



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**EXPRESIÓN DEL PTEN EN EL TEJIDO DE LA BIOPSIA Y
RESULTADOS CLÍNICOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE
PRÓSTATA INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
NEOPLÁSICAS 2019**

**PRESENTADO POR
KAROLL TATIANA MEZA GARCIA
ASESOR
GUILLERMO LUIS GÓMEZ GUIZADO**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA
ONCOLÓGICA**

LIMA- PERÚ

2022



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD POSGRADO**

**EXPRESIÓN DEL PTEN EN EL TEJIDO DE LA BIOPSIA Y
RESULTADOS CLÍNICOS EN PACIENTES CON CÁNCER DE
PRÓSTATA**

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2019

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

**PRESENTADO POR:
KAROLL TATIANA MEZA GARCIA**

**ASESOR
MGTR. GUILLERMO LUIS GÓMEZ GUIZADO**

LIMA, PERÚ

2022

ÍNDICE

	Pág.
Portada	i
Índice	ii
CAPITULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
1.1 Descripción de la situación problemática	4
1.2 Formulación del problema	4
1.3 Objetivos	5
1.3.1 Objetivo general	5
1.3.2 Objetivos específicos	6
1.4 Justificación	6
1.4.1 Importancia	6
1.4.2 Viabilidad y factibilidad	7
1.5 Limitaciones	7
CAPITULO II: MARCO TEÓRICO	
2.1. Antecedentes	8
2.2. Bases teóricas.	14
2.3. Definición de términos básicos.	19
CAPITULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	
3.1. Hipótesis.	21
3.2. Variables y su definición operacional	22
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	
4.1 Diseño metodológico	24
4.2 Diseño muestral	24
4.3 Técnicas de recolección de datos	25
4.4 Procesamiento y análisis de datos	26

4.5 Aspectos éticos	26
CRONOGRAMA	27
PRESUPUESTO	28
FUENTES DE INFORMACIÓN	29
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1. Descripción de la situación problemática

El cáncer de próstata fue la quinta neoplasia más frecuente a nivel mundial según el reporte estadístico de la Asociación Americana contra el Cáncer (ACS) en el año 2017 (1). En varones, representó la segunda neoplasia más frecuente y la segunda causa de mortalidad. La incidencia para ese año fue de 679000 pacientes, siendo más frecuente en países desarrollados, sin embargo, en los países con limitantes para el desarrollo, el diagnóstico fue en estadios más avanzados (1). Según el último reporte de GLOBOCAN (2018), el Cáncer de próstata presenta una incidencia de 29.3 %, ubicándose en el segundo lugar dentro de las neoplasias más frecuentes a nivel mundial; y ocupa el segundo lugar, después del Cáncer de Pulmón (1).

En Latinoamérica existen estudios acerca de la incidencia de esta patología, sin embargo, la mayoría de éstos reportan cifras a nivel de ciudades y no a nivel nacional. Brasil fue uno de los países con incidencia alta de cáncer de próstata en el año 2017 (Sao Paulo, 65,1 por cada 100 000 habitantes), seguido por Chile con una tasa de 58 por cada 100 000 habitantes), Bahía Blanca en Argentina presentó una tasa de 49.9 casos por cada 100 000 habitantes y en Lima la tasa fue de 18.08 por cada 100 000 habitantes (2).

Como ya se ha descrito, en los países latinoamericanos el diagnóstico de esta neoplasia se realiza en estadios más avanzados en comparación con países desarrollados, por ejemplo, a nivel nacional se registró que aproximadamente el 22% de los pacientes fue catalogado como etapas tempranas (I-II), 34% fueron diagnosticados como cánceres localmente avanzados (III) y el 44% como estadios avanzados (2).

Estas cifras por lo tanto constituyen un factor que disminuye la respuesta clínica del paciente, puesto que la enfermedad es detectada en etapas tardías. A esto se agrega que recibir un diagnóstico de cáncer afecta no sólo al paciente, sino a todas las esferas

de la vida (Económica, social, familiar, laboral, entre otras), algo que se hace evidente en la vulnerabilidad de los pacientes y sus familias, además de la repercusión en el sistema de salud y la sociedad (2).

Por lo mencionado el cáncer de próstata constituye un relevante problema de salud pública, ante el cual se deben realizar acciones para la prevención y el diagnóstico precoz. En cuanto a la prevención existen estudios que asocian una dieta rica en frutas y vegetales como factor protector, sin embargo, son diversas causas que originarían esta neoplasia. Es ante esta necesidad surgen diversas investigaciones para estudiar las alteraciones genéticas y comprender la etiología, así como para determinar el pronóstico de los pacientes o nuevas terapias target (2).

El PTEN es uno de los marcadores que se encuentra siendo investigado por diversos autores, éste es expresado por un gen que tiene una función supresora de tumores y está implicado en vías de proliferación del ciclo celular. Entre algunas de las conclusiones que se destacan de estos estudios es la utilidad de la expresión del PTEN y la asociación con el resultado clínico, sin embargo, recomiendan realizar estudios en diversas poblaciones para complementar los resultados (3).

Por lo señalado se plantea realizar la presente investigación titulada: Expresión del PTEN en el tejido de la biopsia y Resultados Clínicos en pacientes con diagnóstico de Cáncer de Próstata que acudieron al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2019.

1.2. Formulación del problema:

¿Existe asociación entre la Expresión del PTEN en el tejido de la biopsia y los Resultados Clínicos en pacientes con diagnóstico de Cáncer de Próstata que acudieron al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, 2019?

1.3. Objetivos:

1.3.1 Objetivo general:

Determinar la asociación entre la Expresión del PTEN en el tejido de la biopsia y los Resultados Clínicos en pacientes con diagnóstico de Cáncer de Próstata, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, 2019.

1.3.2 Objetivos específicos:

Establecer la relación entre la Expresión del PTEN en el tejido de la biopsia y el tiempo libre de enfermedad en pacientes con diagnóstico de Cáncer de Próstata.

Identificar la asociación de la Expresión del PTEN en el tejido de la biopsia y la recurrencia bioquímica en pacientes con diagnóstico de Cáncer de Próstata.

Evidenciar la relación entre la Expresión del PTEN en el tejido de la biopsia y la presencia de metástasis en pacientes con diagnóstico de Cáncer de Próstata.

Determinar la asociación entre la Expresión del PTEN en el tejido de la biopsia y la mortalidad en pacientes con diagnóstico de Cáncer de Próstata.

1.4. Justificación:

1.4.1 Importancia:

El cáncer de próstata representa la segunda causa a nivel mundial en varones según la Asociación Americana del Cáncer (ACS), generando gran carga de morbimortalidad asociada a esta patología. El diagnóstico es mayor en países desarrollados, sin embargo, en países como el Perú si bien el diagnóstico es menor, este se presenta en estadios más avanzados. Esto repercute en el pronóstico del paciente, generando mayores complicaciones, afectando la calidad de vida de este, de su familia y genera impacto en la sociedad y el sistema de salud.

