



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR**

**ZUBIRÁN**

**TÍTULO:**

**UTILIDAD DE LOS CORTES ADICIONALES EN BIOPSIAS PROSTÁTICAS**

**CON ATIPIA GLANDULAR FOCAL**

**TESIS QUE PRESENTA**

**Dra. Alicia Maybí Trolle Silva**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN**

**ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**Asesores:**

**Dr. Julián Jorge Arista Nasr**

**Dr. Braulio Martínez Benítez**

**México D.F., Agosto de 2013**



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.

## **AUTORIZACIÓN**

ASESOR DE TESIS

**DR. JULIÁN JORGE ARISTA NASR**

ASESOR DE TESIS

**DR. BRAULIO MARTÍNEZ BENÍTEZ**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

**DR. ARTURO ÁNGELES ÁNGELES**

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

**DR. SERGIO PONCE DE LEON ROSALES**

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi padre y a mi madre, a mis hermanos, a mis abuelos, a mis tutores, maestros y compañeros, muchas gracias, los llevo en mí.

## TABLA DE CONTENIDOS

1. Resumen
2. Marco teórico
  - 2.1. Definición de atipia glandular focal (AGF)
  - 2.2. Antecedentes históricos
  - 2.3. La biopsia prostática
    - 2.3.1. Biopsia basal
    - 2.3.2. Biopsia de repetición
    - 2.3.3. Biopsia por saturación
    - 2.3.4. La biopsia prostática en atipia glandular focal
    - 2.3.5. Criterios histopatológicos para el diagnóstico de atipia glandular focal
    - 2.3.6. Uso de cortes adicionales e inmunohistoquímica en atipia glandular focal
    - 2.3.7. Re-inclusión de tejido en biopsias con artificio
3. Justificación
4. Hipótesis
5. Objetivo primario
6. Objetivos secundarios
7. Material y métodos
8. Resultados
9. Discusión
10. Conclusión
11. Bibliografía

## **1. Resumen:**

**Antecedentes:** La proliferación acinar atípica (ASAP), o atipia glandular focal (AGF) se encuentra comúnmente en biopsias por punción de la próstata y ocasionalmente en resecciones transuretrales. La mayoría de los estudios sobre las proliferaciones atípicas han analizado diversos criterios morfológicos y estudios inmunohistoquímicos y solo ocasionalmente se ha mencionado la utilidad diagnóstica al practicar cortes adicionales..

**Objetivos:** comparar la utilidad diagnóstica de las técnicas de inmunohistoquímica vs. cortes adicionales en biopsias prostáticas con atipia glandular focal.

**Material y métodos:** Se seleccionaron treinta biopsias de próstata con AGF. En todos se practicó estudio inmunohistoquímico con citoqueratina de alto peso molecular (34BetaE12) así como tres laminillas con tres niveles adicionales teñidas con hematoxilina y eosina. Cuatro biopsias que mostraron artificios se re-incluyeron y se practicaron los niveles adicionales antes mencionados.

**Resultados:** El diagnóstico de carcinoma focal fue establecido con cortes adicionales en cuatro casos (13.3%). En estas biopsias la neoplasia fue más aparente, o bien se encontraron áreas de carcinoma que no aparecían en el corte original. En cuatro biopsias, el estudio inmunohistoquímico fue el único método útil para el diagnóstico de carcinoma, y en 9 casos (30%), ambos métodos fueron útiles para clasificar la lesión como maligna. La técnica de re-inclusión permitió establecer el diagnóstico correcto en dos de las cuatro biopsias que mostraron artificios. En siete de los 13 casos restantes se encontraron células basales y en otras el área en cuestión se perdió.

**Conclusiones:** La atipia glandular focal (AGF) debe ser estudiada con cortes adicionales, en particular cuando no se cuente con técnicas inmunohistoquímicas. Algunas biopsias con atipia glandular focal muestran carcinomas indudables en los cortes adicionales o bien áreas de carcinoma en la vecindad. La re-inclusión de la biopsia en casos con artefacto y los niveles adicionales son procedimientos baratos y muy útiles en algunas biopsias con lesiones focales.

**Palabras clave:** próstata, biopsia por punción, carcinoma, AGF, cortes adicionales.

## **ABSTRACT**

**Background:** Acinar proliferation (ASAP), or focal glandular atypia (AGF) is commonly found in needle biopsies of the prostate and transurethral resections occasionally. Most studies about atypical proliferations have analyzed various morphological criteria and immunohistochemical studies and only occasionally mentioned the diagnostic utility to practice additional cuts.

**Objectives:** To compare the diagnostic utility of immunohistochemical techniques vs. additional cuts prostate biopsies with focal glandular atypia.

**Methods:** We selected thirty prostate biopsies with AGF, in every biopsy immunohistochemical study was performed with a high molecular weight cytokeratin (34betaE12) and three slides with three additional levels stained with hematoxylin and eosin. Four biopsies showed artifacts are re-included and practiced additional levels above.

**Results:** The diagnosis of focal carcinoma was established with additional cuts in four cases (13.3%). In these biopsies was more apparent neoplasia or carcinoma were areas that were not in the original cut. In four biopsies, immunohistochemical study was the only useful method for the diagnosis of carcinoma, and in 9 cases (30%), both methods were useful to classify the lesion as malignant. The re-inclusion technique allowed the correct diagnosis in two of the four biopsies that showed artifacts. In seven of the remaining 13 cases were found in other basal cell and the area in question was lost.

**Conclusions:** The focal glandular atypia (AGF) should be studied in additional cuts, particularly when there are no immunohistochemical techniques. Some biopsies with focal glandular atypia show undoubted carcinomas in additional cuts



either carcinoma areas in the vicinity. The re-inclusion of biopsy in cases with additional levels artifice and procedures are inexpensive and very useful in some biopsies with focal lesions.

