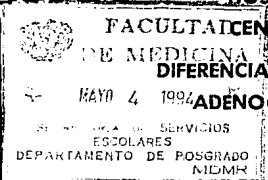


11201  
3  
2eje.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES



FACULTAD DE MEDICINA  
CENTRO MEDICO "LA RAZA"  
DIFERENCIACION NEUROENDOCRINA EN EL  
ADENOCARCINOMA DE LA PROSTATA  
ESTUDIO RETROLECTIVO: MORFOLOGICO Y DE  
INMUNOPEROXIDASA DURANTE EL AÑO DE 1987 EN EL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO  
MEDICO "LA RAZA"

TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN  
ANATOMIA PATOLOGICA

P R E S E N T A  
DRA. IRMA CONTRERAS REYES

A S E S O R E S :

DR. PABLO RAMIREZ MENDOZA  
DRA. ANA MARIA GOMEZ RAMIREZ



MEXICO, D. F.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN.

1994



## **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 está 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.

  
\_\_\_\_\_  
DR. ARTURO ROBLES PARAMO.

Jefe de la División de Educación  
Médica e Investigación.


  
\_\_\_\_\_  
DR. JORGE GONZALEZ ANGULO.

Jefe del Departamento de Anato-  
mía Patológica. HECMR.

ASESORES:

  
\_\_\_\_\_  
DR. PABLO RAMIREZ MENDOZA.

Médico Adscrito. Departamento de  
Anatomía Patológica. HECMR.

  
\_\_\_\_\_  
DRA. ANA MARIA GOMEZ RAMIREZ  
Médico Adscrito. Departamento de  
Anatomía Patológica. HECMR.



hospital de especialidades

DIVISION DE EDUCACION  
E INVESTIGACION MEDICA

Gracias a mis padres y a mis  
hermanos por su ayuda y  
comprensión.

Agradezco a mis asesores:  
Dra. Ana Maria Gómez Ramirez  
y Dr. Pablo Ramirez Mendoza  
por su colaboración.

## I N D I C E

	PAGINAS
INTRODUCCION .....	1
ANTECEDENTES CIENTIFICOS .....	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	7
OBJETIVOS .....	8
HIPOTESIS .....	9
PROGRAMA DE TRABAJO .....	10
RESULTADOS .....	14
DISCUSION .....	22
CONCLUSIONES .....	23
SUGERENCIAS .....	24
ANEXO 1 .....	25
BIBLIOGRAFIA .....	26

## INTRODUCCION

El adenocarcinoma de la próstata es la segunda neoplasia-- que afecta al sexo masculino, con más de 100 000 nuevos casos-- anuales y la causante de más de 30,000 muertes por año en los - Estados Unidos y en América Latina incluyendo a México.

Existen áreas nuevas que es necesario explorar en el adenocarcinoma de la próstata, entre ellas se encuentra la DIFE---RENCIACION NEUROENDOCRINA, que ya desde hace tiempo ha venido - estudiándose por diferentes investigadores y que recientemente ha acaparado la atención por su significado en el diagnóstico,- pronóstico y las implicaciones terapéuticas.

En la literatura mundial se ha hecho una extensa revisión-- sobre la diferenciación neuroendócrina en adenocarcinoma de -- próstata y su correlación con el pobre pronóstico. Se ha postulado que esto es probablemente multifactorial y está en relación con el grado de diferenciación del carcinoma, la resistencia directa a la terapia hormonal y al factor de actividad de - crecimiento autócrino/paracrino y a los productos neuroendócrinos.

Se ha observado que la enolasa-neurona-específica y la - cromogranina A, pueden ser usados como marcadores en suero de - pacientes con adenocarcinoma prostático con diferenciación neuroendócrina, como una estrategia terapéutica en éstos tumores.

Por lo que nosotros creímos conveniente tratar de demos -- trar en nuestros casos de adenocarcinoma prostático la diferenciación neuroendócrina, con tinciones convencionales, histoquí-- mica y técnicas de inmunoperoxidasas más específicas.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

En 1944 fueron descritas (por primera vez) las células paracrinas/endócrinas en la próstata y tracto genitourinario masculino y femenino por Pretl. Estas células forman parte de un sistema mayor neuroendócrino difuso propuesto por Feyter en 1939 al que llamó sistema APUD, otros componentes de éste sistema se encuentran distribuidos en órganos como el aparato gastrointestinal, respiratorio y el páncreas (Islotes de Langerhans). (1,2)

Las células que originalmente migran de la cresta neural, son de origen endodérmico, con algunas excepciones como las células C del tiroides. El origen y desarrollo de las células endócrinas/paracrinas de la próstata aún no ha sido demostrado (1)

Las células endócrinas y paracrinas están presentes en número variable en la próstata y uretra, en la primera se encuentran en mayor número en los conductos y están irregularmente distribuidas en los acinos. Estas células varían en cantidad de persona a persona.

