

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**HOSPITAL GENERAL “DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ”**



**INMUNOEXPRESIÓN DEL GEN PTEN EN PROSTATECTOMÍAS RADICALES DE  
PACIENTES CON CARCINOMA DE PRÓSTATA EN EL HOSPITAL GENERAL “DR.  
MANUEL GEA GONZÁLEZ”**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**PRESENTA:**

**DRA. LAURA LILIÁN ROMÁN SUÁREZ**

**ASESORES:**

**DR. ELIO GERMÁN RECINOS CARRERA**

**DRA. SARA PARRAGUIRRE MARTÍNEZ**

**MÉXICO D.F. AGOSTO 2012**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

## **AGRADECIMIENTOS**

**A la vida por permitirme realizar uno de mis sueños**

**A Cesarín por acompañarme en cada paso que doy y motivarme a ser mejor cada día**

**A mi familia por su cariño y apoyo**

**A mis maestros por sus enseñanzas**

**A mis compañeros residentes por su amistad**

**Este trabajo de Tesis con No. PROT-01-38-2012 presentado por la alumna LAURA LILIÁN ROMÁN SUÁREZ, se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la Tesis Dr. Elio Germán Recinos Carrera con fecha de 3 de julio del 2012 para su impresión final.**

**Tutor principal  
Dr. Elio Germán Recinos Carrera**

## **AUTORIZACIONES**

**Dr. Octavio Sierra Martínez**  
**Director de Enseñanza**  
**Hospital General “Dr. Manuel Gea González”**

---

**Dra. María Elisa Vega Memije**  
**Subdirectora de Investigación**  
**Hospital General “Dr. Manuel Gea González”**

---

**Dr. Elio Germán Recinos Carrera**  
**Médico adscrito de la División de Anatomía Patológica y asesor titular de tesis**

---

**Dra. Sara Parraguirre Martínez**  
**Jefa de la División de Anatomía Patológica y asesora de tesis**

---

**INMUNOEXPRESIÓN DEL GEN PTEN EN PROSTATECTOMÍAS RADICALES DE PACIENTES  
CON CARCINOMA DE PRÓSTATA EN EL HOSPITAL GENERAL “DR. MANUEL GEA  
GONZÁLEZ”**

**COLABORADORES:**

**Nombre: Dr. Elio Germán Recinos Carrera**

**Firma: \_\_\_\_\_**

**Nombre: Dra. Sara Parraguirre Martínez**

**Firma: \_\_\_\_\_**

**Nombre: Dra. Laura Lilián Román Suárez**

**Firma: \_\_\_\_\_**

## ÍNDICE

Glosario .....	1
Relación de tablas, gráficos e imágenes .....	3
Resumen .....	4
Abstract .....	5
1. Introducción .....	6
2. Antecedentes .....	7
3. Justificación .....	10
4. Objetivos.....	11
5. Material y Métodos.....	12
6. Resultados.....	14
7. Discusión .....	23
8. Conclusiones .....	24
9. Bibliografía.....	25

## GLOSARIO

1. **Próstata:** Órgano retroperitoneal que rodea el cuello vesical y la uretra. Está desprovisto de una cápsula delimitada. Pesa aproximadamente 20 gramos. <sup>(1)</sup>
2. **Prostatectomía radical:** Remoción quirúrgica de la totalidad del órgano prostático y las vesículas seminales para el tratamiento de neoplasias malignas primarias<sup>(2)</sup>
3. **Célula:** Unidad fundamental de los organismos vivos, de tamaño microscópico, capaz de reproducción independiente, constituida por núcleo y citoplasma, rodeados por una membrana. <sup>(3)</sup>
4. **Neoplasia:** Significa “nuevo crecimiento”. Actualmente se utiliza como sinónimo de “tumor” y puede ser benigno o maligno <sup>(4)</sup>
5. **Carcinoma:** Neoplasia maligna derivada de un tejido epitelial. <sup>(4)</sup>
6. **Adenocarcinoma:** Neoplasia maligna epitelial que presenta diferenciación glandular o producción de mucina por las células tumorales<sup>(4)</sup>
7. **Glándula:** Estructura epitelial cuyas células tienen la capacidad de producir secreciones<sup>(2)</sup>
8. **Sistema de Gleason:** Sistema utilizado para otorgar un grado de diferenciación arquitectural a los adenocarcinomas de próstata<sup>(5)</sup>
9. **Inmunohistoquímica:** Técnica que se basa en la utilización de anticuerpos monoclonales específicos, que permiten la identificación de productos celulares o marcadores de superficie para el diagnóstico de neoplasias<sup>(6)</sup>
10. **PTEN:** Proteína se expresa de forma normal en casi todos los tejidos humanos, se encuentra en núcleo y citoplasma, su rol primario es como regulador negativo de la vía de señalización fosfoinositol 3 cinasa (PI3K)/AKT la cual participa en el control del ciclo celular, la proliferación, el crecimiento celular y la inhibición de la apoptosis. <sup>(10)</sup>
11. **Formalina:** Solución saturada compuesta de agua y formaldehído. Permite la estabilización de las proteínas tisulares, impidiendo así su descomposición. <sup>(2)</sup>



- 12. Pérdida de heterocigosidad:** Mecanismo en el que se basa el desarrollo de algunos tipos de cáncer en los que una sola mutación en uno de los homólogos de un gen supresor tumoral no es suficiente para iniciar el crecimiento del tumor. Sin embargo, la delección o inactivación del segundo alelo en el cromosoma homólogo, da lugar a un crecimiento celular incontrolado.<sup>(11)</sup>
- 13. Proteína mTOR:** mTOR (**mammalian Target of Rapamycin**) es una serina/treonina quinasa de 289kD que tiene funciones pleiotrópicas y participa en la regulación del inicio de la transcripción del ARNm y la traducción a proteína en respuesta a concentraciones intracelulares de aminoácidos y otros nutrientes esenciales. Interviene en la organización del citoesqueleto de actina, en el tráfico de membrana, degradación de proteínas, señalización de PKC y biogénesis del ribosoma, además regula rutas de señalización esenciales y está implicada en el acoplamiento del estímulo de crecimiento y la progresión del ciclo celular.<sup>(11,13)</sup>
- 14. Rapamicina:** Fármaco que actúa inhibiendo de manera dosis dependiente el crecimiento de diversas líneas tumorales humanas y murinas al inducir la apoptosis independiente de p53 en diferentes tipos de cáncer. Se ha demostrado el efecto inhibitorio de la rapamicina sobre la transformación oncogénica inducida por PI3K o AKT en células humanas y sobre el potencial metastásico y angiogénico en modelos murinos de cáncer.<sup>(11,13)</sup>

