



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.
"DR. EDUARDO LICEAGA"**

**"CORRELACIÓN ENTRE EL PORCENTAJE DE
ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA EN BIOPSIAS
TRANSRECTALES DE 12 CILINDROS Y LA PRESENCIA DE
INVASIÓN EXTRAPROSTÁTICA EN EL PRODUCTO DE
PROSTATECTOMÍA RADICAL"**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MÉDICO ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA**

PRESENTA:

DRA. TSÁNDA SALAZAR ZURUTUZA

TUTOR:

DRA. MARÍA MERCEDES HERNÁNDEZ GONZÁLEZ

CIUDAD DE MÉXICO AGOSTO DE 2016



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.

**MB. MARCO ANTONIO DURÁN PADILLA
TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD DE
ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**MB. MARÍA MERCEDES HERNÁNDEZ GONZÁLEZ
TUTOR DE TESIS**



DEDICATORIA

A mi familia, novio y amigos

ÍNDICE

Título.....	6
Introducción.....	7
Marco teórico.....	8
1. Generalidades de la glándula prostática.....	8
1.1 Anatomía prostática.....	8
1.2 Microanatomía y variaciones de zona.....	10
1.2.1 Unidad conducto acino.....	11
1.2.2 Estroma prostático.....	12
1.2.3 Depósitos lumbinales y celulares.....	13
1.2.4 “Cápsula prostática”.....	13
1.3 Estructuras periprostáticas.....	13
1.4 Función prostática.....	14
2. Adenocarcinoma prostático.....	16
2.1 Mecanismo de proliferación celular prostática.....	16
2.2 Epidemiología y factores de riesgo.....	16
2.3 Histología del carcinoma prostático.....	18
2.3.1 Características de la arquitectura glandular.....	18
2.3.2 Características nucleares.....	19
2.4 Métodos diagnósticos detección de carcinoma de próstata.....	19
2.4.1 Tacto rectal (TR).....	19
2.4.2 Antígeno Prostático Específico.....	20
2.4.3 Ecografía prostática transrectal.....	22
2.4.4 Biopsia transrectal de próstata.....	22
2.4.4.1 Biopsia basal.....	22
2.4.4.2 Biopsia de repetición.....	23
2.4.4.3 Biopsia por saturación.....	23
2.4.4.4 Focos de obtención de muestra y número de cilindros.....	24
2.4.4.5 Resección transuretral de próstata (RTUP) diagnóstica.....	25
2.4.4.6 Biopsia de vesículas seminales.....	25
2.4.4.7 Biopsia de la zona de transición.....	25
2.4.4.8 Biopsia por aspiración con agua fina.....	25
2.4.4.9 Complicaciones.....	25
2.4.4.10 Examen macroscópico y procesamiento.....	25
2.4.4.11 Examen microscópico e informe.....	26
2.4.4.11.1 Escala de Gleason.....	27
2.4.4.11.2 Interpretación de la puntuación de Gleason.....	28
2.5 Prostatectomía radical (PR).....	29
2.5.1 Procesamiento de la pieza.....	29
2.5.2 Informe histológico de la pieza.....	30
2.5.3 Definición de extensión extraprostática.....	30
2.5.4 Volumen del carcinoma prostático.....	31
2.5.5 Estado de los bordes quirúrgicos.....	32

2.6 Estadificación TNM.....	32
2.6.1 Estadificación T.....	33
2.6.2 Estadificación N.....	34
2.6.3 Estadificación M.....	35
2.7 Clasificación del carcinoma según su estado patológico o clínico	37
Planteamiento del problema.....	39
Justificación.....	40
Pregunta de investigación.....	40
Hipótesis.....	40
Objetivos.....	40
Metología.....	41
Tipo de diseño y estudio.....	42
Población y tamaño de la muestra.....	42
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	42
Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas.....	43
Método.....	44
Definición de las variables.....	44
Limitaciones del estudio.....	45
Consideraciones éticas.....	45
Cronograma.....	45
Recursos humanos.....	45
Recursos materiales.....	46
Recursos financieros.....	46
Análisis estadístico.....	46
Resultados.....	47
Discusión.....	57
Conclusiones.....	58
Bibliografía	

TÍTULO

**“CORRELACIÓN ENTRE EL PORCENTAJE DE
ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA EN BIOPSIAS
TRANSRECTALES DE 12 CILINDROS Y LA PRESENCIA
DE INVASIÓN EXTRAPROSTÁTICA EN EL PRODUCTO DE
PROSTATECTOMÍA RADICAL”**

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de próstata representa la causa número uno de tumores malignos no cutáneos en hombres en Estados Unidos desde la década de los 90's.

Se estima que un varón tiene 16.7% de riesgo de padecer cáncer de próstata en el transcurso de su vida y 2.57% de morir a causa de esta patología. La incidencia global aproximada es de 237-343 hombres por cada 100,000 y que cada año se diagnostican alrededor de 680,000 nuevos casos.

Con respecto a México, el Globocan 2012 reportó una incidencia de 14,016 (21.4%) y una mortalidad de 6367 (16.5%) para cáncer de próstata, siendo este el más frecuente en la población masculina. Por otra parte, el Instituto Nacional de Cancerología reporta el cáncer de próstata como la primera causa de muerte en México con una tasa de mortalidad de 13 defunciones por cada 100,000 hombres. El grupo de edad más afectado es el de mayores de 65 años.

En general, los principales rasgos adquiridos por las células neoplásicas con progresión a la malignidad son una limitada capacidad de replicación, angiogénesis sostenida, evasión de la apoptosis, autosuficiencia de señales de crecimiento, falta de sensibilidad a las señales de no proliferación, invasión tisular y metástasis.

Algunos datos clínicos, estudios de laboratorio y gabinete pueden orientar para hacer el diagnóstico de cáncer de páncreas. Sin embargo, hasta el momento no existe un conjunto de datos clínicos o biomarcadores con suficiente valor para realizar el diagnóstico, y por lo tanto, el diagnóstico definitivo debe ser realizado a través del estudio histopatológico.

La estadificación clínica pretratamiento del adenocarcinoma de próstata es importante debido al mayor uso de terapias no quirúrgicas. Esta información es a menudo incorporada en modelos el objeto de mejorar el valor predictivo con respecto al pronóstico. Se ha observado que volúmenes de próstata aumentados tienen un riesgo aumentado para presentar un grado histológico de Gleason más alto. Sin embargo, poco se ha investigado con respecto a la relación con invasión de estructuras extraprostáticas.

Este estudio analizará si existe relación entre el volumen tumoral afecta en las biopsias por sextantes y la invasión extraprostática el momento de la prostatectomía.

MARCO TEÓRICO

1. Generalidades de la glándula prostática

1.1 Anatomía prostática

En el adulto normal la próstata pesa en promedio 20-25 gr y mide 2.5x3x4 cm, se trata de un órgano glandular impar, de localización retroperitoneal que tiene forma de cono o triángulo achatado en su base o cara superior; está alojada en el compartimento o nicho prostático inmediatamente por debajo de la vejiga, en relación con la cual se halla su base o cara superior. Su extremo opuesto, más aguzado, se denomina ápex o vértice y termina junto al segmento distal de la uretra prostática en la aponeurosis perineal media¹.

La próstata se sitúa por debajo de la vejiga, por encima del suelo perineal, por delante del recto y por detrás de la sínfisis pubiana. La uretra posterior atraviesa la glándula con aproximadamente 3 cm de longitud y comienza en el orificio uretral interno, en el vértice del triángulo vesical; cursa a través de la próstata describiendo un ángulo de 35 grados cóncava en sentido anterior y termina donde la uretra penetra la fascia del diafragma urogenital y entra en el periné. En el sector postero-superior de la base se ubican las vesículas seminales que son un par de tubos tapizados de epitelio altamente enrollado con bolsas irregulares que son atravesadas por los conductos deferentes, los cuales forman los conductos eyaculadores y se acompañan, dentro de la próstata, de una invaginación de grasa extraprostática, constituyendo una zona débil de expansión tumoral; las vesículas seminales miden en promedio 6x2cm y contienen hasta 5 ml de líquido lechoso que se añade al volumen de la eyaculación. El verumontano (colículo seminal) es una protuberancia de tejido prostático desde la pared posterior de la uretra en el ángulo que se afina en sentido distal como cresta uretral, contiene un saco tapizado por epitelio (utrículo) entre la apertura de la pareja de conductos eyaculatorios, a su vez estos conductos pasan a través de la zona central y entran en la cara posterior; ambos conductos se abren en la uretra prostática en el colículo seminal, lateral al utrículo prostático¹.

Las arterias que irrigan la próstata nacen de la arteria vesical inferior y la hemorroidal media. Las venas desembocan por delante en el plexo seminal y se piensa que actúan como guías de expansión tumoral extracapsular, especialmente en la zona del ápex. Los linfáticos forman en la superficie del órgano una red, los ganglios obturadores son considerados un escalón primario en el drenaje prostático.

La próstata reseca puede incluir tejido añadido como grasa, fascículo neurovascular, paraganglios, fascia de Denonvilliers y fascia prostática lateral (Fig.1)

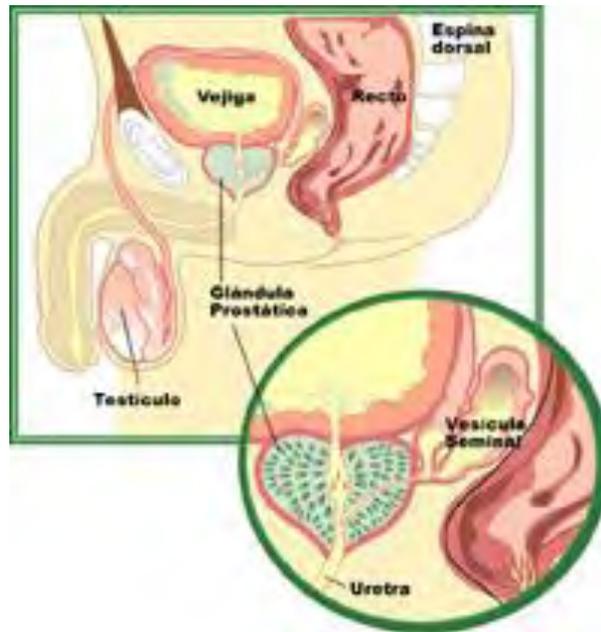


Fig. 1 Glándula prostática y sus relaciones anatómicas

Lowsley describió en la próstata cinco lóbulos basándose en estudios fetales embriológicos: estos son: anterior, medio, posterior y 2 laterales. Los lóbulos laterales están formados por el tejido lateral prostático².

Mac Neal y col. Basándose en la histología de la glándula prostática crearon el concepto de anatomía zonal en donde se toma a la uretra para dividir a la glándula en una porción posterior o glandular y otra anterior o fibromuscular. La uretra prostática se angula en el sector medio (30°) dividiéndose en proximal y distal³.

Así la anatomía zonal queda representada de la siguiente forma:

Zona periférica: corresponde al tejido que rodea a la uretra distal y forma parte de los sectores posteriores, laterales e inferiores de la glándula; se origina de las evaginaciones de la uretra proximal y es de origen cloacal. Constituye el 70% de la glándula y es asiento de carcinomas (70%). No se desarrolla hiperplasia

Zona central: constituye el 25% del tejido glandular y forma la base de la próstata relacionándose con la uretra proximal y con las vesículas seminales. Probablemente es de origen Wolffiano y es asiento del 10% de los carcinomas y no se desarrolla hiperplasia prostática en esta zona.

Zona transicional: Constituye el 5% del tejido glandular y corresponde al tejido glandular ubicado a cada lado de la uretra proximal y esfínter periuretral. Tiene el mismo origen que la zona periférica. Es asiento de hiperplasia prostática.

Zona fibromuscular anterior: está constituida por músculo y tejido fibroso. Su máximo grosor es de 1 cm y se afina lateralmente formando la cápsula prostática fibrosa que cubre a la glándula en los sectores laterales y posterior.

Esfínter periuretral proximal: está constituido por músculo liso y rodea a la uretra desde el verumontanum hasta el cuello de la vejiga. Las áreas de estructura fibromuscular no son asiento de patología³ (Fig.2).

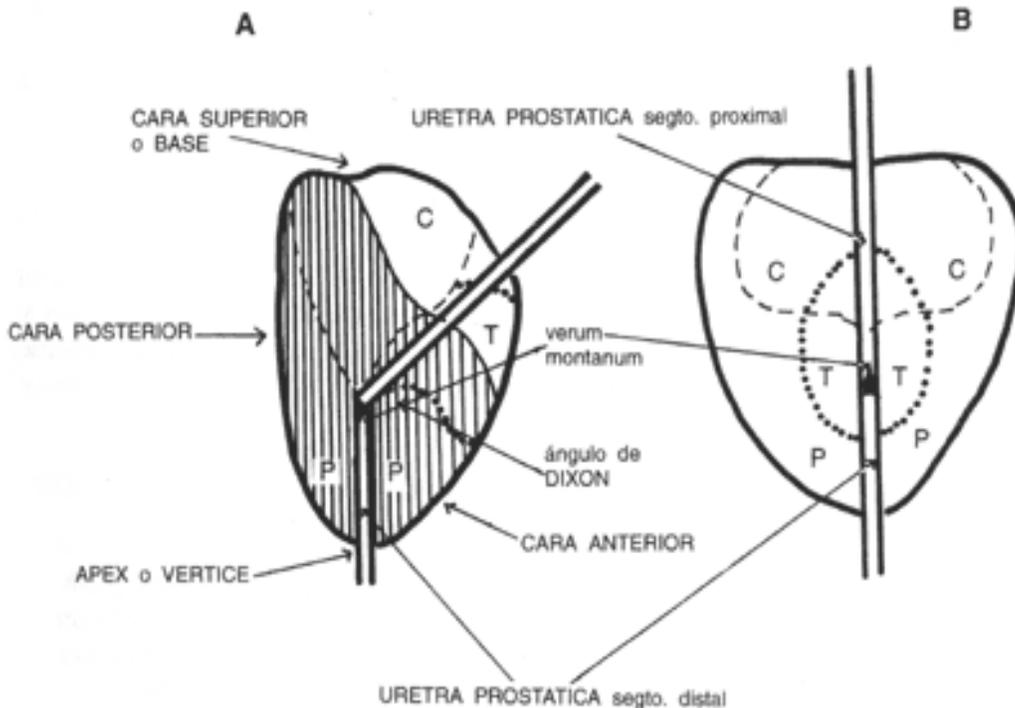


Fig. 2 Esquema de zonas de la próstata. A. corte sagital y B. corte coronal de la próstata con zona central (C), de transición (T) y periférica (P)

1.2 Microanatomía y variaciones de zona

Histológicamente, la próstata está compuesta por glándulas recubiertas de dos capas de células: una capa basal de epitelio cúbico bajo que a su vez está cubierta por una capa de células cilíndricas secretoras de fosfatasa ácida y que poseen antígeno prostático específico. Estas glándulas constituyen la unidad conducto-ácino, las cuales están separadas por abundante estroma fibromuscular³ (Fig.3)

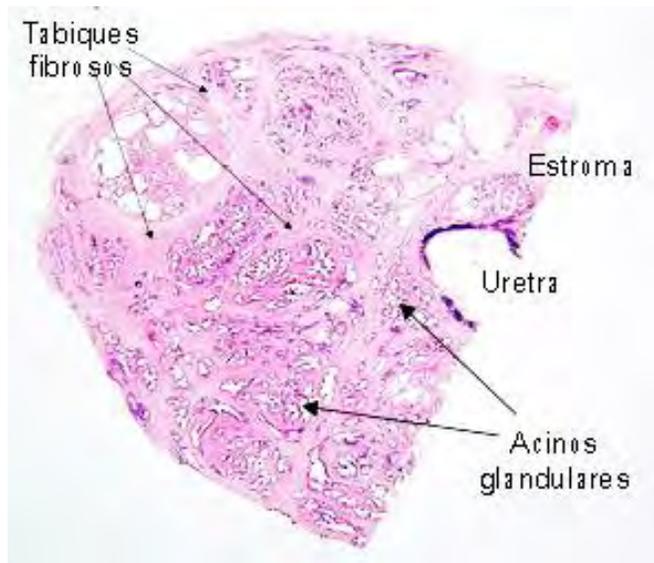


Fig. 3 Histología normal de la próstata

1.2.1. Unidad conducto-acinar

Los conductos y ácidos están recubiertos por células secretoras, excepto en los conductos proximales cerca de la uretra prostática donde el epitelio es urotelial. Los tipos celulares principales son las secretoras, basales y endócrinas-parácrinas. La sección transversal de los conductos y los ácidos no pueden ser distinguidos histológicamente de modo fiable, excepto cuando se aprecia la dimensión longitudinal del conducto. Todos los conductos se originan de la uretra prostática y terminan cerca de la cápsula, excepto el conducto de la zona de transición principal que terminan en el estroma fibromuscular anterior. Muy rara vez los ácidos pueden estar situados dentro del espacio perineural.

