

RECOMENDACIONES DEL CLUB DE PATOLOGÍA UROLÓGICA

Introducción

Pilar González-Peramato, coordinadora del club

Correspondencia: mpilar.gonzalezperamato@salud.madrid.org

Estas recomendaciones suponen una actualización de la edición anterior realizada por los miembros del Club de Patología Urológica en 2001. En ellas se aborda el manejo anatomopatológico de los diferentes tipos de muestras de patología urológica: riñón, vías urinarias, próstata, testículo y pene. Las biopsias y piezas quirúrgicas de urología suponen hoy día un porcentaje importante en la carga de trabajo de la muchos Servicios de Anatomía Patológica.

Los patólogos tenemos la importante misión de proporcionar toda la información pronóstica posible que ayude a los clínicos a orientar la mejor estratificación de la terapia de acuerdo con el riesgo de recidiva, progresión o metástasis, de manera que los pacientes puedan beneficiarse, si lo necesitan, de la amplia terapia adyuvante hoy disponible en el camino hacia la terapia personalizada. Por ello, el objetivo de estos protocolos es precisar el mejor itinerario a seguir en el estudio sistemático de los diferentes tipos de muestras en patología urológica así como establecer el protocolo de estudio macroscópico y microscópico de éstas muestras que sirva de guía para el diagnóstico, gradación y estadificación de los diferentes tipos de cáncer urológico. Además, refieren los datos que deben figurar en el informe anatomopatológico, con la finalidad de que éstos sean lo más claros, precisos y uniformes posible reflejando toda la información relevante y clínicamente útil para el posterior manejo de los pacientes y mejor comunicación con los urólogos.

Los miembros del Club de Patología Urológica autores de los diferentes protocolos han elaborado estas guías con el fin de ayudar a los patólogos, tanto generales como los especialmente dedicados a la uropatología, a sistematizar el manejo de este tipo muestras basado en su dilatada experiencia profesional y en datos científicos producto de la revisión de la literatura y reflejo de consensos internacionales de la comunidad científica uropatológica. En ellos se indican los mínimos recomendables, que deben ser adaptados por los patólogos según su práctica individual e institucional, de acuerdo a los medios disponibles.

Quiero terminar agradeciendo la colaboración y el esfuerzo realizado por todos los autores para la elaboración de estas guías y el apoyo de la SEAP en su promoción, edición y difusión.

RECOMENDACIONES PARA EL ESTUDIO DEL CÁNCER UROLÓGICO.

Consenso del Club de Patología Urológica de la Sociedad Española de Anatomía Patológica 2015.

Índice

- PROTOCOLOS DE LAS PIEZAS DE NEFRECTOMÍA
- PROTOCOLOS DE VÍA URINARIA
- PROTOCOLOS DEL CANCER DE PROSTATA
- PROTOCOLOS DE MUESTRAS DE TESTÍCULO
- PROTOCOLO DE MUESTRAS DE PENE

Protocolos de las Piezas de Nefrectomía

Ferrán Algaba

Fundació Puigvert, Barcelona.

Los datos a referir en las distintas muestras tienen como objetivo la precisión en el diagnóstico, para ello se deben incluir tanto información anátomo-patológica como del modo en que se ha recibido la muestra.

De esta forma los datos recomendados en las diferentes piezas son:

I. NEFRECTOMÍA (PARCIAL O TOTAL) POR TUMOR EN EL PARÉNQUIMA

Inspección macroscópica

- Tipo de pieza remitida: Tumorectomía, nefrectomía parcial, nefrectomía total.
- Forma en que ha sido remitida la muestra (en fresco, fijada, seccionada...).
- Identificaciones remitidas (lado, zona de procedencia-en caso de resecciones parciales, estructuras incluidas), y en caso de carecer de dichas identificaciones mencionarlo en el dictamen.
- Si se recibe en fresco es recomendable no decapsular ni extraer el tejido adiposo en contigüidad con la pieza, haciendo los cortes a través de él. Una vez inspeccionada la superficie y comprobada la relación riñón/tejido adiposo se puede decapsular si no hay ninguna área adherida, y realizar secciones longitudinales paralelas de 1 cm. de grosor para una correcta fijación con formol durante toda la noche.

Descripción macroscópica

- Los tejidos incluidos (*suprarrenal, tejido adiposo, longitud del uréter*)
- Peso y diámetros máximos del riñón (*sin el tejido adiposo*)
- Aspecto externo, con especial referencia a la masa tumoral y sus posibles nódulos satélites, si se identifican externamente.
- Aspecto de la masa (s) tumoral (es) al corte:
 - Localización (polos, tercio medio), cortical, medular, ambas.
 - Forma y diámetros máximos.
 - Coloración y aspecto
 - Delimitación del entorno (parénquima y tejido adiposo)
 - Estado del seno renal y relación con la vía intrarrenal (cálices, pelvis y uréter)
- Características del parénquima no tumoral
- Características de las vías.
- Estado de las estructuras del hilio renal (vena y arteria).
- Aspecto externo y al corte de la suprarrenal, si está incluida.
- Ganglios, si son reconocibles, número y tamaño.
- En nefrectomías parciales aspecto de la superficie quirúrgica

Los márgenes de resección deben ser marcados con tinta china en las exéresis parciales. En las resecciones totales sólo se han de marcar las superficies quirúrgicas sospechosas a la inspección macroscópica.

Selección de las secciones

- El muestreo del tumor debe incluir todas las zonas que destaque en especial. Incluirlo en su totalidad si mide de 2 a 3 cm., y en los tumores mayores al menos una sección por cada centímetro del diámetro máximo de la masa.
- Los nódulos satélites, si existen, también se han de tomar para el estudio microscópico. En caso de que excedan de un número prudencial (más de 5 o 6) se pueden tomar muestras de los mayores y de los menores, en caso de un aspecto macroscópico diferente.
- Muestras del tejido adiposo (perirenal y del seno renal) si están próximos al tumor
- Las muestras de la vía deben ser representativas de la pelvis y del uréter, escogiendo aquellas áreas con lesión, si la hubiere.
- La muestra de la vena es obligada si hay un trombo, o sospecha de él, siendo facultativa su toma en ausencia de él (*pero es aconsejable porque es la mejor forma de tener un documento de la ausencia de invasión venosa*).
- La suprarrenal, debe ser incluida entre las muestras
- Se han de tomar un mínimo de 2 secciones del parénquima normal (próximo y alejado del tumor)
- Aunque el urólogo no remita el tejido adiposo (con eventuales ganglios) por separado, siempre debe extraerse la grasa de alrededor del hilio e incluir los ganglios que se encuentren.
- En las resecciones parciales deben hacerse cuatro secciones (como mínimo) en cruz del límite quirúrgico, y como es obvio especialmente de aquellas áreas más próximas al tumor
- Clave de las secciones escogidas, si se cree oportuno.
- La toma de material fresco para congelar es facultativa, siendo recomendable (en los centros en los que no se toma de forma sistemática) en los tumores de pacientes de 20 años o menos (posibles carcinomas de translocación), y en casos de sospecha o certeza de carcinomas familiares.

Descripción microscópica

Es facultativa, aunque recomendable, pues ayuda a la precisión de la observación microscópica, sobretodo en centros con formación de residentes.

En caso de hacerse debe indicarse:

- El tipo celular de la neoplasia, con sus variaciones y el porcentaje de ciertos subtipos (por ejemplo el sarcomatoide). Patrón de crecimiento, tamaño nuclear y presencia de nucleolos.
- Presencia y extensión de necrosis, especialmente en los no papilares.
- Su relación con el parénquima no tumoral y el tejido adiposo (perirrenal o del seno renal).
- La invasión microvascular o perineural.
- El estado del límite quirúrgico.
- Las características de las posibles lesiones tumorales satélites
- El estado del parénquima no tumoral, con especial interés en las posibles lesiones precursoras de la neoplasia.
- Estado del hilio renal.
- Estado de la suprarrenal (si está incluida).
- En caso de hallar ganglios con metástasis, medir la metástasis y valorar su eventual extensión al tejido adiposo de alrededor.

