

11246



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL GENERAL "DR MANUEL GEA GONZALEZ"

10

SIGNIFICADO PRONOSTICO DE LA  
DIFERENCIACION NEUROENDOCRINA EN  
CANCER LOCALIZADO DE LA PROSTATA

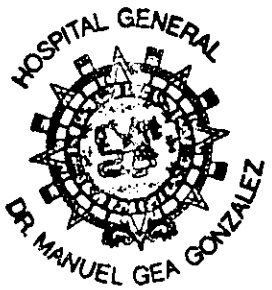
TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN UROLOGIA

PRESENTA:

SERGIO DURAN ORTIZ

ASESOR DE TESIS: DR FRANCISCO CALDERON FERRO



MEXICO, D. F.

NOVIEMBRE 2000



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.



DR FRANCISCO CALDERON FERRO.  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO  
INVESTIGADOR RESPONSABLE



DR. HECTOR VILLARREAL VELARDE  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. MARIA TERESA VELASCO JIMENEZ  
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA



DRA. MARIA DOLORES SAAVEDRA ONTIVEROS  
DIRECTORA DE INVESTIGACION

# **TITULO**

**SIGNIFICADO PRONOSTICO DE  
LA DIFERENCIACION  
NEUROENDOCRINA EN CANCER  
LOCALIZADO DE LA PROSTATA.**

**DEDICATORIA**

**ILIANA**

**A TI POR EL AMOR QUE DIA A DIA COMPARTIMOS Y ME  
CONVIERTE EN UN HOMBRE FELIZ, TE AMO.**

**ANA MARIA**

**GRACIAS POR LO QUE SOY.**

**MARCO**

**POR TU INCONDICIONAL APOYO.**

**DR CALDERON**

**CARIÑO, RESPETO, LEALTAD Y AGRADECIMIENTO ETERNO.  
ES UN PRIVILEGIO SER TESTIGO DE SU EJEMPLO.**

**DR PACHECO**

**DR PEREZ ORTEGA**

**GRACIAS POR SUS ENSEÑANZAS DE VALOR INCALCULABLE.**

**COMPAÑEROS**

**GRACIAS POR COMPARTIR LA BELLA EXPERIENCIA DE LA  
MEDICINA.**

## INDICE

	<b>PAGINA</b>
<b>1.- TITULO</b>	<b>1</b>
<b>2.- HOJA DE FIRMAS</b>	<b>2</b>
<b>3.- INDICE</b>	<b>3</b>
<b>4.- DEDICATORIA</b>	<b>4</b>
<b>5.- INVESTIGADORES</b>	<b>5</b>
<b>6.- INTRODUCCION</b>	
<b>Cáncer de Próstata</b>	
<b>I.- Epidemiología</b>	<b>6</b>
<b>II.- Cuadro Clínico</b>	<b>6-7</b>
<b>III.- Estadificación</b>	<b>8-9</b>
<b>IV.- Diferenciación Neuroendocrina y cáncer de próstata</b>	<b>9</b>
<b>7.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>10</b>
<b>8.- JUSTIFICACION</b>	<b>11</b>
<b>9.- OBJETIVOS</b>	<b>12</b>
<b>10.- HIPOTESIS</b>	<b>13</b>
<b>11.- DISEÑO</b>	<b>14</b>
<b>12.- MATERIAL Y METODOS</b>	<b>15-18</b>
<b>13.- RESULTADOS</b>	<b>19-42</b>
<b>14.- DISCUSION</b>	<b>43-46</b>
<b>15.- CONCLUSIONES</b>	<b>47</b>
<b>16.- BIBLIOGRAFIA</b>	<b>48-50</b>
<b>17.- ANEXO</b>	<b>51</b>

**SIGNIFICADO PRONOSTICO DE LA DIFERENCIACION  
NEUROENDOCRINA EN CANCER LOCALIZADO DE LA  
PROSTATA.**

**INVESTIGADOR RESPONSABLE**

DR FRANCISCO CALDERON FERRO.  
JEFE DE LA DIVISION DE UROLOGIA  
HOSPITAL GENERAL " DR MANUEL GEA GONZALEZ"

**INVESTIGADOR PRINCIPAL**

DR SERGIO DURAN ORTIZ.  
RESIDENTE DE 4º AÑO DE LA RESIDENCIA DE UROLOGIA.  
HOSPITAL GENERAL " DR MANUEL GEA GONZALEZ"

**INVESTIGADORES ASOCIADOS**

DRA SARA PARRAGUIRRE  
JEFE DE LA DIVISION DE PATOLOGIA.  
HOSPITAL GENERAL " DR MANUEL GEA GONZALEZ"

DR CARLOS PACHECO GAHLER  
MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE UROLOGIA  
HOSPITAL GENERAL " DR MANUEL GEA GONZALEZ"

DR JOSE RAUL PEREZ ORTEGA  
MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE UROLOGIA  
HOSPITAL GENERAL " DR MANUEL GEA GONZALEZ"

**SEDE**

DIVISIONES DE UROLOGIA Y PATOLOGIA  
HOSPITAL GENERAL " DR MANUEL GEA GONZALEZ"  
SECRETARIA DE SALUD.  
MEXICO D.F. NOVIEMBRE DE 2000.

## **INTRODUCCION**

### **I. Epidemiología**

El cáncer de próstata (CP) es uno de los procesos neoplásicos mas frecuentes en el sexo masculino, estadísticamente sobrepasa la incidencia de el cáncer de pulmón y el de colon, convirtiéndose en el más frecuente en los hombres entre los 50 y 80 años.(1) Su declaración clínica es frecuente, pero es mucho mayor el número de casos de CP sin manifestaciones clínicas aparentes durante la vida del paciente. Incluso entre los diagnosticados clínicamente la variabilidad de conducta biológica y potencial metastásico es muy amplia. Su presentación heterogénea y la variabilidad en su comportamiento clínico constituyen las principales fuentes de confusión y controversia respecto a la atención apropiada de las diferentes etapas del CP.(2)

Por la edad a la que se presenta, el CP es considerada una enfermedad de la vejez, rara vez se presenta en varones menores de 40 años, su incidencia aumenta progresivamente hasta alcanzar un máximo en el grupo de edad de los 80 años. En México, de acuerdo al Registro Histopatológico de Neoplasias de 1997, ocupó el tercer lugar entre las neoplasias en general con una distribución del 6%, sólo superado por el carcinoma cervicouterino y de mama; sin embargo, al separar por sexo los casos de neoplasias, el CP se sitúa en el primer lugar de los carcinomas que afectan a los hombres, con un 17%.(21)

### **II. Cuadro Clínico**

El CP es originado en la zona periférica de la glándula prostática hasta en un 80% de los casos; por lo tanto, en las etapas iniciales de la enfermedad, éste no presenta sintomatología obstructiva Infravesical, lo que provoca que hasta un 60% de los pacientes sean diagnosticados en etapa avanzada.

La variedad de cuadros clínicos de CP sugiere un amplio margen de opciones terapéuticas para el tratamiento individual de los pacientes.(3) Estas opciones incluyen desde la vigilancia únicamente, hasta la extirpación quirúrgica



radical. Los factores que influyen en la selección de las distintas opciones terapéuticas corresponden a la edad, la condición médica del paciente, etapa y grado del cáncer y por último, de las teorías prevaletentes y de la tecnología médica disponible en la comunidad donde el paciente se desenvuelve.

La historia natural del CP sufre la influencia de varios factores como la etapa y grado del cáncer, edad del paciente y presencia de enfermedades médicas intercurrentes o de otros procesos malignos. En general, los pacientes con CP en etapa temprana y grado bajo tienen un buen pronóstico con o sin tratamiento, y en los pacientes con cáncer en etapa avanzada y grado alto el pronóstico es poco favorable.

