



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"**

**INMUNOEXPRESIÓN DE P300 EN CÁNCER DE PRÓSTATA SEGÚN EL  
GRADO HISTOLÓGICO DE GLEASON**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN ANATOMÍA**

**PATOLÓGICA PRESENTA:**

**DRA. LILIANA GARCÍA ILIZALITURRI**

**ASESOR:**

**DRA. ANA LILIA MORALES LEYTE MEDICO ADSCRITO DE LA DIVISIÓN DE  
ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA  
GONZÁLEZ"**

**MEXICO D. F. AGOSTO DE 2014**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

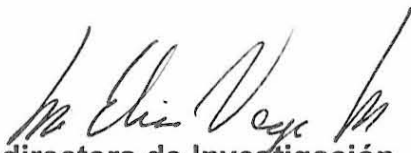
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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.

**Este trabajo fue realizado en el Hospital General Dr. Manuel Gea González Y en la Sección de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la dirección de la Dra. Ana Lilia Morales Leyte.**

Este trabajo de Tesis con No. 01 - 56 - 2014, presentado por la alumna Liliana García Ilizaliturri se presenta en forma con visto bueno por el Tutor principal de la Tesis Dra. Ana Lilia Morales Leyte, con fecha del 14 de Agosto de 2014 para su impresión final.



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

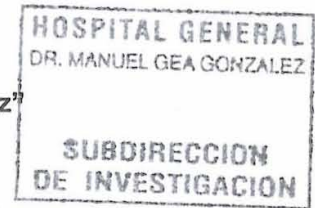


**Tutor principal  
Dra. Ana Lilia Morales Leyte**

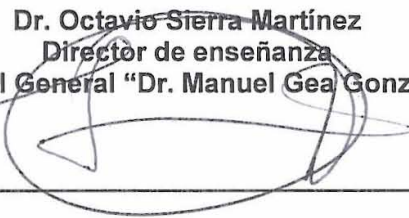
**Autorizaciones**

**Dra. María Elisa Vega Memije**  
**Subdirección de Investigación**  
**Hospital General "Dr. Manuel Gea González"**

  
\_\_\_\_\_

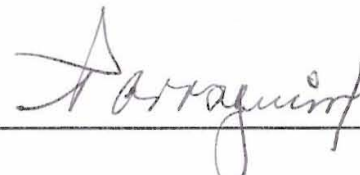


**Dr. Octavio Sierra Martínez**  
**Director de enseñanza**  
**Hospital General "Dr. Manuel Gea González"**

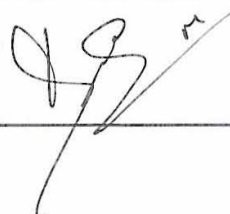
  
\_\_\_\_\_



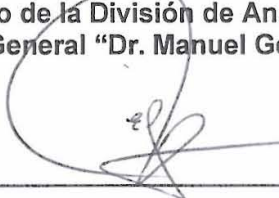
**Dra. Sara Parraguirre Martínez**  
**Jefe de la División de Anatomía Patológica**  
**Hospital General "Dr. Manuel Gea González"**

  
\_\_\_\_\_

**Dra. Ana Lilia Morales Leyte**  
**Médico adscrito de la División de Anatomía Patológica**  
**Hospital General "Dr. Manuel Gea González"**

  
\_\_\_\_\_

**Dr. Elio Germán Recinos Carrera**  
**Médico adscrito de la División de Anatomía Patológica**  
**Hospital General "Dr. Manuel Gea González"**

  
\_\_\_\_\_

## **AGRADECIMIENTOS**

✚ **A mis padres y hermanas, porque les debo lo que soy actualmente.**

✚ **A mi esposo Gerardo, por todo el amor, apoyo y comprensión que me ha brindado durante todos estos años.**

✚ **A mis maestros, Dra. Sara, Dra. Ana Lilia, Dra. Estrada, Dr. Estrada y Dr. Recinos por todo lo que me han enseñado de patología y de la vida.**

✚ **A mis compañeros y amigos residentes, Sandy, Esteban, Sol, Lore, Dani, Itzel, Diego y Aldo. Por todo su apoyo incondicional en este breve paso por la residencia.**

