



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS
T.S.U. EN HISTOTECNOLOGÍA
TRABAJO MONOGRÁFICO



**MARCADORES TUMORALES TISULARES PARA LA DETECCIÓN DEL CÁNCER
DE PRÓSTATA, MEDIANTE ESTUDIOS INMUNOHISTOQUÍMICOS**

AUTORES:

Aular, Dorianny

Figueredo, Yosiannys

Latella, Andreyana

Toro, Luis

TUTOR CLÍNICO:

José, Núñez

NAGUANAGUA, JUNIO 2017



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS
T.S.U EN HISTOTECNOLOGÍA
TRABAJO MONOGRÁFICO**



CONSTANCIA DE ENTREGA

La presente es con la finalidad de hacer constar que el trabajo Monográfico titulado:

**MARCADORES TUMORALES TISULARES PARA LA DETECCIÓN DEL CÁNCER
DE PRÓSTATA, MEDIANTE ESTUDIOS INMUNOHISTOQUÍMICOS**

Presentado por los Bachilleres

Aular, Dorianny C.I: 22.404.984
Figueredo, Yosiannys C.I: 25.049.083
Latella, Andreyana C.I: 24.685.893
Toro, Luis C.I: 24.859.745

Fue leído y se considera apto para su presentación desde el punto de vista metodológico, por lo que tienen el derecho de hacer la presentación final de su TRABAJO MONOGRÁFICO. Sin más a qué hacer referencia, se firma a petición de la parte interesada a los ____ días del mes de _____ del año 2017.

José Núñez

CI: 18.500.420



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS
T.S.U. EN HISTOTECNOLOGÍA
TRABAJO MONOGRÁFICO**



CONSTANCIA DE APROBACIÓN

Los suscritos miembros del jurado designado para examinar el Informe Monográfico titulado:

**MARCADORES TUMORALES TISULARES PARA LA DETECCIÓN DEL CÁNCER
DE PRÓSTATA, MEDIANTE ESTUDIOS INMUNOHISTOQUÍMICOS**

Presentado por los bachilleres:

Aular, Dorianny 22.404.984

Figueredo, Yosiannys 25.049.083

Latella, Andreyana 24.685.893

Toro, Luis 24.859.745

Hacemos constar que hemos examinado y aprobado el mismo, y que, aunque no nos hacemos responsables de su contenido, lo encontramos correcto en su calidad y forma de presentación.

Fecha: _____

Profesor

Profesor

Profesor



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS
T.S.U EN HISTOTECNOLOGÍA
TRABAJO MONOGRÁFICO



ACTA DE APROBACIÓN

Quienes suscribimos, Profesora Lisbeth Loaiza, Directora de escuela, Profesora Sandra Planchart, coordinadora del comité de investigación y producción intelectual de la escuela, hacemos constar que una vez obtenidas las evaluaciones del tutor, el jurado evaluador del trabajo en presentación escrita y jurado de la presentación oral del trabajo final de grado titulado **MARCADORES TUMORALES TISULARES PARA LA DETECCIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA, MEDIANTE ESTUDIOS INMUNOHISTOQUÍMICOS**, cuyo autores son los bachilleres Aular Dorianny, Figueredo Yosiannys, Latella Andreyne y Toro Luis presentado como requisito para obtener el título de Técnico Superior Universitario en Histotecnología, el mismo se considera APROBADO.

En valencia a los ____ días del mes de _____ del año dos mil diecisiete.

Prof. Lisbeth Loaiza
Directora

Sello

Prof. Sandra Planchart
Coordinadora



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS
T.S.U. EN HISTOTECNOLOGÍA
TRABAJO MONOGRÁFICO**



**MARCADORES TUMORALES TISULARES PARA LA DETECCIÓN DEL
CÁNCER DE PRÓSTATA, MEDIANTE ESTUDIOS INMUNOHISTOQUÍMICOS**

AUTORES:

Aular Dorianny
Figueredo Yosiannys
Latella Andreyana
Toro Luis

TUTOR CLÍNICO:

José Núñez
Año: 2017

RESUMEN

Por lo general, los cánceres de próstata en etapas iniciales no causan síntomas, en cambio los más avanzados se pueden detectar debido a la presencia de éstos. Si se sospecha cáncer basándose en los síntomas, será necesario realizar pruebas para confirmar la detección de dicha patología. El diagnóstico definitivo de cáncer de próstata se puede llevar a cabo únicamente mediante una biopsia, utilizando el anatomopatólogo tinciones rutinarias para el estudio posterior de la muestra, pudiendo éstas no ser eficaces y certeras en la detección de los diferentes carcinomas que afectan a la próstata. En la actualidad se han implementado técnicas para el estudio más certero, dentro de las cuales se encuentran las técnicas de Inmunohistoquímica, pero su participación en el diagnóstico de las patologías tumorales ha sido escasa. Dada la falta de conocimiento sobre la aplicación y la eficacia de estas técnicas, la presente investigación se basa en conocer los marcadores tumorales tisulares empleados para el diagnóstico del cáncer de próstata según su especificidad y sensibilidad de acuerdo a las pruebas del acto médico como lo son las pruebas tamiz, diagnóstico, pronóstico y de seguimiento para su detección certera y confiable. Metodológicamente, la investigación se abordó bajo un diseño tipo documental descriptivo con modalidad monográfico. Como conclusión se ha obtenido la mayor información necesaria para un mejor conocimiento de dicha problemática, a través del cual se demostró que la inmunohistoquímica resultó ser una técnica certera y eficaz para el diagnóstico de todos los tipos de cáncer de próstata a través de estudios morfoanatómicos.

