



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

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

**“EXPRESIÓN DE PROLACTINA EN
ADENOCARCINOMA ACINAR DE PRÓSTATA
COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES
DEL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS
MEDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN”
TESIS**

**QUE PRESENTA:
DR. GUILLERMO ANDRADE OROZCO**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:
ANATOMÍA PATOLÓGICA**



**ASESOR DE TESIS:
DR. BRAULIO MARTÍNEZ BENÍTEZ**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, ABRIL DE 2024



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.

DEDICATORIAS:

- A mis padres Minerva y Alfredo que siempre han confiado en mi.
- A Mariana, el amor de mi vida por apoyarme y aconsejarme en este proceso.
- A mis hermanos Alfredo y Mauricio por siempre estar para mi.
- A mis profesores y compañeros en el servicio de patología, gracias por formarme como patólogo.

ÍNDICE

1.MARCO TEÓRICO	4
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
3. JUSTIFICACIÓN	10
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	11
5.OBJETIVOS	11
6.HIPÓTESIS	11
7. MATERIAL Y MÉTODOS	12
8.RESULTADOS.....	15
9.DISCUSIÓN.....	20
10.CONCLUSIONES	21
11.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	22

“EXPRESIÓN DE PROLACTINA EN ADENOCARCINOMA ACINAR DE PRÓSTATA COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN”

Guillermo Andrade Orozco, Braulio Martínez Benítez

1.MARCO TEÓRICO

1. Adenocarcinoma de próstata

Actualmente la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica a las neoplasias epiteliales malignas de la próstata de la siguiente manera: adenocarcinoma acinar, adenocarcinoma ductal, carcinoma intraductal, neoplasia intraepitelial prostática de alto grado y carcinoma neuroendocrino asociado a tratamiento (1). El adenocarcinoma acinar de próstata representa 95% de las neoplasias malignas prostáticas; según cifras de GLOBOCAN es segundo lugar en frecuencia y quinta causa de muerte por cáncer en hombres adultos (2). Dentro de los factores de riesgo, los pacientes que se encuentran en contexto de obesidad, edad avanzada (>55 años), ascendencia afroamericana, antecedente familiar y tabaquismo condicionan un riesgo aumentado para desarrollar la neoplasia (6).

Se asocia la presencia aumentada de células inflamatorias en el microambiente de la próstata como posible detonante para el desarrollo de carcinoma debido a la producción de mutaciones por las especies reactivas de oxígeno y a proliferación de células intermedias en zonas con elevado infiltrado inflamatorio (7). A nivel molecular el adenocarcinoma acinar de próstata se vincula a fusiones de genes de la familia de factores de transcripción ETS (en 50% de los casos la fusión identificada es TMPRSS2-ERG) y mutaciones en SPOP, TP53, FOXA1, PTEN e IDH (8).

La OMS lo define como una neoplasia epitelial maligna originada en la próstata con diferenciación secretora y células mioepiteliales típicamente ausentes (1). El diagnóstico de

adenocarcinoma acinar se realiza mediante evaluación histológica de biopsia transrectal o espécimen de prostatectomía con la identificación de glándulas con patrón de crecimiento infiltrante, atipia caracterizada por agrandamiento nuclear y presencia de nucleolo prominente (3). Además del patrón clásico se conocen patrones morfológicos (atrófico, pseudohiperplásico, microquístico, mucinoso y de células espumosas) y subtipos histológicos (células en anillo de sello, sarcomatoide y pleomórfico de células gigantes) (1).

En cuanto a la gradificación, el sistema de Gleason desarrollado en la década de los 60's y con modificación reciente en 2019 otorga patrón de 1 hasta 5 basándose en el amplio rango de manifestaciones arquitecturales de las glándulas neoplásicas, demostrando utilidad para predecir recurrencia bioquímica, metástasis y muerte. Desde la edición 2016 de la Clasificación de Tumores de Sistema Urinario y Genital masculino de la OMS se adoptó un sistema simplificado en el cual se agrupan los puntajes de Gleason en 5 grados/grupos de importancia pronóstica (grupo 1: Gleason 3+3, grupo 2: Gleason 3+4, grupo 3: Gleason 4+3, grupo 4: Gleason 8 y grupo 5: Gleason 9-10) (4) (5). El área de los biomarcadores por inmunohistoquímica en adenocarcinomas de próstata esta poco explorada, el uso de índice de proliferación por Ki67 actualmente cuenta con valor predictivo de muerte y recurrencia bioquímica (9).

2. Relación de prolactina con neoplasias malignas.

La prolactina es una hormona producida principalmente por la hipófisis anterior, forma parte de las hormonas denominadas lactógenos junto con la hormona del crecimiento y el lactógeno placentario. Aproximadamente el 25% de la producción de esta hormona se da en hipófisis anterior, existen varias localizaciones extra pituitarias con expresión de prolactina como lo son: linfocitos (con efectos proliferativos de los mismos en modelos murinos), fibroblastos, tejido adiposo, mama, próstata y decidua (10). Se conocen aproximadamente 300 funciones de esta hormona, principalmente lactogénesis en el periodo postparto, pero también modulación de la respuesta inmune, regulación de masa de células beta pancreáticas y metabolismo de lípidos, entre otros. Dicho pleiotropismo se

debe a modificaciones postraduccionales además de la presencia de dos regiones promotoras en el gen de la prolactina, el segundo promotor se encuentra activo en regiones extrapituitarias (11, 12).

