

**EXPRESIÓN DE OSTEOPONTINA EN ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA Y
RELACIÓN CON EL GRADO TUMORAL**

KARINA RUIZ CAEZ

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE DIAGNOSTICO
ESPECIALIZACIÓN EN PATOLOGIA
CARTAGENA DE INDIAS, COLOMBIA
2016**

**EXPRESIÓN DE OSTEOPONTINA EN ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA Y
RELACIÓN CON EL GRADO TUMORAL**

KARINA RUIZ CAEZ

Trabajo de grado para optar el título de Patóloga

TUTORA

BENEDETTI-PADRON ESTEBANA INES

Médica. Especialista en Patología. Docente Facultad de Medicina.
Universidad de Cartagena. Colombia

REDONDO DE ORO KATHERINE

Médica. Especialista en Patología. Docente Facultad de Medicina.
Universidad de Cartagena. Colombia

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE DIAGNOSTICO
ESPECIALIZACIÓN EN PATOLOGIA
CARTAGENA DE INDIAS, COLOMBIA
2016**

Nota de Aceptación

Presidente del jurado

Jurado

Jurado

OLIVIA MARRUGO GRICE
Docente y Jefe de la Sección de Patología
Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena

Cartagena de Indias, 7 de Abril del 2016

Cartagena de Indias, 7 de Abril del 2016

Doctora

VIRNA CARABALLO OSORIO

Jefe Departamento de Postgrado y Educación Continua

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Cordial Saludo.

La presente tiene como fin el dar a conocer la nota cuantitativa y cualitativa del proyecto de investigación a cargo del estudiante de postgrado KARINA INES RUIZ CAEZ, bajo mi asesoría; el trabajo se titula: **EXPRESIÓN DE OSTEOPONTINA EN ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA Y RELACIÓN CON EL GRADO TUMORAL**

Calificación Cuantitativa:_____

Calificación Cualitativa:_____

Atentamente,

ESTEBANA INES BENEDETTI PADRON

Médica. Especialista en Patología. Docente Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia

Cartagena de Indias, 7 de Abril del 2016

Doctor
ZENEN CARMONA MEZA
Jefe Departamento de Investigaciones
Facultad de Medicina
Universidad de Cartagena
L. C.

Cordial Saludo.

A través de la presente cedemos los derechos propiedad intelectual del trabajo de investigación de nuestra autoría titulado: **EXPRESIÓN DE OSTEOPONTINA EN ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA Y RELACIÓN CON EL GRADO TUMORAL**. A la Universidad de Cartagena para la consulta y préstamo a l biblioteca únicamente con fines académicos y/o investigativos descartándose cualquier fin comercial, permitiendo de esta manera su acceso al público.

Hago énfasis de que conservemos el derecho como autores de registrar nuestra investigación como obra inédita y la facultad de poder publicarlo en cualquier otro medio.

Atentamente,

KARINA INES RUIZ CAEZ
Médico. Estudiante de Postgrado. Patología
C.c 22.492.448 de Barranquilla

ESTEBANA INES BENEDETTI PADRON
Médica. Especialista en Patología. Docente Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia

KATHERINE REDONDO DE ORO
Médica. Especialista en Patología. Docente Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia

Cartagena de Indias, 7 de Abril del 2016

Doctor

ZENEN CARMONA MEZA

Jefe Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Cordial Saludo.

Con el fin de optar por el título de Especialista en Patología, he presentado a la Universidad de Cartagena el trabajo de investigación titulado: **EXPRESIÓN DE OSTEOPONTINA EN ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA Y RELACIÓN CON EL GRADO TUMORAL**. Por medio de este escrito autorizo en forma gratuita y por tiempo indefinido a la Universidad de Cartagena para situar en la biblioteca un ejemplar del trabajo de investigación, con el fin de que sea consultado por el público.

Igualmente autorizo en forma gratuita y por tiempo y por tiempo indefinido a publicar en forma electrónica o divulgar por medio electrónico el texto del trabajo en formato PDF con el fin de que pueda ser consultado por el público.

