



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES

DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE SONORA

**HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA “DR. ERNESTO RAMOS
BOURS”**

**BIOPSIA TRANSRECTAL EN CARCINOMA PROSTÁTICO Y SU
CORRELACIÓN CON LA ESCALA DE GLEASON Y EL ANTÍGENO
PROSTÁTICO ESPECÍFICO EN EL HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE
SONORA.**

TESIS

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN ANATOMÍA
PATOLÓGICA**

PRESENTA

DRA. JENIFFER BURGOS ORTEGA

ASESOR

DR. MINOR RAÚL CORDERO BAUTISTA



HERMOSILLO, SONORA

AGOSTO DE 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por permitirme llegar a este lugar y concluir una meta más en mi vida.

A mi familia y amigos, todo mi amor y agradecimiento por acompañarme incondicionalmente en este camino.

A mis maestros, Dr. De León, Dr. Platt, Dr. Cordero, Dra. Ruiz, Dra. Zamudio por su valiosa enseñanza profesional y de vida.

A mis compañeros de residencia, técnicas y secretarias de Patología por su amistad y por colaborar en mi formación.

Y a dos importantes personas que hoy están conmigo, que me acompañaron en este último trayecto de la especialidad y que son parte de mi, para siempre: Natalia y Jalil.

ÍNDICE

Introducción.....	6
CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO.....	7
1.1 El cáncer de próstata en México.....	7
1.2 Anatomía de e histología.....	7
1.3 Biopsia por punción.....	9
1.4 Aspectos clínicos.....	11
1.5 Criterios arquitecturales y citológicos generales del cáncer de próstata ...	11
1.6 Inmunohistoquímica en el cáncer de próstata.....	14
1.7 Patrones y suma de Gleason.....	16
1.8 Factores pronósticos en el cáncer de próstata.....	20
CAPITULO II. MATERIALES Y MÉTODOS.....	22
2.2 Planteamiento del problema.....	22
2.3 Justificación.....	22
2.4 Objetivo.....	23
2.5 Diseño del estudio.....	23
2.6 Tamaño de la muestra.....	23
2.4 Criterios de inclusión.....	23
2.5 Criterios de exclusión.....	23
2.6 Criterios de eliminación.....	24
2.7 Descripción general del estudio.....	24
2.8 Análisis estadístico.....	24

CAPITULO III. RESULTADOS, DISCUSION, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	34
3.1 Resultados.....	34
3.2 Discusión.....	36
3.3 Conclusiones.....	39
3.4 Recomendaciones.....	40
Bibliografía.....	41

INTRODUCCION

El cáncer de próstata es una de las neoplasias con mayor frecuencia de presentación en los países desarrollados, constituye un problema sanitario de primer orden en población mayor de 50 años, disminuyendo la calidad de vida en pacientes con enfermedad avanzada. Representa el 7.6% del total de causas de muertes por cáncer en el país.

Actualmente, existen programas de detección de cáncer prostático en aquellos pacientes que presentan elevación sérica del antígeno prostático específico (APE) y/o tacto rectal sospechoso, lo que ha llevado a un aumento considerable en el número de biopsias transrectales, que son, hoy en día, el estándar de oro en el diagnóstico de esta patología.

Los principales factores que han demostrado tener valor pronóstico y utilidad clínica en relación al manejo del paciente con carcinoma prostático, son los niveles de APE, el grado de Gleason, el estadio clínico (TNM) y márgenes quirúrgicos en casos de prostatectomía.

En la presente investigación se estudia la frecuencia del carcinoma prostático en el Hospital General del Estado, la Escala de Gleason y su correlación con el APE, presentando información valiosa para el patólogo y el urólogo en el contexto del comportamiento biológico y por lo tanto pronóstico clínico en pacientes con esta patología.

CAPÍTULO I.- MARCO TEÓRICO

1.1 EL CÁNCER DE PRÓSTATA EN MÉXICO

El cáncer de próstata es una de las neoplasias con mayor prevalencia en los países desarrollados y constituye un problema sanitario de primer orden. Según el Registro Nacional de Cáncer del 2002, el cáncer de próstata es la neoplasia maligna más frecuente en hombres mayores de 50 años. En México, cada año se detectan 6 mil 500 nuevos casos y mueren 4 mil 600 hombres de 60 años o más. Esta neoplasia representa el 7.6% del total de causas de muerte por cáncer en el país, siendo la segunda causa de muerte después del cáncer de pulmón

1.2 ANATOMÍA E HISTOLOGÍA

La próstata es un órgano en forma de castaña o triángulo achatado en su base o cara superior. Pesa de 20 a 25 g y mide 4 x 3 x 2,5 cm en el hombre adulto. Está alojada en el compartimiento prostático, inmediatamente por debajo de la vejiga, en relación con la cual se halla su base o cara superior. Su extremo opuesto, el ápex o vértice prostático, termina junto al segmento distal de la uretra prostática en la aponeurosis perineal media.

La anatomía zonal de la próstata es compleja. Las tres zonas importantes para entender la patología de este órgano son: la zona periférica, la zona de transición y la zona central. La zona de transición corresponde al 10% de la glándula, se ubica en la base y en relación con la uretra y vejiga; la zona central, correspondiente al 20% de la glándula, ocupa la base en relación con las vesículas seminales y la zona periférica, correspondiente al resto de la glándula (70%) (Fig. 1)

La zona central probablemente es de origen wolffiano, mientras que las zonas de transición y periférica derivan de evaginaciones de la uretra proximal, de origen cloacal. Estas últimas dos zonas se consideran el sitio de origen del adenocarcinoma de la próstata. Las arterias que irrigan la próstata nacen de la arteria ilíaca interna o arteria hipogástrica. Los

linfáticos drenan hacia los ganglios ilíacos externos, hipogástricos medios e inferiores, sacros laterales y prevesicales.

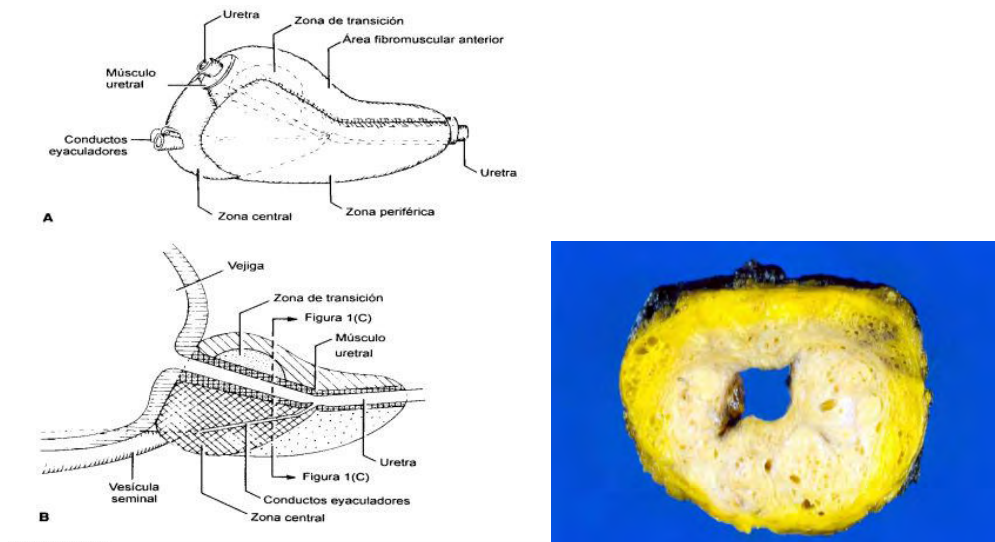


Fig. 1. Anatomía zonal de la próstata.

Minuciosos estudios histológicos han demostrado que existen ciertas diferencias en las unidades túbulo acinares dependiendo de la zona estudiada; sin embargo, esto tiene poca importancia en la patología práctica. La zona periférica y la zona de transición están separadas por una banda de tejido fibromuscular, que al parecer impide el avance de lesiones malignas de una zona a otra; no obstante, en carcinomas avanzados esta banda es infiltrada y destruida.

