

# Predictores de menor gradación en la biopsia prostática de pacientes con cáncer de próstata tratados mediante prostatectomía radical

## *Predictors of prostate biopsy undergradation in prostate cancer patients treated with radical prostatectomy*

Agustín Roberto Rovegno<sup>1</sup>, Fernando Pablo Secin<sup>1</sup>, Carlos Martín Baldessari<sup>1</sup>, Rodolfo Emilio Marrugat<sup>1</sup>, Federico Larcade<sup>1</sup>, Andrea L. Papparatto<sup>2</sup>, Roberto M. Iotti<sup>2</sup>, Héctor Fernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sección Urología. Departamento de Cirugía. CEMIC. Buenos Aires. Argentina.

<sup>2</sup>Servicio de Patología. CEMIC. Buenos Aires. Argentina.

**Introducción:** El grado de malignidad tumoral establecido mediante el Score de Gleason (SG) es uno de los elementos de mayor relevancia en el pronóstico. Sin embargo, desde la década del '80 hay reportes sobre la discordancia entre el Gleason de la biopsia (Bx) y el de la pieza de prostatectomía, particularmente subgradación. Se entiende por subgradación a la presencia en la pieza de un SG superior en 1 punto al hallado en los especímenes de biopsia. La identificación de predictores de subgradación podría indicar la necesidad de utilizar otros recursos, como una segunda biopsia, antes de ofrecer alternativas terapéuticas de casi nula morbilidad como la observación activa.

**Material y método:** Diseño retrospectivo sobre una base de datos recopilados prospectivamente. Se incluyeron todos los pacientes sometidos a prostatectomía radical abierta o laparoscópica entre enero de 1997 y mayo de 2010. Todos los pacientes fueron intervenidos por el mismo grupo quirúrgico y las anatomías patológicas revisadas por el mismo grupo de patólogos. Sobre un total de 190 pacientes se excluyeron 52 quedando para el análisis 138 pacientes.

**Resultados:** Se observó coincidencia en el SG entre la biopsia y la pieza operatoria en 81 pacientes (59%), sobregradación en 15 (11%) y subgradación en 42 (30%). Los sobregraduados fueron solamente en 1 punto. Entre los 42 subgraduados, 36 (87%) incrementaron solo 1 punto, 3 en 2 puntos y los 3 restantes en 3 puntos.

**Conclusión:** La subgradación es un evento que alcanza una frecuencia de 30% en la serie analizada, circunstancia que debe tenerse presente antes de discutir opciones terapéuticas en pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado. El nivel plasmático de PSA pre biopsia y la densidad de PSA (DPSA), sin alcanzar valores estadísticamente significativos, sobresalieron del resto de las variables analizadas, como predictoras de subgradación.

**PALABRAS CLAVE:** Subgradación; cáncer de próstata; score de Gleason.

**Introduction:** The degree of malignancy of a tumor determined thru GS is one of the most relevant elements in the prognosis. However, since the 1980s, there have been reports showing disagreement between the biopsy Gleason and the piece of a prostatectomy, particularly downgraded. We define downgraded as the presence in the piece of a GS one point higher than the one found in the biopsy specimens. The discovery of predictors of that downgraded could indicate the need to utilize other resources, such as a second biopsy, before recommending alternative therapies like active observation.

**Materials and Methods:** Retrospective design on a database collected prospectively. We included patients who underwent open radical prostatectomy or laparoscopic surgery between January 1997 and May 2010. These patients were intervened by the same group of surgeons and their pathological anatomies examined by the same group of pathologists. This analysis was based on 138 patients out of a total of 190.

**Results:** It was shown that in 81 patients (59%), the GS between the biopsy and the surgical piece coincided, while 15 (11%) were upgraded and 42 (30%) were downgraded. The upgraded were such by just 1 point. Among the 42 downgraded, 36 (87%) had a 1 point increase, 3 of the 6 remaining 2 points and 3 points the other 3.

**Conclusion:** The downgraded is an event with a recurrence rate of 30% in the analysis, circumstance that should be taken into consideration before discussing any therapeutic options for patients with clinically detected prostate cancer. The plasma levels obtained from pre-biopsy PSA and the DPSA, despite not achieving statistically significant values, stood out from the rest of the analyzed variables as predictors of subgradation.

