



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO
SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA
ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO
GONZÁLEZ GARZA“
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”
SERVICIO DE UROLOGÍA**

**FACTORES PRONÓSTICOS DE SUBGRADUACION
DE GLEASON EN PACIENTES CON CANCER DE
PROSTATA GLEASON 7 Y MENORES**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN UROLOGÍA**

P R E S E N T A:

JOSÉ SALAZAR HURTADO

**DR. MIGUEL GONZÁLEZ DOMÍNGUEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE UROLOGÍA**

**DR. PEDRO AVILA HERRERA
DIRECTOR DE TESIS**



.CIUDAD DE MÉXICO

2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN NORTE CIUDAD DE MÉXICO

UMAЕ HOSPITAL GENERAL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ
GARZA”

**“FACTORES PRONÓSTICOS DE SUBGRADUACION DE GLEASON
EN PACIENTES CON CANCER DE PROSTATA GLEASON 7 Y
MENORES”**

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dra. María Teresa Ramos Cervantes
Directora de Educación e investigación en salud
UMAЕ Hospital General Centro Médico Nacional La Raza “Dr. Gaudencio González Garza”

Dr. Miguel González Domínguez
Profesor titular del Curso de Urología
UMAЕ Hospital General Centro Médico Nacional La Raza “Dr. Gaudencio González Garza”

Dr. Pedro Ávila Herrera
Profesor adjunto del Curso de Urología y director de tesis
UMAЕ Hospital General Centro Médico Nacional La Raza “Dr. Gaudencio González Garza”

Dr. José Salazar Hurtado
Médico Residente de la especialidad en Urología

INDICE

1. TITULO.....	4
2. RESUMEN:	5
3. ABSTRACT:	6
4. INTRODUCCIÓN	7
4.1 Cáncer de próstata:.....	7
4.2 Sistema de graduación de Gleason:	7
4.3 Subgraduación y Sobregraduación:	8
4.4 Factores de Riesgo para Subgraduación:	9
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
6. OBJETIVOS	10
6.1 Objetivo general:	10
6.2 Específicos:.....	10
7. JUSTIFICACIÓN	10
8. MATERIALES Y MÉTODOS	11
8.1 Criterios de Inclusión.....	11
8.2 Criterios de Exclusión.....	12
8.3 Criterios de eliminación.	12
8.4 Descripción de las variables.....	12
8.5 Descripción general del estudio.	15
8.6 Análisis estadístico.....	15
9. RESULTADOS	16
10. DISCUSIÓN.	22
11. CONCLUSIONES.....	23
12. BIBLIOGRAFIA.	24
13. ANEXOS.	26

1. TITULO

FACTORES PRONÓSTICOS DE SUBGRADUACIÓN DE GLEASON EN PACIENTES CON CANCER DE PRÓSTATA GLEASON 7 Y MENORES

2 . RESUMEN:

Título: Factores pronósticos de subgraduación de Gleason en pacientes con cáncer de próstata Gleason 7 y menores.

Objetivo: Identificar factores pronósticos que influyan en subgraduación de la escala de Gleason (EG) en biopsia transrectal de próstata (BTRP) VS Producto final de próstata radical (PFPR).

Materiales y Métodos: Estudio de tipo transversal, analítico, observacional, descriptivo. Todos los pacientes operados de Prostatectomía Radical (PR) en el HG CMN “La Raza” y que se tenga registro quirúrgico, entre enero de 2008 a septiembre de 2016. A los pacientes se les asignó el estadio clínico según el tacto rectal (TR). Para la determinar el grado histológico de la BTRP se siguieron las directrices de la EG, se realizó BTRP guiada por ultrasonido con técnica de doble sextante obteniendo un total de 12 muestras. El peso de la pieza de PR se determinó de acuerdo al informe final de patología, se definió como subgraduación aquellos pacientes en los cuales la EG de las BTRP cambiaron de 6 a 7 o de 7 a mayor, o que el Gleason allá cambiado de 7(3+4) a 7 (4+3). Se realizó análisis univariado, bivariado y multivariado usando Stata 12.

Resultados: Se obtuvieron un total de 55 registros de pacientes, edad promedio de 66.63 años, promedio de APE de 12.6 ng/ml, peso promedio de 49.92 gr, promedio de BTRP positivas de 5.18. Una subgraduación de 47.27%. El 60% de las PR fueron laparoscópicas y el 40% cirugía abierta. Se calcularon las razones de momios para la prevalencia para cuatro factores de riesgo que son edad, APE, porcentaje de muestras positivas y peso de la muestra quirúrgica; siendo significativos el peso con OR de 1.024 ($p = 0.05$), interpretandose: a mayor peso el riesgo de subgraduacion se incrementa en 2% tomando como punto de corte 60 gr; porcentaje de muestras positivas de BTRP OR fue de 1.037 ($p = 0,01$), interpretandose: cuanto mayor sea el porcentaje de muestras positivas el riesgo de subgraduación se incrementa en 3% tomando un punto de corte de mayor o igual a 50% de biopsias positivas. Para el resto de los factores de riesgos evaluados los valores obtenidos no fueron significativamente estadísticos

Conclusiones: La subgraduación de Gleason en los pacientes con CaP se mantiene como un determinante importante en la toma de decisiones para tratamiento en pacientes con esta patología, nuestro estudio es limitado por el número de pacientes. Se debe tener en cuenta el porcentaje de subgraduación de BTRP sobretodo en los pacientes con factores de riesgo para determinar la mejor opción terapéutica para el paciente

Palabras clave: Cáncer de próstata, subgraduación, gleason

3. ABSTRACT

Title: Prognostic Factors of gleason subgraduation in patients with prostate cancer gleason 7 and minors

Objective: Identify the prognostic factors that influence in subgraduation of Gleason score (EG) in transrectal prostate biopsy (BTRP) VS final product of radical prostatectomy (PFPR)

Material and methods: This is a transversal, analytic, observational and descriptive study. All the patients operated of radical prostatectomy in HG CMN "La Raza" and that we have surgical record, between January 2008 and September 2016. We assigned clinical status according to the digital exploration. To determinate the histopathological status of the BTRP we followed the score of gleason, the BTRP was guided by ultrasound with double sextant technique obtaining a total of 12 cores. The final weight of the radical prostatectomy was determined by the histopathological final report, we defined subgraduation those patients in which the EG of the BTRP change from 6 to 7 or from 7 to a higher classification in EG, or that gleason change from 7(3+4) to 7(4+3). We made univariate, bivariate and multivariate analysis using stata 12

Results: We obtained 55 records of patients with an average age of 66.63 years, APE average of 12.6 ng/ml, weight 49.92 gr, BTRP positive cores 5.18. A subgraduation of 47.27%. The 60% of radical prostatectomies were laparoscopic and 40% were open. WE calculate OR for 4 risk factors age, APE, BTRP positive cores, and weight, weight was significative with a OR of 1.024 ($p=0.05$), so we can read this that a mayor weight subgraduation increases in 2% taking a cutoff point of 60 gr., the number of positive cores OR was 1.037 ($p=0.01$) so when the number of positive cores is more o equal to 50% the risk of subgraduation is increased in 3%. For the rest of the factors the results were not statistically significant.

