

Universidad Católica de Santa María

Facultad de Medicina Humana

Segunda Especialidad en Anatomía Patológica



**VALOR PRONÓSTICO DEL PORCENTAJE DE GLEASON GRADO 4 SOBRE EL
PRONÓSTICO DE PACIENTES SOMETIDOS A PROSTATECTOMÍA RADICAL EN
EL H. N. C. A. S. E., AREQUIPA 2015-2019**

**Proyecto de Investigación presentando
por la M.C. Ayala Castro, Betsy Belén
para optar el Título de Segunda
Especialidad en Anatomía Patológica.**

**Asesor: Dra. Toranzo Dianderas, Rosa
Maria**

Arequipa – Perú

2020

Epígrafe

*Debo estar diciendo esto con un suspiro
De aquí a la eternidad:
Dos caminos se bifurcaban en un bosque y yo,
Yo tomé el menos transitado,
Y eso hizo toda la diferencia.*



Dedicatoria

A mi amado esposo Marco Antonio, por su paciencia, comprensión y por lo grandes e invencibles que
somos cuando estamos juntos.

A mi hijita Samantha, por ser nuestra luz, fortaleza y motivo de nuestras más grandes alegrías.

A mis padres Hugo e Hilda por su cariño y sacrificio, gracias por enseñarme a luchar y no rendirme

A mis segundos padres Joaquin y Vilma, por su tierno cariño y apoyo constante

Gracias familia por todo lo que me brindan siempre, y sobre todo gracias por su sola presencia, y por
formar parte de mi vida.



RESUMEN

El sistema de puntuación de Gleason es un sistema que ha venido teniendo modificaciones y mejorando en la predicción de recurrencia y pronóstico de los pacientes. Siguen estudiándose características propias del sistema que pueden ayudar a mejorar la precisión de estas predicciones para tomar mejores decisiones en los pacientes de Cáncer de Próstata. Por ello el objetivo del presente proyecto es determinar el valor pronóstico del porcentaje de Gleason grado 4 sobre el pronóstico de pacientes sometidos a prostatectomía radical en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, Arequipa 2015-2019. Para ello se realizará un estudio tipo retrospectivo, documental, analítico. En donde se revisarán historias clínicas de pacientes que hayan sido sometidos a prostatectomías radicales como tratamiento primario para adenocarcinoma de próstata localizado. No se considerarán pacientes que hayan recibido tratamiento hormonal o radioterapia antes de la prostatectomía. Se evaluarán características como la edad, el PSA preoperatorio, el puntaje de Gleason de la Biopsia, el estadio clínico, la presentación de patología adversas, la recurrencia bioquímica; las cuales serán cruzadas con el porcentaje de presencia de Gleason grado 4. Se espera encontrar que las biopsias de grado 4 de Gleason tengan la validez para predecir recurrencias bioquímicas y patologías adversas.

Palabras clave

Cáncer de próstata, próstata, recurrencia, biopsia, patología.

ABSTRACT

The Gleason scoring system is a system that has been modified and improved in predicting recurrence and predicting patients. It continues to study characteristics of the system that can help improve the accuracy of these predictions to make better decisions in Prostate Cancer patients. Therefore, the objective of this project is to determine the prognostic value of the percentage of Gleason grade 4 over the prognosis of patients sometimes undergoing radical prostatectomy at the Carlos Alberto Segúin Escobedo National Hospital, Arequipa 2015-2019. For this, a retrospective, documentary, analytical study is carried out. Where we review medical records of patients who have undergone radical prostatectomies as primary treatment for localized prostate adenocarcinoma. Patients who have received hormonal treatment or radiotherapy before prostatectomy will not be considered. Features such as age, preoperative PSA, Gleason score of Biopsy, clinical stage, presentation of adverse pathology, biochemical recurrence will be evaluated; which will be crossed with the percentage of presence of grade 4 Gleason. It is expected to find grade 4 Gleason biopsies will be valid to predict biochemical recurrences and adverse pathologies.

Keywords

Prostate cancer, prostate, recurrence, biopsy, pathology.

ÍNDICE

Epígrafe.....	ii
Dedicatoria	iii
RESUMEN.....	iv
ABSTRACT	v
I. PREÁMBULO.....	1
II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO	2
1. Problema de Investigación.....	2
1.1 Enunciado del problema.....	2
1.2 Descripción del problema	2
1.3 Justificación del problema.....	4
2. Marco Conceptual	6
2.1 Cáncer de Próstata	6
2.2 Epidemiología	7
2.3 Presentación Clínica.....	8
3. Análisis de antecedentes investigativos.....	21
Objetivo General	26
Objetivo Específicos	26
III. PLANTEO OPERACIONAL.....	26
1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación.....	26
2. Campo de verificación	27
2.1 Espacio	27
2.2 Tiempo.....	27
2.3 Unidades.....	27
2.4 Población.....	27
3. Estrategia de recolección de datos	28
IV. CRONOGRAMA	30
V. REFERENCIAS	31
ANEXOS	36

I. PREÁMBULO

El cáncer de próstata es uno de los problemas oncológicos de mayor repercusión en la población masculina, así mismo mayoritariamente se presenta en adultos mayores y la fragilidad de ellos es mayor por ende las consecuencias tienen mayor complejidad. Por lo que es necesario el desarrollo y la mejora de estrategias de detección temprana para disminuir complicaciones propias de los problemas oncológicos.

Desde hace casi medio siglo se ha venido demostrado que la escala de puntuación de Gleason es un puntaje fuertemente asociado con los resultados adversos después de una prostatectomía radical, posterior recurrencia de incremento de antígeno prostático específico y mortalidad específica de la enfermedad. Este sistema ha tenido modificaciones, una de las más relevantes ocurrió en el 2005 en donde recomendaron que patrones secundarios de tumores de grado bajo deberían ignorarse en tumores de alto grado y la presencia de patrones secundarios de tumores de alto grado en tumores de bajo grado si debieran informarse. Sin embargo, esa modificación ha mostrado heterogeneidad en los resultados, por lo que se propone un nuevo sistema de agrupación en el 2013, agrupado en 5 grados, entone a los puntajes 3+4 y 4+3 se les asignó grupos de grados 2 y 3, expresando pronósticos diferentes. Así como estas modificaciones, se vienen estudiando otras posibles características de este sistema de puntuación para tomar las mejores decisiones al momento de realizar el tratamiento en estos pacientes; uno de los potenciales indicadores es el porcentaje de G4, que no ha sido muy estudiado y que tiene un gran potencial para predecir la recurrencia.

II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1. Problema de Investigación

1.1 Enunciado del problema

¿Cuál es el valor pronóstico del porcentaje de Gleason grado 4 sobre el pronóstico de pacientes sometidos a prostatectomía radical en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, Arequipa 2015-2019?

1.2 Descripción del problema

a) Área del conocimiento

Área General: Ciencias de la Salud

Área Específica: Medicina humana

Especialidad: Anatomía Patológica

Línea: Patología del cáncer de próstata

b) Análisis u Operacionalización de variables e indicadores

Variables	Indicadores	Valor/ Categoría	Escala
Edad	Historia Clínica / DNI	Años cronológicos	De razón
PSA preoperatorio	Historia Clínica	0 - 4 ng/ml 4.1 – 10 ng/ml 10.1 – 20 ng/ml	Ordinal
Puntaje de Gleason de la biopsia	Historia Clínica	6 3+4=7 4+3=7 8	Ordinal
Porcentaje de Gleason 4	Historia Clínica	< 50% ≥ 50%	Nominal
Porcentaje de Gleason 4	Historia Clínica	0% 1 – 9.9% 10 – 19.9%	Ordinal

		20 – 39.9%	
		40 – 59.9%	
		60 – 79.9%	
		80 – 100%	
Estadio Clínico	Historia Clínica	T1 T2 T3 T4	Ordinal
Porcentaje de núcleos positivos	Historia Clínica	< 50% ≥ 50%	Nominal
Presencia de Patología Adversa	Historia Clínica	Si No	Nominal
Recurrencia Bioquímica	Historia Clínica	Si No	Nominal

c) Interrogantes básicas

¿Cuál es la edad los pacientes sometidos a prostatectomía radical en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, Arequipa 2015-2019?

¿Cuál es el puntaje de Gleason de la biopsia y el porcentaje de Gleason grado 4 en los pacientes sometidos a prostatectomía radical en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, Arequipa 2015-2019?

¿Cuáles son los valores del antígeno prostático específico preoperatorio en los pacientes sometidos a prostatectomía radical en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, Arequipa 2015-2019?

¿Cuál es el estadio clínico de los pacientes sometidos a prostatectomía radical en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, Arequipa 2015-2019?