**Keywords:** prostate needle biopsy, carcinoma, AGF, additional cuts.

## **2. Marco teórico**

### ***2.1 Definición de atipia glandular focal***

La atipia glandular focal (AGF) también llamada proliferación acinar atípica (ASAP), ha recibido gran atención en la literatura 1, 2, ya que no muestra criterios arquitecturales y citológicos suficientes para definir su naturaleza maligna o benigna, y a menudo se requieren biopsias adicionales para establecer un diagnóstico definitivo. Aunque no existe una definición única y específica para esta lesión la AGF o ASAP, se refiere a un número limitado de glándulas con atipia leve a moderada, sospechosas pero no diagnósticas de carcinoma. Entre estas lesiones se encuentran los simuladores de carcinoma como la adenosis, la atrofia, la regeneración atípica asociada a inflamación y la neoplasia intraepitelial prostática. Adicionalmente, algunos casos de PGA pueden encontrarse en biopsias con artificios y dificultar aún más su interpretación. La proliferación glandular atípica, denominada también proliferación atípica de acinos pequeños (ASAP, por sus siglas en inglés), o simplemente atipia glandular limitada a campos histológicos aislados es uno de los temas que más debate han despertado en la literatura, tal como se refleja en sus múltiples denominaciones. Representa un área “gris” donde el observador no cuenta con criterios arquitecturales y/o citológicos suficientes para poder diagnosticar carcinoma.

### ***2.2 Antecedentes históricos***

Aproximadamente en el 10% de las biopsias de próstata, debido a alteraciones en el material remitido, no es posible distinguir entre lesiones proliferativas benignas o malignas. En 1993 se acuñó el término ASAP (atypical small acinar proliferation)<sup>9</sup>

para transmitir al clínico que no es posible efectuar un diagnóstico correcto y que debe de ser excluida la posibilidad de un carcinoma en ese paciente en concreto. En nuestro medio esto se refleja en los informes patológicos como "proliferación acinar atípica, atipia acinar o glandular" o más frecuentemente como "foco atípico sospechoso pero no diagnóstico de malignidad".

## **2.3 La biopsia prostática**

### ***2.3.1 Biopsia basal***

La necesidad de una biopsia de próstata ha de determinarse en función de la concentración de PSA, un TR sospechoso o ambos. También debe tenerse en cuenta la edad biológica del paciente, las posibles enfermedades concomitantes y las consecuencias terapéuticas.

El primer valor elevado de PSA no debería conllevar una biopsia inmediata. El valor de PSA debe comprobarse al cabo de unas semanas con el mismo análisis en condiciones normalizadas (es decir, sin eyaculación ni manipulación, como sondaje, cistoscopia o resección transuretral, y sin infección urinaria) en el mismo laboratorio diagnóstico, utilizando los mismos métodos. Ahora se considera que la norma asistencial es la práctica de biopsias de próstata guiadas por ecografía. Aunque se utiliza un abordaje transrectal en la mayoría de las biopsias de próstata, algunos urólogos prefieren emplear un acceso perineal. Las tasas de detección de cáncer en biopsias de próstata perineales son equivalentes a las obtenidas mediante biopsia transrectal.

### ***2.3.2 Biopsias de repetición***

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

### ***2.3.3 Biopsia por saturación***

La incidencia de carcinoma prostático detectado mediante biopsias de repetición por saturación oscila entre el 30 % y 43 % y depende del número de cilindros de biopsia obtenidos durante biopsias previas.

### ***2.3.4 La biopsia prostática en atipia glandular focal***

El momento óptimo para repetir la biopsia es incierto. Depende del resultado histológico de la biopsia de AGF basal y de una sospecha persistente de carcinoma prostático (PSA alto o elevación importante, TR sospechoso,

antecedentes familiares). Aunque la AGF es una lesión descrita en biopsias por punción y la gran mayoría de los casos se encuentra en este tipo de biopsias; también se ha empleado en productos de resección transuretral.

### ***2.3.5 Criterios histopatológicos para el diagnóstico de atipia glandular focal***

La frecuencia de AGF en la literatura ha variado de 1 a 9% y en promedio se ha encontrado en 3% de las biopsias. Las características principales de la AGF incluyen: A) número variable de glándulas atípicas: 4 a 21 (con variación de 1 a 67, dependiendo de la serie). B) Disposición irregular de glándulas con o sin aspecto Infiltrativo. C) Cambios diversos como nucleomegalia, nucléolo aparente, secreciones intraluminales eosinófilas o azules, cristaloides, etc., pero insuficientes para denominarlo carcinoma. El valor predictivo de las biopsias con AGF que posteriormente se diagnostican como carcinoma varía de 40 al 50% 1-5.

### ***2.3.6 Uso de cortes adicionales e inmunohistoquímica en atipia glandular focal***

Aunque existen numerosos estudios sobre el análisis morfológico e inmunohistoquímico de las biopsias por punción con AGF, solo algunos de ellos han mencionado la utilidad de los cortes adicionales 6, 7. Practicar niveles adicionales en biopsias con AGF puede facilitar el diagnóstico, ya que el número de glándulas prostática en algunos casos se incrementa notablemente de un nivel a otro. 8 En 2 estudios retrospectivos 9,10, encontramos que los cortes

adicionales permitieron clasificar biopsias con atipia glandular focal como carcinomas prostáticos focales en 18 de 63 biopsias (29%).

### ***2.3.7 Re-inclusión de tejido en biopsias con artificio***

La técnica de inclusión en parafina es una perfusión de la misma en los tejidos para crear un medio homogéneo, que permita la realización de los cortes de menor grosor con gran facilidad y una precisión mayor que cuando los mismos se realizan por congelación. Cuando el material incluido presenta artificios en los cortes histológicos puede llevarse a cabo la re-inclusión del tejido con el fin de mejorar la calidad del material analizado. La re-inclusión consiste en desparafinar el tejido previamente incluido en un bloque de parafina para de esta manera reacomodar el tejido manualmente en plano en la base de la cápsula. Re-incluir las biopsias con artificios antes de practicar los cortes adicionales mejora la calidad de los mismos e incrementa la certeza diagnóstica.

### **3. Justificación**

El evaluar la utilidad de los cortes adicionales en biopsias prostáticas con atipia glandular focal para establecer un diagnóstico definitivo, nos dará información sobre el valor de esta herramienta en nuestro medio, ya que es un método rápido, sencillo y de bajo costo, que puede ser empleado en laboratorios con limitaciones económicas en donde los recursos para los estudios inmunohistoquímicos no están disponibles. El presente trabajo explora la utilidad de este método en comparación con el uso de inmunohistoquímica y adicionalmente las ventajas de la re-inclusión antes de los cortes adicionales en aquellas biopsias que presentan artificios.

#### **4. Hipótesis**

La realización de cortes adicionales en biopsias prostáticas con proliferación glandular atípica constituye una herramienta útil para establecer un diagnóstico definitivo.

#### **5. Objetivo primario**

Comparar la utilidad diagnóstica de los cortes adicionales vs. el estudio inmunohistoquímico con queratinas de alto peso molecular, en biopsias prostáticas con atipia glandular focal.