Inmunohistoquímica recomendada

En la mayoría de los casos no se precisa ningún estudio adicional para determinar la naturaleza de la neoplasia.

- En caso de dudar si es una neoplasia renal o una metástasis el marcador más usado es el PAX8

- Para determinar el tipo celular no existe ningún marcador específico por lo que es recomendable utilizar un panel orientado según el tipo celular observado, siendo los marcadores más recomendables: CAIX (claras), AMACR (papilares y translocación), c-kit (cromóforas oncocitoma), CK7, 34βE12, HMB45, CD10, Cathepsina K, TFE3, WT1.
- No existen marcadores pronósticos o de diana, suficientemente probados.

Diagnóstico

Ha de ser concreto, con términos precisos, si la patología tiene una nomenclatura concreta, o descriptivos, si carece de ellos.

Debe incluir:

- El tipo celular de la neoplasia.
- El grado de diferenciación tumoral.
- La extensión y el tamaño del tumor. Categoría pT.
- La presencia de invasión microvascular peritumoral y/o del seno renal
- El estado de los márgenes
- Las lesiones del parénquima no tumoral

II. CLASIFICACIONES RECOMENDADAS EN LA PATOLOGÍA NEOPLÁSICA DEL PARÉNQUIMA RENAL

- Para la clasificación de los **tipos celulares** se recomienda las variaciones realizadas por la ISUP a la clasificación del 2004 de la OMS. En breve se editará la actualización de la OMS que muy probablemente seguirá estas mismas directrices.
- Para la evaluación del **grado** se ha de tener en cuenta el subtipo histológico:
 - En los carcinomas de células claras se recomienda la gradación de Fuhrman, con especial atención al grado nucleolar de la ISUP
 - Para los carcinomas papilares el grado nucleolar de ISUP.
 - Los carcinomas cromóforos no se gradan y sólo debe referirse en caso de que haya áreas anaplásicas y/o sarcomatoides.
 - Los nuevos subtipos no se gradan a excepción de que hayan áreas anaplásicas o sarcomatoides.
- Para la **extensión** se recomienda el TNM de la UICC, séptima edición.
- En los **tumores renales de la infancia** se recomienda adaptar la terminología y la valoración de los factores pronósticos a los protocolos terapéuticos que se sigan en el centro. Las directrices más usadas son las del National Wilms Tumor Study (NWTs) (5), y las del la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP) (6).

III. NEFRECTOMIA PARCIAL O TOTAL POR PATOLOGÍA NO TUMORAL

Descripción macroscópica

Los datos que deben reflejarse son:

- La referencia de donde nos indican que procede la muestra, y los tejidos acompañantes.
- El peso y los tres máximos diámetros.
- El aspecto externo y al corte.
- Las características de la vía urinaria incluida en la muestra.

Debemos tener en cuenta la causa que ha motivado la extirpación quirúrgica, para buscar aquellos aspectos anátomo-patológicos peculiares de dicha patología.

Selección de las secciones

- Toda zona que se diferencie de lo normal debe ser escogida.

- Si el aspecto es homogéneo estará indicada una sección por grupo calicular representado en la muestra, que incluya cortical, medular y tejido del seno renal.
- Clave de la procedencia de las secciones escogidas si se cree oportuno.

Descripción microscópica

En caso de hacerse la descripción microscópica es recomendable indicar el estado de:

- La cortical, haciendo referencia al estado de los glomérulos, túbulos, intersticio y vasos, aunque sus cambios no tengan relación con la patología principal
- La medular, resaltando aquellos datos que puedan relacionarse con la patología principal.
- La vía urinaria y el tejido del seno renal

BIBLIOGRAFÍA

1. Trpkov K, Grignon DJ, Bonsib SM, Amin MB, Billis A, Lopez-Beltran A, Samaratunga H, Tamboli P, Delahunt B, Egevad L, Montironi R, Srigley JR; members of the ISUP Renal Tumor Panel. Handling and staging of renal cell carcinoma: the International Society of Urological Pathology Consensus (ISUP) conference recommendations. *Am J Surg Pathol.* 2013 ;37:1505-17.
2. Algaba F, Trias I, Scarpelli M, Boccon-Gibod L, Kirkali Z, Van Poppel H. Handling and pathology reporting of renal tumor specimens. *Eur Urol.* 2004 ;45:437-43.
3. Algaba F, Delahunt B, Berney DM, Camparo P, Compérat E, Griffiths D, Kristiansen G, Lopez-Beltran A, Martignoni G, Moch H, Montironi R, Varma M, Egevad L. Handling and reporting of nephrectomy specimens for adult renal tumours: a survey by the European Network of Uropathology. *J Clin Pathol.* 2012; 65:106-13.
4. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, Hes O, Moch H, Montironi R, Tickoo SK, Zhou M, Argani P; ISUP Renal Tumor Panel. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2013;37:1469-89.
5. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, Egevad L, Algaba F, Moch H, Grignon DJ, Montironi R, Srigley JR; Members of the ISUP Renal Tumor Panel. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol.* 2013 ;37:1490-504.
6. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, Egevad L, Epstein JI, Grignon D, Hes O, Moch H, Montironi R, Tickoo SK, Zhou M, Argani P; ISUP Renal Tumor Panel. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2013 ;37:1469-89.
7. Beckwith JB. The National Wilms Tumor Study: An update for pathologists. *Pediatr.Dev. Pathol.* 1998; 1: 79-84.
8. Boccon-Gibod LA.: Pathological evaluation of renal tumours in children: Interbnational Society of Pediatric Oncology Approach. *Pediatr. Dev Pathol.* 1998; 1: 243-248.
9. TNM classification of malignant tumours. Editores LH Sobin, Ch. Wittekind. Editorial Spingrer 2010
10. Reuter VE, Argani P, Zhou M, Delahunt B; Members of the ISUP Immunohistochemistry in Diagnostic Urologic Pathology Group. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the kidney tumors: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol.* 2014 ;38:e35-49.

Protocolos de Vía Urinaria

Isabel Trias ⁽¹⁾, Ainara Azueta ⁽²⁾, David Ramos ⁽³⁾

(1) Hospital Plató, Barcelona

(2) Hospital Marqués de Valdecilla, Santander

(3) Hospital La Fe, Valencia.

I. RECOMENDACIONES DE ENVÍO DE MUESTRAS

El envío óptimo para cualquier pieza de resección es en fresco. Cuando esto no sea posible se puede pactar con los cirujanos la apertura y la fijación en el quirófano. Si se toman muestras para estudios moleculares, banco de tumores, etc... debe quedar reflejado en el informe. En ningún caso este procedimiento debe interferir en el diagnóstico.

Para todas las piezas que incluyen mucosa no tumoral es mandatorio tomar secciones representativas ya que la presencia de carcinoma in situ tiene mucho valor pronóstico en los carcinomas uroteliales de cualquier localización.

II. ESTUDIO MACROSCÓPICO

URETRA (urectomía parcial/total)

Se recomienda abrir longitudinalmente la pieza quirúrgica y pintar el margen circunferencial con tinta china. Tras ello, fijar las biopsias o piezas quirúrgicas lo antes posible.

La descripción macroscópica debe de incluir:

- Indicación de la localización del segmento remitido:
 - **Uretra masculina**:- Peneana, bulbomembranosa, prostática o no puede ser precisada.
 - **Uretra femenina**: Anterior, posterior o no puede ser precisada.
- Tejidos incluidos en la pieza quirúrgica además de la uretra: Tejido adiposo, cuerpo esponjoso, cuerpo cavernoso...
- Longitud de la pieza quirúrgica (indicar si es en fresco o tras la fijación de la misma).
- Aspecto externo.
- Descripción de la tumoración:
 - Tamaño y forma: dar el mayor tamaño.
 - Distancia a los bordes quirúrgicos.
 - Estado de los tejidos subyacentes y del límite circunferencial.
 - Aspecto de la mucosa plana (no tumoral) si la hay.