Morfológicamente las células endócrinas y paracrinas se caracterizan por ser abiertas con procesos dendríticos que se extienden a la luz, y cerradas con procesos parecidos a dendritas que se extienden entre las células adyacentes. En la microscopía electrónica, presentan gránulos de tamaño variables, lo que revela que hay diferentes tipos de células. (2)

La heterogeneidad de las células endócrinas y paracrinas de la próstata sugiere una gran variedad de productos de secreción, han sido identificados por medio de técnicas de radio---

.....  
 inmunoensayo y cromatografía de alta resolución, la serotonina, calcitonina, gonadotropina coriónica humana fracción  $\beta$  (GCH- $\beta$ )-hormona parecida a la estimulante del tiroides (TSH) y paratohormona. (3,4)

La función de las glándulas endócrinas y paracrinas de la próstata no se conoce. Se cree que como en otros órganos tienen una función importante en el crecimiento, diferenciación y regulación homeostática de los procesos de secreción de la glándula madura. (4)

La diferenciación neuroendócrina en el adenocarcinoma de la próstata es más frecuente que en los carcinomas de otros órganos del sistema genitourinario femenino o masculino. (5)

Los métodos de detección del adenocarcinoma de la próstata con diferenciación neuroendócrina son hoy en día más sofisticados y sensibles, pues se ha observado la evolución de ellos --- a través de los años, cuando en 1970 sólo el 10% de los casos estudiados por Azzopardi y Evans fueron positivos (5 de 50 casos) en 1981 se encontró 32.5% de positividad en los casos estudiados por Capella (13 de 40 casos), para el año de 1987 se realizaron dos estudios, el primero realizado por di Sant'Agnes --- quien encontró el 47% de positividad (25 de 53 casos), el segundo de Abrahamsson quien reportó el 100% de positividad en 40 casos consecutivos fijados en Bouin.

La razón de lo antes mencionado es el implemento de técnicas de técnicas de histoquímica, de inmunoperoxidasa con una gran variedad de tinciones y marcadores genéricos neuroendócrinos, microscopía electrónica, radioinmunoensayo y cromatografía de alta resolución. (5,8,9)



.....

La frecuencia de diferenciación neuroendócrina en adenocarcinoma de la próstata es difícil de estimar con certeza, y depende de que tan definida sea ésta diferenciación, sin embargo aparentemente al menos el 10% de los carcinomas prostáticos tienen una marcada diferenciación neuroendócrina. (10,11)

Las hormonas eutópicas más comúnmente observadas en adenocarcinoma de la próstata con diferenciación neuroendócrina en tejido, detectadas con el uso de marcadores de inmunoperoxidasa incluyen a la serotonina, hormona parecida a la TSH, somatostatina, calcitonina y parecida al péptido bombesina, las atópicas más comunes son la hormona adrenocorticotropica (ACTH),  $\beta$ -endorfina, GCH- $\beta$  y alfa, parathormona, leu-encefalina y glucagon. También se han detectado hormonas en orina y suero como es ACTH, calcitonina, hormona antidiurética, GCH- $\beta$ , serotonina y una hormona parecida a la corticotropina. (9,10,11)

El antígeno prostático específico (AgPE) y la fosfatasa --ácida prostática (FAP) fueron positivos en suero y/o tejido en algunos casos con diferenciación neuroendócrina, y negativo en otros, los carcinomas de células pequeñas de la próstata son --siempre negativos.

Se han observado síndromes paraneoplásicos asociados a la diferenciación neuroendócrina, entre los más comunes se encuentran el Síndrome de Cushing, Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética e hipercalcemia. (12,14)

El adenocarcinoma de la próstata con diferenciación neuroendócrina tiene implicaciones pronósticas, por ejemplo el carcinoma de células pequeñas de la próstata es muy agresivo y refractario a la terapia hormonal.

.....

Los tumores carcinoides y parecidos a carcinoides de otros órganos como pulmón y estómago tienen un comportamiento biológico de bajo grado de malignidad la mayoría de ellos, mientras que los primarios en próstata se comportan como tumores de alto grado de malignidad.

