

**RELACIÓN DE LOS PARÁMETROS SOCIODEMOGRÁFICOS Y
CLÍNICOPATOLÓGICOS CON LA EXPRESIÓN DE CD117 EN PACIENTES
DIAGNOSTICADOS CON ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA DE LA CLINICA LA
ESTANCIA DE LA CIUDAD DE POPAYAN ENTRE LOS AÑOS 2018 -2019**



BLANCA VIVIANA FAJARDO IDROBO

**UNIVERSIDAD DEL CAUCA
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA
POPAYAN, CAUCA**

2021

**RELACIÓN DE LOS PARÁMETROS SOCIODEMOGRÁFICOS Y
CLÍNICOPATOLÓGICOS CON LA EXPRESIÓN DE CD117 EN PACIENTES
DIAGNOSTICADOS CON ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA DE LA CLINICA LA
ESTANCIA DE LA CIUDAD DE POPAYAN ENTRE LOS AÑOS 2018 -2019**

BLANCA VIVIANA FAJARDO IDROBO

Trabajo presentado como Proyecto de Grado para optar al título de Patólogo

TUTOR CIENTIFICO:

Dr. Jaime Álvarez Soler

MEDICO Patólogo

DOCENTE DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

TUTOR METODOLÓGICO:

PhD. Rosa Amalia Dueñas Cuellar

PhD. Victoria Eugenia Niño Castaño

DOCENTES DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA

UNIVERSIDAD DEL CAUCA

FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

POPAYAN, CAUCA

2021

NOTA DE ACEPTACIÓN

Tutor científico: Jaime Álvarez Soler

Tutor metodológico: Rosa Amalia Dueñas

Tutor metodológico: Victoria Eugenia Niño

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado a Dios, quien me guía todos los días y me enseña que sus planes son perfectos.

A mi esposo, mi compañero de vida y mi apoyo permanente.

A mi mamá por su amor incondicional.

A mi papá por enseñarme a creer en mí.

A mi familia el centro de todo.

AGRADECIMIENTOS

Al director del proyecto, quien fue mi profesor durante muchos años.

A los asesores científicos y al grupo de investigación de inmunología y enfermedades infecciosas que me acogió y ha sido testigo de todo este proceso.

A la Clínica la Estancia; a la Dra. Claudia milena Orozco por su corrección de estilo y asesoría gramatical, a la Dra. Valentina López estudiante del Programa de Medicina de la Universidad del Cauca.

Gracias a todos, ya que, sin su apoyo y disposición, este trabajo no habría sido posible.

TABLA DE CONTENIDO

Contenido	
RESUMEN	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	13
JUSTIFICACIÓN	14
OBJETIVOS	17
OBJETIVO GENERAL	17
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
MARCO TEÓRICO	18
ESTADO DEL ARTE	36
METODOLOGÍA	49
DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	49
POBLACIÓN Y MUESTRA	49
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	50
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	50
RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	50
RECOLECCIÓN Y ANÁLISIS DE MUESTRAS	50
PROCESOS ESPECÍFICOS	52
INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	54
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	54
SESGOS POTENCIALES	57
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	57
SEGUIMIENTO	58
ASPECTOS ÉTICOS	58
MANUAL DE FUNCIONES	59
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	61
PRODUCTOS RESULTADOS DE ACTIVIDADES DE GENERACIÓN DE NUEVO CONOCIMIENTO	63
IMPACTO	64
ESTRATEGIAS DE PUBLICACIÓN Y SOCIALIZACIÓN	64

RESULTADOS	66
DISCUSIÓN	75
CONCLUSIONES	79
FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO	80
BIBLIOGRAFÍA	81

|

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Instrumentos para recolección de Información

Anexo 2. Operacionalización de variables

Anexo 3. Inserto: Anti-CD117 (EP10) Rabbit Monoclonal Primary Antibody

RESUMEN.

OBJETIVO: Describir la expresión de CD117 y las características sociodemográficas-clinicopatológicas de todos los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata en una IPS privada, en la ciudad de Popayán, Colombia durante los años 2018 y 2019.

MATERIALES Y METODOS: se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, que incluyó todos los pacientes con diagnóstico histológico de adenocarcinoma de próstata en los años 2018 y 2019 provenientes del sistema de información hospitalario del servicio de patología de la Clínica la Estancia de la ciudad de Popayán, los cuales se analizaron de forma descriptiva y gráfica.

RESULTADOS: Se incluyeron n=77 muestras de tejido prostático con diagnóstico histológico de adenocarcinoma de próstata, la edad de diagnóstico se encontró en un rango entre los 54 y 95 años. El score de Gleason igual o mayor a 7 se reportó en n= 69 (89.7%) de los pacientes, con un porcentaje de patrón 4 que osciló entre 20 y 90%. La clasificación de grado pronóstico se distribuyó principalmente en los grupos 2 y 5 con porcentajes equitativos del 26% cada uno, con niveles de PSA (antígeno prostático específico) mayores a 10 ng/ml, en el 51.9% de los pacientes. Se halló expresión positiva para CD117 en células tumorales en n= 3 (3.9%) de los pacientes evaluados, en cuyo caso solo existió una asociación estadísticamente significativa para la procedencia de origen rural y la afiliación a régimen subsidiado, con distribución heterogénea en la clasificación de Gleason, con mayor frecuencia para el compromiso bilateral y volúmenes prostáticos entre 50-100 gramos.

CONCLUSIONES: Los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata de la clínica la estancia –Popayán tienen una presentación heterogénea de la enfermedad, con un riesgo intermedio-alto de progresión. La expresión de CD117 en células tumorales es acorde a lo reportado en la literatura internacional y se encuentra dentro de los límites superiores. Los trabajos de investigación de CD117 y cáncer de próstata generan la posibilidad entender el comportamiento tumoral en relación con el manejo actual y evaluar su utilidad en terapias futuras. Los trabajos de investigación de CD117 y cáncer de próstata generan la posibilidad de evaluar su utilidad en terapias futuras, pero se requiere de estudios más extensos para evaluar el comportamiento tumoral.

Palabras claves: CD117, c-kit, adenocarcinoma próstata, cáncer, epidemiología, Colombia

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El 90 % de las patologías que comprometen la próstata en hombres mayores de 60 años corresponden a la hiperplasia prostática benigna (HPB) y al carcinoma de próstata, los cuales se caracterizan por un crecimiento glandular excesivo anormal. Estas dos patologías no tienen manifestaciones clínicas tempranas específicas que permitan diferenciarlas entre sí en el tamizaje inicial (tacto rectal y antígeno prostático específico), por lo cual requieren de estudios complementarios donde se reconozca la naturaleza benigna o maligna del cuadro mediante la biopsia prostática (1, 2, 3). Una vez que se establece el diagnóstico de cáncer de próstata debe realizarse su clasificación, que se basa en criterios morfológicos para identificar el origen del tumor, el cual puede ser de origen epitelial, neuroendocrino, estromal, mesenquimal, hematolinfoide o de origen metastásico, sin embargo, se conoce que el 95% de los casos corresponden al tipo epitelial/acinar (1, 2, 4).

A nivel mundial, el cáncer de próstata es el segundo cáncer más frecuente en hombres, con una incidencia de 13.5%, y una mortalidad del 6.7%, superado solo por patologías con comportamientos altamente agresivos ya establecidos, como el cáncer de pulmón, hígado, estómago y colorectal (5, 6). En Colombia, entre los años 2007 a 2011 se reportó una incidencia de 29.734 nuevos casos de cáncer en hombres, de los cuales, 8.872 correspondían a cáncer de próstata, duplicando las estadísticas mundiales con el 29.8% de incidencia y el 27.3% de mortalidad, para un total de 2.416 defunciones por año por esta causa (7, 8). En este periodo, en el departamento del Cauca se reportaron 230 casos, con 61 defunciones por año (7). Demostrando de esta manera la vigencia de este tipo de patologías y la necesidad de continuar estableciendo políticas públicas para su detección temprana, así como para la búsqueda de tratamientos específicos, ajustados a las necesidades y características de la población (9).

El reto en cáncer de próstata es su comportamiento biológico variable, que va desde un espectro de cánceres muy agresivos y mortales hasta cánceres clínicamente inaparentes (10). Actualmente para la estadificación del cáncer de próstata se tiene en cuenta parámetros histológicos (forma y disposición glandular), compromiso tumoral, compromiso nodular y la existencia de lesiones a distancia (2), estas clasificaciones están diseñadas, en primera instancia, con la finalidad de ubicar al paciente dentro de un estadio clínico para orientar el manejo inicial y para intentar establecer el riesgo de diseminación, extensión de

la enfermedad y de recidiva bioquímica, la cual sugiere un comportamiento biológico tumoral más agresivo (2,3). Sin embargo, dada la variabilidad tan amplia dentro de la expresión y combinación posible de todos los patrones histológicos ha sido difícil comparar entre si los distintos estudios para establecer una uniformidad (11).

En este sentido, han pasado ya 53 años desde que en 1966 el doctor Donald F. Gleason, publico la escala que lleva su nombre para la clasificación del cáncer de próstata, donde se definen los grados histológicos tumorales basados en las características morfológicas, que expresa de forma indirecta la agresividad del tumor, la cual continua vigente con algunas modificaciones (11). Actualmente la finalidad de la clasificación del cáncer de próstata es dividirlo en grupos de riesgo con el objetivo de brindar la mejor orientación terapéutica, en donde se tienen en cuenta elementos como el antígeno prostático específico (PSA), el estadio clínico y la clasificación de Gleason ya mencionada (12). Adicionalmente desde el 2013 se suma la propuesta de la nueva clasificación de la *International Society of Urological Pathology*, aprobada por la Organización Mundial de la Salud en el 2016, en donde se realiza la agrupación de los grados histológicos de la clasificación de Gleason, con la intención de evaluar y relacionar los patrones histológicos con el pronóstico, clasificación que ha sido validada a nivel interinstitucional (2) y que en cierta medida puede modificar conductas terapéuticas según cada caso particular, apuntando a una medicina de precisión (11,13).

En la búsqueda de la medicina personalizada, en el amplio espectro del cáncer de próstata, se está evaluando el valor pronóstico de algunos inmunomarcadores, entre ellos el CD117, con el objetivo de utilizarse para identificar a aquellos pacientes de alto riesgo que podrían requerir tratamiento adyuvante temprano (14). Comportándose como un marcador pronostico adicional, el CD117 es un receptor de tipo tirosina quinasa, que una vez se activa está involucrado en actividades celulares como la diferenciación, adhesión y proliferación celular, por lo cual se asocia con la progresión del cáncer (4, 14, 15), y la conservación de células tallo neoplásicas con resistencia terapéutica, que permiten la recurrencia del tumor primario. Este receptor posee además la propiedad de viajar y sobrevivir en la circulación, ubicándose en lugares periféricos, impulsando el crecimiento tumoral a distancia, condición que constituye la principal causa de muerte por cáncer, dado en el momento no existe intervenciones efectivas para prevenirla y tratarla (16,17). En el caso del cáncer de próstata las metástasis óseas son consideradas la principal causa de morbilidad y mortalidad en los

pacientes, las cuales una vez hacen su aparición, el tratamiento a ofrecer es de tipo paliativo, dejando al paciente sin ninguna posibilidad de curación (18). Considerando lo anteriormente enunciado, el presente trabajo pretende analizar la asociación que existe entre los parámetros de clasificación clínica, antígeno prostático específico, clasificación de Gleason con grupo de grado pronóstico y la medición de CD117 de los pacientes diagnosticados con adenocarcinoma de próstata en nuestra región para conocer si se puede usar CD117 como marcador pronóstico complementario, dentro de la evaluación inicial del cáncer de próstata.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es la relación de los parámetros sociodemográficos y clínico patológicos de pacientes diagnosticados con adenocarcinoma de próstata y la expresión de Cd117 en la Clínica la Estancia en la ciudad de Popayán entre los años 2018 - 2019?

P	I	C	O	T
Pacientes con Adenocarcinoma de próstata	Expresión CD117	Grupos pronóstico	Manifestaciones clínicas y paraclínicas	2018-2019

JUSTIFICACIÓN.

El cáncer de próstata es el cáncer más común en hombres mayores de 50 años en América Latina y el Caribe. La Organización Panamericana de la Salud estima que, si no se implementan medidas adecuadas, para el 2030 la incidencia incrementará a un 84% y se duplicará la mortalidad. Las tasas altas de mortalidad están asociadas a diagnósticos de la enfermedad en estadios tardíos, debido que no todos los pacientes mayores de 50 años acuden a consulta de forma regular para acceder al tamizaje de oportunidad (19). Este tamizaje, busca aquellos pacientes candidatos para biopsia, en la cual es posible establecer el diagnóstico para cáncer de próstata, y de forma indirecta medir el riesgo de progresión, y así direccionar, de la forma más adecuada, el tipo de abordaje terapéutico a seguir (3). Por lo tanto, es importante trabajar en todas aquellas herramientas y estrategias que desde un inicio mejoren la identificación de estos pacientes y permitan ofrecer todas las alternativas terapéuticas posibles, con la finalidad de optimizar tiempo y recursos, e impactar en la mortalidad (19).

El gobierno de Colombia posicionó al cáncer como un problema de salud pública y por ello intenta centrar sus esfuerzos en la organización de actividades e intervenciones estructuradas que contribuyan a generar un impacto en la incidencia, mortalidad y calidad de vida de la población, a través de la creación e implementación del Plan Decenal para el Control el Cáncer proyectado para el período 2012- 2021. Este documento incluye de manera específica al cáncer de próstata, y plantea el objetivo de establecer la prevalencia de cáncer de próstata por estadios clínicos, lineamiento que se considera dentro de la caracterización de la población de nuestro estudio en la etapa inicial (20), lo que permitirá hacer una aproximación al estado actual de la enfermedad en nuestro departamento, así como identificar los puntos a fortalecer en la atención, ajustados a las necesidades reales de la población.

Para el cáncer de próstata, en el momento, dentro de sus alternativas terapéuticas según el estadio de su enfermedad se dispone de manejo expectante, farmacológico, quirúrgico, radioterapia y terapia hormonal, dentro de los cuales la resección quirúrgica completa se menciona como única opción curativa (3). Sin embargo, dada su heterogeneidad algunos hombres desarrollan lesiones metastásicas y resistencia a los tratamientos actuales (17, 21). Una de las características que puede llevar a este comportamiento tumoral, es la

activación de diferentes vías de crecimiento y proliferación celular, entre ellas la vía del JAK / STAT, WNT, NOTCH, PI3-quinasa, SRC, RAS, ERK las cuales en algunas ocasiones, pueden estar mutadas, o ser reguladas a la alta por medio de uno de los receptores tirosina quinasa, entre ellos el CD117, el cual principalmente es expresado en las células tallo cancerígenas que ayudan a determinar la progresión del cáncer, gracias a sus propiedades de viajar y sobrevivir en la circulación, ubicándose en lugares distantes donde pueden impulsar un nuevo crecimiento tumoral, y ser resistentes a las terapias empleadas gracias a su capacidad de renovación y división (15,16,17).

Es por esta razón que varios estudios se encuentran trabajando en posibles dianas terapéuticas que inhiban la activación inicial de este tipo de vías y puedan contribuir para que se den manejos adicionales en aquellos pacientes en quienes la terapia convencional no sea suficiente, además de ofrecer, desde un inicio, terapias ayudantes como intento para frenar la enfermedad.

En ese sentido desde el 2004 G Di Lorenzo en su trabajo expresión de protooncogén C-Kit en cáncer de próstata de alto riesgo (22) encontró que los pacientes con expresión positiva de CD117 en el epitelio tenían un puntaje de Gleason mayor, y un riesgo más alto de recaída tumoral, a pesar de no ser estadísticamente significativo, en 2008 Christoph Wiesner y colaboradores, estudiaron la contribución de CD117 (c-KIT) y su ligando en las metástasis óseas del cáncer de próstata, donde las pruebas de inmunohistoquímica en tejidos humanos revelaron una expresión epitelial de c-kit del 5% en hiperplasia prostática benigna, 14%, en cáncer de próstata y de 40% en lesiones metastásicas, lo que sugiere una tendencia al aumento de la expresión de c-kit en la progresión clínica del cáncer de próstata (18). Hallazgos que se confirmaron en trabajos más recientes; uno de ellos publicado en 2014 en la revista italiana de urología y nefrología (MINERVA) por Vatansever SA, quien investigó el papel de las células tallo y las células progenitoras CD133 y CD117 positivas y la activación de la vía Wnt/ β -catenina en tres grupos de pacientes, pacientes con hiperplasia prostática benigna y pacientes con cáncer de próstata con Gleason < de 6 ng/mL y > de 6 ng/mL, encontrando una inmunoreactividad positiva para CD117 solo en el tercer grupo, postulándolo dentro de un papel potencial para el desarrollo y progresión del cáncer de próstata (23). En 2017 en la revista patología, investigación y práctica por Mozhdéh Foroozan y colaboradores, se observó nuevamente la relación positiva, directamente proporcional y estadísticamente significativa entre la expresión de CD117 y la

puntuación de Gleason, además, se evidenció que la expresión de CD117 en mastocitos tumorales acompañantes, era más alta en aquellos pacientes que tenían compromiso óseo. Por otro lado, se demostró que si existía una alta co-expresión de CD34 y CD117, el comportamiento del tumor era mucho más agresivos, por lo cual, proponen estos marcadores a consideración como posibles dianas terapéuticas y como posibles marcadores pronósticos, dado que se conoce que el 40 % de los pacientes a pesar de estar catalogados con enfermedad localizada, presentan resistencia a medicamentos y enfermedad a distancia (24).

La posibilidad de usar el receptor CD117 como diana terapéutica ha sido evaluada recientemente en un estudio *in vivo* en modelos animales realizado en 2016 por Elena Jachetti y colaboradores. En éste, se enfocaron en el análisis de cáncer de próstata avanzado con enfermedad metastásica y cáncer con diferenciación neuroendocrina, los cuales son considerados en su mayoría resistentes a andrógenos e incurables; encontrando en las pruebas realizadas, que los medicamentos que ejercen su acción sobre el receptor de CD117, disminuyen la incidencia tumoral para adenocarcinoma en comparación a ratones no tratados (25).

Teniendo en cuenta lo anterior, y que la supervivencia en cáncer de próstata puede llegar a ser del 96-98 % si se diagnostica en estadio inicial (26), estudios que exploren posibles herramientas con aplicaciones al momento del diagnóstico y tratamiento en nuestro medio, como es el caso de CD117, pueden ayudar a orientar sobre el pronóstico del paciente, y adicionalmente dejar el campo y la posibilidad abierta para aproximaciones futuras de tipo farmacológico, teniendo en cuenta que existen alternativas terapéuticas en el mercado que ejercen su acción en este receptor usadas en otras patologías. Por tanto, el presente estudio tiene como objetivo identificar la expresión de CD117 en pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata y describirlo en relación a los parámetros clínicos y paraclínicos que permitan contextualizarlo en la evolución de la enfermedad, dejando un precedente para análisis posteriores.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la relación de parámetros sociodemográficos y clínico patológicos con la expresión de CD117 en pacientes diagnosticados con adenocarcinoma de próstata en la Clínica la Estancia de Popayán, entre los años 2018 – 2019.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Establecer las características generales demográficas de pacientes diagnosticados con adenocarcinoma de próstata en la Clínica la Estancia de Popayán, entre los años 2018 – 2019.
- Determinar las características clínicas de pacientes diagnosticados con adenocarcinoma de próstata en la Clínica la Estancia de Popayán, entre los años 2018 – 2019.
- Caracterizar la expresión de CD117 en cortes histológicos de pacientes diagnosticados con adenocarcinoma de próstata en la Clínica la Estancia de Popayán, entre los años 2018 – 2019.

MARCO TEÓRICO

El sistema genital masculino está conformado por los testículos, las vías espermáticas, las glándulas sexuales accesorias y los genitales externos (pene y escroto). La próstata hace parte de las glándulas sexuales accesorias, es la más grande de ellas, tiene forma de pirámide invertida, está ubicada en la cavidad pélvica, detrás del pubis, delante del recto y debajo de la vejiga, rodeando el primer segmento uretral debajo del cuello vesical, conservando relación anatómica con los conductos deferentes y las vesículas seminales. Tiene una división tanto morfológica como funcional. Su función principal consiste en aportar a la composición del semen un líquido claro de pH alcalino que contiene fosfatasa ácida, antígeno prostático específico y fibrinolisinasa que contribuyen a conservar la consistencia líquida. (27, 28, 29) La formación del sistema genital masculino, inicia desde el momento de la fecundación, en la cual, el espermatozoide es el responsable de determinar el sexo del embrión según contenga un cromosoma X o un cromosoma Y. Después de un periodo de indiferenciación sexual de 5 semanas, la expresión del gen SRY en los fetos XY, inician una serie de eventos caracterizados por expresión de proteínas, que determinan los cambios citológicos, histológicos y funcionales. (27,30).