Palabras claves: Cáncer de Próstata, Inmunohistoquímica, Marcadores Tumorales Tisulares, Especificidad, Sensibilidad.



**CARABOBO's UNIVERSITY
AUTHORIZE OF SCIENCES OF THE HEALTH
SCHOOL OF BIOMEDICAL SCIENCES AND TECHNOLOGY
T.S.U HISTOTECHNOLOGY
WORK MONOGRAPHIC**



**TISSUE TUMOR MARKERS FOR DETECTION OF PROSTATE CANCER BY
IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDIES.**

AUTHORS:

Aular Dorianny
Figueredo Yosiannys
Latella Andreyana
Toro Luis

CLINICAL TUTOR:

José Núñez
Year: 2017

ABSTRACT

Usually, prostate cancers in early stages cause no symptoms in advanced change can be detected due to their presence. If cancer is suspected based on symptoms, testing is required to confirm the detection of this disease. The definitive diagnosis of prostate cancer may be done only by biopsy, using the pathologist routine staining for further study of the sample, can they not be effective and accurate in detecting different carcinomas affecting the prostate. Today have been implemented for the more accurate study techniques, which include Immunohistochemistry techniques, but his participation in the diagnosis of tumor pathologies has been little. Given the lack of knowledge on the implementation and effectiveness of these techniques, this research is based on knowing the tissue tumor markers used for prostate biopsy according to their specificity and sensitivity according to the evidence of the medical act such as screening tests, diagnosis, prognosis and monitoring for accurate and reliable detection. Methodologically, the research was addressed under a descriptive documentary with mode design monograph. In conclusion it has been obtained additional information necessary for a better understanding of this problem, through which it was demonstrated that immunohistochemistry proved to be an accurate and effective technique for the diagnosis of all types of prostate cancer through morphoanatomic studies.

Key words: Prostate Cancer, Immunohistochemistry, Tumor Markers Tissue, Specificity, Sensitivity

ÍNDICE

	Pág.
CONSTANCIA DE ENTREGA	ii
CONSTANCIA DE APROBACIÓN	iii
ACTA DE APROBACIÓN	iv
RESUMEN	v
ABSTRACT	vi
INTRODUCCIÓN	1
DESARROLLO	3
Uso de marcadores tumorales en la técnica de inmunohistoquímica	6
Utilidad de los biomarcadores en la práctica médica	7
Aplicabilidad de los marcadores tumorales tisulares en el diagnóstico de cáncer de próstata	8
Grupo de marcadores tumorales tisulares que presentan mayor especificidad y sensibilidad para esta patología	9
CONCLUSIONES	12
RECOMENDACIONES	13
REFERENCIAS	14

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es la causa más común de muerte por cáncer en hombres, es una patología considerada silenciosa, debido a que es una enfermedad que no presenta síntomas tempranos sino cuando ya se encuentra en etapas avanzadas, es por ello que se recomienda la realización de exámenes médicos pertinentes para el descarte o el diagnóstico temprano de la misma y para disminuir los riesgos de muerte causada por la patología. Anteriormente para el estudio del análisis y diagnóstico de las biopsias de próstata se utilizaban solo las técnicas rutinarias de coloración Hematoxilina – Eosina permitiendo un diagnóstico de la enfermedad poco certero y en algunos casos pudiendo pasar desapercibido el tumor en la próstata.

No obstante, el presente estudio enfoca uno de los métodos nuevos aplicados en el área de anatomopatología, como lo son las técnicas de inmunohistoquímica (IHQ), las cuales permiten el estudio de tejidos procedentes de biopsias, autopsias y material citológico, teniendo una gran especificidad y eficacia, no solo en el diagnóstico de carcinomas prostáticos, sino también en el grado o clasificación de la enfermedad, en el seguimiento del tratamiento y en su avance; en ésta técnica se emplean una variedad de marcadores tumorales tisulares los cuales han contribuido con la eficacia de este método, siendo unos más certeros que otros, más sensibles y específicos. Sin embargo, el desconocimiento de estos y los bajos recursos para su obtención en nuestro país ha significado un atraso en el avance de la técnica, en la práctica del profesional de la histotecnología, así como en el diagnóstico del cáncer de próstata en los pacientes.

Por consiguiente, la investigación trata un objetivo general el cual consiste en conocer cuáles son los marcadores tumorales tisulares de mayor sensibilidad, especificidad y de fácil alcance como prueba de tamiz, diagnóstico, pronóstico y seguimiento eficaz del cáncer de próstata mediante estudios inmunohistoquímicos, a partir del cual se plantean los siguientes objetivos específicos: explicar el uso de los marcadores tumorales en la técnica de inmunohistoquímica y las diferentes pruebas de las etapas del acto médico efectivo para el cáncer de próstata; describir la aplicabilidad de marcadores tumorales tisulares específicos en el estudio inmunohistoquímico, de acuerdo a sus propiedades, para la prueba de tamiz, diagnóstico, pronóstico y seguimiento certero del cáncer de próstata, y finalmente, definir cada uno de los

marcadores tumorales tisulares, que presenten mayor especificidad y, eficaz en el cáncer de próstata reportados en la literatura.