Selección de secciones (especificar localización si se cree oportuno):

- La tumoración debe de estar representada en todo su espesor, para poder definir el nivel de extensión, incluyendo el límite circunferencial (previamente marcado con tinta china).

- Es recomendable incluir toda la tumoración si ésta mide hasta 2cm., si es mayor es suficiente una sección por centímetro del diámetro máximo y como es habitual incluir aquella zona que macroscópicamente sugiera una mayor infiltración.
- Se recomienda tomar muestras de la mucosa plana, no tumoral y de aquellas zonas de aspecto peculiar.
- Tomar los límites quirúrgicos anatómicos.

VEJIGA.

A. Resección transuretral (RTU) vesical.

La manipulación de cualquier muestra empieza en el quirófano, especialmente cuando nos referimos los tejidos obtenidos por RTU. Por lo tanto es importante transmitir a los servicios de urología que forman parte del resultado final del informe de anatomía patológica.

El papel del urólogo:

- Fijación inmediata de las biopsias pequeñas.
- Obtención de RTU de tumor vesical por partes identificadas según la profundidad, especialmente importante en casos de tumores extensos.
- En casos de tumores multifocales se debería incluir muestras del detrusor, al menos de la lesión de mayor tamaño.
- Informar al patólogo en caso que se haya reservado muestras para otro tipo de estudios (moleculares, de investigación, etc...)

El papel del patólogo:

Puesto que en muchos casos el material procedente de RTU de tumor vesical se recibe en un único frasco se debe proceder de la siguiente manera:

- Pesar y medir la totalidad en conjunto los fragmentos y luego incluir hasta un máximo de 10 cassettes.
- No debemos llenar excesivamente los cassettes para que las secciones sean realmente representativas del tejido procesado.
- En caso que el estudio microscópico revele un carcinoma no invasor, invasión del tejido subepitelial o no se identifiquen muscular propia, debe incluirse el material restante en su totalidad.
- En caso de recibir muestras por separado deben procesarse para poder informar cada una de ellas también por separado.

Biopsias pequeñas:

En algunos centros está protocolizada la obtención de las muestras de la mucosa plana no tumoral y estas pueden remitirse en el mismo frasco o por separado. En este último caso la manipulación de las mismas puede hacerse en un mismo cassette siempre que después podamos identificar la procedencia de los fragmentos y realizar el informe de cada uno de ellos.

B. Piezas de resección

1. CISTOPROSTATECTOMÍA RADICAL/CISTECTOMÍA RADICAL.

La descripción macroscópica debe incluir cada uno de los apartados aunque no se observen anomalías.

- Orientación: La vejiga urinaria está parcialmente recubierta por peritoneo que se extiende más distalmente en la cara posterior. Esto resulta muy útil para orientar la pieza.
- Identificación de estructuras anatómicas relevantes: uréteres distales (en fresco se visualizan mejor), deferentes, próstata y vesículas seminales en el hombre, útero y vagina en la mujer.
- Apertura: debe abrirse en fresco por la cara anterior desde la uretra hasta la cúpula y fijarse en formol lo más rápido posible. Esta maniobra puede hacerla el urólogo en el quirófano. Una vez abierta la mucosa se puede evertir para observar mejor alteraciones en la mucosa.
- Inspección de la mucosa consignando cualquier cambio (tumor, úlcera, induración, etc...). La descripción debe incluir número de tumores, tamaño y localización. También debe estudiarse el aspecto del

- trígono y los meatos ureterales. Consignar la presencia de divertículos o cualquier otra alteración.
- Descripción del estado de la pared vesical y tejido pericístico en relación al tumor.
- Descripción de la próstata y vesículas seminales en relación al tumor.
- Descripción de órganos ginecológicos en relación al tumor.
- Descripción de cualquier otro órgano incluido en la pieza de resección y su relación con el tumor.

Selección de las secciones:

- Deben tomarse sistemáticamente los márgenes de resección de la vía (secciones transversales de uretra distal y uréteres en su porción más proximal), de las partes blandas pericísticas (tejido adiposo), o de los órganos adyacentes siempre que se sospeche invasión (vagina, útero, próstata). Es recomendable pintar con tinta china los márgenes de próstata y del tejido pericístico ya que facilita luego la valoración microscópica.
- Es posible que los márgenes de resección ureterales se envíen aparte. En este caso no es necesario tomarlos de la pieza de resección.
- Efectuar cortes del tumor (tantas secciones como centímetros de diámetro máximo) buscando la zona de máxima invasión macroscópica. En ocasiones únicamente se observan cambios atribuibles a resección previa (zona ulcerada, aplanada e indurada). En estos casos debe efectuarse una inclusión total de la zona sospechosa. Estudio del estado del peritoneo y de los órganos incluidos en la pieza en relación al tumor.
- Muestreo extenso de mucosa plana no tumoral (paredes laterales, zona de trígono, cuello vesical y cúpula).
- Inspección de la grasa perivesical. Puede haber ganglios linfáticos.
- El estudio de próstata y útero y vagina, en caso que no se detecten alteraciones relevantes, debe incluir al menos uretra prostática en relación con el parénquima prostático adyacente, zona periférica de ambos lóbulos y vesículas seminales en el hombre y secciones de útero y vagina en la mujer según protocolos estandarizados para estos órganos. Otros órganos, si los hubiere, deben manipularse siguiendo las indicaciones habituales para cada uno de ellos.
- En caso que la pieza incluya uraco debe procederse según el protocolo establecido.

2. CISTECTOMÍA PARCIAL, DIVERTICULECTOMÍAS (EXCEPTO CÚPULA)

Las piezas de cistectomía parcial deben de extenderse y fijarse sobre una superficie dura, y los bordes quirúrgicos (laterales y profundo) marcarse con tinta china.

Descripción macroscópica:

- Aspecto de la mucosa.
- Características del tumor/es, incluyendo tamaño y número así como la distancia a los bordes quirúrgicos laterales y profundos.
- Aspecto de la pared muscular subyacente.

Selección de las secciones (especificar localización si se cree oportuno).

- Incluir al menos cuatro secciones del tumor (en cruz), en continuidad con los bordes quirúrgicos laterales y profundo.
- Representación de la mucosa plana no tumoral.
- Estado de la mucosa plana en relación a los bordes quirúrgicos.

3. CISTECTOMÍA DE CÚPULA VESICAL.

- Es una variante de la cistectomía parcial. La porción de vejiga incluida en esta pieza debe de ser tratada igual que cualquier otra cistectomía parcial.
- El trayecto uracal incluido debe:
- Pintarse todo él con tinta china.

- Hacer secciones perpendiculares y paralelas desde la vejiga hasta la cicatriz umbilical.
- Seleccionar aquellos cortes que macroscópicamente sean distintos. En el caso de que no se vean variaciones, deben seleccionarse al menos tres secciones: una en relación a la vejiga, otra en la porción central del trayecto y la tercera en relación a la piel.
- Tejidos blandos que rodean el uraco.
- Límite quirúrgico de la cistectomía y los límites quirúrgicos de la piel abdominal.

4. LINFADENECTOMÍAS:

- Deben consignarse todos los ganglios enviados. En caso de ganglios patológicos debe incluirse al menos una sección de cada uno y referir el tamaño del mayor de ellos. Los ganglios macroscópicamente normales deben incluirse en su totalidad.

VÍA URINARIA ALTA

1. NEFROURETERECTOMÍAS

La descripción macroscópica debe incluir cada uno de los apartados aunque no se observen anomalías.