El origen embriológico de la próstata viene del endodermo primitivo, el cual se diferencia en intestino anterior, medio y posterior, con una inflamación en el extremo caudal que crea la cloaca, la cual se divide para formar salidas separadas del intestino y las vías urinarias. El compartimiento ventral de las vías urinarias se llama seno urogenital, en cuya porción pélvica, en la novena semana, aparece una condensación del tejido mesenquimal, que en los hombres formara la uretra prostática y membranosa, la próstata y las glándulas bulbo uretrales. Esta condensación se hace más densa hacia la región posterior y distal de la uretra, donde es atravesada por los conductos eyaculadores en su porción central. En el adulto la parte del mesénquima que rodea los conductos eyaculadores se expande y ocupa casi toda la base de la próstata, diferenciándose en una zona central, que al igual que las vesículas seminales es probable que derive de los conductos de Wolff, a diferencia del resto del tejido prostático que proviene del seno urogenital. La organogénesis de la próstata ocurre en cuatro etapas, la primera de ellas inicia por la exposición del seno urogenital a los andrógenos, en la segunda los cordones epiteliales iniciales de la próstata invaden el mesénquima del seno urogenital con ubicaciones estereotipadas formando los lóbulos, que delimitaran las zonas en la próstata adulta. Luego, en la tercera etapa hacia la décima

semana, los brotes del epitelio de la próstata se alargan y ramifican, para finalmente, en la última etapa canalizar los conductos y realizar la cito diferenciación del epitelio, y así producir glándulas prostáticas maduras. El crecimiento prostático es lento, con un diámetro aproximado de 2 cm en la pubertad, alcanzando su madurez a los 20 años, con un peso aproximado de 20 gramos, con el doble de su tamaño inicial, con un segundo pico de crecimiento dependiente de hormonas entre los 50-70 años (28,31).

La próstata está constituida por dos compartimientos celulares, el compartimento epitelial/glandular y el compartimento del estroma o fibromuscular. La porción estromal está formada principalmente por tejido conectivo, en el cual se observan células musculares lisas y fibroblastos, que en conjunto sirven como soporte estructural a la porción glandular (28,31), la cual se divide en cuatro regiones anatómicas, comprobadas a partir de muestras obtenidas post-mortem por el doctor Mc Neal, diferenciado la zona central, la zona periuretral, la zona periférica y la zona de transición. La zona periférica comprende el 65 % del total de la masa prostática normal, la zona central el 30% y la zona de transición solo el 5%, porcentajes que se mantienen hasta la edad de los 30 a 40 años; y se invierten en edades avanzadas, convirtiendo al área de transición, en el área predominante (27,28,29,32). Las glándulas están conformadas por células epiteliales basales, células intermedias, células neuroendocrinas y células epiteliales secretoras lumbinales, entre las cuales hay cambios dinámicos, que inician en las células tallo/stem ubicadas en la capa basal, que pasan de un estado estacionario/inactivo a células en proliferación transitoria que se dividen rápidamente, para finalmente alcanzar la diferenciación a un epitelio secretor metabólicamente activo, con marcadores de inmunohistoquímica específicos que ayudan a su identificación. (Ver imagen 1), (31), cada grupo celular tiene unas características citológicas específicas: las células basales son alargadas y aplanadas, con núcleos oscuros y delgados, de citoplasma escaso, ubicadas paralelas a la membrana basal. Las células neuroendocrinas se disponen de forma aleatoria, con gránulos citoplasmáticos. Las células secretoras tienen vacuolas citoplasmáticas claras, las cuales están más agrupadas en la zona periférica y transicional, y espaciadas en la zona central, en donde las células son de color más oscuro, y núcleo más grande, el cual se dispone a diferentes niveles en el epitelio lo cual le da apariencia de pseudoestratificación (27, 31). La proliferación del epitelio prostático es regulada por las hormonas sexuales, la testosterona y los andrógenos de la glándula suprarrenal. Estas hormonas ingresan a la célula en donde son convertidas en dihidrotestosterona por la enzima 5 alfa reductasa. La dihidrotestosterona se une al receptor

de andrógenos, el cual sufre un cambio en su conformación y se traslada desde el citoplasma al núcleo, en donde se une a una secuencia de ADN específica denominada elemento de respuesta a hormonas, que estimula la proliferación y el crecimiento celular (27).

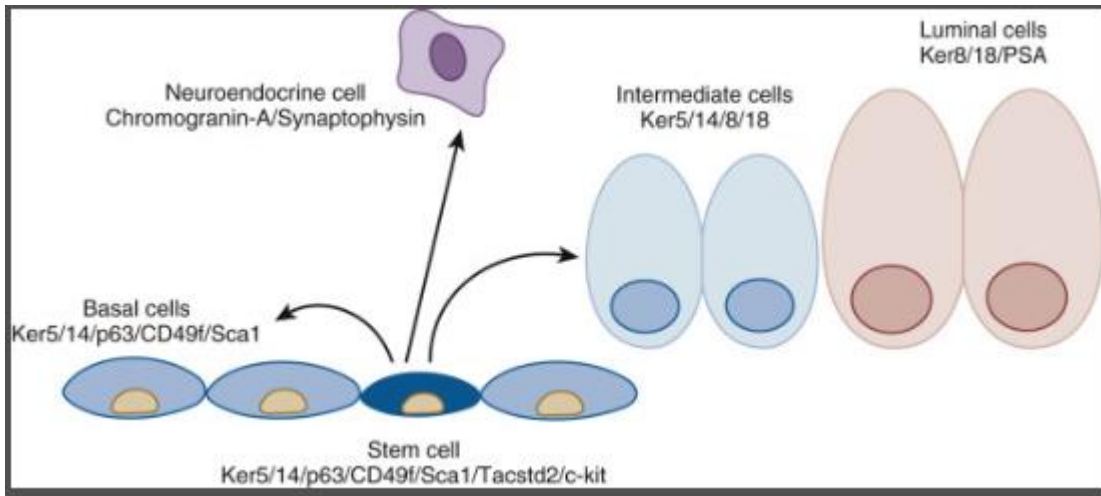


Imagen 1. Desarrollo, biología molecular y fisiología de la próstata

Existen tres procesos patológicos importantes que afectan con mayor frecuencia el órgano prostático, y pueden generar aumento del tamaño del mismo, con síntomas irritativos y obstructivos, generando la necesidad de realizar un diagnóstico diferencial entre ellos (4, 33). El primer diagnóstico hace referencia a la prostatitis, la cual se divide por categorías. La primera clasificación de la prostatitis fue establecida en 1978, mediante el estudio de DRACH, que la dividió en prostatitis aguda (categoría I), crónica bacteriana (categoría II), crónica a bacteriana/ no infecciosa (categoría III) y prostatodinia (categoría IV), modificada en 1995 por el instituto nacional de salud de Estados Unidos, con la intención de mejorar los procesos de diferenciación entre categorías. Los cambios están dirigidos a las categorías III y IV, cambiando la denominación de la categoría III a síndrome pélvico crónico/dolor pélvico crónico y dividiéndola en dos subcategorías (a y b) basados en la asociación o ausencia de inflamación; para la categoría IV la define como prostatitis crónica asintomática o prostatitis histológica, basados en la identificación de infiltrado inflamatorio mononuclear, sin polimorfo nucleares (ver tabla 1), (33, 34).

DRACH 1978		NIH 1995
TERMINOLOGÍA	CATEGORÍAS	NUEVA TERMINOLOGÍA
Prostatitis bacteriana aguda	I I	Prostatitis bacteriana aguda
Prostatitis bacteriana crónica	II II	Prostatitis bacteriana crónica
Prostatitis crónica abacteriana	III III IIIa IIIb	Síndrome P. crónica/Dolor pélvico crónico con inflamación sin inflamación
Prostatodinia	IV IV	Prostatitis inflamatoria asintomática (prostatitis histológica)

Tabla 1. Clasificación de las prostatitis

La prostatitis aguda es la infección urinaria parenquimatosa más frecuente en el hombre, con una incidencia mayor entre la segunda y cuarta década de la vida. Es secundaria a la implantación de uropatógenos habituales: bacilos Gram negativos, enterococos y estafilococos, ocasionada por el reflujo intra-prostático de orina, la diseminación linfohemática desde focos infecciosos distantes o por manipulación quirúrgica y durante procedimientos invasivos. El cuadro clínico está caracterizado por fiebre, disuria y malestar general; Que requiere tratamiento médico para evitar posibles complicaciones como diseminación bacteriana, sepsis de origen urinario o absceso prostático. El diagnóstico definitivo se establece con la clínica y el cultivo microbiológico positivo (4, 33,34).

La prostatitis crónica se divide en bacteriana y a bacteriana/no infecciosa, las cuales comparten los mismos síntomas inespecíficos como malestar general, disuria, lumbalgia, molestias y dolores perineales y supra púbicos; con o sin el antecedente de cuadros agudos previos. Ambas tienen leucocitosis en la secreción de masaje prostático, por lo cual la determinación del agente etiológico mediante cultivo positivo constituye la diferencia principal entre el cuadro crónico bacteriano y a bacteriano/no infeccioso. La patogenia de la prostatitis crónica bacteriana es clara, mientras que la patogenia del cuadro a bacteriano se basa en múltiples teorías: la teoría obstructiva por estenosis uretral, la teoría de reflujo intra-ductal por micción turbulenta con respuesta inflamatoria secundaria a la presencia de orina dentro de la glándula, que favorece a su vez la teoría autoinmune y la teoría de

disfunción neuromuscular, esta última relacionada con el estrés y alteraciones psicológicas que benefician los cambios ya mencionados. También, existe la prostatitis granulomatosa, la cual, cuando es secundaria a un agente etiológico identificable se denomina prostatitis granulomatosa específica, e inespecífica cuando es producida por las secreciones libres de los acinos y los conductos rotos (4, 33, 34).

En este sentido, basados en las definiciones específicas para cada tipo de prostatitis, se sugiere que en los reportes histológicos en los cuales se observe inflamación, y no se cuente con la información de un agente etiológico infeccioso asociado, se use el término de prostatitis histológica, o se informe dentro de los hallazgos adicionales, especificando el tipo de inflamación en el tejido (27,32, 35). La prostatitis histológica/inflamación se presenta en aproximadamente el 60 al 80% de los hombres asintomáticos sometidos a una biopsia por un antígeno prostático elevado, que puede estar influenciada por factores del estilo de vida, como el tabaco, el uso de estatinas y el consumo de ácidos grasos omega-3. En los últimos años, a pesar que existen algunas opiniones divididas, la inflamación ha cobrado mayor importancia, y se ha vinculado como un factor potencial en el desarrollo de la hiperplasia prostática benigna, la neoplasia intra-epitelial prostática y el cáncer de próstata (36, 37,38). El segundo diagnóstico vinculado al incremento del tamaño prostático, con manifestaciones clínicas obstructivas e irritativas, asociado a la elevación del antígeno prostático específico, diferente de la prostatitis, es la hiperplasia prostática benigna. En este sentido, en general el crecimiento de la glándula prostática es lento y prácticamente inexistente hasta los 30 años, por lo cual los hombres menores de 40 años no son diagnosticados con frecuencia con este tipo de patología. El crecimiento de la próstata se hace más evidente a los 50 años, en donde se considera que un 80 % de los hombres ya tiene un aumento del tamaño del órgano, de los cuales el 33 % cursaría con un adenoma prostático bien establecido; porcentaje que se triplica entre el 90 al 95% en los mayores de 80 años (39,40) La enfermedad prostática tanto benigna como maligna coincide con el envejecimiento, lo cual está asociado al cambio en el entorno hormonal, representado por la disminución de testosterona y niveles constantes de estrógenos. Si bien, el crecimiento de la próstata está fuertemente asociado a los andrógenos, los estrógenos intervienen en la proliferación y progresión de la enfermedad, asociados a la proliferación del músculo liso y el aumento de las fibras de colágeno (40,41).

La causa puntual de la hiperplasia prostática benigna, aun es desconocida. La evidencia emergente, sugiere, que además del aumento de la proliferación celular dependiente de andrógenos y la inhibición de la muerte celular, existen otros factores que pueden estar involucrados en el desarrollo de la patología, entre ellos, el síndrome metabólico, los trastornos de andrógenos, la inflamación y el origen étnico. En donde el síndrome metabólico y la inflamación interactúan con mayor facilidad, mediante la hipótesis de los '3 golpes', los cuales, postulan que el síndrome metabólico puede inducir inflamación prostática (primer golpe), y esta inflamación debe perpetuarse (segundo golpe), para causar la alteración de las hormonas esteroideas sexuales (tercer golpe), y así promover la remodelación y el agrandamiento de la próstata (4, 42). La alteración de las hormonas esteroideas, se basa en la hipótesis o teoría hormonal, que se explica por la alteración de la relación testosterona/estrógenos, secundaria al envejecimiento. Niveles constantes de estrógeno causan inducción del receptor de andrógenos, lo cual sensibiliza a la próstata a la dihidrotestosterona (forma activa de la testosterona), obtenida por la acción de la enzima 5 α -reductasa. La dihidrotestosterona activa la transcripción de genes dependientes de andrógenos, que codifican factores de crecimiento y sus receptores, los cuales permiten la interacción entre el estroma y el epitelio, mediante acción autocrina, paracrina o endocrina, favoreciendo la proliferación celular, la reactivación de vías de crecimiento prostático embrionario, activación de células tallo o de reserva y la disminución de la muerte celular. Los factores de crecimiento se agrupan por familias, de las cuales tres de ellas intervienen en el crecimiento prostático, la primera está conformada por: el FGF-b, la TGFP, los EGF y TGF-a, la segunda por el grupo de IGF (insulin like growth factor), y la tercera por NGF, PDGF, CSF, VEGF y PD_ECGF, los cuales son los responsables de que la célula pueda pasar de la fase de reposo G0 a la primera fase de la mitosis G1. (Ver imagen 2), (4, 39, 43).

En la hiperplasia prostática benigna, macroscópicamente al corte transversal, se observa la formación de nódulos de color y consistencia variable, que en etapas iniciales están conformados por células estromales, que posteriormente son remplazadas por estructuras acinares-conductales ramificadas, que se distribuyen en agregados glandulares de tamaño variable, con dilataciones quísticas, cubiertas por dos capas de células: una capa cilíndrica interna y una capa cubica externa. Según el predominio de los componentes histológicos la hiperplasia prostática benigna se clasifica en cinco variantes histológicas: la variante estromal, fibromuscular, muscular, fibroadenomatosa y fibromioadenomatosa, de las cuales la más común es aquella que engloba 3 de sus componentes, la variante

fibromiadenomatosa. Cuando el componente principal es de origen glandular, el nódulo es de consistencia blanda, color amarillo-rosado, con salida de líquido prostático blanco y lechoso, a diferencia de los nódulos formados por predominio de estroma fibromuscular, los cuales son de color gris claro, de consistencia dura y sin salida de líquido prostático. La Información sobre la conformación de los nódulos es importante para la selección del tratamiento farmacológico más eficiente, con un beneficio mayor a alfa-bloqueadores, cuando predomina el musculo liso, y a inhibidores de la enzima 5-alfa-reductasa cuando predomina el componente epitelial (4, 28, 43).

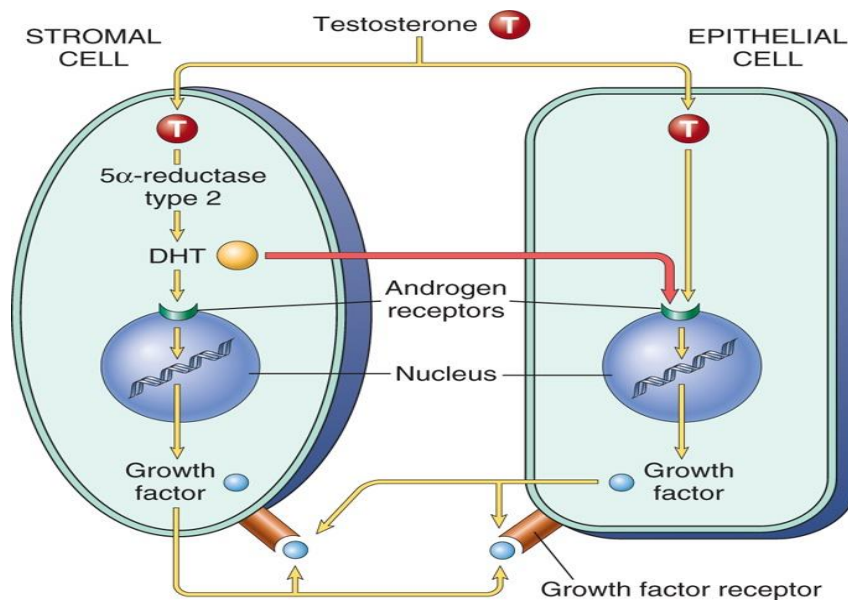


Imagen 2. Esquema de la patogenia de la hiperplasia prostática

El cuadro clínico de la hiperplasia prostática benigna, como ya se ha mencionado, está caracterizado tanto por síntomas irritativos, como obstructivos (ver tabla 2), los cuales se valoran mediante la aplicación de cuestionarios durante la valoración inicial y el seguimiento de los pacientes, debido a que también proporcionan información de la respuesta al tratamiento y la progresión de la enfermedad durante el seguimiento clínico, lo que permite orientar las conductas terapéuticas o de vigilancia. El cuestionario más utilizado es el I-PSS-L (*International Prostate Symptom Score - Quality of Life*) (ver tabla 3), el cual consta de 8 preguntas, divididas así: las 7 primeras preguntas hacen referencia a los síntomas, con 6 posibilidades de respuesta según la severidad o mayor frecuencia de los mismos, en una escala de puntuación de 0 a 5, donde 0 representa una severidad o frecuencia menor, en relación a la puntuación 5. Al finalizar todas las preguntas, se suma el puntaje obtenido

en cada una de ellas, con una posibilidad de un puntaje total entre 0 y 35. Con lo cual el paciente puede ser clasificado con sintomatología leve (0-7) moderada (8-19) o grave (20-35). La pregunta número 8 se relaciona con la calidad de vida, con una puntuación entre 0 y 6, donde 6 representa la peor percepción. Los resultados obtenidos se analizan con la finalidad de evaluar la progresión de los síntomas y su impacto en la calidad de vida del paciente para tomar la mejor conducta médica o terapéutica (41, 43). El diagnóstico se basa principalmente en la historia clínica y el examen físico, que indican y orientan la necesidad de estudios paraclínicos complementarios como el antígeno prostático específico, la ecografía, el análisis urinario, bioquímica sanguínea, uretrografía y la evaluación del residuo postmiccional, que además de ayudar a confirmar la impresión diagnóstica, pueden descartar complicaciones asociadas a la patología y orientar el tratamiento inicial. El diagnóstico definitivo se establece mediante la biopsia del tejido prostático, que permite distinguir entre la hiperplasia prostática benigna y el carcinoma próstata (4, 39, 41, 43).

Obstructivos	Irritativos
Retardo en el inicio de la micción	Polaquiuria
Disminución de la fuerza y calibre del chorro	Incapacidad de aguantar las ganas de orinar
Micción entrecortada	Dolor supra púbico
Goteo posmiccional	Escape de orina
Sensación de vaciamiento incompleto	Aumento de la frecuencia nocturna
Escozor miccional	

Tabla 2. Síntomas del tracto urinario inferior

En ese sentido, teniendo en cuenta que el cáncer de próstata es el segundo cáncer más frecuente en hombres a nivel mundial, con una incidencia de 13.5%, y una mortalidad del 6.7% (5,6), de los cuales se conoce que el 95% de los casos corresponden a adenocarcinoma, por lo cual es de vital importancia realizar su diagnóstico diferencial, con la finalidad de orientar el tratamiento de forma oportuna, debido a que el espectro de la enfermedad va desde cánceres clínicamente inaparentes, hasta cánceres con comportamientos altamente agresivos, gracias a su heterogeneidad genética (2,4,10).

