



**Facultad de Medicina**  
**Universidad Zaragoza**

**CORRELACIÓN ENTRE EL GRADO DE GLEASON EN LA  
BIOPSIA PREOPERATORIA Y EL DE LA PIEZA DE  
PROSTATECTOMÍA EN PACIENTES CON CÁNCER DE  
PRÓSTATA**

**Autor:**

**Guillermo Gil Grasa, Alumno 6º Grado Medicina,**

**Universidad de Zaragoza**

**Directores:**

**Dr. Tomás Castiella Muruzábal, profesor titular Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza.**

**Dr. Guillermo Muñoz González, profesor asociado Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza.**

## **Resumen**

El carcinoma de próstata es la neoplasia más frecuente entre los varones, siendo la tercera causa de muerte por cáncer. Para su correcto tratamiento, contamos en la actualidad con diversos protocolos y técnicas que lo estadian. Uno de ellos, el patrón de Gleason, se basa en el patrón arquitectural que tiene el tumor y para su correcta valoración debemos analizarlo en la biopsia preoperatoria y en la pieza de prostatectomía.

Diversas series mostraban una tendencia a la infravaloración de estos tumores, por ello se ha realizado este estudio retrospectivo, con casos del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa tratados mediante prostatectomía radical comparando el estadio clínico de la biopsia y el estadio anatomopatológico de la pieza reseçada.

Sobre un total de 85 casos, el 21,2% resultaron ser estadios anatomopatológicos >pT2 en la pieza de prostatectomía. Cuando no se objetivó invasión perineural, un 82,3% resultó ser un tumor pT2 en la prostatectomía, mientras que, si estaba presente, el tumor fue >pT2 en un 66,7% de los casos. Chi-score = 0,017). Cuando no existía invasión linfovascular en la prostatectomía, el 84% de los casos fue un pT2 y cuando existía, tiende a ser mayor la proporción de casos >pT2 (60%). Chi-score= 0,005.

Se encontró una correlación débil entre el Gleason de la biopsia y el de la prostatectomía (coeficiente kappa= 0,340). De las tumores diagnosticados como Gleason 7 en la biopsia, un 31,26% se re-diagnosticaron en la prostatectomía como Gleason <7. Por el contrario los etiquetados como Gleason <7 fueron Gleason 7 en el 21% de los casos.

No se pudieron identificar otros factores predictivos (como la invasión linfovascular) citados en otras series o en la bibliografía por la baja concordancia debida al bajo número de casos en cada subgrupo (el número de pacientes operados de prostatectomía está en aumento desde 2010). Se aprecia un cambio en los informes anatomopatológicos, con mayor número de ítems identificados, a lo largo del tiempo.

### **Palabras clave:**

Cáncer de próstata, Gleason, invasión linfovascular, invasión perineural, prostatectomía radical, biopsia, cilindro prostático, estadio clínico patológico.

## **Abstract**

Prostate cancer is the most common cancer among men, being the third leading cause of cancer death. For proper treatment, we currently have different protocols and techniques to stage it. One of this is the Gleason pattern, based on the cellular architecture of the tumor and for proper assessment it must be analyzed in biopsy specimens and in a prostatectomy.

Several studies showed a trend of underestimation of these tumors, that is why this retrospective study has been performed, with cases of the University Hospital Lozano Blesa treated with radical prostatectomy comparing the clinical stage of biopsy and pathologic stage of the piece.

Over an amount of 85 cases, 21.2% were found to be in an anatomopathology state  $> pT2$  in the prostatectomy. When perineural invasion was not observed, 82.3% resulted to be a  $pT2$  tumor prostatectomy while, if it appeared, the tumor was  $> pT2$  in 66.7% of cases. Chi-score = 0.017. When there was not lymphovascular invasion in the prostatectomy, 84% of the cases was a  $pT2$  and when it existed, it tended to be a greater proportion of cases  $> pT2$  (60%). Chi-score = 0.005.

A weak correlation between Gleason biopsy and prostatectomy (kappa coefficient = 0.340) was found. A 31.26% of the tumors diagnosed as Gleason 7 on biopsy, are re-diagnosed in the prostatectomy as Gleason  $<7$ . On the opposite side, tumors labeled as Gleason  $<7$  were Gleason 7 in 21% of cases.

We were unable to identify other predictors (like lymphovascular invasion) mentioned in other series or in the bibliography due to the low number of cases in each subgroup (the number of patients treated with radical prostatectomy is rising since 2010). A change can be seen in anatomopathology reports, with more items identified, throughout time.

## **Key words**

Prostate cancer, Gleason, lymphovascular invasion, perineural invasion, radical prostatectomy, biopsy, prostate cylinder, clinical stage.

## Índice

-Portada: página 1

-Resumen y palabras claves (español): página 2

-Abstract and key words: página 3

-Índice: página 4

### -Capítulos:

1. Introducción: página 5

2. Epidemiología: página 6

3. Clínica: página 7

4. Diagnóstico: página 7

4.1. Gleason: página 8

4.2. Estadiaje: página 12

5. Tratamiento: página 13

6. Seguimiento: página 13

7. Trabajo HCULB: página 14

7.1 Objetivo: página 14

7.2 Material y métodos: página 14

7.3. Análisis descriptivo: página 14

7.3.1. Variables numéricas: página 14

7.3.2. Variables categóricas: página 17

7.4. Asociación de variables: página 22

7.5. Resultados: página 26

7.6. Discusión: página 27

7.7. Conclusiones: página 29

8. Bibliografía: página 30

## 1. Introducción

En la actualidad, las tres modalidades de tratamiento de cáncer de próstata localizado (prostatectomía radical, radioterapia externa o braquiterapia en casos seleccionados) no están exentas de importantes efectos secundarios, como la impotencia o la incontinencia, por lo que resulta de vital importancia el correcto estadiaje preoperatorio, para ofertar el tratamiento más adecuado y evitar la consiguiente yatrogenia de los mismos.

Para reducir las probabilidades de infraestadiaje y evitar los inconvenientes de una cirugía innecesaria, se ha evaluando múltiples aspectos clínicos, analíticos, radiológicos y anatomopatológicos y se han creado modelos y algoritmos que ayudan a predecir con más precisión el estadio tumoral.

Con la combinación de métodos diagnósticos actuales (cifras de PSA, tacto rectal, pruebas de imagen y estudio anatomopatológico), entre el 29% y el 59% de los cánceres de próstata tratados con prostatectomía radical (por estar diagnosticados clínicamente como órgano-confinados) sobrepasan la cápsula prostática en el estudio histopatológico postquirúrgico (1) (2). Dependiendo de la serie que revisemos encontraremos más o menos concordancia entre el score de Gleason de la biopsia y el de la pieza de prostatectomía.

En la serie de Arellano (3), sus resultados demuestran que existe una buena correlación entre la puntuación de Gleason de la biopsia por punción y el de la pieza de prostatectomía radical ya que el 49,5% de los casos presentó una correlación exacta entre ambos valores y en el 88,7% de los casos se obtuvo una concordancia de  $\pm 1$  unidad entre la puntuación de la biopsia por punción y de la prostatectomía radical. Los errores de graduación probablemente se deban a errores en la toma de muestras, a biopsias con pequeños volúmenes tumorales y a la heterogeneidad tumoral. Sin embargo en otros grupos de investigadores es menor el grado de concordancia.

Cookson encontró en su estudio que el valor predictivo positivo de la biopsia por punción para el Gleason 7 es de sólo 55% (4) y Epstein, en el año 2001, propuso que no se debe asignar los patrones de Gleason 2, 3 y 4 a los adenocarcinomas de próstata diagnosticados en la biopsia por punción, debido a que por lo general los adenocarcinomas bien diferenciados están ubicados en la zona de transición y por lo general presentan pequeños volúmenes tumorales (5).