Conclusions: The subgraduation of gleason score in patients with prostate cancer maintains as an important factor for the decisions about the ideal treatment for patients with this disease. Our study is limited by the number of patients. We have to notice the risk factors to determinate the best therapeutic option for the patient.

Key words: Prostate cancer, subgraduation, gleason score

4. INTRODUCCIÓN

4.1 Cáncer de Próstata:

El CaP es la neoplasia maligna no cutánea más común en hombres en Estados Unidos desde 1984, representa el 27% de todos los cánceres, actualmente se estima que a 1 de cada 7 (15.3%) hombres se le diagnosticará CaP y 1 de cada 38 (2.6%) morirá a causa de esta enfermedad.

Su diagnóstico se realiza mediante BTRP con ayuda del APE y TR, los cuales complementan para estadificar la enfermedad y normar el tratamiento. ⁽¹⁾

4.2 Sistema de graduación de Gleason:

El sistema de graduación de Gleason para pacientes con CaP se describió por primera vez en 1966 por Donald F. Gleason basado en un estudio de 270 pacientes realizado en el Hospital de la Administración de Veteranos de Minneapolis.

Donald F. Gleason basó su sistema de graduación en el patrón estructural de las células tumorales usando una escala de 5 puntos, donde los patrones 1-3 se acercaban más a la arquitectura normal de las glándulas prostáticas normales y los patrones 4-5 más al de las glándulas prostáticas cancerosas. Una innovación de este sistema de graduación fue que en vez de reportar el patrón de mayor agresividad; se reportaba la suma de los dos patrones predominantes.

Se han realizado varias modificaciones del primer sistema descrito en 1966:

- 1974 Donald F. Gleason y el Grupo Urológico de Investigación de la Administración de Veteranos; se expandió el estudio a 1032 pacientes y se normó la utilización del patrón 4 de Gleason para describirlo como: tumor glandular infiltrante, fusiforme, frecuentemente con células pálidas, el cual puede semejar al hipernefoma renal.
- 1977 Mellinger; en un estudio de 2911 pacientes, se reportó una EG 1 en 3.5%, EG 2 en 24.4%, EG 3 en 87.7%, EG 4 en 12.1%, EG 5 en 22.6 % y se describió el patrón 3 de Gleason como: células con bordes redondeados y suaves.
- 1977 Donald F. Gleason; se normó la utilización de patrones 3-5, se recomienda la revisión de material con baja magnificación y se describe la existencia de patrones terciarios.

- 2005 Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP); la EG es el resultado de la suma de los dos patrones predominantes, no se debe reportar EG 1 +1 =2 salvo situaciones extremadamente raras, el EG 2-4 no se debe reportar en BTRP, los patrones cribiformes se describen como patrones 4, graduación de variantes de adenocarcinoma, reporte de patrones secundarios de bajo grado, reporte de patrones secundarios de alto grado, reporte de patrones terciarios, reporte de EG 3+4=7 y 4+3=7, reporte de porcentaje de patrones 4 y 5, BTRP con reporte de EG diferentes en los diferentes cilindros.

Actualmente los patrones de graduación se definen como:

- Patrón 1: nódulos circunscritos de glándulas de tamaños medianos, uniformes, muy unidos entre sí, redondeados u ovals.
- Patrón 2: nódulos similares a patrón 1 bastante circunscritos, pueden tener ligera infiltración en los bordes del nódulo tumoral, no tan unidos entre sí y no tan uniformes como el patrón 1
- Patrón 3: unidades glandulares discretas, glándulas de más pequeñas que en patrones 1 y 2, con infiltración en acinos glandulares no neoplásicos, marcada variación en tamaño y forma.
- Patrón 4: glándulas microacinares fusionadas, glándulas cribiformes grandes, bordes irregulares, similares a hipernefroma renal.
- Patrón 5: Sin diferenciación glandular, se observan láminas sólidas, cordones, células aisladas o nidos tumorales sólidos con comedonecrosis central. ⁽¹⁾

4.3 Subgraduación y Sobregraduación:

Se entiende por su graduación o sobre graduación a la presencia en la pieza quirúrgica de un Gleason superior o inferior en 1 punto al hallado en los especímenes de la biopsia.

Previo a la actualización de 2005 por la ISUP la correlación entre el reporte de BTRP y PFPR era de entre 28 y 68% esto debido principalmente a la subgraduación en los reportes de BTRP en los carcinomas de bajo grado Vs carcinomas de alto grado. Con estas modificaciones se logró aumentar el porcentaje de correlación entre BTRP y PRPR hasta en un 76%.

En la actualidad bajo la unificación de criterios los reportes de patrones 3 han disminuido y los patrones 4 han aumentado, por ejemplo Billis y colaboradores reportan una disminución de EG 6 de 68 a 49% y un aumento de EG 7 de 26 a 39%.

En los PFPR se ha reportado que las EG 7 (3+4) corresponden hasta en un 95% a un pT2 y los EG 7 (4+3) corresponden hasta en un 79% a pT3-4.