En la página Genevisible la cual cuenta con bibliotecas extensas de expresión de mRNA, se identificó que el sistema genitourinario expresa grandes cantidades de mRNA de prolactina y su receptor (27)

El polipéptido de prolactina actúa de manera fisiológica interactuando con el receptor de prolactina, el cual es un receptor de citocinas expresado en la superficie de diversos tipos celulares incluyendo células de revestimiento en epitelio ductal de mama y de próstata, dicho receptor carece de actividad enzimática intrínseca por lo cual al unirse a prolactina induce la activación de la vía JAK2 que al activarse fosforila STAT5 el cual se transloca al núcleo y así llevar a cabo sus funciones normales. (13, 14)

Mediante el software STRING versión 12.0 (Figura 1) se ha identificado la asociación de la hormona con EGFR, GHR. Mientras que su receptor (PRLR) mantiene relación con somatotropina, eritropoyetina, leptina, IL-3, además de la franca asociación a nivel intracelular con la activación de la vía JAK2/STAT5 (15). En el contexto oncológico esta cascada de señalización favorece proliferación, supervivencia y capacidad metastásica en las neoplasias, específicamente carcinoma de mama y próstata (14). Por ejemplo, Yamauchi y cols evidenciaron la sobreexpresión de HER2 secundaria a la fosforilación del mismo receptor por la secreción autocrina de prolactina en las células neoplásicas (16); también se ha identificado cooperación de Receptor de estrógenos (RE) y PRL en células malignas de cáncer de mama (por ejemplo la sobreexpresión de RE y PRLR (17).

En el estudio de Ascencio-Cedillo et al (2015) se identificó la presencia de prolactina (PRL) y su receptor (PRLR) en células de carcinoma cervicouterino, observándose expresión elevada

del receptor en lesiones intraepiteliales de alto grado y carcinoma epidermoide (23). Le Bescont, Vitte, Debertardi et al (2015) por medio de identificación de transcritos de prolactina en células de carcinomas pulmonares se relacionó la expresión elevada con peor pronóstico (25). Recientemente en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán se identificó la expresión de prolactina en células neoplásicas de adenocarcinoma pulmonar, demostrando patrones diferentes de expresión en el tumor primario y en la metástasis además se demostró mayor expresión nuclear y citoplásmica en tumores con menor grado de diferenciación (24).

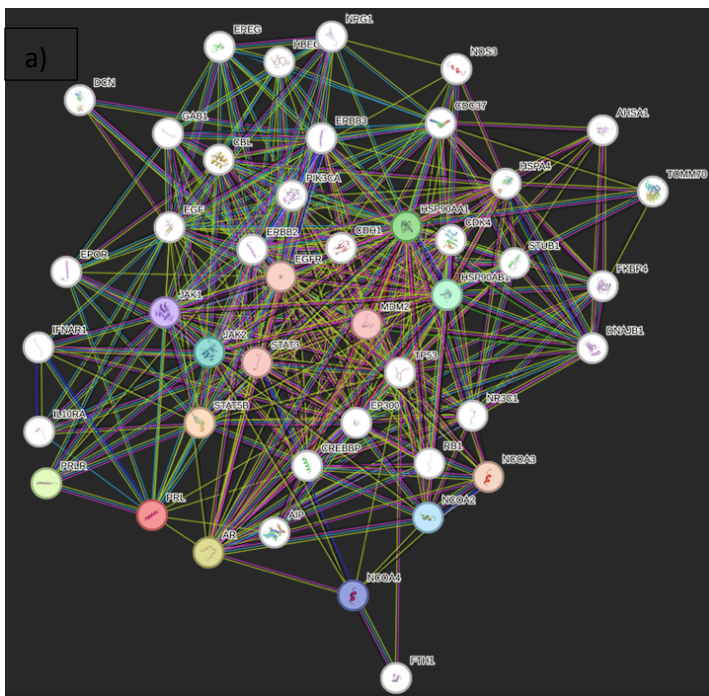




Figura 1. (a) Cluster de interacción entre prolactina (PRL) y su receptor (PRLR) con diversas vías de señalización intracelular y (b) Evidencia de las principales interacciones de prolactina (PRL)(15)

3. Expresión de prolactina en próstata.

Se conoce la presencia de receptor de prolactina y secreción autocrina en tejido prostático y las vías de señalización que apoyan la carcinogénesis en tumores primarios de la glándula prostática, lo cual llevo a Stattin y cols (2001) al evaluar la asociación entre niveles séricos de prolactina con el desarrollo de adenocarcinoma sin identificar a la prolactina como factor de riesgo en el desarrollo de carcinoma (18, 21). Sin embargo, esto no excluye que la presencia de secreción autocrina en las células del revestimiento epitelial prostático promueva funciones secretoras a nivel de células lumbinales regula el pool de células progenitoras por mecanismos paracrinos, donde radica su potencial oncogénico, a diferencia de los carcinomas de mama la vía JAK/STAT5 es la única relacionada con carcinogénesis dependiente de prolactina (19). Se ha identificado en cultivos in vitro de células prostáticas que al agregar prolactina exógena se promueve proliferación e inhibe apoptosis. Estudios enfocados específicamente en la expresión por inmunohistoquímica de prolactina como el de Dagvadorj et al (2007) demuestran la presencia de prolactina en células de adenocarcinoma de próstata en el 54% de recurrencias tratadas con terapia hormonal además de expresión en 62% de 181 metástasis ganglionares y a distancia; no se evaluó la expresión pre-tratamiento ni su relación con la sobrevida del paciente (20). Lo anterior podría relacionarse con una mayor agresividad de la neoplasia

