



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina

Centro Médico ABC

**“Correlación en la interpretación de la suma
de Gleason en la Biopsia Prostática
Transrectal y la Prostatectomía Radical”**

Análisis de 116 casos en el Centro Médico ABC de la
Cd. de México en un período de 8 años.

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:

Especialista en Anatomía Patológica

Presenta:

Dr. Vladimir Abdel Espinosa de los Monteros Franco

Tutor de Tesis:

Dr. Álvaro Lezid Padilla Rodríguez

México, D.F. 2008



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.



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina

Centro Médico ABC

**“Correlación en la interpretación de la suma
de Gleason en la Biopsia Prostática
Transrectal y la Prostatectomía Radical”**

Análisis de 116 casos en el Centro Médico ABC de la
Cd. de México en un período de 8 años.

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:

Especialista en Anatomía Patológica

Presenta:

Dr. Vladimir Abdel Espinosa de los Monteros Franco

Tutor de Tesis:

Dr. Álvaro Lezid Padilla Rodríguez

México, D.F. 2008

DEDICATORIA

A mi esposa *Belén*, quién con su profundo amor y paciencia me ha acompañado de forma incondicional, eres la fuerza de mis pasos y el pilar ante mis debilidades. A ti que me has dado los dos más grandes regalos de mi vida, nuestros hijos, *Vladimir y Galia*.

A mis hijos *Vladi y Galia*, con su llegada cambiaron mi vida, con su amor y compañía me estimulan a ser mejor padre y ser humano cada día, y que aún siendo tan pequeños son tan grandes maestros, en fin, son el motor que me impulsa a seguir adelante.

A mis padres *María del Carmen y David* que han sido mi apoyo ante todas las dificultades que se han presentado en mi vida, han sido testigos de alegrías y tristezas, a ellos que con su amor, sabios consejos, y sobre todo con su ejemplo, me han enseñado e impulsado a alcanzar mis metas. Como tributo a la educación, confianza y amor que sembraron en mí.

A mi abuelita, *Beatriz* quien con su amor, oraciones, bendiciones y consejos ha estado presente en cada momento de mi vida.

...con todo mi amor e infinitas gracias...

Vladimir Abdel Espinosa de los Monteros Franco

A G R A D E C I M I E N T O S

A mi Maestro el Dr. Carlos Ortiz Hidalgo, Jefe del departamento de Patología Quirúrgica del Centro Médico ABC, por su apoyo y darme la oportunidad de formar parte de su grupo de trabajo.

Muy especialmente quiero agradecer a mi Maestro el Dr. Álvaro Lezid Padilla Rodríguez por la asesoría en este trabajo y su continua disposición para la enseñanza.

A la Dra. Nayeli Martínez, al Dr. Javier Baquera, a la Dra. Teresa Cuesta y a la Dra. Beatriz de León; por contribuir de manera muy particular en mi formación como profesional.

A mis PADRES, por siempre mostrarme que la vida es un continuo aprendizaje...”*por ser padres, amigos y maestros*”

Dr. Vladimir Abdel Espinosa de los Monteros Franco
2008

INDICE

- I. INTRODUCCION
- II. RESUMEN
- III. MARCO TEORICO
 - 3.1 Anatomía
 - 3.2 Histología de la próstata
 - 3.3 Patologías de la próstata
 - 3.3.1 Hiperplasia nodular de la próstata
 - 3.3.2 Adenocarcinoma de la próstata
 - 3.4 Gradificación del adenocarcinoma acinar convencional de la próstata
 - 3.5 Sistema de gradación de Gleason
 - 3.5.1 Grado I y II
 - 3.5.2 Grado III
 - 3.5.3 Grado IV
 - 3.5.4 Grado V
 - 3.5.5 Suma de Gleason
- IV. JUSTIFICACION
- V. MATERIAL Y METODOS
 - 5.1 Tipo de investigación
 - 5.2 Universo
 - 5.3 Criterios de exclusión
 - 5.4 Unidad observacional
 - 5.5 Fuente de información
- VI. RESULTADOS
 - 6.1 Prostatectomías
 - 6.2 Biopsias prostáticas transrectales
 - 6.3 Correlación diagnóstica y del Grado de Gleason entre la BPT y la PR
- VII. DISCUSION
- VIII. CONCLUSIONES
- IX. REFERENCIAS

INTRODUCCION

En el año de 1966 el Dr. Donald F. Gleason desarrolló un sistema de gradificación para el carcinoma prostático basándose en el patrón arquitectural del tumor visto al microscopio. En él Gleason, originalmente describió 10 patrones histológicos diferentes, los cuales al hacer la correlación con la evolución del paciente y el comportamiento biológico del tumor se agruparon finalmente en 5 patrones básicos, y dado que la gran mayoría de los carcinomas presentaba al menos dos de estos patrones, lo cual también correlacionaba con el comportamiento del tumor, se concluyó que este sistema debería asignar un grado al tumor como resultado de la suma de los dos patrones arquitecturales predominantes en la lesión, es decir, *la suma de Gleason*.¹

Este sistema de gradación fue ganando más aceptación entre los patólogos durante las décadas de los 80's y fue para el año de 1993 que fue aceptado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como el sistema oficial de gradación del carcinoma de próstata. Hoy en día es el sistema más utilizado para gradificar el carcinoma de próstata, en todo el mundo.

A lo largo de los años, y a medida que se ha ido conociendo más la biología del tumor, algunos de los criterios de clasificación de Gleason se han ido modificando de los inicialmente descritos.² No es sorprendente por lo tanto, que exista preocupación sobre la reproducibilidad del sistema *interobservadores*, es decir la concordancia que exista entre el grado de Gleason otorgado por un patólogo y otro.

Se ha demostrado recientemente que la reproducibilidad interobservador está fuertemente correlacionada con el grado de aprendizaje de la clasificación de Gleason en forma amplia y minuciosa durante la formación de los patólogos³⁻⁹, situación que no ocurre en la mayoría de los centros de formación de nuestro país y que puede ser mejorada con un programa educativo bien conformado.

Múltiples estudios han confirmado que el grado de Gleason es un factor muy poderoso, tanto para la predicción de la historia natural de carcinoma de próstata y de la evaluación del riesgo de recurrencia tras prostatectomía o total de la radioterapia.^{7,9}

Así mismo, a medida que se ha ido difundiendo de forma amplia los métodos de detección temprana del cáncer de próstata, en donde la determinación sérica de los niveles del Antígeno Prostático Específico ha ido ganando una creciente aceptación en los últimos años, la incidencia en el diagnóstico de carcinoma de próstata en etapas tempranas se ha incrementado sustancialmente. Esto ha hecho que cada vez con más frecuencia el Patólogo se enfrente a diagnósticos en biopsias transrectales de próstata y por lo tanto también se enfrente con más frecuencia a la evaluación de productos de prostatectomía radical como estrategia terapéutica.

Sabiendo que la estrategia de tratamiento más idónea para cada paciente después del diagnóstico de cáncer en biopsias transrectales se basa en una suma de factores en donde el grado histológico de Gleason juega un papel determinante al ser un factor pronóstico independiente, es imperativo establecer criterios de concordancia en el diagnóstico y el grado histológico por

el sistema de Gleason entre biopsias transrectales y sus respectivos productos de prostatectomía.

RESUMEN

El carcinoma prostático es el tumor maligno más frecuente en hombres en números generales en el mundo. El grado histológico es una parte importante de la evaluación histopatológica, que en conjunto con el estadio clínico-patológico y los niveles séricos del Antígeno Prostático Específico (APE) sirven para normar una conducta terapéutica. Actualmente el sistema más utilizado para gradificar el carcinoma prostático es el Grado de Gleason, descrito en 1966.

Desde el punto de vista pronóstico es de considerable interés el conocer que grado de predicción puede ofrecer una biopsia prostática en relación a la suma de Gleason final esperado en la prostatectomía radical. Es importante establecer en que grado de certeza una categorización de pacientes con el sistema de Gleason interpretado en una biopsia prostática transrectal puede dictar si el paciente debe de ser sometido a prostatectomía en tanto que otros deben ser manejados con radioterapia o con un manejo conservador; esto porque se ha visto en estudios previos que algunos de los casos diagnosticados inicialmente como carcinomas bien diferenciados en la biopsia prostática transrectal resultan ser carcinomas moderadamente diferenciados en la prostatectomía radical y que algunos de los moderadamente diferenciados resultan ser en realidad carcinomas poco diferenciados, es decir existe un grado de discordancia de la suma de Gleason en la interpretación de la biopsia y la prostatectomía en aproximadamente el 50% de los casos, repercutiendo en la conducta terapéutica y la eficacia de la misma.

Nosotros en este estudio hemos revisado en forma retrospectiva y prospectiva 116 casos de pacientes que fueron sometidos a prostatectomía radical y que contaban con biopsia prostática transrectal previa, con el objetivo de establecer el nivel de concordancia diagnóstica del grado histológico de Gleason entre las biopsias transrectales y sus productos de prostatectomía, en un periodo de 8 años. Los datos fueron obtenidos del análisis y comparación de los reportes histopatológicos de las biopsias prostáticas y de las prostatectomías radicales.

RESULTADOS: El grado histológico por suma de Gleason más frecuentemente diagnosticado fue de 7 en la prostatectomía radical, en tanto que en la biopsia fue 6. La correlación exacta se hizo en el 41%; en el 45% la suma de Gleason diagnosticado en la biopsia fue inferior al de la prostatectomía y en 14% fue mayor.

CONCLUSIONES: al igual que lo reportado en la literatura, cerca del 50% del Gleason asignado en la biopsia corresponden a un grado mayor en la prostatectomía. Esta discordancia es debida principalmente a: 1) la cantidad de cilindros de biopsia examinados y 2) al conocimiento amplio o no del sistema de Gleason.

Por tal motivo, es importante para los médicos dedicados al tratamiento de estos pacientes tener en cuenta este fenómeno cuando se está en busca de opciones terapéuticas; y de suma importancia para el Patólogo el conocer cuales son los factores que impiden en la mayor parte de los casos la correlación adecuada del grado de Gleason.

