

11246

**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**DEPARTAMENTO DE UROLOGIA**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN**

**EL VALOR PRONÓSTICO DEL INFILTRADO LINFOCITARIO EN  
EL TEJIDO PROSTÁTICO PARA PROGRESIÓN Y DESARROLLO  
DE CÁNCER DE PRÓSTATA**

**T E S I S**

**DR. RICARDO ALONSO CASTILLEJOS MOLINA  
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN UROLOGIA  
FACULTAD DE MEDICINA, UNAM**

**TUTOR:  
DR. VICTOR FIGUEROA GRANADOS  
MAESTRO EN CIENCIAS, INVESTIGADOR ASOCIADO DEL  
INCMNSZ**

**DR. GUILLERMO FERIA BERNAL  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE UROLOGIA  
INCMNSZ**

**DR. FERNANDO GABILONDO NAVARRO  
UROLOGO  
DIRECTOR GENERAL  
INCMNSZ**

MEXICO, DISTRITO FEDERAL

SEPTIEMBRE DE 2004



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.



**TUTOR:**  
**DR. VICTOR FIGUEROA GRANADOS**  
**MAESTRO EN CIENCIAS, INVESTIGADOR ASOCIADO DEL**  
**INCMNSZ**

**DR. GUILLERMO FERIA BERNAL**  
**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE UROLOGIA**  
**INCMNSZ**



SUBDIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.



**DR. FERNANDO GABILONDO NAVARRO**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN**  
**UROLOGIA**  
**INCMNSZ**



**DR. LUIS FERNANDO USCANGA DOMINGUEZ**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**  
**INCMNSZ**



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION  
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"  
DIRECCION DE ENSEÑANZA  
México, D.F.

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

APE

Antígeno Prostático

Específico

CaP

Cáncer de próstata (para fines de este estudio, siempre es adenocarcinoma)

Apoptosis

Desencadena muerte celular programada

HPB

Hiperplasia Prostática

INCMNSZ

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

Salvador Zubirán

NIP

Neoplasia intraepitelial prostática

HLA

Antígeno de histocompatibilidad

Citocinas

IL-2

Oncogenes

BCL-2

Inmunohistoquímica

ARN

Acido ribonucleico

COX2

Inhibidores de la ciclooxigenasa

## **AGRADECIMIENTOS**

### **Al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"**

Lugar donde se realizó la presente tesis, ya que ha sido una de las partes más importantes en mi formación como profesional de la salud.

### **A los pacientes del Instituto**

Gracias a ellos, he podido aprender a ser un médico con criterios y a realizar mi tesis.

### **Al Dr. Victor Figueroa Granados**

Gracias por su paciencia y su tiempo, por la dedicación a su profesión y por todo lo que me ha enseñado durante este tiempo, que ha enriquecido mi vida profesional.

### **A todos mis maestros del Hospital**

Gracias por toda la enseñanza impartida durante mi residencia, por las vivencias y convivencias con ustedes.

### **A mis amigos y compañeros**

Todos los que incondicionalmente me ayudaron durante mi vida de residente y para lograr esta tesis.

## **DEDICATORIA**

### **A mis padres, Sonia y Ricardo**

Por el ejemplo, amor y comprensión que me han brindado en todos los momentos de mi vida.

### **A mis hermanos, Luis Fernando y Sonia Lucia**

Por su apoyo incondicional y su cariño.

### **A Gisella**

Por estar siempre conmigo.

<b>CONTENIDO</b>	<b>Página</b>
<b>PORTADA</b>	<b>1</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	<b>3</b>
<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>4</b>
<b>DEDICATORIA</b>	<b>5</b>
<b>INDICE</b>	<b>6</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>8</b>
<b>I. INTRODUCCION</b>	<b>9</b>
<b>II. JUSTIFICACION</b>	<b>11</b>
<b>III. OBJETIVOS</b>	<b>12</b>
<b>IV. HIPOTESIS</b>	<b>13</b>
<b>V. MATERIAL Y METODOS</b>	<b>14</b>
<b>VI. RESULTADOS</b>	<b>16</b>
<b>VII. DISCUSIÓN</b>	<b>18</b>
<b>VIII. CONCLUSIÓN</b>	<b>20</b>
<b>IX. RECURSOS</b>	<b>21</b>

<b>X. ETICA Y BIOSEGURIDAD</b>	<b>22</b>
<b>XI. FACTIBILIDAD</b>	<b>23</b>
<b>XII. REFERENCIAS</b>	<b>24</b>
<b>XIII. APENDICES</b>	<b>26</b>

## Resumen

**Objetivo:** Determinar el valor pronóstico del infiltrado con linfocitos T en el tejido prostático para progresión y desarrollo de cáncer de próstata.