## INDICE

Glosario .....	7
Relación de figuras y tablas .....	8
Resumen .....	9
Abstract .....	10
1. Introducción.....	11
2. Antecedentes .....	12
3. Justificación.....	15
5. Objetivos .....	16
5.1. Objetivo General .....	16
5.2. Objetivos Particulares .....	16
6. Material y Métodos .....	17
6.1. Tipo de estudio	
6.2. Ubicación temporal y espacial	
6.3. Criterios de selección de la muestra	
6.4. Variables	
6.5. Tamaño de la muestra	
6.6. Procedimiento	
6.7. Análisis estadístico	
6.8. Descripción operativa del estudio	
7. Resultados .....	20
8. Discusión.....	25
9. Conclusiones.....	26
10. Perspectivas.....	27
11. Bibliografía .....	28

## GLOSARIO

**Cáncer de próstata:** Cáncer que se forma en los tejidos de la próstata (una glándula del aparato reproductor masculino que se encuentra debajo de la vejiga y adelante del recto). El cáncer de próstata se presenta, por lo general, en hombres de edad avanzada.

**Grado histológico de Gleason:** un sistema que se emplea para medir el grado de agresividad de un cáncer, basándose en la observación al microscopio de las características que presentan las células de la muestra obtenida en una biopsia del órgano.

**Proteína P300:** es un supresor de tumores y su pérdida contribuye a la carcinogénesis y la progresión a alto grado de malignidad de algunas neoplasias.

**Inmunohistoquímica:** Es un procedimiento en histopatología, que se basa en la utilización de un anticuerpo específico, previamente marcado mediante un enlace químico con una enzima que puede transformar un sustrato en visible, sin afectar la capacidad del anticuerpo para formar un complejo con el antígeno, aplicado a una muestra de tejido orgánico, correctamente fijada e incluida en parafina.



## **RELACIÓN DE FIGURAS Y TABLAS**

**TABLA 1. RESULTADOS GENERALES OBTENIDOS EN EL ESTUDIO**

**FIGURA 1. GRADO DE GLEASON**

**FIGURA 2. EXPRESIÓN DE p300 EN EL GRADO DE GLEASON 3**

**FIGURA 3. EXPRESIÓN DE p300 EN EL GRADO DE GLEASON 4**

## RESUMEN

El cáncer de próstata se define como un tumor epitelial maligno conformado por células secretoras. A nivel mundial es el sexto más común. <sup>(1)</sup> Y en México se considera el tumor maligno más frecuente del varón mayor de 50 años. El método de clasificación histológica más utilizado actualmente es la escala de Gleason, que se basa en la arquitectura del acino neoplásico examinado a bajo aumento (4x). Este permite gradificar al tumor y en base a esto estadificar al paciente. Se han desarrollado estudios recientes in vitro, en cultivos celulares y expresión de proteínas en tejidos embebidos en parafina, los cuales sugieren que existen coactivadores del receptor de andrógenos que juegan un papel significativo en la progresión del cáncer de próstata. Este coactivador es la proteína p300. El objetivo principal de este trabajo es determinar la inmunoexpresión de p300 en cáncer de próstata según el grado histológico de Gleason. Por lo que se sometieron a estudio de inmunohistoquímica de p300 a 37 biopsias de próstata previamente diagnosticadas con cáncer para determinar su inmunoexpresión de acuerdo a la intensidad nuclear. En los 37 casos evaluados, se identificó la presencia de p300, la intensidad de expresión fue mayor en los casos con grado de Gleason 4 con categorías de 3+ y 2+ y se corrobora que en el grado de Gleason 3 la expresión de la histona acetiltransferasa fue de 3+, 2+ y 1+, con lo cual se corrobora en la literatura que a mayor grado de Gleason es mayor la intensidad de expresión de p300, por lo cual se puede concluir que p300 se expresa en los casos donde la supervivencia de los pacientes es peor y puede contribuir a la diferenciación celular a un grado de malignidad más agresivo. Con respecto a la permeación perineural, invasión vascular e invasión a las vesículas seminales, no es posible emitir una conclusión debido a que el número de casos no favorecen que la expresión de p es mayor al 0.05 en toda la serie.