¿Cuál es el porcentaje de núcleos positivos, presencia de patología adversas y recurrencia bioquímica en pacientes sometidos a prostatectomía radical en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, Arequipa 2015-2019?

d) Método y tipo de investigación

La investigación será de tipo retrospectivo, documental, analítico.

e) Nivel de investigación

Se trata de un estudio de nivel relacional.

1.3 Justificación del problema

Justificación Científica: El presente proyecto busca identificar una característica patológica que puede permitir un diagnóstico que nos ayude en la predicción de la recurrencia de cáncer de próstata; esto va a generar conocimiento lo que se va a traducir no solo en la información obtenida, sino en su difusión a través de un artículo científico.

Justificación Académica: La búsqueda de información que nos ayude a incrementar campos del conocimiento, en este caso vinculados a la patología anatómica son de vital importancia desde el punto de vista académico, ya que el desarrollo de ciencia avanza en cada momento y forma parte de las enseñanzas académicas.

Justificación Social: El cáncer de próstata es una de las patologías que afecta a un gran número de la población, causando severas complicaciones porque generalmente la padecen adultos mayores, cuyo estado de fragilidad hace que la atención sea más cuidadosa. Cuando la enfermedad se complica, cuando se ha diagnosticado en estadios tardíos afecta no solo biológicamente a la persona, sino también a su entorno social, por lo que cualquier estrategia que busque minimizar o desaparecer este problema ayuda desde la perspectiva social.

Contemporaneidad: La evaluación de uno de los criterios patológicos en el Cáncer de Próstata es una de las áreas que viene desarrollándose con mayor esperanza, durante los últimos años, para la disminución de la recurrencia de la enfermedad, ello explica los recientes cambios que se vienen dando en las guías de diagnóstico y manejo.

Originalidad: Este trabajo es el primero de su tipo a nivel local y nacional, es pionero en la evaluación del porcentaje de estudio en población peruana.

Factibilidad: Se tiene acceso a la información de los pacientes, así mismo, los gastos generados por el estudio no son considerables por lo que pueden ser asumidos tranquilamente por la autora, haciendo que este proyecto sea factible.



2. Marco Conceptual

2.1 Cáncer de Próstata

El cáncer de próstata es el desarrollo de cáncer en la próstata. La mayoría de estos tipos de cánceres no presentan crecimiento rápido; sin embargo, algunos crecen relativamente rápido. Las células de tejido que se encuentran patológicamente con signos de cáncer pueden diseminarse desde la próstata a otras áreas del cuerpo, particularmente los huesos y los ganglios linfáticos. Inicialmente puede no causar síntomas. En etapas posteriores, puede provocar dificultad para orinar, hematuria o dolor en la pelvis, lumbalgia o disuria. Una enfermedad conocida como hiperplasia prostática benigna puede producir síntomas similares. Otros síntomas tardíos pueden incluir fatiga debido a los bajos niveles de glóbulos rojos (1).

Las características que aumentan el riesgo de padecer neoplasia prostática pueden considerarse a la edad avanzada, antecedentes familiares de la enfermedad y raza. Alrededor del 99% de los casos ocurren en hombres mayores de 50 años. Tener un familiar de primer grado con la enfermedad aumenta el riesgo de dos a tres veces. Otros factores que pueden estar involucrados incluyen una dieta rica en carne procesada, carne roja o productos lácteos o baja en ciertas verduras. Se ha encontrado una asociación con la gonorrea, pero no se ha identificado una razón para esta relación. Un mayor riesgo está asociado con las mutaciones BRCA. El cáncer de próstata se diagnostica mediante biopsia. Luego se pueden realizar imágenes médicas para identificar si es que ha habido presencia de diseminación de la neoplasia a otras partes del organismo (2, 3).

Hasta el momento siguen existiendo contraposiciones cuando se trata de hablar sobre el diagnóstico o detección del cáncer. Las pruebas de antígeno prostático específico (PSA) aumentan la detección de cáncer, pero es controvertido si mejora los resultados. Se recomienda la toma de decisiones informadas cuando se trata de la detección entre los de 55 a 69 años. Las pruebas, si se llevan a cabo, son más razonables en aquellos con una mayor esperanza de vida. Si bien los inhibidores de la 5 α -reductasa parecen disminuir el riesgo de cáncer de bajo grado, no afectan el riesgo de cáncer de alto grado, por lo tanto, no se recomiendan para la prevención. La suplementación con vitaminas o minerales no parece afectar el riesgo (4).

2.2 Epidemiología

A partir de 2012, la neoplasia prostática se encuentra por debajo del primer lugar en frecuencia (con el 15% de todos los cánceres masculinos) y la sexta causa principal de muerte por cáncer en hombres en todo el mundo (5).

A nivel mundial, se estima que hay 1.300.000 casos nuevos de cáncer de próstata anualmente, lo que lo convierte en el segundo cáncer diagnosticado con mayor frecuencia en los hombres. En Estados Unidos, es la tercera causa principal de cáncer, con aproximadamente 192,000 diagnósticos nuevos anualmente. Para un hombre existe un riesgo de por vida de 12 por ciento de ser diagnosticado con cáncer de próstata (5, 6).

La prevalencia e incidencia de esta neoplasia no guarda la misma frecuencia en todos los países. Sin embargo, se ha visto que algunos grupos de países mantienen ciertas tendencias, por ejemplo, en los países asiáticos la prevalencia es baja; y en zonas de occidente como Europa y Norteamérica la frecuencia es más alta; esta frecuencia es similar a países dependientes de la corona británica que se encuentra en Oceanía. Al observar evaluaciones raciales, y como se mencionó en la epidemiología de los países asiáticos, ellos tienden a tener menos problemas de este tipo; por otro lado los hombres de raza negra tienen una prevalencia más alta que el resto de razas. También se especula que existe un infra reporte de esta neoplasia, si embargo al ver las tasas entre países asiáticos como China o Japón, es similar a la de países de esta parte del mundo; esto probablemente con la capacidad de diagnóstico a nivel poblacional que existe.

Se estima que más de los cuatro quintos de población masculina va a padecer neoplásica prostática cuando pase los 80 años de vida. Siendo primordialmente que el cáncer crecerá lentamente y será poco preocupante. En tales hombres, diagnosticar el cáncer de próstata es un diagnóstico excesivo, este diagnóstico no es útil en muchos casos puesto que el desarrollo de la patología no llegará a afectar considerablemente al paciente, sin embargo, el tratamiento que se le pueda dar – por los efectos adversos que presenta – conlleva a más riesgo de la mortalidad del paciente. (8).

2.3 Presentación Clínica

Las características clínicas de la neoplasia prostática frecuentemente no son visibles cuando se le hace el diagnóstico al paciente. El comportamiento clínico del cáncer de próstata varía desde un tumor detectado asintomático, microscópico y bien diferenciado que nunca puede ser clínicamente significativo para el cáncer de alto grado detectado o críticamente sintomático agresivo de alto grado que causa metástasis, morbilidad y muerte.

En el momento del diagnóstico, el 78 por ciento de los pacientes tienen cáncer localizado, la afectación de los ganglios linfáticos regionales está presente en el 12 por ciento y el 6 por ciento tiene metástasis a distancia (9).

Síntomas

Es raro que los pacientes presenten debido a síntomas atribuibles a la neoplasia prostática. La mayoría de los tipos de neoplasias en la próstata se diagnostican en la etapa local y son asintomáticos. Poco frecuente, el cáncer de próstata puede presentarse con síntomas urinarios inespecíficos, hematuria o hematospermia; sin embargo, estos síntomas se deben más comúnmente a afecciones no malignas.

Entre el seis por ciento de los pacientes cuyo cáncer de próstata es metastásico en el momento del diagnóstico, el dolor óseo puede ser el síntoma de presentación. El hueso es el sitio predominante del cáncer de próstata diseminado, y el dolor es la manifestación más común de metástasis óseas. Un diagnóstico inicial de cáncer de próstata después de que ya se han producido metástasis óseas se ha vuelto inusual. Otros síntomas con enfermedad metastásica pueden incluir hematuria, incapacidad para orinar, incontinencia, disfunción eréctil, pérdida de peso, debilidad o dolor debido a la compresión de la médula espinal, dolor debido a fracturas patológicas, fatiga causada por anemia o síntomas asociados con insuficiencia renal crónica (10).

Signos

La signología en los pacientes que tienen neoplasias prostáticas se vinculan a un examen serológico, a la evaluación del Antígeno Prostático Específico, el cual se

encuentra con valores superiores a lo normal; así mismo, otro signo de importancia relevante es la morfología no normal de la próstata cuando se hace la digitoevaluación a través del recto.