**Material y Métodos:** Se trata de un estudio de casos y controles. Se realizó un seguimiento prospectivo, descriptivo y comparativo con propósito observacional en un periodo de estudio del 1° de abril del 1993 al 15 de septiembre del 1997. Se incluyeron a 98 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. 58 pacientes correspondieron al grupo de hiperplasia prostática y 40 pacientes al grupo de cáncer de próstata.

**Resultados:** Se demostró 14.7% de infiltración linfocitaria en tejido prostático en pacientes con hiperplasia vs 2.9% en aquellos con cáncer de próstata. 7 de 58 pacientes desarrollaron cáncer de próstata, con un porcentaje de infiltrado linfocitario en tejido prostático menor al 10% (3.6%), resultado con diferencia estadística significativa, similar a lo reportado en pacientes con cáncer de próstata. No se observó relación alguna con prostatitis, atrofia y neoplasia intraepitelial prostática.

**Conclusiones:** Una infiltración linfocitaria  $< 10\%$  en tejido prostático parece ser un marcador pronóstico para determinar el desarrollo y progresión en pacientes con hiperplasia prostática y cáncer de próstata.

## I.- Introducción

En 1863 Virchow propuso que el cáncer se originaba de sitios de inflamación crónica<sup>1</sup>. Sin embargo, actualmente se le ha atribuido a una consecuencia de una vigilancia inmunológica<sup>2</sup>. La inflamación puede contribuir a la carcinogénesis por varios mecanismos: 1) elaboración de citocinas y factores de crecimiento sobre el tumor, 2) inducción de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) en macrófagos y células epiteliales y, 3) generación de mutágenos mediante mecanismos oxidativos<sup>3</sup>. En los últimos años se ha sospechado que la infiltración celular linfocitaria en tejido prostático puede tener alguna ignorada relación con la génesis del adenoma, o con más certeza con el mantenimiento y crecimiento progresivo del adenoma, desarrollo y progresión de CaP<sup>3</sup>, que involucra un balance delicado entre la proliferación celular y muerte celular, lo que ha motivado diversos estudios de identificación fenotípica de la población celular, así como de los cambios en intensidad y distribución geográfica del infiltrado celular, en diversas circunstancias experimentales, clínicas y terapéuticas<sup>4</sup>.

La presencia de infiltrado celular linfocitario en el tejido intersticial del adenoma de próstata, es una observación bien constatada en la literatura. En 1943, R. Moore describió la frecuencia de estos infiltrados así como la coincidencia de focos linfocitarios de dos tipos; el primero constituyendo una auténtica prostatitis crónica, con infiltrado linfocitario en el estroma y alrededor de los ductos, que se observa sólo en el 10% de los casos. Un segundo tipo, en el que no hay una inflamación celular difusa sino pequeñas agrupaciones de tejido linfoide<sup>4</sup>. En 1992, Theyer et al demostraron que, al contrario de la próstata normal, las muestras de hiperplasia prostática benigna (HPB) obtenidas por cirugía mostraban un aumento marcado de leucocitos (CD45+), cuya caracterización más específica confirmó que representaban tres tipos de células: linfocitos T (CD3+), macrófagos (CD11+) y linfocitos B (CD20+)<sup>4</sup>.

Estas observaciones confirman que la infiltración mononuclear del adenoma prostático es un hecho común, aunque de variable intensidad y distribución<sup>8</sup>. La población celular mononuclear está

representada fundamentalmente por linfocitos (CD45+). Los linfocitos T son los que constituyen la mayoría de la población mononuclear, infiltrando el intersticio en porcentajes variables entre el 60-80% (linfocitos + a CD3). Los linfocitos B se encuentran fundamentalmente formando los agregados y folículos linfáticos. Estos datos son indicativos de una respuesta inmunológica local de predominio T, activada por mecanismos inflamatorios, cuya acumulación puede causar destrucción del tejido prostático con liberación o expresión de citocinas, factores de crecimiento, oncogenes o genes supresores aberrantes (HLA.DR, receptor de interleucinas 2 y 10, y ARNm de ligandos de Fas, Bcl-2) que conllevan a un estado proliferativo importante<sup>5,10</sup>.