La reproductibilidad interobservador juega un papel importante en el reporte de EG debido a que no siempre el patólogo cuenta con la experiencia adecuada, el porcentaje de un reporte exacto va de 36 a 81% y de 69 a 86% con cambios en 1 un punto mayor y menor en EG. ⁽²⁾

Se han reportado varios porcentajes de subgraduación de EG BTRP VS PRPR:

- 2008 Samson y Epstein (John Hopkins Hospital, Baltimore): 1455 pacientes, correlación exacta 75.9%, subgraduación 17.6%, sobregraduación 6.52%⁽³⁾
- 2010 Fulda-Graue (Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México): 163 pacientes, correlación exacta 61.9%, subgraduación 38.1%. ⁽⁴⁾
- 2010 Faye B. (Brooke Army Medical Center, Houston): 2771 pacientes, subgraduación 36.9% ⁽⁵⁾
- 2011 Rovegno (Buenos Aires): 138 pacientes, correlación exacta 63%, subgraduación 30%, sobregraduación 7%. ⁽⁶⁾
- 2012 Epstein (John Hopkins Hospital, Baltimore): 7643 pacientes, subgraduación 25.1%. ⁽⁷⁾
- 2013 Boris (Massachusetts General Hospital, Boston): 1836 pacientes, subgraduación 29.6% ⁽⁸⁾
- 2015 Morelos (Hospital General CMNR, Ciudad de México): 36 pacientes, correlación exacta 60%, subgraduación 36%, sobregraduación 3%. ⁽⁹⁾

4.4 Factores de Riesgo para Subgraduación:

Se ha señalado que existen varios factores mayores que producen discrepancia entre las biopsias y los resultados de prostatectomías radicales. *Algunos de estos son:*

- Edad
- APE
- Peso de PFPR

- Numero de muestras de BTRP positivas

De estos factores se le ha dado mayor valor al peso de la pieza final de PR, al APE, al número de muestras positivas por BTRP y al porcentaje de tumor en cada muestra.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La UMAE HG CMN “La Raza” es uno de los centros donde se realiza diagnóstico y tratamiento del CaP, se ofrece a los pacientes manejo quirúrgico y médico. Con fin de mejorar la atención a los pacientes con esta enfermedad se busca mejorar el protocolo de estudio de los pacientes y de esta manera brindar un mejor manejo.

Se busca determinar los factores pronósticos asociados a la subgraduación de la EG en esta población para seleccionar de mejor manera los pacientes candidatos a manejo quirúrgico.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general:

Identificar factores pronósticos de subgraduación de EG en pacientes con CaP Gleason 7 y menores.

6.2 Específicos:

- Calcular la proporción de pacientes con subgraduación de EG.
- Describir las características generales de los pacientes.
- Describir los factores pronósticos dependientes de los pacientes.
- Describir los factores pronósticos dependientes del CaP.

7. JUSTIFICACIÓN

El correcto diagnóstico y estadificación de la enfermedad forman la base para normar el tratamiento adecuado para cada paciente.

Los pacientes sometidos a manejo quirúrgico (PR) cuentan con la oportunidad de curación, por lo que su correcto manejo depende de una adecuada protocolización.

Identificar factores de pronósticos relacionados con la probable subgraduación y consecuente subetapificación del paciente nos ayudara a tomar mejores decisiones en cuanto a cuál podría ser el mejor tratamiento para cada paciente.

8. MATERIALES Y MÉTODOS

Para este trabajo de tesis se realizará un estudio de tipo transversal, analítico, observacional, descriptivo, donde se utilizarán todos los pacientes que hayan sido operados de PR en el HG CMN “La Raza” y que se tenga registro quirúrgico, en el período que comprende de enero de 2008 a septiembre de 2016. No se realizará cálculo de tamaño de muestra ya que se incluirá al total de pacientes atendidos en el período de tiempo antes mencionado.

A los pacientes recabados se les asignó el estadio clínico según el TR consignado en la historia clínica y siguiendo la clasificación TNM del año 2016 ⁽¹⁹⁾. Para la determinar el grado histológico de la BTRP se siguieron las directrices de la EG, se realizó la BTRP guiada por ultrasonido transrectal con técnica de doble sextante obteniendo un total de 12 muestras (2 base derecha, 2 base izquierda, 2 medio derecho, 2 medio izquierdo, 2 ápex derecho, 2 ápex izquierdo). El APE se determinó con un rango de normalidad entre 0-4 ng/ml. Para el estadio patológico de la pieza de PR se usó el TNM del año 2016 ⁽¹⁹⁾. El peso de la pieza de PR se determinó de acuerdo al informe final proporcionado por el servicio de patología de nuestra unidad.

Se definió como subgraduación aquellos pacientes en los cuales la EG de las BTRP cambiaron de 6 a 7 o de 7 a mayor al clasificar la EG en la muestra de PR, o que el Gleason allá cambiado de 7(3+4) a 7 (4+3).

8.1 Criterios de Inclusión.

Se incluirá a todo aquel paciente sometido a PR en el HG CMN “La Raza”, entre enero de 2008 y septiembre de 2016, y que cumplan con los siguientes puntos:

- Que cuenten con BTRP con SG 7 o menores.
- Toma de BTRP por lo menos de 10 muestras.
- Pacientes con archivo completo.
- Que cumplan con protocolo completo.

8.2 Criterios de Exclusión.

Se excluirá a todo aquel paciente sometido a PR en el HG CMN “La Raza”, entre enero de 2008 y septiembre de 2016, y que cumplan con los siguientes puntos:

- Pacientes con BTRP con SG 8 o mayores.
- Pacientes con BTRP con menos de 10 muestras.
- Pacientes sin protocolo completo.
- Pacientes sin expediente.

8.3 Criterios de eliminación.

Se eliminará el registro de cualquier paciente que haya sido ingresado en el protocolo, y que por alguna razón durante su revisión haya interrumpido su seguimiento o falte alguno de los puntos necesarios para continuar en el estudio.

8.4 Descripción de las variables.

Tabla de variables

Variable	Abreviatura	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Tipo/Categoría
Fecha de cirugía	FECHA_CIRU	Tiempo, determinado por el día, el mes y el año, en que se hace u ocurre una cosa.	Fecha en la cual se realizó la cirugía	FECHA (DD/MM/AAAA)	Cuantitativa discreta
Año de cirugía	AÑO_CIRU	Período de 365 días (366 días, los años bisiestos), dividido en doce meses, que empieza el día 1 de enero y termina el 31 de diciembre.	Año en el cual se realizó la cirugía	Años	Cuantitativa continua
Edad	EDAD	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Tiempo que ha vivido un paciente desde el nacimiento hasta la fecha de estudio	Años	Cuantitativa continua
Antígeno prostático específico	APE	Proteína que produce la glándula de la próstata.	Resultado de laboratorio del antígeno prostático específico previo a la cirugía	Nanogramos por mililitro (ng/ml)	Cuantitativa discreta

