

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

---

**HOSPITAL GENERAL “DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ”**



**CORRELACIÓN ENTRE EL PATRÓN DE GLEASON Y LA PRESENCIA DE CÉLULAS  
NEUROENDÓCRINAS EN LOS ADENOCARCINOMAS DE PRÓSTATA**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**P R E S E N T A :**

**DRA. BRENDA ODIL GONZÁLEZ SÁNCHEZ**

**ASESORES:**

**DRA. SARA PARRAGUIRRE MARTÍNEZ**

**DR. ELIO GERMÁN RECINOS CARRERA**

**MÉXICO D. F. JULIO 2010**



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.

## AGRADECIMIENTOS

Esta tesis, si bien ha requerido de esfuerzo y mucha dedicación por parte de la autora y asesores de tesis, no hubiera sido posible su finalización sin la cooperación desinteresada de todas y cada una de las personas que a continuación citaré.

Mi esposo Sergio por estar conmigo en cada paso que doy.

Mis padres y hermano, por el ánimo y apoyo que me han dado a pesar de la distancia.

Mis maestros y asesores de tesis: Dr. Elio Germán Recinos Carrera y Dra. Sara Parraguirre Martínez, por la colaboración, paciencia y apoyo brindados, así como a la Dra. Ma. Magdalena Reyes Castro, Dra. Ma. Del Rocío Estrada Hernández, Dr. Isaías Estrada Moscoso, Dr. Oscar Díaz Flores, a todos ellos gracias por sus enseñanzas.

Dra. Isabel Alvarado Cabrero y Dr. Stanislaw Sadowinski Pine por abrir ese abanico de posibilidades diagnósticas.

Dra. Ma. De Lourdes Suárez Roa por su orientación en la realización de ésta tesis.

Sofía, Paula y Elsa, por tantas laminillas; Yola, Jorge, Manuel, Ernesto y Carlos por tantos bloques.

Marichuy, por siempre tener una respuesta.

Mis compañeros residentes, por su ayuda y sobre todo su amistad.

Éste trabajo de Tesis con No. PROT - 01 – 22 - 2010, presentado por la alumna Brenda Odil González Sánchez, se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la Tesis Dra. Sara Parraguirre Martínez, con fecha del 15 de Julio del 2010 para su impresión final.

**Tutor principal**

**Dra. Sara Parraguirre Martínez**

## **AUTORIZACIONES**

**Dr. Octavio Sierra Martínez**  
**Director de Enseñanza e Investigación**  
**Hospital General “Dr. Manuel Gea González”**

---

**Dra. María Elisa Vega Memije**  
**Subdirectora de Investigación**  
**Hospital General “Dr. Manuel Gea González”**

---

**Dra. Sara Parraguirre Martínez**  
**Jefa de la División de Anatomía Patológica y Asesora Titular de Tesis**

---

**Dr. Elio Germán Recinos Carrera**  
**Médico adscrito de la División de Anatomía Patológica y Asesor de Tesis**

---

**CORRELACIÓN ENTRE EL PATRÓN DE GLEASON Y LA PRESENCIA DE CÉLULAS  
NEUROENDÓCRINAS EN LOS ADENOCARCINOMAS DE PRÓSTATA**

**COLABORADORES:**

**Nombre: Dra. Sara Parraguirre Martínez**

**Firma: \_\_\_\_\_**

**Nombre: Dr. Elio Germán Recinos Carrera**

**Firma: \_\_\_\_\_**

**Nombre: Dra. Brenda Odil González Sánchez**

**Firma: \_\_\_\_\_**

## INDICE

Glosario.....	1 - 2
Relación de tablas, gráficos e imágenes.....	3 - 4
Resumen.....	5
Abstract.....	6
1. Introducción.....	7
2. Antecedentes.....	8 – 11
3. Justificación.....	12
4. Objetivo.....	13
5. Material y Métodos.....	14 - 15
6. Resultados.....	16 - 30
7. Discusión.....	31 - 32
8. Conclusiones.....	33
9. Bibliografía.....	34 - 35

## RELACIÓN DE TABLAS, GRÁFICOS E IMÁGENES

<b>Tabla 1.</b> Tabla de recolección de la información.....	16 - 19
<b>Gráfico 1.</b> Adenocarcinomas de próstata, distribución por edad. (Expresado en número de casos).....	20
<b>Gráfico 2.</b> Adenocarcinomas de próstata, distribución por edad. (Expresado en porcentajes).....	20
<b>Gráfico 3.</b> Adenocarcinomas de próstata, patrón de Gleason. (Expresado en número de casos).....	21
<b>Gráfico 4.</b> Adenocarcinomas de próstata, patrón de Gleason. (Expresado en porcentajes).....	21
<b>Gráfico 5.</b> Adenocarcinomas de próstata con expresión de cromogranina. (Expresado en porcentajes).....	22
<b>Gráfico 6.</b> Adenocarcinomas de próstata con expresión de cromogranina. (Expresado en número de casos).....	22
<b>Gráfico 7.</b> Adenocarcinomas de próstata positivos a cromogranina según su patrón de Gleason. (Expresado en número de casos).....	23
<b>Gráfico 8.</b> Adenocarcinomas de próstata positivos a cromogranina según su patrón de Gleason. (Expresado en porcentajes).....	23
<b>Gráfico 9.</b> Adenocarcinomas de próstata con tumor en límite quirúrgico.....	24
<b>Gráfico 10.</b> Adenocarcinomas de próstata con permeación vascular.....	24
<b>Gráfico 11.</b> Adenocarcinomas de próstata con permeación linfática.....	25
<b>Gráfico 12.</b> Adenocarcinomas de próstata con invasión perineural.....	25
<b>Gráfico 13.</b> Porcentaje de tumor en la totalidad de la próstata.....	26
<b>Gráfico 14.</b> Adenocarcinomas de próstata con tumor en vesículas seminales.....	26
<b>Figura 1.</b> Adenocarcinoma de próstata con patrón 1 de Gleason.....	27
<b>Figura 2.</b> Adenocarcinoma de próstata con patrón 2 de Gleason.....	27



<b>Figura 3.</b> Adenocarcinoma de próstata con patrón 3 de Gleason.....	28
<b>Figura 4.</b> Adenocarcinoma de próstata con patrón 4 de Gleason.....	28
<b>Figura 5.</b> Adenocarcinoma de próstata con patrón 5 de Gleason.....	29
<b>Figura 6.</b> Adenocarcinoma de próstata con expresión nuclear de cromogranina.....	29
<b>Tabla 2.</b> Análisis estadístico.....	30

## GLOSARIO

1. Próstata: Órgano retroperitoneal que rodea el cuello vesical y la uretra. Está desprovisto de una cápsula delimitada. Pesa aproximadamente 20 gramos. <sup>(1)</sup>
2. Prostatectomía radical: Remoción quirúrgica de la totalidad del órgano prostático y las vesículas seminales para el tratamiento de neoplasias malignas primarias. <sup>(2)</sup>
3. Célula: Unidad fundamental de los organismos vivos, de tamaño microscópico, capaz de reproducción independiente, constituida por núcleo y citoplasma, rodeados por una membrana. <sup>(3)</sup>
4. Neoplasia: Significa “nuevo crecimiento”. Actualmente se utiliza como sinónimo de “tumor” y puede ser benigno o maligno. <sup>(4)</sup>
5. Carcinoma: Neoplasia maligna derivada de un tejido epitelial. <sup>(4)</sup>
6. Adenocarcinoma: Neoplasia maligna epitelial que presenta diferenciación glandular o producción de mucina por las células tumorales. <sup>(4)</sup>
7. Glándula: Estructura epitelial cuyas células tienen la capacidad de producir secreciones. <sup>(2)</sup>
8. Sistema de Gleason: Sistema utilizado para otorgar un grado de diferenciación arquitectural a los adenocarcinomas de próstata. <sup>(5)</sup>
9. Diferenciación: Se refiere al grado en que las células de una neoplasia semejan a las células normales, tanto morfológica como funcionalmente. La falta de diferenciación se conoce como anaplasia. <sup>(4)</sup>
10. Célula neuroendócrina: Célula que tiene la capacidad de recibir impulsos nerviosos y como consecuencia libera sustancias mensajeras al torrente sanguíneo. <sup>(4)</sup>
11. Inmunohistoquímica: Técnica que se basa en la utilización de anticuerpos monoclonales específicos, que le permiten la identificación de productos celulares o marcadores de superficie para el diagnóstico de neoplasias. <sup>(6)</sup>
12. Cromogranina: Proteína secretora regulada encontrada en péptidos hormonales y vesículas secretoras de neurotransmisores. <sup>(6)</sup>

13. Andr6geno: Hormona masculina derivada del ciclopentanoperhidrofenantreno, cuya funci3n principal es estimular el desarrollo de los caracteres sexuales masculinos. <sup>(2)</sup>
14. Formalina: Soluci3n saturada compuesta de agua y formaldehido. Permite la estabilizaci3n de las prote3nas tisulares, impidiendo as3 su descomposici3n. <sup>(2)</sup>
15. Met3stasis: Implante tumoral discontinuo al tumor primario. De forma inequ3voca, la met3stasis define a un tumor como maligno, pues las neoplasias benignas no metastatizan. <sup>(4)</sup>
16. Permeaci3n vascular: Tendencia de las c3lulas que componen una neoplasia maligna a introducirse en los vasos sangu3neos, disemin3ndose as3 al resto del organismo. <sup>(4)</sup>
17. Permeaci3n linf3tica: Tendencia de las c3lulas que componen una neoplasia maligna a introducirse en los vasos linf3ticos, disemin3ndose as3 al resto del organismo. <sup>(4)</sup>
18. Invasi3n perineural: Infiltraci3n por c3lulas neopl3sicas malignas a lo largo de un nervio o adyacente a 3ste. <sup>(4)</sup>

## RESUMEN

El objetivo de éste estudio es investigar si existe correlación entre el patrón de Gleason (grado de diferenciación) en los adenocarcinomas de próstata y la presencia de células neuroendócrinas en la neoplasia, detectado mediante inmunohistoquímica para cromogranina.

