

0

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
SECRETARIA GENERAL

T. D.
M/113

Queda registrada esta Tesis Doctoral
al folio 134 número 43 del libro
correspondiente.

Sevilla, 2 DIC. 1987

El Jefe del Negociado de Tesis,

[Handwritten signature]



"Estudio comparativo cito-histológico de las enfermedades prostáticas"

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Depositado en

de la

de esta Universidad desde el día

hasta el día

Sevilla de de 19

EL DIRECTOR DE

TESIS DOCTORAL

ANTONIO DE LAS MORENAS GUITARTE

Hugo Galera Davidson, Catedrático de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla

CERTIFICA:

Que D. Antonio de las Morenas Guitarte ha realizado esta TESIS DOCTORAL en el Departamento de Anatomía Patológica del que soy titular, bajo mi dirección, considerándola apta para su lectura.

Y para que conste firmo el presente certificado en Sevilla a doce de noviembre de mil novecientos ochenta y siete,

Estudio comparativo
cito-histológico de las
enfermedades prostáticas

Tesis Doctoral para acceder al grado de Doctor en Medicina y Cirugía de Antonio de las Morenas Guitarte, realizada en el Departamento de Anatomía Patológica, Profesor Hugo Galera Davidson.

Sevilla, 29 de octubre de 1987.

Dedicatoria

A mi mujer,

a mi hijo

AGRADECIMIENTOS

- Al Profesor Hugo Galera Davidson, cuyo estímulo y ejemplo profesional y deontológico hizo posible llevar a cabo las aspiraciones de esta Tesis.

- A mi padre por su ejemplo como persona y como profesional de la medicina.

- A mi madre por su cariño.

- A Patricia que me hace llevaderos los momentos difíciles.

- A mi hijo Antonio por su paciencia y cariño.

- A Pedro por su cooperación incondicional.

Indice

	<u>Página</u>
1. Introducción	7
2. Planteamiento del problema	46
3. Material y métodos	49
4. Resultados	63
5. Discusión	100
6. Conclusiones	126
7. Resumen	129
8. Referencias bibliográficas	133

Introducción

Introducción

La próstata es una glándula retroperitoneal, que en el adulto normal pesa unos 20 gramos⁹, y que rodea al cuello de la vejiga urinaria y a la porción inicial de la uretra. Está rodeada por una cápsula fina que al penetrar en el parénquima forma los septos prostáticos que dividen a la glándula en cinco lóbulos (anterior, medio, posterior y dos laterales) y dan origen al estroma fibromuscular (lóbulo anterior). El lóbulo anterior está formado principalmente por fibras de tejido muscular liso y representa la tercera parte de la masa prostática^{103,104,105}.

La próstata glandular puede dividirse en dos regiones principales, la zona central formada por los lóbulos medio y posterior, y la zona periférica formada por los lóbulos laterales¹⁰¹. La zona central está compuesta por túbulos que se abren directamente en la convexidad del veru montanum en la uretra prostática y que se ramifican siguiendo el curso de los conductos eyaculadores. Las glándulas de esta región son grandes, con contornos irregulares y

proyecciones intraacinares. Las células tienen núcleos grandes y pálidos, citoplasma granular y formas irregulares¹⁰⁶. En la punta del veru montanum se encuentra el utrículo (sinus pocularis), que según Gray⁶², es un fondo de saco, de unos 6 mm. de longitud, que se dirige hacia arriba y atrás, y cuyas paredes están formadas por tejido muscular, tejido conectivo y por una membrana mucosa. Embriológicamente, el utrículo prostático, parece tener un origen Mülleriano, siendo para Greep⁶⁴, Jordan⁸⁰ y Campbell²¹ el equivalente del útero en el varón.

Los túbulos que forman parte de la zona periférica se originan en los surcos laterales que limitan al veru montanum, y se ramifican de forma profusa constituyendo las tres cuartas partes de la próstata glandular. En esta región las glándulas son pequeñas, redondas y uniformes, y sus células contienen núcleos uniformes y pequeños, y citoplasma claro con bordes nítidos y regulares¹⁰⁶.

Rodeando a la uretra y localizada proximálmente a la base del veru montanum hay una zona pequeña, denominada región preprostática, que constituye el cinco por ciento de la masa glandular prostática ^{103,104}.

Las distintas regiones prostáticas van a ser susceptibles al desarrollo de distintas enfermedades. La hiperplasia prostática benigna va a originarse exclusivamente en la región periprostática¹⁰⁴. Ningún grupo de enfermedades parece afectar a la zona central⁶. La zona periférica parece ser el asiento de procesos inflamatorios, atrofia, cicatrices¹⁰⁵, hiperplasias atípicas¹⁰⁶, y carcinomas¹⁰².

PATOLOGIA PROSTATICA

Entre los distintos procesos patológicos que afectan a la próstata, las inflamaciones, la hiperplasia y los tumores son los tres más importantes debido a su frecuencia.

Prostatitis agudas

Las prostatitis agudas son procesos inflamatorios que pueden presentarse de forma focalizada o supurativa difusa, y que de acuerdo a S. L. Robbins *et al.*¹³² son causadas en un 80% por distintas cepas de *Escherichia coli*. Entre las otros agentes etiológicos posibles, el más común es *Klebsiella*. Estas bacterias pueden llegar a la próstata directamente desde la porción posterior de la uretra o de la vejiga urinaria, por vía linfática o sanguínea procedente de otro foco infeccioso distante en el organismo, directamente desde el recto o debida a la manipulación directa con sondas, dilatadores uretrales o citoscopios.

Macroscópicamente, dependiendo en que el proceso sea localizado o difuso, la próstata mostrará abscesos focales o engrandamiento esponjoso difuso.

El aspecto histológico dependerá de la intensidad y duración del proceso inflamatorio. En los casos más leves sólo se encontrarán algunos leucocitos polimorfonucleares infiltrando el estroma prostático, mientras que en los casos más severos se verán extensas áreas de necrosis, edema y una marcada infiltración del estroma prostático con leucocitos que al mismo tiempo rellenarán las

luces glandulares.

Estos procesos inflamatorios pueden ceder completamente, dejando en algunos casos cicatrices, o pueden persistir dando lugar a prostatitis crónicas.

Prostatitis crónicas

Es un proceso inflamatorio, generalmente recurrente, que según E. M. Meares¹⁰⁷ es probablemente la causa principal de infecciones repetidas del tracto urinario en el hombre. Aunque hay dos clases de prostatitis crónicas, una bacteriana y otra abacteriana, según E. M. Meares Jr.¹⁰⁸, sólo la bacteriana parece predisponer a las infecciones recurrentes del tracto urinario.

Las prostatitis bacterianas parecen estar causadas por las mismas bacterias implicadas en las prostatitis agudas, ya que parece que representa una continuación de éstas. Se sospecha que algunos virus son responsable de algunos casos de prostatitis crónicas abacterianas.

Microscópicamente se caracteriza por la presencia de linfocitos, células plasmáticas, leucocitos polimorfonucleares e histiocitos macrófagos en el tejido prostático. La presencia aislada de linfocitos es común en próstatas de personas mayores y no debería ser utilizado para diagnosticar las prostatitis crónicas.

Prostatitis granulomatosas

Según S. L. Robbins *et al.*¹³², las dos formas más comunes de prostatitis granulomatosas son las inespecíficas y las tuberculosas.

En las prostatitis granulomatosas inespecíficas parece que las secreciones prostáticas encuentran una puerta de entrada en el estroma prostático, desencadenándose una reacción por cuerpo extraño con proliferación fibroblástica y agregación de linfocitos, células plasmáticas, neutrofilos y células gigantes multinucleadas, sin formación de los centros caseosos típicos de las reacciones granulomatosas tuberculosas.

M. M. Stilmant *et al.*¹²⁷ describen una tercera forma de reacción granulomatosa que sigue al tratamiento de los carcinomas transicionales de la vejiga urinaria con BCG intravesical. En estos casos la historia clínica y la negatividad a las tinciones especiales para descubrir al bacilo tuberculoso, son indispensables para llegar a un diagnóstico histológico.

Hiperplasia nodular prostática

La hiperplasia nodular de la próstata afecta de forma casi generalizada a los hombres con más de 50 años, provocando en los casos más severos compresión y estrechez de la uretra con retención secundaria de orina que si es parcial predispone a infecciones recurrentes del tracto urinario. En algunos casos la obstrucción total conlleva un cuadro clínico agudo que debe resolverse sobre la marcha.

T. B. Harbitz *et al.*⁶⁹ afirman que aunque un 50% a 60% de los hombres entre 40 y 59 años y más de un 95% de los hombres con más de 70 años tienen hiperplasia nodular prostática, sólomente 5% a 10% de éstos necesitan tratamiento quirúrgico para aliviar retenciones urinarias.

Macroscópicamente se caracteriza por la presencia de nódulos que pueden pesar entre 60 y 100 gm. y en algunos casos han llegado a pesar hasta 200 gm.. Estos nódulos parecen localizarse, según R. A. Moore¹¹⁴ en los lóbulos medio y laterales, pero no en el lóbulo posterior.

Microscópicamente la apariencia de la hiperplasia nodular prostática va a variar dependiendo de que la hiperplasia sea principalmente del componente glandular, del estroma muscular o del estroma fibroso. Estos pueden encontrarse hiperplásticos en distinta cantidad en enfermos diferentes.

Incidencia del cáncer prostático

Según las estadísticas publicadas por la "American Cancer Society" y preparadas por Edwin Silverberg y John Lubera¹⁴¹, en el sexo masculino, el cáncer de próstata es el segundo cáncer en frecuencia de aparición en USA (19% de los cánceres nuevos en 1986), después del cáncer de pulmón (22% de casos nuevos en 1986).

Ningún agente etiológico ha podido relacionarse de forma clara con el desarrollo de esta neoplasia. Parece ser más frecuente a partir de los 50 años¹⁶⁵, aunque Franks⁴⁹ en 1956; Turner y Belt¹⁵⁷ en 1957; Rosenberg¹³⁴ en 1965; Tjaden *et al.*¹⁵⁵ en 1965; Cook y Watson²⁹ en 1968; Corriere *et al.*³¹ en 1970; Belt y Schroeder⁸ en 1972; Hanash *et al.*⁶⁷ en 1972; Johnson *et al.*⁷⁹ en 1972; Smedley *et al.*¹⁴³ en 1983; y Wilson *et al.*¹⁶⁶ en 1984, aconsejan se incluya el tacto rectal como exploración prostática rutinaria a partir de los 40 años de edad ya que llegan a la conclusión de que mientras más joven sea el enfermo peor

es el pronóstico.

En USA su incidencia es mayor en la raza negra que en la blanca⁷⁷. Los orientales, cuando son estudiados en sus países de origen, tienen la incidencia más baja, pero cuando emigran y son estudiados en países occidentales, su incidencia tiende a igualarse a la de los blancos occidentales⁶⁵.

Huggins y Hodges⁷⁶, basados en la observación de que la castración o la administración de estrógenos retarda el crecimiento de las metástasis del carcinoma próstático, proponen que el sistema endocrino, puede jugar un papel causal en el desarrollo de esta neoplasia. Esta hipótesis no ha podido comprabarse en distintos estudios, uno de ellos realizado por el British Prostate Study Group¹⁶, en el que al medir los niveles de las distintas hormonas en sangre periférica en enfermos con cáncer de próstata, no se han encontrado cambios significativos.

Anatomía patológica de los tumores prostáticos

La gran mayoría de los cánceres de próstata tienen su origen en las unidades túbulo-alveolares periféricas. Dependiendo de su origen y apariencia morfológica, Ackerman¹³³ clasifica al carcinoma prostático de la forma siguiente:

1. Adenocarcinoma de las glándulas y conductos periféricos (secundarios).
2. Carcinoma de los conductos proximales (primarios).
 - a. Adenocarcinoma papilar.

- b. Adenocarcinoma de tipo endometrial.
- c. Carcinoma de células transicionales.
- d. Carcinoma mixto de células transicionales y adenocarcinoma.
- e. Carcinoma epidermoide.

Adenocarcinoma de las glándulas y conductos periféricos

Las características histológicas de este tipo de adenocarcinoma prostático (Figura 1/1) incluyen¹³² el estar formado por glándulas compuestas de una sola capa de células cuboidales o cilíndricas (la capa de células mioepiteliales está ausente), tener el citoplasma pálido y a menudo granular y presentar núcleos redondos u ovals y vesiculares. El número de mitosis varía con el grado de diferenciación y el nucleolo tiende a estar presente, variando su tamaño y eosinofilia con el grado de diferenciación. Tannenbaum *et al.*¹⁵³, comprueban esta afirmación y proponen hacer una clasificación basada en las características ultraestructurales.

A veces las características histológicas no son claras y la presencia de invasión de la cápsula, los vasos linfáticos o sanguíneos, o el espacio perineural, son esenciales para el diagnóstico del cáncer prostático.

A este respecto es conveniente señalar, como bien demostraron Byar y Mostofi²⁰ en 1972, que mientras que el valor de la presencia de tumor en el espacio perineural es sólo diagnóstico, la invasión vascular o sanguínea tiene además un valor pronóstico, ya que predice

un curso desfavorable.

P. H. B. Carstens²³ y T. L. McIntire *et al.*¹⁰⁰, piensan que la interpretación de la presencia de glándulas en el espacio perineural debe ser cuidadosa ya que describen algunos casos en los que glándulas normales (no cancerosas) están presentes en dicho espacio.

Carcinoma prostático con características endometriales

El carcinoma endometrial prostático que fue descrito por primera vez por M. M. Melicow *et al.*¹¹⁰, se caracteriza por estar formado por células epiteliales pseudoestratificadas cilíndricas con abundante citoplasma, normalmente de características anofílicas, que pueden formar glándulas con distintos grados de complejidad (formaciones papilares, ...). M. M. Melicow¹¹⁰ describe un enfermo con características genotípicas y fenotípicas masculinas, al que se le somete a una prostatectomía por lo que creían que era una hipertrofia prostática y con sorpresa descubren un carcinoma con características endometriales con aparente origen en el utrículo prostático, o "útero masculino".

Aunque M. M. Melico *et al.*¹¹¹, M. Nadji *et al.*¹²⁵, R. F. Merchant *et al.*¹¹³ y J. A. Carney *et al.*²² basados en su respuesta a la terapia con estrógenos, proponen que este tipo de carcinoma tiene una naturaleza mülleriana, J. I. Epstein *et al.*³⁸, basados en estudios embriológicos, histológicos, ultraestructurales e inmunohistoquímicos, demuestran que su origen es realmente prostático. Según M. Tannenbaum *et al.*¹⁵², su origen exacto probablemente radique en los conductos prostáticos proximales que

rodean a la uretra y a los conductos seminales terminales.

El comportamiento biológico de este tipo histológico de cáncer no parece estar muy definido. Para M. Tannenbaum¹⁵¹ el carcinoma endometrial prostático, debido a su localización, crece hacia el interior de la uretra produciendo hematuria y oclusiones uretrales pronto, pudiéndose tratar antes de metastizar o invadir los tejidos vecinos. V. E. Dube *et al.*³⁷ por el contrario, sugieren que este tipo de cáncer prostático tiende a metastizar pronto, teniendo por lo tanto un comportamiento más agresivo que el carcinoma de los conductos periféricos.

Carcinoma de células transicionales

Este tipo de cáncer que fue descrito por M. M. Melico *et al.*¹⁰⁹ en 1952, L. G. Ortega *et al.*¹²⁹ en 1953, y L. M. Franks *et al.*⁵⁰ en 1956, parece que se origina en la unión entre el epitelio cilíndrico de los conductos prostáticos y el epitelio transicional del epitelio periuretral.

Aunque tiene una propensión especial para causar obstrucciones uretrales e invadir localmente los tejidos adyacentes, su capacidad de producir metástasis a distancia parece bastante baja.

Carcinoma de células pequeñas en grano de avena

El carcinoma de células pequeñas de la próstata es un tumor raro que parece estar asociado a un doble origen.

Según D. S. Schron *et al.*¹³⁸, este tipo de cáncer puede tener su origen en un adenocarcinoma clásico preexistente y constituir una

etapa terminal más agresiva de la enfermedad sin tener ningún tipo de conexión con células de origen neuroendocrino.

M. F. Vuitch *et al.* ¹⁵⁸ y R. E. Wenk *et al.* ¹⁶³, después de demostrar la existencia de gránulos neuroendocrinos y la producción de hormonas por algunos de estos tumores de células pequeñas, proponen que se originan en las células argentafines o argirofílicas normalmente presente en la próstata, sin tener ningún tipo de relación con el adenocarcinoma de la próstata.

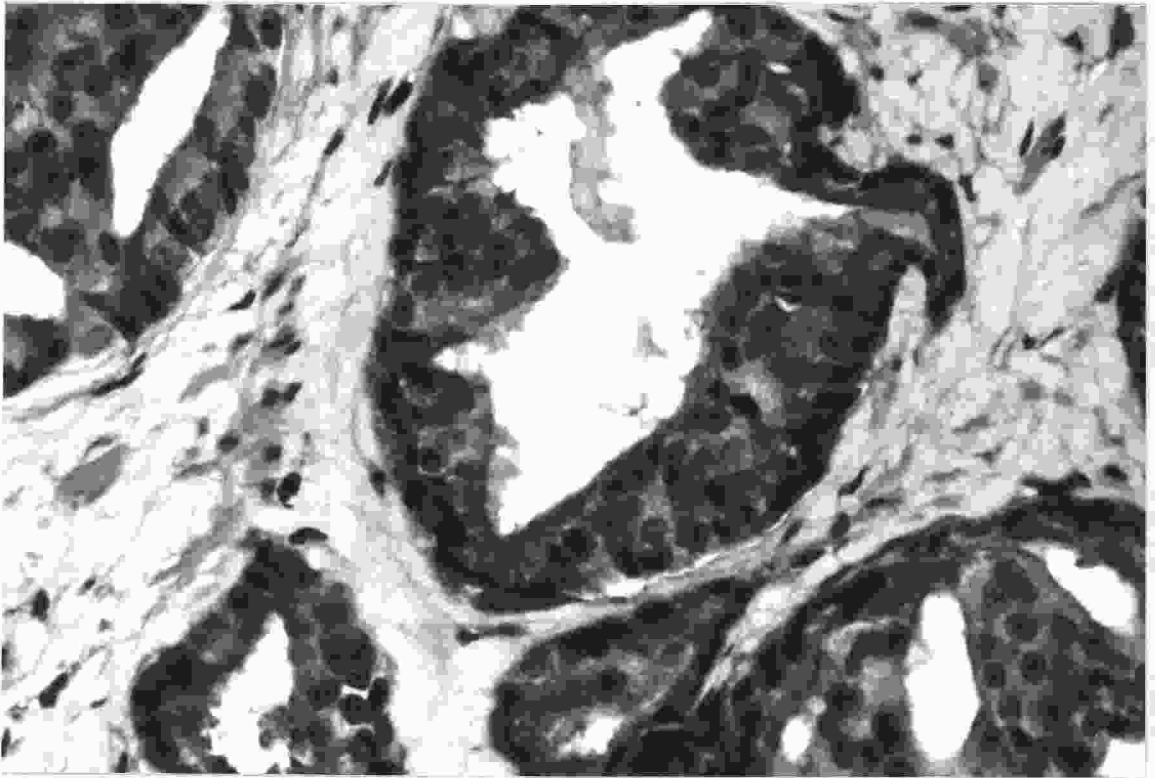


Figura 1/1. Adenocarcinoma prostático con glándulas delineadas por células con citoplasma pálido o granular y núcleos redondos u ovals con nucleolos prominentes.

Sarcomas de la próstata

Los sarcomas constituyen el 0,1% de tumores primarios de la próstata¹⁵⁰. Según W. C. Stirling *et al.*¹⁴⁸ pueden aparecer a cualquier edad, siendo más frecuente durante la niñez. Las variantes histológicas¹⁰⁹ que pueden presentarse son:

1. Rabdiosarcoma.- Es el tipo de sarcoma más frecuente en la próstata. Aparece principalmente en la primera etapa de la vida y conlleva generalmente mal pronóstico¹⁵⁰. Es un tumor con abundantes células, la mayoría de ellas pequeñas, que pueden ser redondas o fusiformes, con citoplasma acidofílico y núcleos que pueden ser irregulares, y que tienden a localizarse alrededor de los vasos sanguíneos. Necrosis, edema o degeneración mixomatosa pueden formar parte del tumor¹⁴⁸. El estudio con el microscopio electrónico ayuda, en algunos casos, a diferenciarlo del rabdiosarcoma demostrando la presencia de las bandas A, I y Z¹⁰⁹.

2. Leiomioma.- Después del rabdiosarcoma es el segundo tipo de sarcoma en frecuencia de aparición en la próstata. Aparece principalmente en adultos con un ritmo de crecimiento que generalmente es lento. La falta de estriaciones transversales y la presencia de condensaciones focales de formaciones fibrilares delgadas en el citoplasma de las células en el estudio ultraestructural de estos tumores, son a veces necesario para diferenciarlo del rabdiosarcoma¹⁰⁹.

3. Fibrosarcoma.- Tumor poco frecuente y con comportamiento muy agresivo que está formado por células

redondas pequeñas o fusiformes que se disponen en haces o formaciones espirales, y que no tienen una apariencia tan maligna como las de los tumores malignos musculares. El microscopio electrónico revela la presencia de un citoplasma con abundante retículo endoplásmico rugoso pero con una carencia total de miofilamentos¹⁵⁰.

4. Fibrohistiocitoma maligno.- Este tumor descrito por M. M. Kearney *et al.*⁸⁵, y visto en la próstata por primera vez por W. Chin *et al.*²⁵, está formado por células fusiformes dispuestas en empalizadas, con moderada variación del tamaño y la forma nuclear, generalmente con pocas mitosis, y con un citoplasma eosinofílico con vacuolas que le da un carácter francamente histiocítico. Según J. Limacher *et al.*⁹⁵, S. W. Weiss *et al.*^{161,162}, M. Kyriakos *et al.*⁹², and E. H. Soule *et al.*¹⁴⁵, su alto grado de malignidad va a estar determinado por la falta de marcada anaplasia del estroma, ausencia de abundantes mitosis, tamaño grande, márgenes poco precisos, localización profunda y falta de respuesta inflamatoria.

5. Angiosarcomas, condrosarcomas, y osteosarcomas de la próstata han sido descritos por Mostofi y Price¹¹⁹.

Linfomas de la próstata

Los linfomas malignos primarios de la próstata son tumores raros que para algunos autores como J. S. Burke¹⁹, representan estadios iniciales de lo que luego será una enfermedad diseminada. Su presentación clínica, como bien señalan L. R. Cos *et al.*³², D. C. Doll *et*

al.³⁵, y D. S. M. Hales *et al.*⁶⁶, puede consistir en un cuadro similar al visto en enfermos con hipertrofia prostática benigna en enfermos por encima de los 50 años de edad.

Su pronóstico va a estar determinado por el estadio clínico y el tipo histológico específico de linfoma³².

Clasificaciones histológicas basadas en el grado de diferenciación del adenocarcinoma prostático

El primero en intentar diseñar una clasificación histológica basada en el grado histológico fue Broders^{17,18} en 1925, quien utilizando 4 grados, se basó en el tanto por ciento del tumor que presentaba mayor o menor diferenciación. Así al grado 1 correspondían los tumores en los que por lo menos tres cuartas partes de las biopsias presentaban datos morfológicos de diferenciación, y al grado 4 correspondían los tumores en los que no se apreciaba diferenciación alguna.

Un año más tarde (1926) Young y Davis¹⁶⁷ publican otra clasificación en la que la forma de crecimiento del tumor juega un papel tan importante como la diferenciación histológica.

Muir¹²⁰ en 1934 clasifica los carcinomas de la próstata en tres grupos teniendo en cuenta la formación de túbulos, el tamaño y la morfología celular y nuclear, y el número de mitosis. Posteriormente Kahler^{81,82} en 1938, Evans *et al.*⁴⁶ en 1942, Herbut⁷² en 1952, Shelley *et al.*¹⁴⁰ en 1958, y Utz y Farrow⁷⁸ en 1969, entre otros introducen nuevas clasificaciones.

Las cinco clasificaciones más utilizadas en los últimos años son las siguientes:

Clasificación de Gleason^{59,60}.

Esta clasificación está basada en el grado de diferenciación glandular, y en la relación entre el estroma y la forma de crecimiento del tumor. Requiere el examen de la biopsia en el microscopio con la lente de bajo aumento (40-100X), necesitándose relativamente corto espacio de tiempo. El estudio puede realizarse en biopsias pequeñas, siendo por lo tanto útil en la valoración de la punción-biopsia de la próstata.

Gleason describe los siguientes cinco grados:

Grado 1 o "muy bien diferenciado".

El tumor está formado por glándulas redondas u ovals, de tamaño mediano y uniforme y con bordes nítidos. Crecen en grupos compactos, con límites precisos, que pueden separarse fácilmente del tejido prostático adyacente no afectado por el tumor.

Grado 2 o "bien diferenciado".

El tumor está formado por glándulas redondas u ovals, con bordes nítidos y de tamaño mediano, pero sin mantener la uniformidad observada en el grado 1. La cantidad de estroma presente entre las glándulas es también mayor que en el grado anterior, pudiendo llegar a medir como el diámetro de las glándulas contiguas.

Grado 3 o "moderadamente diferenciado".

El tumor está formado por glándulas que todavía mantienen

su individualidad morfológica, pero que presentan más variación en el tamaño y la forma que en los grados 1 y 2, pudiendo ser más pequeñas, mucho mayores o aproximadamente igual, y ovales, redondas, elongadas o incluso angulares. La cantidad de estroma entre las células puede variar entre mucho o poco y los márgenes del tumor son imprecisos.

A veces las glándulas de tamaño mayor muestran indentaciones papilares, algunas de las cuales gruesas con uno o múltiples bien demarcados lúmenes, que cuando son numerosos pueden llegar a dar una imagen cribiforme.

Grado 4 o "pobrementemente diferenciado".

El tumor se presenta en forma de masas irregulares de glándulas fundidas unas a otras, sin independencia morfológica, que pueden llegar a dar la apariencia de masas sólidas de tejido epitelial con lúmenes pequeños, irregulares y muy mal definidos, que infiltran muy agresivamente al estroma adyacente.

Las células pueden ser pequeñas cuboidales con poco citoplasma, o grandes con citoplasma abundante y claro.

Grado 5 o "muy pobrementemente diferenciado".

En este estadio de diferenciación el tumor aparece como masas epiteliales sólidas, en las que las glándulas son tan pequeñas e irregulares que pueden llegar a ser imposible de reconocer, teniéndose que basar el patólogo en la presencia de células en anillo de sello para poder llegar al diagnóstico de

adenocarcinoma.

En ocasiones es posible identificar la presencia de necrosis, que puede estar centrada en la glándula dando la apariencia del "comedo carcinoma" de la glándula mamaria.

A esta clasificación publicada en 1966⁵⁹, el mismo Gleason, dándose cuenta de la coexistencia de dos o más grados en muchas biopsias, y con objeto de poder predecir el pronóstico con más exactitud, en 1977⁶⁰ efectúa una pequeña modificación. Este cambio consiste en mencionar, a la hora de efectuar el diagnóstico, los dos grados más predominantes en la biopsia, separados por un guión. El primero de estos dos números representa al modelo histológico más abundante o "primario", y el segundo al menos abundante o "secundario" (por ejemplo: 2-3). Este mismo sistema se aplica si sólo uno de los grados histológicos se encuentra presente en la biopsia (por ejemplo: 2-2).

Por medio de este cambio Gleason^{59,60} amplía la gama de posibilidades en su clasificación de cinco a diez, sugiriendo una mayor exactitud en el pronóstico de esta enfermedad.

Esta clasificación, como todas las evaluadas en este estudio, no es universalmente utilizada, y como las otras, ha sido fruto de toda clase de críticas, favorables y desfavorables.

Entre las críticas a favor están las realizadas por G. O. Bain *et al.*⁶, J. E. Garnett *et al.*⁵⁵, y S. T. Kramer *et al.*⁹¹. Para Bain⁶ el sistema de Gleason tiene la ventaja de la constancia en la reproductibilidad, utilizando criterios que pueden ser fácilmente empleados por distintos patólogos dando resultados similares.

Garnett⁵⁵ y Kramer⁹¹, en distintos artículos, llegan a la conclusión de que este sistema, además de ser reproducible, permite una exacta predicción del estadio clínico de estos enfermos.

S. L. Saltzstein y A. P. McLaughlin¹³⁶ sugieren que el tamaño de las glándulas es el único dato importante a la hora de predecir el pronóstico, reforzando de cierta manera la idea mantenida por Gleason.

