

# Incidencia de adenocarcinoma en zona transicional de próstata en institución pública. Cochabamba, Bolivia

Incidence of Adenocarcinoma in Transitional Zone of Prostate in public

Javier Ferrufino Iriarte<sup>1</sup>, Nicol López Ovando<sup>2,3</sup>, Alejandra Luizaga Salazar<sup>2</sup>, Daniel López Vargas<sup>2</sup>

## Resumen

El cáncer en la zona de transición representa el 20-25% de los casos (en piezas de prostatectomías radicales), su diagnóstico con frecuencia es de manera incidental, siendo identificados clínicamente como supuestos adenomas. **Objetivo:** determinar la incidencia de Adenocarcinoma en la Zona transicional de Próstata e identificar etapas precancerosas en pacientes con clínica de HPB. **Métodos:** estudio longitudinal de tipo retrospectivo desde el 2013-2018 en la ciudad de Cochabamba-Bolivia; población de estudio: pacientes sometidos a prostatectomía simple, retropública y/o transvesical. Recolección de datos: a partir de historias clínicas, en pacientes con clínica de hiperplasia benigna de próstata y PSA total < 4ng/ml. **Resultados:** se identificó 76 pacientes, de los cuales; 5 pacientes resultaron con Adenocarcinoma y 9 pacientes con: Neoplasia Intraepitelial Prostática de Alto Grado 2,6 %, Proliferación acinar pequeña atípica 7,9%, representando así un 10,5%. En cuanto a la invasión representaron un 5,3% con invasión perineal, 2,6% invasión linfovascular y ninguno con invasión extravascular. **Discusión:** pacientes con cáncer de próstata zona transicional, presentan un Antígeno prostático específico alto susceptible a Adenocarcinoma. Sin embargo, en esta investigación se encontró Adenocarcinoma de próstata de alto riesgo con Antígeno prostático específico total menor a 4 ng/ml. A pesar de los instrumentos clínicos e indicaciones para la decisión de terapia quirúrgica de una supuesta hiperplasia prostática benigna, existe en el estudio una incidencia del 6,5% de Adenocarcinoma en Zona Transicional, con un 10,5 % de incidencia de presentación de formas precancerosas y el 17,1% de los pacientes del estudio se encuentran en riesgo de letalidad de la enfermedad.

**Palabras claves:** cáncer de próstata, adenocarcinoma, hiperplasia.

## Abstract

Cancer in the transition zone represents 20-25% of cases, its diagnosis is often incidental, being identified clinically as suspected adenomas. **Objective:** To determine the incidence of adenocarcinoma in the transitional Prostate Zone and identify the degree of adenocarcinoma and precancerous stages thereof. **Methods:** Longitudinal retrospective study from 2013-2018 in the city of Cochabamba-Bolivia; Study population: patients undergoing simple, retropubic and / or transvesical prostatectomy. Data collection: from medical records, in patients with benign prostatic hyperplasia and who have no atypia and neoplasms. **Results:** 76 patients were identified, of which; 5 patients resulted with adenocarcinoma and 9 patients among: High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia 2,6%, small atypical acinar proliferation 7.9%, thus representing 10,5%. As for the invasion, they represented 5,3% with perineal invasion, 2,6% lymphovascular invasion and none with extravascular invasion. **Discussion:** Patients with transitional prostate cancer have a high specific prostate antigen susceptible to adenocarcinoma. However, this investigation found high-risk prostate adenocarcinoma with total prostate antigen total less than 4 ng / ml. Despite the clinical instruments and indications for the decision of surgical therapy of an alleged benign prostatic hyperplasia, there is a 6,5% incidence of adenocarcinoma in the Transitional Area, with a 10,5% incidence of presentation of forms of Proliferation of Atypical Small Acini and 17,1% of the patients in the study are at risk of lethality of the disease.

