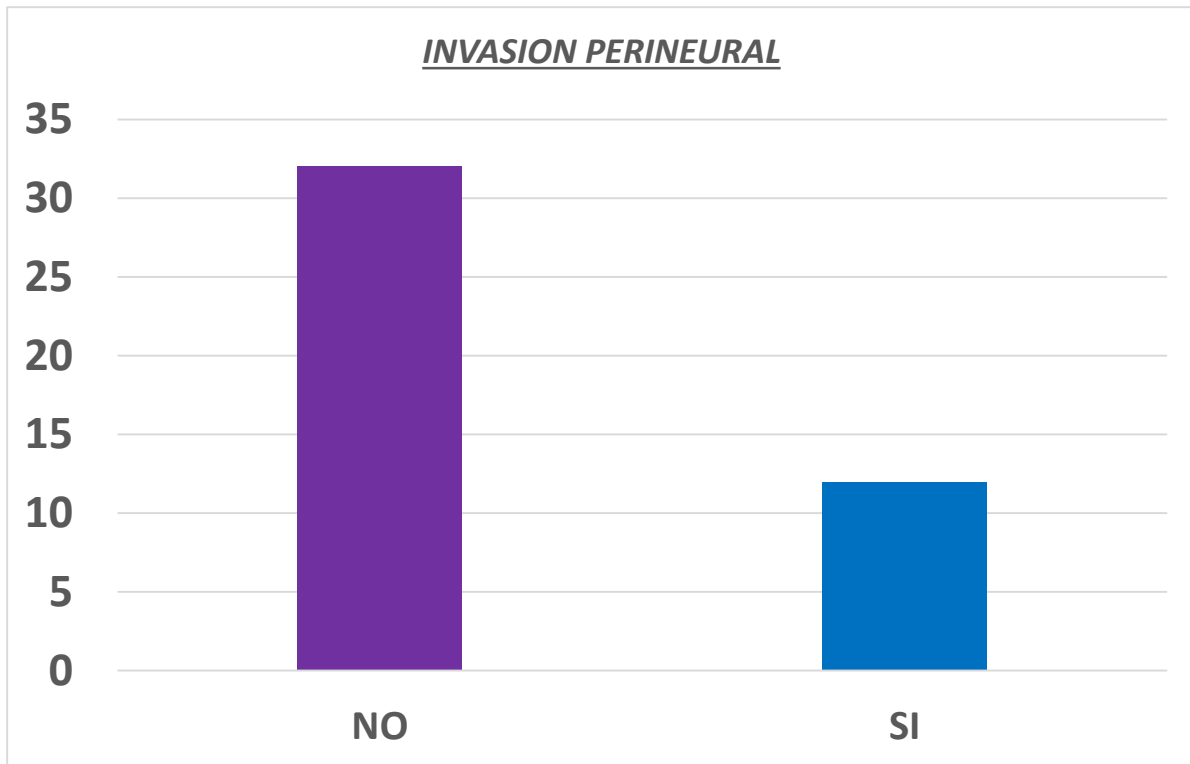
El porcentaje de tumor se encontró en un rango de 5 % hasta 90%, el porcentaje de mayor diagnóstico fue 5% en 11 casos (23.9%).



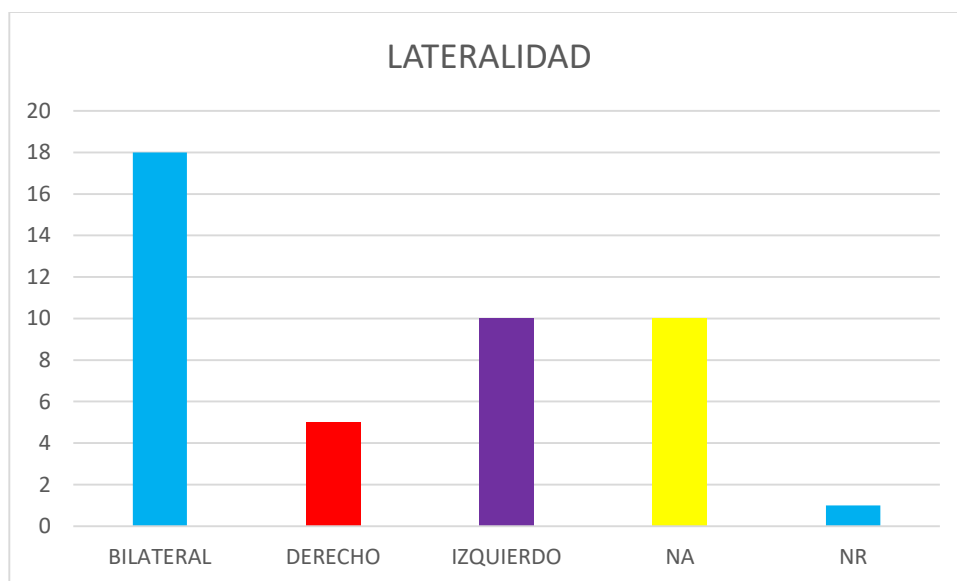
El rango de edad oscilo de 48 a 81 años con edad media al momento del diagnóstico de 64 años en 6 de los casos (13.04%).



