



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARIA DE SALUD

SERVICIO DE PATOLOGÍA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

**UTILIDAD DEL P63 EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ADENOCARCINOMA
DE PRÓSTATA Y ATROFIA, EN BIOPSIAS TRANSRECTALES**

TESIS PARA OBTENER DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
ANATOMIA PATOLOGICA

PRESENTA

DRA. GUILLERMINA LARA CUERVO

DIRECTOR DE TESIS: DRA. MARIA EVELIN CORTES GUTIERREZ

ASESOR DE TESIS: DRA. NELLY CRUZ VIRUES

No. De Registro de Protocolo: HJM1566/08.10.07-R

MEXICO, D.F. FEBRERO DE 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACION DE LA TESIS

Dr. Luis Delgado Reyes
Jefe de la División de Enseñanza
Hospital Juárez de México

Dra. María Evelin Cortés Gutiérrez
Profesor Titular del Curso de Anatomía Patológica
Hospital Juárez de México

Director de Tesis
Dra. María Evelin Cortés Gutiérrez

Asesor de Tesis
Dra. Nelly Cruz Virúes

INVESTIGADOR ASOCIADO

Dr. Alejandro Olivares López
Urólogo

ASESOR ESTADÍSTICO

Dr. José María Tovar Rodríguez
Investigador en Ciencias

GRACIAS:

*A mis papás, José Guillermo y Rocío
que siempre me han impulsado a seguir
con coraje y carácter en todas las empresas de mi vida.
Mi mamá siempre con paciencia y mi papá con fortaleza.*

*A mi esposo, Alejandro, con quien comparto
ahora mi vida y esta noble profesión.
El apoyo en la elaboración de esta tesis y
en la residencia fueron invaluableles.
Además de todas las alegrías que tenemos juntos.*

*A mis hermanos, José Guillermo y Rodrigo que me
han cuidado, acompañado y apoyado incondicionalmente.
También tienen mi cariño.*

*A toda mi familia, los que están en el cielo
y los que siguen aquí, que disfrutan cada
etapa de mi vida como si fuera de ellos.*

*A la Dra. Ma. Evelín Cortés Gutiérrez,
por brindarme la oportunidad de ser Patólogo.
Seré cuidadosa en el desempeño de mi profesión.
Aplicaré todo lo que me enseñó.*

*A mis profesores los que están aquí,
los que llegaron y al Dr. Raúl Flores por compartir
sus experiencias y enseñanzas.*

*A todos mis compañeros de residencia por su amistad y alegría.
Disfruté compartir 1,2 y 3 años con ustedes.*

INDICE

CONTENIDO	PÁGINA
INTRODUCCIÓN	1
ANATOMÍA PATOLÓGICA	2
CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS PROSTÁTICAS	4
SISTEMA GLEASON	7
LESIONES BENIGNAS SIMULADORAS DE CARCINOMA	9
ATROFIA PROSTÁTICA	10
AUXILIARES INMUNOHISTOQUÍMICOS	12
MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS EN PRÓSTATA	13
PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO	14
MÉTODOS CLÍNICOS DE DIAGNÓSTICO	15
BIOPSIA TRANSRECTAL	15
DISEÑO DEL ESTUDIO	19
RESULTADOS	21
PRESENTACIÓN DE FOTOS	24
COMENTARIOS	29
CONCLUSIONES	31

INTRODUCCIÓN

DESCRIPCION GENERAL DE LA ENFERMEDAD

La próstata es el órgano genital masculino que con mayor frecuencia se ve afectado por neoplasias malignas y benignas. De ellas, la hiperplasia prostática benigna, es el padecimiento que con mayor frecuencia se diagnostica, siendo de gran importancia clínica y económica en todo el mundo. Los procesos malignos de la glándula prostática incluyen adenocarcinoma, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de conductos prostáticos, carcinoma epidermoide, rhabdomyosarcoma, leiomyosarcoma, tumor phyllodes de próstata, tumores de células transicionales y linfomas, por mencionar algunos.

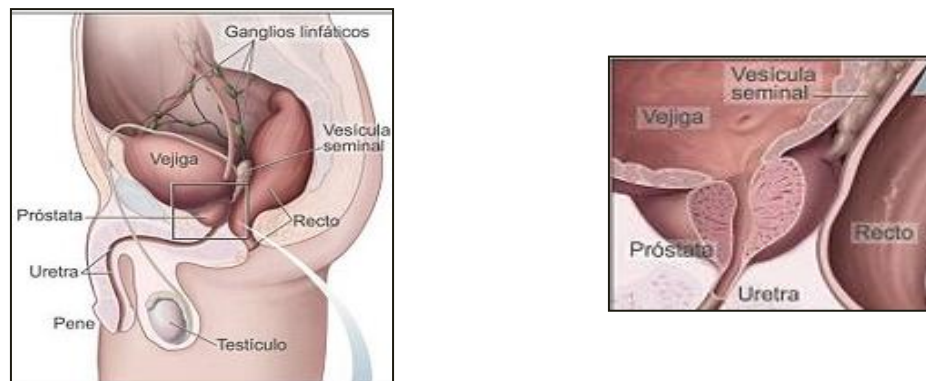


FIGURA 1. Ubicación y relación de la próstata con órganos adyacentes

ANATOMÍA PATOLÓGICA

HISTOLOGÍA DE LA PRÓSTATA

La próstata es un órgano en forma de pera invertida que pesa en promedio 20 g en el adulto y su diferenciación y crecimiento se regula por las hormonas androgénicas sintetizadas en el testículo. Presenta una base superior y ápex inferior y a cada lado de la base se localizan las vesículas seminales.

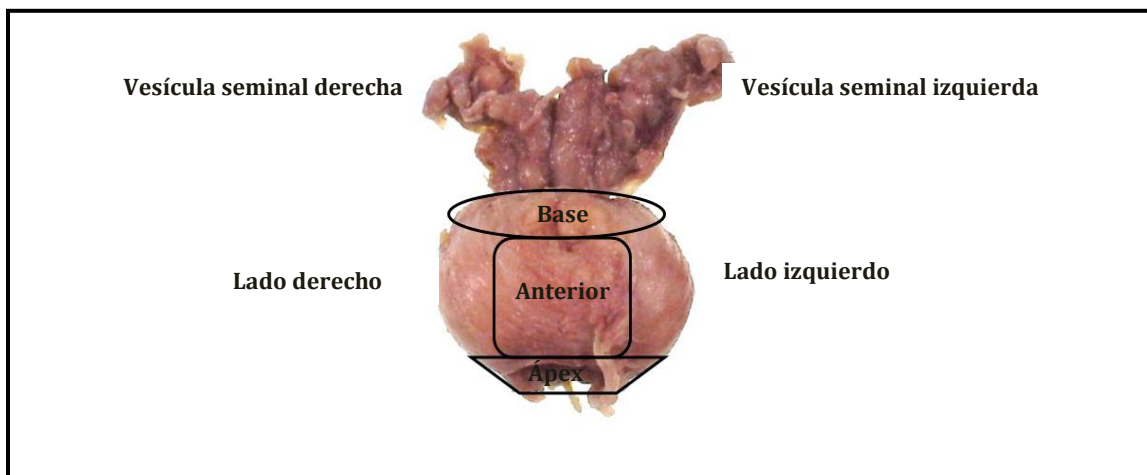


FIGURA 2. Esquema de división anatómica de la próstata

Tradicionalmente se ha dividido en anterior, medio, posterior y dos lóbulos laterales con diferentes conductos que desembocan en la uretra localizada centralmente. Existe otro modelo que correlaciona mejor las características fisiológicas y patológicas de este órgano: interna (periuretral) y externa (cortical). La zona interna es sitio de hiperplasia (emergen los conductos mayores) y la zona externa es el sitio de presentación de adenocarcinomas ya que se encuentran los conductos periféricos y acinos.

Actualmente el modelo anatómico de Mc Neal ha modificado este esquema y lo divide en regiones periférica (constituye el 70% de la superficie prostática), central, transicional y periuretral. De acuerdo a este sistema las regiones transicional y periuretral son asiento de hiperplasia y la periférica de prostatitis y adenocarcinoma. Debido a lo anterior, las biopsias por sextantes con aguja fina se realizan en este sitio anatómico, que además de útil es de acceso fácil para el urólogo o radiólogo llevarlas a cabo.

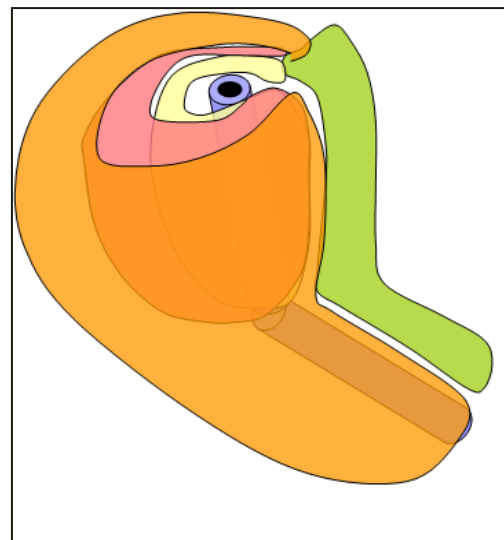
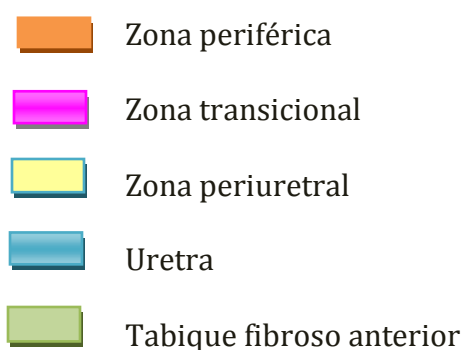


FIGURA 3. Modelo anatómico de McNeal

La próstata carece de cápsula verdadera, así que se encuentra envuelta en una capa fibromuscular que lo separa de los órganos y estructuras adyacentes.

Histológicamente se compone de acinos y conductos, éstos últimos se dividen en primarios (grandes) y periféricos (menores). Ambos tipos de conductos contienen células secretoras, células basales y aisladas células neuroendocrinas. Las células secretoras se encuentran localizadas hacia la luz y producen fosfatasa ácida y antígeno prostático específico.

Las células basales forman una capa continua que separa las células secretoras. Son positivas a citoqueratinas 34betaE12, CK8.12 y 32 C8-1, antiqueratina 903, CK5/6, CD10 y P63. Se ha atribuido que estas células son el equivalente de las células mioepiteliales de la mama y otros órganos glandulares. Las células basales son trascendentes en la distinción de procesos benignos y malignos, esto es de vital importancia ya que en un porcentaje considerable no es posible identificarlas con las tinciones convencionales y el apoyo de las tinciones de inmunohistoquímica cada vez es más solicitado. La presencia o ausencia de células basales es un criterio absoluto de diagnóstico. La ausencia de células basales significa adenocarcinoma y su presencia

significa procesos benignos que simulan carcinoma en tinciones de rutina, o bien, neoplasia intraepitelial prostática.