Toda persona que consulte ya sea en la biblioteca o en medio electrónico podrá copiar apartes del texto citando siempre la fuente, es decir el título y el autor del trabajo. Esta autorización no implica renuncia a la facultad que tengo de publicar total o parcialmente la obra. La universidad no será responsable de ninguna reclamación que pudiera surgir de terceros que reclamen autoría del trabajo que presento. Lo anterior es exigencia de la rectoría de la Universidad de Cartagena según circular 021 de la vicerrectoría académica de la universidad de Cartagena del 28 de agosto del 2012.

Atentamente,

KARINA INES RUIZ CAEZ

Médico. Estudiante de Postgrado. Patología

C.c 22.492.448 de Barranquilla

ESTEBANA INES BENEDETTI PADRON

Médica. Especialista en Patología. Docente Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia

KATHERINE REDONDO DE ORO

Médica. Especialista en Patología. Docente Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia

Cartagena de Indias, 7 de Abril del 2016

Doctor

ZENEN CARMONA MEZA

Jefe Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Cordial Saludo.

Por medio de la presente, autorizo que nuestro trabajo de investigación titulado: **EXPRESIÓN DE OSTEOPONTINA EN ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA Y RELACIÓN CON EL GRADO TUMORAL**. Realizado por KARINA INES RUIZ CAEZ, bajo la asesoría de los docentes ESTEBANA INES BENEDETTI PADRON Y KATHERINE REDONDO DE ORO, sea digitalizado y colocado en la web en formato PDF, para la consulta de toda la comunidad científica. Lo anterior es exigencia de la rectoría de la Universidad de Cartagena según circular 021 de la vicerrectoría académica de la Universidad de Cartagena del 28 de agosto del 2012.

Atentamente,

KARINA INES RUIZ CAEZ

Médico. Estudiante de Postgrado. Patología

C.c 22.492.448 de Barranquilla

ESTEBANA INES BENEDETTI PADRON

Médica. Especialista en Patología. Docente Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia

KATHERINE REDONDO DE ORO

Médica. Especialista en Patología. Docente Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia

Cartagena de Indias, 7 de Abril del 2016

Señores

REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS

Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

Estimados Señores.

Es mi deseo que el informe final del trabajo de investigación titulado: **EXPRESIÓN DE OSTEOPONTINA EN ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA Y RELACIÓN CON EL GRADO TUMORAL**, que realizado en conjunto con mis asesores y del cual los abajo firmantes somos autores.

Si ____ sea considerado, evaluado editorialmente y revisado por pares y publicado en la REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS, órgano de información científica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena.

No ____ sea considerado, evaluado editorialmente y revisado por pares y publicado en la REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS, órgano de información científica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena.

Atentamente,

KARINA INES RUIZ CAEZ

Médico. Estudiante de Postgrado. Patología

C.c 22.492.448 de Barranquilla

ESTEBANA INES BENEDETTI PADRON

Médica. Especialista en Patología. Docente Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia

KATHERINE REDONDO DE ORO

Médica. Especialista en Patología. Docente Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia

EXPRESIÓN DE OSTEOPONTINA EN ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA Y RELACIÓN CON EL GRADO TUMORAL

OSTEOPONTIN EXPRESSION IN PROSTATE ADENOCARCINOMA AND RELATIONSHIP WITH TUMOR GRADE

Ruiz-Cáez Karina (1)
Benedetti-Padrón Estebana Inés (2)
Redondo-De Oro Katherine (2)

*Un Producto del Grupo de Investigación Histopatología.

- (1) Médica. Estudiante de Postgrado. Patología. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia.
- (2) Médica. Especialista en Patología. Docente Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia
- (3) Médica. Especialista en Patología. Docente Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia

RESUMEN

Introducción: A nivel mundial, el cáncer de próstata es el segundo cáncer más diagnosticado en hombres. Aproximadamente el 75% de los casos se registran en países desarrollados, debido a los programas de tamizaje de PSA, y a la subsecuente biopsia de próstata, utilizada ampliamente en dichas regiones. La Osteopontina (OPN) es una glicoproteína que se ha correlacionado con la invasión tumoral, la propensión a formar metástasis óseas y como predictor de progresión maligna en diferentes tipos de cáncer.

Materiales y Métodos: Estudio observacional, descriptivo, transversal. Donde se analizaron 51 bloques, seleccionados de pacientes con diagnóstico de hiperplasia prostática benigna, adenocarcinoma de bajo y alto grado por score de Gleason, a los cuales, se les realizó inmunomarcación con Osteopontina y posteriormente se clasificaron los casos teniendo en cuenta si son positivas o negativas para la tinción.