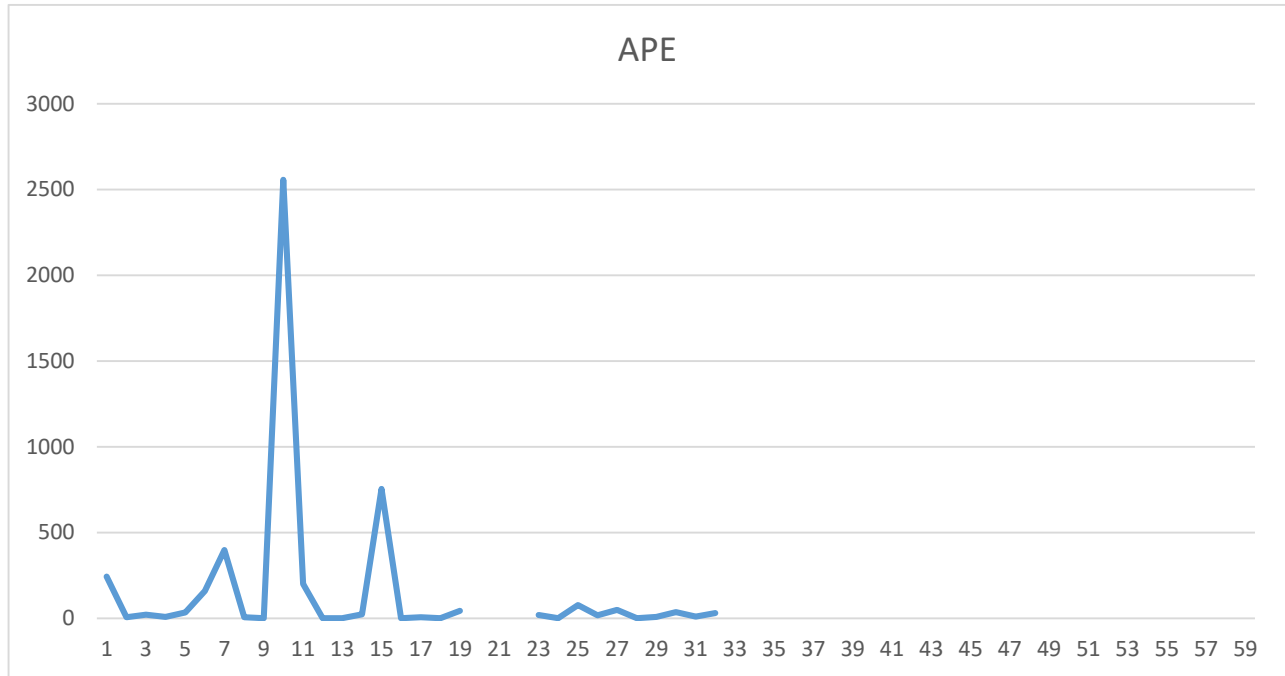
La invasión perineural estuvo ausente en el 71.7% (33 casos) y presente en el 26.08% (12 casos).



La afectación más frecuente encontrada por localización fue bilateral en 19 casos (41%), seguida por el lado izquierdo en 11 casos (23,9%).



El APE más bajo se encontró en una concentración de 0.7 ng/ml en un solo caso y el más alto en 2558 ng/ml.