Por otra parte, desde el punto de vista científico, y por la necesidad de conocer nuevas técnicas seguras y especiales para la detección del cáncer de próstata, se considera que las técnicas de inmunohistoquímica son una fuente de información precisa y efectiva en la detección de antígenos causante de enfermedades cancerígenas prostáticas a nivel tisular, del mismo modo, pero en el aspecto social, la investigación ofrece un avance positivo en pacientes que desconocen la aplicabilidad de los marcadores tisulares como prueba eficaz y esencial que cuentan con la sensibilidad y especificidad efectiva para dar resultados del área afectada por la enfermedad. Adicionalmente para los profesionales de la salud, este aporte permitirá ampliar la información académica y laboral para dar cumplimiento con el principio bioético de la beneficencia a las personas que lo ameriten, con el objetivo de arrojar resultados con certeza, que dificulte la emisión de un informe equívoco de malignidad a los pacientes.

El estudio está basado en la modalidad de trabajo monográfico debido a que este expone y desarrolla un tema determinado, el cual se realizó por medio de una investigación documental. Esta investigación es un medio para conocer cuáles son los marcadores tumorales tisulares más sensibles y específicos, empleados en inmunohistoquímica, para el diagnóstico temprano o el descarte del cáncer de próstata siguiendo cada una de las pruebas mencionadas. Asimismo, es importante tener conocimiento sobre esta técnica y de los avances que ha producido su aplicación en el área de la salud, ya que es una herramienta de indiscutible valor en anatomía patológica y en el diagnóstico de lesiones tumorales. Desde el punto de vista teórico, la misma ofrece definiciones y desarrollo del contenido, los cuales han sido obtenidos y recaudados a partir de fuentes bibliográficas confiables que dan sustento y validez a la información proporcionada.

DESARROLLO

Para iniciar, resulta que el cáncer de próstata es una neoplasia no cutánea cuyo riesgo de padecimiento aumenta con la edad, es el segundo cáncer más frecuentemente diagnosticado en los hombres a nivel mundial. Según la Sociedad Española de Oncología Médica en junio del 2015, alrededor de 29.000 hombres padecen esta enfermedad cada año, lo que la convierte en la forma más común de cáncer masculino¹. Para el año 2012, el Anuario Epidemiológico del Registro Central de Cáncer, manifiesta que el porcentaje de incidencia del cáncer de próstata en Venezuela fue del 28,91%², mientras que para el estado Carabobo la patología representaba el 19,05%³. El cáncer prostático con el paso de los años ha ido aumentando considerablemente, por lo tanto, se prevé que dicha enfermedad incrementará en un 50% hasta el año 2020⁴ y un 75% en 2030⁴ según señala la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Por otra parte, como consecuencia de dicha patología, la OMS señala que las causas de incidencias del cáncer de próstata se deben a los malos hábitos de consumo en la sociedad occidental como el alcoholismo, la ingesta de grandes cantidades de alimentos grasos y por herencia o antecedentes familiares⁴. Los síntomas de esta enfermedad son un gran problema ya que pueden tardar mucho tiempo, incluso años, en manifestarse; por lo cual es muy importante que las personas se sometan a exámenes médicos en los que se lleven a cabo técnicas con gran efectividad para la detención del cáncer de próstata, con el fin de tener un diagnóstico temprano y certero.

El diagnóstico de adenocarcinoma de próstata en la biopsia depende de la identificación de una serie de criterios histológicos en preparaciones teñidas con hematoxilina-eosina, técnicas rutinarias, pero cuando se necesitan estudiar pequeños focos de glándulas atípicas en muestras de biopsia, se trata de identificar las diferencias entre las glándulas benignas y las glándulas con morfología irregular en sus rasgos nucleares, citoplasmáticos y contenidos intraluminales, en esos casos, la técnica inmunohistoquímica puede resultar de utilidad para identificar células basales típicamente presentes en las glándulas benignas pero ausentes en el carcinoma de próstata. De cualquier manera, y de modo similar a lo que sucede con otros estudios inmunohistoquímico, existen problemas de sensibilidad y especificidad⁵.

De acuerdo a lo anterior se busca el diagnóstico eficaz mediante el uso de nuevas técnicas de inmunohistoquímica, empleando marcadores tumorales tisulares como el Antígeno Prostático Específico (PSA), Fosfatasa Ácida Prostática (PAP), Citoqueratinas como la (CK7) y Alpha-Methylacyl-CoA Racemasa (AMACR o p504s), tomando en cuenta el papel que estos desempeñen como prueba tamiz, diagnóstico, pronóstico y como seguimiento de dicha patología⁶, además de su sensibilidad y especificidad, para un diagnóstico eficaz y confiable. El alto costo de los marcadores mencionados ha influido en el empleo de las técnicas inmunohistoquímicas, volviéndose hasta cierto punto limitante la realización de este trabajo en algunos laboratorios, de modo que al momento del diagnóstico del cáncer prostático solo recurren a la utilización de la coloración de rutina mencionada, logrando como consecuencia un aumento de la mortalidad por esta patología en los pacientes masculinos.