Se tomaron como referencia una próstata sin alteraciones histológicas y una con hiperplasia nodular para valorar el número de células neuroendócrinas presentes en ellas. Posteriormente se analizaron al microscopio 76 productos de prostatectomía radical por adenocarcinoma, obtenidos de los archivos de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, en el periodo comprendido entre 1998 – 2010.

Tomando en cuenta el patrón de Gleason, los adenocarcinomas fueron clasificados como: Gleason 1, Gleason 2, Gleason 3, Gleason 4 y Gleason 5.

De los 76 casos estudiados, se encontró que 47 (62%) pertenecieron al patrón de Gleason 3; 15 (20%) al patrón 4; 10 (13%) al patrón 5; 3 (4%) al patrón 2 y solamente 1 (1%) al patrón de Gleason 1.

Al utilizar el marcador de inmunohistoquímica cromogranina, 51 casos (67%) resultaron positivos (expresión nuclear) a cromogranina y 25 (33%) casos resultaron negativos. De los casos positivos, 34 (67%) correspondieron a un patrón de Gleason 3; 9 (17%) al patrón de Gleason 4; 6 (12%) al patrón de Gleason 5 y 2 (4%) al patrón de Gleason 2, mientras que no se encontraron casos positivos con patrón de Gleason 1 (0%).

Como hallazgos adicionales, de los 76 casos, 25 de ellos presentaron neoplasia en el límite quirúrgico, 47 presentaron invasión perineural, 11 permeación vascular y 4 permeación linfática. Con respecto al porcentaje de tumor, solamente 5 pacientes presentaron un porcentaje mayor al 50% de la totalidad del órgano prostático, mientras que 6 mostraron también tumor en vesículas seminales.

Se utilizó el coeficiente no paramétrico de Spearman (prueba de asociación para variables), sin encontrarse correlación entre el patrón de Gleason y la presencia de células neuroendócrinas.

## ABSTRACT

The purpose of this study was to investigate if there's an actual correlation between the Gleason grade (degree of differentiation) in adenocarcinoma of the prostate, and the presence of neuroendocrine cells within the neoplasia, detected through immunohistochemistry for chromogranin.

A prostate without histological abnormalities was taken as reference, and another with nodular hyperplasia, to be able to assess the number of neuroendocrine cells that could be found. Afterwards, 76 specimens obtained through radical prostatectomy due to adenocarcinoma were analyzed, taken from the archives of the Anatomic Pathology department at "Dr. Manuel Gea González" General Hospital, between 1998-2010.

Taking into account the Gleason grade, adenocarcinomas were classified as: Gleason 1, Gleason 2, Gleason 3, Gleason 4 and Gleason 5.

Out of the 76 case studies, it was found that 47 (62%) were classified as Gleason grade 3; 15 (20%) as grade 4; 10 (13%) as grade 5; 3 (4%) as grade 2, and only 1 (1%) belonged to Gleason grade 1.

When the immunohistochemical marker chromogranin was used, 51 cases (67%) were positive (nuclear expression) to chromogranin and 25 (33%) were negative. Of the positive cases, 34 (67%) corresponded to a Gleason grade 3; 9 (17%) to a Gleason grade 4; 6 (12%) to a Gleason grade 5 and 2 (4%) to Gleason grade 2, at the same time no positive cases with Gleason grade 1 (0%) were found.

As additional findings, out of the 76 cases, 25 showed neoplasia within surgical limits, 47 had perineural invasion, 11 had vascular permeation, and 4 lymphatic permeation. With respect to the percentage of tumor growth, only 5 patients showed a percentage higher than 50% of the totality of the prostatic organ, while 6 also had tumoral activity in the seminal vesicles.

Spearman non parametric coefficient was used (association test for variables), and no correlation was found between the Gleason grade and the presence of neuroendocrine cells.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata continúa siendo uno de los más frecuentes. Se presenta principalmente en hombres mayores de 50 años. <sup>(7)</sup>

El grado histológico es un fuerte factor pronóstico en el adenocarcinoma prostático <sup>(7,8)</sup>, para lo que actualmente se utiliza el sistema de Gleason, que se basa en el grado de diferenciación arquitectural que presenta el tumor y se clasifica del 1 al 5. <sup>(5,7)</sup>

La cromogranina representa el marcador más específico para diferenciación neuroendócrina (NE) en general. En adenocarcinomas de próstata con células NE, 65% de éstas son positivas a cromogranina <sup>(6)</sup>, confiriéndole a la neoplasia un peor pronóstico <sup>(7)</sup>, con mayor porcentaje de metástasis. Se piensa que las células neuroendócrinas podrían inducir la proliferación celular tumoral de forma parácrina <sup>(9)</sup>.

En éste estudio se analizaron histológicamente 76 productos de prostatectomía radical por adenocarcinoma de próstata, para investigar la correlación entre el patrón de Gleason y la presencia de células NE por medio de inmunohistoquímica, lo que nos permite reconocer la posible utilidad de éste inmunomarcador para buscar de forma rutinaria la presencia de éstas células.

## ANTECEDENTES

El cáncer de próstata continúa siendo uno de los más frecuentes en nuestra población. Se cree que hasta un tercio de los hombres mayores de 50 años tienen una forma latente de ésta enfermedad y que eventualmente desarrollarán cáncer <sup>(7)</sup>. Nuevos avances terapéuticos siguen desarrollándose con el propósito de intervenir durante las etapas iniciales de la enfermedad, en un esfuerzo por revertir o prevenir la progresión del proceso neoplásico <sup>(1)</sup>.

La glándula prostática es un órgano compuesto, tiene elementos tanto glandulares como no glandulares. Éstos tejidos se encuentran fusionados de manera íntima dentro de una cápsula común <sup>(1)</sup>.

Los tejidos no glandulares son: el esfínter prostático, el esfínter estriado, el estroma fibromuscular anterior y la cápsula prostática. Los nervios y vasos sanguíneos también se incluyen. El tejido glandular está constituido por acinos y conductos.

El epitelio de los conductos y acinos prostáticos consiste en varios tipos celulares. Éstos incluyen: luminal secretora, basal y células neuroendócrinas (NE). En todas las zonas de la próstata, el epitelio contiene una pequeña población de células NE distribuidas de forma irregular y aislada, más no se conoce un porcentaje exacto. Éstas descansan sobre la capa de células basales pero no llegan hasta la luz glandular <sup>(1)</sup>. Al igual que en otros órganos, ocasionalmente éstas células dan origen a carcinomas de células pequeñas y frecuentemente éste tipo de carcinomas pueden originarse en un adenocarcinoma preexistente <sup>(1)</sup>.

A pesar de que se conoce poco acerca de la presencia de células NE en la próstata en desarrollo, estudios recientes han indicado que éstas, las células secretoras y las basales se originan de una célula madre pluripotencial endodérmica común <sup>(1, 10, 11)</sup>. Otros estudios han reportado que las células NE en la próstata representan un linaje celular único, siendo de origen neurogénico y por lo tanto distinto de las células secretoras y basales prostáticas derivadas del seno urogenital <sup>(10)</sup>.

Existen dos tipos de células NE: Las células “abiertas” con extensiones en su ápice, que conectan directamente con la luz y, las células “cerradas” con procesos dendríticos que se extienden entre células adyacentes y que descansan en la lámina basal, topográficamente cercanas a los nervios <sup>(10)</sup>. Se piensa que gracias a sus productos secretores forman una red de comunicación involucrada en la regulación celular <sup>(10)</sup>.

El papel fisiológico de las células NE es desconocido, pero se cree que están involucradas en la regulación, diferenciación y secreción de la próstata <sup>(10, 11)</sup>. Las células NE prostáticas contienen gránulos citoplásmicos densos que acumulan hormonas peptídicas y prohormonas. Por lo tanto, las células NE pueden ser detectadas por medio de tinciones de inmunohistoquímica utilizando anticuerpos dirigidos contra éstas sustancias <sup>(10)</sup>.

La presencia de células NE en el adenocarcinoma de próstata se ha vuelto ampliamente reconocida por sus implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas <sup>(10)</sup>.

La diferenciación NE ocurre exclusivamente en la fase G0 del ciclo celular, en el cual las células tumorales son usualmente resistentes a la radioterapia y medicamentos citotóxicos <sup>(12)</sup>. Además, las células NE evaden la muerte celular programada, incluso bajo deprivación androgénica solo 0.16% de estas células muestran actividad apoptótica <sup>(12)</sup>.

Al igual que el tejido prostático benigno, el adenocarcinoma prostático presenta por lo menos diferenciación NE focal, a pesar de que el número de células varía de acuerdo al fijador tisular empleado, el anticuerpo y método de tinción utilizado y el número de cortes examinados <sup>(7, 8)</sup>.

Estudios realizados han reportado presencia de células NE inmunoreactivas hasta en 92% de los adenocarcinomas prostáticos fijados en formalina e incluidos en parafina <sup>(7)</sup>. La diferenciación NE típicamente consiste en células dispersas que son inaparentes en la microscopía de luz pero que muestran inmunoreactividad para uno o más marcadores <sup>(7)</sup>.