BAREMO INTERNACIONAL DE SINTOMATOLOGÍA PROSTÁTICA (I-PSS)							
Sintomas	Nunca	Una vez de cada cinco	Una vez de cada tres	Una vez de cada dos	Dos veces de cada tres	Casi siempre	
1. Durante el mes pasado, ¿cuántas veces ha tenido la sensación, al terminar de orinar, de que no había vaciado la vejiga al completo?	0	1	2	3	4	5	
2. Durante el mes pasado, ¿cuántas veces ha tenido que orinar más de una vez en menos de dos horas?	0	1	2	3	4	5	
3. Durante el mes pasado, ¿cuántas veces le ha sucedido que se le interrumpiera o cortara el chorro de la orina?	0	1	2	3	4	5	
4. Durante el mes pasado, ¿cuántas veces le ha resultado difícil aguantar las ganas de orinar?	0	1	2	3	4	5	
5. Durante el mes pasado, ¿cuántas veces ha tenido un chorro de orina flojo?	0	1	2	3	4	5	
6. Durante el mes pasado, ¿cuántas veces ha tenido que apretar o hacer fuerza para empezar a orinar?	0	1	2	3	4	5	
	Ninguna	1 vez	2 veces	3 veces	4 veces	5 veces o más	
7. Durante el mes pasado, ¿cuántas veces se ha levantado para orinar por la noche, desde que se acuesta hasta que se levanta por la mañana?	0	1	2	3	4	5	
TOTAL I-PSS =							
Calidad de vida	Encantado	Contento	Sólo satisfecho	Indiferente	Insatisfecho	Mal	Muy mal
1. Si tuviera que pasar el resto de su vida orinando como lo hace ahora, ¿cómo se sentiría?	0	1	2	3	4	5	6
TOTAL CALIDAD DE VIDA=							
<p><i>Ante síntomas leves (puntuación de 0 a 7) o moderados (8-19): Se debe seguir pauta expectante o tratamiento médico según afecte a la calidad de vida del paciente. Síntomas graves (puntuación de 20 a 35): debe remitirse al especialista. (Fuente: Modificado de Bosch R, Donovan J, Okada K. Symptoms evaluation, quality of life and sexuality. I-PSS. En: Cockett AT, Aso Y, Chatelain C, eds. The 2nd international consultation on benign prostatic hyperplasia proceedings. SCI. 1993. p. 131-43).</i></p>							

Tabla 3. Encuesta internacional de la puntuación de síntomas prostáticos

Los factores de riesgo establecidos para cáncer de próstata son factores no modificables como: la raza, la edad y la historia familiar. El riesgo de cáncer de próstata aumenta con la edad, y con el antecedente en un familiar de primer grado, duplicando el riesgo de enfermedad. Aquellos individuos con repeticiones cortas de glutamina (< a 22 repeticiones) en el dominio amino terminal del gen del receptor de andrógenos, tienen una mayor afinidad por el ligando, lo cual ocasiona su translocación al núcleo, y favorece la transcripción de factores de crecimiento y proliferación celular, incorporando un mayor riesgo de cáncer de próstata, hallazgo encontrado con mayor frecuencia en personas afro descendientes, en comparación con aquellos individuos que tienen dominios de glutamina más largos,

frecuentes en personas de descendencia europea y asiática (4, 44, 45). Estos factores pueden tener una posible influencia adicional del entorno, la dieta y el estilo de vida. Estos últimos han sido controvertidos a lo largo del tiempo, sin embargo, en los últimos años, han despertado mayor interés en la investigación, al ser considerados factores de riesgo modificables que, con intervención oportuna, podrían contribuir a disminuir la carga de la enfermedad. No fumar, mantener un peso corporal saludable, una dieta rica en vegetales crucíferos, licopenos, ajo, soya y omega3, asociada a consumo regular de té y café, con poca grasa y escasos lácteos, han mostrado una relación en la disminución de enfermedad letal, metástasis y recaídas bioquímicas. De hecho en Colombia en el año de 2018, se realizó un estudio para determinar la asociación entre obesidad y diagnóstico de cáncer de próstata en adultos mayores: basados en el estudio de salud, bienestar y envejecimiento (SABE), aplicado en la ciudad en el año 2012 a 2.000 personas, de las cuales 732 hombres hicieron parte de la población estudiada, encontrando una asociación estadísticamente positiva entre varios elementos del síndrome metabólico, principalmente la obesidad (46, 47, 48) factores como la inflamación, siguen siendo controvertidos, su rol se basa en la posibilidad de ejercer estrés celular y daño genómico repetido, en donde el microambiente inflamatorio puede regular el crecimiento y la progresión del cáncer de próstata mediante citocinas pro-inflamatorias (IL1,IL6, IL8, IL17, IL30, TNF- α) (49).

La fisiopatología del cáncer de próstata es muy compleja y aún no se comprende completamente, sin embargo se conoce que las células tumorales utilizan, varios mecanismos encargados de proliferación y supervivencia celular usados por las células en condiciones normales, uno de ellos ocurre a través del estímulo mediado por andrógenos, los cuales se unen a los receptores androgénicos en el citoplasma, permitiendo su movilización hacia el núcleo donde ejercen la expresión de genes inductores de crecimiento y supervivencia (4,50). Este mecanismo de crecimiento es la base terapéutica en cáncer de próstata, y se comprueba mediante el efecto ejercido por la castración o la terapia anti androgénica que logra la regresión de la enfermedad, sin embargo este resultado es temporal, con el tiempo la mayoría de los casos se hacen independiente de andrógenos, lo que significa que la activación hormonal para estimular la proliferación celular ya no es necesaria, reapareciendo la enfermedad de forma más agresiva y difícil de tratar, considerándose un paso crítico en el desarrollo del cáncer. A pesar que los mecanismos responsables de este proceso son poco conocidos, se considera al receptor de andrógenos su actor principal, así, la sobreexpresión, la hipersensibilidad al ligando, generada por un

aumento en la activación de la vía de señalización de Ras/MAPK y el aumento de la vida media del receptor, asociadas a las mutaciones y/o repeticiones cortas de glutamina o glicina en él, serían una aproximación inicial entendimiento de este fenómeno (4, 44).

Las investigaciones moleculares han postulado varios genes como candidatos importantes en la progresión del cáncer de próstata, entre ellos el protooncogén c-kit (51), localizado en el cromosoma 4, el cual es el encargado de codificar un receptor trans-membrana, CD117/c-kit, que hace parte de la familia de receptores tipo III de la tirosina quinasa, en compañía del receptor del factor 1 estimulante de colonias y los receptores tipo A y B del factor de crecimiento derivado de las plaquetas. Estos receptores están conformados por tres dominios: el dominio extracelular constituido por cinco dominios tipo inmunoglobulinas, de los cuales el segundo y tercer rulo están implicados en la unión al ligando, el dominio de membrana que permite su anclaje a la célula, y el dominio citoplasmático de la tirosina quinasa que está dividido por una inserción hidrófila larga entre la región que se une al ATP y el sitio activo de la fosfotransferasa. La activación del receptor se da por su dimerización y auto fosforilación, que activa proteína quinasas y fosfolipasa, que permiten la transcripción a nivel nuclear de diferentes protooncogenes responsables del crecimiento y la proliferación celular (4, 52, 53). El análisis mediante inmunohistoquímica de muestras de tejido prostático en humanos identifico que la frecuencia de expresión de c-kit en células epiteliales en hiperplasia prostática benigna era del 5%, de 14% en cáncer de próstata y 40% en lesiones metastásicas, lo que sugiere un aumento de la expresión de c-kit en la progresión clínica del cáncer de próstata (18). La próstata y el intestino tienen su origen embrionario en el intestino posterior, se ha demostrado que las células positivas para c-kit en la próstata humana son similares a las células intersticiales de Cajal del intestino, a partir de las cuales surgen los tumores del estroma gastrointestinal, los cuales son tumores mesenquimales positivos para c-kit, dirigidos por la señal de este receptor, con lo cual se ha planteado que las células positivas para c-kit no solo son células marcapasos, sino que también están involucradas en el crecimiento del estroma en el intestino, con lo cual varios estudios han especulado sobre el papel de las células del estroma prostático y la regulación de c-kit en la progresión del cáncer de próstata. Observándose que la regulación positiva de c-kit, mediante la unión a su ligando, el factor de crecimiento de células tallo (SCF) podría activar múltiples rutas, como JAK / STAT, PLC-gamma, PI3-quinasa, MAP quinasa y SRC quinasa, que aumentan la proliferación celular, la migración y la propiedad clonogénica, mientras que la eliminación de c-kit podría revertir todos estos cambios in vitro. También se encontró que

la expresión de c-kit en el cáncer de próstata fue significativamente mayor que en la hiperplasia prostática benigna y la próstata normal, asociándose positivamente con los puntajes de Gleason. Y una tendencia, aunque no estadísticamente significativa, a un mayor riesgo de recaída en el cáncer de próstata positivo para c-kit, con tendencia al aumento de la expresión de c-kit en metástasis óseas (18, 22, 51, 54).

En este sentido, se han analizado células tumorales circulantes en cáncer de próstata, encontrando que el aumento de las células circulantes CD117 +, está asociado con un PSA más alto y un estadio tumoral mayor, en donde los tumores derivados de la población celular CD117 positivo son de mayor tamaño, más vascularizados y con una tasa de proliferación celular mayor que los de la población CD117 negativo. Las células CD117+ disminuyen después de la extirpación del tumor y permanecen elevadas en pacientes con recurrencia bioquímica (55).

Estos hallazgos se pueden correlacionar gracias a conceptos como la transición epitelio-mesénquima, que implica la pérdida de las propiedades adhesivas y la polaridad de las células epiteliales, con adquisición de un fenotipo celular de tipo mesenquimal, mediado por una regulación molecular compleja, en la que participan varias vías de señalización, que aumentan la movilidad celular desarrollando propiedades invasivas, permitiendo la migración, invadiendo tejidos vecinos, entrando en los vasos sanguíneos y/o linfáticos y sobreviviendo en la circulación, para finalmente llegar a órganos distantes, donde se adaptan y reprograman el estroma, formando lesiones metastásicas (4,55). Se han identificado varios factores de crecimiento en el proceso de transición epitelio mesénquima, entre ellos: el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), Wnt, Snail/Slug, Twist y Six, involucrando diferentes vías de señalización. Algunos factores de crecimiento actúan a través de receptores tipo tirosina-quinasa, que pueden inducir la transición epitelial/mesenquimal de manera completa o parcial, las vías que responden a estos receptores involucran a Ras/MAPK, PI3K/Akt, Rho/Rac o Src, que inducen la expresión de Snail y Slug, represores directos de E-cadherina, cuya subregulación es el evento molecular clave en este proceso. Hasta ahora la vía mediada por el receptor TGF- β tipo I ha sido la más estudiada (55).

La clasificación del cáncer de próstata se hace basada en los criterios morfológicos de la Organización Mundial de la Salud, la cual ha sufrido algunas modificaciones en el tiempo;

esta clasificación se basa en el origen de la célula tumoral, donde se identifica si se trata de tumores provenientes de epitelio, uroteliales, de células basales, neuroendocrinos, estromales, mesenquimales, hematolinfoides, de origen misceláneo o metastásicos. El 95% de los tumores de la próstata son de tipo epitelial/acinar, el porcentaje restante difiere de la histología usual y se consideran como variantes (1, 2,4). Por lo anterior los sistemas de gradación y clasificación se basan principalmente en el adenocarcinoma de próstata (convencional), en donde se tiene en cuenta las características histopatológicas del tejido con varias clasificaciones complementarias. La clasificación de Gleason se publicó en 1966, es recomendada para el reporte histológico por la OMS desde 1993, se basa en el grado de diferenciación glandular del tumor, en la cual se tienen en cuenta 5 patrones (grado) enumerados de 1 a 5 que corresponden a los grados de menor a mayor agresividad, donde el puntaje o patrón combinado de Gleason (score) se obtiene de la suma de los dos patrones predominantes (ver imagen 3) Desde el año 2013 la Internacional *Society of Urologic Pathology* (ISUP), propone agrupar los grados de Gleason según grupos de grados pronóstico, que reflejan con mayor exactitud el pronóstico y comportamiento de la enfermedad, simplificando el grado solo a 5 grupos (ver tabla 4), que se incluyen en la publicación de la OMS de 2016. En los cortes histológicos también debe realizarse la clasificación patológica del tumor (pTNM, AJCC 8th Edition), la cual tiene en cuenta 3 parámetros: T (tumor) que evalúa la extensión tumoral, si se encuentra confinado a la próstata o se extiende a estructuras adyacentes como las vesículas seminales, el cuello vesical, el recto, la vejiga, el musculo elevador o la pared pélvica, N (nódulo) que identifica si existe compromiso tumoral en los nódulos linfáticos regionales, y M (metástasis) que informa si existe compromiso tumoral en nódulos linfáticos no regionales, estructuras óseas u otros órganos (ver tabla 5) (2, 11, 57).

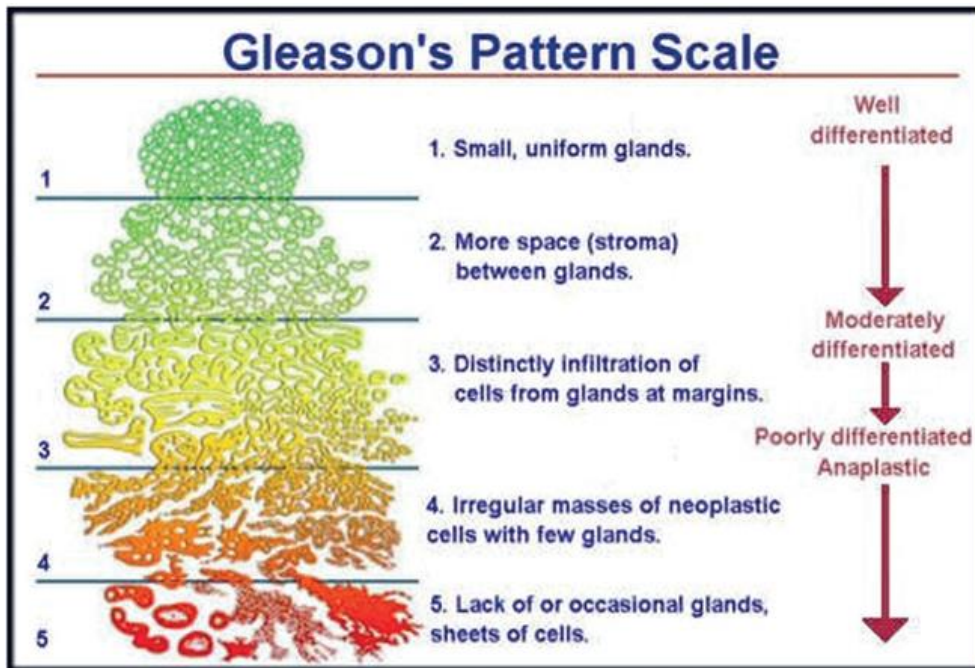


Imagen 3. Clasificación de Gleason

Grupo de grado	Score Gleason	Definición
1	≤6	Glándulas bien formadas
2	3+4=7	Glándulas predominantemente bien formadas con menor componente de glándulas mal formadas / fusionadas / cribiforme
3	4+3=7	Glándulas predominantemente mal formadas / fusionadas / cribiformes, con menor componente de glándulas de bien formadas
4	4+4=8 3+5=8 5+3=8	Solo glándulas mal formadas / fusionadas / cribiformes Glándulas predominantemente bien formadas y en menor componente que carecen de glándulas (o con necrosis) Predominantemente, carecen de formación de glándulas (o con necrosis) y con menor componente de glándulas bien formadas
5	4+5=9 5+4=9 5+5=10	Pérdida de la formación de glándulas (o con necrosis) con o sin glándulas pobremente formadas / fusionadas / cribiformes

Tabla 4. Sistema de clasificación de Gleason modificado (ISUP 2014)

Tabla 5. Clasificación pTNM (pTNM, AJCC 8th Edition)

Tumor primario (T)	
pT2	Confinado al órgano
pT3	Extensión extra prostática
pT3a	Extensión extra prostática (unilateral o bilateral) o invasión microscópica del cuello de la vejiga
pT3b	Tumor invade la vesícula seminal
pT4	El tumor invade estructuras adyacentes diferentes de las vesículas seminales, como: el recto, el musculo elevador, la vejiga y la pared pélvica
	Nota: no hay clasificación pT1

Ganglios linfáticos regionales (N)	
pNx	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
pN0	Sin metástasis en ganglios linfáticos
pN1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales

Metástasis a distancia (M)	
pM1	metástasis a distancia
pM1a	Sin nódulos regionales
pM1b	Hueso
pM1c	Otros sitios, con o sin compromiso óseo

Respecto a la evolución clínica, la mayoría de los casos de hallazgo casual de cáncer focal, no muestran signos de progresión. El cáncer de próstata localizado es asintomático, debido a que surgen en la periferia, alejados de la uretra, por lo tanto los síntomas irritativos u obstructivos son tardíos; generalmente se detecta por la presencia de un nódulo sospechoso en el tacto rectal o por la elevación del antígeno prostático específico (PSA) (ver tabla 6), en el tamizaje de oportunidad que inicia a los 45 años cuando existen de factores de riesgo y a los 50 años en ausencia de ellos, con el estudio combinado de tacto rectal y medición de PSA, con los que se determina cuales pacientes requieren el estudio histológico (ver imagen 4 y 5) (3). Para el tratamiento del cáncer de próstata según la guía de práctica clínica colombiana, el primer aspecto a tener en cuenta debe ser la expectativa de vida del paciente, si esta es inferior a 10 años, la recomendación será un manejo expectante, en el caso que supere este rango, se deberá tener en cuenta el estadio clínico, el cual se basa en los niveles de PSA, la clasificación de Gleason y la clasificación de TNM, proporcionando opciones terapéuticas según el caso dentro de un rango de opciones que va desde la vigilancia activa, braquiterapia, radioterapia externa, prostatectomía radical, vigilancia pasiva, hormonoterapia y quimioterapia (ver imagen 6)(3).

Entre 40-49 años: < 2.5 ng/mL
Entre 50-59 años: < 3.5 ng/mL
Entre 60-69 años: < 4.5 ng/mL
Entre 70-79 años: < 6.5 ng/mL

Tabla 6. Valores de normalidad del PSA según la edad del paciente (según Oesterling)

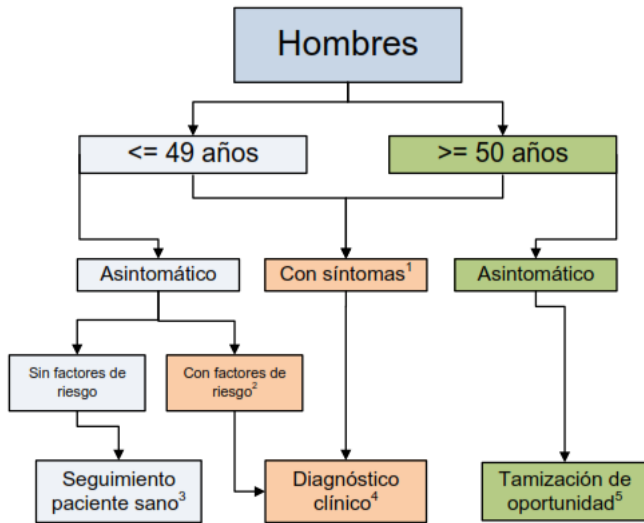


Imagen 4. Flujo de detección temprana del cáncer de próstata

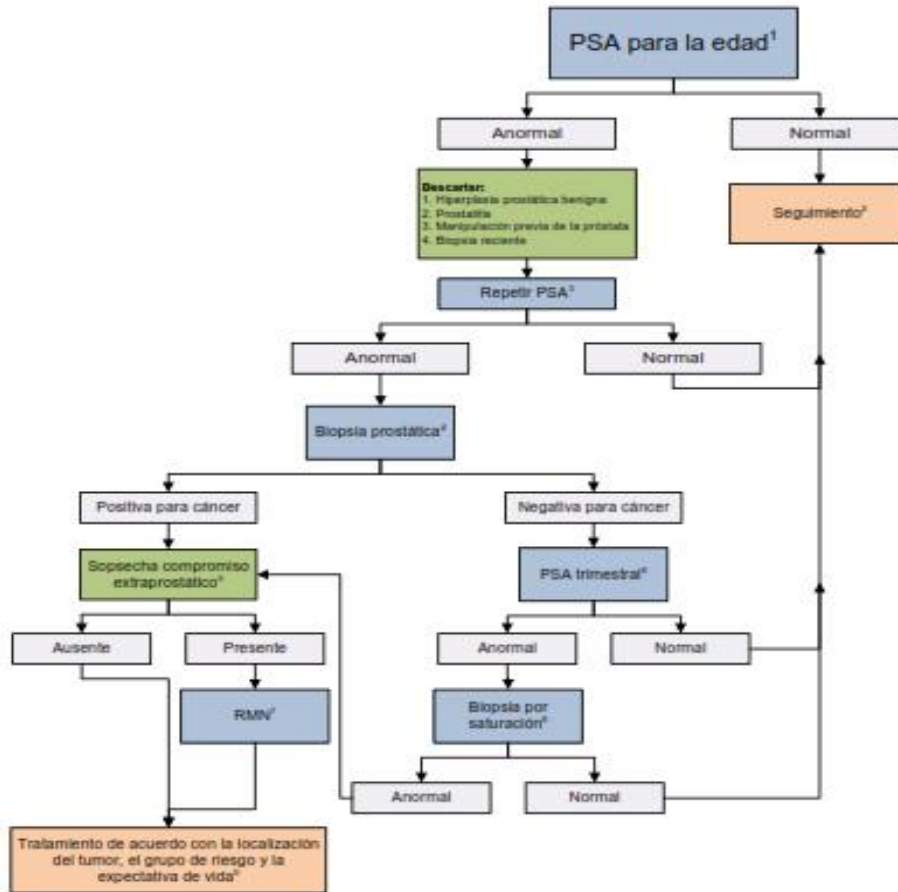


Imagen 5. Flujo diagnóstico de cáncer de próstata

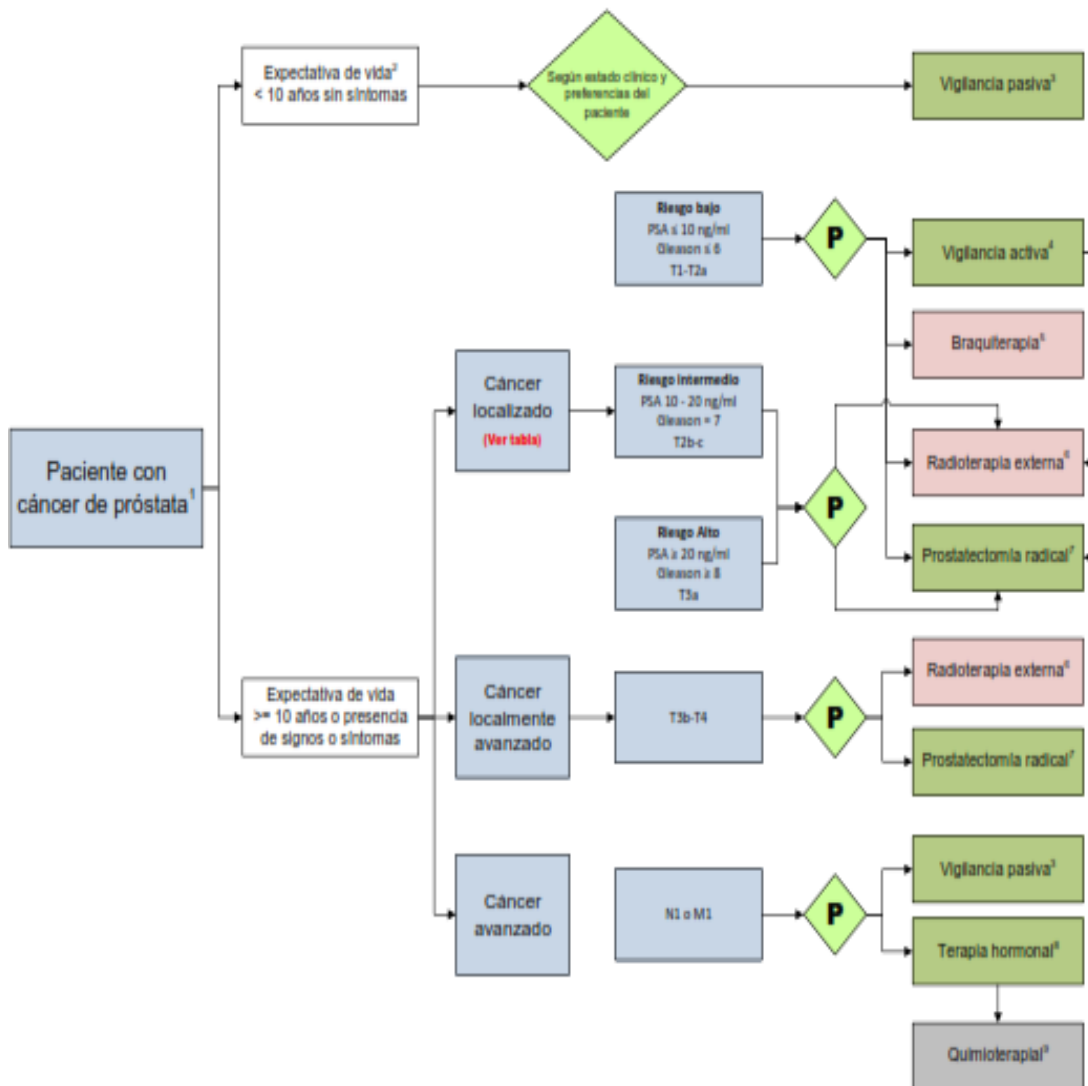


Imagen 6. Flujograma manejo del cáncer de próstata según estadio clínico

El pronóstico en cáncer de próstata, se establece basados principalmente en los parámetros que ayudan a determinar el estadio clínico. En los últimos 10 años se han investigado varios marcadores predictivos, que hasta el momento no han podido ser validados en estudios prospectivos: la pérdida de expresión de PTEN, aumento de Ki67, pérdida de expresión de NKX3.1, expresión de ERG, expresión de c-Myc y p53. Por lo tanto, en la actualidad no existen marcadores inmunohistoquímicos ni moleculares que se recomienden en la práctica del cáncer de próstata (57, 3).