En un estudio realizado por Kohnen et al, se observó un 98% de incidencia de infiltrados inflamatorios en 162 prostatectomías<sup>6</sup>. Por otro lado, Blumenfeld et al<sup>7</sup>, encontraron 95% de infiltrados linfocíticos en especímenes de resección transuretral de próstata y 100% en las prostatectomías totales, en comparación con aquellos casos donde se observó CaP. Gerstenbluth et al<sup>8</sup> demostraron inflamación microscópica en un 57% de 40 especímenes de prostatectomía radical por CaP. En contraste, Irani et al<sup>9</sup> demostraron que los pacientes con CaP asociado a un alto grado de inflamación tienen mayor recurrencia bioquímica en comparación con aquellos que demuestran un bajo grado de inflamación.

Recientemente, se ha observado que la relación de atrofia prostática e inflamación crónica puede ser un factor etiológico importante para el desarrollo de neoplasia intraepitelial prostática o cáncer de próstata<sup>10</sup>. Otros autores han reportado inflamación crónica en casos de atrofia focal prostática, la cual ocurre frecuentemente en la zona periférica de la glándula prostática y se incrementa con la edad<sup>11-18</sup>. Sin embargo, en un estudio realizado por Magna et al<sup>10</sup>, donde se examinaron 100 próstatas, se encontró que el 12% correspondía a especímenes sin atrofia, 22% con atrofia sin inflamación (grupo A) y 66% atrofia con inflamación (grupo B), respectivamente, sin diferencias estadísticas significativas en los últimos dos grupos, lo que contrapone a los resultados antes descritos.

## **II. Justificación**

1. Se ha asociado el infiltrado linfocitario en tejido prostático como como marcador pronóstico en el desarrollo y progresión de cáncer de próstata.
2. La asociación del infiltrado linfocitario y atrofia prostática sugerirá que tal variable es un marcador pronóstico en el desarrollo y progresión de cáncer de próstata.
3. En nuestro medio no se ha hecho un estudio con seguimiento prospectivo de una cohorte de pacientes para evaluar si los tipos de infiltrado linfocitario se asocian con el desarrollo y progresión del cáncer de próstata.

### **III. Objetivos**

#### **Objetivo General**

1.- Describir las formas de infiltrado linfocitario que se asocian con el CaP y la hiperplasia prostática.

#### **Objetivos Específicos**

1.- Determinar el valor pronóstico del infiltrado con linfocitos T en el tejido prostático para progresión y desarrollo de cáncer de próstata.

2.- Determinar si la asociación del infiltrado de linfocitos T con atrofia prostática son marcadores del pronóstico para el desarrollo y la progresión de cáncer de próstata.

## **IV. Hipótesis**

### **Hipótesis general:**

1.- Las formas de infiltrado linfocitario que se asocian con el cáncer de próstata y la hiperplasia prostática serán significativamente diferentes.

### **Hipótesis secundarias:**

1.- El infiltrado con linfocitos T en el tejido prostático tendrá valor pronóstico para progresión y desarrollo de cáncer de próstata.

2.- La asociación del infiltrado de linfocitos T más atrofia prostática tendrán utilidad como marcadores del pronóstico para el desarrollo y la progresión de cáncer de próstata.

## V. Material y métodos

5.1 Diseño del estudio: Se trata de un estudio de casos y controles. Seguimiento prospectivo, descriptivo y comparativo con propósito observacional.

5.2 Universo de estudio se consideraron candidatos a todos los sujetos que por cualquier razón fueran sometidos a resección de tejido prostático y o biopsia inicial en el INCMNSZ.

5.3 Periodo de estudio: del 1º de abril del 1993 al 15 de septiembre del 1997.

5.4 Población en estudio: todos los sujetos masculinos mayores de 19 años que fueran sometidos a algún procedimiento de obtención de tejido prostático por cualquier método, por cualquier razón y pacientes sin diagnóstico previo de cáncer de próstata.

### 5.4.1 Criterios de inclusión

#### 5.4.1.1 Para ingresar a la cohorte

- a. Todo individuo mayor de 18 años con registro en el INCMNSZ
- b. Sin ningún diagnóstico histopatológico previo en próstata
- c. Que sea enviado por su médico para realización de biopsia por cualquier causa

#### 5.4.1.2 Para considerarse caso

Paciente en quien habiendo sido sometido a biopsia o resección de tejido prostático se le confirme por vez primera el diagnóstico histopatológico de CaP en cualquier estadio y/o tratamiento

#### 5.4.1.3 Para considerarse control

Paciente en quien habiendo sido sometido a biopsia o resección de tejido prostático se confirme el diagnóstico histopatológico de Hiperplasia Prostática bajo cualquier tratamiento. Y en quien al hacerse el diagnóstico histológico por un solo patólogo se haya señalado el tipo de infiltrado linfocitario. Se obtuvo material parafinado y se realizaron tinciones específicas para linfocitos T activados mediante la expresión de Interleucina 2 por inmunohistoquímica