Cirugía	CIRUGÍA	Parte de la medicina que se ocupa de curar las enfermedades, malformaciones, traumatismos, mediante operaciones manuales o instrumentales.	Procedimiento quirúrgico de abordaje para la Prostatectomía radical	1 = Cirugía abierta, 2 = Cirugía laparoscópica	Cualitativa nominal dicotómica
Gleason pre-quirúrgico	GLEASON_PRE	Sistema que se emplea para medir el grado de agresividad de un cáncer de próstata, basándose en la observación al microscopio de las características que presentan las células de la muestra obtenida en una biopsia del órgano.	Graduación de la muestra de patología clasificada previa a la cirugía.	0 = SN, 1 = 6(3+3), 2 = 7(3+4), 3 = 7(4+3), 4 = 8(4+4), 5 = 9(4+5), 6 = 9(5+4), 7 = 10(5+5), 99 = Sin datos (SD)	Cualitativa ordinal
Gleason post-quirúrgico	GLEASON_POST	Sistema que se emplea para medir el grado de agresividad de un cáncer de próstata, basándose en la observación al microscopio de las características que presentan las células de la muestra obtenida en una biopsia del órgano.	Graduación de la muestra de patología clasificada posterior a la cirugía.	0 = SN, 1 = 6(3+3), 2 = 7(3+4), 3 = 7(4+3), 4 = 8(4+4), 5 = 9(4+5), 6 = 9(5+4), 7 = 10(5+5), 99 = Sin datos (SD)	Cualitativa ordinal
Muestras positivas	M_POSITIVAS	Muestra total o parcial de tejido para ser examinada al microscopio por un médico anatomopatológico	Muestras positivas reportadas por patología	Números, 99 = RTUP	Cuantitativa discreta

Invasión perineural pre-quirúrgica	INV_PERI_P REV	Presencia de cambios histológicos sugerentes en un proceso neoplásico alrededor de un nervio o grupo de nervios	Presencia de invasión perineural en las muestras previas a la cirugía	0 = NO, 1 = SI, 9 = Sin datos (SD)	Cualitativa nominal dicotómica
Invasión linfovascular pre-quirúrgica	INV_LINFO	Presencia de cambios histológicos sugerentes en un proceso neoplásico a los vasos sanguíneos o sistema linfático	Presencia de invasión linfovascular en las muestras previas a la cirugía	0 = NO, 1 = SI, 9 = Sin datos (SD)	Cualitativa nominal dicotómica
Peso	PESO	Medida de la fuerza gravitatoria que actúa sobre un objeto.	Peso del paciente al momento del estudio y protocolo en el servicio de urología	Gramos	Cuantitativa continua
Invasión perineural post-quirúrgica	INV_PERI_P REV	Presencia de cambios histológicos sugerentes en un proceso neoplásico alrededor de un nervio o grupo de nervios	Presencia de invasión perineural en las muestras posterior a la cirugía	0 = NO, 1 = SI, 9 = Sin datos (SD)	Cualitativa nominal dicotómica
Invasión linfovascular post-quirúrgica	INV_LINFO	Presencia de cambios histológicos sugerentes en un proceso neoplásico a los vasos sanguíneos o sistema linfático	Presencia de invasión linfovascular en las muestras posterior a la cirugía	0 = NO, 1 = SI, 9 = Sin datos (SD)	Cualitativa nominal dicotómica
Estado clínico	EDO_CLIN	Es la cantidad o grado de diseminación del cáncer en el cuerpo que se basa en los resultados de pruebas que se realizan antes de la cirugía	Estadio clínico previo al reporte de patología	0 = SN, 1 = T1a, 2 = T1b, 3 = T1c, 4 = T2a, 5 = T2b, 6 = T2c, 7 = T3a, 8 = T3b, 9 = T3br1, 10 = T4, 99 = Sin	Cualitativa ordinal

				datos (SD)	
Estado clínico posterior a patología	EDO_CLIN_RP	Es la cantidad o grado de diseminación del cáncer en el cuerpo que se basa en los resultados de pruebas que se realizan antes de la cirugía	Estadio clínico posterior al reporte de patología	0 = SN, 1 = T1a, 2 = T1b, 3 = T1c, 4 = T2a, 5 = T2b, 6 = T2c, 7 = T3a, 8 = T3b, 9 = T3br1, 10 = T4, 99 = Sin datos (SD)	Cualitativa ordinal
Subgraduación	SUBGRAD	División, ordenación o disposición de una cosa según diferentes grados o niveles, de modo que crezca o decrezca gradualmente	Presencia de subgraduación posterior a los resultados postquirúrgicos	0 = NO, 1 = SI, 2 = Sobregraduación, 9 = Sin datos (SD)	Cualitativa nominal dicotómica

8.5 Descripción general del estudio.

Este estudio de acuerdo a la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud es un estudio sin riesgo. En todo momento se resguardarán y no se publicarán ni identificarán los nombres, números de afiliación y otros datos personales de los donadores. Solo serán de conocimiento del tutor y del médico residente.

8.6 Análisis estadístico.

Para el análisis de los resultados de este trabajo de tesis se realizará en fases:

- **Análisis univariado:** se obtuvo frecuencias simples, porcentajes y razones. Se realizó t de student para comparar las características clínicas y patológicas entre los grupos de subgraduados y no subgraduados.
- **Análisis bivariado:** se calculó medidas de asociación para cada uno de los factores encontrados en los pacientes estudiados.
- **Análisis multivariado:** se realizó regresión logística para los factores de edad, antígeno prostático específico y peso de la próstata.

Para el manejo de la información se utilizará paquetería de Microsoft Office, y para el análisis estadístico de la información se utilizará Stata 12.

9. RESULTADOS.

Para el presente estudio de tesis se obtuvieron los registros de 80 pacientes sometidos a PR en UMAE HG CMN “La Raza” entre enero de 2008 y septiembre de 2016. De estos registros se eliminaron 25 registros ya que no fueron completados todos los datos por contar con expedientes incompletos o por encontrarse duplicados en el sistema, teniendo al final un total de 55 registros de pacientes que contaban con los criterios de inclusión. Al calcular la prueba de Shapiro-Wilk de normalidad, y los valores calculados de sesgo y curtosis, que indican que la muestra estudiada se distribuye de manera normal.

En cuanto a las características generales de los pacientes, la edad promedio de la población estudiada es de 66.63 años, con un valor mínimo de 50 años y un valor máximo de 78 años, y una desviación estándar de 6.2. El promedio de APE obtenidos de los pacientes fue de 12.6 ng/ml, con un valor mínimo de 1 y un máximo de 47.12, y una desviación estándar de 9.18. El peso promedio de las PFPR de los pacientes fue de 49.92 gr, con peso máximo de 120 gr y mínimo de 20 gr.