## RELACIÓN DE TABLAS, GRÁFICOS E IMÁGENES

<b>Tabla 1.</b> Tabla de recolección de la información de casos	14
<b>Gráfico 1.</b> Adenocarcinomas de próstata, distribución por edad. (Expresado en número de casos)	16
<b>Gráfico 2.</b> Adenocarcinomas de próstata, distribución por edad. (Expresado en porcentajes)	16
<b>Gráfica 3.</b> Adenocarcinoma de próstata con inmunoexpresión de PTEN (Expresado en número de casos)	17
<b>Gráfica 4.</b> Adenocarcinomas de próstata con inmunoexpresión de PTEN (Expresado en porcentajes)	17
<b>Gráfica 5.</b> Adenocarcinoma de próstata, patrón de Gleason. (Expresado en número de casos)	18
<b>Gráfica 6.</b> Adenocarcinoma de próstata, patrón de Gleason. (Expresado en porcentajes)	18
<b>Gráfica 7.</b> Adenocarcinomas de próstata positivos a PTEN según su patrón de Gleason (Expresado en número de casos)	19
<b>Gráfica 8.</b> Adenocarcinomas de próstata positivos a PTEN según su patrón de Gleason (Expresado en porcentajes)	19
<b>Imagen 1.</b> Adenocarcinoma de próstata positivo a PTEN	20
<b>Imagen 2.</b> Adenocarcinoma de próstata negativo a PTEN	20
<b>Imagen 3.</b> Adenocarcinoma de próstata negativo a PTEN	21
<b>Imagen 4.</b> Adenocarcinoma de próstata negativo a PTEN	21
<b>Imagen 5.</b> Tejido prostático normal con inmunoexpresión conservada para PTEN en transición con adenocarcinoma prostático adyacente positivo a PTEN	22

## RESUMEN

El objetivo de éste estudio es determinar el nivel de inmunoexpresión del gen PTEN en prostatectomías radicales de pacientes con cáncer de próstata así como precisar el grado de Gleason en cada uno de éstos pacientes.

Normalmente la proteína PTEN se expresa en el núcleo y citoplasma celulares, la pérdida de su expresión está asociada a características clínico patológicas adversas.

Para la interpretación de la reacción de inmunohistoquímica, se utilizó un sistema binario en el cual una muestra positiva fue aquella con igual o más del 10% de células tumorales con tinción nuclear y citoplasmática. Una muestra negativa fue definida como menor del 10% de células tumorales con tinción nuclear y citoplásmica ó tinción limitada a núcleo o citoplasma.

Tomando en cuenta el patrón de Gleason, los adenocarcinomas fueron clasificados como: Gleason 1, Gleason 2, Gleason 3, Gleason 4 y Gleason 5.

Al utilizar el marcador de inmunohistoquímica PTEN, 14 casos (31.8%) resultaron positivos (expresión nuclear y citoplásmica en más del 10% de las células tumorales) y 30 casos (68.1%) resultaron negativos. De los casos positivos 10 (71.4%) correspondieron a un patrón de Gleason 3; un caso (7.1%) al patrón de Gleason 4 y 3 casos (21.4%) al patrón de Gleason 5.

De los 44 casos estudiados, se encontró que 32 casos (72.7%) pertenecieron al patrón de Gleason 3; 7 (15.9%) al patrón 4; 5 (11.3%) al patrón 5, y ningún caso al patrón de Gleason 1 y 2.

Se excluyeron dos casos del estudio debido a que hubo pérdida del tejido durante la técnica de inmunohistoquímica.

## ABSTRACT

The aim of this study is to determine the level of immunoexpression of PTEN gene in radical prostatectomy patients with prostate cancer and determine the Gleason score in each of these patients.

PTEN protein normally expressed in the cell nucleus and cytoplasm, the loss of its expression is associated with adverse clinicopathological features.

For the interpretation of the immunohistochemical reaction, we used a binary system in which a positive sample was the one with equal or more than 10% of tumor cells with nuclear and cytoplasmic staining. A negative sample was defined as less than 10% of tumor cells with nuclear staining or cytoplasmic staining and limited to the nucleus or cytoplasm.

Considering the Gleason pattern, adenocarcinomas were classified as Gleason 1, Gleason 2, Gleason 3, Gleason 4 and Gleason 5.

By using the immunohistochemical marker for PTEN, 14 cases (31.8%) were positive (nuclear and cytoplasmic expression in more than 10% of tumor cells) and 30 cases (68.1%) were negative. Of the 10 positive cases (71.4%) were Gleason pattern 3, one case (7.1%) to Gleason pattern 4 and 3 cases (21.4%) were Gleason pattern 5.

Of the 46 cases studied, we found that 32 cases (69.5%) belonged to Gleason pattern 3, 7 (15.2%) to the pattern 4, 5 (10.8%) the pattern 5, and no case to Gleason pattern 1 and 2.

Two cases were excluded from the study because there was loss of tissue during immunohistochemical technique.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es una de las neoplasias más frecuentes en el hombre. Se han observado diversas alteraciones genéticas presentes en el cáncer prostático, una de ellas, implicada en el inicio temprano, es el silenciamiento de genes supresores de tumores como PTEN (Homólogo de Fosfatasa y tensina); dicho gen está mutado en una gran cantidad de cánceres humanos, incluyendo glioblastoma multiforme y cáncer de endometrio. <sup>(10)</sup>

El grado histológico es un fuerte factor pronóstico en el adenocarcinoma prostático <sup>(7,8)</sup> para lo que actualmente se utiliza es sistema de Gleason, que se basa en el grado de diferenciación arquitectural que presenta el tumor y se clasifica del 1 al 5 <sup>(5,7)</sup>

La pérdida de PTEN ha sido asociada con tumorigénesis, progresión del cáncer y resistencia a fármacos. Por lo tanto, la disminución de los niveles de la proteína PTEN ha sido correlacionada con un pronóstico adverso en cáncer de próstata.

En el estudio actual se analizaron 46 productos de prostatectomía radical con adenocarcinoma de próstata para investigar la inmunexpresión de PTEN en carcinoma prostático ya que podría llegar a proporcionar información valiosa al identificar pacientes que se beneficien de terapias blanco o aquellos casos resistentes a terapias hormonales.