El objetivo de este estudio es el análisis comparativo del estadio clínico en las biopsias realizadas a pacientes diagnosticados de cáncer de próstata con el encontrado en la pieza de prostatectomía. Como aspecto más específico, analizar la correlación del grado de Gleason entre la biopsia y la pieza reseca. La tendencia en nuestra área demuestra que el score de Gleason adjudicado en las biopsias es ligeramente inferior al que se obtiene cuando se estudia la pieza. Dado que la estadificación y la opción de tratamiento se basan en parte en esta gradación, tiene una gran importancia identificar adecuadamente los tumores de próstata órgano-confinados que se beneficiarían del tratamiento radical.

## 2. Epidemiología

El carcinoma de próstata es el tumor maligno más frecuente del aparato genitourinario masculino, el tumor sólido más frecuente en el varón adulto y sin embargo, no es la primera ni la tercera causa de muerte oncológica en el varón. A nivel global, se presenta entre el 15-25% de los hombres sobre los 50 años (comprometiendo su vida en tan sólo un 3%), en el 33% de los hombres a la edad de 80 años (series autópsicas) y en el 80% de los mayores de 90 siendo muy raro en menores de 40 años, con una media de edad en el momento del diagnóstico de 72 años (6) (7) (8) (9).

Pese a la existencia de diversos tipos histológicos (carcinoma ductal, carcinoma mucinoso, carcinoma transicional y carcinomas de célula pequeña, neuroendocrinos...) el más frecuente con diferencia es el adenocarcinoma (derivado de los acinos glandulares), mostrando alta predilección (hasta un 95% de casos) por la zona periférica prostática. En el 85% de los casos es un carcinoma multifocal o extenso y en menos del 10% es uninodular. Se desconocen las causas que ocasionan su aparición, pero su hormono-dependencia parece indicar un papel relevante de los andrógenos en su origen o patogenia. Entre los principales factores de riesgo identificados (10), cabe destacar los siguientes:

-Edad: La edad es el principal factor de riesgo para el cáncer de próstata. El riesgo de desarrollar un cáncer de próstata empieza a aumentar a partir de los 50 años y casi dos de cada tres casos de cáncer de próstata se detectan en hombres mayores de 65 años.

-Raza: el cáncer de próstata es más frecuente en hombres de raza negra (241/100000 hombres vs 149/100000 en raza blanca) (11) quienes además tienen una mayor probabilidad de ser diagnosticados en una etapa avanzada, y tienen más del doble de probabilidad de morir de cáncer de próstata en comparación con los hombres blancos. La tasa más baja de cáncer de próstata se observa en individuos de raza asiática.

-Historia familiar: El riesgo de cáncer de próstata está fuertemente influenciado por la historia familiar. Aquellos hombres que tienen un familiar de primer grado (padre o hermano) diagnosticado de cáncer de próstata tienen más probabilidad de desarrollar la enfermedad (12) aunque sólo un 5-10% de los cánceres de próstata tienen un componente hereditario.

-Dieta: los últimos estudios apuntan que un consumo elevado de grasas animales puede aumentar el riesgo de padecer cáncer de próstata mientras que los suplementos de vitamina E y selenio y el consumo elevado de licopenos podrían tener un efecto protector (desmentido recientemente por el estudio SELECT (que no encontró diferencias significativas tras su uso durante 5 años). La prevalencia de cáncer de próstata es menor en los países mediterráneos mientras que en los países centroeuropeos y escandinavos es mayor, lo que sugiere el efecto protector de la dieta mediterránea (8) (13).

-Obesidad: la mayoría de los estudios han encontrado que la obesidad está asociada con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata pero no que el ejercicio reduzca el riesgo de padecerlo (14).

### 3. Clínica

Inicialmente, cuando el tumor está limitado a la próstata, el paciente suele estar asintomático o tener síntomas obstructivos leves.

Con el tumor desarrollado localmente, aparecen síntomas obstructivos claros que frecuente y equivocadamente se atribuyen a una hiperplasia benigna de próstata (disminución del calibre o interrupción del chorro de orina, urgencia miccional, incontinencia de urgencia, polaquiuria, nocturia, disuria, goteo postmiccional, vaciado incompleto...), así como hematuria o signos de infección (estos dos últimos, poco frecuentes).

Cuando están avanzados o diseminados puede aparecer edema o hinchazón de piernas (debido al crecimiento de ganglios linfáticos regionales), dolores óseos (metástasis), debilidad o pérdida de fuerza en piernas (por compresión de la médula espinal), mieloptisis o coagulopatías (por invasión de médula ósea) y sintomatología paraneoplásica.

Aproximadamente, menos del 10% de los pacientes presentan metástasis en el momento del diagnóstico (antes del uso generalizado del PSA como screening la cifra se elevaba hasta el 50%). Como dato de interés, el 25% de los pacientes que presentan retención urinaria aguda presentan un carcinoma prostático.

### 4. Diagnóstico

-Tacto rectal: continúa siendo el método fundamental de cribado. Son accesibles al tacto rectal todos los estadios excepto el T1 (por definición es un hallazgo). Característicamente el carcinoma es duro, nodular e irregular. En general se puede realizar un tacto rectal y un PSA anual a todos los varones por encima de los 50 años aunque la OMS no aconseja su realización de cribado poblacional sistemático porque no ha demostrado aumentar la supervivencia.

-Marcadores tumorales: Se dispone fundamentalmente de dos marcadores tumorales. La fosfatasa ácida prostática (FAP), que es un marcador específico usado desde hace décadas pero que suele indicar extensión extra-prostática y por lo tanto no puede ser usado para diagnóstico precoz; y el PSA, un marcador de tejidos prostáticos cuyas cifras suelen encontrarse más elevadas en el carcinoma de próstata, pero también en patología benigna. Si el PSA es menor de 4 ng/ml, es poco probable que se encuentre un cáncer de próstata, y si es mayor de 10 ng/ml, aumentan mucho las probabilidades y sería indicación de hacer una biopsia de próstata eco-dirigida.

Si el PSA es de 4-10 ng/ml, hay que valorar el cociente PSA libre/PSA total (>20% sugiere HBP y <20% sugiere cáncer de próstata), DPSA ( $N < 0,1$ ) y la velocidad del PSA (aumento del PSA >0,75 ng/ml/año sugiere cáncer).

-Ecografía transrectal (ETR): es el método de imagen más útil para la estadificación local, pudiendo ofrecer información importante sobre la afectación capsular, de vesículas seminales, cuello vesical o recto.

-Biopsia: debe realizarse obligatoriamente para confirmación diagnóstica. Puede efectuarse por vía transrectal o transperineal, guiada por el tacto rectal o por la ETR, y estará indicada siempre que exista una anomalía del tacto rectal, elevación de los marcadores tumorales o alteración de pruebas de imagen. Mediante la biopsia valoraremos el tipo histológico del tumor, el grado de Gleason, la invasión linfocelular, la invasión perineural y el número y porcentaje de afectación de los cilindros prostáticos.

-Estudio de extensión:

- Gammagrafía ósea Se utiliza para la detección de metástasis óseas; tiene mayor sensibilidad que la radiología convencional y debe realizarse en todo paciente con carcinoma en el que se sospechen metástasis (PSA  $\geq$  16.18 ng/ml y Gleason  $\geq$ 7) (15).

-TC: para descartar metástasis ganglionares (estudio de extensión).

#### 4.1. Gleason

En 1966, el Dr. Donald Floyd Gleason (Imagen 1) creó un sistema de gradación único para el carcinoma de próstata que lleva su nombre. A través de un estudio con 270 pacientes del Hospital de Veteranos de Minneapolis, definió 9 grados basándose en características citológicas y arquitecturales y 5 patrones, donde el patrón 1 es el más diferenciado y el 5 el más indiferenciado (16) (17). Comprobó que en el 70% de los casos había más de un patrón y definió patrón primario, el más frecuente, y patrón secundario, el minoritario, siendo éste normalmente de mayor grado (18). La puntuación de Gleason resulta entonces de la suma de los patrones primario y secundario. Los patrones 1, 2 y 3 representaban tumores que se parecían a las glándulas prostáticas normales, mientras que los patrones 4 y 5 evidenciaban notables diferencias con las glándulas no neoplásicas.