4. Relación de la prolactina con el receptor de andrógenos y adenocarcinoma de próstata

En condiciones normales el receptor de andrógenos regula el desarrollo normal de la próstata, en el contexto de neoplasia condiciona crecimiento y supervivencia de las células tumorales. Está documentada la amplificación y mutaciones del receptor de andrógenos en la enfermedad metastásica (8). En el estudio de Shyh Han-Tan et al (2008) se documentó que la vía canónica JAK/STAT5 activada por PRL tiene sinergia con el receptor de Andrógenos aumentando su transcripción y potenciando la co-localización de STAT5 y AR en el núcleo (22).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El adenocarcinoma acinar de próstata actualmente es la segunda neoplasia maligna en hombres adultos y la quinta causa de muerte en dicho grupo. Existen marcadores pronósticos por inmunohistoquímica como PTEN y Ki67; pero existen vías oncogénicas demostradas como STAT5 que tiene como sustrato la activación del receptor de prolactina y secreción de prolactina en células neoplásicas. Dicho lo anterior el estudio de prolactina como marcador pronóstico no está bien estudiado en la literatura revisada por lo cual conviene analizarlo y que sirva para futuros análisis que se enfoquen en el bloqueo del receptor.

3. JUSTIFICACIÓN

La frecuencia mundial de adenocarcinoma de próstata es alta, siendo una causa importante de morbimortalidad en hombres adultos. Existen pocos marcadores pronósticos en este campo como lo son la pérdida de PTEN y el índice de proliferación por Ki67.

En las últimas décadas ha cobrado importancia el rol de prolactina como hormona inmiscuida en procesos neoplásicos; específicamente mama, próstata y pulmón. Por ejemplo en carcinomas de pulmón se observan manifestaciones clínicas como galactorrea y ginecomastia; en modelos murinos se ha evidenciado la proliferación de epitelio prostático a expensas de prolactina. Se ha demostrado la producción de dicha hormona en tejido no neoplásico y neoplásico, pero su relación con el pronóstico no ha sido estudiada a fondo.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La expresión elevada de PRL (>50%) por medio de inmunohistoquímica en células de adenocarcinoma acinar de próstata se asocia a menor sobrevida, metástasis, recurrencia bioquímica y tumoral?

5.OBJETIVOS

GENERAL:

Evaluar la expresión por inmunohistoquímica de acinar de próstata y su relación con el pronóstico del paciente.

ESPECÍFICOS:

Correlacionar la expresión de prolactina en adenocarcinoma de próstata con factores pronósticos.

6.HIPÓTESIS

La expresión elevada de PRL (>50%) por medio de inmunohistoquímica en adenocarcinoma acinar de próstata se asocia con peor pronóstico.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

→ Estudio de cohorte retrospectivo

→ No se realizará intervención en los pacientes

→ Recopilación de información:

Previa autorización por el comité de ética del INCMNSZ

- Se solicitará a Archivo del INCMNSZ base de datos con registro de los pacientes diagnosticados con Adenocarcinoma acinar de próstata en el período 2007-2018, la cual se filtrará previamente. Se realizará revisión de reportes histopatológicos, datos relevantes del expediente clínico como tratamiento recibido (prostatectomía, terapia hormonal, radioterapia), metástasis durante el seguimiento antígeno prostático específico, muerte, entre otros.
- Se lleva a cabo nueva revisión de las laminillas de cada paciente (prostatectomía radical y de contarse con ella biopsia de metástasis) y en caso de ser necesario se harán modificaciones en el grado histológico (Grado/Grupo de la OMS/ISUP).
- Posterior a la revisión de laminillas se seleccionarán las zonas con tumor y tejido normal para elaborar microarreglos de tejido compuestos por tejido de 6 milímetros de diámetro. (figura 2)
- Para la inmunohistoquímica se realizarán cortes de 3 micras a bloques de parafina de los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma acinar de próstata (prostatectomía y metástasis) en el INCMNSZ. Dichos cortes se colocarán en laminillas cargadas, se rehidratarán los tejidos de la siguiente manera: xilol 1, xilol 2, alcohol:xilol (1:1), etanol absoluto, al 96% y agua destilada. Para la recuperación antigénica se colocarán en solución de recuperación con citrato en olla de presión a 100-120 grados Celsius durante 15 minutos; se bloqueará la actividad de la peroxidasa endógena con peróxido de hidrogeno-metanol (H₂O₂-MeOH). Se realizará lavado con solución PBS (Phosphate Buffered Saline). Para el anticuerpo primario contra Prolactina se utilizará el anticuerpo contra Prolactina de BIOCARE a una dilución de 1:100 por laminilla. Se agregará diaminobenzidina como cromógeno y se realizará contra tinción con hematoxilina. Como control se utilizará

tejido de glándula pituitaria. Se montará cada laminilla con resina y se analizará al microscopio por dos revisores (primero independiente y posteriormente en conjunto) de la siguiente manera:

- Identificación de tipos celulares positivos para la inmunoreacción
- Evaluación de la expresión (citoplasma, núcleo y/o membrana)
- En células neoplásicas se gradificará de manera semicuantitativa dependiendo del porcentaje de expresión de prolactina (membrana y/o citoplasma) de la siguiente manera: baja (0-5%), intermedia (5%-49%) e intensa (>50%) (23).