**Keywords:** prostate cancer, adenocarcinoma, hyperplasia

El aporte de McNeal al describir un modelo zonal permitió la división de la próstata glandular en cuatro zonas: la zona periférica (70%), zona central (25%), zona de transición y región glandular periuretral<sup>1</sup>.

La Zona Periférica (PZ) ha sido considerada como ubicación predominante para el origen del cancer de próstata 80%<sup>2,3</sup> y la proximidad de esta zona a la superficie rectal, facilita el diagnóstico de los cánceres de PZ mediante el examen rectal digital (DRE) y la biopsia con aguja transrectal<sup>2</sup>. Por otro lado, las neoplasias malignas de próstata que surge de la Zona de Transición (TZ)<sup>1</sup> representan el 20-25% de los casos<sup>4</sup>.

La mayoría de los cánceres de TZ se localizan en la próstata media y apical y debido a su ubicación, no son palpables y se detectan con menos frecuencia mediante esquemas de biopsia estándar; en consecuencia, son más grandes cuando se diagnostican en comparación con los cánceres de la PZ<sup>5</sup>, su diagnóstico con frecuencia es de manera incidental en muestras resecaadas transuretralmente.

La detección del Antígeno Prostático Específico PSA<sup>2</sup> ha mejorado la detección de Cancer (CA) de próstata<sup>6</sup>, no obstante, no existe una concentración específica normal o anormal del PSA en la sangre, y las concentraciones pueden variar con el tiempo, según el método laboratorial se considera 4.0 ng/ml o menos como valor estándar del PSA. El puntaje de Gleason, es el factor predictivo más importante para el seguimiento en el CA de próstata, metástasis y mortalidad específica. Se asocia con un mayor riesgo de recurrencia bioquímica y progresión de la enfermedad<sup>4</sup> (Tabla 1).

Grignon y Sakr informaron que el cancer TZ tienen un

<sup>1</sup>Cirujano urólogo. Hospital Clínico Viedma. Cochabamba, Bolivia.

<sup>2</sup>Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Simón. Cochabamba, Bolivia.

<sup>3</sup>Directora Internacional CPRII- Felsocem.

\*Correspondencia a: Dr. Javier Ferrufino Iriarte  
Correo electrónico: ferrujavi@gmail.com

Recibido el 09 de octubre de 2019. Aceptado el 14 de enero de 2020.

**Tabla 1.** Riesgo de la PCA en relación con valores bajos de PSA.

PSA level (ng/mL)	Riesgo de PCa (%)	Riesgo de Gleason = 7 PCa (%)
0,0-0,5	6,6	0,8
0,6-1,0	10,1	1,0
1,1-2,0	17,0	2,0
2,1-3,0	23,9	4,6
3,1-4,0	26,9	6,7

**Fuente:** Dong F, Kattan MW, Steyerberg EW, Jones JS, Stephenson AJ, Schröder FH, et al. (2008)<sup>6</sup>

aspecto histológico distintivo, que consiste en glándulas bien diferenciadas cubiertas por células con citoplasma claro y atipia nuclear mínima, incluyendo un contenido anormal de ADN, que fue mucho menos frecuente en la TZ que en los cánceres de PZ<sup>3</sup>.

El cáncer de próstata TZ se asocia con mejores resultados clínicos<sup>4</sup>, debido a que muestran un comportamiento biológico más favorable en comparación con los que surgen de la PZ<sup>5</sup>.

Por lo antes referido, el objetivo de esta investigación es: determinar la incidencia de Adenocarcinoma en la Zona Transicional de la Próstata e identificar el grado de Adenocarcinoma y etapas precancerosas del mismo en pacientes con clínica de HPB y PSA < 4ng/ml.

## Material y métodos

El universo estuvo constituido por pacientes atendidos por HPB en el Servicio de Urología del Hospital Clínico Viedma, centro de atención de tercer nivel de la ciudad de la ciudad de Cochabamba, Bolivia.

