

## VALOR PREDICTIVO DEL GRADO HISTOLOGICO DE GLEASON EN EL CARCINOMA DE PROSTATA

Dr. Bengi , R. H.\* - Dr. Navarro, J. - Dr. Spitale, L. - Dr. Lorenzati, M. A. - Dr. Pautasso, O.

### Resumen

*El grado histológico de Gleason en el cáncer prost tico permite establecer una guía orientativa del compromiso de linfáticos regionales, pero dista de constituirse en un parámetro exacto de estadificación, toda vez que en los grados altos y bajos (2-4 y 8-10) el margen de error promedia 20 %, en tanto que en los grados intermedios la distribución de los casos con metástasis ganglionar o sin ella es aproximadamente igual. Por ello, cuando se postula una conducta con intención curativa (cirugía o radioterapia), el grado de Gleason no permite prescindir de la linfadenectomía regional estadificadora.*

### Summary

*The histological degree of Gleason in prostatic cancer establishes a guide to orientate the compromising of the regional lymphatic. However, it does not come close to establishing an exact parameter of stadification so that, in the higher and lower degrees (2-4 and 8-10), the margin of error averages 20 % and, in the intermediate degrees, the distribution of the cases with and without ganglionar metastasis is approximately equal. Therefore, when one postulates a duct with the intention to cure, the degree of Gleason does not allow one to do without the regional lymphadenectomy for stadification.*

### Introducción

El resultado de la cirugía o la radioterapia en el tratamiento del cáncer prost tico depende tanto de la eficacia intrínseca del método como de la adecuada estadificación previa, que asegure la inexistencia de diseminación. El fallo en la determinación de la extensión de la enfermedad influenciar  negativamente los resultados de cualquier modalidad de tratamiento local.<sup>(1,2)</sup>

En orden a lo anterior, se emplean distintos métodos diagnósticos que exhiben variados grados de confiabilidad y que incluyen marcadores tumorales (FAP y FA), linfografía pedal, radiología convencional, centellografía de esqueleto óseo, TAC de pelvis y abdomen y linfadenectomía locoregional.

La introducción de los modernos métodos no invasivos, particularmente la centellografía  sea con cámara gamma, permitió definir con muy aceptable grado de certeza a los pacientes con diseminación a distancia de la enfermedad y por lo tanto no susceptibles de tratamiento con intención curativa. Por el contrario, aquellos métodos no arrojaron resultados similares al momento de establecer compromiso de ganglios regionales, por lo que resulta necesario la realización de linfadenectomía pelviana con objetivo estadificador, menos agresiva que aquella con intención radical, pero no exenta de morbilidad.

La importancia del grado histológico en las enfermedades neoplásicas es reconocido desde los trabajos de Broders. En base a este parámetro, ha despertado gran interés la propuesta de Gleason<sup>(3,4)</sup> que, sobre la base del grado de diferenciación glandular y su relación con el estroma que los circunda, obtiene una suma del grado histopatológico del perfil predominante y del que le sigue en extensión, en un tumor dado.

Esta suma histopatológica varía entre un rango de 2, tumores bien diferenciados, y 10, correspondientes a lesiones marcadamente indiferenciadas.

El grado de diferenciación histológica proveería una adecuada medida del potencial biológico de malignidad del tumor y el mismo fue utilizado por distintos autores como predictor del estadio del cáncer prost tico, particularmente del compromiso de los ganglios pélvicos tributarios.

Conociendo los inconvenientes que presupone la estadificación quirúrgica ganglionar, resulta en extremo atractiva la posibilidad de predecir con razonable certeza los grupos de pacientes subsidiarios de linfadenectomía estadificadora y separar a aquellos donde la misma no resultaría útil, de acuerdo con el grado histológico del tumor primario.

El empleo de los grados histológicos de Gleason ha sido adoptado por nuestros patólogos desde hace algunos años, por lo que utilizando este material y la información obtenida del estudio

retrospectivo de especímenes de resección y/o biopsias, se propone establecer la correlación entre el grado histológico y el estadio clínico-patológico de la enfermedad, con especial referencia al estado de los ganglios linfáticos regionales.