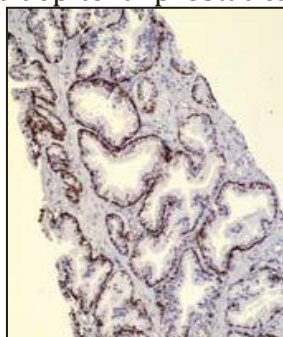


FIGURA 4. P63. Marcación de las células basales en línea continua en glándulas prostáticas que se tiñen de color café.

CLASIFICACIÓN HISTÓLOGICA DE PATOLOGÍA NEOPLÁSICA DE PRÓSTATA SEGÚN LA OMS
FIGURA 5

TUMORES EPITELIALES	TUMORES NEUROENDOCRINOS	TUMORES HEMATOLINFÓIDES
NEOPLASIAS EPITELIALES	<ul style="list-style-type: none"> - Adenocarcinoma con diferenciación neuroendocrina - Tumor carcinoide - Carcinoma de células pequeñas - Paraganglioma - Neuroblastoma 	<ul style="list-style-type: none"> - Linfoma - Leucemia
ADENOCARCINOMA ACINAR	TUMORES ESTROMALES	TUMORES MISCELÁNEOS
<ul style="list-style-type: none"> - Atrófico - Pseudohiperplásico - Xantomatoso - Mucinoso - Anillo de sello - Oncocítico - Linfoepitelioma-like - Carcinosarcoma 	<ul style="list-style-type: none"> - Tumor del estroma de potencial maligno incierto - Sarcoma estromal - Tumor phyllodes 	<ul style="list-style-type: none"> - Cistadenoma - Nefroblastoma - Tumor rabdoide - Tumores germinales - Adenocarcinoma de células claras - Melanoma
NEOPLASIA INTRAEPITELIAL PROSTÁTICA (PIN)	TUMORES MESENQUIMALES	
ADENOCARCINOMA DUCTAL	<ul style="list-style-type: none"> - Leiomiocarcinoma - Rhabdomiocarcinoma - Condrosarcoma - Angiosarcoma - Histiocitoma fibroso maligno - Tumor maligno de la vaina nerviosa periférica - Hemangioma - Condroma - Leiomioma - Tumor de células granulares - Tumor fibroso solitario 	
<ul style="list-style-type: none"> - Cribiforme - Papilar - Sólido 		
TUMORES UROTELIALES		
<ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma urotelial 		
TUMORES ESCAMOSOS		
<ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma adenoescamoso - Carcinoma epidermoide 		
TUMORES DE CÉLULAS BASALES		
<ul style="list-style-type: none"> - Adenoma de células basales - Carcinoma de células basales 		

Por su prevalencia, los tumores epiteliales son los más frecuentes, de éstos los derivados de los acinos o conductos menores constituyen cerca del 80% de las neoplasias que afectan a la próstata.

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL PROSTATICA (NIP)

Es la transformación neoplásica de las células glandulares de los acinos y conductos confinados, por definición, al epitelio. Este término aceptado en la década de los 80 ha sufrido modificaciones conceptuales ya que se dividía en NIP grado 1,2,3 y posteriormente de bajo y alto grado. Actualmente se menciona que sólo se debe diagnosticar PIN de alto grado. Citológicamente los acinos y conductos presentan varias capas de células con pérdida de relación núcleo-citoplasma y nucléolos evidentes arreglados en patrones complejos arquitecturales. Su importancia radica en su estrecha relación con adenocarcinoma, ya que en biopsias por sextantes si sólo se observa PIN, está indicado el seguimiento estrecho del paciente y nueva toma de biopsias. Debido a su reciente introducción, se necesitan más estudios y valorar su progresión hacia neoplasia invasora.

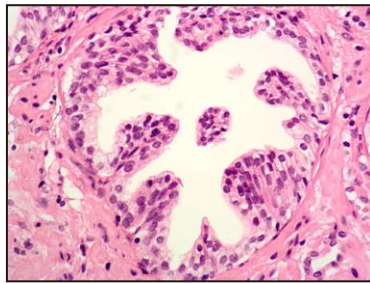


FIGURA 6. PIN de alto grado

ADENOCARCINOMA ACINAR

De las neoplasias epiteliales representa la gran mayoría de ellas y prevalece de forma pura en la mayor parte de los casos. Existen varios subtipos que se describirán de forma breve a continuación.

ADENOCARCINOMA ATRÓFICO

Esta forma inusual presenta escaso citoplasma y es difícil de distinguir de atrofia prostática; las glándulas son infiltrativas, pequeñas y se sitúan entre glándulas benignas más grandes. El apoyo de la inmunohistoquímica es vital para su adecuado diagnóstico.

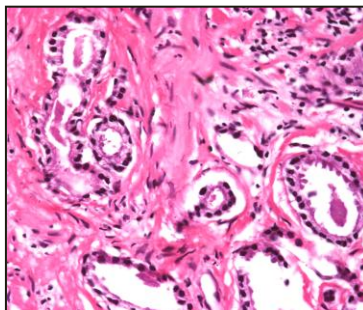


FIGURA 7. Adenocarcinoma atrófico

ADENOCARCINOMA PSEUDOHIPERPLASICO

Esta variante recuerda a las células hiperplásicas, pero el patrón arquitectural es de glándulas muy juntas espalda con espalda con núcleos grandes y nucléolos evidentes así como bordes citoplasmáticos irregulares.

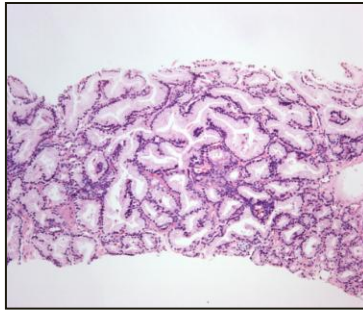


FIGURA. 8 Adenocarcinoma pseudohiperplásico

ADENOCARCINOMA XANTOMATOSO

Las células de esta forma de carcinoma tienen abundante citoplasma de apariencia espumosa clara y núcleos pequeños hiper cromáticos, de apariencia benigna, sin embargo, la configuración glandular es compleja e infiltrativa.

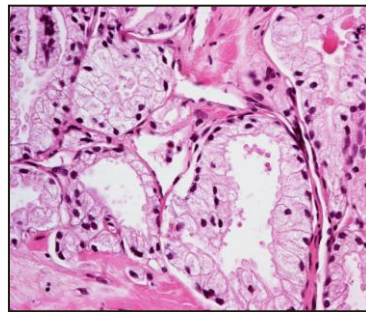


FIGURA 9. Adenocarcinoma xantomatoso

ADENOCARCINOMA MUCINOSO

El diagnóstico se realiza cuando se observa al menos 25% de componente mucinoso, es decir, con glándulas de características convencionales de carcinoma con lagos de mucina entre ellas. Es una variante rara y su comportamiento es muy agresivo.

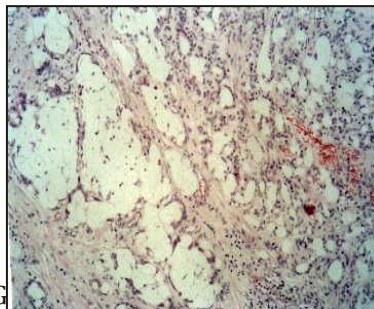


FIG. 10. Adenocarcinoma mucinoso

ADENOCARCINOMA CON CELULAS EN ANILLO DE SELLO

Las células en este subtipo son pequeñas con el núcleo desplazado a la periferia por el citoplasma abundante. Se ha observado adyacente a focos de carcinoma mucinoso.

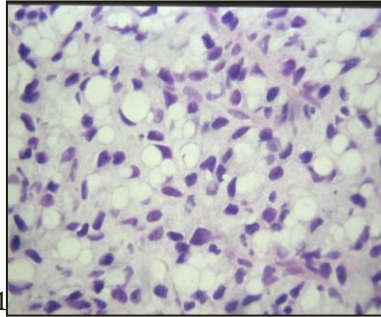


FIGURA 11. Anillo de sello

OTROS TIPOS DE ADENOCARCINOMA MENOS FRECUENTES

ADENOCARCINOMA ONCOCITICO

Se compone de células grandes con citoplasma granular eosinófilo. Contienen núcleos ovoides hipercromáticos y la característica granular citoplasmática se debe a el alto contenido en mitocondrias.

ADENOCARCINOMA LINFOEPITELIOMA-*LIKE*

Esta forma poco diferenciada se caracteriza por un patrón sincicial con infiltrado linfocitario abundante.

ADENOCARCINOMA SARCOMATOIDE (CARCINOSARCOMA)

Aunque es controversial, se define como la neoplasia con características epiteliales y elementos mesenquimales o fusiformes malignos. Es raro y muy agresivo.

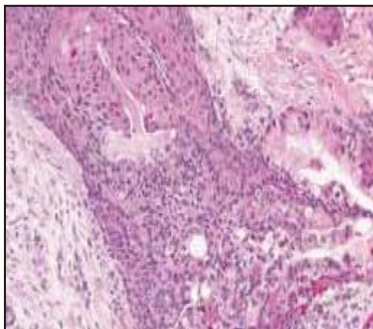


FIGURA 12. Adenocarcinoma sarcomatoide

ADENOCARCINOMA DE CONDUCTOS MAYORES

Este tipo de neoplasia también se ha denominado de tipo endometrial por su gran parecido. Constituye el 0.2 al 0.8% de las neoplasias epiteliales y se localiza alrededor de la uretra prostática o a la periferia coexistiendo con adenocarcinoma acinar. Se caracteriza por células columnares con citoplasma anfófilo y núcleos hipercromáticos

pleomórficos, adoptan varios patrones tales como papilar, cribiforme o sólido. Este tipo de carcinomas equivalen a Gleason 4 y 5.

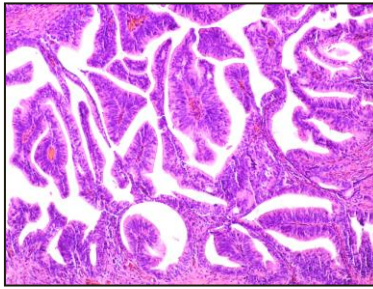


FIGURA. 13 Adenocarcinoma de conductos mayores

SISTEMA DE GLEASON

El sistema de Gleason, que ha supuesto una forma universal de unificación de los datos histológicos del adenocarcinoma prostático, se ha mostrado como un método en el que, aunque tenga un aceptable grado de reproducibilidad, la subjetividad y el entrenamiento específico de los patólogos influyen en su valoración.

