

DIFERENCIAS EN EL SCORE DE GLEASON ENTRE BIOPSIAS PRE Y POST QUIRÚRGICAS EN EL ADENOCARCINOMA PROSTÁTICO

RODRIGO LEDEZMA R.¹, MAGDALENA MIRA O.¹, JUAN ROJAS B.¹, DR. JUAN CABEZAS C.²

DIFFERENCES IN GLEASON SCORES BETWEEN PRE AND POST SURGERY BIOPSIES IN PROSTATIC ADENOCARCINOMA

Background. Our goal is to determine the difference between pre and post radical prostatectomy Gleason score, specially in the poorly differentiated cancer, which may orient us to indicate an associated treatment to radical prostatectomy.

Methods. A retrospective study with 49 patients with localized prostate cancer, that underwent a radical prostatectomy. We evaluated the difference between pre and post surgery biopsies.

Results. 49,7% had no difference on Gleason score, Postop Gleason score was higher 1, 2, and 3 degrees in 16,6%, 12,5%, and 10,4% respectively, while 12,6% was lower. 4,08% of the postop biopsies had a Gleason higher or equal to 8 and from these half of them had an intermediate score.

Conclusions. The best treatment for poorly differentiated prostate cancer is still a debate. We found 4.08% of poorly differentiated cancer. We didn't find significant differences in preop and postop biopsies Gleason scores, but 2.04% changed from intermediate to high group, that would benefit with associated treatments.

Key Words: Gleason, biopsies, prostatic adenocarcinoma, prostatectomy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer prostático es actualmente en Estados Unidos el tumor maligno más frecuentemente diagnosticado (95,1 nuevos por 100.000) y la segunda causa de muerte por cáncer en hombres (1). En Chile en tanto, en las últimas 5 décadas los egresos hospitalarios han aumentado 9,5 veces y las tasas se han cuadruplicado. Chile tiene una frecuencia de mortalidad por cáncer de próstata de nivel intermedio en la comparación internacional. En el conjunto de la mortalidad global por cáncer en Chile, el cáncer de próstata aparece con el mayor aumento del número absoluto de muertes y un ascenso anual de las tasas de 7,8% cifra que supera 8 veces el aumento global de la mortalidad por cáncer(2).

El diagnóstico de cáncer prostático se hace en base al tacto rectal, el antígeno prostático específico (APE) y la ecografía transrectal. Por décadas, el tacto rectal ha sido el eje para el diagnóstico del cáncer de próstata. Young describió la detección de cáncer de próstata quirúrgicamente resecable a través del examen rectal a principios de 1900 (3). Este examen, en dos grandes estudios de tamizaje realizados en Chile presenta una sensibilidad de 72,40% y 72,27%, una especificidad de 46,6% y 47,56%, y un valor predictivo positivo de 43,3% y 15,68%

(4, 5). La introducción del APE a la práctica clínica por el grupo Roswell Park ha inspirado nuevos esfuerzos en la detección precoz del cáncer de próstata (3), siendo actualmente el más importante de todos los marcadores tumorales utilizándose en diversos aspectos de esta patología, incluyendo diagnóstico, etapificación, seguimiento y monitorización post tratamiento (2). El APE es una glicoproteína de 34kd sólo producida por las células del epitelio prostático, cuya función fisiológica es la licuefacción del coágulo seminal (2,3). El valor de corte considerado normal es menor a 4,0 ng/ml. Sin embargo, varios estudios han sugerido bajar el punto de corte a 2,5 ng/ml, ya que tres grandes programas de screening coinciden en reportar hasta un 20% de cáncer en pacientes con APE entre 2,5 y 4,0 ng/ml (1). El APE mayor a 4ng/ml tiene una sensibilidad de 91% y 100%, una especificidad de 25,20% y 18,64%, y valor predictivo positivo es de 40,7% y 18,64% respectivamente en los dos estudios chilenos citados anteriormente (4, 5). La ecografía transrectal (Eco TR) se utiliza hace aproximadamente 3 décadas. En 1986, Lee et al. reportó que las lesiones hipoeoicas en la zona periférica fueron la forma más común de presentación del cáncer de próstata. En el estudio del paciente con patología prostática, la Eco TR

¹ Estudiante 6º año Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ² Urólogo, Hospital J.J. Aguirre. Ayudante Urología.

permite la medición del volumen prostático total y de la zona de transición, además de que permite dirigir la biopsia en forma randomizada o en zonas sospechosas (6).