Las glándulas de la próstata están formadas en su mayor parte por células secretoras, de las que deriva el adenocarcinoma, tumor más frecuente de este órgano. Dichas células secretan fosfatasa ácida y poseen antígeno prostático específico, utilizado en la identificación de tumores derivados de estas células. (Fig 2, 3)

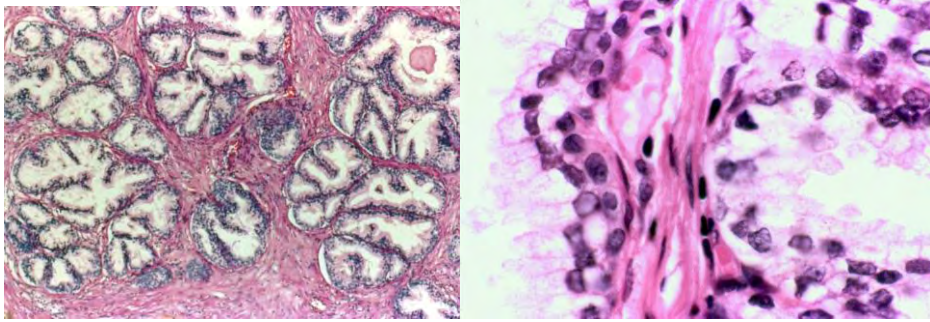


Fig. 2. Estructuras ducto acinares en un estroma fibromuscular Fig. 3. Epitelio de revestimiento y células basales

La próstata carece de cápsula verdadera y la mayor parte de su superficie de revestimiento está constituida por tejido fibromuscular. Adicionalmente, en la vecindad de la glándula prostática se encuentran algunas estructuras que deben tenerse en mente al momento de la interpretación sobre todo cuando se analizan biopsias por punción. Estas estructuras incluyen las glándulas de Cowper, la uretra, los conductos eyaculadores y la mucosa colónica que pueden ser biopsiadas en forma inadvertida y dar lugar a errores de interpretación.

Aunque hasta los 30-40 años la zona de transición es relativamente pequeña comparada con la zona periférica, con el tiempo, la relación se invierte y la zona de transición sufre hiperplasia hasta convertirse en el área predominante. Este cambio explica la aparición de los síntomas obstructivos en edades avanzadas, ya que la zona de transición rodea a la uretra prostática.

Las lesiones que se originan en la próstata pueden clasificarse como lesiones de la zona de transición y de la zona periférica. En general, los carcinomas bien diferenciados se desarrollan en la zona de transición y los moderadamente o poco diferenciados en la zona periférica y ambos pueden ser multicéntricos. La zona central no se relaciona con una patología específica aunque también puede encontrarse adenocarcinoma e hiperplasia en ella. Desde los 30 años en adelante, se producen en la próstata diversas alteraciones histológicas, como atrofia focal, fibrosis

periglandular e inflamación crónica focal, alteraciones que afectan preferentemente la zona periférica.

1.3 BIOPSIA POR PUNCIÓN

La biopsia de próstata tiene como objetivo la obtención de tejido de la glándula para estudio histopatológico. El ultrasonido transrectal aumentó enormemente la eficacia de la biopsia, ya que permite guiar la toma de muestras hacia zonas sospechosas y hacia la zona periférica, sitio de donde proviene la mayoría de los carcinomas. Es un procedimiento poco invasivo, y tiene una buena relación costo beneficio.

La biopsia prostática guiada por ultrasonido transrectal es el estándar de oro para el diagnóstico del cáncer de próstata. Las indicaciones actuales incluyen:

- Tacto rectal sospechoso.
- Elevación del antígeno prostático específico (APE) mayor de 4ng/dL.
- Proliferación de neoplasia intraepitelial de alto grado o proliferación atípica de acinos pequeños en biopsia previa.
- Expectativa de vida mayor de 10 años.

La toma sistemática consiste en la técnica de muestreo por sextantes, tomando dos muestras de ápex, porción media y base de la próstata a ambos lados de la línea media. Esta técnica tiene falsos negativos de pueden ser hasta de 30% por lo que se han desarrollado nuevos procedimiento que tienen en común la toma de mayor número de biopsias y en áreas más laterales a la glándula con el fin de obtener más tejido, primordialmente de la zona periférica.

Esta técnica consiste en tomar 12 muestras, tiene como base la técnica estándar de sextantes con la adición de tres muestras más laterales a cada lado de la próstata. Ya que es estas zonas, donde la zona periférica

alcanza mayor volumen. Esta técnica disminuye hasta en 20% la cifra de falsos negativos. (Fig. 4)



Fig. 4. Técnica de muestreo por sextantes

1.4 ASPECTOS CLINICOS

La frecuencia del cáncer de próstata es elevada, tal como lo sugiere la frecuencia de tumores focales en material de autopsia que alcanza hasta 30% de los sujetos entre 30 y 39 años de edad que fallecen por trauma. Se considera que aproximadamente 70% de los ancianos mayores de 80 años tienen cáncer focal o latente. Los principales factores de riesgo son la edad, antecedentes familiares, integridad del sistema hormonal androgénico, dieta rica en grasas de origen animal y obesidad.

Los síntomas urinarios bajos se caracterizan por disminución de la fuerza del chorro miccional, nicturia, el aumento de la frecuencia urinaria y sensación de vaciamiento vesical incompleto, sin embargo son inespecíficos ya que también se encuentran en la hiperplasia prostática. Un tacto rectal positivo a nódulo o a cambios de consistencia y tamaño prostáticos tienen valor predictivo positivo elevado para cáncer prostático.

La Asociación Americana de Urología, recomienda la medición sérica del antígeno prostático específico (APE) como prueba de tamizaje a partir de los 50 años de edad o a los 40 años si hay antecedentes familiares. El

APE es una glicoproteína que se produce en las células epiteliales glandulares de los conductos prostáticos que se eleva en casos de cáncer, hiperplasia prostática, prostatitis y de manera subsecuente a una manipulación de la próstata. Internacionalmente se acepta un APE normal cuando es menor de 4ng/dL o 2.5ng/dL en pacientes jóvenes con factores de riesgo de tipo hereditario. El APE es un marcador de importancia pronóstica y utilidad clínica en el manejo del paciente.

1.5 CRITERIOS ARQUITECTURALES Y CITOLÓGICOS GENERALES DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Los criterios establecidos en 1996, que incluyen criterios mayores y menores para el diagnóstico de carcinoma son los que se utilizan de manera rutinaria en la mayoría de las biopsias por punción. (Cuadro 1). Sin embargo, existen criterios irrefutables de carcinoma prostático, los cuales no han sido descritos en lesiones benignas. (Cuadro 2, fig 5-8)

Cuadro 1

CRITERIOS ÚTILES EN EL DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA PROSTÁTICO
CRITERIOS MAYORES
* Patrón infiltrativo de glándulas pequeñas o con aspecto cribiforme
* Ausencia de células basales
* Atipia nuclear: nucleomegalia y nucléolos prominentes
CRITERIOS MENORES
* Secreción intraluminal basófila
* Mitosis
* Cristaloides intraluminales
* Asociación con neoplasia intraepitelial prostática
* Citoplasma anfófilo

Cuadro 2

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE CARCINOMA NO DESCritos EN CONDICIONES BENIGNAS
* Invasión perineural
* Micronódulos colagenosos
* Estructuras glomeruloides
* Extensión extraprostática tumoral