El incremento en la aplicación de programas dirigidos a detectar CP en forma temprana ha permitido identificar pacientes con tumores de bajo grado y en etapas iniciales, lo que hace posible la implementación de tratamientos con fines curativos, tal es el caso de la prostatectomía radical y la radioterapia en sus modalidades de teleterapia ó braquiterapia.(4)

El antígeno prostático específico constituye el mejor marcador sérico para CP. Es una glicoproteína de 34 kilodaltones, la cuál es específica del epitelio prostático, su nivel sérico normal se considera normal hasta 4 ng/ml. Su función es la de evitar la aglutinación del líquido seminal. En la circulación sanguínea se encuentra en dos formas: unido a proteínas ( antitripsina y alfa macroglobulina) y libre. Los niveles de antígeno prostático específico son aproximadamente 1 millón de veces más elevados en el líquido prostático que en el torrente sanguíneo. Su elevación puede presentarse ante la instrumentación uretral, la toma de biopsias prostáticas, resección prostática transuretral.

El tratamiento del CP localizado se ha encontrado en constante evolución en los últimos años desde que Hugh Hampton Young describió la prostatectomía radical.(5) Un punto de controversia ha sido la imposibilidad para estadificar perfectamente al paciente con CP localizado y ofrecerle un manejo curativo.

### **III. Estadificación.**

El uso del antígeno prostático específico en combinación con el estadio clínico y el grado de Gleason en la biopsia ha permitido predecir con cierta reserva el estadio patológico y el pronóstico probable del paciente. El grado del CP se expresa mediante la escala de Gleason, la cuál se basa en la diferenciación glandular del tumor, con un mínimo de 1 y un máximo de 5. La suma de Gleason expresa la suma de la zona más diferenciada del tumor, más la zona menos diferenciada del mismo.

La estadificación tumoral se realiza en base a la clasificación de TNM, propuesta por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) en 1997:

T1: tumor no palpable ó encontrado como hallazgo histopatológico en una resección transuretral de próstata.

T1a: < 5% del tejido resecado.

T1b: > 5% del tejido resecado

T1c: diagnosticado por biopsia al presentar un APE elevado.

T2: tumor palpable confinado a la próstata.

T2a: involucro de la mitad o un lóbulo.

T2b: involucro de ambos lobulos.

T3: tumor con infiltración extracapsular.

T3a: unilateral ó bilateral

T3b: involucro de vesículas seminales.

T4: tumor con infiltración de los órganos adyacentes.

El uso de parámetros derivados del estudio histopatológico tales como grado del tumor, ploidia del DNA, neovascularidad, expresión de oncogenes, diferenciación neuroendocrina tienen un papel discutido en la posibilidad de predecir el pronóstico y evolución del CP.

En cuanto a este último punto, la Diferenciación Neuroendocrina (DN) ha sido motivo de múltiples investigaciones para determinar su papel en el pronóstico del C.P. con resultados hasta el momento contradictorios.

#### **IV. Diferenciación neuroendocrina y cáncer de próstata**

Las células neuroendocrinas tienen una función reguladora del crecimiento y diferenciación celular, así como de la actividad exocrina, endocrina, paracrina, neurocrina. Ultraestructuralmente, se revelan en su interior gránulos con péptidos y aminas biogénicas, sugiriendo, que existen subtipos de esta línea celular, confirmada por la diversidad de productos secretados tales como serotonina, cromogranina, calcitonina, gonadotropina corionica alfa, bombesina, gastrina, somatostatina.(10)

La frecuencia de DN en los pacientes con CP se ha reportado entre un 10%-60%. El marcador más útil para detección de células neuroendocrinas es la cromogranina A, existen otros como la serotonina y la enolasa neuroespecífica por nombrar algunos, sin embargo la utilizada con mayor frecuencia en los ensayos de investigación, sigue siendo la cromogranina. (7)

En diversos estudios la DN ha sido motivo de revisión para determinar su papel como factor pronóstico independiente en la evolución del CP. Abrahamsson y colaboradores (1) refiere que su presencia esta asociada con progresión tumoral e independencia androgénica, lo que es muy importante, ya que esta es una modalidad utilizada sobre todo en pacientes con CP avanzado.

Sin embargo, existen otros reportes como el de Tan et al.(17) quien reporta en su estudio de correlación de estadio patológico, escala de Gleason y DN, que esta última por si misma no es un factor importante.

Es la DN un punto actual de controversia en la investigación mundial, ya que con el objetivo de encontrar factores predictores de evolución del CP los estudios se encuentran en desarrollo.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

- ¿ Es la Diferenciación Neuroendocrina (DN) un factor pronóstico independiente en los pacientes con cáncer de próstata localizado?
- ¿ Se encuentra la Diferenciación Neuroendocrina (DN) en relación con un grado mayor de Indiferenciación celular?
- ¿ La presencia de Diferenciación Neuroendocrina (DN) se asocia con un mayor estadio tumoral y peor pronóstico?

## **JUSTIFICACION**

Actualmente el CP constituye una neoplasia cada vez más frecuente en la población masculina entre los 50 y 80 años de edad, debido a la detección temprana que en últimos años se ha llevado a cabo. En nuestro departamento de Urología, la frecuencia de pacientes con CP se aproxima a los 50 casos por año, lo que motiva realizar estudios de investigación encaminados a detectar factores que ayuden al tratamiento de estos pacientes, tanto en etapas localizadas como avanzadas.

En relación con la detección mayor de pacientes en estadios tempranos y la posibilidad de curación mediante cirugía radical, en los últimos tres años se ha visto incrementada la realización de prostatectomía radical retropúbica, que ha dado un sitio importante dentro de la comunidad urológica nacional e internacional a nuestro departamento.

## **OBJETIVOS**

- 1) Determinar la incidencia de DN en los pacientes con CP localizado manejados con prostatectomía radical en nuestro servicio.
  
- 2) Evaluar la importancia de la DN en la evolución y progresión de los pacientes con prostatectomía radical.
  
- 3) Determinar la presencia de DN en relación al estadio clínico-patológico del cáncer de próstata localizado.

## **HIPOTESIS**

Si la Diferenciación Neuroendocrina constituye un factor independiente de mal pronóstico entonces al encontrarse en pacientes con cáncer de próstata localizado manejados con prostatectomía radical su progresión será mayor que en aquellos pacientes que no tienen células neuroendocrinas.

En la literatura mundial se maneja el concepto de asociación de DN con Gleason indiferenciado y por tanto estadio avanzado, en este trabajo se determinará la relación de la DN con la suma de Gleason y estadio clínico de los pacientes, así como su papel en la progresión ó recurrencia de la enfermedad.

## **DISEÑO**

Se realizó un estudio transversal analítico, retrospectivo, abierto y observacional, de pacientes con CP localizado, manejados con prostatectomía radical retropúbica,

El análisis de las variantes utilizadas se realizó en base al archivo de la clínica uro-oncológica de departamento, contando con la participación del departamento de anatomía-patológica en relación con los estudios histopatológicos e inmunohistoquímicos.

Para la obtención de los datos se requirieron de hojas de captura de datos con las variables a estudiar, para la presentación de resultados, se realizó en texto, gráficas de barras y pasteles.

En el análisis estadístico y realización de gráficos se emplearon los programas de computación Microsoft Word®, Microsoft Power Point® y Epi Data® (OPS / Xunta de Galicia Versión 2.0 para Windows).



## **MATERIAL Y METODOS**

El universo de estudio son los pacientes con cáncer de próstata localizado manejados con prostatectomía radical, a quienes en la pieza quirúrgica se determinaron células neuroendocrinas mediante tinción con cromogranina A. (anexo)

La asignación de los casos será en forma secuencial, de acuerdo a como se presentaron los pacientes y las piezas quirúrgicas en el departamento de patología.

### **Criterios de Inclusión:**

- 1) Pacientes con Cáncer de Próstata Localizado, manejados con Prostatectomía Radical y que cumplan con los requisitos para ser sometidos a dicho tratamiento quirúrgico.