#### **6. Objetivo secundario**

Evaluar las ventajas de la re-inclusión en aquellas biopsias prostáticas con artificios antes de practicar los cortes adicionales.



## **7. Material y métodos**

### ***Población a estudiar:***

Pacientes del INCMNSZ con diagnóstico de atipia glandular focal en biopsias prostáticas.

### ***Diseño:***

Observacional, comparativo, prolectivo y transversal.

### ***Criterios de inclusión:***

- Pacientes con niveles elevados de antígeno prostático y tacto rectal anormal.
- Pacientes con atipia glandular focal diagnosticados en biopsia próstatica.

### ***Criterios de exclusión:***

- Biopsias de pacientes que no cuentan con bloque de parafina de la biopsia prostática.

## **Metodología**

Se analizaron retrospectivamente treinta casos de pacientes con AGF diagnosticados en el periodo 2010-2013. La edad, hallazgos del tacto rectal y los niveles de antígeno prostático específico fueron anotados al momento de la biopsia en todos los casos. Las biopsias se realizaron cuando se encontraron niveles elevados de antígeno prostático y/o anormalidades en el tacto rectal. Todos los casos con AGF contaban originalmente con la laminilla original con tres niveles de tres micras. Tras el diagnóstico de atipia glandular focal, se realizó en el primer corte subsecuente estudio inmunohistoquímico utilizando citoqueratina de alto peso molecular (dilución 1:50, 34BetaE12; Dako), así como 3 laminillas adicionales con tres niveles cada una (nueve niveles adicionales). En caso de mostrar artificios las biopsias se re-incluyeron y posteriormente fueron realizados los niveles adicionales. La técnica de re-inclusión se practicó de la siguiente manera:

- 1) La biopsia se re-incluyó en parafina en un molde adecuado para la práctica de nuevos cortes sin girar el tejido y procurando colocarlo en la posición original.
- 2) Se realizaron cortes de dos a tres micras.
- 3) La biopsia se desparafinó a una temperatura de 65-67 grados por 10 minutos.
- 4) Las biopsias se tiñeron con hematoxilina y eosina por un lapso aproximado de cinco a seis minutos. Los nuevos cortes se revisaron y se determinó si era posible establecer un diagnóstico confiable. Con fines comparativos, todas las biopsias se fotografiaron antes y después de la técnica de re-inclusión.

En todos los casos se anotaron los siguientes cambios histológicos: A) Número de glándulas en las áreas de AGF. B) resultado del estudio inmunohistoquímico (útil o no útil para evaluar presencia o ausencia de células basales). C) aumento, disminución o número semejante de glándulas atípicas en los cortes subsecuentes; D) aumento o disminución de las siguientes alteraciones: patrón infiltrativo, nucleomegalia, núcleos hipercromáticos, nucléolos aparentes, secreción intraluminal basófila o acidófila, cristaloides, mitosis, cuerpos glomeruloides, neoplasia intraepitelial prostática, micronódulos colagenosos e infiltración perineural y E) otras áreas con carcinoma no identificadas en el corte original. La utilidad de los cortes adicionales previamente reportado en la literatura fueron revisados. 7, 9, 10.

### **Definiciones operacionales de las variables:**

#### ***Variables histológicas:***

- Corte adicional: Se refiere a los cortes que se realizan posteriormente a los cortes de rutina, generalmente por la presencia de glándulas atípicas en las que debe excluirse el diagnóstico de carcinoma (variable cualitativa nominal).
- Atipia glandular focal: Se refiere a un número limitado de glándulas con atipia leve a moderada, sospechosas pero no diagnósticas de carcinoma (variable cualitativa dicotómica).
- Patrón infiltrativo: Glándulas de pequeño y mediano tamaño dispuestas irregularmente las cuales se identifican entre glándulas de mayor tamaño o

entre conductos prostáticos (variable cualitativa dicotómica).

- Nucleomegalia: Aumento del tamaño del núcleo de una célula en relación con núcleos vecinos, indudablemente benignos (variable cualitativa dicotómica).
- Cristaloides: Estructuras con aspecto geométrico (romboides, cuadradas etc.) con aspecto intensamente eosinófilo y con refracción a la luz (variable cualitativa dicotómica).
- Cuerpos glomeruloides: Proyecciones epiteliales de células neoplásicas hacia la luz glandular que semejan glomérulos renales normales. Este es un criterio exclusivo de carcinoma aunque su frecuencia es muy baja en las biopsias prostáticas (variable cualitativa dicotómica).
- Neoplasia intraepitelial prostática: Cambios displásicos de los conductos que suelen preceder o asociarse con carcinoma prostático (variable cualitativa dicotómica).
- Micronódulos colagenosos: Depósito de tejido fibroso y mucina entre glándulas neoplásicas (variable cualitativa dicotómica).
- Infiltración perineural: Glándulas malignas en torno e infiltrando fascículos nerviosos (variable cualitativa dicotómica).
- Citoqueratina 34BE12: Citoqueratina de alto peso molecular que marca células basales de glándulas prostáticas benignas (variable cualitativa dicotómica).
- Artificio: Alteraciones arquitecturales y citológicas que se producen por defectos de fijación del tejido o por la toma de biopsia con electrocauterio

en resecciones transuretrales (variable cualitativa dicotómica).

***Variables clínicas:***

- Niveles elevados de antígeno prostático específico (variable numérica continua).
- Tacto rectal anormal (variable cualitativa dicotómica).

**Análisis estadístico:**

Los resultados se presentaron con medidas de resumen. Para las variables dicotómicas se utilizó la prueba  $\chi^2$ . Se consideraron significativos valores de  $p < 0.05$ . El análisis se realizó con el software SPSS versión 15.

## **8. Resultados**

Los datos clínicos y de laboratorio se resumen en la Cuadro 1. La edad de los pacientes varió de 47 a 82 años (media, 69 años). En 24 casos, se encontraron anomalías en el tacto rectal, incluyendo aumento de volumen de la glándula o induración de uno o ambos lóbulos prostáticos. En los casos restantes la próstata fue normal o tuvo un ligero aumento de volumen. Los niveles de antígeno prostático específico variaron de 4.8 a 27 ng/ml (media, 14.8 ng/ml). Ningún paciente tenía evidencia de enfermedad sistémica o metástasis de acuerdo con los estudios clínicos y radiológicos.