### 5.4.2 Criterios de exclusión

Pacientes que no cuenten con material parafinado de tejido prostático en el INCMNSZ

### 5.4.3 Criterios de eliminación

- a. Pacientes que se pierdan al seguimiento antes de cumplir 12 meses
- b. Pacientes que retiren su consentimiento

## 5.5 Variables estudiadas

### 5.5.1 Variables iniciales (Al ingreso a la cohorte)

- a Demográficas (Edad, Registro)

- b. Diagnóstico clínico de sospecha de CaP
- c. Tratamiento
- d. Comorbilidades principales

#### 5.5.2 Variables subsecuentes (Al ingreso como caso o control)

- a. Diagnóstico histopatológico en Próstata (Si CaP: grado y estadio)
- b. Fecha del diagnóstico histopatológico

#### 5.5.3 Variables de desenlace

% de infiltrado linfocitario

Proporción de infiltrado linfocitario T mayor o menor que 10%

#### 5.7 Procedimiento

En forma trimestral:

- a. Se revisó el expediente clínico en busca de posibles diagnósticos histopatológicos
- b. Se actualizó la evolución clínica, laboratorio y patológica

#### 5.8 Tamaño de muestra

Dado que no existen estudios en los que se haya medido dimensionalmente el infiltrado linfocitario de linfocitos activados basamos el siguiente cálculo en un estudio previo en el que se consideraron los valores de expresión de interleucinas propias de linfocitos T en tejido prostático.

La prevalencia de positividad esperada de IL-2 en los sujetos con CaP la estimamos en (0.05) y para los sujetos con HPB la prevalencia esperada de positividad la calculamos en (0.29)

Con un nivel de significancia estadística de 0.05 y un poder estadístico de 90%. Definimos que con 43 casos por grupo tendríamos poder suficiente para mostrar cambios.

#### 5.9 Análisis estadístico

Todas las pruebas fueron hechas a dos colas y se estimó significancia estadística con una  $p < 0.05$ . La estadística descriptiva se presenta siempre como promedio  $\pm$  desviación estándar y en todos los casos. Para estimar la fuerza de la asociación con la probabilidad de ser caso obtuvimos la Razón de Momios a través del exponencial de los coeficientes en un análisis de regresión logística. Utilizamos prueba de Chi cuadrada de Spearman para estimar el riesgo en tablas de contingencia.

## VI. Resultados

De 102 sujetos incluidos en la cohorte iniciada en 1993 se incluyeron a 98 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión; 5 pacientes fueron excluidos por falta de información. En la tabla 1 se describen las características demográficas del total de los pacientes estudiados. Se encontraron algunos hallazgos histológicos en próstata adicionales al diagnóstico de hiperplasia prostática (HPB) y cáncer de próstata (CaP) como: 1) Hiperplasia prostática, 2) prostatitis, 3) atrofia prostática e 4) infartos, los cuales se enumeran en la Figura 1. Se determinó el infiltrado linfocitario en el tejido prostático con una proporción mayor de 10 linfocitos por cada 100 células totales en un campo 40x. Dicho parámetro se correlacionó con la comorbilidad, estadio clínico y patológico, riesgo de muerte y desarrollo de progresión de cáncer de próstata.

En pacientes con hiperplasia prostática observamos que 38 pacientes (38.8%) tuvieron un infiltrado mayor al 10% y 15 pacientes (15.3%) presentaron un infiltrado menor. En el grupo con CaP, se observó que la mayoría de los pacientes tuvieron un infiltrado menor al 10% al correlacionarse con el estadio clínico, con una diferencia estadística significativa al comparar con el grupo de pacientes con HPB ( $p < .00$ ) (Tabla 2). Cuando analizamos el grupo de pacientes con CaP y lo correlacionamos con el estadio patológico observamos que la mayoría de los casos tuvieron un infiltrado menor al 10% con una diferencia estadística significativa ( $p < 0.002$ ) (Tabla 3). No se observó diferencia estadística significativa al correlacionar la comorbilidad y edad en ambos grupos ( $p < 0.6$  y  $0.42$ , respectivamente) (Tabla 4 y 5, respectivamente).

Cuando tratamos de establecer la capacidad predictiva de un infiltrado linfocitario mayor del 10% para no desarrollo ni progresión de CaP, observamos que los pacientes con menor infiltrado linfocitario tienen mayor riesgo de desarrollar CaP ( $p < 0.000$ ) (OR=4.2 IC 95% 2.6 a 6.8) (Tabla 6). En relación a la evolución de los pacientes, si se encontraban vivos o muertos al momento del análisis, encontramos que la mayoría de los pacientes tuvieron un infiltrado menor al 10%, obteniendo una diferencia estadística significativa ( $p < .000$ ) (Tabla 7).