## **Abstract**

Prostate cancer is defined as a malignant tumor composed of epithelial secretory cells. Globally, it is the sixth most common. (1) and is considered the most frequent malign tumor of older than 50 years males. The Gleason histological classification method is currently the most widely used; which is based on the architecture of neoplastic acinus examined at low magnification (4x). This allows to grade the tumor and staging according to the patient. Recent studies have been developed in vitro, in cell culture and protein expression in paraffin-embedded tissues, which suggests that there Androgen receptor coactivators that play a significant role in the progression of prostate cancer. This is the p300 coactivator protein. The main objective of this paper is to determine the immune expression of p300 in prostate cancer according to the histologic grade of Gleason. In the 37 cases evaluated, the presence of p300 was identified, the intensity of expression was higher in cases with Gleason grade 4, with categories of 3 + and 2 +, and in Gleason grade 3, the expression of histone acetyltransferase was 3 +, 2 + and 1 + was corroborated. Thus it is confirmed in the literature that the higher the Gleason score, the greater the intensity of expression of p300, whereby one can conclude that p300 expressed in cases where the patient survival is worse and can contribute to cell differentiation to a more aggressive grade malignancy. Regarding the perineural permeation, vascular invasion and invasion of the seminal vesicles, it is not possible to express a conclusion because the number of cases that do not favor the expression of p is greater than 0.05 throughout the series.

## **1. INTRODUCCION:**

El cáncer de próstata es actualmente considerado el tumor maligno más frecuente en el hombre. El tipo más común es el acinar, el cual presenta grados histológicos, que varían de tumores bien diferenciados a poco diferenciados. La escala de Gleason es en la actualidad es el método mas utilizado para la gradificación de esta neoplasia. Esta escala se en basa en la arquitectura del acino neoplásico examinado a bajo aumento. Por otra parte en el campo de la inmunohistoquímica se han encontrado marcadores que se relacionan con la progresión y mayores volúmenes tumorales. Una de estos marcadores es p300. Este último es un coactivador transcripcional con actividad histona acetiltransferasa, que promueve la transcripción de genes de factores de transcripción, es puente de unión al ADN y juega un papel clave en una gran variedad de procesos celulares, incluyendo la regulación del ciclo celular, proliferación, diferenciación, apoptosis, reparación de daño en el ADN y la adherencia. En el caso del cáncer de próstata, su expresión se ha relacionado con progresión y mayores volúmenes tumorales. El presente trabajo se pretende determinar la inmunoexpresión de p300 en cáncer de próstata según el grado histológico de Gleason.

## 2. ANTECEDENTES:

El cáncer de próstata se define como un tumor epitelial maligno conformado por células secretoras. A nivel mundial es el sexto más común. <sup>(1)</sup> Y en México se considera el tumor maligno más frecuente del varón mayor de 50 años. El promedio de vida del mexicano en el año 2008 fue de 75 años, con lo que aumenta la incidencia y la mortalidad por cáncer de próstata, representa la primera causa de muerte por cáncer en México, con una tasa de mortalidad de 13 x 100,000 habitantes (0.0132). <sup>(2)</sup>

Los factores de riesgo para desarrollar cáncer de próstata se dividen en endógenos y exógenos, los primeros se refieren a historia familiar de esta enfermedad, altos niveles de andrógenos sanguíneos, raza afroamericana, estrés oxidativo y como factor exógeno se incluye el medio ambiente. <sup>(3)</sup>

Las principales herramientas de diagnóstico para obtener evidencia de cáncer de próstata son el tacto rectal, la concentración sérica de antígeno prostático específico y la ecografía transrectal. Su diagnóstico definitivo depende de la verificación histopatológica de cáncer en biopsias de próstata o especímenes quirúrgicos. <sup>(4)</sup>

El cáncer de próstata es clasificado por la organización mundial de la salud en varios grupos de acuerdo a su estructura histológica de origen, es decir en tumores epiteliales, tumores neuroendocrinos, tumores del estroma prostático, tumores mesenquimatosos, tumores hematopoyéticos y misceláneos, así como el gran apartado de tumores de las vesículas seminales. Dentro de los tumores epiteliales en primer lugar se encuentra el adenocarcinoma (originado en los acinos) con sus variantes y el carcinoma ductal. <sup>(1)</sup> Esta distinción morfológica se ha basado tradicionalmente en que el sitio de origen de ambos tumores es diferente. Microscópicamente, los adenocarcinomas prostáticos presentan un amplio espectro de patrones histológicos, que van desde los tumores anaplásicos a neoplasias altamente diferenciadas que son indistinguibles en algunos casos del acino normal. <sup>3, 5)</sup> El método de clasificación histológica más utilizado actualmente es la escala de Gleason, que se basa en la arquitectura del acino neoplásico