Las células NE en el cáncer son malignas y no muestran expresión de receptores androgénicos <sup>(13)</sup>. Las células neoplásicas NE carentes de receptores androgénicos nucleares constituyen una población celular insensible a andrógenos en el cáncer de próstata <sup>(13)</sup>. La ausencia de actividad proliferativa y apoptótica puede proveer a éstas células con resistencia relativa a medicamentos citotóxicos y radioterapia <sup>(12, 13)</sup>.

Aproximadamente 10% de los adenocarcinomas contienen únicamente células NE con gránulos eosinófilos distintivos <sup>(7)</sup>.

Algunos estudios refieren que las células NE no tienen significado clínico o pronóstico aparente en el epitelio benigno, cáncer prostático primario y metástasis ganglionares, mientras que otros mostraron que la diferenciación NE tiene valor predictivo en la sobrevida y falla de la terapia hormonal <sup>(7)</sup>.

El aumento en la proliferación celular y la expresión de genes antiapoptóticos por las células epiteliales tumorales cercanas a focos de células NE apoyan el conocimiento de que existen estímulos inductivos generados directamente por las células NE que podría explicar el efecto positivo en la proliferación de las células tumorales, así como en su menor diferenciación <sup>(11, 12, 13)</sup>.

La cromogranina y la serotonina son los mejores marcadores neuroendócrinos (NE) en el tejido prostático fijado en formalina <sup>(7)</sup>.

Las cromograninas y secretograninas representan los principales constituyentes de los gránulos secretores NE. Se han identificado tres proteínas cromograninas, designadas como: cromogranina A, cromogranina B, y secretogranina II <sup>(6)</sup>.



Las células NE pertenecen al sistema de descarboxilación y utilización de precursores de aminas <sup>(9)</sup>. Estas células pueden estar involucradas en la regulación del crecimiento y diferenciación prostáticos y podrían inducir la proliferación de las células tumorales de forma parácrina <sup>(9)</sup>.

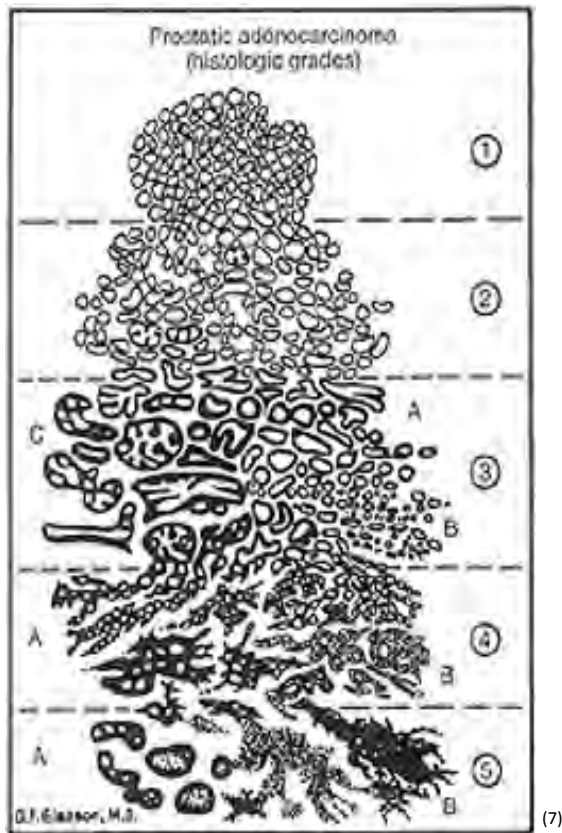
Las cromograninas se encuentran presentes dentro de la matriz de los gránulos secretores y por lo tanto, tumores con abundantes gránulos secretores demuestran intensa inmunoreactividad a la cromogranina, mientras que aquellos con menos gránulos se tiñen menos intensamente <sup>(6)</sup>.

La cromogranina representa el marcador más específico para diferenciación NE en general. En adenocarcinomas de próstata con células NE, 65% de éstas son positivas a cromogranina <sup>(6)</sup>.

La sensibilidad y especificidad de la cromogranina para tumores NE es de 59% y 68% respectivamente <sup>(14)</sup>.

El grado histológico es fuerte factor pronóstico en el adenocarcinoma prostático <sup>(7, 8)</sup>. Desde 1999 se utiliza el sistema de Gleason para darle un grado. Fue propuesto por el Dr. Donald F. Gleason en 1966 <sup>(5)</sup>. Está basado en el grado de diferenciación arquitectural del adenocarcinoma y de acuerdo a esto se divide en cinco patrones, que son:

- Patrón 1: Muy bien diferenciado. Se trata de un nódulo bien circunscrito, con glándulas de pequeñas a medianas, que se encuentran muy juntas, “espalda con espalda” o con escaso estroma entre ellas.
- Patrón 2: Bien diferenciado. Se observa también un nódulo, semejante al patrón uno, pero menos definido, con glándulas de tamaño variable y un poco más separadas.
- Patrón 3: Moderadamente diferenciado. Glándulas que ya no están bien delimitadas (no forman un nódulo), tiene bordes mal definidos e infiltrantes, con gran variación en tamaño, forma y separación glandular. Es el patrón más común.
- Patrón 4: Pobrementemente diferenciado. Conjunto de glándulas con bordes mal definidos, pueden ser de cualquier tamaño y su característica fundamental es que se encuentran fusionadas unas con otras.
- Patrón 5: Indiferenciado. Nidos sólidos de células, con escasas luces o vacuolas; pueden tener tamaño variable <sup>(5)</sup>.



La heterogeneidad del tumor es tomada en cuenta mediante la asignación de un patrón primario para el grado dominante y un patrón secundario para el grado no dominante <sup>(5,7)</sup>.

El puntaje histológico se obtiene mediante la suma de ambos patrones. ( ej. Patrón dominante 4, patrón no dominante 3:  $4 + 3 = 7$ , siendo el 7 el grado final o suma de Gleason) La menor suma posible es 2 y la mayor 10 <sup>(5,7)</sup>.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio comparativo, abierto, prospectivo y transversal, en el cual se revisaron libretas de registro de biopsias, de la División de Anatomía Patológica del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, del año 1998 al 2010, para localizar laminillas teñidas con hematoxilina y eosina y bloques de parafina de todos los casos de prostatectomía radical por diagnóstico de adenocarcinoma. Las laminillas de cada caso se valoraron histológicamente para clasificar los adenocarcinomas en patrón 1, 2, 3, 4 y 5, de acuerdo al sistema de Gleason, que utiliza los siguientes criterios:

Patrón 1: Muy bien diferenciado.

Patrón 2: Bien diferenciado.

Patrón 3: Moderadamente diferenciado.

Patrón 4: Poco diferenciado.

Patrón 5: Indiferenciado.

A cada bloque de parafina, se le realizó inmunohistoquímica para detectar la presencia de células NE, a través de la utilización del anticuerpo cromogranina.

La inmunoreacción para cromogranina fue evaluada en el núcleo de las células neoplásicas malignas y clasificada de la siguiente forma:

- Positiva: Se contaron en 10 campos de alto poder (40x) en cada uno de los casos que presentaron reacción a la cromogranina.
- Negativa: Los casos que no presentaron reacción a la cromogranina fueron considerados negativos.

Finalmente se correlacionó la presencia de células neuroendócrinas (positivas a cromogranina) con el patrón de Gleason.

Criterios de inclusión: Productos de prostatectomía radical por adenocarcinoma que se contara con laminillas (diagnóstico) y material en parafina adecuado para las reacciones de inmunohistoquímica.

Criterios de eliminación: Desprendimiento del tejido durante la técnica de inmunohistoquímica y que no pudiera reponerse.

Las variables independientes fueron el patrón de Gleason, la edad del paciente, la presencia de invasión perineural, permeación vascular y linfática, presencia de tumor en vesículas seminales y porcentaje del tumor en la próstata. La variable dependiente fue el número de células neuroendócrinas.

El tamaño de la muestra incluyó todos casos de prostatectomía radical con diagnóstico de adenocarcinoma del Hospital General "Dr. Manuel Gea González", en el periodo comprendido entre 1998 y 2010. Fueron identificados 76 casos, todos contaron con laminillas y bloques de parafina.

Se utilizó estadística descriptiva (proporciones o porcentajes) para la caracterización de la población y el coeficiente no paramétrico de Spearman, que mide cualquier asociación (variable ordinal/variable intervalar).

Técnica de inmunorreacción: En portaobjetos previamente con poly-L-lisina se montan cortes de tejido de 2 a 3 micras, los cuales se secan en forma horizontal, posteriormente se desparafinan a 80°C y se hidratan con agua destilada. Se efectúa recuperación antigénica en microondas con solución buffer a pH 9 por 20 minutos, después se enfría y se enjuaga con agua corriente. Se inhibe la peroxidasa endógena 5 minutos a temperatura ambiente, a continuación se enjuaga en agua destilada y se incuba con solución buffer de fosfatos salinos 10 minutos, se procede a enjuagar en tres ocasiones, posteriormente se incuba en cámara húmeda con anticuerpo primario (proteína anti-cromogranina de ratón, marca DAKO) media hora a temperatura ambiente, se enjuagan las laminillas una por una y se incuban en solución buffer de fosfatos salinos por 10 minutos, se incuban con anticuerpo de enlace (inmunoglobulinas biotinadas) por 15 minutos, se enjuagan las laminillas una por una y se incuban con solución buffer de fosfatos salinos por 10 minutos, en seguida se incuban con streptavidina 15 minutos, nuevamente se enjuagan las laminillas una por una y se incuban en solución buffer de fosfatos salinos por 10 minutos, se revelan con diaminobencidina por 5 minutos, se observan al microscopio deteniendo la reacción enjuagando con agua destilada; el siguiente paso consiste en contrateñir con hematoxilina de Harris realizando 5 baños, enjuagar, azular con carbonato de litio y volver a enjuagar. Finalmente las laminillas se deshidratan, aclaran y montan en estellan.