La expresión de Her 2 / Neu tuvo modificaciones a la valoración que se hace en el carcinoma de mama ya que su tinción en el carcinoma de próstata fue de menor intensidad. Tinción débil (1+), y como tinción alta si presentaba tinción citoplasmática o de membrana moderada (2+) o intensa (3+), (Felipe Paiva Fonseca, et al., 2015; Wataru Tokuyama, et al., 2009). Además, se valoró el porcentaje de tinción como tipo 1 si el 0-10% de las células presentaban tinción alta, tipo 2 en el 11-50% y tipo 3 si más del 50% presentaron tinción alta.

Intensidad de tinción	Número de casos
0	5
1+	6
2+	13
3+	8

La tinción 3+ sólo se expresó en un 1 de 6 casos con Gleason 8 y en ningún caso de los 4 casos con puntaje de Gleason 9; en Gleason 7 (4+3) se expresó en 1 de 3 casos; con Gleason menores como 7 (3+4) se expresó en 2 de 6 y en 4 de 10 casos con Gleason (3+3).

La tinción 2+ sólo se expresó en 3 de 7 casos con Gleason 8 y en 1 e los 4 casos con puntaje de Gleason 9; en Gleason 7 (4+3) se expresó en 0 de 3 casos; con Gleason menores como 7 (3+4) se expresó en 3 de 6 y en 3 de 10 casos con Gleason 6 (3+3).

La tinción 1+ sólo se expresó en 1 de 7 casos con Gleason 8 y en 2 e los 4 casos con puntaje de Gleason 9; en Gleason 7 (4+3) se expresó en 1 de 3 casos; con Gleason menores como 7 (3+4) se expresó en 1 de 6 y en 1 de 10 casos con Gleason 6 (3+3).

La tinción 0 expresó en 0 de 7 casos con Gleason 8 y en 1 e los 4 casos con puntaje de Gleason 9; en Gleason 7 (4+3) se expresó en 1 de 3 casos; con Gleason menores como 7 (3+4) se expresó en 0 de 6 y en de 10 casos con Gleason 6 (3+3).

## DISCUSIÓN

En diversos estudios publicados la expresión de Her2 se puede considerar como un indicador de tasa de mortalidad en pacientes con cáncer de próstata y mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad (aumento del APE) nivel se ha sugerido en estos pacientes con sobreexpresión de Her2.

El objetivo de este trabajo fue aplicar los hallazgos encontrados en otros estudios en la población del Hospital General del Estado de Sonora “Ernesto Ramos Bours”.

Haciendo enfoque en el objetivo principal y esperando que la tinción de Her 2 –Neu tuviera mayor inmunorreactividad en los casos con índices Gleason más altos, se observó que ninguno de los casos con Gleason 9 presentó inmunorreactividad intensa.

Este mismo evento se presentó en los resultados de la invasión perineural, donde los casos en los que fue positiva tampoco hubo inmunorreacción 3+.

Como lo reporta la estadística a nivel mundial y nacional; la patología tumoral de próstata es un problema de salud importante, ya que de los casos estudiados en nuestra población superó la mitad de todos los casos evaluados.

En cuanto al índice pronóstico Gleason, nuestra población se situó en frecuencia en el grupo de bajo potencial maligno Gleason 6 (3+3) y por lo tanto manejados con vigilancia activa.

En otros resultados publicados se observó variación en la metodología utilizada durante el manejo de la técnica de inmunohistoquímica, encontrando ciertas diferencias como en la dilución, en este trabajo fue de 1:100 y en los estudios revisados fue de 1:200 y con un tiempo de latencia con el anticuerpo diluyente mucho mayor (45 minutos vs 30 minutos), también se tuvo variación en la marca de anticuerpo utilizado (BioCare vs Dako) con todas estas diferencias se encontró menor intensidad de inmunorreactividad en nuestra población; concordando con lo que se reporta en otras publicaciones la cual es que la metodología durante el manejo de Her2 /Neu altera los resultados.



## CONCLUSIONES

- En nuestra población el adenocarcinoma acinar de próstata representa más de la patología tumoral.
- No se encontró que el Her 2-Neu tuviera mayor inmunorreactividad en los puntajes de Gleason más altos, por ejemplo, en ningún caso de Gleason 9 se obtuvo inmunorreactividad de 3+.
- Se encontró que la edad más frecuentemente afectada en éste último año, concuerda con lo reportado a nivel nacional siendo de 64 años la edad promedio.
- Los casos reportados con invasión perineural no presentaron mayor inmunorreactividad como lo publicado en otros estudios.
- El caso que se detectó con mayor antígeno prostático específico tampoco mostró la tinción más intensa de Her 2 –Neu.
- Por lo que hay varias características que no concuerdan con lo reportado en otras poblaciones y los estudios revisados y se concluyó que esto se debe a las diferencias en la técnica usada en la metodología de la inmunohistoquímica.