Las células secretoras son típicamente cúbicas o cilíndricas, con citoplasma claro o pálido, de núcleos regulares localizadas en la base. Pueden aparecer en múltiples capas, dependiendo del plano de sección. Son positivas para PSA y negativas para 34BE12, p63, CK5/6 y CK14.

Las células basales se cree que son el compartimento de células madre de los ácidos, que se dividen y maduran en células secretoras. Carecen de filamentos musculares, de modo que no son idénticas a las células mioepiteliales de los conductos y lóbulos de la mama. Están localizadas entre las células secretoras y la membrana basal acinar, en posición interna respecto al contorno acinar y son de citoplasma escaso o no apreciable, núcleos oscuros, redondo y ovals con nucleólos pequeños ocasionales. Pueden no resultar obvias con la tinción H&E o pueden ser discontinuas o ausentes a menos que se resalten con inmunohistoquímica. Son PSA negativas y 34BE12, p63, CK5/6 y CK14 positivas.

Las células endócrinas-parácrinas son típicamente aisladas o distribuidas irregularmente en los ácinos y pueden o no ser fácilmente identificables con H&E y demostrarse sólo mediante inmunohistoquímica. Estas células contienen hormonas como serotonina, enolasa neuron específica, somatostatina, calcitonina y bombesina (Fig. 4).

Existen otros grupos celulares que se pueden identificar en las próstata, entre las cuales encontramos a las células uroteliales, que a diferencia de las de la vejiga, tienen citoplasma escaso y la maduración hacia células en paraguas superficialmente variada; estas células se pueden observar en el 34% de las biopsias de próstata y pueden experimentar hiperplasia exuberante capaz de imitar a un carcinoma urotelial. Otros grupos son las células de metaplasia mucinosa y metaplasia epidermoide ³.

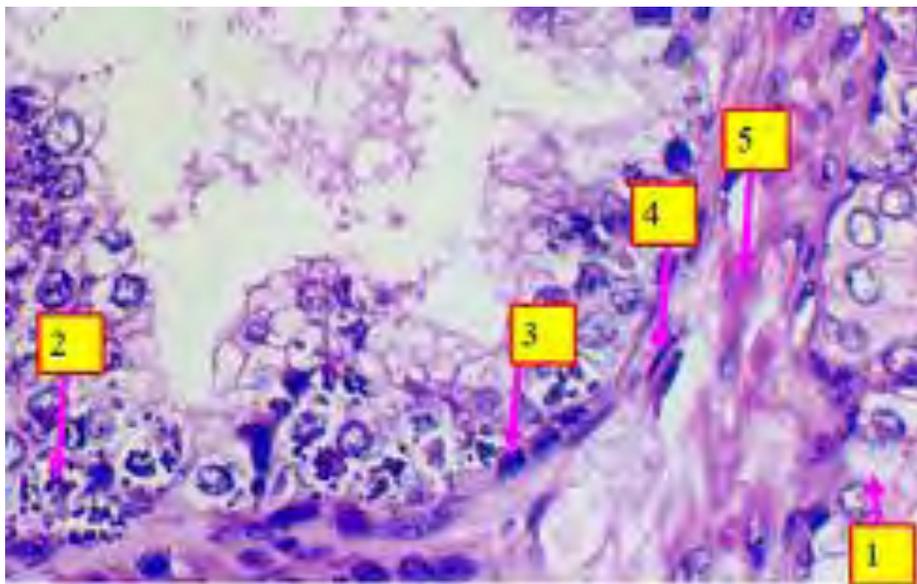


Fig. 4 1) célula cilíndrica secretora, 2) célula cilíndrica vacuolada, 3) célula basal, 4) fibroblasto y 5) fibras de colágeno

1.2.2 Estroma prostático

El estroma de la zona periférica es laxo con fascículos musculares aleatorios, el estroma de la zona de transición es relativamente más compacto que el anterior, con fascículos entrelazados de músculo liso que se funden con el esfínter preprostático y el estroma fibromuscular anterior y finalmente, el estroma de la zona central es más compacto pero con menor relación entre estroma y ácinos que las otras dos zonas anteriores.

1.2.3 Depósitos luminales y celulares

Los cuerpos amiláceos son comunes en la luz de las glándulas benignas y las de colículo seminal en el 25% de los casos, sobre todo en hombres entre 20 y 40 años y van aumentando su incidencia conforme aumenta la edad. Se han descrito en el 32% de los casos con hiperplasia adenomatosa atípica, el 75% de los casos de hiperplasia postatrófica, el 20% de las biopsias con aguja con infartos y son muy poco vistos en el carcinoma prostático.

Los cristaloides intraluminales son observados en el 5% de las glándulas benignas y hasta en el 41% de los carcinomas prostáticos. Son brillantes, eosinófilos, refráctiles, con bordes afilados y un gran variedad de formas. Cuando se observan en las glándulas benignas no suponen un factor de riesgo para el diagnóstico subsecuente de carcinoma prostático.

Entre los pigmentos que podemos encontrar intraluminales son lipofuscina y melanina³.

1.2.4 “Cápsula” prostática

La próstata no tiene una cápsula verdadera sino una condensación externa del tejido fibromuscular, que es un componente inseparable del estroma prostático, por conveniencia esta banda fibromuscular es identificada como cápsula y se encuentra cubriendo la mayor parte de la superficie posterior y lateral, fundiéndose en el estroma fibromuscular anterior. No está bien definida o está ausente en la porción anterolateral del vértice y en el cuello de la vejiga, donde el estroma prostático se funde con la musculatura vesical, lo que puede llegar a confundir la interpretación de la invasión extraprostática en esta área. No se debe de olvidar que la superficie externa de esta “cápsula” da lugar a algunas proyecciones fibromusculares que se funden en el tejido conjuntivo periprostático⁴.

1.3 Estructuras periprostáticas

El tejido adiposo se encuentra presente en la región periprostática en cerca de la mitad de las muestras de prostatectomía radical. La distribución de la muestra de prostatectomía radical varía, siendo más frecuente en la región lateral (57-59%) y menos común en la superficie posterior (36%). La prostatectomía radical con conservación de nervios contiene menos tejido prostático. En muy raras ocasiones se va a encontrar tejido adiposo dentro de la próstata.

El fascículo neurovascular tiene una longitud corta y está situado anterior al plano de la superficie rectal, consiste en vasos y nervios con cantidades variables de tejido fibroadiposo y contiene varios ganglios autónomos. No siempre se

observa la formación del fascículo y es posible la extensión hacia la superficie lateral.

Los paraganglios están presentes en aproximadamente el 8% de los muestras de prostatectomía radical, están situados sobre todo el tejido conjuntivo y adiposo suelto inmediatamente externo a la próstata. Oscilan desde 100 micras hasta 1.7 cm con un patrón de células lobular o zellballen con componente vascular estromal prominente.

La fascia de Denonvilliers es una vaina avascular situada detrás de la próstata que cubre la superficie posterior. Se suele disecar con la próstata en las prostatectomías radicales convencionales o con conservación de nervios.

No se debe olvidar menciona que desde los 30 años en adelante la próstata consigue su desarrollo normal a expensas del componente glandular y es a partir de esta edad que se producen diversas alteraciones histológicas en este tejido, como atrofia focal, fibrosis periglandular e inflamación crónica focal, siendo las patologías infecciosas las que se presentan con mayor frecuencia en esta edad; mientras que las lesiones proliferativas, tanto benignas como malignas, se reservan para los pacientes mayores de 40 años, éstas van a ser más prominentes conforme avanza la edad y varían en su incidencia de acuerdo a la zona de la próstata de que se trate: por ejemplo, la mayoría de las hiperplasias surgen en la zona transicional, mientras que la mayoría de los carcinomas se originan de la zona periférica⁵.

1.4 Función prostática

La función principal de la próstata, por ser una glándula exocrina es la de secretar líquido prostático, que junto con las secreciones de las vesículas seminales, glándulas de Cowper y Littre y las del testículo, constituyen el semen. Otras funciones menos relevantes, son la de servir de sostén a la base vesical, aportar resistencia a la uretra en el papel de la continencia en la micción y participar en la fase de emisión de la eyaculación al contraer la musculatura lisa y vaciar su secreción en la uretra⁶.

Un aspecto importante dentro del crecimiento y desarrollo de la próstata es la influencia que sobre ella tiene los andrógenos. La testosterona, fundamentalmente en el testículo (95%) y en el riñón (5%), actúa sobre los receptores androgénicos situados en las células epiteliales y estromales prostáticas, se degrada a dihidrotestosterona por medio de la 5-alfa-reductasa y regula la función celular de las células prostáticas. Los andrógenos testiculares controlan el crecimiento y la supervivencia de las células prostáticas.

La castración conduce a la atrofia de la próstata mediante apoptosis
diseminada⁶.

2. Adenocarcinoma prostático

2.1 Mecanismo de proliferación celular prostática

Las células epiteliales que conforman las glándulas de la próstata son andrógeno dependientes y mientras existan niveles bajos de testosterona, la tasa de proliferación celular será menor que la tasa de muerte de estas células.

Existe evidencia que los andrógenos actúan sobre los receptores de andrógenos de las células estromales de la próstata, las cuales producirían factores de crecimiento que inducirían el efecto mitogénico sobre las células epiteliales. Se han descrito numerosos factores de crecimiento, tales como el factor epidérmico transformante similar a insulina, que participan en el crecimiento y muerte celular de la próstata.

Si bien los andrógenos son requeridos para el crecimiento, mantenimiento y función de las células prostáticas, jugando un rol permisivo en la carcinogénesis prostática, la iniciación, desarrollo y progresión de carcinoma clínicamente significativo resulta de múltiples factores que incluyen alteraciones genéticas, dietéticas y ambientales⁷

2.2 Epidemiología y factores de riesgo

El carcinoma de próstata es el tumor maligno más frecuente en la población masculina en Norteamérica y por lo tanto también en nuestro país, en donde le corresponde una tasa de mortalidad de 13x100,000 habitantes (0.0132). Se estima que en el año 2000 hubo en el mundo 204,000 muertes por carcinoma de próstata y en los últimos años se ha visto que la prevalencia de esta neoplasia va en aumento y es previsible que esta tendencia continúe debido a varios factores como, detección de un mayor número de casos en fases más precoces de la enfermedad, gracias a la utilización del antígeno prostático específico PSA y de mejores métodos diagnósticos por imagen; al aumento de la supervivencia gracias a mejoras diagnósticas y terapéuticas y a la mayor esperanza de vida de la población⁸.

La población vulnerable corresponde a hombres mayores de 50 años, aunque el 90% de los casos se diagnostican en pacientes mayores de 65. La etiología no está demasiado clara y no se conocen bien los factores que determinan el riesgo de padecer un carcinoma de próstata (CaP) clínico, si bien se han identificado algunos. Hay tres factores de riesgo conocidos de CaP: aumento de la edad, origen étnico y herencia. Cuando un familiar de primer grado padece un CaP, se duplica el riesgo como mínimo. Cuando dos o más familiares de primer grado se encuentran afectados, el riesgo aumenta entre 5 y 11 veces. Una pequeña subpoblación de pacientes con CaP (aproximadamente el 9 %)

presenta un auténtico CaP hereditario. Este se define como tres o más familiares afectados o al menos dos familiares con enfermedad de comienzo precoz, es decir, antes de los 55 años. Los pacientes con CaP hereditario suelen tener un comienzo 6-7 años antes que los casos espontáneos, pero no difieren en otros sentidos⁸. (Fig. 5)

Hay factores exógenos que influyen en el riesgo de progresión desde el denominado CaP latente al CaP clínico. Se ha expuesto que diversos factores, tales como el consumo de ciertos alimentos, el modelo de conducta sexual, el consumo de alcohol, la exposición a radiación ultravioleta y la exposición laboral, tienen importancia etiológica. El CaP es un candidato ideal para la aplicación de medidas preventivas exógenas, como prevención alimenticia y farmacológica, debido a algunas características concretas: prevalencia elevada, latencia prolongada, dependencia endocrina, disponibilidad de marcadores séricos (PSA) y lesiones precursoras histológicas (PIN). Entre los factores alimentarios/nutricionales que podrían influir en su aparición figuran aporte calórico total (tal y como refleja el índice de masa corporal), grasa de origen alimentario, carne cocinada, micronutrientes y vitaminas (carotenoides, retinoides, vitaminas C, D y E), consumo de frutas y verduras, minerales (calcio, selenio) y fitoestrogenos (isoflavonoides, flavonoides, lignanos). Dado que la mayoría de los estudios publicados hasta ahora son análisis de casos y controles, sigue habiendo mas preguntas que datos científicos contratados para contestarlas. Hay en curso varios ensayos aleatorizados a gran escala en los que se está intentando aclarar la importancia de estos factores de riesgo y el potencial de una prevención eficaz del CaP⁸.

Por todo lo mencionado anteriormente esta patología constituye un problema de salud de primer orden por lo que se han adoptado múltiples modalidades en el tratamiento (1) y la elección de cualquiera de las modalidades depende, entre otras cosas, de la extensión del tumor al momento del diagnóstico.

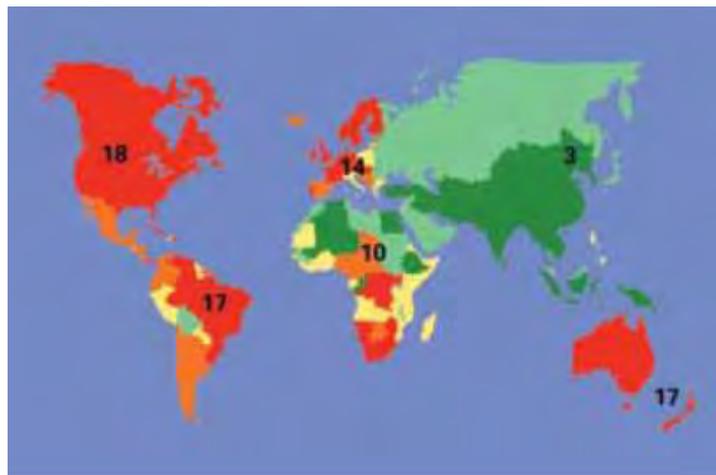


Fig 5. Distribución mundial del carcinoma prostático

2.3 Histología del carcinoma prostático

El tipo histológico más común de carcinoma prostático corresponde al adenocarcinoma de tipo acinar, el cual corresponde a un tumor epitelial invasor conformado por células secretoras.

Macroscópicamente se caracterizan por ser lesiones firmes, sólidas con un rango de color que va desde blanco grisáceo hasta amarillo-naranja dependiendo de la concentración de lípidos en el citoplasma celular; estos tumores contrastan con el parénquima benigno adyacente que es típicamente esponjoso. El tumor usualmente se extiende microscópicamente más allá de los bordes que observan macroscópicamente, la presencia de hemorragia y necrosis es rara. Los tumores causan asimetría de la glándula lo que permite muchas veces identificarlos, sobre todo en la región apical y anterior en donde es difícil diferenciar un adenocarcinoma de una hiperplasia nodular⁹.

Los adenocarcinomas van de un rango de tipo bien diferenciado en donde es difícil diferenciarlo de una proliferación glandular benigna hasta los poco diferenciados en donde puede ser incluso complicado determinar su origen prostático. La característica principal de los carcinomas es la presencia de una sola capa de células en las glándulas con pérdida de la capa de células basales, en contraste con las glándulas benignas que presentan la doble hilera ya comentada anteriormente (secretoras y capa basal). Sin embargo, el reconocimiento de las células basales no siempre es fácil con tinción H&E por lo que son empleados los marcadores de inmunohistoquímica. De esta forma, la determinación de carcinoma prostático depende de las características arquitecturales de las glándulas, del núcleo, del citoplasma y de las características intraluminales⁹.

2.3.1 Características de la arquitectura glandular

Las glándulas neoplásicas tienden a crecer de forma más desordenada que en los procesos benignos. Se orientan de manera perpendicular unas con otras y se encuentran separadas de manera irregular por el tejido estromal. En los casos con mayor grado de malignidad se observan patrones de crecimiento tan diversos como lo son el cribiforme, glándulas fusionadas o pobre formación glandular con un patrón más difuso. Los tumores también pueden presentar componentes sólidos, nidos o cordones de células neoplásicas, o bien, encontrarlas como células individuales, lo cual es más característico de los carcinomas indiferenciados. Estos patrones son la clave para la gradificación del carcinoma prostático como se verá más adelante en la gradificación de Gleason¹⁰.

2.3.2 Características nucleares

El núcleo en los carcinomas de próstata va desde aquel con cambios indistinguibles de los de las glándulas normales hasta aquellos francamente malignos. Típicamente el grado de atipia nuclear se correlaciona con el grado de diferenciación neoplásica. Se va a observar agrandamiento nuclear con nucléolo prominente e hiperchromacia; la cantidad de figuras mitóticas se relaciona directamente con el grado de diferenciación (Cheng et al).

2.4 Métodos diagnósticos de detección de carcinoma prostático (CaP)

Los principales instrumentos diagnósticos para obtener indicios de CaP son el tacto rectal, la concentración sérica de PSA y la ecografía transrectal (ETR). El diagnóstico definitivo se basa en la presencia de adenocarcinoma en muestras de biopsia de próstata o piezas quirúrgicas. El examen histopatológico también permite la gradación y determinación de la extensión del tumor.