MARCO TEORICO

1. ANATOMIA

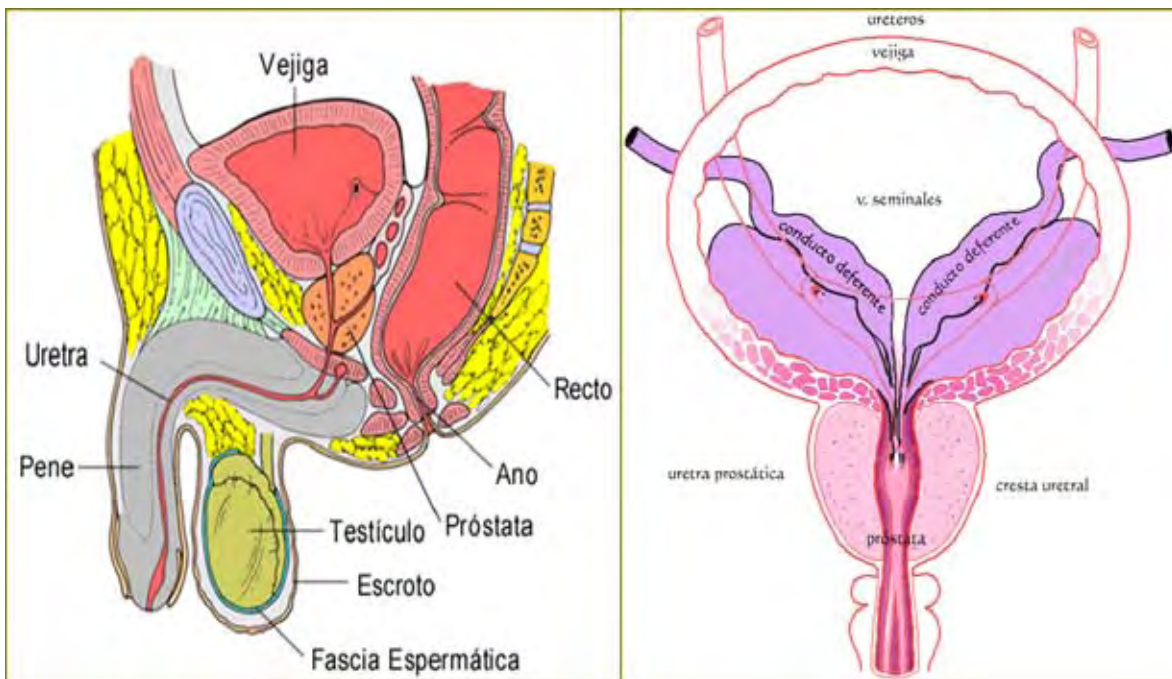
Tradicionalmente se ha descrito a la glándula prostática como un cono invertido, situada en la pelvis por detrás del pubis, por delante del recto, por encima de la aponeurosis perineal. Su base se encuentra en aposición con el cuello de la vejiga y su ápex con la fascia del esfínter uretral y el músculo transverso del periné. Su cara posterior está separada del recto por la fascia de Denonvilliers y la vaina periprostática. Generalmente se palpa un surco medial en esta región durante el tacto rectal. La superficie anterior se encuentra a 2 cm de la sínfisis del pubis cubierta de tejido adiposo y un plexo venoso prominente. La porción apical de la próstata se encuentra fija al arco de la pelvis por dos ligamentos puboprostáticos y en su porción lateroinferior por el músculo elevador del ano.

Tiene un peso alrededor de 20 gr. y se encuentra envuelta en una “cápsula” de tejido fibroconectivo. Su estructura consiste tanto de tejido glandular como de estroma fibromuscular.

La próstata recibe su irrigación principalmente de las arterias prostatovesicales que son ramas de la arteria vesical inferior, rama anterior de la arteria hipogástrica. Estas tienen un origen variable en las ilíacas internas y habitualmente se ubican en la superficie anteroinferior de la vejiga, de donde se desprenden ramas hacia la próstata y la vejiga. Las arterias prostáticas penetran la glándula en su unión con la vejiga, donde pueden dar ramificaciones hacia el

recto. Una vez que han penetrado la cápsula se dividen en ramas capsulares y uretrales las cuales finalmente tienen conexiones entre si. Se pueden encontrar arterias adicionales a lo largo de los conductos eyaculadores, las cuales irrigan la uretra adyacente al veromontanum, pudiendo recibir tributarias de la pudenda interna y rectal media. ^(10,11,12,13) (Figura 1)

FIGURA 1. LOCALIZACION ANATOMICA DE LA PROSTATA



Diversos modelos anatómicos se han descrito con el paso de los años para el estudio del órgano, en el año de 1912, Lowsley sugirió que la glándula prostática estaba compuesta de 5 lóbulos (medio, lateral derecho e izquierdo, posterior y anterior) formados por grupos independientes de túbulos que se fusionaban en una estructura común, además el sugirió que la mayoría de los carcinomas se desarrollaban del lóbulo posterior y que la hiperplasia nodular rara vez afectaba a

esta zona, este concepto es hasta ahora aceptado en términos generales, aunque esta hipótesis estaba basada en la próstata fetal. ^(13,14)

Algunos años más tarde, Tisell y Salander basándose en 100 estudios de autopsia de hombres adultos propusieron que la glándula prostática tenía 6 lóbulos (dos dorsales, 2 laterales y 2 mediales) y no 5 como lo había descrito Lowsley; y que además cada lóbulo tenía ductos independientes ^(13,15,16). Para el año 1954 el Dr. Franks sugirió que la próstata se encontraba conformada por grupos de glándulas concéntricas. Sin embargo ninguno de estos modelos está vigente hoy en día. ^(13,17)

En 1981 el Dr. McNeal tomó como punto de referencia la uretra prostática y argumentó que la uretra sufría una angulación de 35° y se dividía en uretra proximal y distal y que median aproximadamente lo mismo, que el verumontanum es parte de la uretra distal y que es una prominencia en el punto de angulación.

Actualmente, el modelo de McNeal, es el más empleado para dividir a la próstata, se basó en la uretra prostática y los conductos eyaculadores y así dividió al órgano en 3 zonas: ^(13,18,19,20)

ZONA DE TRANSICION --> ZT

ZONA PERIFERICA --> ZP

ZONA CENTRAL --> ZC

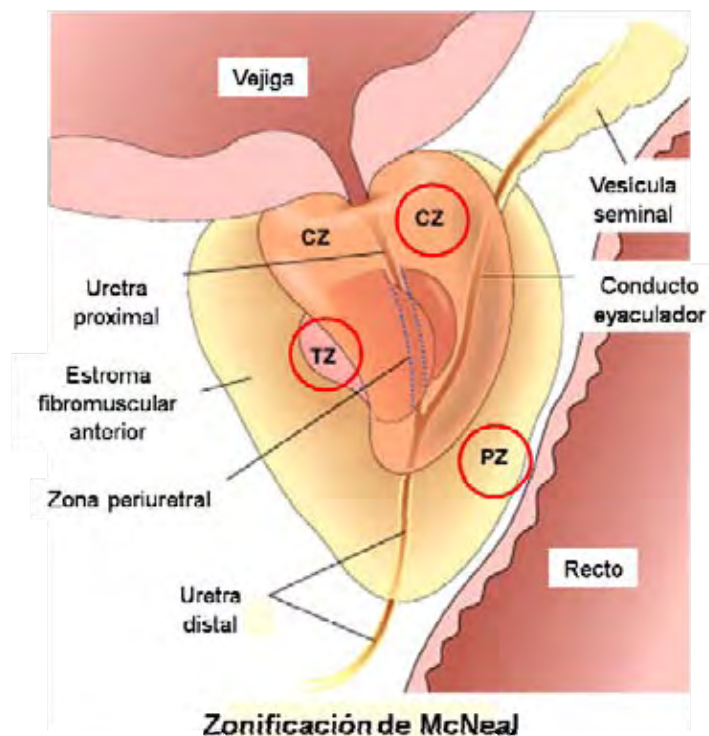
McNeal sostuvo que cada zona tenía diferente organización glandular y que albergada diferentes patologías (Figura 2).

La zona de transición (ZT) --> Ocupa aproximadamente el 5% del volumen prostático en condiciones normales, se localiza alrededor de la mitad proximal de la uretra y sus glándulas son el sitio de origen de la hiperplasia prostática nodular; sólo del 15 al 20% de los carcinomas provienen de esta zona.

La zona central (ZC) --> representa el 25% del volumen prostático, se localiza rodeando por fuera a la zona de transición. 10% de los carcinomas se generan en esta zona.

La zona periférica (ZP) --> representa aprox. 70% del volumen prostático y se encuentra rodeando por fuera toda la zona central y la mitad distal de la uretra. 70-75% de los carcinomas nacen en esta zona. En esta región es común la inflamación, la atrofia glandular y ocasionalmente la hiperplasia.

FIGURA 2. MODELO ANATOMICO DE McNEAL



HISTOLOGIA DE LA PROSTATA

La próstata se encuentra parcialmente rodeada por una delgada cápsula de tejido fibrocolagenoso y se encuentra formada por un conjunto de glándulas tubuloalveolares (30 a 50 aproximadamente), las cuales se encuentran inmersas en un estroma de sostén conformado por fibroblastos, colágena y músculo liso y que drenan sus secreciones a través de 20 a 30 conductos en distintos niveles de la uretra prostática. Su secreción, el líquido prostático, contiene fosfatasa ácida, fibrinolisisina, proteínas, ácido cítrico y zinc. Las células glandulares, a partir de la pubertad secretan también una glucoproteína específica de la próstata: el antígeno prostático específico (APE).

Las glándulas prostáticas se disponen en 3 grupos: a) las glándulas mucosas que desembocan directamente en la uretra; b) las submucosas, que desembocan en la uretra a través de conductos cortos, y c) las glándulas principales que desembocan en la uretra a través de conductos largos.

El epitelio que conforma a las glándulas prostáticas forma pliegues complejos, acompañados por una estrecha lámina propia de sostén. Hay dos tipos de células epiteliales:

- a) Células cúbicas o columnares altas, con un citoplasma espumoso y pálido y núcleos. Ultraestructuralmente, estas células tienen aparato de Golgi prominente, situado entre el núcleo basal y la superficie luminal, lisosomas, gránulos de secreción y retículo endoplásmico rugoso abundantes.

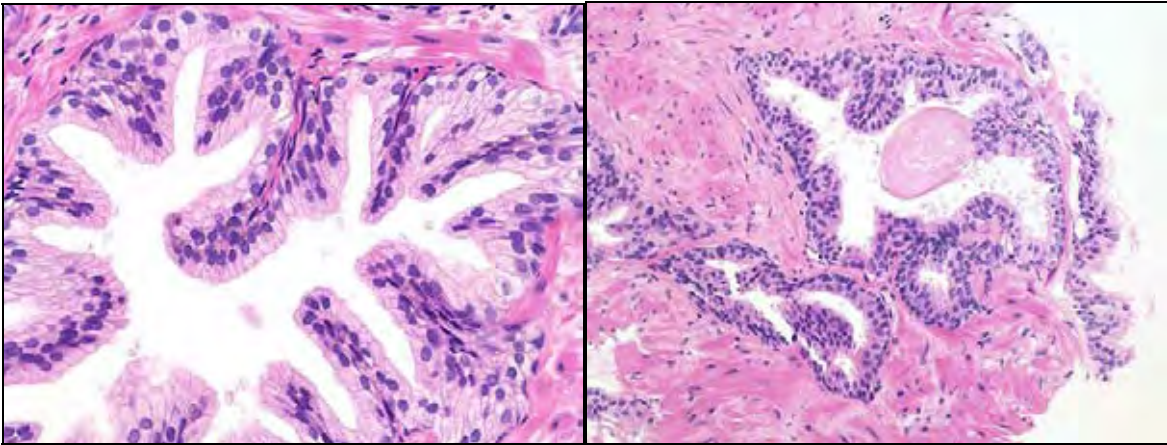
- b) Células basales con núcleos pequeños y en contacto con la membrana basal; cuya importancia radica en que están ausentes en los carcinomas, siendo piedra angular en el diagnóstico de los mismos.

Los productos de secreción de las células columnares incluyen la fosfatasa ácida, la fibrinolisisina y amilasa entre otras proteínas. Las luces glandulares contienen por lo general algo de secreción almacenada; en los varones de edad avanzada se observan pequeños cuerpos amiláceos esféricos, formados fundamentalmente por glucoproteínas condensadas y a menudo calcificadas.

Los conductos de las glándulas prostáticas pueden estar también revestidos por un epitelio columnar alto, pero al aproximarse a la uretra este epitelio se hace progresivamente más cúbico y llega a ser incluso transicional, como el de la propia uretra.