Resultados: Fueron incluidos en total 51 casos, 44 casos con diagnóstico de adenocarcinoma prostático y 7 casos con diagnóstico de hiperplasia prostática benigna. Con respecto a los adenocarcinomas, revelaron mayor intensidad en la tinción para OPN, siendo fuertemente positiva en el 52.2%, mientras que en el 11.3 % de los casos de adenocarcinoma no se observó tinción. Además se encontró una diferencia significativa entre la tinción con OPN en el tejido epitelial prostático benigno en comparación con el adenocarcinoma prostático.

Conclusiones: Nuestra investigación revela que la expresión inmunohistoquímica de la OPN demostró bajo nivel de expresión en el tejido prostático benigno, a diferencia de los adenocarcinomas que mostraron mayor intensidad en la tinción para OPN, apoyando la hipótesis que sugiere que el aumento de expresión de OPN puede estar implicado en la transformación maligna de las células epiteliales prostáticas.

PALABRAS CLAVES:

Próstata, osteopontina, adenocarcinoma, inmunohistoquímica

SUMMARY

Introduction: In the world, prostate cancer is the second most commonly diagnosed cancer in men. Approximately 75% of cases occur in developed countries, due to PSA screening programs, and subsequent prostate biopsy, widely used in such regions. Osteopontin (OPN) is a glycoprotein that has been correlated with tumor invasion, the propensity to form bone metastases and malignant progression as a predictor of different cancers.

Materials and Methods: Observational, descriptive, cross-sectional study. Where 51 blocks was analyzed, selected from patients diagnosed with benign prostatic hyperplasia, adenocarcinoma of low and high grade Gleason score, to which he underwent immunostaining with osteopontin and later cases were classified according to whether positive or negative for staining.

Results: We included a total of 51 cases, 44 cases with diagnosis of prostate adenocarcinoma and 7 cases diagnosed with benign prostatic hyperplasia. In relation with adenocarcinomas, they revealed higher intensity staining for OPN, being strongly positive in 52.2%, whereas 11.3% of cases of adenocarcinoma no staining was observed. Furthermore a significant difference between staining in benign prostate OPN epithelial tissue compared with prostatic adenocarcinoma was found.

Conclusions: Our research shows that the expression of OPN showed low level expression in benign prostate tissue, unlike adenocarcinomas showed higher intensity staining for OPN, supporting the hypothesis that increased expression of OPN can be involved in malignant transformation of prostatic epithelial cells.

KEY WORDS: Prostate, osteopontin, adenocarcinoma, immunohistochemistry

INTRODUCCION:

La próstata pesa aproximadamente 30 a 40 g en hombres adultos sin existir hiperplasia prostática benigna. Tiene la forma de un cono invertido(1) . La zona interior de la próstata se ve afectada principalmente por Hiperplasia prostática benigna, y en la zona periférica, son más frecuentes los carcinomas (2).

El cáncer de próstata tiene una mayor incidencia en varones por arriba de los 50 años de edad, rara vez es diagnosticado en menores de 40 años. A nivel mundial, el cáncer de próstata es el segundo cáncer más diagnosticado en hombres (899 000 nuevos casos al año, 13,6% del total). Aproximadamente el 75% de los casos se registran en países desarrollados. Las tasas de incidencia más altas se observan en Australia/Nueva Zelanda (104,2 por 100 000), Europa y Norteamérica (3). La mortalidad por cáncer de próstata en los Estados Unidos presenta una disminución gradual y sostenida de aproximadamente 30% (2); esta tendencia se observó poco después de la introducción de la prueba del PSA a fines de la década de 1980; existe evidencia, que el tamizaje con el PSA ha cumplido un rol importante en este sentido (4). El Estudio Europeo Randomizado

de Tamizaje del Cáncer de Próstata ha demostrado una reducción relativa del 20% de las muertes producidas por cáncer de próstata en aquellos que fueron tamizados comparados a los que no lo fueron a 9 años (5).