ESTADO DEL ARTE

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL

Para la documentación del estado del arte de este estudio se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos: PUBMED, TRIP DATA BASE, GOOGLE SCHOLAR, SCIENCE DIRECT, OVID, con el uso de términos MESH – DeCS y palabras clave:

- MESH: Prostate Neoplasms, Prostate, Prostate cancer, Prostate-Specific Antigen, Proto-Oncogene Proteins c-kit, KIT protein, human.
- DeCS: Prostate Neoplasms, Prostate, Prostatic Diseases, Proto-Oncogene Proteins c- Kit.
- Palabras clave: Prostate Adenocarcinoma, CD117, Gleason

Criterios de inclusión:

- Artículos publicados en los últimos 20 años.
- Idioma: sin restricción.

TÍTULO	OBJETIVOS	METODOLOGÍA	RESULTADOS
<p data-bbox="237 402 520 586"><i>Expression of proto-oncogene c-kit in high risk prostate cancer</i></p> <p data-bbox="237 711 520 1141">Di Lorenzo G,Autorino R,D'Armiento FP,Mignogna C,De Laurentiis M,De Sio M,D'Armiento R,Vecchio G,De Placido S</p> <p data-bbox="237 1214 310 1239">2004</p>	<p data-bbox="539 402 835 889">Determinar si el protooncogén c-kit se expresa en cáncer de próstata y si su expresión está relacionada con una recaída bioquímica en pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo</p>	<p data-bbox="858 402 1396 686">La expresión de c-Kit se evaluó mediante inmunohistoquímica en 94 muestras de cáncer de próstata de pacientes pT3a, Gleason 7 con PSA >10, tratados con prostatectomía radical y terapia adyuvante hormonal.</p> <p data-bbox="858 711 1396 1044">Todos los espécimenes fueron fijados en formalina tamponada al 10 %, se procesaron de forma rutinaria, se realizó corte de tejido a 5mm de espesor, la inmunotinción para CD117 se realizó con un anticuerpo policlonal de conejo (sc-168, Santa Cruz Biotecnología).</p> <p data-bbox="858 1060 1396 1190">La inmunoreactividad celular se evaluó por la detección de manchas doradas en el citoplasma y/o membrana.</p> <p data-bbox="858 1214 1396 1442">Tumores individuales fueron considerados positivos para c-kit si más del 10% de las células que comprenden la neoplasia mostraba inmunorreactividad apropiada.</p>	<p data-bbox="1417 402 1866 638">Se encontró expresión positiva de c-kit en el epitelio de la zona periférica de la próstata en 26/94 casos, con una recaída de 13/94 pacientes. (p 0.055).</p> <p data-bbox="1417 654 1866 889">Aunque no fue estadísticamente significativo, se observó un mayor riesgo de recaída entre las muestras de cáncer de próstata positivas para c-kit</p>

		<p>La intensidad de la tinción fue evaluada utilizando un sistema graduado. Fue calificado de 0–2, asignado así:</p> <p>2 mostró igual intensidad de tinción en comparación con el control positivo, el grupo asignado; 1 tenía disminución de la intensidad de tinción; 0 no tenía evidencia de tinción.</p> <p>Solo el grupo 2 fue considerado positivo</p>	
<p><i>C-Kit and Its Ligand Stem Cell Factor: Potential Contribution to Prostate Cancer Bone Metastasis</i></p> <p>Christoph Wiesner, Sanaa M Nabha, Emanuel Burck Dos Santos, Hamilto</p>	<p>Investigar la expresión de c-Kit y SCF <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> y en muestras humanas de tejido de archivo que incluyen metástasis óseas de cáncer de próstata por estudio inmunohistoquímico y técnicas especiales.</p>	<p>Cultivos de células de cáncer de próstata derivado de metástasis en el hueso, el ganglio linfático supraclavicular y el cerebro, que se obtuvieron de American Type Culture Collection (Manassas, VA)</p> <p>Se extrajo ARN de las células cultivadas usando el Mini Kit RNeasy (Qiagen, Valencia, CA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Para cada muestra, y se realizó PCR en tiempo real Mediante biotilación de la superficie celular, se marcó las proteínas en la</p>	<p>Tumores intra-óseos formados por células de cáncer de próstata expresaron fuertemente c-kit, por inmunohistoquímica y Western blot.</p> <p>Los tumores prostáticos subcutáneos fueron, negativos para c-kit.</p> <p>Los tumores prostáticos subcutáneos y óseos fueron positivos para SCF.</p>

<p>Yamamoto, Hong Meng, Sebastian W Melchior, Fernando Bittinger, Joachim W Thüroff, Robert L Vessella, Michael L Cher, and R Daniel Bonfil</p> <p>2008</p>		<p>superficie de las células con la finalidad de identificar c- Kit y SFC (factor de célula madre).</p> <p>Se hizo ELISA según especificaciones del fabricante para identificación de SCF (factor de célula madre).</p> <p>Se adquirieron ratones machos, para realización de xenoinjertos siguiendo los estándares establecidos para el Cuidado y uso de animales experimentales.</p> <p>Se obtuvo muestras de pacientes entre 54-78 años sometidos a prostatectomía (21) y de autopsias de pacientes con cáncer de próstata metastásica (20).</p> <p>La técnica de inmunohistoquímica se realizó usando los anticuerpos de conejo generados contra SCF humano (K089; Immuno -Biological Laboratories Co, Japón) o el dominio citoplasmático C-terminal de c-kit humano (DakoCytomation, Dinamarca) según especificaciones del fabricante</p>	<p>Las pruebas de inmunohistoquímica en muestras humanas revelaron una expresión de c-kit en células epiteliales del 5% en hiperplasia prostática benigna, de 14% en cáncer de próstata y de 40% en lesiones metastásicas, lo que sugiere una tendencia al aumento de la expresión de c-kit en la progresión clínica del cáncer de próstata</p> <p>La frecuencia de expresión del factor de células madre fue superior al 80% en todos los casos.</p> <p>Los datos sugieren que el microambiente óseo regula positivamente la expresión de c-kit en células de cáncer de próstata, favoreciendo su expansión intraósea.</p>
---	--	--	---

		<p>La prueba exacta de Fisher se utilizó para evaluar las diferencias en la inmunotinción de c-kit y SCF entre las muestras clínicas de tumores. El análisis estadístico se realizó utilizando GraphPad InStat versión 3.0. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas cuando $P < .05$.</p>	
<p>The role of stem/progenitor cells and Wnt/β-catenin signaling pathway in the patients with prostate cancer.</p> <p>Vatansever HS, Gumus B, Aydogdu O, Sivrikoz ON, Türköz-Uluer E,</p>	<p>Investigar el posible efecto de las células madre cancerosas (CSC) y la relación con la vía de señalización de Wnt / β-catenina que progresa en el cáncer de próstata.</p>	<p>Se incluyeron en el estudio treinta hombres divididos en grupos iguales por diagnóstico patológico así: hiperplasia prostática benigna (HPB) (grupo 1, N. = 10), cáncer de próstata con un puntaje de Gleason ≤ 6 (grupo 2, N. = 10) y cáncer de próstata con un puntaje de Gleason > 6 (grupo 3, N. = 10)</p> <p>Se realizaron pruebas de inmunohistoquímica según las especificaciones del fabricante para marcadores de superficie de células</p>	<p>La inmunoreactividad para CD133 fue positiva en todos los grupos, pero significativamente más fuerte en el grupo 3 en comparación con otros grupos.</p> <p>La inmunoreactividad de CD117 fue negativa en el grupo 1 y 2, fue positiva en el grupo 3.</p> <p>La inmunoreactividad de Fzd 6 fue más fuerte en el grupo 1 y 3 en comparación con el grupo 2.</p>

<p>Kivanç M, Ateşçi YZ, Bugdayci H.</p> <p>2014</p>		<p>madre / progenitoras prostáticas, incluidos CD133 y CD117. Y para Frizzled 6 (Fzd 6), que es el receptor de la familia Wnt, que activa la vía Wnt / β-catenina</p> <p>Los resultados de inmunoreactividad se compararon con los controles positivos.</p>	
<p><i>CD117+cells in the circulation are predictive of advanced prostate cancer</i></p> <p>Bethany A. Kerr Ranko Miocinovic, Armine K. Smith,Xiaoxia Z. West, Katherine E. Watts, Amanda W. Alzayed, Joseph C. Klink, Maria C. Mir,</p>	<p>Investigar y comparar los niveles de CD117, CD133, CXCR4 y CD34 en células circulantes en pacientes con cáncer de próstata antes y después del tratamiento quirúrgico y en un periodo de seguimiento posterior para vigilar la recurrencia.</p>	<p>Estudio prospectivo. Se reclutaron 115 pacientes a los cuales se les tomo muestra de sangre antes de la cirugía, 1-2 semanas posterior a ella y 1-3 meses después del procedimiento.</p> <p>Se obtuvo muestra de sangre de 115 pacientes para la identificación de los marcadores y el análisis de la recurrencia con seguimiento de PSA.</p> <p>Se dividieron los pacientes en enfermedad de bajo riesgo (PSA >10ng/ml, Gleason 6-7, TNM T1 (a, b), T2 (a,b)) y enfermedad de alto riesgo (PSA</p>	<p>Cd117 es un marcador potencial en el diagnóstico de cáncer de próstata, con una relación entre sus niveles y el valor de PSA y la recurrencia de enfermedad.</p> <p>Las células circulantes CD117 + disminuyen después de la extirpación del tumor</p> <p>El aumento de las células circulantes CD117 + está asociado con un PSA más alto y un estadio tumoral mayor.</p> <p>Las células circulantes CD117 + permanecen elevadas en</p>

<p>Tiffany Sturey,1 Donna E. Hansel, Warren D. Heston,Andrew J. Stephenson, Eric A. Klein,andTatiana V. Byzova</p> <p>2015</p>		<p>>10 ng/ml, Gleason 8-10, TNM T2 (c), T3.</p> <p>Se realizó tinción de inmunohistoquímica para CD117 y CD133 los resultados se analizaron por Media Cybernetics.</p> <p>Se destinaron 2 ml de sangre para el aislamiento de plaquetas, las cuales se sometieron a ensayo utilizando el R&D Systems Quantikine Human SCF ELISA, se analizaron dos muestras separadas de cada paciente y se compararon con una curva estándar para obtener la concentración en pg/ml de cada proteína en las muestras.</p> <p>Se realizaron xenoinjertos de células de cáncer de próstata CD117+ y CD117 en ratones macho inmunocomprometidos</p>	<p>pacientes con recurrencia bioquímica</p> <p>La tinción para CD117 y SCF aumento 1,4 y 1,7 veces, respectivamente, en pacientes de alto grado en comparación con los de bajo grado</p> <p>La concentración de SCF de plaquetas fue significativamente mayor en los pacientes de alto grado en comparación con los de bajo grado, por lo cual el SCF puede estimular la supervivencia y proliferación de las células CD117 + que ingresan a la circulación y actuar como señal pre metastásica.</p> <p>Tumores derivados de la población celular CD117 + eran 1,5 veces de mayor tamaño, 1,9 veces más vascularizados con una proliferación celular (KI67) 2,2 veces mayor que los de la</p>
--	--	---	---

			población CD117 negativo. Estos datos demuestran que las células de cáncer de próstata humanoCD117+muestran un mayor crecimiento tumoral y angiogénesis.
<p><i>Clinical significance of endothelial cell marker CD34 and mast cell marker CD117 in Prostate adenocarcinoma</i></p> <p>Mozhdeh Foroozan , Raheleh Roudi, Maryam Abolhasani, Elmira Gheytauchi, Mitra Mehrasma</p> <p>20017</p>	<p>Analizar los patrones de expresión de CD34 y Cd117 en tejidos con adenocarcinoma de próstata comparados con tejidos benignos.</p>	<p>Estudio transversal. 90 bloques de tejido embebidos en parafina de pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata de un centro de referencia en urología y nefrología en Irán entre 2010-2015, con 45 controles de pacientes con PSA menor a 4ng/ml</p> <p>Se buscaron registros médicos para recolectar datos clínico patológicos (PSA y clasificación de Gleason)</p> <p>Se realizó tinción de IHQ para CD34 y CD117</p>	<p>CD34: Expresión alta en 38(84%) de los tejidos con cáncer de próstata y en 9 (20%) de los tejidos benignos. (P < 0,001).</p> <p>Expresión alta 27(71%) con PSA >10 ng/ml (P=0,006)</p> <p>Expresion alta en puntaje de Gleason >7 (P =0.02)</p> <p>CD117: Expresión alta de mastocitos 25 (56%) en tejido con cáncer de próstata y 17 (38%) en tejido benigno (P= 0,09), la relación de PSA y CD117 no mostro correlación</p>

			<p>Correlación significativa entre la expresión de Cd117.y el puntaje de Gleason entre 6-8 (P=0,005)</p> <p>Se encontró una correlación positiva entre la relación de CD34/CD117 con PSA > 10 ng/ml y mayor puntaje de Gleason.</p>
<p><i>The stem cell factor (SCF)/c-KIT signalling in testis and prostate cancer</i></p> <p>Henrique J. Cardoso, Marília I. Figueira, and Sílvia Socorro</p> <p>2017</p>	<p>Proporcionar una visión general de las vías de señalización activadas por SCF / c-KIT y analizar la posible aplicación de inhibidores de c-KIT para el tratamiento de cánceres testiculares y prostáticos.</p>	<p>Revisión de tema</p>	<p>El sistema SCF / c-KIT está involucrado en el control de procesos biológicos básicos, como la apoptosis, la proliferación celular, la diferenciación y la migración.</p> <p>Se ha demostrado que, debido a la presencia de mutaciones, ganancia de función o sobreexpresión de c-KIT, algunas de estas vías están hiperactivadas en condiciones patológicas, como es el caso de los cánceres de testículo y próstata</p>

			<p>Los tumores generalmente dependen de la activación de varias vías de supervivencia y proliferación, por lo cual aclarar la interacción entre las distintas vías de señalización impulsadas por c-KIT, podría ayudar a desarrollar inhibidores altamente efectivos que actúen simultáneamente</p> <p>La respuesta diferencial de los tumores sólidos humanos a los inhibidores de c-KIT puede estar relacionada con la existencia de variantes de proteínas específicas de tejido y / o con mutaciones</p> <p>El papel de los miRNA en el cáncer de próstata, tiene capacidad de supresión oncogénica o tumoral, interacción con el receptor de andrógenos y otras vías de señalización, abriendo nuevas vías de investigación para determinar la</p>
--	--	--	---

			relación entre los miRNA y la señalización de c-KIT, con finalidades terapéuticas
<p><i>CD117/c-kit in Cancer Stem Cell-Mediated Progression and Therapeutic Resistance</i></p> <p>Brittni M. Foster, Danish Zaidi, Tyler R. Young, Mary E. Mobley, and Bethany A. Kerr</p> <p>2018</p>	<p>Examinar la evidencia de que eje de señalización SCF/CD117 puede contribuir al control de la progresión del cáncer y la resistencia terapéutica</p>	Revisión de tema	<p>La investigación en tratamiento dirigidos a células que expresen CD117, pueden ser de utilidad a varios pacientes, debido a que la expresión ha sido positiva en diferentes tumores.</p> <p>La información que se obtenga de en la progresión del cáncer y como ocurre la expresión de CD117, permitiría postularlo como posible biomarcador.</p> <p>La capacidad de contar en la circulación y los tejidos las células que expresan CD117 podrían considerarse una opción para vigilar la respuesta al tratamiento.</p>

<p><i>CD117/c-kit Defines a Prostate CSC-Like Subpopulation Driving Progression and TKI Resistanc</i></p> <p>Koran S.Harris, Lihong Shi,View ORCID ProfileBrittni M.Foster,Mary E.Mobley,Phyllis L. Elliott, Conner J.Song, Kounosuke Watabe, Carl D. Langefeld, Bethany A.Kerr</p> <p>2020</p>	<p>Determinar si la expresión y activación de CD117 por su factor ligando de células madre (SCF, kit ligand, factor de acero) altera la agresividad del cáncer de próstata</p>	<p>Los datos de secuenciación de ARN de 4.638 individuos de la cohorte de cáncer de próstata se obtuvieron de The Cancer Genome Atlas a través de cBioPorta en donde también se calculó la supervivencia.</p> <p>Se realizó cartometría de flujo para evaluar, los números de células que expresan CD117 en líneas celulares de cáncer de próstata humano</p> <p>Se examinó cómo la expresión de CD117 altera la función celular, las células mediante cultivos celulares, clasificándose en dos grupos células CD117+ y CD117 -, sometándose a tratamiento</p> <p>Para obtener imágenes de las células a lo largo del tiempo, se usó un generador de imágenes de células vivas IncuCyte ZOOM de Essen para ensayos de proliferación, migración y quimiotaxis</p> <p>Para la detección de la expresión de marcadores de células madre y se realizó</p>	<p>Las células CD117 + muestran una mayor proliferación y migración.</p> <p>Las células CD117 + representan una población de CSC, datos que indican que la expresión de CD117 potencialmente promueve el inicio del tumor y la metástasis.</p> <p>En las líneas celulares, la activación de CD117 por SCF promueve la proliferación y la invasión de forma más rápida.</p> <p>Bloquear la activación de CD117 con inhibidores de tirosina quinasa (TKI) disminuyó la progresión de una manera dependiente del contexto.</p> <p>la expresión de CD117 en pacientes con cáncer de próstata se asocia con una disminución de la supervivencia general y la activación de CD117 aumenta en</p>
---	--	--	--

		<p>tinción inmunofluorescente. Las imágenes fueron capturadas en un Olympus VS110 a 10x por el Virtual Microscopy Core, y la fluorescencia relativa se cuantificó usando el software ImageJ</p> <p>La PCR cuantitativa fue utilizada para identificar la expresión génica.</p>	<p>pacientes con cáncer de próstata con grados de Gleason más altos</p>
--	--	--	---

METODOLOGÍA

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, con previa aprobación del comité de ética. Para el desarrollo de este estudio se utilizaron datos del año 2018 y 2019 provenientes del sistema de información hospitalario de todos los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata en La Clínica la Estancia de la ciudad de Popayán

POBLACIÓN Y MUESTRA

Población

Todos los pacientes con evaluación de cortes histológicos provenientes de tejido prostático en la Clínica la Estancia de Popayán durante el periodo comprendido entre el 1/01/2018 hasta el 31/12/2019.

Muestra

Muestra por conveniencia tras la localización inicial de los pacientes se seleccionaron únicamente los que hayan sido diagnosticados con adenocarcinoma de próstata por estudio histopatológico en muestra de biopsia, resección tras-uretral, resección abierta o prostatectomía, con Gleason mayor o igual a 6 en el laboratorio de patología de La Clínica la Estancia de la ciudad de Popayán entre los años 2018 y 2019.