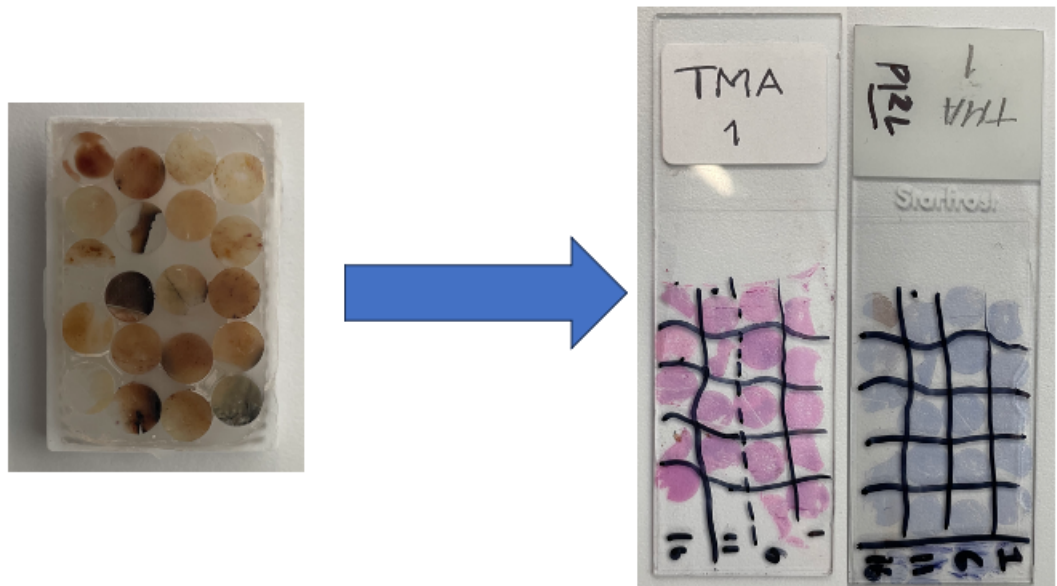


Figura 2. Representación de bloque de parafina, laminilla teñida con hematoxilina-eosina y reacción de inmunohistoquímica.

→ Tamaño de la muestra:

Se utilizó la fórmula para comparación de proporciones

$$n = \frac{2pq(Z\alpha + Z\beta)^2}{\Delta^2}$$

Se calculó con base en las prevalencias esperadas en cada grupo (frecuencia de expresión en carcinoma prostático es de 50% y en recurrente/metastásico se ha informado hasta en 95%) tomando en cuenta α 0.05 y β 0.20 ($Z\alpha$ 1.96, $Z\beta$ 0.80). $P = 0.50$, $Q = 1-P$, $\Delta = 45\%$.

$$n = \frac{2(0.50)(0.50)[1.96 + 0.80]^2}{(0.45)^2}$$

$$n = 20 \times 2 = 40$$

Al realizar la operación se obtuvo una muestra de 20 pacientes por grupo.

→ Criterios de inclusión:

- Casos con material aun en el archivo de bloques y laminillas del servicio de Patología en el INCMNSZ
- Casos con prostatectomía radical y de contarse con ella biopsia de metástasis en pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma acinar de próstata.

→ Criterios de exclusión:

- Casos sin material en el archivo de bloques y laminillas del servicio de Patología en el INCMNSZ
- Casos sin prostatectomía radical

→ Criterios de eliminación:

- Reacción de inmunohistoquímica para prolactina y receptor de prolactina no valorable.

→ Análisis estadístico

- Para la comparación entre grupos se analizaron con prueba de Chi cuadrada para variables nominales, prueba *t* de Student para variables numéricas con distribución paramétrica y U de Mann Whitney para variables con distribución no paramétrica. Se considerará un valor de *p* menor de 0.05 como estadísticamente significativo.

8.RESULTADOS

Se recabaron 81 pacientes en la base de datos solicitada, de los cuales 64 cumplieron con los criterios de inclusión. Todas las reacciones de inmunohistoquímica (100%) fueron valorables con adecuado control externo.

Dentro de las variables clínicas, la edad media del diagnóstico fue de 64 años, del total de los pacientes incluidos en el estudio ninguno falleció a causa del carcinoma y la recurrencia bioquímica se identificó en 19 (29.7%) pacientes.

El grado/grupo (OMS/ISUP) de las prostatectomías estudiadas en su mayoría correspondía a Grado/Grupo 1 (Gleason 3+3=6) (42%); mientras que el Grado/Grupo 5 fue el menos frecuente con 8 pacientes (12.5%). Solo 4 casos en la prostatectomía evidenciaron metástasis.

El estudio de inmunohistoquímica en el tejido prostático evidenció diferentes patrones de inmunotinción, siendo el principal la positividad granular en citoplasma de células neoplásicas (Figura 3). Además de la positividad en células neoplásicas; el epitelio benigno de la próstata demostró positividad hacia su borde apical mientras que algunos linfocitos residentes del estroma prostático también fueron positivos (citoplasma) (Figura 4).