### **Criterios de Exclusión**

- 1) Pacientes con Cáncer de Próstata Avanzado.
- 2) Pacientes con Cáncer de Próstata que no han sido manejados con Prostatectomía Radical.
- 3) Pacientes con Radioterapia previa.
- 4) Pacientes cuyo seguimiento no ha sido mínimo de 2 años.

## **Variables**

**Independientes:** Edad, Antígeno Prostático específico pre y postoperatorio, fecha de la cirugía .

**Dependientes:** Estadío Clínico y Patológico del Cáncer de Próstata, características neuroendocrinas del tumor, progresión del tumor.

### **Parámetros de Medición**

La presencia de células neuroendocrinas se realizará a través de tinción con cromogranina A, determinado presencia ó no presencia, y en cuento a la progresión tumoral esta, es dada por la elevación del antígeno prostático específico, cuyo margen esta internacionalmente marcado hasta 0.4 ng/ml. Se determinará como enfermedad residual cuando los pacientes presenten: 1) márgenes quirúrgicos positivos ó cifras de Antígeno Prostático Especifico por arriba de 0.4 ng/ml. Se consideró progresión de la enfermedad cuando se presentó elevación de Antígeno Prostático Especifico después de un control menor a 0.4 ng/ml.

### **Procedimiento de Captación de la Información**

Se determinará el número de pacientes con CP localizado y que fueron manejados con Prostatectomía Radical, de acuerdo a los archivos del departamento de Urología y los registros del departamento de Patología. Se identificarán los números de expediente obteniendo edad, estadío clínico, tiempo de evolución del CP, antígeno prostático específico preoperatorio, fecha de la cirugía, reporte histopatológico de la pieza quirúrgica, ( con especial atención a los márgenes quirúrgicos); Evolución en dos años, presencia ó no de células neuroendocrinas. ( Se anexa hoja de captura de datos).

## HOJA DE CAPTURA DE DATOS

NOMBRE:

EDAD:

EXPEDIENTE:

TACTO RECTAL:

BIOPSIAS DE PROSTATA:

GLEASON

LOBULOS INVOLUCRADOS

APE PREOPERATORIO:

ESTADIO CLINICO:

FECHA DE LA CIRUGIA:

NUMERO DE REPORTE DE PATOLOGIA:

PIEZA QUIRURGICA:

GLEASON

MARGENES POSITIVOS

APEX

POSTEROLATERAL

BASE

VESICULAS SEMINALES

VEJIGA

PRESENCIA DE DIFERENCIACION NEUROENDOCRINA: SI NO

PROGRESION SI NO

TIEMPO DE PROGRESION:

### **Análisis Estadístico.**

Para la descripción de los resultados se emplearon el cálculo de frecuencias, promedios y desviación estándar.

Con el objeto de determinar la fuerza de la asociación entre la expresión de cromogranina, escala de Gleason considerando diferentes puntos de corte y la estadificación patológica con la progresión del Cáncer Prostático se calculó la Razón de Momios e Intervalos de Confianza al 95%.

Para determinar la significancia estadística se empleó la Prueba de Chi cuadrada de Mantel-Haenzel, considerando una asociación como estadísticamente significativa con un valor de  $p < 0.05$

Los resultados se presentaron en gráficas de frecuencia acumulada, gráficas de barras y pasteles

En el análisis estadístico y realización de gráficos se emplearon los programas de computación Microsoft Word®, Microsoft Power Point® y Epi Data® (OPS / Xunta de Galicia Versión 2.0 para Windows).

## RESULTADOS

Un total de 31 pacientes fueron sometidos a prostatectomía radical con diagnóstico de CP localizado, en un periodo de tiempo de enero de 1991-diciembre de 1998. En todos los pacientes se efectuaron los estudios de extensión para determinar con la mayor exactitud posible la etapa localizada.

La edad de los pacientes fue de  $66.4 \pm 5.5$  años con un intervalo de 53 - 74 años. En todos los pacientes se efectuó revisión rectal digital, catalogándose como no sospechoso aquellos pacientes cuya consistencia y superficie prostática no presentase ninguna alteración, y sospechoso como aquellos pacientes con nódulos palpables o incremento de la consistencia prostática. En el análisis de este aspecto se encontraron pacientes con tacto rectal no sospechoso en 14 pacientes (45.16%) y con alguna sospecha de malignidad en 17 pacientes (54.83%). (Gráfica 1)

En cuanto a la biopsia diagnóstica de CP, en todos los pacientes se presentó como tipo histológico el adenocarcinoma, para determinar el grado de diferenciación se utilizó la clasificación de Gleason, así como el lóbulo reportado con cáncer:

### Afección por lóbulos con CP:

Lóbulo derecho	15 pacientes.(48.38%)
Lóbulo izquierdo	1 paciente. (3.2%)
Ambos lobulos	15 pacientes.(48.38%)

(Gráfica 2)

Escala de Gleason en reporte de Biopsias:

Bien diferenciado	10 pacientes (32.2%)
Moderadamente diferenciado	17 pacientes (54.8%)
Poco diferenciado	4 pacientes (12.9%)

(Gráfica 3)

El antígeno prostático específico fue de  $23.67 \pm 22.28$  ng/ml, considerando el reportado en forma preoperatoria.

El estadio clínico, se baso en la información de la revisión rectal digital, con lo que permite determinar en forma cercana el estadio patológico, la clasificación utilizada fue la propuesta por UICC (1997) mediante el sistema TNM y los resultados fueron los siguientes:

**ESTADIO CLINICO**

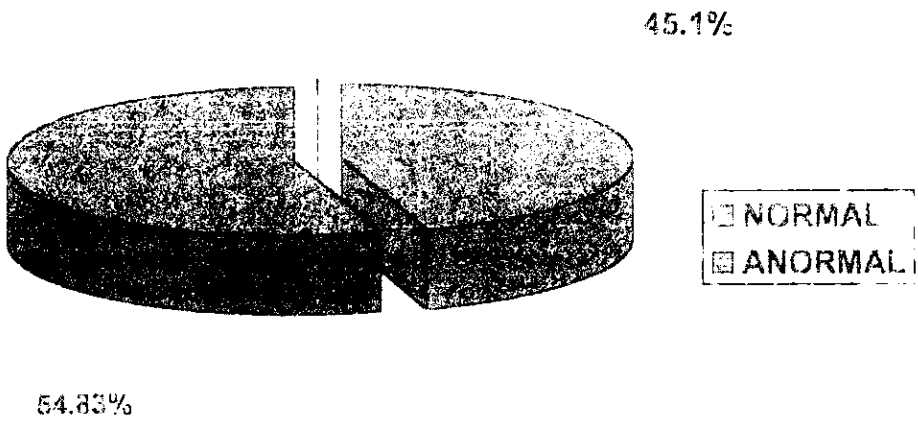
T1a	0 pacientes.	(0%)
T1b	2 pacientes.	(6.45%)
T1c	13 pacientes.	(41.94%)
T2a	10 pacientes.	(32.25%)
T2b	6 pacientes.	(19.35%)

(Gráfica 4)

La prostatectomía radical se inicio en nuestra institución a partir de 1991, desde ese año la distribución de la cirugía oncológica radical del CP localizado se ha incrementado en forma paulatina. (Gráfica 5)

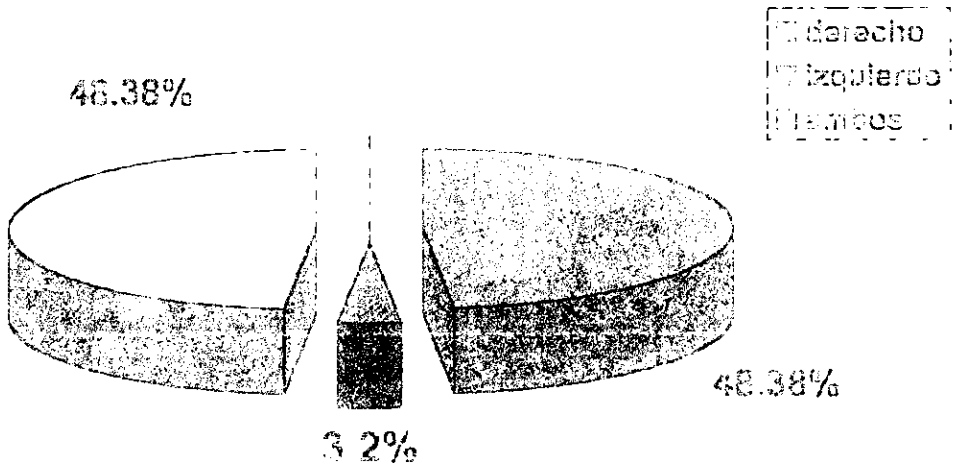
En el análisis de la pieza quirúrgica, el Gleason se modificó en relación con el reportado en la biopsias diagnósticas, siendo el CP moderadamente diferenciado en 15 pacientes ( 48.3%) en segundo lugar el poco diferenciado en 9 pacientes (29.1%) y por último el bien diferenciado 7 pacientes (22.5%). (Gráfica 6).