Finalmente se trata de exponer la aplicación de marcadores prostáticos más recientes en la literatura para destacar las mejores guías prácticas en el diagnóstico del cáncer de próstata. Como punto importante, se debe investigar más el uso de la variedad de los marcadores tumorales tisulares aplicados al cáncer prostático para conocer a fondo su finalidad, la eficacia de la técnica al momento de realizar un diagnóstico y ¿cuáles son los más utilizados en la detección del cáncer de próstata según su sensibilidad y especificidad?

Se puede señalar que en el 2013 la universidad de Chile realizó una investigación sobre el carcinoma basaloide de la próstata, un tumor extremadamente raro, con el propósito de resaltar la eficacia de los marcadores tumorales tisulares, como la anti-citoqueratina 34βE12, p63 y BCL-2, y la ventaja que presentan estos frente a los marcadores séricos en la detección de los carcinomas, ya que expresan mayor inmunoradioactividad. Enfocándose en el papel fundamental que juegan en las técnicas inmunohistoquímicas para diagnosticar tipos raros de carcinoma de próstata, también resalta la afinidad que estos marcadores tisulares tienen, en comparación con la afinidad que presenta el PSA frente a los carcinomas, siendo estos más específicos en su detección y formando un papel determinante en el diagnóstico del carcinoma basaloide, permitiendo tener un conocimiento temprano de esta patología altamente peligrosa, pero no siendo específicos para la detección de adenocarcinomas a diferencia del PSA⁷.

Ahora bien, en este sentido dicha investigación se relaciona con el presente trabajo debido a que expone la utilización de marcadores tumorales tisulares más específicos para la detección

de carcinomas en la próstata, siendo estos a nivel tisular, obteniendo de esta manera una gran ventaja y eficacia a diferencias de los marcadores séricos, del mismo modo, al igual que el proyecto descrito expresa la afinidad que presenta el Antígeno Prostático Específico (PSA) frente a los adenocarcinomas.

Asimismo, en el año 2012, la Sociedad Colombiana de Urología realizó un consenso no formal de patología urológica para el informe de cáncer de próstata, con el propósito de establecer las recomendaciones que debe tener la guía de atención integral para pacientes con cáncer de próstata; en donde no se logró un acuerdo en cuanto a los marcadores tumorales para el diagnóstico del carcinoma de próstata, sin embargo, hacen dos sugerencias para la aplicación de esta técnica: 1) conocer las limitaciones de cada marcador tumoral a utilizar y 2) la poca información clínica que aporta el médico remitente acarrea la necesidad de usar un panel de marcadores tumorales tisulares para realizar un diagnóstico más preciso, sugiriendo la obligación de aportar mayor información clínica⁸, por lo que se evidencia la importancia de las investigaciones en el área para llegar a un consenso en la aplicación de una serie de marcadores tumorales tisulares para el diagnóstico del cáncer de próstata.

En este mismo orden de ideas, se muestra una evidente pertinencia con el trabajo monográfico al tratar de conocer dentro de una extensa variedad de marcadores tumorales tisulares, cuáles de ellos son los más específicos y certeros para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de la enfermedad, de acuerdo a su utilidad, así como también tomando en cuenta su especificidad y sensibilidad en las diferentes pruebas del acto médico al momento de la detección de dicha patología.

Finalmente, en el 2013 en la Universidad de Carabobo se realizó una investigación sobre el estudio de las técnicas de inmunohistoquímicas para la determinación de diferentes patologías, con el propósito de definirlo como un método eficiente para los profesionales en el ámbito de la salud y como una técnica útil para confirmar el diagnóstico temprano de las diferentes patologías en los pacientes. Sin embargo, la limitación en la disponibilidad de dicha técnica, ha constituido un atraso en la aplicación de éstas y en el sistema de salud, por lo cual requiere una mayor dedicación para fomentar su utilidad y la necesidad de solicitar exámenes que requieran aplicar estas técnicas para la detección de las diferentes patologías⁹.

El trabajo anterior, develó la eficacia del uso de los nuevos marcadores tumorales que se habían implementado durante los últimos años para el diagnóstico de diversas patologías, razón por la cual se vincula con nuestra investigación porque la actualización de las técnicas se hacen en beneficio de la sociedad y los técnicos de la histotecnología, así como otros profesionales de la salud al desconocer estos avances no cumplen con los principios bioéticos, ya que técnicas obsoletas o menos específicas y certeras en la determinación de las patologías, influyen en la interpretación de los resultados.

Por otra parte, la investigación se enlaza con el trabajo realizado ya que brinda un aporte en el campo de la salud permitiendo ampliar la información académica y laboral sobre la utilización de las técnicas de inmunohistoquímica y la eficacia de los marcadores tumorales tisulares en la detección temprana de las diversas patologías que afectan a la próstata, enfocándose en la participación principal que tienen los marcadores tumorales tanto en el diagnóstico como en el resultado certero de las pruebas.