Para P. N. Brawn *et al.*¹³ y F. K. Mostofi¹¹⁸, no es la presencia de un segundo tipo histológico lo que va a determinar el pronóstico, sino su cantidad presente en la biopsia. H. Zinckle *et al.*¹⁷¹, llegan a la misma conclusión por medio de un estudio estadístico. M. Harada *et al.*⁶⁸, en contra de lo que propone Bain⁶, ponen en duda la reproductibilidad del método de Gleason. Finalmente, G. P. Murphy y W. F. Whitmore¹²² piensan que Gleason infravalora las características celulares y nucleares en su sistema.

Clasificación de Mostofi^{115,116,117}.

Mostofi^{115,116,117} combina el grado de anaplasia nuclear (mínimo, moderado o marcado) y la diferenciación glandular (grandes, pequeñas, cribiformes o irreconocibles) presente en la biopsia, y establece los siguientes grados:

Grado 1.

El tumor forma glándulas compuestas por células con poca anaplasia nuclear.

Grado 2.

El tumor forma glándulas demarcadas por células que presentan una anaplasia celular moderada.

Grado 3.

El tumor es tan poco diferenciado que las glándulas no son reconocibles, y si lo son, las células epiteliales que las delimitan presentan una anaplasia nuclear muy marcada.

Si apareciera un alto porcentaje de glándulas con morfología cribiforme, el tumor podría encuadrarse dentro del grado 3.

Esta clasificación ha sido bien aceptada por muchos patólogos, entre ellos Murphy¹²² y Harada⁶⁸, quienes corroboran su validez en predecir el pronóstico.

Clasificación de Gaeta^{53,54}.

Gaeta evalúa de 1 a 4, de forma separada, la estructura glandular y las características nucleares de las células del tumor. El grado final de la biopsia será el más alto encontrado, ya sea glandular o nuclear, cuando está presente al menos en un tercio del material examinado.

Los grados glandulares son los siguientes:

Grado glandular 1.

Las glándulas son reconocibles fácilmente, uniforme, de tamaño mediano o grande, y separadas por muy poca cantidad, si alguna, de estroma. Los márgenes del tumor están bien circunscritos y son fácilmente reconocibles.

Grado glandular 2.

Este grupo incluye tumores en los que los márgenes no son tan regulares y bien definidos como en el grado anterior, y están compuestos por glándulas de tamaño variable (mediano o

pequeño) entre las cuales el estroma es más abundante.

Grado glandular 3.

Estas lesiones infiltran claramente el tejido prostático adyacente presentando gran variación en el tamaño de las glándulas, que pueden ser pequeñas o grandes con apariencia cribiforme, en la que la polaridad está completamente perdida. El estroma interglandular es abundante y puede presentar distintos grados de fibrosis.

Grado glandular 4.

Masas de células cancerosas infiltran difusamente el tejido prostático, sin presentar ningún signo de diferenciación glandular. Las células son generalmente de tamaño pequeño.

Los grados nucleares son los siguientes:

Grado nuclear 1.

Los núcleos son de tamaño normal y uniforme, y pueden presentar nucleolos que no son fácilmente apreciables.

Grado nuclear 2.

Las células que forman el tumor son relativamente uniformes, con un ligero pleomorfismo nuclear y nucleolo prominente.

Grado nuclear 3.

Los núcleos son francamente pleomórficos, vesiculares y con nucleolos grandes y acidofílicos.

Grado nuclear 4.

Las características de este grado son similares a las del anterior, diferenciándose de él por el número alto de mitosis.

Esta clasificación recibió muy buenas críticas por parte de Murphy y Whitmore¹²² quienes la consideran fácil de interpretar y exacta prediciendo el pronóstico.

Clasificación de Böcking^{10,11,12}.

Böcking^{10,11,12} en su sistema combina 3 grados de anaplasia nuclear con 4 grados de diferenciación glandular del tumor. El grado final se calcula sumando los grados glandulares y nucleares más altos en la biopsia y comparándolos a la tabla siguiente:

<u>Grado final</u>	<u>Puntuación</u>
Grado 1 (Figura 1/2)	2-3
Grado 2 (Figura 1/3)	4-5
Grado 3 (Figura 1/4)	6-7

Los grados glandulares son:

Grado glandular 1. o adenocarcinoma bien diferenciado.

Las glándulas son redondas u ovales, uniformes, y delineadas por una sola capa de células epiteliales cilíndricas que aún preservan su polaridad.

Grado glandular 2.

El tumor está formado por glándulas pleomórficas pequeñas, delineadas por una o múltiples capas de células epiteliales cuboidales, sin polaridad alguna.

Grado glandular 3. o adenocarcinoma cribiforme.

El tumor presenta formaciones epiteliales con múltiples lúmenes rodeados por tejido conjuntivo, dando la apariencia de glándulas dentro de otras glándulas.

Grado glandular 4. o adenocarcinoma sólido indiferenciado.

Las glándulas no pueden verse, siendo sólo posible distinguir masas de células que de una forma difusa infiltran completamente el tejido prostático.

Los grados nucleares son:

Grado nuclear 1.

Los núcleos son pequeños, uniformes, y los nucleolos, si están presentes, son pequeños.

Grado nuclear 2.

Los núcleos y nucleolos son de mediano tamaño presentando un pleomorfismo que todavía no es muy marcado.

Grado nuclear 3.

Los núcleos y nucleolos son grandes con marcada variación de forma y tamaño.

Esta clasificación es la usada por el Registro del Cáncer de Próstata Alemán³⁴, que la considera útil para predecir la supervivencia del enfermo.

Clasificación de M. D. Anderson^{13,14}.

Esta clasificación se basa simplemente en el porcentaje glandular y propone los 4 grados siguientes:

Grado 1.

El tumor se compone en un 75-100% de glándulas. No se incluye en este grupo los tumores que están formados predominantemente por glándulas con morfología papilar o cribiforme.

Grado 2.

Un 50-75% del tumor forma glándulas, incluyendo en este

grupo los tumores que se componen de más de un 50% de glándulas con morfología papilar o cribiforme.

Grado 3.

Sólomente un 25-50% del tumor forma glándulas.

Grado 4.

Sólo se puede apreciar glándulas en un 0-25% del tumor.

Esta clasificación ha sido publicada y defendida por P. N. Brawn^{13,14}, quien la considera sencilla de interpretar y útil en predecir la presencia de metástasis.

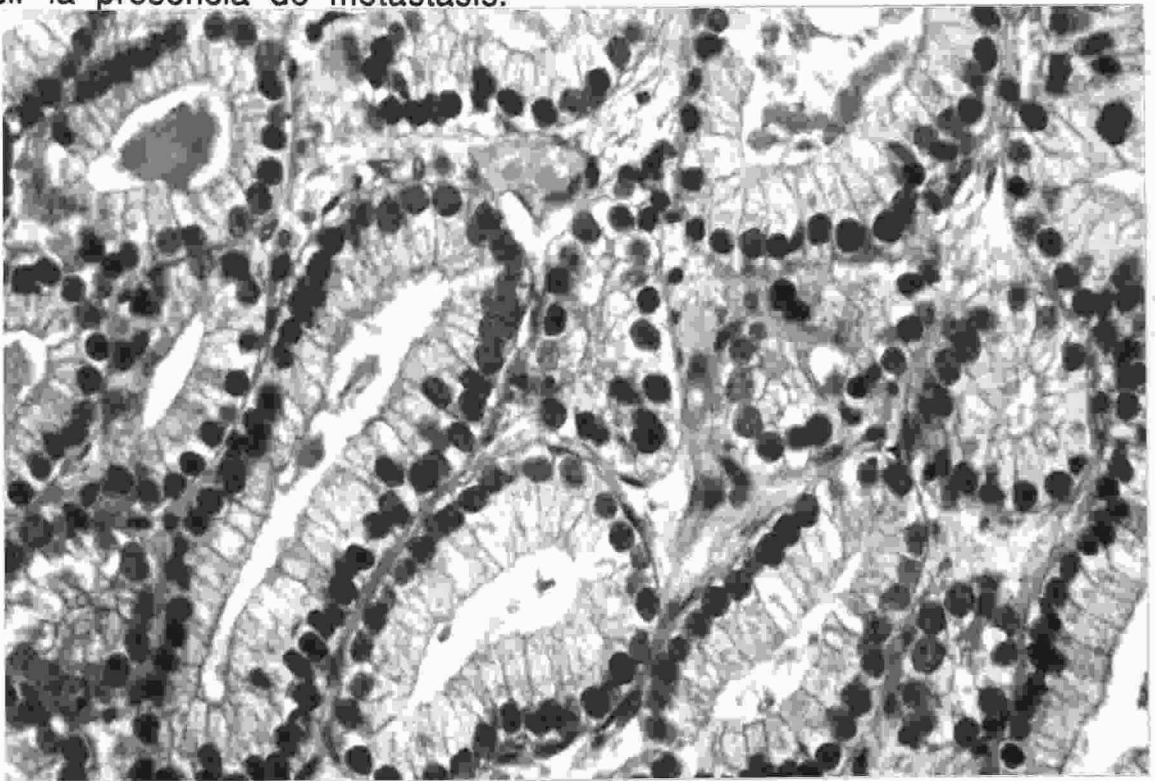


Figura 1/2. Adenocarcinoma prostático bien diferenciado o grado 1 de acuerdo a la clasificación de Böcking^{10,11,12} mostrando glándulas redondas u ovals que aún preservan su polaridad, sin nucleolo prominente.

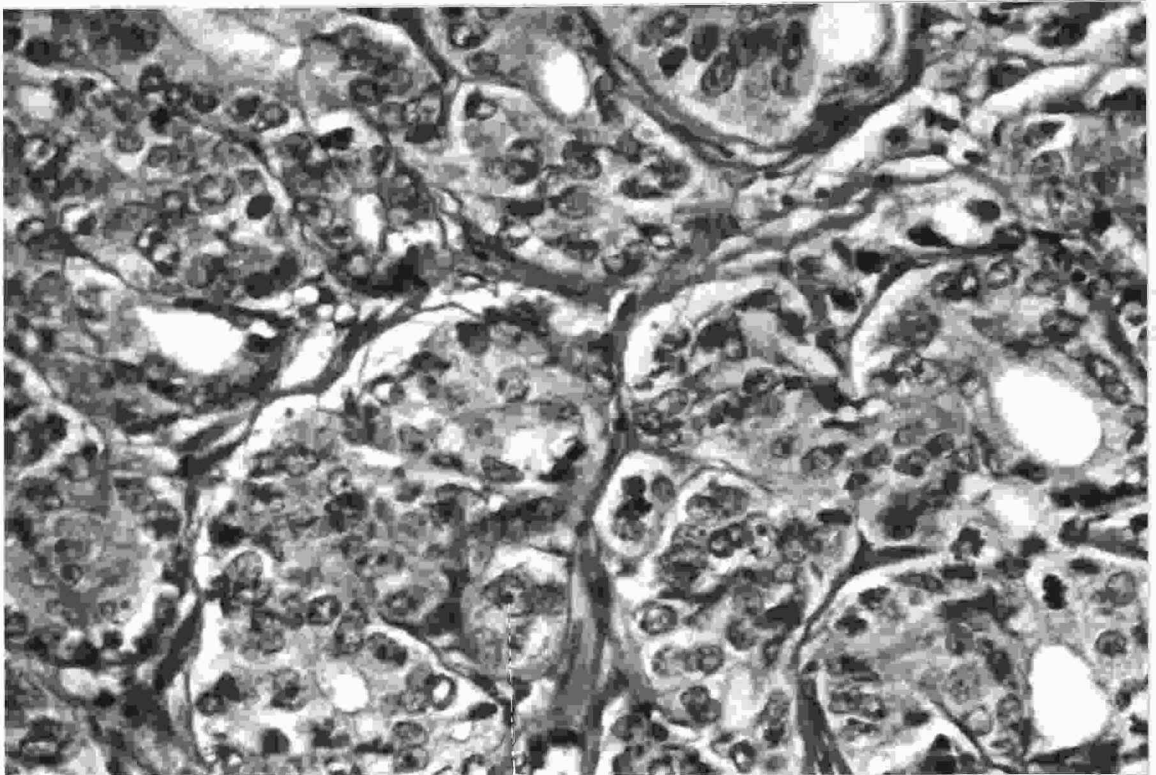


Figura 1/3. Adenocarcinoma prostático grado 2 o moderadamente bien diferenciado en la clasificación de Böcking^{10,11,12} mostrando glándulas pleomórficas sin polaridad bien definida y con células con nucleolos prominentes.

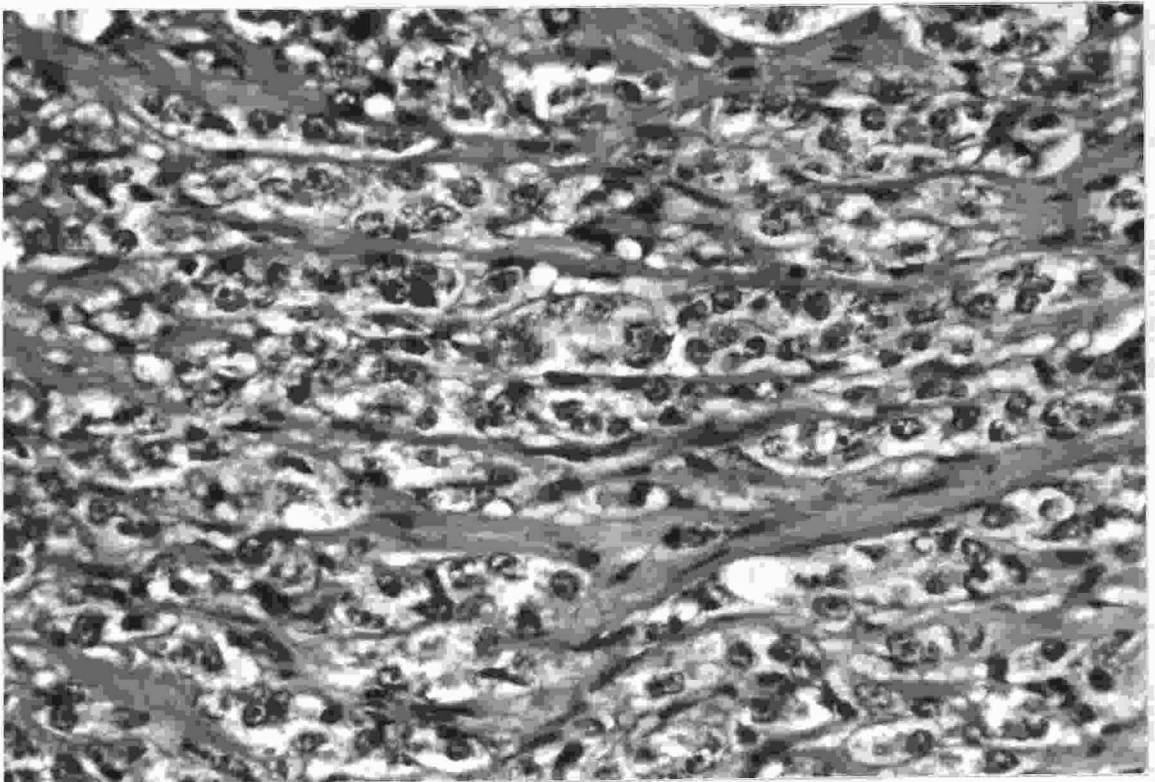


Figura 1/4. Adenocarcinoma prostático pobremente diferenciado o grado 3 en la clasificación de Böcking^{10,11,12} mostrando ausencia de formaciones glandulares y células con núcleo y nucleolos grandes.



Estudio citológico del adenocarcinoma prostático

P. L. Esposti^{39,44,42,41}, J. J. Kaufman *et al.*⁸⁴, S. Franzén *et al.*⁵¹, J. Zajicek¹⁶⁸ utilizan como características de las células prostáticas malignas las siguientes: pérdida de la polaridad, falta de adherencia entre las células, incremento del tamaño celular, disminución de la relación núcleo/citoplasma, aumento del pleomorfismo nuclear, nucleolos prominentes, y variación en el tamaño y la forma de las células.

T. S. Kline *et al.*⁸⁸ intentan agrupar las distintas características citológicas con objeto de facilitar un diagnóstico más objetivo. Para ello proponen dividir las características citológicas en dos grupos: criterios mayores y menores. Entre los criterios mayores incluyen la riqueza celular de la preparación, la falta de adhesión celular, la variación en el tamaño y la forma de los núcleos, la irregularidad de la membrana nuclear y la presencia de nucleolos de gran tamaño. La pérdida de la polaridad nuclear, el agrupamiento de los núcleos, el aumento del tamaño de las células y la presencia de formaciones glandulares los consideran criterios menores. Cuando la preparación es rica en células y además tiene dos o tres criterios menores la llaman sospechosa. Para el diagnóstico definitivo de carcinoma requieren la presencia de tres o cuatro criterios mayores o una preparación rica en células más dos criterios mayores y dos menores (Figura 1/5).

L. G. Koss *et al.*⁹⁰, divide los cambios citológicos de acuerdo a los tres grados de diferenciación convencionales. Los carcinomas bien diferenciados están constituidos por células de tamaño y forma

relativamente uniforme, con formación de microglándulas que pueden estar vacías o rellenas de prolongaciones citoplasmáticas mal definidas, con núcleos hipercromáticos más grande de lo normal y con nucleolo que puede llegar a ser prominente (Figura 1/6). Los carcinomas moderadamente diferenciados están caracterizados por preparaciones con abundantes células, con menor cohesión intercelular que la observada en los casos con mayor diferenciación, aunque todavía con la tendencia a la formación de grupos, con ligera variación en el tamaño y formas nucleares y nucleolos prominentes (Figura 1/7). En los carcinomas pobremente diferenciados las células están dispersas sin tendencia a la formación de grupos, presentan un pleomorfismo muy marcado, con núcleos muy grandes e hipercromáticos y nucleolos muy prominentes, y las mitosis, a veces anormales, son bastante comunes. En 1983 F. Zattoni *et al.*¹⁶⁹, hacen un estudio comparativo clasificando por grados 195 enfermos con carcinoma de próstata utilizando criterios histológicos y citológicos, teniendo un ochenta y cinco por ciento de concordancia.

A. Koivuniemi *et al.*⁸⁹, M. Droeze *et al.*³⁶, J. Arias-Stella *et al.*⁴, H. A. Müller¹²¹ y M. Garret *et al.*⁵⁶, describen como algunas de las células epiteliales de las vesículas seminales presentan núcleos grandes, irregulares, hipercromáticos y con nucleolo prominente que pueden ser causa de un diagnóstico erróneo a la hora de la interpretación de preparaciones citológicas prostáticas. La presencia de inclusiones citoplasmáticas intranucleares, desdoblamiento de la membrana nuclear, secreciones espesas de las vesículas seminales y espermatozoos con signos de degeneración son datos que deben hacer

pensar en la presencia de contaminación de la preparación con células epiteliales de las vesículas seminales.

F. Melograna *et al.* ¹¹², G. W. Chodak *et al.* ²⁶, J. A. Linsk *et al.* ⁹⁶, J. V. Lever *et al.* ⁹⁴, y P. L. Esposti *et al.* ⁴⁵, consideran al estudio citológico de la próstata realizado tras la aspiración-biopsia transrectal con aguja fina, un método esencial para el diagnóstico temprano del cáncer prostático debido a poder realizarse con carácter ambulatorio, ser indoloro, fácil de aprender y mínimamente invasivo.

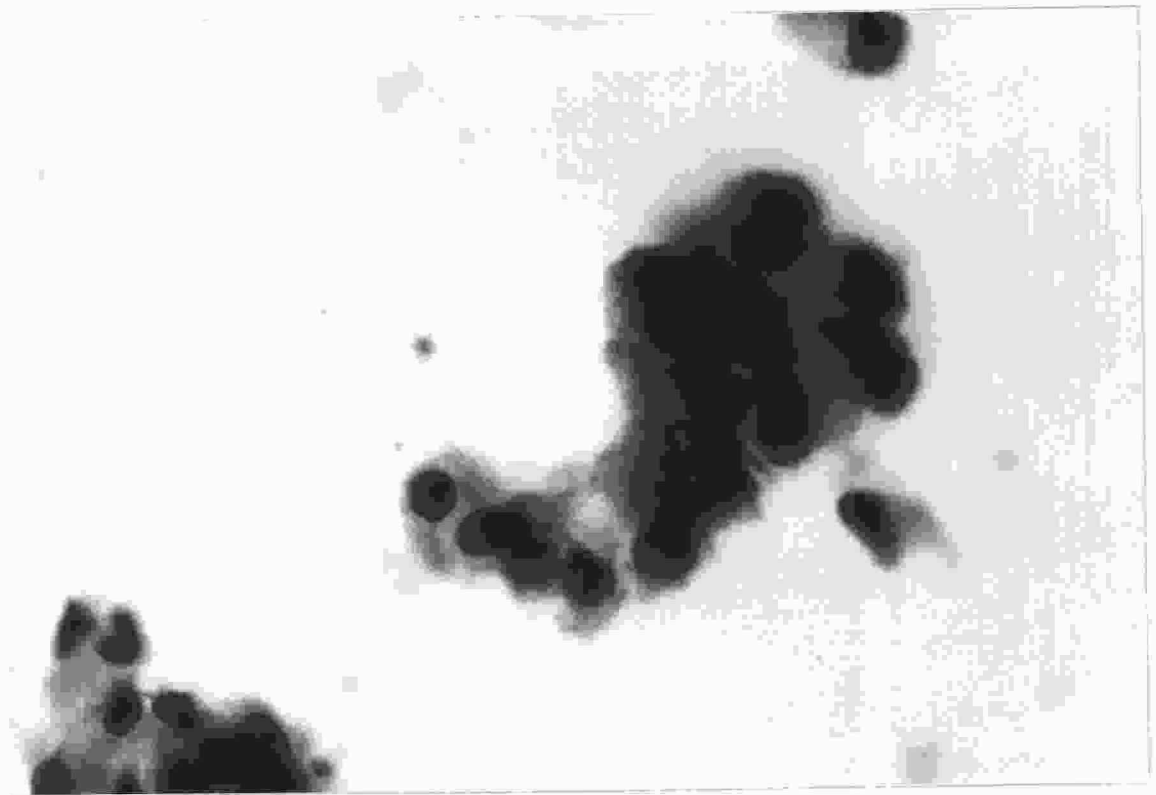


Figura 1/5. Citología del adenocarcinoma prostático. Falta de cohesión intercelular.

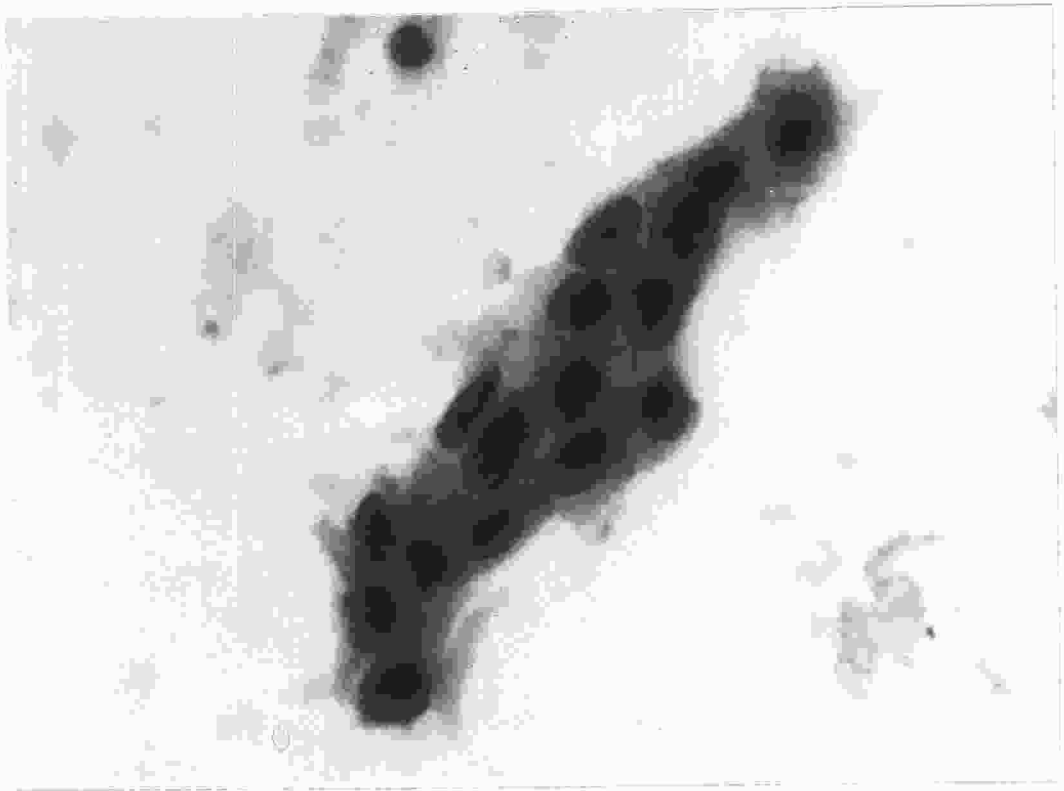


Figura 1/6. Citología del adenocarcinoma prostático. Falta de cohesión intercelular, núcleos grandes y nucleolos prominentes.

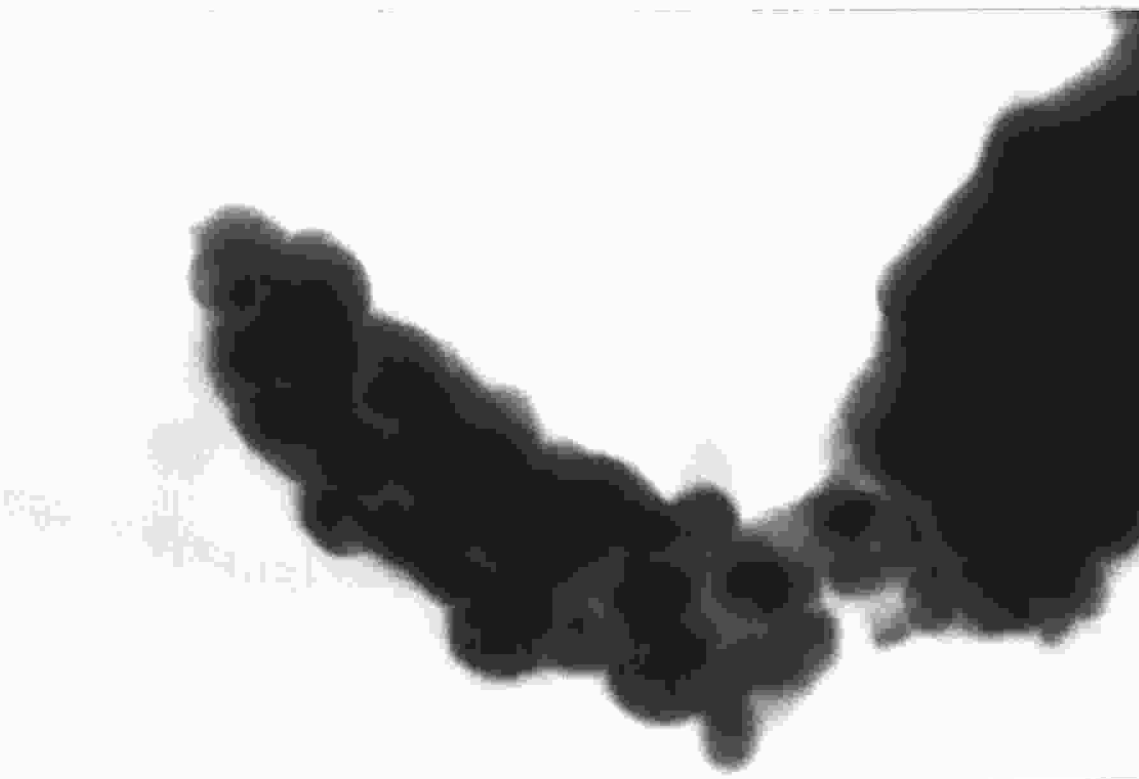


Figura 1/7. Citología del adenocarcinoma prostático. Pérdida de la polaridad, incremento del tamaño celular, disminución de la relación núcleo/citoplasma, y nucleolos prominentes.

Clasificación basada en los estadios clínicos

Aunque no hay una clasificación de los estadios clínicos que esté aceptada de forma universal, uno de los sistemas más utilizados en nuestros días es el ABCD^{3,86}.

Sistema ABCD

Estadio A: Cáncer no sospechado clínicamente y descubierto de forma accidental durante el estudio histológico por otra razón distinta (hipertrofia prostática, autopsia, ...).

A1: Focal.

A2: Difuso.

Estadio B: Tumor limitado a la próstata.

B1: Igual o menor de 1,5 cm. en diámetro, en un solo lóbulo.