GRAFICA 1: TACTO RECTAL

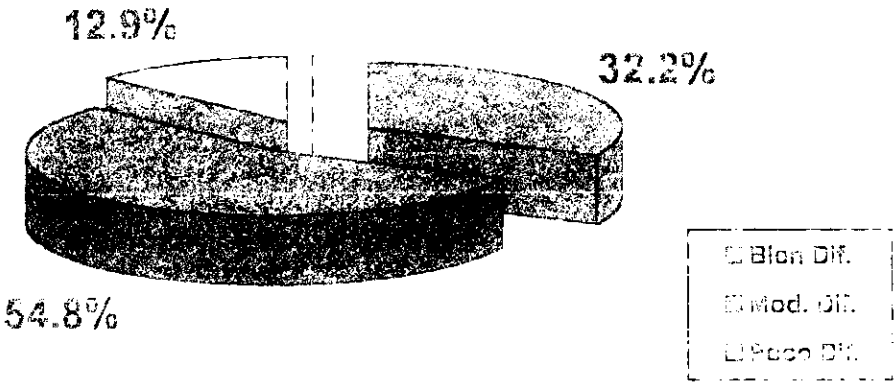




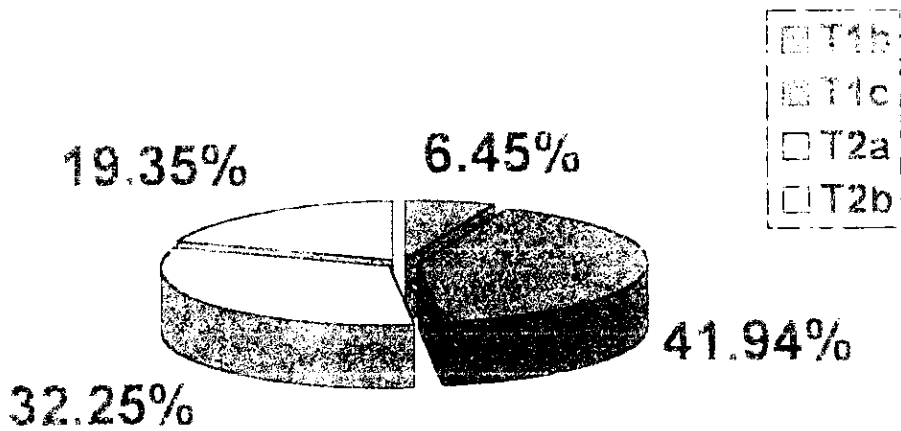
GRAFICA 2: BIOPSIA DE PROSTATA  
( AFECTACION POR LOBULOS )



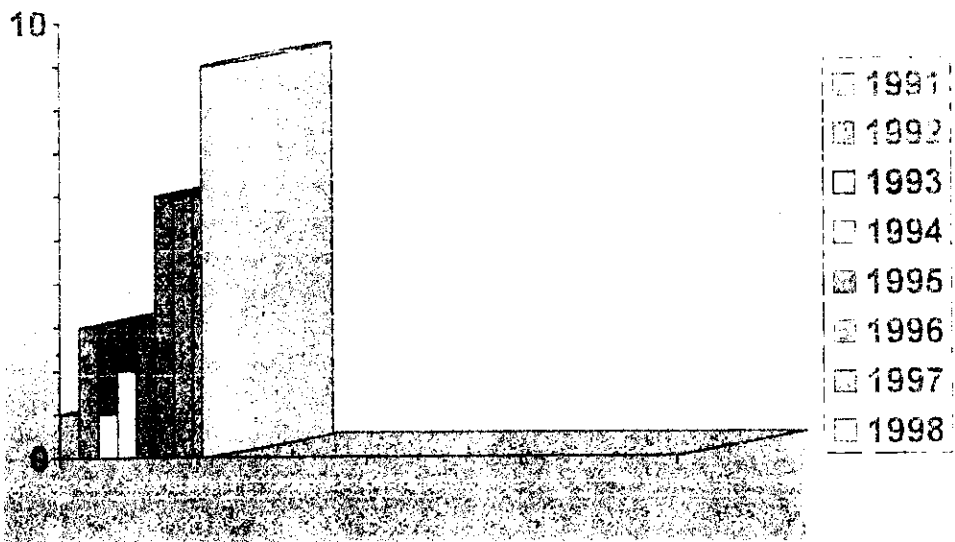
**GRAFICA 3: ESCALA DE GLEASON EN BIOPSIA DE PROSTATA**



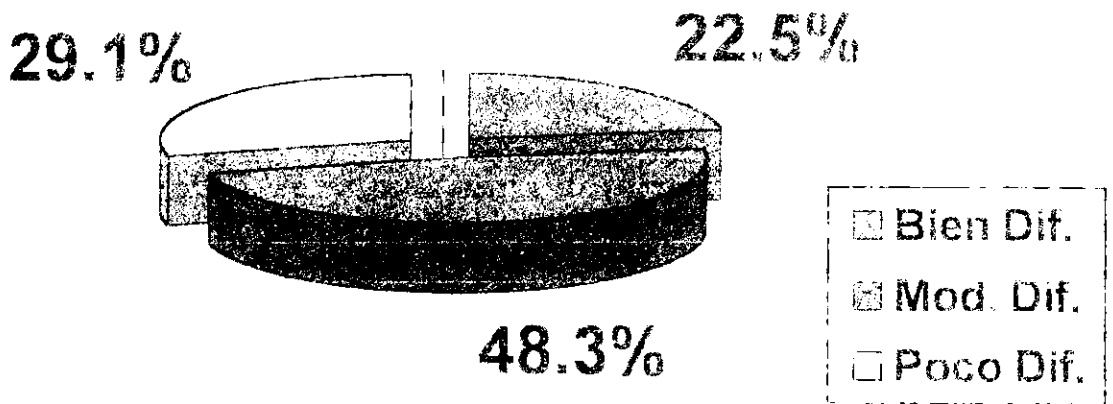
GRAFICA 4: ESTADIO CLINICO



GRAFICA 5: DISTRIBUCION POR AÑOS DE LA  
PROSTATECTOMIA RADICAL EN PACIENTES CON  
CÁNCER DE PROSTATA LOCALIZADO.



GRAFICA 6: ESCALA DE GLEASON EN PIEZA QUIRURGICA DE PROSTATECTOMIA RADICAL.



En lo que respecta al estadio patológico, una vez analizada la pieza quirúrgica, se encontraron los siguientes datos:

T2a= 15 pacientes (48.38%).

T2b= 6 pacientes (19.35%).

T3b= 4 pacientes (12.90%).

T4a= 6 pacientes (19.35%).

(Gráfica 7).

