

11201
27
2e



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"**

**FRECUENCIA Y CARACTERISTICAS MORFOLOGICAS DEL CARCINOMA
PROSTATICO CON ASPECTO ATROFICO EN LA POBLACION DE
PROSTATECTOMIAS RADICALES DEL INSTITUTO NACIONAL
DE LA NUTRICION**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN ANATOMIA PATOLOGICA

P R E S E N T A:

DRA. ALMA PENELOPE ROMERO LAGARZA



INNSZ MEXICO, D.F.

1998

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

115



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



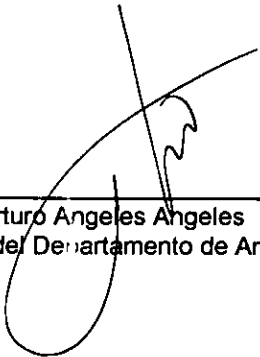
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

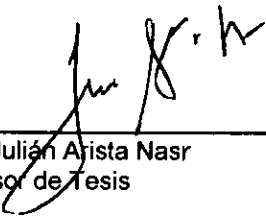
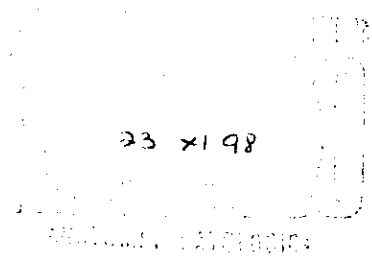
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

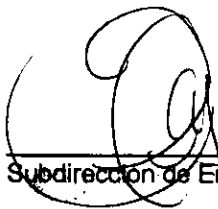
AUTORIZACIONES



Dr. Arturo Angeles Angeles
Jefe del Departamento de Anatomía Patológica



Dr. Julián Arista Nasr
Asesor de Tesis



Subdirección de Enseñanza

INDICE

Antecedentes	1
Justificación	4
Objetivo	5
Hipótesis	6
Material y Métodos	6
Criterios de selección	6
Diseño del estudio	7
Variables y parámetros de medición	7
Resultados	10
Discusión	13
Referencias	17
Ilustraciones	20
Tablas	22

Dedicatorias

Dedico no solo lo que es una "TESIS", sino el esfuerzo diario realizado, mi empeño por querer ser mejor persona y médico así como todas mis locuras y realizaciones en primer lugar a DIOS, que de una u otra forma me ha puesto en el camino que debe ser y del cual se derivan todas mis demás dedicatorias y agradecimientos:

A Guillermo, la más bella expresión de amor tangible que puedo imaginar, mi motivo primero de vida y quien es además ejemplo de médico académico, ético, altruista y sobre todo una persona buena y mejor marido .

A mis papás, de quienes aprendí todos los valores buenos de la vida y me brindaron el medio ideal de desarrollo de mis potencialidades. Valoro realmente todos los sacrificios que realizaron por mi (aunque sé que nunca lo han tomado así) y por los cuales siempre estaré agradecida.

A mis hermanos Julio, César, Paty, Carlos, Siddharta y Ulises, quienes siempre me han apoyado, dado alegrías y sobre todo amor incondicional. Ellos me hicieron pasar los momentos más felices de mi niñez. Sé que puedo contar con ellos y ellos saben que cuentan incondicionalmente conmigo.

A mis queridas cuñadas Julia, Olivia y Patricia, quienes han pasado a ser como mis hermanas y además me han dado a nueve sobrinos, quienes son nueve razones más para vivir.

A mis estimados suegros, Sr. y Sra. de la Mora, por su apoyo incondicional y certero.

A México, país y patria que ha permitido mi educación y desarrollo. Soy feliz al contemplar sus paisajes y al saberme parte de su gente e historia. Mi "granito de arena" pondré siempre para procurar su bienestar.

A la Universidad Nacional Autónoma de México que es, ha sido y será por siempre mi "Alma Mater" . Estoy orgullosa de ser "puma". Espero cumplir con las expectativas.

Al Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, que ha permitido mi formación como Anatomopatólogo.

A los pacientes, héroes anónimos de los que todos los médicos aprendemos. Les pido perdón por cualquier error que haya podido cometer y que haya afectado a sus vidas. Si algo hice mal fue por inexperiencia mas no por flojera o irresponsabilidad.

Agradecimientos

Agradezco al grupo de médicos adscritos del Departamento de Patología del INNSZ: Dres. Angeles, Reyes, Arista, Gamboa, Uribe y Baquera, de todos ellos aprendí y siempre lo agradeceré. En forma especial agradezco al Dr. Angeles su siempre alegre bondad y flexibilidad amén de mi admiración al magnífico patólogo que es. Al Dr. Arista su generosidad como persona y su capacidad de comprensión y tolerancia hacia mis bromas u observaciones y a quien considero mi amigo, con todo respeto. Al Dr. Reyes sus enseñanzas sobre la perfección y el orgullo de ser patólogo. Al Dr. Gamboa su trato siempre amable, tiempo e interés. A la Dra. Uribe con quien compartí la mayor parte del tiempo en el microscopio y en la sala de autopsias y a quien considero una persona recta, confiable y sobre todo un buen médico. Al Dr. Baquera, quien además de ser excelente patólogo, es un buen maestro, pues sabe interesar y motivar a estudiar más. Agradezco a la Dra. Gregoria mis primeras lecciones en citopatología, campo de la Patología en que pienso desarrollarme mejor.

Agradezco a mis compañeros de la residencia todos los momentos buenos y malos que pasamos juntos, todos ellos forman a fin de cuentas, parte de la maduración como persona y como médico. En especial agradezco al Dr. Candelario Soberanes el ser ejemplo de compañerismo y amistad, manteniendo siempre la distancia que plantea el trabajo. Nos queda mucho por delante...