El componente glandular de la próstata produce fosfatasa ácida prostática (PAP) y el antígeno prostático específico (PSA), ambos de los cuales se puede identificar fácilmente inmunohistoquímica y se han demostrado de gran utilidad diagnóstica debido a su especificidad de órganos relacionados. Sin embargo, en ocasiones, uno encuentra dispersas células secretoras de mucina en el epitelio columnar prostático no neoplásica, particularmente en áreas de atrofia (6).

El diagnóstico histológico del adenocarcinoma de próstata se basa en unos criterios citológicos y arquitecturales. Una característica común a prácticamente todos los cánceres de próstata es la presencia de un solo tipo (capa) de células sin la presencia de la capa de células basales. Glándulas benignas de la próstata, en contraste, contiene una capa de células basales por debajo las células secretoras. Arquitecturalmente, las glándulas orientadas perpendiculares entre sí y glándulas irregularmente separadas por paquetes de músculo liso son indicativas de un proceso infiltrativo (7).

Otro patrón característico de un proceso infiltrativo es la presencia de pequeñas glándulas atípicas situadas entre glándulas benignas más grandes, con la pérdida de la diferenciación glandular y la formación de estructuras cribiformes y glándulas fusionadas. En cuanto a las características de los núcleos, típicamente, la medida de atipia nuclear se correlaciona con la arquitectura y el grado de diferenciación, aunque se producen excepciones. La hipertrofia nuclear y prominente nucléolo es un hallazgo frecuente, aunque no todas las células del cáncer mostrarán estas características. Una de las características más comúnmente vista en cáncer de próstata de bajo grado, en oposición a cáncer de grado superior, son cristaloides prostáticos, aunque puede ser vistos también en patología benigna. Las tres características principales que nos indican malignidad son básicamente: la invasión perineural, fibroplasia mucinosa (micronódulos de colágeno) y glomerulaciones (8).

Universalmente se ha aceptado el sistema de clasificación de Gleason en CAP (adenocarcinoma de próstata). La escala realiza la evaluación de la arquitectura glandular a bajo aumento/ intermedia y la clasifica en 5 patrones básicos, como se mencionó anteriormente. Cada patrón puede surgir de novo sin progresión de grado inferior. En las muestras de resección, el score de Gleason (9). (GS) es la suma de los patrones de Gleason primario y secundario. El patrón primario es el patrón más frecuente y el secundario es el segundo patrón más común. La Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) en el año 2005 propone varias modificaciones y directrices como por son: En las biopsias con aguja, incluir patrón terciario en la puntuación de Gleason si es más alto que el patrón secundario. Regla similar se aplica para la resección transuretral y enucleación (sencilla) de especímenes de prostatectomía (10,11).

La OPN fue descrita por primera vez por Senger en 1979 e inicialmente se identificó como sialoproteína ósea I, una proteína no colágena importante en el hueso, como una proteína secretada producida por muchas células transformadas en cultivo y como una proteína importante para las células T dependiente de la resistencia temprana a infecciones bacterianas. Actualmente se define como una fosfoglicoproteína secretada por varios tipos celulares a la que se le atribuyen varias funciones dependiendo del tejido, como son la formación ósea, la transducción de señales intercelulares, la activación del sistema inmune, la adhesión y la motilidad celular. La OPN, es una glicoproteína secretada con un dominio funcional de unión a células RGD que interactúa con la célula avb3 de la superficie heterodímera de la integrina. La Sobreexpresión de ARNm y la proteína de OPN han sido correlacionadas con tumores de alto grado histológico, desarrollo de metástasis y mal pronóstico de los pacientes en diversos tipos de neoplasias. El prefijo de la palabra "osteo" indica que la proteína se expresa en el hueso, aunque también se expresa en otros tejidos. El sufijo "Pontin" se deriva de "pons", la palabra latina para el puente, y significa el papel de la osteopontina como una proteína de unión (12). La Osteopontina es una proteína estructural extracelular y por lo tanto, un componente orgánico del hueso. Sinónimos de esta proteína incluyen sialoproteína I y 44K BPP (6).