En aquellos pacientes con sospecha de cáncer prostático, el estudio se completa con una biopsia de próstata, fundamental para el diagnóstico definitivo. Actualmente, se prefiere la biopsia por punción rápida ecodirigida durante una Eco TR; deben obtenerse como mínimo 6 muestras de los dos lóbulos, especialmente en las zonas hipoeoicas (7). En el análisis histopatológico se utiliza el Score de Gleason que es actualmente el "Gold Standard" en la graduación del cáncer de próstata. Este índice divide las biopsias en 3 grupos, cada uno con un pronóstico distinto, estos son Gleason 2-4 (Bajo grado), Gleason 5-7 (Intermedio) y Gleason 8-10 (Alto grado) (5, 6).

El Score de Gleason describe el nivel de actividad histológica en 5 grados, desde muy diferenciados hasta completamente indiferenciados. Se basa en la descripción de 2 sectores, uno que comprende las muestras fundamentales, y otro las partes secundarias. Al sumar ambos se obtiene el Score de Gleason (7).

Existen diferencias en la literatura entre el índice de Gleason de la biopsia y el obtenido a partir de la pieza quirúrgica post prostatectomía radical. Esto es relevante cuando se obtiene un Score ≥ 8 en la pieza quirúrgica, requiriendo este grupo de pacientes algún tratamiento complementario y seguimiento más estrecho. Se describe que los pacientes cuyo Gleason es ≥ 8 , presentan tumores significativos que tienen un comportamiento más agresivo y de peor pronóstico, que aquellos cuyo Gleason es < 8 (8, 9).

El objetivo de este trabajo es determinar la frecuencia de discordancia entre el Gleason de la biopsia y el de la pieza quirúrgica post prostatectomía radical y la frecuencia de discordancia en casos de Gleason ≥ 8 , grupo más agresivo, lo que pudiera determinar cambios en la conducta terapéutica en el seguimiento.

MATERIAL Y MÉTODO

Se estudió en forma retrospectiva una muestra de 49 pacientes con diagnóstico de cáncer prostático localizado (estadios T1-T2 o A-B), pertenecientes al grupo etario entre 50 y 75 años; quienes fueron sometidos a prostatectomía radical entre los años 1994 y 1999. Estos pacientes forman parte de los registros de la Corporación Nacional del Cáncer (CONAC).

Todos los pacientes fueron sometidos a tacto rectal y medición del APE. Se realizó Eco TR y biopsia prostática en los pacientes con tacto rectal sospechoso o APE elevado (mayor a 4,0ng/ml). La indicación de cirugía prostática se hizo basándose en una etapificación compatible con un estadio clínicamente localizado. Se analizaron los informes anatomopatológicos de las biopsias preoperatorias y de la pieza quirúrgica, en las cuales se evaluó la discordancia de la Clasificación de Gleason entre ellas.

Los datos obtenidos fueron almacenados y analizados en el programa estadístico Epi Info versión 6.

RESULTADOS

Se analizó un total de 49 pacientes en los cuales la edad promedio fue $64,6 \pm 4,9$ años y la mediana fue de 66 años.

El tacto rectal fue positivo (sugere de cáncer) en el 82,2% de los pacientes. El promedio del APE fue $10,4 \pm 8,9$ ng/ml, con un mínimo de 1,1 ng/ml y un máximo de 55,8 ng/ml, el p25 está en 4,7 ng/ml y el p75 en 12,3 ng/ml. Se encontraron zonas hipoeoicas sospechosas de cáncer en el 56,5% de las Eco TR.

En los resultados de las biopsias preoperatorias se encontró un 14,3% (7/49) de Gleason de bajo grado, un 81,6% (40/49) de Gleason intermedio y un 4,1% (2/49) de Gleason de alto grado. Las biopsias de la pieza operatoria arrojaron un 2% (1/49) de bajo grado, un 93,9% (46/49) de grado intermedio y 4% (2/49) de alto grado (Tabla 1).

Tabla 1. Gleason (grado) encontrado en biopsias pre y postoperatorias.