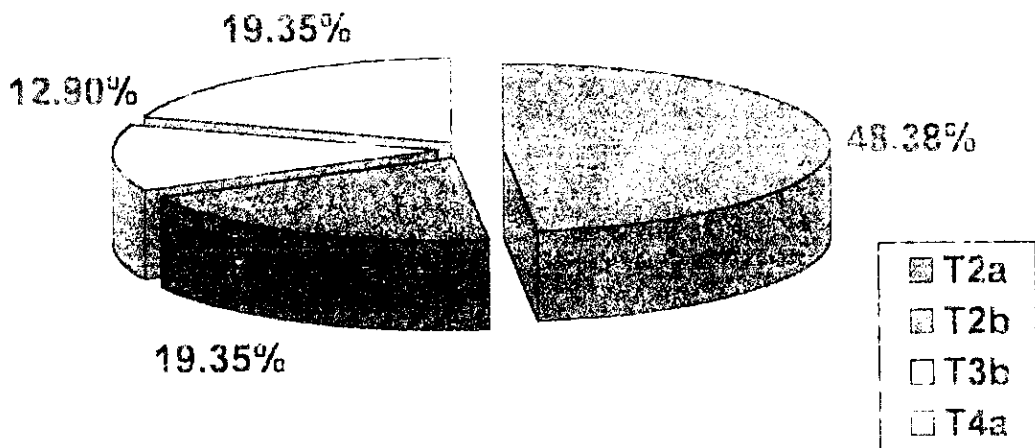
En comparación con el estadio clínico continúa siendo el estadio T2a uno de los más frecuentes, sin embargo como se menciona en la literatura mundial, el estadio patológico es un factor importante a considerar cuando se refiere a pronóstico.

El volumen tumoral, se determinó en relación al porcentaje de tejido prostático total afectado por la neoplasia, siendo en promedio de un 44.9%.

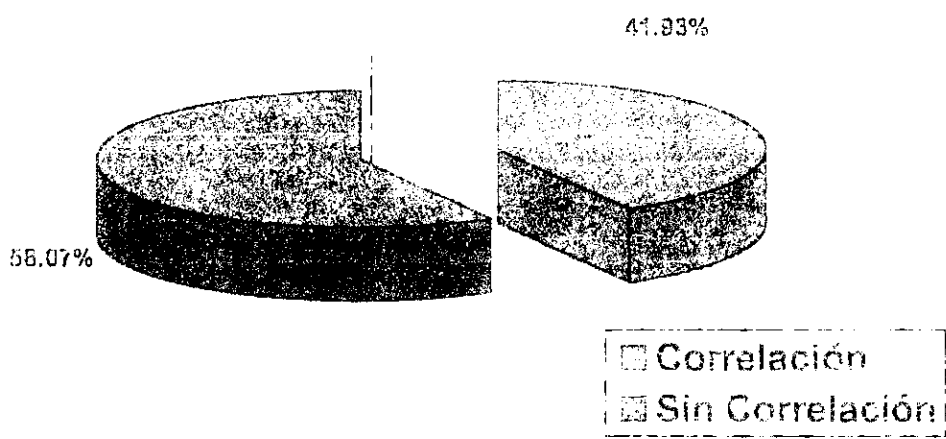
La correlación de la escala de Gleason otorgada a la biopsia prostática diagnóstica y la reportada en la pieza quirúrgica, fue de un 41.93% ( 13 pacientes) (gráfica 8); en los pacientes en los que no coincidieron el grado de diferenciación, 88.88% se incremento el Gleason en la pieza quirúrgica y sólo el 11.11% disminuyo el grado de diferenciación en relación con la biopsia. (gráfica 9)

Un punto importante en el análisis histopatológico, es la presencia de márgenes positivos, reportados en los sitios más frecuentes de extensión extraprostática, en las piezas quirúrgicas revisadas y motivo de este estudio se detectaron márgenes positivos en 11 pacientes (35.48%) y negatividad en 20 (64.51%). (gráfica 10).

GRAFICA 7: ESTADIO PATOLOGICO

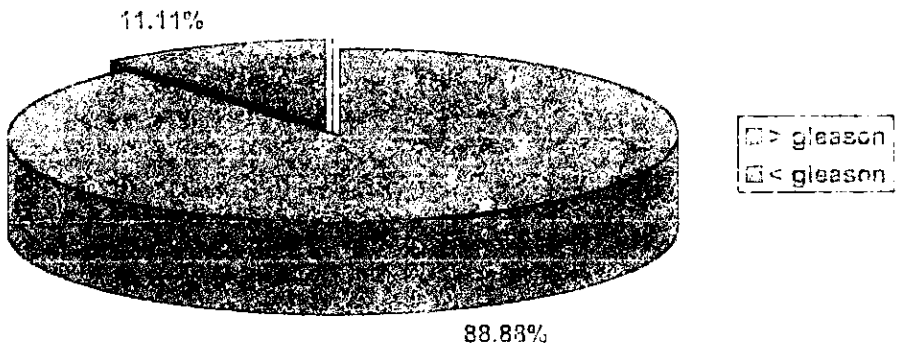


**GRAFICA 8: CORRELACION DE ESCALA DE GLEASON ENTRE BIOPSIA PROSTATICA Y PIEZA QUIRURGICA.**

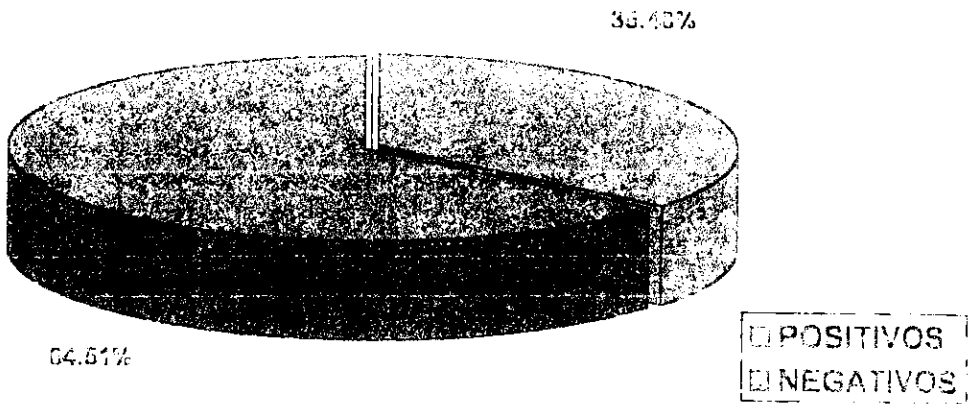




**GRAFICA 9: CLASIFICACION DE GLEASON EN  
PACIENTES SIN CORRELACION BIOPSIA- PIEZA  
QUIRURGICA**



GRAFICA 10: MARGENES QUIRURGICOS



El margen positivo más frecuente en el análisis de la pieza quirúrgica fue el apex encontrado en el 100% de los pacientes con positividad de márgenes, en segundo lugar la base prostática se involucro en 8 pacientes ( 72.72%). La región posterolateral y el cuello vesical se identificaron con tumor en 6 pacientes respectivamente y por último las vesículas seminales se involucraron en 4 piezas. (Gráfica 11)

La progresión, ya definida previamente, se presentó en 11 pacientes (35.48%) . De los cuáles 6 presentaron márgenes positivos, con un promedio de clasificación de Gleason de 7, una media de volumen tumoral de 58.63% y un antígeno prostático específico de 30.3 ng/ml en promedio. Los estadios patológicos reportados fueron:

T2a = 3 pacientes

T2b = 2 pacientes

T3b = 1 paciente

T4a = 5 pacientes

Al realizar la tinción inmunohistoquímica con cromogranina A a las piezas quirúrgicas de prostatectomía radical, se obtuvo que 14 pacientes ( 45.16%) no presentaron diferenciación neuroendocrina en tanto que 17 pacientes (54.83%) fueron positivos a la tinción con cromogranina. (Gráfica 12)