El número de glándulas en las áreas con AGF varió de 5 a 32 (promedio 14). Los cortes adicionales revelaron en 13 de los 30 casos varios criterios histológicos útiles para el diagnóstico de carcinoma. Los hallazgos más frecuentes incluyeron glándulas malignas con patrón infiltrativo, nucleomegalia, núcleos hiper cromáticos, nucléolos aparentes, rigidez de luces glandulares, y secreciones intraluminales basófilas o acidófilas (Figura 1, Cuadro 2). La combinación de los hallazgos citológicos y arquitecturales que permitieron el diagnóstico de carcinoma varió de un caso a otro. Así, en algunos casos, hubo un aumento del número de glándulas neoplásicas con un patrón claramente infiltrativo que no era evidente en los cortes originales (Figura 2). En otras biopsias el número de glándulas fue similar en los cortes adicionales comparados con el corte original, pero fue más aparente la atipia nuclear. (Figura 3). En las biopsias con artificio la técnica de re-inclusión dio excelentes resultados en dos de cuatro casos. (Figura. 4). Cuerpos glomeruloides,

micronódulos colagenosos o infiltración neural no fueron observados en ninguno de los casos. Tampoco se encontraron áreas de neoplasia intraepitelial prostática, El número de glándulas en las áreas con AGF luego de los niveles adicionales fue de 2 a más de 50 (promedio 21).

Estudio inmunohistoquímico: La tinción se consideró negativa cuando todas las glándulas en la proliferación atípica eran negativas en contraste con las glándulas vecinas obviamente benignas (13 casos). En los casos dudosos o cuando existió precipitación del reactivo el caso se consideró no útil para el diagnóstico. En los 13 casos que no fueron clasificados como carcinoma se encontró positividad en algunas glándulas atípicas y los diagnósticos finales incluyeron adenosis y atrofia sin embargo en 5 biopsias el nido sospechoso se perdió al rebajar el bloque de parafina

En la Cuadro 3 se muestra la utilidad de los niveles adicionales en diversas series. Como se puede ver la cantidad de casos en que los niveles han sido de utilidad varía de un estudio a otro y en promedio de 193 casos estudiados, aproximadamente una de cada cuatro biopsias habrá de mostrar criterios convincentes de carcinoma al practicar cortes adicionales. En la Cuadro 4 se compara la utilidad de ambos métodos en las 30 biopsias de este estudio. En nueve casos ambos procedimientos fueron útiles para el diagnóstico de carcinoma focal y en cuatro solo los cortes adicionales o el estudio inmunohistoquímico fueron útiles para diagnosticar carcinoma.

## 9. Discusión

La utilidad diagnóstica del análisis de niveles adicionales en biopsias prostáticas con ASAP o atipia glandular focal (AGF) ha recibido poca atención en la literatura, a pesar de ser un método simple y de bajo costo. Renshaw y cols. 6 han señalado que el carcinoma prostático se hace cada vez con menor número de glándulas atípicas. En su estudio de 229 biopsias se encontraron 47 casos de AGF y 22 neoplasias prostáticas de alto grado. En todas las biopsias se practicaron múltiples cortes seriados aunque no existiera atipia glandular focal en los niveles practicados en forma rutinaria, y encontraron que 13% de proliferaciones glandulares atípicas y 3% de carcinomas focales no se encontraban en los niveles originales. En este estudio se recomienda practicar tres cortes de rutina para evitar resultados falsos negativos 6. Reyes y Humphrey 7, recomiendan practicar cortes seriados múltiples en aquellos casos en que se encuentre atipia glandular focal.

En nuestro primer estudio 9 encontramos que los cortes adicionales fueron útiles para la clasificación de ASAP como carcinomas en 9 de 25 (36%) de las biopsias. Los niveles fueron de utilidad por el incremento del número de glándulas atípicas, que aumentó en promedio de 10 a 17 en la zona afectada. Este aumento en el número de las glándulas facilitó el reconocimiento de su aspecto infiltrativo. Otros criterios para el diagnóstico de carcinoma incluyeron nucléolos prominentes, secreción intraluminal, luces glandulares rígidas y cuerpos glomeruloides. En un segundo estudio 10, se incluyeron 38 biopsias por punción con atipia glandular focal. Cada caso contó originalmente con tres cortes de 3 micras por laminilla. En todos los casos se analizaron 3 laminillas con 3 cortes adicionales. En total, cada



caso contó con 12 niveles (3 originales y 9 adicionales). Los cortes adicionales permitieron un diagnóstico concluyente de malignidad en 9 de los 38 casos (22,5%). En las otras 29 biopsias, el área con atipia glandular fue menos aparente o desapareció.

En el estudio actual, se encontró que los niveles adicionales revelaron criterios arquitecturales y citológicos útiles en el diagnóstico de carcinoma en 43% de las biopsias, aunque solo en cuatro los cortes adicionales fueron el único método que permitió reconocer a la AGF como carcinoma. Lo anterior significa que de las 30 biopsias con AGF, 13% no hubieran sido diagnosticadas si no se hubiesen realizado los niveles adicionales. Sin embargo, debe enfatizarse que en otros cuatro casos solo el estudio inmunohistoquímico permitió establecer el diagnóstico de carcinoma. Estos resultados enfatizan la importancia de practicar ambos procedimientos cuando se estudia una biopsia con AGF. En caso de que no se cuente con laboratorio de inmunohistoquímica, los cortes adicionales pueden ser la única solución para resolver el problema.

Un factor adicional se refiere a la experiencia del observador. Cuando los cortes originales y los niveles adicionales son analizados por patólogos entrenados en la interpretación de estas biopsias, el diagnóstico habrá de ser más confiable. En un estudio que realizamos en 1996, en el que intervinieron 10 patólogos quirúrgicos generales de tres instituciones de la Cd de México y dos uropatólogos con amplia experiencia de los Estados Unidos, se hizo patente la gran variación en la interpretación de estas neoplasias focales. Así, cada observador interpretó 25

laminillas. Dieciséis correspondieron a carcinomas focales (confirmados con estudios inmunohistoquímicos) y nueve a proliferaciones glandulares benignas. Un estudio de kappa ponderado se utilizó para evaluar la concordancia diagnóstica. Los patólogos no obtuvieron consenso (7 o más interpretaciones iguales) en 12 de las 25 laminillas. En general, 12% del diagnóstico se consideró incierto, 29% no fueron correctos (45% de DPC y 19% de benigna) y sólo 59% eran correctas (55% de DPC y 67% de benigna). En síntesis los resultados obtenidos sugerían que el acuerdo de los observadores se aproximaba solamente a la mitad de los casos y las posibilidades de diferir eran cercanas al 50% (11).