**KEY WORDS:** Downgraded; prostate cancer; Gleason score.

## INTRODUCCIÓN

Los principales factores pronósticos para decidir la conducta terapéutica en un paciente con diagnóstico de cáncer de próstata localizado son el antígeno prostático específico (PSA), el estadio clínico y el score de Gleason (SG) de la biopsia (Bx). La apropiada determinación de ellos en conjunto con la edad, características de la biopsia (número, localización, y porcentaje de tacs positivos, presencia de PIN o invasión perineural), historia familiar, comorbilidades y expectativa de vida cobran especial relevancia en pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo (PSA  $\leq 10$  ng/ml, T2a o menor y SG  $\leq 6$ )<sup>1</sup>, a la hora de establecer la conducta terapéutica más adecuada, incluyendo la observación activa<sup>2</sup>.

El grado de malignidad tumoral establecido mediante el SG es uno de los elementos de mayor relevancia<sup>3</sup>. Sin embargo desde la década del 80 hay reportes sobre la discordancia entre el Gleason de la Bx y el de la pieza de prostatectomía radical (PR). Catalona<sup>4</sup> en 1982 comparó el grado histológico de biopsias con el de prostatectomías en 66 pacientes consecutivos, informando un porcentaje de subgradación del 33%, entendiéndose por tal la presencia en la pieza de prostatectomía radical de un cáncer de próstata con un SG superior en 1 punto al hallado en los especímenes de biopsia. Recientemente<sup>5</sup> un metaanálisis a partir de 16 estudios que comprendió más de 14.000 pacientes encontró que el SG de la biopsia (SGBx) y de la PR (SGPR) coincidía en un 63%, con una subgradación del 30% (SGBx < SGPR) y una sobregradación del 7% (SGBx > SGPR).

Cuando el SG de la Bx y de la PR fueron incluidos en un análisis multivariado para predecir evolución de la enfermedad, el SG de la PR mostró ser un mejor predictor que el SG de la Bx<sup>6</sup>. Si se admite la existencia de una discordancia entre las dos determinaciones, es posible que los especialistas ofrezcan tratamientos a un determinado paciente basándose en un valor que no refleja exactamente la agresividad de la enfermedad.

La identificación de predictores de subgradación en cáncer de próstata podría indicar la necesidad de utilizar otros recursos, como una segunda biopsia, antes de ofrecer alternativas terapéuticas de casi nula morbilidad como la observación activa.

## OBJETIVO

Estimar la tasa de subgradación de la biopsia prostática en nuestra población de pacientes operados por cáncer de próstata localizado e identificar predictores clínicos e histológicos de tal subgradación.

## MATERIAL Y MÉTODO

El diseño es retrospectivo sobre una base de datos recopilados prospectivamente y revisados por uno de los autores. Se incluyeron todos los pacientes sometidos a prostatectomía radical abierta o laparoscópica entre enero de 1997 y mayo de 2010. Todos los pacientes fueron intervenidos por el mismo grupo quirúrgico y las anatomías patológicas revisadas por el mismo grupo de patólogos dentro del ámbito de la Capital Federal. Sobre un total de 190 pacientes se excluyeron 9 por registro insuficiente de datos y 25 por haber recibido neoadyuvancia hormonal o haber sido sometidos a prostatectomía de rescate postratamiento radiante. Hubo 18 pacientes cuyas biopsias y resultados anatómopatológicos fueron realizados por diferentes grupos de patólogos y también fueron excluidos quedando para el análisis 138 pacientes.