Tamaño de la muestra

La muestra correspondió a todos los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata en muestras de biopsia, resección tras-uretral, resección abierta o prostatectomía radical, con Gleason mayor o igual a 6 obtenidas en el laboratorio de patología de La Clínica la Estancia de la ciudad de Popayán entre los años 2018 y 2019 que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión para ser parte del estudio, definidos a continuación.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- ✓ Pacientes con adenocarcinoma de próstata/acinar diagnosticados por biopsia, resección tras-uretral, resección abierta o prostatectomía radical en La Clínica la Estancia de la ciudad de Popayán entre los años 2018 y 2019.
- ✓ Pacientes con adenocarcinoma de próstata con clasificación de Gleason mayor o igual a 6.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- ✓ Pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata con variedad diferente a adenocarcinoma/ acinar.
- ✓ Pacientes con adenocarcinoma de próstata con Gleason inferior a 6.
- ✓ Pacientes sin información de las variables requeridas en el instrumento de recolección dentro de la historia clínica.
- ✓ Pacientes que no tengan material histológico completo y en adecuado estado dentro de la institución mencionada.

RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Los datos se recolectaron por los investigadores a partir de la revisión detallada de las historias clínicas de los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, por medio de un instrumento que identifica variables sociodemográficas, paraclínicos y hallazgos histopatológicos. Posteriormente se diligencio el instrumento de recolección de la información (ver anexo, formato 1.1).

Se recopilaron los datos obtenidos en bases de datos de Excel para asignar a cada paciente un número de caso, y así evitar duplicados.

RECOLECCIÓN Y ANÁLISIS DE MUESTRAS

Información general

El primer paso fue buscar todas las láminas histológicas de Hematoxilina Eosina correspondientes al reporte de Patología de adenocarcinoma de próstata para cada

paciente, las cuales se revisaron por un Médico Patólogo y el Residente de la especialidad a cargo del proyecto, usando microscopio óptico marca LEICA referencia DM500, con la finalidad de confirmar los hallazgos consignados en el reporte histológico y elegir la lámina con una mayor representación tumoral. Los hallazgos histológicos se registraron en el formato denominado “reporte de características histopatológicas” (ver anexo, formatos 1.2, 1.3 y 1.4).

El segundo paso consistió en realizar la búsqueda del bloque correspondiente a cada una de las láminas seleccionadas. Cada bloque fue rotulado con el número de caso asignado (rotulación temporal durante el estudio), registrados en la tabla denominada “rotulo de bloques de parafina” (ver anexo, formato 1.5) con el fin de diferenciarlos entre sí y preservar la identidad del paciente.

Posteriormente se realizó por parte del equipo encargado de histotecnología un corte histológico adicional del bloque de cada paciente, con un grosor de 3 mm, que se dispuso en láminas cargadas, rotulado con el número asignado previamente para cada caso más el nombre del marcador específico de inmunohistoquímica a realizar.

La inmunohistoquímica se realizó en la Unidad de diagnóstico especializado en patología (UDEP) de la ciudad de Popayán, mediante técnica AUTOMATICA-VENTANA, sobre tejido parafinado, verificando previamente el adecuado funcionamiento de los anticuerpos con controles internos y externos. El anticuerpo usado fue Anti-CD117 (EP10) Rabbit Monoclonal Primary Antibody, referencia 790-7061. Todo el proceso es llevado a cabo por personal idóneo, capacitado, perteneciente a la institución, que siguió las recomendaciones del fabricante.

Una vez finalizado el proceso cada una de las láminas se remitieron al grupo de patología encargado de la investigación para su interpretación usando microscopio óptico marca LEICA referencia DM500, se consignan los hallazgos en la base de datos, en el formato denominado “reporte de inmunohistoquímica” (ver anexo, formato 1.6).

Toda la información es recopilada y agrupada según los reportes y formatos específicos, consignada en EXCEL, para análisis según las variables por medio del programa estadístico STATA.

PROCESOS ESPECÍFICOS

Láminas de histología.

- Se recolectó y separó por cada reporte de patología todas las láminas de coloración de Hematoxilina y Eosina de cada paciente, las cuales fueron revisadas por un especialista en Anatomía Patológica y un residente de la especialidad de la Universidad del Cauca, con el fin de:
- Confirmar el diagnóstico de adenocarcinoma de próstata
- Corroborar que la clasificación de Gleason tenga un score igual o mayor a 6 (2)
- Especificar el Grupo de Grado Pronóstico (2)
- Registrar todos los hallazgos positivos dentro del corte histológico basados en el protocolo estandarizado del Colegio Americano de Patólogos (35)
- Detallar cuál de las láminas de la muestra tiene la mejor representación del proceso tumoral (mayor porcentaje (%) tumoral, menor porcentaje (%) de necrosis) para los estudios de inmunohistoquímica.
- Los hallazgos histopatológicos de las muestras, se reportaron en el formato: “reporte de características histopatológicas” específico para cada tipo de muestra, para muestras de biopsia, muestras de resección prostática tras-uretral, y muestras de resección abierta o prostatectomía radical (ver anexo, formatos # 1.2, 1.3 y 1.4) y se incluyeron en la base de datos de los pacientes.

Bloques de parafina.

- Se buscó y recolectó en el archivo del laboratorio de Patología de La Clínica La Estancia de la ciudad de Popayán uno a uno todos los bloques correspondientes a la lámina seleccionada con mayor representación tumoral por cada paciente.
- Se rotuló cada uno de los bloques con el número de caso asignado, con código consecutivo (rotulación temporal durante el estudio), con registro en la tabla denominada “Rotulo de bloques de parafina” (ver anexo, formato 1.5).

Inmunohistoquímica.

- Proceso realizado en el laboratorio de Unidad de diagnóstico especializado en patología (UDEP) por histotecnólogo encargado
- Corte del tejido parafinado con micrótomo a 3 micras de grosor

- Montaje de los cortes histológicos en lámina cargada
- Se verifico el adecuado funcionamiento del equipo de Inmunohistoquímica
- Se Verifico el anticuerpo para CD117 (Anti-CD117 (EP10) Rabbit Monoclonal Primary Antibody, referencia 790-7061)
- Se comprueba la fecha de vencimiento y estado del empaque de cada uno de los reactivos y el anticuerpo a usar.
- Se revisa el inserto del anticuerpo con las recomendaciones específicas del fabricante (ver anexo, inserto # 5.1)
- Se realizó la inmunohistoquímica mediante técnica AUTOMATICA-VENTANA, siguiendo todas las recomendaciones específicas del fabricante.
- Una vez finalizado el proceso se revisó una a una todas las láminas de inmunohistoquímica, para verificar la positividad y la adecuada inmunoreactividad (tinción de membrana) en todos los controles externos.

Entrega de láminas

- Se verifico que la totalidad de las láminas entregadas correspondiera al número de pruebas realizadas.
- Se comprobó que no existieran duplicados en la rotulación o errores en la misma.
- Se almacenaron las láminas en una caja plástica para su transporte, con la finalidad de evitar pérdidas, o daños en el material de estudio.

Lectura de láminas de inmunohistoquímica.

- La lectura de las láminas se realizó mediante microscopio óptico marca LEICA, referencia DM500.
- Cada patólogo por separado, revisó cada una de las láminas para evaluar la expresión de CD117 (tinción de membrana) en las células tumorales.

Evaluación de la expresión de CD117.

- CD117: Tiene patrón de tinción con acentuación de membrana celular, en ocasiones con tinción acompañante citoplasmática difusa. Se omitió al momento de la interpretación de las células problema, resultados en los lugares en los cuales usualmente existe dicha inmunoreactividad considerada como normal (células inmunitarias periféricas/mastocitos acompañantes). Lo cual, a su vez sirvió como control interno del marcador (58).

- La expresión de inmunoreactividad positiva para el marcador fue valorada por el cambio a coloración café/ocre de localización intensa en membrana celular completa, con tinción ocasional acompañante tenue citoplasmática de las células tumorales (59). Teniendo en cuenta que CD117 es un receptor de membrana con actividad tirosina quinasa, el cual puede presentar amplificación a nivel de la membrana celular en una variedad de cánceres, entre ellos el cáncer de próstata (60).

Reporte de la expresión de CD117.

- Para el reporte de inmunohistoquímica se tuvo en cuenta, la intensidad de la tinción a nivel de membrana celular, y si la tinción fue de manera completa o parcial
- Reporte negativo: Ausencia de inmunoreactividad
- Reporte positivo: inmunoreactividad fuerte en las células tumorales.

Los hallazgos histopatológicos se reportaron en el formato denominado “reporte de inmunohistoquímica” (ver anexo, formato 1.6)

Finalizado el proceso se coteja la información registrada por cada patólogo, repasando los criterios para evaluación del anticuerpo con la finalidad de emitir un informe unificado por cada paciente.

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Ver anexo 1. Instrumento de recolección de la información

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Ver anexo 2. Operacionalización de variables

Variables de caracterización sociodemográfica:

- Edad al momento del diagnóstico
- Procedencia (rural/urbana)
- Tipo de afiliación (contributivo/subsidiado)

Variables de caracterización clínica:

- Antecedentes personales: tabaquismo, antecedente de cáncer de próstata familiar de primer grado

- Antecedentes patológicos: hipertensión arterial, Diabetes mellitus, obesidad
- Antecedentes ecográficos: tamaño de la próstata previo al diagnóstico
- Complicaciones: metástasis, recaída bioquímica.
- Condiciones del paciente al momento del estudio: vivo o muerto
- Tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la defunción: menor a 12 meses, entre 12 y 36 meses y mayor a 36 meses
- Tratamiento: vigilancia activa, quirúrgico, radioterapia, quimioterapia, hormonal

Variables de caracterización histopatológica:

- Tipo de muestra: biopsia, resección tras-uretral y resección abierta.
- Localización: lóbulo derecho, lóbulo izquierdo, bilateral, no aplica
- Número de cilindros/fragmentos valorados
- Numero de cilindros/fragmentos comprometidos
- Clasificación de Gleason (Gleason 3+3=6, 3+4=7, 4+3=7, 4+4=8,3+5=8, 5+3=8, 4+5=9, 5+4=9, 5+5=10)
- Porcentaje de Gleason 4: cantidad de tumor con expresión de patrón 4 representada en porcentaje
- Porcentaje de Gleason 5: cantidad de tumor con expresión de patrón 5 representada en porcentaje
- Grupo de grado pronostico (Grupo 1, Grupo 2, Grupo 3, Grupo 4, Grupo 5)
- Compromiso tumoral: porcentaje (%) del tumor que compromete la muestra
- Compromiso vascular: presente o ausente
- Compromiso nervioso: presente o ausente
- Compromiso grasa peri-prostática: presente o ausente
- Hallazgos adicionales al estudio histológico (carcinoma intraductal, inflamación aguda, inflamación crónica, inflamación aguda y crónica, hiperplasia nodular)

Variables para determinar expresión de CD117:

- Tinción de membrana: cambio de coloración café/ocre en la membrana celular
- Intensidad de la tinción: fuerte o débil, en comparación con el control externo positivo.
- Cantidad de tinción en la membrana celular: parcial o completa

Variables Dependientes:

- Expresión de inmunohistoquímica: inmuno-reactividad positiva (cambio de coloración café/ocre) de intensidad fuerte y tinción completa de CD117 en la membrana de células tumorales.

Variables Independientes:

- Edad del paciente al momento del diagnóstico
- Género
- Procedencia
- Tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la defunción
- Presencia de metástasis
- Recaída bioquímica
- Consumo de tabaco
- Antecedente de cáncer de próstata en familiar de primer grado
- Antecedente hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad.
- Clasificación de Gleason
- Localización tumoral
- Número de cilindros enviados
- Numero de cilindros comprometidos
- Clasificación de Gleason
- Porcentaje de Gleason 4
- Porcentaje de Gleason 5
- Grupo de grado pronostico
- Compromiso tumoral (%) de la muestra
- Compromiso vascular
- Compromiso nervioso
- Compromiso grasa peri-prostática
- Hallazgos adicionales al estudio histológico (carcinoma intraductal, inflamación aguda, inflamación crónica, inflamación aguda y crónica hiperplasia nodular)

Variables de Confusión:

- Diferenciar la expresión de CD117 en células epiteliales tumorales.
- Diferenciar la inmunoreactividad completa o parcial de CD117 en la membrana celular
- Determinar el porcentaje de inmunoreactividad positivo

- Interpretación errónea de inmunoreactividad en células acompañantes del tejido
- Alteración en la expresión de las inmunotinción por mala ejecución en la fase pre analítica.

SESGOS POTENCIALES

Posible sesgo	Corrección
Tinciones de Inmunohistoquímica no concluyentes o no valorables	Mediante solicitud de revisión y ajuste del protocolo para la realización de inmunohistoquímica con el objetivo de optimizar el proceso.
Error en la interpretación de las tinciones de inmunohistoquímica	Definir previamente criterios de positividad en la muestra, lugar correcto de inmunoreactividad para los inmunomarcadores y así diferenciar de Background.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Toda la información recopilada se agrupó según los reportes específicos y se digitalizó en bases de datos de EXCEL.

Se analizaron los datos obtenidos según las variables estipuladas en el instrumento de recolección de la información, por medio del programa estadístico STATA.

Los resultados obtenidos en la evaluación de la expresión de CD117 se analizaron con todas las variables sociodemográficas, clínica e histopatológicas estipuladas en el instrumento de recolección de la información, por medio del programa estadístico STATA.

Se utilizó estadística descriptiva para las variables del estudio, mediante distribución de frecuencias y porcentajes y correlación de Pearson. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas cuando $P < .05$, según corresponda para cada variable.

SEGUIMIENTO

El proyecto tuvo una duración total de 3 años, dividido en dos fases, la primera de ellas con una duración de un año con un cronograma inicial en el cual se especificaron las actividades llevadas a cabo para la elaboración del proyecto. La segunda fase duró dos años y correspondió a las actividades de ejecución, registro e interpretación de resultados y modificaciones. El cronograma fue continuamente supervisado por los directores del proyecto, los avances fueron socializados en reuniones mensuales, lo que permitió el seguimiento de las actividades y objetivos propuestos.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se diseñó siguiendo los principios promulgados por la Asociación Médica Mundial establecidos en la Declaración de Helsinki y de la Resolución 008430 de octubre 4 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia la cual establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud en nuestro país.

El presente estudio cumple con uno de los propósitos generales estipulados en la declaración de Helsinki “ El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas”, por medio del presente análisis sobre los posibles marcadores pronósticos adicionales para el cáncer de próstata y su relación con aspectos sociodemográficos y clínicos de cada paciente en nuestra población. Según la Resolución 008430 DE 1993 en su artículo 11, el presente estudio se clasifica dentro de una investigación de riesgo mínimo, en la cual se estudiarán muestras de tejido almacenadas, sin realizar procedimientos o intervenciones directas en las personas incluidas en la investigación.

La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Por lo tanto, este estudio se edificó manteniendo y asegurando las condiciones óptimas mínimas para cada individuo de la población en estudio, basándonos en:

- Se garantizó la confidencialidad de la identidad de cada una de las personas que se encuentran dentro de la población estudio, tanto al momento de la ejecución como en la socialización de los resultados.
- Todos los procedimientos fueron realizados por personal capacitado en cada área.
- Se realizó un trato idóneo del tejido, con el fin de mantener al máximo su integridad.
- No se consideró que existiera ningún riesgo directo para la salud del paciente al momento y después de realizar el estudio
- Esta investigación fue realizada, con la aprobación de la propuesta por parte del Comité de investigaciones de la Universidad del Cauca.
- Este proyecto se consideró viable desde el punto de vista ambiental, no generó impactos negativos para la salud de las personas de forma directa o indirecta, tanto para aquellas que son motivo de estudio, como para las personas encargadas de realizar los procedimientos o que puedan estar en contacto con los elementos empleados; Debido a que Los reactivos que se utilizaron, fueron dispuestos y desechados siguiendo las normas de bioseguridad, por lo tanto, tampoco se esperan efectos adversos significativos sobre los recursos naturales. Todos aquellos residuos generados en el estudio, fueron manejados de acuerdo a lo dispuesto en el decreto No. 2676 de diciembre 22 del 2000, el cual reglamenta la gestión de los residuos hospitalarios y similares, el decreto 2811 de 1974 (Código Nacional de Recursos Naturales y de Protección al Medio Ambiente) y el decreto 4741 de 2005 del Ministerio del Medio Ambiente.

MANUAL DE FUNCIONES

Nombre del autor/coautor	Formación académica	Función dentro del proyecto	Dedicación (horas/semana)
Jaime Antonio Álvarez Soler	Médico especialista en Anatomía Patológica con Maestría en Patología forense y docencia universitaria	Director	2
Rosa Amalia Dueñas	Bióloga con Doctorado y Post Doctorado en Ciencias biológicas con énfasis en biología molecular	Asesora científica	2

Victoria Eugenia Niño	Bióloga con doctorado en biociencias y biotecnología	Asesora científica	2
Blanca Viviana Fajardo	Médico general Residente de anatomía patológica	Investigadora principal	10
Valentina López Mosquera	Estudiante de medicina XIII semestre	Auxiliar de investigación	2

Cronograma segundo y tercer año

Actividad	Periodo I (julio 2019- febrero 2020)	Periodo II (marzo 2020- octubre 2020)	Periodo III (noviembre 2020-septiembre 2021)
Revisión de la literatura/ Elaboración trabajo escrito	X	X	X
Requisitos VRI	X	X	X
Recolección de la información		X	
Verificar historia clínica- recolectar variables		X	
Revisión de láminas de hematoxilina-eosina		X	
Elaboración láminas de inmunohistoquímica			x
Lectura de inmunohistoquímica			X
Análisis de resultados			X
Presentación final- socialización de resultados			X
Elaboración de artículo original			X

PRODUCTOS RESULTADOS DE ACTIVIDADES DE GENERACIÓN DE NUEVO CONOCIMIENTO

Resultado/producto esperado	Indicador	Beneficiario
Artículo original publicado en revistas indexadas y no indexadas.	Número de artículos originales	Universidad del Cauca, Clínica la Estancia, comunidad académica regional o mundial.
Socialización de resultados dentro de la comunidad científica, académica y asistencial de la institución	Numero de charlas	Universidad del Cauca, comunidad académica regional o mundial.
Formación en gestión para la investigación de los miembros del departamento de patología, el programa de posgrado y el programa de Medicina	Entrenamiento en el proceso de investigación a miembros del equipo.	Estudiante de posgrado y pregrado

PRODUCTOS RESULTADOS DE ACTIVIDADES DE APROPIACIÓN SOCIAL DEL CONOCIMIENTO

Resultado/producto esperado	Indicador	Beneficiario
Artículo original publicado en revistas indexadas o no indexadas.	Número de artículos originales	Universidad del Cauca, comunidad académica regional o mundial.
Ponencias en congresos regionales o nacionales relacionados.	Participación en congresos	Residente de posgrado de anatomía patológica (blanca Viviana fajardo) y estudiante de pregrado en medicina (valentina López Mosquera). Grupo de investigación en inmunología y enfermedades infecciosas

PRODUCTOS DE ACTIVIDADES RELACIONADAS CON LA FORMACIÓN DE RECURSO HUMANO EN CTI

Resultado/producto esperado	Indicador	Beneficiario
Vinculación de estudiantes de pregrado en Medicina	Número de estudiantes vinculados	Valentina López Mosquera
Desarrollo de habilidades y destrezas en la escritura y planteamiento de proyectos de investigación y artículos originales para publicación en revistas científicas.	Número de integrantes	Dr. Jaime Antonio Álvarez PhD. Rosa Amalia Dueñas PhD. Victoria Niño MD. Blanca Viviana fajardo Estudiante Valentina López

IMPACTO

El cáncer de próstata sigue siendo la segunda causa de muerte por cancer en hombres anivel mundial, y la primera causa de cáncer en hombres a nivel nacional, es una patología frecuente en la población colombiana, por lo cual se espera que el presente estudio aporte estadísticas actuales sobre esta patología en nuestra región. Con los resultados obtenidos mediante los estudios de inmunohistoquímica pueden generar inquietudes en la comunidad científica para realizar estudios adicionales y complementarios sobre la utilidad de CD117 en la valoración y el abordaje inicial de los pacientes.