USO DE MARCADORES TUMORALES EN LA TÉCNICA DE INMUNOHISTOQUÍMICA

El marcador tumoral, también denominado marcador biológico o biomarcador, se define como una molécula, una sustancia o un proceso que se altera cualitativa o cuantitativamente como resultado de una condición precancerosa o un cáncer, detectable mediante una prueba de laboratorio en sangre, en líquidos orgánicos o en tejidos. Estos se producen por la presencia de un tumor o como respuesta a la lesión tumoral en el tejido circundante. La naturaleza de los marcadores es muy variable, ya que abarcan desde ácidos nucleicos como ADN y ARN, una proteína, un péptido, hasta procesos más complejos como un anticuerpo¹⁰.

Desde el punto de vista clínico los marcadores tumorales son herramientas utilizadas que permite dar respuesta a una serie de interrogantes que el médico se hace frente a un paciente que pueda padecer de cáncer o que tenga un diagnóstico conocido de dicha patología. Los aspectos analíticos de las mediciones de los mismos se definen por la sensibilidad, que se refiere a la capacidad que tiene la prueba de arrojar un resultado positivo, es decir, la prueba ideal no debería emitir resultados con falsos negativos¹⁰. Por lo tanto, para que una prueba sea ideal y logre efectos satisfactorios debe ser 100% sensible. Otro aspecto sería la especificidad,

la cual es interpretada como la capacidad de la prueba para clasificar correctamente a un paciente sano, es decir, la probabilidad de no arrojar falsos positivos a la hora de detectar una patología¹⁰.

UTILIDAD DE LOS BIOMARCADORES EN LA PRÁCTICA MÉDICA

El uso de los biomarcadores en la práctica médica es de utilidad en cinco escenarios clínicos. El primero de ellos forma parte de la prueba tamiz, estos hacen referencia aquellos cuyos efectos son esenciales para la detección del cáncer oculto en la población aparentemente sana, en esta prueba se aplican los marcadores tisulares para la detección inicial de cáncer de próstata¹⁰. De este modo, también se encuentran los que actúan como prueba de diagnóstico, en esta etapa ninguna de estos por si solo es suficiente para establecer un diagnóstico definitivo. Sin embargo, estos son de gran utilidad debido a que colaboran en la emisión de un diagnóstico integral y también pueden lograr definir la extensión o clasificación de la neoplasia¹⁰. También en esta categoría se expresan los que establecen un diagnóstico diferencial, es decir, aquellos que logran detectar si la extensión tumoral es origen benigno o maligno.

De la misma manera se distinguen como prueba pronóstico, los que proporcionan información sobre el nivel de agresividad y estadio del cáncer prostático, así como también la evolución del paciente¹⁰. Por lo general, los empleados en la prueba de pronóstico se deben medir al momento que se establece el diagnóstico, además estos son útiles para predecir el curso futuro de la enfermedad. Por último, se destacan los afines a la prueba de seguimiento, quienes son una herramienta muy útil ya que permiten evaluar la progresión de la patología cuando por alguna causa el paciente no se somete a un tratamiento con el objetivo curativo o cuando en el mejor de los casos este no se requiera, también este se encarga de evaluar la eficacia del tratamiento al que se encuentra sometido el paciente^{10,11}.

Finalmente, los marcadores tumorales son sustancias y moléculas de las cuales es importante considerar que poseen un valor clínico y técnico ya que estos son empleados en las pruebas inmunohistoquímicas y su uso dependerá principalmente de la alta sensibilidad y especificidad que estos tengan, siendo de gran importancia y de utilidad a la hora de la búsqueda de cáncer oculto utilizándose como prueba tamiz en población de alto riesgo en la

que se desconozca la presencia de esta patología, así como también empleándose como diagnóstico integral y diferencial de la neoplasia en pacientes en la cual se confirme la presencia de tumores ocasionados por el cáncer de próstata, y también empleado como criterio en pruebas de pronóstico proporcionando información sobre la agresividad y el estadio de la enfermedad y por último, pero no menos importante, como seguimiento siendo capaz de evaluar la eficacia y de la acción del tratamiento en la patología.

APLICABILIDAD DE LOS MARCADORES TUMORALES TISULARES EN EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PRÓSTATA

Dentro de la variedad de los marcadores tumorales tisulares utilizados como prueba de tamiz en población aparentemente sana, tienen aplicabilidad el Antígeno Prostático Específico (PSA) y la Fosfatasa Ácida Prostática (PAP). De acuerdo a la característica de sus propiedades, el más utilizado para la detección del cáncer de próstata cuando se encuentra oculto es el Antígeno Prostático Específico (PSA), éste es una proteína que pertenece a la familia calicreína de las serinas proteasas y se obtuvo a partir de plasma seminal humano, el mismo tiene características similares biológicas e inmunológicas a la proteína aislada de la glándula prostática⁶.

De este mismo modo, se distinguen los marcadores tumorales tisulares con el fin de obtener un diagnóstico certero cuando se sospeche de dicha patología, en esta categoría se destacan la Citoqueratina CK7, así como también el PAP y PSA. El más utilizado por sus propiedades afines con esta neoplasia es la Citoqueratina CK7, ésta es una proteína de filamentos intermedios presentes en los epitelocitos. Se expresan en manera específica para el tejido en órganos normales y en los tumores que surgen de los mismos¹².