Por ejemplo en un estudio realizado por Glezerson y Cohen, en el cual realizaron el seguimiento de 45 pacientes con adenocarcinoma de la próstata, ellos observaron que los que presentaban diferenciación neuroendócrina sólo el 37% estaba vivo a 2 años y el 0% a 6 años, mientras que los que no presentaban diferenciación el 97% estaba vivo a 2 años y el 94% a 6 años, concluyendo que la diferenciación neuroendócrina tiene un gran valor significativo en el pronóstico de los pacientes. (13)

La explicación del pobre pronóstico está asociado a la diferenciación neuroendócrina, ésta es directamente proporcional al grado de malignidad e inversamente proporcional al grado de diferenciación del adenocarcinoma de próstata.

Se ha observado que las células neuroendócrinas son refractarias a la terapia hormonal y se ha demostrado que adenocarcinomas que recurren después de la terapia, es porque tienen áreas de diferenciación neuroendócrina. (13,14,9)

Otro hecho importante es que se ha demostrado en estos tumores que la estimulación autócrina/paracrina de las células tumorales, por medio de los productos de secreción como la serotonina, péptido parecido a bombesina, calcitonina y otros neuropéptidos, tienen actividad de factor de crecimiento. (11,12,15)

.....

Se han realizado estudios de tejidos en vitro e in vivo, - en los que se ha podido observar la producción de péptido parecido a bombesina, y se ha demostrado la presencia de receptores en células tumorales y normales de la próstata, así como ---- la producción de serotonina, y la presencia de receptores para ella sólo en las células normales, y no en las tumorales. (14,15)

Un hallazgo indirecto de adenocarcinoma de la próstata con diferenciación neuroendócrina, es la presencia en suero de niveles elevados de Enolasa-neurona-específica y de Cromogranina A, lo cual correlaciona con el pobre pronóstico, y son utilizadas como marcadores de seguimiento, diagnóstico y pronóstico de los pacientes. (14,15,16).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ La imagen histológica que sugiere un patrón de diferenciación neuroendócrina, por microscopia de luz en el Adenocarcinoma - de la próstata, puede tener o no tener una diferenciación neuroendócrina verdadera ?

## OBJETIVOS

### OBJETIVO PRINCIPAL:

Identificar la imagen histológica que sugiere diferenciación neuroendócrina en Adenocarcinoma de próstata, por microscopía de luz, en productos de prostatectomías radicales y en productos de resección transuretral.

### OBJETIVO ESPECIFICO:

Corroborar la imagen histológica sugestiva de diferenciación neuroendócrina con técnicas de histoquímica e inmunoperoxidasa en productos de prostatectomías radicales y en resecciones transuretrales.

## H I P O T E S I S

La imagen histológica sugerente de diferenciación neuroendócrina por microscopía de luz en adenocarcinoma de la próstata puede ser demostrada por medio de técnicas de histoquímica e -- inmunoperoxidasas (marcadores neuroendócrinos)

## H I P O T E S I S   E S T A D I S T I C A

La imagen histológica sugerente de diferenciación neuroendócrina por microscopía de luz en adenocarcinoma de la próstata NO puede ser demostrada por medio de técnicas de histoquímica e inmunoperoxidasas (marcadores neuroendócrinos).

P R O G R A M A   D E   T R A B A J O

Se realizó en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza (HECMR),-- una investigación observacional, transversal, retrolectiva, y-descriptiva de los estudios histopatológicos de prostatectomías radicales y resecciones transuretrales (RTU), con diagnóstico-histopatológico de ADENOCARCINOMA DE PROSTATA, efectuados en el departamento del 1o de enero al 31 de diciembre de 1987.

**CRITERIOS DE INCLUSION:**

- Productos de RTU y prostatectomías radicales recibidas durante el año de 1987 en el departamento de Anatomía Patológica del HECMR.
- Diagnóstico histopatológico de Adenocarcinoma de la Próstata.
- Cantidad mínima de tres bloques de parafina por cada caso seleccionado.
- Imagen histológica sugerente de diferenciación neuroendócrina por microscopía de luz en adenocarcinoma de próstata.

**CRITERIOS DE EXCLUSION:**

- Tejido mal conservado y que no sea viable para tinciones especiales de histoquímica e inmunoperoxidasa.
- Tejido que durante el estudio se agotó o estaba en malas condiciones para estudios especiales.
- Pacientes con tumor neuroendócrino en otros sitios.

**CRITERIOS DE NO INCLUSION:**

- Productos de RTU y prostatectomías radicales con diagnóstico-histopatológico de lesiones benignas.

.....

- Productos de RTU y prostatectomías radicales con diagnóstico histopatológico de lesiones malignas diferentes a adenocarcinoma de la próstata.
- Contar con menos de tres bloques de parafina.

#### GRUPO CONTROL:

Se utilizaron los casos ya seleccionados de adenocarcinoma de la próstata con imagen sugerente de diferenciación neuroendócrina, utilizando las áreas en las que no había dicha diferenciación.