Agradezco al cuerpo de secretarías del Departamento de Patología: Julia, Lili, Mayola, Remedios y Eréndira, quienes siempre hicieron más fácil el trabajo.

Agradezco al grupo de técnicos de todos los laboratorios por su amabilidad y buen trato, incluyendo a la Sra. María de la Cruz y al fotógrafo David. En especial, agradezco a la Srita. Irma Verón, quien ha sido un ejemplo de persona competente para mí.

Agradezco a los técnicos de autopsias: Sr. Joel, Sr. Antonio González, Sr. Luis Sánchez y Sr. Joaquín, con especial mención a Toño con quien realicé el mayor número de autopsias y siempre estuvo amablemente dispuesto a facilitarme las cosas.

A todo el personal del INNSZ.

Resumen

Antecedentes. El adenocarcinoma de la próstata con aspecto de atrofia benigna (CaAAat) puede ser un problema de diagnóstico que genere resultados falsos negativos. La frecuencia de CaAAat conocida en la literatura es de 3% en especímenes de prostatectomía radical. *Objetivo.* Conocer la frecuencia y características morfológicas del CaAAat en la población de pacientes del Instituto Nacional de la Nutrición (INNSZ). *Material y Métodos.* Se estudiaron retrospectivamente 73 especímenes de prostatectomía radical de pacientes en quienes se había diagnosticado adenocarcinoma prostático. *Resultados:* Se encontraron 10 casos en los que había CaAAat (13.7%). El porcentaje de glándulas neoplásicas con aspecto atrófico fue mayor al 51% en cuatro casos, entre seis y 50% en tres casos y menor al cinco por ciento en los tres restantes. La suma de Gleason en las áreas de CaAAat fue de siete en cuatro casos y de seis en seis casos. En 80% de los casos el CaAAat simulaba atrofia benigna esclerosante. El patrón de crecimiento en el CaAAat fue infiltrativo en seis casos y nodular en cuatro. Se encontró núcleo y nucleolomegalia en todos los casos así como secreciones intraluminales acidófilas. En tres casos se encontraron mitosis. Sólo un caso mostró cristaloides y ninguno mostró secreciones intraluminales basófilas. En 30% de los casos hubo infiltración a los bordes quirúrgicos y en 40% a las vesículas seminales. En 8 casos se encontró neoplasia intraepitelial de alto grado. En todos los casos se encontraron porcentajes variables de atrofia benigna adyacente al CaAAat. *Discusión:* La frecuencia de CaAAat encontrada en prostatectomías invita a pensar que la posibilidad de encontrar CaAAat en biopsias por tru-cut es limitada. La atrofia benigna o habitual puede ser una condición preneoplásica para el desarrollo de CaAAat. El CaAAat parece ser un fenotipo de carcinoma y no una entidad *per se*. La premedicación antiandrogénica puede o no estar relacionada con el fenotipo atrófico del carcinoma prostático. *Conclusiones:* La frecuencia de CaAAat en el INNSZ es mayor a la previamente informada (13.7 vs. 3%). Las características morfológicas del CaAAat son similares a las informadas en la literatura. Las secreciones basófilas y los cristaloides son poco útiles en el diagnóstico del CaAAat. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de CaAAat al evaluar histológicamente a la próstata.

FRECUENCIA Y CARACTERISTICAS MORFOLOGICAS DEL CARCINOMA PROSTATICO CON ASPECTO ATROFICO EN LA POBLACION DE PROSTATECTOMIAS RADICALES DEL INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION

ANTECEDENTES

Carcinoma habitual de la próstata

Las neoplasias de la próstata son una causa de morbilidad y mortalidad importante en todo el mundo (1-4). En México, el cáncer de próstata ocupa el primer lugar en cuanto a morbilidad por cáncer entre el sexo masculino; su frecuencia es de 16.5% entre todas las neoplasias que ocurren en los hombres (5). Por otro lado, entre las neoplasias que ocurren en la próstata el adenocarcinoma es la más común y desde el punto de vista histopatológico en la mayor parte de los casos no ofrece problemas en su diagnóstico. Histológicamente, la mayor parte de los adenocarcinomas de la próstata están compuestos por pequeños acinos que se disponen en uno o varios patrones. El diagnóstico se realiza basado en la combinación de características estructurales y citológicas que pueden en casos dudosos ser apoyados con técnicas de inmunohistoquímica, dirigidas a la identificación de células basales en las glándulas prostáticas (la presencia de células basales indica que la lesión estudiada es benigna) (6).

Al carcinoma de la próstata se le gradifica de acuerdo a una escala previamente validada que se conoce como escala de Gleason (7-9). Esta escala es útil clínicamente y muestra una correlación positiva con el volumen tumoral, niveles prequirúrgicos de antígeno prostático específico y con la posibilidad de metástasis a ganglios linfáticos pélvicos y recurrencia tumoral después de tratamiento quirúrgico y radioterapia. El sistema de Gleason se basa en el grado de

diferenciación estructural y debido a que pueden coexistir varios patrones estructurales en un mismo carcinoma prostático al evaluar una próstata con carcinoma de tipo habitual se asignan en el diagnóstico dos patrones; el primario, que es el que predomina en el espécimen y el secundario que es el que le sigue en frecuencia. Los patrones de Gleason se califican progresivamente del 1 al 5, de manera que cuando se diagnostica un adenocarcinoma de la próstata se mencionan los dos patrones predominantes y la suma de ambos. Una suma menor o igual a seis indica un carcinoma bien o moderadamente diferenciado con un pronóstico y respuesta a tratamiento mejor, en cambio una suma de Gleason igual o mayor que siete indica un carcinoma pobremente diferenciado y con mala respuesta a tratamiento. Por otro lado se ha demostrado en varios estudios que no existe total correlación entre la suma de Gleason asignada en biopsias por tru-cut y la asignada en especímenes de prostatectomía radical (10,11). Habitualmente se tiende a diagnosticar a las biopsias por tru-cut con un grado de Gleason menor que el que se encuentra en la prostatectomía.