ESTRATEGIAS DE PUBLICACIÓN Y SOCIALIZACIÓN

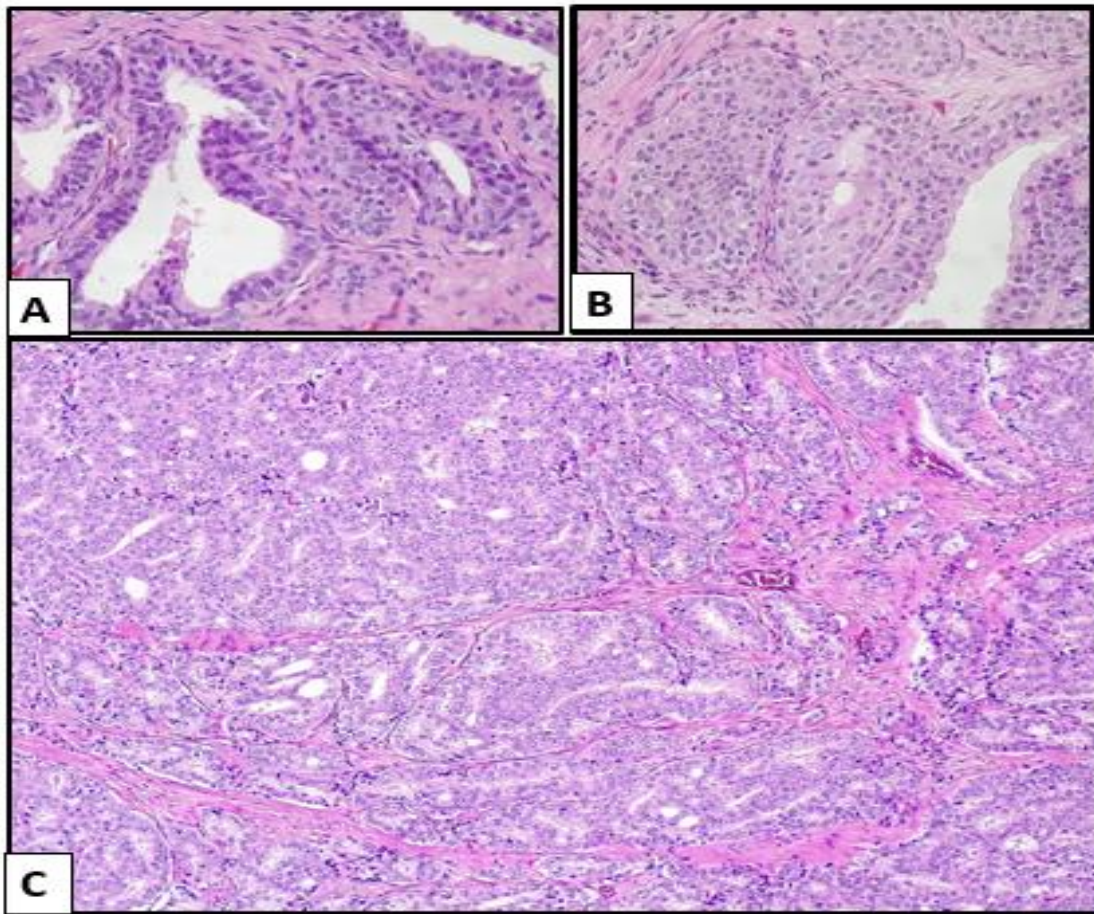
Los resultados del presente estudio fueron socializados en diferentes actividades así:

1. Se sensibilizó sobre el estado actual del cáncer de próstata y se socializó la revisión bibliográfica en el congreso anual de médicos residentes de la Universidad del Cauca en el año 2019
2. Se socializó el proyecto de investigación en el segundo congreso nacional de residentes de patología el 23 de abril de 2021.
3. Se presentaron los resultados obtenidos al Departamento de patología de La Universidad del Cauca

4. Se realizó un artículo original con la publicación de los resultados obtenidos, y se sometió para publicación en revistas indexadas u homologadas por Colciencias.
5. Se elaboró una copia impresa del presente proyecto con todos los resultados obtenidos, para dejarla en la biblioteca de la Universidad del Cauca con la finalidad de servir como texto de consulta.

RESULTADOS

En el periodo comprendido entre enero de 2018 y diciembre del 2019, se procesaron dentro del laboratorio de patología un total de 18.497 muestras, comprendidas entre biopsias y especímenes quirúrgicos. 207 muestras provenían de tejido prostático, 98 de ellas tenían hallazgos catalogados como malignidad (47.3%), 4 muestras fueron descartadas por paciente repetido, dejando aquellas con mayor representación tumoral. Al finalizar en 84 (85.7%), se realizó diagnóstico histológico de adenocarcinoma de próstata. Se seleccionó 77 muestras con material histológico disponible para el estudio

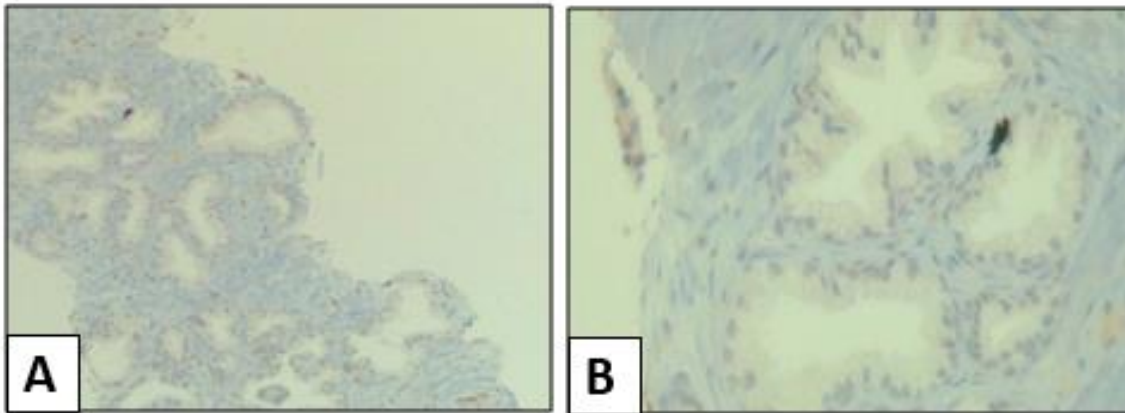


Microfotografía 1. Láminas de hematoxilina-Eosina. Pacientes con adenocarcinoma acinar CD117 positivo.

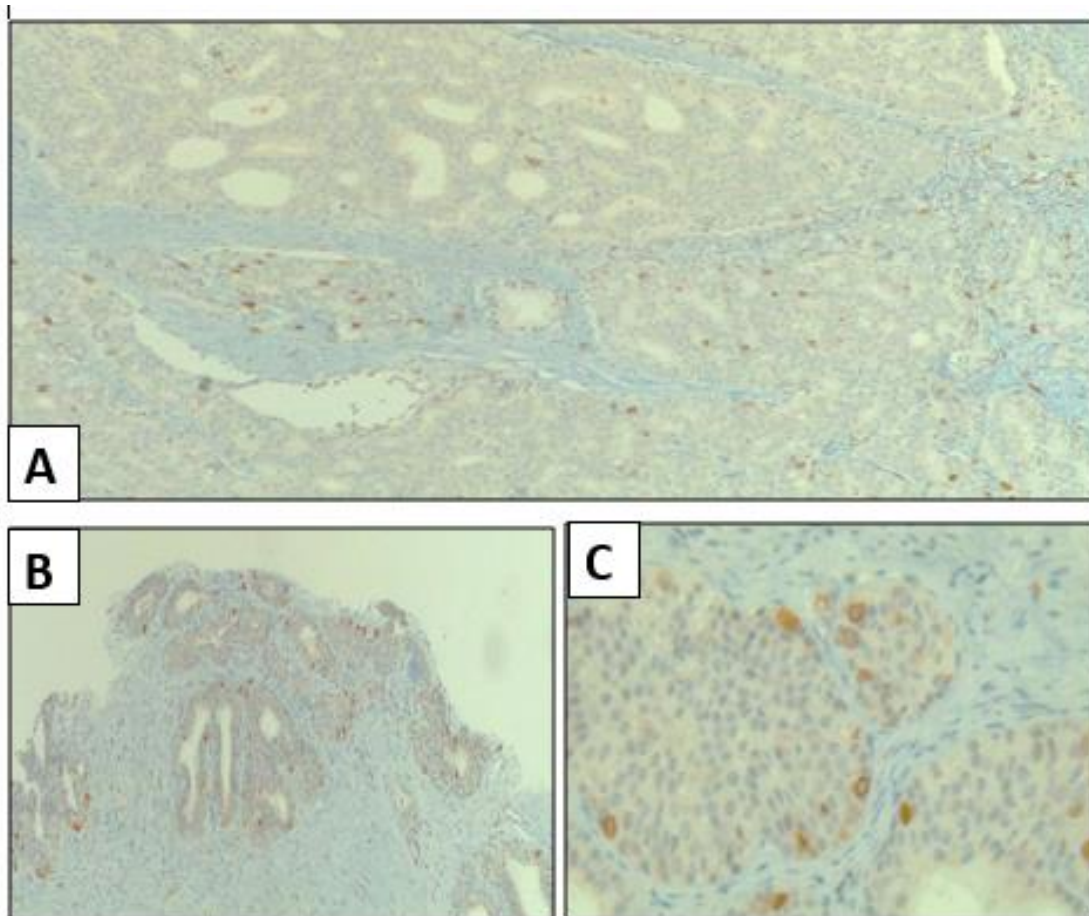
A. Gleason 3+4(10X) **B.** Gleason 4+3(10X). **C** Gleason 4+5(10X)

Interpretación de las tinciones y resultados previstos

El patrón de tinción del anticuerpo anti-CD117 (EP10) es citoplasmático/membranoso, el cual se observó en la célula tumoral positiva. Se identifican controles internos positivos en los mastocitos de la lámina propia



Microfotografía 2. Tejido prostático normal. Tinción negativa para CD117. A(10x) B(40x)



Microfotografía 3. Expresión positiva en membrana/citoplasmática para CD117 en células de adenocarcinoma de próstata. **A y B** (10x). **C** (40x)

El promedio de edad fue de 70.9 años. La edad de diagnóstico general se encontraba entre un rango de edad entre los 54 y 95 años. La edad de los pacientes con expresión de CD117 fue de 65, 67 y 68 años (datos no mostrados).

Variables	Negativo		Positivo		Total		Chi-Cuadrado	P valor
	n	%	n	%	n	%		
Procedencia								
Urbana	42	56.8%	0	0%	42	54.5%	3.7459	0.053
Rural	32	43.2%	3	100%	35	45.5%		

Tipo de afiliación								
contributivo	20	27.0%	0	0%	20	26.0%		
subsidiado	54	73.0%	3	100%	57	74.0%	3.7459	0.053

Tabla 7. Características sociodemográficas

La distribución de los pacientes fue 42 (54.5%) procedente de área urbana y 35(45.5%) de área rural. Con una afiliación predominante al sistema general de salud del 57 (74.0%) al régimen subsidiado. Los pacientes con expresión positiva para CD117 pertenecían al régimen subsidiado y provenían del área rural con un valor de p 0.053. (tabla 7).

Variables	Negativo		Positivo		Total		Chi-Cuadrado	P valor
	n	%	n	%	n	%		
Antecedente de tabaquismo								
Sin dato	48	64.9%	1	33.3%	49	63.6%		
No	13	17.6%	1	33.3%	14	18.2%		
Si	13	17.6%	1	33.3%	14	18.2%	0.9226	0.630
Antecedente familiar de cáncer de próstata								
Sin dato	63	85.1%	3	100.0%	66	85.7%		
No	8	10.8%	0	0.0%	8	10.4%		
Si	3	4.1%	0	0.0%	3	3.9%	0.5203	0.771
Antecedente de hipertensión								
Sin dato	46	62.2%	3	100.0%	49	63.6%		
No	14	18.9%	0	0.0%	14	18.2%		
Si	14	18.9%	0	0.0%	14	18.2%	1.7838	0.41
Antecedente de diabetes								
Sin dato	60	81.1%	2	66.7%	62	80.5%		

No	3	4.1%	1	33.3%	4	5.2%		
Si	11	14.9%	0	0.0%	11	14.3%	5.2782	0.071
Antecedes de obesidad								
Sin dato								
Sin	55	74.3%	3	100.0%	58	75.3%		
No	9	12.2%	0	0.0%	9	11.7%		
Si	10	13.5%	0	0.0%	10	13.0%	1.0226	0.6

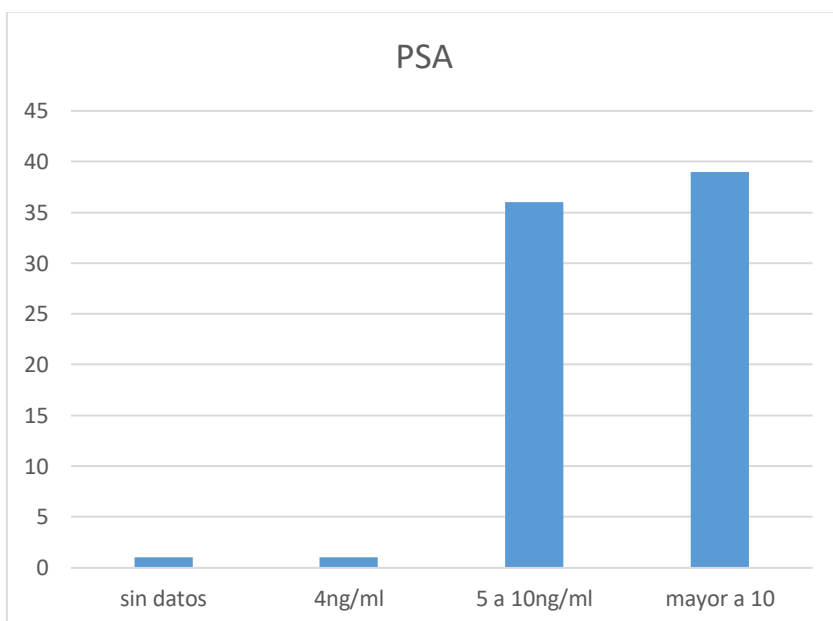
Tabla 8. Factores de riesgo

Los factores de riesgo involucrados en cáncer de próstata evaluados fueron tabaquismo (18.2%), obesidad (13.0%) y antecedente familiar (3.9%). El único antecedente positivo reportado en la historia clínica para los pacientes con expresión de CD117 fue de tabaquismo en uno de ellos. No se encontraron datos registrados durante la atención para los antecedentes de obesidad, hipertensión y antecedente familiar (tabla 8).

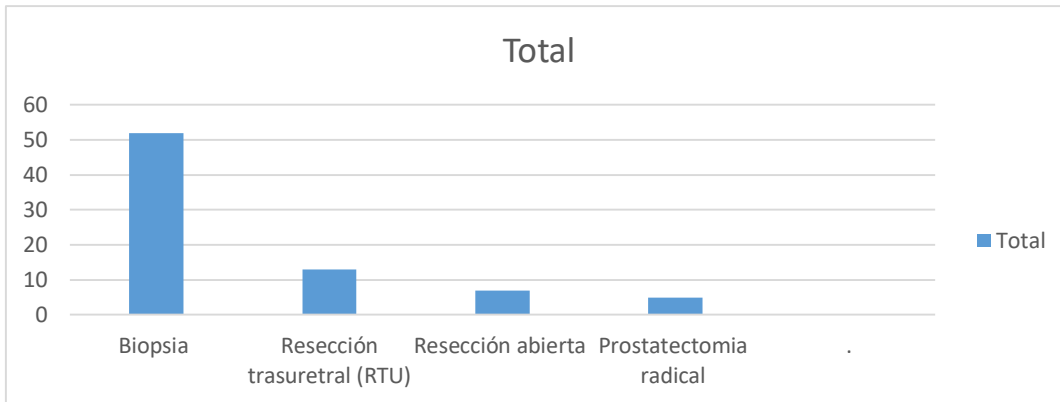
Variables	Negativo		Positivo		Total		Chi-Cuadrado	P valor
	n	%	n	%	n	%		
Volumen prostático								
Grado I (próstata entre 25 y 50 gr)	51	68.9%	1	33.3%	52	67.5%		
Grado II(próstata entre 51 y 100 gr)	22	29.7%	2	66.7%	24	31.2%		
Grado III (próstata mayor a 100 gr)	1	1.4%	0	0.0%	1	1.3%	1.8432	0.398
Valor de PSA (antígeno prostático específico)								
Sin dato	1	1.4%	0	0.0%	1	1.3%		
0-4 ng / ml	1	1.4%	0	0.0%	1	1.3%		
5-10 ng/.ml	34	45.9%	1	33.3%	35	45.5%		
>10 ng/ ml	38	51.4%	2	66.7%	40	51.9%	0.5306	0.912
Complicaciones								
No identificado	34	46%	2	67%	36	47%		
Recaída Bioquímica	20	27%	0	0%	20	26%		
Metástasis	19	26%	1	33%	20	26%		
Ambos	1	1%	0	0%	1	1%	1.2097	0.75

Tabla 9. Variables clínicas

El volumen prostático fue de 25-50 gramos en 52 pacientes (67.5%) con niveles de PSA (antígeno prostático específico) >10 ng/mL en 40 de ellos (51.9%). 40 pacientes presentaron complicaciones, con distribución homogénea entre metástasis y recaída bioquímica del 26% para cada una. Solo un paciente tuvo las dos complicaciones de forma simultánea. Uno de los pacientes con expresión positiva de CD117 presento metástasis (tabla 9).

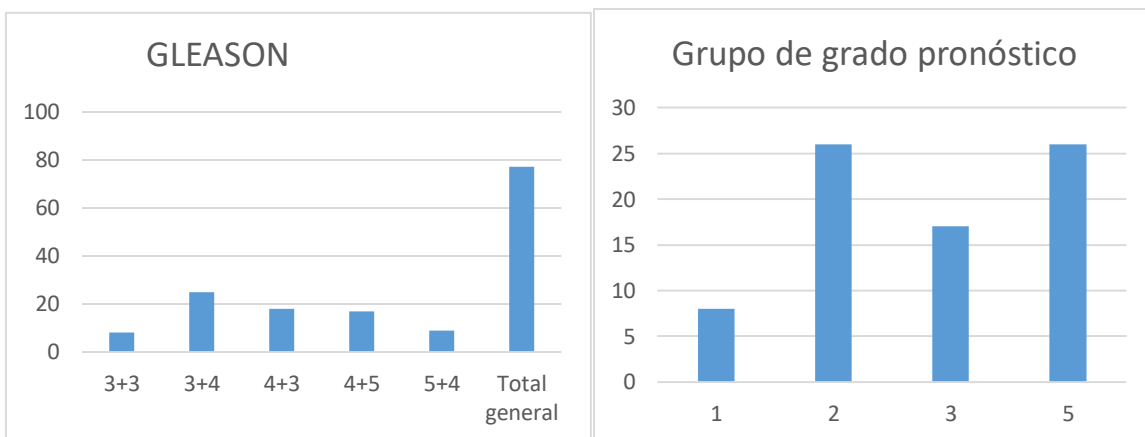


Grafica 1. Niveles de PSA (antígeno prostático específico)



Grafica 2. Tipo de muestra.

El tejido prostático, principalmente provenía de muestras de biopsia (68%). El compromiso bilateral se observó 38 (49.4%) pacientes. De todas las muestras, el score de Gleason de 3+4 (32.5%), fue el más frecuente y el de 3+3, el de menor presentación. El score de Gleason igual o mayor a 7 se reportó en 69 (89.7%) de los pacientes, con un porcentaje de patrón 4 que osciló entre 20 y 90% (dato no mostrado). El 67.6 % de los pacientes se distribuyó entre los grupos de grado pronostico 2 y 5, con porcentajes homogéneos de 33.8%. La expresión de CD117 se presentó de forma heterogénea en la clasificación de Gleason y los grupos de grado pronostico, con mayor frecuencia en el compromiso bilateral (2 pacientes). Características histológicas adicionales como compromiso peri neural, vascular, compromiso de la grasa peri prostática, inflamación aguda, inflamación crónica y carcinoma intraductal se presentaron con distribuciones variables en menos de 10 pacientes. La inflamación crónica y el carcinoma intraductal fueron los únicos hallazgos positivos en los tumores con expresión para CD117 (tabla 4).



Grafica 3. A. Distribución clasificación de Gleason. **B.** Grupo de grado pronóstico.

Variables	Negativo		Positivo		Total		Chi-Cuadrado	P valor
	n	%	n	%	N	%		
Localización								
Sin dato	2	2.7%	0	0.0%	2	2.6%		
Lóbulo derecho	9	12.5%	1	33.3%	10	13.0%		
Lóbulo izquierdo	5	7.0%	0	0.0%	5	6.5%		
Bilateral	36	40.0%	2	66.7%	38	49.4%		
Cuello vesical Próstata/ cuello vesical Próstata/ no específico	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%		
	8	9.2%	0	0.0%	8	10.4%		
	14	15.9%	0	0.0%	14	18.2%	2.3604	0.797
Clasificación de Gleason								
3+3 =6	8	10.81%	0	0.0%	8	10.4%		
3+4 =7	24	32.43%	1	33.3%	25	32.5%		
4+3 =7	17	22.97%	1	33.3%	18	23.4%		
4+5 =9	16	21.62%	1	33.3%	17	22.1%		
5+4 =9	9	12.16%	0	0.0%	9	11.7%	0.5038	0.91
Grupo grado pronostico								
Grupo 1	8	10.81%	0	0.0%	8	10.4%		
Grupo 2	25	33.78%	1	33.3%	26	33.8%		
Grupo 3	16	21.62%	1	33.3%	17	22.1%		
Grupo 5	25	33.78%	1	33.3%	26	33.8%	0.5038	0.91
Compromiso vascular								
No identificada	70	95%	3	100%	73	95%		
Presente	4	5%	0	0%	4	5%	0.171	0.67
Compromiso peri-neural								
No identificada	67	91%	3	100%	70	91%		
Presente	7	9%	0	0%	7	9%	0.3122	0.57

Compromiso de grasa peri-prostática								
No identificada	74	100%	3	100%	77	100%	-	-
Carcinoma intraductal								
No identificada	71	96%	2	67%	73	95%		
Presente	3	4%	1	33%	4	5%	5,0186*	0.02
Inflamación aguda								
No identificada	74	100%	3	100%	77	100%	-	-
Inflamación crónica								
No identificada	65	88%	2	67%	67	87%		
Presente	9	12%	1	33%	10	13%	1.1436	0.28
Inflamación aguda y crónica								
No identificada	73	99%	3	100%	76	99%		
Presente	1	1%	0	0%	1	1%	0.0411	0.83
Hiperplasia nodular								
No identificada	64	86%	3	100%	67	87%		
Presente	10	14%	0	0%	10	13%	0.4659	0.49

Tabla 10. Características histológicas.