Prueba PSA. En las pruebas de laboratorio, la elevación del PSA a menudo está presente en hombres con cáncer de próstata. La probabilidad de cáncer de próstata aumenta con un valor de PSA más elevado. Sin embargo, el PSA no es específico para malignidad, y un PSA elevado puede ocurrir en varias condiciones benignas; Además, un resultado de PSA en el rango normal no descarta la posibilidad de cáncer de próstata. A pesar de su falta de especificidad para el cáncer de próstata, el PSA sigue siendo la prueba más utilizada y más valiosa para la detección temprana del cáncer de próstata (1, 2).

El test del antígeno prostático específico (PSA) en un hombre sin antecedentes de neoplasia prostática se realiza con mayor frecuencia con fines de detección, aunque el PSA a veces se realiza como parte de una evaluación de los síntomas. El PSA es una proteína producida únicamente por las células de la próstata; por lo tanto, es altamente específico para la glándula prostática. (1, 2).

Examen Digital Rectal. En el examen físico, el examen rectal digital (EDR) puede detectar nódulos prostáticos, induración o asimetría que puede ocurrir con el cáncer de próstata. Sin embargo, el EDR a menudo no detecta el cáncer de próstata, ya que el EDR solo puede detectar tumores en los aspectos posterior y lateral de la glándula prostática, que son las porciones de la próstata que son palpables a través del recto. Los tumores no detectados por EDR incluyen del 25 al 35 por ciento a los que no se puede acceder porque se producen en otras partes de la glándula y los pequeños cánceres en etapa T1 que no son palpables. El EDR generalmente no es recomendable como un test común para evaluar la próstata o el área rectal en ausencia de síntomas (urinarios o rectales). Sin embargo, cuando se detecta una anormalidad sugestiva de cáncer de próstata en EDR, se justifica una evaluación adicional (2).

2.4 Evaluación

Los hallazgos que típicamente generan sospecha clínica de cáncer de próstata son una elevación en los niveles de antígeno prostático específico (PSA) o una

anormalidad (p. Ej., Un nódulo, induración o asimetría) en el EDR. Estos pueden ser signos de cáncer de próstata y justifican una evaluación adicional, aunque las etiologías benignas también pueden causar estos hallazgos.

No hay un umbral único para definir un valor de PSA anormal; existe una considerable variabilidad en el PSA normal y los estudios no identifican de manera concluyente un enfoque único aplicable a cada paciente. Comparamos el resultado del PSA del paciente con el rango de referencia específico de edad para la edad del paciente, así como con el PSA del año anterior, si está disponible. Algunos contribuyentes a este tema evalúan aún más si el PSA está por encima del valor superior para el rango de edad, mientras que otros evalúan si el PSA está por encima del punto medio. También evaluamos si el PSA aumentó más de 0.75 ng / dL en un año, incluso si el valor del PSA no está por encima del rango específico por edad. Por lo general se suele utilizar un único punto de corte total de PSA de 4.0 para todos los grupos de edad como punto de referencia por encima del cual organizar la evaluación del cáncer de próstata (2).

En la evaluación urológica se debe tener en consideración si es que se va a necesitar realizar una biopsia prostática, para ello se tiene que realizar exámenes adicionales, como repetir la prueba de PSA.

Antes de una evaluación adicional, repetimos una prueba de PSA elevada o aumentada en unas pocas semanas para confirmar que el nivel sigue siendo elevado. Si hay factores modificables que pueden aumentar temporalmente el PSA, estos factores deben abordarse antes de repetir el PSA. Si el PSA repetido está dentro de los valores normales esperados para la edad, y no aumenta más de 0,75 ng / dL en comparación con el valor del año anterior, no es necesaria una evaluación adicional en ese momento, a menos que haya un nódulo palpable, induración o asimetría en EDR. Si la repetición del PSA no está elevada, se justifica volver a la detección de rutina si el paciente opta por la detección continua (11).

Los estudios han encontrado una variabilidad considerable en los resultados de PSA a corto plazo y en las comparaciones de año a año. Un tercio de los pacientes tendrá una disminución de los niveles basales si el PSA se repite aproximadamente un mes más tarde, incluso en ausencia de algún tratamiento

(por ejemplo, el uso de antibióticos para la prostatitis). Algunos factores benignos pueden aumentar el PSA de forma persistente (por ejemplo, hiperplasia prostática benigna), en lugar de transitoriamente. Incluso si existen factores benignos que pueden elevar el PSA, se justifica la evaluación urológica (12, 13).

Análisis molecular y genómico. Se han desarrollado una serie de pruebas moleculares y genómicas basadas en orina y sangre para ayudar a decidir cuándo se indica una biopsia. El índice de salud de la próstata (PHI), el puntaje 4K, SelectMDx, PCA3 y EPI se encuentran entre estos. Pueden proporcionar información que es complementaria al PSA y la densidad del PSA, así como a los hallazgos de la resonancia magnética (MRI). Todavía se está evaluando cómo se desempeñan mejor al proporcionar información pronóstica (14).

Decisión para realizar biopsia

Los resultados de las pruebas de PSA, ERD y cualquier prueba complementaria e imágenes se utilizan para informar la probabilidad clínica de albergar una enfermedad significativa y, por lo tanto, guiar la decisión sobre si se necesita una biopsia para obtener tejido para el diagnóstico histológico.

Después de compartir la toma de decisiones con el paciente, generalmente se procede a realizar biopsia en los siguientes casos (15):

- La esperanza de vida es de al menos 10 años (algunos contribuyentes realizan una biopsia si la esperanza de vida es > 5 años)
- El PSA se eleva por encima del rango para la cohorte de edad del paciente, o el PSA ha aumentado más de 0.75 ng / mL durante un año, o hay una palpación con respecto a la anormalidad en el EDR.

No se debe realizar una biopsia de próstata, incluso si el PSA está elevado o aumentado, puede ser apropiado en pacientes mayores o pacientes con comorbilidades significativas que limitan su esperanza de vida cuando los objetivos del paciente están alineados con diagnósticos e intervenciones menos agresivas (16).

Para los hombres con un PSA equívoco, la evaluación urológica puede incluir ciertas pruebas complementarias de PSA o imágenes de próstata en un intento de estimar mejor la probabilidad de cáncer de próstata.

Imagenología

La resonancia magnética de próstata se utiliza cada vez más como una herramienta complementaria para refinar el estado de riesgo de enfermedad prostática clínicamente significativa y para informar las decisiones para realizar biopsias. Algunos, pero no todos los médicos, los contribuyentes de este tema utilizan la resonancia magnética para ayudar a determinar la necesidad de una biopsia.

La resonancia magnética de la próstata puede ayudar a decidir si realizar una biopsia de próstata. Por ejemplo, en un paciente de edad avanzada con comorbilidades significativas, una resonancia magnética que no muestra lesión o una lesión de bajo riesgo podría ser un argumento para renunciar a la biopsia. La ecografía transrectal (TRUS) a menudo se usa para evaluar anomalías detectadas en EDR. Sin embargo, incluso si el TRUS no muestra hallazgos preocupantes, la biopsia de próstata se justifica si se indica con base en otros factores, como el PSA o el tacto, porque el TRUS no detecta un número sustancial de tumores. Los cánceres generalmente parecen hipoeoicos, pero algunos pueden ser hiperecoicos o isoecoicos, lo que lleva a estudios falsos negativos (17).

El uso de pruebas de laboratorio complementarias para informar la decisión de realizar una biopsia varía entre los expertos, algunos usan IRM con más frecuencia que otros. Como ejemplo, para un paciente con PSA superior a 10 mg / dL, un contribuyente procede a una biopsia si el tamaño de la próstata es pequeño (30 a 40 gramos) en EDR, pero podría diferir la biopsia si la próstata tiene una textura y simetría normales pero está agrandada (por ejemplo, > 100 gramos) en EDR, lo que sugiere una menor densidad de PSA. En tales casos, una prueba de PSA se repite en cuatro a seis meses, y si hay un aumento sustancial en el valor de PSA (lo que sugiere un tiempo de duplicación <12 meses), se obtiene una resonancia magnética de la próstata para informar la decisión de la biopsia (18).

2.5 Diagnóstico

La prueba estándar para el diagnóstico de neoplasia prostática se basa en la histología del tejido obtenido en la biopsia de próstata. El diagnóstico de este tipo de cáncer no puede ser guiado únicamente sobre un resultado de antígeno elevado, inclusive si a ello se le añaden otras evaluaciones como la evaluación digital rectal, otras pruebas serológicas o el empleo de imagenología, e inclusive el cuadro clínico.