examinado a bajo aumento (4x). Este se divide en cinco grados, el grado 1, se caracteriza por presentar glándulas individuales, separadas, uniformes, compactas, con un borde bien definido, por lo general redondeado. En el grado 2 las glándulas son simples o separadas ligeramente, menos uniformes, menos compactas (separadas por escaso estroma), con el borde inferior afilado. En el grado 3 se presentan glándulas individuales, separada con mucho más estroma entre ellas, de bordes desiguales y mal definidos. El grado 4 se caracteriza por fusión de las glándulas o apariencia cribiforme o pérdida de la luz glandular y formación de cordones con células de citoplasma pálido. Y por último el patrón 5 corresponde a mantos de células sin formación de glándulas o bien a células individuales no cohesivas. La mayor parte de las ocasiones se observa más de un patrón arquitectural, el patrón primario o predominante y uno secundario. <sup>(3)</sup> Tanto el patrón primario y secundario (segundo existente pero en menor proporción) se les asigna una calificación de 1 a 5, (corresponde al grado de Gleason), siendo 1 el más diferenciado y 5 indiferenciado. Si un tumor tiene un solo patrón histológico, se suma el mismo grado ( $2 + 2 = 4$ ). En los casos en los que se encuentran dos patrones diferentes en una misma biopsia, se suman ambos patrones ( $4 + 3 = 7$ ). Por lo tanto, el grado de Gleason es una ecuación matemática simple, que se relacionan con el pronóstico del paciente, las sumas correspondientes a 2, 3 y 4 tienen mejor pronóstico, 5, 6 y 7 con pronóstico intermedio y 8, 9 y 10, con curso clínico desfavorable. <sup>(3, 4,6)</sup>

El tratamiento se adecua tomado en cuenta el grado y suma de Gleason, niveles de antígeno prostático específico y la extensión del cáncer. <sup>(5)</sup>.

Las opciones de tratamiento van desde la conducta expectante o vigilancia activa, para los estadios tempranos (estadios I y II), prostatectomía radical para los estadios intermedios (estadio III), y por último en los estadios avanzados, el tratamiento se basa en radioterapia de haz externo y bloqueo hormonal. <sup>(7)</sup>

Debido al aumento en el cáncer de próstata a nivel mundial, con un estimado de 307.000 muertes en 2012, y a que el cáncer de próstata es la quinta causa principal de muerte por cáncer en los hombres ( 6,6 % del total de muertes de hombres) <sup>(8)</sup> se han desarrollado estudios recientes in vitro, en cultivos celulares y expresión de proteínas en tejidos embebidos en parafina, los cuales sugieren que existen coactivadores del receptor de andrógenos que juegan un papel significativo en la progresión del cáncer de próstata. Este coactivador es la

proteína p300. <sup>(9)</sup>. Esta proteína se clonó inicialmente como una proteína adenoviral E1A vinculante y, posteriormente, se caracterizó como un coactivador transcripcional con actividad histona acetiltransferasa, que promueve la transcripción de genes de factores de transcripción, es puente de unión al ADN. p300 y su homólogo la proteína CBP (elementos de respuesta de unión proteica) juegan un papel clave en una gran variedad de procesos celulares, incluyendo la regulación del ciclo celular, proliferación, diferenciación, apoptosis, reparación de daño en el ADN y la adherencia, así como en el desarrollo embrionario. Las mutaciones en p300/CBP se han encontrado en un número importante de neoplasias malignas humanas. Mutaciones somáticas bi-alélicas en el gen p300 se han identificado en el cáncer de colon, cáncer gástrico y cáncer de mama, tanto en tumores primarios como en líneas celulares. <sup>(10)</sup>

.

En el cáncer de próstata, p300 y CBP tienen claramente un potencial oncogénico. Ambos p300 y CBP son coactivadores del receptor de andrógeno, este último promueve la progresión del cáncer de próstata por regulación de la dihidrotestosterona. La acetilación de receptores de andrógeno ha demostrado que aumenta la unión del coactivador y promueve el crecimiento de células de cáncer de próstata. La expresión de p300 se ha estudiado tanto por inmunohistoquímica como en cultivos celulares y microarreglos, su expresión es nuclear. <sup>(9, 11)</sup>