El epitelio prostático depende de la presencia adecuada de testosterona para el mantenimiento de su integridad estructural y funcional, cuando las concentraciones hormonales no son las óptimas, el epitelio deja de ser columnar alto secretor, para convertirse en cúbico con pérdida de la actividad secretora y en casos extremos puede transformarse en epitelio plano escamoso estratificado y a menudo con producción de queratina ^(21,22) (Figura 3)

FIGURA 3. HISTOLOGIA DE LA PROSTATA



En la fotomicrografía del lado izquierdo se muestra una glándula prostática benigna la cual presenta ramificaciones, tiene crecimiento pseudopapilar hacia la luz, es tortuosa y se encuentra conformada por células columnares y células basales. En la fotomicrografía del lado derecho se presenta una glándula prostática con un cuerpo amiláceo en su luz, obsérvese como desde menores aumentos se pueden evidenciar la presencia de dos capas de células que la conforman y se encuentra rodeada por tejido fibro-colagenoso y muscular liso.

2. PATOLOGIAS DE LA PROSTATA

A. HIPERPLASIA NODULAR DE LA PROSTATA

La patología prostática es amplia y comprende enfermedades inflamatorias como la prostatitis *bacteriana aguda y crónica*, *prostatitis abacteriana crónica* y *prostatitis granulomatosa*, sin embargo una de las más importantes es: la hiperplasia nodular prostática.

El agrandamiento del órgano ó Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) ó Hiperplasia Nodular, es un trastorno muy frecuente en los hombres de más de 50 años. Se caracteriza por hiperplasia del estroma prostático y de las células epiteliales, lo que da lugar a la formación de nódulos grandes, bastante definidos en la región periuretral de la próstata (ZONA DE TRANSICION). Cuando son suficientemente grandes, los nódulos comprimen y estrechan el conducto uretral y causan obstrucción uretral parcial o en ocasiones completa traducido clínicamente en síntomas de prostatismo.

Los datos histológicos de hiperplasia prostática benigna (HPB) se dan en aproximadamente el 20% de los hombres de 40 años de edad, cifra que aumenta al 70% a los 60 años y al 90% a los 70 años. Sin embargo, no existe una correlación directa entre los cambios histológicos y los síntomas clínicos. Solo el 50% de los que tienen datos microscópicos de hiperplasia nodular presentan un agrandamiento clínicamente detectable de la próstata, y de estos individuos sólo el 50% llegan a tener síntomas clínicos. ^(13,23,24)

Es mucho lo que se ha aprendido sobre los orígenes de la hiperplasia prostática. Hay pocas dudas de que esta forma de agrandamiento prostático se relaciona con la acción de los andrógenos. Por ejemplo, la castración prepuberal previene el desarrollo de la hiperplasia nodular. La dihidrotestosterona (DHT), un metabolito de la testosterona, es el mediador último del crecimiento prostático; se sintetiza en la próstata a partir de la testosterona circulante por la acción de la enzima 5 α -reductasa, tipo 2. Esta enzima se localiza principalmente en las células del estroma, por ello, estas células son el principal sitio de la síntesis de DHT. Una

vez sintetizada, la DHT puede actuar de modo autócrino sobre las células del estroma o de modo parácrino difundiéndose a las células epiteliales próximas. En estos dos tipos de células la DHT se fija a los receptores nucleares de andrógenos e induce la transcripción de factores de crecimiento que son mitógenos para las células epiteliales y estromales. Aunque la DHT parece ser el principal factor trófico que media en la hiperplasia prostática, parece que también los estrógenos desempeñan un papel favorecedor. ^(13,23,24)

Conceptos Modernos de la Teoría Endocrina

En la segunda mitad del siglo XX, las investigaciones sobre el papel de las hormonas y el crecimiento prostático continuaron. Griffith, establece el metabolismo intraprostático de la testosterona, modificándose a dihidrotestosterona (DHT) por efecto de la 5 alfa reductasa.

La unión de la DHT a los receptores androgénicos locales, modula la expresión de genes, generando una respuesta tisular específica. La ubicación intracelular exacta de este proceso ha sido motivo de controversia.

Aunque los andrógenos son necesarios para el crecimiento de la próstata, otros factores están involucrados. Por ejemplo, se han identificado receptores para los estrógenos, tanto en las células del estroma como del epitelio (siendo mayor su presencia en el estroma) y esto parece ser de importancia para su interacción con los andrógenos. Los estrógenos modularían algunos cambios en la sensibilidad de los receptores androgénicos, aumentando su sensibilidad y por lo tanto contribuyendo al desarrollo de la hiperplasia. A este respecto, parecen ser relevantes la disminución de la circulación de testosterona libre y de la relación

entre testosterona libre plasmática y estradiol libre plasmático, que ocurre entre los 50 y 80 años de edad.

La prolactina, también parece intervenir en la función prostática. Su liberación se encuentra regulada por factores contenidos en la dieta y esto ha sido sugerido, además del bajo contenido estrogénico de la dieta oriental, como una teoría que explicaría la menor incidencia de las diferencias existentes en la hiperplasia prostática, entre asiáticos y occidentales.

Pero la regulación del crecimiento prostático, no puede explicarse solamente por interacciones entre la DHT, los receptores androgénicos y el genoma. Así, muchas funciones del tejido epitelial parecen ser reguladas por mediadores andrógeno-dependientes de origen estromal. La naturaleza de estos factores paracrinos y su significado en el manejo de la hiperplasia prostática no han sido totalmente aclarados.

La actividad de los andrógenos puede adicionalmente, modular la respuesta celular a mitógenos establecidos, como son, el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento fibroblástico y la insulina.

Las funciones de la próstata se encuentran dentro de un medio multihormonal complejo y falta aún mucho por aprender sobre la interacción de todos estos factores y su relación con el crecimiento glandular. ^(13,24,25)

A pesar de ello, se han generado importantes avances en el entendimiento de la HPB; se han establecido claramente las bases endocrinas y hay consenso de que la HPB, aunque relacionada con el envejecimiento, es probablemente una enfermedad corregible.

En el caso usual de aumento prostático, la próstata pesa entre 60 y 100 gr., se ha demostrado que la hiperplasia nodular de la próstata se origina casi exclusivamente de la porción interna de la glándula prostática, en la zona de transición. Los primeros nódulos se hallan compuestos casi por completo de células estromales; más tarde, se originan predominantemente nódulos epiteliales. Desde su origen en esta localización el aumento nodular puede englobar las paredes laterales de la uretra hasta comprimirla, haciendo que ésta tenga un orificio en forma de hendidura. En algunos casos la hiperplasia nodular puede proyectarse hacia el suelo de la uretra como una masa hemisférica directamente por debajo de la mucosa de la uretra lo que los clínicos denominan “hipertrofia del lóbulo medio”.⁽¹³⁾

En la sección del órgano en sentido transversal, los nódulos suelen identificarse fácilmente, varían en color y consistencia. En los nódulos con proliferación glandular principalmente, el tejido tiene un color amarillo rosado con una consistencia blanda y de estas áreas resuma un líquido prostático blanco lechoso. En los nódulos debidos principalmente a crecimiento fibromuscular, cada nódulo tiene un color gris pálido, duro, no hay exudación de líquido y está menos claramente delimitado.⁽¹³⁾ Microscópicamente la marca distintiva de la hiperplasia prostática es la nodularidad debida a la proliferación o dilatación glandular y a la proliferación fibrosa o muscular del estroma, la proporción de estos elementos varia de nódulo a nódulo y va desde nódulos puramente fibromusculares a nódulos fibroepiteliales con crecimiento glandular. La proliferación glandular adopta la forma de acúmulos de glándulas pequeñas, grandes o con dilatación

quística, revestidas por dos capas de células, un epitelio interior cilíndrico y otro externo cúbico o aplanado, apoyado en una membrana basal intacta. Aunque es característico que el epitelio se proyecte en numerosos brotes papilares y repliegues, este hallazgo no es específico de la HPB. Otros dos cambios observados en la HPB son los focos de metaplasia escamosa y pequeñas zonas de infarto, los primeros tienden a presentarse en áreas adyacentes a las zonas de infarto, pueden presentar células con cambios reactivos y ser confundidas con adenocarcinomas o carcinoma urotelial. ⁽¹³⁾

Es importante mencionar que el diagnóstico de HPB no puede ser realizado en biopsias transrectales con aguja ya que no se puede observar la histología de los nódulos glandulares o mixtos (glandular-estromal) es este tipo de muestra con material escaso, además de que las biopsias con aguja de la próstata rara vez llegan a tomar tejido de la zona de transición donde se desarrolla esta patología.

(2)

B. ADENOCARCINOMA DE LA PROSTATA

Sin duda alguna, la patología más importante del órgano es el Adenocarcinoma prostático el cual es la forma más común de cáncer en los hombres y se presenta por lo general en pacientes mayores de 50 años de edad. Sin embargo en hombres con mayor riesgo las recomendaciones se dirigen a comenzar el cribado del cáncer de próstata a los 40 años. La incidencia aumenta del 20% en hombres de 50 años, hasta 70% aproximadamente en hombres de entre los 70 y 80 años. ^(13,26). Los términos de “cáncer de próstata” y “adenocarcinoma de próstata” hacen

referencia a la variante común o acinar del cáncer de próstata. En aproximadamente el 70% de los casos, el carcinoma de próstata se origina en la zona periférica de la glándula, clásicamente en una localización postero-lateral, con frecuencia haciendo que sea palpable en la exploración rectal. La diseminación del cáncer de próstata se produce por invasión local directa y a través del torrente circulatorio y linfático. La extensión local afecta más comúnmente a las vesículas seminales y a la base de la vejiga urinaria, lo que puede dar lugar a obstrucción uretral. La diseminación por vía hemática se produce principalmente en los huesos, en especial en el esqueleto axial, pero algunas lesiones se diseminan ampliamente a las vísceras. ^(13,26)

En cuanto a la etiología de la enfermedad, es poco lo que se conoce sobre las causas del cáncer prostático. Se sospecha que varios factores de riesgo tales como la edad, raza, historia familiar, concentraciones hormonales e influencias medioambientales tienen un papel importante en la presentación del cáncer. Una de las alteraciones genéticas más comunes en el cáncer de próstata es la hipermetilación del promotor del gen de la glutatión S-transferasa (GSTP1). Más del 90% de los cánceres de próstata muestran hipermetilación del gen, que detiene su expresión. El gen GSTP1 se halla localizado en el cromosoma 11q13, y es una parte importante de la vía que previene el daño procedente de una amplia gama de carcinógenos. ^(13,26,27)

Histológicamente, la gran mayoría de las neoplasias malignas corresponden a adenocarcinomas de tipo acinar (90%), que producen patrones glandulares bien definido y fácilmente demostrable, siendo un porcentaje menor otras variantes raras (Tabla 1) ⁽²⁸⁾. Las glándulas neoplásicas son típicamente más pequeñas que las benignas y se hallan revestidas por una capa única uniforme de epitelio cúbico o cilíndrico bajo. A diferencia de las glándulas benignas, las glándulas del cáncer de próstata se hallan más agrupadas, y de modo característico carecen de ramificaciones y repliegues papilares. La capa de células basales típica de las glándulas normales e hiperplásicas está ausente. El citoplasma de las células tumorales va desde un color pálido a claro, como se observa en las glándulas benignas, hasta un aspecto anfilíco distintivo. Los núcleos son grandes y contienen cierta variación en el tamaño y forma nucleares pero, por lo general, el pleomorfismo no es notable. Las figuras mitóticas son extraordinariamente raras.