## ANTECEDENTES

El cáncer de próstata es una de las neoplasias más frecuentes en el hombre. La OMS prevé que la cifra de nuevos casos de cáncer alcance los 10 millones anuales en el 2015; para el 2020 también considera que la cifra anual de muertes por cáncer en todo el mundo se duplicará, de seis millones en el 2000 a 12 millones en el 2020. El cáncer de próstata es multifactorial y no se sabe con exactitud qué lo causa, pero hay factores genéticos, infecciosos, de alimentación, ambientales y de estrés que detonan el padecimiento. Todos los hombres están expuestos a esta patología y se incrementa conforme aumenta la edad. En las primeras fases de la enfermedad, este tipo de cáncer se localiza exclusivamente en la próstata y no suele ser mortal; las acciones de detección oportuna permiten tener al paciente en tratamiento, e impide la progresión de la enfermedad.<sup>(9)</sup>

En México, la tasa de mortalidad observada por cáncer de próstata ha aumentado de 7.7 a 9 muertes por cada 100 000 hombres entre el 2000 y el 2005.<sup>(9)</sup>

Se han observado diversas alteraciones genéticas presentes en el cáncer prostático, una de ellas, implicada en el inicio temprano, es el silenciamiento de genes supresores de tumores como PTEN (Homólogo de Fosfatasa y tensina) localizado en el cromosoma 10q23 el cual codifica una proteína/lípido fosfatasa; dicho gen está mutado en una gran cantidad de cánceres humanos, incluyendo glioblastoma multiforme y cáncer de endometrio.<sup>(10)</sup>

La proteína PTEN se expresa de forma normal en casi todos los tejidos humanos, se encuentra en núcleo y citoplasma, su rol primario es como regulador negativo de la vía de señalización fosfoinositol 3 cinasa (PI3K)/AKT la cual participa en el control del ciclo celular, la proliferación, el crecimiento celular y la inhibición de la apoptosis. La pérdida de PTEN ha sido asociada con procesos de tumorigénesis, la progresión del cáncer y resistencia a fármacos<sup>(11)</sup>

La pérdida de heterocigosidad (LOH) en el cromosoma 10q es una alteración genética observada con frecuencia en el cáncer de próstata. A diferencia de los eventos de LOH en el cromosoma 8p, la pérdida en 10q se asocia con la enfermedad avanzada, lo que sugiere que el gen localizado en este sitio se asocia con la progresión del cáncer de próstata. Rubin y colaboradores (2000), por ejemplo, encontraron que en el 43% de ganglios linfáticos positivos, los tumores presentan LOH en 10q23 en comparación con sólo el 14% sin afectación ganglionar. Las alteraciones de PTEN se han identificado en los tumores de próstata, tanto órgano confinados como metastásicos. De acuerdo con los datos obtenidos por Cairns y colaboradores, 1997-1998, observaron que 10% a 20% de los cánceres de próstata órgano-confinado y aproximadamente la mitad de los tumores avanzados, contienen mutaciones o pérdida de alelos en PTEN que se ven reflejados en una disminución de la proteína, detectada mediante ensayos inmunohistoquímicos.<sup>(12)</sup>

Actualmente la atención se ha centrado en la identificación de los blancos de PTEN, que son esenciales para la progresión del cáncer de próstata. Una vía que ha recibido mucha atención es la cascada de señalización Akt-mTOR-S6, involucrada en el crecimiento, proliferación y supervivencia celular así como los procesos de transcripción génica y traducción de proteínas (Nave y col, 1999; Sekulic y col, 2000). Neshat y colaboradores (2001) han demostrado que los tumores que muestran regulación a la baja o bien expresión nula de PTEN y son tratados con rapamicina o sus análogos, detienen su crecimiento dramáticamente, lo que sugiere que la vía Akt-mTOR es crítica para el crecimiento del cáncer de próstata. Estos estudios han sido confirmados por otros investigadores, sobre todo en modelos animales en los que se ha demostrado que la vía PTEN-AKT, es absolutamente dependiente de la actividad de mTOR (Grünwald y col, 2002; Majumder y col, 2004; Tolcher, 2004; Wu y col. 2005). El bloqueo de mTOR mediante rapamicina o sus análogos anula el crecimiento tumoral en modelos celulares, convirtiéndose en epitelio prostático normal. Estos estudios han llevado al éxito de los ensayos clínicos del análogo de la rapamicina de CCI-779 en hombres con cáncer de próstata de alto riesgo y enfermedad avanzada, volviendo a mostrar la promesa inherente de la genética molecular para tratar el cáncer de manera racional. <sup>(12)</sup>

El grado histológico con frecuencia se equipara al nivel de diferenciación de las células neoplásicas. Desde 1999, el esquema de gradación de Gleason es el más ampliamente empleado a nivel mundial como indicador pronóstico del adenocarcinoma prostático. <sup>(7)</sup>

Fue propuesto por el Dr. Donald Gleason en 1966 y está basado en el grado de diferenciación arquitectural del adenocarcinoma y de acuerdo a esto se divide en cinco patrones, que son:

- Patrón 1: Muy bien diferenciado. Se trata de un nódulo bien circunscrito, con glándulas de pequeñas a medianas, que se encuentran muy juntas, “espalda con espalda” o con escaso estroma entre ellas.
- Patrón 2: Bien diferenciado. Se observa también un nódulo, semejante al patrón uno, pero menor definido, con glándulas de tamaño variable y un poco más separadas
- Patrón 3: Moderadamente diferenciado. Glándulas que ya no están bien delimitadas (no forman un nódulo), tienen bordes mal definidos e infiltrantes, con gran variación en tamaño, forma y separación glandular. Es el patrón más común.
- Patrón 4: Pobremente diferenciado. Conjunto de glándulas con bordes mal definidos, pueden ser de cualquier tamaño y su característica fundamental es que se encuentran fusionadas unas con otras

- Patrón 5: Indiferenciado. Nidos sólidos de células, con escasas luces o vacuolas; pueden tener tamaño variable.

### Grados histológicos de adenocarcinoma prostático



(7)

La heterogeneidad del tumor es tomada en cuenta mediante la asignación de un patrón primario para el grado dominante y un patrón secundario para el grado no dominante.

El puntaje histológico se obtiene mediante la suma de ambos patrones (ej. Patrón dominante 4, patrón no dominante 3:  $4+3=7$ , siendo el 7 el grado final o la suma de Gleason) La menor suma posible es 2 y la mayor 10 <sup>(7)</sup>



## JUSTIFICACIÓN

El gen Homólogo de tensina y fosfatasa (PTEN) el cual se encuentra en el cromosoma 10 es un regulador negativo de la vía de señalización de la cinasa de fosfoinositol 3 (PI3K)/AKT el cual participa en el crecimiento, proliferación, supervivencia celulares y la inhibición de la apoptosis. La pérdida de PTEN ha sido asociada con tumorigénesis, progresión del cáncer y resistencia a fármacos. Por lo tanto, la disminución de los niveles de la proteína PTEN ha sido correlacionada con un pronóstico adverso en cáncer de próstata.

En el estudio actual se investiga la inmunexpresión de PTEN en carcinoma de próstata, dicha información proporciona información valiosa al identificar pacientes que serán beneficiados de terapias que tienen como blanco, factores de la vía PI3K o aquellos casos resistentes a terapias hormonales.

En un futuro puede utilizarse como biomarcador pronóstico en biopsias por aguja y para identificar pacientes que se beneficien de terapias contra PI3K o aquellos casos resistentes a terapias hormonales.

## OBJETIVOS

Determinar el nivel de inmunoexpresión del gen PTEN en prostatectomías radicales de pacientes con cáncer de próstata.