En la figura 2 se describe el valor promedio y dispersión del infiltrado linfocitario por grupo de desenlace. Al realizar la curva en cambio en la incidencia de cáncer de próstata en el grupo de hiperplasia prostática, determinamos el tiempo en riesgo para desarrollo de cáncer de próstata (días) que únicamente se presentó en 7 de 58 pacientes con diagnóstico previo de hiperplasia prostática. El rango osciló entre 113 y 3609 días del último paciente que se le diagnosticó CaP, con un promedio de 989 días (Figura 3). Se encontró 14.7% de infiltrado linfocitario en 58 de 98 pacientes con hiperplasia prostática, en comparación con un 2.9% que se presentó en los pacientes con diagnóstico de CaP. Nosotros encontramos 3.6%  $\pm$ 3.2 % de infiltrado linfocitario en 7 de 58 pacientes que desarrollaron CaP, lo cual nos traduce que un infiltrado linfocitario menor al 10% puede ser considerado un marcador pronóstico para progresión y desarrollo de Cáncer de Próstata.

Es importante describir que en nuestro estudio el infiltrado linfocitario no tuvo asociación alguna con la evidencia histológica de prostatitis, atrofia y neoplasia intraepitelial prostática.

## VII. Discusión

Los resultados en este estudio confirman que la inflamación crónica, manifiesta por infiltración linfocitaria en tejido prostático, pudiera predecir y contribuir a la carcinogénesis<sup>1,3</sup>. Por otro lado, en los últimos años se ha sospechado que esta infiltración celular en tejido prostático tiene una relación muy estrecha con la fisiopatogenia de la hiperplasia, con mantenimiento y crecimiento progresivo de la misma, y probablemente con el desarrollo y progresión de cáncer de próstata<sup>3</sup>, en donde participan un sin fin de mecanismos inflamatorios indicativos de una respuesta inmunológica local, con expresión de citocinas, factores de crecimiento, oncogenes o genes supresores aberrantes que conllevan a un estado proliferativo importante<sup>5,10</sup>. Es en el terreno de los mediadores de la inmunidad como citocinas donde se ha avanzado en la identificación de factores con posible valor pronóstico. Recientemente se le dió valor pronóstico a la inductibilidad del RNA mensajero de IL-2 como FACTOR DE RIESGO INDEPENDIENTE PARA EL DESARROLLO DE CCT DE VEJIGA<sup>19</sup>. Esto ha motivado a realizar diversos estudios de identificación fenotípica de población celular, así como de cambios en intensidad y distribución geográfica del infiltrado celular, en diversas circunstancias experimentales, clínicas y terapéuticas<sup>4</sup>.

Nosotros en nuestro estudio encontramos que los pacientes con hiperplasia prostática manifiestan un infiltrado linfocitario (linfocitos T activados expresando IL-2) mayor que aquellos que tienen cáncer de próstata (14.7% vs 2.9%). Particularmente, es importante mencionar que en nuestro grupo de pacientes, encontramos a 7 pacientes que desarrollaron cáncer de próstata, presentando un infiltrado linfocitario similar a lo reportado en los pacientes con cáncer de próstata (3.6%). El valor de un porcentaje menor de 10% fue establecido por un reporte previo en el congreso de la SCSof the AUA Montreal Canadá 2000. Nuestro punto de corte del infiltrado linfocitario fue de 10%, valor que si lo comparamos con lo reportado en los pacientes con hiperplasia, se sugiere como un factor protector de malignidad o de autoregulación celular, acontecimiento que no se presenta en los casos

con cáncer de próstata. Por otro lado, tratamos de identificar otros factores que pudieran estar involucrados directa o indirectamente con el porcentaje de infiltrado linfocitario en tejido prostático, que fuera pronóstico para predecir desarrollo o progresión de cáncer de próstata. Entre estos se analizaron a la prostatitis, atrofia prostática y neoplasia intraepitelial, sin embargo, en nuestro estudio no hubo evidencia de asociación histológica significativa en comparación con lo reportado<sup>16,17,18</sup>.

Se requieren estudios de mayores dimensiones y cortes epidemiológicos para confirmar que hay un mayor riesgo de desarrollar CaP en los pacientes cuyas biopsias de próstata no tiene un infiltrado linfocitario con predominio de linfocitos T.