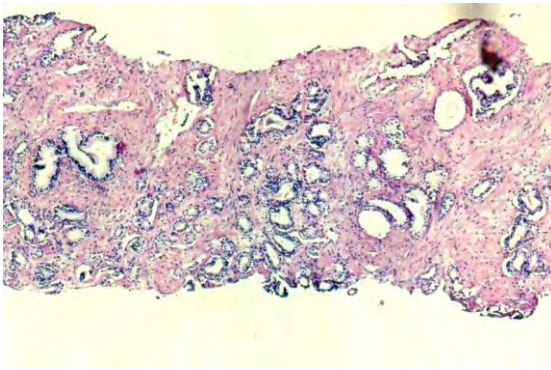


Fig. 5. Patrón infiltrativo en el carcinoma prostático

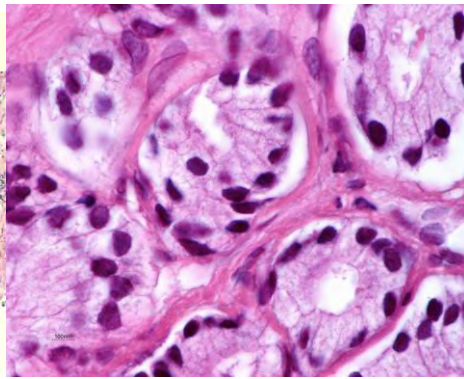


Fig. 6. Ausencia de células basales

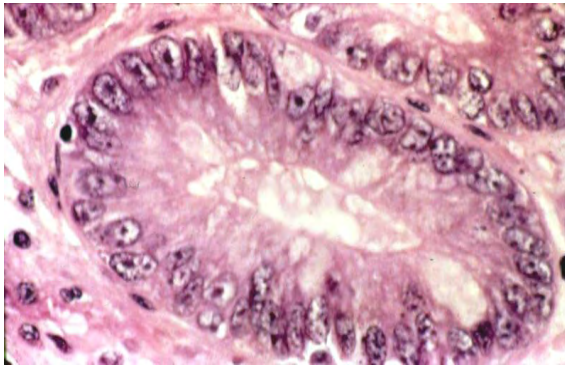


Fig. 7. Nucleomegalia y nucleolo prominente

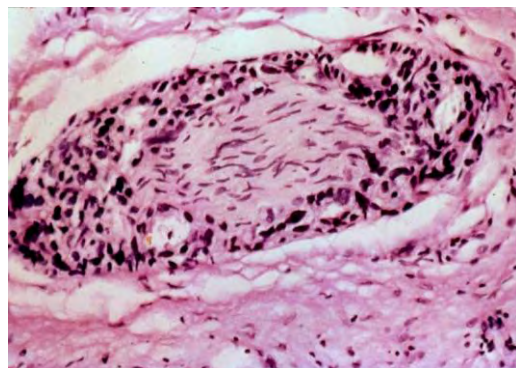


Fig. 8. Invasión perineural

Según la Organización Mundial de la Salud, existen variedades histológicas del adenocarcinoma acinar de próstata, a saber: atrófico, pseudohiperplásico, coloide, con células en anillo de sello, oncocítico, linfopitelioma-like, mucinoso y xantomatoso, típicamente pueden acompañar al adenocarcinoma acinar en proporciones variables, sin embargo, en muestras limitadas, la biopsia entera puede presentar solo alguna de las variedades morfológicas mencionadas.

1.6 INMUNOHISTOQUÍMICA EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

El diagnóstico de cáncer de próstata se resuelve en la mayoría de los casos con uno o varios cortes teñidos con hematoxilina y eosina; sin embargo, en casos dudosos la inmunohistoquímica (IHQ) es un método de mucha utilidad. La aplicación más importante, es el diagnóstico de adenocarcinoma de bajo grado, proliferaciones glandulares atípicas y sus diagnósticos diferenciales con lesiones benignas.

Marcadores de células basales

Citoqueratinas (CK) de alto peso molecular. Se utilizan para mostrar la ausencia de células basales en glándulas sospechosas. Los más utilizados son el anticuerpo monoclonal para la citoqueratina 34BE12 (específica para CK 1, 5, 10 y 14) y CK 5/6. La presencia de células

basales se ha demostrado en 1.1 a 2% de los casos, además de mostrar patrón discontinuo, por lo que la ausencia de células basales es un fuerte indicador para apoyar el diagnóstico de adenocarcinoma. Por otra parte, la presencia de células basales, en el contexto morfológico adecuado, favorece lesión benigna.

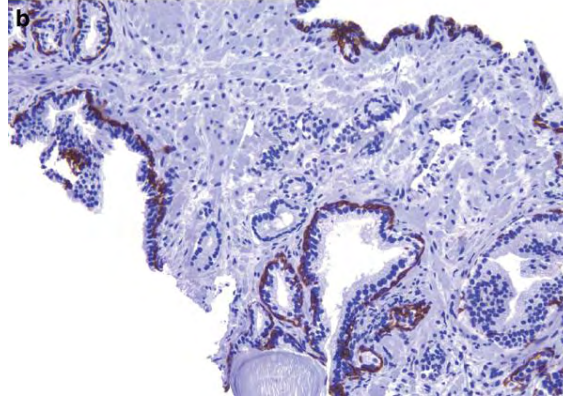


Fig. 9. Citoqueratinas de alto peso molecular negativa en carcinoma prostático.

P63. Anticuerpo de tinción nuclear específico para células basales. Algunas series han demostrado expresión de p63 en diversas lesiones benignas, con ausencia de expresión en la mayoría de los casos de adenocarcinoma.

En diversos estudios se ha demostrado que p63 y 34Be12 son los marcadores más útiles para diferenciar lesiones benignas y cáncer, especialmente cuando se utilizan en conjunto.

Expresión de α -metilil coenzima A racemasa (AMACR)

Se expresa en cáncer de próstata en comparación con lesiones benignas en un 62-97% de los casos, sin embargo, se ha encontrado expresión en 90% de casos de neoplasia intraepitelial de alto grado, 53% en adenoma nefrogénico, 18-30% en adenosis y 8-29% en atrofia e hiperplasia. A pesar de que las lesiones benignas expresan AMACR, la expresión es débil y en los casos de carcinoma, es de moderada a intensa con positividad granular citoplásmica. También ha sido demostrada la expresión de AMACR en una alta proporción de carcinomas papilares

renales (>75%), de hepatocarcinomas (81%) y en menor proporción en el carcinoma transicional de vejiga (31-70%), el adenocarcinoma de estómago (27%), el colangiocarcinoma (14%) y carcinoma de pulmón.

Por lo tanto, la batería más útil es la combinación de 34BE12, p63 y AMACR. Sin embargo se debe realizar correlación estrecha con el cambio morfológico y no sólo basarse en la IHQ para el diagnóstico definitivo. (Fig. 10) (Cuadro 3).

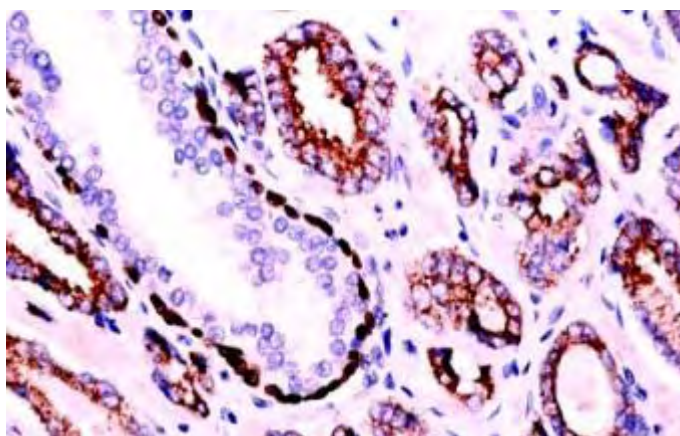


Fig. 10. AMACR positivo en células tumorales (citoplásmico) y p63 negativo en células basales (nuclear) en carcinoma prostático.

Cuadro 3. Anticuerpos utilizados con mayor frecuencia en el estudio de focos sospechosos en biopsias de próstata.

ANTICUERPO	ANTÍGENO	PATRÓN DE TINCIÓN	DIANA
34βE12	CK 1, 5, 10 y 14	Citoplásmico y membranoso	Células basales
CK 5/6	CK 5 y 6	Citoplásmico y membranoso	Células basales
p63	Proteína nuclear p63	Nuclear	Células basales
P63/34βE12	Proteína nuclear p63 CK 1, 5, 10 y 14	Nuclear Citoplásmico y membranoso	Células basales
P63/34βE12	Proteína nuclear p63 CK 1, 5, 10 y 14	Nuclear Citoplásmico y membranoso	Células basales
PIN coctel	Combinación de p63 y AMACR	Combinación de tinción de p63 y AMACR	Células basales y malignas

1.7 PATRONES Y SUMA DE GLEASON

En el cáncer de próstata se utiliza el sistema de Gleason para informar el grado histológico del tumor. Este sistema se correlaciona con el estadio clínico, comportamiento biológico e índice de mortalidad de la enfermedad. La Escala de Gleason ha sufrido varias modificaciones desde su aparición en 1966. Actualmente es el sistema recomendado por la Organización Mundial de la Salud y por la Sociedad de Patología Urológica (ISUP), existiendo una buena correlación interobservador, la cual ha ido incrementando a través de los años.

El sistema Gleason consta de 5 grados con nueve patrones. Se evalúa a bajo aumento con objetivos 4X y 10X. El grado histológico se reporta tomando en cuenta la suma de los dos grados que predominan en el tumor, se asigna como primario al que predomine en extensión y como secundario al que le siga en superficie, Gleason 7 (4+3).

Si existe un solo grado este se duplica para obtener la suma: Gleason 6 (3+3). En el caso de que exista un tercer patrón, se ignora, salvo que sea de mayor grado que los patrones primario o secundario, Gleason 7(4+3), con pequeño fragmento de grado terciario 5, éste sustituye al grado secundario, por lo tanto, la suma de Gleason se modifica a 9 (4+5).

El grado de Gleason en biopsias por aguja se subestima en 33-45% y se sobreestima en el 4-32%. Estos errores son frecuentes en biopsias con escaso tumor o bien en cáncer de bajo grado, lo cual se debe generalmente a errores en el muestreo del tejido, heterogeneidad del tumor y grado subestimado.

Grado 1. Es un nódulo circunscrito constituido por acinos monótonos, separados uniformemente, de contornos y luces redondas, en un 25% no se observan nucleolos. Por lo general se localiza en la zona de transición;

es de muy difícil diagnóstico y no debe diagnosticarse en biopsia por aguja, ya que no es posible valorar el tamaño y los bordes de la lesión.