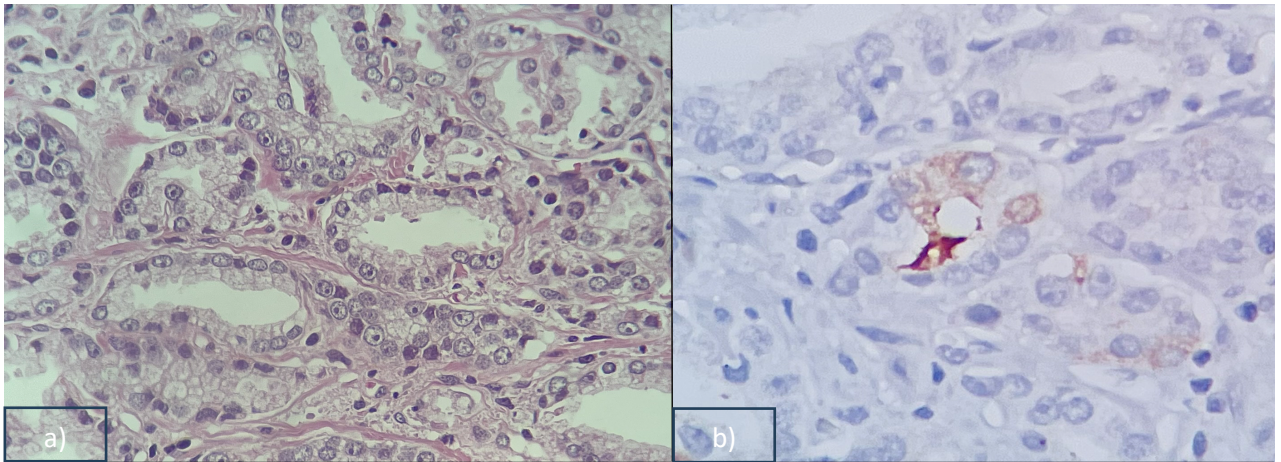


Figura 3. a) El panel de la izquierda corresponde a corte HE con adenocarcinoma acinar clásico patrón 3 de Gleason. b) El panel de la derecha corresponde a la misma zona, pero con reacción de inmunohistoquímica para PRL, demostrando positividad en citoplasma

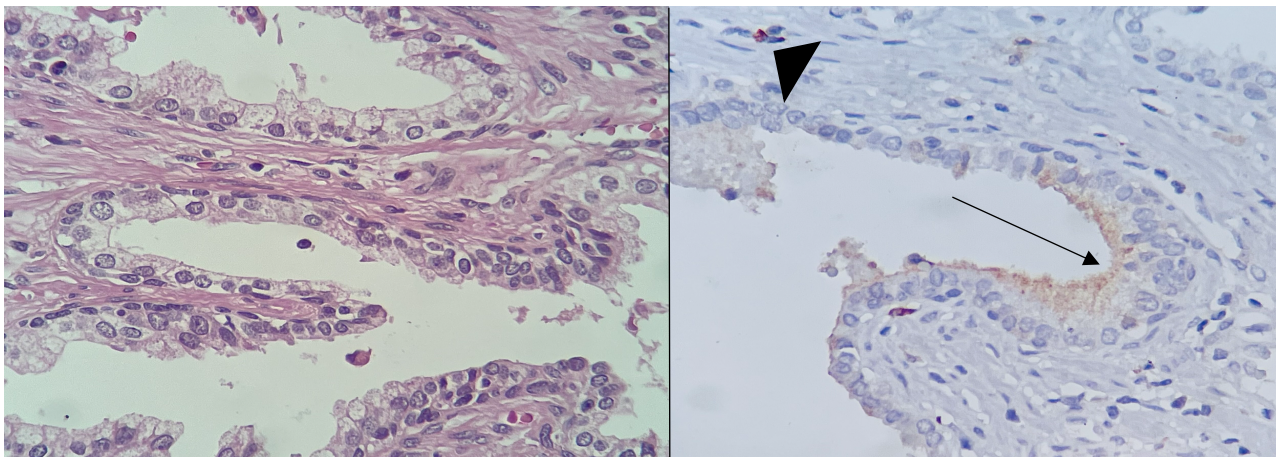


Figura 4. a) El panel de la izquierda corresponde a corte HE con epitelio prostático benigno. b) El panel de la derecha corresponde a la misma zona, pero con reacción de inmunohistoquímica para PRL, demostrando positividad en borde apical (flecha) y en linfocitos estromales (cabeza de flecha)

En cuanto al porcentaje de expresión de PRL en tejido neoplásico, la expresión baja predominó con 59(92.2%) casos. La expresión moderada se observó en solo 5(7.8%) casos. No se identificaron casos con expresión intensa. En la evaluación del tejido normal, el porcentaje de positividad fue de 87.5%.

Además de la positividad en células epiteliales neoplásicas y no neoplásicas, se observó que células inflamatorias, específicamente linfocitos demostraron positividad baja citoplasmática en 61 casos (95.3%). (Tabla 1)

Tabla 1. FRECUENCIA DE POSITIVIDAD PARA PROLACTINA EN CÉLULAS TUMORALES, TEJIDO NORMAL Y LINFOCITOS.	
PRL TUMOR	n(%)
Baja	59(92.2)
Moderada	5(7.8)
Intensa	0(0)
PRL TEJIDO NORMAL	
Baja	56(87.5)
Moderada	8(12.5)
Intensa	0(0)
PRL LINFOCITOS	
Baja	61(95.3)
Moderada	3(4.7)
Intensa	0(0)

PRL: Prolactina

Tabla 1. Frecuencia de expresión de PRL en células tumorales, tejido normal y linfocitos.