(3,13)

El diagnóstico histopatológico del cáncer de próstata en las muestras de biopsia es uno de los retos más difíciles para los Anatomopatólogos. En parte, la dificultad surge de la escasa cantidad de tejido disponible para el examen histopatológico obtenido con la biopsia con aguja; además, la biopsia muestra con frecuencia sólo unas pocas glándulas malignas entre muchas glándulas benignas. Las pistas histológicas que indican malignidad pueden ser sutiles, aumentando de este modo la probabilidad de un infradiagnóstico.

Hay algunos hallazgos histológicos que son específicos del cáncer de próstata, como es la invasión perineural; en general, el diagnóstico se efectúa atendiendo a

la constelación de los hallazgos arquitecturales, citológicos y complementarios.

(2,3,13)

En aproximadamente el 80% de los casos, el tejido prostático extirpado por carcinoma alberga también las presuntas lesiones precursoras, referidas como neoplasia intraepitelial prostática de alto grado (conocida como PIN) estas lesiones constan de glándulas benignas con proliferaciones celulares intraacinares que muestran anaplasia nuclear. El PIN de alto grado consiste en glándulas ramificadas de mayor tamaño, ampliamente separadas, con repliegues papilares, en contraste con el cáncer invasor, que se caracteriza por glándulas pequeñas y agrupadas con bordes luminales rectos, citológicamente los dos procesos pueden ser idénticos. Las glándulas del PIN se hallan rodeadas por una capa intermitente de células basales y una membrana basal intacta. (2,3,13)

Tabla 1. Clasificación de la OMS* para tumores de la próstata.

Tumores epiteliales	Tumores mesenquimatosos
Neoplasias glandulares	Leiomiosarcoma
Adenocarcinoma (acinar)	Rabdomiosarcoma
Atrófico	Condrosarcoma
Pseudohiperplásico	Angiosarcoma
Espumoso	Histiocitoma fibroso maligno
Coloide	Tumor maligno de la vaina del nervio periférico
Anillo de sello	Hemangioma
Oncocítico	Condroma
Tipo linfoepitelioma	Leiomoma
Carcinoma con células fusiformes	Tumores hematolinfoides
Carcinosarcoma	Linfoma
Carcinoma sarcomatoide	Leucemia
Neoplasia intraepitelial prostática (PIN)	Tumores misceláneos
Neoplasia intraepitelial prostática grado III	Cistadenoma
Adenocarcinoma ductal	Nefroblastoma (Tumor de Wilms)
Cribiforme	Tumor Rabdoide
Papilar	Tumores de células germinales
Sólido	Senos endodérmicos
Tumores uroteliales	Seminoma
Carcinoma urotelial	Carcinoma embrionario
Tumores escamosos (epidermoide)	Teratoma
Carcinoma adenoescamoso	Coriocarcinoma
Carcinoma de células escamosas (epidermoide)	Carcinoma de células claras
Tumores de células basales	Melanoma
Adenoma de células basales	
Carcinoma de células basales	

<p>Tumores neuroendocrinos</p> <p>Diferenciación neuroendocrina dentro de un adenocarcinoma</p> <p>Tumor carcinoide</p> <p>Carcinoma de células pequeñas</p> <p>Paraganglioma</p> <p>Neuroblastoma</p> <p>Tumores del estroma prostático</p> <p>Tumores del estroma con potencial maligno incierto</p> <p>Sarcoma del estroma</p>	<p>Tumor de células granulares</p> <p>Hemangiopericitoma</p> <p>Tumor fibroso solitario</p> <p>Tumores metastásicos</p>
---	--

*OMS = Organización Mundial de la Salud)

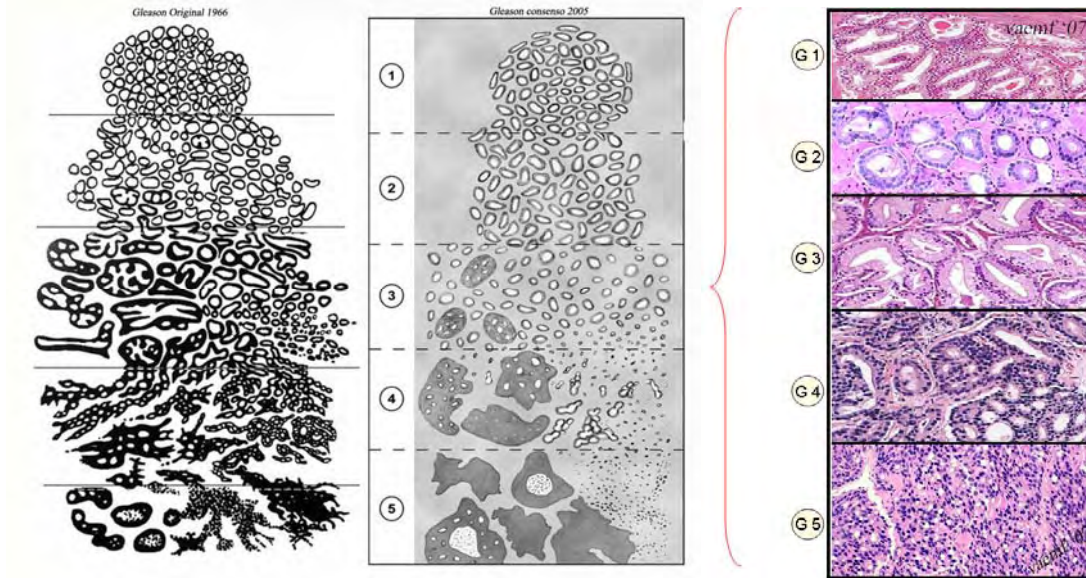
GRADIFICACION DEL ADENOCARCINOMA ACINAR CONVENCIONAL DE LA PROSTATA

Varios han sido los sistemas propuestos para la clasificación del cáncer de próstata a través de los años. Solo dos de todos ellos se impusieron sobre los otros: El de Mostofi (en el A.F.I.P. / O.M.S) y el de Gleason, siendo este último el de mayor aceptación a nivel internacional. ^(2,29)

El sistema de gradación del carcinoma prostático descrito por Donald F. Gleason en 1966 tiene más de 40 años. El Dr. Gleason, en 1966, publicó por primera vez el sistema de clasificación de carcinoma de próstata que lleva su nombre, este sistema fue ganando cada vez más aceptación durante los años 80's y para 1993, fue incluido por una Conferencia de Consenso de la OMS como la forma de interpretar y gradificar el carcinoma de próstata hasta llegar a ser hoy en día el sistema más utilizado.

El Dr. Gleason realizó su sistema con datos obtenidos del *Veterans Administration Cooperative Urological Research Group (VACURG)*, con él creó un sistema de clasificación basándose solo en el patrón infiltrativo del tumor y en las características arquitecturales de las glándulas. ^(2,13) (Figura 4)

Figura 4. Comparación del Gleason Original (1966), Consenso 2005 y *representación histológica*



SISTEMA DE GRADACIÓN DE GLEASON

El Dr. Gleason propuso 5 pasos en el proceso de diferenciación para identificar el grado de agresividad de la enfermedad.

Grados I y II

Estos grados representan los cambios iniciales en la formación del carcinoma prostático. La arquitectura glandular se asemeja mucho a las glándulas normales, por esto, estos grados son clasificados como bien diferenciados. Los tumores de grado I consisten en glándulas uniformes, bien compactadas en un nódulo bien definido y de bordes regulares, pujantes y con prácticamente nada de estroma

entre ellas. Este grado es muy poco común y no se debe diagnosticar en biopsias transrectales debido a la cantidad de tejido extraído. Los tumores grado II se conforman de forma similar al grado I con la excepción de las glándulas exhiben variación en forma, tamaño y de que existe un poco más de estroma entre ellas y mayor irregularidad en los bordes del nódulo.

Grado III

Este es el grado de Gleason más frecuentemente encontrado durante la evaluación histopatológica del órgano y es considerado como moderadamente diferenciado. En este grado la configuración glandular se conserva aunque las glándulas adquieren un patrón infiltrativo lo cual es característico de este patrón y que se ve representado por la presencia de glándulas malignas entre glándulas benignas. Se divide en tres tipos: A) glándulas de mediano tamaño, B) glándulas pequeñas y C) patrón cribiforme con bordes regulares.

Grado IV

Este es un grado muy crítico debido a que si se detecta, el pronóstico del paciente se ve empeorado de forma considerable. Hay una pérdida marcada de la arquitectura glandular así como pérdida de las estructuras glandulares normales, es decir, se pierde la forma glandular individual y hay fusión de las mismas, puede haber formaciones de aspecto glomeruloide y patrón cribiforme pero de bordes irregulares.

Grado V

Este es el último paso en la diferenciación y le confiere al paciente un pobre pronóstico. Es menos frecuente que el grado IV y por lo general se le llama indiferenciado.

A estos patrones morfológicos los separó en 5 grupos (de 1 al 5), a los que denominó “grados”, y la sumatoria de los 2 grados más frecuentes, conformaban un “score” (de 2 a 10). Es decir que son 2 patrones, los que sumados conforman un score final. (Figura 5)

SUMA DE GLEASON

Bien diferenciado

Suma de Gleason: 2, 3, 4

SG (1 + 1), (1 + 2), (2 + 1), (1 + 3), (3 + 1), (2 + 2)

Moderadamente diferenciado

Suma de Gleason: 5, 6 y 7

SG (2 + 3), (3 + 2), (1 + 4), (4 + 1), (3 + 3), (2 + 4), (4 + 2), (1 + 5), (5 + 1), (3 + 4), (2 + 5)