Al graduar a los pacientes en la etapa prequirúrgica a través de la EG, se observó que el 58.18% se reportó como 6 (3+3), el 38.18% como 7 (3+4) y 3.64% como 7 (4+3). En la clasificación postquirúrgica se reportó 29.09% EG 6 (3+6), el 34.55% EG 7 (3+4), el 20% EG 7 (4+3), el 5.45% EG 8 (4+4), el 5.45% EG 9 (4+5), el 3.64% EG 9 (5+4) y el 1.82% EG 10 (5+5) (Cuadro 1).

EG pacientes Subgraduados y bien graduados				
Gleason	BG 29 N (%)	SG 26 N (%)	TOTAL BG 55 N (%)	TOTAL SG 55 N (%)
6 (3+3)	16 (55.17)	16 (61.55)	50%	50%
7 (3+4)	12 (41.37)	7 (26.92)	63.15 %	36.85 %
7 (4+3)	1 (3.46)	3 (11.53)	25%	75%

Se clasificó en cinco grupos a los pacientes de acuerdo al valor de APE obtenido, observándose que el 5.45% tenían valores menores a 4 ng/ml, el 43.64% de 4 a 10 ng/ml, el 36.36% de 11 a 20 ng/ml, el 7.27% de 21 a 30 ng/ml y el 7.27% valores mayores a 30 ng/ml. (Cuadro 2).

Grupo de APE (ng/ml)	APE N (%)
Menor a 4	3 (5.45)
4 a 10	24 (43.64)
11 a 20	20 (36.36)
21 a 30	4 (7.27)
Mayor a 30	4 (7.27)

Dentro de los resultados en las biopsias prequirúrgicas, en el 70.91% no se evidenció invasión perineural, mientras que en el 29.09% si se reportó este hallazgo. En cuanto a la invasión linfovascular en el 83.64% no se evidenció esta invasión en las muestras de biopsia, y en el 16.36% si se reportó este hallazgo en las biopsias. Por otro lado, en las muestras obtenidas posteriores a la cirugía, en el 58.18% se evidenció invasión perineural, y en el 41.82% no se reportó este hallazgo. En el 83.64% no se reportó invasión linfovascular, mientras que en el 16.36% si se evidenció este hallazgo en la muestra de patología (Cuadro 3).

Hallazgos de patología		BTRP N (%)	BG	SG	PR TOTAL N (%)	PR HALLAZGO CORRECTO N (%)	PR HALLAZGO INCORRECTO N (%)
Invasión perineural	Si	16 (29.09)	6	10	32 (58.18)	16 (29.09)	16(29.09)
	No	39 (70.91)	23	16	23 (41.82)	23 (41.82)	
Invasión linfovascular	Si	2 (3.64)	0	2	9 (16.36)	2 (3.63)	7(12.72)
	No	53 (96.36)	29	24	46 (83.64)	46 (83.64)	

De acuerdo al estadio clínico prequirúrgico de los pacientes el 3.64% se reportó como T1a, el 9.09% T1b, el 25.45% T1c, el 32.73% T2a, el 23.64% T2b y el 5.45% T2c De acuerdo a la estadificación postquirúrgica acorde al reporte final de patología el 16.36% se clasificó como T2a, el 18.18% T2b, el 41.82% T2c, el 3.64% T3a, el 16.36% T3b y 3.64% se clasificó como T3br1 (Cuadro 4).

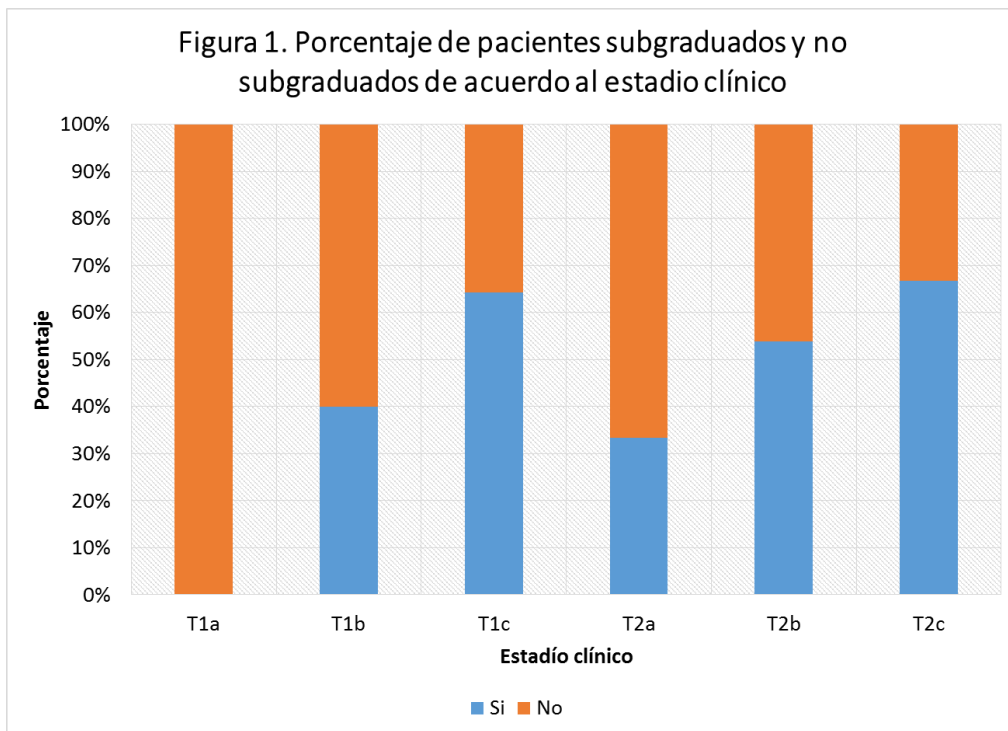
Estadioclinico	BTRP Prequirúrgica N (%)	PR Postquirúrgica N (%)
T1a	2 (3.64)	0
T1b	5 (9.09)	0
T1c	14 (25.45)	0
T2a	18 (32.73)	9 (16.36)
T2b	13(23.64)	10 (18.18)
T2c	2 (5.45)	23 (41.82)
T3a	0	2 (3.64)
T3b	0	9 (16.36)
T3br1	0	2 (3.64)

Al comparar la EG obtenida de la BTRP y la obtenida posterior a la PR observando que el 47.27% presentó un cambio al incremento en la graduación. De los pacientes que fueron clasificados como EG 6(3+3), el 50% quedó en esa misma clasificación; el 21.88% cambió a EG 7(3+4), el 15.62% cambio a EG 7(4+3), el 6.25% cambio a EG 8 (4+4) y el 6.25% cambio a EG 9 (4+5). De los pacientes que fueron clasificados como EG 7 (3+4), el 57.14% quedó en esa misma clasificación; el 23.81% cambió a EG 7(4+3), el 4.76% cambio a EG 8 (4+4), el 4.76% cambio a EG 9 (4+5) y el 9.53% cambio a EG 9 (5+4). . De los pacientes que fueron clasificados como EG 7 (4+3), el 50% quedó en esa misma clasificación y el 50% cambio a EG 10 (5+5). (Cuadro 5).