Se realizó análisis de supervivencia con base en GRADO/GRUPO (OMS/ISUP), demostrando que los pacientes con Grado/Grupo 4 y 5 la supervivencia libre de recurrencia bioquímica es menor a el resto de pacientes (log-rank 0.031). (Figura 5)

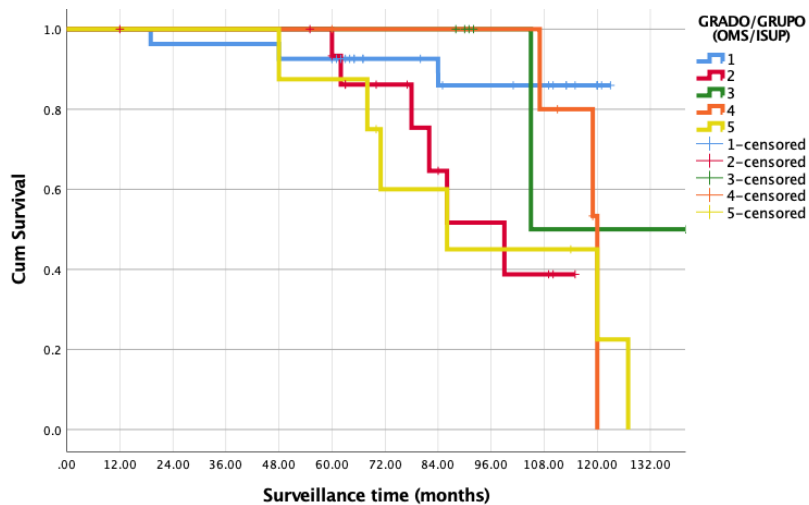


Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia libre de recurrencia bioquímica con base en Grado/Grupo (OMS/ISUP).

El análisis comparativo entre expresión de PRL y las variables: suma de Gleason, Grado/Grupo(OMS/ISUP), metástasis ganglionar y recurrencia bioquímica no demostró significancia estadística a diferencia de de la variable Edad en la cuál si se demostró significancia estadística ($p=0.048$). (Tabla 2)

Además se realizó análisis de supervivencia libre de recurrencia bioquímica partiendo de la expresión de PRL en células neoplásicas, el cuál no tuvo significancia estadística, pero muestra menor supervivencia en el grupo con expresión moderada. (Figura 6)

Tabla 2. Expresión de Prolactina en células tumorales acorde con características clínicas y bioquímicas.

Variable	Baja expresión n=	Moderada expresión n=	Total	Valor de P
Edad	59	5	64	0.048
Suma Gleason				
- 6	25	2	27	NS
- 7	22	1	23	
- 8	6	0	6	
- 9	6	2	8	
Grado/Grupo(OMS/ISUP)				
- 1	25	2	27	NS
- 2	26	1	17	
- 3	6	0	6	
- 4	6	0	6	
- 5	6	2	8	
Metástasis Ganglionar				
- Si	3	1	4	NS
- No	56	4	60	
Recurrencia Bioquímica				
- Si	17	2	19	NS
- No	42	3	45	
Muerte por Carcinoma				
- Si	0	0	0	NS
- No	1	0	1	

Tabla 2. Análisis comparativo entre expresión de PRL y variables: Suma de Gleason, Grado/Grupo, Metástasis ganglionar, recurrencia bioquímica, edad y muerte por carcinoma.

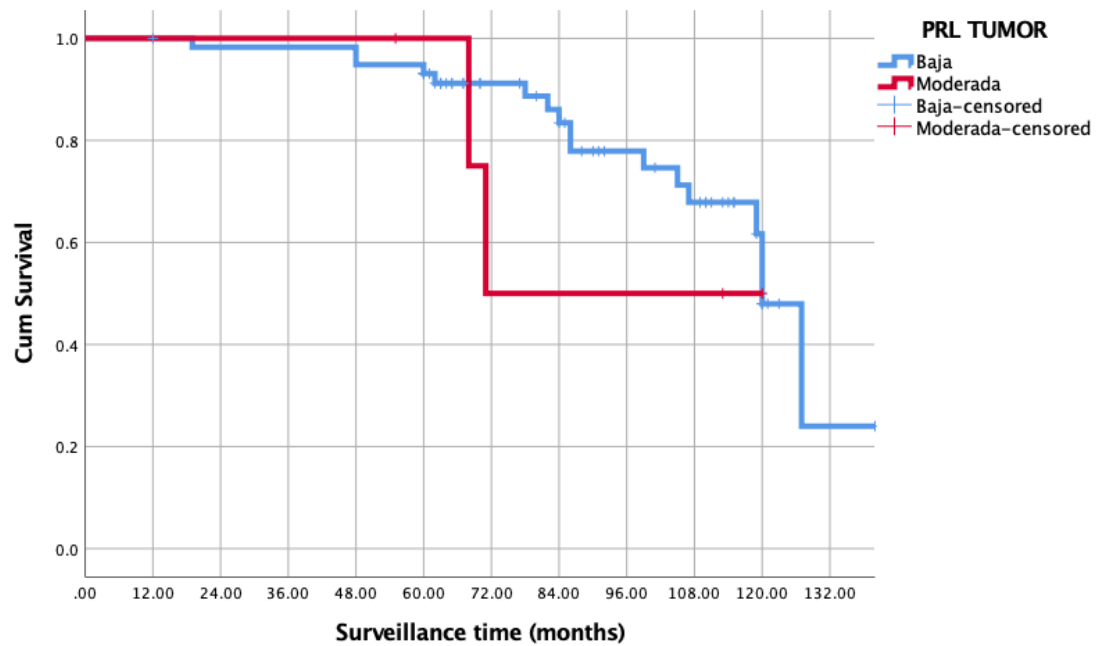


Figura 6. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia libre de recurrencia bioquímica en grupos con expresión baja y moderada.