Grado 2. Muy similar al grado uno, excepto que el nódulo no está circunscrito, el tamaño y forma acinar son variables, con contornos redondos y la separación entre ellos es menor del diámetro de un acino. La citología del grado 1 y 2 son similares. Es más frecuente observarlo en resección transuretral y en zonas de prostatectomía como carcinomas incidentales o de la zona de transición. Es difícil observarlo como patrón único, sin embargo, la combinación con el grado 3 es frecuente. En biopsias transrectales, la mayoría de expertos están de acuerdo en no diagnosticar el grado 2 o suma de Gleason 4, ya que es difícil observar los bordes de la lesión, además no existe correlación con la suma de Gleason en prostatectomía ni reproducibilidad entre expertos. (Fig. 11)

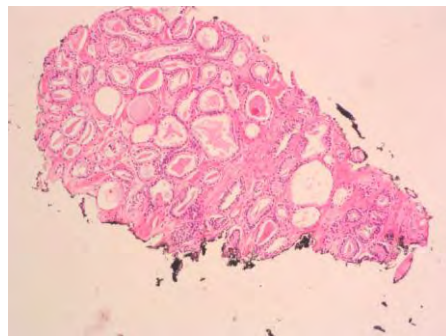


Fig. 11. Gleason grado 2

Grado 3. Es el patrón que se encuentra con mayor frecuencia, hasta en un 80%. El aspecto angulado de los bordes glandulares es un dato clave; el estroma que los separa es mayor al diámetro de una glándula y pueden ramificarse en forma de Y o V pero no fusionarse. Se puede observar también patrón cribiforme con bordes regulares y los espacios intraluminales son regulares, no existe fusión, ni áreas sólidas cribiformes. (Fig.12).

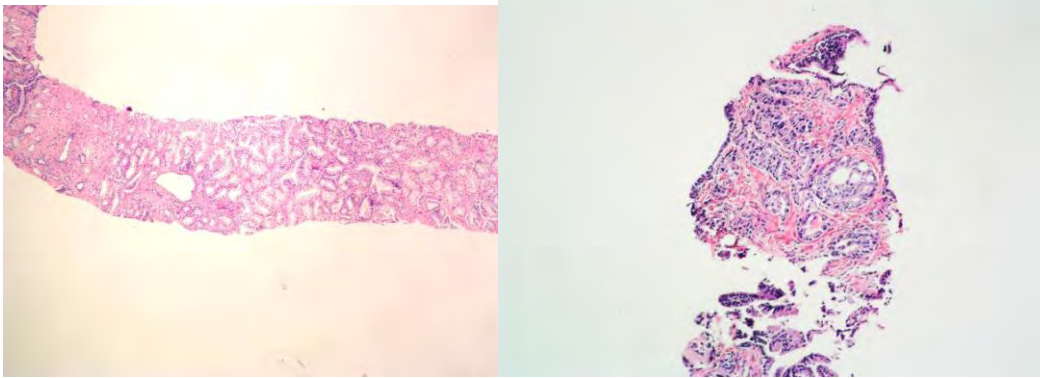


Fig. 12. Gleason grado 3

Grado 4. El hallazgo característico de este grado es la fusión glandular, dando un aspecto microacinar, en cordones o en glándulas neoplásicas de aspecto cribiforme o papilar. (Fig. 13). Los bordes de las glándulas cribiformes son irregulares. Se puede observar también un patrón hipernefroide en un bajo porcentaje, formando nidos sólidos y con células de citoplasma abundante, claro y núcleo pequeño. Puede haber lagos extracelulares de moco.

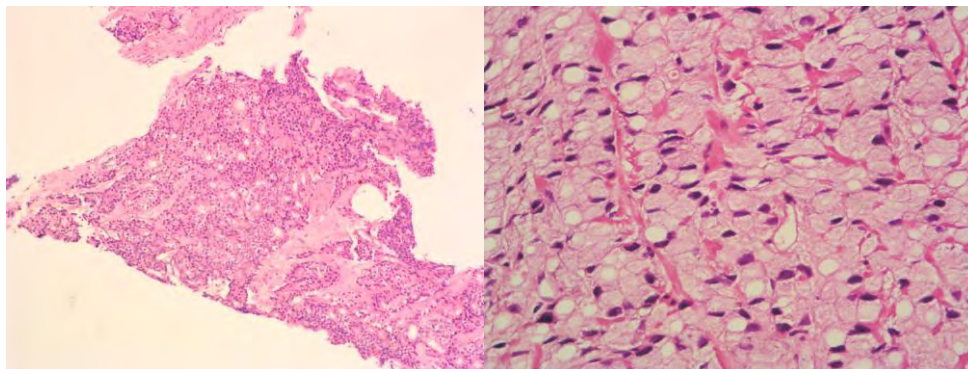


Fig. 13. Gleason grado 4

Grado 5. Predominan los nidos sólidos o con escasas luces glandulares, los mantos de células pueden mostrar necrosis central (imagen en comedocarcinoma). Existe marcada nucleomegalia, nucléolos prominentes y monótonos; se pueden observar células en anillo de sello. (Fig. 14)

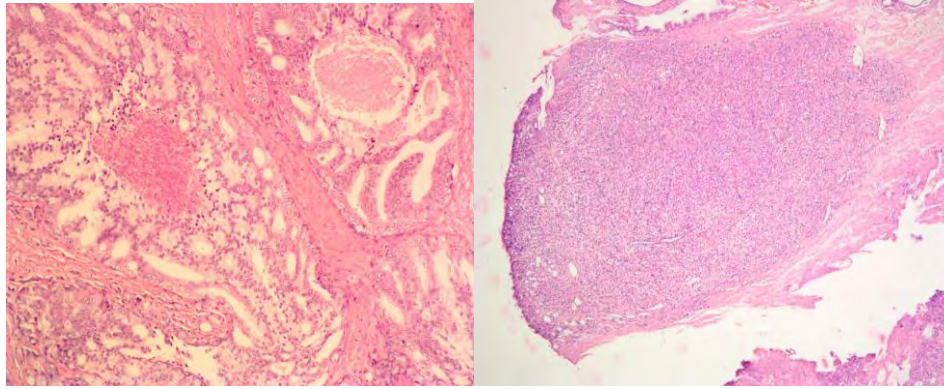


Fig. 14. Gleason grado 5

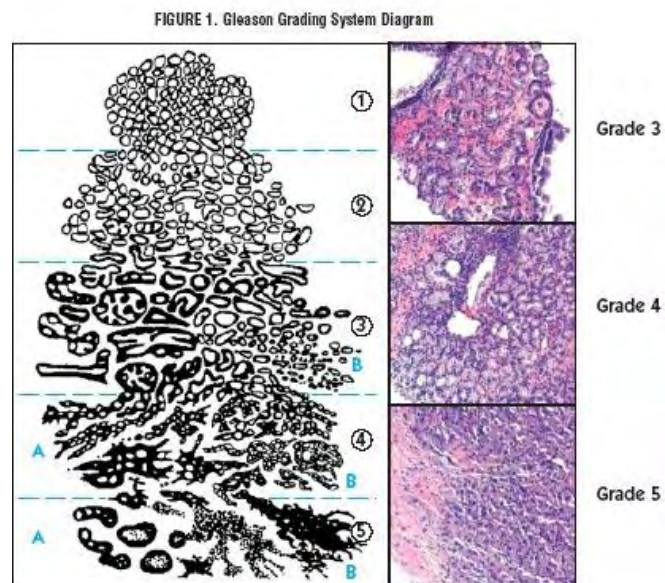


Fig. 15. Escala de Gleason

Finalmente, La suma de Gleason se agrupa en cáncer de bajo grado, grado intermedio y alto grado de la siguiente manera:

- Bajo Grado: suma de Gleason 2-4.
- Grado Intermedio: suma de Gleason 5-6.
- Alto grado: suma de Gleason 7-10

1.8 FACTORES PRONÓSTICOS EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

Los principales factores que han demostrado tener valor pronóstico y utilidad clínica en relación al manejo del paciente con carcinoma prostático, son los niveles de APE, el grado de Gleason, el estadio clínico (TNM) y márgenes quirúrgicos en casos de prostatectomía. En varios estudios se ha demostrado que pacientes con estadio clínico alto, APE elevado, gran volumen tumoral, con múltiples biopsias positivas y carcinoma de alto grado en la biopsia transrectal, presentan un mayor riesgo de márgenes quirúrgicos y ganglios linfáticos positivos.