Imagen 1: Dr. Donald F. Gleason

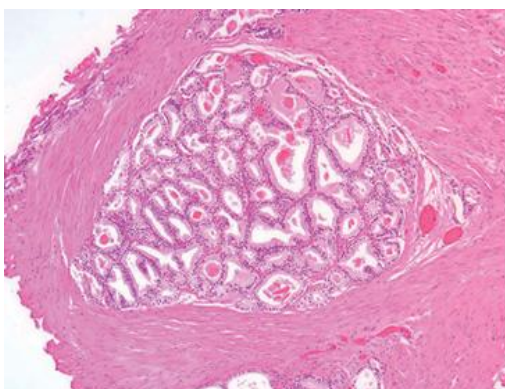


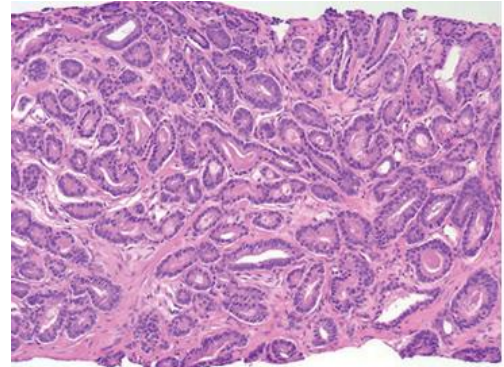
Imagen 2: Gleason 1+1 = 2 Nódulo circunscrito

-Patrón 1: Glándulas pequeñas de morfología uniforme, bien diferenciadas, formando masas bien circunscritas tapizadas por células de citoplasma pálido y núcleos pequeños regulares con muy escasas mitosis (imagen 2). Es un hallazgo extremadamente raro en la resección transuretral y no debería ser diagnosticado ya que la mayoría de casos corresponderían a un proceso llamado adenosis (hiperplasia adenomatosa atípica).



- Patrón 2: Similar al patrón 1, pero con una moderada variación en el tamaño y la forma de las glándulas y más atipia en las células individuales; el patrón cribiforme puede aparecer pero todavía está circunscrito pero menos agrupado.

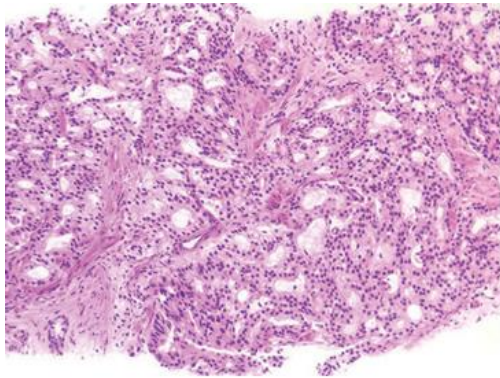
-Patrón 3: Similar al patrón 2 pero hay una marcada irregularidad en el tamaño y la forma de las glándulas, con pequeñas glándulas o células aisladas invadiendo el estroma mas allá de masas circunscritas , o cordones sólidos y masas con una diferenciación glándulas fácilmente identificable entre la mayoría de ellas (imagen 3).



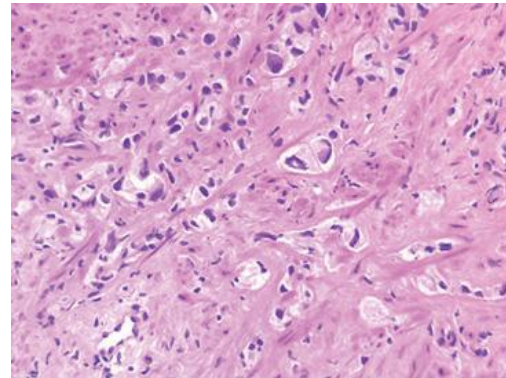
*Imagen 3: Gleason 3+3=6 Numerosas y pequeñas glándulas en adenocarcinoma*

-Patrón 4: Grupos compactos de células que se asemejan a las del carcinoma renal de células claras con infiltración difusa del estroma (imagen 4).

-Patrón 5: Carcinoma indiferenciado con escasa o nula diferenciación glandular formando placas sólidas o un crecimiento difuso (imagen 5).



*Imagen 4: Gleason 4+4=8 Glándulas cribiformes irregulares.*



*Imagen 5: Gleason 5+5=10 Células individuales de adenocarcinoma*

Desde entonces, se revisó en varias ocasiones esta clasificación y se fueron añadiendo y quitando modificaciones a los criterios definitorios de cada patrón. En 1974, Gleason y Mellinger extendieron su estudio del sistema original a 1032 pacientes (19) y en 1977 Gleason nuevamente lo extendió a 2911 pacientes afirmando que la clasificación se estaba realizando con una tendencia a la infra-gradación (20). Observó, que el patrón que con mayor frecuencia aparecía era el 3 (87,7%), seguido del 2 (24,4%), el 5 (22,6%), 4 (12,1%) y 1 (3,5%). Los porcentajes suman más de 150% porque el 50% de los tumores mostraban por lo menos dos patrones diferentes (21). Finalmente, en 1991, elaboró su famoso diagrama de los 5 patrones que podemos encontrar en una biopsia prostática.



Imagen 6: Diagrama desarrollado por Gleason en 1991

A lo largo de los años, numerosos estudios han avalado su utilidad como factor pronóstico de categoría 1 en el cáncer de próstata, como factor de correlación con fallo bioquímico y factor asociado al desarrollo de metástasis a distancia, a la supervivencia post-radioterapia y a supervivencia libre de enfermedad y global.

Las modificaciones respecto al año 1966 fueron:

- En el grado 1 se permite bordes con inicio de infiltración
- Las áreas cribiformes pasan del grado 2 al grado 3.
- La fusión de glándulas pasa del grado 3 al grado 4

Más adelante, con la llegada de la posibilidad de determinar el PSA sérico de los pacientes se amplió la visión clínica del cáncer de próstata y esto obligó a los patólogos a una nueva revisión de los criterios de Gleason. Así, en 2005 la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP en inglés) se reunió en San Antonio, Texas (22). Las conclusiones a las que se llegaron y los cambios aprobados por la asamblea respecto a la anterior clasificación fueron:

- La asignación del Gleason en biopsia transrectal no es igual que en prostatectomía. Es obligado hacer una biopsia pre y post operatoria.
- No diagnosticar los patrones 1 y 2 en la biopsia transrectal por la imposibilidad de valorar los bordes de la lesión y la posibilidad de confusión con hiperplasia glandular atípica
- La histología cribiforme es grado 3 si hay buena circunscripción y bordes regulares, si no, es grado 4 (imagen 4), que incluiría:
  - Patrón cribiforme irregular.
  - Microacinos fusionados.
  - Glándulas con luces mal formadas.
  - Histología hipernefroide.
  - El grado 5 no cambia.

De la nueva necesidad de valorar biopsias pre-operatorias y post-operatorias, surgieron en el mismo consenso unas directrices sobre cómo analizarlas. Respecto a la biopsia de los cilindros pre-operatorios:

- Ignorar el patrón secundario de menor grado si es <5%.
- Incluir en el índice de Gleason cualquier patrón secundario de mayor grado incluso si es <5%.
- Si hay patrones terciarios, el índice de Gleason final se obtiene sumando el patrón primario y el más alto de los terciarios, que pasaría a secundario.
- Hacer el índice de Gleason en cada cilindro por separado si las muestras se remiten individualizadas en frascos separados (no hay consenso si varios cilindros vienen incluidos todos en un mismo frasco).