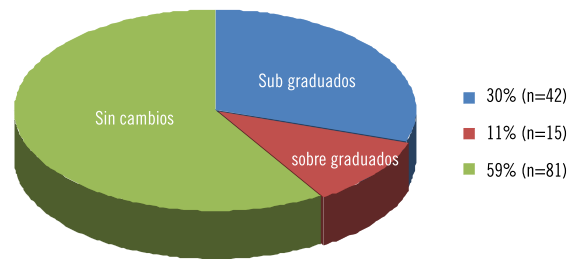
Cada cilindro fue procesado con la técnica rutinaria de inclusión en parafina para microscopía óptica, se obtuvieron 6 a 8 cortes de cada uno de los cilindros en distintos niveles que se colorearon con hematoxilina-eosina. En los cilindros con tumor se estableció: a) tipo histológico del tumor, b) gradación de Gleason, c) presencia de invasión vasculo-linfática y a tejidos vecinos si la muestra los incluía, d) porcentaje del cilindro ocupado por tumor comparando la superficie total del cilindro con la superficie del tumor, el resultado se expresó como un porcentaje que varió entre el 5 y el 100% de la muestra. En los casos de Gleason bajo, se utilizó la técnica de citoqueratina 903 (citoqueratina de alto peso molecular para demostración de células basales) para confirmar el diagnóstico histopatológico. La citoqueratina 903 es negativa en las neoplasias. En resumen, el informe de las biopsias estableció para el tumor: 1.- sitio de la próstata afectado; 2.- tipo histológico; 3.- score de Gleason; 4.- porcentaje del cilindro ocupado; 5.- invasión vasculo-linfática y a tejidos blandos vecinos; 6.- invasión perineural.

El score de Gleason fue informado como los dos grados predominantes. Las biopsias fueron efectuadas por ecografistas o urólogos especializados bajo guía ecográfica transrectal en número de 3 a 36 tacs, y este valor no siguió un criterio estricto.

La prostatectomía radical fue ofrecida a pacientes con una expectativa de vida mayor a 10 años y enfermedad clínicamente confinada a la celda prostática, es decir, en ausencia de metástasis ganglionar evidente por tomografía de abdomen y pelvis, y/o ausencia de metástasis ósea por centellograma óseo corporal total, cuando su solicitud estuviese indicada.

Los datos fueron recopilados en una base de datos Excel, y se estimó la diferencia entre los scores de Gleason totales obtenidos en las biopsias y piezas de prostatectomía. A esta prueba de proporciones, se agregó un análisis de regresión univariado y multivariado para establecer factores predictores de subestadificación de la biopsia. Los factores analizados fueron la edad al momento del diagnóstico, el valor del PSA total, la densidad del PSA (PSA/peso prostático medido por ecografía transrectal), la presencia de nódulo palpable o visible por ecografía transrectal, el volumen glandular medido por ecografía transrectal, el número de tacos obtenidos, la proporción de tumor en la biopsia, y una tasa tumoral estimada por la cantidad de mm de cáncer/total de mm de tejido prostático biopsiado \* 100. Se empleó STATA (Texas Corp.) 7.0 para el análisis estadístico.

Se observó coincidencia en el SG entre la biopsia y la pieza operatoria en 81 pacientes (59%), sobregradación en 15 y subgradación en 42 (**Gráfico 1**). Los pacientes sobregraduados fueron solamente en 1 punto del score de Gleason. Entre los 42 pacientes subgraduados en el examen de la biopsia, 36 (87%) incrementaron solo 1 punto el Gleason en la pieza de prostatectomía, 3 en 2 puntos y otros 3 en 3 puntos. Desde el punto de vista del Gleason de la biopsia, se observaron los siguientes hallazgos: Gleason de la biopsia 6 o menos (n = 74) se observó una subgradación en 33 (45%), en pacientes con Gleason 7 (n = 46) se observó una subgradación en 8 (17%) y en pacientes con Gleason 8 o más (n = 18) se observó una subgradación en 1 (6%).



**Gráfico 1.**

## RESULTADOS

Se observa en **Tabla 1** los datos descriptivos globales de los 138 pacientes en estudio, con los promedios para cada grupo (pacientes con o sin subgradación).

Variable	Pacientes con subgradación	Pacientes sin subgradación	Muestra completa
Edad, años	62	62	62
PSA, ng/ml	10,2	8	8,7
Densidad de PSA	0,24	0,19	0,21
Volumen prostático por ecografía T, g	46	47	46
Nódulo palpable, n (%)	21 (31)†	47 (69)†	68 (50)*
Año, pos 2004, n (%)	23 (32)†	50 (68)†	73 (53)*
Presencia de PIN, n (%)	3 (33)†	6 (67)†	9 (7)*
Presencia de invasión perineural, n (%)	8 (30)†	19 (70)†	27 (20)*
Número total de cilindros	9	9	9
Número de cilindros positivos	3	3	3
Porcentaje de positividad en la biopsia	0,16	0,15	0,15

\* Porcentaje del total de pacientes evaluados. † Porcentaje del total de pacientes con la variable de cada fila.