#### V A R I A B L E S.

##### - INDEPENDIENTE:

- Adenocarcinoma de la próstata.

##### - DEPENDIENTES:

- Adenocarcinoma de la próstata con imagen sugerente de diferenciación neuroendócrina positiva para técnicas de histoquímica argirófilas de Grimelius y retículo y marcadores neuroendócrinos con técnica de inmunoperoxidasa: Enolasa neurona específica (ENE), hormona adrenocorticotrópica (ACTH), calcitonina, y antígeno prostático específico (AgPE).

- Adenocarcinoma con imagen sugerente de diferenciación neuroendócrina, pero negativa a tinciones argirófilas de Grimelius y de retículo, y tinciones de inmunohistoquímica: ENE, ACTH, AgPE, y calcitonina.

#### M A T E R I A L Y M E T O D O S :

Se seleccionaron todos los casos de adenocarcinoma de próstata obtenidos por RTU y prostatectomías radicales, recibidos y diagnosticados histopatológicamente durante el año de 1987 en el Departamento de Anatomía Patológica del HECMR.



.....

Todos los casos fueron reevaluados por ambos tutores y el médico residente de 3er año de la especialidad de Anatomía Patológica, se buscaron intencionadamente las áreas sugestivas de diferenciación neuroendócrina, con tinción de hematoxilina y eosina (H y E), por microscopía de luz.

Se valoró el grado de diferenciación del adenocarcinoma de la próstata de acuerdo a los criterios histológicos del sistema de gradificación de Gleason (17).

Posteriormente a todos los casos seleccionados, con áreas sugestivas de diferenciación neuroendócrina, se les realizaron técnicas de histoquímica argirófilas: Grimelius y retículo y marcadores neuroendócrinos con técnica de inmunoperoxidasa: ENE, ACTH, AgPE y calcitonina.

Se cuantificó el grado de intensidad de positividad y el porcentaje de adenocarcinoma/diferenciación neuroendócrina y su relación con la gradificación histológica de Gleason.

#### RECURSOS MATERIALES:

- Se utilizaron todos los productos de prostatectomías radicales y RTU recibidas durante el año de 1987, en el departamento de Anatomía Patológica del HECMR, con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma prostático.
- Laminillas y bloques de parafina de los casos de adenocarcinoma de próstata, recibidos en el año de 1987 en el departamento de Anatomía Patológica del HECMR.
- Microscopios del Departamento de Anatomía Patológica del HECMR

.....

- Se utilizaron tinciones convencionales de hematoxilina y eosina, tinciones de histoquímica (grimelius y ret-ículo) y marcadores neuroendócrinos(ENE,ACTH,AgPE,calcitonina), del laboratorio del departamento de Anatomía Patológica del HECMR.

RECURSOS HUMANOS:

- Dos médicos de base Anatomopatologos, adscritos al departamento de Anatomía Patológica del HECMR.

- Un médico residente de 3er. año de la especialidad de Anatomía Patológica con sede en HECMR.

- Un técnico de laboratorio, del departamento de Anatomía Patológica del HECMR, encargado de las tinciones especiales e inmunoperoxidasas.

## RESULTADOS

Se revisó un total de 15543 quirúrgicos de los archivos - del Departamento de Anatomía Patológica, recibidos durante el - año de 1987, de los cuales 119 correspondieron a casos diagnós- ticados como adenocarcinoma de la próstata; 89 casos cumplierón con nuestros criterios de inclusión, y correspondieron al .84% del total de los quirúrgicos recibidos en 1987.

Posteriormente se revaloraron los 89 casos de adenocarcinoma de próstata, por ambos tutores y el médico residente de 3er. año - de Anatomía Patológica, cada caso fué clasificado de acuerdo al sistema de gradificación histopatológica de Gleason (17), se -- hizo énfasis en la búsqueda intencionada de patrón de crecimien- to sugestivo de diferenciación neuroendócrina por microscopía de luz y tinciones convencionales de hematoxilina y eosina (H y E). solamente 6 casos de los 89 casos seleccionados, presenta-- rón áreas sugestivas de diferenciación neuroendócrina, fueron - gradificados como adenocarcinomas poco o moderadamente diferen- ciados. (Gráfica 1) (Figuras 1 y 2)

Se identificaron las áreas sugestivas de diferenciación -- neuroendócrina y se clasificaron de acuerdo al patrón de creci- miento en : Tubular, festoneado, rosetas, pseudorosetas, cribi- forme, en nidos, clásico y cordones. Así como la proporción de - adenocarcinoma y diferenciación neuroendócrina en cada uno de - los casos. ( Tabla 1 )



Fig. 1. - Aspectul histologic al adenocarcinomului de prostată diferențiat, în stadiu avansat, cu metastaze de diferențiere în țesuturile adiacente (x 400).