B2: Mayor de 1,5 cm. en diámetro o presente en más de un lóbulo, sin invadir la cápsula.

Estadio C: Extendiéndose a través de la cápsula, invadiendo los tejidos vecinos, pero sin dar metástasis linfáticas o sanguíneas.

C1: Menor de 70 gm.; sin invasión de las vesículas seminales.

C2: Mayor de 70 gm.; con invasión de las vesículas seminales.

Estadio D: Con metástasis.

D1: Metástasis a los ganglios linfáticos

pélvicos o hidronefrosis por oclusión ureteral.

D 2: Metástasis a los ganglios linfáticos distantes, hueso o vísceras.

Esta clasificación ha sufrido algunos cambios por distintos grupos con objeto de mejorar su valor pronóstico. Así, R. H. Harrison⁷⁰, mezcla el grado histológico con la clasificación ABCD, introduciendo los conceptos siguientes:

- Hace una distinción entre los estadios A1-A2 y B1-B2 basándose en el grado histológico además de en la extensión del tumor.

- Los tumores poco diferenciados que se extienden por fuera de la cápsula, infiltrando las vesículas seminales o no, los encasilla en un nuevo subtipo que llama C3.

- Crea el subtipo D0 para los tumores que, aunque limitados a la próstata, tienen niveles altos de la fracción prostática de la fosfatasa ácida en sangre periférica. La elevación de los niveles de esta enzima de forma repetida en estos enfermos tiene, según J. A. Whitesel *et al.*¹⁶⁴, L. A. Kaplan *et al.*⁸³, F. S. Freiha *et al.*⁵², y D. F. Paulson *et al.*¹³⁰, un gran valor pronóstico. Según ellos existe una fuerte asociación entre "elevación de los niveles de fosfatasa ácida" y enfermos en estadios avanzados, mientras que en los estadios iniciales (sin metástasis o invasión de la cápsula) los niveles tienden a ser normales. Estos datos hablan en contra de utilizar esta prueba con fines diagnósticos, puesto que los niveles serían normales en etapas tempranas de esta

enfermedad, pero podía ser la luz de alarma en casos en que, habiéndose encuadrado al enfermo en uno de los estadios iniciales, los niveles fueran elevados.

- Aconseja, basándose en las afirmaciones realizadas por Sagalowsky *et al.*¹³⁵, Smith *et al.*¹⁴⁴, que cualquier tumor en los estadios A o B que esté pobremente diferenciado sea tratado como si perteneciera al estadio C3, ya que el 50% de ellos ya habrán metastizado.

Pronóstico del cáncer prostático

En el carcinoma prostático como en cualquier otro tipo de cáncer, el pronóstico va a estar relacionado directamente con la precocidad del diagnóstico y tratamiento. El tratamiento quirúrgico estará indicado sólomente en los casos de enfermos menores de 70 años en condiciones generales aceptables, con cánceres en estadios clínicos A o B, es decir, que no han dado ningún signo de invasión de la cápsula, de los órganos vecinos o metástasis locales o a distancia y a ser preferible menores de 1,5 cm. en diametro. La supervivencia a los 5 años variará entre 50-70% entre los enfermos con cánceres incipientes, o 0-30% en los enfermos con enfermedad avanzada¹⁴⁹.

Estudios auxiliares aplicados al carcinoma prostático

Entre los avances tecnológicos aplicados al campo de la anatomía patológica, algunos como el microscopio electrónico, la citometría por flujo o flujocitometría, o la inmunohistoquímica, han llegado a jugar un papel importante a la hora de diagnosticar o

pronosticar el curso biológico de muchas neoplasias, incluyendo entre ellas al carcinoma prostático.

Microscopía electrónica en el carcinoma prostático

El estudio con el microscopio electrónico puede contribuir a determinar la naturaleza glandular en el diagnóstico de tumores pobremente diferenciados primarios en la próstata, o en metástasis fuera de la glándula prostática.

Como bien describe F. N. Ghadially⁵⁷, la naturaleza glandular se puede poner de manifiesto con el microscopio electrónico identificando la luz del acini, algunas microvellosidades pequeñas o los granos de secreción, que por pequeños o pocos numerosos, pasaron desapercibidos al examinarlos con el microscopio normal.

Inmunohistoquímica en el carcinoma prostático

El desarrollo de la inmunohistoquímica está vinculado a la utilización de tinciones marcadas con anticuerpos que permite la visualización de tejidos en preparaciones histológicas. Este avance tecnológico se emplea fundamentalmente para la identificación del origen de los tumores a la hora de evaluar lesiones metastáticas o lesiones primarias pobremente diferenciadas con características morfológicas no bien definidas.

Coons *et al.*³⁰ en 1941 fue el primero en utilizar compuestos fluorescentes ligados a anticuerpos pero sin conseguir contrastes en colores, necesitando por lo tanto el microscopio de luz fluorescente para evaluar las muestras. En 1959 Singer¹⁴² con objeto de conseguir

una tinción visible con el microscopio normal, propone la utilización de anticuerpos ligados a ferritina sin conseguir resultados aceptables debido a la falta de especificidad y penetración de esta sustancia. En 1966 simultáneamente Avrameas y Uriel⁵, y Nakane y Pierce¹²⁶ proponen la utilización de los anticuerpos ligados a enzimas. Los complejos enzima-anticuerpo, al retener las propiedades enzimáticas e inmunológicas, son capaces de unirse en preparaciones histológicas a sus antígenos produciendo al mismo tiempo cambios de coloración de un sustrato apropiado. Entre los métodos que utilizan los complejos enzimas-anticuerpo los más utilizados son la técnica de la peroxidasa-antiperoxidasa (PAP) descrito por Sternberger¹⁴⁷ y los métodos de la peroxidasa avidina-biotina descrito por Hsu *et al.*⁷⁵.

En el método de la peroxidasa-antiperoxidasa se añade el anticuerpo primario dirigido en contra del antígeno cuya presencia se quiere demostrar, a este antígeno. Una vez conseguido este complejo, se añade peroxidasa de rábano y anticuerpo antiperoxidasa de rábano para formar un complejo PAP (peroxidasa-antiperoxidasa) soluble.

En el método de la peroxidasa avidina-biotina, este complejo es el utilizado para conseguir el complejo final soluble. Este método está basado en la afinidad tan intensa que la proteína del huevo avidina tiene por la vitamina de bajo peso molecular biotina. La biotina puede conjugarse al mismo tiempo al anticuerpo y a la peroxidasa, sirviendo la proteína avidina como brazo de unión entre los complejos biotina-anticuerpo y biotina-peroxidasa.

Los dos métodos inmunohistoquímicos utilizados para identificar lesiones con origen prostáticos están orientados a

demostrar la presencia de fosfatasa ácida prostática o PSAP (Prostate-Specific Acid Phosphatase), o un antígeno específico prostático o PSA (Prostate Specific Antigen).

Las fosfatasas ácidas constituyen un grupo heterogéneo de enzimas que se encuentran en varios tejidos normales y anormales, y que por lo tanto carecen de especificidad a la hora de identificar al tejido prostático. La identificación de la forma inmunológica específica de las fosfatasas ácidas presente en el tejido normal, hiperplástico o tumoral prostático ha permitido la producción de anticuerpos específicos en contra de la fosfatasa ácida específica de la próstata^{1,2}. Nadji *et al.*¹²³ consiguen un 100% de resultados positivos demostrando la presencia de PSAP en 300 casos conocidos de carcinoma de próstata primarios o metastáticos, y un 100% de resultados negativos al intentar demostrar la presencia de dicha enzima en 120 casos conocidos con un origen distinto al prostático.

El antígeno específico prostático, aislado por Wang *et al.*¹⁶⁰, es una proteína con un peso molecular de unos 33.000 que se encuentra presente en el epitelio glandular prostático, y cuya determinación por medio de las técnicas de inmunoperoxidas^{159,58} permite su uso en el campo diagnóstico para la identificación del origen prostático de ciertos tumores metastáticos o primarios pobremente diferenciados.

Flujocitometría en el carcinoma prostático

La citometría por flujo ha contribuido en el diagnóstico y pronóstico del carcinoma de la próstata ofreciendo rapidez,

objetividad y medios cuantitativos al estudio cito-histológico de esta neoplasia.

Entre otras posibles aplicaciones, el hecho de poder cuantificar el DNA nuclear permite el diferenciar el carácter aneuploide o diploide de estos tumores.

Para este estudio, las células en suspensión son expuestas individualmente, en fila india, a un rayo de luz, que al atravesarlas se disemina en todas las direcciones, dependiendo en el tamaño, forma, densidad y la capacidad refractoria de las células. La luz diseminada entre 2 y 13 grados es indicativa del volumen celular mientras que la luz reflejada en ángulos rectos es indicativa del contenido celular. Análisis multiparamétricos permite distinguir células con distintas características, como linfocitos, monocitos, granulocitos, hematíes, etc. como fue descrito por Salzman *et al.* ¹³⁷.

Hoffman *et al.* ⁷³ describen la utilización de marcadores de superficie, separando los distintos tipos de células, permitiendo el análisis directo de un grupo celular específico.

Braylan *et al.* ¹⁵ proponen la utilización de tinciones de ferrantridinio, propidio, y bromuro de etidio, que al intercalarse en la molécula doble de DNA ayudan a reconocer el estadio en el ciclo celular. El contenido celular de DNA y RNA puede medirse simultáneamente con naranja acridina que al intercalarse en las moléculas de DNA o RNA, emite diferentes longitudes de ondas que se registran en forma de histograma, como demostraron Darzykiewicz *et al.* ³³.

Gray *et al.* ⁶³ utilizan bromodeoxyuridina (BrdU), un análogo de

la timidina (específica de la fase S), para después evaluar el estadio de la división mitótica en que se encuentran las células al añadir un anticuerpo fluorescente anti-BrdU. Houck *et al.*⁷⁴ al combinar el uso de anti-BrdU con tinciones específicas para las fases de división celular G₀/G₁ y G₂/M en conjunción con marcadores de antígenos de superficie, consigue obtener una información más completa sobre la actividad mitótica de la célula específica en estudio.

Fordham *et al.*⁴⁷ y Stephenson *et al.*¹⁴⁶ utilizan el análisis flujocitométrico en los tumores prostáticos y demuestran que la existencia de tumores aneuploides conlleva un pronóstico peor.

Planteamiento del **problema**

Planteamiento del problema

Muchos trabajos recientes han intentado resaltar la gran utilidad de la aspiración con aguja fina de la próstata a la hora de diagnosticar el adenocarcinoma prostático. C. A. Olsson¹²⁸, basado en la simplicidad del método y en el porcentaje tan bajo de complicaciones, aconseja hacer uso de esta técnica en la misma consulta del médico de una forma ambulatoria.

P. L. Esposti⁴⁴ observa complicaciones en forma de fiebre, hematospermia, hematuria y epididimitis en 0.4% de más de 3.000 enfermos y J. Zajicek¹⁶⁸ reporta 4 casos de septicemia entre varios millares de enfermos.

L. G. Koss *et al.*⁹⁰ aconseja realizar aspiraciones sólo en las próstatas con anomalías palpable en la exploración rectal, principalmente en nódulos circunscritos, ya sean grandes o pequeños. El aumento difuso del tamaño de la próstata, aunque clínicamente es más indicativo de procesos inflamatorios, podría ser considerado otra indicación para la aspiración, ya que según P. L. Esposti *et al.*⁴³, podría enmascarar tumores ocultos en un 10% de los casos.

Las finalidades de este trabajo van encaminadas a:

1. Evaluar la sensibilidad y especificidad de la aspiración con aguja fina para diagnosticar el adenocarcinoma prostático.

2. Evaluar la posibilidad de utilizar preparaciones citológicas de aspiraciones de la próstata para evaluar el grado de diferenciación de los adenocarcinomas prostáticos. R. H. Harrison⁷⁰ incluye el grado de diferenciación de las preparaciones histológicas como parte importante de las clasificaciones del estadio clínico, siendo por lo tanto un factor indispensable a la hora de determinar el pronóstico y tratamiento de estos enfermos.

3. Determinar la utilidad de la flujocitometría a la hora de llegar a ayudar en el diagnóstico o predecir el pronóstico del adenocarcinoma prostático.

Material y métodos

Material y métodos

Las preparaciones citológicas de 289 enfermos obtenidas durante un período de dos años y medio fueron evaluadas y comparadas a preparaciones histológicas con ánimo de determinar la sensibilidad y especificidad de esta prueba para diagnosticar tumores malignos, y su capacidad para clasificar el grado de diferenciación de estos enfermos.

El equipo utilizado para las aspiraciones es parecido al utilizado por S. Franzén *et al.*⁵¹ e incluye una aguja del calibre 22 de 22 cm. de longitud, una guía metálica, una jeringa de 20 c.c., y una pistola que acoplada a la jeringa permite realizar la aspiración con una mano. Un anillo colocado cerca de la punta de la aguja sirve para utilizar el dedo índice como soporte al mismo tiempo que se dirige la aguja hacia la zona por aspirar durante la exploración rectal de la próstata.

Para realizar la aspiración se coloca al enfermo en decúbito supino. Sin necesidad de preparar el recto, se procede a la palpación rectal con el dedo índice para identificar el nódulo o área elegida para la aspiración. Una vez localizada la zona, se coloca la aguja con la

guía metálica y se asegura con el anillo (Figura 3/1). La profundidad a la que se introduce la aguja se controla con el dedo índice que sirve de guía. Con la pistola adosada a la jeringa se provoca el vacío y se mantiene al mismo tiempo que se mueve la aguja, con la punta dentro de la próstata, hacia delante y atrás varias veces. Con este movimiento se pretende cortar con la punta de la aguja fragmentos pequeños para que sean aspirados más fácilmente. Antes de sacar la aguja de la próstata, se suelta la pistola para neutralizar la presión que provoca el vacío. Este último paso es muy importante para evitar la posible contaminación del aspirado con mucosa o contenido rectal.

El aspirado obtenido en las aspiraciones de los casos en estudio en este trabajo, fue extendido en 4 a 6 portas, dependiendo de la cantidad aspirada, y fijado inmediatamente en alcohol al 95%. Una vez fijadas, las preparaciones fueron teñidas de acuerdo con una de las modificaciones del método de Papanicolaou, descrita por C. E. Bales y G. R. Durfee⁷. En este método los pasos a seguir son los siguientes:

1. Hidratación.- Inmersión consecutiva en soluciones acuosas de alcohol al 80%, 70% y 50% (10 inmersiones en cada una).
2. Tinción nuclear.- Mantener sumergidas las preparaciones en hematoxilina de Harris sin ácido acético unos 6 minutos.
3. Lavado.- Inmersión en dos frascos consecutivos con agua (10 inmersiones en cada uno).
4. Extracción diferencial.- Inmersión en una solución de ácido clorhídrico al 0.25% (6

inmersiones).

5. Azulado.- Mantener sumergidas las preparaciones en agua corriente (6 minutos).

6. Lavado e hidratación.- Inmersión consecutivas en soluciones acuosas de alcohol al 50%, 70%, 80%, y 95% (10 inmersiones en cada una).

7. Tinción del citoplasma.- Sumergir en tinción Orange G 6 (un minuto y medio).

8. Lavado.- Inmersión consecutivas en 3 soluciones acuosas de alcohol al 95% (10 inmersiones en cada una).

9. Tinción del citoplasma.- Sumergir en tinciones EA 36, 50, y 65 (un minuto y medio).

10. Lavado.- Inmersiones sucesivas en 3 soluciones acuosas de alcohol al 95% (10 inmersiones en cada una).

11. Deshidratación.- Inmersiones sucesivas en 3 soluciones de alcohol al 100% (10 inmersiones en cada una).

12. Aclarado.- Inmersiones sucesivas en 3 frascos con xileno (10 inmersiones en cada una).

La interpretación de las preparaciones se hizo basada en los criterios descritos por T. S. Kline⁸⁸ (Tabla 3/1).

En los casos con el diagnóstico citológico e histológico de adenocarcinoma, un intento primario en determinar el grado de diferenciación utilizando los criterios propuestos por L. G. Koss⁹⁰

(Tabla 3/2) fue realizado, y los resultados obtenidos fueron comparados al grado de diferenciación obtenido al clasificar las preparaciones histológicas de estos tumores utilizando la clasificación de A. Böcking^{10,11,12} (Tabla 3/3). Posteriormente, distintos detalles citológicos fueron evaluados de forma individual y comparados de forma aislada al grado de diferenciación histológico con ánimos de establecer criterios de diferenciación citológicos propios. Una puntuación parcial entre 1 y 3, fue asignada a cada parámetro evaluado (Tabla 3/4) por separado, siendo 1 el grado más benigno (núcleo o nucleolo más pequeño, mayor uniformidad, polaridad mejor preservada, etc.) y 3 el grado peor (núcleos mayores, peor uniformidad, polaridad peor conservada, etc.).

El aparato utilizado para la flujocitometría fue el Sistema Ortho 10 (The Ortho System 10) que es un sistema modular flexible que está compuesto por dos componentes, el grupo detector ICP-22A y un sistema compatible para procesar las señales recibidas (Ortho 2103 Distribution Analyzer). Los dos componentes del sistema están localizados dentro de la misma cabina electrónica.

El grupo detector ICP-22A consta de un sistema óptico, una fuente de iluminación, una cámara de análisis del flujo, un sistema de control de fluidos y presiones, y varios dispositivos electrónicos con salida a un ordenador para expresar gráficamente los resultados.

El sistema óptico está formado por lentes de Kohler, un espejo modular compacto para la birrefracción de un rayo dicromático ensamblado con un filtro intercambiable, un objetivo de inmersión en aceite Zeiss (Neofluan), 2 fotomultiplicadores y un telescopio con filtros.

ASPIRACION TRANSRECTAL CON AGUJA FINA DE LA PROSTATA

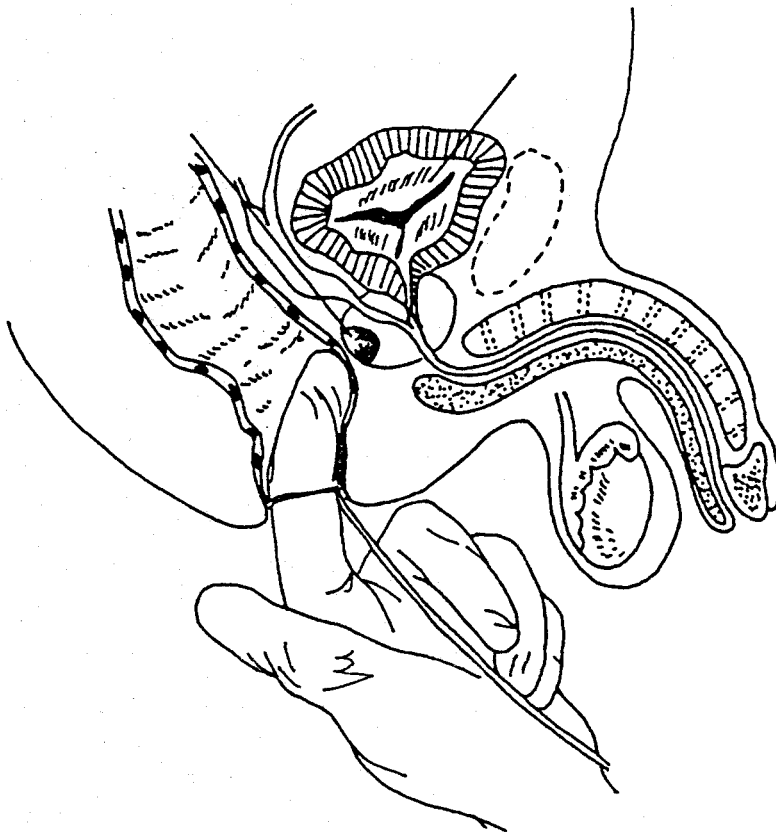


Figura 3/1. Representación gráfica del mecanismo utilizado para la aspiración transrectal con aguja fina de la próstata. La flecha superior señala a la vejiga urinaria y la inferior a un nódulo prostático.

CRITERIOS MAYORES

Riqueza celular
Falta de cohesión celular
Pleomorfismo nuclear
Variación en el tamaño nuclear
Irregularidad de la membrana nuclear
Presencia de nucleolos de gran tamaño

CRITERIOS MENORES

Pérdida de la polaridad nuclear
Agrupamiento de los núcleos
Incremento del tamaño celular
Presencia de glándulas

Para el diagnóstico de adenocarcinoma se necesitan 3 ó 4 criterios mayores, o celularidad abundante, dos criterios mayores y dos menores.

Se sospecha adenocarcinoma en preparaciones con riqueza celular y dos o tres criterios menores.

Tabla 3/1. Criterios de T. S. Kline⁸⁸ para el diagnóstico citológico de adenocarcinoma de la próstata.

Grado 1.	Células con tamaño y forma uniforme Presencia de microglándulas Núcleos grandes hipercromáticos Nucleolos que pueden ser prominentes
Grado 2.	Riqueza celular Falta de cohesión intercelular Ligero pleomorfismo nuclear Ligera variación en el tamaño nuclear Nucleolos prominentes
Grado 3.	Riqueza celular Falta total de cohesión celular Marcado pleomorfismo nuclear Marcada variación en el tamaño nuclear Marcado incremento del tamaño nuclear Nucleolos muy prominentes Presencia de mitosis, algunas anormales

Tabla 3/2. Clasificación en grados de diferenciación propuesta por L. G. Koss⁹⁰.

Grado glandular 1.	Glándulas redondas u ovas, uniformes Células epiteliales cilíndricas Preservación de la polaridad
Grado glandular 2.	Glándulas pleomórficas pequeñas Células epiteliales cuboidales Pérdida de la polaridad
Grado glandular 3.	Adenocarcinoma cribiforme
Grado glandular 4.	Falta total de formaciones glandulares Infiltración del tejido prostático adyacente
Grado nuclear 1.	Núcleos pequeños y uniformes Nucleolos pequeños o ausentes
Grado nuclear 2.	Núcleos de tamaño mediano Nucleolos de tamaño mediano Pleomorfismo no muy marcado
Grado nuclear 3.	Núcleos grandes Nucleolos grandes Marcado pleomorfismo

El grado final se calcula sumando los grados glandulares y nucleares más altos en la biopsia y comparándolos a la tabla siguiente:

<u>Grado final</u>	<u>Puntuación</u>
Grado 1	2-3
Grado 2	4-5
Grado 3	6-7

Tabla 3/3. Clasificación de Böcking^{10,11,12}. Diferenciación histológica.

Núcleo: Forma, tamaño, relación núcleo/citoplasma, distribución e intensidad de la cromatina, y uniformidad y alteraciones de la membrana nuclear.

Nucleolo: Forma, tamaño, número y uniformidad.

Arquitectura: Cohesión, presencia de formaciones glandulares o de fragmentos de tejidos, y polaridad.

Otros: Celularidad, presencia de células aisladas, y fondo con células sanguíneas o inflamatorias.

Tabla 3/4. Aspectos citológicos evaluados por separado, y comparados al grado de diferenciación histológico.

El telescopio permite controlar y enfocar las preparaciones.

Los fotomultiplicadores producen impulsos eléctricos con amplitudes de ondas que dependen de la intensidad de luz recibida. Cada fotomultiplicador está conectado directamente a un amplificador que cambia la impedancia. Los impulsos son transmitidos a la pantalla del ordenador para representación gráfica de los resultados.

El sistema de iluminación utilizado es una lámpara arco de mercurio de 100 watos.

El canal de flujo consta de una pieza metálica cilíndrica con un canal superficial que permite la circulación de líquido para lavado.

La muestra se introduce en el aparato al mismo tiempo que un líquido especial. La función de éste es asegurar que la misma se mantenga centrada en el eje óptico. Las células de la preparación circulan a una velocidad uniforme permitiendo el análisis de las distintas intensidades de fluorescencia de las células previamente teñidas.

La preparación de las aspiraciones recibidas en el laboratorio requiere una fijación adecuada.

Con el material bien fijado se procede a la centrifugación a 1.000 r.p.m. durante 5-10 minutos a temperatura ambiente. El precipitado se resuspende en 1-2 ml. de una solución de pepsina al 0,5% y se vierte en un tubo de cultivo de 12 x 75 mm. para incubarlo durante 5-10 minutos a 37°C. Esta suspensión se filtra utilizando un filtro de nilón de 53 μ m. y se centrifuga a 750-1.000 r.p.m. durante 5 minutos a temperatura ambiente. El precipitado se tiñe con una tinción DAPI (4', 6' Diamino Fenilindol) y se pasa por una aguja del calibre 23 para poder ser utilizada para el análisis flujocitométrico.

El propósito de utilizar la flujocitometría fue analizar el contenido en DNA nuclear presente en próstatas de enfermos con patología benigna, con carcinomas bien diferenciados, con carcinomas moderadamente bien diferenciados, con carcinomas pobremente diferenciados y con carcinomas prostáticos metastáticos a ganglios linfáticos, con ánimos de determinar que la dotación anormal de DNA nuclear conlleva un comportamiento más agresivo y por lo tanto está presente en los tumores con peor diferenciación y en los tumores que ya han metastatizado.

El análisis flujocitométrico fue realizado en el material obtenido en el laboratorio de citología como resultado de aspiraciones transrectales de la próstata o de ganglios linfáticos distantes, en 5 enfermos elegidos al azar con diagnóstico histológico y citológico benigno, 5 con el diagnóstico histológico y citológico de adenocarcinoma bien diferenciado (la diferenciación citológica basada en el tamaño nucleolar), 5 con el diagnóstico histológico y citológico de adenocarcinoma moderadamente bien diferenciado, 5 con el diagnóstico histológico y citológico de adenocarcinoma pobremente diferenciado y 10 con el diagnóstico histológico y citológico de adenocarcinoma prostático metastático a ganglios linfáticos con comprobación inmunohistoquímica utilizando antígeno prostático específico (PSA) y fosfatasa ácida específica prostática (PSAP).

Las figuras 3/2 y 3/3 muestran representaciones gráficas de estudios flujocitométricos con resultados diploides y aneuploides.

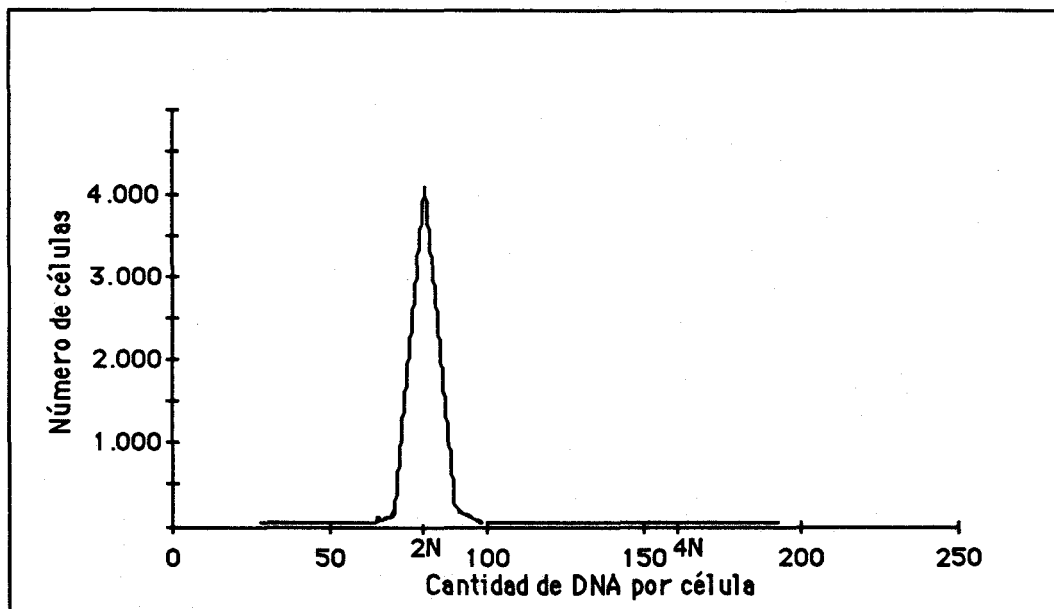


Figura 3/2. Histograma representativo de un grupo celular diploide normal. El pico alto representa las células diploides.