Respecto a la biopsia de la pieza de prostatectomía:

- Se ignora el patrón secundario de menor grado si es <5%.
- No hay consenso sobre si incluir o no en el índice de Gleason cualquier patrón secundario de mayor grado si éste es <5% del área tumoral.
- Tumores multifocales:
  - Asignar índices independientes a cada nódulo
  - El índice más alto es el índice final
  - No incluir el patrón terciario en el índice final, para evitar sobregradación del tumor.

## 4.2. Estadiaje

Para el estadiaje anatomopatológico, se utiliza el sistema TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) (23):

T: define el tumor

T1: tumor inaparente clínicamente (no palpable ni visible por técnicas de imagen):

T1a: hallado incidentalmente. Afecta a menos del 5% del tejido reseado.

T1b: hallado incidentalmente. Afecta a más del 5% del tejido reseado.

T1c: tumor identificado por punción-biopsia por aumento del PSA.

T2: tumor confinado a la próstata (incluye invasión de la cápsula prostática sin exteriorización del tumor hacia el tejido adiposo peri-prostático):

T2a: afecta a menos del 50% de un lóbulo.

T2b: más del 50% de un lóbulo.

T2c: afecta a los dos lóbulos.

T3: extensión del tumor fuera de la cápsula:

T3a: extensión extra-capsular (sea unilateral o bilateral).

T3b: invasión de la(s) vesícula(s) seminal(es).

T4: tumor fijo o que invade órganos distintos a las vesículas seminales (cuello vesical, esfínter externo, recto, músculo elevador pared pelviana).

N: define la afectación ganglionar

NX: no se pueden estudiar los ganglios regionales.

N0: no hay metástasis ganglionares.

N1: metástasis a ganglios regionales.

M: define las metástasis:

M0: no hay metástasis.

M1: metástasis a distancia.

M1a: en ganglios linfáticos no regionales.

M1b: en hueso.

M1c: en otras localizaciones.

## 5. Tratamiento

El tratamiento del adenocarcinoma dependerá del estadio en el que se encuentre. Podemos clasificarlo de la siguiente manera:

-Estadio I: T1 o T2a, Gleason 6 o <6 y PSA<10 ng/ml. Podemos optar por la vigilancia activa si no hay sintomatología o el paciente es de una edad avanzada. En caso de síntomas o paciente joven, se optaría por la radioterapia externa de baja tasa y la prostatectomía radical).

-Estadio II: Prostatectomía radical o radioterapia externa de baja tasa asociada con terapia hormonal (en casos seleccionado puede hacerse vigilancia activa).

-IIA: T2b o T2c, Gleason 7, PSA 10-20ng/ml.

-IIB: T2c, Gleason >7, PSA >10 ng/ml.

-Estadio III: T3, afecta a la capsula y vesículas seminales, cualquier patrón de Gleason, cualquier cifra de PSA. La cirugía no está indicada (sólo en casos seleccionado con vaciamiento ganglionar), como 1ª opción tenemos la radioterapia externa asociada a braquiterapia de alta tasa o a la terapia hormonal.

-Estadio IV: T4, cualquier N, cualquier patrón de Gleason, cualquier cifra de PSA. El cáncer está muy avanzado y la mayoría de los tratamientos se hacen con intención paliativa: terapia hormonal, radioterapia externa y terapia hormonal, cirugía (TURP), tratamiento de las metástasis (bifosfonatos), "watching waitfull"...

## 6. Seguimiento

Una vez aplicado el tratamiento se monitoriza la respuesta con determinaciones periódicas del PSA. Debe mantenerse en valores nulos a partir de las 3 semanas tras una prostatectomía radical o ir disminuyendo hasta valores normales o muy bajos al cabo de 1 año tras otros tratamientos.

## **7. Estudio HCULB**

### **7.1. Objetivo:**

Comparar la biopsia de próstata con el informe anatomopatológico de la pieza de prostatectomía radical en los pacientes con cáncer de próstata. Como objetivo específico analizar la concordancia del patrón de Gleason en la biopsia con la de la prostatectomía radical y el análisis univariante del mismo con el resto de variables a estudio a través de la clasificación TNM.

### **7.2. Material y Métodos:**

Se han evaluado los informes anatomopatológicos de pacientes sometidos a prostatectomías radicales en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCU-LB) entre marzo 2010 y febrero 2015 (99 casos) de las cuales se han identificado sus biopsias previas realizadas en el HCU-LB en 85 casos. Como variables a interpretar se han utilizado:

- Variables cuantitativas o numéricas: medidas de tendencia central (media, mediana y moda), mínimo y máximo.

- Variables categóricas: distribución de frecuencias.

Para el estadiaje en la biopsia se ha seguido la clasificación TNM, asignando el estadio T1c a aquellos tumores con tacto rectal normal. Estadio pT2a cuando así lo citaba el informe o en su ausencia, tumores con una afectación de cilindros inferior al 50% de un lóbulo con tacto rectal patológico; pT2b cuando la afectación era >50% de un solo lóbulo (si no especificaba estadio) y pT2c cuando afectaba a ambos lóbulos.

Debido a que en muchos informes biopsicos no constaba la existencia o no de invasión perineural se asumió que su ausencia era porque no había signos que la demostraran calificando ese informe como negativo para invasión perineural. Ocurría lo mismo con la invasión linfovascular, pero debido a la dificultad para identificar este dato anatomopatológico no se decidió hacer lo mismo y los informes en los cuales faltaba el dato fueron considerados como "valores perdidos".

### **7.3. Análisis descriptivo**

#### **7.3.1. Variables numéricas.**

Como variables numéricas se han tomado:

- Edad en la biopsia: edad a la que los pacientes fueron intervenidos para la realización de la biopsia prostática.

- Número de cilindros extraídos en la biopsia: el número de cilindros que se extrajeron en la intervención, definido por el informe anatomopatológico.

- Número de cilindros afectados: número de cilindros extraídos y que en el posterior estudio anatomopatológico fueron informados como invadidos o afectados por el cáncer.

-Edad en la prostatectomía: edad a la que los pacientes fueron intervenidos para la realización de la prostatectomía.

-Tiempo de espera (meses): el número de meses que transcurrieron desde que se realizó la biopsia diagnóstica a los pacientes y hasta que se les practicó una prostatectomía.

-Volumen tumoral en la pieza: el volumen medido en c.c. del tumor en la pieza de prostatectomía, calculado a partir de las medidas dadas en el informe anatomopatológico. Cuando sólo se enunciaban dos medidas, se tomó como tercera la menor de las dos anteriores. Cuando sólo se enunciaba una, se interpretó que tenía una forma regular.

**-Edad a la biopsia:**

Sobre 85 casos evaluables, su mediana de edad a la biopsia era de 64 años, con un rango entre los 44 y 73, tal y como se describe en la

Tabla .

*Tabla 1: Características de la variable Edad.*

<b>EDAD (años)</b>	<b>n = 85 casos</b>
• Media	62,5
• I.C. 95%	61,2 – 63,8
• Mediana	64
• Percentil 25-75	59 – 67
• Mínimo – Máximo	44 – 73
• <i>Análisis de normalidad (Kolmogorov-Smirnov / Shapiro-Wilk)</i>	p < 0,011

**-Número de cilindros extraídos en biopsia:** Sobre un total de 85 casos, la media de cilindros extraídos en la biopsia fue de 10, con un rango de entre 6 y 16, tal como se describe en la Tabla 1.

*Tabla 1: Características de la variable Nº cilindros extraídos.*

<b>Nº CILINDROS EXTRAÍDOS</b>	<b>n = 85 casos</b>
• Media	10
• I.C. 95%	9,7-10,4
• Mediana	10
• Percentil 25-75	9-10
• Mínimo – Máximo	6-16
• <i>Análisis de normalidad (Kolmogorov-Smirnov / Shapiro-Wilk)</i>	p < 0,001

**-Número de cilindros afectados en biopsia:** Sobre un total de 85 casos, en 63 constaba el número de cilindros afectados en la biopsia, siendo la media de 3, con un rango entre 1 y 10 tal como se muestra en la tabla. En 22 casos, no constaba en el informe anatomopatológico el número de cilindros afectados.