2.4.1 Tacto Rectal (TR)

La mayor parte de los CaP se localizan en la zona periférica de la próstata y pueden detectarse mediante TR cuando el volumen es de unos 0,2 ml o mayor.

Debido a la proximidad anatómica de la próstata con el recto hace que sea fácilmente accesible a través del orificio anal. El tacto rectal es una exploración simple y sencilla de realizar para la que no se necesita ningún tipo de tecnología específica que permite palpar la superficie de la próstata situada en la parte anterior del recto¹¹.

Las alteraciones que se pueden detectar mediante un tacto rectal y que nos pueden hacer sospechar la presencia de carcinoma de próstata son:

- Nódulos o irregularidades en la superficie.
- Aumento de la consistencia en una porción de la próstata o de manera difusa.
- Alteración en los bordes de la glándula.
- Palpación excesivamente dolorosa.

Aunque la palpación de la próstata sea normal no excluye la presencia de un posible foco de carcinoma, tan sólo expresa que no es palpable. Existen neoplasias que bien por su tamaño pequeño, o bien porque se hallan situados en zonas internas no palpables resultan indetectables mediante una exploración digital.

Un TR sospechoso es una indicación absoluta de biopsia de próstata. En aproximadamente el 18 % de todos los pacientes se detecta un CaP a partir de un TR sospechoso aislado, con independencia de la concentración de PSA. Un TR sospechoso en pacientes con un valor de PSA de hasta 2 ng/ ml tiene un valor predictivo positivo del 5 %-30 %¹¹..

2.4.2 Antígeno prostático específico (PSA)

El PSA es una glicoproteína monomérica con un contenido de 7% carbohidratos y una masa molecular de (34KDA) producida casi exclusivamente por las células epiteliales de la glándula prostática, que se segrega junto con el semen en altas concentraciones. El PSA es producido con el fin de brindar un medio para que los espermatozoides se movilicen libremente a través del semen. Una pequeña cantidad de esta proteína pasa a la sangre por lo que la cuantificación sérica de PSA resulta un método diagnóstico rápido, simple y económico¹².

El antígeno prostático específico circula en suero en múltiples formas:

- Unida a alfa-2-macroglobulina (no detectada los ensayos actuales)
- Unida a alfa1-antiquimiotripsina (complejo PSA-ACT)
- Como fracción libre (PSA L)

La determinación del PSA sérico es la prueba diagnóstica objetiva de mayor ayuda para establecer la sospecha de carcinoma de próstata, siendo la que posee el mayor valor predictivo de la enfermedad por sí misma.

Los valores normales del PSA pueden variar en ausencia de una neoplasia maligna por razones de edad y volumen prostático. A más edad y mayor volumen pueden aparecer niveles de PSA elevados sin que haya presencia de una neoplasia maligna, siendo uno de los diagnósticos diferenciales la hiperplasia prostática¹². (Fig. 6)

Los valores de PSA considerados de riesgo según los criterios establecidos por Mayo Clinic corresponden a:

PSA < 4 ng/ml el riesgo de carcinoma es bajo

PSA > 4ng/ml y PSAL/PSA total <0,25 indica aumenta del riesgo de carcinoma

PSA < 4ng/ml y PSAL/PSA total <0,18 indica aumenta del riesgo de carcinoma

PSA entre 4-10 ng/ml y PSAL/PSA total <0,10 riesgo de carcinoma >40%.

PSA entre 4-10 ng/ml y PSAL/PSA total >0.25 riesgo de carcinoma <10%

No obstante, algunas circunstancias pueden alterar, discretamente, los valores normales de PSA séricos y crear falsos positivos, tales son los casos de:

- Tacto rectal previo a la extracción de la muestra analítica, ya que se puede producir liberación de PSA en el torrente sanguíneo
- Ecografía transrectal previa
- Procesos infecciosos e inflamatorios de la próstata
- Retención urinaria ocasionada por hiperplasia prostática, sobre todo aquella que implica un gran volumen obstructivo
- Biopsias de próstata, después de las cuales puede llegar a tardar hasta 30 días en regresar a sus valores basales.
- Colocación de sonda vesical y procedimientos endoscópico como ureteroscopias y cistoscopias.
- Eyaculación reciente

Una determinación de PSA en la sangre que presenta un resultado normal no excluye al 100% la posibilidad de que exista carcinoma, ya que existe un porcentaje de neoplasias que no producen elevación del PSA por encima de los valores considerados normales. Una variación en el 30% de los valores de PSA debe de considerarse como dato de importancia clínica¹².

Algunas consideraciones a tomar en cuenta es que después de 2 a 3 semanas de la prostatectomía radical los valores hallados oscilan entre 0.01 - 0.10 ng/ml; si el tratamiento utilizado es la terapia radiante, se llega a estos valores aproximadamente en 2-6 meses. El tratamiento con antiandrógenos, agonistas del factor de liberación LH e inhibidores de 5 alfa reductasa (Finasteride) reducen los niveles de concentración de PSA significativamente

*TABLA II. VALORES DE NORMALIDAD DEL PSA
SEGÚN LA EDAD DEL PACIENTE.
(SEGÚN OESTERLING).*

Entre 40-49 años: < 2'5 ng/mL
Entre 50-59 años: < 3'5 ng/mL
Entre 60-69 años: < 4'5 ng/mL
Entre 70-79 años: < 6'5 ng/mL

Fig. 6 Valor de PSA de acuerdo a la edad

2.4.3 Ecografía prostática transrectal

Permite visualizar la próstata y las vesículas seminales a través del ano. La ecografía permite detectar algunos tumores intraparenquimatosos que serían inaccesibles al tacto rectal, así como examinar el estado de las vesículas seminales y su posible afectación en el proceso neoplásico¹³.

Sin embargo, no todas las lesiones sospechosas que se identifican corresponden a carcinoma, ni todas las lesiones son visibles con la ecografía transrectal. Por esta razón, actualmente no es empleada, de manera rutinaria como método diagnóstico

Actualmente la mayor utilidad, es la de servir como guía para la realización de biopsias de próstata, permitiendo elegir las áreas de dónde se quieren obtener las muestras de tejido para su estudio, bien sean de lesiones sospechosas o bien sean de tejido ecográficamente normal¹³ (Fig. 7).

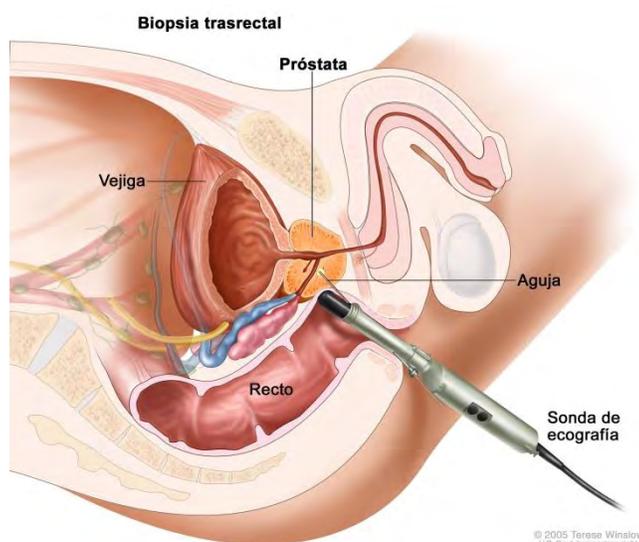


Fig. 7 Ecografía transrectal para toma de biopsia prostática

2.4.4. Biopsia transrectal de próstata

2.4.4.1 Biopsia basal

La necesidad de una biopsia de próstata ha de determinarse en función de la concentración de PSA, un TR sospechoso o ambos. También debe tenerse en cuenta la edad biológica del paciente, las posibles enfermedades concomitantes y las consecuencias terapéuticas. El primer valor elevado de PSA no debería

conllevar una biopsia inmediata. El valor de PSA debe comprobarse al cabo de unas semanas con el mismo análisis en condiciones normalizadas (es decir, sin eyaculación ni manipulación, como sondaje, cistoscopia o resección transuretral, y sin infección urinaria) en el mismo laboratorio diagnóstico, utilizando los mismos métodos¹⁴.

Ahora se considera que la norma asistencial es la práctica de biopsias de próstata guiadas por ecografía. Aunque se utiliza un abordaje transrectal en la mayoría de las biopsias de próstata, algunos urólogos prefieren emplear un acceso perineal. Las tasas de detección de cáncer en biopsias de próstata perineales son equivalentes a las obtenidas mediante biopsia transrectal. El acceso perineal guiado por ecografía representa una alternativa útil en situaciones especiales, por ejemplo, después de una amputación rectal¹⁴.

2.4.4.2 Biopsias de repetición

Las indicaciones de las biopsias de repetición son:

- Elevación del PSA o PSA persistente, TR sospechoso.
- Proliferación microacinar atípica (ASAP).

El momento óptimo para repetir la biopsia es incierto. Depende del resultado histológico de la biopsia de ASAP basal y de una sospecha persistente de CaP (PSA alto o elevación importante, TR sospechoso, antecedentes familiares). Cuanto más tarde se practique la biopsia de repetición, mayor es la tasa de detección.

La neoplasia intraepitelial prostática (PIN) de alto grado como hallazgo aislado ya no se considera indicación para repetir la biopsia. Así pues, la biopsia de repetición debe ser desencadenada por otras características clínicas, como los hallazgos del TR y la concentración de PSA. Cuando la PIN es extensa (es decir, en varios focos de biopsia), podría ser un motivo para repetir precozmente la biopsia, ya que aumenta ligeramente el riesgo de CaP posterior. Cuando la sospecha clínica de CaP persiste a pesar de biopsias de próstata negativas, puede utilizarse resonancia magnética (RM) para investigar la posibilidad de un CaP de localización anterior, seguido de ETR y biopsias guiadas por RM de la región sospechosa¹⁴.

2.4.4.3 Biopsia por saturación

La incidencia de CaP detectados mediante biopsias de repetición por saturación oscila entre el 30 % y 43 % y depende del número de cilindros de biopsia obtenidos durante biopsias previas. En situaciones especiales, la biopsia

por saturación puede realizarse con la técnica transperineal. Así se detectara otro 38% de CaP. La tasa elevada de retención urinaria (10 %) es un inconveniente.¹⁵

2.4.4.4 Focos de obtención de muestra y número de cilindros

En las biopsias basales, los focos de obtención de muestras deben ser lo más posteriores y laterales posibles en la zona periférica de la glándula. Han de obtenerse cilindros adicionales a partir de las áreas sospechosas según el TR/ETR. Han de elegirse de forma individual¹⁴.

La biopsia por sextantes ya no se considera adecuada. Con un volumen glandular de 30-40 ml, han de obtenerse muestras de al menos ocho cilindros. El uso de más de 12 cilindros no es significativamente más concluyente (Fig. 8).

En el British Prostate Testing for Cancer and Treatment Study se ha recomendado la obtención de 10 biopsias con trocar.

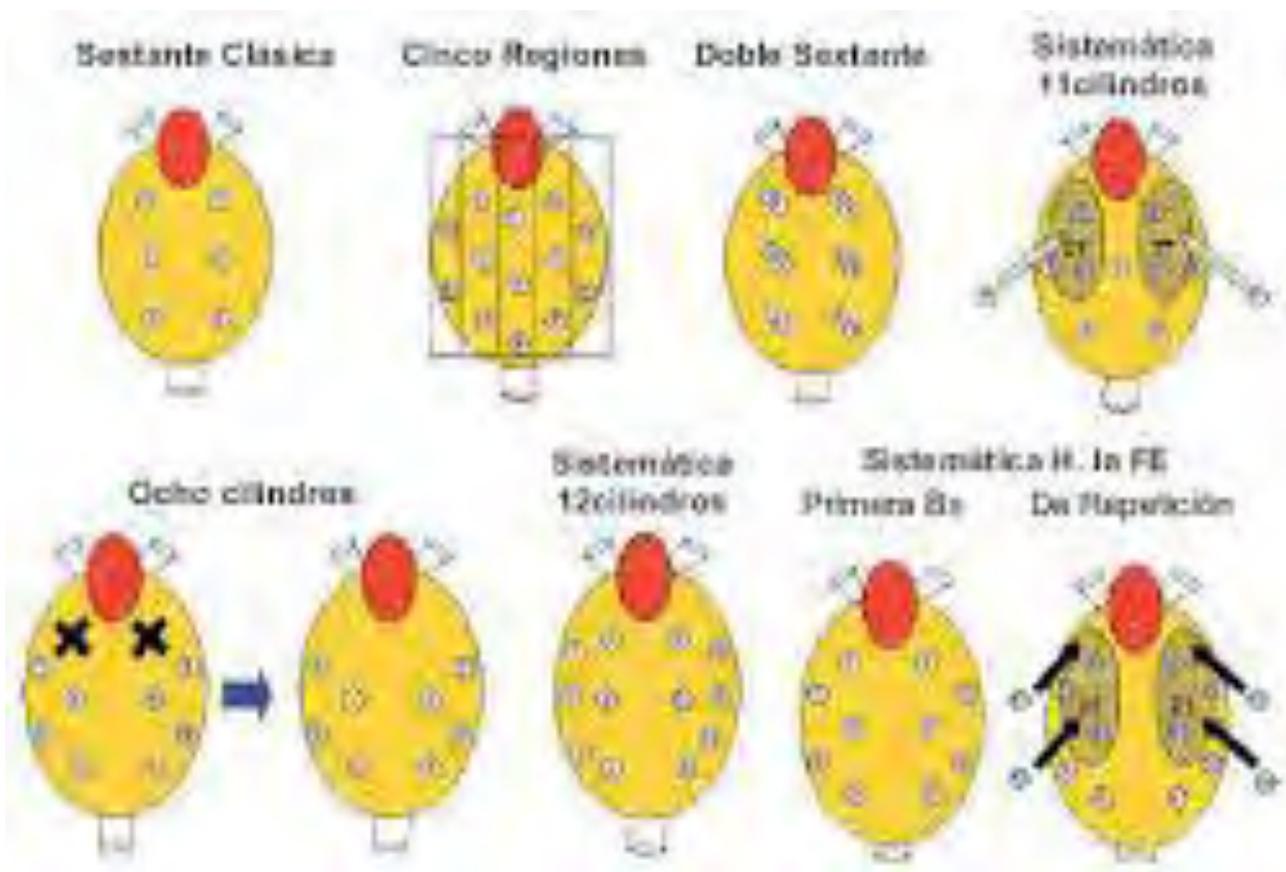


Fig.8 Biopsia prostática

2.4.4.5 Resección Transuretral de Próstata (RTUP) diagnóstica

El uso de la RTUP diagnóstica en lugar de biopsias de repetición tiene una importancia escasa. Su tasa de detección no es superior al 8 %, lo que hace de ella un instrumento inadecuado para la detección de cáncer ¹⁶.

2.4.4.6 Biopsia de vesículas seminales

Las indicaciones de la biopsia de vesículas seminales no están bien definidas. Con concentraciones de PSA > 15-20 ng/ml, una biopsia solo es útil cuando el resultado tendrá una repercusión decisiva en el tratamiento, es decir, si descarta una extirpación radical del tumor o la radioterapia con intención curativa. Con concentraciones de PSA > 15-20 ng/ml, la posibilidad de afectación tumoral es del 20 %-25 %¹⁶.

2.4.4.7 Biopsias de la zona de transición

La obtención de muestras de la zona de transición (ZT) durante las biopsias basales depara una tasa de detección muy baja, por lo que su uso debería quedar limitado a las biopsias de repetición¹⁶.

2.4.4.8 Biopsia por aspiración con aguja fina BAAF

La biopsia por aspiración con aguja fina no es tan eficaz como la biopsia con trocar transrectal guiada por ETR debido a la falta de uropatólogos con experiencia en citología. Además, las biopsias con trocar transrectal guiada por ETR aportan más información sobre la puntuación de Gleason y la extensión del tumor¹⁶.

2.4.4.9 Complicaciones

Las tasas de complicaciones son bajas. Entre las complicaciones leves figuran macrohematuria y hematospermia. Se han comunicado infecciones graves después del procedimiento en < 1 % de los casos. El aumento reciente del número de cilindros de biopsia obtenidos no ha incrementado la tasa de complicaciones graves con necesidad de tratamiento ¹⁴ (Fig.9).

2.4.4.10 Examen macroscópico y procesamiento

Las biopsias con trocar de la próstata obtenidas de diferentes focos se envían en contenedores independientes que deben procesarse en cartuchos independientes.

Antes del procesamiento, ha de anotarse el número de cilindros y la longitud de cada cilindro ya que existe una correlación significativa entre la

longitud del tejido de biopsia de próstata en el portaobjetos histológico y la tasa de detección de CaP. A fin de conseguir un aplanamiento y alineamiento óptimos de los cilindros individuales, ha de incluirse un máximo de tres cilindros por cartucho y emplearse esponjas o papel para mantener los cilindros estirados y planos. Para optimizar la detección de lesiones pequeñas, los bloques deben cortarse en tres niveles. Resulta útil preparar sistemáticamente cortes de tejido intermedio por si se necesita una inmunotinción adicional¹⁷.