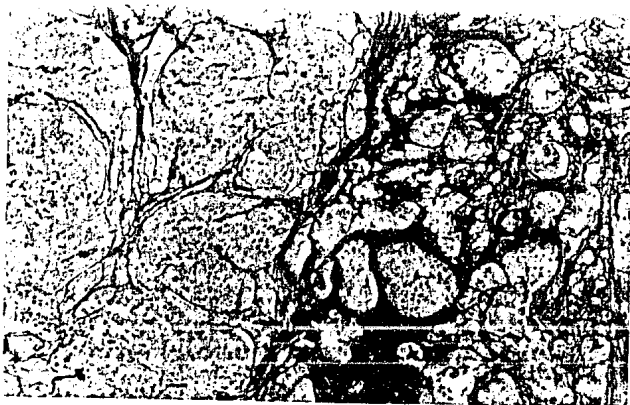
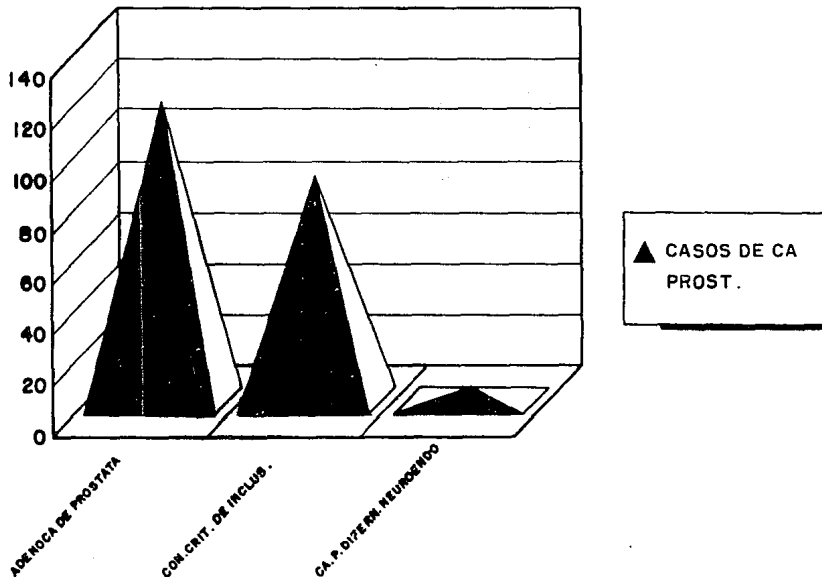


Fig. 2. - Aspectul histologic al testicului para-neoplazic în adenocarcinomul de prostată diferențiat, în stadiu avansat, cu metastaze de diferențiere în țesuturile adiacente (x 400).

Gráfica 1  
**RESULTADOS**

**ADENOCARCINOMA DE PROSTATA CON DIFERENCIACION NEUROENDOCRINA**



**TOTAL DE CASOS CON DIFERENCIACION NEUROENDOCRINA = 6**

.....

Proseguimos nuestro estudio, y a los 6 casos seleccionados se les realizaron tinciones especiales de inmunohistoquímica la tinción argirófila de Grimelius y tinción de plata de retículo, tinciones de inmunoperoxidasas, marcadores neuroendócrinos de - ENE, ACTH, AgPE y calcitonina. (Figuras: 3,4,5 y 6)

Se valoró la positividad de acuerdo al grado de intensidad en: + muy débil, ++ débil, +++ moderada intensidad, ++++ fuerte intensidad. (Gráfica 2)

El caso número 4, fué negativo a las tinciones de inmuno--munohistoquímica realizadas (ENE, ACTH y calcitonina), pero -- fué positivo al AgPE, presentó un patrón de crecimiento neuro--endócrino en el 100% del material estudiado y creemos que se -- trata de un tumor carcinoide puro, sin embargo los marcadores - fueron negativos, muy probablemente debido a que el material -- estaba mal procesado.

La calcitonina fué focal y débilmente positiva en uno de - nuestros casos (2), por lo que la consideramos poco valorable, para demostrar el carácter neuroendócrino, ACTH fué negativa en todos nuestros casos y no es valorable.

Las tinciones de Grimelius y ENE, fueron positivas en casi todos nuestros casos, en forma casi paralela, pero es necesario realizar otros marcadores neuroendócrinos como la Cromogranina-A, bombesina, serotonina, etc. , para demostrar de una manera - más firme el carácter neuroendócrino.