La presencia de células neuroendocrinas se hizo en relación a la tinción con cromogranina A, la cuál fue catalogada según el número de células positivas dentro de un campo microscópico a 100x, estandarizado en la literatura mundial (12) en la siguiente manera:

Negativa	=	0
5< cels.	=	+
5 - 25 cels.	=	++
> 25 cels.	=	+++

De acuerdo con la clasificación ya referida, en el presente estudio, los 17 pacientes con cromogranina A positiva se dividieron de la siguiente manera: (Gráfica 13)

5< cels. = +	10	(58.82%)
5 - 25 cels. = ++	6	(35.29%)
> 25 cels. = +++	1	( 5.88%)

Con el objeto de determinar si la presencia de cromogranina positiva es un factor asociado a la progresión tumoral, se calculó la Razón de Momios e Intervalos de Confianza al 95%, arrojando los resultados que se muestran a continuación:

	<b>PROGRESIÓN TUMORAL</b>	<b>SIN PROGRESIÓN TUMORAL</b>
<b>Cromogranina positiva</b>	<b>9</b> a	<b>8</b> b
<b>Cromogranina negativa</b>	<b>2</b> c	<b>12</b> d

Razón de momios: 6.75

IC95%: 0.92 - 61.21

**P<sub>MH</sub>: 0.027**

	<b>PROGRESIÓN TUMORAL</b>	<b>SIN PROGRESIÓN TUMORAL</b>
<b>Gleason <math>\geq 4</math></b>	<b>9</b> a	<b>15</b> b
<b>Gleason <math>&lt; 4</math></b>	<b>2</b> c	<b>5</b> d

Razón de Momios: 1.5

IC95%: 0.18 – 14.20

P<sub>MH</sub>: 0.66

	<b>PROGRESIÓN TUMORAL</b>	<b>SIN PROGRESIÓN TUMORAL</b>
<b>Gleason <math>&gt; 7</math></b>	<b>5</b> a	<b>4</b> b
<b>Gleason <math>&lt; 6 = 7</math></b>	<b>6</b> c	<b>16</b> d

Razón de Momios: 3.33

IC95%: 0.51 – 23.19

P<sub>MH</sub>: 0.141

	<b>PROGRESIÓN TUMORAL</b>	<b>SIN PROGRESIÓN TUMORAL</b>
<b>Gleason <math>\geq 9</math></b>	<b>4</b> a	<b>3</b> b
<b>Gleason <math>&lt; 9</math></b>	<b>7</b> c	<b>17</b>

Razón de Momios: 3.23

IC95%: 0.43 – 26.03

P<sub>MH</sub>: 0.18

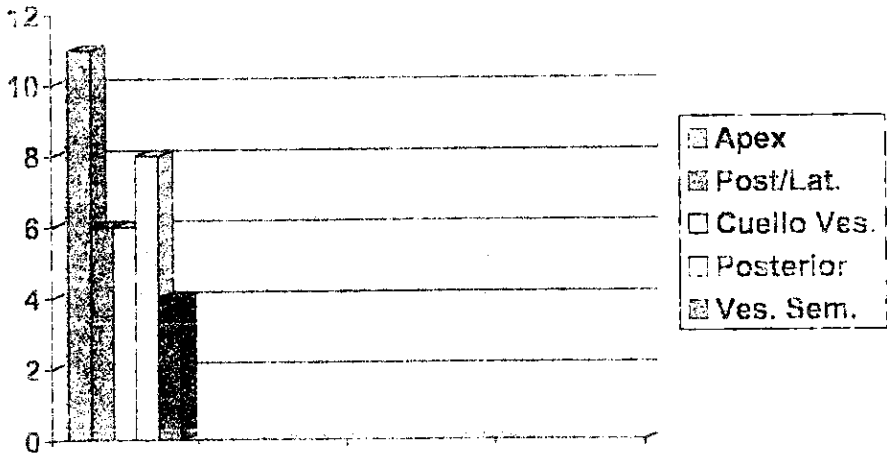
	<b>PROGRESIÓN TUMORAL</b>	<b>SIN PROGRESIÓN TUMORAL</b>
<b>Estadio &gt; T2</b>	<b>6</b> a	<b>4</b> b
<b>Estadio &lt; ó = T2</b>	<b>5</b> c	<b>16</b>

Razón de Momios: 4.8

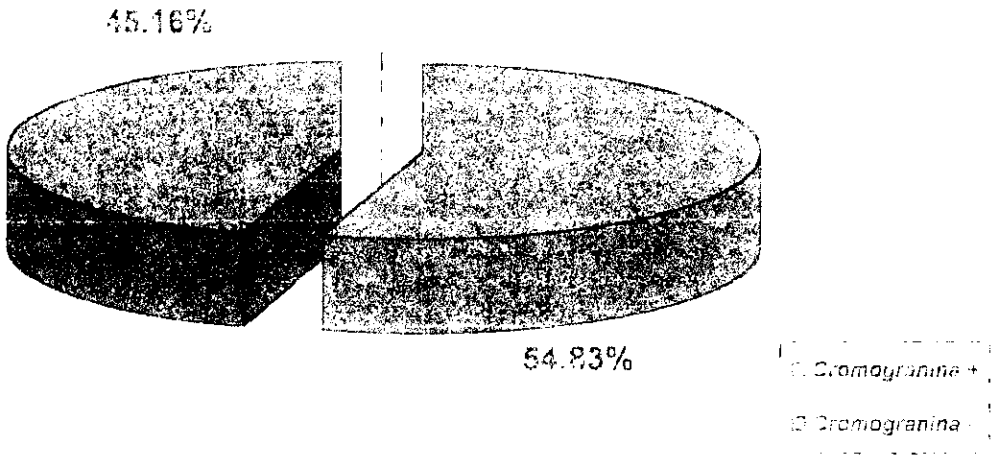
IC95%: 0.74 – 34.23

P<sub>MH</sub>: 0.052

GRAFICA 1.1. LOCALIZACION DE LOS MARGENES POSITIVOS

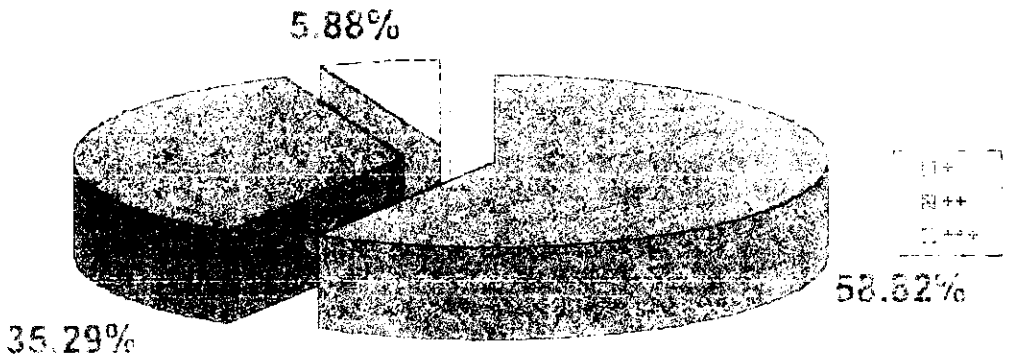


GRAFICA 12: DIFERENCIACION NEUROENDOCRINA EN  
PIEZA QUIRURGICA DE PROSTATECTOMIA RADICAL





GRAFICA 13:  
CLASIFICACION DE PACIENTES CON  
CROMOGRANINA A POSITIVA



Analizando por separado la progresión y la presencia de DN, encontramos que, de los 17 pacientes con DN 8 (47.05%) no progresaron, en tanto que 9 (52.94%) si presentaron recurrencia bioquímica del marcador tumoral. (Gráfica 14).