MATERIALES Y METODOS:

Estudio observacional, descriptivo, transversal. Donde se analizaron 51 bloques, seleccionados de pacientes con diagnóstico de hiperplasia prostática, adenocarcinoma de bajo y alto grado por score de Gleason de los pacientes que se realizaron prostatectomía radical, resección transuretral de próstata y prostatectomía transvesical en el Hospital Universitario del Caribe, a los cuales, se les realizó inmunomarcación con Osteopontina y posteriormente se clasificaron los casos teniendo en cuenta si son positivas o negativas para la tinción. La población de estudio fueron pacientes de sexo masculino con tejido prostático benigno, hiperplasia prostática benigna y adenocarcinoma prostático. Los datos obtenidos se registraron en un cuadro de Excel versión 2010, posteriormente fueron analizados usando prueba de chi cuadrado con el software graphpad.

Aspecto ético: El siguiente trabajo fue considerado de clasificación sin riesgo según el artículo 11 de la resolución número 8430 de 1993 del ministerio de salud, ya que siendo un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental y retrospectiva no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participantes.

RESULTADOS

Fueron incluidos en total 51 casos, 44 casos con diagnóstico de adenocarcinoma prostático y 7 casos con diagnóstico de hiperplasia prostática benigna. La distribución etárea de los pacientes y el número de casos para cada uno de los diferentes grados de Gleason se presentan en la tabla N° 1.

A los tejidos fijados en formol e incluidos en parafina, se les tomaron nuevos cortes histológicos de 4 cm de espesor para la realización de la inmunohistoquímica, de acuerdo con el protocolo descrito

Una vez obtenida la tinción inmunohistoquímica de los cortes, fueron observados a fin de realizar el respectivo análisis inmunohistoquímico. La tinción de estos tejidos con el anticuerpo OPN fue evaluada por dos patólogos en forma independiente, usando el método descrito por Forootan: En el área del tumor y en áreas de tejido prostático benigno en cada corte, se escogieron al azar 10 campos microscópicos de mayor aumento donde se contaron 100 células en cada uno. El porcentaje de células epiteliales y/o tumorales teñidas correspondió al promedio de los 10 campos. Los tejidos con menos de 1% de células teñidas fueron clasificados como negativos, entre 1 a 30% de células teñidas: tinción débilmente positiva, entre más de 30% y 70% de células teñidas: tinción moderadamente positiva, y más del 70% de células teñidas: tinción fuertemente positiva. En la mayoría de los cortes la tinción se localizó a nivel citoplasmático, con tinción leve en las células basales en las glándulas benignas. Los cortes teñidos fueron fotografiados con microscopio óptico de luz Eclipse 400, conectado a una cámara digital DS-Fi1 (Nikon), usando el software NIS-Elements-3.0.

De los casos con diagnóstico de Hiperplasia prostática, 28.5 % no tuvieron tinción para OPN en el epitelio glandular y el 71.5% restante tuvieron tinción entre débilmente y moderadamente positiva.

La tinción para OPN en el tejido prostático benigno fue evaluada en 38 casos, incluyendo los casos de hiperplasia prostática y las glándulas benignas presentes en los cortes de los casos con adenocarcinoma. En el 52.6 % de los casos con tejido prostático benigno no hubo tinción para OPN, en el 31.5 % la tinción fue débilmente positiva y en el 15.7 % moderadamente positiva, en ninguno de los casos el tejido prostático benigno tuvo tinción fuertemente positiva para Osteopontina.

En contraste, en las muestras con adenocarcinoma prostático (n = 44), el tejido tumoral mostró mayor intensidad en la tinción para OPN, siendo fuertemente positiva en el 52.2%, y, moderadamente y débilmente positiva en el 31.8 % y 4.5 % respectivamente, mientras que en el 11.3 % de los casos de adenocarcinoma no se observó tinción con OPN en el tejido tumoral.

La intensidad en la tinción en el adenocarcinoma se encontró significativamente más fuerte que en el epitelio prostático benigno de los casos con hiperplasia prostática ($p=0,003$).

Fueron estudiados 19 casos de adenocarcinoma prostático de bajo grado, y 25 casos de adenocarcinoma prostático de alto grado. Los casos de adenocarcinoma prostático de bajo grado, en un 47.4 % presentaron tinción moderada y en un 42.1% tinción fuerte. Mientras que el 20% de los casos con adenocarcinoma de alto grado presentó tinción moderadamente positiva y el 60% presento tinción fuertemente positiva.