Moderadamente / poco diferenciado

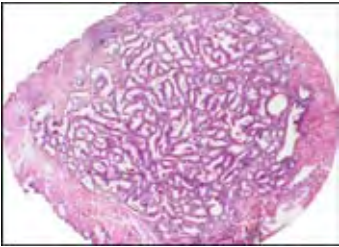
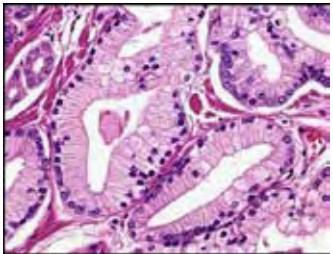
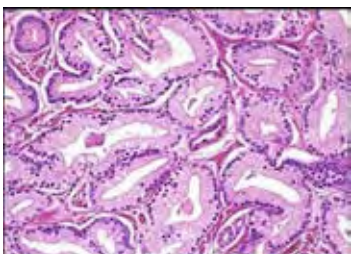
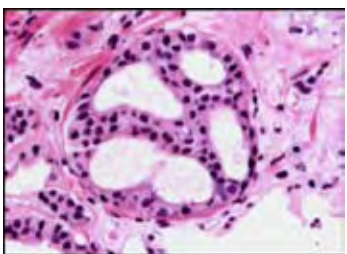
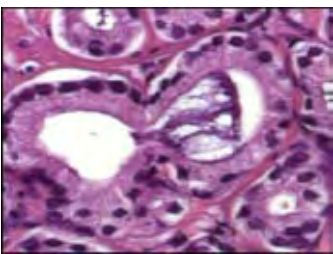
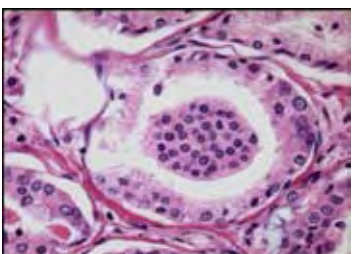
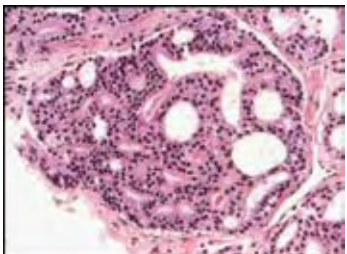
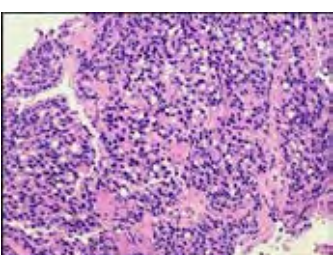
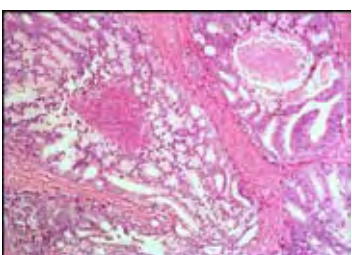
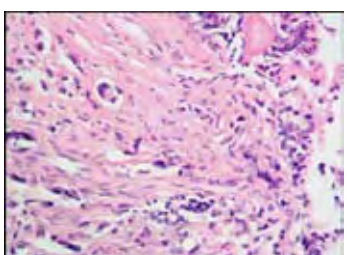
Suma de Gleason 7 (4 + 3), (5 + 2)

Poco diferenciado

Suma de Gleason: 8, 9 y 10

SG (3 + 5), (5 + 3), (4 + 4), (4 + 5), (5 + 4), (5 + 5)

Figura 5. Patrones de Gleason

Grado	Representación histopatológica		
I	Actualmente inexistente (corresponde a nódulos de adenosis)		
II			
III			
IV			
V			

¿Cuál es el significado del Grado de Gleason?

El grado histológico de un carcinoma prostático es muy importante ya que esto determina en que forma debe ser tratado el paciente. En general, el tiempo de supervivencia de un paciente después del diagnóstico se encuentra muy relacionado con el grado histológico del tumor. La suma de Gleason es una forma de medir cuan agresivo puede ser un tumor y que influye de manera muy significativa en las decisiones terapéuticas. Es importante entender que la suma de Gleason representa una evaluación de las muestras de tejido obtenidas de la glándula prostática y que si bien el material no es estudiado en su totalidad, puede haber focos de grados de tumor más alto que no serían diagnosticados, por lo que es necesaria una evaluación extensa del material; esto sumado a la interpretación del mismo por expertos, provee al paciente y al médico una mejor herramienta para las decisiones terapéuticas.

El Dr. Gleason realizó algunas modificaciones a su clasificación, siendo la más importante la realizada en el año 1974. Para ese entonces había aumentado el estudio de sus casos personales a 1032 pacientes. Es entonces que describió en el grado 4 un patrón *“un tumor fuso – glandular con células pálidas, que se asemeja al hipernefoma de riñón”*.

Posteriormente el sistema de Gleason fue modificado o actualizado por Mellinger en 1977, donde por ejemplo, modificó algunos aspectos del patrón papilar y el cribriforme incluidos en grado 3 de Gleason.

Algunas de las razones por las que debía modificarse este sistema de gradación son que en la publicación de 1974, la mayoría (86%) de los hombres tenía enfermedad avanzada, solo el 6% de los pacientes eran portadores de un tumor no palpable, el que se observaba en el espécimen obtenido por resección transuretral (RTU) y a tan solo al 8% de los pacientes se les diagnosticaba un carcinoma prostático por un nódulo sospechoso, palpable al tacto rectal.

Cuando el Dr. Gleason describió sus grados solo existía el tacto rectal y los signos y síntomas clínicos para que el urólogo sospechara una neoplasia maligna de la glándula prostática. Además y como vimos, la mayoría de los carcinomas se diagnosticaban en estadios avanzados.

Posteriormente aparecieron el Antígeno Prostático específico (PSA), la ecografía transrectal, las biopsias múltiples ecodirigidas (sextantes) y la inmunohistoquímica (IHQ), específicamente la Citoqueratina de alto peso molecular (34 β E12) y la p63, las que identifican a las células basales de las glándulas prostáticas, avances que no estaban disponibles en el año 1966, ni en el año 1974.

En el desarrollo del conocimiento de la patología prostática debemos jerarquizar los estudios sobre las células basales. Anteriormente denominadas mioepiteliales en una correlación con células similares de los ductos mamarios, pero se demostró que no poseen actividad contráctil como aquellas. Las células basales se encuentran ausentes en el carcinoma y presentes en los procesos benignos y en la neoplasia intraepitelial (PIN), aunque en una distribución y densidad variable.

Cuando se comenzó a utilizar la I.H.Q. se encontró que en la mayoría de los carcinomas grados 1 y en muchos de los grados 2 de Gleason que se habían descrito previamente, había persistencia estas células basales, por lo que deberían ser diagnosticados como Hiperplasia Adenomatosa Atípica o Adenosis. Con la inmunohistoquímica se comprobó también que grupos glandulares con un patrón arquitectural de tipo cribiforme, diagnosticados como Gleason grado 3, poseían células basales; los que debieron ser reevaluados e incluidos como PIN de alto grado, con un patrón de crecimiento cribiforme. ⁽²⁾

Posterior a las publicaciones del Dr. Gleason se describieron nuevas variantes del adenocarcinoma de próstata como el carcinoma mucinoso, carcinoma con células en “anillo de sello”, con células espumosas, aquellos con células pequeñas o neuroendocrinos, el adenocarcinoma ductal, el carcinoma atrófico, el carcinoma pseudohiperplásico y la variante sarcomatoide de alguno de los anteriores, entre algunos otros. De igual forma luego de las publicaciones del Dr. Gleason se identificaron algunos patrones morfológicos diferentes a los del carcinoma acinar clásico como son los que evidencian estructuras glomeruloides, micronódulos colágenos (denominada fibroplasia mucinosa) o con vacuolas intracitoplasmáticas.

(2,30,31,32)

Por estas razones, la Sociedad Internacional de Patología Urológica (I.S.U.P.) consideró conveniente revisar el Sistema de Gradación y la suma del Dr. Gleason y para ello se convocó a un consenso.

En esta revisión del Sistema de Gradación de Gleason, el sistema fue discutido por más de 60 uropatólogos reunidos en San Antonio en el año 2005, provenientes de diferentes centros de los Estados Unidos, de Canadá y de otros países, todos representativos del mundo científico en esta especialidad. La finalidad fue la de elaborar un consenso sobre áreas controversiales relacionadas con las Clasificación (Sistema) de Gleason para el Cáncer de la Próstata. Los resultados del Consenso describen los cambios y menciona los elementos mínimos que debe tener un informe de biopsia en la actualidad ⁽²⁾. (Figura 4)

Sabemos que un adecuado informe de las biopsias prostáticas es fundamental para que el urólogo haga una aproximación correcta del pronóstico de su paciente y que tome una decisión acertada sobre el mejor tratamiento que debe realizar.

El cáncer de próstata es una patología frecuente, aunque no siempre es la causa de la muerte del paciente, de cualquier forma su alta incidencia en la población resulta un problema individual frecuente, de salud pública y de costos para los organismos de salud que intervienen en el manejo de estos pacientes.

La universalización del Antígeno Prostático Específico (PSA) y el uso cada vez más frecuente de las biopsias con aguja, guiadas por tacto o eco-dirigidas de la próstata hacen que día a día el patólogo se vea enfrentado al compromiso de hacer un diagnóstico preciso y un informe correcto con especímenes muy pequeños. Esto adquiere gran trascendencia ya que a partir de su informe se desencadenan una serie de eventos terapéuticos que pueden beneficiar o

perjudicar al paciente. No es sorprendente, por lo tanto, que exista preocupación sobre la reproducibilidad interobservador de este sistema.

Se ha demostrado recientemente que la correlación del grado de gleason entre la biopsia y la prostatectomía reproducibilidad interobservadores está fuertemente correlacionada con haber aprendido la clasificación de Gleason en una reunión o en un curso especializado en esta área y que puede ser mejorado por los esfuerzos educativos formales. ^(4,7,8,33-37).

JUSTIFICACION

Tal como se reporta en la literatura en distintas series de autores expertos en la rama, la concordancia entre los grados de Gleason otorgados en la biopsia prostática transrectal y la prostatectomía es de aproximadamente el 43% (rango 35% al 51%). Parte la discordancia en 50% de los casos de carcinoma prostático ya sea sobregradificado o subgradificado se debe principalmente a que el patólogo no conoce a la perfección los parámetros actuales a evaluar en una biopsia transrectal para otorgar una suma de Gleason y en parte a la cantidad de material con que se cuenta para el diagnóstico.⁴⁻⁶

En los últimos años, el sistema de Gleason ha sufrido ciertas modificaciones, las más recientes son las descritas en el consenso de la ISUP (Sociedad Internacional de Patología Urológica) en el año 2005,² muchas de las cuales son desconocidas por muchos patólogos del país por distintas razones, entre ellas, la falta de recursos bibliográficos y de capacitación del personal que sufren la mayoría de las instituciones de salud del país, y por otra parte la falta de interés de los mismos médicos para seguir actualizándose.

El principal motivo para realizar este trabajo es que no existe ningún estudio de este tipo hecho en nuestro hospital que sirva como indicador para saber como estamos trabajando la patología prostática y que aunque no es un estudio multicéntrico, está realizado en un hospital donde se cuenta con capacitación frecuente a su personal, recursos bibliográficos extensos y que es centro de referencia de muchas patologías.

Siendo el carcinoma prostático una causa importante de morbi-mortalidad en nuestro país es de capital importancia que un residente de patología quirúrgica reciba entrenamiento adecuado y dirigido al campo de la uropatología, en especial a la interpretación y aplicación correcta del sistema de Gleason para la evaluación del carcinoma prostático.

MATERIAL Y METODOS

Tipo de investigación

Descriptiva, observacional, transversal, retrospectiva y prospectiva.

Universo

Estudios de productos de prostatectomía radical con diagnóstico histopatológico de carcinoma acinar convencional prostático, registrados en los archivos de patología quirúrgica del Centro Médico ABC de la ciudad de México, D.F. en un período de 8 años comprendido desde el año 2000 al año 2007. El criterio de cada caso para ser incluido en el trabajo es que contara con estudio histopatológico de biopsia prostática transrectal previa en los archivos de nuestro hospital, así como la información clínica mínima indispensable como edad del paciente y niveles séricos del antígeno prostático específico (APE).

De cada caso se obtuvo el reporte histopatológico de la biopsia prostática transrectal y el reporte histopatológico de la prostatectomía radical; de estos, se recopilaron los datos con que debe contar todo informe final de carcinoma prostático incluyendo las recomendaciones hechas por la ISUP en el 2005 para el reporte de la biopsia prostática transrectal,^{2,10} estos datos incluyen para la biopsia; el tipo de carcinoma, el grado y la suma de Gleason, el porcentaje del cilindro con tumor, reportados en forma independiente según las referencias clínicas, presencia o no de invasión vascular y/o perineural; para la prostatectomía: el tipo de carcinoma, grado y suma de Gleason, localización y extensión del tumor, presencia o no de más focos de carcinoma y de igual

forma su grado y suma de Gleason, invasión vascular, invasión perineural, extensión extracapsular, márgenes quirúrgicos y presencia o no de metástasis en ganglios linfáticos inguinales.