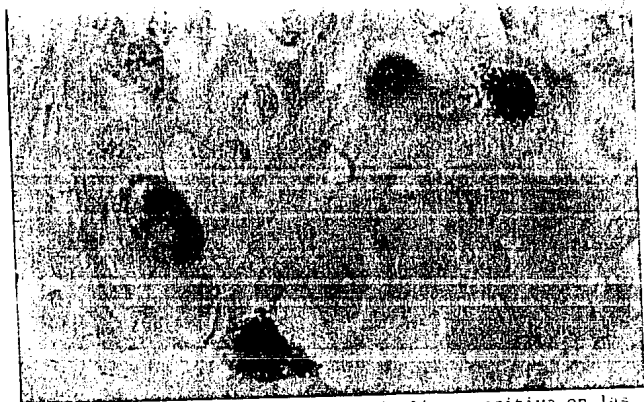
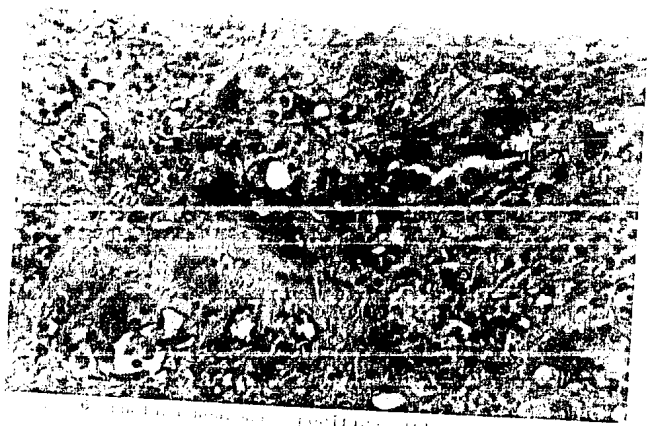


Figura 3: Tinción argirófila de Grimelius, positiva en las áreas sugestivas de diferenciación neuroendócrina, las de adenocarcinoma son negativas. (100X).



Figura 4: AgPE intensamente positivo en las áreas poco diferenciadas de adenocarcinoma prostático. (Inmunoperoxidasa) (100X)



Microscopic view of biological tissue showing numerous dark, circular structures.



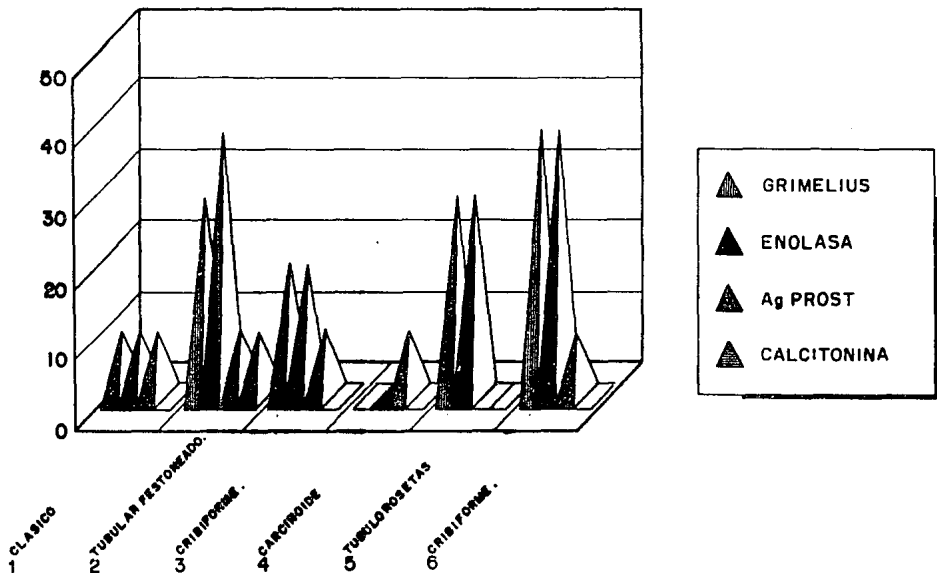
TABLA 1

**PATRON NEUROENDOCRINO  
HALLAZGOS POR MICROSCOPIA DE LUZ.**

NUMERO DE CASO	PATRON NEUROENDOCRINO	PATRON ADENOCARCINOMA	PROPORCION NEUROENDRO-CINA /ADENO-CARCINOMA
1	Clasico	4 + 3	10 / 90
2	Tubular/ festoneado	4 + 3	10 / 90
3	Tubular/cribiforme y en nidos.	4 + 3	50 / 50
4	Nidos/trabéculas	-----	100
5	Nidos/tubular	5 + 5	30 / 70
6	Nidos/cordones y rosetas.	5 + 5	-----