## RESULTADOS

Los resultados del estudio se expresan en la Tabla 1.

De los 76 casos estudiados, el rango de edad fue de 52 a 79 años, con un promedio de 65 años.

**TABLA 1**

No. Biopsia	E- dad	Glea- -son	# Célu- -las NE	Borde positivo	Invasión vascular	Invasión linfática	Invasión perineural	Tumor en vesicula seminal	% Tu- -mor
1118- 10	57	3	0				Presente		2
1435- 10	74	3	6				Presente		35
1436- 10	62	4	6						8
931- 10	60	3	0	Presente			Presente		5
419- 09	63	5	0						5
2107- 09	61	5	3	Presente	Presente		Presente		60
2413- 09	60	3	3	Presente					20
2616- 09	58	3	7						30
5140- 09	62	3	1	Presente		Presente			80
3761- 09	70	3	0	Presente			Presente		6
3065- 08	71	3	8						7
3091- 08	69	3	2						5
3533- 08	70	3	0						20
3692- 08	63	4	2	Presente			Presente		33
5240- 08	65	4	0			Presente	Presente		80
2070-	73	3	0	Presente					8

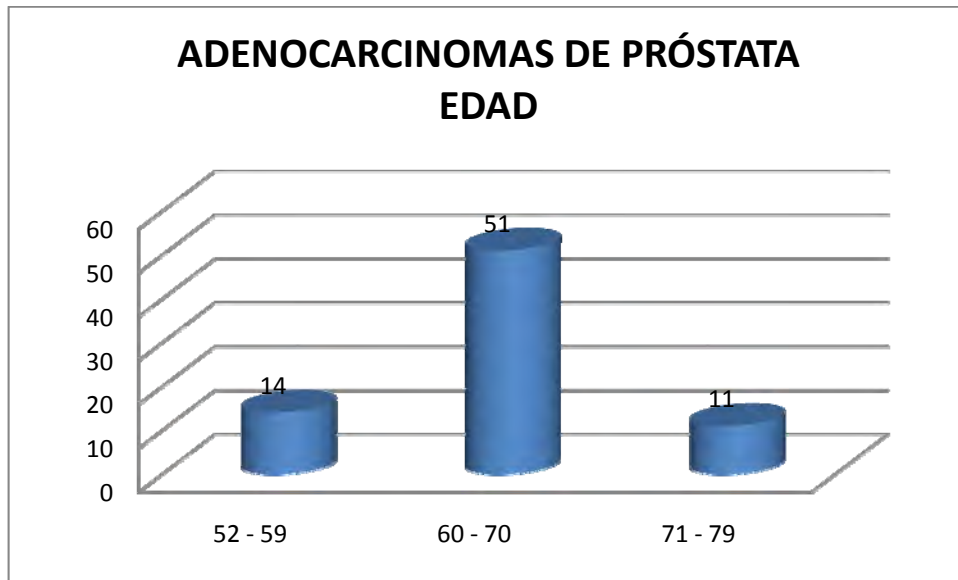
07									
3844-07	70	3	1				Presente		10
4128-07	75	3	4				Presente		10
4593-07	57	3	2						20
6769-06	64	5	7	Presente			Presente		30
6077-06	63	3	28					Presente	10
5259-06	58	3	11						1
4872-06	64	3	0						5
4286-06	66	3	0						2
4626-06	58	3	74						1
3758-06	60	3	8				Presente		15
2759-06	79	3	15				Presente		15
2494-06	54	5	14				Presente		90
1186-06	61	3	6		Presente		Presente		50
722-06	64	4	0		Presente		Presente		50
549-06	65	3	15						1
228-06	58	3	17						1
282-05	67	3	22				Presente		5
411-05	69	5	0	Presente					10
1313-05	63	5	27				Presente		10
2834-05	68	4	12	Presente					50
3005-05	59	3	7		Presente		Presente		30
3182-05	67	3	30		Presente		Presente	Presente	10
3365-05	65	3	4	Presente					12

3581-05	68	3	4	Presente			Presente		50
3697-05	71	3	7	Presente	Presente		Presente		1
6119-05	68	3	15				Presente		3
6253-05	52	3	0						5
6267-05	70	3	1				Presente		7
6417-05	63	4	4				Presente		40
6827-05	67	3	16				Presente		20
446-04	64	3	5						5
447-04	73	3	20	Presente			Presente	Presente	10
6676-04	73	3	16			Presente	Presente		70
6469-04	72	3	0				Presente		10
2811-04	68	2	0				Presente		30
3112-04	66	2	13		Presente		Presente		35
3319-04	63	2	8				Presente		10
3978-04	61	3	31				Presente		5
6144-04	66	3	6						5
4170-03	66	4	8	Presente			Presente	Presente	15
7652-03	52	3	0	Presente	Presente		Presente		3
4638-03	67	3	0						10
3267-03	57	3	24						10
484-02	72	3	7				Presente		5
6685-02	69	4	23	Presente			Presente	Presente	20
4786-02	67	5	2	Presente			Presente	Presente	50
6713-	63	4	124				Presente		15

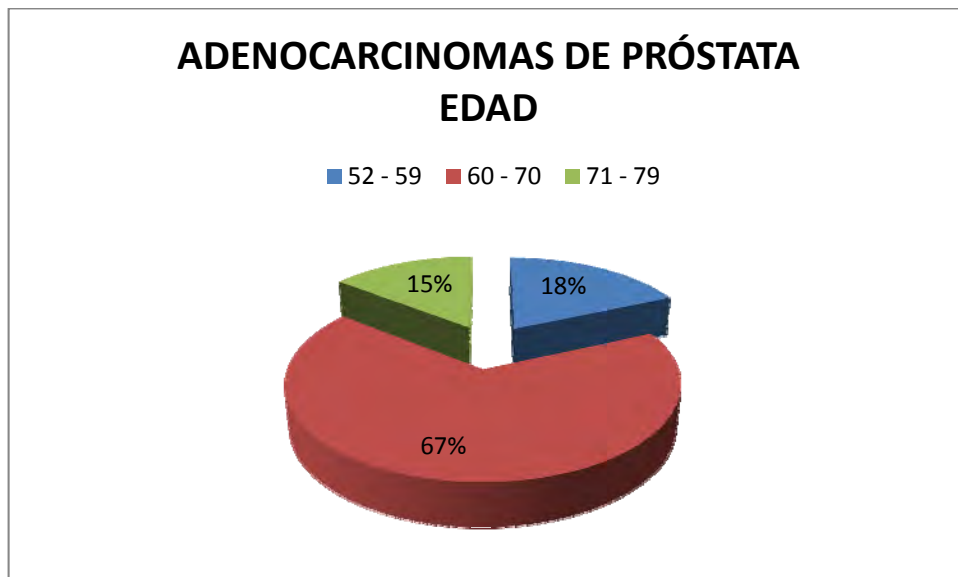
02									
2653-01	58	3	0				Presente		40
5852-01	67	3	4						20
5502-01	61	5	14	Presente	Presente		Presente		95
4980-01	64	3	0	Presente			Presente		30
3197-01	63	4	0	Presente					50
1387-01	70	4	24	Presente					50
223-00	60	5	0	Presente	Presente		Presente		95
4806-00	68	4	0	Presente	Presente		Presente		40
5805-99	65	5	0				Presente		50
4392-98	64	4	0				Presente		20
2799-98	59	1	0						5
2781-98	54	4	0				Presente		25
1333-98	75	4	6	Presente			Presente		10