**Objetivo secundario:** Precisar el grado de Gleason en cada uno de éstos pacientes.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, prolectivo y transversal en el cual se revisaron libretas de registro de biopsias, de la División de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” del año 2006 al año 2011, para localizar laminillas teñidas con hematoxilina y eosina y bloques de parafina de todos los casos de prostatectomía radical con diagnóstico de adenocarcinoma. Las laminillas de cada caso se valoraron histológicamente para clasificar los adenocarcinomas en patrón 1, 2, 3, 4 y 5, de acuerdo al sistema de Gleason, que utiliza los siguientes criterios:

Patrón 1: Muy bien diferenciado

Patrón 2: Bien diferenciado

Patrón 3: Moderadamente diferenciado

Patrón 4: Poco diferenciado

Patrón 5: Indiferenciado

A cada bloque de parafina, se le realizó estudio de inmunohistoquímica para detectar la inmunoexpresión de PTEN a través del anticuerpo dirigido contra dicha proteína.

La Inmunorreacción para PTEN se evaluó en núcleo y citoplasma celulares malignos y fue clasificada de la siguiente forma:

- Positiva: Más del 10% de células tumorales con pérdida de la tinción nuclear y citoplasmática.
- Negativa: Menos del 10% de células tumorales con tinción nuclear y citoplásmica ó tinción limitada a núcleo o citoplasma.

Finalmente se determinó el Grado de Gleason en las muestras clasificadas como positivas.

Criterios de inclusión: Laminillas y bloques de parafina de productos de prostatectomías radicales de pacientes con cáncer, las cuales cuenten con material adecuado para las reacciones de inmunohistoquímica.

Criterios de eliminación:

Pérdida del tejido durante la técnica de inmunohistoquímica y que no puedan reponerse.

Las variables y escalas utilizadas fueron: edad del paciente (cuantitativa discreta), grado de Gleason (ordinal politómica) e Inmunoexpresión de PTEN (nominal).

La población a estudiar fueron 46 casos de prostatectomías radicales de pacientes con cáncer de próstata encontrados en las libretas de registro de biopsias en la División de Anatomía Patológica del año 2006 al año 2011.

Se utilizó estadística descriptiva (porcentajes y frecuencias) para las variables de interés.

Técnica de inmunorreacción: En el portaobjetos previamente tratado con poly-L-Lisina se montan cortes de tejido de 2 a 3 micras, los cuales se secan en forma horizontal, posteriormente se desparafinan a 80 grados Celsius y se hidratarán con agua destilada. Se efectúa recuperación antigénica en microondas con solución buffer a pH 9 por 20 minutos, después se enfría y se enjuaga con agua corriente. Se inhibe la peroxidasa endógena 5 minutos a temperatura ambiente, a continuación se enjuaga en agua destilada y se incuba con solución buffer de fosfatos salinos 10 minutos, se procede a enjuagar en tres ocasiones, posteriormente se incuba en cámara húmeda con anticuerpo primario (proteína anti PTEN) marca media hora a temperatura ambiente, se enjuagan las laminillas una por una y se incuban en solución buffer de fosfatos salinos por 10 minutos, se incuban con anticuerpo de enlace (inmunoglobulinas biotinadas) por 15 minutos, se enjuagan las laminillas una por una y se incuban con solución buffer de fosfatos salinos por 10 minutos, en seguida se incuban con streptavidina 15 minutos, nuevamente se enjuagan las laminillas una por una y se incuban en solución buffer de fosfatos salinos por 10 minutos, se revelan con diaminobencidina por 5 minutos, se observan al microscopio deteniendo la reacción enjuagando con agua destilada; el siguiente paso consiste en contra teñir con hematoxilina de Harris realizando 5 baños, enjuagar, azular con carbonato de litio y volver a enjuagar. Finalmente las laminillas se deshidratan, aclaran y montan en Estellan.

## RESULTADOS

Los resultados del estudio se expresan en la tabla 1.

**TABLA 1.**

<b>Número de biopsia</b>	<b>Edad</b>	<b>Gleason</b>	<b>Inmunoexpresión de PTEN</b>
B-228-06	58	3	Positivo
B-549-06	65	3	Negativo
B-722-06	64	4	Negativo
B-1186-06	61	3	Positivo
B-2494-06	54	5	Positivo
B-2759-06	79	3	Positivo
B-3758-06	60	3	Negativo
B-4286-06	66	3	Negativo
B-4626-06	58	3	Negativo
B-4872-06	64	3	Negativo
B-5259-06	58	3	Positivo
B-6077-06	63	3	Positivo
B-6769-06	64	5	Negativo
B-2070-07	73	3	Positivo
B-3844-07	70	3	Positivo
B-4128-07	75	3	Negativo
B-4593-07	57	3	Negativo
B-3065-08	71	3	Negativo
B-3091-08	69	3	Negativo
B-3533-08	70	3	Negativo
B-3692-08	63	4	Negativo
B-5240-08	65	4	Negativo
B-419-09	63	5	Negativo
B-2107-09	61	3	Positivo
B-2413-09	60	3	Negativo
B-2616-09	58	3	Positivo
B-3761-09	70	3	Negativo
B-5140-09	62	3	Negativo
B-931-10	60	3	Negativo
B-1118-10	57	3	Negativo
B-1435-10	74	3	Negativo
B-1436-10	62	4	Negativo
B-4705-10	72	3	Eliminado
B-5215-10	54	3	Negativo
B-5747-10	65	4	Negativo
B-378-11	60	5	Positivo
B-1324-11	61	3	Positivo
B-2589-11	59	3	Negativo
B-3482-11	67	4	Positivo
B-4056-11	79	5	Negativo
B-4163-11	82	4	Negativo
B-4567-11	68	3	Negativo
B-4670-11	62	4	Eliminado
B-5270-11	65	3	Positivo