## LITERATURA CITADA

- 1.- Anders Ullen. (2005). Prostate cancer cell lines lack amplification: Overexpression of HER2. *Acta Oncologica*, 44, 490-495
- 2.- Sabina Signoretti, Rodolfo Montironi, Judith Manola, Annalisa Altimari, Carmen Tam, Glenn Bubley, Steven Balk, George Thomas, Irving Kaplan, Lynn Hlatky, Philip Hahnfeldt, Philip Kantoff, Massimo Loda. (2000). Her-2-neu Expression and Progression Toward Androgen Independence in Human Prostate Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 92, 23.
- 3.-Mohadas niyat M. Prognostic value of HER2/neu expression in patients with prostate cancer: a systematic review. *Rev Clin Med*. 2015;2(4):168-173.
- 4.- Kathleen C. Day<sup>1,2,4,\*</sup>, Guadalupe Lorenzatti Hiles<sup>1,2,4,\*</sup>, Molly Kozminsky. (2017). HER2 and EGFR overexpression support metastatic progression of prostate cancer to bone. *Cancer Res.*, 77, 74-85.
- 5.- Joan Carles et al,.. (Vol. , July 15, 2004). Her-2/neu Expression in Prostate Cancer: A Dynamic Process?. *Clinical Cancer Research*, 10, 4742–4745,
- 6.- Kathleen C. Day<sup>1,2,4,\*</sup>,. (2017 January). HER2 and EGFR overexpression support metastatic progression of prostate cancer to bone. *Cancer Res.*, 1, 23.
- 7.- P. San Miguel Fraile,. (2005;). Estudio de la expresión de cerbB-2 en el adenocarcinoma de prostata. *ACTAS UROLÓGICAS ESPAÑOLAS*, 1, 64-69.
- 8.- Brian Miles, Michael Ittmann, Thomas Wheeler, Mohammad Sayeeduddin, Antonio Cubilla, David Rowley, Ping Bu, Yi Ding, Yan Gao, MinJae Lee, and Gustavo E. Ayala (2019) Moving Beyond Gleason Scoring. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*: May 2019, Vol. 143, No. 5, pp. 565-570.

- 9.- Gladell P. Paner, Jatin Gandhi, Bonnie Choy, and Mahul B. Amin (2019) Essential Updates in Grading, Morphotyping, Reporting, and Staging of Prostate Carcinoma for General Surgical Pathologists. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*: May 2019, Vol. 143, No. 5, pp. 550-564.
- 10.- Ted Gansler, Stacey A. Fedewa, Chun Chieh Lin, Mahul B. Amin, Ahmedin Jemal, and Elizabeth M. Ward (2017) Trends in Diagnosis of Gleason Score 2 Through 4 Prostate Cancer in the National Cancer Database, 1990–2013. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*: December 2017, Vol. 141, No. 12, pp. 1686-1696.
- 11.- Oleksandr N. Kryvenko and Jonathan I. Epstein (2016) Prostate Cancer Grading: A Decade After the 2005 Modified Gleason Grading System. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*: October 2016, Vol. 140, No. 10, pp. 1140-1152.
- 12.- Peter E. Clark MD. (2019). *Conn's Current Therapy 2019*,. Philadelphia: Elsevier .
- 13.- Ming Zhou MD, PhD y Cristina Magi-Galluzzi MD, PhD. (2008). Prostatic Adenocarcinoma, Prostatic Intraepithelial Neoplasia, and Intraductal Carcinoma. *Surgical Pathology Clinics*, 1, 43-75.
- 14.- Richard M Hoffman, MD, MPH. (Jun 2019.). Screening for prostate cancer. *Wolters Kluwer*, 1, 24. Jul 16, 2019., De UpToDate Base de datos.
- 15.- Gerhardt Attard MD. (2016-01-02). Prostate cancer. *Lancet, The*, Volumen 387, Número 10013, 70-82.