Una biopsia puede mostrar cáncer de próstata o hallazgos precancerosos o benignos. Las características histológicas y la interpretación de una biopsia de próstata se describen por separado. Si la biopsia indica cáncer de próstata, las características arquitectónicas de las células en el tejido de la biopsia se utilizan para generar un grado de Gleason que se correlaciona estrechamente con el comportamiento clínico. Los puntajes de Gleason se pueden clasificar según los grupos GRADE del 1 al 5, que se correlacionan con el pronóstico y ayudan a determinar los enfoques de tratamiento. La biopsia puede indicar un hallazgo histológico precanceroso (19).

Una biopsia de próstata que no muestra cáncer no excluye la posibilidad de cáncer de próstata. La biopsia puede indicar hallazgos benignos incluso si hay cáncer de próstata, porque una biopsia de próstata utiliza una técnica de muestreo con un potencial sustancial para la falta de tejido canceroso, incluso cuando se utilizan imágenes para guiar la biopsia. Por lo tanto, la biopsia repetida puede estar indicada si el nivel de PSA aumenta aún más, o si los hallazgos en el examen rectal digital o las imágenes de próstata justifican una nueva biopsia (19).

2.6 Interpretación Patológica de la Biopsia Prostática

Casi siempre se requiere un diagnóstico histológico de cáncer de próstata antes de instituir la terapia para cualquier etapa de la enfermedad. La biopsia con aguja gruesa de la próstata bajo guía ecográfica es el método más común para obtener tejido de diagnóstico. Otras fuentes potenciales de tejido de diagnóstico incluyen material de resecciones transuretrales de la próstata (RTUP), muestras

de prostatectomía o cistoprostatectomía, o biopsias de sitios metastásicos (con mayor frecuencia ganglios linfáticos y / o huesos).

Características Histológicas

El adenocarcinoma representa más del 95 por ciento de los tumores malignos de la próstata. Otros tipos de cáncer (p. Ej., Ca de células de transición, carcinosarcoma, carcinoma de células basales, linfomas o sarcoma del estroma) ocurren dentro de la próstata.

Adenocarcinoma: El diagnóstico de este tipo de carcinoma, particularmente en material limitado de la muestra con núcleo de aguja, se basa en un grupo de características arquitectónicas y citológicas, y ninguna característica única es lo suficientemente sensible y específica como para establecer el diagnóstico de adenocarcinoma de próstata en todos los casos (20).

El adenocarcinoma prostático puede diagnosticarse por la presencia de pequeñas glándulas infiltrantes con nucleolos prominentes. Arquitectónicamente, las células malignas forman glándulas que son típicamente más pequeñas que las glándulas benignas (acinos o conductos), y las células tumorales tienden a crecer de forma infiltrativa y fortuita. En los tumores que tienen menor diferenciación histológica, la forma glandular no es regular, tiende a tener menos organización, se encuentra fusionado o puede no encontrarse; las células neoplásicas crecen como cuerdas, nichos u hojas, más a menudo en patrones cribiformes (20).

Citológicamente, el citoplasma de las células tumorales es a menudo púrpura y más oscuro que el citoplasma pálido del epitelio benigno en secciones teñidas con hematoxilina y eosina (H&E). Las células tumorales a menudo muestran agrandamiento nuclear, irregularidad e hiperchromasia, y se pueden ver grandes nucleolos en la mayoría de los casos. Los cristaloideos intraluminales, la secreción amorfa o la mucina teñida de azul con frecuencia están presentes en las glándulas malignas, pero se encuentran con poca frecuencia en las glándulas benignas (20).

Inmunohistoquímica: La inmunohistoquímica (IHC) que usa antígeno prostático específico (PSA) tiene un papel limitado en el diagnóstico patológico del cáncer de próstata en la biopsia con aguja porque los adenocarcinomas y el

epitelio prostático benigno son reactivos. PSA IHC puede aplicarse en material de biopsia para confirmar el origen prostático de las células epiteliales en lugar de determinar si son benignas o malignas. Las células positivas para PSA derivadas de los ganglios linfáticos, los huesos o el lecho prostático después de la prostatectomía tienen más probabilidades de representar células malignas que las tomadas de una próstata intacta.

La IHC para citoqueratina de alto peso molecular (34bE12) se puede realizar en casos seleccionados para identificar células basales, que están presentes en las glándulas prostáticas benignas pero ausentes en los adenocarcinomas prostáticos. Este inmunostain debe usarse con precaución porque algunas células cancerosas son positivas y algunas glándulas prostáticas benignas muestran solo una tinción débil (21).

Otra molécula, la alfa-metilacil-CoA racemasa (AMACR), también conocida como P504S, se identifica como un marcador molecular para el adenocarcinoma prostático mediante la tecnología complementaria de microarrays de ADN. AMACR es un marcador útil para el diagnóstico de tejido de cáncer de próstata en varios estudios. Se recomienda una combinación de 34bE12 o p63 (negativo para adenocarcinoma prostático) y AMACR (positivo para adenocarcinoma prostático) en casos seleccionados de próstata cuando se encuentra incertidumbre diagnóstica (22).

Más recientemente, la p63, una proteína nuclear presente en las células basales prostáticas y ausente en los adenocarcinomas prostáticos, también ha demostrado ser un marcador más confiable que el 34bE12 debido a su prominente tinción nuclear. A menudo se usa un "cóctel" IHC, que incluye los anticuerpos AMACR, p63 y 34bE12 (21).

ERG es una proteína nuclear codificada por el gen ERG (un gen relacionado con ETS). La fusión entre ERG y la proteasa transmembrana, serina 2 (TMPRSS) se ha encontrado en el adenocarcinoma de próstata. La inmunotinción ERG se ha utilizado para detectar la proteína de fusión TMPRSS-ERG. La tinción nuclear ERG se detecta en aproximadamente el 50 por ciento de los casos de adenocarcinoma de próstata en este país. La tasa de fusión de ERG en el cáncer de próstata es menor para los afroamericanos o asiáticos en comparación con los

caucásicos. La baja sensibilidad de la inmunorreactividad ERG puede limitar su utilidad clínica en el diagnóstico del cáncer de próstata. Sin embargo, este producto del gen de fusión es bastante específico para el cáncer de próstata. El valor clínico de la fusión ERG en el cáncer de próstata todavía está bajo investigación (23).

Adenocarcinoma con diferenciación neuroendocrina focal: Muchos adenocarcinomas prostáticos muestran áreas de diferenciación neuroendocrina focal mediante estudios de IHC con marcadores neuroendocrinos como cromogranina, sinaptofisina, enolasa específica de neurona o CD56. Típicamente, estas células tumorales positivas para marcadores neuroendocrinos representan solo un pequeño porcentaje de células tumorales. La diferenciación neuroendocrina se observa con mayor frecuencia en el adenocarcinoma de alto grado y el carcinoma metastásico resistente a la castración (24).

La diferenciación neuroendocrina focal se puede observar en varios tipos de tumores prostáticos, que pueden tener diferentes características biológicas y bioquímicas. Como ejemplo, la diferenciación neuroendocrina focal puede observarse en el 47 al 100 por ciento de los casos de adenocarcinomas prostáticos de novo típicos, particularmente en tumores de alto grado. La presencia de células tumorales aisladas con gránulos eosinófilos sugiere la presencia de diferenciación neuroendocrina (25).

La diferenciación neuroendocrina también puede surgir en hombres que previamente han recibido terapia de privación de andrógenos (ADT) para adenocarcinoma de próstata avanzado. Las series de autopsias demuestran la presencia de diferenciación neuroendocrina en 10 a 20 por ciento de los hombres que mueren de cáncer de próstata resistente a la castración. Estos tumores, a veces llamados cánceres de próstata neuroendocrinos relacionados con el tratamiento o cánceres de próstata con variantes agresivas (AVPC), se reconocen cada vez más en las fases resistentes a la castración de la progresión de la enfermedad.

La biología subyacente evoluciona debido a la presión selectiva de la terapia hormonal, especialmente con inhibidores potentes de la vía del receptor de andrógenos. Es posible que una pequeña población de células tumorales con

características neuroendocrinas presentes en el adenocarcinoma prostático no tratado fuera resistente a ADT y se convirtiera en una población dominante después de ADT. Estos tumores pueden ser negativos para los receptores de andrógenos, tener un grado variable de características histológicas de las células neuroendocrinas (como la cromatina fina "sal-pimienta"), pueden expresar marcadores de diferenciación neuroendocrina (p. Ej., Cromogranina, sinaptofisina) y pueden ser bajos en PSA producción. La presencia de estas células tumorales neuroendocrinas puede asociarse con un curso clínico agresivo con manifestaciones clínicas atípicas y una resistencia relativa a los inhibidores de señalización de andrógenos. Aunque los datos son escasos, algunos pacientes pueden beneficiarse de una combinación de taxano / platino (26).