DISCUSIÓN

Este estudio describe las características sociodemográficas-clinicopatológicas, histológicas y la expresión de CD117 de todos los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata que ingresaron al servicio de patología de una IPS privada la ciudad de Popayán durante enero de 2018 a diciembre de 2019. Los casos estaban distribuidos principalmente en el área urbana 54.5%, semejante a lo informado a nivel nacional (8) con predominio de régimen subsidiado, en un porcentaje similar (74.0 %) a la distribución global del sistema general de seguridad social en salud (SGSSS) en el departamento, por lo tanto, no se considera un factor directamente asociado (61). Todos los pacientes fueron mayores de 50 años, edad de inicio del tamizaje de oportunidad (3) con un promedio de edad al momento del diagnóstico de 70.9 años, la cual está conforme a lo reportado a nivel mundial, y es similar a la de otras ciudades de Colombia (62,63).

Más del 60% de los pacientes no tenían información completa sobre factores de riesgo relacionados con cáncer de próstata. Factores de riesgo como tabaquismo, obesidad y herencia familiar se han asociado en la literatura con la génesis, evolución y desenlaces adversos, por lo cual es indispensable conocer sobre los mismos. El tabaquismo con carcinógenos como el benceno incrementa el riesgo de cáncer de próstata con exposiciones mayores a 25 años y puede generar tasas de defunción más altas (64, 65). La obesidad se asocia a altos niveles de insulina circulante, que inhibe la síntesis de transportadores hormonales, aumenta los niveles en sangre y la disponibilidad en tejidos periféricos donde actúan como señales de crecimiento y proliferación, (63,66) constituyendo en estos pacientes un riesgo mayor de cáncer de próstata agresivo (score de Gleason alto) al momento del diagnóstico.(67) Entre el 5-15% de los casos de cáncer de próstata se han asociado a la herencia, con una edad de presentación menor, asociados a estadios más avanzados y una progresión más agresiva (68)El antecedente hereditario solo fue indagado en el 14.3% de la población en estudio, con una respuesta positiva en la tercera parte de ellos (3.9%), generando la inquietud sobre su distribución real, con la posibilidad de acercarse a estadísticas mundiales si se amplía el interrogatorio a todos los pacientes. Se establece un campo abierto para trabajar y generar programas de detección y diagnóstico temprano, con asesoría genética en hombres con un padre o hermano con cáncer de próstata (69).

El reto en cáncer de próstata es su comportamiento biológico variable, que va desde un espectro de cánceres muy agresivos y mortales hasta cánceres clínicamente inaparentes (10). La caracterización inicial de riesgo en cáncer de próstata localizado se hace mediante la clasificación de D'amico, (tabla 5) que evalúa PSA, Gleason y estadio tumoral, considerados parámetros independientes agrupados, que lo dividen según el riesgo de progresión de enfermedad en bajo, intermedio y alto; para la cual existe una modificación sugerida por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (tabla 6) que se basa en los mismos parámetros anteriores, con la inclusión del grupo de riesgo muy bajo (65).

Todo esto surge con la finalidad de ubicar al paciente dentro de categorías específicas con opciones de manejo establecidas (3). En este sentido, basados en dos de las características evaluadas disponibles en todos los pacientes dentro del sistema de información hospitalaria (PSA y Gleason), la población en estudio se ubica dentro de un riesgo intermedio a elevado de progresión de la enfermedad con niveles de PSA mayores a 10 ng/mL, en el 51.9% de los pacientes y con un score de Gleason igual o mayor a 7 en 69 (89.7%) de ellos. Lo cual sugiere que la mayoría de los pacientes locales consulta en estadios más avanzados de la enfermedad, que difiere de lo reportado en la literatura mundial (70, 71). Sin embargo, refleja el panorama general del país, donde se considera que la consulta tardía está relacionada con el desconocimiento de la enfermedad, creencias culturales, falta de acceso a centros especializados y el número de especialistas disponibles (Un urólogo por cada 100.000 habitantes), asociados a factores geográficos e inequidad en los servicios de salud (9,63, 72,73,74).

Diferentes características basadas en los hallazgos histológicos, brindan información, sobre pronóstico y sobrevida, el porcentaje de patrón 4 en el 27% de los casos ocupó entre el 60-80% del tejido, el cual tiene una relación directamente proporcional al riesgo de recaída bioquímica, en el score de Gleason 7, que es el de mayor frecuencia de presentación en la población. La clasificación de grado pronóstico, también hace referencia al riesgo de recaída bioquímica y además a la supervivencia global de la enfermedad, distribuyéndose en el 55.7% de los casos entre los grupos intermedio y alto (grupo 3 y 5). Grupos con indicaciones de manejo más agresivas, que requieren de mayores recursos en salud, con una supervivencia libre de enfermedad alrededor del 60 %. Todos estos datos, analizados en conjunto contribuyen a una idea de la distribución de la enfermedad y del pronóstico general, permite la toma de mejores decisiones terapéuticas por el equipo tratante (3,75).

Tabla 5. Clasificación D`Amico para carcinoma localizado (76).

RIESGO	PSA	GLEASON	TNM
Bajo	<= 10	<=6	<=T2a
Intermedio	10 a 20	7	T2b
Alto	>20	>=8	>=T2c

Tabla 6. Nueva clasificación para carcinoma localizada sugerida por la National Comprehensive Cancer Network (77)

RIESGO	PSA	GLEASON	TNM	OTROS
Muy bajo	<10	<=6	T1c	<3 cores de la biopsia, todos con < 50% del core comprometidos; Densidad PSA <15 ng/ml/gr
Bajo	<10	<=6	T1-T2a	
Intermedio	10 a 20	7	T2b-T2c	
Alto	>20	8 a 10	T3a	

El total de pacientes con expresión positiva para CD117 en las células tumorales fue de 3, que corresponde al 3.9% del total de los pacientes evaluados, y lo ubica en los límites superiores de presentación respecto a lo reportado en la literatura internacional en estudios genómicos (17) y por debajo de los valores reportados en estudios que evaluaron la expresión de la proteína por medio de inmunohistoquímica, en los cuales la expresión osciló entre el 14- 27%. Sin embargo, debido a que dichos análisis fueron realizados a partir de cultivos de células tumorales metastásicas (medula ósea, ganglio linfático etc.) y con un clon diferente para la técnica de inmunohistoquímica, no es posible establecer una comparación equitativa (18,22).

La heterogeneidad en cáncer de próstata y el hecho que algunos hombres desarrollen lesiones metastásicas y resistencia a los tratamientos actuales, se está explicando basados en el concepto de la célula tallo cancerosa (CSC) que expresan CD117 (3,61,62). Algunos estudios mencionan que precisamente la ausencia de recaída bioquímica medible por PSA se observa cuando las metástasis son impulsadas por este tipo de células, por lo cual, el PSA no sería un marcador útil durante el seguimiento en estos casos. Hipótesis que puede

corresponder a una de las razones por las cuales no se encontró recaída bioquímica en ninguno de los pacientes del estudio (78).

La utilidad respecto al conocimiento de la expresión de CD117, radica en entender que se han identificado diferentes subpoblaciones o líneas de células tumorales, y que de acuerdo con la cantidad de expresión de este marcador se pueden asociar características adicionales al tumor. Por ejemplo, aquellas líneas celulares que expresaban CD117 tenían mayor tropismo óseo, y eran hormono independientes. Contrario a sin expresión de CD117, en las cuales se identificó un crecimiento celular hormono dependiente. Generando un aporte útil al conocimiento y caracterización de la enfermedad, posibilidad de enfoque terapéutico en los pacientes y el entendimiento del comportamiento a terapias específicas (terapia hormonal). A demás proyecta el uso de terapias adicionales en el futuro, que inactiven en receptor y permitan disminuir la progresión tumoral actualmente en publicación y estudio (79).

Se requiere de estudios a largo plazo, que permitan realizar el seguimiento de los pacientes con expresión positiva para CD117, con el objetivo de evaluar si existe una disminución de la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión, al igual que la reportada en la literatura, con una disminución de sobrevida global de 133 a 77 meses. (79)

CONCLUSIONES

La expresión de CD117 y su relación con tumores más agresivos, clasificación de Gleason más alta y mayor presencia de complicaciones (metástasis y recaída bioquímica), no fue estadísticamente significativa, lo cual rechaza la hipótesis de trabajo al evidenciar que los casos con expresión positiva para CD117 tenían una distribución heterogénea en la clasificación de Gleason, el grupo de grado pronóstico y la presencia de complicaciones. Sin embargo, algunos estudios mencionan que precisamente la ausencia de recaída bioquímica medible por PSA se asocia cuando las metástasis son impulsadas por las células tallo cancerígenas (CSC), por lo cual no sería un marcador útil para seguimiento en estos casos.

Por lo tanto, es importante considerar estudios adicionales que continúen con el seguimiento a largo plazo de estos pacientes, en donde se evalué la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión, aspectos que han sido reportados influenciados de forma negativa por la expresión positiva de CD117.

A pesar del rechazo de la hipótesis de trabajo se logró identificar otros aspectos relevantes para la población de estudio:

1. Se requiere sensibilizar sobre el registro completo y datos relevantes en la historia clínica según patologías específicas, como el cáncer de próstata.
2. El score de Gleason con puntajes altos, es el más frecuente en una de las IPS privadas de Popayán
3. Los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata de la clínica la estancia –Popayán tienen una presentación heterogénea de la enfermedad, con un riesgo intermedio-alto de progresión.
4. Identificar la distribución y el riesgo de progresión de la enfermedad en los pacientes, facilita reconocer los recursos que serán necesarios para garantizar la atención de la población.
5. Los trabajos de investigación de CD117 y cáncer de próstata generan la posibilidad de evaluar su utilidad en terapias futuras, gracias a que se conoce la similitud de la presentación local en relación con la literatura mundial.

FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las fortalezas del estudio, están dadas por la innovación (primer estudio en Colombia) y uso de estudios complementarias como la inmunohistoquímica mediante técnica automatizada de VENTANA (Roche), que permite controlar los factores pre analíticos en la medición de marcadores no rutinarios en la evaluación del cáncer de próstata basados en las ciencias básicas.

Las muestras fueron recolectadas y manejadas desde el inicio, siguiendo los protocolos establecidos, sin presentarse pérdida del material muestreado.

Se logró establecer una aproximación inicial en la caracterización del cáncer de próstata en la región.

Una de las principales limitaciones fue la ausencia de datos completos en la evaluación de la historia clínica, que permitieran establecer una mejor relación entre las variables.

El tiempo de seguimiento de los pacientes dentro del estudio fue limitado 1-2 años para evaluar complicaciones y desenlaces adversos reportados en la literatura.

El tamaño de la muestra disminuyó por la disponibilidad del material histológico completo, por lo cual no es posible extrapolar los resultados a la totalidad de la población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fletcher CDM. Diagnostico histopatológico de tumores. AMOLCA, editor. ELSEVIER Inc; 2016. (4; vol. 2)
2. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours [Internet]. Vol. 70, European Urology. 2016. p. 106–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.028>
3. Instituto Nacional de Cancerología, el soporte científico de la Sociedad Colombiana de Urología y el apoyo administrativo de la Fundación para la Investigación y el Desarrollo de la Salud y la Seguridad Social (FEDESALUD). Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de próstata [Internet]. Ministerio de Salud y Protección Social; junio de 2013. Available from: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC_Comple_Prostata.pdf
4. Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Jon C. Aster. Robbins y Cotran Patología estructural y funcional. GEA CONSULTORIA EDITORIAL, S. L., editor. Elsevier Inc; 2015. (9)
5. Website [Internet]. [cited 2020 May 25]. Available from: Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2017 Oct 20];136(5):E359–86. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.29210>
6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [Internet]. Vol. 68, CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2018. p. 394–424. Available from: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21492>
7. Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia, 2007-2011. Primera edición. Bogotá. D.C. Instituto Nacional de Cancerología, 2015, v.1. p. 148

8. Instituto Nacional de Cancerología ESE. Análisis de la Situación del Cáncer en Colombia 2015. Primera edición. Bogotá DC: Instituto Nacional de Cancerología ESE; 2017.
9. Ospina M., M. L., Huertas, J. A., Montaña, J. I., & Rivillas, J. C. (2015). Observatorio Nacional de Cáncer Colombia. *Revista Facultad Nacional De Salud Pública*, 33(2), 262-276. Recuperado a partir de <https://revistas.udea.edu.co/index.php/fnsp/article/view/19044>
10. Barbieri CE, Baca SC, Lawrence MS, Demichelis F, Blattner M, Theurillat J-P, et al. Exome sequencing identifies recurrent SPOP, FOXA1 and MED12 mutations in prostate cancer. *Nat Genet* [Internet]. 2012 May 20;44(6):685–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ng.2279>
11. Farre X. Nueva clasificación del cáncer de próstata basada en grados de grupos pronósticos. *Revista Cubana de Urología* [revista en Internet]. 2017 [citado 2020 May 26];6(1):[aprox. 13 p.]. Disponible en: <http://www.revurologia.sld.cu/index.php/rcu/article/view/270>
12. Actualización de la estadificación del cáncer de próstata. *Revista Argentina de Radiología* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2020 May 26];77(4):301–5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048761913700243/pdf?md5=0512aca2f983f1f58a63b8908a8eec03&pid=1-s2.0-S0048761913700243-main.pdf>
13. Oliveira-Barros EG, Nicolau-Neto P, Da Costa NM, Pinto LFR, Palumbo A, Nasciutti LE. Prostate cancer molecular profiling: the Achilles heel for the implementation of precision medicine [Internet]. Vol. 41, *Cell Biology International*. 2017. p. 1239–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/cbin.10785>
14. Zhao F, Chen Y, Wu Q, Wang Z, Lu J. Prognostic value of CD117 in cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2014 Feb 15;7(3):1012–21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24696718>

15. Stankov K, Popovic S, Mikov M. C-KIT signaling in cancer treatment. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2014;20(17):2849–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.2174/13816128113199990593>
16. Lennartsson J, Rönstrand L. Stem cell factor receptor/c-Kit: from basic science to clinical implications. *Physiol Rev* [Internet]. 2012 Oct;92(4):1619–49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00046.2011>
17. Foster BM, Zaidi D, Young TR, Mobley ME, Kerr BA. CD117/c-kit in Cancer Stem Cell-Mediated Progression and Therapeutic Resistance. *Biomedicines* [Internet]. 2018 Mar 8;6(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines6010031>
18. Wiesner C, Nabha SM, Dos Santos EB, Yamamoto H, Meng H, Melchior SW, et al. C-kit and its ligand stem cell factor: potential contribution to prostate cancer bone metastasis. *Neoplasia* [Internet]. 2008 Sep;10(9):996–1003. Available from: <http://dx.doi.org/10.1593/neo.08618>
19. Organización Panamericana de la Salud. Consulta a expertos sobre tamizaje y detección temprana de cáncer de próstata en América Latina y el Caribe. Informe de Reunión. (Ciudad de México, 12 y 13 de septiembre del 2017): OPS; 2018.
20. Plan Decenal de Salud Pública 2012-2021 [Internet]. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia; Marzo 15 de 2013. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Plan%20Decenal%20-%20Documento%20en%20consulta%20para%20aprobaci%C3%B3n.pdf>
21. Eberle F, Leinberger FH, Saulich MF, Seeger W, Engenhardt-Cabillic R, Hänze J, et al. In cancer cell lines inhibition of SCF/c-Kit pathway leads to radiosensitization only when SCF is strongly over-expressed. *Clin Transl Radiat Oncol* [Internet]. 2017 Feb;2:69–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctro.2017.02.001>
22. Di Lorenzo G, Autorino R, D'Armiento FP, Mignogna C, De Laurentiis M, De Sio M, et al. Expression of proto-oncogene c-kit in high risk prostate cancer. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2004 Nov;30(9):987–92. Available from

23. Vatansever HS, Gumus B, Aydogdu O, Sivrikoz ON, Türköz-Uluer E, Kivanç M, et al. The role of stem/progenitor cells and Wnt/ β -catenin signaling pathway in the patients with prostate cancer. *Minerva Urol Nefrol* [Internet]. 2014 Dec;66(4):249–55. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25531194>
24. Foroozan M, Roudi R, Abolhasani M, Gheytañchi E, Mehrazma M. Clinical significance of endothelial cell marker CD34 and mast cell marker CD117 in prostate adenocarcinoma. *Pathol Res Pract* [Internet]. 2017 Jun;213(6):612–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prp.2017.04.027>
25. Jachetti E, Rigoni A, Bongiovanni L, Arioli I, Botti L, Parenza M, et al. Imatinib Spares cKit-Expressing Prostate Neuroendocrine Tumors, whereas Kills Seminal Vesicle Epithelial-Stromal Tumors by Targeting PDGFR- β . *Mol Cancer Ther* [Internet]. 2017 Feb;16(2):365–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-16-0466>
26. Sociedad Americana Contra El CáncerTM. Datos y Estadísticas sobre el Cáncer entre los Hispanos/Latinos 2018-2020. Atlanta: Sociedad Americana Contra El Cáncer. 2018.
27. Michael H. Ross WP. histología texto y atlas correlación con biología molecular y celular. Merino B, editor. Wolters Kluwer; 2016. (7).
28. Stacey E. Mills WSR. histología para patólogos. Cruz GS, editor. AMOLCA; 2015. (4; vol. 2)
29. FACMED - REVISTA DE LA FACULTAD DE MEDICINA [Internet]. [cited 2020 May 26]. Available from: <http://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2019.62.4.07>
30. Rey Rodolfo. DIFERENCIACIÓN SEXUAL EMBRIO-FETAL: DE LAS MOLÉCULAS A LA ANATOMIA. *Rev. chil. anat.* [Internet]. 2001 Abr [citado 2020 Mayo 26]; 19(1): 75-82. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-98682001000100012&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-98682001000100012>.

31. Desarrollo, biología molecular y fisiología de la próstata Brian Wesley Simons DVM, PhD y Ashley Evan Ross MD, PhD Campbell-Walsh Urology , 143, 3274-3304.e9
32. Nasr JA. Biopsia prostática: diagnóstico histológico y correlación clínica. Éndira, editor. Grupo editorial Éndira México, S.A de C.V; 2013. (4)
33. Jiménez-Cruz JF, Broseta-Rico E. Clasificación, etiología, diagnóstico y tratamiento de las prostatitis. Otros tipos de prostatitis [Internet]. Vol. 23, Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2005. p. 47–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1157/13091448>
34. Vela Navarrete Remigio, González Enguita Carmen, García Cardoso Juan Vicente, Manzarbeitia G., Soriano García F.. Prostatitis crónica: una revisión crítica de su actual definición nosológica, clasificación y potencial carcinogénesis. Arch. Esp. Urol. [Internet]. 2007 Ago [citado 2020 Mayo 26] ; 60(6): 617-623. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06142007000600001&Ing=es
35. Gladell P. Paner M, John R. Srigley M, PhD* MZM, Allan R, Amin MB, Chang SS, et al. Protocol for the Examination of Radical Prostatectomy Specimens From Patients With Carcinoma of the Prostate Gland [Internet]. College of American Pathologists (CAP); 2020 Mar. Available from: <https://documents.cap.org/protocols/cp-malegenital-prostate-radicalprostatectomy-20-4101.pdf>
36. Vela Navarrete Remigio, González Enguita Carmen, García Cardoso Juan Vicente, Manzarbeitia G., Soriano García F.. Prostatitis crónica: una revisión crítica de su actual definición nosológica, clasificación y potencial carcinogénesis. Arch. Esp. Urol. [Internet]. 2007 Ago [citado 2020 Mayo 26] ; 60(6): 617-623. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06142007000600001&Ing=es
37. Kim SH, Park B, Joung JY, Chung J, Seo HK, Lee KH, et al. Retrospective Study of the Significant Predictive Role of Inflammatory Degree in Initial and Repeat Prostate Biopsy Specimens for Detecting Prostate Cancer. Cancer Res Treat [Internet]. 2019 Jul;51(3):910–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.4143/crt.2018.314>