B-5545-11	76	3	Negativo
B-5781-11	79	3	Negativo

GRÁFICO 1

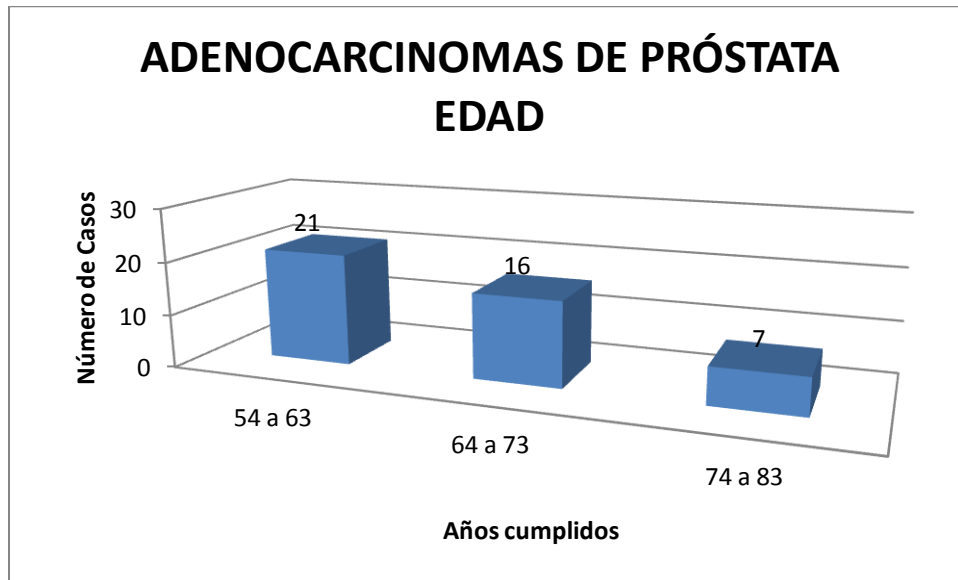


GRÁFICO 2

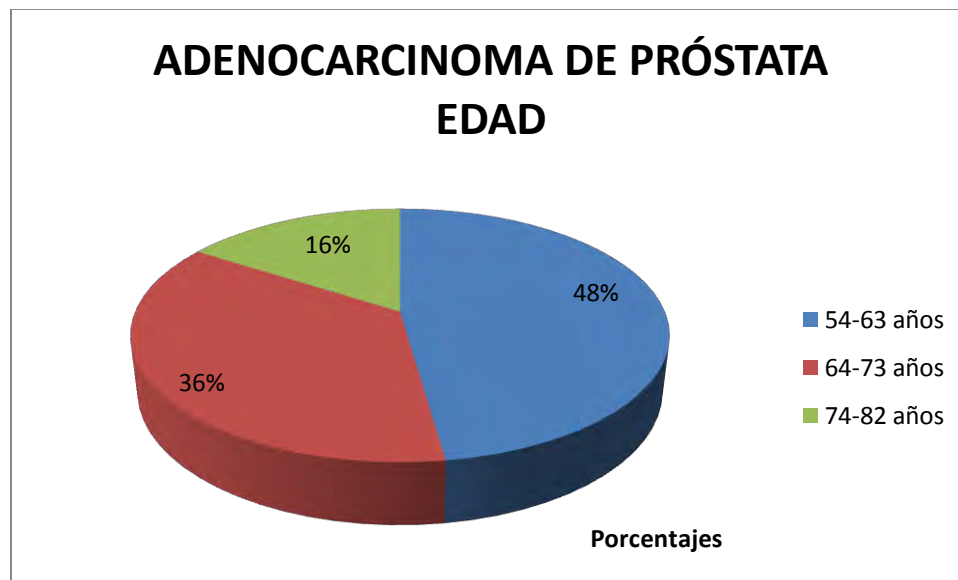


GRÁFICO 3

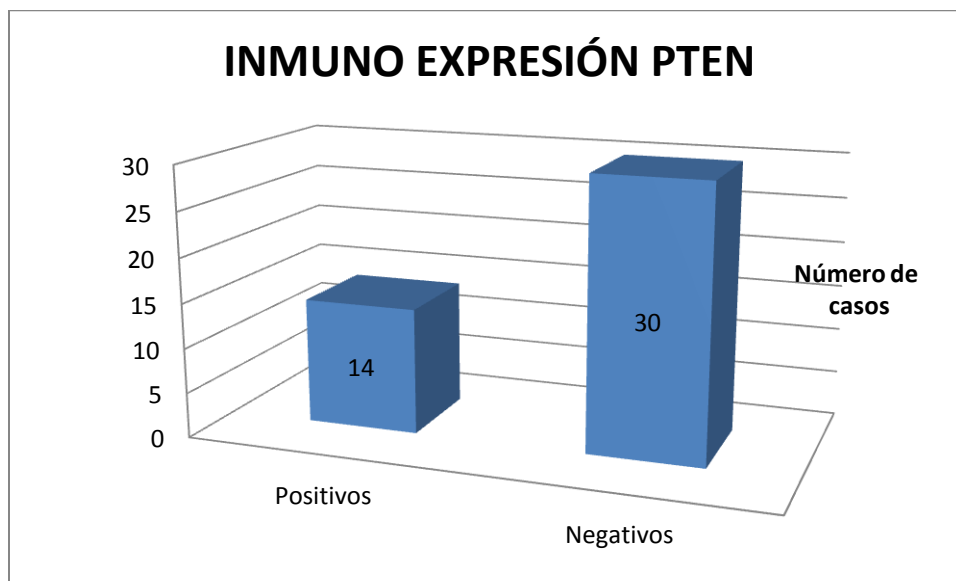


GRAFICO 4

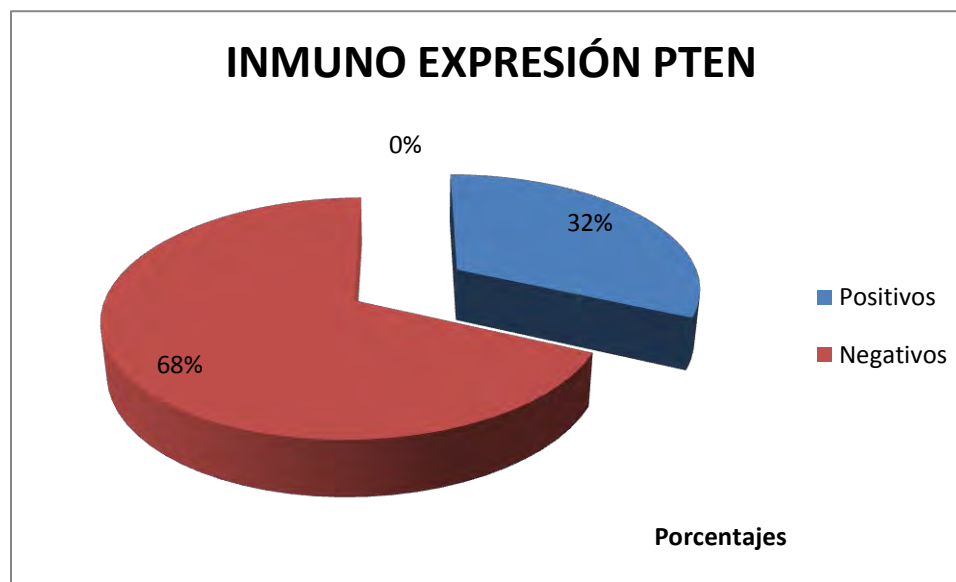