Con la excepción de los cánceres de próstata neuroendocrinos relacionados con el tratamiento, la contribución de la diferenciación neuroendocrina focal al comportamiento clínico en el adenocarcinoma de próstata de novo es incierta. No hay pruebas suficientes en este momento para apoyar el tratamiento de estos tumores con diferenciación neuroendocrina focal de manera diferente que el adenocarcinoma prostático de alto grado típico. Sin embargo, los carcinomas neuroendocrinos puros que incluyen el carcinoma de células pequeñas y las células neuroendocrinas de células grandes se tratarán de manera diferente que el adenocarcinoma prostático convencional (27).

Tumor neuroendocrino bien diferenciado: los tumores neuroendocrinos bien diferenciados primarios, anteriormente denominados tumores carcinoides, son extremadamente raros en la próstata. Morfológicamente similar a la contraparte en el tracto gastrointestinal, este tumor suele ser positivo para los marcadores neuroendocrinos y negativo para el PSA. Un tumor neuroendocrino bien diferenciado de la próstata también puede presentarse con enfermedad localmente avanzada o incluso metástasis, pero aún tiene un pronóstico favorable (28).

Carcinoma de células pequeñas (neuroendocrino): las células neuroendocrinas normalmente están presentes en un conducto o ducto prostático benigno. El carcinoma de células pequeñas (neuroendocrino), un tumor primario raro de próstata es una enfermedad agresiva y mortal. Aproximadamente el 50

por ciento de los carcinomas de células pequeñas de la próstata coexisten con adenocarcinomas típicos. El diagnóstico patológico requiere la presencia de un número significativo de células de carcinoma pequeñas, no diferenciadas (células de avena) que demuestren características neuroendocrinas que son histológicamente idénticas a las del carcinoma de células pequeñas de pulmón (29).

Carcinoma de células grandes (neuroendocrino): esta es una entidad recientemente incorporada a la clasificación de tumores de próstata de la Organización Mundial de la Salud (OMS). El tumor está compuesto por células con características neuroendocrinas prominentes, que incluyen cromatina salpimentada, alta tasa mitótica y diferenciación neuroendocrina respaldada por una fuerte positividad para marcadores neuroendocrinos inmunohistoquímicamente. Además, las células tumorales son más grandes que las células que se ven en el carcinoma de células pequeñas. Los tumores no muestran diferenciación glandular como adenocarcinoma, pero a menudo forman grandes nidos con empalizada periférica y necrosis. Este tumor puede estar asociado a carcinoma de células pequeñas o adenocarcinoma de alto grado (30).

Carcinoma intraductal de próstata: El carcinoma intraductal de próstata (IDCP) es una entidad recientemente definida que se ha descrito en detalle. El IDCP se define como las células epiteliales malignas que llenan los conductos acinos prostáticos grandes, con la preservación de las células basales que forman (1) patrones cribiformes sólidos o densos o (2) un patrón cribiforme o micropapilar suelto con atipia nuclear marcada (tamaño nuclear seis veces normal o mayor) o comedonecrosis no focal. La controversia radica en la dificultad para distinguir las "células neoplásicas" en la neoplasia intraepitelial prostática (PIN) de alto grado de las "células malignas" en IDCP, y la reproducibilidad en el reconocimiento de "patrones cribiformes sueltos" donde el IDCP y el PIN de alto grado pueden solaparse (30).

Carcinoma urotelial (células de transición): el carcinoma urotelial que afecta la próstata no es raro. Fundamentalmente esta neoplasia se debe a la expansión directa a la uretra prostática o de los conductos prostáticos del carcinoma urotelial de vejiga urinaria, y la afectación de la próstata puede identificarse en

12 a 48 por ciento de los pacientes que se someten a una cistectomía radical por cáncer de vejiga urotelial. El carcinoma primario de próstata urotelial sin afectación de la vejiga es raro. Según la literatura anterior, el carcinoma urotelial primario de próstata se estimó en 1 a 4 por ciento de las neoplasias prostáticas. Sin embargo, estos números para el carcinoma urotelial prostático primario se obtuvieron antes de la era de la prostatectomía radical y, por lo tanto, la incidencia real puede ser menor (31).

SISTEMA DE PUNTUACIÓN DE GLEASON

El sistema de puntuación de Gleason se basa únicamente en las características morfológicas de las células de cáncer de próstata y se vincula cercanamente con la caracterización clínica del paciente. Los puntajes más altos nos indican que es más probable que el paciente tenga una enfermedad no limitada a los órganos, así como un peor resultado después del tratamiento de la enfermedad localizada. Según la forma de crecimiento de las células y el nivel de diferenciación entre ellas, los tumores se estratifican del 1 al 5, convirtiéndose el grado 1 el de mayor diferenciación y el grado 5 el de menor diferenciación (32).

Las calificaciones de Gleason para los dos patrones de diferenciación con mayor prevalencias se han utilizado para crear el puntaje de Gleason, y esto ahora se está utilizando en el sistema de grupo de grados recientemente adoptado.

Puntuación de Gleason Compuesta

El puntaje compuesto de Gleason se deriva al sumar los valores numéricos para los dos patrones de diferenciación más prevalentes (un grado primario y un grado secundario). Como ejemplo, si una biopsia consiste predominantemente de enfermedad de grado 3 y secundaria de grado 4, el puntaje combinado es "3 más 4" o 7. A medida que se haya obtenido más experiencia con la clasificación de Gleason, los patólogos generalmente no diagnosticarán cáncer de próstata con Gleason compuesto puntajes de 2 a 5; por lo tanto, el rango de puntajes compuestos de Gleason en biopsias de próstata es Gleason 6 a 10.

El puntaje de Gleason ha sido el sistema preferido para clasificar los tumores y se incorporó como un factor pronóstico clave en el sistema de estadificación de tumores, ganglios y metástasis (TNM) de 2010 para el cáncer de próstata. En la

octava edición (2017) del sistema de estadificación TNM, la información del puntaje de Gleason se ha incorporado al grupo de grado histológico, que se utiliza para asignar pacientes a grupos de etapas de pronóstico.

El nuevo sistema de calificación (grupo de grado).

La conferencia de consenso de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) de 2014 incorporó un novedoso sistema de calificación basado en los puntajes de Gleason modificados. Esta nueva forma de clasificación (grupo de grado) se adoptó en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2016 de los tumores genitourinarios (30, 33).

El nuevo sistema de grupo de grado no está diseñado para reemplazar el sistema de calificación de Gleason; en cambio, se basa en la puntuación de Gleason y proporciona una estratificación de riesgo más precisa que la puntuación de Gleason compuesta actual. Los tumores se separan en cinco categorías según el patrón de Gleason primario y secundario. El sistema de grupo de grado fue validado en un análisis de más de 20,000 pacientes sometidos a prostatectomía radical en cinco centros académicos entre 2005 y 2014 (34).

Se ha encontrado que hubo creciente de recurrencia bioquímica y mortalidad por cáncer de próstata con un grado creciente (35, 36):

- Grado 1: puntuación de Gleason ≤ 6
- Grupo de grado 2: puntaje de Gleason $3 + 4 = 7$ (razón de riesgo [HR] 1.9 en relación con el grupo de grado 1)
- Grado 3: puntuación de Gleason $4 + 3 = 7$ (HR 5,4 en relación con el grupo de grado 1)
- Grupo de grado 4: puntaje de Gleason = 8 (incluyendo $4 + 4 = 8$, $3 + 5 = 8$ o $5 + 3 = 8$; HR 8.0 en relación con el grupo de grado 1)
- Grupo de grado 5: puntajes de Gleason de 9 a 10 ($4 + 5$, $5 + 4$ o $5 + 5$; HR 11.7 en relación con el grupo de grado 1)

3. Análisis de antecedentes investigativos

A nivel local

Título: “Relación del nivel del antígeno prostático específico sérico (PSA), y el grado de diferenciación del score gleason en biopsias, de pacientes con adenocarcinoma de próstata atendidos en el servicio de anatomía patológica del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo EsSalud Arequipa 2010 – 2014” (37)

Autor: Donny Torres Chacón

Resumen: “El Adenocarcinoma de próstata (AP) es una de las patologías más importantes que se da en varones a partir de los cincuenta años. En nuestro país, este tipo de cáncer se ha convertido en uno de los más usuales en la población masculina, ocupando el 2do lugar, solo superada por el cáncer gástrico. Donny torres realizó una investigación en el Hospital de referencia de Essalud de Arequipa, HNCASE, donde hizo una revisión de historias de pacientes con la enfermedad en mención (AP); esta revisión tuvo lugar al intervalo de tiempo del 2010 al 2014. Como resultados tuvieron que se llegaron a ver 111 historias de pacientes con AP; de ellas se seleccionaron a 77 porque cumplían con los criterios de selección. Inicialmente se evaluaron las características demográficas como la edad, se observó que un poco menos de la mitad de los pacientes (43%) tenía edades comprendidas entre los 60 y los 79 años; teniendo como promedio de edad de 69 años, con una desviación estándar de 7 años. El valor promedio del antígeno prostático específico fue de 57 ng/ml, con una altísima desviación estándar, cuyos valores superaban los 1300 ng/ml. Este trabajo ha encontrado que 70% de los pacientes evaluados tuvieron el grado intermedio según la puntuación de Gleason. La correlación entre el antígeno prostático específico y el puntaje de Gleason indico que existió una relación estadísticamente significativa entre ambas, así mismo, la correlación fue moderada, no superando el 0.5. Por lo que se puede interpretar que el grado de diferenciación del puntaje de Gleason esta vinculado a los niveles del antígeno prostático específico.