Graduación posterior a PR estratificado por la EG obtenida de la BTRP								
Escala de Gleason de muestra posterior a PR								
	6 (3+3)	7(3+4)	7(4+3)	8(4+4)	9 (4+5)	9(5+4)	10 (5+5)	
Escala de Gleason de la BTRP	6(3+3)	16	7	5	2	2	0	0
7(3+4)	0	12	5	1	1	0	0	
7(4+3)	0	0	1	0	0	2	1	
SUBGRADUADOS		26						
BIEN GRADUADOS		29						

En cuanto al procedimiento quirúrgico (PR), el 60% fueron sometidos a cirugía laparoscópica y el 40% fueron sometidos a cirugía abierta.

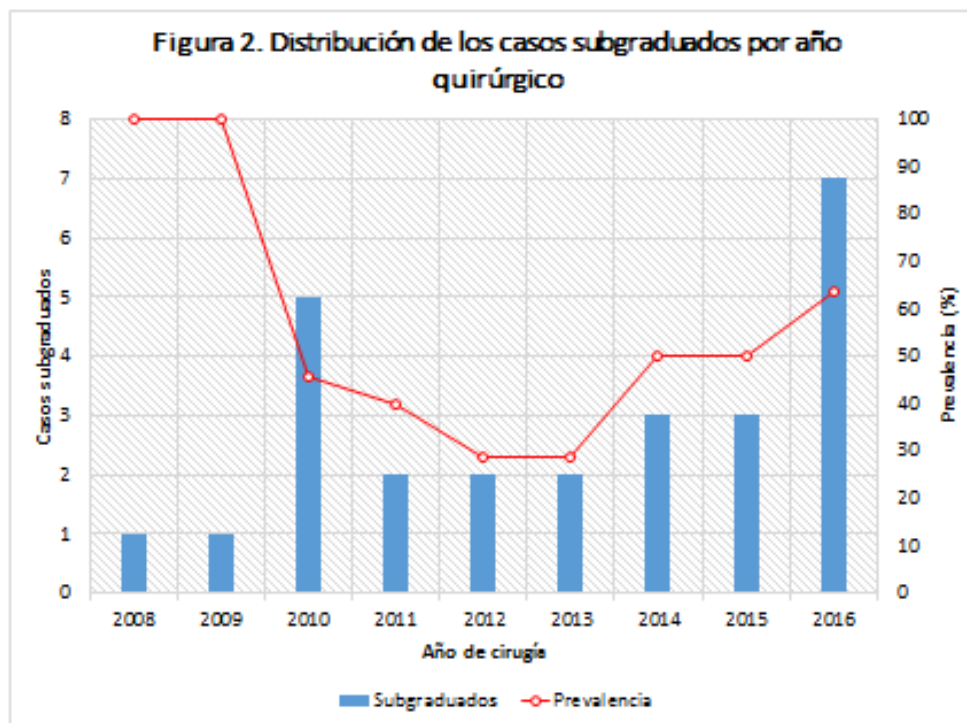
Se realizaron BTRP tomando 12 muestras de las cuales la media fue de 5.18 biopsias positivas, con mínimo de 2 biopsias positivas y máximo de 12 muestras positivas. Del total de los pacientes el 23.64% tuvo dos muestras positivas, el 1.82% tres muestras positivas, el 18.18% cuatro muestras positivas, el 3.64% cinco muestras positivas, el 20% seis muestras positivas, el 10.91% ocho muestras positivas, el 3.64% 10 muestras positivas y el 5.45% 12 muestras positivas; en el 12.73% de los casos estudiados se obtuvo una muestra completa a través de RTUP siendo 28.57% T1a y 71.43% T1b. Al revisar todos los cambios en las muestras prequirúrgicas y postquirúrgicas, se observó que el 47.27% fueron casos clasificados como sub-graduados, mientras que el 52.73% fueron graduados correctamente.



En el cuadro 6 se encuentran descritas las características clínicas y patológicas en los grupos de subgraduados y no subgraduados, que son edad en años, APE (ng/ml), número de muestras positivas de BTRP, volumen prostático (gr.).

Cuadro 6. Comparación de las características clínicas y patológicas en los grupos subgraduados y no subgraduados.			
	Subgraduados (n = 26)	No subgraduados (n = 29)	Valor P
Edad (media)	66.46	66.79	0.01
APE (ng/ml) (media)	14.00	11.33	< 0.0001
Muestras positivas (media)	6.25	4.13	< 0.0001
% de muestras positivas (media)	52.08	34.38	< 0.0001
Volumen prostático (media)	57.20	42.89	< 0.0001

La prevalencia global de subgraduación fue de 47.27%; de acuerdo al año en el que se realizó la cirugía la prevalencia por año quirúrgico, en el 2008 fue de 100%, en 2009 fue del 100%, en el 2010 fue de 45.45%, en el 2011 fue de 40%, en el 2012 fue de 28.57%, en el 2013 fue de 28.57% en el 2014 y 2015 fue de 50% cada uno, y en el 2016 fue de 63.64% (Figura 2).