Como prueba de pronóstico para identificar el nivel de la agresividad de la patología, cabe destacar el Alpha-Methylacyl-CoA Racemasa (AMACR o P504S) obteniendo resultados favorables usados para un diagnóstico certero, ésta es una enzima mitocondrial y peroxisómica que participa en la biosíntesis del ácido biliar y la beta oxidación de los ácidos grasos, cuyo gen es el P504S^{6, 13}. La AMACR aislada y su RNA mensajero (p504s) se sobreexpresan en la mayoría de los cánceres de próstata y eficaz al momento de la detección de nidos tumorales residuales ya que las glándulas benignas con atipias reactivas no se expresan cuando se emplea

esta enzima⁶. Finalmente se cuenta también con el PSA, utilizado como prueba tamiz y como seguimiento, es el único marcador capaz de emitir resultados favorables para evaluar la progresión de la patología, mediante las características que posee para arrojar resultados que logren obtener tratamientos eficaces para el tratado del cáncer prostático.

En conclusión, el empleo de los marcadores tumorales tisulares para la detección del cáncer de próstata mediante técnicas inmunohistoquímicas resulta de gran utilidad e importancia, ya que éstos permiten realizar una evaluación precoz, permitiendo obtener un resultado certero ante la neoplasia y así mismo conocer el estado de progresión de la enfermedad y la reacción o efectividad en un determinado tratamiento aplicado a pacientes enfermos, también estos son utilizados a la hora de realizar un seguimiento exhaustivo a cada uno de los pacientes que padezcan dicha patología, la conjugación de estos marcadores tumorales empleados como prueba de tamiz, de diagnóstico, pronóstico y seguimiento obtienen resultados efectivos y satisfactorios que permiten emitir posteriormente un diagnóstico del cáncer que afecta a la próstata.

GRUPO DE MARCADORES TUMORALES TISULARES QUE PRESENTAN MAYOR ESPECIFICIDAD Y SENSIBILIDAD, PARA ESTA PATOLOGÍA

Conforme a sus características y presentando mayor sensibilidad y especificidad se encuentra el Antígeno Prostático Específico, es utilizado frecuentemente para confirmar la presencia de cáncer de próstata siendo muy sensible a la hora de reconocer células atípicas características de esta patología¹². Así mismo, esta proteína se expresa selectivamente en el epitelio prostático¹⁰. También como especificidad presenta una alta negatividad de expresión en el urotelio, glándulas periuretrales y vesículas seminales, es decir, entre otros tipos celulares no prostáticos, pero que anatómicamente e histológicamente se encuentran cercanas, por tales razones le confiere gran utilidad como prueba de tamiz, siendo ésta un diagnóstico diferencial de carcinomas escasamente con afección prostática^{12, 14}.

Sin embargo, el PSA no es seleccionado para el diagnóstico del tipo de cáncer prostático específico, porque su falta de especificidad para diagnosticar o clasificar el cáncer de próstata presente, ha sido su mayor limitante, sobre todo para distinguir entre los canceres agresivos, así como aquellos que no presentan una sintomatología definida¹⁵. Por ejemplo, en los

carcinomas microcíticos de próstata, no se expresa el PSA, siendo común encontrar que en la IHQ de estos tumores comprende la negatividad para este marcador tisular, así como el TTF-1 (factor de transcripción tiroideo 1)¹⁶.

Por todo lo anterior, como diagnóstico para el cáncer de próstata existe una variedad de marcadores tumorales tisulares alternativos, el más reportado había sido la Citoqueratina CK7, por ser una proteína altamente sensible para definir la clasificación o extensión cuando se sospeche del cáncer de próstata vs. carcinoma urotelial, debido a que su negatividad lo confirma y es el más empleado en la detección de las células características responsables de ocasionar esta patología, localizadas en el epitelio de dicho órgano¹⁰. En otras palabras, la ausencia de células basales es un criterio histológico importante para el carcinoma de próstata, por lo tanto, la negatividad de la CK7 confirma el diagnóstico. Los marcadores de células basales más utilizados son las citoqueratinas de alto peso molecular, tales como 34βE12, CK5, CK5/6 y CK14¹⁷.

Sin embargo, actualmente se considera un coctel inmunohistoquímico para el diagnóstico de células basales, que consiste en las citoqueratinas 34βE12 más el marcador nuclear p63, demostrando ausencia de la capa basal en los acinos neoplásicos mediante la citoqueratina de alto peso molecular (34βE12), pero mostrando negatividad nuclear para p63 en estas células basales, estas son técnicas utilizadas en las biopsias de aquellos casos con un mínimo foco de cáncer, habiéndose demostrado muy útiles para confirmar adenocarcinomas¹². También se considera el uso de la Alpha-methylacyl CoA Racemasa (AMARCR o P504S)¹⁵, junto a los anteriores siendo este cóctel eficaz para el diagnóstico de estas neoplasias, siendo así una prueba altamente específica que beneficiará a los pacientes dificultando la emisión de un resultado equívoco. Por otra parte, también podemos encontrar la línea epitelial AE1/AE3 para el diagnóstico diferencial del carcinoma vs. Proceso no epitelial o malignidad.