A nivel nacional

Título: “Valor de antígeno prostático específico y escala de Gleason en cáncer de próstata metastásico Hospital de la Policía 2014-2017” (38)

Autor: Víctor Fernando Castañeda Robles

Resumen: “En este estudio se hace la investigación del valor del antígeno prostático específico (PSA) y del sistema de puntuación de Gleason (Score) en pacientes que han desarrollado metástasis por cáncer de próstata en un Hospital de la Policía, durante el periodo comprendido entre el 2014 al 2017. En el hospital de estudio se tienen reportes anteriores que existen los antecedentes de que existe un excesivo diagnóstico en este grupo de pacientes con metástasis, sin embargo, se conoce que varios de los pacientes tienen valores del antígeno y la puntuación de Gleason muy variantes, lo que diferiría del diagnóstico de metástasis, por lo que cada paciente tendría que tener un tratamiento diferente al que se le está dando. Por tal motivo, se realiza esta investigación, para llegar a saber quienes tienen el cáncer metastásico con valores por encima de 4ng/ml del PSA, y del puntaje de Gleason por encima de 7. Ayudando de esta forma a tener una más clara clasificación de los pacientes, y así indicarles el mejor tratamiento posible.”

Título: “Concordancia en los valores de gleason en biopsia prostática transrectal y en prostatectomía radical en pacientes con cáncer de próstata del Hospital Cirujano Mayor Santiago Távara entre Enero 2010 – Junio del 2018” (39)

Autor: Daniela Alejandra Torres Caparó

Resumen: “El objetivo fue Determinar la concordancia en los valores del puntaje de Gleason en las muestras de biopsia prostática transrectal y en la prostatectomía radical en pacientes con próstata del hospital Cirujano Alcalde Santiago Távara durante el periodo de tiempo comprendido entre enero 2010 - junio del 2018. Metodología: Se hizo una investigación descriptiva, observacional, retrospectiva. Se consideró un tamaño muestra del 30 paciente quienes habían sido sometidos a prostatectomías radicales. Resultados: Se encontró una relación estadísticamente significativa al hacer la correlación entre los puntajes obtenidos de la biopsia prostática y la muestra operatoria, este valor fue superior al 0.5. Al evaluar según el sistema de puntuación de Gleason, se ha encontrado que el valor predominante fue el de 6 (3+3), seguido del 4 (2+2). Al evaluar la muestra quirúrgica de la misma forma que la anterior, se ha encontrado que la mitad de las muestras tuvieron el puntaje de 6, seguidas del de 7 (4+3). La media de la edad de los pacientes diagnosticados fue de 63 años. Conclusiones: La puntuación que se le da a la muestra de la biopsia de próstata esta relacionada a la de la pieza operatoria.

A nivel internacional

Título: “Comparación de los resultados patológicos y oncológicos del puntaje de Gleason de riesgo favorable 3 + 4 y el puntaje de Gleason de bajo riesgo 6 Cáncer de próstata: consideraciones para la vigilancia activa” (40)

Autores: Derek J. Gearman, Alessandro Morlacco. John C. Cheville. Laureano J. Rangel, R. Jeffrey Karnes

Resumen: “En este estudio se intentó aclarar el riesgo de características adversas y resultados oncológicos en casos de Grupo 2 versus 1 de Grado 2 favorable y tratados quirúrgicamente. Consultamos nuestra base de datos de prostatectomía radical mantenida prospectivamente para todos los 8.095 pacientes con cáncer de próstata de grado 1 o 2 de biopsia que cumplieron con la definición de bajo riesgo de NCCN de antígeno prostático específico inferior a 10 ng / ml y cT2a o menos, y que se sometieron a prostatectomía radical 1987 a 2014. La regresión logística multivariable y los métodos de Kaplan-Meier se utilizaron para comparar los resultados patológicos y oncológicos. Se debe informar a los hombres con riesgo favorable de enfermedad del Grupo 2 de Grado que están considerando la vigilancia activa de los riesgos de albergar características patológicas adversas que afectan las terapias secundarias y un mayor riesgo de progresión del cáncer”.

Título: “Limitaciones en la predicción del cáncer de próstata confinado de órganos en pacientes con patrón de Gleason 4 en biopsia: implicaciones para la vigilancia activa” (41)

Autores: Nathan Perlis, Rashid Sayyid, Andrew Evans, Theodorus Van Der Kwast, Ants Toi, Antonio Finelli, Girish Kulkarni, Rob Hamilton, Alexandre R Zlotta, John Trachtenberg, Sangeet Ghai, Neil E Fleshner.

Resumen: “En este estudio se exploró el porcentaje cuantitativo general de los niveles del patrón 4 de Gleason y los resultados adversos en pacientes con cáncer de próstata de riesgo bajo e intermedio a quienes se les puede ofrecer vigilancia activa bajo criterios ampliados. Analizamos los registros de pacientes con biopsia con puntaje de Gleason 6 (3 + 3) o 7 (3 + 4) que se sometieron a prostatectomía radical desde enero de 2008 hasta agosto de 2015. Edad, antígeno prostático específico, puntaje de Gleason, porcentaje

cuantitativo del patrón de Gleason 4, El porcentaje general de núcleos positivos (porcentaje de cáncer de próstata) y el estadio clínico se exploraron como predictores de enfermedad confinada no orgánica y tiempo hasta el fracaso después de la prostatectomía radical. El porcentaje cuantitativo del patrón de Gleason 4 ayuda a predecir la enfermedad avanzada y el puntaje de Gleason 7 (3 + 4) es asociado con peores resultados. Sin embargo, el impacto del porcentaje cuantitativo del patrón 4 de Gleason en los resultados patológicos y clínicos adversos se utiliza mejor en combinación con el antígeno prostático específico, la edad y el volumen de la enfermedad, ya que cada uno tiene un mayor impacto en la predicción de enfermedades confinadas no orgánicas. El riesgo absoluto calculado de T3 o mayor se puede utilizar en la toma de decisiones compartidas sobre el tratamiento del cáncer de próstata por parte de pacientes y médicos”.

Título: “Valor pronóstico del porcentaje de Gleason Grado 4 en la biopsia de próstata en la predicción de la patología y recurrencia de la prostatectomía” (42)

Autores: Adam I Cole, Todd M Morgan, Daniel E Spratt, Ganesh S Palapattu, Chang He, Scott A Tomlins, Alon Z Weizer, Felix Y Feng, Angela Wu, Javed Siddiqui, Arul M Chinnaiyan, Jeffrey S Montgomery, Lakshmi P Kunju, David C Miller, Brent K Hollenbeck, John T Wei, Rohit Mehra

Resumen: “En este estudio se informa el valor pronóstico del G4% en los resultados relacionados con el cáncer de hombres sometidos a prostatectomía radical. Los pacientes que se sometieron a prostatectomía radical por cáncer de próstata Gleason 6-8 clínicamente localizado entre 2005 y 2013 fueron incluidos en el estudio. El G4% se determinó como la longitud del tumor de biopsia que contiene el patrón 4 de Gleason / longitud total del tumor, que se desempeñó mejor que las cuantificaciones alternativas de la participación del patrón 4. El G4% se correlacionó con el tiempo hasta la recurrencia bioquímica y la presencia de patología de prostatectomía radical adversa, definida como Gleason 4 primario o pT3 o mayor, por regresiones logísticas y de Cox multivariantes. El porcentaje incremental de enfermedad de grado 4 de Gleason en muestras de biopsia es un importante predictor de patología adversa y recurrencia bioquímica en todo el rango de enfermedad G4%. Tener en cuenta el G4% puede

mejorar la evaluación de riesgos incluso entre aquellos pacientes con cáncer Gleason 3 + 4 o 4 + 3 y puede ayudar a informar a los pacientes”.