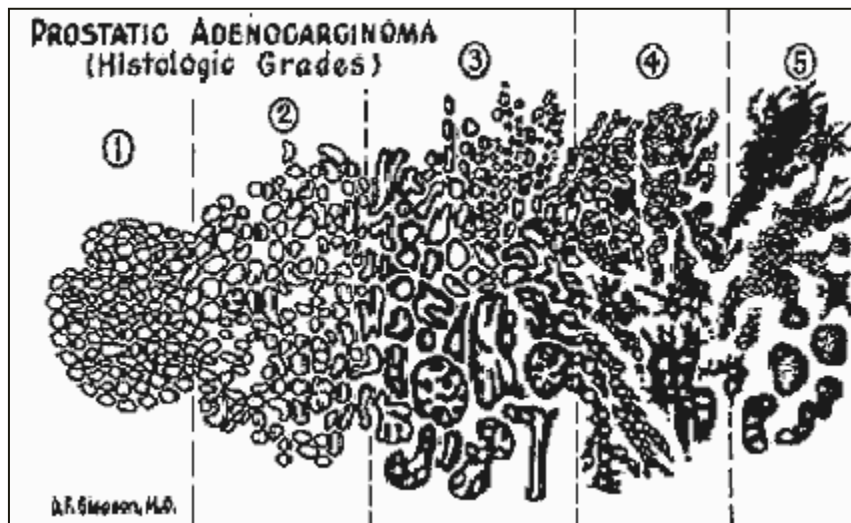


FIGURA 14. Esquema de gradación de Gleason

El sistema de gradificación de Gleason es uno de los factores pronósticos más importantes en el tratamiento y comportamiento del adenocarcinoma prostático. A lo

largo de los años ha sufrido diversas modificaciones y desde 1993 la OMS lo recomienda con la definición de 5 patrones histológicos de diferenciación.

PATRON GLEASON 1

Se observa por la presencia de un nódulo bien circunscrito con glándulas juntas que no infiltran el parénquima circundante. Es un patrón controversial y a través de los años los expertos uropatólogos mencionan que no existe.

PATRON GLEASON 2

Las glándulas son ovaladas, con contornos ligeramente irregulares y con discreta infiltración al parénquima.

PATRON GLEASON 3

Este es el más común. Las glándulas son más infiltrativas y con formas anguladas e irregulares.

PATRON GLEASON 4

Las glándulas aparecen fusionadas y cribiformes aunque se observan luces glandulares ocasionales.

PATRON GLEASON 5

Las glándulas se disponen en cordones o sábanas en patrón sólido y muy escaso estroma.

La suma de Gleason se realiza al observar dos patrones predominantes y se ocupa en primer lugar el que más prevalezca y posteriormente el segundo. Si sólo se observa un patrón la suma es el mismo número. Ejemplo 4+3, 5+5.

Por definición los adenocarcinomas con suma de Gleason 1+1 o 1+2 no existen y más bien se tratan de lesiones benignas simuladoras de cáncer.

LESIONES BENIGNAS SIMULADORAS DE CARCINOMA PROSTATICO

Existe una lista pequeña de lesiones benignas que simulan carcinoma, sin embargo, es fundamental conocerlas ya que frecuentemente ofrecen dificultad diagnóstica.

ADENOSIS PROSTATICA (HIPERPLASIA ADENOMATOSA ATIPICA)

Es una proliferación benigna que se asienta en la zona de transición con glándulas de pequeño a mediano tamaño con citoplasma claro, núcleos pequeños que simula carcinoma xantomatoso. Sin embargo, estas glándulas carecen de patrón infiltrativo.

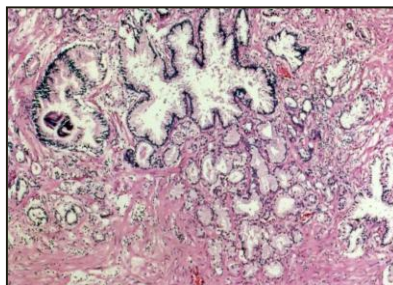


FIGURA 15. Adenosis prostática

HIPERPLASIA POSATROFICA

Muestra un patrón acinar con glándulas pequeñas en patrón nodular bien circunscrito pero no muestran atipia ni nucléolos.

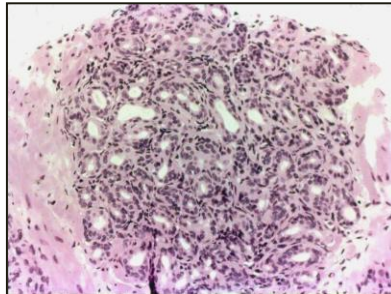


FIGURA 16. Hiperplasia posatrónica

ADENOSIS ESCLEROSANTE

Es un nódulo bien definido compuesto por acinos o glándulas pequeñas estrechamente entre sí y la atipia es variable, pero se conserva la relación núcleo-citoplasma; los nucléolos son ocasionales. El estroma es miofibroblástico con o sin aspecto mixoide.

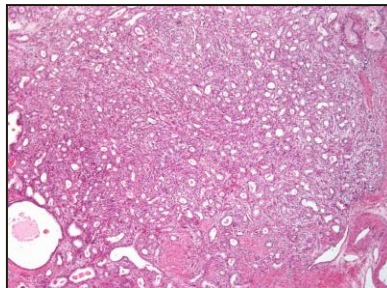


FIGURA 17. Adenosis esclerosante

ATROFIA PROSTATICA

Esta lesión benigna es una de las patologías que ofrece mayor dificultad diagnóstica. Se detallará en el siguiente apartado.

ATROFIA PROSTATICA

La atrofia glandular prostática (AP) es la lesión más frecuente y se puede encontrar en pacientes mayores a los 20 años de edad. Se desconoce el mecanismo etiopatogénico, aunque se ha propuesto que la isquemia crónica de la glándula podría favorecer su desarrollo. La morfología de la atrofia es variable y algunos tipos –como la atrofia parcial y la hiperplasia postatrónica- han sido reconocidos en la última década. Todos

los subtipos de atrofia semejan adenocarcinomas moderadamente diferenciados. Los subtipos más reconocidos se enlistan a continuación:

TIPOS DE ATROFIA PROSTATICA
1. Atrofia simple con o sin cambios quísticos
2. Atrofia esclerótica
3. Atrofia parcial
4. Hiperplasia postatrófica

Cuando se encuentran productos de resección transuretral la atrofia no representa un problema diagnóstico ya que existen áreas extensas donde pueden evaluarse sus características arquitecturales y citológicas.

En las prostatectomías es común que adopte un patrón pseudoinfiltrativo y en ocasiones la identificación de células basales es difícil.

En las biopsias por sextantes debido al escaso material, las características citológicas y arquitecturales son de difícil interpretación y el uso de marcadores de células basales es trascendente para el adecuado diagnóstico. Un error común es analizar las glándulas a mayor aumento donde se encuentra nucleomegalia relativa por pérdida de citoplasma y ocasionalmente nucléolos, pero al evaluarlo a menor aumento se observa que estas áreas carecen de patrón infiltrativo verdadero.

El análisis detallado revela en ocasiones células basales, si bien estas se harán aparentes luego de aplicar un estudio inmunohistoquímico. En tales casos los criterios de mayor utilidad en el diagnóstico de atrofia incluyen: preservación parcial del patrón nodular a bajos aumentos, aspecto intensamente basófilo de las glándulas y luces colapsadas escasas e infrecuentes, escasa cantidad de citoplasma, ausencia de nucléolos y nucleomegalia relativa por citoplasma atrófico.

TIPOS DE ATROFIA MÁS COMUNES

ATROFIA ESCLEROSANTE

Esta se encuentra por lo general en la periferia de la glándula y se caracteriza por la desorganización del patrón acinar, esclerosis del estroma, las glándulas tienen escaso citoplasma y se acompaña de inflamación crónica.

ATROFIA PARCIAL

Esta fue descrita por Epstein en 1998 y fue clasificada en una segunda revisión de casos que fueron diagnosticados originalmente como adenocarcinomas. En la atrofia parcial se encuentran glándulas de contorno irregular que pueden mostrar colapso, núcleos hipercromáticos con nucléolo aparente, las células basales son difíciles de

identificar. Este subtipo es la lesión benigna más difícil de distinguir de adenocarcinomas bien y moderadamente diferenciados.

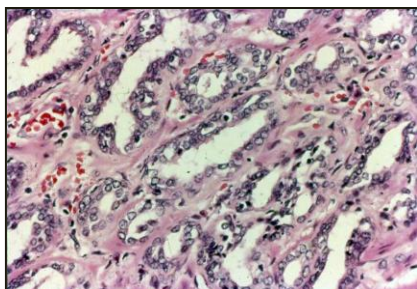


FIGURA 18. H/E. Se aprecian glándulas pequeñas con nucleomegalia relativa y no se identifican células basales

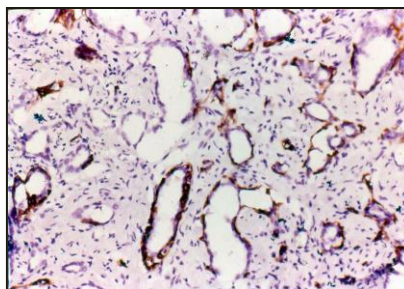


FIGURA 19. Queratina de alto peso molecular. Hay positividad en las glándulas aunque en algunas no existe debido, probablemente, al plano de corte.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE ATROFIA Y ADENOCARCINOMA PROSTÁTICOS (FIGURA 20)

ATROFIA	ADENOCARCINOMA
Patrón pseudoinfiltrativo o nodular mal definido	Patrón infiltrativo.
Esclerosis estromal común	Esclerosis estromal ocasional.
Inflamación en grados variables.	Inflamación poco aparente.
Nucleomegalia relativa.	Nucleomegalia real (>1.5 micras)
Nucléolos ausentes o pequeños, ocasionalmente aparentes.	Luces rígidas
Luces colapsadas.	Luces rígidas.
Cuerpos amiláceos comunes	Cuerpos amiláceos excepcionales
Secreciones eosinófilas infrecuentes	Secreciones eosinófilas comunes
Secreciones azules muy raras	Secreciones azules frecuentes
Cristaloides excepcionales	Cristaloides ocasionales
Alternancia con otros tipos de atrofia	Sin alternancia con otros patrones
Mitosis ausentes	Mitosis ocasionales
Células basales presentes	Células basales ausentes

AUXILIARES DIAGNÓSTICOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA

TÉCNICA DE INMUNOHISTOQUÍMICA

Las técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) permiten la identificación, sobre muestras tisulares o citológicas, de determinantes antigénicos característicos de distintas líneas de diferenciación y funcionalismo celular. La aplicación directa de anticuerpos policlonales o monoclonales sobre secciones tisulares permite la localización microanatómica de su expresión y su correlación con los parámetros morfológicos, aumentando la sensibilidad y especificidad del estudio y proporcionando información adicional esencial en muchos casos.