## **VIII. Conclusión**

La infiltración linfocítica < 10% en tejido prostático parece ser un marcador pronóstico para determinar el desarrollo y progresión en pacientes con hiperplasia prostática y cáncer de próstata.

Los sujetos con hiperplasia cuyo infiltrario linfocitario es bajo y comparable con los del grupo de CaP al ser evaluados repetidamente a lo largo del tiempo (en nuestro estudio el seguimiento máximo fue mayor a 10 años) tienen un riesgo acumulado mayor de desarrollar neoplasias prostáticas. Por otro lado, los sujetos con hiperplasia cuyo infiltrado no demuestra lo anterior se mantienen sin neoplasia aún en tiempos muy posteriores al diagnóstico inicial.

Es menester hacer estudios en donde se evalúe la morbilidad y mortalidad del CaP cuyo infiltrado es aún menor que el promedio observado en nuestro estudio (2.9+2.8) para definir si el infiltrado por sí solo es auxiliar en la evaluación del pronóstico o el valor se sinergiza con los marcadores pronósticos conocidos como APE, Bcl-2 y entre otros.

Es evidente que nuestro estudio carece de un número suficiente de sujetos para demostrar las dos hipótesis antes señaladas, pero el cálculo del número de sujetos en nuestro estudio se hizo únicamente para demostrar diferencias entre CaP y no cáncer, y no en los subgrupos.

## **IX. Recursos**

6.1 El departamento de urología cuenta con los recursos necesarios para la realización de las determinaciones de positividad de las muestras sin costo alguno para el paciente. No se necesitan recursos materiales adicionales. El departamento de patología realiza de rutina estudios definiendo de manera ciega a los datos clínicos el infiltrado en próstata mismos que se verificaron y registraron.

6.2 Recursos humanos: Doctores: Ricardo Alonso Castillejos Molina, Víctor Figueroa Granados, Guillermo Fera Bernal, Fernando Gabilondo Navarro y patólogos clínicos de referencia.

## **X. Ética y bioseguridad**

1. El presente protocolo de investigación está registrándose en el departamenteo de investigación. Aunque la consideración del Comité de Ética en la Investigación en humanos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición Salvador Zubirán aún no lo han evaluado.
2. No existen riesgos significativos para los sujetos a investigar ni modificaciones en su forma o costo de atención en el hospital.
3. Sin embargo, solicitaremos consentimiento informado por escrito posterior a una explicación extensa de los estudios con la correspondiente firma del paciente y dos testigos en todos y cada uno de los casos que sean incluidos.
4. El paciente no pagará ninguno de los estudios que se le realicen y el urólogo responsable del estudio se hará cargo de los gastos económicos correspondientes.

## **XI. Factibilidad**

Considerando que en el INCMNSZ se hacen 800 procedimientos en los que se obtienen muestras de tejido prostático, estimamos que en una revisión 10 cuatrimestres reclutaremos para nuestro estudio el tamaño de muestra requerido.

## **XII. Referencias**

1. Balkwill F and Mantovani, A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001;357:539
2. Burnet F.M. Immunological surveillance in neoplasia. *Transplant Rev* 1971;7:3
3. Scott Lucia M. and Torkko C. Kathleen. Inflammation as a target for prostate cancer chemoprevention: pathological and laboratory rationale. *J Urol* 2004;171:s30
4. R. Vela Navarrete, J. García Cardozo, A. López Farre, A. Barat, F. Manzarbeitia, M. Ramírez, M. Montón. Hiperplasia Prostática Benigna: Significado biológico de la infiltración celular linfocitaria del adenoma. *Actas Urol Esp* 2002;26(3):163
5. Elsässer-Beile U, Przytulsky B, Gierschner D et al.: Comparison of the activation status of tumor infiltrating and peripheral lymphocytes of patients with adenocarcinomas and benign hyperplasia of the prostate. *Prostate* 2000;45:1
6. Kohnen, P.W. and Drach, G.W. Patterns of inflammation in prostatic hyperplasia: a histologic and bacteriologic study. *J Urol* 1979;121:755
7. Blumenfeld W. Tucci, S. and Narayan P: Incidental lymphocytic prostatitis. Selective involvement with nonmalignant glands. *Am J Surg Pathol* 1992;16:975
8. Gerstenbluth E. Robert, et al. Distribution of chronic prostatitis in radical prostatectomy specimens with up-regulation of Bcl-2 in areas of inflammation. *J Urol* 2002;167:2267
9. Irani J., Goujon J. Ragni E. et al. High grade inflammation in prostate cancer as a prognostic factor for biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Urology* 1999;54:467
10. Wang W, Bergh A, Damber JE. Chronic inflammation in benign prostate hyperplasia is associated with focal upregulation of cyclooxygenase-2, Bcl-2, and cell proliferation in the glandular epithelium. *Prostate* 2004;61(1):60