Tabla 3 Características de la variable N° cilindros afectados

<b>Nº CILINDROS AFECTOS</b>		<b>n = 63 casos</b>
• Media		3
• I.C. 95%		2,6-3,8
• Mediana		2
• Percentil 25-75		1-5
• Mínimo – Máximo		1-10
• <i>Análisis de normalidad (Kolmogorov-Smirnov / Shapiro-Wilk)</i>		p < 0,001

**-Edad a la prostatectomía:** Sobre un total de 85 casos, la media de edad a la hora de realizar la prostatectomía fue de 62,5 años, con un rango entre 44 y 73, tal como se muestra en la tabla 4

Tabla 4 Características de la variable Edad Prostatectomía

<b>EDAD PROSTATECTOMÍA (años)</b>		<b>n = 85 casos</b>
• Media		62,5
• I.C. 95%		61,2-63,8
• Mediana		64
• Percentil 25-75		59-67
• Mínimo – Máximo		44-73
• <i>Análisis de normalidad (Kolmogorov-Smirnov / Shapiro-Wilk)</i>		p < 0,005

**-Tiempo en lista de espera entre biopsia y prostatectomía:** Sobre un total de 85 casos, la media del número de meses que estuvieron en lista de espera entre la biopsia y la prostatectomía fue de 4,8 meses, con un rango entre 1 y 61, tal como se muestra en la tabla 5.

Tabla 5 Características de la variable Tº de Espera

<b>Tº ESPERA (meses)</b>		<b>n = 85 casos</b>
• Media		4,8
• I.C. 95%		3,1-6,6
• Mediana		3
• Percentil 25-75		2-5
• Mínimo – Máximo		1-61
• <i>Análisis de normalidad (Kolmogorov-Smirnov / Shapiro-Wilk)</i>		p < 0,001



**-Volumen tumoral en pieza:** Sobre un total de 85 casos, en 62 constaba en el informe el volumen tumoral, siendo la media de 12,8 cc., con un rango entre 0,1 y 121,7, tal como se muestra en la tabla. En 23 casos, no constaba en el informe anatomopatológico el volumen tumoral.

*Tabla 6 Características de la variable Volumen Tumoral*

<b>VOLUMEN TUMORAL (cc)</b>	<b>n = 62 casos</b>
• Media	12,8
• I.C. 95%	7,9-17,7
• Mediana	7,2
• Percentil 25-75	1,8-15,6
• Mínimo – Máximo	0,1-121,7
• <i>Análisis de normalidad (Kolmogorov-Smirnov / Shapiro-Wilk)</i>	p < 0,001

### 7.3.2. Variables categóricas.

Como variables categóricas se han tomado:

-Tacto rectal: descripción de la exploración de tacto rectal en la historia clínica, codificado como normal si no existían alteraciones y anormal ante cualquier alteración como dolor a la exploración, aumento de tamaño prostático, sensación de rugosidad, sensación nodular, etc.

-Gleason: grado de la escala de Gleason asignado en la biopsia y en la prostatectomía, desglosado como Gleason suma, Gleason Primario (patrón más frecuente) y Gleason Secundario (2º patrón más frecuente).

-Estadio Clínico en la biopsia y estadio anatomopatológico en la prostatectomía (TNM): tomando los datos del informe anatomopatológico y en aquellos en los que este dato estaba ausente, se catalogó según la clasificación TNM con los datos que si estaban presentes.

-Invasión perineural: presencia o ausencia del tumor en el tejido nervioso prostático. Su presencia es un factor pronóstico útil para la predicción de extensión extra prostática y afectación de márgenes quirúrgicos en la pieza de prostatectomía radical (1).

-Invasión linfovascular: presencia o ausencia de invasión tumoral en los vasos linfáticos o vasculares de la próstata. Es otro factor pronóstico importante para la predicción de extensión metastásica del tumor. Sólo se valoró en la pieza de prostatectomías.

-Año de intervención quirúrgica: el año en el que fueron intervenidos los pacientes de prostatectomía radical desde fecha de comienzo del estudio en el año 2009 hasta marzo de 2015.

**-Tacto rectal:** Sobre un total de 85 casos, 50 no tenían anotada la exploración mediante tacto rectal en la historia clínica electrónica o en el informe de biopsia, 10 fueron catalogados como anormales y 25 normales. En un 29,4% de los casos totales el tacto rectal fue calificado como “normal” (87,5% ajustado).

*Tabla 7 Frecuencias de la variable Tacto Rectal*

Tacto Rectal	Frecuencia	%
No conocido	50	58,8
-Anormal	10	11,8
-Normal	25	29,4
<b>Total</b>	<b>N=85</b>	<b>100%</b>

**-Gleason Suma, Gleason Primario y Gleason Secundario en la biopsia:** Sobre un total de 85 casos, el 100% tenían informado el patrón de Gleason Suma; en la biopsia y el 97,6% (83 casos) en el caso de las prostatectomías. En el caso de las biopsias, en 28 de ellos faltaba la subdivisión en Gleason Primario y Secundario por lo que sólo se analizó en 57 casos; en las prostatectomías faltaba en 21 casos, se analizaron 64. El patrón Gleason más frecuente en las biopsias fue el 6 (64,7%) seguido del 7 (18,8%); en las prostatectomías el más frecuente fue el 6 (61,2%) seguido del 7 (27,1%). El patrón primario más frecuente en las biopsias fue el 3 (52,9% casos) y el secundario fue el 3 (49, %) y el 4 (16,5%); en las prostatectomías también fue el 3 (56,5%) al igual que en el secundario fue el 3 (57,6%) y 4 (15,3%).

*Tabla 8-9-10 Frecuencias variables Gleason suma, Gleason Primario y Gleason Secundario.*

	Gleason Suma			
	Gleason Biopsia		Gleason Prostatectomía	
	Frecuencias	%	Frecuencias	%
<b>2</b>	1	1,2%	0	0%
<b>3</b>	0	0%	0	0%
<b>4</b>	2	2,4%	0	0%
<b>5</b>	6	7,1%	2	2,4%
<b>6</b>	55	64,7%	52	61,1%

<b>7</b>	16	18,8%	23	27,1%
<b>8</b>	2	2,4%	3	3,5%
<b>9</b>	3	3,5%	3	3,5%
<b>10</b>	0	0%	0	0%
<b>Valores perdidos</b>	0	0%	2	2,4%
<b>Total</b>	<i>n=85</i>	<i>100%</i>	<i>n=85</i>	<i>100%</i>

	<b>Gleason Primario</b>			
	Gleason 1 Biopsia		Gleason 1 Prostatectomía	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
<b>1</b>	0	0	0	0%
<b>2</b>	2	2,4%	1	1,2%
<b>3</b>	45	52,9	48	56,5%
<b>4</b>	8	9,4%	11	12,9%
<b>5</b>	2	2,4%	4	4,7%
<b>Valores perdidos</b>	28	32,9%	21	24,7
<b>Total</b>	<i>N=85</i>	<i>100%</i>	<i>N=85</i>	<i>100%</i>

	<b>Gleason Secundario</b>			
	Gleason 2 Biopsia		Gleason 2 Prostatectomía	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
<b>1</b>	0	0%	0	0%
<b>2</b>	0	0%	0	0%
<b>3</b>	42	49,4%	49	57,6%

<b>4</b>	14	16,5%	13	15,3%
<b>5</b>	1	1,2%	2	2,4%
<b>Valores perdidos</b>	28	32,9%	21	24,7%
<b>Total</b>	<i>N=85</i>	<i>100%</i>	<i>N=85</i>	<i>100%</i>