Posteriormente, se distingue como marcador tumoral tisular en la prueba de pronóstico la enzima AMARCR o P504S, siendo una enzima muy sensible en casi un 100% para la detección de carcinomas de próstata, obteniendo así mejorar la fiabilidad de un diagnóstico y de esta manera contribuye a obtener resultados satisfactorios en la detección de dicha patología¹². En consecuencia, también posee un alto nivel de especificidad capaz de lograr determinar el sitio específico de la metástasis. Estos marcadores diferenciales establecen la

presencia de células prostáticas malignas (positivas) y benignas (negativas), útiles para evaluar el pronóstico de la patología, así como del tratamiento utilizado.

Por último, como prueba de seguimiento se distingue el Antígeno Prostático Específico, que está bien establecido como un marcador tumoral tisular para la determinación del origen del carcinoma prostático pobremente diferenciado y debe ser detectado mediante técnicas inmunohistoquímicas, ya que suele estar ligeramente elevado o dentro de la normalidad en el cuerpo de los pacientes¹⁰. El PSA tiene una alta especificidad para detectar células basales cuando éstas se encuentran expresadas en el epitelio prostático, ya que aumenta su valor significativamente con el trascurso de la enfermedad¹².

En conclusión, los marcadores tumorales tisulares deben cumplir unas ciertas características, éstos deben ser altamente específicos y sensibles para un determinado tumor o grupos de tumores de manera de que no emitan falsos resultados, así como también deben permitir la detección del cáncer aun cuando la enfermedad esté oculta y antes de que presente manifestaciones clínicas. Estos deberán correlacionarse con la masa tumoral, con la agresividad y con la progresión o regresión del tumor. Con relación a la sensibilidad y especificidad es importante destacar que una depende de la otra, es decir, cuando la especificidad aumenta la sensibilidad disminuye. Ningún marcador tumoral tisular alcanza calificativos como marcador ideal, entendiéndose como tal, aquel que demuestre una sensibilidad y especificidad idealmente. Sin embargo, se ha hecho necesario el uso de estos marcadores para la detección del cáncer de próstata mediante estudios inmunohistoquímicos.

CONCLUSIÓN

Una vez realizado el estudio documental y cubierto los objetivos planteados en el cual se dio a conocer los marcadores tumorales tisulares que presenten mayor sensibilidad y especificidad, y a su vez sean de fácil alcance para las pruebas de tamiz, diagnóstico, pronóstico y seguimiento efectivo para el cáncer de próstata, se concluye que el uso de estos, en las técnicas de inmunohistoquímica han dado en los últimos años un mejor resultado en cuanto a la detección temprana a nivel tisular de la patología, sin dejar a un lado el pronóstico y seguimiento de la misma para llevar el control en cuanto a las fases de la enfermedad y el efecto del tratamiento.

De igual manera, como objetivo principal se logró explicar el uso de los marcadores o biomarcadores tumorales como parte de la técnica de inmunohistoquímica, los cuales no son más que una sustancia o un proceso que se altera cualitativa o cuantitativamente como resultado de una condición precancerosa, por medio de estas se dio respuesta a la acción del mismo en las diversas etapas del acto médico, conocidas como prueba de tamiz, diagnóstico, pronóstico y seguimiento, donde cada una cumple con funciones, acciones, mecanismos y resultados distintos para la evolución desde el comienzo de la patología.

Posterior a la explicación del objetivo principal se dio respuesta a la descripción de la aplicabilidad de los biomarcadores cuyas características y operación cuentan con la acción necesaria para el desarrollo y resultado certero en presencia del antígeno canceroso o la patología, finalmente en consecuencia a lo desarrollado en los objetivos previos se definió el poder de sensibilidad y especificidad de los mismos en el resultado de cada una de las pruebas ya mencionadas, dando respuesta por medio de estos al objetivo general en cuanto al conocimiento de esta técnica y su efecto en el progreso desde el comienzo hasta el final de la enfermedad en los pacientes, sin dejar a un lado los aspectos analíticos de las mediciones de cada marcador.

RECOMENDACIONES

Debido a la poca información que se conoce en cuanto a las técnicas de inmunohistoquímica y el uso de biomarcadores tumorales tisulares para la detección del cáncer de próstata, se recomienda al personal médico capacitarse de acuerdo a su área en el estudio de estos como avances de los últimos años.

De acuerdo a la población masculina sana se les recomienda someterse a exámenes médicos de forma frecuente, siendo más susceptibles a padecer cáncer prostático los hombres con edades avanzadas. Mediante el chequeo se llevará un control del estado prostático por medio de marcadores como pruebas de tamiz, en el cual se encuentra con mayor sensibilidad y especificidad el Antígeno Prostático Específico (PSA) cuya función no es más que el despistaje y resultado de cáncer en pacientes.

Por otra parte, se motiva la preparación de docentes en el área de salud con respecto a las etapas del acto médico y la función de los biomarcadores como un proceso que se altera cualitativa o cuantitativamente como resultado de una condición de cáncer, para el desarrollo de los estudiantes y futuros profesionales de la salud.