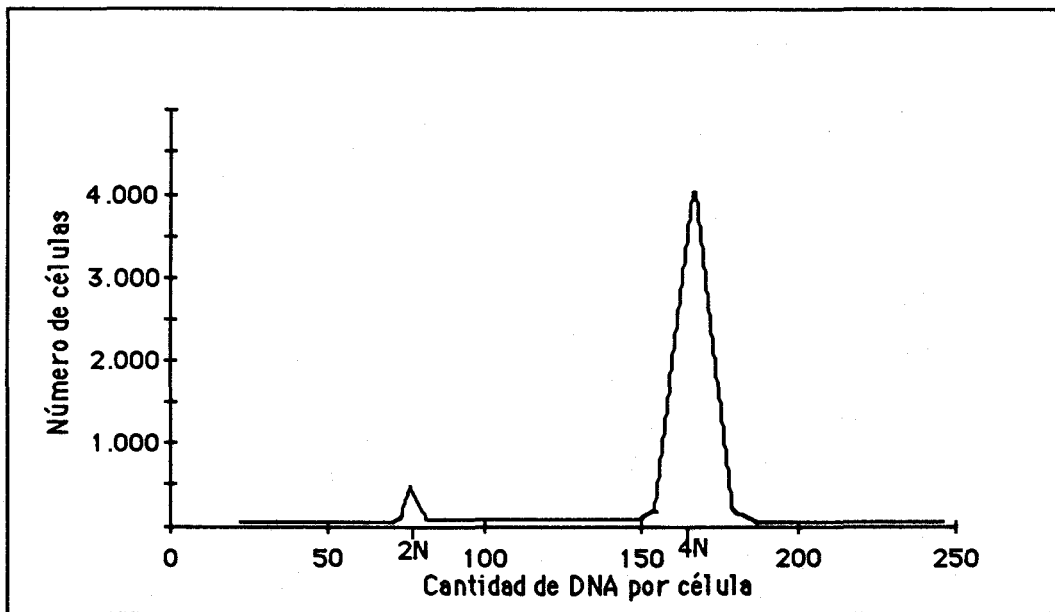


Figura 3/3. Histograma representativo de un grupo celular aneuploide. El pico alto representa un grupo celular tetraploide.

Resultados

Resultados

Los 345 casos que forman parte de este estudio fueron obtenidos de 289 enfermos. En 246 enfermos la aspiración fue realizada una sola vez, y de ellas 236 fueron prostáticas y 10 procedentes de ganglios linfáticos, 35 enfermos sufrieron 2 aspiraciones, 6 enfermos tuvieron 3 aspiraciones, un enfermo fue aspirado 5 veces y un enfermo tuvo que ser aspirado 6 veces (Tabla 4-1). Un resumen de los diagnósticos citológicos es representado en la Tabla 4-2, y un resumen del diagnóstico final comparado al diagnóstico histológico es representado en la Tabla 4-3.

En 16 casos procedentes de 16 enfermos, debido a la escasez de células o a la mala preservación de ellas por lentitud a la hora de fijar las muestras, ningún diagnóstico pudo ser realizado y fueron consideradas por lo tanto como inadecuadas. Por lo tanto el porcentaje final de casos inadecuados fue un 5,5% de los 289 enfermos.

En 174 enfermos el diagnóstico final fue benigno. De estos, 156 enfermos necesitaron una sola aspiración, 13 necesitaron 2 aspiraciones, y 5 necesitaron 3. En 151 enfermos (86,7%) el

diagnóstico fue confirmado histológicamente, mientras que en 23 enfermos (13,3%) el diagnóstico histológico fue adenocarcinoma. Este 13,3% de discordancia puede deberse a la obtención de muestras de dos localizaciones distintas en la próstata, una con y otra sin carcinoma.

<u>Número de aspiraciones</u>	<u>Número de enfermos</u>
1	246
2	35
3	6
4	0
5	1
6	1
Total	345
	289

Tabla 4-1. Número de aspiraciones por enfermo.

<u>Diagnóstico</u>	<u>Números de enfermos</u>
Inadecuado	16
Benigno	174
Sospechoso de malignidad	36
Adecarcinoma prostático	61
<u>Otros tumores</u>	<u>2</u>
Total	289

Tabla 4-2. Distribución de los diagnósticos.



En 19 de los 174 enfermos considerados benignos citológicamente, el diagnóstico fue de prostatitis granulomatosa. La razón para separar estos enfermos de los pertenecientes a la categoría de benignos es principalmente resaltar que necesitan un cuidado especial a la hora del diagnóstico citológico, ya que presentan un fondo de necrosis con muchos leucocitos polimorfonucleares, linfocitos, histiocitos, células gigantes multinucleadas, metaplasia escamosa atípica y células glandulares atípicas debido al proceso inflamatorio presente. Diez de los 19 enfermos habían recibido tratamiento con BCG por carcinoma de células transicionales de la vejiga urinaria. Las tinciones especiales para bacterias (TBC), hongos, etc., fueron negativas en todos los casos. Las biopsias confirmaron el

diagnóstico citológico en 100% de los casos.

<u>Diagnóstico citológico</u>	<u>Diagnóstico histológico:</u>	<u>Maligno</u>	<u>Benigno</u>
Benigno		23 (13,3%)	151 (86,7%)
Sospechoso		22 (61,1%)	14 (38,9%)
Maligno		61 (100,0%)	0 (0,0%)

Tabla 4-3. Diagnóstico final citológico comparado al histológico.

Treinta y seis enfermos, utilizando los criterios citológicos de T. S. Kline *et al.* ⁸⁸, fueron clasificados sospechosos de malignidad. Las biopsias realizadas en estos enfermos dieron un diagnóstico de adenocarcinoma en 22 de los 36 casos (61%).

En 61 enfermos el diagnóstico citológico fue adenocarcinoma. De estos en 51 enfermos la aspiración fue de la próstata y en 10 de ganglios linfáticos. En 49 de los 51 enfermos (96%) con un resultado citológico positivo, el diagnóstico fue confirmado histológicamente, y en los dos enfermos restantes (4%) el diagnóstico histológico fue benigno.

En un enfermo, las células obtenidas con la aspiración, aunque malignas, presentaban características diferentes a las del típico adenocarcinoma prostático. Las células tenían contornos irregulares, con núcleos grandes, varios nucleolos pequeños e irregulares, y abundante citoplasma, que en algunas células estaba lleno de moco. El

diagnóstico citológico fue adenocarcinoma de origen rectal y fue confirmado histológicamente.

En otro enfermo el estudio citológico reveló grupos celulares con pérdida de la polaridad, formados por células elongadas y fusiforme con núcleos que presentaban gran variación en el tamaño, la forma, y en la distribución y densidad de la cromatina, y con varios nucleolos pequeños e irregulares. El diagnóstico citológico fue carcinoma de células transicionales de la vejiga urinaria y fue confirmado histológicamente. Un estudio macroscópico y microscópico minucioso de la próstata no reveló la presencia de un tumor primario de esta glándula.

Al clasificar el grado de diferenciación utilizando los criterios citológicos de Koss⁹⁰, las aspiraciones procedentes de los 49 enfermos con el diagnóstico previo de adenocarcinoma, 8 (16%) fueron considerados bien diferenciados o grado 1, 30 (61%) moderadamente bien diferenciados o grado 2 y 11 (23%) fueron considerados pobremente diferenciados o grado 3 (Figura 4/1).

Utilizando la clasificación de Böcking^{10,11,12} en cortes histológicos de las próstatas de los mismos 49 enfermos con el diagnóstico histológico y citológico de adenocarcinoma, 9 (18%) fueron considerados grado 1 o bien diferenciados, 29 (59%) grado 2 o moderadamente bien diferenciados, y 11 (23%) grado 3 o pobremente diferenciados (Figura 4/2).

Un 59% de concordancia (29 enfermos) fue obtenido al comparar en enfermo por enfermo el grado de diferenciación obtenido con la clasificación citológica de Koss⁹⁰ e histológica de Böcking^{10,11,12} (Tabla 4/4). En 17 enfermos (35%) la diferencia en el grado obtenido

fue sólo 1, mientras que en 3 enfermos (6%) la diferencia fue en 2 grados.

Al comparar los distintos aspectos citológicos por separado, con el grado histológico (Tablas 4/5, 4/6, 4/7 y 4/8), la mejor equivalencia la guardó el tamaño nucleolar que recibió el mismo grado en 34 de los 49 enfermos (69%). Con el tamaño nuclear la concordancia fue en 26 enfermos (53%), con la relación núcleo/citoplasma y la presencia de formaciones glandulares la concordancia fue en 23 enfermos (47%), en 22 enfermos con la irregularidad de la membrana nuclear (45%), en 20 enfermos con el fondo hemorrágico y necrótico (41%), en 19 enfermos con la uniformidad nucleolar (39%), en 17 enfermos con la uniformidad nuclear, el número de nucleolos y la presencia de células aisladas sin tendencia a formar grupos (35%), en 16 enfermos con la cohesión intercelular (33%), en 15 enfermos con la forma e irregularidad nuclear y con la presencia o ausencia de polaridad (31%), en 14 con el grado de celularidad (29%) y en sólo 11 enfermos al evaluar las alteraciones en la forma de los nucleolos (23%).

<u>Casos</u>	<u>Grado histológico</u>	<u>Grado citológico</u>	<u>Diferencia en grados</u>
1	2	2	0
2	2	1	1
3	3	3	0
4	3	3	0
5	3	3	0
6	2	2	0
7	3	3	0
8	2	3	1
9	2	2	0
10	2	2	0
11	1	1	0
12	2	3	1
13	2	2	0
14	3	2	1
15	1	2	1
16	1	2	1
17	1	2	1

Tabla 4/4. Comparación en enfermo por enfermo del grado de diferenciación obtenido al utilizar la clasificación histológica de Böcking^{10,11,12} y la clasificación citológica de Koss⁹⁰.

<u>Casos</u>	<u>Grado histológico</u>	<u>Grado citológico</u>	<u>Diferencia en Grados</u>
18	2	1	1
19	1	2	1
20	2	2	0
21	2	2	0
22	2	1	1
23	3	3	0
24	1	3	2
25	2	2	0
26	2	1	1
27	2	1	1
28	2	2	0
29	2	2	0
30	3	2	1
31	3	2	1
32	2	2	0
33	2	2	0

Tabla 4/4 (continuación 1). Comparación en enfermo por enfermo del grado de diferenciación obtenido al utilizar la clasificación histológica de Böcking^{10,11,12} y la clasificación citológica de Koss⁹⁰.

<u>Casos</u>	<u>Grado histológico</u>	<u>Grado citológico</u>	<u>Diferencia en Grados</u>
34	1	2	1
35	2	1	1
36	3	1	2
37	2	2	0
38	2	2	0
39	2	2	0
40	3	3	0
41	2	2	0
42	1	3	2
43	2	2	0
44	2	2	0
45	2	2	0
46	3	3	0
47	1	2	1
48	2	2	0
49	2	2	0

Tabla 4/4 (continuación 2). Comparación en enfermo por enfermo del grado de diferenciación obtenido al utilizar la clasificación histológica de Böcking^{10,11,12} y la clasificación citológica de Koss⁹⁰.

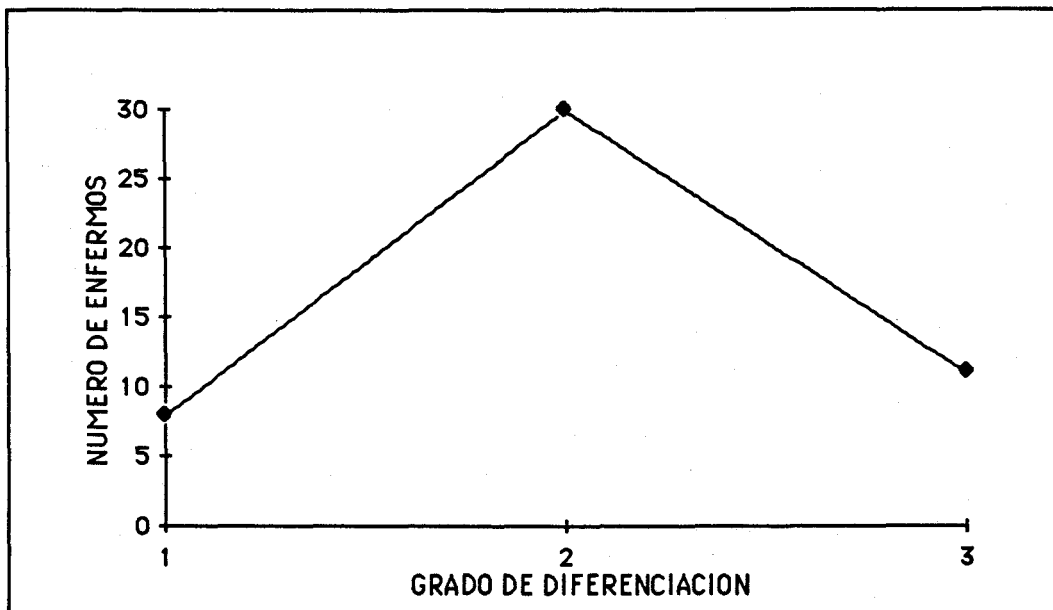


Figura 4/1. Grado de diferenciación obtenido al clasificar los 49 enfermos con el diagnóstico histológico y citológico de adenocarcinoma, de acuerdo a los criterios citológicos de Koss⁹⁰.

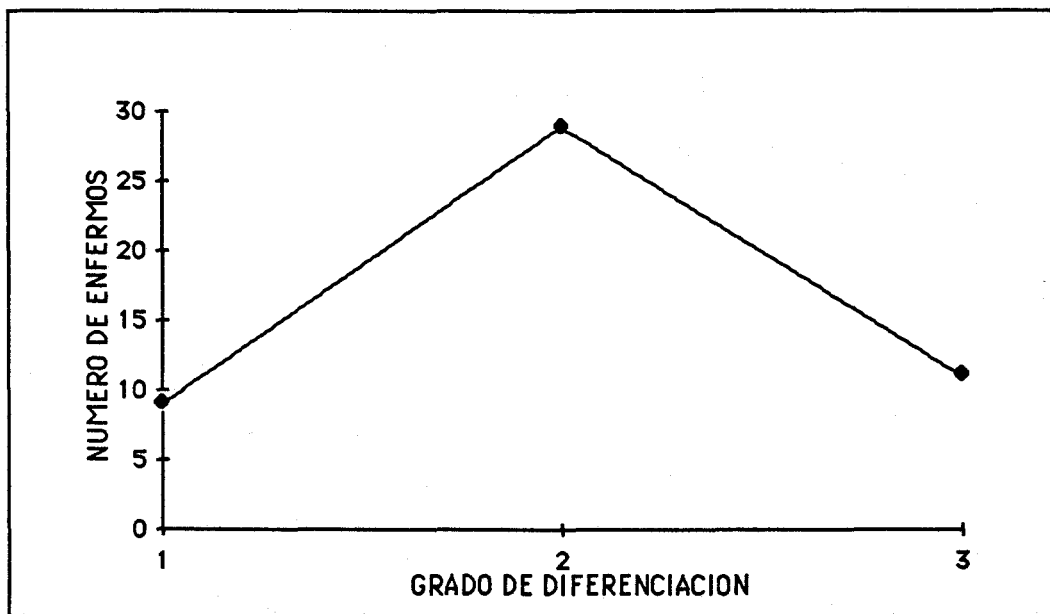


Figura 4/2. Grado de diferenciación obtenido al clasificar los 49 enfermos con el diagnóstico histológico y citológico de adenocarcinoma, de acuerdo a los criterios histológico de Böcking^{10,11,12}.

Alteraciones nucleares

<u>Casos</u>	<u>G.H.</u>	<u>Forma</u>	<u>Tamaño</u>	<u>N/C</u>	<u>Cromatina</u>	<u>Uniformidad</u>	<u>Membrana</u>
1	2	2	3	2	3	2	2
2	2	2	3	3	3	2	2
3	3	3	3	3	3	3	2
4	3	2	3	1	3	2	2
5	3	2	2	2	2	2	2
6	2	1	1	1	1	1	2
7	3	1	3	2	3	2	1
8	2	2	3	2	2	2	2
9	2	2	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	1	1	1
11	1	1	1	1	1	1	1
12	2	1	1	2	1	1	1
13	2	2	2	2	3	2	2
14	3	1	1	2	1	1	2
15	1	1	1	1	2	1	1

Tabla 4/5. Grado asignado a cada aspecto nuclear de los 49 enfermos con el diagnóstico citológico e histológico de adenocarcinoma prostático, comparado al grado histológico (G.H.)

Alteraciones nucleares

<u>Casos</u>	<u>G.H.</u>	<u>Forma</u>	<u>Tamaño</u>	<u>N/C</u>	<u>Cromatina</u>	<u>Uniformidad</u>	<u>Membrana</u>
16	1	2	2	1	2	2	1
17	1	2	2	1	1	2	2
18	2	1	2	3	1	1	1
19	1	1	1	1	1	1	1
20	2	1	2	2	1	1	1
21	2	1	2	1	2	1	1
22	2	1	2	1	1	1	1
23	3	1	2	3	2	2	1
24	1	2	3	2	2	2	1
25	2	1	1	1	2	3	2
26	2	2	3	3	3	2	2
27	2	1	2	3	1	1	2
28	2	2	2	1	1	2	2
29	2	1	3	1	1	2	1
30	3	1	1	1	2	1	1
31	3	1	1	2	2	2	2
32	2	1	2	1	1	2	2

Tabla 4/5 (continuación 1). Grado asignado a cada aspecto nuclear de los 49 enfermos con el diagnóstico citológico e histológico de adenocarcinoma prostático, comparado al grado histológico (G.H.)

Alteraciones nucleares

<u>Casos</u>	<u>G.H.</u>	<u>Forma</u>	<u>Tamaño</u>	<u>N/C</u>	<u>Cromatina</u>	<u>Uniformidad</u>	<u>Membrana</u>
33	2	1	1	1	2	1	1
34	1	1	2	2	2	2	1
35	2	1	1	1	2	1	1
36	3	1	1	1	1	1	1
37	2	1	3	1	3	1	1
38	2	2	2	2	3	2	2
39	2	1	2	1	2	1	1
40	3	2	3	2	2	2	2
41	2	1	2	2	2	1	2
42	1	2	1	1	1	1	1
43	2	1	3	2	1	1	1
44	2	1	2	2	1	1	1
45	2	1	2	2	1	2	2
46	3	2	2	3	2	2	2
47	1	1	1	1	2	1	1
48	2	1	2	1	1	1	1
49	2	1	2	2	3	1	2

Tabla 4/5 (continuación 2). Grado asignado a cada aspecto nuclear de los 49 enfermos con el diagnóstico citológico e histológico de adenocarcinoma prostático, comparado al grado histológico (G.H.)

Alteraciones nucleolares

<u>Casos</u>	<u>Grado histológico</u>	<u>Tamaño</u>	<u>Forma</u>	<u>Número</u>	<u>Uniformidad</u>
1	2	2	1	3	3
2	2	2	2	3	3
3	3	3	1	3	3
4	3	3	1	1	2
5	3	3	1	2	3
6	2	2	1	1	1
7	3	3	2	2	3
8	2	2	2	2	3
9	2	1	1	2	2
10	2	1	1	1	1
11	1	1	1	1	1
12	2	1	1	1	1
13	2	1	2	2	3
14	3	1	2	2	3
15	1	2	1	1	1
16	1	1	1	2	1
17	1	1	1	1	2

Tabla 4/6. Grado asignado a cada aspecto nucleolar de los 49 enfermos con el diagnóstico citológico e histológico de adenocarcinoma prostático, comparado al grado histológico.

Alteraciones nucleolares

<u>Casos</u>	<u>Grado histológico</u>	<u>Tamaño</u>	<u>Forma</u>	<u>Número</u>	<u>Uniformidad</u>
18	2	2	1	1	1
19	1	1	1	1	1
20	2	2	1	1	1
21	2	2	1	1	2
22	2	2	1	1	2
23	3	3	2	2	3
24	1	1	2	1	3
25	2	2	1	1	1
26	2	1	1	2	3
27	2	2	3	2	3
28	2	2	1	1	1
29	2	2	1	1	3
30	3	3	1	1	1
31	3	1	1	1	1
32	2	2	1	1	2
33	2	2	1	1	1

Tabla 4/6 (continuación 1). Grado asignado a cada aspecto nucleolar de los 49 enfermos con el diagnóstico citológico e histológico de adenocarcinoma prostático, comparado al grado histológico.

Alteraciones nucleolares

<u>Casos</u>	<u>Grado histológico</u>	<u>Tamaño</u>	<u>Forma</u>	<u>Número</u>	<u>Uniformidad</u>
34	1	2	1	1	3
35	2	1	1	1	1
36	3	2	2	1	1
37	2	1	1	1	1
38	2	3	1	1	2
39	2	2	1	1	2
40	3	3	1	1	1
41	2	2	1	2	1
42	1	1	1	1	1
43	2	2	1	1	2
44	2	2	1	2	3
45	2	2	1	2	3
46	3	2	2	1	2
47	1	2	1	1	1
48	2	2	2	1	1
49	2	2	1	1	2

Tabla 4/6 (continuación 2). Grado asignado a cada aspecto nucleolar de los 49 enfermos con el diagnóstico citológico e histológico de adenocarcinoma prostático, comparado al grado histológico.

Alteraciones de la arquitectura

<u>Casos</u>	<u>Grado histológico</u>	<u>Glándulas</u>	<u>Cohesión</u>	<u>Polaridad</u>
1	2	2	3	3
2	2	1	3	3
3	3	1	3	3
4	3	2	2	1
5	3	3	3	3
6	2	2	1	1
7	3	2	3	1
8	2	3	3	3
9	2	2	2	2
10	2	3	2	1
11	1	1	1	1
12	2	3	1	1
14	3	3	2	1
15	1	3	2	3
16	1	2	2	3
17	1	3	2	1

Tabla 4/7. Grado asignado a cada aspecto de la arquitectura en citología, de los 49 enfermos con el diagnóstico citológico e histológico de adenocarcinoma prostático, comparado al grado histológico.

Alteraciones de la arquitectura

<u>Casos</u>	<u>Grado histológico</u>	<u>Glándulas</u>	<u>Cohesión</u>	<u>Polaridad</u>
18	2	2	2	3
19	1	3	1	1
20	2	2	1	2
21	2	3	1	2
22	2	3	1	1
23	3	3	1	2
24	1	3	1	3
25	2	2	1	3
26	2	2	3	3
27	2	2	1	3
28	2	3	1	3
29	2	2	1	2
30	3	2	1	1
31	3	3	1	3
32	2	1	1	1
33	2	2	2	2

Tabla 4/7 (continuación 1). Grado asignado a cada aspecto de la arquitectura en citología, de los 49 enfermos con el diagnóstico citológico e histológico de adenocarcinoma prostático, comparado al grado histológico.

Alteraciones de la arquitectura

<u>Casos</u>	<u>Grado histológico</u>	<u>Glándulas</u>	<u>Cohesión</u>	<u>Polaridad</u>
34	1	2	1	3
35	2	2	1	3
36	3	3	1	1
37	2	1	1	1
38	2	2	1	1
39	2	1	1	1
40	3	3	1	3
41	2	1	1	1
42	1	2	1	2
43	2	1	2	1
44	2	2	2	1
45	2	2	1	2
46	3	2	2	3
47	1	3	1	1
48	2	2	1	1
49	2	2	1	1

Tabla 4/7 (continuación 2). Grado asignado a cada aspecto de la arquitectura en citología de los 49 enfermos con el diagnóstico citológico e histológico de adenocarcinoma prostático, comparado al grado histológico.

Otras características celulares

<u>Casos</u>	<u>Grado histológico</u>	<u>Células aisladas</u>	<u>Fondo</u>	<u>Celularidad</u>
1	2	3	2	3
2	2	3	2	3
3	3	3	3	2
4	3	3	2	3
5	3	3	2	1
6	2	1	2	3
7	3	3	2	2
8	2	1	2	1
9	2	2	2	2
10	2	1	1	3
11	1	1	1	1
12	2	1	1	2
13	2	1	1	2
14	3	2	1	1
15	1	1	1	2
16	1	1	1	3
17	1	1	1	1

Tabla 4/8. Grado asignado a cada distintos aspectos citológicos de los 49 enfermos con el diagnóstico citológico e histológico de adenocarcinoma prostático, comparado al grado histológico.

Otras características celulares

<u>Casos</u>	<u>Grado histológico</u>	<u>Células aisladas</u>	<u>Fondo</u>	<u>Celularidad</u>
18	2	1	2	1
19	1	1	1	1
20	2	1	1	2
21	2	1	1	1
22	2	1	1	1
23	3	3	1	3
24	1	1	2	2
25	2	1	1	2
26	2	3	1	3
27	2	3	1	3
28	2	1	2	1
29	2	1	2	1
30	3	1	1	1
31	3	1	1	3
32	2	1	1	2
33	2	1	1	3

Tabla 4/8 (continuación 1). Grado asignado a cada distintos aspectos citológicos de los 49 enfermos con el diagnóstico citológico e histológico de adenocarcinoma prostático, comparado al grado histológico.

Otras características celulares

<u>Casos</u>	<u>Grado histológico</u>	<u>Células aisladas</u>	<u>Fondo</u>	<u>Celularidad</u>
34	1	1	1	2
35	2	1	2	1
36	3	1	1	1
37	2	1	1	3
38	2	3	1	3
39	2	1	2	1
40	3	3	2	3
41	2	1	1	3
42	1	1	1	2
43	2	1	1	1
44	2	1	1	1
45	2	2	2	1
46	3	2	2	3
47	1	1	1	2
48	2	1	1	3
49	2	1	1	3

Tabla 4/8 (continuación 2). Grado asignado a cada distintos aspectos citológicos de los 49 enfermos con el diagnóstico citológico e histológico de adenocarcinoma prostático, comparado al grado histológico.

El análisis flujocitométrico de 5 de los enfermos con diagnóstico histológico y citológico benigno reveló en un 100% de los casos células con características diploides normales. De los 5 casos con adenocarcinomas bien diferenciados, 2 mostraron células diploides (40%) y 3 (60%) fueron aneuploides (los tres fueron tetraploides). Un 100% de los 5 casos con adenocarcinoma pobremente diferenciados y de los 10 casos con adenocarcinoma prostático metastásico a ganglios linfáticos fueron aneuploides (13 fueron tetraploides y 2 fueron triploides) (Tabla 4/9).

	<u>Diploides</u>	<u>Aneuploides</u>	<u>Total</u>
Casos benignos	5	0	5
Adenocarcinomas (grado 1)	2	3	5
Adenocarcinomas (grado 3)	0	5	5
Metastásis	0	10	10

Tabla 4/9. Contenido en DNA en las distintas enfermedades prostáticas.

En los 5 casos benignos el número de células tetraploides fue menos del 2% (Figura 4/3). Basado en el porcentaje de los casos benignos y en la experiencia de B. Tribukait *et al.*¹⁵⁶, para considerar a un grupo celular neoplásico, el límite de células tetraploides presentes fue fijado al 5,9%, con una desviación estándar de ± 2 .

En los 3 casos aneuploides de los 5 adenocarcinomas prostáticos bien diferenciados, el porcentaje de células tetraploides fue 16%, 35% y 60% (Figuras 4/4, 4/5 y 4/6).

En los 5 enfermos con el diagnóstico de adenocarcinoma pobremente diferenciado, 3 tuvieron más de un 70% de células tetraploides (72%, 84% y 96%), 1 presentó un 91% de células en la región triploide, y 1 tuvo un 55% de células tetraploides (Figuras 4/7, 4/8, 4/9, 4/10 y 4/11).

En los 10 casos con carcinomas prostáticos metastásicos a ganglios linfáticos, 8 presentaron más de un 90% de células en la región tetraploide (Figura 4/12), 1 tuvo un 82% de células tetraploides (Figura 4/13), y 1 tuvo un 95% en la región triploide (Figura 4/14).

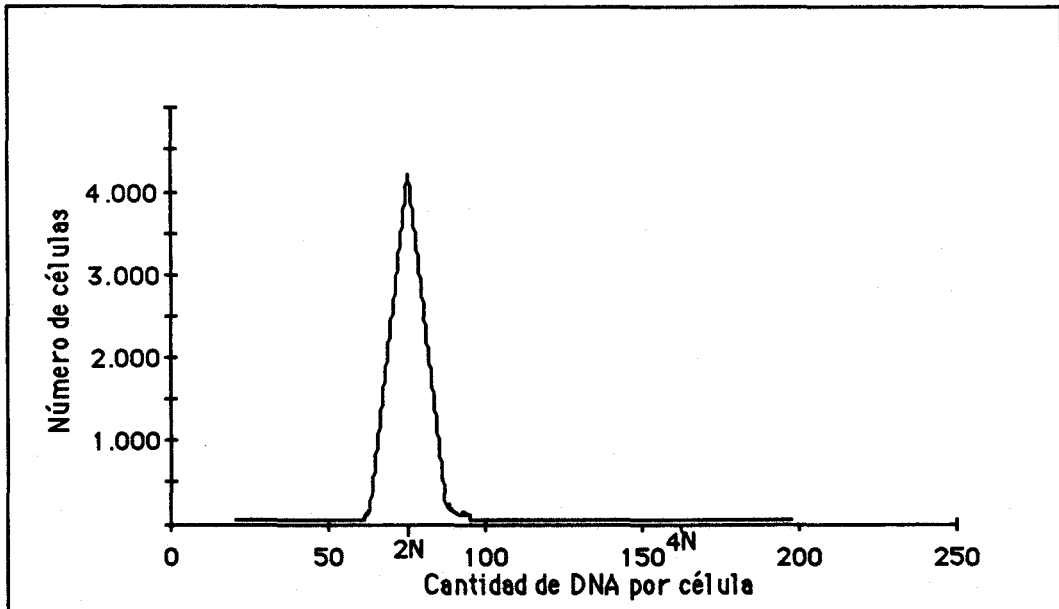


Figura 4/3. Representación gráfica de la cantidad nuclear de DNA presente en las células de los enfermos con enfermedades benignas de la próstata.