**-Estadio Clínico en la biopsia (TNM):** de los 85 casos, se logró estadificar el tumor en el 100% de ellos. El estadio más frecuente en el momento de la biopsia fue T2a (42,4%, tumor limitado a <50% de un lóbulo de la próstata), seguido del T1c (29,4%). Un 20% de los casos se trataban de un tumor localizado en ambos lóbulo prostáticos pero sin invadir la cápsula (T2c)

*Tabla 11 Frecuencias de la variable Estadio Clínico en la biopsia (TNM).*

<b>Estadio Clínico en la biopsia</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
<b>T1c</b>	25	29,4%
<b>T2a</b>	36	42,4%
<b>T2b</b>	7	8,2%
<b>T2c</b>	17	20%
<b>Total</b>	<i>N=85</i>	<i>100%</i>

**-Estadio Anatomopatológico en la prostatectomía (TNM):** de los 85 casos, se logró estadificar el tumor en el 100% de ellos. En parte de los casos fue imposible distinguirlos más allá de T2 o T3 por falta de datos, por lo que se elaboró para el análisis posterior una tabla agrupándolos en 2 grupos: T2 y T>2. El estadio clínico más frecuente fue T2c (tumor limitado a la próstata pero que afecta a ambos lóbulos). En el 78,8% de los casos resultó ser un tumor T2 y en un 21,2% se trataba de un tumor con un estadio mayor de T2.

*Tabla 12 Frecuencias variable Estadio Anatomopatológico en la Prostatectomía (TNM).*

<b>Estadio Anatomopatológico Prostatectomía</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
<b>T2</b>	10	11,8%
<b>T2a</b>	14	16,5%
<b>T2b</b>	6	7,1%

<b>T2c</b>	37	43,5%
<b>T3</b>	4	4,7%
<b>T3a</b>	7	8,2%
<b>T3b</b>	6	7,1%
<b>T3bN1</b>	1	1,2%
<b>Total</b>	<i>N=85</i>	<i>100%</i>

Tabla 13 Frecuencias de la variable Estadio Anatomopatológico prostatectomía dividida en 2 grupos.

<b>Estadio Anatomopatológico</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
<b>T2</b>	67	78,8%
<b>T&gt;2</b>	18	21,2%
<b>Total</b>	<i>N=85</i>	<i>100%</i>

**-Invasión perineural:** De los 85 casos estudiados, el 92,9% de ellos no tenían invasión perineural en la biopsia, pero si la tenían en el 52,9% de las prostatectomías.

Tabla 14 Frecuencias de la variable Invasión Perineural.

	<b>Invasión perineural</b>			
	<b>Biopsia</b>		<b>Prostatectomía</b>	
	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
<b>No</b>	79	92,9%	45	52,9%
<b>Si</b>	6	7,1%	40	47,1%
<b>Total</b>	<i>N=85</i>	<i>100%</i>	<i>N=85</i>	<i>100%</i>

**-Invasión linfovascular:** De los 85 casos, este dato aparecía en 32 de las biopsias, siendo el 100% de los casos negativo. En las prostatectomías aparecen los datos en el 100% de los casos no habiendo valores perdidos, siendo negativa la invasión en el 88,2% y apareciendo en un 11,8% de casos nuevos que antes no tenían

Tabla 15 Frecuencias de la variable Invasión linfovascular.

	Invasión linfo-vascular			
	Biopsia		Prostatectomías	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
<b>No</b>	32	62,4%	75	88,2%
<b>Si</b>	0	0%	10	11,8%
<b>Valores perdidos</b>	53	37,6%	0	0%
<b>Total</b>	<i>N=85</i>	<i>100%</i>	<i>N=85</i>	<i>100%</i>

**-Año de intervención quirúrgica:** se observa una evolución creciente a lo largo de los años en el número de intervenciones practicadas, con excepción del año 2015 (no finalizado en el momento del estudio).

Tabla 16 Frecuencias de la variable Año de intervención quirúrgica.

Año Intervención quirúrgica	Frecuencia	%
<b>2010</b>	6	7,1%
<b>2011</b>	8	9,4%
<b>2012</b>	14	16,5%
<b>2013</b>	23	27,1%
<b>2014</b>	31	36,5%
<b>2015</b>	3	3,5%
<b>Total</b>	<i>N=85</i>	<i>100%</i>

#### 7.4. Asociación de variables.

Análisis univariante de la diferente distribución de las variables pre-intervención quirúrgica (las de la biopsia) entre los estadios pT2 y los pT3 en la pieza de prostatectomía.

**-Gleason en la biopsia-estadio anatomopatológico en prostatectomía:** relación entre el Gleason obtenido en la biopsia preoperatoria y el estadio anatomopatológico asignado en la pieza de resección.

Tabla 17. Análisis univariante Gleason en la biopsia vs Estadio Anatomopatológico Prostatectomía

			T2	T>2	Total
<b>Gleason Biopsia</b>	<7	N	53	11	64
		%	82,8%	17,2%	100%
	7	N	12	4	16
		%	75%	25%	100%
	>7	N	2	3	5
		%	40%	60%	100%
<b>Total</b>		N	67	18	85
		%	21,2%	78,8%	100%

**-Invasión perineural – Estadio Anatomopatológico en prostatectomía:** relación entre la existencia o no de invasión perineural en la biopsia preoperatoria con el estadio anatomopatológico asignado en la pieza de resección.

Tabla 18 Análisis univariante Invasión perineural biopsia vs Estadio Anatomopatológico en prostatectomía.

			Estadio Anatomopatológico		Total
			pT2	>pT2	
<b>Invasión Perineural Biopsia</b>	No	N	65	14	79
		%	82,3%	17,7%	100%
	Sí	N	2	4	6
		%	33,3%	66,7%	100%
<b>Total</b>		N	67	18	85
		%	78,8%	21,2%	100%

**-Gleason de la pieza de prostatectomía – Estadio Anatomopatológico en la prostatectomía:** análisis univariante entre el patrón de Gleason obtenido en la pieza de resección con el estadio clínico adjudicado en la misma.

Tabla 19 Análisis univariante Gleason pieza prostatectomía vs Estadio Anatomopatológico en la prostatectomía.

			Estadio Anatomopatológico		Total
			pT2	>pT2	
<b>Gleason Prostatectomía</b>	<7	N	48	6	54
		%	88,9%	11,1%	100%
	7	N	14	9	23
		%	60,9%	39,1%	100%
	>7	N	3	3	6
		%	50%	50%	100%
<b>Total</b>		N	65	18	83
		%	78,3%	21,7%	100%

**-Invasión perineural en la prostatectomía-Estadio Anatomopatológico en la prostatectomía:** análisis univariante entre la existencia o no de invasión perineural en la prostatectomía con el estadio clínico en la pieza de resección.

Tabla 20 Análisis univariante Invasión perineural en la prostatectomía vs Estadio Anatomopatológico en la prostatectomía

			Estadio Anatomopatológico		Total
			pT2	>pT2	
<b>Invasión Perineural Prostatectomía</b>	No	N	39	6	45
		%	86,7%	13,3%	100%
	Si	N	28	12	40
		%	70%	30%	100%
<b>Total</b>		N	67	18	85
		%	78,8%	21,2%	100%

**-Invasión linfovascular-Estadio Anatomopatológico en la prostatectomía:** análisis univariante entre la existencia o no de invasión linfovascular en la prostatectomía y el estadio clínico adjudicado en la pieza de resección.

Tabla 21 Análisis univariante Invasión linfovascular en la prostatectomía vs Estadio Anatomopatológico en la prostatectomía

			Estadio Anatomopatológico		Total
			pT2	>pT2	
<b>Invasión Linfovascular Prostatectomía</b>	No	N	63	12	75
		%	84%	16%	100%
	Si	N	4	6	10
		%	40%	60%	100%
<b>Total</b>		N	67	18	85
		%	78,8%	21,2%	100%



**-Tacto rectal-Estadio Anatomopatológico en la prostatectomía:** análisis univariante entre la presencia de un tacto rectal normal o anormal y el estadio anatomopatológico adjudicado en la pieza de resección.