Con toda esta información se procedió a realizar una base de datos para el manejo de la información y generación de las gráficas, tablas y datos estadísticos.

Criterios de exclusión

Se recopilaron un total de 182 casos de los cuales se excluyeron 66 casos debido a que no se contaba con biopsia transrectal previa en nuestros archivos, teniendo como universo final un total de 116 casos.

Unidad observacional

El estudio se inició a finales del año 2006, de tal forma que se incluyeron en forma prospectiva todos aquellos casos nuevos hasta el 2007, haciendo el análisis microscópico de primera instancia en estos casos.

Fuente de información

Datos registrados en expedientes clínicos, reportes histopatológicos de protocolos del quirúrgicos y análisis de material inmunohistoquímica en casos que así lo requirieron de los archivos del Centro Médico ABC en su departamento de Patología Quirúrgica.

El material fue revisado microscópicamente por los patólogos del departamento de forma aleatoria, los que determinaron el diagnóstico con evaluación del grado y suma de Gleason así como de los parámetros antes mencionados.

LOS RESULTADOS FUERON REGISTRADOS Y PROCESADOS USANDO EL PROGRAMA EXCEL PARA LA REALIZACION DE LA BASE DE DATOS, GENERAR PORCENTAJES Y GRAFICAS.

Resultados

De un total de 182 casos de prostatectomía en el CMABC solo 116 tuvieron el antecedente de biopsia prostática transrectal previa en el servicio (Tabla 2). La edad de los pacientes osciló entre los 45 y 85 años (media de 66) tal como se reporta en la literatura.^(3,4) Todos los carcinomas fueron de tipo adenocarcinoma acinar convencional, sin evidencia de otras variantes menos frecuentes.

De los 116 casos de nuestro estudio, el 72% afectaban a la glándula en forma bilateral, el 25% unilaterales, uno se localizaba solo en la base y en el 3% no se pudo determinar el sitio por la manipulación quirúrgica. El 92% se localizó en la zona periférica, 6% en la zona de transición y 2% en la zona central.

Tabla 2. Tabla de resultados de la correlación de la suma de Gleason de los 116 casos de BPT y Prostatectomía

Número	Gleason		COORRELACION				
	Biopsia	Prostatectomía	Exacta	< 1 grado	> 1 grado	< 2 grado	> 2 grado
1	4 (2+2)	7 (2+5)				X	
2	6 (3+3)	6 (2+4)	X				
3	6 (3+3)	6 (2+4)	X				
4	5 (2+3)	7 (3+4)				X	
5	6 (3+3)	6 (3+3)	X				
6	7 (3+4)	6 (2+4)			X		
7	7 (3+4)	7 (3+4)	X				
8	5 (2+3)	7 (3+4)				X	
9	6 (3+3)	6 (3+3)	X				
10	5 (3+2)	5 (3+2)	X				
11	7 (3+4)	5 (3+2)					X

Número	Gleason		COORRELACION				
	Biopsia	Prostatectomía	Exacta	< 1 grado	> 1 grado	< 2 grado	> 2 grado
12	6 (3+3)	7 (3+4)		X			
13	5 (2+3)	5 (3+2)	X				
14	6 (3+3)	7 (3+4)		X			
15	5 (3+2)	8 (3+5)				X	
16	6 (3+3)	6 (2+4)	X				
17	6 (3+3)	7 (3+4)		X			
18	6 (3+3)	7 (3+4)		X			
19	6 (3+3)	5 (2+3)			X		
20	6 (3+3)	7 (3+4)		X			
21	7 (4+3)	5 (3+2)					X
22	7 (3+4)	6 (3+3)			X		
23	7 (3+4)	7 (4+3)	X				
24	6 (3+3)	7 (3+4)		X			
25	8 (3+5)	6 (2+4)					X
26	6 (3+3)	6 (3+3)	X				
27	6 (3+3)	6 (3+3)	X				
28	NEG	5 (2+3)				X	
29	4 (2+2)	7 (3+4)				X	
30	6 (3+3)	7 (3+4)		X			
31	6 (3+3)	6 (3+3)	X				
32	6 (3+3)	7 (3+4)		X			
33	5 (3+2)	7 (3+4)				X	
34	6 (2+4)	6 (3+3)	X				
35	6 (3+3)	6 (3+3)	X				
36	7 (3+4)	8 (3+5)		X			
37	6 (3+3)	7 (4+3)		X			
38	6 (3+3)	5 (3+2)			X		
39	6 (3+3)	6 (3+3)	X				
40	7 (4+3)	7 (3+4)	X				
41	7 (3+4)	9 (4+5)				X	
42	NEG	7 (3+4)				X	
43	5 (3+2)	6 (3+3)		X			
44	6 (3+3)	6 (3+3)	X				
45	6 (3+3)	7 (3+4)		X			
46	7 (3+4)	7 (3+4)	X				
47	6 (3+3)	5 (2+3)			X		
48	6 (3+3)	8 (3+5)				X	

Número	Gleason		COORRELACION				
	Biopsia	Prostatectomía	Exacta	< 1 grado	> 1 grado	< 2 grado	> 2 grado
49	6 (3+3)	7 (3+4)		X			
50	6 (3+3)	7 (3+4)		X			
51	6 (3+3)	8 (3+5)				X	
52	6 (3+3)	7 (3+4)		X			
53	6 (3+3)	5 (2+3)			X		
54	7 (3+4)	6 (3+3)			X		
55	6 (3+3)	6 (3+3)	X				
56	7 (3+4)	7 (3+4)	X				
57	9 (4+5)	9 (4+5)	X				
58	5 (2+3)	7 (3+4)				X	
59	6 (3+3)	8 (3+5)				X	
60	6 (3+3)	8 (4+4)				X	
61	4 (2+2)	7 (3+4)				X	
62	6 (3+3)	5 (3+2)			X		
63	6 (3+3)	7 (3+4)		X			
64	6 (3+3)	8 (4+4)				X	
65	9 (5+4)	9 (5+4)	X				
66	6 (3+3)	8 (5+3)				X	
67	6 (3+3)	6 (3+3)	X				
68	7 (4+3)	7 (3+4)	X				
69	5 (3+2)	7 (4+3)				X	
70	5 (3+2)	5 (3+2)	X				
71	5 (3+2)	7 (3+4)				X	
72	6 (3+3)	7 (3+4)		X			
73	6 (3+3)	7 (3+4)		X			
74	6 (3+3)	6 (3+3)	X				
75	6 (3+3)	7 (3+4)		X			
76	6 (3+3)	7 (4+3)		X			
77	10 (5+5)	9 (5+4)			X		
78	8 (4+4)	7 (3+4)			X		
79	6 (3+3)	7 (3+4)		X			
80	6 (3+3)	6 (3+3)	X				
81	6 (3+3)	6 (3+3)	X				
82	7 (3+4)	7 (4+3)	X				
83	6 (3+3)	6 (3+3)	X				
84	9 (4+5)	9 (4+5)	X				
85	7 (3+4)	6 (3+3)			X		

Número	Gleason		COORRELACION				
	Biopsia	Prostatectomía	Exacta	< 1 grado	> 1 grado	< 2 grado	> 2 grado
86	6 (3+3)	6 (3+3)	X				
87	6 (3+3)	7 (3+4)		X			
88	7 (4+3)	7 (3+4)	X				
89	6 (3+3)	7 (3+4)		X			
90	6 (3+3)	6 (3+3)	X				
91	6 (3+3)	7 (3+4)		X			
92	6 (3+3)	6 (3+3)	X				
93	6 (3+3)	6 (3+3)	X				
94	7 (4+3)	7 (4+3)	X				
95	5 (3+2)	6 (3+3)		X			
96	6 (3+3)	6 (3+3)	X				
97	6 (3+3)	6 (3+3)	X				
98	6 (3+3)	6 (3+3)	X				
99	6 (3+3)	7 (3+4)		X			
100	6 (3+3)	6 (3+3)	X				
101	6 (3+3)	6 (3+3)	X				
102	9 (5+4)	6 (3+3)					X
103	6 (3+3)	6 (3+3)	X				
104	6 (3+3)	6 (3+3)	X				
105	6 (3+3)	6 (3+3)	X				
106	7 (4+3)	7 (4+3)	X				
107	9 (5+4)	10 (5+5)		X			
108	6 (3+3)	7 (3+4)		X			
109	6 (3+3)	6 (3+3)	X				
110	7 (4+3)	8 (3+5)		X			
111	7 (3+4)	7 (3+4)	X				
112	7 (3+4)	7 (3+4)	X				
113	6 (3+3)	8 (5+3)				X	
114	7 (3+4)	6 (3+3)			X		
115	7 (4+3)	7 (3+4)	X				
116	6 (3+3)	7 (3+4)		X			

PROSTATECTOMIAS:

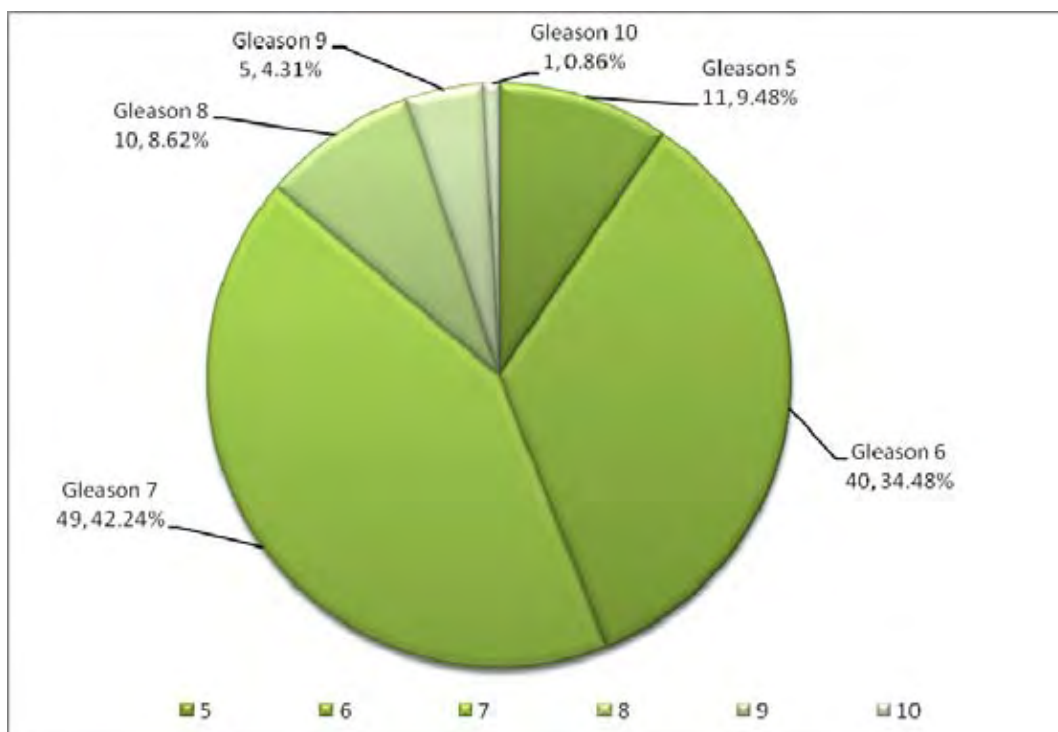
El número de casos reportados como adenocarcinoma bien diferenciado (Gleason 2 a 4) representó el 0% (0 de 116).