**Tabla 1**

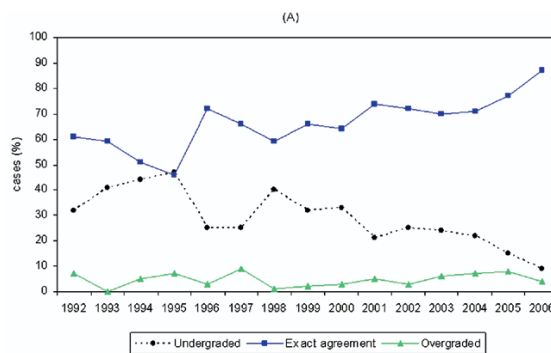
Por análisis de regresión logística univariado no se hallaron variables capaces de predecir con significación estadística la subgraduación de la biopsia con respecto a la pieza operatoria. La **Tabla 2** describe cada una de las variables estudiadas con sus respectivas razón de momios (odds ratios, OR), intervalos de confianza del 95% (IC 95%) y p valor. Solamente el valor de PSA total al momento de la biopsia y la densidad del PSA se acercaron a la significancia estadística, lo cual podría explicarse por un número insuficiente de casos. La regresión logística multivariada no se llevó adelante por no hallarse variables que alcanzaran significación estadística en la regresión univariada.

Variable	OR	IC 95%	Valor p
Edad	0,99	0,93; 1,05	0,8
PSA	1,07	0,999; 1,14	0,052
Densidad de PSA	9,43	0,73; 121,44	0,085
Volumen prostático por ecografía TR	0,996	0,98; 1,01	0,7
Nódulo palpable	1,02	0,49; 2,11	1,0
Año de la biopsia	1,11	0,54; 2,31	0,8
Presencia de PIN	1,14	0,27; 4,82	0,9
Presencia de invasión perineural	0,97	0,39; 2,44	0,9
Número total de cilindros	0,99	0,90; 1,09	0,8
Número de cilindros positivos	1,09	0,92; 1,29	0,3
Porcentaje de positividad en la biopsia	1,54	0,18; 13,11	0,7

**Tabla 2.**

## DISCUSIÓN

Un estudio del 2008 dirigido a establecer las tasas de concordancia en el SG entre la Bx prostática y la pieza de PR en los últimos 15 años puso en evidencia que con el paso de los años se registraba un incremento en la concordancia con disminución en la subgraduación (**Figura 1**)<sup>7</sup>. Sin embargo para la misma época un metaanálisis informó tasas de concordancia del 62% y de subgraduación de 38% en pacientes con SG de la Bx entre 2 y 6<sup>5</sup>, semejantes a los informados por Catalana a principios de la década del 80. El metaanálisis halló que la sobregraduación es menos frecuente y se mantiene estable a través del tiempo oscilando en el 7% según diversas comunicaciones<sup>5</sup>.



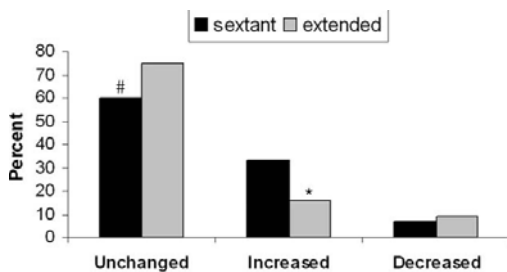
**Figura 1.** Tomada con autorización de Rajinikanth A. y cols. Trends in Gleason Score: Concordance between biopsy and prostatectomy over 15 years. *Urology* 2008. 72:180.

Las razones posibles para la discrepancia en el SG entre la Bx y la pieza de PR fueron señaladas por Steinberg<sup>8,9</sup> y son: error del patólogo, casos borderline, error del muestreo y error reverso en el muestreo. El error del patólogo no requiere aclaración y probablemente el consenso con otros patólogos en la interpretación de las biopsias con aguja pueda reducir en alguna medida la frecuencia de las discrepancias<sup>10</sup>. Los casos *borderline* son propios de cualquier sistema de graduación, ya que inevitablemente en algunos tumores se superponen dos escalones. El error del muestreo significa que un componente mayor del tumor en la PR no estuvo presente en la Bx, a esto contribuye la multifocalidad y heterogeneidad que algunas veces exhibe esta neoplasia<sup>14</sup>. Finalmente, en el error reverso del muestreo un componente menor del tumor en la PR fue tomado en la Bx. La localización del tumor es otra causa potencial de discrepancias, fue demostrado que los tumores de la zona de transición exhiben una particularmente pobre concordancia<sup>11</sup>.