Tabla 22 Análisis univariante Tacto rectal vs Estadio Anatomopatológico en la prostatectomía

			Estadio Anatomopatológico		Total
			pT2	>pT2	
Tacto Rectal	Anormal	N	6	4	10
		%	60%	40%	100%
	Normal	N	19	6	25
		%	76%	24%	100%
<b>Total</b>		N	25	10	35
		%	71,4%	28,6%	100%

**-Relación Gleason biopsia – Gleason prostatectomía:** distribución de frecuencias del índice de Gleason en la biopsia con el Gleason de la prostatectomía en aquellos casos en los que se disponía del dato “tacto rectal”.

Tabla 23 Relación frecuencias Gleason biopsia vs Gleason prostatectomía

			Gleason prostatectomía			Total
			<7	7	>7	
Gleason Biopsia	<7	N	18	6	0	24
		%	75%	25%	0%	100%
	7	N	2	5	2	9
		%	22,2%	55,6%	22,2%	100%
	>7	N	0	2	0	2
		%	0%	100%	0%	100%
<b>Total</b>		N	20	13	2	35
		%	57,1%	37,1%	5,7%	100%

**-Coeficiente kappa:** usado para demostrar que la asociación entre el Gleason de la biopsia y el de la prostatectomía no es debida al azar. Coeficiente kappa: <0,20: pobre; 0,21-0,40: débil; 0,41-0,60: moderada; 0,61-0,80: moderada; 0,81-1,00: muy buena. Coeficiente kappa= 0,340.

Tabla 24 Coeficiente kappa de correlación entre Gleason biopsia vs Gleason prostatectomía

			Gleason Prostatectomía			Total
			<7	7	>7	
Gleason Biopsia	<7	N	49	13	0	62
		%	79%	21%	0%	100%
	7	N	5	7	4	16
		%	31,2%	43,8%	25%	100%
	>7	N	0	3	2	5
		%	0%	60%	40%	100%
Total	N	54	23	6	83	
	%	65,1%	27,7%	7,2%	100%	

## 7.5. Resultados

La distribución de frecuencias de las variables numéricas de los datos recogidos se aproxima a las medias de otras series y de la mayoría de guías y bibliografía. Así, tenemos una media de edad en el momento de la biopsia (y presumiblemente del diagnóstico de cáncer de próstata) de 62,5 años.

Se les extrajeron una media de 10 cilindros prostáticos (con valores mínimos y máximos de 6-16) de los cuales 3 estaban afectados por el tumor de media. El tiempo de espera entre la biopsia y la prostatectomía fue de casi 5 meses de media (4,8) con datos excepcionales como que 1 paciente espero 61 meses (5 años). El volumen tumoral medio fue 12,8 cc. con datos extremos de 0,1 cc-121,7 cc.

Para las variables categóricas, un 50% de los informes consultados carecían del dato “tacto rectal”, que entre los que si contaban con él, fue más frecuente que fuera “normal” (71,4%). El patrón de Gleason más frecuente en la biopsia fue el 6 (64,7%) seguido del 7 (18,8%); en la prostatectomía fue el 6 también (61,1%) seguido del 7 (27,1%). El patrón primario más frecuente fue el 3 (52,9 en la biopsia; 56,5% en la pieza) seguido del 4 (9,4% y 12,9% respectivamente). El patrón secundario más frecuente en la biopsia fue el 3 (49,4%) seguido del 4 (16,5%); en la pieza también fueron el 3 y 4 (57,6% / 15,3%). En 28 de los informes de la biopsia se informaba sólo del sumatorio del Gleason sin especificar el patrón primario/secundario y en 21 en la prostatectomía.

El estadio clínico más frecuente en la biopsia fue el pT2, dentro del cual el T2a fue el más frecuente (42,4%). Ningún tumor fue estadificado como >pT2. En la prostatectomía, aparecieron un 21,2 % de nuevos casos clasificados como >pT2.

En un 92,9% de los casos no había invasión perineural en el momento de la biopsia, apareciendo más tarde en un 47,1% de los casos. Ningún paciente presentaba invasión linfocelular en el momento de la biopsia, apareciendo en un 11,8% de las prostatectomías.

Desde el año 2010, hay un claro aumento del número de prostatectomías realizadas en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (6→8→14→23→31).

Cuando el Gleason en la biopsia era <7 el 82,8% de los casos correspondieron con tumores pT2. Cuando era de 7, un 75% de los casos eran >pT2 (T3 o más). Hay pocos casos para considerar relevante lo que ocurre en Gleason >7. Chi-Score  $p < 0,080$  (IC 95% 0,073-0,087). No se demuestra una asociación significativa entre tener un Gleason bajo y tener un tumor órgano-confinado.

Cuando no se objetivó invasión perineural en la biopsia, en un 82,3% de los casos resultó ser un tumor pT2, por el contrario, si estaba presente, el tumor fue >pT2 en un 66,7% de los casos. Chi-score = 0,017. Existe una asociación significativa entre la existencia de Invasión perineural en la biopsia y tener un tumor no órgano- confinado.

Cuando el Gleason fue <7 en la prostatectomía, el 88,9% de los casos fue un pT2. Chi-score <0,005 (IC 95% 0,003-0,006). Existe una asociación significativa entre el Gleason de la prostatectomía con el estadio clínico. Número insuficiente de casos para valorar Gleason 7 y Gleason >7.

Cuando no había invasión perineural en la prostatectomía, el 86,7% casos fue pT2. Chi-score = 0,053. No existe una asociación significativa aunque se aproxima a ella. Cuando no existía invasión linfocelular, el 84% de los casos fue un pT2 y cuando existía, tiende a ser mayor la proporción de casos >pT2 (60%). Chi-score= 0,005. Existe una asociación entre tener invasión linfocelular y tener un tumor no órgano-confinado.

De los 85 casos, sólo constaba el tacto rectal en 35 informes, de los cuales, cuando era normal, en un 76% de los casos era un pT2 y en un 24% fue >pT2. Chi-score =0,421. No encontramos asociación significativa entre tener un tacto rectal anormal y que sea un tumor no órgano-confinado.

El coeficiente Kappa = 0,340. Débil concordancia entre ambas variables (Gleason en la biopsia-Gleason en la prostatectomía). Un 31,26% de los pacientes clasificados como Gleason 7 fueron en realidad un Gleason <7 en la prostatectomía, esto puede deberse a la dificultad de analizar cilindros aislados y no la pieza en su conjunto o al escaso número de muestras.

## **7.6. Discusión**

La clasificación de Gleason desde su inicio ha tenido el gran problema de la variabilidad inter-observador, ya que dependiendo quien estudie la muestra, resulta difícil definir los patrones dudosos. Muchos tumores llegaban a ser diagnosticados en fases muy avanzadas por la escasa sintomatología que daban pero tras la llegada del PSA como marcador pronóstico del cáncer de próstata parte de este problema quedó solventado, observándose ahora un mayor número de tumores órgano-confinados o con escaso desarrollo.

Los elementos esenciales a identificar en la biopsia con aguja han ido aumentando desde el inicial grado de Gleason hasta los actuales criterios del Club de Patología Urológica de la SEAP (25):

- gradación de Gleason
- Número de cilindros positivos/número de cilindros
- Cuantificación del tumor o extensión (% de afectación o medida en mm.)
- Datos para la estadificación (extensión extra-prostática/infiltración vesículas seminales) e infiltración perineural o invasión linfovascular.
- Cambios relacionados con el tratamiento
- Lesiones precursoras o de riesgo (PIN, Ca. Intraductal, ASAP o Proliferación Atípica de Células Pequeñas).
- Otros hallazgos del parénquima benigno.