Los casos reportados como moderadamente diferenciados (Gleason 5 a 7) representaron el 86.2% (100 de 116).

Los casos reportados como poco diferenciados (Gleason 8 a 10) representaron el 13.79% (16 de 116) (Gráfica 1).

La suma de Gleason obtenida en porcentajes más frecuente en las prostatectomías fueron: Gleason 7 (42.24%), Gleason 6 (34.48%), Gleason 5 (9.48%), Gleason 8 (8.62%), Gleason 9 (4.31%), Gleason 10 (0.86%)(Gráfica1)

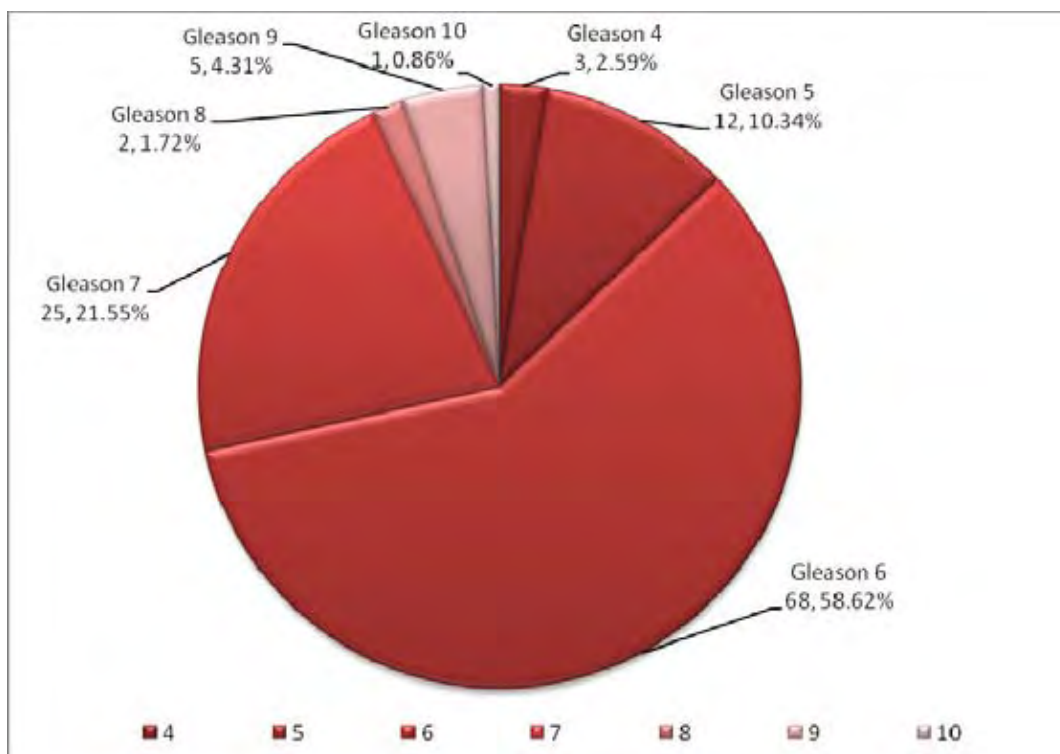
Gráfica 1. Porcentaje de Suma de Gleason diagnosticado en Prostatectomías.



BIOPSIAS PROSTATICAS TRANSRECTALES:

El número de casos reportados como adenocarcinoma bien diferenciado (Gleason 2 a 4 representó el 2.59 % (3 de 116). Los casos reportados como moderadamente diferenciados (Gleason 5 a 7) un 90.51% (105 de 116). Y los casos reportados como poco diferenciado (Gleason 8 a 10) 6.89% (8 de 116). Las sumas de Gleason más diagnosticadas fueron el Gleason 6 con 58.62%, y el Gleason 7 con el 21.55% (Gráfica 2).

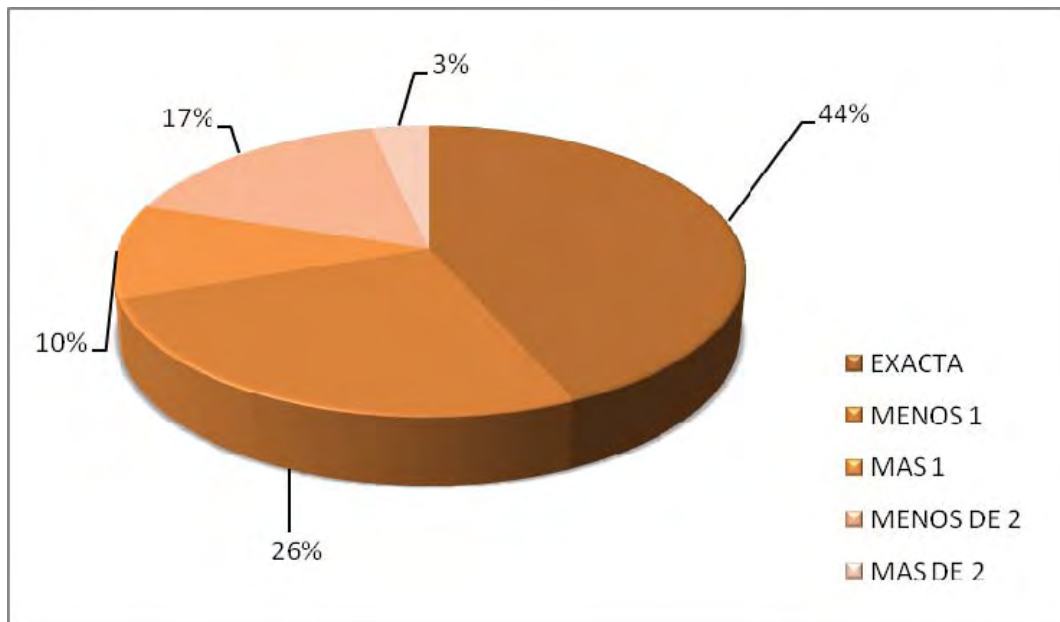
Gráfica 2. Porcentaje de Suma de Gleason diagnosticado en BPT



Correlación diagnóstica y del Grado de Gleason entre la BPT y la PR

En el análisis comparativo de la suma de Gleason observado en la biopsia prostática transrectal y la prostatectomía radical, existió correlación exacta en el 44% (50 de 116 casos), se determinó 1 grado menos en la biopsia en el 26% (30 de 116 casos) y se otorgó 1 grado más en la biopsia en el 10% (12 de 116); la variación de 2 grados menos y más en la biopsia comparada con la prostatectomía fue del 17% (19 de 116 casos) y 3% (4 de 116 casos) respectivamente. (Gráfica 3).

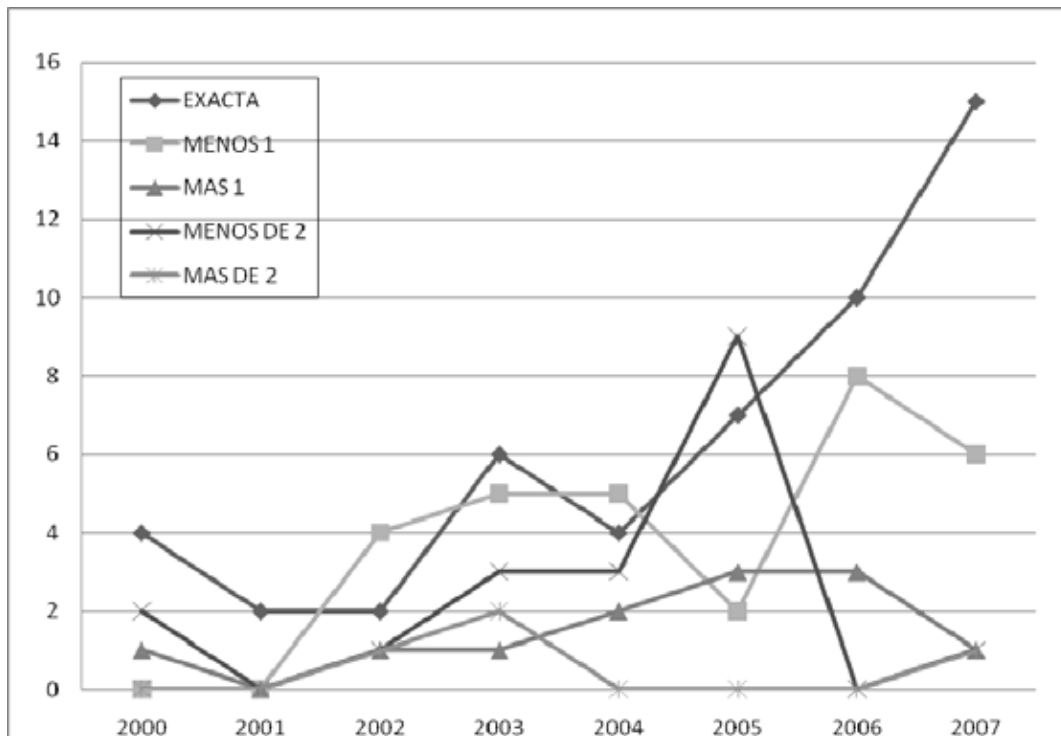
Gráfica 3. Porcentaje de correlación diagnóstica de la suma de Gleason en la Biopsia Transrectal y la Prostatectomía.



La correlación exacta de la suma de Gleason subió su porcentaje significativamente en comparación a lo obtenido en el año 2000; la sobregradación por 1 grado se mantuvo prácticamente dentro del mismo rango de lo

obtenido en el año 2000, mientras que la sobre-gradificación por 2 o más fluctuó entre 0 y 2 casos entre los años 2000 a 2003, para el año 2004 a 2006 cayó hasta 0 y para el 2007 se presentó un caso. La sub-gradificación por 1 grado mostró tendencia a incrementar, probablemente debido a los criterios más rigurosos para determinar el grado histológico; en tanto que la sub-gradación por 2 grados cayó hasta 0 en el 2006 con presentación de un caso en el 2007.

Gráfica 4. Correlación de la suma de Gleason en biopsia y prostatectomía



Discusión

Es sabido que el grado histológico de Gleason es un parámetro muy importante y fuerte como predictivo del comportamiento biológico del carcinoma prostático y que juega un papel muy importante en las decisiones terapéuticas del paciente. Existen diversos estudios en los cuales se han comparado las BPT y las PR y donde se ha demostrado que la suma de Gleason es subgraduada en la biopsia en aproximadamente el 40% de los casos y sobregraduada en aproximadamente el 16% – 20% de los casos, siendo esto más en especímenes con pequeñas cantidades de tumor y tumores de bajo grado. ^(4,5,9) tal como sucedió con los casos expuestos en este estudio. (Tabla 2)

En forma muy particular el Dr. Bostwick y el Dr. Mills reportaron que el nivel de las discrepancias estaba relacionado en forma directa con la cantidad de tumor en la biopsia, es decir, que las diferencias más notables se daban en aquellos especímenes en los que la biopsia solo contenía pequeñas cantidades de tumor.