El tipo de estudio fue longitudinal de tipo retrospectivo desde enero de 2013 a diciembre de 2018, la población de estudio incluyó aquellos pacientes con cuadro clínico IPSS

-International Prostate Symptom Score que se basa en las respuestas concerning urinary symptoms and one question concerning quality of life. sobre los síntomas urinarios y pregunta sobre la calidad de vida<sup>7,8</sup> (Figura 1)<sup>8</sup>, tacto rectal, ecografía abdominal vesico-prostática con medición de orina residual). El criterio de inclusión fue que sean sometidos a prostatectomía simple, retropúbica y/o transvesical o también denominado adenectomía de próstata, PSA < 4ng/ml. Como criterios de exclusión: pacientes con PSA ≥ 4ng/ml, operados de prostatectomía radical y resección transuretral de próstata (por riesgo de pérdida de “chips” durante la examinación en los casetes de patología).

La información se obtuvo a partir de las historias clínicas diligenciadas por médicos especialistas en urología, para cada paciente se toma en cuenta la hiperplasia benigna de próstata, basados en el Sistema de revisión patológica de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP)<sup>9</sup> que presenten o no atipias y neoplasias.; Adenocarcinoma de Próstata Sistema Gleason modificado de la ISUP 2016, que este dentro del rango Gleason 6 a 10; con PSA total cuantificado de 0 a 4 ng/ml; PIN de Alto Grado (Neoplasia Intraepitelial G2-G3) con presencia de nucleólo prominente; Proliferación de Acinos Pequeños Atípicos (ASAP) positivo; y además se tomó en cuenta la invasión extracapsular, linfocascular y la invasión perineural.

Los datos fueron recolectados y analizados por medio del programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), se utilizó estadística descriptiva y fórmula de incidencia absoluta.

## Resultados

El estudio identificó 76 pacientes del hospital clínico Viedma, a los que se les realizó adenectomía de próstata durante el 2013 al 2018, que mostraron los siguientes resultados

**Tabla 2.** Resultados de pacientes PIN de alto grado, ASAP, adenocarcinomas en escala Gleason, según edad

Pacientes (Edad)	PIN de Alto Grado (Neoplasia Intraepitelial G2 - G3)	ASAP (Proliferación de Acinos Pequeños Atípicos)	Adenocarcinoma (Gleason)
79	1. Positivo	Negativo	1. (3+4)=7
82	Negativo	Negativo	2. (5+4)=9
79	Negativo	Negativo	3. (4+5)= 9
79	Negativo	Negativo	4. (3+4)=7
85	Negativo	Negativo	5. (4+5)= 9
79	2. Positivo	Negativo	Negativo
73	Negativo	1. Positivo	Negativo
65	Negativo	2. Positivo	Negativo
63	Negativo	3. Positivo	Negativo
70	Negativo	4. Positivo	Negativo
70	Negativo	5. Positivo	Negativo
77	3. Positivo	Negativo	Negativo
78	Negativo	6. Positivo	Negativo
<b>Total</b>	9		5

**Figura 1 .** IPSS (International Prostate Symptom Score ) que se basa en las respuestas sobre los síntomas urinarios y pregunta sobre la calidad de vida

**American Urological Association BPH Symptom Score Index Questionnaire**

Having to urinate more frequently, as well as more urgently, can definitely interrupt the flow of your day. You should know that frequent urination is often a symptom of benign prostatic hyperplasia (BPH), a noncancerous enlargement of the prostate gland. BPH is a common condition among men over the age of 50. Waking up several times a night to urinate and having a weaker, slower, or delayed urine stream are other common symptoms.

Circle the number that best applies to you.