En las últimas décadas la utilización de IHQ ha sido progresivamente creciente y se ha consolidado como tecnología esencial en el diagnóstico patológico de rutina. En general y muy especialmente en patología oncológica, son cada vez más las patologías cuyo diagnóstico y clasificación requiere IHQ. La incorporación de nuevos protocolos de recuperación antigénica y la afluencia constante de nuevos anticuerpos están ampliando notablemente el ámbito de aplicación con nuevas utilidades en diagnóstico y pronóstico.

La IHQ requiere una metodología de laboratorio muy distinta de la del laboratorio clásico de anatomía patológica y, para su correcta utilización, es indispensable conocer en profundidad sus ventajas y limitaciones. Es fundamental disponer de una amplia batería de anticuerpos que permita trabajar con paneles amplios protocolizados y actualizados. La elección de un panel de anticuerpos inapropiado o excesivamente limitado puede llevar a conclusiones insuficientes o erróneas. El panel inicial de estudio debe elaborarlo el patólogo en función de la clínica y del estudio morfológico previo y, siempre que sea posible, debe incluir distintos anticuerpos para cada una de las líneas de diferenciación que se investigan.

El personal técnico y médico debe estar específicamente entrenado en el manejo y evaluación de los distintos anticuerpos y disponer de información apropiada acerca de su sensibilidad y especificidad, del método de evaluación de resultados y de su posible trascendencia clínica. La interpretación debe efectuarse siempre conjuntamente con el contexto clínico y los hallazgos morfológicos.

Un aspecto elemental, pero esencial, es la preservación del tejido desde el momento de su obtención. La inmensa mayoría de técnicas de IHQ pueden aplicarse a tejido fijado e incluido en parafina con buenos resultados, siempre que la fijación tisular, su procesado e inclusión se realicen correctamente. La utilización de métodos o reactivos inapropiados en el tratamiento tisular previo a la IHQ determina pérdidas de antigenicidad que limitarán o impedirán la obtención de resultados fiables.

Antígeno es la molécula a la cual se une el anticuerpo. Son de muy distinta naturaleza. Fundamentalmente los anticuerpos reconocen proteínas, pero también se sintetizan anticuerpos contra carbohidratos, lípidos, ácido nucleicos, compuestos orgánicos sintéticos, etc. La región de la molécula a la cual se une el anticuerpo se denomina epítipo. Los epítipos pueden estar formados por regiones contiguas o no en la secuencia de aminoácidos de una proteína.

La producción de anticuerpos consiste básicamente en: la preparación del antígeno específico, se inyecta a un animal y posteriormente al producirse la reacción antígeno-anticuerpo se producen anticuerpos circulantes dirigidos a un antígeno. Si éste reconoce diferentes dominios de Fc se denomina policlonal y si reconoce un solo tipo de Fc se denomina monoclonal. En ocasiones el anticuerpo se encuentra en tejidos vivos y se extrae directamente de ellos.

El marcaje de anticuerpos implica la unión covalente del dominio Fc de moléculas o átomos detectables como contador de centelleo o peroxidasa, fosfatasa alcalina, entre otros. La detección se hace evidente con productos coloreados insolubles que se encuentran en el anticuerpo y reaccionan mostrando un tipo específico de color, se inmunoprecipita, homogeneiza y se adiciona el complejo antígeno-anticuerpo con proteína A. Después se lava para eliminar el material no unido y todo lo anterior se analiza mediante electroforesis. El resultado de la inmunoprecipitación depende de la afinidad del anticuerpo (es decir, monoclonales o policlonales), la abundancia relativa del antígeno, la naturaleza del mismo (por ejemplo, las de membrana son difíciles de inmunoprecipitar). Esto se observa como la tinción de fondo que significa la precipitación de antígenos que se usaron; es un problema común y se debe a reacciones cruzadas o a que el anticuerpo es policlonal.

Existen en la actualidad una gran variedad de anticuerpos dentro de los que se utilizan con mayor frecuencia son para patología mamaria: receptores de estrógenos, progesterona, Her2Neu, 34betaE12; en clasificación de linfomas: CD45, CD20, CD3, EMA, CD30, LMP-1, ALK-1, entre otros. La lista se extiende a amplios paneles acordes a cada órgano o sistema y un servicio de Anatomía Patológica completo no puede prescindir de ellos.

MARCADORES DE INMUNOHISTOQUÍMICA EN PRÓSTATA

ANTÍGENO PROSTÁTICO ESPECÍFICO

Este marcador se expresa en el citoplasma de las células glandulares y por mucho tiempo fue el auxiliar diagnóstico más importante en el cáncer de próstata. Se ha descubierto que también se expresa en glándula salival, mama, uretra y vejiga y en ocasiones es negativo en adenocarcinoma prostático de alto grado, por lo que su sensibilidad y especificidad son variables. Actualmente se utiliza en la orientación de primario desconocido y es orientador en caso de que próstata sea de alta sospecha.

FOSFATASA ÁCIDA PROSTÁTICA

Este anticuerpo tiene una utilidad similar que el APE ya que también se expresa en otros tejidos tales como en el páncreas, hígado, células parietales del estómago, túbulos renales y neutrófilos. Debido a esto se le confiere una especificidad baja y está actualmente en desuso.

CITOQUERATINAS DE ALTO PESO MOLECULAR

Las células secretoras y basales de la próstata son inmunoreactivas a citoqueratinas de bajo peso molecular. Sin embargo sólo las células basales expresan citoqueratinas de alto peso molecular. La clona 34betaE12 es un marcador específico de células basales de amplia utilización, aunque también se expresa en el epitelio escamoso, urotelial, bronquial, tímico, mamario, pancreático, glándulas ecrinas y mesotelio. Debido a que su marcación es citoplasmática en ocasiones es de difícil interpretación y se utiliza en combinación con otros marcadores de células basales como p63.

P63

Esta proteína nuclear codifica el locus 3q27-29 con homología de p53 ha mostrado regulación en el crecimiento y desarrollo de epitelio de la piel, mama y tracto urogenital. Algunos isotipos son expresados en las células basales del epitelio pseudoestratificado (próstata, bronquios), células de reserva de epitelio columnar (endocervical, pancreático), células mioepiteliales (mama, glándulas salivales, glándulas apócrinas, ecrinas), urotelio y epitelio escamoso. Actualmente su utilidad se debe a que es una expresión nuclear fácil de reconocer e interpretar por su fuerte marcación y su escaso fondo falso positivo.

ALFA METIL CoA RACEMASA

Es una proteína proveniente de RNA mensajero y se encuentra sobreexpresado en el adenocarcinoma prostático. Paradójicamente los adenocarcinomas de difícil distinción con neoplasias benignas simuladoras de cáncer no expresan este marcador tales como el adenocarcinoma atrófico, pseudohiperplásico y células espumosas. Además estudios recientes han demostrado que también la hiperplasia, adenosis y glándulas atróficas son reactivas a este anticuerpo.

RECEPTOR DE ANDRÓGENOS

Esta proteína de localización nuclear se encuentra en las células glandulares, basales y estromales. Su expresión es tanto en células neoplásicas como en no neoplásicas por lo que su especificidad y sensibilidad son bajas.

PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO

IMPORTANCIA EPIDEMIOLOGICA EN MEXICO DEL ADENOCARCINOMA DE PROSTATA

En México hasta el año 2003 las neoplasias malignas de próstata ocuparon el segundo lugar con una leve superioridad numérica sobre el cáncer de piel en hombres en edad pos-reproductiva con 4602 casos y tasa de 18.6 por 100 000 en el grupo de 65 años y más.

De acuerdo a el Registro Histopatológico de Neoplasias en México, la notificación por Institución fue el IMSS con 2008 casos que corresponde al 43.6% y la segunda Institución fue el Sector Salud con 1631 casos (35.4%).

Por sitio primario el cáncer de próstata ocupa el tercer lugar con 6536 casos que corresponde al 5.4% en el grupo de 65 años y más, siendo el adenocarcinoma la variante histológica más frecuente.

Las entidades federativas con mayor número de casos son Distrito Federal, Jalisco y Veracruz.

METODOS DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS

El cáncer de próstata rara vez causa síntomas, por lo que la presencia de síntomas sugiere enfermedad localmente avanzada o metastásica.

La combinación de tacto rectal, antígenos prostático y biopsia prostática, es la línea más útil para evaluar el riesgo de cáncer de próstata.

El antígeno prostático específico (APE) es una glucoproteína, tipo serina proteasa, con un peso molecular de 33 mil kd, y su cadena polipeptídica contiene 240 aminoácidos. Se encuentra en forma libre o unido a alfa-1antiquimiotripsina. Su medición es útil para el diagnóstico y seguimiento del cáncer de próstata

La determinación del APE es orientador para el diagnóstico de cáncer de próstata, determinándose el umbral de 4 ng/dl como punto de corte, sin embargo algunos autores sugirieron disminuir el punto de corte para estos efectos, pero no se comprobaron utilidades clínicas, ya que la probabilidad de curación es similar con puntos de corte de 4 o menores.

Se ha comprobado que los hombres con cáncer de próstata tienen un porcentaje mayor de APE ligado a proteínas, que los hombres sin cáncer. Es de suma utilidad esta medición, debido a que en casos de tacto rectal negativo, y con valores de APE de 4-10 ng/ml, se observa una sensibilidad del 95% , en biopsias, y siguieren un punto de corte del 25% de fracción libre para indicar la biopsia.

El APE también se eleva bajo otras circunstancias tales como el tacto rectal, prostatitis, colocación de sonda transuretral y en el contexto de otras neoplasias como adenocarcinoma de páncreas, mama y tubo digestivo en general.

BIOPSIA TRANSRECTAL DE PRÓSTATA

El cáncer de próstata representa un grave problema de salud constituyendo una de las causas más importantes de fallecimiento en varones de más de 50 años. Históricamente el diagnóstico de la enfermedad se limitaba al tacto rectal y la biopsia prostática digito-dirigida. Con la introducción en la década de los ochenta del antígeno específico prostático, la detección de cáncer de próstata ha aumentado, en especial en fases precoces. Con los métodos actuales disponibles para su detección, el riesgo de detectar un cáncer de próstata durante la vida de un adulto se estima en torno al 16% con un riesgo de fallecimiento del 3,5%.

Indicaciones

La biopsia prostática constituye el único procedimiento para confirmar el diagnóstico de cáncer de próstata. Los enfermos con sospecha clínica con expectativa de vida superior a 10 años, elevación de las cifras de antígeno específico prostático en los análisis rutinarios o, en menor medida, por una palpación prostática anormal (nódulo palpable, induración o asimetrías), son candidatos a biopsia prostática.