11. Billis A, Magna LA. Inflammatory atrophy of the prostate. Prevalence and significance. Arch Pathol Lab Med. 2003 Jul;127(7):840
12. Platz E.A. Prostatitis and prostate cancer. N Dev Prostate Cancer Treatm 1998;3:78.
13. Putzi, M.J. and De Marzo, A.M Prostate pathology: histologic and molecular perspectives. Hematol Oncol Clin North Am 2001;15:407
14. De Marzo A.M., Marchi V.L., Epstein J.I. and Nelson W.G. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. Am J Pathol 1999;155:1985
15. McNeal J. E. Normal histology of the prostate. Am J Surg Pathol 1988;12:619
16. Franks L.M. Atrophy and hyperplasia in the prostate proper. J Pathol Bacterial 1954;68:617
17. Liavag I. Atrophy and regeneration in the patogénesis of prostatic carcinoma. Acta Pathol Microbiol Scand 1968;73:338
18. Gardner W.A. Jr and Culberson D.E. Atrophy and 1778 proliferation in the young adult prostate. J Urol 1987;137:5319.
19. Kaempfer Raymond et al. Prediction of response to treatment in superficial bladder carcinoma through pattern of interleukin-2 gene expression. J Clin Oncol 1996;14(6):

### XIII. Apéndices

**Tabla 1.** Características demográficas del total de los pacientes estudiados

<b>N=98</b>	<b>Promedio</b>	<b>D.S.</b>
Edad (años)	69.3469	8.16088
Ultimo APE (ng/dl)	28.6593	137.61691
% linfocitario	9.1636	8.34203

**Tabla 2.** Infiltrado linfocitario (%) en pacientes con HPB y CaP, éste último en relación al estadio patológico

	<b>Infiltrado &gt;10%</b>	<b>Infiltrado &lt;10%</b>	<b>Valor p</b>
<b>Grupo 1</b>			
HPB	38 (38.8%)	15 (15.3%)	
<b>Grupo 2</b>			
T1b	0 (0%)	4(4.1%)	<b>P &lt; 0.00</b>
T1c	1(1%)	17 (17.3%)	
T2a	1 (0%)	7 (1%)	
T2b	0(0%)	11(11.2%)	
T3	0(0%)	2 (2%)	
T4	0(0%)	1(1%)	

**Tabla 3.** Infiltrado linfocitario (%) en relación al estadio patológico

<b>Estadio patológico</b>	<b>Infiltrado &gt; 10%</b>	<b>Infiltrado &lt; 10%</b>	<b>Valor p</b>
T2N0M0	0 (0%)	11(11.2%)	<b>P &lt; 0.002</b>
T3N1M0	0 (0%)	6 (6.1%)	
T3cN0M0	0(0%)	1(1%)	

**Tabla 4.** Comorbilidades e infiltrado linfocitario (%)

<b>Comorbilidades</b>	<b>Infiltrado &gt; 10 %</b>	<b>Infiltrado &lt; 10 %</b>	<b>Valor p</b>
Si	3(3.1%)	6 (6.1%)	<b>p &lt; 0.6</b>
No	37 (37.8%)	52(53.1%)	