En los países desarrollados existe una gran variedad de reactivos a la mano, así como técnicos y patólogos con experiencia en la interpretación y ellos seguirán haciendo las aportaciones de vanguardia. En contraste y a pesar de múltiples excepciones, los laboratorios de patología en Latinoamérica suelen contar con recursos limitados y requerimos de diversas estrategias que contribuyan a incrementar la certeza diagnóstica en este tipo de biopsias. Los cortes adicionales y la técnica de re-inclusión son dos ejemplos de cómo puede mejorarse el ejercicio de la patología aun en condiciones precarias. En consecuencia, es importante conocer los artificios que pueden encontrarse en biopsias prostáticas (12-17).

Aunque los artificios puedan producir errores de interpretación en biopsias prostáticas, existe muy poca información de cuáles son las alteraciones histológicas más frecuentes en ellas. Ocasionalmente recibimos biopsias prostáticas por punción o lesiones encontradas en productos de resección

transuretral con diagnósticos concluyentes a pesar de que muestran múltiples artificios. El caso ilustrado en la figura 4 fue interpretado como adenocarcinoma a pesar de mostrar artificios acentuados. La re-inclusión del tejido confirmó el diagnóstico de malignidad sin embargo la interpretación fue muy arriesgada y el diagnóstico original, probablemente fortuito. En otros casos las biopsias son desechadas por considerarse que ya no pueden interpretarse. Sin embargo muchos de ellas pueden ser útiles y en 12 de las 20 biopsias reprocesados pudo establecerse un diagnóstico definitivo.

Los artificios pueden alterar diversos criterios arquitecturales y citológicos usualmente empleados en el diagnóstico de carcinoma incluyendo ausencia de un patrón infiltrativo convincente, ausencia de nucleomegalia (los núcleos con artificio aparecen pequeños e hipercromáticos y tienen aspecto picnótico). Los nucléolos son poco aparentes o están ausentes o bien muestran cambios degenerativos y las células basales son difíciles de evaluar. Adicionalmente los fibroblastos y las células epiteliales con pérdida de la orientación normal, pueden disponerse en la base de las glándulas y semejar células basales. Estas alteraciones y la imposibilidad de poder realizar estudios inmunohistoquímicos confiables dificultan aún más la interpretación.

Los artificios en proliferaciones glandulares benignas con artificios leves a moderados pueden semejar carcinoma ya que las glándulas prostáticas pueden disponerse estrechamente entre sí y producir una fusión glandular ficticia. En estos casos los límites citoplasmáticos suelen estar mal definidos y muestran

pseudovacúolas de diámetro variable. Estos cambios son útiles para reconocerlas como glándulas con defectos de fijación. Adicionalmente, las glándulas benignas o células epiteliales mal conservadas pueden semejar infiltración estromal cuando los cambios por artefacto son acentuados.

Las lesiones focales benignas con artefactos pueden semejar proliferaciones acinares atípicas (ASAP). Si se considera que el diagnóstico de ASAP implica biopsias adicionales, determinaciones periódicas de antígeno prostático específico y el impacto psicológico de la posibilidad de tener una neoplasia maligna, nosotros practicamos re-inclusión en todas las biopsias con ASAP que muestran cambios por artefacto. En ocasiones el cambio de imagen es muy evidente y la lesión sospechosa es fácilmente reconocible como benigna (Caso 3).

Las biopsias en que la técnica de re-inclusión no es útil corresponden a aquellos casos en las que la zona sospechosa desaparece completamente en los cortes adicionales, lo cual es más frecuente en lesiones focales, o bien cuando el grado de autólisis es muy avanzado. Sin embargo no es posible saber que biopsias habrán de mostrar mejoría con la técnica de la re-inclusión y en ocasiones se obtienen excelentes resultados con biopsias que muestran múltiples artefactos (Figura 1).

Como se ha mencionado el diagnóstico correcto puede establecerse al mejorar la calidad de la imagen por la re-inclusión, pero también cuando se estudian los cortes adicionales en los que se pueden mostrar una mayor cantidad de glándulas (Figura 2). En esta biopsia se favoreció el diagnóstico de carcinoma, sin embargo

las glándulas mal conservadas con aspecto atrófico y la presencia de artificios impidieron establecer un diagnóstico concluyente. Luego del reprocesamiento de la biopsia y practicar dos niveles adicionales el número de glándulas neoplásicas se incrementó notablemente y mostró un patrón cribiforme que no era aparente en los cortes originales. Casos como estos demuestran que la cantidad de glándulas prostáticas pueden variar notablemente de un nivel a otro. En estudios previos hemos encontrado que los cortes adicionales en biopsias prostáticas por punción con ASAP sin artificios, son útiles aproximadamente en uno de cada cuatro casos ya que hacen más aparentes diversos criterios de malignidad incluyendo el aspecto infiltrativo, nucléolos aparentes, núcleos prominentes, secreciones intraluminales, y fusión glandular, entre otras (9-11).

La retracción periacinar o glándulo-estromal, en la que las glándulas se separan del estroma circundante y dejan un halo claro en torno de ellas, se encuentran con frecuencia en biopsias por artefacto. Se ha propuesto que este cambio en biopsias sin defectos de fijación apoya el diagnóstico de carcinoma (5-7). En nuestra práctica hemos encontrado que la retracción periacinar es más frecuente en carcinoma. Sin embargo no lo consideramos un criterio de importancia para distinguir proliferaciones glandulares benignas de malignas, ya que aun en biopsias con artificios leves puede encontrarse retracción glándulo-estromal. Otro artefacto que puede semejar carcinoma de alto grado, son los cambios degenerativos en linfocitos y células estromales en los que se observan células semejantes a células en anillo de sello. En caso de duda el estudio

inmunohistoquímico con marcadores linfoides y estromales permitan establecer la distinción con un carcinoma prostático de alto grado.

En conclusión, los artificios de las biopsias prostáticas pueden favorecer errores de interpretación. Establecer un diagnóstico definitivo en ellas puede producir resultados falsos positivos o falsos negativos. La técnica de re-inclusión puede ser empleada en estos casos ya que aproximadamente en la mitad de ellas habrá de obtenerse una notable mejoría de diversos criterios arquitecturales y citológicos que permitirán establecer un diagnóstico correcto.