La asociación entre la tinción con OPN y el índice de Gleason fue establecida mediante el test de Chi cuadrado, usando el paquete estadístico Graph Pad Prism versión 5.00. La significancia estadística fue definida como $p<0.05$. Se encontró una diferencia significativa entre la tinción con OPN en el tejido epitelial prostático benigno en comparación con el adenocarcinoma prostático (Chi cuadrado, $p = <0,0001$).

En los casos con adenocarcinoma prostático, se comparó el grado de tinción con OPN en el tejido tumoral, con el índice de Gleason. No se encontró una asociación significativa entre el grado de tinción con OPN y el índice de Gleason de las lesiones tumorales (Chi cuadrado, $p=0,34$). La tabla 2 muestra los resultados de la tinción de OPN en relación con el índice de Gleason. En los casos con Gleason 6 y 7 se observó igual frecuencia en nivel de tinción moderado, igualmente los casos con Gleason 8 y 9 presentaron similar intensidad de tinción. En general, no se mostró tendencia a presentar tinción de menor intensidad con el marcador OPN en los casos con menores índices de Gleason.

La tabla N° 3 muestra la relación entre la intensidad de la tinción y el grado tumoral. La intensidad de la tinción con OPN en los casos de adenocarcinoma de alto grado no es significativamente diferente a la observada en los casos de adenocarcinoma de bajo grado (Chi cuadrado, $p= 0,67$).

DISCUSIÓN

El cáncer de próstata se caracteriza por su heterogeneidad clínica, biológica y molecular. Esto dificulta el diagnóstico, tratamiento y pronóstico temprano, en parte debido a la falta de marcadores biológicos confiables que puedan predecir la progresión maligna de esta neoplasia. Varios estudios han hecho grandes esfuerzos para identificar los factores genéticos, permitiendo avanzar en la comprensión de la patología molecular del cáncer de próstata. Aunque estos marcadores demostraron ser importantes, no está claro si pueden ser utilizados como biomarcadores para predecir las tendencias malignas (13). De forma rutinaria se utiliza el PSA, marcador útil para detectar cáncer de próstata, sin embargo no ha podido predecir con exactitud la naturaleza de las células (14). Por lo cual, se ha hecho importante evaluar los marcadores relacionados con la

metástasis que han demostrado tener un potencial pronóstico relacionado con la progresión. Entre estos marcadores se encuentra la Osteopontina (OPN); esta glicoproteína juega un papel fundamental en la metástasis tumoral (15). Su expresión se ha correlacionado con la invasión tumoral, la propensión a formar metástasis ósea y como predictor de progresión maligna en diferentes tipos de cáncer (16,17), entre esos el adenocarcinoma de próstata (18).

El estudio inmunohistoquímico juega un papel fundamental en la detección de OPN, en estudios como el de Forootan et al., reportaron que un 15% de los casos de tejido prostático benigno (incluyendo los casos de HPB) fue negativo para OPN (19), otros estudios afirman en sus resultados que de los casos de HPB en 100% de ellos no expresó OPN (20), mientras que nuestro estudio arrojó resultados diferentes pues las muestras de tejido prostático benigno fueron negativas para la tinción con OPN en un 52%; resultados que se acercan a los obtenidos en el estudio de Tozawa K. et al., cuyos casos benignos fueron negativos en un 33%. En ese mismo estudio la tinción para OPN fue positiva en 66%, sin embargo esta investigación no especifica la intensidad de expresión, lo cual es una limitante en el estudio (21). En nuestro estudio se tuvo el grado de expresión presente para el análisis de los resultados positivos.

En nuestro estudio, la tinción fue débilmente positiva en un 31% de las muestras de tejido prostático benigno, resultados diferentes a un estudio que reportan el grado de tinción débilmente positiva un porcentaje de 85% para estos tejidos benignos (19). Por otra parte un 15% de estos casos fue moderadamente positivo en nuestra investigación, diferente a otro estudio cuyos resultados afirman que en estos tejidos no revela esta intensidad de tinción (19).

En ninguna de las muestras de tejido prostático benigno estudiadas en nuestra investigación hubo tinción fuertemente positiva para Osteopontina, revelando el bajo potencial en este tipo de tejidos para la expresión de Osteopontina, tal como lo demuestra un estudio cuyos resultados fueron similares (19).