Por este motivo, surgen diversas iniciativas para incrementar el diagnóstico temprano y oportuno de la enfermedad, así como estudios que permitan conocer cuáles son los

mecanismos implicados en la etiología de esta neoplasia. Uno de estos mecanismos en estudio es el gen PTEN, el cual se ha asociado a la respuesta clínica del paciente.

En la búsqueda bibliográfica no se han encontrado referencias a nivel nacional acerca del uso de este marcador en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata.

Por lo expuesto, se considera importante la realización de la investigación que tendrá como objetivo determinar la asociación de la expresión por inmunohistoquímica del PTEN y la respuesta clínica de los pacientes.

1.4.2. Viabilidad y factibilidad:

La realización y recolección de datos serán facilitados por las áreas de Anatomía patológica, Medicina Oncológica, Radioterapia y Urocirugía oncológica del INEN, permitiendo el acceso a bases de datos confiables.

Se elaborará un instrumento de recolección de datos, sencillo, con datos puntuales y de fácil entendimiento.

Al ser facilitada la información por el INEN, se reducirá en gastos para obtención de información adicional.

El estudio debería abarcar diferentes instituciones de manejo del Cáncer de Próstata, lo que permitiría analizar las diferentes realidades y condiciones del manejo de dicha patología, pero se cuenta con restricción en el acceso de información a otras sedes hospitalarias.

Una vez concluido el proyecto, será presentado al Comité de ética de la Universidad San Martín de Porres y del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas para que se cuente con la aprobación y se realice la ejecución de la investigación.

El estudio a realizar cuenta con el apoyo logístico y económico, así como la disposición de tiempo para la ejecución del mismo.

1.5 Limitaciones

Al ser un estudio de tipo retrospectivo, es más susceptible a sesgos, hay limitación para la manipulación de variables.

La revisión de historias clínicas dependerá de la calidad de la información y de la conservación de las mismas.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes:

León et al., publicaron en el 2018, un estudio que comparaba la asociación entre el PTEN y el Ki67 con la respuesta clínica posterior a la prostatectomía radical, se realizó un estudio retrospectivo con 652 pacientes que fueron sometidos a prostatectomía radical en el Centro Francés Urológico del 2000 al 2007. Se observó que un 41% de los pacientes presentaron recurrencia bioquímica. El tiempo libre de recurrencia en promedio fue de 72 meses. El ki67 presentó un HR= 1.89 (95% CI 1.38–2.57; $p = 1.6 \times 10^{-4}$), y no se encontró asociación con la expresión del PTEN y el riesgo de recurrencia bioquímica (4).

Bismar et al., en el 2018, trabajaron en un estudio que tuvo como finalidad evaluar la utilidad pronóstica de la expresión de la proteína ERG y PTEN como dos de las aberraciones genéticas más comunes en los hombres con cáncer de próstata manejados con tratamiento no quirúrgico mediante la terapia de derivación de andrógenos (ADT). Para ello se contó con 463 muestras tumorales de pacientes con diagnósticos de cáncer de próstata. Se obtuvo que la expresión de ERG y la pérdida de proteína PTEN estaban presentes en 28.2% y 38% del total de pacientes. Hubo relación significativa entre la expresión de ERG y PTEN con un 21,8% de tumores negativos de PTEN que eran ERG positivos ($p < 0,001$). Tanto el ERG como el PTEN, mostraron una asociación significativa con la enfermedad letal y en aquellos tratados con ADT previa que representaba enfermedad resistente a la castración. Pero, solo PTEN permaneció significativo en el análisis de regresión de riesgos proporcionales multivariable, al incluir el puntaje de Gleason y la edad de los pacientes (5).

Ahearn et al., en el 2015, realizaron un estudio sobre la pérdida de PTEN y la expresión de ERG en el cáncer de próstata letal en Estados Unidos. Se buscó determinar la expresión del PTEN y ERG asociados a la mortalidad en cáncer de próstata. Se contó con 1044 casos de cáncer de próstata incidentes diagnosticados entre 1986 - 2009 por

mortalidad específica de cáncer y por otras causas. Se obtuvo que 16% de los casos tuvo una pérdida completa de PTEN en todos los núcleos de TMA y el 9% tuvo una pérdida de PTEN heterogénea en los núcleos. Después del ajuste para las variables clínico-patológicas, la pérdida completa de PTEN se asoció con la progresión letal (HR = 1,8, IC 95% = 1,2 a 2,9). La asociación de la pérdida de PTEN (completa o heterogénea) con la progresión letal fue solo entre los hombres con ERG negativo (HR = 3,1, IC 95% = 1,7 a 5,7) pero no ERG-positivo (HR = 1,2, IC 95% = 0,7 a 2,2) tumores. Por ello, se concluyó que la pérdida de PTEN se asocia con un mayor riesgo de progresión letal (6).

Mithal et al., en el 2014, elaboraron una investigación para determinar si la pérdida de la expresión de PTEN predice pobres resultados clínicos en pacientes con cáncer de próstata en Estados Unidos. Por ello, se buscó expresión del PTEN en las biopsias prostáticas representa un predictor del pronóstico a intermedio y largo plazo en pacientes sometidos a Prostatectomía radical o terapia de derivación de andrógenos. Se realizó un estudio retrospectivo con 77 pacientes tratados con Prostatectomía. Se encontró asociación entre la pérdida de la expresión del PTEN y el riesgo de presentar cáncer resistente a la castración o metástasis ($p=0.003$ y $p < 0.0001$), sin embargo, no se encontró asociación con la recurrencia bioquímica (OR=2.1, z=95% (0.9–5.1, $p = 0.10$)), tampoco se asoció con la mortalidad. Se concluyó que la pérdida de la expresión del PTEN parece predecir el desarrollo del riesgo de metástasis y la resistencia a la castración (3).

Han et al., en el 2009, desarrollaron un estudio sobre hibridación por inmunofluorescencia in situ (FISH) el cual muestra la relación entre la delección del PTEN con ERG durante la progresión del cáncer de próstata. El trabajo buscó determinar la asociación entre la expresión del ERG y PTEN en la progresión del cáncer de próstata. Se elaboró una cohorte de 73 tejidos benignos de próstata, 59 focos de neoplasia intraepitelial prostática de alto grado (HGPIIN), 281 cáncer de próstata localizado y 47 muestras de cáncer de próstata metastásicos. Se obtuvo que la alteración de la expresión del gen ERG estuvo presente en 15% de HGPIIN, 45% de cánceres localizados y 35% de metástasis. Mientras que la pérdida de la expresión del

PTEN, se identificó en 9% de HGPIN, 17% de cánceres localizados y 54% de metástasis. Se concluyó que sí existe asociación entre la alteración de la expresión de ERG en cánceres localizados ($P = 0,0008$) como en metástasis ($P = 0,02$). También se encontró asociación entre la pérdida de expresión del PTEN y el cáncer metastásico (7).