La importancia de tener un buen técnico es fundamental y es necesario que el patólogo que estudia biopsias prostáticas colabore estrechamente con él, en particular si se estudian lesiones focales que pueden ser fácilmente eliminadas cuando se rebaja el bloque en forma innecesaria. En nuestra experiencia los técnicos ahora comprenden el problema y saben de la importancia que tiene practicar niveles adicionales sin desperdiciar tejido.

La interpretación de las citoqueratinas de alto peso molecular y de la alfa-metil racemasa no siempre es sencilla y en ocasiones los resultados con estos reactivos pueden alterarse por cuestiones técnicas. Varma y cols. (18) estudiaron los efectos deletéreos de la fijación con formalina prolongada y concluyó que la reactividad de estos anticuerpos depende de una fijación óptima. Cuando sea posible se deben de emplear al menos dos marcadores de células basales (citoqueratina 34 BE12, 5/6, P63 etc.) que se complementen entre sí con el

propósito de disminuir la frecuencia de resultados falsos negativos. Adicionalmente el muestreo ampliado con más de 12 cilindros parece ser útil en la detección de un mayor número de proliferaciones glandulares atípicas y carcinoma (19).

## **10. Conclusiones**

A) En conclusión, los estudios revisados demuestran que el análisis de niveles adicionales es útil en aproximadamente el 25% de las biopsias con AGF. Practicar cortes adicionales en biopsias con atipia glandular focal es un método rápido, sencillo y de bajo costo que pueden ser empleadas en laboratorios con limitaciones económicas en donde los recursos para los estudios inmunohistoquímicos no están disponibles. Reconocer estas lesiones es importante, ya que muchas de ellas corresponden a tumores pequeños potencialmente curables.

B) Los artificios de las biopsias prostáticas pueden favorecer errores de interpretación. Establecer un diagnóstico definitivo en ellas puede producir resultados falsos positivos o falsos negativos. La técnica de re-inclusión puede ser empleada en estos casos ya que aproximadamente en la mitad de ellas habrá de obtenerse una notable mejoría de diversos criterios arquitecturales y citológicos que permitirán establecer un diagnóstico correcto.



**Cuadro 1. Datos clínicos de los 30 pacientes.**

<b>Edad de los pacientes</b>	<b>47 a 82 años (media: 68 años)</b>
-Tacto rectal anormal	24 pacientes
-Antígeno prostático específico (ng/mL)	4.8-27.5 ng/mL (media: 14.8)

**Cuadro 2. Criterios histológicos útiles en cortes adicionales en biopsias prostáticas con AGF.**

<b>Características histológicas</b>	<b>No. de casos</b>
-Glándulas malignas con patrón infiltrativo	10
-Nucleomegalia	9
-Nucléolos aparentes/hipercromáticos	13
-Rigidez de luces glandulares	8
-Secreción intraluminal basófila o acidófila	11

### **Cuadro 3. Cortes adicionales y carcinoma prostático en biopsias con AGF.**

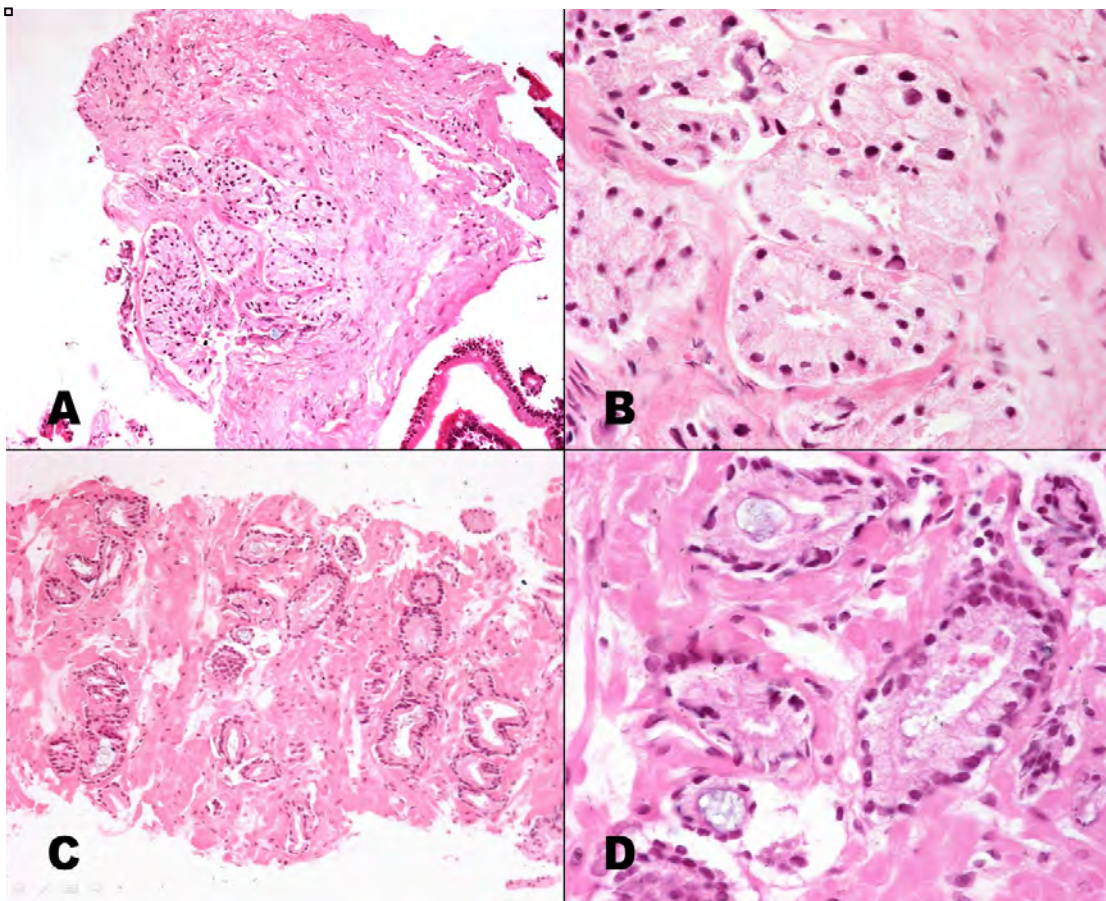
<b>Carcinoma prostático al practicar niveles adicionales</b>	<b>Porcentaje</b>
-10 de 100	10% (ref-7)
-9 de 25	36% (ref-9)
-9 de 38	22.5% (ref-10)
-13 de 30	43.3%* (presente estudio)
<b>-Total (32 de 193)</b>	<b>27%</b>

\*Aunque los cortes adicionales fueron útiles en 13 casos, solamente en 4 fueron el único método que permitió hacer el diagnóstico (ver cuadro 4).