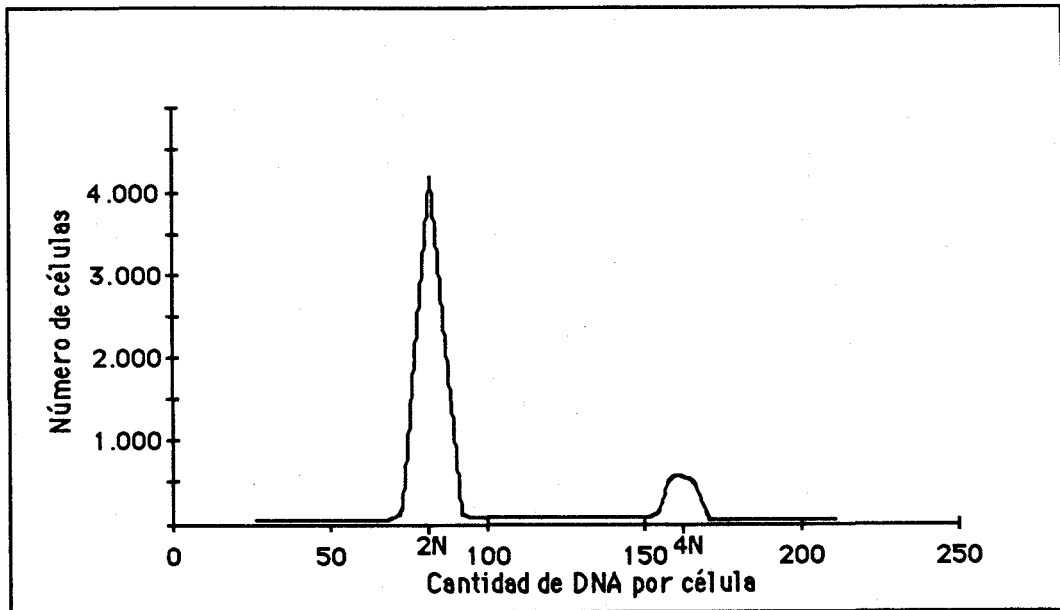


Figura 4/4. Enfermo con adencarcinoma prostático bien diferenciado mostrando un 16% de células en la región tetraploide.

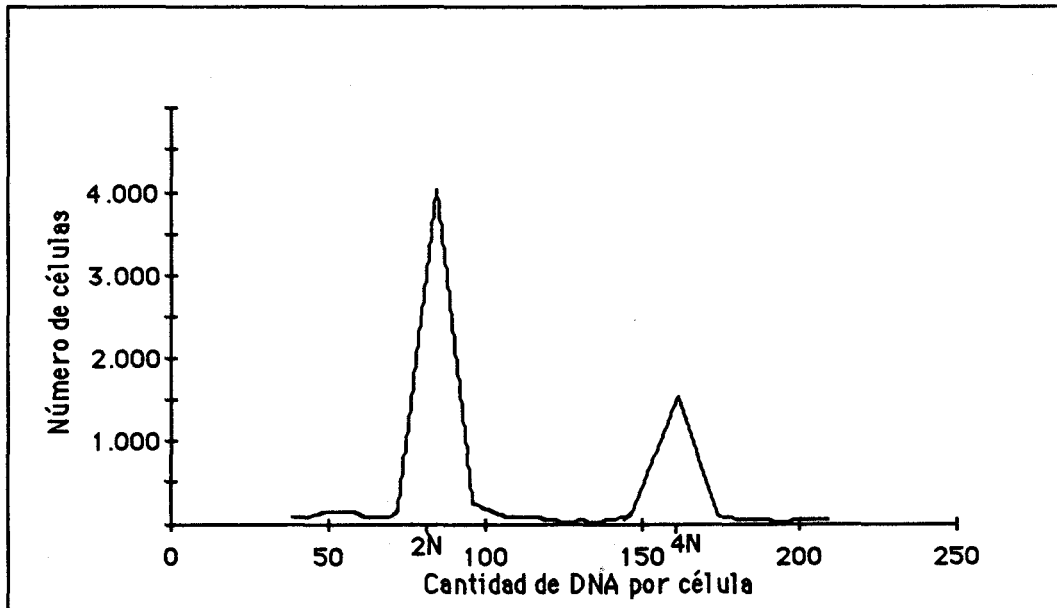


Figura 4/5. Enfermo con adenocarcinoma prostático bien diferenciado mostrando un 35% de células en la región tetraploide.

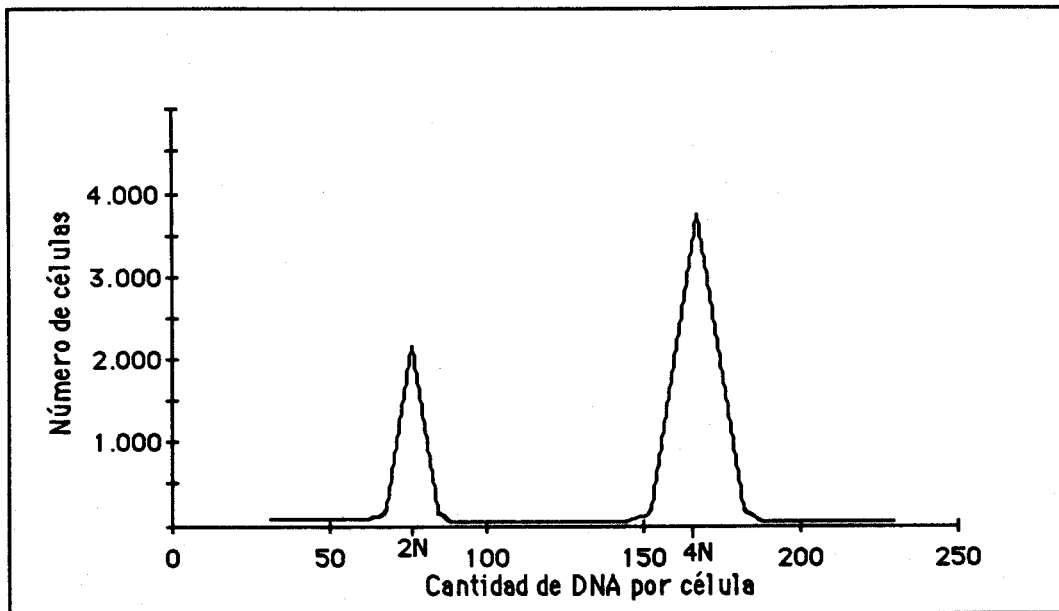


Figura 4/6. Enfermo con adenocarcinoma prostático bien diferenciado mostrando un 60% de células en la región tetraploide.

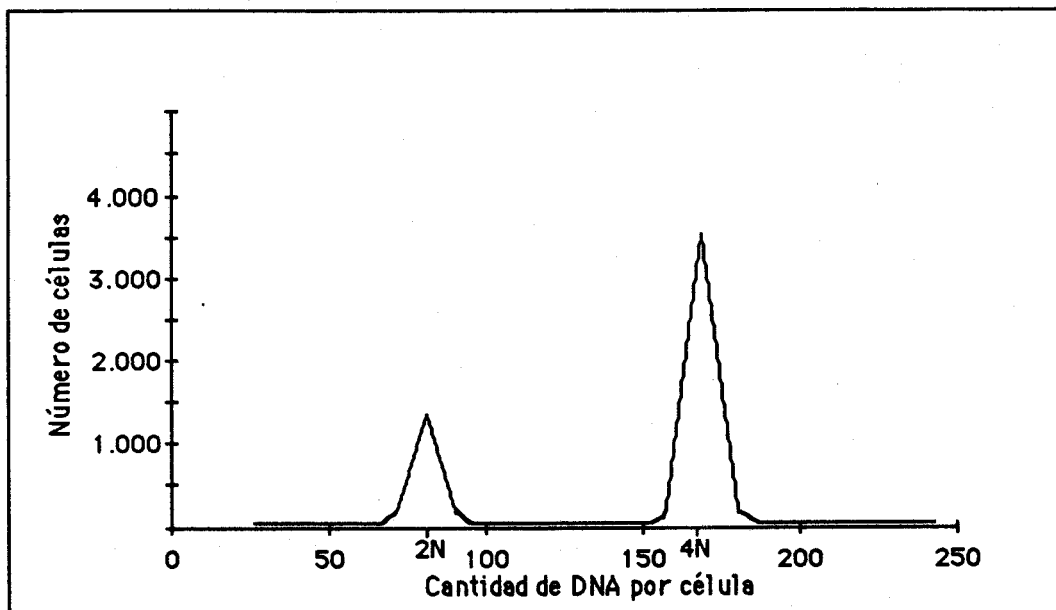


Figura 4/7. Enfermo con adenocarcinoma prostático pobremente diferenciado mostrando un 72% de células en la región tetraploide.

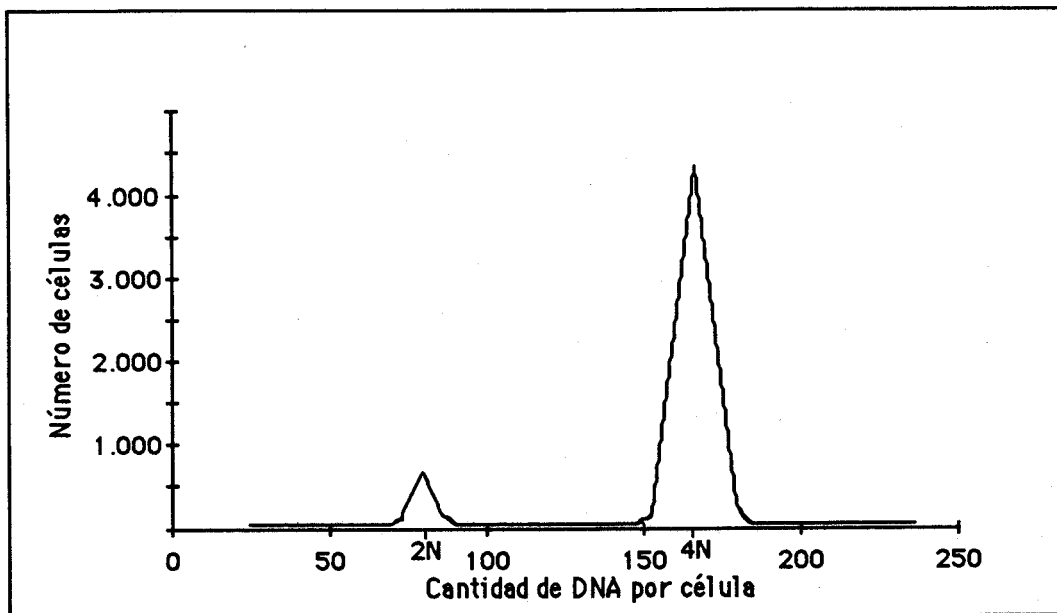


Figura 4/8. Enfermo con adenocarcinoma prostático pobremente diferenciado mostrando un 84% de células en la región tetraploide.

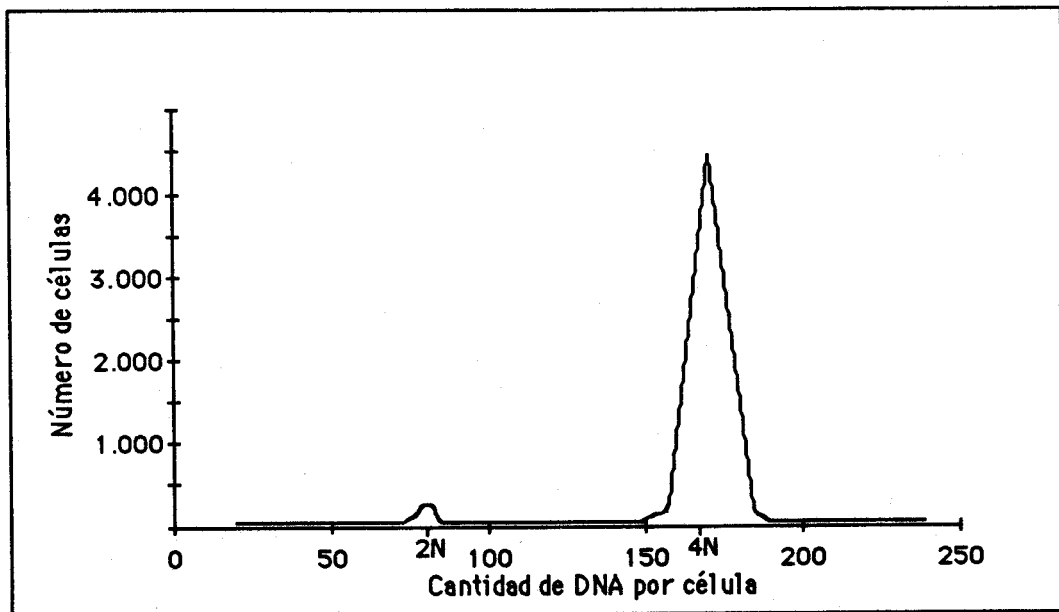


Figura 4/9. Enfermo con adenocarcinoma prostático pobremente diferenciado mostrando un 96% de células en la región tetraploide.

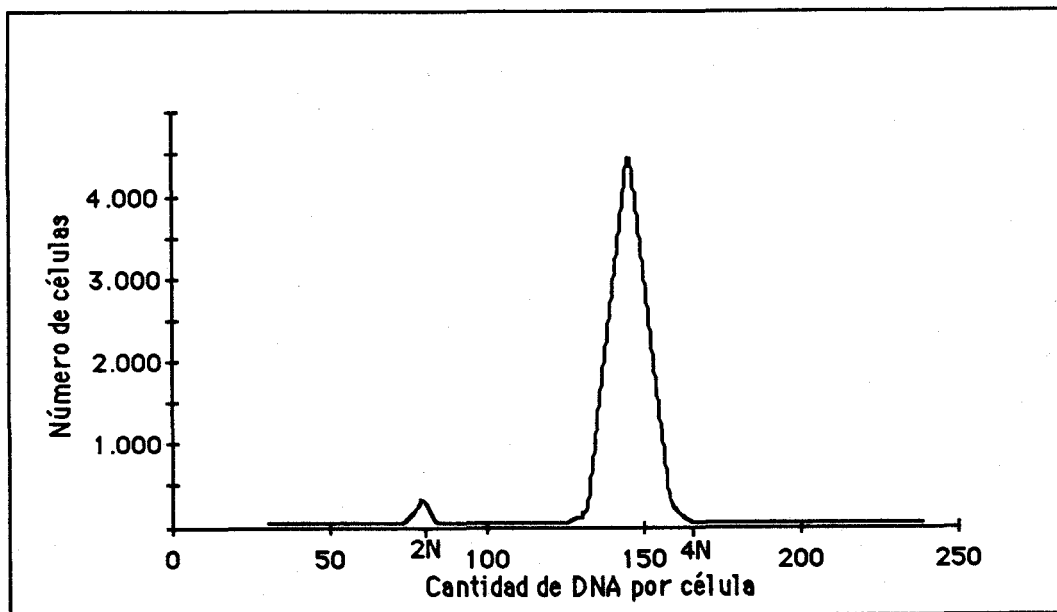


Figura 4/10. Enfermo con adenocarcinoma prostático pobremente diferenciado mostrando un 91% de células en la región triploide.

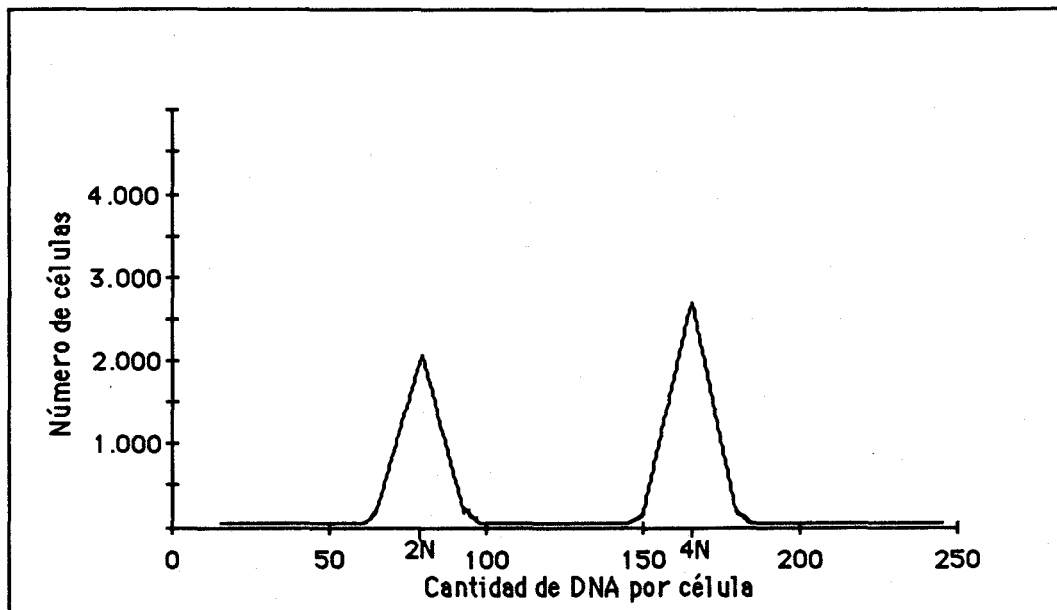


Figura 4/11. Enfermo con adenocarcinoma prostático pobremente diferenciado mostrando un 55% de células en la región tetraploide.

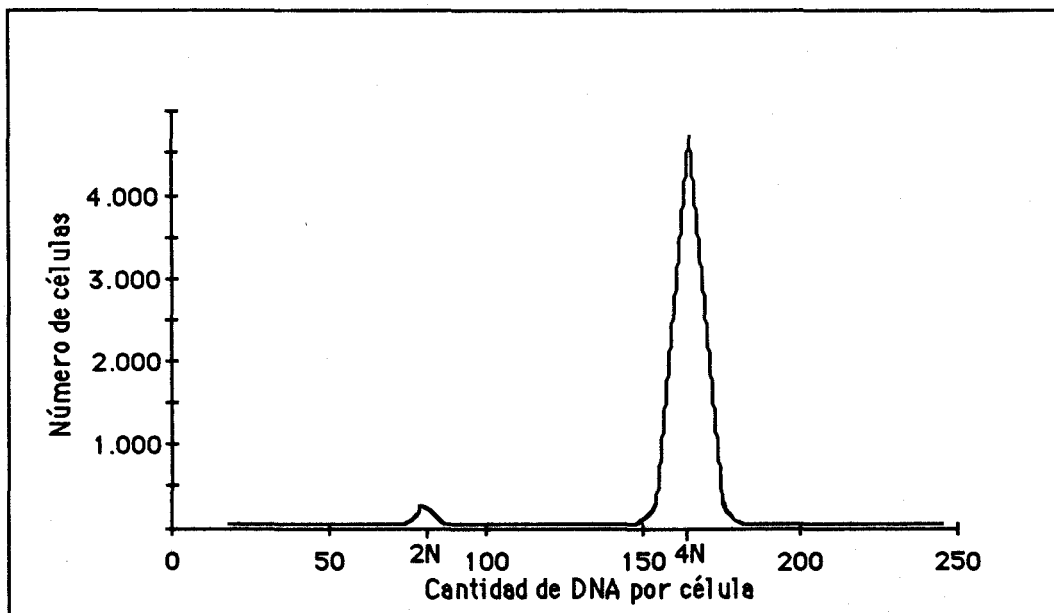


Figura 4/12. Enfermo con adenocarcinoma prostático metastásico a ganglios linfáticos mostrando un 97% de células en la región tetraploide.

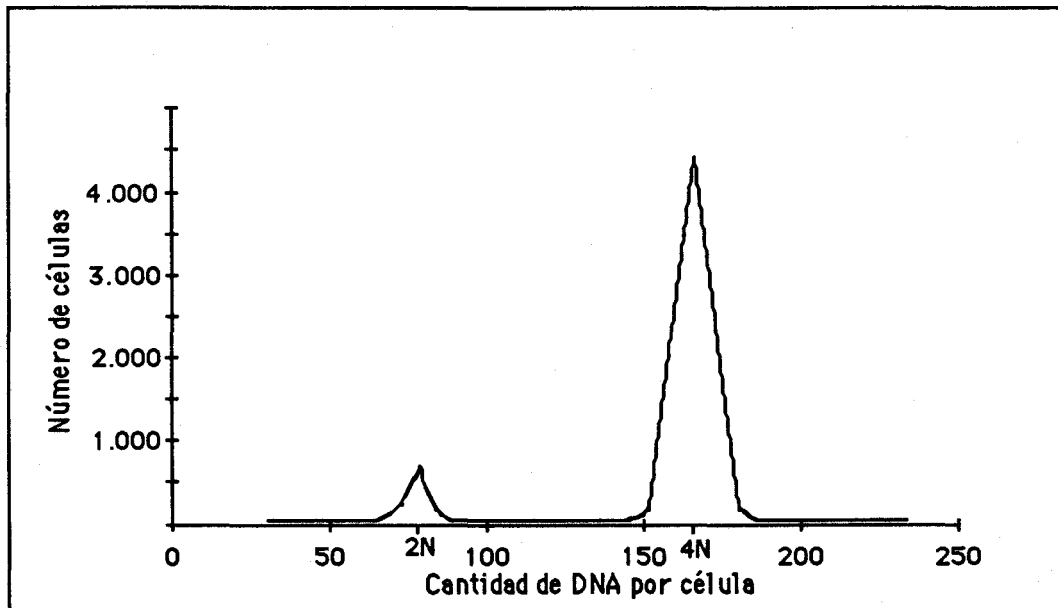


Figura 4/13. Enfermo con adenocarcinoma prostático metastásico a ganglios linfáticos mostrando un 82% de células en la región tetraploide.

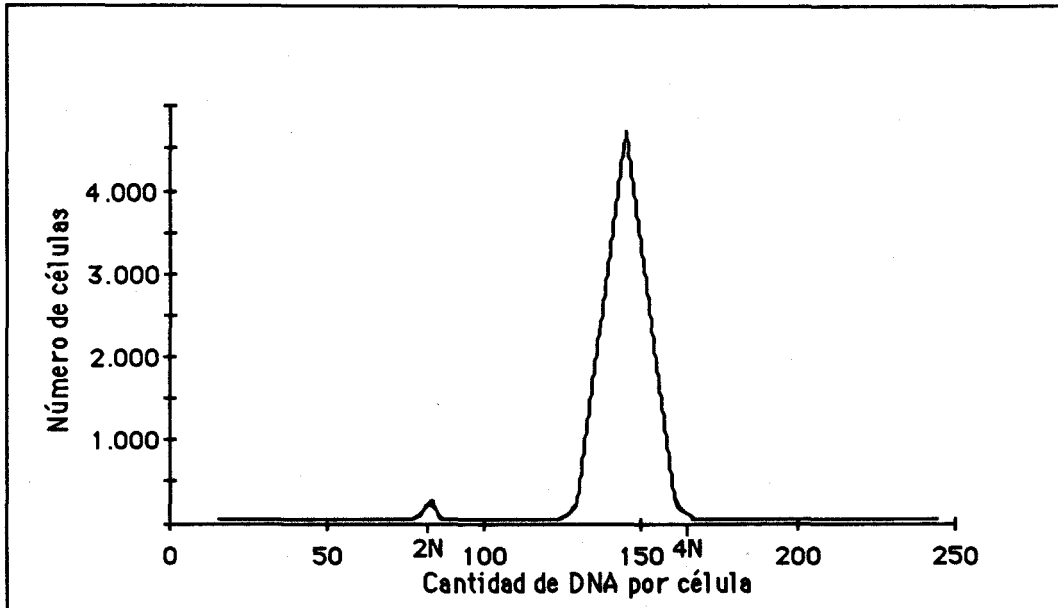


Figura 4/14. Enfermo con adenocarcinoma prostático metastásico a ganglios linfáticos mostrando un 95% de células en la región triploide.

Discusión

Discusión

En este estudio se trata de analizar la validez de la aspiración transrectal con aguja fina de la próstata para diagnosticar y establecer el pronóstico del cáncer prostático.

La aspiración con aguja fina de la próstata, aunque es un método simple y rápido, necesita de una etapa de aprendizaje para poderse incorporar de forma habitual en la práctica médica diaria. B. M. Ljung *et al.*⁹⁸ recomienda que sólo médicos con la experiencia suficiente y mantenida utilicen este tipo de tecnología. En 16 de los 289 enfermos que forman parte de este estudio (5,5%), el material obtenido fue inadecuado debido a la escasez de células o a su mala preservación. Este porcentaje es similar al 5,8% obtenido por F. Zattoni *et al.*¹⁶⁹ pero más alto que el 3% obtenido por G. W. Chodak²⁶. B. H. Carter *et al.*²⁴ admiten que la mayoría de los casos inadecuados fueron obtenidos al principio de utilizar este tipo de tecnología. En este estudio, por haberse realizado en un centro académico, la obtención de casos

inadecuados coincidieron con la llegada de residentes nuevos.

El origen frecuente de los adenocarcinomas prostáticos en las zonas periféricas de los lóbulos laterales, permite el acceso directo por vía transrectal para llegar a un diagnóstico temprano.

Según L. G. Koss⁹⁰, la finalidad del estudio citológico prostático es diagnosticar los carcinomas. Esto probablemente no sea completamente cierto ya que otros procesos benignos, inflamatorios o no, también pueden ser diagnosticados. Ninguna complicación clínica tuvo lugar en los 289 enfermos que forman parte de este estudio. F. Melograna *et al.*¹¹² describe algunos criterios para el diagnóstico de prostatitis y encuentra 6 entre 56 casos de aspiración con aguja fina, todos ellos confirmados con biopsias. E. Zattoni *et al.*¹⁶⁹ encuentra que de 511 aspiraciones consecutivas de la próstata, un 25% eran casos de prostatitis.

En 19 enfermos el diagnóstico citológico fue prostatitis granulomatosa. En estos casos la presencia de un fondo con fragmentos necróticos, leucocitos polimorfonucleares, linfocitos, histiocitos, células gigantes multinucleadas, metaplasia escamosa atípica y rasgos inflamatorios atípicos glandulares, deben sugerir el diagnóstico. Debido a que clínicamente es difícil distinguir prostatitis granulomatosa de cáncer, como bien demuestra E. W. Taylor *et al.*¹⁵⁴, ya que en los dos casos al realizar la palpación rectal se detecta un nódulo duro, firme y bien delimitado, y debido a la posibilidad de encontrar cáncer e inflamación en el mismo enfermo, la aspiración con aguja fina de la próstata debería ser realizada incluso

en casos con la sospecha clínica de prostatitis.

La interpretación de casos benignos y carcinomas pobremente diferenciados no ofrecen mucha dificultad al citopatólogo. Los problemas mayores en el diagnóstico se presentan en los casos intermedios, en los que es difícil separar hiperplasia atípicas de carcinomas bien diferenciados. En este estudio la interpretación citológica se basó en un principio en los criterios de T. S. Kline *et al.*⁸⁸, que permite clasificar las aspiraciones prostáticas en tres grupos, benignos, sospechosos y malignos. En breve, los criterios mayores incluyen riqueza celular de la preparación, falta de adhesión celular, variación del tamaño y forma de los núcleos, irregularidad de la membrana nuclear y presencia de nucleolos grandes; y los criterios menores incluyen pérdida de la polaridad, agrupamiento de los núcleos, células grandes y presencia de glándulas.

En 174 enfermos el diagnóstico final fue benigno. En 151 enfermos el diagnóstico histológico fue el mismo pero en 23 (13%) el diagnóstico histológico fue adenocarcinoma. Esta diferencia, más que una interpretación distinta de una misma lesión, puede deberse a la obtención de material prostático de dos áreas distintas en la próstata, una con y otra sin carcinoma.