### 3. JUSTIFICACIÓN:

El cáncer de próstata es reconocido como el tumor maligno más frecuente del varón mayor de 50 años.<sup>(2)</sup> Se estima que causó 307.000 muertes en 2012, y es la quinta causa principal de muerte por cáncer en los hombres (6,6 % del total de muertes de hombres) a nivel mundial.<sup>(8)</sup> Se calcula que el promedio de vida del mexicano en el año 2008 fue de 75 años, con lo que aumenta la incidencia y la mortalidad por cáncer de próstata.<sup>(2)</sup> En 2011 de cada 100 defunciones por tumores malignos en hombres de 20 y más años, 17 fallecen por cáncer de próstata.<sup>(15)</sup> El costo económico del cáncer de próstata es importante y va en aumento. En México no existen estudios acerca del costo de esta enfermedad; sin embargo, se considera que del 5% al 6% del presupuesto del sector salud se emplea para el tratamiento de las enfermedades oncológicas.<sup>(16)</sup> En la actualidad se sabe poco sobre los mecanismos implicados en la progresión del cáncer de próstata. Recientes estudios in vitro sugieren que coactivadores del andrógeno receptores (p300) desempeñan un papel significativo en la progresión del cáncer de próstata.<sup>(9, 11,12, 13).</sup>

La expresión de p300 ha sido identificada en varios tipos de cáncer tales como el adenocarcinoma gástrico, y adenocarcinoma prostático como un factor de mal pronóstico.<sup>(10)</sup> En el cáncer de próstata se relaciona con mayores volúmenes tumorales, extensión extraprostática, invasión a vesículas seminales, así como a la progresión del cáncer.<sup>(9,11, 12, 13)</sup> Su evaluación en el cáncer de próstata y su expresión en los diferentes patrones histológicos del adenocarcinoma permitirá entender y pronosticar el curso de la enfermedad.



## **5. OBJETIVOS.**

### **5.1 OBJETIVO GENERAL:**

Determinar la inmunexpresión de p300 en cáncer de próstata según el grado histológico de Gleason.

### **5.2 OBJETIVO PARTICULAR:**

Evaluar la Inmunexpresión de p300 y la extensión del cáncer en prostatectomías radicales.

## 6. MATERIALES Y MÉTODO.

### 6.1 TIPO DE ESTUDIO:

Descriptivo, abierto, observacional, prospectivo

### 6.2 UBICACIÓN TEMPORAL Y ESPACIAL:

- ✚ División de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”.
- ✚ Laminillas y bloques con diagnóstico en cáncer de próstata obtenidas durante el período enero de 2009 – Diciembre 2013.

### 6.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA:

#### Criterios de Inclusión.

Reportes con diagnóstico histológico de cáncer de próstata, que cuenten con datos del paciente, laminilla en Hematoxilina/Eosina, material en parafina representativo apto y suficiente para realizar las reacciones de inmunohistoquímica.

#### Criterios de eliminación.

Casos en los que el material de los bloques sea insuficiente para realizar estudios de inmunohistoquímica.

### 6.4 VARIABLES:

VARIABLES			
Variable	Escala	Variable	Escala
Edad	Cuantitativa continua	Escala de Gleason 1 2 3 4 5	Ordinal politómica
Inmunoreacción de p300	Ordinal politómica	Invasión a las vesículas	Nominal dicotómica

1+		seminales.	Ausente	o
2+			presente	
3+				
		Permeación Linfovascular	Nominal dicotómica Ausente	o
			presente	
		Invasión perineural	Nominal dicotómica Ausente	o
			presente	

## 6.5 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Número total de casos del estudio: 37

## 6.6 METODOS DE LABORATORIO

Técnica de inmunorreacción: en portaobjetos previamente 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°C y se hidratan con agua destilada. Se efectúa recuperación antigénica en horno de 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 monoclonal anti300 (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 con entellan.

## 6.7 ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizará proporciones o porcentajes para las variables de interés.

## **6.8 DESCRIPCION OPERATIVA DEL ESTUDIO**

1. Seleccionar de las libretas de registro los casos con diagnóstico de carcinoma de próstata.
2. Revisar en el archivo de bloques y laminillas que el material este completo.
3. Analizar el material con el microscopio a fin de determinar que sea apto y seleccionar para el estudio de inmunohistoquímica.
4. Las muestras histopatológicas se someterán al marcador de inmunohistoquímica p300.
5. Tipificar en intensidad de cruces 1+, 2+ y hasta 3+ la inmunomarcación nuclear.
6. Determinar la intensidad de la inmunomarcación con los patrones arquitecturales de Gleason.