Sircar et al., efectuaron un estudio sobre delección del gen PTEN el cual se asocia con los pobres resultados en el cáncer de próstata resistente a la privación hormonal. Este trabajo buscó determinar si la delección del gen PTEN está relacionado al mal pronóstico de los pacientes posterior a la privación hormonal. Se examinaron las alteraciones del gen PTEN en tejidos de HRPC humanos recurrentes no metastásicos localmente avanzados. Estas fueron evaluadas en 59 muestras de resección transuretral de 59 pacientes. Se encontró que el gen PTEN presentó delecciones en el 77% de los casos, con un 25% que muestra delecciones homocigóticas, un 18% de delecciones homocigotas y hemicigóticas, y un 34% de delecciones hemicigóticas solamente. Se concluyó que la delección genómica de PTEN se correlacionó con la mortalidad específica del cáncer ($p = 0,039$), así como la eliminación PTEN es común en HRPC (9).

Schmitz et al., en el año 2007, realizaron un estudio sobre la pérdida de la expresión del PTEN como un posible marcador para la metástasis del cáncer de próstata en Luxemburgo. Tuvo como finalidad determinar la asociación entre la ausencia de la expresión del PTEN y la presencia de metástasis en cáncer de próstata. Se analizó y comparó la expresión de PTEN en biopsias de pacientes que se encontraron en el registro de Cáncer en Luxemburgo. Se dividió en diversas etapas: Estudio I, 112 pacientes con diagnóstico reciente y el Estudio II, 42 pacientes con diagnóstico confirmado de metástasis. Se encontró que la pérdida de expresión de PTEN en el primer estudio fue del 23%. En el estudio II este porcentaje fue del 59%. Se concluyó que la pérdida de expresión de PTEN es un factor importante en la progresión hacia la enfermedad metastásica y podría servir potencialmente como un marcador de pronóstico precoz para la metástasis del cáncer de próstata (8).

Gómez J, Lizcano A et al., en el 2018, diseñaron un estudio sobre el uso de estudios genómicos en tejido prostático, en pacientes con neoplasia maligna de próstata con vigilancia activa. Tuvo como finalidad realizar una revisión sistemática y se encontró que el ERG-2 era un factor de progresión. Para los polimorfismos de nucleótidos simples, no se evidenció relación con el hallazgo de Gleason >4, ni duración del tratamiento, ni para efectos adversos en la biopsia definitiva (10).

García et al., en 2018, realizaron un estudio de las alteraciones moleculares en el cáncer de próstata en Colombia. Se encontró que existen determinados mecanismos biológicos asociados con el desarrollo de cáncer de próstata, como alteraciones en genes supresores de tumores, oncogenes (TP53, RB1, entre otros) y CDKI; metilación del ADN; alteraciones cromosómicas y reordenamientos; cambios en PTEN y PI3K / mTOR; defectos globales en la apoptosis; alteraciones en el receptor de andrógenos (AR); y mecanismos epigenéticos (11).

Yoshimoto et al., en el año 2007, en Brasil, analizaron a través del método de FISH a 107 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata para la expresión del PTEN. Se buscó determinar la asociación entre la expresión del PTEN a través del método de FISH y la pobre respuesta clínica. Para ello se desarrolló un estudio de tipo prospectivo. Se obtuvieron muestras de 107 prostatectomías radicales realizadas entre 1997 y 2000. Se obtuvo, que el 39% de las muestras presentaron pérdida de la expresión del PTEN. Se concluyó que existe asociación entre la delección de PTEN y un inicio más temprano de recurrencia de la enfermedad (12).

Imada et al., en el año 2021, realizaron un metaanálisis para buscar la relación entre los cambios transcripcionales del Gen PTEN perdido con el cáncer de próstata. Se analizaron dos grandes cohortes, y se realizó el análisis con el modelo lineal con distribución de Bayes. El estudio obtuvo que la presencia del Gen PTEN se encontró en un 50% de los pacientes con cáncer de próstata y se identificaron dos variantes null e intact. Asimismo, se encontraba asociación significativa con peor pronóstico y mayor agresividad; y que la variante null tiene mejor respuesta al sistema inmune siendo motivo de estudio para tratamiento con inmunoterapia. Se concluye que la presencia

del Gen PTEN está asociado a mal pronóstico, pero que dentro de las variantes transcripcionales y sus mecanismos relacionados al ciclo celular y al sistema

inmune, pueden ser motivo de tratamiento con inmunoterapia y/o tratamiento de ablación androgénica (13).

Bostrom et al. realizaron una revisión sistemática en el 2015, con 82 artículos analizados provenientes de bases de datos médicas. Se buscó determinar la relación clínica entre el hallazgo de genes con el desarrollo y pronóstico de cáncer de próstata. Se identificó el gen PTEN mutado en cinco trabajos, con tiempo libre de recurrencia corto, pobre pronóstico y más frecuente en pacientes con resistencia a la castración. Se concluyó que la identificación de genes y mutaciones de los mismos se asocian a mayor agresividad en esta patología. Uno de los genes presentes y mutados es el PTEN, asociándose a un pronóstico más sombrío y estadios avanzados (14).

Wan Y, Dai B realizaron, en el 2015, una revisión sistemática de siete artículos obtenidos de Pubmed, buscando determinar la relación entre la presencia de mutación del Gen PTEN, PI3K y pAKt con el grado de diferenciación, agresividad y pronóstico. Se realizó en análisis con Q test y el índice de variabilidad, así como la determinación asociación con el Hazard ratio. Se obtuvo que la pérdida de expresión del PTEN se relaciona con una escala de Gleason alta, y con estadios avanzados. Se concluyó que en 50% de los casos se evidenció pérdida del gen PTEN. Asimismo, este se relacionó con estadios avanzados, y se encontró en un 80% de los pacientes con resistencia a la castración., condicionando un mal pronóstico en esta neoplasia (15).

Zu, et.al., en el 2013, realizaron un estudio prospectivo randomizado en 2907 pacientes varones de 40 a 84 años de edad con cáncer de próstata. Se buscó determinar la relación entre la presencia del gen PTEN mutado, IGF1R, y el ki 67, con la progresión de enfermedad y pronóstico. Se realizó el análisis con ANOVA, y con cuartiles. Se encontró asociación entre la presencia de PTEN hasta un 20% de incremento de riesgo letal; la pérdida de expresión del gen PTEN está correlacionado con incremento de riesgo de mortalidad por cáncer de próstata (16).