La palpación prostática tiene un elevado valor predictivo positivo, pero en pocas ocasiones los pacientes con tacto rectal anormal presentan enfermedad órgano-confinada además la baja reproducibilidad debido a percepciones individuales.

En los pacientes con tacto rectal normal, y antígeno elevado, deben seguirse las recomendaciones del APE en zona gris, con una fracción libre que se ha considerado como menor a 25% , en valores específicos de APE de 4-10 ng/ml, y se sugiere biopsia en pacientes con APE mayor 10 ng/ml, independientemente del tacto.

TIPOS DE BIOPSIAS

Biopsia a ciegas: Guiada solamente por el tacto rectal de zonas sospechosas.

Biopsia dirigida guiada por ultrasonido:

- Biopsia por sextantes
- Biopsias anteriores
- Biopsias laterales
- Biopsia de campo extendido
- Biopsias repetidas
- Biopsia transperineales

La ecografía transrectal, se introdujo para identificar lesiones sospechosas, normalmente de carácter hipoeoico, diferentes estudios concluyen que hasta un 70% de los tumores prostáticos no se muestran con un patrón hipoeoico y, por tanto es posible identificar lesiones isoecoicas e hiperecoicas respecto al parénquima adyacente sano.

La probabilidad de detectar un cáncer en la biopsia va a depender de tres factores: el patrón o localización de las biopsias, el volumen prostático global y del número de biopsias obtenidas.

La técnica original de biopsia incluía seis cilindros obtenidos en un plano parasagital y con un intervalo de un centímetro del ápex prostático, zona media y base de cada lóbulo.

El método de campo extendido, incluye biopsias por sextantes, laterales, anteriores y en ocasiones en línea media.

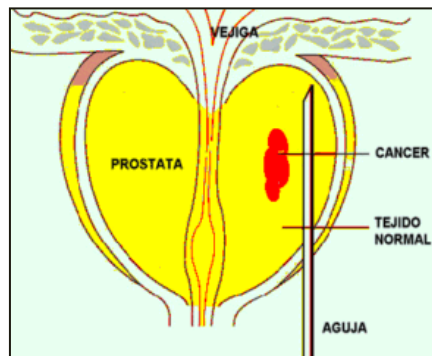


FIGURA 21. Se aprecia la aguja fina dirigida a la zona periférica donde se asientan con mayor frecuencia los carcinomas

La técnica por saturación comprende el segundo tomando muestras cada 10° de giro del transductor en base, zona media y ápex, en un intento de “saturar” la glándula de muestras.

La biopsia sextante permite identificar hasta un 73% de tumores > de 0,5 cm pero tan sólo detecta un 18% de tumores menores de 0,5 cm y justificaría, la realización de tomas adicionales (biopsia extensa). Una biopsia inicial prostática negativa no excluye del diagnóstico de cáncer.

La indicación principal de rebiopsia tras una primera biopsia prostática negativa es la elevación persistente de las cifras de APeT (> 4 ng/ml) evidenciadas en los diferentes controles posteriores tal y como recomienda la líneas de la Asociación Europea de Urología.

Djavan además sugiere el cálculo de la ratio PSA libre/total en los rangos de PSA entre 4-10ng/ml, estableciendo como punto de corte el valor < 30%. También sugiere la rebiopsia en éstos pacientes si la densidad de PSA en la zona de transicional (DPSA-ZT) es superior a 0,26.

Las complicaciones menores, son relativamente frecuentes y un 70% de los pacientes sometidos a una biopsia prostática experimentan al menos un episodio menor. Destacan el sangrado rectal (2,3%), la hematuria macroscópica (14-22,6%) con una duración superior a las 48 horas, hemospermia (36-50%) y el dolor local. Las complicaciones mayores como la sepsis grave por inoculación de gérmenes procedentes del recto, es muy infrecuente (1%) debido a la profilaxis antibiótica. Las tasas de detección de cáncer en 1ª, 2ª, 3ª y 4ª biopsia fueron de 22%, 10%, 5% y 4% respectivamente.

La drástica disminución de cánceres de próstata diagnosticados como enfermedad sintomática y generalmente metastásica, se ha visto sustituida por una mayor proporción de tumores órgano-confinados, con una reducción significativa de la carga tumoral en la glándula y una distribución microscópica multifocal. El tamaño del tumor encontrado en las biopsias con aguja no siempre refleja el que aparece en la pieza de prostatectomía, aunque sí lo hace en un notable porcentaje de los casos. Hoy en día se encuentra un importante aumento de biopsias en las que hay un pequeño foco de adenocarcinoma. Su identificación es uno de los mayores retos diagnósticos en la patología quirúrgica.

Aquellos tumores, con puntuación de Gleason menor de 7 y poca masa tumoral en la biopsia, tanto por su probable pequeño tamaño como por su buena diferenciación, son neoplasias sin probable significado clínico en la restante vida del paciente. Pero hay casos excepcionales, en los que un tumor, con todos los criterios favorables en la biopsia, se ha mostrado con afectación masiva en la pieza de prostatectomía, incluso, con extensión extraprostática. Esta situación podría ser debida a la localización primaria del tumor en la parte anterior de zona de transición o de la periférica con crecimiento hacia la lámina anterior prostática; estas localizaciones no suelen ser objetivo de la biopsia, por lo que el tumor puede no estar suficientemente representado en los cilindros obtenidos. Esta circunstancia se acrecienta en aquellos pacientes en los que coexiste una hiperplasia prostática de volumen suficiente.

Cuando se encuentra un foco diminuto de evidente adenocarcinoma, en la mayoría de los casos, la lesión tiene un patrón 4 o 5 de Gleason con lo que el tumor tendrá, al menos, una puntuación 7, es decir será un tumor considerado como potencialmente agresivo. Pero los mínimos focos de patrón 3 de Gleason (puntuación 6) y, desde

luego, de patrón 2 (en cilindros de biopsias es muy difícil valorar los patrones 1 y 2, si no imposible), deben ser valorados con extrema prudencia, ya que el diagnóstico puede condicionar un tratamiento radical de conocida morbilidad en un 50% de los casos y un beneficio de supervivencia de únicamente alrededor del 2%. Cuando el foco sospechoso no es clasificado como benigno o maligno se designa la categoría “Proliferación glandular atípica” (PGA).

Con el diagnóstico de PGA, el paciente será sometido a nuevas biopsias que pueden o no demostrar un tumor evidente. Estas consideraciones se hacen aún más válidas si la biopsia es repetida una o más veces (sabemos que, en ocasiones, tras el diagnóstico de AGF, el tumor no ha aparecido hasta la 5ª rebiopsia pero estos tumores son generalmente, irrelevantes para vida del paciente). Los datos adicionales de PSA, DPSA y relación PSA libre/PSA total, ayudan a la consideración de un cáncer prostático como poco significativo.

DISEÑO DEL ESTUDIO

UTILIDAD DEL P63 PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA Y ATROFIA EN BIOPSIAS TRANSRECTALES

DELIMITACION Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

DETERMINAR LA UTILIDAD DEL P63 PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA Y LA ATROFIA

HIPOTESIS DEL TRABAJO

Utilizar el p63, en los casos en que exista dificultad diagnóstica entre adenocarcinoma de próstata y atrofia prostática.

HIPOTESIS NULA

No sirve el p63, en los casos en que exista dificultad diagnóstica entre adenocarcinoma de próstata y atrofia prostática.

OBJETIVO GENERAL

Establecer la utilidad del p63 para el diagnóstico diferencial entre adenocarcinoma de próstata en casos dudosos.

DETERMINACIÓN DE VARIABLES

- **Ausencia de células basales** en biopsias transrectales de próstata. Interpretándose como nula marcación de p63 en el tejido prostático cuando no hay células basales, por lo tanto, su ausencia traduce adenocarcinoma.
- **Presencia de células basales** en biopsias transrectales de próstata. Interpretándose como la marcación de p63 en los núcleos de las células basales (no se interpretará reactividad si hay marcación citoplasmática), por lo tanto, su presencia traduce procesos benignos tales como atrofia, hiperplasia, o incluso premalignos como neoplasia intraepitelial prostática.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo, transversal, no experimental, descriptivo.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El número de casos que resulten de la revisión retrospectiva de biopsias por aguja fina de próstata revisadas por el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Juárez de México del 01 de enero del 2003 al 31 de diciembre del 2007.

MATERIAL Y METODOS

CRITERIOS DE INCLUSION

Biopsias transrectales de adenocarcinoma de próstata con suma de Gleason de bajo grado (1+1, 1+2, 2+1, 2+2, 3+2, 2+3) diagnosticados desde 01 de enero de 2003 al 31 de diciembre de 2007.

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Biopsias de próstata por resección transuretral.
2. Piezas de prostatectomía radical.
3. Laminillas ausentes del archivo por cualquier motivo (extravío de laminillas, entrega al paciente para su manejo fuera de la Institución)
4. Ausencia de bloques de parafina, y/o material insuficiente para la realización de la reacción de inmunohistoquímica.

ASPECTOS ETICOS

Se apegará a las normas éticas, debido a que esta investigación no compromete ni la dignidad, ni la individualidad, ni la salud de los incluidos.

FACTIBILIDAD ECONOMICA

Los estudios complementarios de inmunohistoquímica no representan ningún costo para el paciente, sin embargo, el costo por laminilla es de \$400.00 mn.

CAPTURA DE DATOS

Se hará revisión retrospectiva de los archivos del servicio de Patología del Hospital Juárez de México obteniendo los resultados de todas las biopsias transrectales de

próstata comprendidas en el periodo del 01 de enero de 2003 al 31 de diciembre del 2007.

La captación de datos se realizará recabando los siguientes datos:

- Nombre del paciente y número de expediente.
- Edad.
- Número de BJ y diagnóstico.

Al obtener las laminillas de los casos de BJ incluidos en el estudio se realizará la reacción de inmunohistoquímica con p63 para determinar la ausencia o presencia de células basales.

Se procederá a analizar las laminillas previas y se asignará una nueva suma de Gleason en casos que sean discordantes con el diagnóstico original, así como la evaluación de la presencia o ausencia de células basales con el apoyo de la inmunohistoquímica.

RESULTADOS

Se llevó a cabo un análisis retrospectivo de los casos diagnosticados como adenocarcinoma de próstata con suma de Gleason bajo del 01 de enero del 2003 al 31 de diciembre de 2007. Durante ese lapso se analizaron un total de 31 biopsias en el servicio de Anatomía Patológica, de los cuales se obtuvieron los siguientes datos:

TABLA 1. ESTUDIOS DE BIOPSIA ANALIZADOS EN EL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO DE 2003-2007

AÑO	NÚMERO DE CASOS
2003	9
2004	13
2005	7
2006	1
2007	1
TOTAL	31

De los 31 casos se eliminaron 8 debido a que en algunos no se encontraron bloques de parafina para realizar las tinciones de inmunohistoquímica y en otros casos el material que se encontraba en el bloque de parafina fue insuficiente para realizar la reacción de inmunohistoquímica.