Título: “Aplicación de un sistema de agrupación de grado de Gleason de pronóstico para evaluar los resultados del cáncer de próstata distante” (43)

Autores: Michael S Leapman, Janet E Cowan, Jeffry Simko, Gray Roberge, Bradley A Stohr, Peter R Carroll, Matthew R Cooperberg

Resumen: “Evaluar la capacidad de los grupos de grado pronóstico de Gleason para predecir la mortalidad específica por cáncer de próstata (PCa) (PCSM) y la progresión metastásica ósea. Identificamos pacientes con PCa inscritos en el registro de Esfuerzo Estratégico de Investigación Urológica (CaPSURE) de Cáncer de Próstata en todas las estrategias de tratamiento, incluida la terapia conservadora y no definitiva. Examinamos la capacidad de pronóstico de los grupos de grado de Gleason para predecir el riesgo de PCSM y metástasis óseas utilizando el método de Kaplan-Meier y modelos de riesgos proporcionales de Cox no ajustados y ajustados. Identificamos 10 529 hombres con PCa seguidos durante una mediana de 81 meses (rango intercuartil 40-127), incluido el 64% en el grupo I ($<3 + 4$); 17% en el grupo II ($3 + 4$); 9% en el grupo III ($4 + 3$); 6% en el grupo IV ($4 + 4$); y 4% en el grupo V ($\geq 4 + 5$). En relación con el grupo de grado I, los riesgos no ajustados de PCSM y metástasis óseas se asociaron significativamente con los grupos de grado de pronóstico para las muestras de biopsia y prostatectomía (todas $p < 0.01$). Las comparaciones por pares dentro de las sumas de Gleason colapsadas dentro del grupo de grado V no fueron significativas; sin embargo, este análisis estuvo limitado por una pequeña representación de hombres con patrón de Gleason $\geq 4 + 5$. El sistema de agrupación de grado pronóstico está asociado con el riesgo de PCSM y metástasis en las estrategias de manejo, incluida la terapia definitiva, el manejo conservador y la privación primaria de andrógenos”.

Objetivos

Objetivo General

Determinar el valor pronóstico del porcentaje de Gleason grado 4 sobre el pronóstico de pacientes sometidos a prostatectomía radical en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, Arequipa 2015-2019

Objetivo Específicos

- Identificar la edad los pacientes sometidos a prostatectomía radical en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, Arequipa 2015-2019.
- Determinar el puntaje de Gleason de la biopsia y el porcentaje de Gleason grado 4 en los pacientes sometidos a prostatectomía radical en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, Arequipa 2015-2019.
- Identificar los valores del antígeno prostático específico preoperatorio en los pacientes sometidos a prostatectomía radical en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, Arequipa 2015-2019.
- Establecer el estadio clínico de los pacientes sometidos a prostatectomía radical en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, Arequipa 2015-2019.
- Identificar el porcentaje de núcleos positivos, presencia de patología adversas y recurrencia bioquímica en pacientes sometidos a prostatectomía radical en el Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, Arequipa 2015-2019.

Hipótesis

Existe relación entre las características de edad, PSA preoperatorio, puntaje de Gleason, estadio clínico, recurrencia y patología adversa con los valores del porcentaje G4.

No existe relación entre las características de edad, PSA preoperatorio, puntaje de Gleason, estadio clínico, recurrencia y patología adversa con los valores del porcentaje G4.

III. PLANTEO OPERACIONAL

1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

Técnicas

Se realizará revisión de historias clínicas, por lo que se considera documental.

Instrumentos

Se utilizará como instrumento la ficha de recolección de datos, la misma se encuentra en el Anexo 1.

Materiales

Fichas de recolección impresas

Material de oficina: lapiceros, folders, hojas.

Computadora personal

Programa de ofimática: Microsoft Office v.2018

Programa estadístico: SPSS v.24

2. Campo de verificación

2.1 Espacio

Este trabajo se realizará en el Servicio de Patología del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo (H.N.C.A.S.E), el cual está localizado en la zona del Cercado de la Ciudad de Arequipa, región Arequipa.

2.2 Tiempo

La investigación corresponde al periodo de junio a agosto del 2020, la información recolectada corresponde a la temporalidad de enero (2015) a diciembre (2019), un periodo exacto de 5 años.

2.3 Unidades

Constituidas por las Historias Médicas de las personas evaluadas dentro de ellas fundamentalmente lo que corresponde al informe patológico.

2.4 Población

Un total de 250 historias clínicas.

Muestra

No se tomará en cuenta el cálculo de tamaño de muestra debido a que se considerará toda la población de estudio para esta investigación.

Criterios de inclusión

- Historia clínica de pacientes que hayan sido sometidos a prostatectomía radical como tratamiento primario para adenocarcinoma de próstata localizado.
- Historia clínica de pacientes que tengan informe patológico validado por el Servicio de Patología del H. N. C. A. S. E.

Criterios de exclusión

- Historia clínica de pacientes que hayan recibido tratamiento hormonal antes de la prostatectomía.
- Historia clínica de pacientes que hayan recibido radioterapia antes de la prostatectomía.
- Historia clínica de pacientes que tengan antigüedad de 1 año de la biopsia tomada y la prostatectomía realizada.

3. Estrategia de recolección de datos

3.1 Organización

- Coordinar con la Facultad de Medicina para la documentación respectiva para solicitar los permisos al HNCASE y al Servicio de Anatomía Patológica
- Solicitar aprobación del Comité de Ética Institucional de la UCSM
- Solicitar permiso al servicio de Anatomía Patológica
- Coordinar con el archivo de historias clínicas para el recojo de historias
- Recolectar información
- Tabular y analizar los datos

3.2 Recursos

Humanos:

Autor: Betsy Belén Ayala Castro

Asesor: Rosa Toranzo Dianderas

Materiales:

Fichas de recolección impresas

Material de escritorio: lapiceros, folders, hojas.

Computadora personal

Programa de ofimática: Microsoft Office v.2018

Programa estadístico: SPSS v.24

Financieros: Propios de la autora

Validación de los instrumentos

No se necesita validar ningún instrumento.

3.3 Criterios para manejo de resultados

Para el análisis estadístico de las variables se utilizará regresiones de Cox univariado y multivariado, buscando como asociación el % del G4 como punto de corte, se realizarán análisis con subgrupos de variables para identificar asociaciones estadísticas. Las variables servirán para el desarrollo multivariable de regresión logística. Se considerará un valor de significancia menor a 0.05. Los análisis se realizarán en el programa estadístico SPSS. V24.

IV. CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	2020											
	Junio			Julio			Agosto					
Diseño del Proyecto												
Presentación del proyecto												
Autorización Comité de Ética												
Permiso del Hospital												
Autorización del Servicio												
Coordinación para la toma de datos												
Toma de información												
Análisis de la información												
Escritura de manuscrito												

V. REFERENCIAS

1. Cuesta JA. Cáncer de próstata: Guías prácticas en urología. Elsevier España; 2014 Jun 23.
2. Lee MV, Katabathina VS, Bowerson ML, Mityul MI, Shetty AS, Elsayes KM, Balachandran A, Bhosale PR, McCullough AE, Menias CO. BRCA-associated cancers: role of imaging in screening, diagnosis, and management. *Radiographics*. 2017 Jul;37(4):1005-23.
3. Caini S, Gandini S, Dudas M, Bremer V, Severi E, Gherasim A. Sexually transmitted infections and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer epidemiology*. 2014 Aug 1;38(4):329-38.
4. Cabarkapa S, Perera M, McGrath S, Lawrentschuk N. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen: A guide to the guidelines. *Prostate international*. 2016 Dec 1;4(4):125-9.
5. McGuire S. World cancer report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, international agency for research on cancer, WHO Press, 2015.
6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018 Nov;68(6):394-424.
7. Homma Y, Kawabe K, Tsukamoto T, Yamanaka H, Okada K, Okajima E, Yoshida O, Kumazawa J, Fang-Liu G, Lee C, Hsu TC. Epidemiologic survey of lower urinary tract symptoms in Asia and Australia using the international prostate symptom score. *International journal of urology*. 1997 Jan;4(1):40-6.
8. Welch HG, Schwartz L, Woloshin S. *Overdiagnosed: making people sick in the pursuit of health*. Beacon Press; 2011.
9. National Institutes of Health. National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER Stat Fact Sheets: Prostate <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html> (22 January 2018 date last accessed). 2014.
10. Collin SM, Metcalfe C, Donovan JL, Lane JA, Davis M, Neal DE, Hamdy FC, Martin RM. Associations of sexual dysfunction symptoms with PSA-detected localised and advanced prostate cancer: a case-control study nested within the