	Alto Grado	Intermedio	Bajo grado
Biopsia Preoperatoria	4,10%	81,60%	14,30%
Biopsia Postoperatoria	4,00%	93,90%	2,00%

Las variaciones encontradas entre los Gleason pre y postoperatorios (de la pieza quirúrgica) se clasificaron según el número de grados de diferencia entre ellos, encontrándose que en el 47,9% de los casos no hubo diferencia en el score, mientras que el resultado del Gleason de la pieza quirúrgica fue en un 16,6% 1 grado mayor, en un 12,5% 2 grados mayor y un 10,4% fue 3 grados mayor. Por otra parte, en un 12,6% se encontró un score menor en la biopsia de la pieza

quirúrgica que fue de 1 a 2 grados menos. En nuestra serie encontramos un 4,08% (2/49) de los informes anatomopatológicos con Gleason ≥ 8 en las biopsias de la pieza quirúrgica; sin embargo, de estas solo un en la mitad de los casos (1/49) la biopsia preoperatoria presentaba un score intermedio.

DISCUSIÓN

El tratamiento del cáncer de próstata se decide basándose en el estado de infiltración o propagación de la enfermedad. El tratamiento de elección en los cánceres localizados (T1-2 y A-B) en la actualidad es la prostatectomía radical la cual ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de esta patología (10); si bien la prostatectomía radical es el tratamiento de elección en el cáncer clínicamente localizado, se cuenta con herramientas clínicas como la hormonoterapia neoadyuvante durante 3 meses previo a la prostatectomía radical. Esta ha demostrado una reducción de los márgenes quirúrgicos positivos de hasta un 50% (12). Esto sería beneficioso en los pacientes con APE elevado y Gleason de alto grado, de importancia en un grupo de pacientes que presentó Gleason de alto grado en la biopsia de la pieza operatoria.

El mejor tratamiento de los pacientes con cáncer prostático pobremente diferenciado (Gleason de alto grado) siempre ha sido discutido. Distintos grupos han propuesto cirugía, radioterapia, hormoterapia, solos o en combinación y en todos los casos el pronóstico es peor que en los tumores de mejor diferenciación. Se ha descrito que en casos de Gleason ≥ 8 cuyo APE es < 4 ng/ml en un 65% de los casos presentan invasión extraprostática, lo que sube al 90% si el APE está entre 10 y 20 ng/ml (9).

Encontramos en esta revisión que un 95,91% de las biopsias preoperatorias tuvieron un score de Gleason bajo e intermedio en los cuales el tratamiento de elección es la cirugía radical, restando un 4,1% de pacientes que tendrían un cáncer pobremente diferenciado, grupo que previo a la cirugía radical, se beneficiaría con otros tratamientos asociados, como la hormonoterapia neoadyuvante.

De acuerdo a los objetivos no se encontraron diferencias significativas ($p > 0,05$) en los valores del Gleason entre las biopsias pre y postoperatorias, ya que si bien en los resultados tenemos un 38,7% de pacientes cuyo score de Gleason fue subestimado en la biopsia preoperatoria; en la mayoría de estos pacientes no

hubo progresión desde un Gleason intermedio hacia uno de alto grado. Con respecto a la frecuencia de discordancia en Gleason ≥ 8 se encontró que sólo un 2,04% tuvo un cambio desde un score de Gleason intermedio a uno de alto grado. El único caso que tuvimos fue un score Gleason 7 (moderadamente diferenciado), que en la pieza quirúrgica fue evaluado como Gleason 9 (mal diferenciado).

Si bien es cierto nuestra muestra es reducida, creemos que los resultados son destacables de comentar de manera preliminar, esperando sumar un grupo mayor de pacientes para una segunda etapa, agregando un seguimiento adecuado de ellos. De acuerdo a los resultados sería recomendable realizar un seguimiento de pacientes con cáncer prostático localizado, tratados por cirugía radical, cuyo score de Gleason sea intermedio o alto grado; para analizar en estos la recidiva de la enfermedad. Sería importante precisar si los pacientes en que hubo discordancia entre los Gleason y que pasaron de un grupo intermedio a uno de alto grado, se beneficiarían con terapia asociada previa a la cirugía, comparándolo con un grupo con score de Gleason alto grado preoperatorio que si reciba para evaluar incidencia en la recidiva.

RESUMEN

Antecedentes. El objetivo es determinar la discordancia entre el Gleason pre y post prostatectomía radical, especialmente los pobremente diferenciados, lo que podría indicar tratamientos asociados a la prostatectomía radical. **Métodos.** Estudio retrospectivo de 49 pacientes con cáncer prostático localizado, sometidos a prostatectomía radical. Se evaluó discordancia anatomopatológica entre biopsias pre y postquirúrgicas.