TABLA 2. CASOS ELIMINADOS DEL ESTUDIO

AÑO	NÚMERO DE CASOS ELIMINADOS
2003	2
2004	3
2005	3
2006	0
2007	0
TOTAL	8

Debido a lo anterior, el análisis del estudio fue de 23 casos, que de primera intención parecería un número bajo, sin embargo, en la literatura se reconoce que los adenocarcinomas prostáticos bien diferenciados son infrecuentes.

TABLA 3. NÚMERO DE CASOS ESTUDIADOS DURANTE EL 2003-2007

AÑO	CASOS ESTUDIADOS
2003	7
2004	10
2005	4
2006	1
2007	1
TOTAL	23

Los resultados que se enlistan a continuación revelan por caso el grado de Gleason en cada uno de ellos, comparando el diagnóstico original y con la aplicación de la reacción de inmunohistoquímica con p63 se reevalúa el diagnóstico.

TABLA 4. RESULTADOS DE BIOPSIAS PROSTÁTICAS DEL 2003 AL 2007

AÑO	No. BJ	DIAGNÓSTICO ORIGINAL (GLEASON)	CÉLULAS BASALES PRESENTES O AUSENTES (P63)	NUEVO DIAGNÓSTICO
2003	- 1731-03	1+1	AUSENTES	3+2
	- 2681-03	2+2	AUSENTES	3+2, NIP* alto grado
	- 4982-03	1+1	AUSENTES	3+2
	- 5378-03	2+3	AUSENTES	4+3
	- 8183-03	2+1	AUSENTES	3+2
	- 8392-03	2+3	AUSENTES	3+2
	- 8655-03	2+3	AUSENTES	3+2
2004	- 2694-04	2+2	AUSENTES	3+4
	- 5063-04	2+2	AUSENTES	3+3
	- 5240-04	1+1	AUSENTES	2+3, NIP* alto grado
	- 5292-04	2+2	AUSENTES	3+3
	- 5663-04	1+1	PRESENTES	ATROFIA
	- 6264-04	2+2	AUSENTES	3+3
	- 6579-04	2+1	AUSENTES	2+3
	- 6578-04	2+3	AUSENTES	3+4
	- 6742-04	2+2	AUSENTES	3+2
	- 6800-04	1+1	AUSENTES	3+2
2005	- 531-05	2+2	AUSENTES	2+3
	- 2048-05	1+1	AUSENTES	2+3
	- 4220-05	2+2	AUSENTES	2+3
	- 4429-05	2+2	AUSENTES	2+3
2006	- 7848-06	2+2	AUSENTES	3+4
2007	- 4056-07	3+2	AUSENTES	3+3

*NIP: Neoplasia intraepitelial prostática

PRESENTACIÓN DE FOTOS

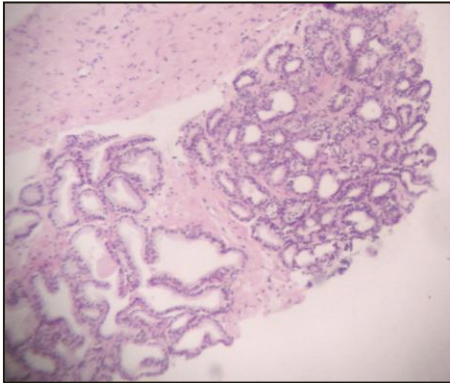


FOTO 1

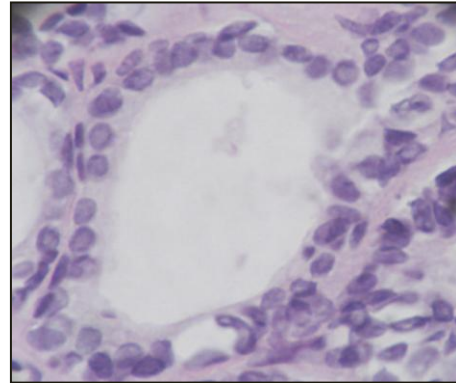


FOTO 2

BJ 5663-04. Hematoxilina y eosina

El diagnóstico original fue de adenocarcinoma prostático, suma de Gleason 1+1. Las glándulas se encuentran pequeñas, juntas distribuidas en un patrón ligeramente bien circunscrito-nodular. Existe nucleomegalia relativa, es decir, el núcleo se encuentra aumentado de tamaño, pero todavía hay moderado citoplasma. Sin embargo, no se aprecian las células basales con esta tinción.

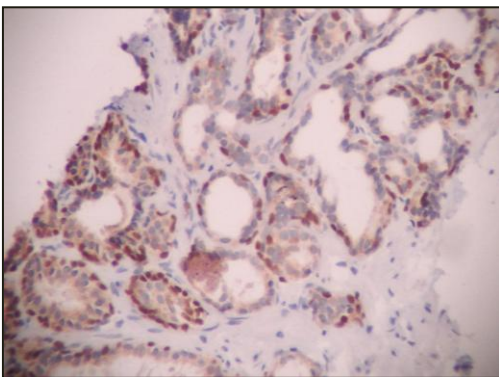


FOTO 3

BJ 5663-04. P63.

Se aprecia la positividad del anticuerpo en las glándulas sospechosas, algunas en línea discontinua. A mayor aumento la marcación para células basales confirma el diagnóstico de Atrofia prostática.

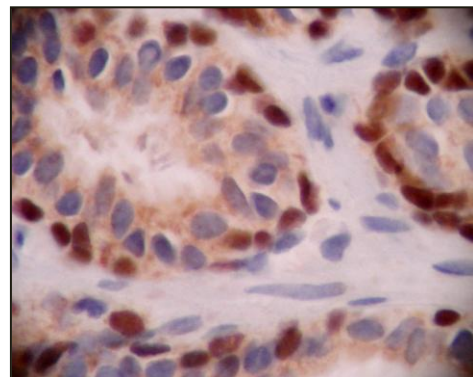


FOTO 4

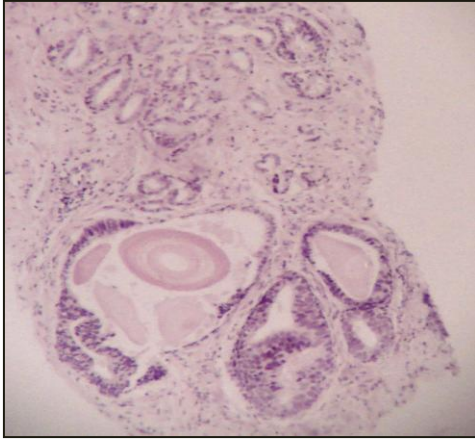


FOTO 5

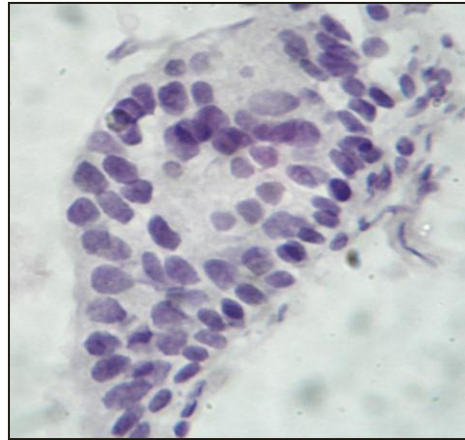


FOTO 6

BJ 2681-03. Hematoxilina y eosina.

El diagnóstico original fue de Gleason 2+2, observamos glándulas pequeñas con distribución al azar y otras más grandes con cuerpos amiláceos, de aspecto cribiforme, revestidas por varias capas de células con núcleos grandes, hiper cromáticos.

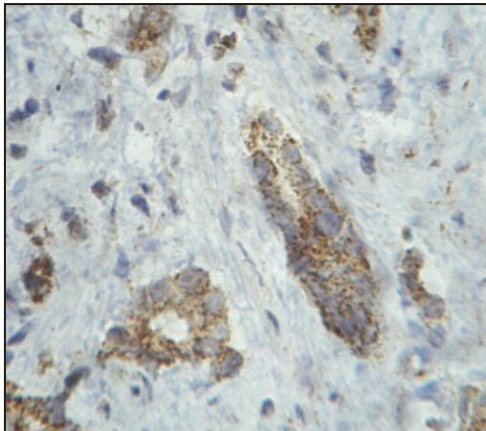


FOTO 7

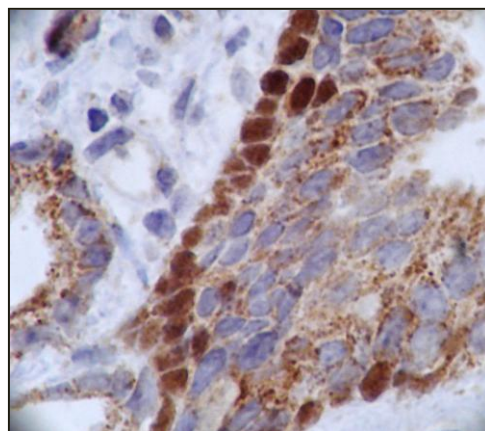


FOTO 8

BJ 2681-03. P63

Se aprecia que las glándulas pequeñas son negativas al p63 ya que muestra depósito del cromógeno en el citoplasma, que confirman adenocarcinoma y las áreas de aspecto cribiforme revelan presencia de células basales diagnosticándose como Neoplasia intraepitelial prostática (NIP) de alto grado.

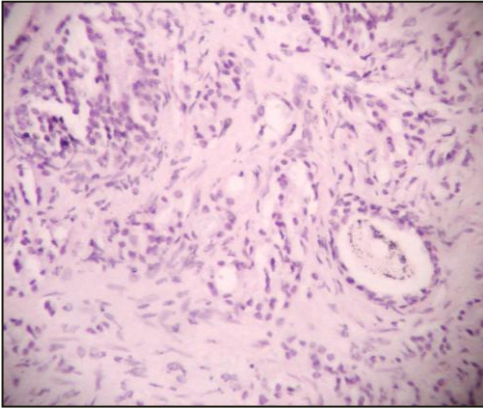


FOTO 9

BJ 5240-04. Hematoxilina y eosina.

En los cortes se aprecian glándulas pequeñas distribuidas al azar alternando con glándulas más grandes de configuración cribiforme con varias capas de células.