Si el APE se encuentra elevado preoperatoriamente, aumenta el riesgo de márgenes quirúrgicos positivos en la prostatectomía. Un margen quirúrgico positivo se presenta en un 33-43% de los pacientes con 10ng/mL o más, comparado con un 24-30% de aquellos que presentan niveles menores de 10ng/dL. Por lo tanto, se acepta la cifra de 10ng/dL como factor predictivo positivo para presencia de carcinoma en bordes quirúrgicos.

Así mismo, existe evidencia de que el grado histológico es uno de los más importantes factores predictivos independientes del comportamiento biológico del adenocarcinoma de próstata, considerándose que el Gleason por arriba de 6/7 es un factor predictivo de ganglios linfáticos positivos, así como también de progresión de la enfermedad.

CAPÍTULO II. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es el grado histológico más frecuentemente diagnosticado en biopsias transrectales en pacientes con carcinoma prostático, utilizando la Escala de Gleason y su correlación con el Antígeno Prostático Específico, en el Hospital General del Estado en el periodo comprendido de enero de 2003 a diciembre de 2007?

2.2 JUSTIFICACIÓN

El cáncer de próstata es la neoplasia maligna más frecuente en hombres mayores de 50 años. La biopsia de próstata guiada por ultrasonido transrectal es el estándar de oro para el diagnóstico de carcinoma prostático en pacientes con tacto rectal sospechoso y elevación del APE. El sistema actualmente más utilizado y recomendado por la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad de Patología Urológica para informar el grado histológico del carcinoma de próstata es la Escala de Gleason, la cual correlaciona bien con el estadio clínico, comportamiento biológico e índice de mortalidad de la enfermedad. A su vez, el valor del APE prequirúrgico se considera un factor con valor pronóstico clínico y con alto riesgo de margen quirúrgico positivo en los especímenes de prostatectomía. En el momento actual la evaluación del APE y la suma de Gleason deben ser analizados con detalle para precisar las indicaciones del manejo quirúrgico y establecer el pronóstico específico para cada paciente.

2.3 OBJETIVO

Determinar la frecuencia del adenocarcinoma prostático en biopsias transrectales, la correlación existente entre el diagnóstico clínico y el anatomopatológico de cada uno de los pacientes estudiados, los grupos de edad de edades más afectados, la suma de Gleason más frecuente y su relación con el APE en el Hospital General del Estado en el periodo comprendido de enero de 2003 a diciembre de 2007.

2.4 DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo de estudio: Retrospectivo, descriptivo, transversal, abierto.

2.5 TAMAÑO DE LA MUESTRA

En una primera etapa se revisó el total de estudios histopatológicos en el periodo del año 2003-2007, se obtuvieron 12, 203 en total. Posteriormente se seleccionaron los estudios de próstata incluyendo biopsias transrectales, prostatectomías y resecciones transuretrales de las cuales se recolectaron 369 biopsias transrectales, de estas se seleccionaron las que contaban con diagnóstico de carcinoma prostático, resultando finalmente 113 pacientes como muestra a estudiar. Los estudios histopatológicos fueron revisados por 2 patólogos para su diagnóstico.

2.6 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes con biopsias transrectales de próstata recibidas en el departamento de Patología del año 2003-2007.

2.7 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con muestra inadecuada.

Estudios histopatológicos productos de resección transuretral o prostatectomía.

2.8 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

No cuenten con laminillas.

No cuenten con reporte histopatológico.

2.9 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se revisaron en forma retrospectiva los archivos del Departamento de Patología en el periodo correspondiente de enero de 2003 a diciembre de 2007 para coleccionar los estudios histopatológicos de próstata (prostatectomías, productos de resección transuretral y biopsias transrectales). Se obtuvieron las biopsias transrectales positivas a carcinoma prostático y como variables a estudiar, el diagnóstico clínico de

envío, edad, suma de Gleason, grado de diferenciación tumoral, número de biopsias enviadas y valor de APE.

2.10 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se aplicaron recursos de estadística descriptiva. Los datos obtenidos fueron procesados por métodos computarizados y vaciados en tablas simples y de asociación de datos, expresados en números absolutos y en porcentaje como unidad de resumen para su comprensión.

2.10.1 NÚMERO DE CASOS

Se encontraron 12 203 estudios histopatológicos estudiados en el periodo 2003-2007, de los cuales 596 correspondieron a estudios de próstata, 266 fueron biopsias transrectales, 113 de ellas con carcinoma prostático, 153 sin carcinoma. (Tabla 1, 2)

TABLA 1. Estudios histopatológicos en el periodo de 2003-2007. Casos (%).

	2003	2004	2005	2006	2007	Total
Total de estudios histopatológicos	1920	2280	2 747	2549	2707	12203
Estudios histopatológicos de próstata	104 (5.4)	100 (4.3)	146 (5.3)	112 (4.3)	134 (4.9)	596 (4.88)

GRÁFICA 1.

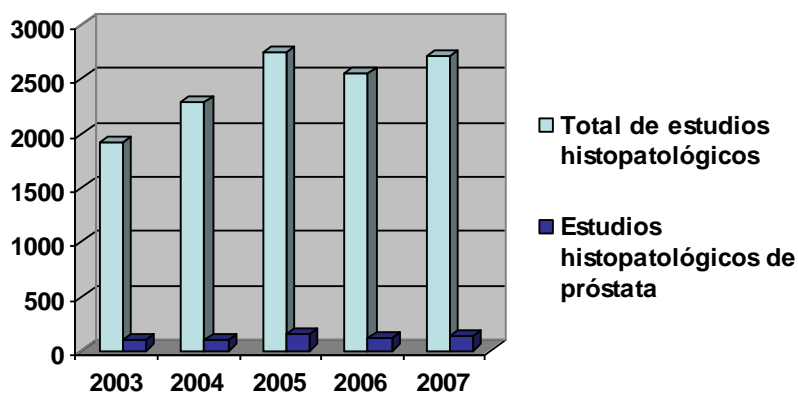
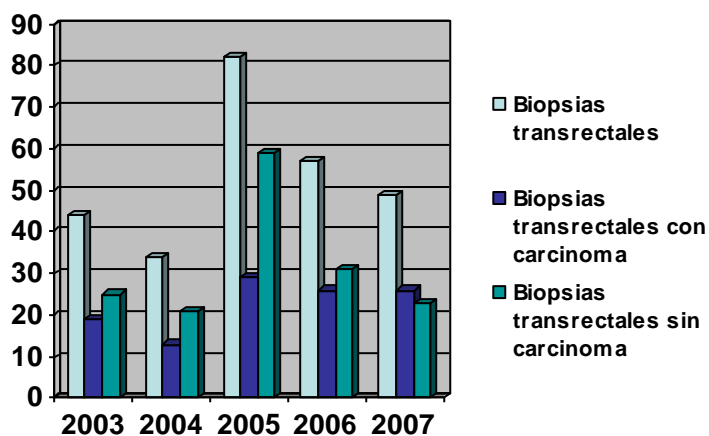


TABLA 2. Biopsias transrectales en el periodo de 2003-2007. Casos (%).

	2003	2004	2005	2006	2007	Total
Biopsias transrectales con carcinoma	19 (43.1)	13 (38.2)	29 (35.3)	26 (45.6)	26 (53)	113 (42.4)
Biopsias transrectales sin carcinoma	25 (56.8)	21 (61.8)	53 (64.7)	31 (54.4)	23 (47)	153 (57.6)
Total de biopsias transrectales	44	34	82	57	49	266

GRAFICA 2.



2.10.2 CORRELACIÓN ENTRE DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y ANATOMOPATOLÓGICO

De las 266 biopsias transrectales estudiadas, en 169 se sospechó el diagnóstico de adenocarcinoma, confirmándose histopatológicamente en 109 casos, en 4 casos no se planteó el diagnóstico y resultó positivo. (Tabla 3)

TABLA 3. Correlación anatomoclínica. Casos (%)

Diagnóstico Anatomopatológico	Diagnóstico Clínico		Total
	Si	No	
Positiva	109 (64.4)	4 (4.1)	113
Negativa	60 (35.6)	93 (95.9)	156
Total	169	97	266

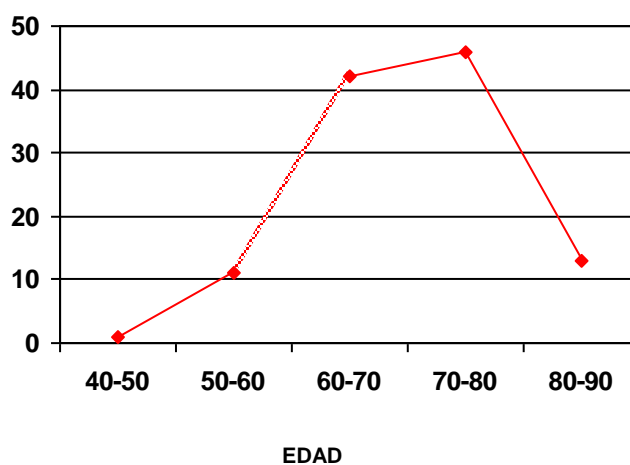
2.10.3 EDAD

Se estudiaron un total de 113 pacientes con carcinoma de próstata diagnosticados en biopsias transrectales, agrupados en 5 clases con intervalo de 10 años. El rango de edad fue de 41-90 años y como promedio 70.3 años. (Tabla 4, Gráfica 3)

TABLA 4. Edad

<i>Rango de Edad</i>	<i>Casos (%)</i>
40-50	1 (0.88)
50-60	11 (9.73)
60-70	42 (37.16)
70-80	46 (40.70)
80-90	13 (11.50)
Total	113 (100)

GRÁFICA 3.