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Gráfica 2  
**TINCIONES DE INMUNOHISTOQUIMICA**  
**PORCENTAJE DE DIFERENCIACION NEUROENDOCRINA**



TOTAL DE CASOS CON DIFERENCIACION NEUROENDOCRINA = 6

TINCION: MUY DEBIL + (10), DEBIL ++ (20), MODERADO +++ (30), INTENSO ++++ (40)

## D I S C U S I O N

A semejanza de lo reportado por otros autores (7,8,9), sólo en pocos casos se observó diferenciación neuroendócrina. En 6 de 89 casos de adenocarcinoma de próstata en nuestro estudio.

Recientemente se ha propuesto que la diferenciación neuroendócrina se considera como un dato de peor pronóstico (11,12, 13)., lo anterior concuerda con nuestra casuística ya que la diferenciación neuroendócrina estuvo presente en tumores poco o moderadamente diferenciados, en base al sistema de gradificación histológica de Gleason para el adenocarcinoma de próstata. (17)

Al igual que en estudios previos reportados en al literatura mundial, las técnicas de histoquímica e inmunoperoxidasas, fueron positivas para demostrar los gránulos neuroendócrinos y por lo tanto el carácter neurosecretor de las células. Recordando que en nuestra casuística es necesario realizar otros marcadores neuroendócrinos. Sin embargo es importante recalcar que la tinción argirófila de Grimelius fué positiva casi en forma paralela a la ENE, y éste hecho nos aumenta la certeza de estar ante una diferenciación neuroendócrina .(10)

Un hecho digno de mencionar es que en el reporte inicial de carcinoma de próstata, no se hizo notaría la presencia de áreas sugestivas de diferenciación neuroendócrina.

## CONCLUSIONES

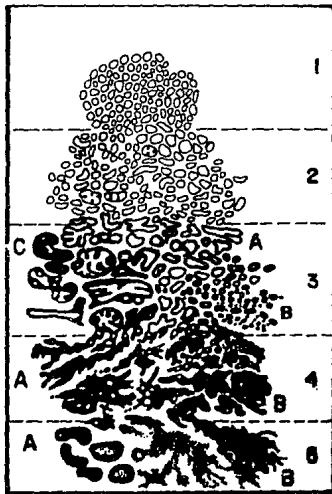
Las técnicas de histoquímica e inmunohistoquímica son -  
útiles para confirmar la presencia de diferenciación neuro-  
endócrina en el Adenocarcinoma de próstata, ante una imagen  
histológica sugestiva, por microscopia de luz y tinciones  
convencionales ( H y E ).

Un método aislado de histoquímica o de inmunoperoxidasa  
resulta poco útil para confirmar la presencia de diferen--  
ciación neuroendócrina en Adenocarcinoma de próstata. Al --  
aumentar el número de marcadores neuroendócrinos empleados,  
se aumenta la certeza diagnóstica.

SUGERENCIAS

1. Incluir un mayor número de casos de adenocarcinoma, de todos los grados de diferenciación histológica de Gleason, en búsqueda de patrón de crecimiento neurendócrino.
2. Seguimiento clínico de por lo menos 5 años de los casos de adenocarcinoma de prósta con y sin diferenciación neuroendócrina, así como la determinación sérica de enolasa neurona - específica y cromofranina A, antes y después de la cirugía.
3. Establecer correlación clínica de respuesta a terapia hormonal, en todos los casos de adenocarcinoma de próstata con y sin diferenciación neuroendócrina.

## ADENOCARCINOMA DE LA PROSTATA (GRADOS HISTOLOGICOS DE GLEASON)



- GRADO 1.** GLANDULAS INDEPENDIENTES, ESTRECHAMENTE JUNTAS, EN UNA AREA BIEN DEFINIDA, NODULAR DE TUMOR.
- GRADO 2.** GLANDULAS UNIFORMES, INDEPENDIENTES, MENOS JUNTAS, FORMANDO UN GRUPO DE BORDES MENOS DEFINIDOS.
- GRADO 3.** A. GLANDULAS DE FORMA VARIABLE INDEPENDIENTES, USUALMENTE MAS DISTANTES UNAS DE OTRAS CON BORDE TUMORAL MUY POCO DEFINIDO.  
 B. TUMOR MICROGLANDULAR, CON GLANDULAS PEQUEÑAS, O GRUPOS DE CELULAS AISLADAS, A DIFERENCIA DEL 3 A.
- GRADO 4.** A. MASAS REDONDAS, BIEN DEFINIDAS O CIRCUNSCRITAS DE TUMOR PAPILAR O PARCIALMENTE CRIBIFORME (PAPILARMENTE INTRADUCTAL)  
 B. MARGENES E INFILTRACION IRREGULAR, CON COALESCENCIA DE GLANDULAS TUMORALES.
- GRADO 5.** A. COMO EN 4A, PERO CON CELULAS CLARAS (HIPERNEFROIDE).  
 B. MASAS REDONDAS, BIEN CIRCUNSCRITAS DE TUMOR CRIBIFORME CASI SOLIDO, USUALMENTE CON NECROSIS CENTRAL (COMEDOCARCINOMA)  
 B. CARCINOMA ANAPLASICO INVASOR E IRREGULARMENTE INFILTRANTE.