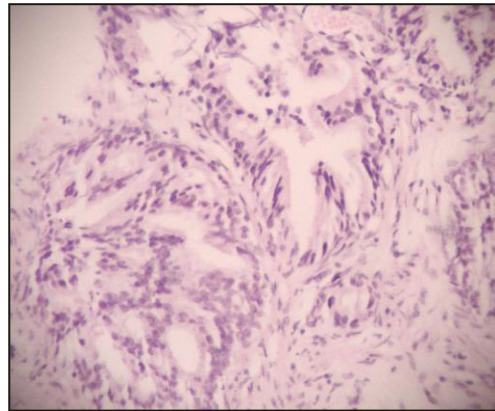


FOTO 10

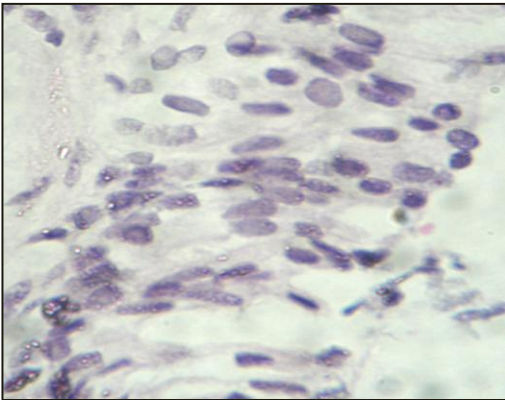


FOTO 11

A mayor aumento se aprecian núcleos grandes e hipercromáticos que corresponden a NIP de alto grado

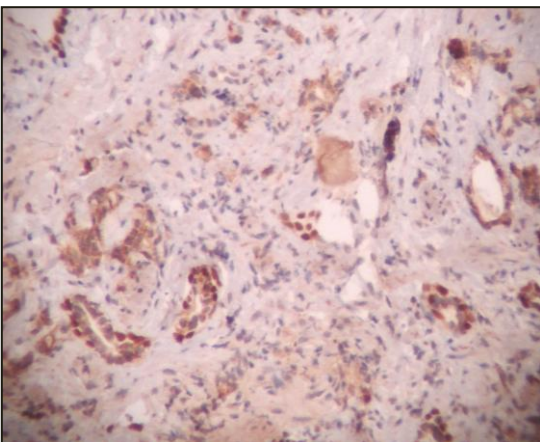


FOTO 12

BJ 5240-04. P63.

Las áreas de glándulas sospechosas son negativas y las glándulas de configuración cribiforme son positivas, por las características de H/E se tratan de NIP de alto grado.

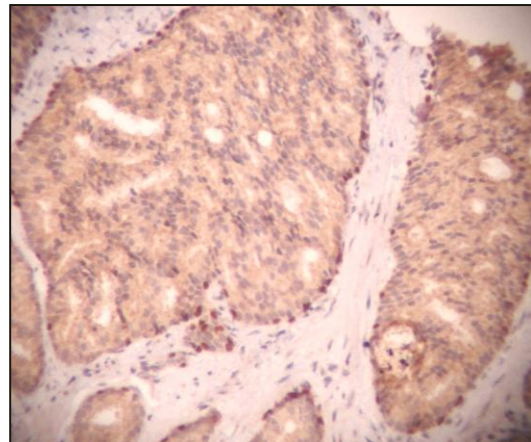


FOTO 13

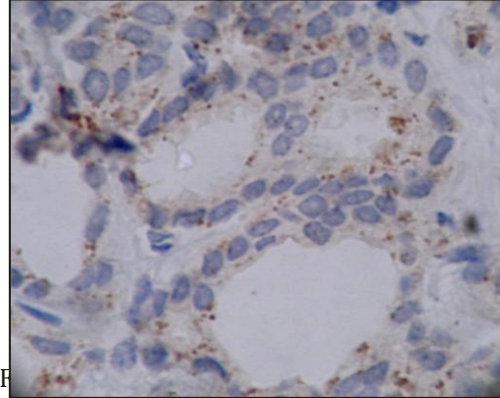
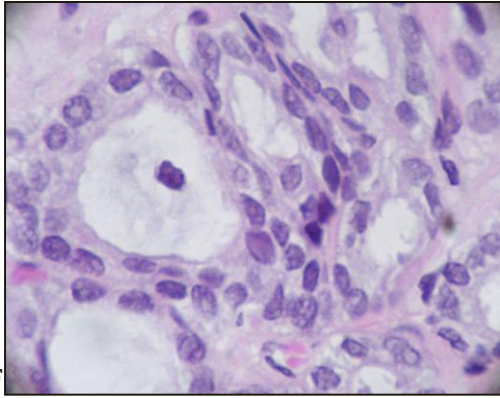


FOTO 15
BJ 5292-04. Hematoxilina y eosina.

El diagnóstico original fue de Gleason 2+2. Se aprecian glándulas pequeñas, con luces rígidas, núcleos grandes, hipercromáticos y nucléolos aparentes. La p63 es negativa en estas glándulas y se confirma el diagnóstico de adenocarcinoma. Se reclasificó como Gleason 3+3.

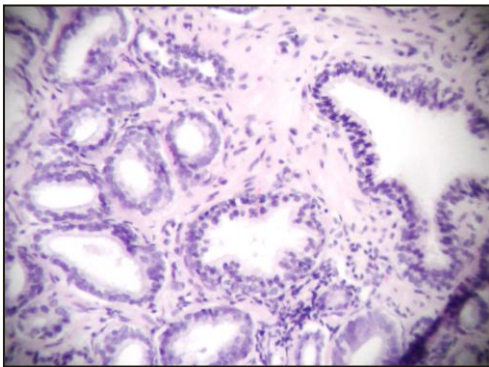


FOTO 16

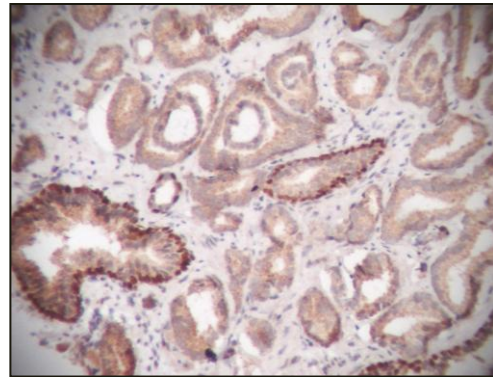


FOTO 17

BJ 5378-04 Se observan glándulas pequeñas sospechosas de malignidad adyacentes glándulas hiperplásicas. La p63 es negativa en el foco sospechoso y positiva en las glándulas hiperplásicas.

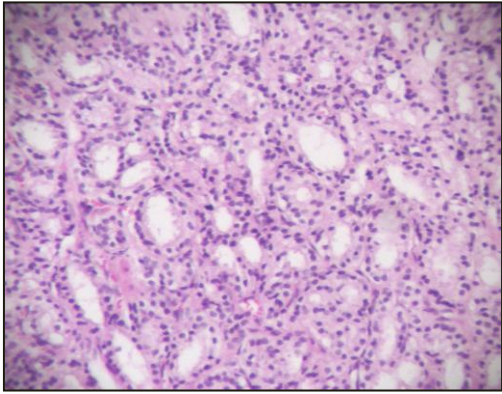


FOTO 17

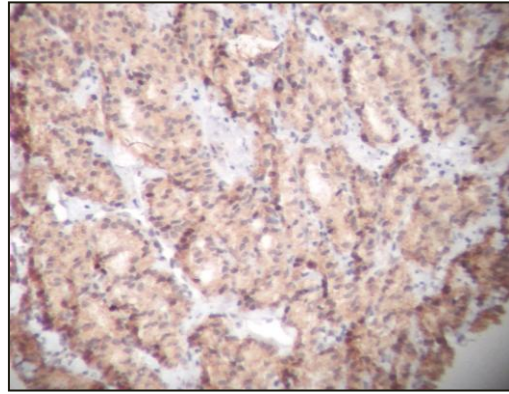


FOTO 18

BJ 7848-06 Hematoxilina y eosina. Patrón con glándulas fusionadas, originalmente se diagnosticó con Gleason 3+2. Al realizar la p63 es negativa a células basales y se diagnostica como Gleason 3+4.

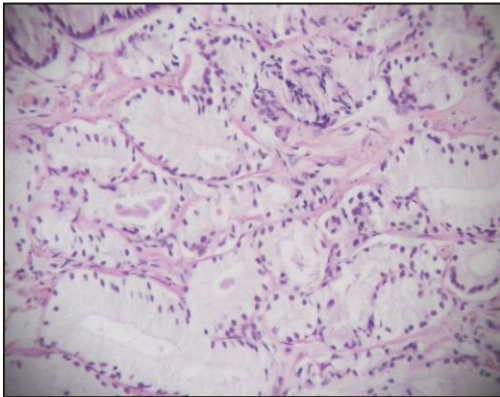


FOTO 19

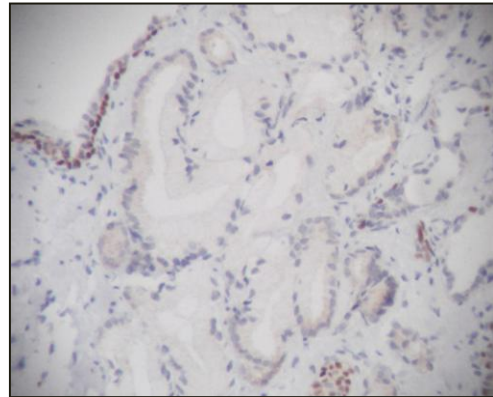


FOTO 20

BJ 6578-04. Adenocarcinoma xantomatoso. Glándulas de aspecto benigno con núcleos pequeños, alineados a la basal y abundante citoplasma eosinófilo, sin embargo, la configuración glandular está mal distribuida. El p63 es confirmatorio de malignidad.