En 61 enfermos, 51 con aspiraciones prostáticas y 10 con aspiraciones de ganglios linfáticos, el diagnóstico citológico fue adenocarcinoma. Para T. S. Kline *et al.*⁸⁸, se necesitan tres o cuatro criterios mayores, o la presencia de una preparación con abundante celularidad, dos criterios mayores y dos menores. Al final de este

estudio, el diagnóstico definitivo se basó principalmente en la presencia de nucleolos, núcleos y células grandes. Este diagnóstico fue confirmado en 49 de los 51 enfermos con aspiraciones prostáticas (96%), pero no en los 2 restantes (4%). Varios autores han publicado la obtención de resultados "falsos-positivos". F. Zattoni *et al.*¹⁶⁹ obtiene 5 casos considerados "falsos-positivos" entre 195 aspiraciones (2,5%) y B. H. Carter *et al.*²⁴ obtiene 8 en 57 casos (14%). En otras series, P. L. Esposti⁴¹ y F. Melograna *et al.*¹¹² no obtienen ningún caso "falso-positivo". Basado en el estudio realizado por G. W. Chodak²⁷, en el que revisa la literatura en el tema y es incapaz de encontrar un solo caso en el que después de recibir el diagnóstico citológico de "falso-positivo" (citología positiva pero histología negativa) se realizara una prostatectomía total y se examinara minuciosamente, se puede proponer el término "positivo sin confirmación" para sustituir al de "falso-positivo".

J. J. Kaufman⁸⁴ cree que se deben tomar medidas terapéuticas una vez que un citopatólogo con experiencia ha efectuado el diagnóstico de adenocarcinoma, sin necesidad de esperar que haya una confirmación histológica. B. M. Ljung⁹⁷ afirma que la aspiración transrectal con aguja fina de la próstata es el método diagnóstico preferido en el Hospital de Karolinska, donde las biopsias prostáticas ocupan un lugar secundario.

T. S. Kline y V. Kannan⁸⁷ y B. H. Carter *et al.*²⁴ cuando describen los adenocarcinomas bien diferenciados de la próstata no incluyen la presencia de macronucleolos entre las características necesarias

para el diagnóstico. Por el contrario, en este estudio el incremento del tamaño nucleolar estuvo presente en un 100% de los enfermos con el diagnóstico citológico de adenocarcinoma, lo que parece soportar las ideas de L. G. Koss et al.⁹⁰ y D. F. Gleason⁶¹ que consideran que el aumento del tamaño de los nucleolos es un factor necesario e indispensable para el diagnóstico citológico del carcinoma prostático.

Es importante resaltar que la presencia de macronucleolos puede ser observada en otras enfermedades benignas de la próstata y necesita principalmente de la presencia del incremento del tamaño celular y nuclear para sugerir el diagnóstico de adenocarcinoma (Figura 5/1).

El incremento de la celularidad, parece ser un factor importante para el diagnóstico de adenocarcinoma cuando la misma persona realiza todas las aspiraciones, pero pasa a ser un factor relativo a la hora de interpretar aspiraciones realizadas por diferentes individuos. Esta diferencia en celularidad obtenida por distintas personas parece influenciarse principalmente por la experiencia y el dominio de la técnica realizando las aspiraciones.

Los 10 enfermos con el diagnóstico citológico de adenocarcinoma prostático metastásico a ganglios linfáticos, fueron comprobados realizando estudios inmunohistoquímicos (Antígeno Específico Prostático y Fosfatasa Acida Específica Prostática), y utilizados principalmente en la última parte de este estudio para comprobar la utilidad de la flujocitometría.

Para el diagnóstico de sospecha de malignidad, T. S. Kline

*et al.*⁸⁸ requiere la presencia de una preparación con abundante celularidad y dos o tres de sus criterios menores. Al final de este estudio estos criterios fueron modificados y para realizar este diagnóstico lo principal fue el tener los aspectos citológicos más importantes con la excepción de la presencia de nucleolos. De los 36 enfermos con el diagnóstico citológico de sospechoso de adenocarcinoma, 22 fueron adenocarcinoma histológicamente, 10 fueron hiperplasias glandulares atípicas y 4 fueron hiperplasias prostáticas benignas. Debido a la asociación de hiperplasias atípicas con carcinomas demostrada por B. Helpap⁷¹ entre otros, los 10 casos de hiperplasias atípicas fueron considerados malignos, que al sumarse a los 22 adenocarcinomas dieron un 90% (32 de 36 enfermos) de concordancia.

En este estudio, dos carcinomas con origen extraprostático fueron diagnosticados, uno con origen en la vejiga urinaria y otro en el colon. Por lo tanto es importante, a la hora de examinar un aspirado prostático, pensar en la posibilidad de metástasis desde lugares distantes, infiltración directa de la próstata por tumores con origen en órganos vecinos o en la presencia de tumores no tan comunes, pero que pueden originarse en la próstata (sarcomas, linfomas, carcinomas en grano de avena, etc.).

Al intentar evaluar la sensibilidad de la clasificación citológica de Koss⁹⁰ (Figuras 5/2, 5/3/, 5/4) para determinar el grado de diferenciación de los 49 enfermos con carcinomas, comparándola a la clasificación histológica de Böcking^{10,11,12}, un 59% de concordancia



fue obtenido. Una diferencia de un grado fue obtenida en 35% y de 2 grados en 6% de los enfermos (Figura 5/5). El 41% de discordancia obtenida puede deberse a una falta de exactitud de los criterios citológicos expuestos por L. G. Koss⁹⁰, a la ausencia de la estructura histológica que pueda influenciar el grado de diferenciación obtenido, o a una diferencia en la zona aspirada y biopsiada, ya que como es bien conocido, es muy frecuente encontrar distintos grados de diferenciación en el mismo tumor prostático.

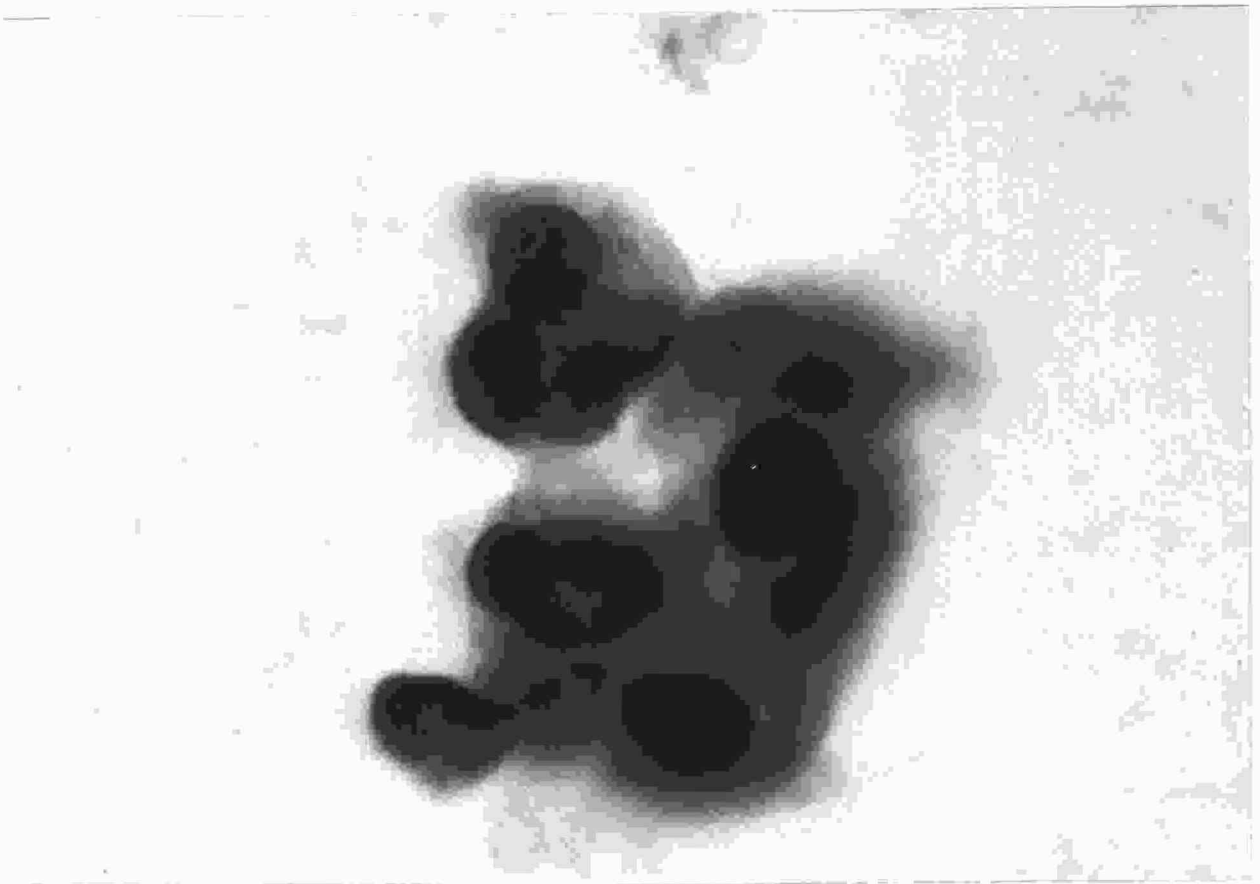


Figura 5/1. Adenocarcinoma prostático mostrando la presencia de nucleolos prominentes y núcleos grandes.

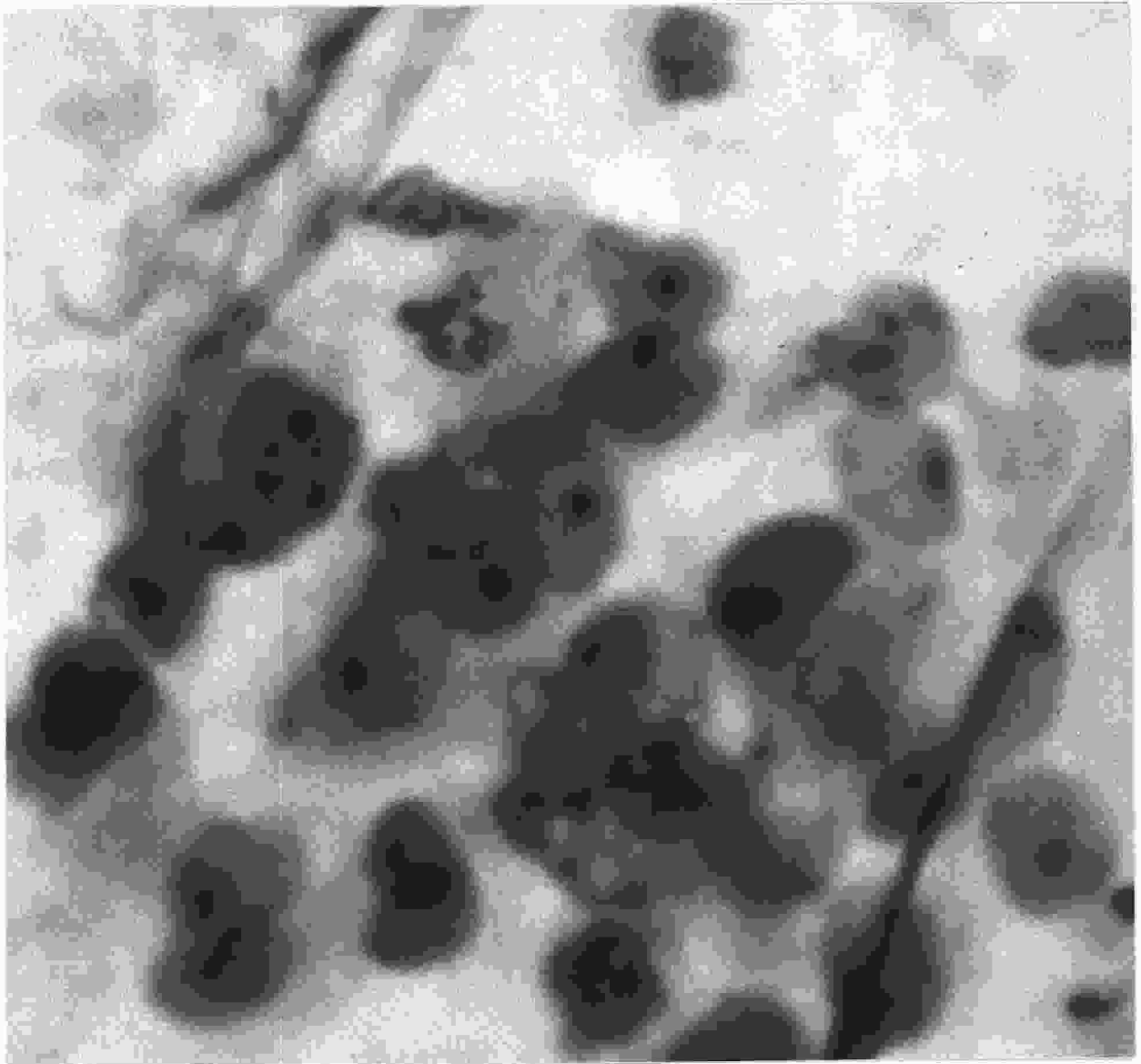


Figura 5/2. Adenocarcinoma prostático pobremente diferenciado mostrando falta total de cohesión celular, núcleos y nucleolos muy grandes.

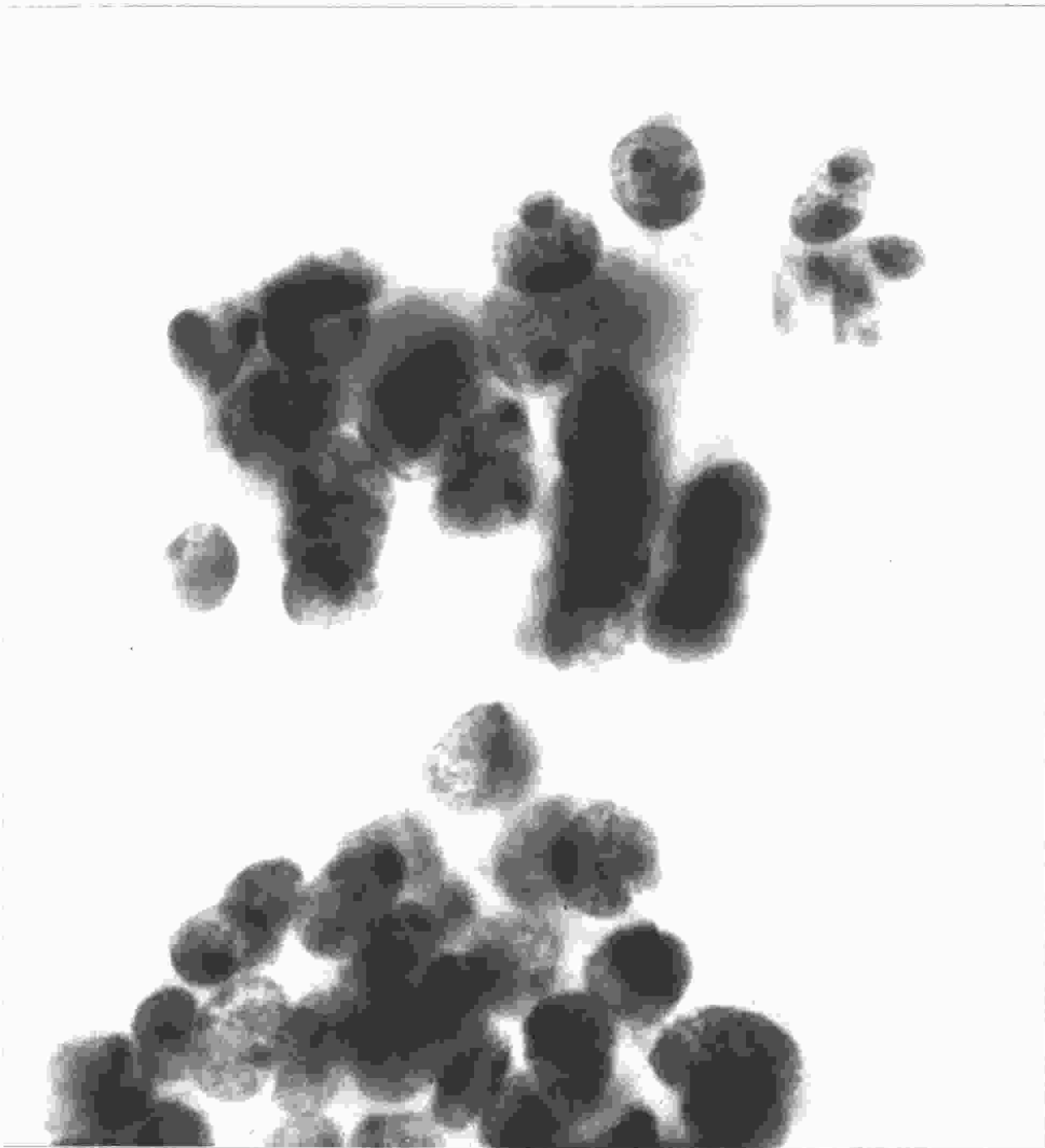


Figura 5/3. Adenocarcinoma prostático moderadamente bien diferenciado mostrando poca cohesión intercelular y células grandes con nucleolos muy prominente.

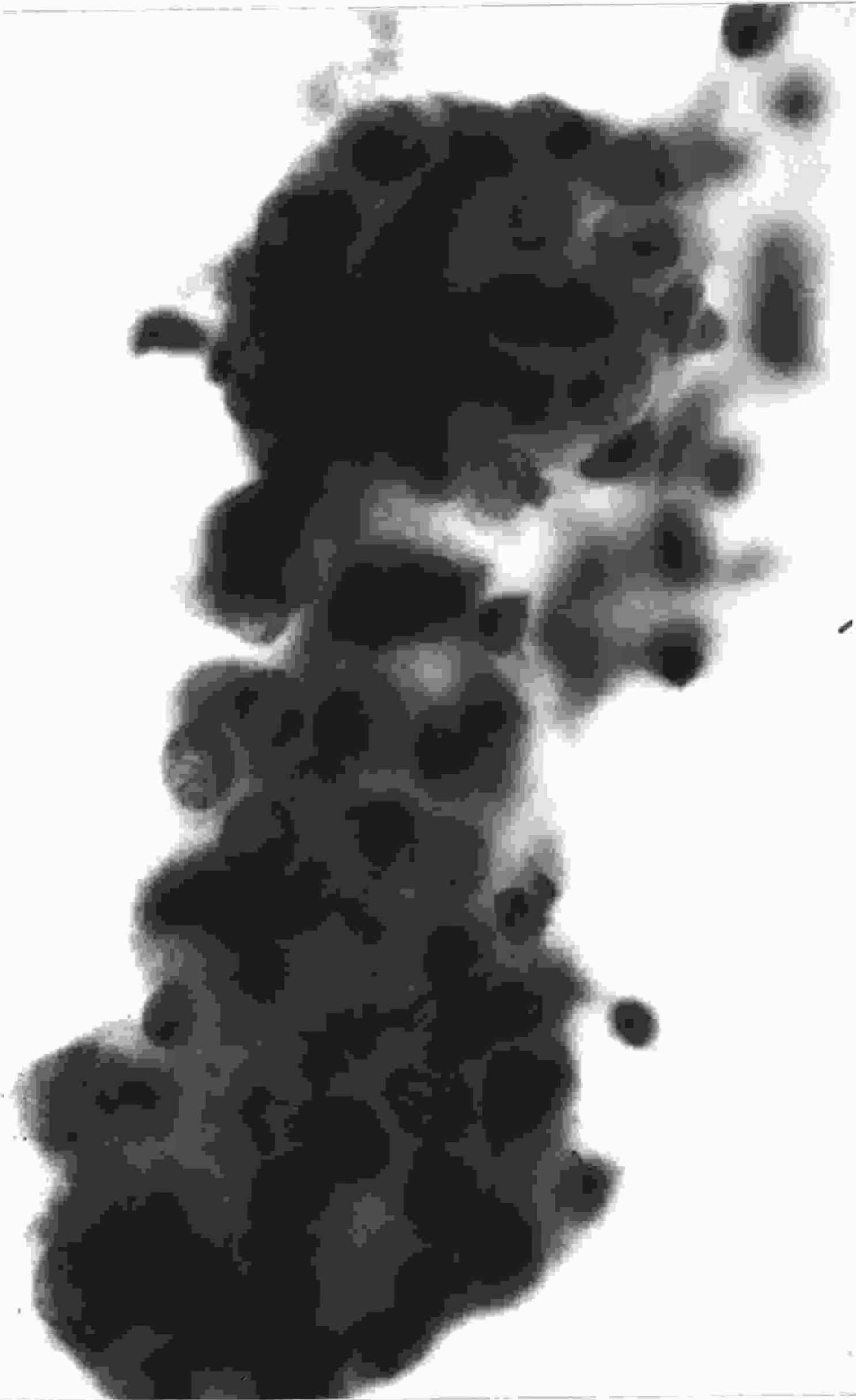


Figura 5/4. Adenocarcinoma bien diferenciado de la próstata.

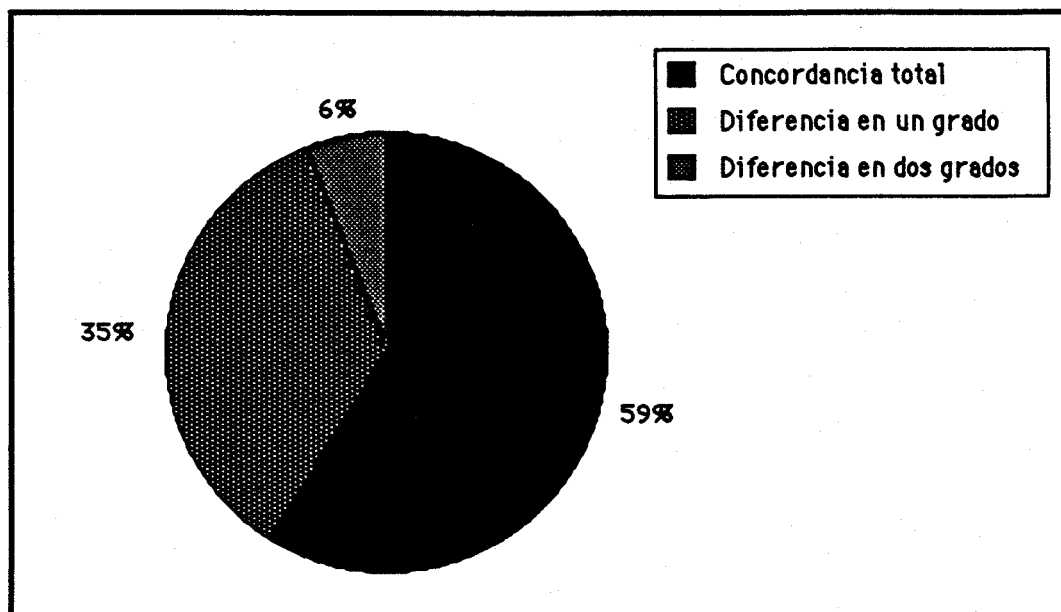


Figura 5/5. Concordancia en el grado de diferenciación asignado al utilizar las clasificaciones histológica de Böcking^{10,11,12} y citológica de Koss⁹⁰.

Al evaluar los distintos aspectos citológicos por separado y compararlos al grado de diferenciación histológico (Figuras 5/6, 5/7, 5/8, y 5/9), sólo el tamaño nucleolar obtuvo un porcentaje de concordancia mayor (69%) que el obtenido por la clasificación de Koss⁹⁰. El tamaño de los núcleos (53%), la presencia de formaciones glandulares (47%), la relación núcleo/citoplasma (47%) y las alteraciones de la membrana nuclear (45%), por este orden, fueron los aspectos citológicos que guardaron mayor concordancia (Figura 5/10).

El grado de diferenciación, especialmente cuando el tumor es pobremente diferenciado, puede influir de una forma decisiva en el tratamiento del enfermo contraindicando la cirugía y favoreciendo los métodos paliativos. La falta de exactitud de los distintos aspectos citológicos y de la clasificación de Koss⁹⁰, debería promover entre los citopatólogos la necesidad de evitar el intento en clasificar el grado de diferenciación. Esta falta de exactitud puede deberse a la diversidad observada en los cánceres prostáticos, que muestran varios grados de diferenciación en los mismos cortes histológicos. La punta de la aguja al aspirar, puede ponerse en contacto con una sección localizada del tumor y no tocar otras. Otro factor importante a tener en cuenta es la falta de estructura, que en la mayoría de las clasificaciones histológicas pueden jugar un papel determinante, incluyendo en la clasificación de Böcking^{10,11,12}.

La última finalidad de este trabajo fue el determinar si el análisis flujocitométrico del contenido de DNA nuclear se puede realizar en material citológico obtenido al hacer una aspiración con

aguja fina, y si la información ofrecida aporta datos importantes para determinar el pronóstico para estos enfermos.

Los resultados demuestran que los casos de carcinomas pobremente diferenciados fueron en un 100% aneuploides, mientras que los bien diferenciados mostraron grupos aneuploides en un 60% de los casos. Los procesos benignos fueron todos diploides (Figura 5/11).

Los 5 casos benignos fueron esencialmente diploides mostrando el peor de ellos un 2% de células con características aneuploides. (Figura 5/12).

Los 5 casos con el diagnóstico de adenocarcinoma bien diferenciado, mostraron un 3%, 4%, 16%, 35% y 60% de células aneuploides respectivamente (Figura 5/13).

Los 5 casos con el diagnóstico de adenocarcinoma pobremente diferenciado tuvieron un 55%, 72%, 84%, 91% y 96% de células aneuploides (Figura 5/14).

Los 10 casos con carcinoma prostático metastásico a ganglios linfáticos mostraron un 82%, 91%, 92%, 93%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% y 100% de células aneuploides (Figura 5/15).

Estos resultados sugieren que los grupos aneuploides aparecen principalmente en carcinomas y no en procesos benignos, y que mientras peor es la diferenciación del tumor mayor es la frecuencia de presentación. Además el porcentaje de grupos aneuploides tiende a ser mayor en los casos con menor diferenciación. Por lo tanto, la presencia de grupos aneuploides importantes y el porcentaje de células con estas características, tienen un importante valor

pronóstico. Estas conclusiones parecen confirmar los estudios realizados por A. Zetterberg y P. L. Esposti¹⁷⁰, R. E. Schultz *et al.*¹³⁹, B. Tribukait *et al.*¹⁵⁶ y S. Lundberg *et al.*⁹⁹, en los que demuestran que los tumores con componentes celulares aneuploides demuestran un comportamiento biológico más agresivo.

La falta de exactitud al clasificar citológicamente el grado de diferenciación de los tumores puede, por lo tanto, compensarse evaluando el contenido nuclear en DNA.

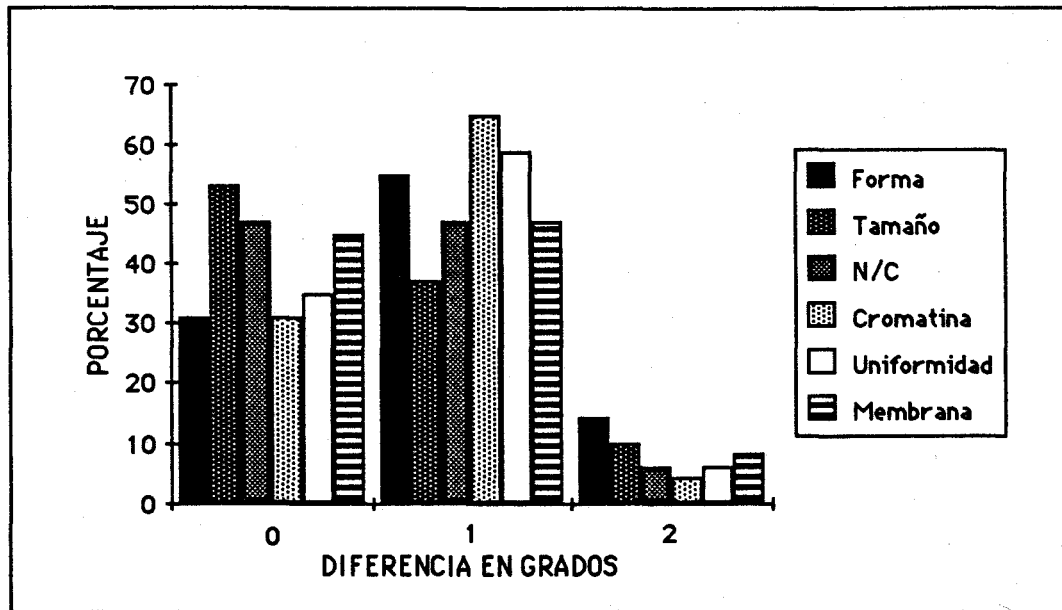


Figura 5/6. Grado de concordancia obtenido al comparar el grado de los distintos aspectos citológicos nucleares con el grado histológico de Böcking^{10,11,12}.