Complicaciones	% de biopsias
Hematospermia	37,4
Hemorragia procedente de la uretra o vejiga urinaria (> 1 día)	14,5
Fiebre	0,8
Sepsis de origen urológico	0,3
Hemorragia rectal	2,2
Retención urinaria	0,2
Prostatitis	1,0
Epididimitis	0,7
* Adaptado de la guía clínica de consenso del NCCN, versión 1, 2007 (33).	

Fig. 9 Complicaciones asociadas a biopsia prostática con independencia del número de cilindros

2.4.4.11 Examen microscópico e informes

El diagnóstico de CaP se basa en el examen histológico. Sin embargo, la inmunotinción también puede ser útil. Han de contemplarse técnicas de tinción auxiliares (por ejemplo, tinción para células basales) y cortes adicionales (más profundos) cuando se identifique una lesión glandular sospechosa. En caso de lesiones sospechosas en las biopsias, la incertidumbre diagnóstica se resuelve a menudo mediante una consulta intradepartamental y una segunda opinión de un centro externo. En los informes de biopsias de próstata debe utilizarse terminología clara y concisa y evitar términos como “atipia”, “glándulas atípicas” o “posiblemente maligno”¹⁸.

Para cada foco de biopsia, indíquese la proporción de biopsias positivas en cuanto a carcinoma y la puntuación de Gleason. Según la convención internacional actual, la puntuación de Gleason (modificada) de carcinomas detectados en una biopsia de próstata corresponde al grado de Gleason del componente de carcinoma predominante (más extenso) más el mayor grado, con independencia de la extensión (sin regla del 5 %). Cuando el carcinoma consta en

gran medida de un carcinoma de grado 4/5, ha de ignorarse la identificación de una porción pequeña (< 5 % del carcinoma) de glándulas de grado 2 o 3 de Gleason. En las biopsias de próstata no debería darse un diagnóstico de puntuación de Gleason 4 o inferior. Ha de comunicarse la presencia de carcinoma intracanalicular y extensión extraprostática. Además de una descripción de las características de carcinoma en cada foco de biopsia, debe proporcionarse una puntuación de Gleason global en función de los hallazgos en las biopsias individuales¹⁸. La presencia de invasión perineural se describe con frecuencia, aunque existen datos contradictorios acerca de su utilidad como indicador pronóstico. La proporción (%) o longitud (mm) de la afectación tumoral por foco de biopsia se correlaciona con el volumen tumoral, la extensión extraprostática y el pronóstico tras la prostatectomía, por lo que debe registrarse. La longitud del carcinoma (mm) y el porcentaje de la biopsia con afectación por carcinoma tienen el mismo efecto pronóstico¹⁸.

La extensión de un único foco pequeño de adenocarcinoma, que se identifica en tan solo una de las biopsias, debe indicarse claramente (por ejemplo, < 1 mm o < 1 %), dado que podría ser una indicación de una evaluación diagnóstica adicional antes de elegir el tratamiento. En algunos estudios, la observación de un carcinoma < 3 mm en una biopsia con una puntuación de Gleason de 5-6 se ha asociado con frecuencia a un carcinoma insignificante y a un mayor riesgo de carcinoma evanescente

Una biopsia de próstata que no contenga tejido prostático glandular podría informarse como inadecuada para fines diagnósticos, salvo en caso de biopsias de estadificación¹⁸.

2.4.4.11.1 Escala de Gleason

El sistema de gradación propuesto por Gleason *et al.* está reconocido internacionalmente y se basa en la realización del estudio por parte del médico anatomopatólogo, de tejido prostático obtenido por biopsia. El resultado es un índice de anormalidad media del tejido, que puede adoptar valores entre 2 y 10²⁰

La gradación de los adenocarcinomas prostáticos convencionales con el sistema de puntuación de Gleason (modificado) es el factor pronóstico aislado más importante del comportamiento clínico y la respuesta al tratamiento. Así pues, la puntuación de Gleason es uno de los parámetros incorporados a nomogramas que predicen el riesgo de recidiva tras una prostatectomía (Fig.10)

La clasificación según Gleason es la siguiente:

GX No se puede evaluar el grado de diferenciación.

G1 Bien diferenciado (anaplasia débil): Gleason 2–4.

G2 Moderadamente diferenciado (anaplasia moderada): Gleason 5–6.

G3–4 Poco diferenciado/indiferenciado (marcada anaplasia): Gleason 7–10.

En el año 2005, la *International Society of Urological Pathology* (ISUP) estableció un consenso internacional acerca del diagnóstico de un Gleason 2–4, estableciendo que tal puntuación debería ser excepcional (sólo en tumores de zona transicional), por lo que habría que consultarlas siempre con otro experto²⁰.

2.4.4.11.2 Interpretación de la puntuación de Gleason

La puntuación de Gleason es la suma del grado de Gleason predominante y el segundo grado predominante (en cuanto a volumen). Cuando solo existe un grado, se duplica el grado primario. Cuando un grado supone ≤ 5 % del volumen del carcinoma, este grado no se incorpora a la puntuación de Gleason (regla del 5 %). Tanto el grado primario como el secundario deben indicarse además de la puntuación de Gleason (por ejemplo, puntuación de Gleason de 7 [4 + 3]). Se ofrece una puntuación de Gleason global cuando existen varios tumores, aunque también debe mencionarse un foco tumoral separado con una mayor puntuación de Gleason. Un grado de Gleason terciario de 4 o 5, sobre todo cuando es superior al 5 % del volumen del CaP, es un factor pronóstico desfavorable de recidiva bioquímica. También debe indicarse la presencia de grado terciario y su proporción aproximada del volumen del carcinoma, además de la puntuación de Gleason²⁰ (Fig. 10)

Dentro de las variantes del nuevo consenso ISUP 2005 se contemplan las siguientes puntuaciones para las variantes histológicas del adenocarcinoma:

- Formación de vacuolas (Gleason 3, 4 y 5)
- Carcinoma de células espumosas (Gleason 3)
- Adenocarcinoma ductal (Gleason 4)
- Carcinoma mucinoso (coloide) (Gleason 4)
- Carcinoma de células pequeñas (no Gleason)
- Adenocarcinoma con extravasación de mucina (Gleason 3)
- Fibroplasia mucinosa (micronódulos hialinos) (Gleason 3)
- Estructuras glomeruloides [Gleason 3 (50%), Gleason 4 (50%)]
- Adenocarcinoma pseudohiperplásico (Gleason 3)

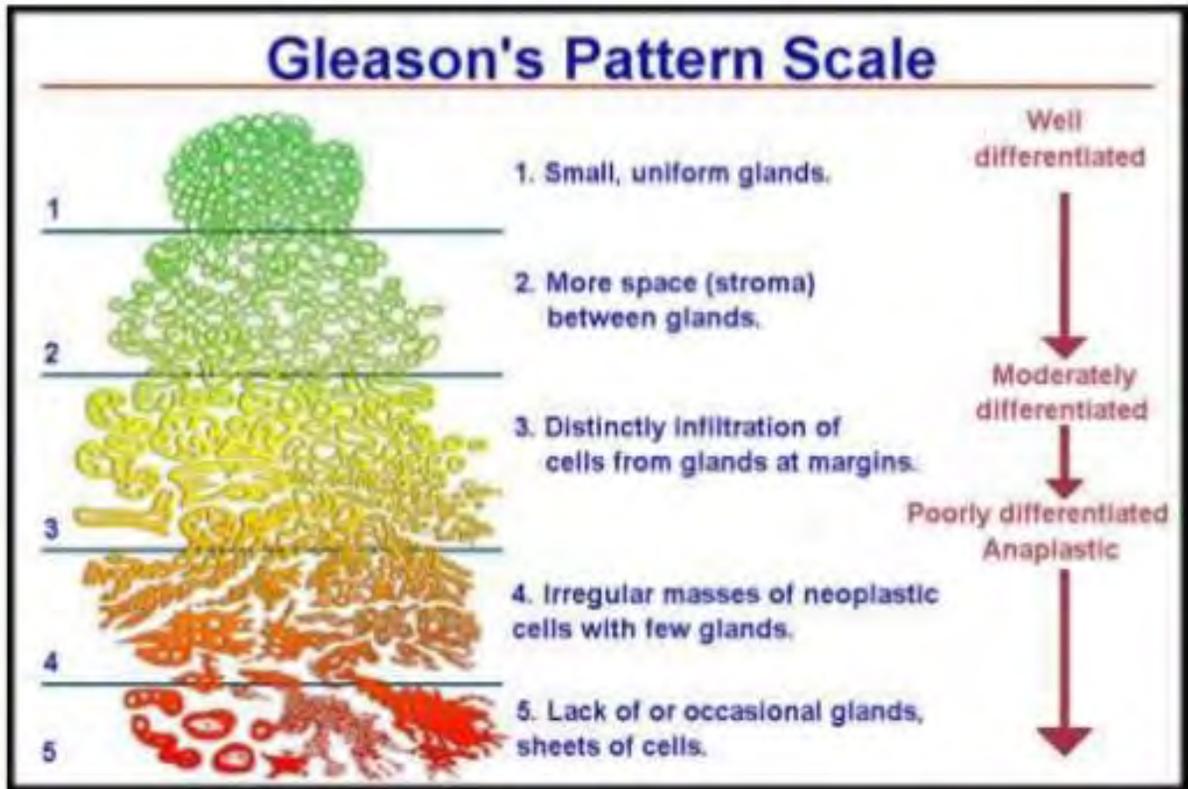


Fig. 10 Escala de Gleason

2.5 Prostatectomía radical (PR)

2.5.1 Procesamiento de la pieza

El examen histopatológico de piezas de PR pretende proporcionar información sobre el estadio anatomopatológico real, el grado y el estado de los bordes quirúrgicos del CaP. El peso y las dimensiones de la pieza se registran antes de incluirla para su procesamiento histológico¹⁷.

Por lo general, se recomienda incluir totalmente las piezas de PR para permitir una mejor evaluación de la localización, multifocalidad y heterogeneidad del carcinoma. Sin embargo, a efectos de rentabilidad, también puede considerarse una inclusión parcial siguiendo un método normalizado, especialmente en las próstatas de gran tamaño (> 60 g). El método más aceptable consiste en la inclusión completa de la porción posterior (dorsal) de la próstata además de un solo corte izquierdo y derecho de la porción anterior media. En recientes estudios se corroboró que la inclusión total, permitió detectar el 98 % de los CaP con una puntuación de Gleason ≥ 7 y su estadificación exacta en el 96 % de los casos. Es importante la tinción de toda la pieza para la correcta

identificación de los bordes quirúrgicos. Después de la fijación, se extirpa el vértice y se hacen cortes (para) sagitales o radiales; no se recomienda el método de afeitado. La extirpación y el corte sagital independientes del cuello de la vejiga son opcionales. El resto de la pieza de PR se secciona generalmente en cortes transversales en pasos de 3-4 mm, en dirección perpendicular a la superficie posterior. Las extensiones de tejido resultantes pueden incluirse y procesarse como preparaciones completas o después de cortarlas en cuadrantes. El procesamiento en preparaciones completas ofrece una mejor visualización topográfica del carcinoma y un examen histopatológico más rápido. Aunque el corte en preparaciones completas puede ser necesario para fines de investigación, sus ventajas no superan a sus inconvenientes en relación con el corte sistemático¹⁷.

2.5.2 Informe de la pieza

El informe anatomopatológico proporciona información esencial sobre las características pronósticas relevantes para tomar decisiones clínicas (Fig. 11). Debido a la compleja información que se facilita acerca de cada pieza de PR, se recomienda el uso de una descripción siguiendo una lista de comprobación o de tipo sinóptico¹⁹.

Tipo (> 95 % de los CaP representan adenocarcinomas convencionales (acinar))
Gradación con arreglo a la puntuación de Gleason
(Sub)estadificación y estado de los bordes quirúrgicos del tumor
Si procede, localización y grado de extensión extraprostática, presencia de invasión del cuello de la vejiga, lateralización de la extensión extraprostática o invasión de las vesículas seminales, localización y extensión de los bordes quirúrgicos positivos
Puede facilitarse información adicional acerca de la multifocalidad, diámetro del tumor predominante y localización zonal (zona de transición, zona periférica, asta anterior) del tumor predominante

Fig. 11 Información facilitada por el informe histopatológico de la PR

2.5.3 Definición de extensión extraprostática

Se recomienda el sistema de estadificación TNM de la Unión internacional contra el cáncer (UICC) para la estadificación anatomopatológica del carcinoma de próstata. Mide la extensión anatómica del carcinoma, que puede (por ejemplo, subestadio pT3) o no (por ejemplo, subestadio pT2) ser pronóstica²¹.

Extensión extraprostática es el término recomendado para indicar la presencia de tumor más allá de los límites de la próstata. La extensión extraprostática se define como la presencia de carcinoma mezclado con tejido

adiposo periprostático o sobrepasando el contorno de la próstata, por ejemplo, en el paquete vasculonervioso o la porción anterior de la próstata. La invasión del cuello de la vejiga también se considera extensión extraprostática.

Resulta útil indicar no solo la localización, sino también el grado de extensión extraprostática porque la extensión guarda relación con el riesgo de recidiva. No existe una definición consolidada y aceptada en todo el mundo de los términos „focal” y „no focal” o „extensión extraprostática extensa”. Algunos autores consideran que „focal” equivale a „algunas glándulas” o extensión inferior a un campo de alto aumento, mientras que otros miden la profundidad de la extensión en mm. Actualmente, se considera clínicamente útil medir el grado de extensión extraprostática (por ejemplo, menos o más de un campo de alto aumento o 1 mm).

En el vértice de la próstata: no existe una definición acordada sobre el modo de determinar la extensión extraprostática en el vértice. En esta ubicación, la presencia de tumor mezclado con músculo esquelético no constituye extensión extraprostática. Hay que señalar que, en el vértice, no existe diagnóstico de estadio pT4. En el cuello de la vejiga, la invasión microscópica de fibras pequeñas de músculo liso no es equivalente a invasión (macroscópica) de la pared vesical porque no tiene importancia pronóstica independiente en cuanto a recidiva del PSA y ahora debe registrarse como extensión extraprostática (pT3a). Los bordes positivos en el cuello de la vejiga deben notificarse como extensión extraprostática (pT3a) con bordes positivos y no como enfermedad pT4. Algunos autores consideran que la invasión tumoral de los haces grandes de músculo liso es una invasión macroscópica, según lo determinado por el urólogo.

La invasión de las vesículas seminales es un dato que ensombrece el pronóstico, por lo tanto es de vital importancia hacer el mayor esfuerzo por identificarla o descartarla antes de tomar cualquier decisión terapéutica. Guzzo y cols, Salomón y cols y Ozgur y cols reportan una serie de 3000 casos en donde se evidencia que el parámetro de PSA es muy fiable para detectar la progresión tumoral en pacientes con invasión seminal en prostatectomías, por lo tanto el nivel sérico de PSA es probablemente el dato predictivo de invasión extraprostática más fiable²².

2.5.4 Volumen del carcinoma prostático

El valor pronóstico de la determinación del volumen de CaP en piezas de PR es controvertido, de modo que en varios estudios contradictorios se confirma o rechaza su repercusión pronóstica independiente. No obstante, un umbral de volumen del CaP de 0,5 ml sigue siendo un parámetro importante para distinguir entre cánceres insignificantes y clínicamente importantes. Además, la mejora

continua de las técnicas de imagen de la próstata ha permitido obtener mediciones más exactas del volumen del carcinoma antes de la cirugía. Por estos motivos, puede recomendarse que, en caso de estar presente, debe de indicarse la dimensión mayor del nódulo tumoral predominante en milímetros .

Los datos histológicos obtenidos en las biopsias transrectales previas son también un elemento predictivo de invasión de primer orden en la mayor parte de las series publicadas. Varios patólogos consideran el índice de la escala de Gleason y a las diferentes formas de medir el volumen tumoral como los parámetros predictivos más fiables, sin embargo existe una gran controversia entre su significado pronóstico y sobre cuales de ellos, por separado y en combinación, son realmente indicativos de mal pronóstico²³.

2.5.5 Estado de los bordes quirúrgicos

El estado de los bordes quirúrgicos es un factor de riesgo independiente de recidiva bioquímica. Normalmente es posible aportar informar clara sobre el estado de los bordes quirúrgicos.

El estado de los bordes es positivo cuando las células tumorales están en contacto con la tinta de la superficie de la pieza. El estado de los bordes es negativo cuando las células tumorales están muy cerca de la superficie teñida del borde o cuando se encuentran en la superficie del tejido en ausencia de tinta. Cuando el tejido presenta artefactos por aplastamiento importantes (habitualmente en el vértice), quizá no sea posible asignar un estado de los bordes quirúrgicos. El estado de los bordes quirúrgicos es independiente del estadio anatomopatológico y unos bordes positivos no son una prueba de extensión extraprostática. No hay datos suficientes que demuestren una relación entre la extensión de los bordes positivos y el riesgo de recidiva^{24,25}.