- Condiciones preneoplásicas en la próstata

La neoplasia intraepitelial prostática (NIP) (12) es la lesión que ha recibido más atención como posible precursor del adenocarcinoma de tipo habitual o de la periferia del órgano. Por este término se entiende que existe displasia y proliferación de la capa normal de células epiteliales en las glándulas prostáticas, con conservación de la capa de células basales. Las características que se toman en cuenta para diagnosticar NIP incluyen estratificación y apiñamiento nuclear, variación en las formas y tamaños de las células y de los núcleos, hipercromatismo y nucleomegalia. La NIP se encuentra habitualmente en los conductos periféricos de la próstata y se le gradifica en alto y bajo. Por otra parte, se ha propuesto que la hiperplasia adenomatosa atípica (HAA) (13,14) sea la lesión precursora de los adenocarcinomas que ocurren en la zona de transición, en la porción más central de la próstata, como sería el caso del carcinoma de tipo

de la zona de transición. Lo anterior se propuso porque la HAA ocurre fundamentalmente en la zona periuretral y porque no existen límites morfológicos bien definidos entre la HAA y el adenocarcinoma bien diferenciado.

En un artículo original (15) y en un libro de texto (16) se ha considerado como lesión posiblemente preneoplásica a la hiperplasia post-atrónica de las glándulas prostáticas; sin embargo, esto no ha sido confirmado por otros autores.

Antecedentes sobre atrofia prostática benigna y Carcinoma con aspecto atrófico

Las glándulas atróficas en la próstata, puede semejar glándulas malignas dando lugar a resultados falsos positivos. Esta condición se describió hace más de 40 años (17) y recientemente ha vuelto a tomar interés por diferentes causas. Una de ellas, es la de la utilización de bloqueo androgénico previo a la prostatectomía, lo que ha obligado al patólogo a familiarizarse con los cambios que ocurren en estos especímenes; entre ellos la presencia de atrofia glandular (18,19). Otra condición que obliga al reconocimiento de la atrofia prostática es el aumento en la esperanza de vida, misma que favorece o condiciona en mayor frecuencia el aspecto atrófico de las glándulas de éste órgano. Por otro lado, desde el punto de vista de la medicina legal se han dado casos de demandas contra patólogos que han confundido casos de atrofia benigna con adenocarcinomas prostáticos (20).

Hay cuatro tipos de atrofia prostática: 1) tipo simple (21), en que glándulas aisladas o bien parte de algunas glándulas (lesión segmentaria) muestran escaso citoplasma con nucleomegalia relativa, lo que brinda un aspecto basófilo generalizado de las glándulas afectadas. Las glándulas atróficas pueden o no mostrar nucléolos aparentes, los cuales son generalmente de localización central y no adyacentes a la membrana nuclear, 2) hiperplasia post - atrónica (HPA) (17) en la que un conjunto de glándulas muestran las características ya mencionadas y se disponen alrededor de un conducto central por lo general dilatado sin perder su estructura lobulillar, 3) atrofia esclerosante (22,23) en la que las glándulas

atróficas se disponen en un estroma anormalmente denso, por lo que las glándulas pueden adquirir una conformación irregular o "pseudoinfiltrativa" y 4) atrofia parcial (24). En esta variedad glándulas prostáticas benignas muestran relativamente poco citoplasma aunque a bajo aumento no muestran la basofilia característica de la atrofia bien desarrollada.

Carcinoma con aspecto atrófico (CaAAAt). En la literatura indexada se han publicado únicamente dos artículos en los que se han descrito ejemplos de cáncer prostático cuyas glándulas muestran considerable reducción de la cantidad de citoplasma que las hace aparecer como atrofia benigna cuando se les evalúa a bajo aumento. Egan y cols. (25), estudian una población de 202 prostatectomías radicales y 100 biopsias por tru-cut, encontrando una prevalencia de 3% (seis casos) de CaAAAt en las prostatectomías y de 2% (dos casos) en las segundas, variando el porcentaje de CaAAAt del 10 al 60% del total del carcinoma que se encontraba en las glándulas. Estos autores definen al CaAAAt como la proliferación de acinos prostáticos que estructuralmente recuerdan atrofia o HPA pero que citológicamente muestran las características de malignidad (nucleomegalia real y nucléolos prominentes como las más importantes). En otro estudio, Cina y Epstein (26) informan 42 biopsias por tru-cut y dos especímenes de resección transuretral en que encontraron CaAAAt, utilizando como criterio de inclusión cuando un mínimo de 50% de las glándulas neoplásicas en la biopsia mostraban una cantidad de citoplasma tan escasa que el núcleo ocupaba prácticamente todo el tamaño de la célula. Las características del CaAAAt encontradas por estos autores se resumen en la Tabla 1.

JUSTIFICACION

La semejanza que hay entre las glándulas atróficas benignas y las malignas puede tener como consecuencia el pasar por alto carcinomas con aspecto atrófico, especialmente en especímenes de biopsias por tru-cut o en

prostatectomías realizadas por enfermedad que se presume no es maligna (v.g. hiperplasia fibro -glandular).

Cuando la neoplasia o enfermedad prostática varía de los patrones histológicos habituales (como en el CaAAat) los errores diagnósticos son más frecuentes, por lo que es necesario caracterizar esta variedad de carcinoma prostático para evitar interpretaciones erróneas.