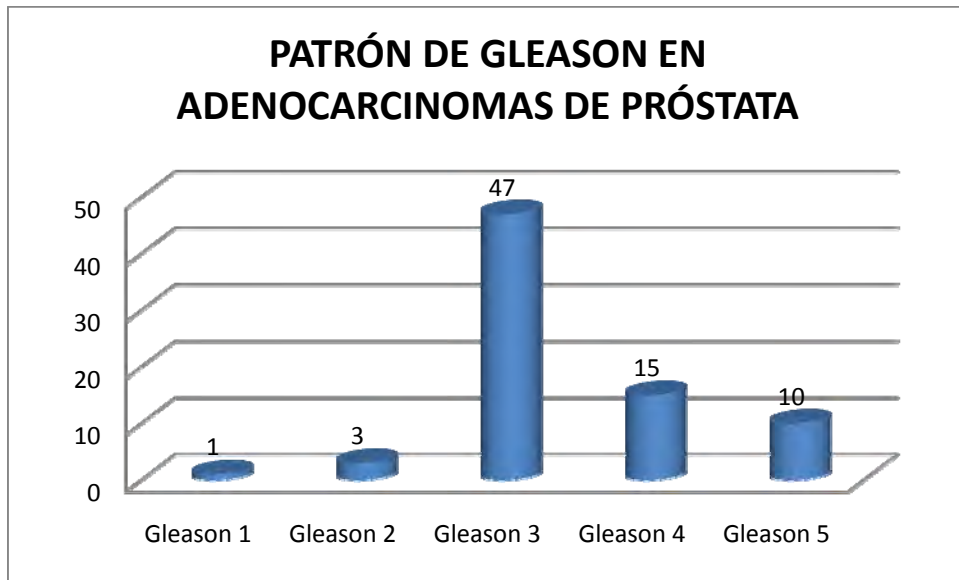
**GRÁFICO 1**



**GRÁFICO 2**



**GRÁFICO 3**



**GRÁFICO 4**

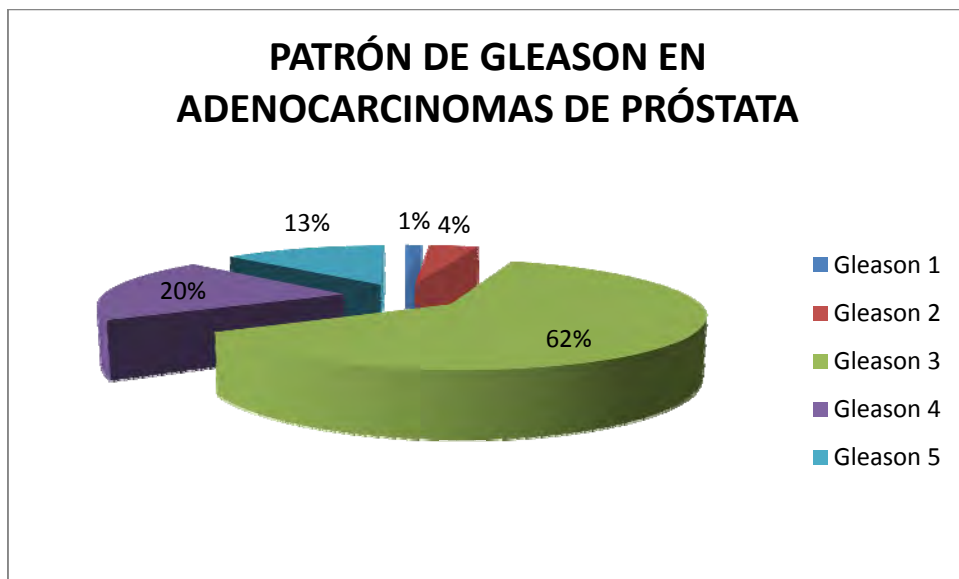


GRÁFICO 5

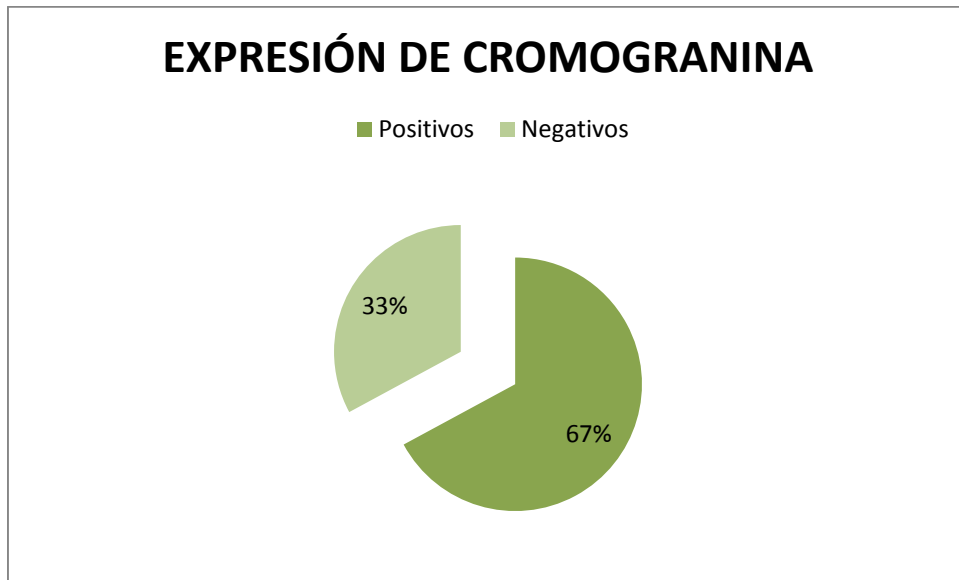


GRÁFICO 6

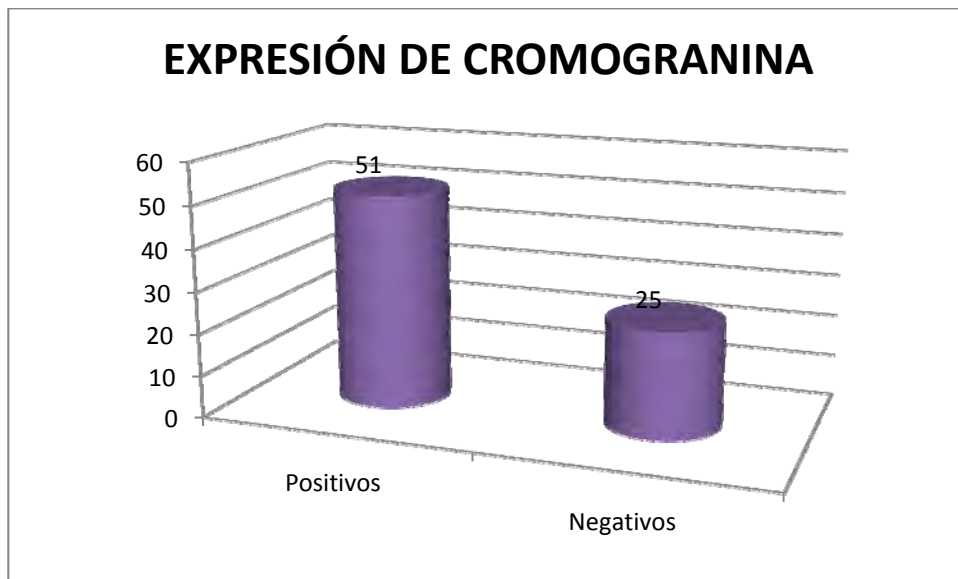


GRÁFICO 7

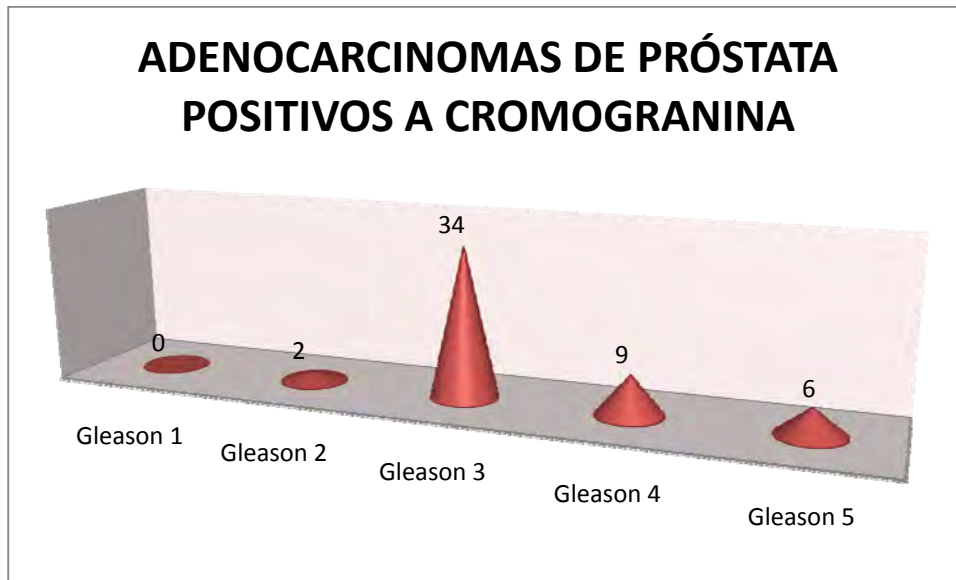
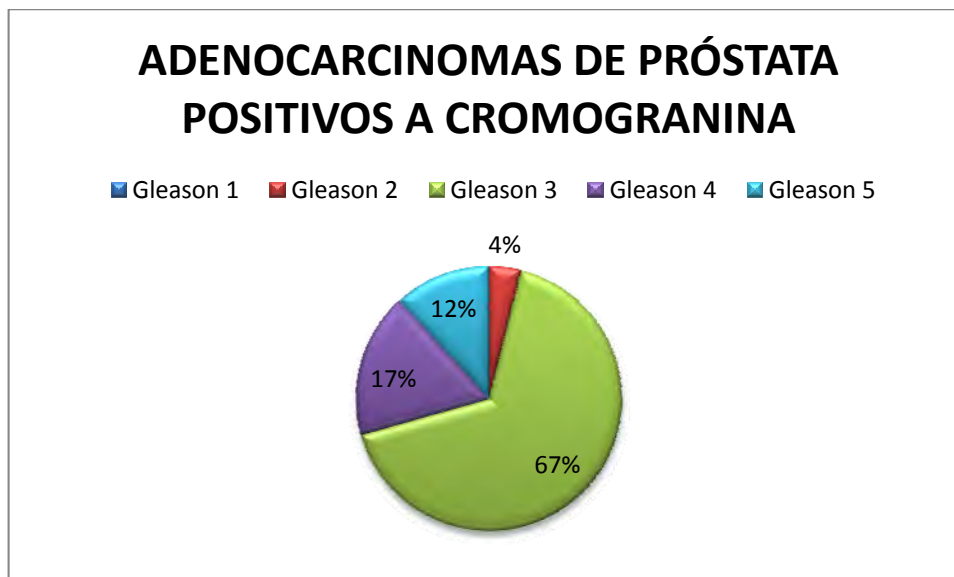
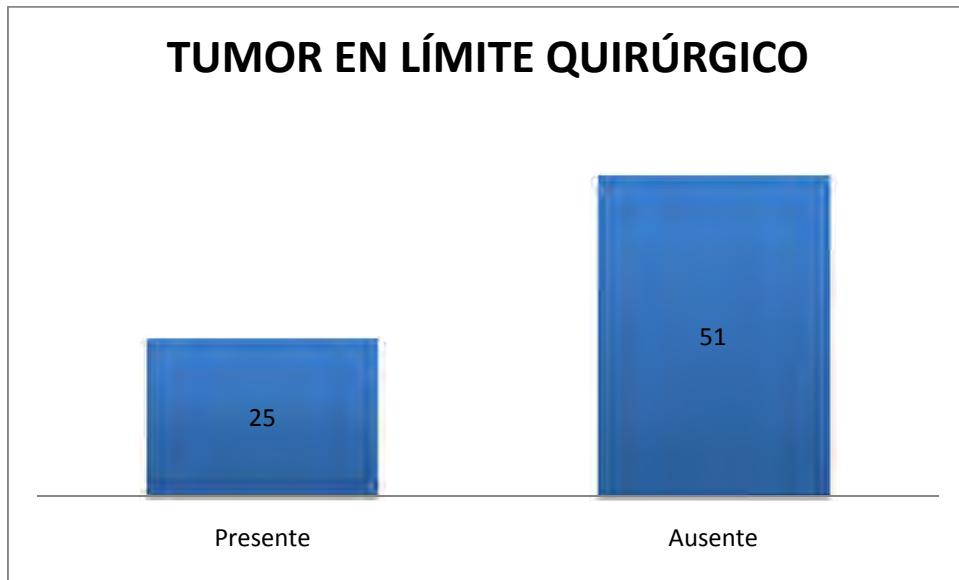