Los dos hallazgos que con mayor confiabilidad predicen el pronóstico y evolución de los pacientes con carcinoma de próstata son los márgenes negativos y la confinación del tumor al órgano. Sin embargo un número significativo de casos que presenta a priori enfermedad localizada y por lo tanto buen pronóstico muestran invasión ganglionar, extensión extraprostática, márgenes positivos y/o invasión de las vesículas seminales²⁴.

2.6 Estadificación TNM

Existen distintas formas de clasificar al paciente con cáncer de próstata: según la extensión del tumor (TNM), el grado histopatológico (Gleason), su estadio clínico o histopatológico, o su riesgo.

En la práctica clínica actual se hace una distinción entre los pacientes con carcinoma de próstata que pertenecen a un grupo de bajo riesgo de aquellos que pertenecen a uno de alto, todo esto en función de varios parámetros clínicos e histológicos que incluyen: índice en escala de Gleason, volumen tumoral, extensión extraprostática, invasión a vesículas seminales y el valor sérico de Antígeno Prostático Específico (PSA)^{26,10}.

La evaluación de la extensión principal del CaP se realiza habitualmente mediante TR, determinación del PSA y gammagrafía ósea, complementada con tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) y radiografía de tórax en determinadas circunstancias.

2.6.1 Estadificación T

El primer nivel es la evaluación del estadio tumoral local, en la que la distinción entre enfermedad intracapsular (T1-T2) y extracapsular (T3-T4) tiene el efecto más profundo sobre las decisiones terapéuticas²⁵.

El TR subestima a menudo la extensión del tumor; se observó una correlación positiva entre el TR y el estadio anatomopatológico del tumor en menos del 50 % de los casos. Sin embargo, solo se recomiendan unas exploraciones más exhaustivas para lograr una estadificación T adecuada en casos seleccionados en los que una estadificación precisa afecte directamente a la decisión terapéutica, es decir, cuando el tratamiento curativo sea una opción²⁶.

La concentración sérica de PSA aumenta con la edad. No obstante, cuando la concentración de PSA se mide en un paciente dado, parece tener una capacidad limitada para predecir el estadio anatomopatológico final con exactitud. Debido a la producción de PSA por el tejido prostático benigno y maligno, no existe relación directa entre la concentración sérica de PSA y el estadio clínico y anatomopatológico del tumor. Se ha constatado que una combinación de concentración sérica de PSA, puntuación de Gleason en la biopsia de próstata y estadio T clínico, sin embargo, resulta más útil para predecir el estadio anatomopatológico final que los parámetros individuales por sí solos. La capacidad de las formas moleculares del PSA de predecir el estadio T sigue siendo controvertida. No parece que el porcentaje de PSA sérico libre sea capaz de predecir una enfermedad limitada al órgano en la población general: podría predecir significativamente un hallazgo patológico favorable en un subgrupo de pacientes en los que el TR es normal y el PSA total varía entre 4,1 y 10,0 ng/ml.

El PSA total y el PSA en complejo con antitripsina (PSA-ACT) podrían ser superiores a sus derivados de densidad en cuanto a la predicción del estadio

anatomopatológico posquirúrgico, aunque no parece que justifique la sustitución de los datos del PSA-ACT en el nomograma de Partin¹⁰ (Fig. 12).

T - Tumor primario	
TX	No se puede evaluar el tumor primario
T0	Ausencia de datos de tumor primario
T1	Tumor clínicamente inaparente no palpable ni visible en las pruebas de imagen
T1a	El tumor es un hallazgo histológico fortuito en el 5 % o menos del tejido resecado
T1b	El tumor es un hallazgo histológico fortuito en más del 5 % del tejido resecado
T1c	Tumor identificado en una biopsia por punción (por ejemplo, debido a una concentración elevada de antígeno prostático específico [PSA])
T2	Tumor limitado a la próstata ¹
T2a	El tumor afecta a la mitad de un lóbulo o menos
T2b	El tumor afecta a más de la mitad de un lóbulo, pero no a los dos lóbulos
T2c	El tumor afecta a los dos lóbulos
T3	El tumor se extiende a través de la cápsula prostática ²
T3a	Extensión extracapsular (uni o bilateral), incluida la afectación microscópica del cuello de la vejiga
T3b	El tumor invade una o ambas vesículas seminales
T4	El tumor está fijo o invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: esfínter externo, recto, músculos elevadores o pared de la pelvis

Fig. 12 Escala de estafificación T

2.6.2 Estadificación N

La estadificación N solo debe realizarse cuando los resultados vayan a influir directamente en una decisión terapéutica. Suele suceder en los pacientes en los que se prevén tratamientos potencialmente curativos. Los valores altos de PSA, la enfermedad en estadio T2b-T3, una diferenciación escasa del tumor y la invasión tumoral perineural se han asociado a un mayor riesgo de metástasis ganglionares.

En la bibliografía actual, los resultados indican que la TC y la RM se comportan de forma similar en la detección de metástasis ganglionares pélvicas, aunque la TC parece ligeramente superior. En cualquier caso, la decisión de si existe afectación ganglionar depende exclusivamente de si hay aumento de

tamaño de los ganglios linfáticos investigados. El umbral en centímetros utilizado para decidir si un ganglio linfático está afectado patológicamente varía entre 0,5 y 2 cm. Se ha recomendado un umbral de 1 cm en el eje menor de los ganglios ovales, y de 0,8 cm en los redondos, como criterio para diagnosticar metástasis ganglionares¹⁰.

Una biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) podía proporcionar una respuesta decisiva en caso de resultados de imagen positivos. Sin embargo, puede ser difícil alcanzar el ganglio linfático por su posición anatómica. Además, la BAAF no es un procedimiento de estadificación muy sensible y se ha comunicado una tasa de falsos negativos del 40 %²⁷.

El método de referencia para la estadificación N es la linfadenectomía quirúrgica, ya sea mediante técnicas abiertas o laparoscópicas. Cabe destacar que en estudios recientes sobre el uso de una linfadenectomía más extensa se ha demostrado que la fosa obturatriz no siempre es la ubicación primaria de depósitos metastásicos en los ganglios linfáticos, por lo que una linfadenectomía pélvica limitada a la fosa obturatriz pasara por alto alrededor del 50 % de las metástasis ganglionares.

La extirpación primaria del llamado ganglio linfático centinela (GLC), definido como el primer ganglio linfático que recibe el drenaje linfático del CaP, tiene el objetivo principal de disminuir la morbilidad final asociada a una linfadenectomía pélvica ampliada, al tiempo que mantiene la sensibilidad máxima para diagnosticar enfermedad metastásica²⁸ (Fig. 13)

N - Ganglios linfáticos regionales³

- NX No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
- N0 Ausencia de metástasis ganglionares regionales
- N1 Metástasis ganglionares regionales

Fig. 13 Escala de estadificación N

2.6.3 Estadificación M

El esqueleto axial se encuentra afectado en el 85 % de los pacientes que fallecen por un CaP. La presencia y la extensión de las metástasis óseas reflejan con exactitud el pronóstico de un paciente dado. Una concentración elevada de fosfatasa alcalina ósea puede indicar la presencia de metástasis óseas en el 70 % de los pacientes afectados. Además, la determinación de la fosfatasa alcalina

ósea y el PSA al mismo tiempo aumenta la eficacia clínica hasta aproximadamente el 98 %²⁵.

La detección precoz de metástasis óseas alertara al médico sobre las posibles complicaciones inherentes a la destrucción ósea. La gammagrafía ósea sigue siendo el método más sensible para evaluar metástasis óseas, de modo que es superior a la evaluación clínica, las radiografías óseas, la determinación de la fosfatasa alcalina sérica y la determinación de la fosfatasa acida prostática (FAP). Los bisfosfonatos con tecnecio son los radiofármacos óptimos disponibles en la actualidad debido a su cociente hueso:tejidos blandos extremadamente alto. Se ha comprobado que un sistema de gradación semicuantitativa basado en la extensión de la enfermedad observada en la gammagrafía ósea se correlaciona con la supervivencia.

Los estudios han demostrado que la PET/TC con 18F-fluoruro es una modalidad de imagen sumamente sensible y específica para detectar metástasis óseas. Sin embargo, no se han obtenido resultados definitivos, por lo que no pueden hacerse recomendaciones concluyentes²⁵ (Fig.14).

M - Metástasis a distancia⁴

MX	No se pueden evaluar las metástasis a distancia
M0	Ausencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
M1a	Ganglios linfáticos no regionales
M1b	Huesos
M1c	Otros focos

¹ Un tumor hallado en uno o ambos lóbulos mediante una biopsia por punción, pero que no es palpable ni visible en las pruebas de imagen, se clasifica como T1c.

² La invasión del vértice de la próstata, o de la cápsula prostática (pero sin sobrepasarla), no se clasifica como pT3, sino como pT2.

³ Las metástasis no mayores de 0,2 cm pueden designarse pN1 mi.

⁴ Cuando exista más de un foco de metástasis, debe utilizarse la categoría más avanzada.

Fig. 14 Escala de estadificación M

2.7 Clasificación del carcinoma según el estadio clínico o patológico

En el cáncer de próstata la fase en la que se encuentra el paciente se define de forma clínica (estadio que se sospecha antes de extraer la próstata, teniendo en cuenta la información clínica y analítica que se dispone en ese momento, que puede ser inexacta e incompleta: cT1 a cT4) o patológica (estadio que se define a partir de la información que proporciona el análisis de la pieza quirúrgica extraída con prostatectomía radical: pT1 a pT4). Existen diferentes definiciones de estas fases, sin embargo la más utilizada es la siguiente²⁵ .:

Carcinoma de próstata localizado

Desde el punto de vista anatomopatológico, es aquel en el que se comprueba la presencia de adenocarcinoma de próstata sin extensión fuera de la cápsula prostática (pT1-pT2), sin invasión linfática (N0) y sin metástasis (M0). Es estos pacientes les corresponde un estadio clínico cT1-cT2, N0-Nx, M0-Mx.

Carcinoma de próstata localmente avanzado

Desde el punto de vista anatomopatológico es aquel en el que se comprueba la presencia de un adenocarcinoma de próstata con invasión extracapsular (pT3a) o de vesículas seminales (pT3b), sin invasión linfática (N0) y sin metástasis (M0). El estadio clínico que le corresponde es cT3, N0-Nx y M0-Mx²⁵..

Carcinoma de próstata en progresión bioquímica

Es aquel que tras haber recibido un tratamiento primario con intención curativa, tiene aumento de antígeno prostático PSA definido como “recidiva bioquímica”²⁹.

Carcinoma de próstata diseminado

Desde el punto de vista anatomopatológico es aquel en el que se comprueba presencia de un adenocarcinoma de próstata con invasión linfática (N1) y/o metástasis (M1) y/o un tumor primario fijo o que invade estructuras adyacentes distintas a las vesículas seminales. A estos pacientes les corresponde un estadio clínico cT4 o N1 o M1³⁰.

Con todos los valores ya comentados, se pueden establecer grupos de riesgo en concreto que ayudan al clínico a establecer valores pronósticos para cada paciente (Fig. 15).

Agrupamiento pronóstico

Grupo I	T1a-c	N0	M0 PSA < 10	Gleason \leq 6
	T2a	N0	M0 PSA < 10	Gleason \leq 6
Grupo IIA	T1a-c	N0	M0 PSA < 20	Gleason 7
	T1a-c	N0	M0 PSA \geq 10 < 20	Gleason \leq 6
	T2a, b	N0	M0 PSA < 20	Gleason \leq 7
Grupo IIb	T2c	N0	M0 Cualquier PSA	Cualquier Gleason
	T1-2	N0	M0 PSA \geq 20	Cualquier Gleason
	T1-2	N0	M0 Cualquier PSA	Gleason \geq 8
Grupo III	T3a, b	N0	M0 Cualquier PSA	Cualquier Gleason
Grupo IV	T4	N0	M0 Cualquier PSA	Cualquier Gleason
	Cualquier T	N1	M0 Cualquier PSA	Cualquier Gleason
	Cualquier T	Cualquier N	M0 Cualquier PSA	Cualquier Gleason

Nota: cuando no se disponga del PSA o de la puntuación de Gleason, el agrupamiento debe determinarse en función de la categoría Tc y sea cual sea el valor disponible, PSA o puntuación de Gleason. Cuando no se disponga de ninguno de ellos, no es posible el agrupamiento pronóstico, por lo que ha de emplearse el agrupamiento por estadios.

Fig. 15 Grupos de Riesgo

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El carcinoma de próstata es un problema de salud a nivel mundial, ya que se estima que el 80% de la población masculina va a presentar algún estadio de esta enfermedad al llegar a los 80 años, ya sea diagnosticada o no. En los últimos años también el rango de edad en la presentación a disminución, con casos de carcinomas en estadios avanzados en pacientes menores de 40 años. Por lo tanto, la detección temprana representa la piedra angular para mejorar el éxito en el tratamiento.

En el carcinoma de próstata existen criterios clínicos, histológicos y moleculares para establecer el pronóstico en cada caso, acorde el estadio de su enfermedad. Para poder establecer este estadio uno de los factores de mayor relevancia a tomar en cuenta es la ausencia o presencia de invasión extraprostática. Por lo tanto, el presente trabajo plantea establecer cuál es la correlación entre el volumen de tumor hallado en los cilindros obtenidos en biopsias prostáticas de 12 sextantes (considerado como el estándar de orodiagnóstico) con la presencia de invasión linfovascular, perineural, capsular, invasión a tejido adiposo periprostático así como a vesículas seminales observada en los productos de prostatectomía.

Del mismo modo se analizan otras características como la lateralidad afectada por la neoplasia, los valores en la escala de Gleason otorgados tanto a las biopsias como a las prostatectomías y el tiempo transcurrido entre uno y otro procedimiento, todo esto con el fin de brindarle al médico urólogo las herramientas necesarias y completas para ofrecer al paciente un tratamiento adecuado que prolongue su sobrevivencia de la forma más exitosa.

JUSTIFICACIÓN

Se han realizado numerosos estudios en donde se establece el estadio clínico de acuerdo a los hallazgos reportados por el médico anatomopatólogo en el producto de prostatectomía radical, sin embargo no se encuentra reportado un estudio en donde se correlacione el volumen tumoral y grado histológico en las biopsias de 12 sextantes con la ausencia o presencia de invasión extraprostática en las prostatectomías realizadas; lo cual consideramos de mucha relevancia en el diagnóstico y manejo de los carcinomas ya que el mayor conocimiento de la lesión permite al clínico brindar un tratamiento más asertivo con mayor probabilidad de sobrevida y menor tasa de recurrencias y metástasis.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La correlación entre el volumen tumoral presente y el grado histológico presente en biopsias prostáticas de 12 sextantes, podrán aportar datos para establecer un marcador pronóstico de invasión extraprostática?

HIPÓTESIS

La correlación entre el volumen tumoral presente y el grado histológico en las biopsias prostáticas de 12 sextantes serán predictores útiles para establecer la invasión extraprostática en un 50% de los casos.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Establecer la relación que existe entre el porcentaje de volumen tumoral y el grado histológico en las biopsias transrectales de 12 cilindros con la presencia de invasión linfocelular, perineural y extraprostática en el producto de prostatectomía radical

Objetivos específicos:

Identificar los datos demográficos más importantes de la población con tumor prostático identificado por biopsias por sextantes y prostatectomía radical.

Establecer la relación que existe entre el volumen tumoral en las biopsias transrectales de 12 cilindros con la presencia de invasión linfocelular en el producto de prostatectomía.

Establecer la relación que existe entre el volumen tumoral en las biopsias transrectales de 12 cilindros con la presencia de invasión perineural en el producto de prostatectomía.

Establecer la relación que existe entre el volumen tumoral en las biopsias transrectales de 12 cilindros con la presencia de invasión capsular en el producto de prostatectomía.

Establecer la relación que existe entre el volumen tumoral en las biopsias transrectales de 12 cilindros con la presencia de invasión a tejido adiposo periprostático en el producto de prostatectomía.

Establecer la relación que existe entre el volumen tumoral en las biopsias transrectales de 12 cilindros con la presencia de invasión a vesículas seminales en el producto de prostatectomía.

Establecer el grado de diferenciación del carcinoma prostático hallado en el producto de las biopsias transrectales de 12 sectores.

Establecer el tiempo transcurrido entre la obtención de las biopsias y la realización de la prostatectomía.

METODOLOGÍA

Tipo y diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y longitudinal

Población y tamaño de la muestra

Se incluirá a todos los pacientes de sexo masculino mayores de 18 años operados de prostatectomía radical en el Hospital General de México en el periodo comprendido de Enero de 2010 a Diciembre de 2015 a quienes se les haya realizado el diagnóstico de carcinoma prostático a través de biopsia transrectal de 12 cilindros.

El tamaño de la muestra se obtendrá por muestreo no probabilístico a conveniencia.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Inclusión

Pacientes masculinos mayores de 18 años

Pacientes operados de prostatectomía radical a quienes se les realizó la intervención quirúrgica en el Hospital General de México en el periodo comprendido de Enero de 2010 a Diciembre de 2015

Pacientes a quienes se les haya realizado el diagnóstico de carcinoma prostático a través de biopsias transrectal de 12 cilindros en el Hospital General de México

Pacientes con cualquier estirpe histológica de carcinoma primario de próstata

Pacientes que se cuente con información clínica y del reporte histopatológico en el periodo de Enero de 2010 a Diciembre del 2015.