Con excepción de las series antes mencionadas, la prevalencia del CaAAat es desconocida. Es posible que casos de CaAAat se hayan diagnosticado como atrofia benigna (resultados falsos negativos) por las razones antes mencionadas. Debe mencionarse que es igual de grave diagnosticar cáncer en la próstata cuando no lo hay, que no diagnosticarlo cuando sí existe, aunque quizás en este último caso las consecuencias sean más graves debido a que el diagnóstico temprano del cáncer prostático da mayor oportunidad de tratamiento que mejore la sobrevida de los pacientes o incluso la curación (27).

OBJETIVO

Conocer la frecuencia del carcinoma prostático con características de atrofia en la población de prostatectomías radicales realizadas por enfermedad neoplásica en el INNSZ.

Comparar las siguientes características existentes en el CaAAat de los especímenes del INNSZ con las descritas en la literatura (población sajona): patrón de crecimiento, nucleomegalia, nucleolomegalia, afinidad tintorial del citoplasma, presencia de secreciones intraluminales, mitosis, cristaloides, mezcla o aislamiento del CaAAat con las áreas de carcinoma habitual, porcentaje del CaAAat en relación con el carcinoma habitual, suma de Gleason en el CaAAat,

suma de Gleason en el carcinoma habitual, presencia, tipo y localización de NIP, infiltración a los bordes quirúrgicos, infiltración a las vesículas seminales, presencia de atrofia glandular benigna y metástasis en ganglios inguinales.

HIPOTESIS

La frecuencia de CaAAt en especímenes de prostatectomía en pacientes mexicanos es similar a la previamente descrita en la literatura (3%) (25).

El CaAAt tiene características morfológicas distintivas en comparación con el carcinoma habitual.

MATERIAL Y METODOS

Del archivo de patología quirúrgica del Instituto Nacional de la Nutrición (INNSZ) se buscaron y extrajeron las laminillas de todos los especímenes de prostatectomía radical efectuadas entre 1987 y 1997.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

1. Especímenes de prostatectomía radical realizadas por adenocarcinoma sin importar el grado de Gleason en que se hubieran incluido muestras de los lóbulos derecho e izquierdo de la próstata, porciones anterior y posterior del órgano, vesículas seminales así como de los ganglios inguino - pélvicos.
2. Especímenes en los que las glándulas neoplásicas mostraron características de atrofia, sin importar el porcentaje en que se presentó esta característica en relación con la totalidad del cáncer encontrado. En este estudio se requirieron

las siguientes características (incisos a, b, c y d) para definir CaAAt: a) proliferación de acinos prostáticos o glándulas prostáticas neoplásicas aisladas con cambio total o segmentario de las mismas, cuyas células mostraron escaso citoplasma y recordaron atrofia en cualquiera de sus variedades histológicas, b) las glándulas mencionadas mostraron citológicamente nucleomegalia real con atipia y/o pleomorfismo sin estar en relación con inflamación adyacente, c) ausencia de células basales (evaluado con estudio de inmunohistoquímica utilizando anticuerpos contra citoqueratina 34 β E12) y d) infiltración al estroma prostático adyacente. Además se consideró como apoyo para el diagnóstico de carcinoma la presencia de nucléolos prominentes en células no adyacentes a focos de inflamación, nucléolos dobles, presencia de mitosis, cristaloides, invasión neoplásica perineural y micronódulos de colágena.

Criterios de no inclusión

1. Especímenes de prostatectomía en los que no se hubiera muestreado alguna de las porciones de la próstata mencionadas en el apartado de criterios de inclusión.

Diseño del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y transversal.

Variables y parámetros de medición

En los especímenes seleccionados se evaluaron los siguientes puntos en las porciones de CaAAt, ateniéndose a las definiciones operacionales (cuando eran necesarias o no sobreentendidas) que se anotan en cada inciso:

1. Patrón de crecimiento. Se calificó como infiltrativo, nodular o mixto.

- Patrón infiltrativo se consideró cuando en todas las laminillas evaluadas con CaAAat, las glándulas neoplásicas con aspecto atrófico mostraban disposición irregular en el estroma sin límites bien definidos.
 - Patrón nodular se consideró cuando las glándulas neoplásicas conservaban su conformación lobular a bajo aumento (evaluado con el objetivo de 4X).
 - Patrón mixto. Se consideró cuando existían laminillas de un mismo espécimen que mostraban CaAAat con patrón infiltrativo y en la misma laminilla o en otras había CaAAat con patrón nodular.
2. Nucleomegalia. Se consideró cuando subjetivamente el tamaño del núcleo de la célula neoplásica era mayor en comparación con el tamaño del núcleo de una célula claramente reconocible como normal o benigna, siempre y cuando la célula normal o benigna no se encontraba en un entorno de inflamación. Se calificó como presente o ausente.
 3. Nucleolomegalia. Se definió cuando el nucléolo de una célula neoplásica o no neoplásica, medía por lo menos la cuarta parte del tamaño de un eritrocito (1.7μ aproximadamente) (14). Se precisó si esta característica se encontraba presente en todas las células que conformaban la glándula neoplásica o si se encontraba presente en algunas.
 4. Citoplasma. Se calificó como acidófilo cuando se teñía de color rosa, basófilo cuando se teñía de color azul o morado y anfófilo cuando no mostraba afinidad tintorial bien definida.
 5. Secreciones intraluminales. Se catalogaron como acidófilas o basófilas y se cuantificaron como escasas cuando ocupaban menos del 20% de la glándula neoplásica y moderadas a abundantes cuando ocupaban más de ésta cantidad.
 6. Mitosis. Se precisó si eran típicas o atípicas.