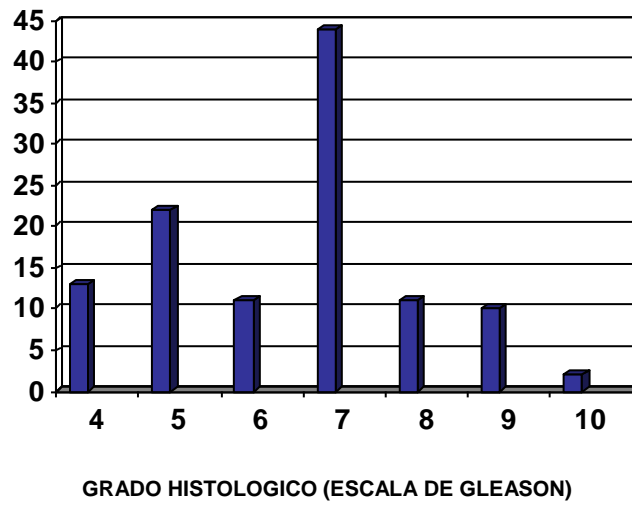
2.10.4 ESCALA DE GLEASON

De las 113 biopsias transrectales con carcinoma de próstata, 13 correspondieron a Gleason 4, 22 a Gleason 5, 11 a Gleason 6, 44 a Gleason 7, 11 a Gleason 8, 10 a Gleason 9 y 2 a Gleason 10. (Tabla 5, gráfica 4)

TABLA 5. Escala de Gleason en 113 biopsias transrectales de próstata con carcinoma.

Gleason	Casos (%)
4	13 (11.5)
5	22 (19.46)
6	11 (9.73)
7	44 (38.93)
8	11 (9.73)
9	10 (8.84)
10	2 (1.76)

GRÁFICA 4.



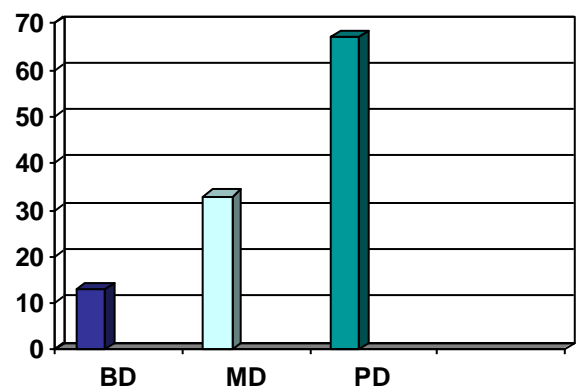
2.10.5 GRADO DE DIFERENCIACIÓN TUMORAL

De las 113 biopsias transrectales estudiadas se encontraron 13 casos de carcinoma bien diferenciado, 33 casos de carcinoma moderadamente diferenciado y 67 casos de carcinoma poco diferenciado. (Tabla 6, gráfica 5).

TABLA 6. Grado de diferenciación tumoral

	Casos (%)
Bien diferenciado	13 (11.5)
Moderadamente diferenciado	33 (29.2)
Poco diferenciado	67 (59.3)

GRÁFICA 5.

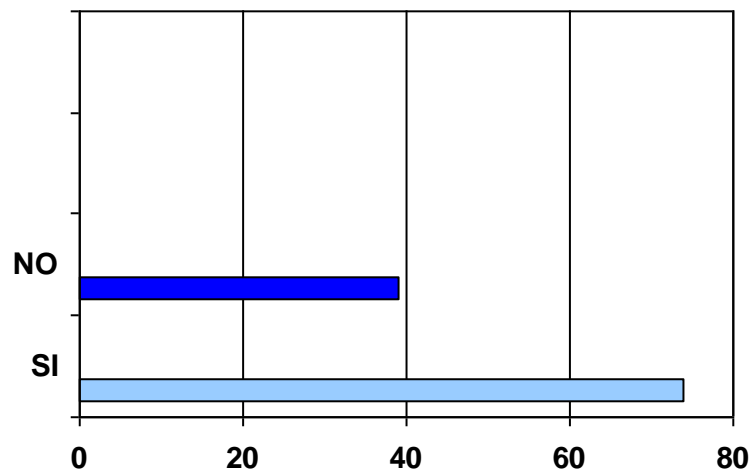


2.10.6 ANTIGENO PROSTATICO (APE) ESPECIFICADO EN SOLICITUD DE ESTUDIO HISTOPATOLOGICO.

TABLA 7. Pacientes con cifras de antígeno prostático especificado en solicitud de estudio histopatológico.

	Casos (%)
Si	74 (65.5)
No	39 (34.5)
Total	113 (100)

GRÁFICA 6.



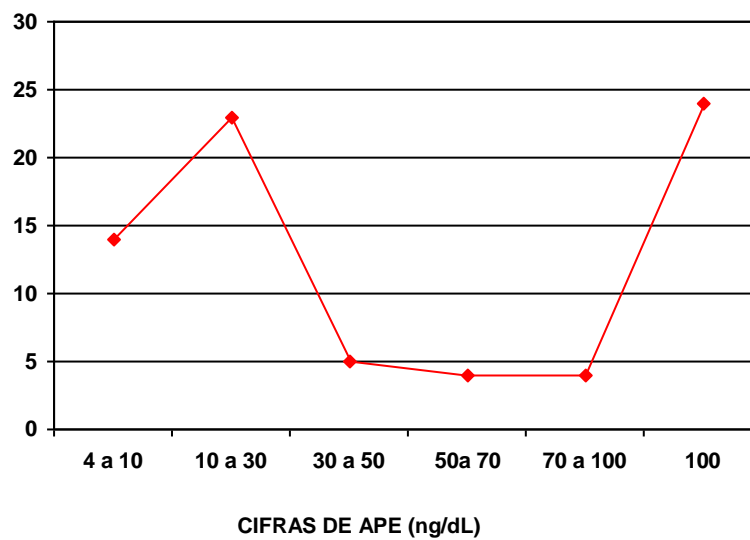
CASOS DE APE ESPECIFICADOS EN SOLICITUD DE ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

2.10.7 CIFRAS DE ANTÍGENO PROSTÁTICO

TABLA 8. Cifras de antígeno prostático.

Cifras (ng/ml)	No. de Casos(%)
4 a 10	14 (18.9)
10 a 30	23 (31)
30 a 50	5 (6.7)
50 a 70	4 (5.4)
70 a 100	4 (5.4)
Mayor de 100	24 (32.43)

GRAFICA 7.

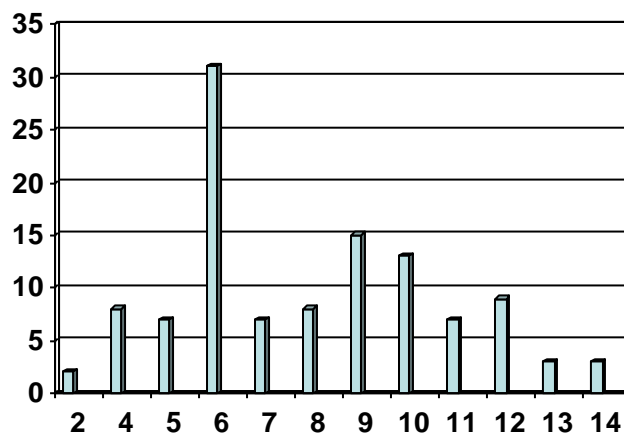


2.10.8 NÚMERO DE BIOPSIAS TRANSRECTALES ENVIADAS POR ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

TABLA 9. Biopsias transrectales enviadas por estudio histopatológico

No. de Fragmentos	Casos (%)
2	2 (1.7)
4	8 (7)
5	7 (6.1)
6	31(27.4)
7	7 (6.1)
8	8 (7)
9	15(13.2)
10	13 (11.5)
11	7 (6.1)
12	9 (7.9)
13	3 (2.6)
14	3 (2.6)

GRÁFICA 8.