*Gleason D. F. : J Urology 1974 ; 111 : 58 - 64*

(anexo 1)

B I B L I O G R A F I A

- 1.- PRETL K: Zur frage der endikrinie del menschlichen vorsteherdruse. Virchow Arch (A). 1944; 312: 392-404.
- 2.- RO JY, TETU B, AYALA AG, ET.AL: Small cell carcinoma of the prostate: Immunohistochemical and electron microscopic study. Cancer 1984; 53: 2478-2480
- 3.- SCHRON DS, GIPSON T, MENDELSON G: The histogenesis of - small cell carcinoma of the prostate:An immunohistochemical study. Cancer 1987; 59: 977-982
- 4.- TETU B, RO JY, AYALA AG, ET.AL: Small cell carcinoma of - prostate associated with myasthenec ( Eaton-Lambert )syndrome. Urology 1989; 33: 148-152
- 5.- DI SANT'AGNESE PA, MESY JENSEN KL: Calcitonin, katacalcin - and cacitonin gene-related peptide in the human prostate an immunocytochemical and immunoelectron microscopic study. -- Arch Pathol Lab Med 1989; 113: 790-799
- 6.- MENDELSON G, MAKSEM JA: Divergent differentiation in neo-- plasms:Pathologic, biologic. and clinical consideration in Sommers SC, Rosen PP, Fechner RE (eds). Pathology Annual, - part 1, vol 21. Norwalk, CT Appleton-Century-Crofts, 1986; pp 91-119.
- 7.- AZZOPARDI JG, EVANS DJ: Argentafin cell in prostatic carcinoma: Differentiation from lipofuscin and melanin in prosta- tic epithelium. J Pathol 1971; 104: 247-251

- .....
- 8.- CAPELLA C, USELLINI L, BUFFA R, ET.AL:The endocrine component of prostatic carcinomas, mixed adenocarcinoma-carcinoid tumours and non-tumours prostate. Histochemical and ultrastructural identification of the endocrine cells. Histopathology 1981; 5: 175-192
  - 9.- DI SANT'AGNESE PA, DE MESY JENSEN KL: Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. Hum Pathol 1987; 18: 849-856
  - 10.-ABRAHAMSSON PA, WADSTROM LB, ALUMETS, ET.AL:Peptide-hormone and serotonin-immunoreactive cells in normal and hyperplastic prostate glands. Pathol Res Pract 1987; 181: 675-683.
  - 11.-DI SANT'AGNESE. MD: Neuroendocrine differentiation in carcinoma of prostate. Cancer 1992; 70: 254-268
  - 12.-DI SANT'AGNESE MD: Neuroendocrine differentiation in human prostatic carcinoma. Hum Pathol 1992; 23: 287-296
  - 13.-COHEN RJ, GLEZERSON G, HAFJEJE Z, ET.AL:Prostatic carcinoma Histological and immunohistological factors affecting prognosis. Br J Urol 1990; 66: 405-410
  - 14.-GHALI VS, GARCIA RL: Prostatic adenocarcinoma with carcinoidal features producing adrenocorticotrophic syndrome: Immunohistochemical study and review of the literature. Cancer 1984; 54: 1043-1048
  - 15.-STRATON M, EVANS DJ, LAMBERT IA: Prostatic adenocarcinoma - evolving into carcinoid: Selective effect of hormonal treatment?. J Clin Pathol 1986; 39: 750-756
  - 16.- DI SANT'AGNESE PA: Calcitoninlike immunoreactive and bombesinlike immunoreactive endocrine-paracrine cells of the human prostate. Arch Pathol Lab Med 1986; 110: 412-415.



- .....
- 17.-GLEASON DF, MILLINGER GT, AND THE VETERANS ADMINISTRATION \_  
COOPERATIVE UROLOGICAL RESEARCH GROUP: Prediction of prog--  
nosis for prostatic adenocarcinoma by combined histologic--  
grading and clinical staging. J Urol 1974; 111: 58-64.