9.DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos por el presente estudio reafirman la expresión de PRL en células neoplásicas de adenocarcinoma acinar de próstata y epitelio normal, lo que se traduce en producción y secreción de la misma; con mayor frecuencia en Grado/Grupo 1(Gleason suma 6), lo cuál es similar a lo encontrado por Hongzhen Li , et al(28), quienes demostraron positividad por medio de inmunohistoquímica en el 58% de casos evaluados. A diferencia de el presente estudio en donde se encontró que la mayoría de los adenocarcinomas acinares de próstata con positividad para PRL fueron Gleason suma 6 y 7(Grado/Grupo de OMS/ISUP 1 y 2), ellos identificaron expresión elevada (+++) de PRL en células neoplásicas de carcinomas con suma Gleason 8-9.

Un hallazgo interesante es la expresión de PRL en células inflamatorias, demostrando que no solo las células malignas y de revestimiento normal producen PRL. Mencionado lo anterior dicha expresión en linfocitos nos habla de el rol que tiene la hormona en el sistema inmune. Estudios como el de Quintero-Bustos, et al(24), realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de Nutrición Salvador Zubirán han evienciado dicha expresión en linfocitos de tejido pulmonar normal y con adenocarcinoma; es interesante que en sus resultados la expresión de PRL fue nuclear, mientras que en nuestro estudio la positividad fue en citoplasma.

Si bien el análisis de sobrevida realizado no fue estadísticamente significativo, se observa que el grupo de pacientes con expresión moderada tiene supervivencia libre de recurrencia bioquímica menor al grupo de pacientes con expresión baja. Hay que hacer mención de que la muestra es escasa y que los criterios de exclusión pueden causar sesgos al limitar el número de pacientes con sumas de Gleason elevadas. Es importante mencionar que estudios previamente mencionados (20) han demostrado la positividad de PRL en recurrencias locales y metástasis.

10.CONCLUSIONES

El adenocarcinoma ácinar de próstata es causa importante de morbi-mortalidad a nivel mundial, si bien se han identificado las vías oncogénicas principales como inflamación crónica, agentes infecciosos, susceptibilidad genética (mutaciones ATM, BRCA2), hipermetilación, mutaciones en PTEN y fusiones de TMRSS:ERG, algunas vías poco estudiadas como STAT5 han demostrado co-acción con receptor de andrógenos. Lo mencionado previamente tiene como sustrato la activación por medio de la hormona prolactina, la cuál es expresada y secretada por epitelio prostático, células inflamatorias y más importante células neoplásicas tanto del tumor primario como de metástasis ganglionares.

El pleiotropismo de la prolactina y su receptor dificultan el estudio de la misma y su relación con la patogenia de neoplasias malignas prostáticas ya que diferentes hormonas pueden acoplarse al receptor.

Si bien la expresión puede estar relacionada con el pronóstico del carcinoma de próstata, se requiere un futuro análisis en conjunto con expresión del receptor para obtener resultados más importantes.

En el presente estudio reafirmamos la expresión de PRL en adenocarcinoma acinar, células no neoplásicas y definimos expresión citoplásmatica y nuclear en linfocitos. Además sirve como punto de partida para futuros análisis en el instituto.

11.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. James G. Kench, Glen Kristiansen, Daniel Berney, George J. Netto, Angelo de Marzo, et al. Tumors of the Prostate. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Urinary and male genital tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022 [cited 2023 05 28]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 8). Available from:
2. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209–249.
3. Magi-Galluzzi C. (2018). Prostate cancer: diagnostic criteria and role of immunohistochemistry. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 31(S1), S12–S21.
4. Pierorazio, P. M., Walsh, P. C., Partin, A. W., & Epstein, J. I. (2013). Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU international*, 111(5), 753–760.
5. Epstein, J. I., Egevad, L., Amin, M. B., Delahunt, B., Srigley, J. R., Humphrey, P. A., & Grading Committee (2016). The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *The American journal of surgical pathology*, 40(2), 244–252.
6. Pernar, C. H., Ebot, E. M., Wilson, K. M., & Mucci, L. A. (2018). The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 8(12), a030361.
7. Sfanos, K. S., Yegnasubramanian, S., Nelson, W. G., & De Marzo, A. M. (2018). The inflammatory microenvironment and microbiome in prostate cancer development. *Nature reviews. Urology*, 15(1), 11–24.