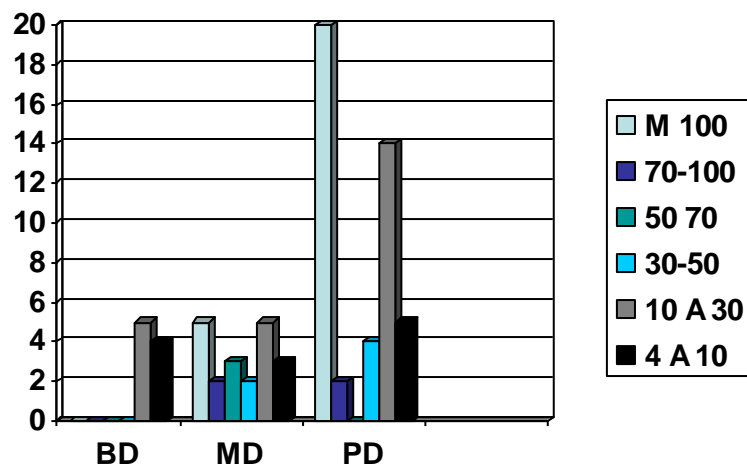
BIOPSIAS TRANSRECTALES ENVIADAS POR ESTUDIO HISTOPATOLOGICO

2.10.9 ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO EN RELACIÓN AL GRADO HISTOLOGICO DE DIFERENCIACION.

TABLA 10. Número de casos (%).

APE	Bien diferenciado (BD)	Moderadamente diferenciado (MD)	Poco diferenciado (PD)	Total
Mayor de 100	0	5 (6.7)	20 (27)	25
70-100	0	2 (2.7)	2 (2.7)	4
50-70	0	3 (4)	0	3
30-50	0	2(2.7)	4 (5.4)	6
10-30	5(6.7)	5 (6.7)	14 (18.9)	24
4-10	4 (5.4)	3 (4)	5(6.7)	12
Total	9	20	45	74

GRÁFICA 9.



GRADO HISTOLOGICO Y ANTIGENO PROSTATICO

CAPÍTULO III. RESULTADOS, DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

3.1 RESULTADOS

En el periodo de 2003-2007 se recibieron 12, 203 estudios histopatológicos, de los cuales 596 (4.8%) correspondieron a estudios de próstata incluyendo biopsias transrectales, resecciones transuretrales y prostatectomías. Las biopsias transrectales correspondieron a 266 estudios, las lesiones benignas constituyeron el 153 casos (57.6%) y las biopsias con carcinoma 113 casos (42.4%).

Clínicamente el diagnóstico de carcinoma prostático fue planteado en 169 pacientes y confirmado en 109 de ellos para un 64.4%, en los 60 (35.6%) casos restantes se descartó el diagnóstico histopatológico. De los 97 casos en los que no se sospechó clínicamente carcinoma, 4 (4.1%) resultaron positivos y 93 (95.9%) negativos.

La mayor incidencia de adenocarcinoma prostático estuvo en las edades comprendidas 60 y 80, representado el 89.6%.

La suma de Gleason reportada en los estudios histopatológicos fue de Gleason 4 en 13 casos (11.5%), Gleason 5 en 22 casos (19.46%), Gleason 6 en 11 casos (9.73%), Gleason 7 en 44 casos (38.93%), Gleason 8 en 11 casos (9.73%), Gleason 9 en 10 casos (8.84%) y Gleason 10 en 2 casos (1.76%).

De las 113 biopsias transrectales estudiadas se encontraron 13 (11.5%) casos de carcinoma bien diferenciado, 33 (29.2%) casos de carcinoma moderadamente diferenciado y 67 (59.3%) casos de carcinoma poco diferenciado.

Los reportes histopatológicos en los que se especificó la cifra de APE fueron 74 (65.5%), en 39 (34.5%) solicitudes no hubo registro de este valor. De los 74 casos en los que se obtuvo la cifra de APE, 14 (18.9%) casos tuvieron de 4-10ng/mL, 23 (31%) de 10-30ng/mL, 5 (6.7%) de 30-50ng/mL, 4 (5.4%) casos de 50-70ng/mL y 70-100ng/mL respectivamente y 24 (32.4%) casos más de 100ng/mL.

La cantidad de biopsias transrectales reportadas en cada reporte histopatológico varió de 2-14 fragmentos de tejido, siendo el mayor porcentaje (27.4%) representado por 6 fragmentos, seguido de 9 (13.2%) y 10 (11.5%) fragmentos.

En cuanto a la relación del grado histológico de diferenciación tumoral y la cifra de APE se encontró que 20 (27%) casos con adenocarcinoma poco diferenciado mostraron APE mayor de 100ng/dL, 14 casos (18.9%) 10-30ng/dL. Los carcinomas moderadamente diferenciados obtuvieron cifras variables de APE, 5 (6.7%) casos mayor de 100ng/dL, 2 (2.7%) de 70 a 100 ng/dL, 3 (4%) de 50 a 70ng/dL, 2 (2.7%) de 30 a 50ng/dL, 5 (6.7%) de 10 a 30mg/dL y 3 (4%) de 4 a 10 ng/dL. En los carcinomas bien diferenciados se encontraron 5 casos (6.7%) con APE de 10 a 30 ng/dL y 4 (5.4%) de 4 a 10ng/dL.

3.2 DISCUSIÓN

El cáncer de próstata es una de las neoplasias con mayor prevalencia en los países desarrollados y constituye un problema sanitario de primer orden.

Según el Registro Nacional de cáncer del 2002, el cáncer de próstata es la neoplasia maligna más frecuente en hombres mayores de 50 años. En México, cada año se detectan 6 mil 500 nuevos casos y mueren 4 mil 600 hombres de 60 años o más. Esta neoplasia representa el 7.6% del total de causas de muerte por cáncer en el país, siendo la segunda causa de muerte después del cáncer de pulmón.

La puesta en marcha de programas de tamizaje en cáncer prostático en aquellos pacientes que presentan elevación sérica del APE y/o tacto rectal sospechoso, aunado a la mayor concientización frente a este problema ha llevado a un aumento muy notable del número de biopsias transrectales, que son, hoy en día, la piedra angular en el diagnóstico de esta enfermedad. 20

En este estudio se encontró que de las 266 biopsias transrectales, 113 (42.4%) resultaron con carcinoma, 109 de ellas con sospecha clínica, esta incidencia reflejada se comporta de acuerdo a algunos estudios postmortem realizados que los que la misma fluctúa entre un 15% y un 46%. Los clásicos estudios en autopsias de Muir, Rich y Moore han sido seguidos por los estudios en autopsias de Angrist, Edwuard y colaboradores. Estos últimos estudios recopilaron un 46, 18, 11 y 37 por ciento respectivamente para el cáncer incidental de próstata en autopsias de rutina. 16 En 60 casos con sospecha clínica, la biopsia resultó negativa, diagnosticándose otras patologías benignas de la próstata como hiperplasia adenomatosa y fibromuscular, prostatitis, atrofia y otras. En 60 de estos casos se tenía la sospecha clínica de adenocarcinoma. En este

sentido, Sternberg y colaboradores plantean que biopsias de próstata negativas que son clínicamente sospechosas de carcinoma no son infrecuentes y pueden no representar una biopsia falsa negativa, teniendo en cuenta que solo el 50% de los nódulos prostáticos contienen carcinoma.

17

En toda la bibliografía revisada existe un consenso unánime al plantear un incremento de la incidencia del adenocarcinoma prostático con la edad, sobre todo a partir de los 50 años de edad, diagnosticándose solo el 1% por debajo de la misma, resultados con concuerdan con el presente estudio.

La cantidad de cilindros de tejido enviados por estudio histopatológico presentó una amplia variación, siendo el mayor porcentaje (27.4%) representado por 6 fragmentos. En el 8% se obtuvieron 12 cilindros de tejido prostático. Al respecto, Arista menciona que éste es uno de los temas más discutidos en la urología actual y no existen consenso de cuántas muestras deben tomarse en la primera biopsia.

Epstein y colaboradores piensan que de ocho a diez fragmentos son suficientes para aquellos casos en los que existe sospecha de neoplasia maligna.¹⁹ Sin embargo, la tendencia en diversos lugares es incrementar la cantidad de cilindros por sesión. En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" se utiliza la técnica de 12 muestras tomando como base la técnica estándar de sextantes con la adición de tres muestras más laterales a cada lado de la próstata (ápex, porción media y base), ya que es en las zonas más laterales donde la zona periférica alcanza mayor volumen. Esta técnica disminuye hasta en 20% la cifra de falsos negativos sin aumento significativo de la frecuencia de complicaciones o retraso del paciente a la incorporación de sus actividades.