Patient Name \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

	Not at all	Less than 1 time in 5	Less than 1/2 the time	About 1/2 the time	More than 1/2 the time	Almost always
<b>1. Incomplete Emptying</b> Over the last month how often have you had a sensation of not emptying your bladder completely after you finish urinating?	0	1	2	3	4	5
<b>2. Frequency</b> During the last month, how often have you had to urinate again less than two hours after you finished urinating?	0	1	2	3	4	5
<b>3. Intermittency</b> During the last month, how often have you stopped and started again several times when you urinate?	0	1	2	3	4	5
<b>4. Urgency</b> During the last month, how often have you found it difficult to postpone urination?	0	1	2	3	4	5
<b>5. Weak Stream</b> During the last month, how often have you had a weak urinary stream?	0	1	2	3	4	5
<b>6. Straining</b> During the last month, how often have you had to push or strain to begin urination?	0	1	2	3	4	5
<b>7. Nocturia</b> During the last month, how many times did you most typically get up to urinate from the time you went to bed until the time you got up in the morning?	0	1	2	3	4	5

Add the score for each number above, and write the total in the space to the right TOTAL \_\_\_\_\_

**SYMPTOM SCORE:**      1-7 = MILD      8-19 = MODERATE      20-35 = SEVERE

0=Delighted 1=Pleased 2=Mostly Satisfied 3=Mixed 4=Mostly Not Satisfied 5=Unhappy

<b>8. Quality of life</b> How would you feel if you had to live with your urinary condition the way it is now, no better, no worse, for the rest of your life?	0	1	2	3	4	5
---	---	---	---	---	---	---

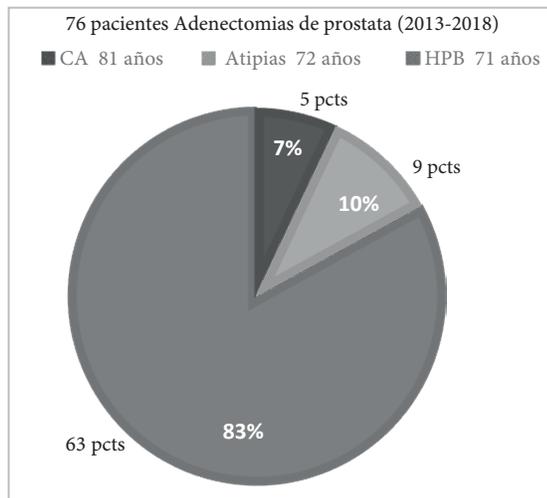
Fuente: Roy A, Singh A, Singh SD , Jindal RP, Malhotra M, Kaur H. (2016)8

(Figura 2), 5 pacientes resultaron con CA (adenocarcinoma 6,5%). En cuanto a la invasión, representaron un 80% con invasión perineal (5,3% de los 76 pacientes), 40% con invasión linfovascolar (2,6% de los 76 pacientes) y ninguno con invasión extravascular (Tabla 3).

Los 5 pacientes con adenocarcinoma representan una media de edad de 82 años, quienes tienen riesgo de letalidad durante los próximos años por presentar grado de ISUP 3-5 y

contemplando las características de invasión.

Respecto a las etapas precancerosas o atípicas, fueron 9 pacientes que representan el 10,5% (Tabla 2), con PIN de alto grado (Neoplasia Intraepitelial G2-G3) 2,6%, ASAP, 7,9%. De ellos, 8 pacientes son mayores de 75 años quienes tienen riesgo para el desarrollo de cáncer durante los próximos 10 años.