Picanto, et al., en el año 2019, determinaron en un estudio de tipo cohorte retrospectiva la relación entre la presencia de pérdida del gen PTEN con pobre pronóstico en pacientes con cáncer de próstata. Se obtuvo que, de los 43 pacientes con Gleason de 7, la identificación de mutación del Gen PTEN, tanto por método de FISH e inmunohistoquímica (18.9% vs 16.3%), estaba relacionado con mayor agresividad, margen quirúrgico positivo y extensión extraprostática. Se concluye que la pérdida del Gen PTEN se asocia a pobre pronóstico en el cáncer de próstata (17).

Lotan T, Heumann A, et. al. identificaron en un estudio tipo cohorte retrospectiva la detección del Gen PTEN y su pérdida de expresión mediante técnica por FISH versus inmunohistoquímico, así como su relación con el pronóstico en pacientes con cáncer de próstata. Se obtuvo una cohorte de 9033 muestras, la pérdida del gen PTEN por técnica IHC, estaba relacionado con el tamaño del tumor, la escala de Gleason, el compromiso ganglionar y el nivel de PSA. La combinación de ambas técnicas mejora la detección del Gen mutado. Se concluyó que la pérdida de expresión de este gen ya sea detectada por IHC o FISH, se asocia a mayor riesgo de recurrencia (18).

Samir et al. realizaron un estudio en el 2020, tipo caso control, con 71 casos con cáncer de próstata y 52 controles con HBP. Se buscó determinar la pérdida de expresión del gen PTEN, detectado por inmunohistoquímica; obteniéndose que el gen estuvo mutado en el 62.5% de los casos y en el 91.7 de los controles. Se concluyó que no existe una relación significativa entre la pérdida de expresión del gen con el pronóstico; pero sí se encontró mayor porcentaje de mutación en aquellos que tenían una escala de Gleason mayor a 7 (4+3) (19).

Leionen K et al., realizaron un estudio en el año 2013, de tipo cohorte retrospectivo en pacientes con cáncer de próstata: 326 muestras de prostectomizados, 116 tratados con terapia de supresión androgénica, 117 resistentes a la castración. Se realizó análisis bivariado y multivariado tipo Fisher, Mann Whitney U, así de curvas de Kaplan Meyer. Se identificó por inmunohistoquímica o detección genómica y comparó la presencia de EGR, PTEN, SPINK1 y TP53, en la supervivencia libre de progresión en los grupos de estudio. Se obtuvo que los pacientes con gen PTEN positivo fueron el 57% de los que cursaban con enfermedad localmente avanzada y el 39% de los que tenían

enfermedad resistente a la castración metastásica; así mismo aquellos que presentaban pérdida de expresión de PTEN. Se asoció a mayor progresión de enfermedad. Se concluye que la mutación de este gen se encuentra asociado a menor tiempo libre de progresión de enfermedad, a estadios avanzados de la enfermedad (20).

Krohn et al., realizaron una investigación en el año 2014, de tipo retrospectivo analítico, en 1890 muestras en prostatectomizados. Se realizó análisis bivariado con X² y se identificó la presencia de mutación de Gen PTEN y EGR. Se obtuvo que el 92% tuvo mutación del Gen PTEN (pérdida), así mismo se relaciona con mayor agresividad, rápida progresión y alto riesgo de recurrencia de la enfermedad. Se concluye que la pérdida del Gen PTEN se asocia a mal pronóstico en paciente con cáncer de próstata (21).

Wise H, Hermida M, Leslie N. En el año 2017, realizaron una revisión sobre la mutación del Gen PTEN y PI3K, con relación al pronóstico en pacientes con cáncer de próstata. La pérdida de la secuencia de región q23-24, del cromosoma 10, determina la pérdida de expresión del gen PTEN, así se identifican mutaciones de tipo heterólogas y homólogas, y que se encuentran asociados no solo a cáncer de próstata sino de otros órganos como: mama (Sd. De Cowden) y riñón. La mutación de este Gen oscila entre 16-41% de los pacientes con cáncer de próstata, siendo la mutación homóloga la más frecuente. En otros estudios se encontró que en el 20.6% existió mutación de dicho gen. La pérdida de este gen se puede identificar mediante FISH e inmunohistoquímica. Se concluye que el Gen PTEN es un supresor tumoral en el cáncer de próstata asociado a mayor agresividad de enfermedad, y ofrece una serie de opciones nuevas en tratamiento TARGET (22).

2.2. Bases teóricas

Definición de cáncer de próstata

Se denomina cáncer de próstata a la proliferación celular descontrolada que ocurre a nivel de este órgano. Este proceso neoplásico se desencadena por la alteración de la regulación de la división celular que es controlada por factores supresores de tumores

y protooncogenes, de tal manera que las células prostáticas empiezan a mutar y comienzan a multiplicarse. (23).

Definición de prevalencia e incidencia:

El cáncer de próstata ocupó el segundo lugar dentro de las neoplasias oncológicas más frecuentes y la segunda causa de mortalidad en varones según la Asociación Americana contra el Cáncer (ASC) en el año 2017. Entre el 80 al 85% de los diferentes tipos de cáncer de próstata diagnosticados en Estados Unidos durante el año 2017 fueron localizados (estadios tempranos I-II) y el 15-20%, localmente avanzados (estadios III - IV) (1).

En Latinoamérica existen diversos estudios que investigan la incidencia de este cáncer, sin embargo, la mayoría ha sido realizado en ciudades, pero no a nivel nacional, lo que dificulta la comparación entre dichas tasas. Durante el año 2017 en la ciudad de Sao Paulo, la incidencia fue de 65,1 por cada 100 000 habitantes, seguido por Chile con una tasa de 58 por cada 100 000 habitantes. Bahía Blanca en Argentina presentó una tasa de 49.9 casos por cada 100 000 habitantes y en Lima, la tasa fue de 18.08 por cada 100 habitantes (1).

Existen diversos factores que modifican esta incidencia, entre los cuales se encuentran los siguientes: la raza negra, edad mayor a 50 años (24).

Es importante mencionar que, en los países latinoamericanos, el diagnóstico del cáncer de próstata se realiza en estadios más avanzados en comparación con países desarrollados, por ejemplo, a nivel nacional se registró que aproximadamente el 22% de los pacientes fue catalogado como etapas tempranas (I-II), 34% fueron diagnosticados como cáncer localmente avanzados (III) y el 44% como estadios metastásicos (2).

Definición de factores asociados:

Los principales estudios realizados han buscado asociación con la dieta, mencionando como factores protectores una alimentación rica en frutas y vegetales, mientras que el consumo de lácteos que asoció como factor de riesgo, sin embargo, dichas investigaciones no han sido concluyentes (25 y 26).

Definición de detección oportuna

El antígeno prostático específico (PSA) es de gran utilidad para el diagnóstico temprano del cáncer de próstata en personas con edades superiores a los 50 años y aquellos que presentan factores de riesgo en menores de 40 años, siendo acompañado del tacto rectal para complementar la determinación de la extensión de la enfermedad. Además, se menciona que, si se suma la evaluación del PSA, el tacto rectal y el ultrasonido transrectal, se incrementa la sensibilidad y especificidad de la evaluación del paciente (27).