Se calcularon las razones de momios para la prevalencia (OR = Odds ratio) para cuatro factores de riesgo que son edad, APE, porcentaje de muestras positivas y peso o volumen de la muestra quirúrgica, se obtuvo para el peso de la muestra posterior a PR un valor de OR de 1.024 ($p = 0.05$), dando la siguiente interpretación, a mayor peso o volumen prostático el riesgo de subgraduación se incrementa en 2% tomando como punto

de corte 60 gr en el peso de la pieza final de PR. En cuanto a la variable de porcentaje de muestras positivas de BTRP el valor de OR fue de 1.037 ($p = 0,01$), interpretandose de la siguiente forma, cuanto mayor sea el porcentaje de muestras positivas de BTRP el riesgo de subgraduación se incrementa en 3% tomando un punto de corte de mayor o igual a 50% de biopsias positivas (mayor o igual a 6 de 12 muestras). Ambos resultados son estadísticamente significativos. Al realizar el análisis bivariado de los factores que se decidieron revisar, y que de acuerdo a la literatura se han evaluado en diversas poblaciones, Para el resto de los factores de riesgos evaluados los valores obtenidos no fueron significativamente estadísticos (Cuadro 7). Al introducir los valores en el modelo de regresión logística múltiple, para el análisis multivariado los resultados no cambiaron para dichos factores de riesgo, el único valor a interpretar es el porcentajes de muestras positivas de BTRP con una OR de 1.036 ($p = 0.04$) (Cuadro 8).

Cuadro 7. Análisis de los factores predictivos para la subgraduación.

	OR	IC (95%)	Valor <i>P</i>
Edad	0.991	0.909 – 1.080	0.84
APE pre-quirúrgico	1.033	0.972 – 1.098	0.28
% Muestras positivas	1.037	1.006 – 1.068	0.01
Peso de muestra posterior a PR	1.024	0.999 – 1.050	0.05
Invasión perineural	2.395	0.724 – 7.926	0.46
Estadio clínico	1.189	0.750 – 1.885	0.15

OR: Odds ratio; IC: intervalos de confianza

Cuadro 8. Análisis multivariado de los factores predictivos para la subgraduación.

	OR	IC (95%)	Valor <i>P</i>
Edad	0.991	0.877 – 1.120	0.89
APE pre-quirúrgico	1.012	0.941 – 1.088	0.74
% Muestras positivas	1.036	1.000 – 1.074	0.04
Peso de muestra posterior a PR	1.030	0.994 – 1.067	0.09
Invasión perineural	0.594	0.096 – 3.651	0.57
Estadio clínico	0.179	0.272 – 1.412	0.25

OR: Odds ratio; IC: intervalos de confianza

10. DISCUSIÓN.

En este trabajo se determinó una subgraduación del 47.27% de los casos sometidos a BTRP, se estudió la relación de edad, número de BTRP positivas, Gleason pre-quirúrgico, APE, estadio clínico, peso de PFPR, EG prequirúrgico, EG postquirúrgico, invasión linfvascular pre y postquirúrgica, invasión perineural pre y postquirúrgica.

La literatura actual reporta una incidencia de subgraduación entre el 30% y 50% y una sobregraduación de entre 5% y 7%, todo esto dependiendo del sitio donde se realiza el estudio histopatológico y la experiencia del patólogo en el estudio de este tipo de muestras.

Las razones probables para estas discrepancias en los estudios histopatológicos ya se han descrito y son: error del patólogo, casos borderline, localización del tumor y error del muestreo.

El error del patólogo depende principalmente de la experiencia y la familiaridad del patólogo con el estudio de este tipo de muestras; los casos borderline suponen una muestra donde se superpone tejido glandular gleason 3 vs 4 o gleason 4 vs 5; la localización del tumor es otra causa potencial ya que las células tumorales pueden estar localizadas en la zona de transición o en el área apical anterior; el error del muestreo se refiere a que el componente de mayor graduación no estuvo presente la biopsia realizada.^(5,6,8,10,18)

La subgraduación de la EG adquiere importancia sobre todo en los pacientes de riesgo bajo e intermedio que serán sometidos a tratamiento quirúrgico con un alto riesgo de a pesar del tratamiento quirúrgico requerir algún tipo de terapia adyuvante aumentando así sus comorbilidades y exponiéndolos a los riesgos que una cirugía radical conlleva. Por lo

anterior es imperativo la adecuada selección de pacientes que serán sometidos a cirugía radical con el fin de tratar de que este grupo de pacientes reciba la mejor opción de tratamiento que los permita continuar con la mejor calidad de vida posible.

Grandes series publicadas han demostrado que las BTRP extendidas (>10 muestras) y por saturación (>20 muestras) se asocian a menor riesgo de subgraduación comparadas con BTRP con < 10 muestras. En la gran mayoría de los estudios la edad no ha sido significativa debido ya que los rangos de edad en los pacientes con este tipo de patología oscilan en un rango estrecho. ^(5,6,8,10,18)

En este estudio no se asocio una relación entre el riesgo de subgraduación y la cantidad de APE (OR 1.033 y $p < 0.28$), aunque las grandes series reportan una asociación clara entre APE elevados y subgraduación, así como tumores agresivos o voluminosos. ^(5,6,8,10,18)

El peso de la pieza final de PR se ha reportado como un factor de riesgo de subgraduación; hasta en el 70% de las series grandes de casos se reporta el menor peso prostático como un factor que disminuye la subgraduación y se asocia a tumores de alto riesgo; en nuestra serie encontramos en el estudio univariable que un peso igual o mayor a 60 gr se asocia a 2% más de riesgo de subgraduación, en nuestro caso se podría explicar como un error de muestreo debido a que nuestra institución es un hospital escuela donde los residentes de urología de primer y segundo año llevan a cabo las BTRP y muchas veces un volumen prostático mayor conlleva una mayor dificultad para realizar la BTRP. ^(5,6,8,10,18)

El número de muestras positivas de BTRP se ha demostrado como un factor que influye en la subgraduación de la muestra, en nuestro estudio en el análisis univariado reportó un riesgo de 3% de subgraduación cuando el porcentaje de las muestras fue mayor o igual a 50%; en las diversas series también se reporta la importancia del porcentaje de tumor en cada BTRP positiva como factor predisponente a subgraduación o sobregraduación. El estadio clínico y la invasión linfovascular o perineural no demostraron una significancia estadística en nuestro estudio. ⁽¹⁸⁾

11. CONCLUSIONES.

La subgraduación de Gleason en los pacientes con cáncer de próstata se mantiene como un determinante importante en la toma de decisiones para tratamiento en pacientes con esta patología, nuestro estudio es limitado por el número de pacientes. Se debe tener en cuenta el porcentaje de subgraduación de BTRP sobretodo en los pacientes con factores de riesgo (APE elevado y mayor número de muestras positivas) para determinar la mejor opción terapéutica para el paciente.