**Figura 2.** Porcentaje de pacientes con hiperplasia prostática benigna (HPB), cáncer (CA), atipias durante 2013-2018 )

## Discusión

Ha surgido cierta controversia entre el cáncer de próstata TZ y sobre diferencias en el comportamiento biológico en comparación con los que surgen en la PZ. En muchos aspectos, los pacientes con cáncer de TZ y PZ parecen ser similares. Sin embargo, se identificó varias diferencias importantes entre el cáncer de TZ y PZ que sugieren diferencias en su biología. A pesar de las muchas similitudes en las características clínico-patológicas de estos cánceres, los cánceres TZ mostraron mejores resultados clínicos con respecto a la recurrencia bioquímica, la metástasis local y distante, los cánceres TZ se diagnostican a volúmenes de cáncer más grandes y niveles más altos de PSA en suero<sup>5</sup>. Sin embargo, el PSA total no dispone de valores normales para negatividad del CA de próstata<sup>10</sup>, pero se dispusieron valores de 0 a 4 ng/ml, siendo que cuanto más se aleja del cero, aumenta el riesgo de CA de próstata y de riesgo intermedio alto<sup>11</sup>. Sin embargo, lo significativo de esta investigación fue encontrar CA de próstata de alto riesgo (3 pacientes con ISUP 5), presentando PSA total menor a 4.

A pesar de los instrumentos clínicos e indicaciones quirúrgicas (Tabla 3)<sup>12</sup> para la decisión de cirugía de una supuesta hiperplasia prostática benigna (HPB)<sup>12</sup>, existe en el estudio realizado una incidencia del 6,5% de Adenocarcinoma en la Zona Transicional.

El papel de inmunohistoquímica es importante y con ella la de la proteína Ki67 como marcador pronóstico, la sobre-expresión de receptores de andrógenos juega un papel importante en la progresión de la enfermedad y se correlaciona con la expresión alta de Ki67 y ha demostrado ser un factor pronóstico independiente en el periodo libre de recurrencia bioquímica<sup>13</sup> y las Metaloproteasas de la Matriz (MMPs) como marcadores de invasión<sup>14</sup>.

En el estudio, existe un 10,5% de incidencia de presentación de formas atípicas ASAP y PIN, que son precursores más importantes del carcinoma prostático. PIN de Alto Grado (HGPIN): mechones, micropapilares, cribriformes y planos identifica a los pacientes con riesgo de malignidad<sup>15</sup>, que

**Tabla 4.** Indicaciones para el tratamiento quirúrgico de la hiperplasia benigna de próstata

INDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA HIPERPLASIA BENIGNA DE PRÓSTATA
HBP grave (síntomas graves)
Episodios repetidos de retención urinaria debidos a HBP
Infecciones recurrentes de la próstata y vía urinaria debidos a HBP
Litiasis vesical
Insuficiencia renal por obstrucción infravesical de vía urinaria (ureterohidronefrosis)
Hematuria macroscópica recidivante
Otras indicaciones:
Puntuación I-PSS/calidad de vida que no mejora suficientemente con tratamiento médico
Valores crecientes de residuo postmiccional
Tasa baja de flujo (flujometría)

*Fuente: Gimeno F, Piñango I, Ortín M, Gomiz JJ. Patología prostática. Madrid: Martgraf ed., 1994.*

según la literatura existe un 40-50% de riesgo de progresión a Cáncer de Prostata (CAP), siendo una progresión hacia indistintos grados de Gleason y en indeterminado el tiempo<sup>16</sup>. Como menciona Bostwick la mayoría de los pacientes con PIN desarrollarán carcinoma dentro de los 10 años<sup>17</sup>. En el estudio 17,1% de los pacientes se encuentran en riesgo de letalidad de la enfermedad. Se puede suponer que los pacientes mayores de 75 años con riesgo a mortalidad de cáncer estuvieron en óptimas condiciones y probablemente con una expectativa de vida superior a los 10 años al ser sometidos a adenectomía y tuvieran riesgo quirúrgico bajo a intermedio y ASA II, siendo así, que en los próximos 10 años tienen riesgo de mortalidad de cáncer. La predicción de la agresividad del CAP es crítica para una apropiada vigilancia y selección temprana de terapias adyuvantes. Existen nuevos avances que ayudan en este tipo de predicciones como los avances de Rojas et al. que presentaron el score genético siendo esta una herramienta novedosa para predecir indicadores de agresividad del CAP<sup>18</sup>.