### Material y método

Se revisaron 80 muestras de tejido de cáncer prost tico pertenecientes a igual número de pacientes. A todos ellos se les había efectuado, al momento del diagnóstico de su enfermedad, estudios de estadificación de la misma que incluían centellografía  sea.

De los pacientes con estudio centellogr fico negativo, les fue efectuada linfadenectomía a 35 de ellos para conocer el compromiso ganglionar regional. La linfadenectomía tuvo como único objetivo estadificar el tumor y se efectuó según la disección limitada preconizada por Paulson,<sup>(5)</sup> tomando como centro el grupo obturador y como límites las arterias hipogástrica e ilíaca externa, respectivamente, extendiendo la exploración hasta el comienzo de la bifurcación de la línea primitiva.

Los tres patólogos que participaron en la experiencia no conocían el estado clínico previo del paciente.

### Resultados

Los pacientes fueron distribuidos según su grado histológico en tres grupos: grados 2 a 4, 5 a 7 y 8 a 10, correspondiéndoles, respectivamente, 14, 56 y 10 pacientes.

De acuerdo con el compromiso del esqueleto óseo, la correlación queda expresada en la tabla I.

TABLA I  
Correlación entre grado histológico de Gleason y centellografía  sea

Gleason	N� de pacientes (80)	Centellografía �sea	
		Positiva	Negativa
2-4	14 (17,5 %)	4 (28,5 %)	10 (71,4 %)
5-7	56 (70 %)	24 (42,8 %)	32 (57,1 %)
8-10	10 (12,5 %)	6 (60 %)	4 (40 %)

La correlación entre grado histológico y compromiso ganglionar pélvico se objetiva en la tabla II.

\* Cátedra de Urología. Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

**TABLA II**  
**Correlación entre grado histológico de Gleason y**  
**linfadenectomía pélvica**

Gleason	Nº de pacientes (35)	Ganglios pélvicos	
		Positivos	Negativos
2-4	9 (25,91 %)	2 (22,2 %)	7 (77,7 %)
5-7	20 (57,14 %)	8 (40 %)	12 (60 %)
8-10	6 (17,14 %)	5 (83,31 %)	1 (16,6 %)

Se observa que tuvieron ganglios positivos 2 pacientes sobre 9 (22,2 %) con Gleason 2-4, 5 sobre 6 (83,33 %) con grado histológico 8-10 y 8 sobre 20 (40 %) con grado 5-7.

### Discusión

Las modalidades terapéuticas usadas corrientemente para el carcinoma de próstata localizado incluyen la prostatectomía radical, terapia con radiación externa e implantación de material radiactivo en la glándula y el éxito del tratamiento elegido es dependiente de un certero diagnóstico de extensión.

La correlación entre el resultado del estudio radioisotópico óseo y enfermedad diseminada a nivel de esqueleto ha sido documentada por varios autores, existiendo consenso en que el promedio de fallas por sobre o subdiagnóstico es de alrededor de 10 %, por lo que constituye un método de empleo obligatorio para el objetivo propuesto, habida cuenta que la radiología convencional tiene un índice de subdiagnóstico mucho más elevado, desde que más de 40 % del tejido óseo debe ser reemplazado por la neoplasia para que ésta sea detectable.

En nuestra muestra puede observarse que los grados bajos (2-4) y altos (8-10) de Gleason no encuentran correspondencia con los hallazgos centellográficos óseos. Efectivamente, casi 30 % de estos resultaron positivos en grados bajos y como contrapartida, sólo se encontró 60 % de metástasis óseas en los grados altos.

Un problema mayor es el que representa el conocimiento del estado de los ganglios pélvicos, toda vez que los métodos no invasivos, como la TAC o la linfografía pedal, arrojaron promedios elevados de falsos resultados positivos y negativos.

La importancia del compromiso ganglionar reside no sólo en que condicionará la terapéutica elegida, sino que también se constituye en factor pronóstico de primer orden. En este sentido, Hilaris<sup>(6)</sup> apunta que pacientes con ganglios positivos, independientemente del estadio local del tumor, tienen 75 a 80 % de incidencia de metástasis en un periodo de observación de 5

años, en tanto que Bagshaw reporta sobrevida a 5 años de 86 % en pacientes con ganglios negativos, de 70 % con ganglios pélvicos y de sólo 30 % con ganglios periaórticos.