REFERENCIAS

1. D Medicina.com [Internet]. Madrid: Unidad Editorial Revistas, S. L. U.; 2009 [actualizado 24 Ago. 2015; citado 04 Jun 2016]. Disponible en: <http://www.dmedicina.com/enfermedades/cancer/cancer-prostata.html>
2. Oncología.org.ve.pdf [Internet]. Resumen de las estadísticas de cáncer en el año 2012. Sociedad Venezolana de Oncología; 2012 [citado 04 Jun 2016]. Disponible en: <http://www.oncologia.org.ve/site/userfiles/svo/Estad%C3%ADsticas%20de%20c%C3%A1ncer%20en%20el%202012.pdf>
3. El Universal.com [Internet]. Caracas: El Universal; 2014 [actualizado 18 Jul 2016; citado 04 Jun 2016]. Disponible en: <http://www.eluniversal.com/blogs/destino-salud/141111/las-cifras-son-importantes-en-cancer-en-la-prostata>
4. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud; 2003 [citado 04 Jun 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr27/es/>
5. Molinié V., Baumert H. Nuevos marcadores en las biopsias de próstata. SCielo [Internet]. 2007 [citado 04 Jun 2016]; 31 (9). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-48062007009900009&lng=es&nrm=iso#bajo
6. Conganat.org.pdf [internet]. Inmunohistoquímica en el diagnóstico del cáncer de próstata; [citado 05 Jun 2016]. Disponible en: <http://www.conganat.org/seap/revista/v29-n2/20.pdf>
7. Rodriguez-Carlin A., Lopez-Fontan G., Arellano L., Castillo O. A., Bolufer E. Carcinoma basaloide de la próstata: un tumor extremadamente raro. AEUrología [Internet]. 2013 [citado 05 Jul 2016]; 66 (4): 380-384. Disponible en: http://aeurologia.com/articulo_prod.php?id_art=63611453520
8. Cortés Buitrago C. Consenso no formal de patología urológica para el informe de cáncer de próstata en Colombia. [Tesis de grado]. Bogotá: Universidad Militar Nueva Granada; 2013. Disponible en: <http://repository.unimilitar.edu.co/handle/10654/11318>

9. Milano T., Núñez J., Paredes M., Robledo Y. Estudio de técnicas de inmunohistoquímica para la tipificación del Sarcoma Neurogénico y el Sarcoma de Kaposi. [Tesis de grado] Universidad de Carabobo: 2013.
10. Campuzano G. Utilidad clínica de los marcadores tumorales. Medicina & Laboratorio [Internet]. 2012 [citado 08 Jul de 2016]; 16 (9-10): 411-445. Disponible en: <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/resumen.cgi?IDARTICULO=32254>
11. Carvajal C., Morales M. Sensibilidad y especificidad de los marcadores tumorales. Revista Médica Cochabamba [Internet]. 2010 [citado 08 Jul de 2016]; 21 (1): 86-97. Disponible en: http://www.revistasbolivianas.org.bo/pdf/rmcba/v21n1/a14_v21n1.pdf
12. Torrez I. Últimos avances anatomopatológicos en el diagnóstico y pronóstico del cáncer de próstata. AEUrología [Internet]. 2006 [citado 08 Jul de 2016]; 59 (10): 1.089-1.110. Disponible en: http://aeurologia.com/articulo_prod.php?id_art=3174657418996
13. Jiang N., Zhu S., Chen J., Niu Y., Zhou L. A-Methylacyl-CoA Racemase (AMACR) and prostate cancer risk: A meta-analysis of 4,385 participants. PLOS ONE [Internet]. 2013 [citado 08 Jul de 2016]; 8 (10): e74386-e74386. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0074386&type=printable>
14. Molinié V., Baumert H. Nuevos marcadores en las biopsias de próstata. Actas Urológicas Españolas. 2007 [citado 08 Jul de 2016]; 31 (9): 1009-1024. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/aue/v31n9/v31n9a09.pdf>
15. Lin P., Cheng K., McGuffin J., Sheng F., Samia A., Gupta S., Cooney M., Thompson C., Chiun C. Detection of Alpha-Methylacyl-CoA Racemase (AMACR), a biomarker of prostate cancer, in patient blood samples using a nanoparticle electrochemical biosensor. 2012 [citado 08 Jul de 2016]; 2: 377-387. Disponible en: <http://www.mdpi.com/2079-6374/2/4/377>

16. Flores M., Barreto M. Cáncer de próstata de células pequeñas. Revista del Hospital Privado de Comunidad. 2015 [citado 08 Jul de 2016]; 18 (1): 60-64. Disponible en: <http://www.hpc.org.ar/images/revista/1095-16-BARRETTO.pdf>
17. Dabir P., Ottosen P., Høyer S., Hamilton S. Comparative analysis of three- and two-antibody cocktails to AMACR and basal cell markers for the immunohistochemical diagnosis of prostate carcinoma. Diagnostic Pathology. 2012 [citado 08 Jul de 2016]; 7 (81): 1-6. Disponible en: <https://diagnosticpathology.biomedcentral.com/articles/10.1186/1746-1596-7-81>