- Identificación de las piezas anatómicas presentes en la resección (riñón, suprarrenal, rodete vesical) y su lateralización. No se recomienda la decapsulación renal. Peso y diámetros del riñón y longitud del uréter..
- Aspecto externo del riñón y uréter antes de la apertura.
- Apertura longitudinal del uréter en fresco si es posible. Se puede excluir la zona tumoral y efectuar secciones *transversales* de dicha zona, una vez fijado.
- Apertura bivalva del riñón con estudio de las estructuras del seno renal y su relación con los tumores de vías altas (pelvis y cálices) si los hubiere.
- Se procederá a identificar el margen perirrenal y el margen circunferencial del uréter con tinta china.
- En la descripción macroscópica detallada de la pieza se indicará el número de tumores, su tamaño, su localización anatómica en la vía (tumor calicial, en pelvis renal, uréter superior, uréter medio o uréter inferior), el aspecto macroscópico del/los tumor/es (papilar, sólido), el aspecto de las estructuras anatómicas adyacentes al tumor (pared muscular, tejido adiposo, riñón) y la distancia al margen de resección distal y circunferencial.
- Características de los órganos acompañantes (suprarrenal).
- Selección de las secciones.
- Se incluirán muestras transversales de cada tumor incluyendo en las mismas todo el espesor de la pared de la vía urinaria hasta la tinta china. En caso de tumores <2 cm se procederá a la inclusión total. Si son mayores, una sección por cm de diámetro máximo del tumor.
- En caso de tumores con sospecha de invasión macroscópica del riñón, se tomarán muestras del parénquima renal peritumoral con inclusión de la grasa perirrenal.
- El límite quirúrgico distal (rodete vesical o segmento distal del uréter) y el límite circunferencial deben ser estudiados de manera sistemática.
- En caso de riñón macroscópicamente normal debe tomarse al menos una sección del parénquima.
- Se deben tomar muestras de la mucosa no tumoral a nivel de pelvis, uréter proximal, medio y distal si es posible.
- Buscar ganglios en la grasa del hilio renal y proceder con ellos de la misma manera que en las linfadenectomías referidas anteriormente.

2. URETERECTOMÍA

Descripción macroscópica

- Tipo de pieza recibida (total o parcial) con descripción del aspecto externo.
- Pintar con tinta china el margen circunferencial.
- Se recomienda una apertura longitudinal en fresco.

- Descripción de la tumoración que incluya número, tamaño, estado de los tejidos subyacentes y distancia a los márgenes.

Selección de secciones

- Tumor en relación al límite circunferencial. Si el tumor es inferior a 2 cm debe incluirse totalmente.
- Límites quirúrgicos laterales.
- Mucosa plana no tumoral.

III. ESTUDIO MICROSCÓPICO/DIAGNÓSTICO

El estudio microscópico es común para toda la vía urinaria con algún cambio específico según la topografía. Por este motivo hemos hecho dos grupos, uno para el tejido procedente de RTU (la ausencia de referencias topográficas merecen una atención diferenciada) y todas las piezas de resección en un segundo grupo.

1. RTU VESICAL

- Diagnóstico de la neoplasia (clasificación de la OMS), el grado histológico y nivel de invasión.
- Referir los tejidos presentes en la muestra haciendo hincapié en la presencia o no de capa muscular propia.
- En caso de denudación urotelial debe describirse de esta manera evitando expresiones como "ausencia de neoplasia" puesto que no es exactamente lo mismo.
- Valoración del subestadiaje siempre que sea posible. Esto puede hacerse bien utilizando la muscularis mucosae como referencia o bien con sistemas de micrometría. Otros autores recomiendan simplemente expresar si la invasión es focal o extensa.
- Referir el TNM, que en este caso será el clínico.
- No forzar la sobreinterpretación del grado o el estadiaje en muestras subóptimas.
- **Situaciones conflictivas** derivadas de la naturaleza de las muestras de RTU.
 - Confusión entre muscularis mucosae hipertrófica y haces de muscular propia. En este caso hay que valorar el contexto que acompaña los haces de muscularis mucosae y buscar la presencia de vasos acompañantes de mediano calibre que suelen acompañar la muscularis mucosae. El estudio inmunohistoquímico con smoothelina no ha resuelto el problema ya que puede ser positiva en casos de hipertrofia de la muscularis.
 - La presencia de tejido adiposo no debe interpretarse como invasión extravesical ya que se puede encontrar en todas las capas de la pared vesical.
 - En ocasiones y en tejidos muy artefactados puede ser necesario el uso de citoqueratinas con métodos inmunohistoquímicos para objetivar una posible invasión.
 - En casos de invasión de muscular propia no puede diferenciarse T2a del T2b.

DIAGNÓSTICO (según el centro, puede unificarse descripción microscópica con diagnóstico). Debe incluir:

- TIPO CELULAR DE NEOPLASIA SEGUN ÚLTIMA EDICIÓN OMS.
- GRADO DE DIFERENCIACIÓN SEGÚN LA OMS.
- CONSIGNAR REPRESENTACIÓN DE MUSCULAR PROPIA.
- NIVEL DE EXTENSIÓN SEGÚN ÚLTIMA EDICIÓN DEL TNM (hay que considerar el uso de la categoría TX cuando únicamente observamos tumor sin representación de muscular propia).
- SIEMPRE QUE SEA POSIBLE SE RECOMIENDA HACER UNA VALORACIÓN DEL NIVEL DE INVASIÓN DE LA SUBMUCOSA EN LOS CASOS T1 (MÍNIMOS FOCOS O EXTENSOS Y CERCANOS A LA MUSCULAR PROPIA).
- CONSIGNAR INVASIÓN VASCULAR O PERINEURAL.
- ESTADO DE LA MUCOSA PLANA (en los casos con biopsias de mucosa no tumoral)

2. PIEZAS DE RESECCIÓN (*uretrectomías, cistoprostatectomías/cistectomías radicales, parciales, cupulectomía, ureterectomías y nefroureterectomías*).

- Clasificación de la neoplasia siguiendo la OMS, el grado histológico y el nivel de invasión según el TNM.
- Estado de los márgenes de resección teniendo en cuenta todas las estructuras anatómicas así como el margen circunferencial.
- Factores pronósticos relevantes: número, tamaño de los tumores y tipo de crecimiento del tumor (sólido o papilar), invasión vascular (puede ser necesario el uso de marcadores vasculares CD31, CD34, ERG o marcador de vasos linfáticos D240) presencia de carcinoma in situ en la mucosa plana y tipo de crecimiento del componente invasor (nodular, trabecular o infiltrativo).
- Estado de los órganos incluidos en la resección (próstata y vesículas seminales, órganos ginecológicos, uraco, recto...).
- Estado de los ganglios.
- **Situaciones conflictivas:** hay que tener en cuenta que una mala interpretación en este tipo de piezas suele ser consecuencia de un muestreo deficiente, sin embargo hay algunos aspectos que merecen especial atención porque se prestan a interpretaciones confusas:
 - **Piezas de cistectomía radical:**
 1. El carcinoma in situ puede extenderse por la uretra hasta ductos parauretrales y continúa siendo un in situ. Si hay invasión del tejido subepitelial desde un ducto parauretral con carcinoma in situ estamos ante un pT1 y si la invasión alcanza la estroma, un pT2. La invasión de la próstata se considera un pT4 si la invasión del carcinoma urotelial es directa atravesando el cuello vesical o bien es desde el tejido pericístico. Por este motivo el informe debe reflejar el estado de la uretra propstática y del parénquima prostático, sea patológico o no.
 2. En aquellos casos en los que no se identifique tumor o bien la neoplasia en la pieza es menos invasiva que la observada en la RTU previa, se debe añadir un comentario que deje claro la situación del pT en la pieza y del T en la RTU. Algunos autores recomiendan hacer una valoración global del caso teniendo en cuenta el material de RTU y el de la pieza, en forma de comentario final.