Aunque aún continúa en controversia la diferencia de las consecuencias del CAP, esto debido a su causa por su localización y/o particular biología; la ubicación del tumor se asoció fuertemente con el riesgo de extensión extracapsular, invasión de vesículas seminales, invasión linfovascular y

**Tabla 3.** Pacientes con adenocarcinoma según invasión

Adenocarcinoma (Gleason)	Invasión Extracapsular	Invasión Linfovascular	Invasión Perineural
1. (3+4)= 7	Negativo	Negativo	Positivo
2. (5+4)= 9	Negativo	Positivo	Positivo
3. (4+5)= 9	Negativo	Negativo	Positivo
4. (3+4)= 7	Negativo	Positivo	Negativo
5. (4+5)= 9	Negativo	Negativo	Positivo
<b>Total</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>4</b>

metástasis en los ganglios linfáticos después de ajustar la puntuación de Gleason, el volumen de enfermedad de alto grado y el PSA sérico<sup>5</sup>.

Un avance en la comprensión del CAP por localización significará mejoría diagnóstica y de seguimiento de la enfermedad y creación de guías clínicas específicas para cada una de estas identidades.

En conclusión, la incidencia del 6,5% de Adenocarcinoma en la Zona Transicional de la próstata no es despreciable, más aún siendo la presencia del 60% de alto riesgo, a pesar de que los pacientes presentaron un supuesto cuadro clínico de HPB y que la mayoría tiene una expectativa de vida mayor a 10 años.

Por lo que se sugiere informar completa y detalladamente al paciente sobre: 1) El manejo del tejido prostático realizado en las diferentes modalidades de terapias quirúrgicas. El seguimiento estrecho del PSA, fundamentalmente cuando se presenta formas atípicas. Aún en pacientes intervenidos por una supuesta HPB se deberá establecer un plan de seguimiento del único instrumento que disponemos: el PSA, individualización de terapias adyuvantes, se deberá tener en cuenta siempre la inmunohistoquímica para la TZ con: Ki-67, anticuerpos MMP-2 y MMP-9.