7. Cristaloides intraluminales.
8. Asociación del CaAAt con áreas del carcinoma habitual. Se calificó como presente o ausente.
9. Porcentaje del CaAAt en relación con el carcinoma habitual; se cuantificó en menos del 5%, entre el 6 y el 50% y más del 51% del total de las glándulas prostáticas malignas.
10. Suma de Gleason en el CaAAt.
11. Suma de Gleason en el carcinoma habitual.
12. Presencia, tipo y localización de NIP.
13. Presencia de infiltración a los bordes quirúrgicos ya fuera por el CaAAt o por el carcinoma habitual.
14. Presencia de infiltración a las vesículas seminales ya fuera por el CaAAt o por el carcinoma habitual.
15. Presencia de atrofia glandular benigna ya fuera adyacente, separada o mezclada con el CaAAt y de existir se cuantificó en <5%, entre el 6 y el 50% y más del 51% del total de glándulas prostáticas benignas.
16. Presencia de metástasis en ganglios inguinales.

Todas las características enunciadas, fueron evaluadas simultáneamente por la sustentante y el asesor de la tesis.

RESULTADOS

Se encontraron 73 especímenes de prostatectomía radical que cumplían los requisitos de muestreo descritos en el primer punto de criterios de inclusión, de éstos, en 10 se identificaron patrones de adenocarcinoma de la próstata con características de atrofia (13.7%).

En 60% de los casos fue posible conocer la edad de los pacientes, la cual fue en promedio de 62 años (intervalo de 55 a 73 años), en ninguno de estos casos hubo medicación antiandrogénica previa a la prostatectomía.

El patrón de crecimiento fue infiltrativo en seis de los 10 casos, nodular en uno y en tres fue mixto.

En todos los casos se encontró nucleomegalia.

En todos los casos se encontró nucleoiomegalia; en cinco de ellos los nucléolos se encontraban presentes en casi todas las células de las glándulas y en los otros cinco casos se encontraban ocasionalmente.

En todos los casos las glándulas con CaAAt mostraron citoplasma acidófilo.

En todos los casos se encontraron secreciones intraluminales acidófilas en las glándulas del CaAAt; en ocho de ellas fueron escasas y en 2 fueron de moderadas a abundantes.

Se encontraron mitosis sin atipia en tres de 10 casos.

Solamente en un caso se encontraron cristaloides.

En cinco casos el CaAAat se encontraba mezclado con áreas de carcinoma habitual, en cuatro especímenes el CaAAat era el único tipo de cáncer existente en la prostatectomía y en un caso se encontraron áreas de CaAAat aisladas y áreas de carcinoma habitual también separadas.

La suma de Gleason en las áreas de CaAAat fue de 7 en cuatro especímenes y de 6 en los seis restantes, existiendo siempre un componente de patrón 3 de Gleason, en cambio la suma de Gleason en las áreas de carcinoma habitual varió notablemente: en 4 casos la suma fue 5, en 1 fue 6, en 3 fue 7, en 1 fue 8 y en 1 fue 9.

En nueve casos se encontró NIP: en ocho casos fue de alto grado, y en uno de bajo grado.

En tres casos se encontró infiltración a los bordes quirúrgicos y en cuatro a las vesículas seminales.

En tres casos el CaAAat representó menos de 5% del total del cáncer de la prostatectomía, en otros tres ocupaba entre el 6 y el 50% del total del cáncer y en cuatro casos componía más del 51%.

Se encontró atrofia benigna adyacente, separada o mezclada con el carcinoma atrófico en todos los casos: en dos casos representaba menos del 5% del total de las glándulas benignas, en 5 casos ocupaba entre el 6 y el 50% de las glándulas benignas y en 3 casos se veía en más del 51% de las glándulas benignas de las prostatectomías.

En uno de los 10 casos se encontraron metástasis en los ganglios pélvicos.

En ocho casos, el CaAAt simulaba atrofia benigna de la variedad esclerosante, en un caso simulaba atrofia simple y en otro simulaba diferentes patrones de atrofia.

Unicamente en dos casos fue posible revisar las biopsias por tru-cut previas a las prostatectomías y en seis de los 10 casos fue posible saber que los pacientes no habían recibido premedicación hormonal (incluidos los dos casos de biopsias por tru-cut que se re-evaluaron). Los resultados en éstos especímenes fueron los siguientes y se resumen en la Tabla 2. En la biopsia por tru-cut, uno de ellos mostró CaAAt que simulaba atrofia esclerosante y que componía menos del 5% de las glándulas neoplásicas del cilindro - biopsia. Los patrones de Gleason en este caso fueron 4 y 5 en las áreas atróficas y de 3 y 4 en las áreas no atróficas. Las células de las glándulas en la porción de CaAAt mostraban nucleomegalia como rasgo más prominente de cáncer ya que no se encontraron nucléolos prominentes, secreciones intraluminales, mitosis o cristaloides. No se identificó atrofia benigna. La comparación con el espécimen correspondiente de prostatectomía radical es como sigue: En la prostatectomía sólo se encontró CaAAt (no se identificó carcinoma de tipo habitual) cuyos patrones de Gleason fueron de 3 + 3. Las células neoplásicas mostraban nucleomegalia y nucleolomegalia así como escasas secreciones intraluminales acidófilas. Se identificó NIP de alto grado. Se encontraron glándulas con atrofia benigna que componían entre el 6 y el 50% de las glándulas no neoplásicas observadas. En el otro caso en que fue posible revisar las laminillas se encontró CaAAt que simulaba atrofia esclerosante y que componía entre el 6 y 50% de las glándulas neoplásicas del cilindro - biopsia. Los patrones de Gleason en este caso fueron 3 y 4 en las áreas atróficas y de 3 y 3 en las áreas no atróficas. Las células de las glándulas en la porción de CaAAt mostraban nucleomegalia y secreciones

acidófilas como rasgo más prominente de cáncer ya que no se encontraron nucléolos prominentes, mitosis o cristaloides. No se identificó atrofia benigna. La comparación con el espécimen correspondiente de prostatectomía radical es como sigue: En la prostatectomía se encontró CaAAat en un porcentaje de entre el 6 y el 50% de las glándulas malignas, los patrones de Gleason en las áreas con fenotipo atrófico fueron de 3 + 4 y en las áreas de carcinoma habitual de 2 + 3. Las células neoplásicas en el CaAAat mostraban nucleomegalia y nucleolomegalia así como escasas secreciones intraluminales acidófilas y mitosis. No se encontraron cristaloides. Hubo NIP de alto grado. Se encontraron glándulas con atrofia benigna que componían más del 51% de las glándulas no neoplásicas observadas.