DIAGNÓSTICO (según el centro, puede unificarse descripción microscópica con diagnóstico). Debe incluir:

- TIPO CELULAR DE NEOPLASIA SEGUN ÚLTIMA EDICIÓN OMS Y PATRÓN DE CRECIMIENTO (*sólido, papilar*).
- GRADO DE DIFERENCIACIÓN SEGÚN LA OMS.
- NIVEL DE EXTENSIÓN SEGÚN ÚLTIMA EDICIÓN DEL TNM.
- ESTADO DE LOS MÁRGENES DE RESECCIÓN:
 - Uretrectomías: Márgenes laterales y circunferencial.
 - Cistecomías radicales: Márgenes laterales (uréteres proximales, uretra prostática en el hombre, uretra en la mujer). Margen circunferencial.
 - Cistectomías parciales: Laterales y circunferencial.
 - Ureterectomías: Laterales y circunferencial.
 - Nefroureterectomías: uréter distal/rodete vesical y circunferencial (tejido periureteral y/o riñón o grasa perirrenal).
- ESTADO DE TODOS LOS ÓRGANOS INCLUIDOS EN LAS RESECCIONES (según el tipo de pieza, ver descripción macroscópica).
- CONSIGNAR INVASIÓN VASCULAR O PERINEURAL.
- ESTADO DE LA MUCOSA PLANA.
- ESTADO DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS AISLADOS EN LAS MUESTRAS DE LINFADENECTOMÍAS Y/O LOS HALLADOS EN LAS PIEZAS DE RESECCIÓN.

IV. ESTUDIOS INMUNOHISTOQUÍMICOS

En general los carcinomas derivados del urotelio no precisan de estudios inmunohistoquímicos para su diagnóstico, no obstante en ocasiones puede ser necesario confirmar el origen urotelial. En estos casos recomendamos el siguiente panel de marcadores, siempre en el contexto clínico y morfológico adecuado: CK20, citoqueratina de alto peso molecular (34betaE12, ck5/6), GATA3 y p63.

Para el diagnóstico diferencial entre atipia reactiva y carcinoma in situ la morfología es el "gold standard". No hay un panel inmunohistoquímico que sea determinante en este diagnóstico, aunque en ocasiones pueda ser de ayuda el uso de p53, ck20 y CD44.

En el caso de las proliferaciones fusocelulares se recomienda el uso del panel: ALK1, SMA, desmina, citoqueratina (AE1/AE3) y p63 con alguna citoqueratina de alto peso molecular o CK5/6.

Finalmente, si se sospecha un síndrome de Lynch, se recomienda la realización del estudio inmunohistoquímico frente a una pérdida de enzimas reparadoras de defectos en el ADN (MSH2-MSH6-MLH1-PMS2), así como del estudio molecular de inestabilidad de microsatélites (IMS) en los centros en que esto pueda hacerse.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ramani P, Birch BR, Harland SJ, et al. Evaluation of endotelial markers in detecting blood and lymphatic cannel invasión in pT1 transicional carcinoma of bladder. *Histopathology*. 1991; 19 (6): 551-4.
2. Acs G, Dumoff KL, Solin LJ, Pasha T, Xu X, Zhang PJ. Extensive retraction artifact correlates with lymphatic cannel invasión and nodal metástasis and predicts por outcome in early stage breast carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2007; 31(1):129-40.
3. Amin MB, Ro JY, el-Sharkawy T, et al. Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder: histologic pattern resembling ovarian papillary serous carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1994; 18 (12): 1224-32.
4. Lopez-Beltran A, Algaba F, Berney DM, Boccon-Gibod L, Camparo P, Griffiths D, Mikuz G, Montironi R, Varma M, Egevad L Handling and reporting of transurethral resection specimens of the bladder in Europe: a web-based survey by the European. Network of Uro pathology (ENUP).. *Histopathology* (2011): 1-7.
5. Lopez-Beltran A, Bassi PF, Pavone-Macaluso M, Montironi R Handling and pathology reporting of specimens with carcinoma of the urinary bladder, ureter, and renal pelvis. A joint proposal of the European Society of Uro pathology and the Uro pathology Working Group.. *Virchows Arch* (2004) 445:103–110.
6. Osunkoya A.O., Grignon DJ Practical issues and pitfalls in staging tumors of the genitourinary tract.. *Seminars in Diagnostic Pathology* (2012) 29, 154-166
7. Cheng L., Montironi R., Davidson1 D, Lopez-Beltran A Staging and reporting of urothelial carcinoma of the urinary bladder.. *Modern Pathology* (2009) 22, S70–S95.
8. Amin MB, Trpkov K, Lopez-Beltran A, Grignon D Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the bladder lesions: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference.; Members of the SUP Immunohistochemistry in Diagnostic Urologic Pathology Group. *Am J Surg Pathol*. 2014 Aug;38(8):e20-34
9. Pellucchi F, Freschi M, Ibrahim B, Rocchini L, Maccagnano C, Briganti A, Rigatti P, Montorsi F, Colombo R. Clinical reliability of the 2004 WHO histological classification system compared with the 1973 WHO system for Ta primary bladder tumors. *J Urol*. 2011 Dec;186(6):2194-9

10. Chen Z, Ding W, Xu K, Tan J, Sun C, Gou Y, Tong S, Xia G, Fang Z, Ding Q. The 1973 WHO Classification is more suitable than the 2004 WHO Classification for predicting prognosis in non-muscle-invasive bladder cancer. 2012;7(10):e47199.
11. Burger M, van der Aa MN, van Oers JM, Brinkmann A, van der Kwast TH, Steyerberg EC, Stoehr R, Kirkels WJ, Denzinger S, Wild PJ, Wieland WF, Hofstaedter F, Hartmann A, Zwarthoff EC Prediction of progression of non-muscle-invasive bladder cancer by WHO 1973 and 2004 grading and by FGFR3 mutation status: a prospective study.. Eur Urol. 2008 Oct;54(4):835-43.
12. Crockett DG, Wagner DG, Holmäng S, Johansson SL, Lynch HT Upper urinary tract carcinoma in Lynch syndrome cases.. J Urol. 2011 May;185(5):1627-30. TNM classification of malignant tumours. Editores LH Sobin, Ch. Wittekind. Editorial Spingrer 2010.
13. Algaba F, Alvarez-Argüelles H, Condom E. y cols. Protocolos diagnósticos y pronósticos en uropatología. Club de Uropatología 2001.

Protocolos del Cáncer de Próstata

CAPÍTULO 1:

I. MANEJO DE LAS MUESTRAS PROSTÁTICAS: BIOPSIA PROSTÁTICA EXTENSIVA, BIOPSIA POR RTU Y PROSTATECTOMIA RADICAL

M^a del Pilar Gallel

Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida

Todas las muestras que llegan al laboratorio de Anatomía Patológica deben ir acompañadas de petición de estudio donde deben constar todos los datos clínicos relevantes, incluso en las peticiones electrónicas para agilizar el manejo de la información.

Las recomendaciones de envío se separan en tres apartados según el tipo de muestra.

I.1. BIOPSIA MEDIANTE AGUJA (CORE BIOPSIA).

Aunque no es tarea del patólogo indicar el número de muestras, sino del profesional que realiza la biopsia, se recomiendan algunas directrices fruto de las reuniones de los paneles de expertos de Estados Unidos, Canadá y Europa.

La biopsia de inicio más adecuada ante la sospecha de cáncer de próstata (tacto rectal anormal o elevación del PSA) es la **biopsia extensiva** caracterizada por 10-12 cilindros bien identificados. Ha demostrado ser mejor predictor del score de Gleason final que la biopsia sextante, reduce la necesidad repetir la biopsia prostática negativa, aumenta el valor predictivo de negatividad y muestra mayor concordancia con la pieza de prostatectomía (Burling2013).