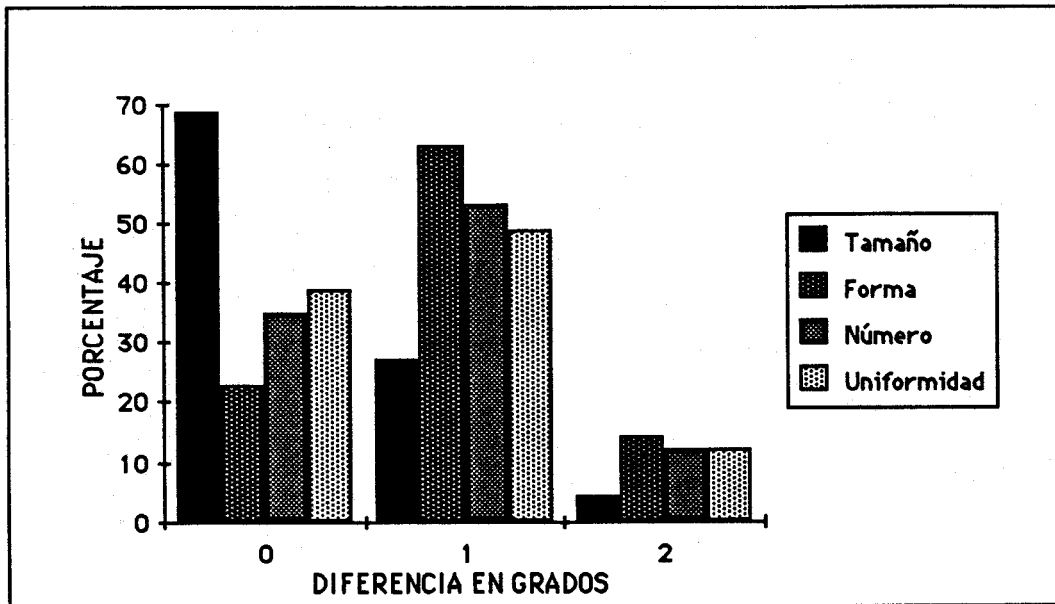


Figura 5/7. Grado de concordancia obtenido al comparar el grado de los distintos aspectos citológicos nucleolares con el grado histológico de Böcking^{10,11,12}.

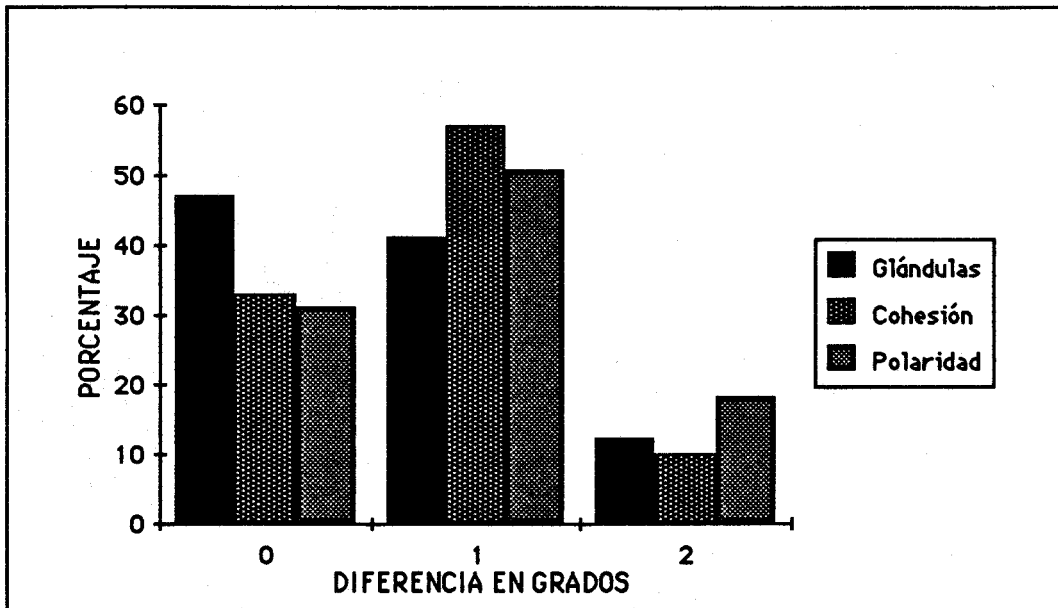


Figura 5/8. Grado de concordancia obtenido al comparar el grado de los distintos aspectos de la arquitectura citológica con el grado histológico de Böcking^{10,11,12}.

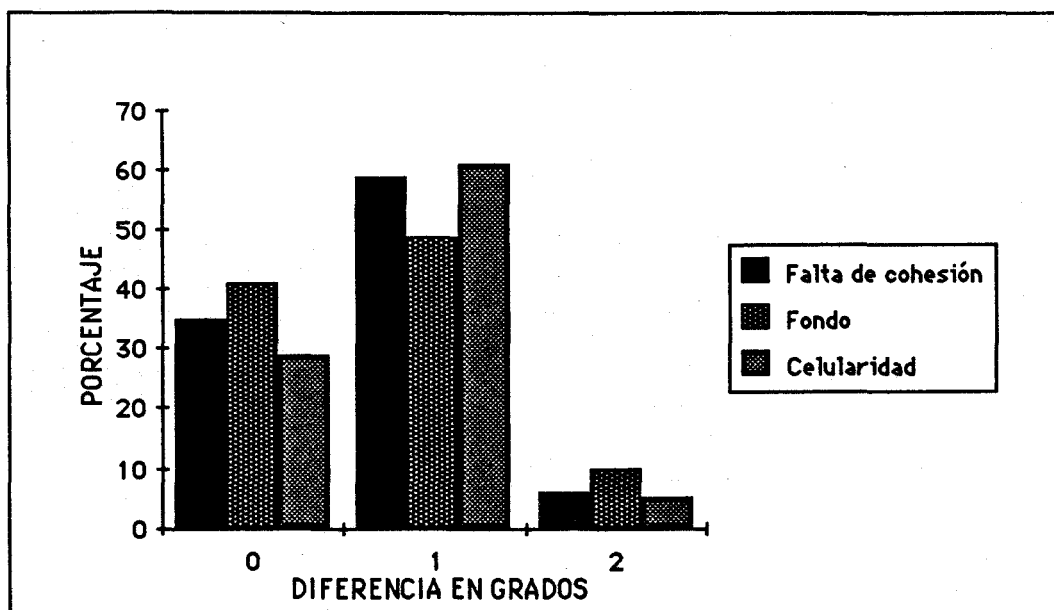


Figura 5/9. Grado de concordancia obtenido al comparar el grado de algunos aspectos citológicos generales con el grado histológico de Böcking^{10,11,12}.

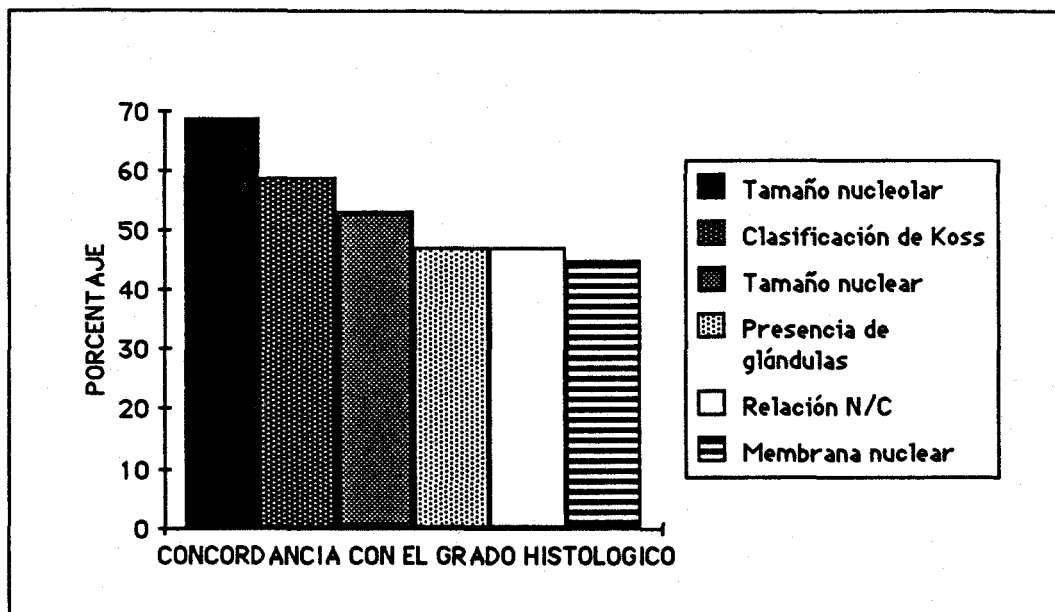


Figura 5/10. Concordancia total de la clasificación de Koss⁹⁰ y de los principales aspectos citológicos con la clasificación histológica de Böcking^{10,11,12}.

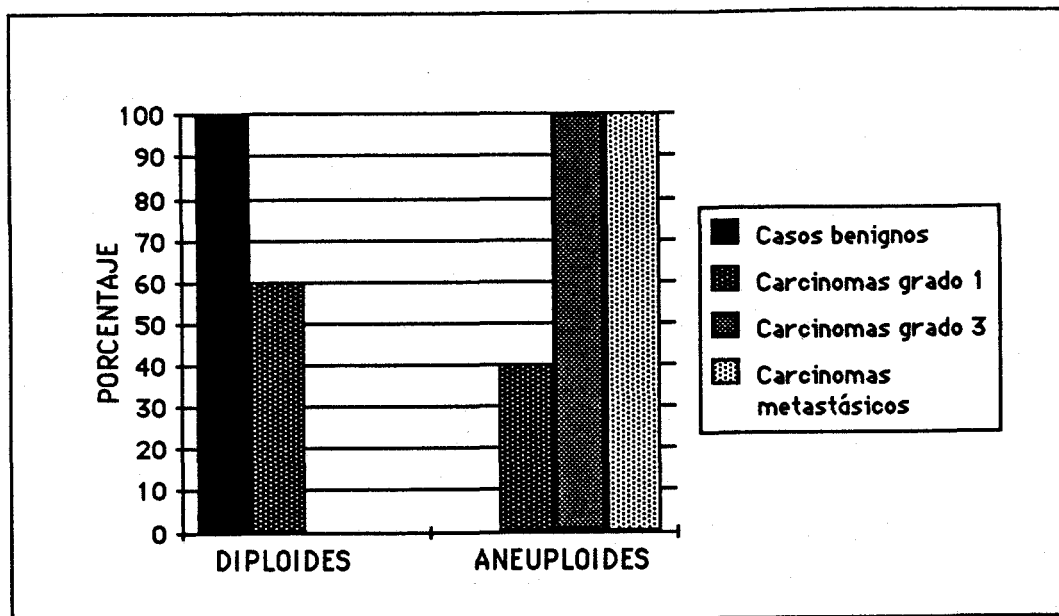


Figura 5/11. Presencia de grupos celulares aneuploides en los distintos procesos prostáticos.

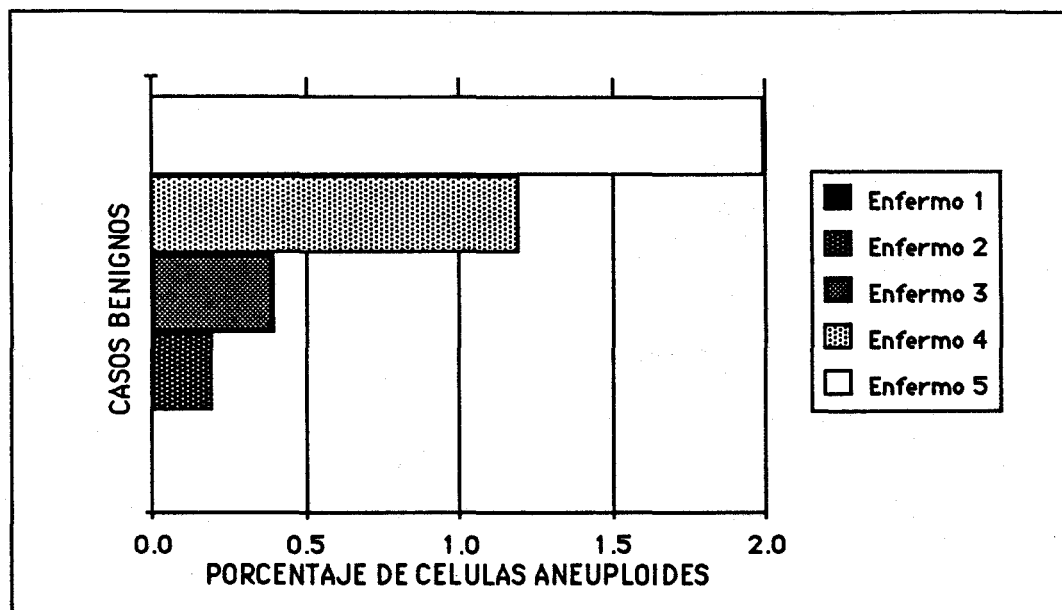


Figura 5/12. Porcentaje de células aneuploides en los casos prostáticos benignos.

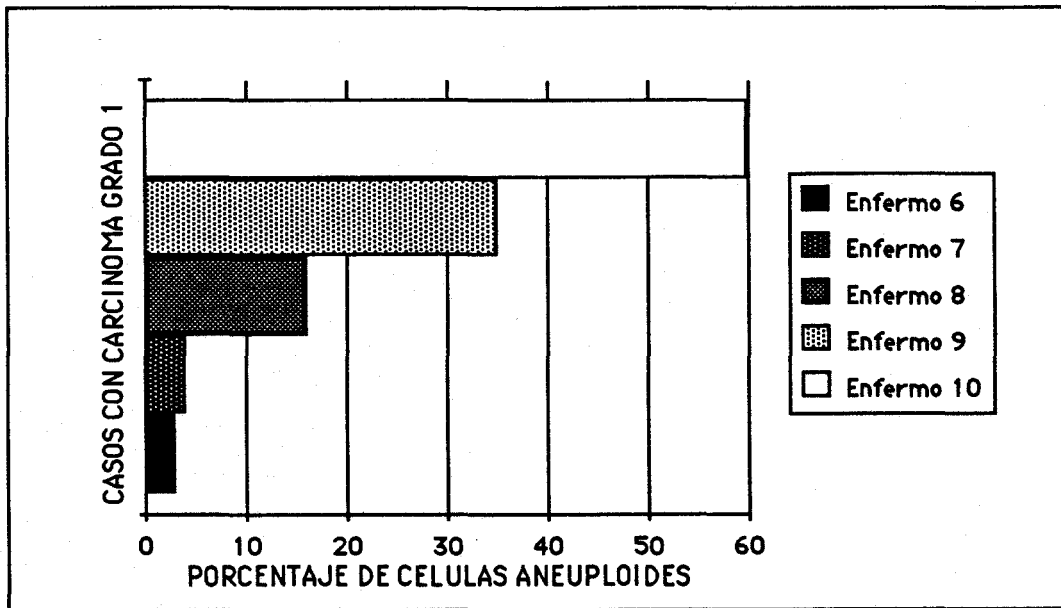


Figura 5/13. Porcentaje de células aneuploides en los casos con carcinoma bien diferenciado de la próstata.

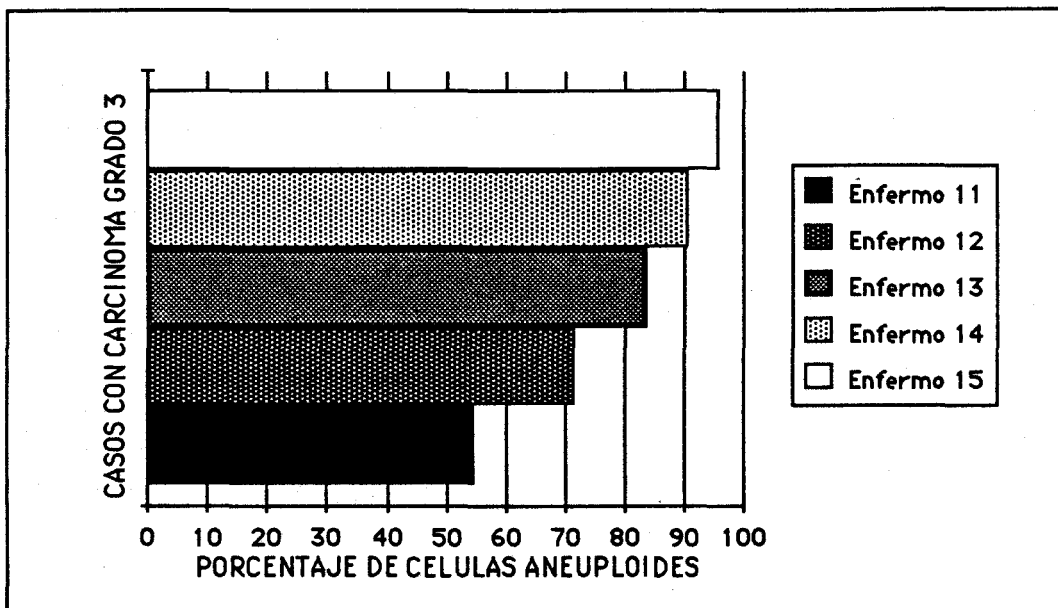


Figura 5/14. Porcentaje de células aneuploides en los casos con carcinoma pobremente diferenciado de la próstata.

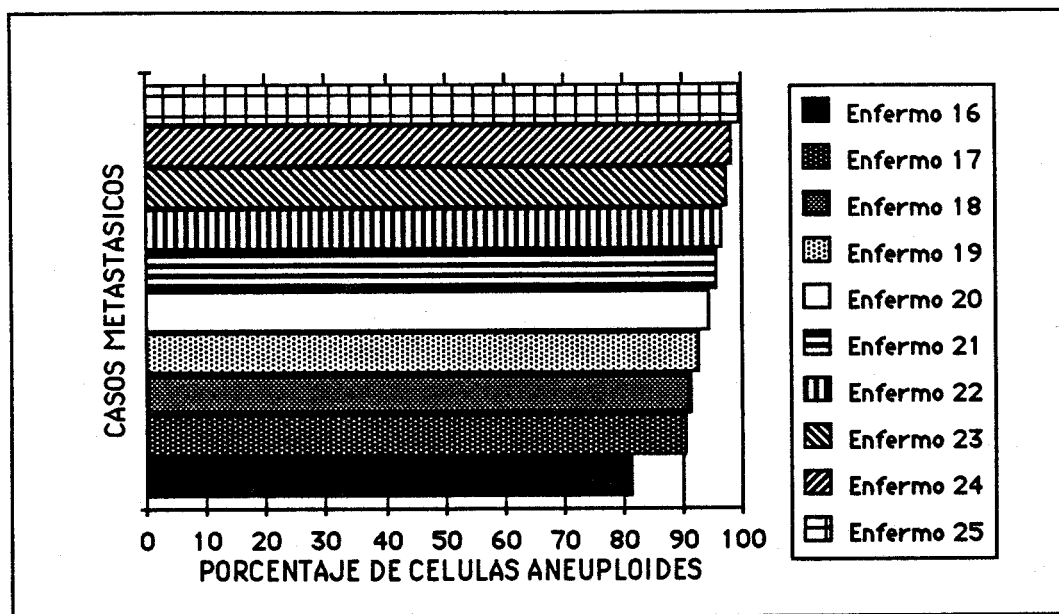


Figura 5/15. Porcentaje de células aneuploides en los casos con carcinoma metastásico de la próstata.

Conclusiones

Conclusiones

1. La aspiración con aguja fina de la próstata es un método rápido, con pocas complicaciones clínicas, que puede ser utilizado en la consulta del médico de forma ambulatoria, y aunque de fácil aplicación, necesita de un proceso de aprendizaje y experiencia.

2. La aspiración transrectal es útil para diagnosticar procesos benignos inflamatorios prostáticos.

3. En el diagnóstico del adenocarcinoma prostático, la aspiración transrectal es una técnica con una especificidad entre el 96% y el 100%, y con una sensibilidad alta que puede mejorarse al ganar experiencia realizando las aspiraciones e interpretando las preparaciones.

4. Los aspectos citológicos más importantes para el diagnóstico del adenocarcinoma prostático son el incremento del

tamaño celular, nuclear y sobre todo nucleolar.

5. La falta de la estructura histológica y la focalidad de las aspiraciones transrectales, en tumores que usualmente presentan una diversidad en grados de diferenciación muy alta, hacen que esta técnica no tenga mucha concordancia al comparar los grados de diferenciación obtenidos citológicamente a los obtenidos histológicamente.

6. El tamaño nucleolar obtuvo el porcentaje de concordancia mayor (69%) al evaluar los distintos aspectos citológicos por separado y compararlos al grado histológico, mientras que la clasificación citológica de Koss⁹⁰ obtuvo un 59%.

7. El estudio flujocitométrico de los aspirados prostáticos parece complementar la capacidad citológica para determinar el grado de diferenciación del adenocarcinoma prostático. La presencia de cantidades anormales de DNA nuclear y su porcentaje aportan datos importantes al determinar el comportamiento biológico de estos tumores. La presencia de un grupo celular aneuploide importante apoya el diagnóstico de malignidad, y mientras mayor es el porcentaje peor es el pronóstico.

Resumen

Resumen

Este trabajo fue realizado para evaluar la validez diagnóstica y pronóstica de la aspiración transrectal con aguja fina de la próstata. Con este objetivo 345 aspiraciones procedentes de 289 enfermos fueron evaluadas y comparadas a los correspondientes diagnósticos histológicos.

En 23 de los 174 enfermos con el diagnóstico citológico benigno, el diagnóstico histológico fue adenocarcinoma. Esta discrepancia puede deberse en su mayor parte a la obtención de material de dos lugares distintos en la próstata, uno con y otro sin carcinoma.

Diecinueve enfermos con prostatitis granulomatosa fueron reconocidos citológicamente y comprobados histológicamente en un 100% de los casos.

Un 61% de los casos sospechosos citológicamente, recibieron el diagnóstico histológico de adenocarcinoma.

De los 51 enfermos con el diagnóstico citológico de

adenocarcinoma, 49 fueron confirmados histológicamente y los dos enfermos restantes que podrían ser clasificados como un 4% de "falsos-positivos", deberían en realidad llamarse "casos positivos sin confirmar", ya que en ninguno de los 2 enfermos se realizó una prostatectomía total basada en el diagnóstico citológico.

Dos tumores extraprostáticos fueron diagnosticados en esta serie, uno procedente de la vejiga urinaria y otro con origen en el colon. Estos casos sugieren que el diagnóstico diferencial debe ampliarse lo suficiente para dejar la posibilidad de realizar diagnósticos inesperados.

La capacidad citológica para determinar el grado de diferenciación de los tumores prostáticos fue evaluada comparando los resultados a los obtenidos al clasificar histológicamente el grado de diferenciación utilizando los criterios expuestos por A. Böcking^{10,11,12}. Un primer intento fue realizado utilizando la clasificación citológica propuesta por L. G. Koss⁹⁰, obteniendo un 59% de concordancia. Al evaluar separadamente los distintos aspectos citológicos, el incremento del tamaño nucleolar obtuvo la mayor concordancia (69%), seguido del incremento del tamaño nuclear (53%). Estos resultados pueden sugerir la posibilidad de evitar el clasificar citológicamente el grado de diferenciación de los tumores prostáticos, ya que pueden llegar a influenciar erróneamente la orientación terapéutica de estos enfermos.

El material citológico restante fue entonces usado para determinar el contenido en DNA nuclear, que en los enfermos con procesos prostáticos benignos resultó ser diploide, con poblaciones

celulares aneuploides siempre menor al 2%. En 3 de los 5 enfermos con adenocarcinomas bien diferenciados, el porcentaje de células aneuploides varió entre el 16% y el 60%, mientras que 2 casos fueron esencialmente diploides. El porcentaje de células aneuploides en los adenocarcinomas pobremente diferenciados y metastásicos fue siempre superior al 72%, con la excepción de un solo caso con un 55%. Estos resultados hablan en favor de complementar el estudio citológico de los aspirados prostáticos con el diagnóstico de adenocarcinoma, con análisis flujocitométrico para poder determinar el comportamiento biológico.

En resumen, la aspiración transrectal con aguja fina de la próstata es un método libre de complicaciones clínicas, fácil y simple de utilizar, que permite el diagnóstico temprano de carcinomas, aunque otros procesos benignos inflamatorios también pueden ser diagnosticados, y que al complementarse con flujocitometría, permite predecir el comportamiento biológico de los casos malignos.

Bibliografía

Referencias bibliográficas

1. Ablin R. J.: Immunochemical identification of prostate tissue-specific acid phosphatase. Clin. Chem. 19: 786-788, 1973.
2. Ablin R. J.: Prostatic histogenesis of metastases. Am. J. Clin. Pathol. 75: 129-130, 1981.
3. American Joint Committee for Cancer Staging and End Result Reporting. Manual for Staging for Cancer, 1978. New Jersey, Whiting Press, pp. 119-124, 1978.

4. Arias-Stella, J., y Takano-Moron, J.: Atypical epithelium changes in the seminal vesicle. *Arch. Pathol.* 66: 761-766, 1958.
5. Avrameas, L., y Uriel J.: Method de marquage d'antigenes immunodiffusion. *C. R. Acad. Sci* 262: 2543-2545, 1966.
6. Bain, G. O., Koch M., y Hanson J.: Feasibility of grading prostatic carcinomas. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 106: 265-267, 1982.
7. Bales, C. E., y Durfee, G. R.: Cytologic Techniques, pp. 1211-1219. En: Leopold G. Koss, *Diagnostic cytology and its histopathologic bases*. Third Ed. Philadelphia, Toronto. J. B. Lippincott Company, 1979.
8. Belt, E., y Schroeder, F. H.: Total perineal prostatectomy for carcinoma of the prostate. *J. Urol.* 107:91-96, 1972.
9. Blacklock, N. J.: Prostate: Morphology in health and disease. *Recent Results Cancer Res.* 78: 21, 1981.
10. Böcking, A., Joachim, K., y Heinzl-Wach M.: Combined histologic grading of prostatic carcinoma. *Cancer.* 50: 288-294, 1982.
11. Böcking, A., Sinagowitz, E., Thon, W., Nattenmüller, E.,

Wagner, J., y Sandritter W.: Histologisches grading des prostatakarzinoms. Med. Wett., 30: 275-279, 1979.

12. Böcking, A., y Sinagowitz, E.: Histologic grading of prostatic carcinoma. Pathol. Res. Pract., 168 (1-3): 115-125, 1980.

13. Brawn, P. N.: The dedifferentiation of prostate carcinoma. Cancer. 52: 246-251, 1983.

14. Brawn, P. N., Ayala, A. G., Von Eschenbach, A. C., Hussey, D. H., y Johnson, D. E.: Histological grading of prostate adenocarcinoma: The development of a new system and comparison with other methods A preliminary study. Cancer. 49: 525-532, 1982.

15. Braylan, R. C., Benson, N. A., y Nourse, V.: Correlated analysis of cellular DNA, membrane antigen and light scatter of human lymphoid cells. Cytometry. 2: 337-343, 1982.

16. British Prostate Study Group: Evaluation of plasma hormone concentrations in relation to clinical staging in patients with prostatic cancer. Br. J. Urol. 51: 382-389, 1979.

17. Broders, A. C.: The grading of carcinoma. Minn. Med., 8:

726-730, 1925.

18. Broders, A. C.: Carcinoma. Grading and practical application. Arch. Pathol., 2: 376-381, 1926.

19. Burke, J. S.: The diagnosis of extranodal lymphomas and lymphoid hyperplasias ("pseudolymphomas") other than those involving the lung, pp. 298-328 en: Elain Sarkin Jaffe ed. Surgical pathology of the lymph nodes and related organs. Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio de Janeiro, Sidney, Tokyo. W. B. Saunders, 1985.

20. Byar, D. P., Mostofi, F. K., y the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Carcinoma of the prostate: Prognostic evaluation of certain pathologic features in 208 radical prostatectomies examined by the step-section technique. Cancer. 30: 5-13, 1972.

21. Campbell, M. F.: Anatomy of Prostate., pp.1797. Urology, Vol. 2. Philadelphia, W.B. Saunders, 1963.

22. Carney, J. A., y Kelalis P. P.: Endometrial carcinoma of the prostatic utricle. Am. J. Clin. Pathol. 60: 565-569, 1973.

23. Carstens, P. H. B.: Perineural glands in normal and

hyperplastic prostates. *J. Urol.* 123: 686-691, 1980.

24. Carter, B. H., Riehle, R. A. Jr., Koizumi, J. H., Amberson, J., y Vaughn, E. D. Jr.: Fine needle aspiration of the abnormal prostate: A cytohistological correlation. *J. Urol.* 135: 294-298, 1986.