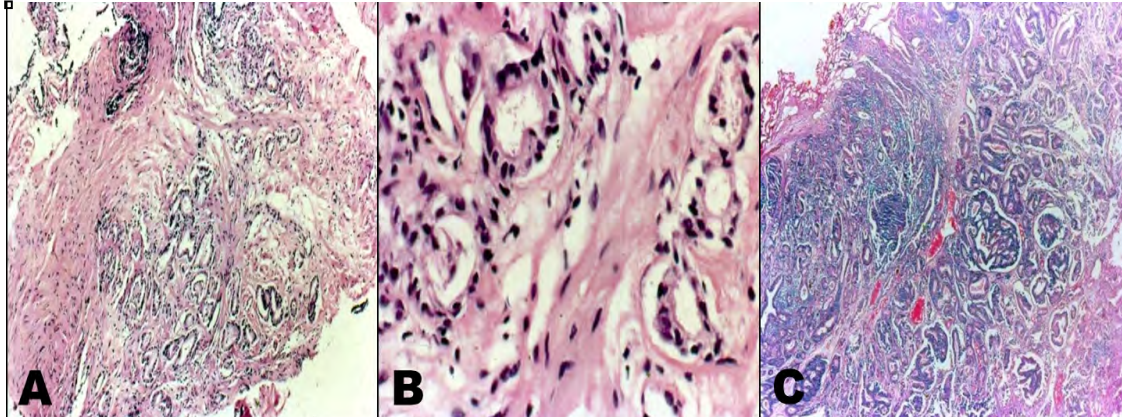
**Cuadro 4. Cortes adicionales vs. estudio inmunohistoquímicos en biopsia prostáticas (p=NS).**

<b>Biopsias (30)</b>	<b>Carcinoma focal, No (%)</b>
-Solo niveles adicionales (útil)	4 (13.3%)*
-Solo estudio de inmunohistoquímico (útil)	4 (13.3%)*
-Ambos útiles (niveles e IHQ)	9 (30.0%)
-Ambos no útiles (niveles e IHQ)	13 (43.4%)
<b>-Total</b>	<b>30 (100%)</b>

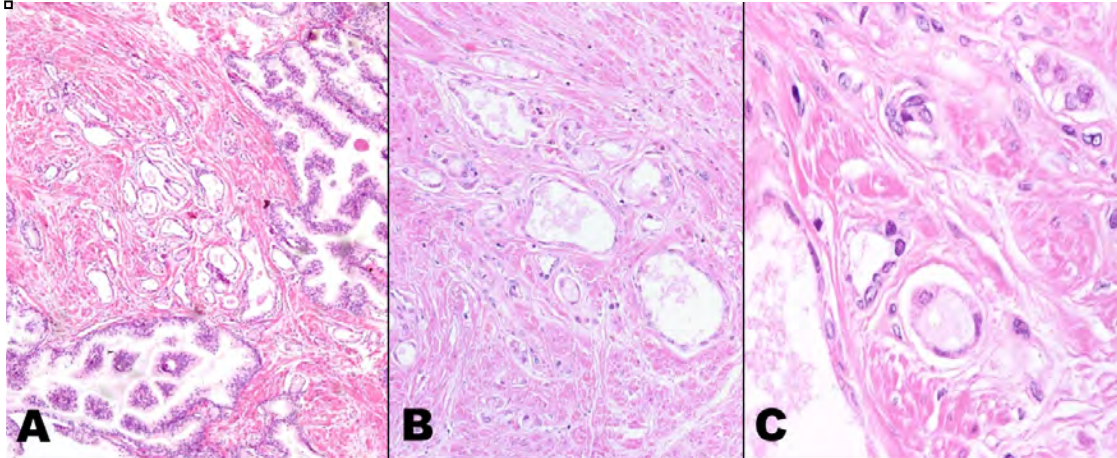
**\*prueba de  $X^2$**



**Figura 1.** Proliferación glandular atípica (AGF) con patrón nodular **(A)**. La atipia es mínima y los núcleos pequeños e hiper cromáticos **(B)**. Dos niveles después las glándulas muestran patrón infiltrativo **(C)**. En las luces glandulares hay secreción eosinófila y basófila que evidencian un adenocarcinoma acinar con patrón de Gleason 3 **(D)**.