La incorporación de muestras de las áreas laterales de la próstata mejora la predicción de invasión extraprostática y la planificación del tratamiento.

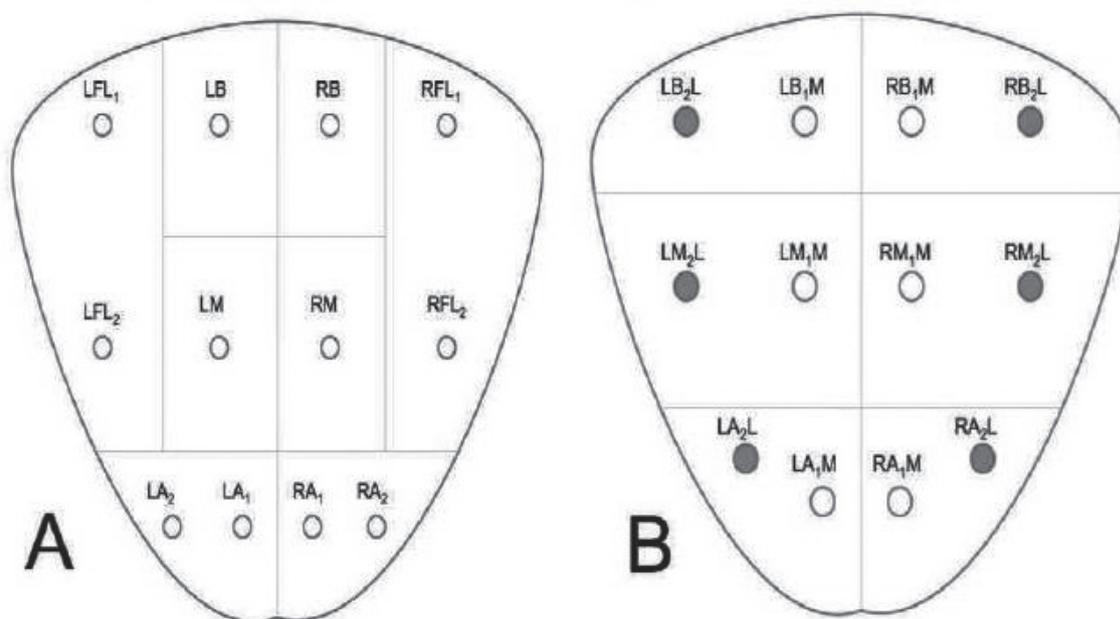
No hay consenso entre los expertos sobre las regiones prostáticas a biopsiar.

El panel de expertos europeo recomienda identificar las muestras de cada lóbulo y separar diferentes áreas de un mismo lado (apical, media y basal), pero sugieren que las muestras procedentes de una misma zona pueden juntarse en el mismo recipiente, sin poner más de dos cilindros en cada recipiente (6 recipientes).

En la literatura se proponen dos opciones adicionales:

Opción A: Total 8 recipientes con 1 ó 2 cilindros por bote, separando los cilindros del lóbulo derecho y del izquierdo, que deben incluir muestras de: la base (un cilindro), la zona media de la glándula (un cilindro), apex (2 cilindros) medio y lateral, y porción lateral distal (2 cilindros) uno de la zona media y otro de la base.

Opción B: Total 6 recipientes con 2 cilindros en cada bote separando los cilindros del lóbulo derecho e izquierdo. Deben incluir 2 muestras de la región media y lateral de la base, 2 cilindros (central y lateral) de la zona media de la glándula y 2 del ápex (media y lateral). Uno de los 2 cilindros (el lateral) debe teñirse con tinta china.



En ambos casos pueden enviarse biopsias adicionales correspondientes a:

- 1 cilindro de la región anterior del apex.
- biopsia de un nódulo o una imagen sospechosa por RNM (PRADS).

Otros tipos de biopsias mediante aguja:

- **Biopsia sextante simple:** 6 cilindros en 2 recipientes separando el lóbulo izquierdo y el derecho.

Podría ser suficiente para el diagnóstico de confirmación de los casos localmente avanzados o los casos que debutan con metástasis.

- **Biopsia por saturación** (18-21 cilindros).

Existe una evidencia limitada de que el incremento de cilindros (>12) mejore significativamente la detección de cáncer y el valor predictivo negativo (Taneja 2013).

Envío de la muestra

Los cilindros prostáticos deben enviarse fijados en formol tamponado al 10%. Ha de evitarse la fijación flotante. Se recomienda colocar los cilindros sobre una superficie (papel o esponja) y sumergirlos en el fijador.

Se recomienda que en la petición de estudio, que siempre debe acompañar a las muestras, consten todos los datos clínicos relevantes y la identificación topográfica exacta de la muestra (según los protocolos mencionados).

I.2. BIOPSIA POR RESECCIÓN TRANSURETRAL DE PRÓSTATA (RTU)

Envío de la muestra

El material ha de enviarse fijado en formol tamponado al 10% en un recipiente de volumen adecuado para que la proporción entre los fragmentos de tejido y el fijador sea 10/1.

Cualquier distinción que quiera hacer el urólogo, debe hacerlo separando el material en distintos frascos.

I.3. PIEZA DE PROSTATECTOMIA RADICAL

Envío de la pieza

La pieza de prostatectomía debe remitirse completa (con las vesículas seminales y el cuello vesical)

En ocasiones el urólogo cree oportuno separar el cuello vesical, en estos casos, este será considerado como límite quirúrgico. Otras veces, y según la técnica que haya usado el cirujano, el cuello no estará incluido en el espécimen, hecho que debe estar referido en la hoja de petición, (ya que esta es la única forma de que el patólogo pueda distinguir con certeza absoluta entre la zona fibromuscular anterior y los haces musculares del cuello vesical).

Debe enviarse fijada en una solución de formol tamponado al 10%. Ha de sumergirse inmediatamente tras la extirpación quirúrgica para evitar la autólisis.

El recipiente debe tener un volumen adecuado para que **la proporción entre la pieza y el formol sea 20/1**, -Ha estar fijando al menos 1h por mm de grosor (media 24h). Para acelerar la fijación se puede inyectar formalina al 10% con una jeringa de 20ml y aguja de 23G. Debe hacerse lentamente. Al hacerlo la pieza se deforma momentáneamente pero no altera el estudio histológico final. También puede acelerarse la fijación usando el microondas 1 o 2 minutos a 60°.

Cuando se necesite tejido en fresco para investigación y/o banco de tumores, debe remitirse lo antes posible al laboratorio de Anatomía Patológica (antes de 1h para preservar los tejidos y los ácidos nucleares), mejor rodeada de hielo,

El método para tomar muestras en fresco puede variar (no hubo consenso USCAP 2009), pero han de considerarse dos premisas:

- No debe comprometer los datos histopatológicos (score de Gleason, volumen tumoral, bordes de resección) para el manejo clínico del paciente.
- El material debe ser de calidad y representativo de la lesión.

Se proponen diferentes opciones:

- Cortar una muestra de la zona sospechosa con bisturí tras la sección antero-posterior de la próstata. Para evitar la deformación de la próstata previamente cortada puede pincharse sobre un corcho con la superficie de corte hacia abajo y sumergirla rápidamente en formol tamponado al 10%, en un recipiente adecuado para mantener la proporción 10-20/1.
- Biopsia por punch de las secciones de la próstata que interesen.

Otros métodos menos usados son biopsia mediante aguja desde el exterior (BAG) y aspirados o coágulos mediante PAAF.

El material en fresco, obtenido por cualquiera de los métodos se procesa poniendo OTC y se congela en isopentano inmediatamente.

CAPÍTULO 2

II. ABORDAJE DEL ESTUDIO MACROSCÓPICO: MANIPULACIÓN DE LAS PIEZAS. PROTOCOLO RECOMENDADO PARA LA SELECCIÓN DE LAS SECCIONES EN EL TALLADO. DATOS MÍNIMOS PARA LA DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA.