La determinación del PSA libre ha mejorado la detección temprana. Se ha establecido que su valor máximo considerado dentro de los normal del PSA sérico es 4 ng/mL (28).

Definición de abordaje diagnóstico

Pacientes con PSA elevado son tributarios de biopsia transrectal. La mayoría de los carcinomas prostáticos se localizan en la periferie de la glándula. Se debe de tomar como mínimo seis biopsias, incluyendo el ápice, la región media y la base. En pacientes con resultados negativos y sospecha de neoplasia maligna, se debe tomar biopsias en la zona de transición, que es la porción de la próstata periuretral y en donde se ubica con más frecuencia la patología benigna del tipo de la hiperplasia (29 y 30).

Definición de características histopatológicas

Existen diversos tipos de neoplasias malignas de la próstata, sin embargo, las más frecuentes son los adenocarcinomas, específicamente el de tipo acinar. El desarrollo de esta patología presenta como lesión pre maligna a la llamada neoplasia intraepitelial prostática (PIN).

La PIN incrementa en frecuencia a partir de los 20 años. Cerca del 50% de los hombres que tienen PIN alcanzan los 50 años (31 y 32).

Definición de neoplasias malignas

El grado histológico se relaciona con la evolución clínica y con el comportamiento biológico de esta neoplasia. Se han propuesto múltiples métodos para determinar el grado de diferenciación celular de esta patología; no obstante, es el sistema Gleason

es el más empleado. En este, se describen cinco patrones histológicos, que van del grado 1, con células tumorales bien diferenciados, con discretas estructuras glandulares y bordes definidos, hasta grado 5, con células tumorales poco diferenciadas o anaplásicas, con pérdida de la formación glandular. Se buscan los dos patrones más frecuentes en la muestra histológica y se procede a la suma de los mismos. Para tomar en cuenta un segundo patrón histológico, es que este debe constituir por lo menos 5% del tejido tumoral. La suma de Gleason 2, 3 y 4 representa a un tumor de bajo grado, con poca agresividad. Por el contrario, una suma de 8, 9 o 10, muestra una neoplasia con alta agresividad. El grado del tumor se relaciona con la posible de diseminación extra prostática y con la sobrevida (33).

Definición de Estadaje del cáncer de próstata

Los dos sistemas más aceptados son el de la AJCC-TNM, que incluye resultados de estudios radiológicos y el de la Asociación Americana de Urología, se basa en las variables ya conocidas: tamaño tumoral, compromiso ganglionar y metástasis (34).

Definición de biopsia

La biopsia tipo CORE es la técnica de elección para diagnosticar neoplasias de próstata. La aguja extrae tejido en forma cilíndrica, con tamaño de 1 cm de longitud y 2 mm de ancho, remitiéndose a anatomía patológica para examen de la misma y determinación de células neoplásicas. Ante el hallazgo de cáncer, el patólogo asigna un grado (escala de Gleason).

Puntajes 2-4. Neoplasia bien diferenciada.

Puntajes 5-6. Neoplasia medianamente diferenciada.

Puntajes 7-10. Neoplasia poco diferenciado o indiferenciado.

A mayor puntuación, menor diferenciación celular, y por tanto mayor gravedad y pronóstico desfavorable.

Definición de tratamiento

El tratamiento y pronóstico de los pacientes con esta patología se encuentran en relación con la etapa clínica del diagnóstico. Para la enfermedad precoz, utilizamos la cuantificación del PSA, tacto rectal, ultrasonido transrectal e idealmente la resonancia magnética endorrectal que son de utilidad para la localización tumoral, la presencia de factores adversos en pronóstico como son la invasión extraprostática de las vesículas seminales y/o la metástasis ganglionar. Estos factores, además del grado de diferenciación histológico de Gleason, ayudan a determinar la conducta clínico-quirúrgica en los pacientes, los cuales, pueden ser candidatos a tratamiento quirúrgico como la prostatectomía radical y los posibles efectos de la misma. Actualmente, los mejores candidatos para este procedimiento son pacientes con una expectativa de vida mayor o igual a 10 años, con tumor no palpable, de grado bajo o intermedio en la escala de Gleason, limitado a la próstata (35).

Definición de PTEN

Es un gen supresor de tumor que actúa como proteína fosfatasa de doble especificidad, desfosforilando proteínas fosforiladas con tirosina, serina y treonina. (12).

La actividad de la fosfatasa lipídica es fundamental para su función supresora, de esta manera antagoniza la vía de señalización PI3K-AKT / PKB desfosforilando fosfoinosítidos y modulando así la progresión del ciclo celular y la supervivencia celular (12).

La forma no fosforilada coopera con AIP1 para suprimir la activación de AKT1, que permite la desfosforilación de la quinasa de adhesión focal fosforilada por tirosina e inhibe la migración celular y la diseminación celular mediada por integrina y la formación de adhesión focal. También desempeña un papel como modulador de la vía de señalización de AKT-mTOR regulando el ritmo de integración de las neuronas recién nacidas en la neurogénesis adulta, incluido el posicionamiento correcto de las neuronas, el desarrollo dendrítico y la formación de sinapsis (12).

Otras acciones pueden estar implicadas en la señalización de la insulina y la regulación de la glucosa en el tejido adiposo. La forma monoubiquitinada nuclear posee un mayor potencial apoptótico, mientras que la forma citoplásmica no depiquitinada induce una menor capacidad supresora de tumores.

En las células móviles, suprime la formación de pseudópodos laterales y por lo tanto promueve la polarización celular y el movimiento dirigido (12).

Definición de PTEN en el cáncer de próstata

En modelos animales la pérdida de la expresión del PTEN se asoció con mayor grado de invasión local tumoral, mayor riesgo de metástasis y resistencia a la castración. El rol del PTEN en la progresión del cáncer prostático en humanos es soportado por varios estudios, los cuales muestran que la pérdida del PTEN es más frecuente en cáncer de próstata resistente a la castración metastásico en comparación con el cáncer de próstata localizado, sin embargo, lo que es aún desconocido es si la pérdida en el tumor localizado podría ayudar a identificar aquellos pacientes con incremento de riesgo en el futuro a desarrollar cáncer de próstata resistente a la castración. Los estudios mencionados concluyeron que la pérdida de la expresión del PTEN en la biopsia prostática fue pronóstico para la recurrencia bioquímica (8 y 9).

2.3. Definición de términos básicos:

PTEN: Es un gen supresor de tumor, actúa como proteína fosfatasa específica, desfosforilando proteínas fosforiladas con tirosina, serina y treonina (36).

Cáncer de próstata: proliferación celular descontrolada que ocurre a nivel de este órgano (36).