La correlación de la DN con el estadio patológico, fue realizada de acuerdo con los resultados de la tinción positiva a la cromogranina y al reporte histopatológico de la pieza quirúrgica, obteniendo la siguiente Tabla:

T2a= 8 pacientes

T2b= 4 pacientes

T3b= 1 paciente

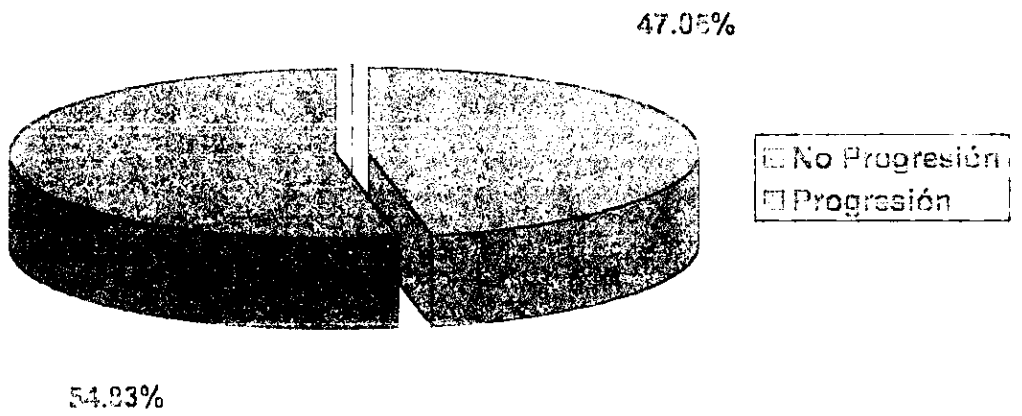
T4a= 4 pacientes

La clasificación de Gleason con respecto a la presencia de DN fue la siguiente:

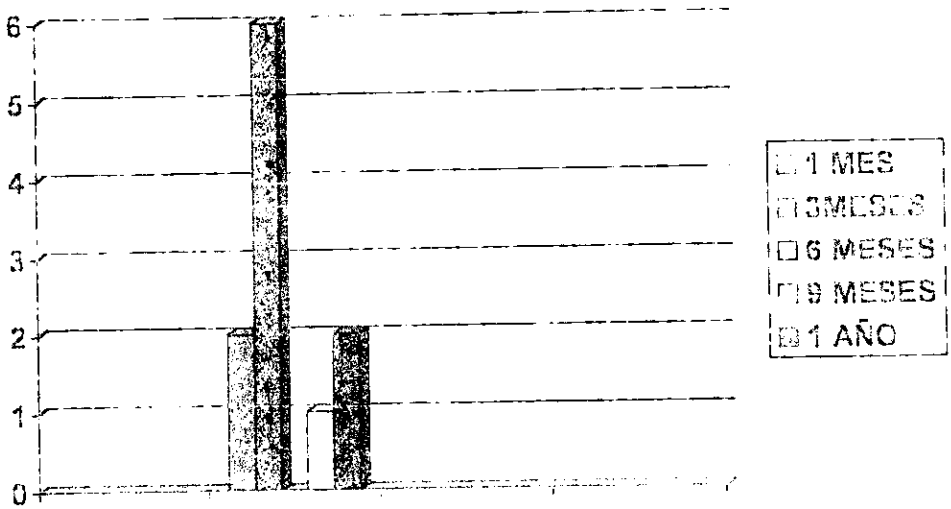
Bien diferenciado	2 - 4	5 pacientes
Mod. Diferenciado	5 - 7	6 pacientes
Poco Diferenciado	8 - 10	6 pacientes

Los pacientes con progresión de la enfermedad, en relación al tiempo en la cuál esta se presentó, observamos que la incidencia fue mayor, a los 3 meses del período postoperatorio. ( Gráfica 15).

**GRAFICA 14:  
DIFERENCIACION NEUROENDOCRINA - PROGRESION**



GRAFICA 15  
PROGRESION TUMORAL



## **DISCUSION**

El cáncer de próstata localizado, actualmente constituye un tema de interés general en la Urología contemporánea, ya que con la detección oportuna de los casos de CP se ha incrementado su presentación y han disminuido en forma considerable los pacientes que se presentan con CP avanzado; debido a lo anterior, la medicina ha tenido que responder a esta etapa clínica con métodos terapéuticos que tienen como finalidad la curación ó erradicación del proceso neoplásico.

En el contexto de este intento por ofrecer un método médico ó quirúrgico curativo para etapas clínicas iniciales del CP, es un común denominador en las investigaciones internacionales el determinar el significado pronóstico de las distintas variables que se presentan en el CP para poder, estimar un riesgo de progresión ó curación con algún método terapéutico; Se ha comunicado, en diversos estudios, acerca del estadío patológico, antígeno prostático específico y la escala de gleason como factores determinantes y pronósticos en la evolución de los pacientes que han sido sometidos a una prostatectomía radical. Sin embargo, en la búsqueda de nuevos parámetros útiles y significativos como la ploidia tumoral, la presencia de DN, el volúmen tumoral, densidad microvascular, oncogenes, (6) ha motivado el presente trabajo de investigación.

La presencia de la DN, ha sido descrita en diversos protocolos de investigación, relacionada con una pobre diferenciación celular, independencia androgénica y agresividad tumoral (3,4,10,11,12). Sin embargo, su significado pronóstico es debatido y existen comunicaciones que le niegan un papel preponderante en la progresión tumoral (1,15). Precisamente es esta controversia uno de los generadores para el presente trabajo, el poder determinar el valor pronóstico de la DN en pacientes con cáncer de próstata localizado y manejados con prostatectomía radical.

La edad promedio de los pacientes que constituyeron la población de estudio fue de 66.4 años, que al compararla con las demás comunicaciones nacionales e internacionales de prostatectomía radical,(21,22,23) es similar, este aspecto es relevante ya que se aprecia un criterio homogéneo para seleccionar aquellos pacientes que son candidatos a un procedimiento curativo del CP.

La exploración digito-rectal de la próstata, un elemento indispensable en la detección de CP, fue negativa a sospecha en 14 pacientes (45.16%) en estos casos, los pacientes fueron detectados por la elevación de antígeno prostático específico (T1c) ó por el resultado histopatológico de una resección transuretral de próstata. En tanto que aquellos pacientes con tacto rectal sospechoso, que por este simple dato son candidatos a un ultrasonido transrectal de próstata con toma de biopsias, se agrega en la mayoría de los casos una cifra sérica de antígeno prostático específico elevada.

El resultado de la biopsia prostática diagnóstica, nos demuestra un predominio importante en cuanto a la lateralidad positiva del cáncer, ya que el derecho en su involucro neoplásico fue de 48.38% en tanto que el izquierdo, como lóbulo positivo único se presentó en 3.2%; la positividad bilateral fue de un 48.38% y había de volumen tumoral considerable, que puede ser otro factor pronóstico. (6)

El antígeno prostático específico promedio fue de 23.6 ng/ml, similar a lo reportado en diversas series, que analizan este factor en pacientes sometidos a cirugía radical prostática. (21,22)

En el estadio clínico otorgado a los pacientes, existió relativa equidad entre aquellos pacientes con estadio T1 y T2, lo cuál habla de una selección oportuna de los pacientes para cirugía.

Un aspecto que amerita ser destacado, es la incidencia de la cirugía radical prostática en nuestra institución a lo largo de 8 años, que se inicio en 1991 y hacia los últimos años de la década se ha incrementado en forma progresiva, lo que nos permite practicar estudios de investigación sobre este tema y comunicar nuestra experiencia.

El análisis de la pieza quirúrgica nos reveló un predominio de pacientes con CP moderadamente diferenciado (48.3%), un volumen tumoral promedio de 44.9% y un estadio patológico T2a en 15 pacientes (48.38%). La presencia de márgenes positivos fue de un 35.48%, que se acerca a lo reportado en otras series. El margen positivo más detectado fue el apex en 11 pacientes.

La correlación entre la escala de Gleason otorgada a la biopsia diagnóstica de próstata y la encontrada en la pieza quirúrgica definitiva fue de 41.93%, lo que nos habla de la variabilidad y subjetividad preoperatoria de la diferenciación tumoral.