DISCUSION

La frecuencia de CaAAat encontrada en el presente estudio es de 13.7% (10 casos en 73 prostatectomías evaluadas) lo cual se encuentra muy por arriba de la única frecuencia conocida en la literatura y que corresponde al estudio realizado por Egan y cols (25). Estos autores encuentran una frecuencia de 3% de CaAAat en una población de 202 prostatectomías radicales; en éste estudio, el porcentaje de CaAAat varió entre 10 y 60% (media:27%) de las glándulas neoplásicas de las prostatectomías estudiadas. Obviamente la alta prevalencia en nuestro estudio se debe a que se incluyeron todos los especímenes en que las glándulas tuvieron aspecto atrófico, sin importar el porcentaje del mismo. Sin embargo, Egan, no precisa en su metodología si para fines de su estudio se excluyeron a los especímenes que mostraban menos de 10% de CaAAat; lo que deja abierta la posibilidad de que algún espécimen no incluido en sus resultados presentaran CaAAat no tomado en cuenta por su escasa cantidad (en éste caso menos del 10%).

Por otro lado, si sólo tomáramos en cuenta a los casos en que el CaAAat ocupa entre el 6 y 50% del total del cáncer, de todas maneras la frecuencia del CaAAat en nuestra población sería mayor que el 3% informado por Egan, ya que se incluirían únicamente 7 casos de la población de 73 prostatectomías, lo que representaría una prevalencia del 9.6%.

La frecuencia encontrada de CaAAat en nuestra población de prostatectomías radicales, invita a pensar que la posibilidad de encontrar CaAAat en biopsias por tru-cut es limitada, ya que aunque se examinen cortes histológicos de áreas extensamente muestreadas, el cambio atrófico puede ser tan focal que dependería prácticamente del azar su muestreo en biopsias por tru-cut. Esta conjetura conlleva a analizar el trabajo de Cina y Epstein (26) en el que se describen 42 casos de CaAAat en biopsias por tru-cut y dos casos más en especímenes de prostatectomía trans-uretral (RTUs). En sentido práctico, el número de casos que estos autores presentan podría llevar a la conclusión equivocada de que el CaAAat en biopsias por tru-cut o en RTUs es o podría ser un hallazgo frecuente. Sin embargo, el estudio mencionado no está diseñado para conocer la frecuencia del CaAAat en biopsias por tru-cut o RTUs, ya que nunca se menciona en la metodología el número total de especímenes del que sus casos fueron extraídos. En cambio, simplemente describen las características histológicas de un tipo de carcinoma prostático que no es el que el patólogo está habituado a reconocer.

Interesantemente se identificó atrofia benigna en todos los casos estudiados, lo que obliga a considerar la posibilidad de que esta condición pudiera ser una lesión preneoplásica, ya sea para el carcinoma de tipo habitual o para el CaAAat; de hecho, Mostofi (15,16) ha considerado a algunas variedades de atrofia prostática como posibles lesiones premalignas. Además de lo anterior, recientemente han aparecido trabajos que han demostrado que a pesar del fenotipo atrófico (en específico en atrofia del tipo HPA), las células al ser

evaluadas en cuanto a su estado de proliferación celular (utilizando anticuerpos contra MIB-1 (28) y Ki67 (29)) mostraban mayor actividad proliferativa en comparación con glándulas benignas no atróficas adyacentes. Por otro lado, también se demostró que los índices de proliferación celular en glándulas atróficas de la periferia de la próstata, se encuentran igual de elevados en comparación con el carcinoma de la zona periférica (29). Todo lo anterior podría apoyar la teoría de que la atrofia prostática (en especial la HPA) se tratase de una verdadera condición preneoplásica, sin embargo, el diseño del presente estudio no permite afirmar esta posibilidad. Idealmente, podría compararse la frecuencia de atrofia benigna asociada en casos de CaAAat casos contra los casos con atrofia benigna pero sin cáncer o con cáncer de tipo habitual. De manera que si este último grupo presenta una edad menor a la de los pacientes con CaAAat podría sugerirse, al menos epidemiológicamente, la posibilidad de una transición de la atrofia benigna hacia el CaAAat.

Estamos de acuerdo con Egan y cols. (25) en que el CaAAat parece ser únicamente un fenotipo de carcinoma, no una entidad clinico-patológica *per se*. Lo anterior se apoya en la semejanza epidemiológica que existe entre los carcinomas de tipo habitual y el CaAAat: La edad promedio de los pacientes es similar así como la presencia de nucleomegalia, nucléolos prominentes, secreciones acidófilas, NIP de alto grado y mitosis. En nuestro estudio al igual que en el de Cina (25) las secreciones basófilas y cristaloides fueron ausentes o escasos y aunque en el estudio de Egan (26) sí se encontraron cristaloides y secreciones basófilas en porcentajes bajos, creemos que estas características son poco útiles como auxiliares del diagnóstico de CaAAat.