Resultados. Se observó que 47,9% no tuvo diferencia en el score, el Gleason postoperatorio fue mayor 1,2,3 grados en 16,6%, 12,5% y 10,4% de los pacientes respectivamente, mientras que en un 12,6% fue menor. El 4,08% de las biopsias postoperatorias presentó Gleason ≥ 8 y de estas, en la mitad la biopsia preoperatoria presentaba score intermedio.

Conclusiones. El mejor tratamiento del cáncer prostático pobremente diferenciado es discutido. Encontramos un 4,08% de cáncer pobremente diferenciado. No se encontraron diferencias significativas ($p > 0,05$) en los valores del Gleason entre las biopsias pre y postoperatorias, pero 2,04% presentó cambio desde grupo intermedio a

alto, grupo que se beneficiaría con tratamientos asociados.

Palabras claves: Gleason, biopsias, adenocarcinoma prostático, prostatectomía.

BIBLIOGRAFÍA

1. RAMOS C. Antígeno Prostático Específico y detección precoz del Cáncer Prostático. Rev Med Clin Condes. 2002; 13 (2): 77-79.
2. MEDINA E, KAEMPFER R. Aspectos epidemiológicos de la patología prostática en Chile. Rev Chil Salud Pública. 2000; 4 (1): 7-14.
3. ELLIS W, CHETNER M, PRESTON S, BRAWER M. Diagnosis of Prostatic Carcinoma: The Yield of Serum Prostate Specific Antigen, Digital Rectal Examination and Transrectal ultrasonography. J. Urol. 1994; 152: 1520-1525.
4. HUIDOBRO C, CABEZAS J, VARGAS R, SUSAEETA R, RIFFO C, CUEVAS M, ESPINOZA A, ACEVEDO C. Evaluación del programa prospectivo de detección precoz del cáncer de la próstata en Chile: "Semana de la Próstata 1996". Rev. Chil.Urol. 1998; 63:172-174.
5. TRUCCO C, QUIROGA T, VALDIVIA G, SOLARI S, BUSTAMANTE A, DEL CAMPO F, MARTINEZ P, MARTINEZ F. Tamizaje de cáncer prostático en 1000 hombres de Santiago de Chile. Rev. Chil. Urol. 1998; 63: 166-171.
6. CABEZAS J, ACEVEDO C, HUIDOBRO C, VARGAS R. Utilidad de la Ecografía transrectal como método de Screening Prostático. Rev. Chil. Urol. 2000; 65 (3): 226-229.
7. Medwave. Edición Julio 2001. [Internet]. VARGAS F. Cáncer de Próstata: Diagnóstico. Disponible en: www.Medwave.cl/perpectivas/urología/caprostata1.
8. SILVA M, LEYTON R, VALERO G, ESCALONA A, CABEZON A, VALENZUELA A. Correlación del Gleason entre biopsia prostática por punción versus prostatectomía radical y su valor predictivo para la etapificación anatomopatológica. Rev. Chil. Urol. 2000; 65 (3): 253-257.
9. MARTINEZ L, GUZMAN S, ROSEMBERG H, MARTINEZ P, VELASCO A, DEL CAMPO F, MARTINEZ C. Cáncer de Próstata pobremente diferenciado (Gleason Score > 0 = 8 tratado con prostatectomía radical. Rev. Chil. Urol. 2000; 65 (3): 266-270.
10. MARTINEZ L, GUZMAN S, MARTINEZ P, VELASCO A, DEL CAMPO F, ROSEMBERG H, MARZARI A, KOMPATZKY A, BERTRÁN M, MARTINEZ C. Tratamiento quirúrgico del cáncer de próstata: experiencia en 449 prostatectomías radicales. Rev. Chil. Urol. 2000; 65 (3): 271-276.
11. LAU W, BLUTE M, BOSTWICK D, WEAVER A, SEBO T, ZINCKE H. Prognostic factors for survival of patients with pathological gleason score 7 prostate cancer: differences in outcome between primary gleason grades 3 and 4. J. Urol 2001; 166: 1692-1697.
12. GLEAVE M, LA BIANCA S, GOLDEMBERG L, JONES E, BRUCHOVSKY N, SULLIVAN L. Long-term Neoadyuvant Hormone Therapy Prior to Radical Prostatectomy: Evaluation of Risk for Biochemical Recurrence at 5-year Follow-Up. Urology 2000; 56 (2): 289-294.

Correspondencia:

Rodrigo Ledezma R.

rledezma@chilesat.net