## 7. RESULTADOS

Se encontraron 40 casos de prostatectomía radical y resección transuretral de próstata con diagnóstico de adenocarcinoma acinar prostático que se realizaron en el período 2009 a 2013, en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, de los cuales 37 completaron los criterios de inclusión del estudio. En la tabla 1, se muestran los casos por número, edad, grado de Gleason, intensidad de expresión de p300 así como los que presentaron permeación vascular, invasión perineural e invasión de vesículas seminales.

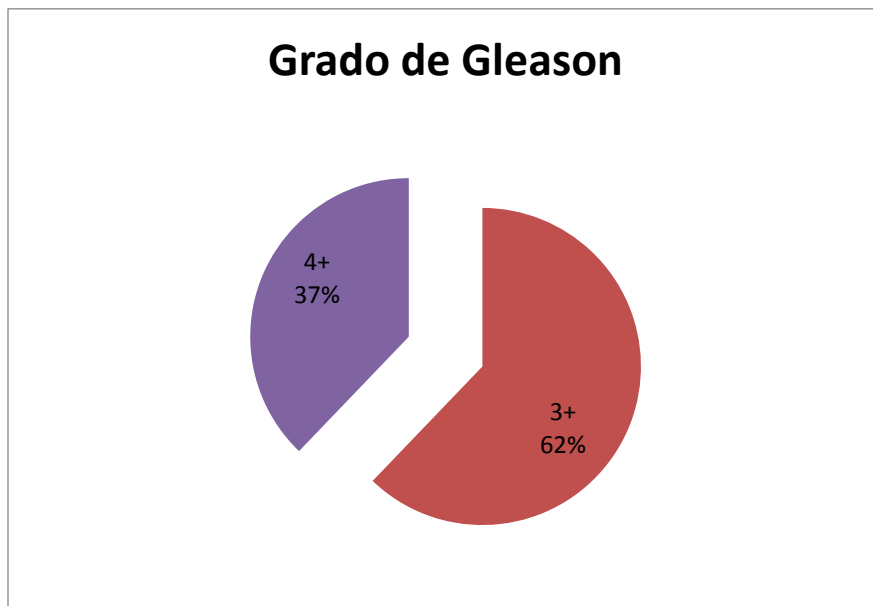
Numero	Edad/Años	Grado de Gleason	Intensidad de P300	Permeación vascular	Invasión perineural	Invasión a las vesículas seminales
1	37	4	3+	Indeterminado	Presente	Indeterminado
2	52	4	3+	Presente	Presente	Ausente
3	54	3	2+	Ausente	Ausente	Ausente
4	57	4	3+	Ausente	Ausente	Ausente
5	57	3	2+	Ausente	Presente	Ausente
6	59	3	2+	Ausente	Ausente	Ausente
7	59	3	3+	Ausente	Ausente	Ausente
8	59	3	3+	Presente	Presente	Ausente
9	60	3	2+	Ausente	Ausente	Ausente
10	60	3	3+	Ausente	Presente	Ausente
11	61	4	3+	Presente	Presente	Indeterminado
12	61	4	3+	Presente	Presente	Indeterminado
13	61	4	3+	Ausente	Presente	Ausente
14	61	3	2+	Ausente	Ausente	Ausente

15	62	3	2+	Presente	Presente	Ausente
16	62	4	3+	Ausente	Presente	Ausente
17	62	3	3+	Ausencia	Presente	Presente
18	63	3	2+	Ausente	Presente	Ausente
19	64	3	1+	Ausente	Presente	Ausente
20	65	3	3+	Presente	Presente	Ausente
21	65	4	3+	Ausente	Ausente	Ausente
22	66	3	2+	Ausente	Presente	Ausente
23	67	3	1+	Ausente	Presente	Ausente
24	68	3	2+	Ausente	Ausente	Ausente
25	70	4	3+	Ausente	Presente	Ausente
26	71	4	2+	Presente	Presente	Ausente
27	71	3	3+	Ausente	Ausente	Ausente
28	73	3	2+	Ausente	Ausente	Ausente
29	74	3	2+	Ausente	Presente	Ausente
30	74	4	3+	Presente	Presente	Ausente
31	75	3	2+	Ausente	Presente	Ausente
32	75	4	3+	Presente	Ausente	Ausente
33	76	4	3+	Ausente	Presente	Ausente
34	79	4	2+	Ausente	Ausente	Ausente
35	79	3	3+	Indeterminado	Presente	Ausente
36	80	3	3+	Presente	Presente	Ausente
37	89	3	2+	Ausente	Ausente	Ausente

**Tabla 1. Resultados generales obtenidos en el estudio.**

De los 37 casos con adenocarcinoma acinar prostático, la edad de presentación tuvo una media de 65.62 y una mediana de 63 años.