La repercusión de la subgraduación adquiere relevancia en el grupo de hombres con cáncer de próstata de bajo riesgo que adhieren a la observación activa como opción terapéutica. Según datos del CaPSURE, la proporción de estos pacientes que aceptan la vigilancia activa se incrementó del 6,2% en el 2000-2001 a 10,2% en 2004-2006<sup>12</sup>. Los pacientes con SG >6 no son considerados candidatos convenientes para la observación activa debido al riesgo de enfermedad localmente avanzada<sup>2,18</sup>, de este modo es precisamente en aquellos con mayor probabilidad de subgraduación en quienes se indica esta modalidad terapéutica. La subgraduación es también de interés para los enfermos que optan por la terapia radiante. La braquiterapia

(BQT) como monoterapia está reservada para pacientes con cáncer de bajo riesgo (T1-T2a; SG  $\leq$ 6; PSA  $<$ 10 ng/ml) como crucial punto de corte para lograr adecuada respuesta,<sup>25</sup> recomendación compartida por la American Brachytherapy Society. Por otra parte, la radioterapia de fuente externa (RxT) como monoterapia podría ser subóptima para el tratamiento de pacientes con SG  $\geq$ 7. D'Amico demostró que hay una mejoría en la supervivencia a 5 años agregando bloqueo androgénico a pacientes con cáncer de próstata de mediano y alto riesgo<sup>13</sup>. Por todo lo expuesto queda implícito en la elección de opciones terapéutica no quirúrgicas, la trascendente necesidad de estratificar correctamente el riesgo del paciente. Pero decidida la cirugía como tratamiento, el conocimiento exacto del SG tiene también relevancia ya que el SGBx  $>$ 6 justificaría un vaciamiento ganglionar si el PSA se acercara a 10 ng/ml<sup>9</sup>.

En la muestra que se analiza en este trabajo, el porcentaje de subgradación fue del 30% con una concordancia de 59%, lo que la sitúa en similar condición que la mayoría de las series analizadas<sup>5</sup>. La subgradación en SGBx  $\leq$ 6 llegó a 45%, en SG 7 fue del 17% y en SG  $\geq$ 8 fue del 6%. Esto significa que los tumores informados con SG  $\leq$ 6 en la Bx son más propensos a la subgradación que los tumores con SG  $\geq$ 7. Resultados similares son expuestos también por otros autores<sup>7</sup>.



**Figura 2.** Tomada con autorización de Mian B. y cols.<sup>15</sup> Modificaciones de la gradación entre biopsia y pieza de PRR según el nº de biopsias tomadas.

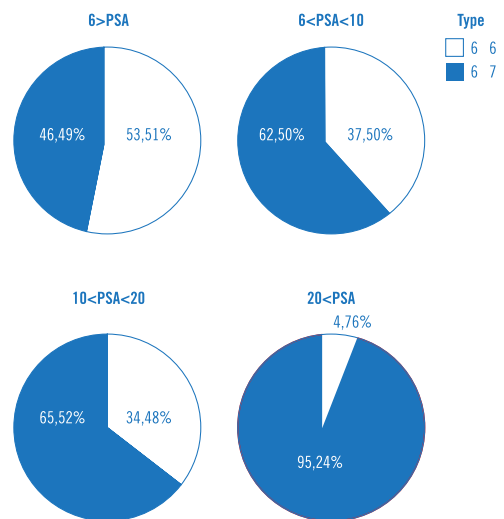
Como impresiona ser lógico, el aumento en el número de muestras tomadas durante la Bx mejoraría la concordancia. Distintos trabajos confirman esta presunción<sup>15,16,17</sup>. En uno de ellos<sup>15</sup> se compararon 220 hombres con Bx por sextante versus 205 con Bx extendida (como mínimo 10 cilindros de la zona periférica) hallándose una significativa mejoría en la exactitud global con el esquema de Bx extendidas: 68% versus

48% (Figura 2). La posibilidad de mejorar la concordancia aumentando el diámetro de la aguja de biopsia (de 14 a 18 gauge) no pudo ser demostrado<sup>7</sup>.