Es sabido que la BPT es un método confiable para el diagnóstico de carcinoma prostático, siempre y cuando las muestras sean adecuadas. Sin embargo, también está documentado por Patólogos reconocidos en el área de la Uropatología como el Dr. Jonathan Epstein y el Dr. David Bostwick en informes de grandes series ^(4,5) en donde se reporta que la reproducibilidad de la suma de Gleason en la biopsia y la prostatectomía es tan solo de alrededor del 40% y

que en el resto, la suma de Gleason puede ser menos o más en 1 o 2 grados aproximadamente. Esta información debe ser conocida por la comunidad médica dedicada al diagnóstico y tratamiento de pacientes con esta neoplasia debido a que en las normas terapéuticas que siguen al grado de Gleason es un parámetro muy importante, por lo que se debe tener en consideración que la biopsia es tan solo un fragmento representativo de todo un órgano y que no es posible una evaluación exacta si lo comparamos con lo que se puede evaluar en la prostatectomía.

Por otro lado, si el patólogo está bien capacitado en la interpretación del Grado de Gleason y aplica criterios estandarizados de evaluación, estos porcentajes de correlación pueden llegar a subir pero no llegar a tener una correlación del 100%.

En el departamento de patología del CMABC en los últimos 4 años se ha intentado realizar formas estandarizadas para el manejo de los especímenes y en lo que respecta a las Biopsias Prostáticas y a las Prostatectomías, esto se ha reflejado en un leve pero sustancioso incremento en el porcentaje de correlación diagnóstica de la suma de Gleason entre las BPT y las prostatectomías interpretadas por los distintos patólogos del servicio. (Gráfica4)

Como se puede observar en la Gráfica 4, lo realmente notable es que la correlación exacta entre la suma de Gleason otorgada en la biopsia transrectal y la otorgada en la prostatectomía, realmente mostró un incremento alentador, lo que nos indica que el protocolo actual de manejo e interpretación del Grado

histológico permite estandarizar los criterios interobservadores además de darnos seguridad y confiabilidad diagnóstica, reflejándose en los pacientes en mejor manejo clínico y pronóstico.

En comparación con uno de los estudios más importantes de este tipo, publicado por el Dr. Epstein y cols., donde analizaron un total de 499 casos, reportaron que el 49.3% correspondieron a carcinomas moderadamente diferenciados (Gleason 5 – 7), el 50.3% poco diferenciados (Gleason 8-10), y < 1% de bien diferenciados (Gleason 2 – 4).⁽³⁾ En el presente estudio el adenocarcinoma moderadamente diferenciado representó el 86.2%, el poco diferenciado el 13.7% y donde no se reportó ningún adenocarcinoma bien diferenciado. Sin embargo, las sumas de Gleason más constantes fueron Gleason 7 = 42.24%, Gleason 6 = 34.48%, semejante a lo reportado en la literatura.

Los datos obtenidos concuerdan con la información descrita en la literatura en donde se han realizado estudios similares^(4,5,6,7,8) (Tabla 3)

Tabla 3. Correlación de Biopsia prostática con Prostatectomía

Estudio	No. de casos	Sistema de Graduación	Correlación exacta	< grado de suma Gleason	> grado de suma Gleason
Bostwick 1994	316	Gleason	35%	25%	40%
Epstein 1997	499	Gleason	58%	6%	36%
Cookson 1997	226	Gleason	31%	54%	15%
Presente estudio	116	Gleason	44%	43%	13%

De igual forma tal como lo ha mencionado el Dr. Epstein, El sistema de Gleason es superior a otros que existen en la literatura; uno de estos parámetros de superioridad es que el sistema es fácil de aprender, de aplicar y hay reproducibilidad interobservadores, como lo reportado por Babaian y Grunow ⁽¹⁰⁾, además de que se basa en patrones de crecimiento evaluables a bajo aumento en el microscopio en lugar de examinar características citológicas a altos aumentos y con las cuales no hay tanta concordancia interobservadores.

Conclusiones:

La importancia de una evaluación del Grado de Gleason correcta es la herramienta diagnóstica de mayor peso que el paciente puede tener para su adecuado tratamiento, por ello, es importante que el patólogo conozca y maneje de forma extensa y correcta el sistema de Gleason así como las modificaciones que han ido surgiendo hasta la fecha.

La experiencia que tenga el patólogo con la identificación de los distintos grados de Gleason y los criterios con los que se debe aplicar este sistema se ha de ver reflejados en una mejor correlación en la interpretación de la BPT y la PR, así como en un mejor tratamiento para el paciente.

En el departamento de Patología del Centro Médico ABC los niveles de concordancia entre biopsias de próstata y productos de prostatectomía radical se encuentran dentro de los rangos publicados en diferentes centros grandes de referencia.

Así mismo la correlación exacta entre ambos procedimientos se ha ido incrementando de forma satisfactoria en los últimos años, lo cual ha sido producto de establecer criterios de normatización en los protocolos de manejo y diagnóstico tanto de las biopsias como de las prostatectomías.

Esto nos permite concluir que mientras más esfuerzos se realicen para estandarizar protocolos de manejo y diagnóstico en cualquier órgano, mayor es el nivel de eficiencia entre los Patólogos de nuestro departamento, incluidos aquellos que están en formación. Lo cual se refleja directamente en un mejor manejo idóneo de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Gleason DF. Histologic grading of prostatic carcinoma. In: Bostwick DG, ed. Pathology of the prostate. New York: Churchill Livingstone, 1990:83-93.
2. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevand L. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP). Consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. Am J Surg Pathol. 2005;29:1228-1242.
3. Arista JN. Biopsia prostática. Interpretación en resección transuretral y biopsia por punción. 1a edición. Ed. Angeles. 2006;17-20.
4. Steinberg DM, Jurga S, Steven P, Epstein JI. Correlation of Prostate Needle Biopsy and Radical Prostatectomy Gleason Grade in Academic and Community Settings. Am J Surg Pathol, 1997;21:566-576
5. Bostwick DG. Gleason grading of prostatic needle biopsies. Am J surg Pathol 1994;18:796-803.
6. Djavan B, Kadesky K, Klopukh B, Marberger M, Roehrborn CG. Gleason scores from prostate biopsies obtained with 18 gauge biopsy needles poorly predict Gleason scores of radical prostatectomy specimens. Eur Urol. 1998;33:261-270.
7. Cookson MS, Fleshner NE, Soloway SM, Fair WR. Correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy specimen: accuracy and clinical implications. J Urol. 1997;157:559-562.
8. San Francisco IF, DeWolf WC, Rosen S, Upton M, Olumi AF. Extended prostate needle biopsy improves concordance of Gleason grading

between prostate needle biopsy and radical prostatectomy. J Urol; 2003;169:136-140.

9. Epstein JI, Steinberg GD. The significance of low-grade prostate cancer on needle biopsy. A radical prostatectomy study of tumor grade, volume, and stage of the biopsies and multifocal tumor. Cancer 1990;66:1927-1932.
10. Mc Neal JE: Anatomy of the prostate: An Historical survey of divergent view: Prostate.1980;1:3-13
11. Le Duc IE. The anatomy of the prostate and the pathology of early benign hyperthrophy. J Urol 1939;24:1217-1241
12. Mc Neal JE: Anatomy and Embriology en The Prostate. Fizpatrick JM, Krane RJ, Ed Churchill Livingstone, Edimburgh, 1989;p 3-9
13. Robert HY, John RS, Mahul BA, Thomas MU, Antonio LC. The normal prostate gland classification of tumors and tumor-like lesions en Tumors of the prostate gland, seminal vesicles, male urethra, and penis. Ed. AFIP Washington DC. 2000
14. Lowsley OS. The development of the human prostate gland with reference to the development of other structures at the neck of the urinary bladder. Am J Anat 1912;13:299-346
15. Tisell LE, Salander H. The lobes of the human prostate. Scand J Urol Nephrol. 1975;9:185-191

16. Tisell LE, Salander H. Anatomy of the human prostate and its three paired lobes. In: New approaches to the study of benign prostatic hyperplasia. New York: Alan R Liss Inc. 1985:55-65
17. Franks LM: Benign nodular hyperplasia of the prostate: A review. Ann R Coll Surg 1954;14:92-106
18. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. Prostate. 1981;2:35-49
19. McNeal JE. Normal and pathologic anatomy of prostate. Urology 1981;17(suppl)11-16
20. McNeal JE. Normal histology of the prostate. Am J Surg Pathol. 1988;12:619-633.
21. Alan Stevens, James Lowe. Texto y Atlas de Histología. Ed. Mosby, 1ª reimpresión 1995; p. 305-321
22. Alvaro Lezid Padilla Rodriguez. Atlas de Histología. 3ª edición, Ed. EDOBOL; p. 173-177.
23. Ramsey EW. Benign prostatic hyperplasia: a review. Can J Urol. 2000;7:11-35
24. Huggins C: The etiology of benign prostatic hypertrophy. Bull N Y Acad Med 1947;25:696-704.
25. Wong YC, Wang YZ. Growth factors and epithelial-stromal interactions in prostate cancer development. Int Rev Cytol, 2000;199:65-72
26. Boyle P, Severi G, Giles GG. The epidemiology of prostate cancer. Urol Clin North Am. 2003;30:309-217

27. Jussi PE, Visakorpi T. Molecular genetics of prostate cancer. *Ann Med.* 2001;33:130
28. John N. Eble, Guido Sauter, Jonathan I. Epstein, Isabel A. Sesterhenn. Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs. Editorial IARC Press Lyon 2004. P.159-215
29. Epstein JI, Algaba F, Allsbrook J, et al. Acinar Adenocarcinoma. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al, eds. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics: Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, France: IARC Press, 2004:179-184
30. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of Prognosis for Prostatic Adenocarcinoma by Combined Histological Grading and Clinical Staging. *J Urol.* 1974;11:58-64.
31. Baisden BL, Kahane H, Epstein JI. Perineural Invasion, Mucinous Fibroplasia, and Glomerulations: diagnostic features of limited cancer on prostate needle biopsy. *Am J Surg Pathol* 1999;23:918-924.
32. Bostwick DG, Wollan P, Adlakha K. Collagenous Micronodules in Prostate Cancer: a specific but infrequent diagnostic finding. *Arch Pathol Lab Med* 1995;119:444-447.
33. Epstein JI, Lieberman PH. Mucinous Adenocarcinoma of the Prostate Gland. *Am J Surg Pathol* 1985;9:299-308.

34. Oyama T, William CA Jr, Kurokawa K, Matsuda H, Atsuki S, Segawa A, Sano T, Suzuki K, Epstein JI. A Comparison of Interobserver Reproducibility Gleason Grading of Prostatic Carcinoma in Japan and of the United States. *Arch Pathol Lab Med.*2005;129:1004-1010.
35. Egevad L, Allsbrook WC, Epstein JI. Current Practice of Gleason Grading Among Genitourinary Pathologists. *Hum Pathol* 2005;36:5-9
36. Brinker DA, Potter SR, Epstein JI. Ductal Adenocarcinoma of the Prostate Diagnosed on Needle Biopsy: correlation with clinical and radical prostatectomy findings and progression. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1471-1479.
37. Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad, et al. Prognostic and Predictive Factors and Reporting of Prostate Carcinoma in Prostate Needle Biopsy Specimens. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39:20-33.