COMENTARIOS

- ❁ De los 23 casos de biopsias prostáticas analizados desde enero de 2003 a diciembre de 2007, se obtuvo un falso negativo (BJ 5663-04), es decir, se diagnosticó como adenocarcinoma de próstata Gleason 1+1 y realmente correspondió a atrofia. La morfología es dudosa ya que presenta glándulas pequeñas, aisladas con núcleos ligeramente grandes, aunque no se identifican nucleólos; las glándulas se disponen en un patrón pseudoinfiltrativo y no está circunscrito como lo hace un patrón Gleason 1. Con la inmunohistoquímica, la presencia de las células basales reclasifica este caso como atrofia prostática, por lo que la p63 es útil para diferenciar adenocarcinoma y atrofia prostática.
- ❁ En retrospectiva, este caso pudo ser diagnosticado como “proliferación acinar atípica” en ausencia de la P63, ya que es un término acuñado en casos de duda diagnóstica y no concluyentes de malignidad ya que la arquitectura glandular es desordenada, pero los núcleos son relativamente grandes. La conducta terapéutica en estos casos es la toma de una nueva biopsia al paciente.
- ❁ El resto de los casos diagnosticados con Gleason bajo fueron reclasificados con las tinciones convencionales de H/E y se asignó un nuevo Gleason. Se observó que se encontraban infragrados y correspondieron de 1 a 2 grados más del diagnóstico original. La p63 en estos casos sólo fue confirmatoria de ausencia de células basales.
- ❁ Por lo tanto se deduce que las características histológicas con las tinciones convencionales aunados al adecuado adiestramiento del patólogo son fundamentales para detectar glándulas altamente sugerentes de malignidad e integrar el diagnóstico de adenocarcinoma y sólo en los casos de duda la p63 se debe realizar como auxiliar obligatorio.
- ❁ Observamos en este estudio que el nuevo corte de la inmunohistoquímica es de gran ayuda para examinar un nivel diferente de la biopsia ya que se apreciaron características confirmatorias de adenocarcinoma. En caso que no se cuenten con tinciones de inmunohistoquímica y la imagen histológica sea dudosa, un nuevo corte con H/E puede ser de gran utilidad.
- ❁ Por otro lado, la actualización del patólogo es fundamental para la adecuada gradación de la neoplasia. Se detectaron casos con suma de Gleason 1+1, que según estudios actuales no está aceptado su existencia, ya que probablemente se trate de una lesión benigna simuladora de cáncer.
- ❁ En los casos de nuestro estudio, la reclasificación de Gleason fue mayor. Este punto es importante ya que la suma de Gleason es uno de los factores pronósticos y predictivos de la enfermedad y es directamente proporcional al grado que se reporte.
- ❁ En dos casos (BJ 2681-03 y BJ 5240-04) se detectó Neoplasia Intraepitelial Prostática de alto grado que no fueron consignadas originalmente. Esta entidad tiene poco tiempo de ser reconocida, y aunque los estudios no

concluyen su comportamiento biológico, otros autores mencionan que es importante reportarlo por su alta asociación con adenocarcinoma.

- ✿ La morfología de los cortes examinados es muy variada, es decir, se detectó en un cilindro tanto adenocarcinoma, hiperplasia, atrofia, neoplasia intraepitelial prostática y prostatitis, por lo tanto la glándula prostática es un órgano muy variado en patologías y es vital reconocer las diferencias entre éstas para desglosar cada una de ellas en nuestro reporte final.
- ✿ Se encontró en la BJ 6578-04 un caso de adenocarcinoma xantomatoso que no fue consignado así originalmente. Es trascendente informar el subtipo histológico que se encuentre ya que algunos tienen comportamiento biológico particular.

CONCLUSIONES

- ✿ Se concluye que el uso de p63 es indispensable para diferenciar adenocarcinoma de atrofia prostática por lo que se deberá de utilizar de rutina en casos de difícil diagnóstico.
- ✿ Debido a que los nuevos niveles revelan un plano distinto del tejido, se propone realizar dos cortes adicionales de forma sistemática a las biopsias por aguja fina de próstata.
- ✿ Se sugiere que un patólogo experto en el área de Urología sea el responsable del diagnóstico de las biopsias prostáticas para que los criterios de gradación sean uniformes y confiables.
- ✿ A pesar de que la suma de Gleason fue menor de acuerdo a la nueva revisión se observa que el equipo de patólogos fueron acertados para detectar carcinoma prostático con sólo un falso negativo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Epstein, et al, Prostatic Duct adenocarcinoma. *Cancer* 1991;67:2118-2124), (Epstein , et al, Sarcomas and related proliferative lesions of the prostatic stroma. *A JS Pathol* 1993;22:148-162.
- 2.- Bostwick , et al, Malignant lymphoma involving the prostate. *Cancer* 1985;56:2932-2938).
- 3.- SSA. Registro Histopatológico de Neoplasias en México. Morbilidad trienio 2000-2003 y Mortalidad Tendencias 1990-1994.49-53.
SSA Dirección General de Estadística e Informática. Anuarios Estadísticos 1995-99.
- 4.- . Crater, Partin Campbell 8 va. Ed
- 5.- Catalona y col 1994, Lstrup y col 1994 campbell
- 6.- (Watt campbell).
- 7.- Kuriyama Campbell) tomo 2.
- 8.- (Carter y col campbel t 4).
- 9.- (Chistenson 1993 t4 campbel)
- 10.- Catalona y col 2000 t4 campbel)
- 11.- OCHIAI, A.; BABAIAN, J.: "Update on prostate biopsy technique". *Curr. Op. Urol.*, 14: 157, 2004
- 12.- RICHIE, J.P.; CATALONA, W.J.; AHMANN, F.R. y cols.: "Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination". *Urology*, 42: 365, 1993.
- 13.- SCHRODER, F.H.; WILDHAGEN, M.F.: "Screening for prostate cancer. Evidence and perspectives". *BJU Int.*, 88: 811, 2001.
- 14.- ROEHL, K.A.; ANTENON, J.A.; CATALONA, W.J.: "Robustness of free prostate specific antigen measurements to reduce unnecessary biopsies in the 2,6-4,0 ng./ml. Range". *J. Urol.*, 168: 922, 2002
- 15.- Hodge, McNeal, Stamey, Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate *J Urol* 1989^a 556-558
- 16.- FLANIGAN, R.C.; CATALONA, W.J.; RICHIE, J.P. y cols.: "Accuracy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in localizing prostate cancer". *J. Urol.*, 152: 1506, 1994.
- 17.- HODGE, K.K.; McNEAL, J.E.; TERRIS, M.K. y cols.: "Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate". *J. Urol.*, 142: 71, 1989.
- 18.- HODGE, K.K.; McNEAL, J.E.; TERRIS, M.K. y cols.: "Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate". *J. Urol.*, 142: 71, 1989.
- 19.- CHEN, M.E.; TRONCOSO, P.; JOHNSTON, D. y cols.: "Optimization of prostate biopsy strategy using computer based analysis". *J. Urol.*, 158: 2168, 1997.
- 20.- STEWART CS, LEIBOVICH BC, WEAVER AL ET AL. Prostatecancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J Urol* 2001; 166: 86.
- 21.- BOTT, S.R.; YOUNG, M.P.; KELLETT, M.J. y cols.: "Anterior prostate cancer: is it more difficult to diagnose?". *BJU Int.*, 89: 886, 2002
- 22.- (DJAVAN, B.; REMZI, M.; SCHULMAN, C. y cols.: "Repeat prostate biopsy: who, how and when? A review". *Eur. Urol.*, 42: 93, 2002.
- 23.- DJAVAN, B.; REMZI, M.; MARBERGER, M.: "When to biopsy and when to stop biopsying". *Urol. Clin. North. Am.*, 30: 253, 2003.

- 24.- BERGER, A.P.; GOZZI, C.; STEINER, H. y cols.: "Complication rate of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a comparison among 3 protocols with 6, 10 and 15 cores". *J. Urol.*, 171: 1478, 2004
- 25.- DJAVAN, B.; REMZI, M.; MARBERGER, M.: "When to biopsy and when to stop biopsying". *Urol. Clin. North. Am.*, 30: 253, 2003.
- 26.- HAMMERER, P.: "pT0 after radical prostatectomy: Overtreatment for insignificant prostate cancer?". *Eur. Urol.*; 45: 35. 2004.)
- 27.- LIN, D.W.; LANGE, P.H.: "The epidemiology and natural history of prostate cancer. En: Lepor H, ed. *Prostatic diseases*". WB Saunders Co. Philadelphia. 345. 2000
- 28.- MOUL, J.W.; MERSEBURGER, A.S.; SRIVASTAVA, S.: "Molecular markers in prostate cancer: the role in preoperative staging". *Clin. Prostate Cancer*; 1: 42. 2002.
- 29.- BOSTWICK, D.G.; FOSTER, C.S.: "Predictive factors in prostate cancer: current concepts from the 1999 College of American Pathologists Conference on Solid Tumor Prognostic Factors and the 1999 World Health Organization Second International Consultation on Prostate Cancer". *Semin Urol. Oncol.*; 17: 222. 1999.
- 30.- QUINN, D.I.; HENSHALL, S.M.; BRENNER, P.C. y cols.: "Prognostic significance of preoperative factors in localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy: importance of percentage of biopsies that contain tumor and the presence of biopsy perineural invasion". *Cancer*; 97: 1884. 2003.
- 31.- EPSTEIN, J.I.: "Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy". *Am. J. Surg. Pathol.*; 24: 477. 2000
- 32.- SEBO, T.J.; BOCK, B.J.; CHEVILLE, J.C. y cols.: "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. 2000
- 33.- (SHAH, R.B.; KUNJU, L.P.; SHEN, R. y cols.: "Usefulness of basal cell cocktail (34betaE12 + p63) in the diagnosis of atypical prostate glandular proliferations". *Am. J. Clin. Pathol.*; 122: 517. 2004
- 34.- MACLENNAN, G.T.; BOSTWICK, D.G.: "Atypical small acinar proliferation for malignancy in prostate needle biopsies. Clinical significance in 33 cases". *Am. J. Surg. Pathol.*; 21: 1489. 1997.
- 35.- ICZKOWSKI, K.A.; BOSTWICK, D.G.: "Criteria for biopsy diagnosis of minimal volumen prostatic adenocarcinoma. Analytic comparison with nondiagnostic but suspicious atypical small acinar proliferation". *Arch. Pathol. Lab. Med.*; 124: 98. 2000. 36.- MAYAYO DEHESA, T.; RODRÍGUEZ-PATRÓN, R.; LENNIE ZUCCARINO, A. y cols.: "Análisis de los resultados en una serie de 1900 pacientes". *Arch. Esp. Urol.*; 52: 453. 1999
- 37.- Koga, F., Kawakami, S., Kumagai, J., Takizawa, T., Ando, N., Arai, G. et al: Impaired Delta Np63 expression characterizes aggressive phenotypes of urothelial neoplasms. *Br J Cancer*, 88: 740, 2003
- 38.- Di Como, C. J., Urist, M. J., Babayan, I., Drobnjak, M., Hedvat, C. V., Teruya-Feldstein, J. et al: p63 expression profiles in human normal and tumor tissues. *Clin Cancer Res*, 8: 494, 2002.
- 39.- Prospective Evaluation of AMACR (P504S) and Basal Cell Markers in the Assessment of Routine Prostate Needle Biopsy Specimens *HUMAN PATHOLOGY* Volume 35, No. 12 (December 2004)
40. Oppenheimer, JR, Wills ML, Eipstein JI. Partial atrophy in prostate needle cores: another mimic of prostatic Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 1068-76.
41. Billis A. Prostatic atrophy: an autopsy study of a histologic mimic of Adenocarcinoma. *Mod Pathol*. 1998; 11: 47-54.
42. ARISTA, J. "Biopsia prostática: interpretación en resección transuretral y en biopsia por punción". Angeles editores, México. 2006. 35-43 pp.