GRÁFICO 5

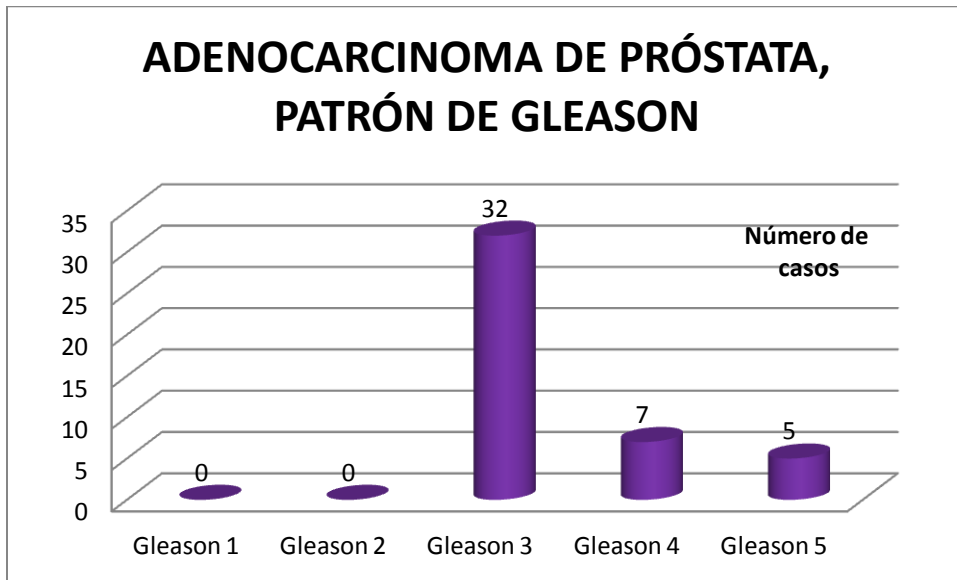


GRÁFICO 6

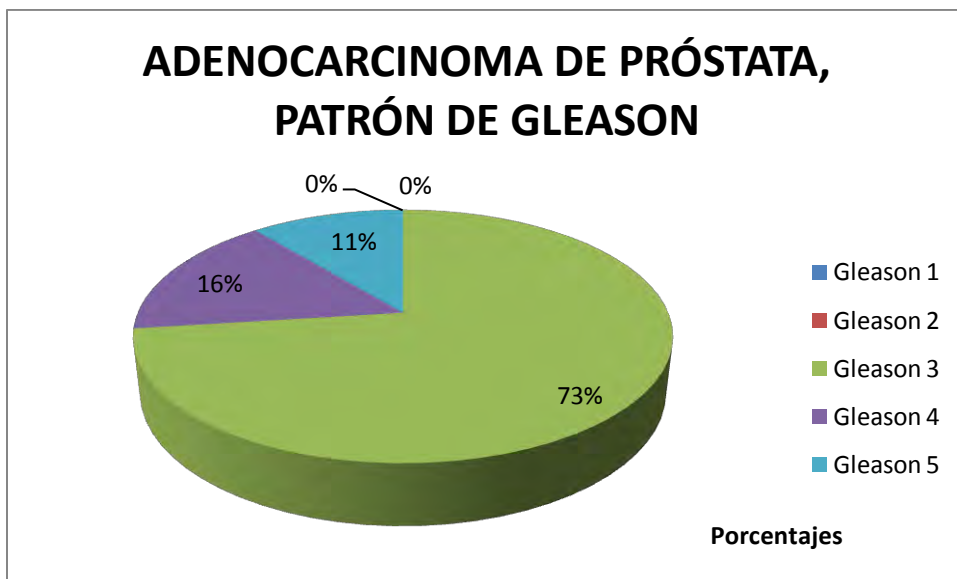


GRÁFICO 7

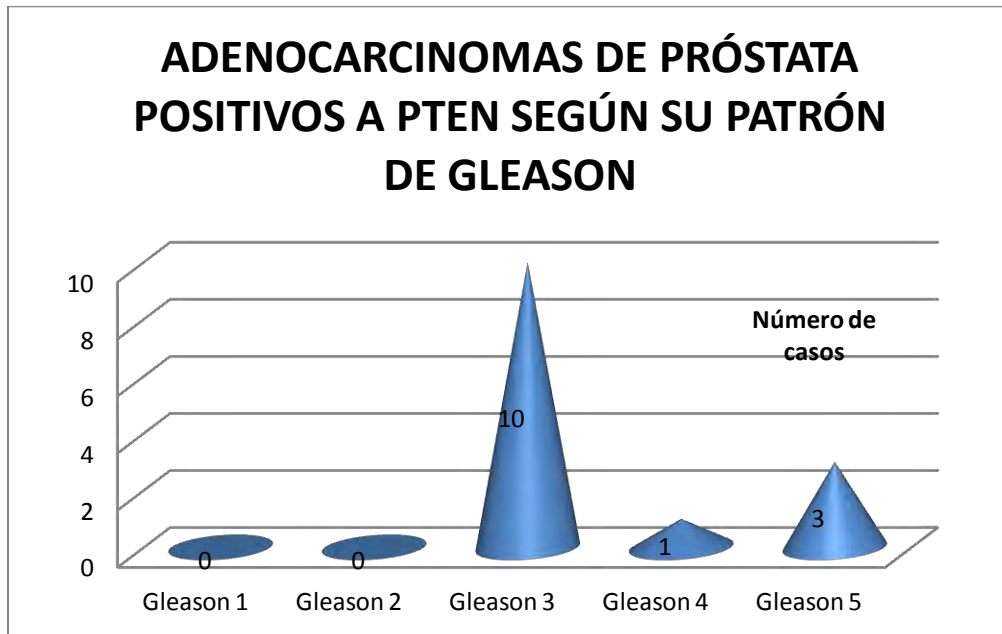
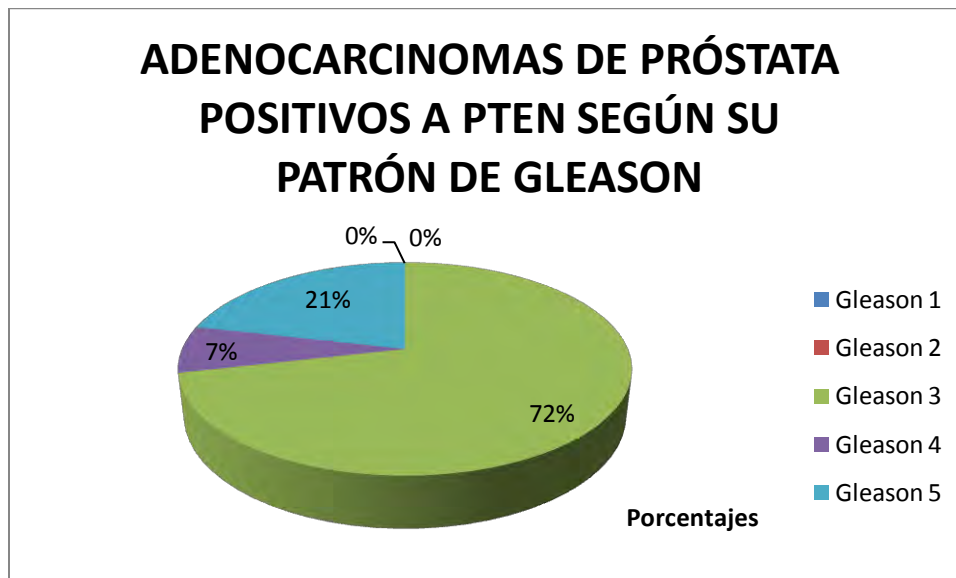
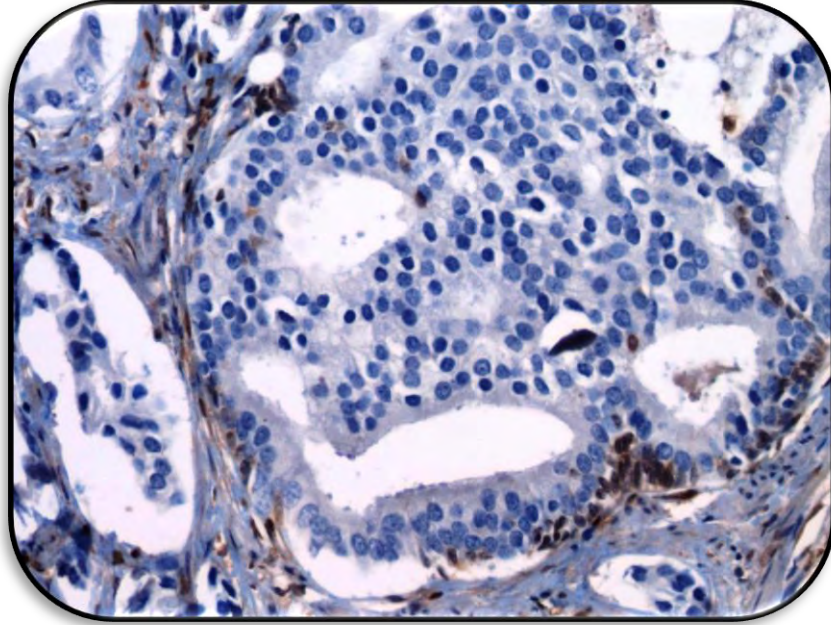