**Tabla 5.** Edad e infiltrado linfocitario (%)

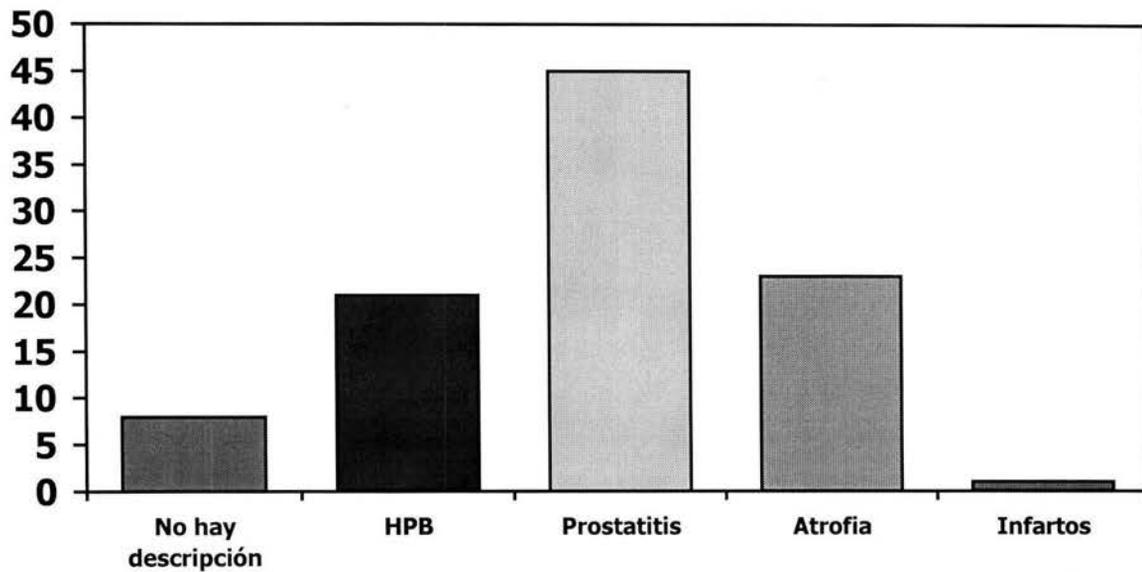
<b>Edad</b>	<b>Infiltrado &gt; 10 %</b>	<b>Infiltrado &lt; 10 %</b>	<b>Valor p</b>
Promedio años	N=38 67.2 (7.4%)	N = 60 70.6(8.3%)	<b>p &lt; 0.42</b>

**Tabla 6.** Desarrollo o progresión de CaP en relación con el infiltrado linfocitario (%)

	<b>Infiltrado &gt; 10 %</b>	<b>Infiltrado &lt;10 %</b>	<b>Valor p</b>
Desarrollo o progresión de CaP	2 (2%)	45 (45.9%)	<b>P &lt; 0.000</b>
No desarrollo ni progresión de CaP	38 (38.8%)	13 (13.3%)	

**Tabla 7.** Infiltrado linfocitario (%) relacionado a la evolución de la enfermedad

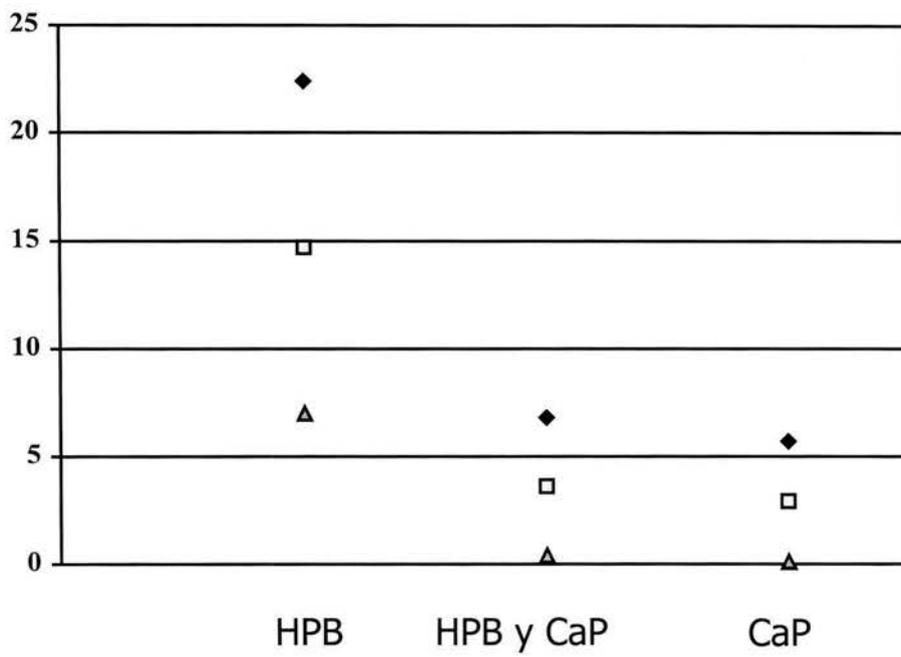
	<b>Infiltrado &gt; 10 %</b>	<b>Infiltrado &lt;10 %</b>	<b>Valor p</b>
Muertos	4(4.1%)	29(29.6%)	<b>P &lt; .000</b>
Vivos	25 (25.5%)	22 (22.4%)	



**Figura 1.** Hallazgos histológicos en próstata adicionales al diagnóstico de hiperplasia prostática (HPB) y cáncer de próstata (CaP)

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

**Figura 2.** Valor promedio y dispersión del infiltrado por grupo de desenlace



**Figura 3.** Análisis actuarial que demuestra una mayor incidencia de CaP en los sujetos cuyas biopsias tienen infiltrado < 10%

**N = 98**