Una estrategia adicional para mejorar la concordancia es eliminar la variabilidad entre observadores<sup>10,17</sup>. El mismo Gleason admite una variabilidad intraobservador cercana al 50%<sup>17</sup>, así, cuándo el mismo patólogo informa la Bx y la pieza quirúrgica se reportó una concordancia de solo el 60%, que puede alcanzar el 68% si ambos especímenes son analizados por un uropatólogo de experiencia<sup>10</sup>. El consenso general surgido del análisis de 20 estudios adecuadamente diseñados y con elevado número de casos, es que las biopsias obtenidas con agujas de 18 gauge, que constan de  $\geq$ 10 cilindros y son evaluadas por un patólogo experto o académico logran la menor discordancia entre el SGBx y el SGPR<sup>17</sup>.

Fue demostrado que la repetición de la biopsia por sextantes en tumores con SG 6 logró una disminución de la subgradación de 58% a 28%<sup>19</sup>. Identificar factores predictivos de subgradación ayudaría a seleccionar pacientes para repetir la Bx.

Numerosos grupos examinaron predictores de subgradación de SGBx, resultando el nivel plasmático de PSA pre biopsia  $\geq$ 6 ó 6,5 ng/ml (Figura 3) uno de los más significativos<sup>13,20</sup>. El estadio clínico, la edad, el SG primario y secundario y el porcentaje de tumor en la Bx<sup>20</sup> también resultaron predictores de subgradación<sup>13,21</sup>. No fue así con el volumen prostático<sup>23</sup>.



**Figura 3.** Tomada con autorización de Pinthus J., y col<sup>20</sup>. Distribución del score de Gleason de la biopsia y pieza de prostatectomía según diferentes niveles de PSA en el diagnóstico. Es notable el aumento de la discordancia (porciones en azul) a medida que se eleva el nivel de PSA.

El primer reporte sobre la asociación de la densidad del PSA (DPSA) y la subgradación en la Bx fue realizado recientemente por médicos del Departamento de Urología de la Universidad de Berlín<sup>22</sup>. En 843 hombres tratados con PR entre 1999 y 2004 calcularon la DPSA (PSA / Volumen prostático medido por ecografía transrectal) y establecieron mediante el análisis con curva ROC un valor de corte de 0,23 ng/ml/cc. En la regresión logística multivariada comparando la exactitud predictiva de PSA versus DPSA hallaron una significativa mayor exactitud para DPSA<sup>22</sup>.

Hay disponibles por lo menos 3 nomogramas<sup>13,21,23</sup> para predecir subgradación en el SGBx. El más reciente fue elaborado en el año 2007 en la Universidad de Toronto, y está específicamente dirigido a establecer predictores de subgradación en pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo<sup>23</sup>.

Aunque nuestra serie no pudo detectar variables predictoras de subgradación estadísticamente significativas, el valor de PSA pre biopsia y la DPSA se acercaron en forma notoria en comparación con otras variables como edad, nódulo palpable, porcentaje de positividad en la biopsia, etc. (Tabla 2).

La limitación de la serie que exponemos está dada por el bajo número de casos, circunstancia resultante de la exclusión de pacientes con biopsias analizadas por patólogos extrainstitucionales. Sin embargo, esto fortalece las observaciones, ya que fue reiteradamente expresado que uno de los elementos responsables de la subgradación es la observación de la biopsia por patólogos inexpertos o no académicos. De todos modos, persiste cierto grado de error dado que no pudo eliminarse en forma absoluta el error interobservadores al no ser siempre el mismo patólogo el que analizó ambas muestras.

Haber analizado sólo biopsias realizadas y examinadas histológicamente en la misma institución permitió disponer de datos que a veces no aparecen en otras series, como el número total de cilindros obtenidos, el número de cilindros positivos o el porcentaje de positividad en la biopsia, aunque finalmente no se hayan mostrado como variables de valor pronóstico. Un dato no registrado que podría haber sido de valor, es si la biopsia analizada era única o el paciente había sido estudiado con Bx previamente.