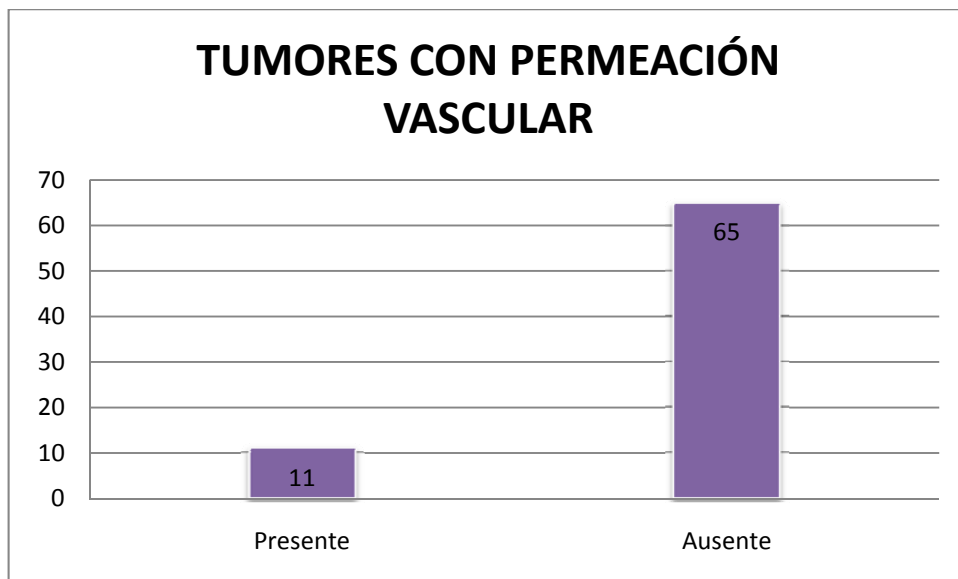
GRÁFICO 8



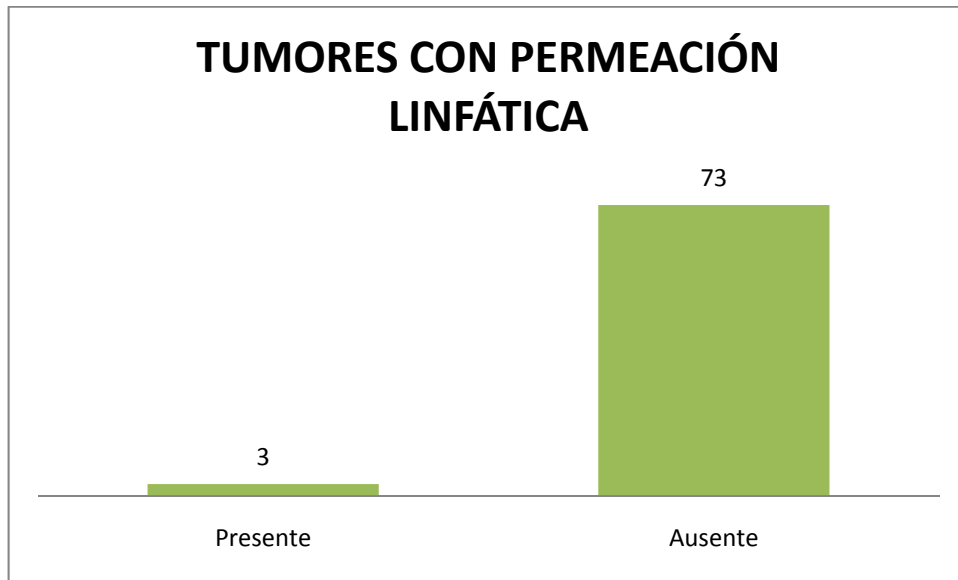
**GRÁFICO 9**



**GRÁFICO 10**



**GRÁFICO 11**



**GRÁFICO 12**

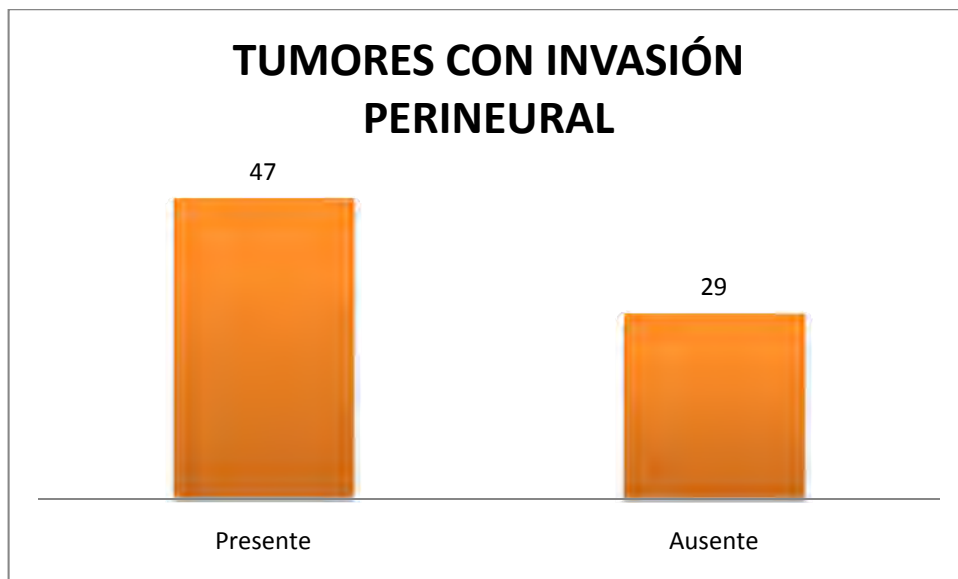


GRÁFICO 13

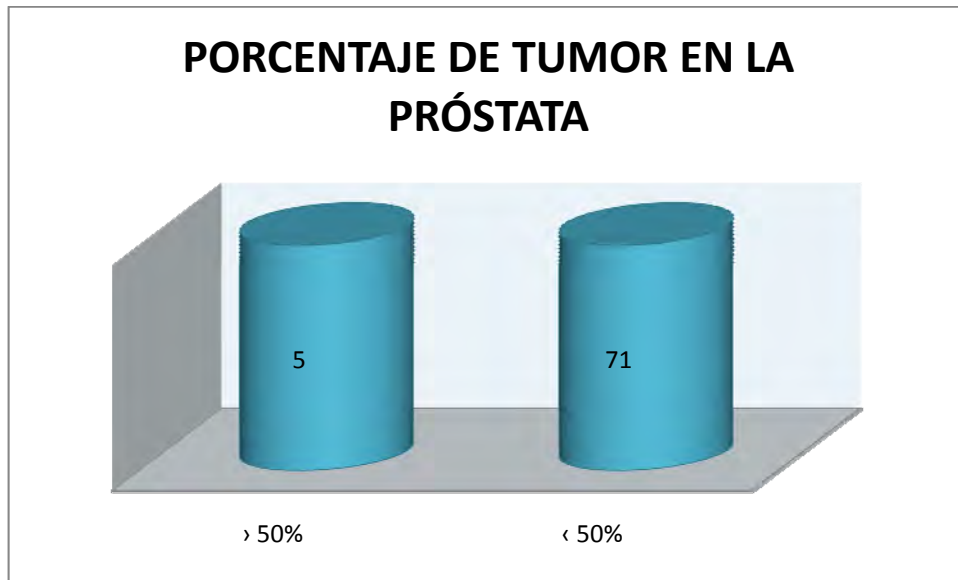
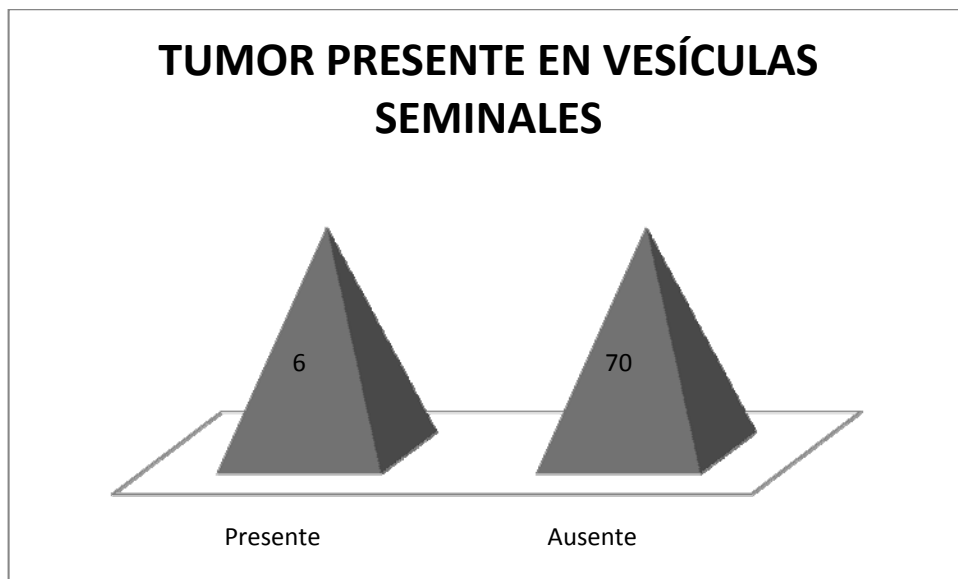
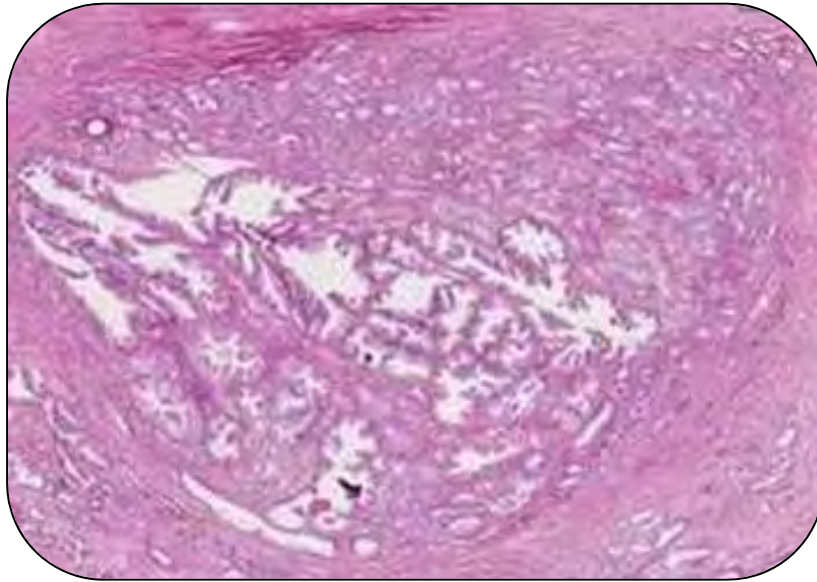