Los casos de adenocarcinoma prostático mostraron mayor intensidad en la tinción para OPN, en la mayoría de los casos se encontró tinción fuertemente (50%) y moderadamente positiva (32%). Resultados diferentes a los reportados en la literatura donde estudios muestran un porcentaje de fuertemente teñidos en <50, lo cual contrasta con nuestro resultado (19,21,22). La tinción negativa de los adenocarcinomas se presentó en nuestro estudio en un 11.3 %, resultado que difiere de otro estudio donde hubo tinción negativa en aproximadamente 47% de los casos de cáncer de próstata (21).

En nuestro estudio se encontró que en 19 (37%) casos de adenocarcinoma prostático de bajo grado y 25 (49%) de alto grado fueron más frecuentes las tinciones moderadamente y fuertemente positiva. Sin embargo no se observó una asociación estadísticamente significativa entre la intensidad de la tinción de OPN y el grado tumoral determinado por el índice de Gleason. En contraste con estudios realizados que se encuentran en la literatura que reportan una diferencia

significativa entre el grado de expresión de OPN y el grado de diferenciación del adenocarcinoma; afirmando que entre menor gradación de la neoplasia más expresión de OPN se revela (19,20). Nuestros resultados a su vez también contrastan con otro estudio que en donde afirman que en los adenocarcinomas más diferenciados tienen mayor expresión de OPN (21).

Un resultado importante en nuestro estudio es la diferencia estadísticamente significativa entre la tinción con OPN en el tejido epitelial prostático benigno en comparación con el adenocarcinoma prostático. Similar a otros estudios que evalúan esta asociación, apoyando la hipótesis que sugiere que el aumento de expresión de OPN puede estar implicado en la transformación maligna de las células epiteliales prostáticas (21,22).

CONCLUSION:

El estudio inmunohistoquímico juega un papel fundamental en la detección de OPN en cáncer de próstata. Nuestra investigación revela que la expresión de la OPN demostró bajo nivel de expresión del tejido prostático benigno, a diferencia de los adenocarcinomas que mostraron mayor intensidad en la tinción para OPN, apoyando la hipótesis que sugiere que el aumento de expresión de OPN puede estar implicado en la transformación maligna de las células epiteliales prostáticas y así relacionarse en la metástasis tumoral y como predictor de progresión maligna en el adenocarcinoma de próstata. Sin embargo es importante resaltar que en lo que respecta a los adenocarcinomas no hubo una diferencia significativa.

CONFLICTOS DE INTERESES: ninguno que declarar.

FINANCIACION: recursos propios de los autores

Referencias

1. McNeal JE. Normal and pathologic anatomy of prostate. *Urology*. 1981;17:11–16.
2. Oyen RH, Van de Voorde WM, Van Poppel HP, et al. Benign hyperplastic nodules that originate in the peripheral zone of the prostate gland. *Radiology*. 1993;189:707–711.
3. Ortiz, J., & Almoguer, E. (2015, January). La eficiencia del índice de PSA libre en el diagnóstico del cáncer de próstata. In *Anales de la Facultad de Medicina*. 2015;76(1):27-32.
4. Sánchez-Visconti Gustavo. Receptores androgénicos de células prostáticas humanas según edad y localización glandular: contribución al estudio de la patogenia de la hiperplasia benigna prostática y del cáncer. Universidad Complutense de Madrid, Servicio de Publicaciones, 2002.
5. Rodríguez-Alonso A., et al. Diagnóstico del cáncer de próstata mediante biopsia ampliada de 24 cilindros. *Actas Urológicas Españolas*, 2005;29(10): 934-942.
6. Sánchez-Sánchez Ernesto. Nuevas Aplicaciones Del Antígeno Específico Prostático (PSA) En El Diagnóstico Del Cáncer De Próstata. Universidad Complutense de Madrid. 1996.