25. Chin, W., Fay, R., y Ortega, P.: Malignant fibrous histiocytoma of prostate. *Urology.* 27: 363-365, 1986.

26. Chodak, G. W., Bibbo, M., Straus, F. H., y Wied G. L.: Transrectal aspiration biopsy versus transperineal core biopsy for the diagnosis of carcinoma of the prostate. *J. Urol.* 132: 480-482, 1984.

27. Chodak, G. W., Steinberg, G. D., Bibbo, M., Wied, G., Straus, F. S., Vogelzang, N. J., y Shoenberg, H. W.: The role of transrectal aspiration biopsy in the diagnosis of prostate cancer. *J. Urol.* 135: 299-305, 1986.

28. Chu, T. M., Wang, M. C., y Scott, W. W.: Immunochemical detection of serum prostatic acid phosphatase: Methodology and clinical evaluation. *Invest. Urol.* 15: 319-323, 1978.

29. Cook, G. B., y Watson, F. R.: A comparison by age of death

rates due to prostate cancer alone. *J. Urol.* 100: 669-671, 1968.

30. Coons, A. H., Creech, H. J., y Jones, R. N. : Immunological properties of an antibody containing a fluorescent group. *Pro. Soc. Exp. Biol. Med.* 47: 200-202, 1941.

31. Corriere, J. N., Cornog, J. L., y Murphy, J. J.: Prognosis in patients with carcinoma of the prostate. *Cancer.* 25: 911-918, 1970.

32. Cos, L. R., y Rashid, H. A.: Primary non-hodgkin lymphoma of prostate presenting as benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 23: 176-179, 1974.

33. Darzynkiewicz, Z., Traganos, F., y Melamed, M. R.: New cell cycle compartments identified by multiparameter flow cytometry. *Cytometry.* 1: 98-108, 1980.

34. Dhom, G., y Hohbach, Ch.: Pathology and classification of prostate malignancies: Experience of the German Prostate Cancer Registry, pp. 95-113. En: G. H. Jacobi, y R. Hohenfellner ed. *Prostate Cancer.* Baltimore, London. Williams & Wilkins, 1982.

35. Doll, D. C., Weiss, R. B., y Shah, S.: Lymphoma of the prostate presenting as benign prostatic hypertrophy. *South. Med. J.*

71: 1170-1171, 1978.

36. Droese, M., y Voeth, C.: Cytologic features of seminal vesicle epithelium in aspiration biopsy smears of the prostate. *Act. Cytol.* 20: 120-125, 1976.

37. Dube, V. E., Farrow, G. M., y Greene, L. F.: Prostatic adenocarcinoma of ductal origin. *Cancer.* 32: 402-409, 1973.

38. Epstein, N. A. : Primary papillary carcinoma of the prostate: report of a histopathologic, cytologic and electron microscopic study of one case. *Acta Cytologica.* 21: 543-546, 1977.

39. Epstein, J. I., y Woodruff, J. M.: Adenocarcinoma of the prostate with endometrioid features: A light microscopic and immunohistochemical study of ten cases. *Cancer.* 57: 111-119, 1986.

40. Esposti, P. L.: Cytologic diagnosis of prostatic tumors with the aid of transrectal aspiration biopsy: A critical review of 1110 cases and a report of morphologic and cytochemical studies. *Acta Cytol.* 10: 182-186, 1966.

41. Esposti, P. L.: Cytologic malignancy grading of prostatic

carcinoma by transrectal aspiration biopsy. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 5: 199-201, 1971.

42. Esposti, P. L.: Aspiration biopsy cytology in the diagnosis and management of prostatic carcinoma. Stockholm, Stål. and Accidentryck. 5: 314-318, 1974.

43. Esposti, P. L., Elman, A., y Norlen, H.: Complications of transrectal aspiration biopsy of the prostate. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 9: 208-212, 1975.

44. Esposti, P. L., Franzén, S., y Zajicek, J.: The aspiration biopsy smear, pp. 1123-1132. En: L. G. Koss, ed. *Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases*. Edition 2. Philadelphia, J. B. Lippincott, 1968.

45. Esposti, P. L., y Franzén, S.: Transrectal aspiration biopsy of the prostate. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 55 (supplement): 49-52, 1980.

46. Evans, N., Barnes, R. W., y Brown, A. F.: Carcinoma of the prostate. Correlation between the histologic observations and the clinical course. *Arch. Pathol.*, 34: 473-483, 1942.

47. Fordham, M. V. P., Burdge, A. H., Matthews, J., Williams,

G., y Cooke, T.: Prostatic carcinoma cell DNA content measured by flow cytometry and its relation to clinical outcome. *Br. J. Surg.* 73: 400-403, 1986.

48. Foti, A. G., Herschman, H., y Cooper, J. F.: A solid-phase radioimmunoassay for human prostatic acid phosphatase. *Cancer Res.* 35: 2446-2452, 1975.

49. Franks, L. M.: Latency and progression in tumours: the natural history of prostate cancer. *Lancet.* 2: 1037-1039, 1956.

50. Franks, L. M., y Chesterman, F. C.: Intraepithelial carcinoma of prostatic urethra, periurethral glands and prostatic ducts (Bowen's disease of urinary epithelium). *Br. J. Cancer.* 10: 223-226, 1956.

51. Franzén, S., Giertz, G., y Zajicek, J.: Cytological diagnosis of prostatic tumors by transrectal aspiration biopsy: a preliminary report. *Br. J. Urol.* 32: 193-195, 1960.

52. Freiha, F. A., Pistenma, D. A., y Bagshaw, M. A.: Pelvic lymphadenectomy for staging prostatic carcinoma: Is it always necessary?. *J. Urol.* 122: 176-177, 1979.

53. Gaeta, J. F., Asirwatham, J. E., Miller, G., y Murphy, G. P.:

Histologic grading of primary prostatic cancer: a new approach to an old problem. *J. Urol.* 123: 689-693, 1980.

54. Gaeta, J. F., y Gardner, W. A.: Histologic grading of prostatic cancer: a review of background and possibilities, pp.41-43, en: G. P. Murphy, ed. *Prostatic Cancer*. Littleton: PSG Publishing Company, Inc., 1979.

55. Garnett, J. E., Oyasu, R., y Grayhack, J. T.: The accuracy of diagnostic biopsy specimens in predicting tumor grades by Gleason's classification of radical prostatectomy specimens. *J. Urol.* 131: 690-693, 1984.

56. Garret, M., y Hamm, F. C.: Atypical cells of origin from the seminal vesicles, complicating cytologic evaluation of prostatic secretions. *Am. J. of Clin. Pathol.* 39: 265-272, 1963.

57. Ghadially, F. N.: Is It an adenocarcinoma or a squamous cell carcinoma?, pp. 87-95 en: F. N. Ghadially, 2ND Ed. *Diagnostic Electron Microscopy of Tumours*. London, Boston, Durban, Singapore, Sydney, Toronto, Wellington: Butterworths, 1985.

58. Ghazizadeh, M., Kagawa, S., y Maebayashi, K.: Prostatic origin of metastases: Immunoperoxidase localization of prostate-specific antigen. *Urol. Int.* 39:9-12, 1984.

59. Gleason, D. F.: Classification of prostatic carcinomas. Cancer chemother. Rep., 50: 125-128, 1966.

60. Gleason, D. F.: Histological grading and clinical staging of prostatic carcinoma, pp.171-198 en: Tannenbaum M, Ed. Urologic Pathology: The Prostate. Philadelphia: Lea y Febiger, 1977.

61. Gleason, D. F.: Atypical hyperplasia, benign hyperplasia and well differentiated adenocarcinoma of the prostate. Am. J. Surg. Path. 9 (3) suppl. : 53-57, 1985.

62. Gray: Prostatic Anatomy, pp. 1515-1516. 33RD Ed. Gray's Anatomy, Descriptive and Applied. London, Longmans, 1962.

63. Gray, J. W., Dolbeare, F., y Pallavicini, M. G.: Cell cycle analysis using flow cytometry. Int. J. Radiat. Biol. 49: 237-255, 1986.

64. Greep, R.: Histology of the prostate, pp. 627. 22nd. Ed. Histology. New York, Mc-Graw Hill Book Co., 1966.

65. Haenzel, W., y Kurihara, M.: Studies of japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among japanese in the

US. J. Natl. Cancer Inst. 40: 13, 1968.

66. Hales, D. S. M., Cassidy, M., Scott, R., y Lewi, H. J. E.: Immunocytoma of prostate. *Urology*. 22: 438-439, 1983.

67. Hanash, K. A., Utz, D. C., Cook, E. N., Taylor, W. F., y Titus, J. L.: Carcinoma of the prostate: a 15-year follow up. *J. Urol.* 107: 450-453, 1972.

68. Harada, M., Mostofi, F. K., Corle, D. K., Byar, D. P., y Trump, B. F.: Preliminary studies of histologic prognosis in cancer of the prostate. *Cancer Treat. Rep.* 61: 223-225, 1977.

69. Harbitz, B., y Haugen, O. A.: Histology of the prostate in elderly men. A study in an autopsy series. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 80: 756-761, 1972.

70. Harrison, R. H.: Proposed revision of staging system for prostate cancer. *Urology*. 24: 214-216, 1984.

71. Helpap, B.: The biological significance of atypical hyperplasia of the prostate. *Virchows Arch. Pathol. Anat.* 387: 307-310, 1980.

72. Herbut, P. A.: *Urological Pathology*, vol. 2, pp.321-333.

Philadelphia, Lea y Febiger, 1952.

73. Hoffman, R. A., Kung, P. C., y Hansen, W. P.: Simple and rapid measurement of human T lymphocytes and their subclasses in peripheral blood. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 77: 4914-4917, 1980.

74. Houck, D. W., y Loken, M. R.: Simultaneous analysis of cell surface antigens, bromodeoxyuridine incorporation and DNA content. *Cytometry.* 6: 531-538, 1985.

75. Hsu, S. M., Raine, L., y Fanger, H.: Use of avidin-biotin peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: A comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J. Histochem Cytochem.* 29: 577-580, 1981.

76. Huggins, C., y Hodges, C. V.: Studies of prostatic cancer. I. The effect of castration; of estrogen, and of androgen injections on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.* 1: 203, 1941.

77. Hutchison, G. B.: Incidence and etiology of prostatic cancer. *Urology.* (Suppl) 17: 4, 1981.

78. Jewett, H. J., Bridges, R. W., y Gray, G. F.: The palpable

nodule of prostatic cancer. Results 15 years after radical excision. JAMA 203: 403-406, 1968.

79. Johnson, D. E., Lanieri, J. P., y Ayala, A. G.: Prostatic adenocarcinoma occurring in men under 50 years of age. J. Surg. Oncol. 4: 207-216, 1972.

80. Jordan, H. E., y Kindred, J. E.: Prostatic Embriology, pp. 785-792. En: Textbook of Embriology. New York, D. Appleton-Century Co., 1948.

81. Kahler, J. E.: Carcinoma of the prostate gland. Mayo Clin. Proc., 13: 589-592, 1938.

82. Kahler, J. E.: Carcinoma of prostate gland: Pathologic study. J. Urol. 41: 557-574, 1939.

83. Kaplan, L. A., Chen, I., Sperling, M., Bracken, B., y Stein, E. A.: Clinical Utility of serum prostatic acid phosphatase measurements for detection (screening), diagnosis and therapeutic monitoring of prostatic carcinoma; assesment of monoclonal and polyclonal enzymes and radioimmunoassays. Am. J. Clin. Pathol. 84: 334-339, 1985.

84. Kaufman, J. J., Ljung, B. M., Walther, P., y Waisman, J.:

Aspiration biopsy of prostate. *Urology*. 21: 587-591, 1982.

85. Kearney, M. M., Soule, E. H., y Ivins, J. C.: Malignant fibrous histiocytoma. *Cancer*. 45: 167-178, 1980.

86. Klein, L. A.: Prostatic carcinoma. *N. E. J. Med.* 300: 824-833, 1979.

87. Kline, T. S., y Kannan, V.: Prostatic aspirates. A cytomorphologic analysis with emphasis on well differentiated carcinoma. *Diagnostic Cytopathol.* 1: 13-17, 1985. Kline, T. S., Kohler, F. P., y Kelsey, D. M.: Aspiration Biopsy Cytology (ABC). Its use in diagnosis of lesions of the prostate gland. *Arch. Pathol. and Lab. Med.* 106: 136-139, 1982.

88. Kline, T. S., y Kannan, V.: Prostatic aspirates. A cytomorphologic analysis with emphasis on well differentiated carcinoma. *Diagnostic Cytopathol.* 1: 13-17, 1985.

89. Koivuniemi, A., y Tyrkkö, J.: Seminal vesicle epithelium in fine-Needle Aspiration biopsies of the prostate as a pitfall in the cytologic diagnosis of carcinoma. *Act. Cytol.* 20: 116-119, 1976.

90. Koss, L. G., Woyke, S., Schreiber, K., Kohlberg, W., y Freed,

S. Z.: Thin-needle aspiration biopsy of the prostate. *Urol. Clin. North Am.* 11: 237-251, 1984.

91. Kramer, S. A., Spahr, J., Brendler, C. B., Glenn, J. F., y Paulson, D. F.: Experience with Gleason's histopathology grading in prostatic cancer. *J. Urol.* 124: 223-225, 1980.

92. Kyriakos, M., y Kempson, R. L.: Inflammatory fibrous histiocytoma: an aggressive and fatal lesion. *Cancer.* 37: 1584-1606, 1976.

93. Lee, C. L., Wang, M. C., y Murphy, G. P.: A solid-phase fluorescent immunoassay for human prostatic acid phosphatase. *Cancer Res.* 38: 2871-2878, 1978.

94. Lever, J. V., Trott, P. A., y Webb, A. J.: Fine needle aspiration cytology. *J. Clin. Pathol.* 38: 1-11, 1985.

95. Limacher, J., Delage, C., y Lagacé, R.: Malignant fibrous histiocytoma. Clinicopathologic and ultrastructural study of 12 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2 (3): 265-274, 1978.

96. Linsk, J. A., Axilrod, H. D., Solyn, R., y Delaverdac, C.: Transrectal cytologic aspiration in the diagnosis of prostatic carcinoma. *J. Urol.* 108: 455-457, 1972.

97. Ljung, B. M.: Fine needle aspiration biopsy of the prostate gland: Technique and review of the literature. *Seminars in Urology*. 3: 18-23, 1985.

98. Ljung, B. M., Cherrie, R., y Kaufman, J. J.: Fine needle aspiration biopsy of the prostate gland: a study of 103 cases with histological follow-up. *Urology*. 135: 955-961, 1986.

99. Lundberg, S., Carstensen, J., y Rundquist, I.: DNA flow cytometry and histopathological grading of paraffin-embedded prostate biopsy specimens in a survival study. *Cancer Res.*, 47: 1973-1977, 1987.

100. McIntire, T. L., y Franzini, D. A.: The presence of benign prostatic glands in perineural spaces. *J. Urol.* 135: 507-509, 1986.

101. McNeal, J. E.: Regional morphology and pathology of the prostate. *Am. J. Clin. Pathol.* 49: 347-357, 1968.

102. McNeal, J. E.: Origin and development of carcinoma in the prostate. *Cancer*. 23: 24-34, 1969.

103. McNeal, J. E.: The prostate and prostatic urethra: A morphologic synthesis. *J. Urol.* 107: 1008-1016, 1972.

104. McNeal, J. E.: Origin and evolution of benign prostatic enlargement. *Invest. Urol.* 15: 340-345, 1978.

105. McNeal, J. E.: New morphologic findings relevant to the origin and evolution of carcinoma of the prostate and BPH, in *UICC Monogr. 12: Prostate Cancer*, Geneva, UICC, 24-37, 1979.

106. McNeal, J. E.: Normal and pathologic anatomy of prostate. *Urology.* 17 (supplement 3): 11-16, 1981.

107. Meares, E. M.: Prostatitis, a review. *Med. Clin. N. Am.* 2: 3-7, 1975.

108. Meares, E. M., Jr.: Chronic prostatitis and relapsing urinary infections. *Kidney Int.* 8: 24-28, 1975.

109. Melicow, M. M., y Hollowell, J. W.: Intraurothelial cancer: Carcinoma in situ, Bowen's disease of the urinary systems. Discussion of thirty cases. *J. Urol.* 68: 763-769, 1952.

110. Melicow, M. M., y Pachter, M. R.: Endometrial carcinoma of prostatic utricle (uterus masculinus). *Cancer.* 20: 1715-1722, 1967.

111. Melicow, M. M., Tannenbaum, M.: Endometrial carcinoma

of uterus masculinus (Prostatic utricle). Report of six cases. J. Urol. 106: 892-902, 1971.

112. Melograna, F., Oertel, Y. C., y Kwart, A. M.: Prospective controlled assessment of fine-needle prostatic aspiration. Urology. 19: 47-51, 1982.

113. Merchant, R. F., Graham, A. R., Bucher, W. C., y Parker, D. A.: Endometrial carcinoma of prostatic utricle with osseous metastases. Urology. 8: 169-173, 1976.

114. Moore, R. A.: Benign hypertrophy of the prostate: morphological study. J. Urol. 50: 680-685, 1943.

115. Mostofi, F. K.: Malignant tumors of the prostate., pp. 196-252, en: F. K. Mostofi y E. B. Price, ed. Tumors of the male genital system. Washington D C. Published by the Armed Forces Institute of Pathology, 1973.

116. Mostofi, F. K.: Grading of prostatic carcinoma. Cancer Chemother. Reports. 59: 111-117, 1975.

117. Mostofi, F. K.: Problems of grading carcinoma of prostate. Semin. Oncol., 3: 161-169, 1976.

118. Mostofi, F. K.: Prostatic carcinoma: Significance of histological findings pp. 189-194. En: D. E. Johnson, M. L. Samuels, ed. Cancer of the Genitourinary Tract. New York: Raven Press, 1979.

119. Mostofi, F. K., y Price, E. B. Jr.: Malignant tumors of the prostate, en: F. K. Mostofi, and E. B. Price ed. Tumors of the male genital system, pp. 253-257. Washington, D. C., AFIP series 2, part 8, 1973.

120. Muir, E. G.: Carcinoma of the prostate. Lancet. 1: 667-672, 1934.

121. Müller, H. A., Diemer, H., y Kietzell, R. V.: Polymorphe Grosskerne im menschlichen Samenblasenepithel. Virchows Archiv B. Zellpath. 12: 281-284, 1973.

122. Murphy, G. P., y Whitmore, W. F.: A report of the workshops on the current status of the histologic grading of prostate cancer. Cancer. 44: 1490-1494, 1979.

123. Nadji, M., y Morales, A. R.: Immunohistochemistry of prostatic acid phosphatase. Ann. N.Y. Acad. Sci. 390: 133-141, 1982.

124. Nadji, M., y Morales, A. R.: Immunochemical markers for

prostatic cancer. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 420: 134-139, 1983.

125. Nadji, M., Tabei, S. Z., Castro, A., Chu, T. M., y Morales, A. R.: Prostatic origin of tumors: An immunohistochemical study. *Am. J. Clin. Pathol.* 73: 735-739, 1980.

126. Nakane, P. K., y Pierce, G. B.: Enzyme-labeled antibodies: Preparation and application for the localization of antigens. *J. Histochem. Cytochem.* 14: 929-931, 1966.

127. Stilmant, M. M., Siroky, M. B., y Johnson, K. B.: Fine needle aspiration of granulomatous prostatitis induced by BCG immunotherapy of bladder cancer. *Acta Cytologica.* 29: 961-966, 1985.

128. Olsson, C. A.: Aspiration biopsy of the prostate (editorial comment). *Seminars in Urology*, 1: 176-178, 1983.

129. Ortega, L. G., Whitmore, W. F., y Murphy, A. J.: In situ carcinoma of the prostate with intraepithelial extension into the urethra and bladder. *Cancer.* 6: 892-897, 1953.

130. Paulson, D. F., y Uro-Oncology Research Group: The impact of current staging procedures in assessing disease extent of prostatic adenocarcinoma. *J. Urol.* 121: 300-302, 1979.

131. Pontes, J. E., Choe, B., y Rose, N.: Indirect immunofluorescence for identification of prostatic epithelial cells. *J. Urol.* 117: 459-463, 1977.

132. Robbins, S. L., Cotran, R. S., y Kumar, V.: Prostate, pp. 1099-1108 en: Robbins, Cotran, Kumar, ed. *Pathologic basis of disease*. Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio de Janeiro, Sidney, Tokyo. W. B. Saunders Company, 1984.

133. Rosai, J.: Male reproductive system, Prostate and seminal vesicles, pp. 855-867 en: Ackerman, ed. *Surgical pathology*. St. Louis, Toronto, London. The C. V. Mosby Company, 1981.

134. Rosenberg, S. E.: Is carcinoma of the prostate less serious in older men?. *J. Am. Ger. Soc.* 13: 791-798, 1965.

135. Sagalowsky, A. I., Milan, H., Reveley, L. R., y Silva, F. G.: Predictions of lymphatic metastases by Gleason histologic grading in prostatic cancer. *J. Urol.* 128: 951-954, 1982.

136. Saltzstein, S. L., y McLaughlin, A. P.: Unsuspected clinicopathologic features of regional lymph node metastases in prostate adenocarcinoma. *Cancer.* 40: 1212-1221, 1977.

137. Salzman, G. C., Crowell, J. M., y Martin, J. C.: Cell classification by laser light scattering: Identification and separation of unstained leukocytes. *Acta Cytol.* 9: 374-377, 1975.

138. Schron, D. S., Gipson, T., y Mendelsohn, G.: The histogenesis of small cell carcinoma of the prostate: An immunohistochemical study. *Cancer.* 53: 2478-2480, 1984.

139. Schultz, R. E., Varello, M. A., Tsou, K. Ch., Wein, A. J. y Murphy, J. J.: Simultaneous flow cytometric deoxyribonucleic acid and acid phosphatase analysis of benign and malignant lesions of the prostate. *J. Urol.* 134: 1133-1136, 1985.

140. Shelley, H. S., Auerbach, S. H., y Classen, K. L.: Carcinoma of the prostate. A new system of classification. *Arch. Surg.*, 77: 751-756, 1958.

141. Silverberg, E., y Lubera, J.: Cancer statistics. *Ca-A Cancer J. Clin.* 36: 15-25, 1986.

142. Singer, S. J.: Preparation of an electron-dense antibody conjugate. *Nature.* 183: 1523-1524, 1959.

143. Smedley, H. M., Sinnott, M., Freedman, L. S., Macaskill, P., Naylor, C. P. E., y Pillers, E. M. K.: Age and survival in prostatic

carcinoma. *Br. J. Urol.* 55: 529-533, 1983.

144. Smith, J. A., Seaman, J. P., Gleidman, J. B., y Middleton, R. G.: Pelvic lymph node metastasis from prostatic cancer: Influence of tumor grade and stage in 452 consecutive patients. *J. Urol.* 130: 290-292, 1983.

145. Soule, E. H., y Enriquez, P.: Atypical fibrous histiocytoma, malignant fibrous histiocytoma, malignant histiocytoma, and epithelial sarcoma. *Cancer.* 30: 128-143, 1972.

146. Stephenson, R. A., James, B. C., Gay, H., Fair, W. R., Whitmore, W. F. Jr., y Melamed, M. R.: Flow cytometry of prostate cancer: Relationship of DNA content to survival. *Cancer Res.* 47: 2504-2509, 1987.

147. Sternberger, L. A., Hardy, P. H. Jr., y Cuculis, J. J.: The unlabeled antibody-enzyme method of immunohistochemistry. Preparation and properties of soluble antigen-antibody complex (horseradish peroxidase-antihorseradish peroxidase) and its use in identification of spirochetes. *J. Histochem Cytochem* 18: 315-333, 1970.

148. Stirling, W. C., y Ash, J. E.: Sarcoma of the prostate. *J. Urol.* 62: 480-485, 1949.

149. Tanagho, E. A., y Smith, D. R.: Urology, pp. 821-823 en: J. E. Dunphy y L. W. Way, ed. Current Surgical Diagnosis & Treatment. Los Altos, California 94022. Lange Medical Publications, 1981.

150. Tannenbaum, M.: Sarcomas of the prostate gland. Urology. 5 (6): 810-814, 1975.

151. Tannenbaum, M.: Endometrial tumors and/or associated carcinomas of prostate. Urology. 6: 372-375, 1975.

152. Tannenbaum, M., y Romas, N.: The prostate gland pp. 1189-1217 en: Steven G. Silverberg, ed. Principles and practice of surgical pathology. New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore. A Wiley Medical Publication. 1983.

153. Tannenbaum, M., Tannenbaum, Sh., DeSanctis, P. N., y Olsson, C. A.: Prognostic significance of nucleolar surface area in prostate cancer. Urology. 19 (5): 546-551, 1982.

154. Taylor, E. W., Wheeler, R. F., Correa, R. J. Jr., Gibbons, R. P., Mason, J. T., y Cummings, K. B.: Granulomatous prostatitis: confusion clinically with carcinoma of the prostate. J. Urol. 117: 316-321, 1977.

155. Tjaden, H. B., Culp, D. A., y Flocks, R. H.: Clinical

adenocarcinoma of the prostate in patients under 50 years of age. J. Urol. 93: 618-621, 1965.

156. Tribukait, B., Esposti, P. L., y Rönström, L.: Tumour ploidy for characterization of prostatic carcinoma: Flow-cytofluorometric DNA studies using aspiration biopsy material. Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl. 55: 59-64, 1980.

157. Turner, R. D., y Belt, E.: A study of 229 consecutive cases of total perineal prostatectomy for cancer of the prostate. J. Urol. 77: 62-77, 1957.

158. Vuitch, M. F., y Mendelsohn, G.: Relationship of ectopic ACTH production to tumor differentiation: A morphologic and immunohistochemical study of prostatic carcinoma with Cushing's syndrome. Cancer. 47: 396-399, 1981.

159. Wang, M. C., Kuriyama, M., y Papsidero, L. D.: Prostate antigen of human cancer patients. Methods. Cancer Res. 19: 179-197, 1982.

160. Wang, M. C., Valenzuela, L. A., y Murphy, G. P.: Purification of a human prostate specific antigen. Invest. Urol. 17: 159-163, 1979.

161. Weiss, S. W., y Enzinger, F. M.: Myxoid variant of malignant fibrous histiocytoma. *Cancer*. 39: 1672-1685, 1977.

162. Weiss, S. W., y Enzinger, F. M.: Malignant fibrous histiocytoma: an analysis of 200 cases. *Cancer*. 41: 2250-2266, 1978.

163. Wenk, R. E., Bhagavan, B. W., Levy, R., Miller, D., y Weisburger, W. R.: Ectopic ACTH, prostatic oat cell carcinoma and marked hypernatremia. *Cancer*. 40: 773-778, 1977.

164. Whitesel, J. A., Donohue, R. E., Mani, J. H., Mohr, S., Scanavino, D. J., Augspurger, R. R., Biber, R. J., Fauver, H. E., Wettlaufer, J. N., y Pfister, R. R.: Acid phosphatase: its influence on the management of carcinoma of the prostate. *J. Urol*. 131: 70-72, 1984.

165. Whitmore, W. F. Jr.: Natural history and staging of prostate cancer. *Urol. Clin. of North Am*. 11: 205-220, 1984.

166. Wilson, J. M., Kemp, I. W., y Stein, G. J.: Cancer of the prostate. Do younger men have a poorer survival rate?. *Br. J. Urol*. 56: 391-396, 1984.

167. Young, H. H., y Davis, D. M.: *Young's Practice of Urology*.

Philadelphia, Saunders, pp. 132-139, 1926.

168. Zajicek, J.: The aspiration biopsy smear en: L. G. Koss, ed: Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases, pp. 127-132. Edition 3. Philadelphia, J. B. Lippincott, 1979.

169. Zattoni, F., Pagano, F., Rebuffi, A., y Costantin, G.: Transrectal thin-needle aspiration biopsy of prostate: Four years' experience. Urology. 22: 69-72, 1983.

170. Zetterberg, A. y Esposti, P. L.: Prognostic significance on nuclear DNA levels in prostatic carcinoma. Scand J. Urol. Nephrol., Suppl. 55: 53-58, 1980.

171. Zinckle, H., Farrow, G. M., Myers, R. P., Benson, R. C., Furlow, W. L., y Utz, D. C.: Relationship between grade and stage of adenocarcinoma of the prostate and regional pelvic lymph node metastases. Journal of Urology. 128: 498-501, 1982.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de D. ANTONIO DE LAS MORENAS GUITARTE titulada "ESTUDIO COMPARATIVO CITO HISTOLÓGICO DE LAS ENFERMEDADES PROSTATICAS"

acordó otorgarle la calificación de APTO "CUM LAUDE"

Sevilla, 8 de FEBRERO 1988

El Vocal,



El Presidente

El Vocal,

~~Francisco Martín~~
Acosta

El Secretario,

El Vocal,



El Doctorado,