La tinción positiva para cromogranina A se presentó en 17 pacientes (54.83%), incidencia similar a la reportada en otras comunicaciones (1). Se clasificó la positividad a cromogranina según la escala internamente usada (12), siendo la tinción < 5 células la más frecuente con 10 pacientes (58.82%).

Correlacionando la cromogranina positiva con el estadio patológico, de los 17 pacientes con DN, 8 correspondieron a estadio T2a y con respecto a la diferenciación celular 6 pacientes correspondieron a tumores moderadamente diferenciados y con igual número a tumores poco diferenciados.

La reflexión anterior nos indica que a pesar que la DN se ha vinculado con estadios patológicos elevados, esto no sucedió en nuestra casística y que por lo que respecta a la diferenciación celular, corroborando lo que se comunica en distintas series, existió un mayor número de pacientes con escala de Gleason entre 5 y 9.

Al hacer un análisis estadístico y registrar como factores independientes al estadio patológico, Gleason de la pieza quirúrgica y la DN con la progresión de los pacientes, se indentifica, a este último con una asociación estadísticamente significativa ( $p= 0.02$ ) con la progresión tumoral, sin embargo se requiere de un mayor número de pacientes para hacer una validación de esta asociación matemática.

Sin embargo al correlacionar en los pacientes con progresión de la enfermedad, encontramos que más del 50% tiene un estadio patológico mayor de T2, con un Gleason mayor a 4 y con una asociación del 81.8% con la presencia de DN.



## **CONCLUSIONES**

La fuerte asociación, como factor independiente de la DN con la progresión tumoral encontrada en esta revisión, apoya la hipótesis, basada en diversos estudios, que la existencia de células neuroendocrinas tiene cierta influencia en el pronóstico del paciente con cáncer de próstata localizado, sin embargo se requiere de un mayor número de pacientes para evidenciar con toda claridad esta aseveración.

Con respecto a los factores pronósticos de progresión establecidos y reconocidos mundialmente como son el estadio patológico, la escala de gleason, el antígeno prostático específico preoperatorio, los márgenes quirúrgicos, denominados como factores de categoría I (6) se requiere de un mayor número de estudios asociándolos con otros factores como pueden ser de categoría II como el volumen tumoral, tipo histológico, la ploidia celular.(6)

Catalogada la DN dentro de la categoría III de los factores pronósticos junto con la invasión perineural, densidad microvascular y los antígenos prostáticos específicos, su influencia se encuentra aún en controversia y continuarán los estudios para reconocer su valor.

## Bibliografía

- 1) Abrahamsson P.A. Cockett AT, di San't Agnese P.A. "Prognostic significance of neuroendocrine differentiation in localized prostatic carcinoma. Prostate Suppl 1998; 8: 37-42.
- 2) Angelsen A, Syversen U, Stridsberg M, Haugen OA. " Use of neuroendocrine serum markers in the follow-up of patients with cancer of the prostate". Prostate 197 May 1; 31 (2): 110-7.
- 3) Abrahamsson P.A. " Neuroendocrine cells in tumor growth of the prostate". Endocr Relat Cancer 1999 Dec; 6(4): 503-519.
- 4) Abrahamsson P.A. " Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma". Prostate 1999 May; 39(2): 135- 48.
- 5) Abrahamsson P.A. " Neuroendocrine differentiation and hormone-refractory prostate cancer" Prostate Suppl 1996; 6: 3 -8.
- 6) Bostwick DG., Grignon DJ., Hammond ME., Cohen M. " Prognostic Factors in Prostate Cancer" Arch. Pathol Lab Med 2000 Jul; 124 (7): 995-1000.
- 7) Cussenot O., Villet JM. " Evaluation and clinical value of neuroendocrine differentiation human prostatic tumors". Prostate Suppl 1998; 8: 43-51.
- 8) Deftos LJ., Nakda S., Burton DW., di San't Agnese PA., Abrahamsson P.A. "Inmunoassay and inmunohistology studies of chromogranin A neuroendocrine marker in patients with carcinoma of the prostate". Urology 1996 JUL; 48 (1): 58-62.

- 9) Di San't Agnese PA. " Divergent neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma". Semin. Diagn. Pathol. 2000 May; 17 (2): 149-61.
- 10) Di San't Agnese PA. " Neuroendocrine cells of the prostate and neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma: a review of morphologic aspects" Urology 1998 May; 51 ( 15<sup>a</sup> Suppl): 121-4.
- 11) Helpap B., Kollerman J., Oehler. " Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas: histogenesis, biology, clinical relevance, and future therapeutic perspectives. Urol. Int. 1999; 62 (3): 133-8.
- 12) Jiborn T., Bjartell A., Abrahamsson P.A. " Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma during hormonal treatment." Urology 1998 Apr; 51(4): 585-9.
- 13) Kimura N., Hoshi S., Takahashi M., " Plasma chromogranin A in prostatic carcinoma and neuroendocrine tumors". J. Urol. 1997 Feb; 157 (2): 565-8.
- 14) Krupski T., Petroni GR:, " Microvessel density, p53, retinoblastoma, and chromogranin A. Immunohistochemistry as predictors of disease-specific survival following radical prostatectomy for carcinoma of the prostate. Urology 2000 May; 5(5): 743-9
- 15) McWilliam LJ., Manson C., " Neuroendocrine differentiation and prognosis in prostatic adenocarcinoma" Br. J. Urol. 1997 Aug; 80(2): 287-90.
- 16) Noordzij MA., Van Weerden WM., " Neuroendocrine differentiation in human prostatic tumor" Am. J. Pathol. 1996 Sep.; 149(3): 859-71.
- 17) Tan M.O., Karaoglan U., " Prostate cancer and neuroendocrine differentiation" Int. Urol. Nephrol. 1999;31(1): 75-82.

- 18) Weinstein MH., Partin AW., " Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: enhanced prediction of progression after radical prostatectomy". Hum. Pathol. 1996 Jul; 27(7): 683-7.
- 19) Wu JT., Astill ME., " Serum chromogranin A: early detection of hormonal resistance prostate cancer patients". J. Clin. Lab. Anal 1998; 12(1): 20-5.
- 20) Yasuhiro Okada, Daisaku Hirano. " Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma after androgen deprivation therapy". AUA 2000.
- 21) Zonana Farca E., Ricardez Espinosa A. " Tratamiento del cáncer localizado de la próstata". Rev. Mex. Urol. 2000. 60:122-135.
- 22) Walsh C.P., Partin W.A., Epstein I.J. " Disease progression following radical prostatectomy in men with gleason score 7 tumor". J. Of Urol. 1998; 160: 91-101.
- 23) Catalona J.W., Andriole L.G., " Early complications of contemporary anatomical radical retropubic prostatectomy" J. Of Urol. 1994;152: 1858-1860.

## **ANEXO**

### **PROCESO DE TINCIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA CON CROMOGRANINA A:**

- 1.- Elección de laminillas de acuerdo a Gleason otorgado en la pieza quirúrgica en cada paciente.
- 2.- Se práctica proceso de parafina de cortes a 4 micras en estufa de 60 grados.
- 3.- Recuperación antigénica con buffer citratos pH6.
- 4.- Bloqueo de peroxidasa endógena en metanol absoluto.
- 5.- Estabilización en buffer salinos (PBS).
- 6.- Incubación de laminillas con anticuerpo primario por 12 hrs. Utilizando como anticuerpo primario Cromogranina marca DAKO código A 0430 en concentración 1:100.
- 7.- Sistema de detección utilizado: Kit Streptavidina-Biotina conjugado con peroxidasa.
- 8.- Incubación en anticuerpo de enlace
- 9.- Aplicación de cromógeno DAB.
- 10.- Contraste con Hematoxilina de Harris.
- 11.- Deshidratación y Montaje en resina sintética.

Tiempo promedio de tinción por muestra: 48 hrs.