Exclusión

Pacientes a quienes se les haya realizado el diagnóstico de carcinoma prostático a través del producto obtenido por Resección Transuretral de Próstata (RTUP).

Pacientes a quienes se les haya realizado el diagnóstico de carcinoma prostático a través del estudio de laminillas de revisión.

Pacientes a quienes se les haya realizado el diagnóstico de carcinoma prostático a través del producto de biopsia de 16, 18 o 24 cilindros.

Pacientes con información clínica y con reporte histopatológico incompleto.

Eliminación

Pacientes cuyo reporte de las biopsias transrectal de 12 cilindros no se encuentre dentro de la base de datos de la unidad de patología quirúrgica

Pacientes en cuyo reporte de patología no se especifique la correspondencia anatómica de cada laminilla

Pacientes que no cuenten con el número de laminillas completas según lo especificado en el reporte de patología

Pacientes cuyas laminillas no se encuentran en el archivo de la unidad de patología.

Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	UNIDAD MEDIDA
Volumen de neoplasia (12 cilindros)	Cantidad de neoplasia hallada en las biopsias de 12 sectantes	Se realizara revisión microscopía de laminillas para determinar el volumen afectado.	Cuantitativa discreta	Porcentaje %
Grado de diferenciación de la neoplasia	Valoración de la diferenciación neoplásica basándose en la escala de Gleason	Criterios de la OMS	Cualitativa ordinal	Bien diferenciada/ Moderadamente diferenciada/ Poco diferenciada
Invasión linfovascular (prostatectomía)	Presencia de células neoplásicas en la luz de los vasos sanguíneos o linfoides	Criterios de la OMS	Cualitativa nominal	Presente/ Ausente
Invasión neural (prostatectomía)	Presencia de células neoplásicas rodeando o dentro las estructuras nerviosas	Criterios de la OMS	Cualitativa nominal	Presente/ Ausente
Invasión capsular (prostatectomía)	Presencia de células neoplásicas en la "cápsulas" prostática	Criterio de la OMS	Cualitativa Nominal	Presente/ Ausente
Invasión extraprostática (prostatectomía)	Presencia de células neoplásicas en el tejido adiposo	Criterios de la OMS	Cualitativa nominal	Presente/ Ausente

	periprostático, vesículas seminales u otras estructuras vecinas como cuello vesical e incluso presencia de células neoplásicas en ganglios linfáticos regionales.			
Intervalo de tiempo entre ambos procedimientos	Tiempo transcurrido entre la realización de la biopsias transrectal y la prostatectomía	Se establecera mediante el analisis estadistico con el programa SPSS.	Cuantitativa continua	Meses

Método

Se identificaron pacientes masculinos mayores de 18 años con antecedente de prostatectomía radical, operados en el Hospital General de México en el periodo de Enero de 2010 a Diciembre de 2015, a los cuales se les había hecho el diagnóstico de carcinoma prostático mediante biopsia transrectal de 12 sectantes; de aquellos casos que cumplieron con los criterios de inclusión, se analizaron las laminillas correspondientes tanto a la biopsia de 12 sectantes como a la resección prostática completa, en donde se analizaron las variables correspondientes y con los resultados obtenidos se integró una base de datos con la que posteriormente se realizó un análisis estadístico y se integraron los resultados.

Definición de las variables

Volumen de la neoplasia: Cantidad de carcinoma prostático que se observa en el total de los 12 cilindros de la biopsia transrectal, valorándolo como un porcentaje.

Grado de diferenciación de la neoplasia: estadificación del grado de diferenciación del carcinoma observado en la biopsia de 12 sectantes. Considerando los grados: Bien diferenciado, moderadamente diferenciado y poco diferenciado

Invasión linfovascular: Presencia de células neoplásicas aisladas o en grupos que se encuentran dentro de la luz de los vasos tanto sanguíneos como linfáticos, con principal interés en los que se encuentran en la periferia de la lesión

Invasión neural: Presencia de células neoplásicas en contacto, rodeando o bien dentro de las estructuras nerviosas

Invasión “capsular”: Presencia de células neoplásicas dentro del espesor de la capa fibrosa o “pseudocápsula” que se encuentra rodeando el tejido prostático, sin llegar a sobrepasar los límites de esta estructura.

Invasión extraprostática: Es el término recomendado para indicar la presencia de tumor más allá de los límites de la próstata. La extensión extraprostática se define como la presencia de carcinoma mezclado con tejido adiposo periprostático o presencia de neoplasia en las vesículas seminales, así mismo la invasión del cuello de la vejiga también se considera extensión extraprostática.

Metástasis a ganglios linfáticos: Se define por la presencia de células neoplásicas aisladas o en nidos dentro del espesor del parénquima ganglionar o en el espesor de la cápsula linfática.

Intervalo de tiempo entre los dos procedimientos quirúrgicos: Es el periodo, valorado en meses que transcurre entre la realización de la biopsia transrectal de 12 sectantes y la prostatectomía radical.

Limitaciones del estudio

Debido a que no se calculó una muestra de forma estadística es posible que este estudio no tenga el poder suficiente para detectar diferencias entre grupos de estudio.

Consideraciones éticas

El presente estudio es considerado de mínimo riesgo

Cronograma

Fecha de inicio: 01 de Diciembre del 2015

Fecha de terminación: 25 de Julio 2016

Recursos humanos

Investigador: Dra. María Mercedes Hernández González

Actividad: supervisar y coordinar las actividades de investigación

Investigador: Tsánda Salazar Zurutuza

Actividad: Realizar lo puntualizado en este protocolo

Recursos materiales

Se utilizará la sala de revisión de patología quirúrgica con microscopio de dos cabezas para análisis de las laminillas de los casos seleccionados.

Pluma, papel, lápiz, computadora personal, material de consulta, software de análisis estadístico SPSS22

Recursos financieros

Se obtendrán de acuerdo a las necesidades presentadas en el presente estudio.

Análisis estadístico

Se realizará análisis descriptivo para conocer si las variables se distribuyen de forma normal.

Se realizará análisis descriptivo con el objeto de conocer las principales características demográficas de la población a estudiar.

Se categorizarán las variables con respecto a los diagnósticos patológicos emitidos en las biopsias por sextantes y de la prostatectomía radical, se realizará un coeficiente de kappa para conocer la proporción de concordancia observada con respecto al grado histopatológico y volumen afectado.

Se realizará un análisis multivariado para evaluar el valor predictivo del porcentaje de cilindros positivos para neoplasia y volumen afectado estimado del total de los cilindros y su asociación con el volumen total afectado y la invasión a estructuras extraprostáticas en la prostatectomía radical.

RESULTADOS

La tabla 1 muestra las características clínico-patológicas de los pacientes a los que se les realizó biopsias por sextantes y prostatectomía radical. La edad media más, menos la desviación estándar fue de 62.97 ± 7.163 (rango 41-79). En total se encontró una media de 3.94 ± 2.55 de cilindros positivos y $20 \pm 14.88\%$ de volumen tumoral inicial. La media en la escala de Gleason en biopsias por sextantes y prostatectomía fueron de 6.44 ± 0.57 y 6.70 ± 0.68 respectivamente.

	Media \pm DE	Mediana	Rango
Edad del paciente	62.97 ± 7.163	64.00	41-79
Cilindros positivos	3.94 ± 2.55	3.00	1-10
% Cilindros positivos para neoplasia	20.03 ± 14.88	16.00	3-68
Gleason cilindros	6.44 ± 0.57	6.00	6-9
Gleason prostatectomia	6.70 ± 0.68	7.00	6-0
Meses entre la toma de biopsias y prostatectomia	5.14 ± 3.31	4.00	1-20

Tabla 1. Características clínico-patológicas (correspondencia con gráfico 1,2 y 3)

El tipo histológico más comúnmente encontrado fue de tipo NOS (no específico) con 97 de los casos. La mayoría de los casos fueron moderadamente diferenciados seguidos de bien diferenciados y ambos lóbulos fueron afectados en mayor cuantía con respecto al derecho e izquierdo por separado. Se encontró invasión vascular en 3 (3.2%) de los casos e invasión perinerual en 57 (57.4%) de los casos.

En total se encontró invasión extraprostática en 48(48.5%) de los casos, siendo los sitios más comunes de invasión: 32 de casos con invasión intracapsular, 7 al tejido adiposo periprostático, 4 en las vesículas seminales, 3 en el cuello vesical, 1 en el borde quirúrgico uretral y 1 ganglios regionales.

Gráficos 1,2 y 3, se muestra la distribución de las variables.