En base a los trabajos de Gleason, numerosos autores establecieron la correlación entre el grado histopatológico de aquél y los resultados de la linfadenectomía pelviana, observándose discordancias entre ellos.

Freiha,<sup>(8)</sup> utilizando como indicadores el grado del tumor primario juntamente con el estadio local y los niveles séricos de fosfatasa ácida, separa dos grupos claramente diferenciados, con 8 y 92 %, respectivamente, de metástasis linfáticas, según tuviera el tumor primario bajo o alto grado de indiferenciación, concluyendo que en ellos no es necesario efectuar linfadenectomía estadificadora, ya que su resultado puede predecirse.

Paulson (UORG),<sup>(9)</sup> aplicando la suma de Gleason, encuentra que con grado menor de 5, sólo 13 % de los pacientes tienen ganglios positivos, en tanto que con grados 9-10, la positividad ganglionar se eleva a 100 %. Similares resultados obtiene Kramer,<sup>(10)</sup> con 0 % de ganglios positivos para Gleason 2-4 y 93 % de metástasis ganglionares para Gleason 9-10.

Por el contrario, Sagalowsky<sup>(11)</sup> no pudo reproducir los resultados anteriores, sobre todo en lo correspondiente a grados altos de Gleason,<sup>(7,8,9)</sup> donde encuentra ganglios involucrados en sólo 44,60 y 44 %, respectivamente.

Olsson<sup>(12)</sup> encuentra 20,4 % de ganglios positivos en grados 2-4 y 61 % en grados 8-10, concluyendo que la suma de Gleason no permite excluir la linfadenectomía en la estadificación de cáncer prostático.

Nuestra experiencia indicaría que los grados extremos, en los que se agrupan la menor cantidad de pacientes, muestran tendencia a correlacionarse con el estado ganglionar, pero esta correspondencia no es de ningún modo absoluta, como lo muestra el que existan ganglios positivos en 22 % de los grados 2-4 y ganglios negativos en 17 % de los grados 8-10. En los grados intermedios (5-7), los de más frecuente incidencia, no puede establecerse correlación alguna, desde que los hallazgos de ganglios positivos y negativos se reparten de manera casi simétrica.

En conclusión, el grado histológico de Gleason del Ca prostático provee un indicador orientativo de metástasis linfáticas regionales, pero por sí solo no refleja exactamente en todos los casos el estadio de los ganglios pelvianos. Es probable que aumente su capacidad predictiva la asociación con otros parámetros, tales como estadio local de la enfermedad y marcadores tumorales específicos.

A la fecha, no podemos utilizar para un paciente dado la suma de Gleason para decidir una conducta, prescindiendo de la linfadenectomía.

### Bibliografía

- Whitmore, W. E. (Jr.); Batata, M. A., e Hilaris, B. S.: "Cancer of the Genitourinary Tract". Jhonson, D. E., y Samvels, M. L. (edit.). Raven Press, Nueva York, 1979.
- Cline, W. A.; Kramer, S. A., y Farnham, R.: *Urology*, 17:129, 1981.
- Gleason, D. F., y Mellinger, G. T. (Lacurg): *J. Urol.*, 111:58, 1974.
- Gleason, D. F.: *Cancer Chemother. Rep.*, 50:125, 1966.
- Paulsson, D. F. (UORG): *J. Urol.*, 121:300, 1979.
- Hilaris, B. J.; Whitmore, W. E. (Jr.); Batata, M. A., y Barzell, W.: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2:631, 1977.

- Bagshaw, M. A.; Pistenma, D. A.; Ray, G. R., y col.: *Cancer Treat. Rep.*, 61:297, 1977.
- Freiha, F. S.; Pistenma, D. A., y Bagshaw, M. A.: *J. Urol.*, 112:176, 1979.
- Paulson, D. F. (UORG): *J. Urol.*, 123:697, 1980.
- Kramer, S. A.; Spahr, J.; Blender, C. B.; Glenn, J. F., y Paulson, D. F.: *J. Urol.*, 124:223, 1980.
- Sagalowsky, S. I.; Milan, H.; Reveley, L. R., y Silva, F. G.: *J. Urol.*, 128:951, 1982.
- Olsson, C. Å.: *Urology*, 25:4, 1985.