38. Allott EH, Markt SC, Howard LE, Vidal AC, Moreira DM, Castro-Santamaria R, et al. Geographic Differences in Baseline Prostate Inflammation and Relationship with Subsequent Prostate Cancer Risk: Results from the Multinational REDUCE Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2018 Jul;27(7):783–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-18-0076>
39. Fernández Arjona M, Pereira Sanz I. Hiperplasia benigna de próstata: una afección de elevada prevalencia en el paciente de edad avanzada. *Revista Española de Geriatria y Gerontología* [Internet]. 2008 Jan;43(1):44–51. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0211139X0871148X>
40. Liu TT, Thomas S, Mclean DT, Roldan-Alzate A, Hernando D, Ricke EA, et al. Prostate enlargement and altered urinary function are part of the aging process [Internet]. Vol. 11, *Aging*. 2019. p. 2653–69. Available from: <http://dx.doi.org/10.18632/aging.101938>
41. Valle MB, Blasco Valle M, Timón García A, Lázaro Muñoz V. Abordaje de la hiperplasia benigna de próstata: Actuación Atención Primaria-Especializada [Internet]. Vol. 13, *Medifam*. 2003. Available from: <http://dx.doi.org/10.4321/s1131-57682003000300002>
42. Wu S, He H, Wang Y, Xu R, Zhu B, Zhao X. Association between benign prostate hyperplasia and metabolic syndrome in men under 60 years old: a meta-analysis. *J Int Med Res* [Internet]. 2019 Nov;47(11):5389–99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/0300060519876823>
43. Martínez-Villavicencio L, González-Rojas A, Olazábal-Méndez J, Pardo-Yero H. Diagnóstico y tratamiento de la hiperplasia prostática benigna. *Progaleño* [revista en Internet]. 2018 [citado 2020 May 26]; 1(2):[aprox. 14 p.]. Disponible en: <http://www.revprogaleño.sld.cu/index.php/progaleño/article/view/25>
44. Fausto Rojas Durán, Jorge Manzo Denes, Abraham Heriberto Soto-Cid, Gonzalo Emiliano Aranda-Abreu, Enrique Juárez Aguilar, Genaro Alfonso Coria-Ávila, Rebeca Toledo Cárdenas, José Locía Espinoza, María Elena Hernández Aguilá. The androgen

receptor in the prostate physiopathology [Internet]. Vol. 1, neurobiología. 23 de mayo de 2011. Available from: <https://www.uv.mx/eneurobiologia/en/vols/2011/4/Rojas/HTML.html>

45. Heinlein CA, Chang C. Androgen receptor in prostate cancer. *Endocr Rev* [Internet]. 2004 Apr;25(2):276–308. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/er.2002-0032>

46. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The Epidemiology of Prostate Cancer [Internet]. Vol. 8, Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2018. p. a030361. Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a030361>

47. Peisch SF, Van Blarigan EL, Chan JM, Stampfer MJ, Kenfield SA. Prostate cancer progression and mortality: a review of diet and lifestyle factors. *World J Urol* [Internet]. 2017 Jun;35(6):867–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00345-016-1914-3>

48. Carreño GL, Arciniegas AJ, Ulloa JGR, Mayans GG, Cano CA. Asociación entre obesidad y diagnóstico de cáncer de próstata en adultos mayores: análisis secundario de la encuesta SABE. *Revista Urología Colombiana / Colombian Urology Journal* [Internet]. 2018 Oct 16 [cited 2020 May 28];28(03):240–5. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/s-0038-1673669>

49. Cai T, Santi R, Tamanini I, Galli IC, Perletti G, Bjerklund Johansen TE, et al. Current Knowledge of the Potential Links between Inflammation and Prostate Cancer. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 Aug 6;20(15). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20153833>

50. Oliveira-Barros EG, Nicolau-Neto P, Da Costa NM, Pinto LFR, Palumbo A, Nasciutti LE. Prostate cancer molecular profiling: the Achilles heel for the implementation of precision medicine [Internet]. Vol. 41, *Cell Biology International*. 2017. p. 1239–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/cbin.10785>

51. Guo J-H, Zhou J, Zhao Y, Liu P-Y, Yao H-J, Da J, et al. Normal peripheral prostate stromal cells stimulate prostate cancer development: roles of c-kit signal. *Am J Transl Res* [Internet]. 2015 Mar 15;7(3):502–12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26045890>

52. Yarden Y, Kuang WJ, Yang-Feng T, Coussens L, Munemitsu S, Dull TJ, et al. Human proto-oncogene c-kit: a new cell surface receptor tyrosine kinase for an unidentified ligand. *EMBO J* [Internet]. 1987 Nov;6(11):3341–51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2448137>
53. Dako. Polyclonal Rabbit Anti-Human CD117, c-kit [Internet]. Dako; Available from: <https://www.agilent.com/cs/library/packageinsert/public/107813002.PDF>
54. Mainetti LE, Zhe X, Diedrich J, Saliganan AD, Cho WJ, Cher ML, et al. Bone-induced c-kit expression in prostate cancer: a driver of intraosseous tumor growth. *Int J Cancer* [Internet]. 2015 Jan 1;136(1):11–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.28948>
55. Kerr BA, Miocinovic R, Smith AK, West XZ, Watts KE, Alzayed AW, et al. CD117+ cells in the circulation are predictive of advanced prostate cancer. *Oncotarget* [Internet]. 2015 Jan 30;6(3):1889–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.2796>
56. Benedetti I, Universidad de Cartagena, Reyes N, Universidad de Cartagena. Transición epitelial-mesenquimal en la progresión del adenocarcinoma prostático [Internet]. Vol. 28, IATREIA. 2015. Available from: <http://dx.doi.org/10.17533/udea.iatreia.v28n4a07>
57. Juan José Ríos Martín, Santiago Montes Moren, Rosa María Ortega, Antonio Ferrández, José Manuel Cameselle, Beatriz Madrigal Rubiales, Juan Cuevas Álvarez. Libro Blanco 2017 de la Anatomía Patológica en España [Internet]. L. GDS, editor. Sociedad Española de Anatomía Patológica International Academy of Pathology; 2017 May. Available from: https://www.seap.es/documents/10157/1546214/LBAP_2017+-pdf/c3fcb02b-3b08-4e6c-bbac-eda437485dc6
58. THE HUMAN PROTEIN ATLAS [Internet]. THE HUMAN PROTEIN ATLAS. [cited 2020 May 29]. Available from: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000157404-KIT>
59. Javier A. Laurini, MD, FCAP*, Meera Hameed, MD, FCAP, Corless MD C, George S, Hornick MD PhD J, Fcap SKM, Alex Lazar Md, et al. Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens From Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors

[Internet]. College of American Pathologists (CAP); 2020 Feb. Available from: <https://documents.cap.org/protocols/cp-gigist-gist-biomarker-20-1002.pdf>

60. (portalc-bios) CD117/c-kit in Cancer Stem Cell-Mediated Progression and Therapeutic Resistance Brittni M. Foster, Danish Zaidi, Tyler R. Young, Mary E. Mobley, and Bethany A. Kerr

61. Ministerio de Salud y Protección Social. Análisis de Situación de Salud, Colombia, 2017. Disponible en <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PSP/asis-nacional-2017.pdf>

62. Grozescu T, Popa F. Prostate cancer between prognosis and adequate/proper therapy. J Med Life. 2017 Jan-Mar;10(1):5-12. PMID: 28255369; PMCID: PMC5304372.

63. Osorio P, Lázaro A, Benedetti I. Presentación Clínico-patológica del Adenocarcinoma Prostático en un Hospital de Tercer Nivel en Colombia. Revista Urología Colombiana / Colombian Urology Journal. 29. 10.1055/s-0039-1693669

64. Varona M, Combariza D, Paredes E, et al. Exposición laboral a sustancias químicas que actúan como disruptores endocrinos asociados con el desarrollo de cáncer, revisión sistemática de 2009 a 2019.- 2019 <https://repository.urosario.edu.co/handle/10336/2064>

65. García H et al. Una mirada global y actualizada del cáncer de próstata. Revista de la Facultad de Medicina(2018),66(3):42. <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.65770>

66. Sepúlveda F, Jefersson D, Quintero R.. (2016). Obesidad y cáncer: fisiopatología y evidencia epidemiológica. Revista Médica de Risaralda, 22(2), 91-97. Retrieved August 21, 2021, from http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-06672016000200006&lng=en&tlng=es.

67. Cedeño Y, Fonseca R, Cedeño E. (2021). Impacto de la obesidad en la agresividad del cáncer de próstata. Multimed, 25(3), e2317. Epub 02 de mayo de 2021.

68. Vietri M, D'Elia G, Caliendo G, et al. Hereditary Prostate Cancer: Genes Related, Target Therapy and Prevention. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22(7), 3753; <https://doi.org/10.3390/ijms22073753>
69. Borque F, Espílez R, Miramar D, et al. Genetic counseling in prostate cancer: How to implement it in daily clinical practice?. Asesoramiento genético en cáncer de próstata: ¿cómo implementarlo en la práctica clínica diaria?. *Actas Urol Esp (Engl Ed)*. 2021;45(1):8-20. doi:10.1016/j.acuro.2020.08.009
70. Pow-Sang Mariela, Destefano Víctor, Astigueta Juan Carlos, Castillo Octavio, Gaona José Luis, Santaella Félix et al . Cáncer de próstata en Latinoamérica. *Actas Urol Esp [Internet]*. 2009 Dic [citado 2021 Ago 21] ; 33(10): 1057-1061. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-48062009001000005&lng=es.
71. Saman DM, Lemieux AM, Nawal Lutfiyya M, Lipsky MS. A review of the current epidemiology and treatment options for prostate cancer. *Dis Mon.* 2014;60(4):150-154. doi:10.1016/j.disamonth.2014.02.003
72. Arbeláez JD, Montealegre NA. Conocimientos, actitudes y prácticas sobre los exámenes utilizados en la detección temprana del cáncer de próstata en hombres de dos comunas de Medellín. *Revista Facultad Nacional de Salud Pública*. 2012;30(03):300–309
73. Pardo C, de Vries E, Buitrago L, Gamboa O. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. Cuarta edición. Bogotá D. C. Instituto Nacional de Cancerología, 2017, v.1. p. 124.)
74. <https://consultorsalud.com/disponibilidad-y-distribucion-de-medicos-especialistas>
75. Gladell P. Paner, MD; Jatin Gandhi, MD; Bonnie Choy, MD. MARCH 13 2019 Essential Updates in Grading, Morphotyping, Reporting, and Staging of Prostate Carcinoma for General Surgical Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*(2019) 143 (5): 550–564. <https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0334-RA>
76. [Algarra, R](#); [Zudaire, B](#); [Tienza, A](#), et al. Optimización de los grupos de riesgo de D'Amico en prostatectomía radical añadiendo la información de la resonancia nuclear magnética. *Actas urol. esp* ; 38(9): 594-599, nov. 2014
77. National Comprehensive Cancer Network Foundation. NCCN Guidelines for patients: Prostate Cancer. Washingto D.C.: NCCN Foudatio; 2016.
78. Kerr, Bethany A et al. “CD117+ cells in the circulation are predictive of advanced prostate cancer.” *Oncotarget* vol. 6,3 (2015): 1889-97. doi:10.18632/oncotarget.2796

79. Harris, K.S., Shi, L., Foster, B.M. et al. CD117/c-kit defines a prostate CSC-like subpopulation driving progression and TKI resistance. *Sci Rep* 11, 1465 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81126-6>

80. Pérez, Constanza Londoño, Ivonne Rodríguez Rodríguez, and Carlos Andrés Gantiva Díaz. 2011. "Cuestionario Para La Clasificación de Consumidores de Cigarrillo (C4) Para Jóvenes." *Diversitas*. <https://doi.org/10.15332/s1794-9998.2011.0002.06>.

81. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. Guía basada en la evidencia de 2014 para el manejo de la presión arterial alta en adultos: informe de los miembros del panel nombrados para el octavo comité nacional conjunto (JNC 8) . *JAMA* 2014; 311 (5): 507–520. doi: 10.1001 / jama.2013.284427

82. Manuel Moreno G. Definición y clasificación de la obesidad. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2012 Mar;23(2):124–8

83. Esteban Rubinstein‡, Guillermo Gueglio§, Carlos Giudice (h)§, Pablo Tesolin‡. Actualización: Hiperplasia prostática benigna [Internet]. Oct-Dic 2013. Available from: <https://www.fundacionmf.org.ar/files/e820ed0fa2e6f7e75ffdb077dd4373e3.pdf>

84. Vela Navarrete Remigio, González Enguita Carmen, García Cardoso Juan Vicente, Manzarbeitia G., Soriano García F.. Prostatitis crónica: una revisión crítica de su actual definición nosológica, clasificación y potencial carcinogénesis. *Arch. Esp. Urol.* [Internet]. 2007 Ago [citado 2020 Mayo 29] ; 60(6): 617-623. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06142007000600001&lng=es

Anexo 2. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Nombre	Definición Operativa	Cualitativa / Cuantitativa	Escala: Nominal Ordinal Intervalo Razón.	Codificación	Análisis
Año	Año de diagnóstico	Cualitativa	Nominal	1. 2018 2. 2019	Frecuencias y porcentajes
Procedencia	Localización del domicilio habitual del paciente	Cualitativa	Nominal	0. Sin dato 1. Urbana 2. Rural	Frecuencias y porcentajes
Tipo afiliación	Tipo de vinculación al sistema general de seguridad social en salud	Cualitativa	Nominal	0. Sin dato 1. Contributivo 2. Subsidiado	Frecuencias y porcentajes
Genero	Condición biológica que lo define como hombre o mujer.	Cualitativa	Nominal	1. Femenino 2. Masculino	Frecuencias y porcentajes
Edad al momento del diagnóstico	Edad en años cumplidos al momento de la toma de la biopsia diagnóstica	Cuantitativa	Razón	N. A	Frecuencias y porcentajes

Condición actual del paciente	Paciente continúa vivo o ha fallecido al momento de la revisión de la historia clínica.	Cualitativa	Nominal	0. Fallecido 1. Vivo	Frecuencias y porcentajes
Tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la defunción	Periodo en meses comprendido entre la fecha del diagnóstico histopatológico y la defunción	Cuantitativa	Discreta	1. Menor a 12 meses 2. Entre 12-36 meses 3. Mayor a 36 meses	Frecuencias y porcentajes
Tabaquismo	El DSM V cataloga el tabaquismo como una adicción. Definiéndola como cualquier trastorno relacionado con el tabaco, el tipo de consumo está definido por la OMS según el número de cigarrillos al día (80)	Cualitativa	Nominal	0. Sin dato 1. No 2. Si	Frecuencias y porcentajes
Antecedente familiar de cáncer de próstata	Familiar de primer grado con antecedente positivo de cáncer de próstata	Cualitativa	Nominal	0. Sin dato 1. No 2. Si	Frecuencias y porcentajes
Antecedente de hipertensión	Cifras de tensión arterial mayor a 140/90 mmHg (81).	Cualitativa	Nominal	0. Sin dato 1. No 2. Si	Frecuencias y porcentajes
Antecedente de diabetes	La OPS define la Diabetes Mellitus como enfermedad metabólica crónica caracterizada por hiperglucemia. Asociada a la deficiencia absoluta o relativa de	Cualitativa	Nominal	0. Sin dato 1. No 2. Si	Frecuencias y porcentajes

	la producción y/o de la acción de la insulina.				
Antecedente de obesidad	Personas con cálculo de IMC igual o superior a 30kg/m ² se consideran obesas según OMS (82).	Cualitativa	Nominal	0. Sin dato 1. No 2. Si	Frecuencias y porcentajes
Volumen prostático	Volumen de la próstata previo al diagnóstico histopatológico. Según el volumen prostático, la próstata se clasifica en 4 grupos: Menor de 25 gramos próstata normal, entre 25-50 gramos (grado I), entre 50-100 gramos (grado II) y mayor a 100 gramos (grado III) (31, 83).	Cualitativa	Nominal	1. Normal 2. Grado I 3. Grado II 4. Grado III	Frecuencias y porcentajes
Valor de PSA (antígeno prostático específico)	Nivel numérico expresado en ng/mL de antígeno prostático específico obtenido mediante muestra de sangre. El antígeno prostático específico es una glicoproteína producida exclusivamente por las células del epitelio prostático cuya finalidad es disolver el coágulo seminal (27, 31).	Cuantitativo	Razón	1. 0-4 ng/ml 2. 5-10 ng/ml 3. > 10 ng/ml	Frecuencias y porcentajes
Tipo de muestra	Procedimiento mediante el cual se obtiene la muestra histopatológica con el diagnóstico de interés	Cualitativo	Nominal	1. Biopsia 2. Resección tras-uretral	Frecuencias y porcentajes

				3. Resección abierta 4. Prostatectomía radical	
Localización	Se designa derecho o izquierdo según localización anatómica	Cualitativo	Nominal	0. Sin dato 1. Derecho 2. Izquierdo 3. Bilateral 4. Cuello vesical 5. Próstata/cuello vesical 6. Próstata/ no específico	Frecuencias y porcentajes
Número de cilindros/fragmentos valorados	Cantidad en números de fragmentos de tejido valorados mediante microscopio óptico por el evaluador	Cuantitativa	Razón	No aplica	Frecuencias y porcentajes
Número de cilindros/fragmentos Positivos	Cantidad en números de fragmentos de tejido valorados mediante microscopio óptico por el evaluador que tienen compromiso tumoral	Cuantitativa	Razón	No aplica	Frecuencias y porcentajes
Clasificación de Gleason	Clasificación de Gleason: son aquellos patrones de formación o disposición histológica glandular (2)	Cuantitativa	Ordinal	1. 3+3=6 2. 3+4=7 3. 4+3=7 4. 4+4=8	Frecuencias y porcentajes

				5. 3+5=8 6. 5+3=8 7. 4+5=9 8. 5+4=9 9. 5+5=10	
Porcentaje de Gleason 4	Cuantificación expresada en porcentaje de patrón de formación y disposición histológica Gleason 4	Cuantitativa	Razón	No aplica	Frecuencias y porcentajes
Porcentaje de Gleason 5	Cuantificación expresada en porcentaje de patrón de formación y disposición histológica Gleason 4	Cuantitativa	Razón	No aplica	Frecuencias y porcentajes
Grupo de grado pronostico	El grupo de grado Pronostico es la clasificación aprobada por OMS para establecer el riesgo de recaída bioquímica según la clasificación de Gleason (2)	Cuantitativa	Ordinal	1. Grupo 1 2. Grupo 2 3. Grupo 3 4. Grupo 4 5. Grupo 5	Frecuencias y porcentajes
Porcentaje de compromiso tumoral	Cantidad de tejido prostático comprometido por tumor expresado en porcentaje	Cuantitativa	Razón	No aplica	Frecuencias y porcentajes
Compromiso vascular	Invasión del sistema vascular o linfático por parte del tumor	Cualitativa	Nominal	0. No identificado 1. Presente	Frecuencias y porcentajes

Compromiso peri-neural	Compromiso tumoral de estructuras nerviosas	Cualitativa	Nominal	0. No identificado 1. Presente	Frecuencias y porcentajes
Compromiso de grasa peri-prostática	Compromiso tumoral de tejido adiposo adyacente a la próstata	Cualitativa	Nominal	0. No identificado 1. Presente	Frecuencias y porcentajes
Compromiso vascular	Presencia de otros hallazgos histopatológicos, células tumorales localizadas en la luz vascular.	Cualitativo	Nominal	0. No identificado 1. Presente	Frecuencias y porcentajes
Compromiso peri-neural	Presencia de otros hallazgos histopatológicos, células tumorales localizadas adyacente a los nervios.	Cualitativo	Nominal	0. No identificado 1. Presente	Frecuencias y porcentajes
Compromiso de grasa peri-prostática	Presencia de otros hallazgos histopatológicos, células tumorales localizadas en la grasa peri prostática.	Cualitativo	Nominal	0. No identificado 1. Presente	Frecuencias y porcentajes
Carcinoma intraductal	Presencia de otros hallazgos histopatológicos adicionales al momento de la revisión de las láminas de hematoxilina-eosina.	Cualitativo	Nominal	0. No identificado 1. Presente	Frecuencias y porcentajes
Inflamación aguda	Presencia de otros hallazgos histopatológicos, infiltrado inflamatorio poli morfo nuclear.	Cualitativo	Nominal	0. No identificado 1. Presente	Frecuencias y porcentajes
Inflamación crónica	Presencia de otros hallazgos histopatológicos adicionales,	Cualitativo	Nominal	0. No identificado 1. Presente	Frecuencias y porcentajes

	infiltrado inflamatorio mononuclear.				
Inflamación aguda y crónica	Presencia de otros hallazgos histopatológicos, infiltrado inflamatorio mixto (polimorfo nucleares neutrófilos, monocitos, linfocitos, plasmocitos etc.).	Cualitativo	Nominal	0. No identificado 1. Presente	Frecuencias y porcentajes
Hiperplasia nodular	Presencia de otros hallazgos histopatológicos, aumento del tamaño glandular sin malignidad en el epitelio.	Cualitativo	Nominal	0. No identificado 1. Presente	Frecuencias y porcentajes
Sin hallazgos adicionales / ninguno	Sin presencia de otros hallazgos histopatológicos adicionales al momento de la revisión de las láminas de hematoxilina-eosina.	Cualitativo	Nominal	0. No identificado 1. Presente	Frecuencias y porcentajes
Complicaciones	Resultados adversos para el paciente posteriores al manejo inicial	Cualitativo	Nominal	0. No identificada 1. Recaída bioquímica 2. Metástasis 3. Ambos	Frecuencias y porcentajes
Tratamiento	Manejo indicado por la especialidad para ofrecer una contraposición a la enfermedad	Cualitativo	Nominal	0. Sin dato 1. Vigilancia activa 2. Quirúrgico/cirugia 3. Quimioterapia 4. Radioterapia	Frecuencias y porcentajes

				<p>5. Tratamiento hormonal</p> <p>6. Cirugía/quimioterapia</p> <p>7. Cirugía/radioterapia</p> <p>8. Cirugía/ hormonal</p> <p>9. Quimioterapia/radioterapia</p> <p>10. Quimioterapia/hormonal</p> <p>11. Radioterapia/hormonal</p>	
CD117	<p>Proteína de membrana celular con actividad tirosina quinasa.</p> <p>Reporte negativo: Ausencia de inmunoreactividad,</p> <p>Reporte positivo: inmunoreactividad fuerte de membrana de las células tumorales</p>	Cualitativo	Nominal	<p>0. Negativo</p> <p>1. Positivo</p>	Frecuencias y porcentajes