- UK population-based ProtecT (Prostate testing for cancer and Treatment) study. *European Journal of Cancer*. 2009 Dec 1;45(18):3254-61.
11. Barry MJ. Prostate-specific-antigen testing for early diagnosis of prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2001 May 3;344(18):1373-7.
 12. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, Shike M, Fleisher M, Schatzkin A, Lanza E, Latkany L, Begg CB, Polyp Prevention Trial Study Group. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *Jama*. 2003 May 28;289(20):2695-700.
 13. Lewis R, Hornberger B. Beyond the PSA test: How to better stratify a patient's risk of prostate cancer. *Journal of the American Academy of PAs*. 2017 Aug 1;30(8):51-4.
 14. Patel HD, Chalfin HJ, Carter HB. Improving prostate cancer screening and diagnosis: health policy and biomarkers beyond PSA. *JAMA oncology*. 2016 Jul 1;2(7):867-8.
 15. Vickers AJ, Eastham JA, Scardino PT, Lilja H. The memorial Sloan Kettering cancer center recommendations for prostate cancer screening. *Urology*. 2016 May 1;91:12-8.
 16. Kearns JT, Holt SK, Wright JL, Lin DW, Lange PH, Gore JL. PSA screening, prostate biopsy, and treatment of prostate cancer in the years surrounding the USPSTF recommendation against prostate cancer screening. *Cancer*. 2018 Jul 1;124(13):2733-9.
 17. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson ML, Scardino PT, Flanigan RC, DeKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, Waters WB. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *The Journal of urology*. 1994 May;151(5):1283-90.
 18. Louie KS, Seigneurin A, Cathcart P, Sasieni P. Do prostate cancer risk models improve the predictive accuracy of PSA screening? A meta-analysis. *Annals of Oncology*. 2015 May 1;26(5):848-64.
 19. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, Fossati N, Gross T, Henry AM, Joniau S, Lam TB. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *European urology*. 2017 Apr 1;71(4):618-29.

20. Shah RB, Zhou M. Prostate biopsy interpretation: an illustrated guide. Springer; 2019 Jul 12.
21. Rasheed IA, Hussein AG. Basal cell markers: 34BE12 and p63, improving detection of basal cells in atypical prostatic lesions. *Al-Kindy College Medical Journal*. 2017;13(2):60-3.
22. Jafari M, Kiani A, Roshanaei G, Rasouli Jamkhaneh SJ, Seyf Panahi H, Roustaei M. Validity of P504S Staining for Diagnosis of Prostate Cancer. *Journal of Research in Urology*. 2018 Sep 10;2(2):1-6.
23. Adamo P, Lodomery MR. The oncogene ERG: a key factor in prostate cancer. *Oncogene*. 2016 Jan;35(4):403-14.
24. Puca L, Vlachostergios PJ, Beltran H. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: emerging biology, models, and therapies. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2018 May 29;a030593.
25. Priemer DS, Montironi R, Wang L, Williamson SR, Lopez-Beltran A, Cheng L. Neuroendocrine tumors of the prostate: emerging insights from molecular data and updates to the 2016 World Health Organization classification. *Endocrine pathology*. 2016 Jun 1;27(2):123-35.
26. Aparicio AM, Harzstark AL, Corn PG, Wen S, Araujo JC, Tu SM, Pagliaro LC, Kim J, Millikan RE, Ryan C, Tannir NM. Platinum-based chemotherapy for variant castrate-resistant prostate cancer. *Clinical Cancer Research*. 2013 Jul 1;19(13):3621-30.
27. Conteduca V, Aieta M, Amadori D, De Giorgi U. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: current and emerging therapy strategies. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2014 Oct 1;92(1):11-24.
28. Giordano S, Tolonen T, Tolonen T, Hirsimäki S, Kataja V. A pure primary low-grade neuroendocrine carcinoma (carcinoid tumor) of the prostate. *International urology and nephrology*. 2010 Sep 1;42(3):683-7.
29. Weprin S, Yonover P. Small cell carcinoma of the prostate: a case report and brief review of the literature. *Urology case reports*. 2017 Jul 1;13:61-2.
30. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs—part A: renal, penile, and testicular tumours. *European urology*. 2016 Jul 1;70(1):93-105.

31. Walsh DL, Chang SS. Dilemmas in the treatment of urothelial cancers of the prostate. In *Urologic Oncology: Seminars and original investigations* 2009 Jul 1 (Vol. 27, No. 4, pp. 352-357). Elsevier.
32. Epstein JI. An update of the Gleason grading system. *The Journal of urology*. 2010 Feb;183(2):433-40.
33. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2016 Feb 1;40(2):244-52.
34. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, Vickers AJ, Parwani AV, Reuter VE, Fine SW, Eastham JA. A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score. *European urology*. 2016 Mar 1;69(3):428-35.
35. Ham WS, Chalfin HJ, Feng Z, Trock BJ, Epstein JI, Cheung C, Humphreys E, Partin AW, Han M. New prostate cancer grading system predicts long-term survival following surgery for Gleason score 8–10 prostate cancer. *European urology*. 2017 Jun 1;71(6):907-12.
36. Berney DM, Beltran L, Fisher G, North BV, Greenberg D, Møller H, Soosay G, Scardino P, Cuzick J. Validation of a contemporary prostate cancer grading system using prostate cancer death as outcome. *British journal of cancer*. 2016 May;114(10):1078-83.
37. Chacón T, Rufo D. Relación del nivel del antígeno prostático específico sérico (PSA), y el grado de diferenciación del score gleason en biopsias, de pacientes con adenocarcinoma de próstata atendidos en el servicio de anatomía patológica del Hospital Nacional Carlos Alberto Segúin Escobedo EsSalud Arequipa 2010-2014. 2015. Tesis para optar el título de licenciado Tecnólogo Médico en el área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica. Universidad Alas Peruanas. Arequipa, Perú.
38. Castañeda Robles VF. Valor de antígeno prostático específico y escala de Gleason en cáncer de próstata metastásico Hospital de la Policía 2014-2017. 2018. Proyecto de Investigación para optar el Título de Segunda Especialidad en Urología. Universidad San Martín de Porres. Lima, Perú.
39. Torres Caparó DA. Concordancia en los valores de gleason en biopsia prostática transrectal y en prostatectomía radical en pacientes con cáncer de próstata del

- Hospital Cirujano Mayor Santiago Távara entre Enero 2010–Junio del 2018. 2019. Tesis para optar el título de Médico Cirujano. Universidad Ricardo Palma. Lima, Perú.
40. Gearman DJ, Morlacco A, Cheville JC, Rangel LJ, Karnes RJ. Comparison of pathological and oncologic outcomes of favorable risk gleason score 3+ 4 and low risk gleason score 6 prostate cancer: considerations for active surveillance. *The Journal of urology*. 2018 May 1;199(5):1188-95.
 41. Perlis N, Sayyid R, Evans A, Van Der Kwast T, Toi A, Finelli A, Kulkarni G, Hamilton R, Zlotta AR, Trachtenberg J, Ghai S. Limitations in predicting organ confined prostate cancer in patients with Gleason pattern 4 on biopsy: implications for active surveillance. *The Journal of urology*. 2017 Jan 1;197(1):75-83.
 42. Cole AI, Morgan TM, Spratt DE, Palapattu GS, He C, Tomlins SA, Weizer AZ, Feng FY, Wu A, Siddiqui J, Chinnaiyan AM. Prognostic value of percent Gleason grade 4 at prostate biopsy in predicting prostatectomy pathology and recurrence. *The Journal of urology*. 2016 Aug 1;196(2):405-11.
 43. Leapman MS, Cowan JE, Simko J, Roberge G, Stohr BA, Carroll PR, Cooperberg MR. Application of a prognostic Gleason grade grouping system to assess distant prostate cancer outcomes. *European urology*. 2017 May 1;71(5):750-9.

ANEXOS

ANEXO 1 FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nro de Paciente: _____
Fecha de Recolección: ____/____/____
Edad del paciente: _____
PSA Preoperatorio: _____
Puntaje de Gleason de la Biopsia: _____
% de Gleason 4: _____
Estadio Clínico: _____
Porcentaje de núcleos positivos: _____
Presencia de Patología Adversa: (si) (no)
Recurrencia bioquímica: (si) (no)
Seguimiento: _____
Observaciones: _____