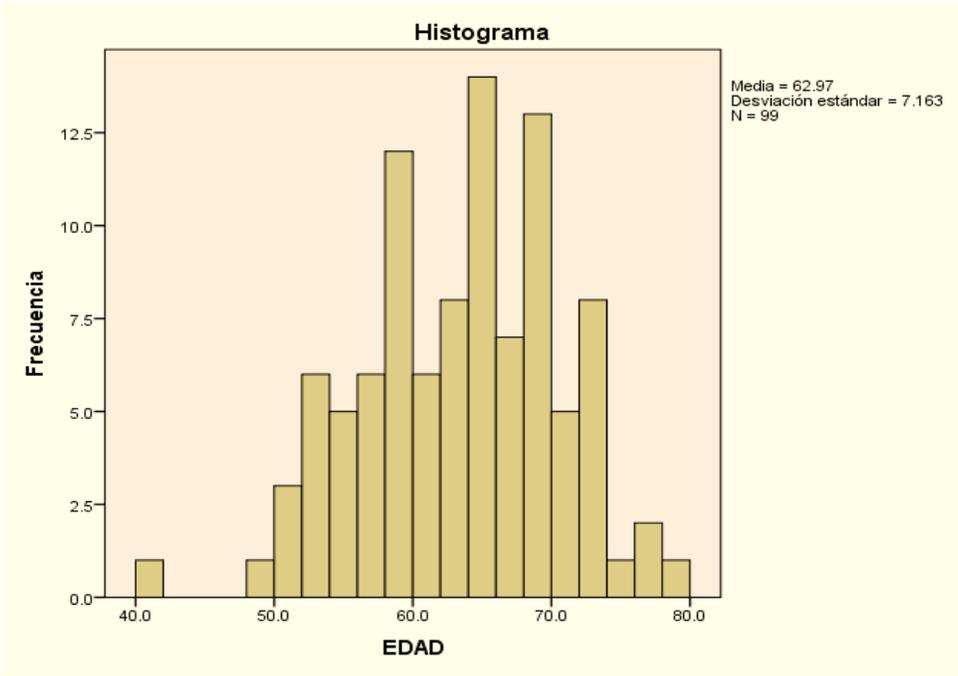


Gráfico 1

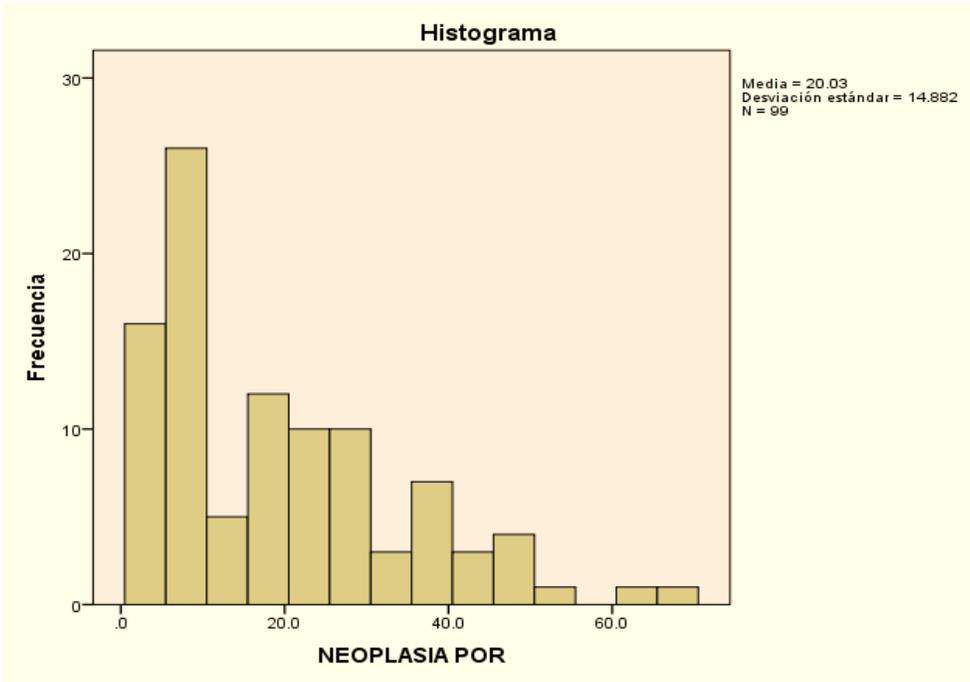


Gráfico 2

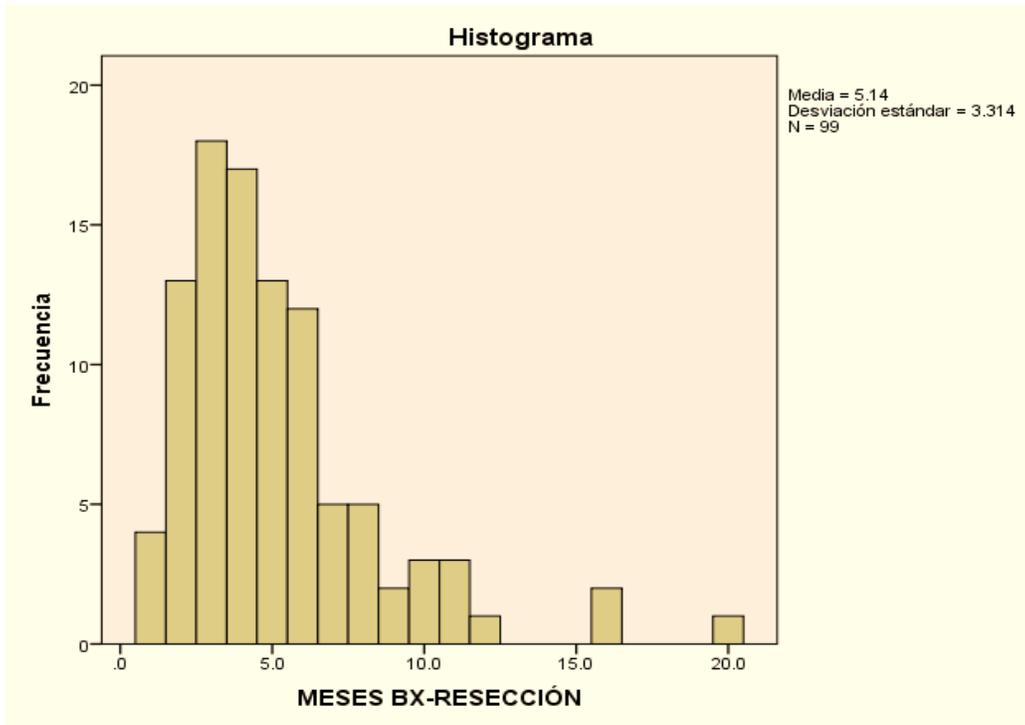


Gráfico 3

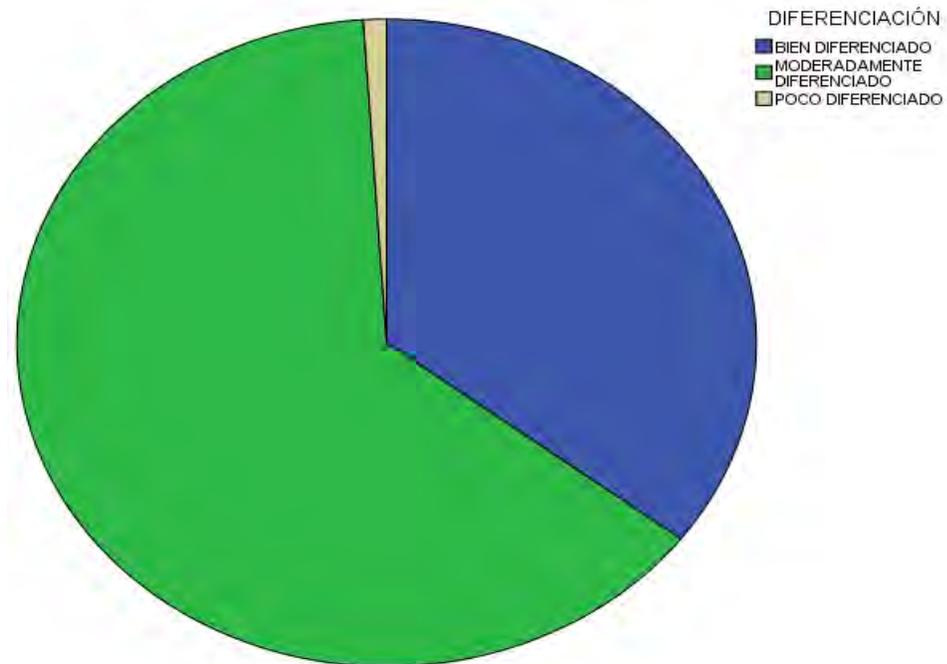


Gráfico 4. Grado de diferenciación de la neoplasia

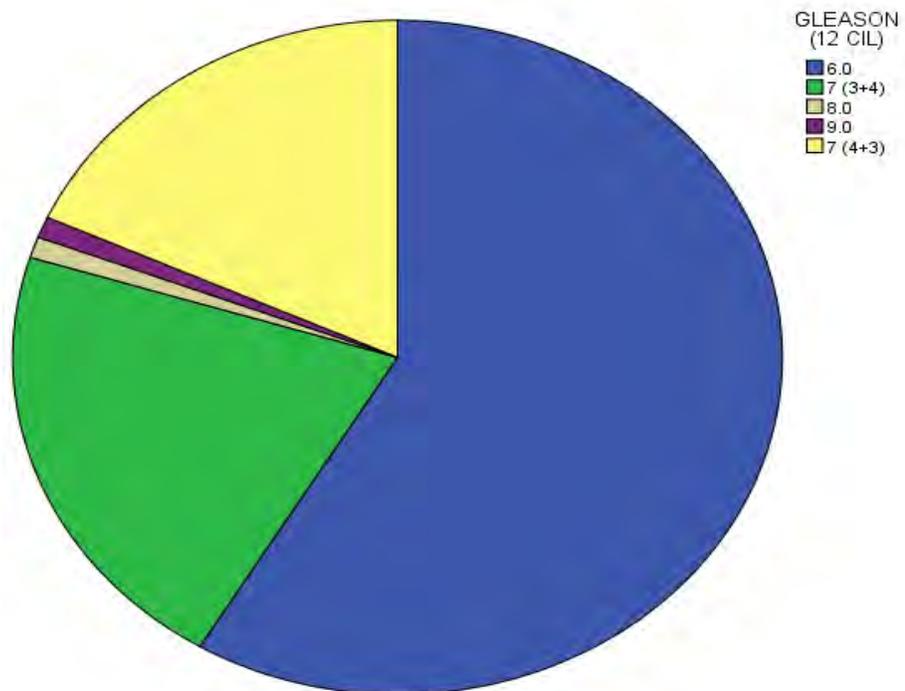


Grafico 5. Valor en la escala de Gleason en biopsias de 12 sextantes

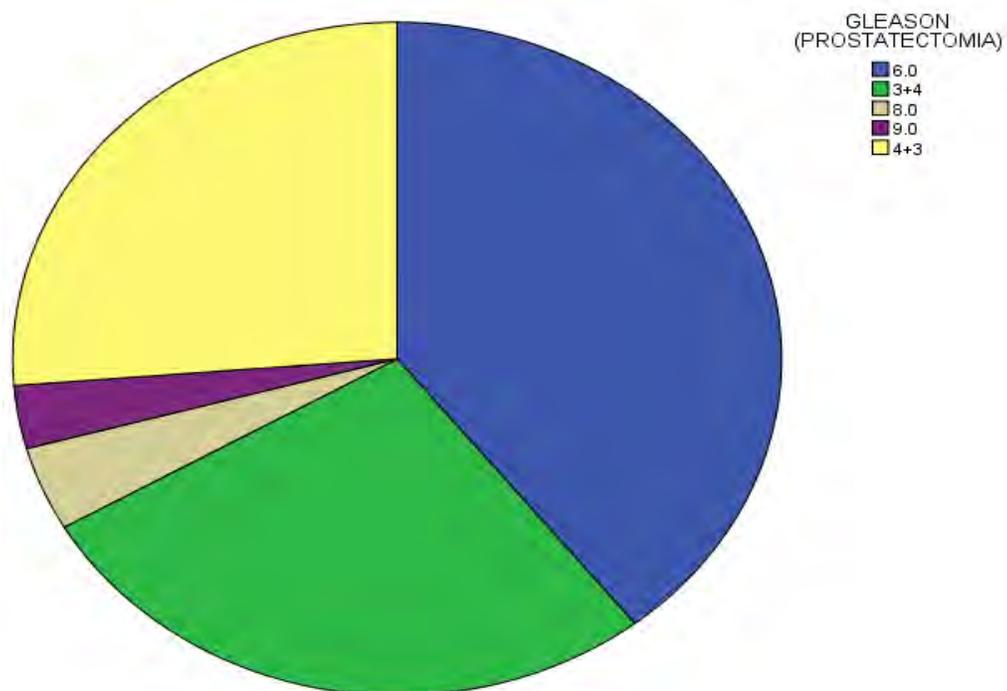


Grafico 6. Valor en la escala de Gleason en prostatectomía radical

Un total de 99 pacientes fueron clínicamente estadificados, del total 48(48.5%) presentaron invasión extraprostática y 51(51.5%) no presentaron. Se realizaron una serie de análisis univariados. Inicialmente se evaluó si existía diferencia en la edad en el grupo de invasión extraprostática y ausencia de invasión extraprostática. Se realizó una prueba t de student para muestras independientes y reveló que la media de la edad entre los individuos que no presentaban invasión extraprostática (M=64.53, DE=6.55) era significativamente mayor que aquellos que presentaron invasión extraprostática (M=61.31, DE=7.47) ($t(97)=2.280$, $p=0.025$).

Adicionalmente, se realizó la misma prueba para mostrar diferencias en la edad entre la invasión neural (M=62.30, DE=7.12) y su ausencia (M=63.84, DE=7.21) y, no se encontraron resultados significativamente estadísticos ($t(97)=0.581$, $p=0.293$).

Se encontró diferencia en la media del porcentaje de volumen afectado por la neoplasia en las biopsias por sextantes con respecto a la invasión neural. Siendo significativamente mayor en el grupo con invasión neural (M=23.89, DE=15.664) con respecto al grupo sin invasión neural (M=15.00, DE=12.234), ($t(97)=3.071$, $p=0.002$).

No se encontró diferencia de medias en el intervalo en meses entre la toma de biopsias por sextantes y la prostatectomía radical entre los grupos de invasión extraprostática (M=4.94, DE=2.68) y aquellos sin invasión extraprostática (M=5.33, DE=3.83), ($t(97)=-0.592$, $p=0.551$). Similarmente no se encontraron diferencias en las medias en el intervalo en meses entre la toma de biopsias por sextantes y la prostatectomía radical entre los grupos sin invasión neural (M=4.98, DE=3.363) y aquellos con invasión neural (M=5.37, DE=5.27), ($t(97)=-0.431$, $p=0.668$).

Por otra parte, a través de pruebas no paramétricas de U de Mann-Whitney se encontró diferencia en la media del porcentaje de volumen afectado en las biopsias por sextantes entre el grupo con invasión extraprostática y sin invasión extraprostática, siendo significativamente mayor en el grupo con invasión extraprostática (U=536, Z=-4.830, $p=0.0001$). Adicionalmente, se encontró que la media de cilindros afectados en las biopsias por sextantes en aquellos que presentaron invasión extraprostática es significativamente mayor en comparación con aquellos sin invasión extraprostática (U=672, Z=-3.905, $p=0.0001$).

Los resultados de la prueba X^2 de Pearson no mostraron asociación significativamente estadística entre el grado de diferenciación y la invasión extracapsular ($X^2(1)=0.729,p=0.395$), y tampoco se encontró asociación estadísticamente significativa entre el grado de diferenciación y la invasión neural ($X^2(1)=0.007,p=0.932$).

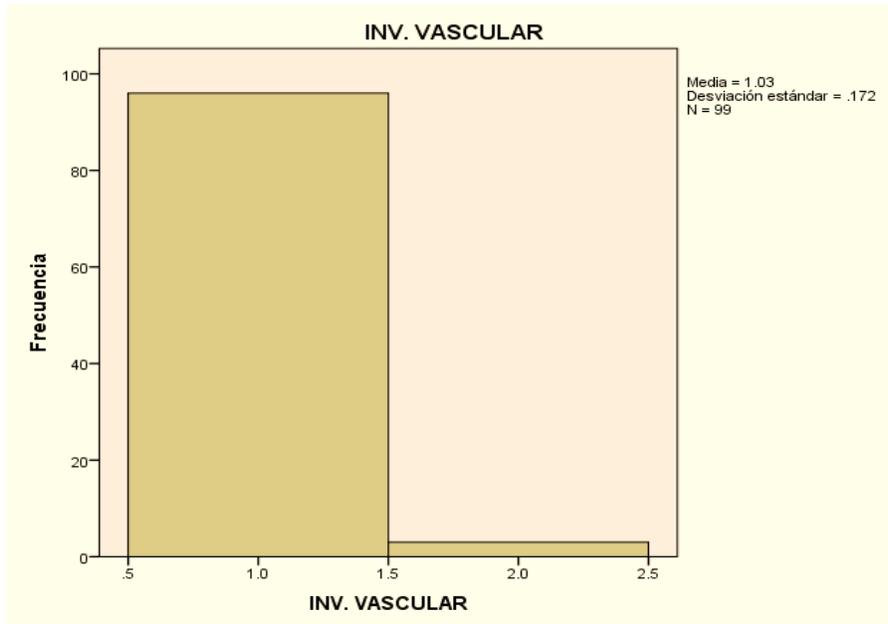


Grafico 7. invasión linfovascular

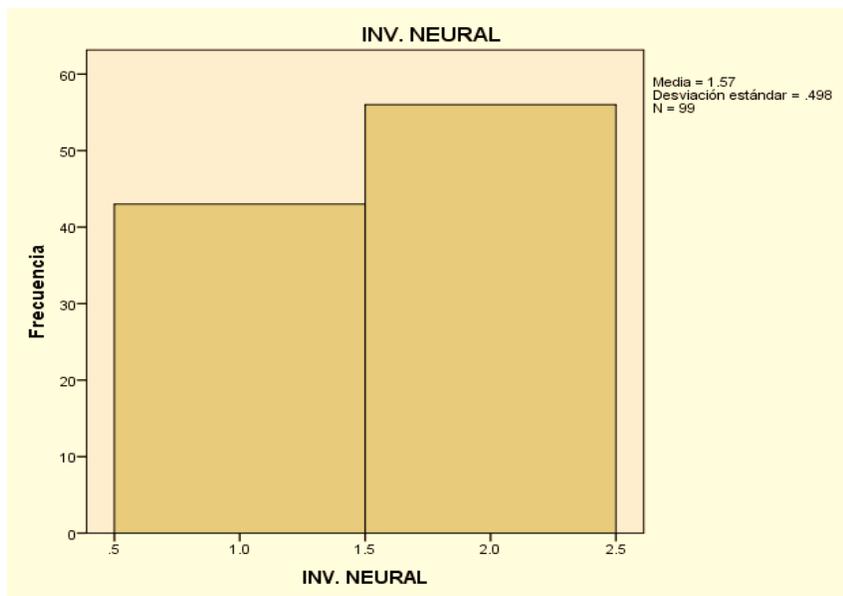


Grafico 8. invasión neural

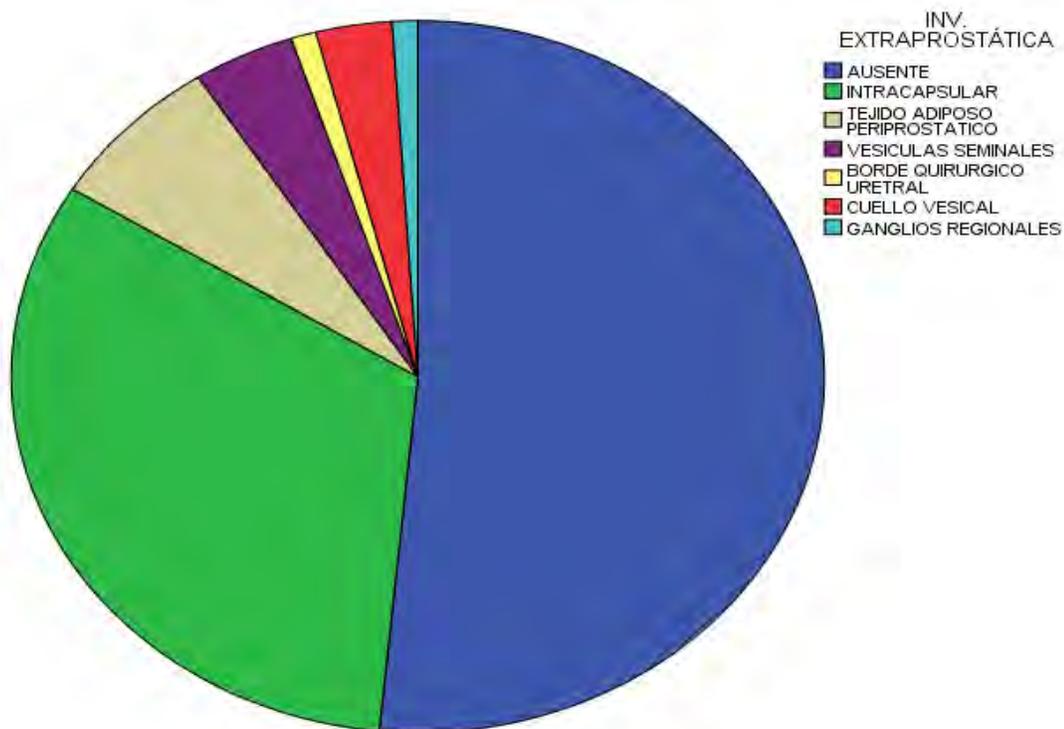


Grafico 9. Invasión extraprostática

Debido a que el número de participantes se distribuía de forma normal entre los grupos con respecto al sitio de invasión extraprostática, se realizó una prueba de ANOVA de una vía Kluskal-Wallis para examinar el efecto del sitio de invasión extraprostática con respecto a la edad, el porcentaje de cilindros afectados por la neoplasia, el número de cilindros afectados por la neoplasia y el intervalo de meses entre la realización de las biopsias por sextantes y la prostatectomía radical.

Se encontró que la invasión extraprostática tiene un efecto significativo con respecto al porcentaje de neoplasia en cilindros de biopsias por sextantes $X^2(6)=28.162, p=0.001$; por lo tanto el porcentaje de neoplasia en biopsias por sextantes en el tejido periprostático, intracapsular y borde quirúrgico uretral fueron significativamente mayores en comparación con la ausencia de invasión extraprostática, invasión en vesículas seminales, cuello vesical y ganglios regionales. Otra diferencia encontrada fue que el número de cilindros afectados por la neoplasia fue significativamente mayor en el tejido adiposo periprostático, borde quirúrgico uretral, invasión intracapsular y vesículas seminales con respecto a la ausencia de invasión extraprostática, cuello vesical y ganglios regionales (Fig. 16 y 17).

No se encontraron diferencias en el intervalo de la toma de biopsias y prostatectomía, y la edad del paciente con respecto a los distintos sitios de invasión extraprostática.

Se llevó a cabo otra prueba de ANOVA de una vía Kruskal-Wallis para examinar el efecto del puntaje de la escala de Gleason en la prostatectomía radical con respecto a la edad, el porcentaje de cilindros afectados por la neoplasia, el número de cilindros afectados por la neoplasia y el intervalo de meses entre la realización de las biopsias por sextantes y la prostatectomía radical. Se encontró que la edad en puntaje de Gleason 8 fue significativamente mayor $\chi^2(4)=9.521, p=0.049$; con respecto al puntaje de Gleason 7(3+4), 7(4+3), 6 y 9. La edad en el puntaje de Gleason 6 fue significativamente mayor $\chi^2(4)=9.521, p=0.049$; con respecto al puntaje de Gleason 7(3+4), 7(4+3), 9 y menor al puntaje de 8. La edad en los puntajes de Gleason 7(3+4), 7(4+3), fueron significativamente mayores $\chi^2(4)=9.521, p=0.049$; con respecto al puntaje de Gleason 9 y menores con respecto al puntaje de 8 y 6.

Se realizó un coeficiente de correlación Kappa del puntaje de Gleason entre biopsia de 12 sextantes y el valor de Gleason de la prostatectomía radical para observar el grado de concordancia entre la primera y la segunda observación. Se obtuvo un Kappa de 0.253 lo que significa que el grado de concordancia entre la primera y la segunda observación es moderado.

El análisis multivariado utilizando regresión logística mostró que el porcentaje de volumen de tumor en cilindros de biopsias por sextantes tienen la asociación más fuerte con la presencia de invasión extraprostática ($p=0.004$), seguido del grado de diferenciación ($p=0.034$). En este modelo multivariado estos dos factores hicieron una contribución significativa a la predicción. Por otra parte, el número de cilindros afectados por la neoplasia, lóbulo afectado por la neoplasia, intervalo en meses entre las biopsias por sextantes y la prostatectomía, edad y el puntaje de la escala de Gleason no fueron predictores significativos en este modelo de análisis multivariado.