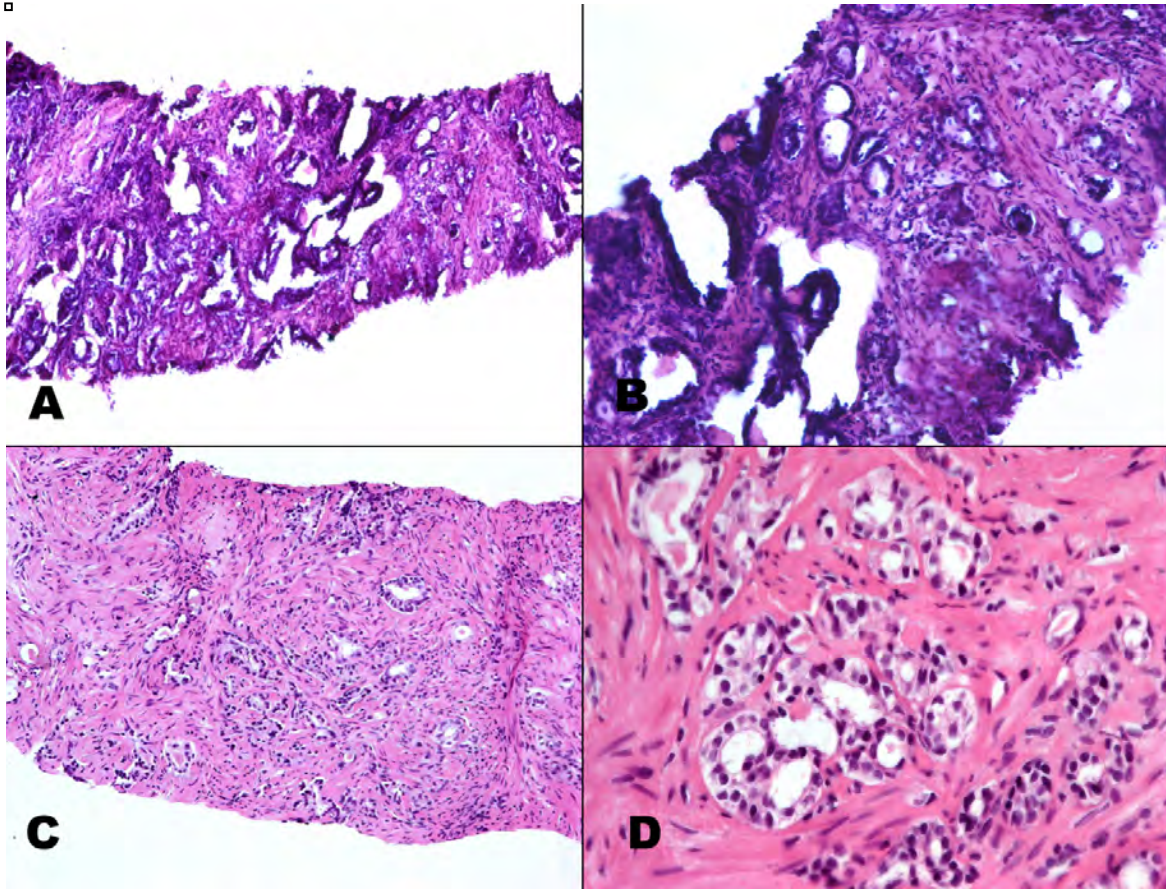


**Figura 2.** Atipia glandular focal en RTUP, nido de glándulas con disposición irregular y aspecto atrófico **(A)**. Glándulas con artificio y retracción glándulo-estromal. No hay atipia **(B)**. Tres niveles después se observa patrón cribiforme con suma de Gleason 7 **(C)**.



**Figura 3.** Glándulas atróficas con atipia mínima y patrón nodular, la proliferación parece benigna en el corte original **(A)**. Las glándulas muestran variación de tamaño y forma así como atipia nuclear **(B)**. Glándulas infiltrativas con atipia nuclear que corresponden carcinoma atrófico. El cambio del corte original al nivel dos es notable **(C)**.





**Figura 4.** Biopsia por punción con artificios acentuados **(A)**. En un campo hay glándulas en las que no es posible valorar criterios arquitecturales ni citológicos **(B)**. Luego de la reinclusión (ver texto) la biopsia muestra un carcinoma indudable **(C)**. Glándulas neoplásicas infiltrantes y con patrón cribiforme **(D)**.



## 11. Bibliografía

- 1.Chan TY, Epstein JI. Follow-up of atypical prostate needle biopsies suspicious for cancer. *Urology*. 1999;53(2):351-5.
- 2.Iczkowski KA, MacLennan GT, Bostwick DG. Atypical small acinar proliferation suspicious for malignancy in prostate needle biopsies: clinical significance in 33 cases. *Am J Surg Pathol*. 1997;21(12):1489-95.
- 3.Girasole CR, Cookson MS, Putzi MJ, Chang SS, Smith JA, Jr., Wells N, et al. Significance of atypical and suspicious small acinar proliferations, and high grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostate biopsy: implications for cancer detection and biopsy strategy. *J Urol*. 2006;175(3 Pt 1):929-33;
4. Cheville JC, Reznicek MJ, Bostwick DG. The focus of "atypical glands, suspicious for malignancy" in prostatic needle biopsy specimens: incidence, histologic features, and clinical follow-up of cases diagnosed in a community practice. *Am J Clin Pathol*. 1997;108(6):633-40.
5. Iczkowski KA, Bostwick DG. Criteria for biopsy diagnosis of minimal volume prostatic adenocarcinoma: analytic comparison with nondiagnostic but suspicious atypical small acinar proliferation. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(1):98-107.
6. Renshaw AA. Adequate tissue sampling of prostate core needle biopsies. *Am J Clin Pathol*. 1997;107(1):26-9.
7. Reyes AO, Humphrey PA. Diagnostic effect of complete histologic sampling of prostate needle biopsy specimens. *Am J Clin Pathol*. 1998;109(4):416-22.
8. Bonney WW, Robinson RA, Lachenbruch PA, Culp DA. Yield of cancer tissue from prostatic needle biopsy. *Urology*. 1987;29:153-6.

9. Arista-Nasr J, Keirns C. The focus of "atypical glands, suspicious for malignancy" in prostatic needle biopsy specimens. *Am J Clin Pathol.* 1998;110(3):409.
10. Arista-Nasr J, Martinez-Mijangos O, Martinez-Benitez B. Utility of additional histological sections on prostatic needle biopsies with focal glandular atypia. *Actas Urol Esp.* 2008;32(6):594-8.
11. Arista-Nasr J, Cortés E, Keirns C, Hatchett A, Loría A. Diagnostic 17-Concordance in biopsies of deceptive prostatic carcinoma. *Rev Invest Clin.* 1996;48(4):289-96.
- 12- Fávares WJ, Hetzl AC, Reis LO, Ferreira U, Billis A, Cagnon VH. Periacinar retraction clefting in nonneoplastic and neoplastic prostatic glands: artifact or molecular involvement. *Pathol Oncol Res.* 2012 Apr;18(2):285-92.
- 13- Kruslin B, Tomas D, Mikuz G. Periacinar retraction artifact of the prostate. *Front Biosci (Schol Ed).* 2011 Jan 1;3:226-35. Review
14. Kruslin B, Tomas D, Rogatsch H, Novosel I, Cupić H, Belicza M, Kraus O, Mikuz G. Periacinar retraction clefting in the prostatic needle core biopsies: an important diagnostic criterion or a simple artifact?. *Virchows Arch.* 2003 Oct;443(4):524-7.
- 15- Alguacil-Garcia A. Artifactual changes mimicking signet ring cell carcinoma in transurethral prostatectomy specimens. *Am J Surg Pathol* 1986; 10:795–800.
- 16- Schned AR. Artifactual signet ring cells. *Am J Surg Pathol* 1987; 11:736–737.

17- Wang HL, Humphrey PA. Exaggerated signet-ring cell change in stromal nodule of prostate. A pseudoneoplastic proliferation. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1066–1070.

18-.Varma M, Linden MD, Amin MB. Effect of formalin fixation and epitope retrieval techniques on antibody 34betaE12 immunostaining of prostatic tissues. *Mod Pathol*. 1999;12(5):472-8.

19- Rodriguez-Covarrubias F, Gonzalez-Ramirez A, Aguilar-Davidov B, Castillejos-Molina R, Sotomayor M, Feria-Bernal G. Extended sampling at first biopsy improves cancer detection rate: results of a prospective, randomized trial comparing 12 versus 18-core prostate biopsy. *J Urol*. 2011;185(6):2132-6.