De nuevo separamos los tipos de muestra en tres apartados.

II.1. CILINDROS (BIOPSIA MEDIANTE AGUJA)

Descripción macroscópica y manejo

- Número de cilindros y su procedencia (según la identificación del solicitante).
- Longitud de los cilindros.
- Incluir los cilindros estirados y orientados entre dos esponjillas de nylon.

Ventajas: mejora el diagnóstico de cáncer y disminuye el de lesiones atípicas.

II.2. MATERIAL OBTENIDO POR RTU

Descripción macroscópica y selección del material

- Cuantificar el material. Puede pesarse o medirse. Recomendamos pesar el material después de colarlo para retirar el formol.
- Indicar si se realiza inclusión total o parcial.

No hay consenso sobre la cantidad de material a incluir. El examen cuidadoso de la muestra y su inclusión total pueden mejorar algo el valor predictivo del cáncer detectado por RTU.

Se recomienda que las muestras de 12gr o menos deben incluirse en su totalidad.

En muestras de más de 12gr es correcta la inclusión parcial con las siguientes directrices:

- Elegir los fragmentos de coloración amarilla, consistencia firme o que se distinguen del resto.
- En muestras de 12 a 30gr deben incluirse 12gr (5-6 cápsulas).
- En muestras de más de 30 gr hay que añadir una cápsula por cada 10gr de más.
- Si se encuentra carcinoma en menos del 5% del material, hacer inclusión total.
- En pacientes menores de 65 años incluir todo el material para identificar todas las lesiones T1a. Si en los primeros 8 casetes se ha detectado carcinoma T1b no es necesario incluir más tejido.

II.3. PIEZA DE PROSTATECTOMIA RADICAL

Descripción macroscópica

- Pesar la glándula sin las vesículas seminales ni los conductos deferentes.
- Medir la próstata en tres dimensiones: apical- basal (vertical), izquierda-derecha (transversal) y anterior-posterior (sagital). En todas las medidas se tomará la longitud máxima.
- Pintar el margen quirúrgico. La adhesión de la tinta mejora sumergiendo la próstata en ácido acético al 5%.
- Se recomienda pintarla con 2 colores como mínimo para diferenciar el lado izquierdo y el derecho. Pueden usarse hasta 4 colores para separar las regiones anterior y posterior.
Puede ponerse un solo color (nitrato de plata o tinta china) y hacer un corte en una localización específica (antero lateral o posterior izquierda) e incluirla detallando la topografía.
- Se recomienda apoyar la pieza sobre la superficie posterior (rectal).
- Para pasar al tallado o corte de la pieza ha de estar fijada completamente.

Protocolo de tallado

Comenzar por una sección gruesa del apex, realizando un corte perpendicular a la cara posterior y después la porción cónica debe laminarse de forma sagital (cone method).

La base debe separarse del resto de la próstata, con un corte paralelo al cuerpo y perpendicular a la cara posterior, más delgado que el corte del ápex (cone method) y posteriormente realizar el laminado sagital.

Después se realizan cortes paralelos de 3-4mm, de apex a base, perpendiculares a la uretra, con hojas de bisturí muy largas(22) para lograr un corte homogéneo.

Puede fotografiarse el conjunto, una vez seccionada.

En este momento puede añadirse a la descripción macroscópica todas aquellas alteraciones que destaquen, al corte. En la superficie de sección deben valorarse las áreas amarillas o más densas (localización y medidas).

Selección de la muestra

Se recomienda realizar la inclusión total de la glándula como recomiendan la mayoría de las guías europeas.

La elección de procesar la próstata en secciones completas o cortes estándar depende de cada laboratorio.

En el caso de la inclusión por segmentos (por división en 4 de cada sección panorámica) debe identificarse cada cápsula de forma individualizada.

La clave para identificar la procedencia de los cortes se hará de acuerdo al método de confección de las preparaciones.

Es recomendable seguir siempre el mismo orden, siendo la forma mas natural el recuento de la secciones desde el cuello vesical.

- Los cortes sagitales del ápex y de la base se incluyen de esa forma para poder ver más extensión de borde quirúrgico.
- Debe incluirse la porción basal de cada vesícula y la transición de la vesícula a la próstata. No es recomendable incluir toda la vesícula seminal. No debe incluirse el margen de resección de los vasos deferentes.

Si se usa una inclusión parcial debe asociarse una descripción detallada del método usado y de las muestras, y añadirlo al informe de diagnóstico.

Uno de los posibles métodos de inclusión parcial, debería incluir, sin falta, secciones de:

- cuello vesical (si está incluido en la pieza según lo descrito en el capítulo de manipulación de la pieza) cortado de forma sagital.
- Ápex prostático cortado de forma sagital.
- Porciones latero posteriores de ambos lados (con especial interés en los plexos vasculo-nerviosos superiores e inferiores).
- Zonas prostáticas sospechosas (tanto macroscópicas como detectadas por la clínica) incluyendo en entorno.
- Zonas de las vesículas seminales, porción basal y la transición a la próstata.
- Zona fibromuscular anterior, especialmente en aquellos casos con inicio o extensión de la neoplasia a la zona de transición.

Resumen de los procedimientos obligatorios en el manejo de la prostatectomía radical:

- Quitar las vesículas seminales antes de pesar la próstata
- Hacer constar el peso de la próstata
- Informar los tres diámetros de la próstata.
- Teñir la próstata al menos con 2 colores
- Cortar la tras la fijación completa.
- Cortar el apex de forma cónica y posterior laminado sagital
- Cortar la base de forma cónica y posterior laminado sagital
- Documentar el protocolo de inclusión parcial
- Incluir la sección basal de la vesícula seminal

Tomar fotografías de la pieza de prostatectomía una vez cortada para ayudarnos en las explicaciones de los comités de tumores y para estudios de correlación con las imágenes de RNM.

Informar a los clínicos la forma óptima de remitir el material aprovechando los comités de tumores. Repetir la información tantas veces como sea necesario y en todos los foros posibles.

II.4. RECOMENDACIONES ADICIONALES

- Proceder a la inclusión de los cilindros prostáticos con unas pinzas delgadas y manejar la biopsia con suavidad.
- Incluir los cilindros con rapidez para que no se deshidraten.
- Se recomienda pesar y medir los fragmentos procedentes de la RTU de próstata.
- Si se recibe cualquier biopsia en un recipiente inadecuado (muy pequeño para la correcta fijación del tejido) cambiarlo a uno adecuado inmediatamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Algaba F, Alvarez-Argüelles H, Comdon E, Chivite A, Fernandez PL, Garcia F, Gonzalez-Peramato, Guarch R, Lopez-Beltran A, Matilla A, Perez Guillermo M, Picazo I, Serrano A, Soares Oliveira, I de Torres, I Trias,

- and Val –Bernal F. Recomendaciones para el correcto envío de las muestras. En *Protocolos diagnósticos y pronósticos en uropatología*.2001;pag 45.
2. Berney DM, Wheeler TM, Grignon DJ, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, van der Kwast T, Montironi R, Delahunt B, Egevad L, Srigley JR and ISUP Prostate Cancer Group. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 4: seminal vesicles and lymph nodes. *Mod Pathol* 2011; 24:39-47.
 3. Burlin MA, Carter HB, Schellhammer P, Cookson MS, Gomella LG, Troyer D, Wheeler TM, Schosberg, Penson DF and Taneja SS. Optimization of Initial Prostate Biopsy in Clinical Practice: Sampling, Labeling, and Specimen Processing. *J.Urol*- 2013 ; 186: 2039-2046-
 4. Egevad L. Handling of radical prostatectomy specimens. *Histopathol* 2012; 60: 118-124.
 5. Epstein JI and Netto GJ. Chapter 1 in *Biopsy Interpretation of the Prostate (Biopsy Interpretation series) Book*, 2007. 4th ed.
 6. Montironi R, Cheng L, Scarpelli M and Lopez-Beltran A. "Pathological" Reflection on European Urology: Extended, Saturation and Systematic Prostate Biopsy. *Eur Urol* 2008; 53:1111-1122.
 7. Samaratunga H, Montironi R, True L, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, van der Kwast T, Wheeler TM, Srigley JR, Delahunt B, Egevad and The ISUP Prostate Cancer Group. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 1: specimen handling. *Mod Pathol* 2011;24:6-15.
 8. Trpkov K, Thomson J, Kulaga A and Yilmaz A. How much tissue sampling is required when unsuspected minimal prostate carcinoma is identified on transurethral resection? *Arch Pathol Lab Med*, 2008; 132: 1313-6.