Para la pieza de prostatectomía, la información que debería contener el informe sería:

- Tipo histológico (90-95% son adenocarcinoma acinar).
- Gradación o score de Gleason (patrón primario + patrón secundario +patrón terciario si lo hubiese)
- Volumen tumoral: % de afectación de la glándula y/o tamaño del tumor o nódulo prominente.
- Extensión extra-prostática: informar localización y extensión
- Invasión de vesículas seminales
- Márgenes quirúrgicos.
- Invasión linfovascular.
- Invasión perineural.
- Ganglios linfáticos regionales
- Estadificación patológica TNM
- Hallazgos adicionales.

Finalmente, en los últimos años, el empleo de marcadores de inmunohistoquímica ha permitido diagnosticar incluso pequeños focos glandulares atípicos sospechosos, no concluyentes morfológicamente con la tinción usual de H&E. Entre los más usados, cabe destacar la CK de alto peso molecular (como la CK34BE12 (CK903) de expresión citoplasmática en células basales de células normales) y el p63, de expresión nuclear. La ausencia de expresión de estos marcadores apoyaría la presencia de un adenocarcinoma, aunque no es definitivo. Como marcador específico de cáncer prostático, se emplea la A Methylacyl-CoA-

Racemasa (AMACR/P504s), que se encontraría sobre-expresada y que cuenta con una sensibilidad variante entre el 82-100%.

La recomendación en biopsia prostática es combinar ambos marcadores.

## **7.7. Conclusiones**

El coeficiente kappa nos indica que hay una correlación débil entre el Gleason de la biopsia y el de la prostatectomía ya que de los pacientes clasificados como Gleason 7, un 31,26% fueron en realidad Gleason <7. No obstante, cabe destacar la dificultad que supone analizar las biopsias al extraer tan sólo cilindros de tejido representativo y no la pieza entera, así como identificar los parámetros antes citados.

El hallazgo de Gleason <7 en la prostatectomía se asocia a la presencia de tumor órgano-confinado (88,9% de los casos fue un pT2).

La invasión perineural en la biopsia es un excelente marcador pronóstico, ya que en su ausencia podemos presumir que nos encontramos ante un tumor órgano-confinado (pT2), de ahí la importancia de su estudio e identificación en el estudio anatomopatológico.

La existencia de invasión linfovascular en la prostatectomía es también un excelente marcador de extensión tumoral, ya que en su ausencia, un 85% de los casos eran tumores órgano-confinados (pT2). No obstante, este dato es difícil de obtener en una biopsia prostática.

El número de casos fue insuficiente en muchas de las variables analizadas, razón por la que características demostradas objetivamente como útiles para predecir la extensión del tumor como la invasión linfovascular en la biopsia, la invasión perineural en la prostatectomía o el volumen tumoral, salen como irrelevantes a la hora del estudio estadístico.

## 8. Bibliografía

1. Gilliland FD1, Hoffman RM, Hamilton A, Albertsen P, Eley JW, Harlan L, Stanford JL, Hunt WC, Potosky A, Stephenson RA. Predicting extracapsular extension of prostate cancer in men treated with radical prostatectomy: results from the population based prostate cancer outcomes study. *J Urol*. 1999 Oct;162(4):1341-5.
2. A. Ojea Calvo, A. Núñez López, F. Domínguez Freire, A. Alonso Rodrigo, B. Rodríguez Iglesias, J. Benavente Delgado, J.M. Barros Rodríguez, M.C. Gómez-González, A. González Piñeiro, M. Otero García, J.L. Nogueira March. Correlación del estadio anatomopatológico de la pieza de prostatectomía radical con la cantidad de cáncer en la biopsia sextante. Servicio de Urología. Complejo Hospitalario Xeral-Cies. Vigo. Pontevedra.
3. Leonardo Arellano H, Octavio Castillo C, Esteban Metrebián B. Unidad de Urología, Clínica Santa María, Laboratorio de Histopatología, Clínica Avansalud. Concordance of Gleason histological scoring for prostatic cancer in needle biopsies and the surgical piece obtained during radical prostatectomy. *Rev Méd Chile* 2004; 132: 971-978ç
4. 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: 559-62)
5. Epstein JI, Potter SR. The pathological interpretation and significance of prostate needle biopsy findings: implications and current controversies. *J Urol* 2001; 166: 402-10).
6. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al., eds.: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2011.
7. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56(2): 106-30.
8. Gabriel P. Haas, M.D, Nicolas Delongchamps, M.D., Otis W. Brawley, M.D., Ching Y. Wang, DVM, Ph.D., and Gustavo de la Roza, M.D. The Worldwide Epidemiology of Prostate Cancer: Perspectives from Autopsy Studies. *Can J Urol*. *J Urol*. 2008 Feb; 15(1): 3866–3871.
9. Sánchez-Chapado M, Olmedilla G, Cabeza M, Donat E, Ruiz A. Prevalence of prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia in Caucasian Mediterranean males: an autopsy study *Prostate*. 2003 Feb 15;54(3):238-47.
10. A. Gonzalez del Alba. Cáncer de próstata. Sociedad Española de Oncología Médica. 2013.
11. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2012. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2012.
12. Elshafei A, Moussa AS, Hatem A, Ethan V, Panumatrassamee K, Hernandez AV, Jones JS. Does positive family history of prostate cancer increase the risk of prostate cancer on initial prostate biopsy? *Urology*. 2013 Apr;81(4):826-30. doi: 10.1016/j.urology.2012.10.074. Epub 2013 Feb 20.
13. [www.cancer.gov/types/prostate/research/SELECT](http://www.cancer.gov/types/prostate/research/SELECT)

14. Cantarutti A, Bonn SE, Adami HO, Grönberg H, Bellocco R, Bälter K. Prostate. Body Mass Index and mortality in men with prostate cancer. 2015 Apr 30. doi: 10.1002/pros.23001.
15. Márquez-López J, Gómez-Gómez E, Anaya-Henares F, Robles-Casilda R, Requena-Tapia MJ. When should we perform a bone scintigraphy in patients with new diagnosis of asymptomatic prostate cancer in order to detect bone metastasis?. Arch Esp Urol. 2015 Mar; 68(2):135-141.
16. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. Cancer Chemother Rep. 1966 Mar;50(3):125-8
17. Mellinger GT, Gleason D, Bailar J. The histology and prognosis of prostatic cancer. 3<sup>rd</sup> J Urol. 1967 Feb;97(2):331-7.
18. Rodolfo Montironi , Liang Cheng, Antonio Lopez-Beltran, Marina Scarpelli, Roberta Mazzucchelli, Gregor Mikuz, Ziya Kirkali and Francesco Montorsi. Original Gleason System Versus 2005 ISUP Modified Gleason System: The Importance of Indicating Which System Is Used in the Patient's Pathology and Clinical Reports. European Urology, Volume 58 Issue 3, September 2010, Pages 369-373
19. D.F. Gleason, G.T. Mellinger. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol. 1974;11:58-64
20. D.F. Gleason. Histological grading and clinical staging of prostatic carcinoma. M. Tannenbaum (Ed.) Urologic pathology. The prostate (Lea and Feibiger, Philadelphia, PA, 1977) 171-198
21. G.T. Mellinger. Prognosis of prostatic carcinoma. Recent Results Cancer Res. 1977;60:61-72
22. Jonathan I. Epstein, MD, William C. Allsbrook, Jr, MD, Mahul B. Amin, MD, and Lars L. Egevad, MD, PhD, and the ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma.
23. AJCC Cancer Staging Atlas. 7th edition. 2010
24. Imágenes: Jonathan I. Epstein, George J. Netto. Biopsy Interpretation of the Prostate. Lippincott Williams & Wilkins 4<sup>th</sup> Edition.
25. "Recomendaciones del Club de Uropatología". Libro Blanco de la Anatomía Patológica en España. Ed. 2015. Sociedad Española de Anatomía Patológica.