En cuanto a la correlación anatomoclínica de adenocarcinoma prostático en biopsias transrectales, se observó una concordancia diagnóstica de

64.4%. Esta correlación clínica y anatomopatológica se considera adecuada si tenemos en cuenta que los falsos negativos en biopsias transrectales pueden ser de hasta 30%, en lo que influye el grado de anormalidad palpable, localización del carcinoma y número de muestras enviadas.

La mayoría de los carcinomas prostáticos diagnosticados en las biopsias son de grado alto de malignidad, es decir poco diferenciados, representando más de la mitad de los casos seguido del carcinoma moderadamente diferenciado. En este sentido se describe que cuando se evalúan las biopsias por punción, los tumores con un bajo grado de malignidad son infrecuentes, ya que los carcinomas palpables son usualmente de alto grado, existiendo una tendencia en ocasiones a subgraduar estas neoplasias malignas resultado de la mínima cantidad de tumor obtenido en la biopsia con la consecuente dificultad para la apreciación más exacta de la naturaleza infiltrativa o la variedad en tamaño y forma de las glándulas neoplásicas, hallazgos que son características de Gleason patrón 3 (6 puntos). Considero que el resultado de este trabajo está en correspondencia con otros estudios realizados en los que los carcinomas prostáticos de alto grado de malignidad son los que con mayor frecuencia se diagnostican .¹⁸

La prostatectomía radical es una modalidad terapéutica de elección en los pacientes con enfermedad confinada a la próstata. Para definir con cierta fiabilidad este estadio de manera preoperatoria se han diseñado múltiples algoritmos basados principalmente en el índice de Gleason, en las cifras de APE sérico y en el tacto rectal. La medición del volumen tumoral en la biopsia transrectal es otro parámetro comúnmente evaluado. ¹⁵

Los principales factores que han demostrado tener valor pronóstico y utilidad clínica en relación al manejo del paciente con carcinoma prostático, son los niveles de APE, el grado de Gleason, el estadio clínico (TNM) y márgenes quirúrgicos en casos de prostatectomía. En varios estudios se ha demostrado que pacientes con estadio clínico alto, APE

elevado, gran volumen tumoral, con múltiples biopsias positivas y carcinoma de alto grado en la biopsia transrectal, presentan un mayor riesgo de márgenes quirúrgicos en prostatectomías, invasión de vesículas seminales y compromiso de ganglios linfáticos.

Hernández-Escoto señalan que existe un 40% de márgenes quirúrgicos positivos con un APE mayor de 10ng/dL y una suma de Gleason por arriba de 6. En el presente análisis, encontramos que 17 pacientes con resultado histopatológico de adenocarcinoma moderadamente diferenciado (Gleason 5-6) y 40 casos poco diferenciados (Gleason 7-10), presentaron APE mayor de 10ng/mL, por lo tanto estos resultados son un factor predictivo importante del comportamiento biológico tumoral y de márgenes quirúrgicos positivos en los pacientes elegidos para prostatectomía. 14

3.3 CONCLUSIONES

El cáncer de próstata representa en ocasiones un problema diagnóstico para el patólogo. Los programas de calidad instaurados en los sistemas actuales de salud y la propia presión asistencial hospitalaria, hacen que cada vez en mayor medida a los patólogos se les exijan informes rápidos, completos e inequívocos, en ocasiones con muy escaso material o con el cáncer mínimamente representado en la muestra remitida. A este problema se añade la amplia variabilidad histológica del carcinoma prostático, la profusión de lesiones benignas que simulan cáncer y, viceversa, los carcinomas que simulan en ocasiones lesiones benignas.

En esta investigación la frecuencia diagnóstica del adenocarcinoma prostático en biopsias transrectales fue de 42.4% con mayor presentación en pacientes que corresponden al grupo de edad entre la séptima y octava décadas de la vida. Existió un alto índice de sospecha clínica de la neoplasia maligna prostática en el examen rectal y cifras de APE que fue confirmado anatomopatológicamente en más de la mitad de los casos.

El objetivo de identificar pacientes con alto riesgo de acuerdo a factores pronósticos negativos es establecer una estrategia terapéutica y mejorar la calidad de vida en pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado.

La mayoría de los carcinomas diagnosticados en el presente estudio fueron de grado de malignidad intermedio y alto con cifras de APE por arriba de 10ng/dL en 57 casos de los 74 en los que se contó con APE en la solicitud de estudio histopatológico, lo que identifica a pacientes con mayor riesgo de márgenes quirúrgicos en prostatectomías, invasión de vesículas seminales y compromiso de ganglios linfáticos.

En el momento actual la evaluación del APE, suma de Gleason y etapa clínica deberán ser analizados con gran detalle para proporcionar un

pronóstico y optimizar la calidad de vida del paciente en relación con la incontinencia y disfunción eréctil.

3.4 RECOMENDACIONES

1. Continuar y perfeccionar la toma de muestra de tejido prostático transrectal para el diagnóstico de adenocarcinoma.
2. Hacer múltiples tomas (mínimo 6) a aquellos pacientes con alta sospecha clínica de carcinoma prostático.
3. Proporcionar a los pacientes con alto riesgo, en base al APE y suma de Gleason, una terapéutica individualizada que mejore su calidad de vida.
4. Reforzar en los anatompatólogos el uso correcto del sistema de Gleason para diagnosticar de manera correcta el grado histológico del adenocarcinoma prostático.
5. Realizar estudios futuros de correlación histopatológica y pronóstica basadas en el sistema de Gleason en biopsias transrectales y su correlación con la prostatectomía.

BIBLIOGRAFIA

¹ Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología. Compendio de estadísticas de morbilidad por neoplasias malignas 2002. Registro Nacional del Cáncer. México: Secretaría de Salud, 2002.

² Arista NJ. Biopsia Prostática. Interpretación en resección transuretral y en biopsia por punción. Angeles Editores, 2006.

³ Sternberg, S. Histology for Pathologists. 2nd Ed. 2000. Lipincott-Raven.

⁴ Alberto AA, et al. The effect of the number of biopsy cores on the concordance between prostate biopsy and prostatectomy Gleason score. Arch Pathol Lab Med 2008. 132:989-992.

⁵ Murali V, et al. Morphologic criteria for the diagnosis of prostatic adenocarcinoma in needle biopsy specimens. A study of 250 consecutive cases in a routine surgical pathology practice. Arch Pathol Lab Med 2002. 126:554-561.

⁶ Kenneth A. Current Prostate Biopsy Interpretation. Criteria for Cancer, Atypical Small Acinar Proliferation, High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia and Use of Immunostains. Arch Path Lab Med 2006. 130: 835-43.

⁸ Molinié V, Baumert H. Nuevos marcadores en las biopsias de próstata. Actas Urol Esp 2007;31 (9): 1009-24.

⁹ Konstantin S, et al. A-Methylacil CoA Racemase in Pulmonary Adenoarcarinoma, Squamous Cell Carcinoma and Neuroendocrine Tumours. Arch Path Lab Med 2006. 131: 1556-62.

¹⁰ Tetsunari O, et al. A Comparision of Interobserver Reproducibilidad of Gleason Grading of Prostatic Carcinoma in Japan and the United States. Arch Path Lab Med. 2005. 129:1004-10.

¹¹ Andrew AR, et al. Accurate Gleason Grade of Prostatic Adenocarcinoma in Prostate Needle Biopsies by General Pathologists. Arch Path Lab Med 2003. 127:1007-8.

¹² Rosai J. Surgical Pathology. 9th edition. St Louis. Mosby. 2004. 1361-85.

¹³ Bostwick DG, et al. Prognostic Factors in Prostate Cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Path Lab Med 2000. 124:995-1000.

¹⁴ Hernández-Escoto R, et al. Antígeno prostático específico y suma de Gleason como factores predictivos de márgenes positivos en prostatectomía radical. Rev Mex Urol 2002; 62 (4): 162-165.

- 15 Etxezarraga C, López JI. La cuantificación del volumen tumoral en las biopsias transrectales de próstata. Rev Esp Patol 2006; Vol 39, no. 3:155-158.
- 16 Milanes SJ, Miller DE. Carcinoma prostático en biopsias por trócar. VI Congreso Virtual de Anatomía Patológica. 2004.
- 17 Sternberg SS. Diagnostic Surgical Pathology. The Prostate and Seminal Vesicles. Adenocarcinoma of the Prostate. 1994(44);1807-46.
- 18 Bain GO, et al. Feasibility of grad in prostatic carcinomas. 1982; 106:265-67.
- 19 Epstein JI, Potter SR. The pathological interpretation and significance of prostate.
- 20 Etxezarraga C, et al. Revisión de los adenocarcinomas de próstata con patrón pseudohiperplásico y pseudoatrófico. Rev Esp Patol 2005; vol 38, no. 3:141-47.