Cáncer: proliferación celular descontrolada, la cual es generada por la alteración de los sistemas reguladores de la división celular (36).

Resultados clínicos: evaluación del paciente posterior al diagnóstico de una patología (1,36).

Recurrencia bioquímica: consiste en el incremento de un marcador bioquímico posterior a la administración de un tratamiento luego de la normalización de sus valores (36).

Cáncer resistente a la castración: Se denomina así al estado del paciente en el cual se produce progresión de la neoplasia a pesar de habersele realizado orquidectomía bilateral (1,36).

CAPÍTULO III.- HIPÓTESIS Y VARIABLES.

3.1. Hipótesis

H1: Sí hay asociación entre la expresión del PTEN en el tejido de la biopsia y los Resultados Clínicos en pacientes con diagnóstico de Cáncer de Próstata.

H0: No existe asociación entre la expresión del PTEN en el tejido de la biopsia y los Resultados Clínicos en pacientes con diagnóstico de Cáncer de Próstata.

3.2. Variables y su definición operacional.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	ESCALA	INDICADOR	INSTRUMENTO	TÉCNICA APLICADA	FUENTE
Variable Dependiente								
Resultados clínicos	Evaluación del paciente posterior al diagnóstico de una patología.	<ul style="list-style-type: none"> Recurrencia bioquímica Cáncer resistente a la castración Metástasis de cáncer de próstata 	Cualitativa	Nominal	Nivel de PSA Estudios de imagen que confirmen extensión de la enfermedad.	Medición del PSA. Equipo de radiodiagnóstico.	Medición cuantitativa del PSA. Estudios de Imágenes.	Historia clínica.
Variable Independiente								
Expresión del PTEN	Gen supresor tumoral que juega un rol importante en la vía PI3K-mTOR, la cual se encarga de generar la división celular, cuya proteína se expresa y se evidencia por IHQ.	<ul style="list-style-type: none"> Expresión conservada: tinción nuclear y/o citoplasmática >10% de células neoplásicas Pérdida de expresión: ausencia o <10% de células neoplásicas. 	Cuantitativa	Razón	Número de células con tinción del núcleo y/o citoplasma	Observador.	Observación Microscópica.	Láminas de IHQ.
Variable Interviniente								
Edad	Tiempo de existencia desde el nacimiento.	18-29 años → Joven 30-59 años → Adulto Mayor de 60 → Adulto mayor	Cuantitativa	Razón	Años	Calendario	Entrevista	Cuestionario
Índice de Masa corporal	Medida de relación entre el peso y la talla.	Infrapeso <15,99 Kg/m ² Delgadez 16,00-18,49 Normal 18,5 - 24,99 Sobrepeso ≥25,00-29,99 Obeso tipo I 30,00 - 34,99 Obeso tipo II 35,00 - 39,99 Obeso tipo III ≥40,00	Cuantitativa	Razón	Peso Talla Edad	Balanza Tallímetro	Pesado Tallado	Calculadora
Tratamiento indicado	Terapia que es indicada posterior al diagnóstico de	Tratamiento quirúrgico/Deprivación hormonal/Quimioterapia.	Cualitativa	Nominal	Terapia indicada.	Ficha de recolección de datos.	Recolección de datos	Historia Clínica.

	la neoplasia maligna.							
Tipo de neoplasia maligna	Tipo de neoplasia según las características histomorfológicas.	Tipo de neoplasia maligna	Cualitativo	Nominal	Estudio de biopsia.	Ficha de recolección de datos.	Recolección de datos	Historia Clínica.
Escala Gleason	Consiste en un sistema de graduación del adenocarcinoma de próstata el cual tiene en cuenta el patrón histológico, es importante pues se ha asociado con el pronóstico de los pacientes	Grado Histológico	Cuantitativo	Ordinal	Estudio de biopsia.	Ficha de recolección de datos.	Recolección de datos	Historia Clínica.
Grupo ISUP	Clasificación del patrón histológico en base a grupos de riesgo.	I al V	Cuantitativo	Cuantitativo	Ordinal	Estudio de biopsia.	Ficha de recolección de datos.	Recolección de datos
Invasión perineural	Extensión de la neoplasia maligna hacia estructuras nerviosas.	Visualización de células neoplásicas alrededor o en contacto con estructuras nerviosas.	Cualitativo	Cualitativo	Ordinal	Estudio de biopsia.	Ficha de recolección de datos.	Recolección de datos

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1. Diseño metodológico

El proyecto a desarrollar será observacional analítico retrospectivo.

4.2. Diseño muestral:

Población de estudio

La población objetivo son los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata que viven en Lima, con una población accesible determinada por los pacientes que fueron diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el año 2019.

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

Pacientes con toma de biopsia de próstata previa al diagnóstico de cáncer de próstata en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el 2019.

Aquellos con toma de biopsia de próstata y posterior diagnóstico de cáncer de próstata que recibió tratamiento o realizó controles en el INEN o en otra institución, pero se tiene registro en la historia clínica de estos procedimientos hasta un periodo de un año

Con historias clínicas donde se haya registrado el curso clínico al menos 5 años posterior al tratamiento inicial.

Criterios de exclusión:

Pacientes cuyo tratamiento o posteriores intervenciones al diagnóstico no se hayan registrado en la historia clínica.

Tamaño de la muestra:

Se tomará como referencia el número de pacientes diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el año 2019.

Muestreo o selección de la muestra

Unidad de muestreo: será cada paciente diagnosticado de cáncer de próstata en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el año 2019.

Marco muestral: relación de los pacientes que fueron diagnosticados de cáncer de próstata en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el año 2019.

La muestra estará conformada por pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata y se captará a todos los que acudieron durante el año 2019, los cuales deberán cumplir los criterios de inclusión y exclusión.

4.3.- Técnicas de recolección de datos:**Instrumento de recolección y medición de variables**

Los pacientes seleccionados deberán cumplir con los criterios de inclusión y exclusión del estudio, posteriormente se aplicará la técnica de recolección de datos recogiendo la información en una ficha donde se recopilarán las variables de estudio. Asimismo, se solicitarán los tacos de las biopsias de los pacientes de la muestra. Estos serán llevados al laboratorio de inmunohistoquímica donde a través de las técnicas de procesamiento se obtendrán láminas para evaluar la expresión del PTEN. Posteriormente, las láminas serán evaluadas a través de la observación y según los criterios del especialista para dar como resultado la expresión o no de este marcador.

Finalmente, se procederá al análisis estadístico univariado y bivariado para obtener los resultados de la investigación.

El proyecto de investigación será revisado por el Comité de ética de la institución, posteriormente, se evaluará en el sistema de informática del Instituto Nacional de

Enfermedades Neoplásicas SISINEN 2.0 el total de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata durante el 2019. Con dicho registro, se procederá a leer las historias clínicas para seleccionar aquellas que cumplan con los criterios del estudio.