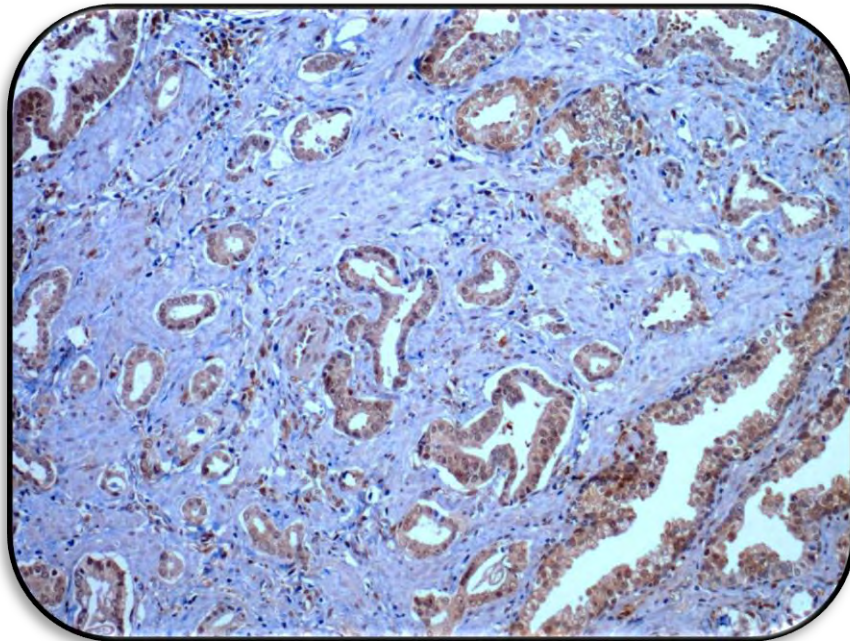
GRÁFICO 8



**IMAGEN 1**

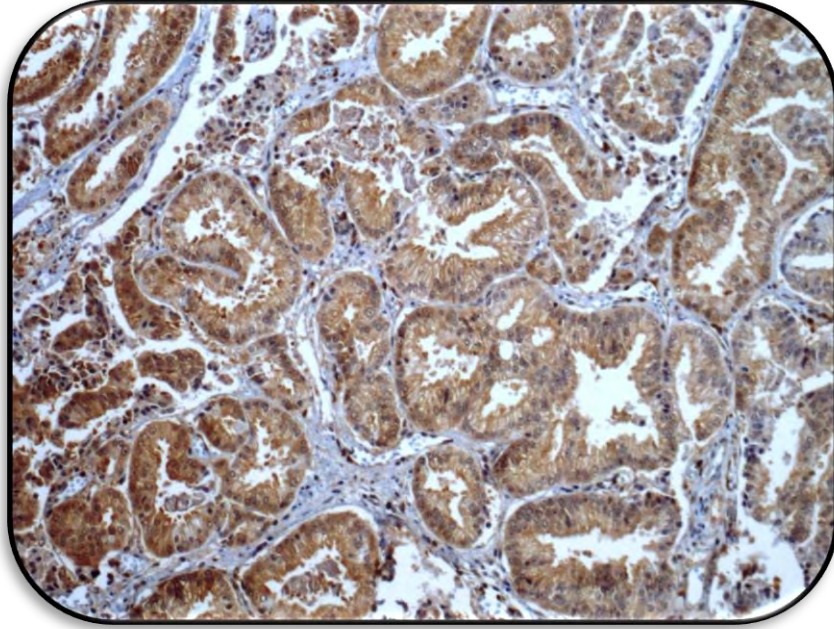


**IMAGEN 2**





**IMAGEN 3**



**IMAGEN 4**

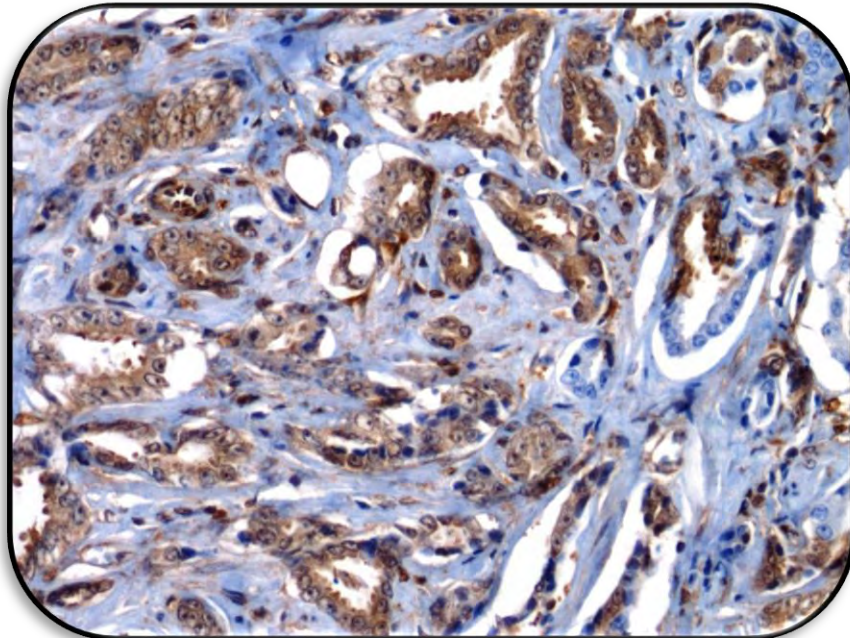
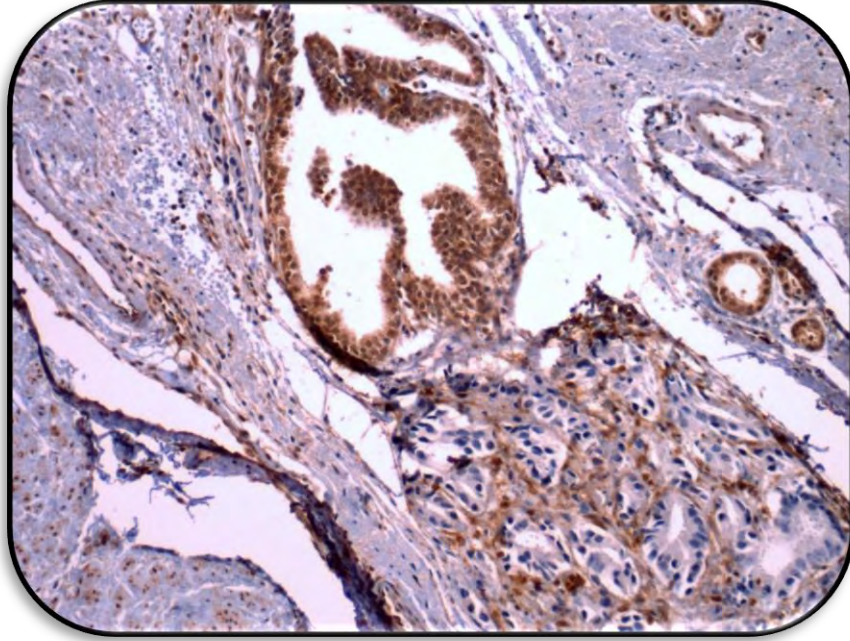


IMAGEN 5



## DISCUSIÓN

La pérdida de PTEN ha sido asociada con tumorigénesis, progresión del cáncer y resistencia a fármacos. Por lo tanto, la disminución de los niveles de la proteína PTEN ha sido correlacionada con un pronóstico adverso en cáncer de próstata.<sup>(11)</sup>

De acuerdo con los datos obtenidos por Cairns y colaboradores, 1997-1998, observaron que 10% a 20% de los cánceres de próstata órgano-confinado y aproximadamente la mitad de los tumores avanzados, contienen mutaciones o pérdida de alelos en PTEN que se ven reflejados en una disminución de la proteína, detectada mediante ensayos inmunohistoquímicos.<sup>(12)</sup>

En 2011 Tamara L. Lotan, y col, validaron analíticamente la expresión inmunohistoquímica de PTEN, empleando líneas celulares humanas embebidas en parafina, La Inmunohistoquímica fue 100% sensible y 97.8% específica para detectar alteraciones genéticas al compararlas con FISH.<sup>(10)</sup>

Actualmente la atención está centrada en la identificación de los blancos de PTEN, que son esenciales para la progresión del cáncer de próstata debido a que se identificará con minuciosidad a pacientes que se beneficien de terapias blanco, así como aquellos casos resistentes a terapias hormonales por lo que en un futuro próximo la inmunoexpresión de PTEN puede utilizarse como biomarcador pronóstico en biopsias por aguja.

En el estudio actual se estudió la pérdida de inmunoexpresión de PTEN en 46 productos de prostatectomía radical por adenocarcinoma prostático, de los cuales 32 casos (69.5%) pertenecieron al patrón de Gleason 3; 7 (15.2%) al patrón 4; 5 (10.8%) al patrón 5, y ningún caso al patrón de Gleason 1 y 2.

Al marcar el tejido con PTEN, 14 casos (31.8%) resultaron positivos (expresión nuclear y citoplásmica en más del 10% de las células tumorales) y 30 casos (68.1%) resultaron negativos. De los casos positivos 10 (71.4%) correspondieron a un patrón de Gleason 3; un caso (7.1%) al patrón de Gleason 4 y 3 casos (21.4%) al patrón de Gleason 5.