## CONCLUSIÓN

La subgradación es un evento que alcanza una frecuencia de 30% en la serie analizada, circunstancia que debe

tenerse presente antes de discutir opciones terapéuticas en pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz B, Schultz D, y cols. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280:969-974.
2. Ballantine Carter H, Kettermann A, Warlick C, Metter EJ, y cols. Expectant Management of Prostate Cancer With Curative Intent: An Update of The Johns Hopkins Experience. *J Urol*. 2007; 178:2359-2365.
3. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, y cols. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Eur Urol*. 2006; 49(4):758-9.
4. Catalona WJ, Stein AJ, Fair WR. Grading errors in prostatic needle biopsies: relation to the accuracy of tumor grade in predicting pelvic lymph node metastases. *J Urol*. 1982; 127 (5):919-22.
5. Cohen MS, Hanley RS, Kurteva T, Ruthazer R y cols. Comparing the Gleason Prostate Biopsy and Gleason Prostatectomy Grading System: The Lahey Clinic Medical Center Experience and an International Meta-Analysis. *European Urology* 2008; 54:371-381.
6. Damico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, y cols. A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol*. 1995; 154:131-138.
7. Rajinikanth A, Manoharan M, Soloway C, y cols. Trends in Gleason Score: Concordance between biopsy and prostatectomy over 15 years. *Urology* 2008; 72:177-182.
8. Müntener M, Epstein J, Hernandez D, Gonzalogo M, y cols. Prognostic Significance of Gleason score discrepancies between needle biopsy and radical prostatectomy. *European Urology* 2008; 53:767-776.

9. Sved P, Gomez P, Manoharan M, y cols. Limitations of biopsy Gleason grade: implication for counseling patients with biopsy Gleason score 6 prostate cancer. *J Urol*. 2004; 172:98-102.
10. Carlson G, Calvanese C, Kahane H, Epstein J. Accuracy of biopsy Gleason scores from a large uropathology laboratory: use of a diagnostic protocol to minimize observer variability. *Urology* 1998; 51:525-529.
11. Augustin H, Erbersdobler A, Graefen M, y cols. Differences in biopsy features between prostate cancers located in the transition and peripheral zone. *BJU Int*. 2003; 91(6):477-81.
12. Magheli A, Hinz S, Hege C, y cols. Prostate specific antigen density to predict prostate cancer upgrading in contemporary radical prostatectomy series: A single center experience. *J Urol*. 2010; 183(1):126-132.
13. D'amico AV, Renshaw A, Arsenault L, Delray Schultz BA, y cols. Clinical predictors of upgrading to Gleason grade 4 or 5 disease at radical prostatectomy: potential implications for patient selection for radiation and androgen suppression therapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 1999; 45(4):841-846.
14. Ruijter E, Van Leenders G, Miller G, y cols. Errors in histological grading by prostatic needle biopsy specimens: frequency and predisposing factors. *J Pathol*. 2000; 192(2):229-33.
15. Mian B, Lehr D, Moore C, Fisher H, y cols. Role of prostate biopsy Schemes in accurate prediction of Gleason scores. *Urology* 2006; 67:379-383.
16. San Francisco I, DeWolf W, Rosen S, y cols. Extended Prostate needle biopsy improves concordance of Gleason grading between prostate needle biopsy and radical prostatectomy. *J Urol*. 2003; 169:136-140.
17. Divrik R, Eroglu A, Sahin A, y cols. Increasing the number of biopsies increases the concordance of Gleason scores of needle biopsies and prostatectomy specimens. *Urologic Oncology* 2007; 25:376-382.
18. Barusso G, Chernobilsky V, Savignano S, y cols. Análisis de las piezas de prostatectomía radical de pacientes con cáncer de próstata considerado de bajo potencial maligno. *Rev Arg Urol*. 2008; 73(1):14-18.
19. Fleshner NE, Cookson MS, Soloway SM, Fair WR. Repeat transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a strategy to improve the reliability of needle biopsy grading in patients with well-differentiated prostate cancer. *Urology* 1998; 52(4):659-62.
20. Pinthus J, Witkos M, Fleshner N, Sweet J, y cols. Prostate cancers scored as Gleason 6 on prostate biopsy are frequently Gleason 7 tumors at radical prostatectomy: Implication Outcome. *J Urol*. 2006; 176:979-984.
21. Chun F, Steuber T, Erbersdobler A, Currlin E. Development and internal validation of nomogram predicting the probability of prostate cancer Gleason sum upgrading between biopsy and radical prostatectomy pathology. *European Urology* 2006; 49:820-826.
22. Kulkarni G, Lockwood G, Evans A, y cols. Clinical Predictors of Gleason Score Upgrading: Implications for Patients Considering Watchful Waiting, Active Surveillance, or Brachytherapy. *Cancer*, 2007; 109(12):2432-2438.
23. Tavangar SM, Rizi A, Mashayekhi R. Correlation between prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason gradings of 111 cases with prostatic adenocarcinoma. *Urology Journal* 2004; 1(4):246-249.
24. Cookson M, Fleshner N, Soloway S, Fair W. Correlation Between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy specimen: accuracy and clinical implications. *J Urol*. 1997; 157:559-562.
25. National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer. Version 4.2011. Principles of Radiation Therapy. Pag PROS-C.