Concluida la recolección de datos, se registrarán las variables en las fichas de análisis. Luego se solicitarán los tacos en el archivo del área de patología y se llevarán al área de inmunohistoquímica para realizar la tinción de este marcador. Las láminas serán revisadas por el patólogo experto para diagnosticar la expresión del marcador en estudio, siendo positivas aquellas muestras con tinción positiva nuclear y citoplasmática de más del 10% de las células neoplásicas, y negativas aquellas en la que la tinción sea menor al 10%.

4.4 Procesamiento y análisis de datos:

Se organizará la información obtenida de las encuestas en el del programa Excel. Una vez terminada la base de datos, esta se ingresará al programa estadístico SPSS versión 24. Posteriormente se procederá al análisis de las variables mediante pruebas estadísticas. Se realizará análisis univariado, con hallazgos de medidas de tendencia central (Media, mediana), determinación de frecuencias relativas, acumuladas y porcentajes. En lo que respecta a análisis bivariado, se determinará la relación entre las variables mediante CHI². Se presentarán los resultados en tablas y gráficos (barras, pastel, polígono de frecuencia, histograma, entre otros, según el tipo de variable a analizar) los cuales permitirán visualizar de forma más ordenada y clara los datos, así como se podrá evaluar la significancia estadística de los resultados.

4.5 Aspectos éticos:

El proyecto será evaluado antes de su ejecución por el Comité de ética de la institución.

CRONOGRAMA

Meses Fases	2019											2020	
	EN E	FE B	MA R	AB R	MA Y	JU N	JU L	AG O	SE T	NO V	DI C	EN E	FE B
Redacción final del proyecto de investigación	X	X	X	X	X	x							
Aprobación del proyecto de investigación							X	x	x				
Recolección de datos										x	X		
Procesamient o y análisis de datos												X	
Elaboración del informe													X
Correcciones del trabajo de investigación													x
Aprobación del proyecto de investigación													x
Publicación de artículo científico													x

PRESUPUESTO

CONCEPTO	COSTOS	COSTO TOTAL
Suministros	10	100
HOJAS BOND		
UTILES DE ESCRITORIO	5	100
IMPRESIONES	0.10	100
LOGISTICA	50	250
TRASLADOS	100	500
TOTAL		1050

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Siegel R L, Miller K, Jemal A, et al. Cancer statistics [Internet]. 2017 [Consultado 20 Nov 2020]; 67(1):7–30. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21387>.
2. Pow Sang M, Destefano V, Astigueta J, et. al. Cáncer de próstata en Latinoamérica. 2009; 33(10):1057-1061.
3. Mithal P, Allott E, Gerber L, Reid J, Welbourn W, Tikishvili E, et.al. PTEN loss in biopsy tissue predicts poor clinical outcomes in prostate cancer. *Int J Urol*. 2014. 21(12):1209-14. doi: 10.1111/iju.12571.
4. Léon, P., Cancel-Tassin, G., Drouin, S. et al. Comparison of cell cycle progression score with two immunohistochemical markers (PTEN and Ki-67) for predicting outcome in prostate cancer after radical prostatectomy. *World J Urol*. 2018; 36, 1495–1500. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2290-y>
5. Bismar T, Hegazy S, Feng Z, et.al. Clinical utility of assessing PTEN and ERG protein expression in prostate cancer patients: a proposed method for risk stratification. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018. 144(11):2117-2125.
6. Ahearn T, Pettersson A, Ebot E, Gerke T, Graff R, Morais C, et al. A Prospective Investigation of PTEN Loss and ERG Expression in Lethal Prostate Cancer, *JNCI: J Natl Cancer Inst*. 2016; 108(2): djv346. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djv346>
7. Han B, Mehra R, Lonigro RJ, Wang L, Suleman K, Menon A, et.al. Fluorescence in situ hybridization study shows association of PTEN deletion with ERG rearrangement during prostate cancer progression. *Mod Pathol*. 2009. 22(8):1083-93. doi: 10.1038/modpathol.2009.69.
8. Schmitz M, Grignard G, Margue C, Dippel W, Capesius C, Mossong J, et.al. Complete loss of PTEN expression as a possible early prognostic marker for prostate cancer metastasis. *Int J Cancer*. 2007.120(6):1284-92. doi: 10.1002/ijc.22359.

9. Sircar K, Yoshimoto M, Monzon F, Koumakpayi I, Katz R, Khanna A, et.al. PTEN genomic deletion is associated with p-Akt and AR signalling in poorer outcome, hormone refractory prostate cancer. *J Pathol.* 2009.218(4):505-13. doi: 10.1002/path.2559.
10. Gómez J, Lizcano A, Solano L, Riatiga D, Rojad D, Garcia J. Uso de pruebas genómicas en tejido prostático, en el seguimiento de los pacientes con cáncer de próstata en protocolo de vigilancia activa. *Rev.Urología Colombiana.* 2018. 27(02): 132-140.
11. Garcia H, Zapata J, Sanchez A. Molecular alterations associated with prostate cancer. *Cent European J Urol.* 2018. 71(2):168-176. doi: 10.5173/ceju.2018.1583
12. Yoshimoto M, Cunha I, Coudry R, Fonseca F, Torres C, Soares F, Squire J. FISH analysis of 107 prostate cancers shows that PTEN genomic deletion is associated with poor clinical outcome. *Br J Cancer.* 2007. 97(5):678-685.
13. Imada E, Sanchez D, Dinanlakara W, Vidotto T, Ebot E, Tyekucheva S, et al. Transcriptional landscape of PTEN loss in primary prostate cancer *BMC Cancer* 2021. 21(856) <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08593-y>
14. Bostrom P, Bjartell A, Catto J, Eggener S, Lilja H, Loeb S, et. al. Genomic predictors of Outcomes in Prostate Cancer. 2015. *European Association of Urology.* , 68(6). <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.04.008>
15. Wan Y, Dai B. PTEN genomic deletion defines favorable prognostic biomarkers in localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. 2015. *Int J Clin Exp Med.* 8(4):5430-5437
16. Zu K, Martin N, Florentino M, Flavin R, Lis R, Sinnott J, et.al. Protein expression of PTEN, insulin-like growth factor I receptor (IGF1R), and lethal prostate cancer: a prospective study. 2013. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev;* 22(11). . doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-0349
17. Picanto C, Vidotto T, Pereira C, Saggiaro F, Jamaspishvili T, Koti M. PTEN loss in Gleason grade 7 prostate tumors exhibits intratumoral heterogeneity and is associated with unfavorable pathological features. 2019. *Applied Cancer Research.* 39(1). <https://doi.org/10.1186/s41241-018-0071-y>