En uno de los dos casos en que fue posible revisar las laminillas de biopsias por tru-cut previas los patrones de Gleason asignados a las áreas de CaAAat fueron más agresivos que los encontrados en la prostatectomía (4+5 vs. 3+3) y en el otro caso hubo correlación perfecta (3+4 vs. 3+4). Probablemente el hecho de sobregradificar los patrones de Gleason en el espécimen de biopsia por tru-cut haya obedecido a que el CaAAat simulaba atrofia esclerosante y a que el diámetro

de la biopsia es tan pequeño que no puede observarse confiablemente la distribución espacial de las glándulas (neoplásicas y no neoplásicas). Este trabajo invita a realizar más observaciones al respecto, donde se compare un número suficiente de prostatectomías radicales con áreas de CaAAat contra sus biopsias por tru-cut obtenidas previamente.

En 60% de los casos supimos fehacientemente que el fenotipo atrófico del carcinoma no se encontraba en relación con premedicación hormonal. En el otro 40% pudo o no existir éste antecedente, por lo que en este estudio es limitada la capacidad de inferir si la premedicación hormonal es capaz de producir el fenotipo atrófico a partir de un carcinoma habitual. Sería interesante comparar la frecuencia del CaAAat en prostatectomías de pacientes que hayan recibido premedicación hormonal contra la que se encuentra en quienes no la recibieron.

CONCLUSIONES

La frecuencia de CaAAat en especímenes de prostatectomía radical de pacientes del INNSZ es mayor a la informada en la literatura (13.7 vs. 3%).

Las características morfológicas del CaAAat en especímenes de prostatectomía radical de pacientes del INNSZ son similares a las descritas en la literatura.

La presencia de cristaloides y secreciones intraluminales basófilas no son útiles en el diagnóstico de CaAAat.

Con el fin de evitar resultados falsos negativos en el estudio histológico de la próstata, debe tenerse en mente la posibilidad de CaAAat cuando se identifican áreas con aspecto de atrofia a bajo aumento.

REFERENCIAS

1. Parker SL., Tong T., Bolden S. Cancer statistics 1996, CA Cancer J Clin;65:5-27.
2. Silverberg E. Statistical and epidemiologic data on urologic cancer. Cancer 1987;60:692-717.
3. Scardino PT. Early detection of prostate cancer. Urol Clin North Am 1989;16:635-55.
4. Maygarden SJ, Strom S., Ware JL. Localization of epidermal growth factor receptor by immunohistochemical methods in human prostatic carcinoma, prostatic intraepithelial neoplasia and benign hyperplasia. Arch Pathol Lab Med 1992;116:269-273.
5. Registro histopatológico de neoplasias en México. Epidemiología, SSA. Morbilidad regionalización 1993-1996. Mortalidad años de vida potencialmente perdidos 1985-1995. Compilado por la Dirección General de Epidemiología, el Instituto Nacional de Cancerología y la Asociación Mexicana de Patólogos:23.
6. Bostwick DG. Neoplasms of the prostate. Capítulo 7 en: Urologic Surgical Pathology. Editado por David Bostwick y John Eble. Editorial Mosby 1997:355-357.
7. Gleason DF. Histologic grading of prostatic carcinoma. En Bostwick DG., . Pathology of the prostate, Nueva York 1990, Churchill Livingstone.
8. Gleason DF, Mellinger G., Veterans administration cooperative urological research group: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol 1974;111:58-64.
9. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: A perspective. Hum Pathol 1992;23:273-79.
10. Steinberg D., Sauvageot J., Piantadosi S., Epstein J. Correlation of the prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason grade in academic and community settings. Am J Surg Pathol 1997;21(5):566-76.

11. Bostwick DG. Gleason grading of prostatic needle biopsies. Correlation with grade in 316 matched prostatectomies. *Am J Surg Pathol* 1994;18:796-803.
12. Brawer M. Prostate intraepithelial neoplasia: A premalignant lesion. *Hum Pathol* 1992;23:242-48.
13. Montironi R., Bartels P., Hamilton P. y cols. Atypical adenomatous hyperplasia (adenosis) of the prostate: Development of a bayesian belief network for its distinction from well-differentiated adenocarcinoma. *Hum Pathol* 1996;27:396-407.
14. Bostwick GD, Srigley J., Grignon D. y cols. Atypical adenomatous hyperplasia of the prostate: morphologic criteria for its distinction from well differentiated carcinoma. *Hum Pathol* 1993;24:819-32.
15. Mostofi FK., Sesterhenn I., Davis Ch Jr. Prostatic carcinoma: Problems in the interpretation of prostatic biopsies. *Hum Pathol* 1992;23:223-41.
16. Mostofi FK, Price EP Jr. Tumors of the male genital system (fascículo) Atlas of tumor Pathology, 2nd series. Washington D.C., Armed Forces Institute of Pathology 1973:236-38.
17. Cheville J. Bostwick DG. Postatrophic hyperplasia of the prostate. A histologic mimic of prostatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1995;19(9):1068-1076.
18. Civantos F., Marcia MA., Banks ER y cols. Pathology of androgen deprivation therapy in prostate carcinoma. A comparative study of 173 patients. *Cancer* 1995;75(7):1634-41.
19. Montironi R., Magi-Galluzzi C., Muzzonigro G. y cols. Effects of combination endocrine treatment on normal prostate, prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic adenocarcinoma. *J Clin Pathol* 1994;47(10):906-13.
20. Troxel DB., Sabella JD. Problem areas in pathology practice: Uncovered by a review of malpractice claims. *Am J Surg Surg Pathol* 1994;18:821-31.
21. Arista - Nasr J. Diagnóstico diferencial del carcinoma prostático. *Patología* 1993;31:189-194.