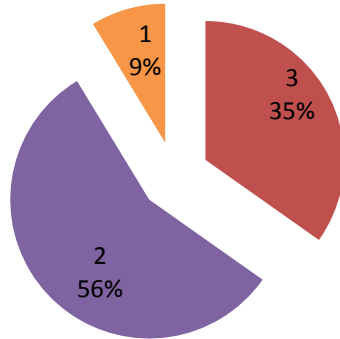
De los 37 casos 23 se clasificaron según el grado de Gleason en grado 3 y 14 casos correspondieron al grado 4, lo que corresponde al 62.17% y 37.8% respectivamente. Grafica 1.



Grafica 1.

Con respecto a la expresión de p300, de los 23 casos con adenocarcinoma acinar prostático grado de Gleason 3, 8 casos expresan la proteína con una intensidad de 3+, 13 casos con intensidad de 2+ y 2 casos con intensidad de 1+. Grafica 2.

### Expresión de p300 en el grado de Gleason 3

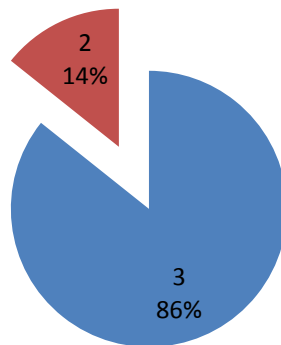


Grafica 2.

De los 14 casos con adenocarcinoma acinar prostático grado de Gleason 4, 12 casos expresaron la proteína con intensidad de 3+ y 2 casos expresaron 2+.

Grafica 3

### Expresión de p300 en el grado de Gleason 4



Grafica 3.

Se realizaron pruebas de estadística avanzada, específicamente Chi-cuadrada para determinar el valor de p y la relación que existe entre la expresión de p300 y el grado de Gleason y se obtuvo que p es igual a 0.004.



Con respecto a la evaluación de la permeación vascular, invasión perineural e invasión los valores de p fueron de 0.094 y 0.022 respectivamente.

## 8. DISCUSIÓN

Estudiamos la presencia de p300 en el adenocarcinoma acinar de próstata. Inicialmente se seleccionaron 40 casos de prostatectomía radical y de resección transuretral de próstata de los cuales 37 cubrieron los requisitos para la inclusión en el estudio, la edad de presentación tuvo una media de 65.62 y una mediana de 63 años. Se corrobora lo que se describe en la literatura de acuerdo a la edad de presentación del adenocarcinoma prostático. Todos los casos se sometieron a técnica de inmunohistoquímica con anticuerpo p300 se analizó la presencia de esta histona acetiltransferasa en las áreas de adenocarcinoma, previa realización de microarreglos.

Se encontró que p300 tiñe en el núcleo de color café ocre, tal como lo demuestra Morales y Eguia en los trabajos de tesis reportados en la literatura.

Además se observa que a mayor grado de Gleason, mayor intensidad de p300, así lo presenta Isharwal y cols., en el año 2008, quienes evaluaron la expresión de p300 y su correlación con alteraciones nucleares en 92 prostatectomías radicales, mediante inmunohistoquímica cuantitativa y observaron una correlación significativa en la expresión de p300 y alteraciones nucleares, así también encontraron una mayor expresión en grados de Gleason  $\geq 7$  en comparación con grados de Gleason  $\leq 7$  (17.7% versus 13.7%, respectivamente,  $P=0.03$ ). Los autores concluyen que la expresión de p300 correlaciona con alteraciones nucleares en las células tumorales, lo que tiene un valor pronóstico en la sobrevida libre de enfermedad.

En nuestro estudio la expresión de p300 no tuvo significancia estadística de acuerdo a los valores de P presentados, contrario a lo que demuestra José D. Debes y cols., en 2003, realizaron un estudio descriptivo, de 95 biopsias con cáncer de próstata y evaluaron la participación de p300 en la progresión clínica del cáncer. Su estudio demostró que niveles altos de p300 (expresión nuclear aumentada) predice mayor volumen tumoral, extensión extraprostática, y en prostatectomías radicales se evaluó el compromiso de la vesícula seminal; así como la progresión del cáncer de próstata después de la cirugía. El principal valor de p300 se expresó como porcentaje de área nuclear positiva, la cual fue de 14% con un valor medio de 10.5%. Además se correlacionó con MIB-1 que es un inmunomarcador de proliferación celular. La conclusión fue que la interrupción de las transcripciones de p300 a través de ARNs de interferencia inhibe la proliferación de células del cáncer de próstata.