Los factores determinantes externos al urólogo continúan siendo los reportes por parte del especialista en patología, por lo que se recomienda que el estudio tanto de la pieza de PR y las muestras de BTRP se lleve a cabo por un patólogo con experiencia este tipo de estudios para tratar de disminuir al menor porcentaje este factor.

12. REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFÍA.

1. Peters. C.A. Campbell- Walsh Urology 3 Vol. 11 edition. Andrew J. Stephenson, MD, MBA, FACS, FRCS(C), and Eric A. Klein, MD. Epidemiology, Etiology and Prevention of Prostate Cancer. Cap. 107; p. 2543 – 2564.
2. Rodolfo Montironi, Roberta Mazzucchelli, Antonio Lopez-Beltran, Marina Scarpelli Liang, Cheng. The Gleason grading system: where are we now? Diagnostic Histopatolgy Octubre 2011; Vol. 17:10, p. 419-427.
3. Samson W. Fine, Jonathan I. Epstein. A Contemporary Study Correlating Prostate Needle Biopsy and Radical Prostatectomy Gleason Score. The Journal of Urology. Abril 2008; Vol. 179, p. 1335-1339.
4. Fulda- Graue SD. Factores de riesgo que influyen en la correlación del gleason de las biopsias con la pieza quirúrgica. Revista Mexicana de urología 2010; 70:4, p. 211-214
5. Rovegno, Agustín R. Predictores de menor gradación en la biopsia prostática de pacientes con cáncer de próstata tratados mediante prostatectomía radical. Revista Argentina de urología. Mayo 2011; Vol. 76: 3, p. 124-131
6. Faye B. Serkin, Douglas W. Soderdahl, Jennifer Cullen, Yongmei Chen, Javier Hernandez. Patient risk stratification using Gleason score concordance and upgrading among men with prostate biopsy Gleason score 6 or 7. . Urologic Oncology. 2010; Vol. 28, p. 302-307
7. Jonathan I. Epstein, Zhaoyong Feng, Bruce J. Trock, Phillip M. Pierorazio. Radical Prostatectomy: Incidence and Predictive Factors Using the Modified Gleason Grading System and Factoring in Tertiary Grades. European Urology. Febrero 2012; Vol. 61, p. 1019 -1024.
8. Boris Gershman, Douglas M. Dahl, Aria F. Olumi, Robert H. Young, W. Scott McDougal, Chin-Lee Wu. Smaller prostate gland size and older age predict Gleason score upgrading. Urologic Oncology. 2013; Vol. 31, p. 1033-1037.
9. Morelos. Correlación histopatológica de la escala de Gleason entre las biopsias transrectales y el resultado histopatológico final, de pacientes operados de prostatectomía radical, en el Hospital General del Centro Médico “La Raza” del 2008 al 2013. Febrero 2015
10. Burkhard Helpapa, Daniel Ringlia, Zaki Shaikhibrahimb, Nicolas Wernert, Glen Kristiansenb. The heterogeneous Gleason 7 carcinoma of the prostate: Analyses of low and high grade (risk) carcinomas with criteria of the International Society of Urological Pathology (ISUP). Pathology – Research and Practice. 2013. Vol 209, p. 190–194.

11. Hugh J. Lavery*, Michael J. Droller. Do Gleason Patterns 3 and 4 Prostate Cancer Represent Separate Disease States? *The Journal of Urology*. 2012; Vol. 188, p. 1667-1675.
12. Neil E. Martin, Ming-Hui Chen, Danjie Zhang, Jerome P. Richie, Anthony V. D'Amico. Unfavorable Intermediate-Risk Prostate Cancer and the Odds of Upgrading to Gleason 8 or Higher at Prostatectomy. *Clinical Genitourinary Cancer* 2016.
13. H. Xua, P.D. Bai b, M.B. Hua, S.H. Maa, W.H. Zhua, J.M. Hua, S.H. Liua, T. Yang a, J.Y. Houa, Y. Hua, Q. Ding a y H.W. Jiang. Infragradación de la biopsia de próstata respecto a la pieza de prostatectomía la población china: nomogramas actualizados. *Actas Urológicas Españolas* 2016. Vol. 904.
14. Gleason DF: Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1966; 50: 125.
15. Mark R. Newton, Sharon Phillips, Sam S. Chang, Peter E. Clark, Michael S. Cookson, Rodney Davis, Jay H. Fowke, S. Duke Herrell, Roxelyn Baumgartner, Robert Chan, Vineet Mishra, Jeffrey D. Blume, Joseph A. Smith, Jr. and Daniel A. Barocas. Smaller Prostate Size Predicts High Grade Prostate Cancer at Final Pathology. *The Journal of Urology* 2010. Vol. 184, p. 930-937.
16. Judson D. Davies, Monty A. Aghazadeh, Sharon Phillips, Shady Salem, Sam S. Chang, Peter E. Clark, Michael S. Cookson, Rodney Davis, S. Duke Herrell, David F. Penson, Joseph A. Smith, Jr., Daniel A. Barocas. Prostate Size as a Predictor of Gleason Score Upgrading in Patients With Low Risk Prostate Cancer. *The Journal of Urology* 2011. Vol. 186, p. 2221-2227.
17. Michael Muntener, Jonathan I. Epstein, David J. Hernandez, Mark L. Gonzalgo, Leslie Mangold, Elizabeth Humphreys, Patrick C. Walsh , Alan W. Partin, Matthew E. Nielsen. Prognostic Significance of Gleason Score Discrepancies between Needle Biopsy and Radical Prostatectomy. *European Urology* 2008. Vol. 53, p. 767–776
18. Jonathan I. Epstein, Zhaoyong Feng, Bruce J. Trock, Phillip M. Pierorazio. Upgrading and Downgrading of Prostate Cancer from Biopsy to Radical Prostatectomy: Incidence and Predictive Factors Using the Modified Gleason Grading System and Factoring in Tertiary Grades. *European Urology* 2012. Vol. 61, p- 1019-1024.
19. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer Version 2.2016. Accessed at www.nccn.org/patients

13. ANEXOS

13.1 Consentimiento informado



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:

Patrocinador externo (si aplica):

Lugar y fecha:

Número de registro:

Justificación y objetivo del estudio:

Procedimientos:

Posibles riesgos y molestias:

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:

Participación o retiro:

Privacidad y confidencialidad:

En caso de colección de material biológico (si aplica):

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):

Beneficios al término del estudio:

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Colaboradores:

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013