22. Jones EC., Clement PB., Young RH. Sclerosing adenosis of the prostate gland. A clinicopathological and immunohistochemical study of 11 cases. Am J Surg Pathol 1991;15(12):1171-1180.
23. Sakamoto N., Tsuneyashi M., Enjoji M. Sclerosing adenosis of the prostate. Histopathologic and immunohistochemical analysis. Am J Surg Pathol 1991;15(7):660-7.
24. Oppenheimer J., Wills M., Epstein J. Partial atrophy on prostate needle cores. Another diagnostic pitfall for the surgical pathologist. Am J Surg Pathol 1998;22(4):440-5.
25. Egan AJM., López-Beltrán A. Bostwick DG. Prostatic adenocarcinoma with atrophic features: Malignancy mimicking a benign process. Am J Surg Pathol 1997;21(8):931-5.
26. Cina S., Epstein J. Adenocarcinoma of the prostate with atrophic features. Am J Surg Pathol 1997;21(3):289-95.
27. Scardino P., Weaver R., Hudson M. Early detection of prostate cancer. Hum Pathol 1992; 23:211-22.
28. Ruska K., Sauvageot J., Epstein JI. Histology and cellular kinetics of prostatic atrophy. Am J Surg Pathol 1998;22(9):1073-77.
29. Feneley MR., Young MP., Chinyama C. y cols. Ki-67 expression in early prostate cancer and associated pathological lesions. J Clin Pathol 1996;49(9):741-8.

**ESTA TESIS NO
SALIR DE LA BIBLIOTECA**



Fig 1. Atrofia benigna. Nótese la conservación del patrón lobular en los acinos glandulares. (H.E. 10X). La citoqueratina 34βE12 identifica a las células basales (derecha).



Fig 2. CaAAI que simula atrofia benigna variedad esclerosante. Las glándulas neoplásicas muestran contorno luminal irregular. (H.E. 20X)



Fig 2.1 CaAAI que simula atrofia benigna variedad esclerosante. El estroma que rodea a las glándulas es denso (H.E. 10X)



Fig 2.3 CaAAI que simula atrofia benigna variedad esclerosante. Hay núcleos fácilmente identificables y secreciones acidófilas (H.E. 100X)



Fig. 3. Coexistencia de atrofia benigna (izquierda) y CaAAI (derecha) (fil. 4X)



Fig. 4. Coexistencia de atrofia benigna (arriba, izquierda) y CaAAI (fil. 4X)



Fig. 5. CaAAI. Las células muestran nucleomegalia, estratificación y nucleólos prominentes (fil. 100X)



Fig. 6. CaAAI. Secretiones intraluminales acidófilas (fil. 100X)

Tabla 1. Comparación entre las características morfológicas del CaAAI encontradas por Cina (26), Egan (25) y el presente estudio.

<i>Característica</i>	<i>Actual próstatas</i>	<i>Cina tru-cut + RTU</i>	<i>Egan próstatas</i>	<i>Egan tru-cut</i>
- CaAAI	n=10	n=44	n=6	n=7
- Suma de Gleason	7 en 4 casos 6 en 6 casos		7 en 5 casos 5 en 1 caso	6 en 5 casos 7 en 2 casos
- % de la neoplasia:				
<5%	30%			
6 Y 50%	30%		27% (10-60%)	24% (10-90%)
> 51%	40%	100%*		
- Patrón de crecimiento:				
infiltrativo	6 (60%)	29 (65.9%)	6 (100%)	3 (42.8%)
nodular	4 (40%)			
- Nucleomegalia	10 (100%)	39 (89%)		
- Nucleolomegalia	10 (100%)	35 (80%)		
- Citoplasma	acidófilo es- caso en 100%			
- Secreciones:				
acidófilas	10 (100%)	28 (59%)	6 (100%)	
basófilas	0	0	5 (83.3%)	2 (28.5%)
- Mitosis	3 (30%)	5 (11%)		
- Cristaloides	1 (10%)	3 (7%)	2 (33.3%)	2 (28.5%)
- NIP	8 (80%)	5 (11%)	3 (50%)	4 (57.1%)
- Infiltración a los bordes	3 (30%)			
- Infiltración a las vesículas seminales	4 (40%)			
- Metástasis	1 (10%)			
- CaAAI simulaba atrofia variedad:				
esclerosante	8 (80%)			presente**
simple	1 (10%)			
varios	1 (10%)			"glándulas dilatadas"***
- Atrofia benigna				
< 5%	2 (20%)			
6 y 50%	5 (50%)			
>51%	3 (30%)			

* Como criterio de inclusión en este estudio se llamó CaAAI a los casos en que el fenotipo atrófico afectaba al menos 50% de las glándulas neoplásicas.

** No se precisó el porcentaje en que las glándulas del CaAAI simulaban atrofia esclerosante.

*** No se precisó el tipo de atrofia, sólo se mencionan "glándulas dilatadas".

Tabla 2. Comparación entre especímenes de biopsia por tru-cut y prostatectomía en el mismo paciente (2 casos).

	Caso 1		Caso 2	
	Biopsia tru-cut	Prostatectomía	Biopsia tru-cut	Prostatectomía
- CaAAT	<5%	100%	-- 6 a 50%	-- 6 a 50 %
p. de Gleason	4 + 5	3 + 3	3 + 4	3 + 4
nucleomegalia	presente	presente	presente	presente
nucleolomegalia	presente	presente	ausente	presente
secretiones	ausentes	presentes	presentes	presentes
mitosis	ausentes	ausentes	ausentes	ausentes
cristaloides	ausentes	ausentes	ausentes	ausentes
- Carcinoma no atrófico	presente	ausente	presente	presente
p. Gleason	3 + 4	-----	3 + 3	2 + 3
- NIP	ausente	presente	ausente	presente
- Atrofia benigna	ausente	-- 6 y 50%	ausente	> 51%