8. Cancer Genome Atlas Research Network (2015). The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer. *Cell*, 163(4), 1011–1025.
9. Kammerer-Jacquet, S. F., Ahmad, A., Møller, H., Sandu, H., Scardino, P., Soosay, G., Beltran, L., Cuzick, J., & Berney, D. M. (2019). Ki-67 is an independent predictor of prostate cancer death in routine needle biopsy samples: proving utility for routine assessments. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 32(9), 1303–1309.
10. Maria Dakonova, PhD.(2015). Recent Advances in Prolactin Research(1st edition, pp 2-4). Springer Cham.
11. Ignacak, A., Kasztelnik, M., Sliwa, T., Korbut, R. A., Rajda, K., & Guzik, T. J. (2012). Prolactin--not only lactotrophin. A "new" view of the "old" hormone. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*, 63(5), 435–443.
12. Brooks C. L. (2012). Molecular mechanisms of prolactin and its receptor. *Endocrine reviews*, 33(4), 504–525.
13. Damiano, J. S., & Wasserman, E. (2013). Molecular pathways: blockade of the PRLR signaling pathway as a novel antihormonal approach for the treatment of breast and prostate cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 19(7), 1644–1650.
14. Jacobson, E. M., Hugo, E. R., Borchering, D. C., & Ben-Jonathan, N. (2011). Prolactin in breast and prostate cancer: molecular and genetic perspectives. *Discovery medicine*, 11(59), 315–324.
15. STRING Consortium: functional protein associations network. Recuperado el día 20 de Julio de 2023 en:
16. Yamauchi, T., Yamauchi, N., Ueki, K., Sugiyama, T., Waki, H., Miki, H., Tobe, K., Matsuda, S., Tsushima, T., Yamamoto, T., Fujita, T., Taketani, Y., Fukayama, M., Kimura, S., Yazaki, Y., Nagai, R., & Kadowaki, T. (2000). Constitutive tyrosine phosphorylation of ErbB-2 via Jak2 by autocrine secretion of prolactin in human breast cancer. *The Journal of biological chemistry*, 275(43), 33937–33944.

17. Schuler, L. A., & O'Leary, K. A. (2022). Prolactin: The Third Hormone in Breast Cancer. *Frontiers in endocrinology*, *13*, 910978.
18. Stattin, P., Rinaldi, S., Stenman, U. H., Riboli, E., Hallmans, G., Bergh, A., & Kaaks, R. (2001). Plasma prolactin and prostate cancer risk: A prospective study. *International journal of cancer*, *92*(3), 463–465.
19. Goffin V. (2017). Prolactin receptor targeting in breast and prostate cancers: New insights into an old challenge. *Pharmacology & therapeutics*, *179*, 111–126.
20. Dagvadorj, A., Collins, S., Jomain, J. B., Abdulghani, J., Karras, J., Zellweger, T., Li, H., Nurmi, M., Alanen, K., Mirtti, T., Visakorpi, T., Bubendorf, L., Goffin, V., & Nevalainen, M. T. (2007). Autocrine prolactin promotes prostate cancer cell growth via Janus kinase-2-signal transducer and activator of transcription-5a/b signaling pathway. *Endocrinology*, *148*(7), 3089–3101.
21. Goffin, V., Hoang, D. T., Bogorad, R. L., & Nevalainen, M. T. (2011). Prolactin regulation of the prostate gland: a female player in a male game. *Nature reviews. Urology*, *8*(11), 597–607.
22. Tan, S. H., Dagvadorj, A., Shen, F., Gu, L., Liao, Z., Abdulghani, J., Zhang, Y., Gelmann, E. P., Zellweger, T., Culig, Z., Visakorpi, T., Bubendorf, L., Kirken, R. A., Karras, J., & Nevalainen, M. T. (2008). Transcription factor Stat5 synergizes with androgen receptor in prostate cancer cells. *Cancer research*, *68*(1), 236–248.
23. Ascencio-Cedillo, R., López-Pulido, E. I., Muñoz-Valle, J. F., Villegas-Sepúlveda, N., Del Toro-Arreola, S., Estrada-Chávez, C., Daneri-Navarro, A., Franco-Topete, R., Pérez-Montiel, D., García-Carrancá, A., & Pereira-Suárez, A. L. (2015). Prolactin and prolactin receptor expression in cervical intraepithelial neoplasia and cancer. *Pathology oncology research : POR*, *21*(2), 241–246.
24. Quintero-Bustos, Martínez-Benitez, Hernández-Pando(2021). Expresión de prolactina en modelos experimentales y en neoplasias malignas de origen pulmonar. Tesis de posgrado, Universidad Nacional Autónoma de México.
25. Le Bescont, A., Vitte, A. L., Debernardi, A., Curtet, S., Buchou, T., Vayr, J., de Reyniès, A., Ito, A., Guardiola, P., Brambilla, C., Yoshida, M., Brambilla, E., Rousseaux, S., &

- Khochbin, S. (2015). Receptor-Independent Ectopic Activity of Prolactin Predicts Aggressive Lung Tumors and Indicates HDACi-Based Therapeutic Strategies. *Antioxidants & redox signaling*, 23(1), 1–14.
26. Miguel Angel Jimenez-Rios, Jorge Martinez-Cedillo, Narciso Hernandez Toris, Luis Carlos Sanchez-Martinez(2013).Guia de Practica Clínica Basada en Evidencia en pacientes con cáncer de próstata.Gaceta Mexicana de Oncología,12(Sup 2), 5-44.
27. Genevisible. Prolactin in Top 10 Cancers. Recuperado el día 1 de octubre de 2023 en: <https://genevisible.com/cancers/HS/UniProt/P01236> (2023)
28. Li, H., Ahonen, T. J., Alanen, K., Xie, J., LeBaron, M. J., Pretlow, T. G., Ealley, E. L., Zhang, Y., Nurmi, M., Singh, B., Martikainen, P. M., & Nevalainen, M. T. (2004). Activation of signal transducer and activator of transcription 5 in human prostate cancer is associated with high histological grade. *Cancer research*, 64(14), 4774–4782.