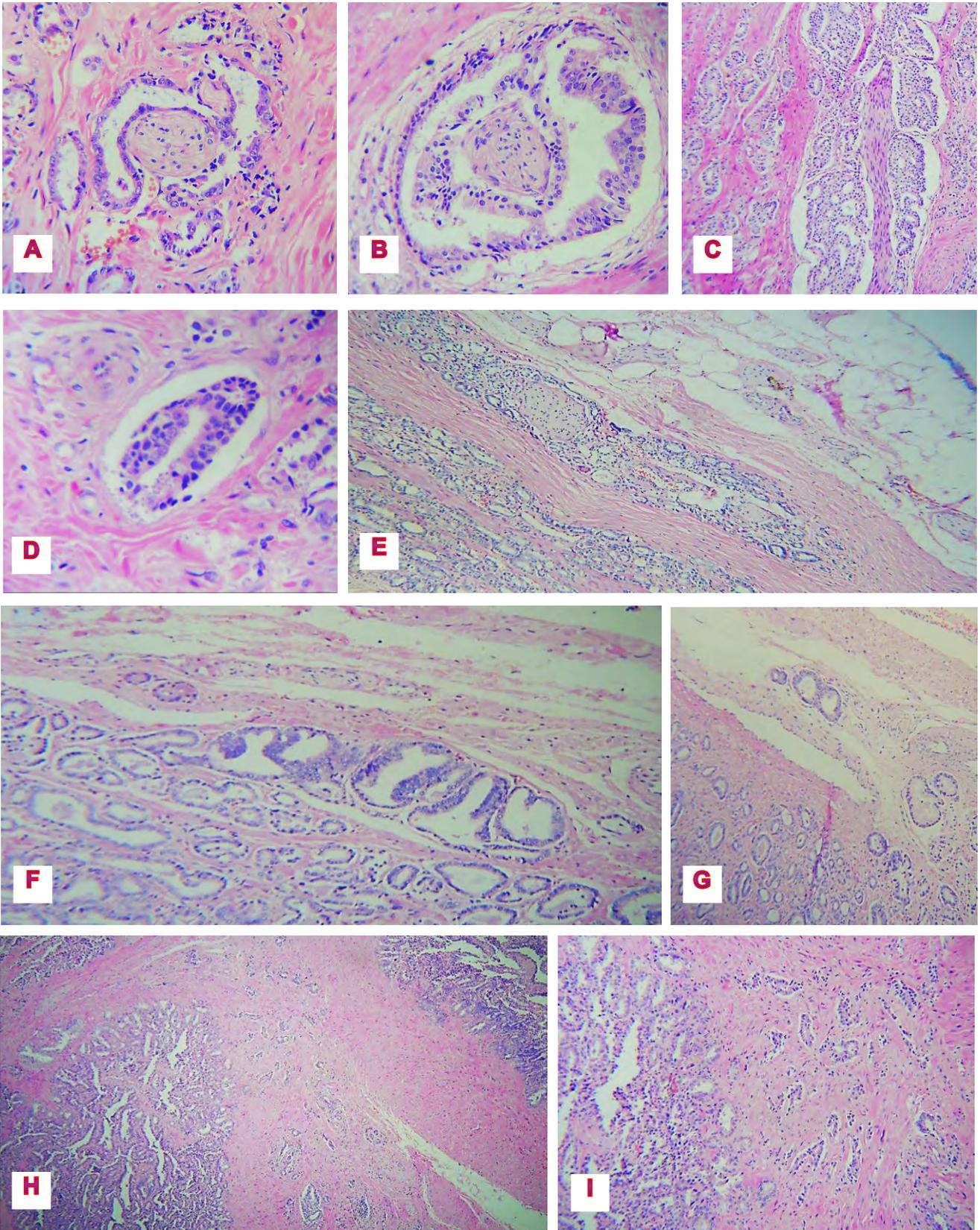


Fig.16. A-C. Invasión neural, D. Invasión vascular, E-G. Invasión intracapsular, H-I. Invasión a vesícula seminal

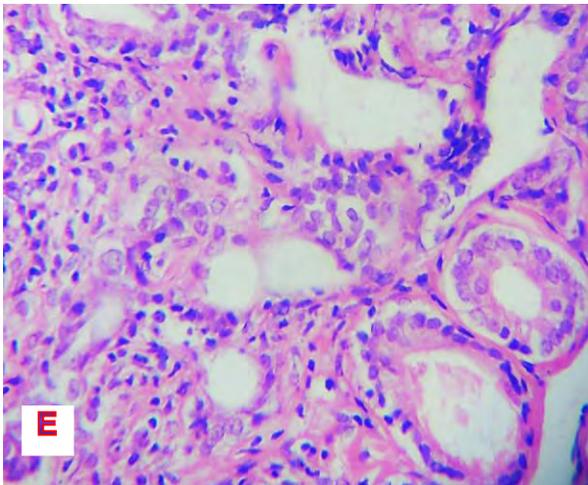
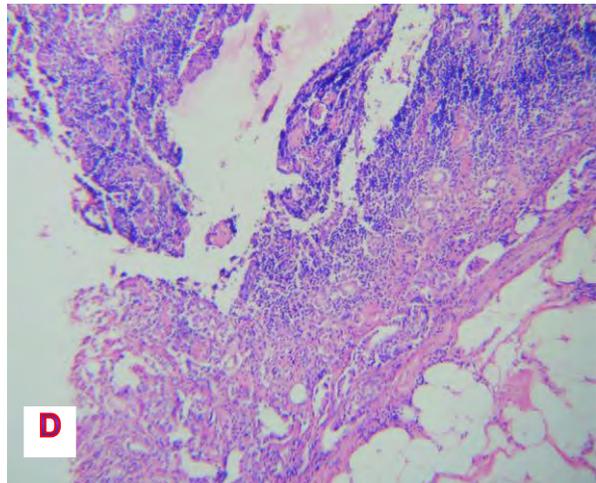
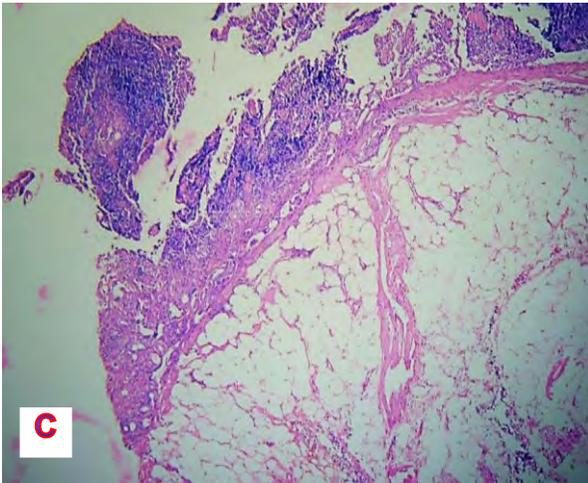
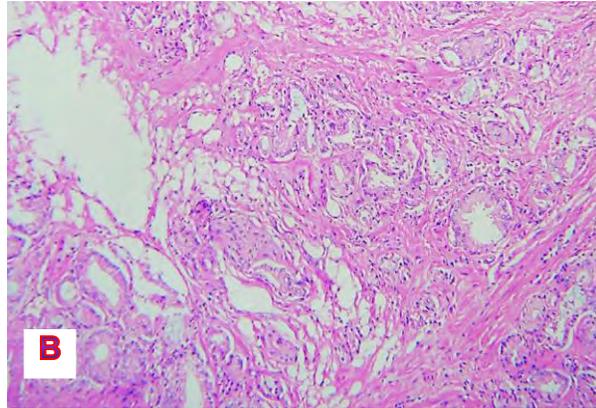
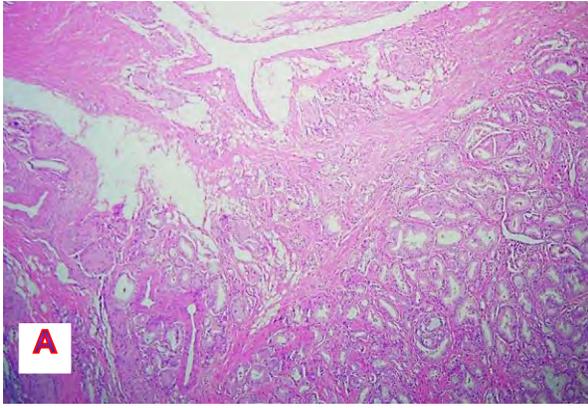


Fig. 17. A-B. Invasión a tejido adiposo periprostático, C-E. Invasión a ganglio linfático regional

DISCUSIÓN

En este estudio de 99 pacientes usando análisis univariado y multivariado, en donde se analizó el grado de involucro de la neoplasia en las biopsias por sextantes, definido como el porcentaje y número de cilindros totales afectados. Se encontró que el porcentaje de volumen afectado en el total de cilindros es fuertemente predictivo de invasión extraprostática.

Adicionalmente, en análisis univariados mostraron que el coeficiente Kappa del puntaje de la escala de Gleason entre observadores con respecto al puntaje de Gleason es menor a moderado.

La edad es significativamente mayor en aquellos con presencia de invasión extraprostática.

El volumen de involucro de por la neoplasia en las biopsias por sextantes es significativamente mayor en aquellos con invasión neural con respecto a aquellos sin invasión neural y, también fue mayor en aquellos que presentaron invasión extraprostática en comparación con el grupo sin invasión extraprostática. Adicionalmente, se encontró que a mayor número de cilindros afectados y mayor porcentaje de involucro de estos, es más comúnmente encontrar invasión en tejido adiposo periprostático, intracapsular y borde quirúrgico uretral. Por último, se encontró que con el incremento de la edad es más comúnmente encontrar en puntaje de Gleason en el siguiente orden; 8,6,7 y 9.

La identificación de los parámetros predictivos del estadio patológico y e invasión extracapsular han sido una área gran estudio en la patología prostática. La razón de estos estudios se basa en ofrecer mayor variedad de tratamientos en aquellos pacientes con comorbilidades, tal como cardiovasculares o pulmonares en los que no se pueda realizar la prostatectomía. Otros autores han evaluado varios parámetros para el desarrollo de algoritmos en pacientes con biopsia positiva para adenocarcinoma de próstata, incluyendo Antígeno prostático específico, análisis radiológico (escaneo de estructuras óseas), grado de escala de Gleason, extensión del tumor, y recientemente ploidía del ADN. Lo anterior por la necesidad de desarrollar un estudio que pueda mejorar el poder predictivo de las características clínicas e histológicas, particularmente el puntaje de Gleason y el Antígeno prostático específico. Sin embargo, nuestro estudio sugiere que el simple análisis del porcentaje total del tumor afectando los cilindros de las biopsias por sextantes puede proveer información valiosa acerca del estadio tumoral e invasión extraprostática.

CONCLUSIONES

En el análisis de 99 pacientes con biopsia por sextantes y prostatectomía radical indican que el porcentaje de afectación de los cilindros por adenocarcinoma de próstata, seguido del grado de diferenciación, son los factores predictivos más fuertes de invasión extraprostática en un análisis multivariado en donde se incluyó: número de cilindros afectados por la neoplasia, lóbulo afectado por la neoplasia, intervalo en meses entre las biopsias por sextantes y la prostatectomía radical, edad y el puntaje en la escala de Gleason.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tunc, L. *et al.* Detailed Surgical Anatomy of Prostate: Relationship between Urethra and Dorsal Vein Complex with Apex. *Urol Int* **96**, 260–267 (2016).
2. Lowsley, O. S. Surgery of the prostate gland. *Rocky Mt Med J* **49**, 590–593 (1952).
3. Selman, S. H. The McNeal prostate: a review. *Urology* **78**, 1224–1228 (2011).
4. Ayala, A. G., Ro, J. Y., Babaian, R., Troncoso, P. & Grignon, D. J. The prostatic capsule: does it exist? Its importance in the staging and treatment of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* **13**, 21–27 (1989).
5. Ganzer, R. *et al.* Topographical anatomy of periprostatic and capsular nerves: quantification and computerised planimetry. *Eur Urol* **54**, 353–360 (2008).
6. Verze, P., Cai, T. & Lorenzetti, S. The role of the prostate in male fertility, health and disease. *Nat Rev Urol* **13**, 379–386 (2016).
7. Husain, I., Shukla, S., Soni, P. & Husain, N. Role of androgen receptor in prostatic neoplasia versus hyperplasia. *J Cancer Res Ther* **12**, 112–116 (2016).
8. Plata Bello, A. & Concepcion Masip, T. Prostate cancer epidemiology. *Arch Esp Urol* **67**, 373–382 (2014).
9. Seipel, A. H., Delahunt, B., Samaratunga, H. & Egevad, L. Ductal adenocarcinoma of the prostate: histogenesis, biology and clinicopathological features. *Pathology* **48**, 398–405 (2016).
10. Cheng, L., Montironi, R., Bostwick, D. G., Lopez-Beltran, A. & Berney, D. M. Staging of prostate cancer. *Histopathology* **60**, 87–117 (2012).
11. D'Amico, A. V. & Smith, M. R. Clinical decisions. Screening for prostate cancer. *N Engl J Med* **367**, e11 (2012).
12. Tabayoyong, W. & Abouassaly, R. Prostate Cancer Screening and the Associated Controversy. *Surg Clin North Am* **95**, 1023–1039 (2015).
13. Renty, P. *et al.* Value of transrectal prostatic echography, prostate-specific antigen and rectal examination in the diagnosis of prostate cancer. Relationship with the result of prostatic biopsies. *Acta Urol Belg* **64**, 7–12 (1996).

14. Nelson, A. W. *et al.* Repeat prostate biopsy strategies after initial negative biopsy: meta-regression comparing cancer detection of transperineal, transrectal saturation and MRI guided biopsy. *PLoS ONE* **8**, e57480 (2013).
15. Fleshner, N. & Klotz, L. Role of “saturation biopsy” in the detection of prostate cancer among difficult diagnostic cases. *Urology* **60**, 93–97 (2002).
16. *Meta-analysis of finasteride for perioperative bleeding in patients undergoing transurethral resection of prostate - National Library of Medicine - PubMed Health* (2008). at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0026440/>>
17. Srigley, J. R. *et al.* Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the prostate gland. *Arch Pathol Lab Med* **130**, 936–946 (2006).
18. Van der Kwast, T. *et al.* Guidelines on processing and reporting of prostate biopsies: the 2013 update of the pathology committee of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Virchows Arch* **463**, 367–377 (2013).
19. Choy, B. *et al.* Prognostic Significance of Percentage and Architectural Types of Contemporary Gleason Pattern 4 Prostate Cancer in Radical Prostatectomy. *Am J Surg Pathol* (2016). doi:10.1097/PAS.0000000000000691
20. Amin, M. B. *et al.* The critical role of the pathologist in determining eligibility for active surveillance as a management option in patients with prostate cancer: consensus statement with recommendations supported by the College of American Pathologists, International Society of Urological Pathology, Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology, the New Zealand Society of Pathologists, and the Prostate Cancer Foundation. *Arch Pathol Lab Med* **138**, 1387–1405 (2014).
21. Wheeler, T. M. *et al.* Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1-2 prostate cancer. *Hum Pathol* **29**, 856–862 (1998).
22. Salomon, L. *et al.* Seminal vesicle involvement after radical prostatectomy: predicting risk factors for progression. *Urology* **62**, 304–309 (2003).
23. Tanaka, N. *et al.* Prostatic volume and volume-adjusted prostate-specific antigen as predictive parameters for prostate cancer patients with intermediate PSA levels. *Prostate Cancer Prostatic Dis* **10**, 274–278 (2007).
24. Van den Bos, W. *et al.* Histopathological outcomes after irreversible

- electroporation in prostate cancer; Results of an ablate-and-resect study. *J Urol* (2016). doi:10.1016/j.juro.2016.02.2977
25. Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition.
 26. Freedland, S. J. *et al.* Improved clinical staging system combining biopsy laterality and TNM stage for men with T1c and T2 prostate cancer: results from the SEARCH database. *J Urol* **169**, 2129–2135 (2003).
 27. Van den Berg, N. S., Valdés-Olmos, R. A., van der Poel, H. G. & van Leeuwen, F. W. Sentinel Lymph Node Biopsy for Prostate Cancer: A Hybrid Approach. *J Nucl Med* (2013). doi:10.2967/jnumed.112.113746
 28. Weckermann, D. *et al.* Sentinel lymph node dissection for prostate cancer: experience with more than 1,000 patients. *J Urol* **177**, 916–920 (2007).
 29. Makarov, D. V. *et al.* Pathological outcomes and biochemical progression in men with T1c prostate cancer undergoing radical prostatectomy with prostate specific antigen 2.6 to 4.0 vs 4.1 to 6.0 ng/ml. *J Urol* **176**, 554–558 (2006).
 30. Shiozawa, Y. *et al.* The marrow niche controls the cancer stem cell phenotype of disseminated prostate cancer. *Oncotarget* (2016). doi:10.18632/oncotarget.9251
 31. Sebo, T. J. *et al.* The percent of cores positive for cancer in prostate needle biopsy specimens is strongly predictive of tumor stage and volume at radical prostatectomy. *J Urol* **163**, 174–178 (2000).

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE PORGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D

“DR. EDUARDO LICEAGA”