**Conflicto de intereses:** los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Referencias bibliográficas

- Cirella E José L. Un poco de anatomía sobre la glándula prostática. UCLA. Citado el 21 de abril de 2019. Disponible en: [http://bibmed.ucla.edu/ve/edocs\\_bmucla/VisionMorfologica/No.2Ano4/VM02\\_PAG3-4.pdf](http://bibmed.ucla.edu/ve/edocs_bmucla/VisionMorfologica/No.2Ano4/VM02_PAG3-4.pdf)
- Sakai I, Harada K, Kurahashi T, Yamana K, Hara I, Miyake H. Analysis of differences in clinicopathological features between prostate cancers located in the transition and peripheral zone; *Int J Urol.* (internet). abril 2006 (Citado el 21 de abril de 2019); 13(4):368-72 disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1442-2042.2006.01307.x>
- Sakai I, Harada K, Hara I, Eto H, Miyake H. A comparison of the biological features between prostate cancers arising in the transition and peripheral zones. *BJU Int.* (internet) septiembre 2005 (Citado el 21 de abril de 2019);96(4):528-32. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1464-410X.2005.05678.x>
- Lee JJ, Thomas IC, Nolley R, Ferrari M, Brooks JD, Leppert JT. Biologic Differences Between Peripheral and Transition Zone Prostate Cancer. *Prostate* (internet) febrero 2015 (Citado el 21 de abril de 2019); 75(2):183-90. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25327466>
- King CR, Ferrari M, Brooks JD. Prognostic significance of prostate cancer originating from the transition zone. *Urol Oncol.* (internet) noviembre-diciembre 2009 (Citado el 21 de abril de 2019);27(6):592-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1078143908001233?via%3Dihub>
- Dong F, Kattan MW, Steyerberg EW, Jones JS, Stephenson AJ, Schröder FH, Klein EA. Validation of pretreatment nomograms for predicting indolent prostate cancer: efficacy in contemporary urological practice. *J Urol.* (internet) julio 2008 (Citado el 24 de abril de 2019); 180(1):150-4; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18485398>
- Staff H. American Urological Association Symptom Index. *CS. Mott Children's Hospital Michigan Medicine.* Septiembre 26, 2018 (Citado el 12 de julio de 2019); Disponible en: <https://www.mottchildren.org/health-library/ug1952>
- Roy A, Singh A, Singh SD, Jindal RP, Malhotra M, Kaur H. New Visual Prostate Symptom Score versus International Prostate Symptom Score in Men with Lower Urinary Tract Symptoms: A Prospective Comparison in Indian Rural Population. *Niger J Surg.* (Internet) Jul-Dec 2016; (Citado el 12 de julio de 2019); 22(2): 111-117; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5013737/>
- Epstein J, Zelefsky M, Sjoberg D, Nelson JB, Egevad L d, Magi-Galluzzi C, Vickers AJ, et al A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score *EURURO-6287*; 2015 (Citado el 10 de julio de 2019); N° 8
- NIH. Análisis del antígeno prostático específico (PSA). Instituto nacional de cancer. (internet) 4 de octubre de 2017 (Citado el 24 de abril de 2019); Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/prostata/hoja-informativa-psa>
- Fernández M, Toirán GR, Varela ÁA, Segura RO. Cáncer prostático: correlación entre el valor del antígeno prostático específico y el resultado anatómico AMC vol.19 no.1 (Internet) Camagüey, 2015 (Citado el 20 de abril de 2019) ; Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02552015000100008](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552015000100008)
- BLASCO VM, TIMÓN GA, LÁZARO MV. Abordaje de la hiperplasia benigna de próstata. *Actuación Atención Primaria-Especializada. MEDIFAM* (internet) 3– Marzo 2003; (Citado el 24 de abril de 2019); Vol. 13 – Núm.; 13: 133-142; Disponible en: [scielo.isciii.es/pdf/medif/v13n3/colabora.pdf](https://scielo.isciii.es/pdf/medif/v13n3/colabora.pdf)
- Cedeño DO. Influencia pronóstica de la expresión inmunohistoquímica de las moléculas implicadas en las vías de señalización en cáncer de prostata. TESIS (internet) Madrid, 2018 (Citado el 21 de abril de 2019); Disponible en [eprints.ucm.es/47136/1/T39815.pdf](https://eprints.ucm.es/47136/1/T39815.pdf)
- Clemente LM. Estudio histológico e inmunohistoquímico diferencial de inmunofenotipo, angiogénesis y patrón de metástasis en el cáncer inflamatorio mamario canino con respecto a otros tumores mamaros malignos. TESIS. (internet) Madrid, 2010 (Citado el 21 de abril de 2019) ; Disponible en <https://eprints.ucm.es/10508/1/T31122.pdf>
- Brawer KM. Prostatic Intraepithelial Neoplasia: An Overview. *Rev Urol(Internet)* 2005 (Citado el 21 de abril de 2019); 7(Suppl 3): S11–S18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1477603/>
- Epstein JI, Herawi M. Prostate Needle Biopsies Containing Prostatic Intraepithelial Neoplasia or Atypical Foci Suspicious for Carcinoma: Implications for Patient Care. *J Urol.* (Internet) marzo 2006 (Citado el 21 de abril de 2019); 175(3 Pt 1):820-34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469560>
- Bostwick DG, Qian J. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Modern Pathology* (Internet) 2004 (Citado el 28 de abril de 2019); 17: 360–379 Disponible en: <https://www.nature.com/articles/3800053>
- Rojas P, Viviani P, MontecinosV, Ting ZY, Morales C, Godoy A, San Francisco I. Score Genetico predice agresividad del cancer de próstata. *ARS medica revistas de ciencias médicas.* (internet) 2018 (Citado el 30 de abril de 2019); vol 43;2;17-24 Disponible en: <https://arsmedica.cl/index.php/MED/article/view/1116/1232>