## **9. CONCLUSIONES**

En los 37 casos evaluados, se identificó la presencia de p300, la intensidad de expresión fue mayor en los casos con grado de Gleason 4 con categorías de 3+ y 2+ y se corrobora que en el grado de Gleason 3 la expresión de la histona acetiltransferasa fue de 3+, 2+ y 1+, con lo cual se corrobora en la literatura que a mayor grado de Gleason es mayor la intensidad de expresión de p300, por lo cual se puede concluir que p300 se expresa en los casos donde la supervivencia de los pacientes es peor y puede contribuir a la diferenciación celular a un grado de malignidad más agresivo. Con respecto a la permeación perineural, invasión vascular e invasión a las vesículas seminales, no es posible emitir una conclusión debido a que el número de casos no favorecen que la expresión de p es mayor al 0.05 en toda la serie.

## **10 PERSPECTIVAS**

Se propone se realicen estudios avanzados con respecto a esta proteína en los adenocarcinomas prostáticos, debido a que podría favorecer como terapia blanco, sin embargo sería importante determinar la expresión por PCR en tiempo real, para tener mayor contundencia en estos resultados. Se plantea también se continúe el estudio de esta histona acetiltransferasa en la biología de las neoplasias, hasta ahora en nuestro país se llevan más de tres estudios en diferentes tipos de neoplasias.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press: Lyon (2004): 162-192.
2. Ríos MÁJ, Sánchez MS, Cervera PM, Ponce JLA, Cedillo JM, Gómez JH, et al. Cáncer de Próstata. *Cancerología* 6 (2011): 13-18.
3. Bostwick DG, Cheng L. Urologic surgical pathology: Elsevier Health Sciences; 2nd Ed. 2008; 468-535.
4. Juan Rosai MD. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology - 2 Volume Set: Expert Consult: Online and Print, Edinburgh London: 10th Ed., 2011
5. Heidenreich, A., Bastian, P. J., Bellmunt, J., Bolla, M., Joniau, S., van der Kwast, T., & Mottet, N. (2014). EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *European urology*, 65(2), 467-479.
6. Sternberg SS, Mills SE, Carter D. Sternberg's diagnostic surgical pathology: 5ta Edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2004; 1875-1895.
7. <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/prostata/HealthProfessional/Table9>
8. [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)
9. Heemers HV, Debes JD, Tindall DJ. The role of the transcriptional coactivator p300 in prostate cancer progression. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2008; 617:535-40.
10. Leyte A L M, Martínez SP, Pine SS, Presencia de p300 en carcinomas renales convencionales con diferenciación sarcomatoide en el hospital general "Dr. Manuel Gea González". Tesis de posgrado, México D.F, 2011
11. Isharwal S, Miller MC, Marlow C, Makarov DV, Partin AW, Veltri RW. p300 (histone acetyltransferase) biomarker predicts prostate cancer biochemical recurrence and correlates with changes in epithelia nuclear size and shape. *The Prostate*. 2008; 68(10):1097-104.

12. Debes JD, Sebo TJ, Lohse CM, Murphy LM, Haugen DA, Tindall DJ. p300 in prostate cancer proliferation and progression. *Cancer Research*. 2003; 63(22):7638-40.
13. Seligson DB, Horvath S, Shi T, Yu H, Tze S, Grunstein M, et al. Global histone modification patterns predict risk of prostate cancer recurrence. *Nature*. 2005; 435(7046):1262-6.
14. Aguilar PE, Huertero FA, Expression profiles of PCAF and p300 histone acetylases in pediatric astrocytomas. Tesis doctoral en Biología Molecular. Hospital Infantil de México "Federico Gómez", México D.F, 2010
15. (SSA) 2011. Base de Egresos hospitalarios INEGI 2010. [www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/.../adultos0.doc](http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/.../adultos0.doc)
16. Heine JCM, Buendía LR, Arroyo NÁ, Gahbler CP, Ferro FC. El costo del cáncer de próstata. ¿Qué esperamos? *Rev Mex Urol*. 2005; 65(5):307-11.