18. Lotan T, Heumann A, Rico S, Hicks J, Lecksell K, Koop C, Sauter G, et al. PTEN loss detection in prostate cancer: comparison of PTEN immunohistochemistry and PTEN FISH in a large retrospective prostatectomy cohort. 2017. *Oncotarget*. 8 (39): 65566-65576. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19217>
19. Samir A, Abdallah A, Mahmoud A, Khalid K, Aya S, Husam H. et al. PTEN Loss in a Prostate Cancer Cohort From Jordan. 2020. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. 28 (5): 389-394. doi: 10.1097/PAI.0000000000000732
20. Leionen K, Saramaki O, Furusato B, Kimura T, Takahashi H, Egawa S, et al. Loss of PTEN Is Associated with Aggressive Behavior in ERG-Positive Prostate Cancer. 2013. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 22 (12): 2333–2344.
21. Krohn A, Freudenthaler F, Harasimowicz S, Kluth M, Fuchs S, Burkhardt L, et al. Heterogeneity and chronology of PTEN deletion and ERG fusion in prostate cancer. 2014. *Mod Pathol* 27:1612–1620. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2014.70>
22. Wise H, Hermida M, Leslie N. Prostate cancer, PI3K, PTEN and prognosis. 2017. *Clin Sci*. 131 (3): 197–210. <https://doi.org/10.1042/CS20160026>
23. American Cancer Society: Detailed Guide: Prostate cancer. [Internet]. 2017. {Citado 24 de agosto 2019}. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer.html>
24. Organización Panamericana de la Salud. Salud en las Américas. [Internet]. 2017. [Citado 12 de Diciembre 2019] Disponible en: <http://www.paho.org/spanish/dd/ais/coredata.htm>
25. Romero C, Ferruelo A. Berenguer A. Dieta y cáncer de próstata. *Actas Urol*. 2003. 27(6): 399-409.
26. Cohen J, Kristal A, Stanford J. Fruit and vegetable intakes and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2000. 5;92(1):61-8. doi: 10.1093/jnci/92.1.61

27. Álvarez M, Escudero de los Ríos P, Hernández N. Cáncer de próstata. [Internet]. 2008. [Citado 15 de Agosto 2020].68(4):250-259.Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/uro/ur-2008/ur084l.pdf>.
28. Jacobson J. Can Screening for Early Stage Prostate Cancer be Rationalized? In Hematology/Oncology Clinics of North América. 1996.10(3):549- 564.
29. Cookson MS. Update on transrectal ultrasound-guided needle biopsy of the prostate. Mol Urol. 2000. 4(3):93-7
30. Kojima Y, Nonomura N, Nose T, Inoue T, Tsuda K, Narumi Y, et.al. Transition zone biopsy in the detection of prostate cancer. Eur Urol. 2000. 37(6):675-9. doi: 10.1159/000020217
31. Klink J, Miocinovic R, Magi C, Klein E. High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia. Korean J Urol. 2012. 53(5):297-303. <https://doi.org/10.4111/kju.2012.53.5.297>
32. Chan T, Epstein J. Follow-up of atypical prostate needle biopsies suspicious for cancer. Urology. 1999. 53(2):351-5. doi: 10.1016/s0090-4295(98)00510-x
33. Gleason D. Classification of prostatic carcinomas. Cancer Chemother Rep 2017; 50:125-8.
34. Amin M, Greene F, Edge S, Compton C, Gershewald J, Brookland R, et. al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. 2017. 67(2):93-99. doi: 10.3322/caac.21388.
35. Nadler R, Andriole G. Who is best benefited by radical prostatectomy? In Hematology/Oncology Clinics of North America. 1996.10(3):581-593.
36. Organización Panamericana de la salud, Organización mundial de la salud, Centro Iberoamericano y del Caribe de información en ciencias de la salud. Descriptores en Ciencias de la salud (Decs). [Internet]. 2020. [Citado 25 de agosto 2020]. Disponible en: <https://decs.bvsalud.org/E/homepagee.htm>

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO	POBLACIÓN DE ESTUDIO Y PROCESAMIENTO DE DATOS	INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN.
<p>¿Existe asociación entre la Expresión del PTEN en el tejido de la biopsia y los Resultados Clínicos en pacientes con diagnóstico de Cáncer de Próstata que acudieron al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, 2019?</p>	<p>Objetivo general:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Determinar la asociación entre la Expresión del PTEN en el tejido de la biopsia y los Resultados Clínicos en pacientes con diagnóstico de Cáncer de Próstata, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, 2019. <p>Objetivos específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Establecer la relación entre la Expresión del PTEN en el tejido de la biopsia y el tiempo libre de enfermedad en pacientes con diagnóstico de Cáncer de Próstata. - Identificar la asociación entre la Expresión del PTEN en el tejido de la biopsia y la recurrencia bioquímica en pacientes con 	<p>H1: Sí existe asociación entre la expresión del PTEN en el tejido de la biopsia y los Resultados Clínicos en pacientes con diagnóstico de Cáncer de Próstata.</p> <p>H0: No existe asociación entre la expresión del PTEN en el tejido de la biopsia y los Resultados Clínicos en pacientes con diagnóstico de Cáncer de Próstata.</p>	<p>Observacional, analítico prospectivo</p>	<p>La población objetivo son los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata que viven en Lima, siendo la población accesible el número de casos de pacientes que fueron diagnosticados de cáncer de próstata en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el año 2019.</p>	<p>Ficha de recolección de datos.</p>

	<p>diagnóstico de Cáncer de Próstata.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evidenciar la relación entre la Expresión del PTEN en el tejido de la biopsia y la presencia de metástasis en pacientes con diagnóstico de Cáncer de Próstata. - Determinar la asociación entre la Expresión del PTEN en el tejido de la biopsia y la mortalidad en pacientes con diagnóstico de Cáncer de Próstata. 				
--	---	--	--	--	--

2. Instrumentos de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1.- Datos generales:

Completar los enunciados en mención:

- Ficha N°(será completado por el investigador)_____
- Lugar de procedencia:_____
- Edad: _____
- Peso: _____ Talla: _____
- Fecha de toma de biopsia de próstata: _____
- Tratamiento indicado:

Tipo de tratamiento	Duración de la terapia	Institución donde recibió el tratamiento

- Dosaje de PSA:

Valor del PSA antes de tratamiento	Valor de PSA Posterior al tratamiento	Recurrencia bioquímica	Último valor de PSA

- Diagnóstico de cáncer resistente a la castración: SI _____ NO _____
- Tiempo de seguimiento hasta el último control con registro en la historia clínica: _____
- Resultados de biopsia previa:

Tipo de neoplasia maligna	
Escala Gleason	
Grupo ISUP	

% de células neoplásicas en promedio por cada fragmento	
Invasión perineural	
Infiltrado Inflamatorio	
Extensión extraprostática	

- EVALUACIÓN DE LA EXPRESIÓN DEL PTEN POR INMUNOHISTOQUÍMICA:
- Tinción:

Marcación	% a nivel celular	% en células neoplásicas
Nuclear		
Citoplasma		