GRÁFICO 14

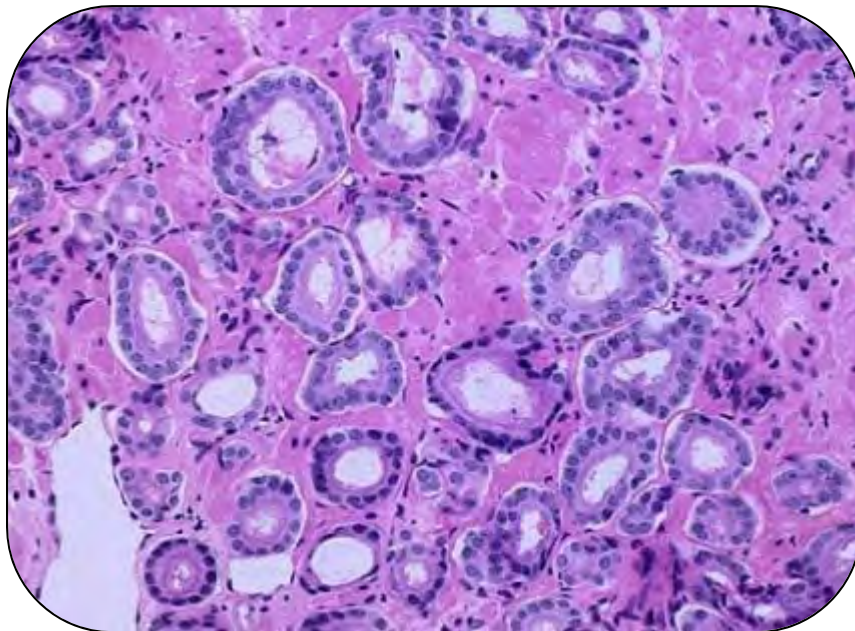


**IMAGEN 1**



Adenocarcinoma muy bien diferenciado (Gleason 1).

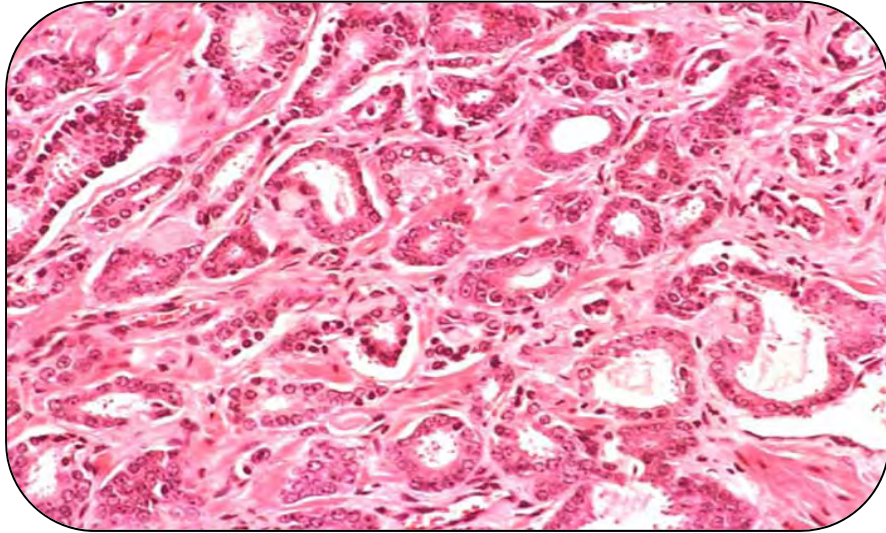
**IMAGEN 2**





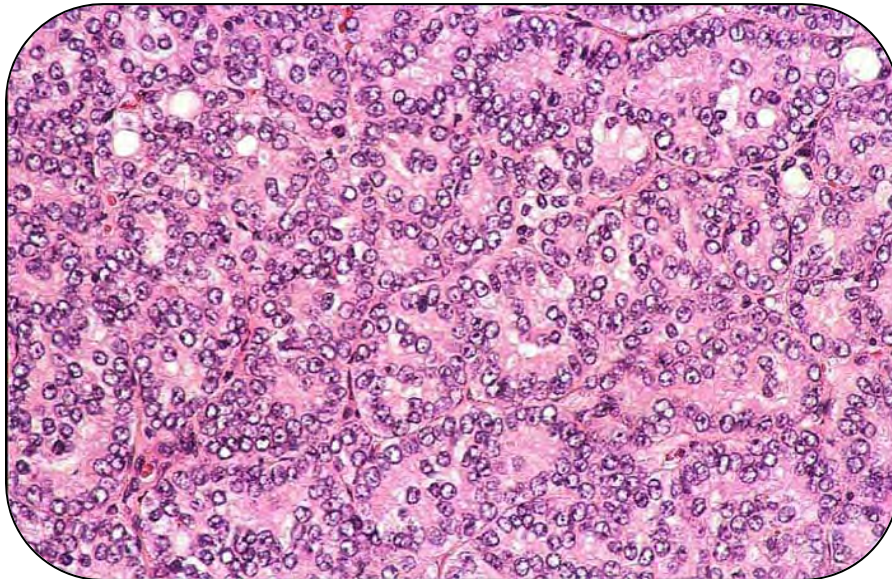
Adenocarcinoma bien diferenciado (Gleason 2).

**IMAGEN 3**



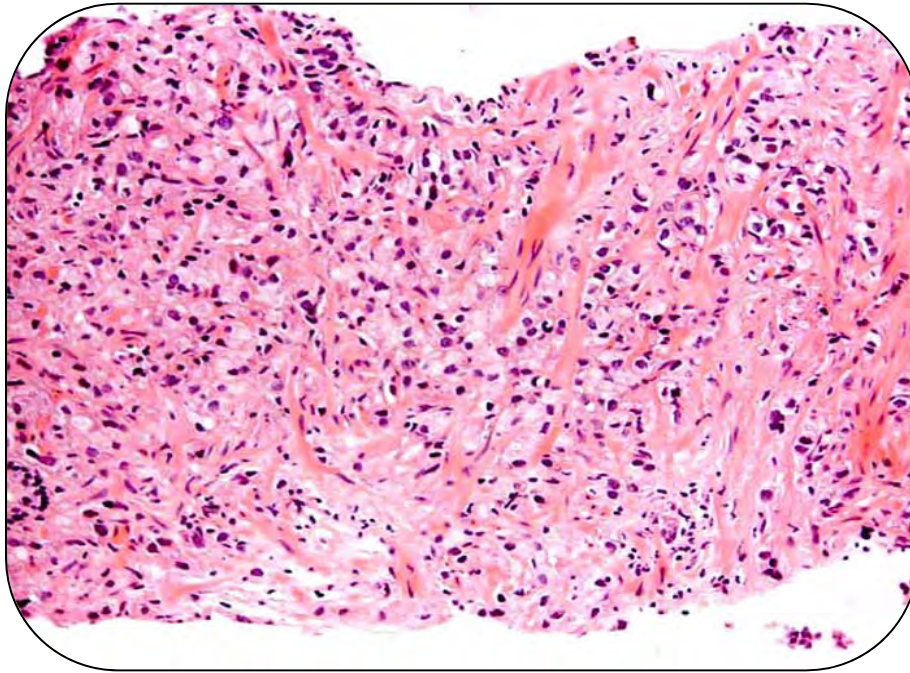
Adenocarcinoma moderadamente diferenciado (Gleason 3).