## COMENTARIO EDITORIAL

Los autores presentan la revisión retrospectiva de una cohorte de pacientes portadores de cáncer de próstata localizado (CPL) tratados mediante prostatectomía radical, comparando el score de Gleason de la biopsia prostática con el de la pieza de prostatectomía.

Investigan el rol de variables sobre la discordancia en la gradación aplicando como método estadístico el análisis de regresión uni y multivariado, con el objetivo de identificar factores predictivos de subgradación.

Se analizan 138 pacientes portadores de CPL, cuyo diagnóstico fue realizado mediante biopsias ejecutadas por distintos operadores, urólogos y ecografistas, sin un patrón uniforme respecto al número y topografía de los tacos. Las biopsias fueron procesadas y analizadas, si bien en la misma institución, por diversos patólogos, hecho que expone a los datos obtenidos a un sesgo producto de la variabilidad interobservador.

No se informa si se utilizó la misma metodología de gradación de Gleason en el análisis de las biopsias y de la próstata.

Se analizaron las siguientes variables: edad, PSA total, densidad del PSA, volumen prostático, presencia de nódulo palpable, número de cilindros obtenidos, proporción de tumor en la biopsia, tasa tumoral mm cáncer/mm tejido biopsiado, año de la biopsia y presencia de PIN.

Las variables estudiadas no se constituyeron en factores predictivos de subgradación según la metodología estadística aplicada por los autores.

Algunos datos no registrados podrían ser de utilidad como la relación topográfica entre los cilindros y las zonas de subgradación en el espécimen de prostatectomía, así como también el tiempo transcurrido entre la biopsia y la cirugía.

La tasa de discordancia general obtenida en esta serie fue de 41%, 30% de subgradación global y 11% de sobregradación, valores inferiores a la media reportada en la literatura. Los índices de subgradación se comportaron de manera decreciente cuanto mayor fue el score de Gleason en la biopsia prostática, obteniendo 45% en score de Gleason 6 o menos, 17% en score de Gleason 7 y 6% en score de Gleason 8 o más.

La subgradación adquiere real importancia en el grupo de pacientes con score de Gleason igual o menor a 6. La tasa discriminada de 45% en este grupo señala que un importante número de pacientes erróneamente caratulados de bajo riesgo podrían ser subtratados mediante una conducta no activa, y/o no quirúrgica con una segura incidencia negativa en el pronóstico de la enfermedad.

Pese a las numerosas publicaciones y nomogramas, hasta el momento no se han hallado factores predictivos de subgradación certeros.

Las líneas de investigación tienden entonces a abordar el problema desde otras perspectivas, una de ellas consiste en desarrollar métodos para disminuir los índices de subgradación. Un estudio reciente sobre 380 pacientes informó una tasa de subgradación de 8,5%, realizando la biopsia prostática según las anomalías topográficas detectadas por resonancia magnética nuclear endorectal prostática<sup>1</sup>.

Como conclusión, los autores presentan una revisión retrospectiva con evidencia de nivel 4 (Oxford), y un grado de recomendación tipo C, favorable pero no concluyente.

Claudio Graziano  
*Hospital Durand*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Labanaris AP, Zugor V, Smiszek R, Nützel R, Kühn R, Engelhard K. Guided e-MRI prostate biopsy can solve the discordance between Gleason score biopsy and radical prostatectomy pathology. *Magn Reson Imaging* 2010; 28(7):943-6.