## CONCLUSIONES

En éste estudio se observó una pérdida de la inmunoexpresión de PTEN en 14 de 44 casos de adenocarcinoma prostático lo cual representa el 31.8% de la totalidad de los casos, cifra similar a la referida en la literatura mundial.

De los casos positivos, 10 (71.4%) correspondieron a un patrón de Gleason 3; un caso (7.1%) al patrón de Gleason 4 y 3 casos (21.4%) al patrón de Gleason 5.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mills, S. *Histology for pathologists*. 3ª edición. Editorial Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
2. Diccionario ilustrado de términos médicos.  
<http://www.iqb.es/diccio/p/pe2.htm>
3. Academia Española, Diccionario de la lengua española. 22ª- edición. Madrid: Real academia; 2001.  
<http://buscon.rae.es/drael/>
4. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. Professional edition, 8a edición, Editorial Saunders, 2009.
5. Rosai, J. Rosai and *Ackerman's Surgical Pathology*, Vol 2. Editorial Mosby, 9a edición, 2004.
6. Dabbs, D. *Diagnostic Immunohistochemistry*. 3ª edición, Editorial Saunders, 2010.
7. Bostwick D, Cheng L. *Urologic Surgical Pathology*, 2a edición, Editorial Mosby Elsevier, 2008.
8. Epstein J, Netto G. *Biopsy interpretation of the prostate*. 4a edición, Editorial Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
9. SSA. SINAIS. Información Estadística de Mortalidad. Dirección General de Información en Salud, 2005.
10. Sangale Z, Prass C, Carlson A, et al. *A Robust Immunohistochemical Assay for Detecting PTEN Expression in Human Tumors*. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2011;19:173-183.
11. Bedolla R, Prihoda TJ, Kreisberg JI, et al. Determining risk of biochemical recurrence in prostate cancer by immunohistochemical detection of PTEN expression and AKT activation. Clin Cancer Res. 2007;13:3860-3867.
12. Wein A. Campbell-Walsh Urology, 9a edición, Editorial Saunders Elsevier, 2007.
13. Song, G. Ouyang, S. Bao. *The activation of AKT/PKB signaling pathway and cell survival*. J. Cell. Mol. Med. 2005; 9: 59-61.