7. Lloyd, Ricardo V., et al. "World Health Organization classification of tumours."(2004): 10-47.
8. Humphrey P A, Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate, *Modern Pathology* (2004) 17, 292–306.
9. Gleason DF: Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1966, 50(3):125-8.
10. Heidenreich A., Bolla M., Joniau S., Mason V. Matveev, N. Mottet, H-P. Schmid, T.H. van der Kwast, T. Wiegel, F. Zatton. Guía clínica sobre el cáncer de próstata. *European Association of Urology* 2010;14-198
11. Rangaswami H, Bulbule A, Kundu GC (febrero de 2006). . "La osteopontina: papel en la señalización celular y la progresión del cáncer" . *Trends Cell Biol* 16 (2):. 79-87.
12. Feliz K, Dodds R, Littlewood A, Gowen M (abril de 1993). "Expresión de ARNm de osteopontina por los osteoclastos y los osteoblastos en el hueso humano adulto modelado". *J Cell Sci* 104 (4):. 1013-1020.
13. Ramankulov A, Michael R, Lein M, Loening SA, Jung K. Bone turnover markers as diagnostic and prognostic tools in metastatic renal cell carcinoma. *Central As Med J* 2006;12:97-101.
14. Thoms JW, Dal Pra A, Anborgh PH, Christensen E, Fleshner N, Menard C, et al. Plasma osteopontin as a biomarker of prostate cancer aggression: relationship to risk category and treatment response. *Br J Cancer*. 2012 Aug 21;107(5):840–6.
15. Wai PY, Kuo PC. The role of Osteopontin in tumor metastasis. *J Surg Res*. 2004 Oct;121(2):228–41.
16. Gleave ME, Hsieh JT, von Eschenbach AC, Chung LW. Prostate and bone fibroblasts induce human prostate cancer growth in vivo: implications for bidirectional tumor-stromal cell interaction in prostate carcinoma growth and metastasis. *J Urol*. 1992 Apr;147(4):1151–9.
17. Philip Y. Wai & Paul C. Kuo. Osteopontin: regulation in tumor metástasis. *CancerMetastasisRev* (2008) 27:103–118.
18. Carlinfante G, Vassiliou D, Svensson O, Wendel M, Heinegård D, Andersson G. Differential expression of osteopontin and bone sialoprotein in bone metastasis of breast and prostate carcinoma. *Clin Exp Metastasis*. 2003;20(5):437–44.
19. Forootan, S.S., et al., Prognostic significance of osteopontin expression in human prostate cancer. *Int J Cancer*, 2006. 118(9): p. 2255-61. In.
20. Thalmann GN, Sikes RA, Devoll RE, Kiefer JA, Markwalder R, Klima I, et al. Osteopontin: possible role in prostate cancer progression. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1999 Aug;5(8):2271–7.
21. Tozawa K, Yamada Y, Kawai N, Okamura T, Ueda K, Kohri K. Osteopontin expression in prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Urol Int*. 1999;62(3):155–8.
22. Coppola, D., et al., Correlation of osteopontin protein expression and pathological stage across a wide variety of tumor histologies. *Clin Cancer Res*, 2004. 10(1 Pt 1): p. 184-90.

TABLAS Y FIGURAS

Tabla Nº 1. Distribución por edad y score de Gleason

EDAD	
Media (\pm DE)	69,6 (8,3)
Rango	50 - 83
Score de Gleason	
6	12
7	13
8	9
9	10

Tabla Nº 2. Intensidad de tinción para Osteopontina en relación con índice de Gleason

	Intensidad de tinción con Osteopontina en adenocarcinoma n (%)			
	Ausente	Leve	Moderada	Fuerte
Score de Gleason				
6	0	0	5 (35.7)	7 (30.4)
7	1 (20)	2 (100)	5 (35.7)	5 (21.7)
8	3 (60)	0	1 (7.1)	5 (21.7)
9	1 (20)	0	3 (21.4)	6 (26.1)
Total	5	2	14	23

Tabla N° 3. Intensidad de tinción para Osteopontina en relación con diagnóstico histopatológico

	Intensidad de tinción para Osteopontina n (%)							
	Ausente		Leve		Moderada		Fuerte	
	Epitelio benigno	Cáncer	Epitelio benigno	Cáncer	Epitelio benigno	Cáncer	Epitelio benigno	Cáncer
Diagnostico patológico								
Hiperplasia prostática	2	-	3	-	2	-	0	-
Adenocarcinoma de bajo grado	8	0	6	2	3	9	0	8
Adenocarcinoma de alto grado	10	5	3	0	1	5	0	15