**IMAGEN 4**



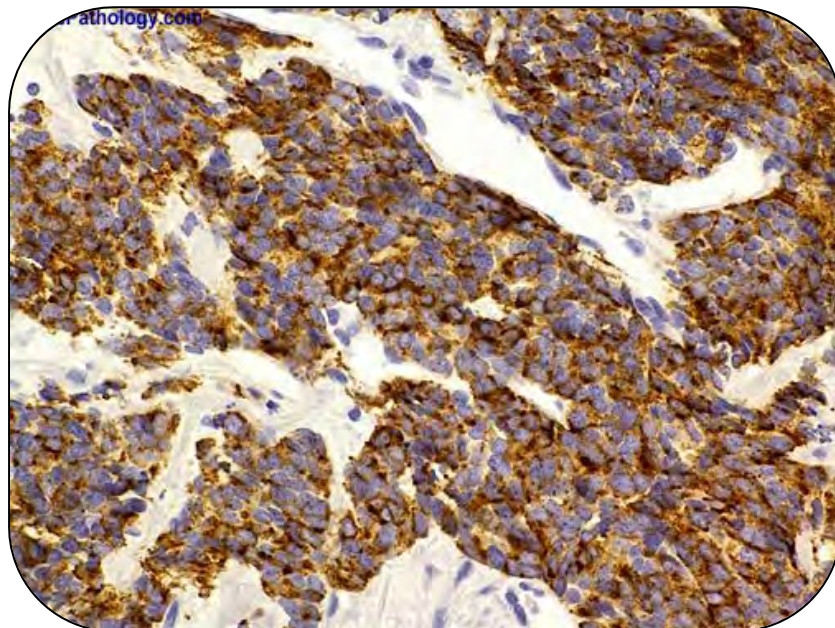
Adenocarcinoma poco diferenciado (Gleason 4).

**IMAGEN 5**



Adenocarcinoma indiferenciado (Gleason 5).

**IMAGEN 6**



Expresión nuclear de cromogranina

**Correlaciones**

			Gradificación de Gleason	Células neuroendócrinas positivas
Kendall's tau_b	Gradificación de Gleason	Correlation Coefficient	1.000	-.042
		Sig. (2-tailed)	.	.654
		N	76	76
Células neuroendócrinas positivas	Gradificación de Gleason	Correlation Coefficient	-.042	1.000
		Sig. (2-tailed)	.654	.
		N	76	76
Spearman's rho	Gradificación de Gleason	Correlation Coefficient	1.000	-.053
		Sig. (2-tailed)	.	.646
		N	76	76
Células neuroendócrinas positivas	Gradificación de Gleason	Correlation Coefficient	-.053	1.000
		Sig. (2-tailed)	.646	.
		N	76	76



## DISCUSIÓN

El grado histológico es uno de los factores predictivos más importantes en los adenocarcinomas de próstata. El sistema utilizado actualmente es el de Gleason, propuesto por el Dr. Donald F. Gleason en 1966. Está basado en el grado de diferenciación arquitectural y de acuerdo a ello divide a los adenocarcinomas de próstata en cinco grados (1 al 5) <sup>(7, 8)</sup>.

Las cromograninas representan uno de los principales constituyentes de los gránulos secretores NE y son los mejores marcadores neuroendócrinos descritos para el tejido prostático, con sensibilidad y especificidad mayores al 70%. <sup>(6, 10)</sup>.

Hammad y colaboradores (2008) realizaron un estudio en el cual el objetivo fue correlacionar la diferenciación NE en el adenocarcinoma prostático con la presentación clínica y con el grado de Gleason. Se estudiaron resecciones transuretrales de próstata, así como prostatectomías radicales de 84 pacientes, evaluándolos mediante marcadores de inmunohistoquímica (cromogranina, sinaptofisina y enolasa neuronal específica) <sup>(15)</sup>.

La edad de los pacientes fue entre 52 y 93 años. La mayoría de los pacientes tuvieron enfermedad localmente invasiva (37%) o metástasis (45%) y solo 18% presentaron enfermedad limitada a la próstata. Se dio el grado histológico con el sistema de Gleason y de acuerdo a éste los pacientes se dividieron en tres grupos: 1) Bien diferenciado (suma de Gleason 2 – 4) 2), Moderadamente diferenciado (Gleason 5 – 7) y 3) Poco diferenciado (Gleason 8 – 10) <sup>(15)</sup>.

Se realizó seguimiento de los pacientes (media 8.4 años) encontrándose que 54% de los pacientes habían muerto y del 46% de sobrevivientes 21% tuvieron enfermedad metastásica <sup>(15)</sup>.

La etapa clínica se dio mediante el sistema TNM: 35% se clasificaron como T1, 32% como T2, 25% como T3 y 6% como T4. De acuerdo a la etapa los pacientes se dividieron en tres grupos: 1) Enfermedad confinada al órgano (T1 – T2), 2) Enfermedad localmente invasiva (T3 – T4 y N1) y 3) Enfermedad metastásica (M1) <sup>(15)</sup>.

Se observó positividad para cromogranina en 39%, para enolasa neuronal específica (ENE) en 52% y para sinaptofisina en 10% de los casos <sup>(15)</sup>.

La correlación entre la expresión NE y la suma de Gleason se hizo mediante la prueba de Chi cuadrada y ANNOVA, obteniendo como resultado un mayor grado de Gleason al existir mayor expresión NE <sup>(15)</sup>.

Concluyeron que, a pesar de que la ENE fue positiva en un mayor número de casos, solamente la cromogranina tuvo mejor correlación con la etapa clínica que los otros marcadores utilizados y que la expresión aumentada en ambas se relaciona con mayor grado de Gleason en el adenocarcinoma <sup>(15)</sup>.

Demostraron también que la cromogranina es un marcador ampliamente aceptado y específico tanto para células NE como para poblaciones con diferenciación NE. La ENE también es un marcador NE pero carece de especificidad comparado con la cromogranina <sup>(15)</sup>.

En el presente estudio se analizaron 76 productos de prostatectomía radical por adenocarcinoma, de los cuales 47 (62%) pertenecieron al patrón de Gleason 3; 15 (20%) al patrón 4; 10 (13%) al patrón 5; 3 (4%) al patrón 2 y solamente 1 (1%) al patrón de Gleason 1.

Al marcar el tejido con cromogranina, 51 casos (67%) resultaron positivos (expresión nuclear) y 25 (33%) resultaron negativos. De los casos positivos, 34 (67%) correspondieron a un patrón de Gleason 3; 9 (17%) al patrón de Gleason 4; 6 (12%) al patrón de Gleason 5 y 2 (4%) al patrón de Gleason 2, mientras que no se encontraron casos positivos con patrón de Gleason 1 (0%).

Se utilizó el coeficiente no paramétrico de Spearman, que mide cualquier tipo de asociación, no necesariamente lineal (variable ordinal/variable intervalar). La relación entre las variables gradificación de Gleason y el número de células neuroendócrinas positivas presentó una  $r = -0.042$  con una  $p = 0.654$ ; no significativas, por lo cual se considera que la correlación entre estas variables es nula. Éstos resultados son opuestos a los mencionados en la literatura.

## CONCLUSIONES

En éste estudio, no se encontró correlación entre el patrón de Gleason y la presencia de células neuroendócrinas en los adenocarcinomas de próstata. La expresión de cromogranina fue variable sin importar el grado arquitectural.

Debido a que no se encontró relación entre el patrón de Gleason y la presencia de células neuroendócrinas, no es de utilidad para el clínico solicitar la inmunorreacción para cromogranina a todas las biopsias prostáticas o productos de prostatectomía por adenocarcinoma, ya que la expresión de éste inmunomarcador no predice el pronóstico de la neoplasia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mills, S., *Histology for pathologists*, 3a edición, Editorial Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
2. Diccionario ilustrado de términos médicos.  
<http://www.igb.es/diccio/p/pe2.htm>
3. Academia Española, *Diccionario de la lengua española*. 22ª edición. Madrid: Real academia; 2001.  
<http://buscon.rae.es/drae/>
4. Kumar V., Abbas A., Fausto N., Aster J., *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*, Professional edition, 8a edición, Editorial Saunders, 2009.
5. Rosai, J., *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*, Vol 2. Editorial Mosby, 9a edición, 2004.
6. Dabbs, D., *Diagnostic Immunohistochemistry*. 3a edición, Editorial Saunders, 2010.
7. Bostwick D, Cheng L., *Urologic Surgical Pathology*, 2a edición, Editorial Mosby Elsevier, 2008.
8. Epstein J., Netto G., *Biopsy interpretation of the prostate*. 4a edición, Editorial Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
9. May M., Thiem, C., Prognostic significance of proliferation activity and neuroendocrine differentiation to predict treatment failure after radical prostatectomy. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 2007, 41: 375-381.
10. Komiya A S, Neuroendocrine differentiation in the progression of prostate cancer. *International Journal of Urology*, 2009, 16: 37-44.
11. Cindolo L C, (2007). Neuroendocrine Differentiation in Prostate Cancer: From Lab to Bedside. *Urologia Internationalis* , 79: 287-296.
12. Bonkhoff H, Fixemer T., Neuroendocrine differentiation in prostate cancer. An unrecognized and therapy-resistant phenotype. *Urologie A*, 2004, 43(7): 836-842.

13. Sciarra A., Cardi A., Dattilo C., New perspective in the management of neuroendocrine differentiation in prostate adenocarcinoma. *Int J Clin Pract*, 2006, 60, 4: 462-470.
14. Baudin E., Gigliotti A., Neurone-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumors. *British Journal of Cancer*, 1998, 78(8): 1102-1107.
15. Hammad M., Abbas F., Faruqui N., Correlation of three immunohistochemically detected markers of neuroendocrine differentiation with clinical predictors of disease progression in prostate cancer. *BCM Urology*, 2008, 8:21.