CAPITULO 3

III. ESTUDIO MICROSCÓPICO DE LA BIOPSIA PROSTÁTICA EXTENSIVA Y DE LAS MUESTRAS DE RTU: QUÉ EVALUAR Y COMO CUANTIFICAR LA AFECTACIÓN TUMORAL Y EL SCORE GLEASON

M^a Isabel Hierro

Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga

En las últimas décadas se han producido importantes cambios tanto en la evaluación diagnóstica de hombres con sospecha de cáncer de próstata (CaP) como en su manejo tras el diagnóstico. Ello ha modificado el papel del patólogo pasando de ser un mero "diagnosticador" a ser un "determinador de terapia" y "predicador de evolución" siendo el examen histopatológico de la biopsia de próstata la base del diagnóstico, con el score Gleason (SG) y la extensión del CaP como importantes determinantes, tanto de la estratificación del riesgo como del tratamiento (Horwich 2013).

Inicialmente el procedimiento para la detección del CaP era la biopsia dirigida a áreas sospechosas, y pasó a ser sistemática por sextantes (lateralizada), obteniéndose seis cilindros. Actualmente la mayoría de las guías recomiendan la biopsia extensiva lateralizada, con 10-12 biopsias guiadas por ultrasonidos, transrectal o perineal, y además uno o dos cilindros más si un nódulo sospechoso se detecta por ecografía, etc. Con esta ampliación, el propósito de la biopsia con aguja se ha desplazado de focalizar áreas específicas de interés en

la exploración rectal hasta el mapeo sistemático de la glándula, para no sólo detectar afectación por cáncer, sino también intentar anticipar su grado y su extensión (Eichler 2006, Scattoni 2007, Heidenreich 2011).

En la práctica esta información es utilizada para determinar:

1. la indicación o falta de indicación de cualquier forma de terapia o seguimiento,
2. decidir las opciones terapéuticas que ofrecer al paciente,
3. extensión de la resección (por ej. preservación nerviosa o no) en los pacientes que optan por la cirugía
4. la naturaleza y dosificación de la terapia de radiación.

Siendo la vigilancia activa (VA) una alternativa para hombres con enfermedad de bajo riesgo, tras el hallazgo en el estudio European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) de que alrededor del 50% de CaP PSA-detectados era poco probable que causasen daño durante la vida del paciente. Los criterios de elegibilidad para la VA varían, pero suelen incluir parámetros de volumen de cáncer además del Gleason (Abdollah 2001, Andriole 2009, Schroder 2009, Bangma 2013, Amin 2014)

III.1. BIOPSIA DE PROSTATA EXTENSIVA: QUÉ EVALUAR

La información histopatológica que ofrezca la biopsia va a ser usada por el urólogo para establecer una actitud terapéutica de mayor o menor agresividad según la probabilidad de invasión extracapsular o de progresión que se derive de los datos que aporta. Recogemos en la tabla 1 todos los datos que se recomienda que sean informados en la biopsia de próstata con CaP (Fine 2012, Van der Kwast 2013).

Tabla 1. Elementos esenciales de información en biopsia con aguja con Ca. Próstata

- **Gradación de Gleason:** patrones presentes y puntuación total o score Gleason
- **Número de cilindros positivos/ n° total cilindros**
- **Cuantificación del Tumor o extensión** (porcentaje de afectación y / o medida lineal en mm)
- **Datos para estadificación** (extensión extraprostática / infiltración de vesículas seminales) **e infiltración perineural o invasión linfovascular**, si presentes
- **Cambios relacionados con el tratamiento**, si presentes.
- **Lesiones precursoras o de riesgo:** PIN, Ca. Intraductal, ASAP o atipia glandular
- **Otros hallazgos** del parénquima benigno

III.2. BIOPSIA DE PROSTATA EXTENSIVA: COMO CUANTIFICAR EL SCORE GLEASON (GS)

Independientemente de las recientes modificaciones, la evidencia acumulada de más de 40 años de aplicación ha demostrado que el SG de la biopsia es el predictor más importante de los resultados patológicos en la pieza de prostatectomía radical (PR), así como uno de los predictores clave de los resultados clínicos después de PR o radiación (Makarov 2007; Billis 2008).

Como resultado del creciente volumen de muestras y de la importancia asignada al Gleason en distintos nomogramas y modelos predictivos (MaKarov 2007), los patólogos hemos adquirido más experiencia en la aplicación del Sistema de clasificación de Gleason. Un ejemplo bien documentado es el grupo de lesiones anteriormente diagnosticadas como CaP GS 2 (1 + 1), que es ahora bien sabido que muchos de estos casos, con tinciones IHQs con marcadores de células basales, podrían ser clasificados como adenosis (HAA), una entidad benigna (Epstein 2000). Adicionalmente zonas difíciles o menos reconocidas, como qué patrón asignar a glándulas cribriformes de pequeño a mediano tamaño, o a glándulas mal formadas y a distintas variantes de adenocarcinoma, también se han evidenciado en distintos estudios, existiendo, aún, gran variabilidad interobservador (Ruijter 2000, Allsbrook 2001, Berney 2014, Egevad 2013).

La **fiabilidad de la gradación** puede estar influenciada por:

1. *La experiencia del patólogo.* La concordancia interobservador es más alta cuando las muestras son valoradas por uropatólogos (70% en el agrupamiento por grados). En el caso de patólogos generales disminuye y en algunos estudios parece que existe una tendencia a asignar un SG menor al real.

Curiosamente en un estudio más reciente de concordancia en la Red Europea de Uropatólogos sobre clasificación de GS 6-8, basada en web-microscopía, se ha sugerido que los patólogos en general están empezando a “sobre-gradar” a los expertos. (Tolonen 2011)

2. *Tamaño de la muestra analizada.* El nº de cilindros, su tamaño y/o su fragmentación y porcentaje de afectación, van a dificultar la determinación del SG.
3. *Tratamientos previos* a la biopsia. La terapia hormonal produce cambios en las glándulas del CaP que, si se desconocen, pueden determinar un aumento en la gradación.
4. *Ausencia de criterios claros uniformes* en la aplicación práctica de los patrones de Gleason, recomendados en el consenso ISUP 2005, especialmente respecto a glándulas pequeñas mal formadas y glándulas cribiformes.

Recomendaciones para el estudio microscópico de las biopsias de próstata

Al iniciar el estudio microscópico de las biopsias, verificaremos que el número de cilindros y sus longitudes en las secciones de H-E coinciden, más o menos, con la descripción macroscópica. Así si, por ejemplo, hay una diferencia importante en el número de cilindros o en sus longitudes, se pueden cortar secciones más profundas con el fin de recuperar tejido prostático no seccionado para el examen microscópico.

La mayoría de los clínicos, al igual que varios nomogramas, consideran la biopsia con el SG más alto para decidir el tratamiento y/o obtener información pronóstica (Fine 2012). Idealmente, y siempre que sea posible y/o se reciban separadas y/o identificadas (en distintos contenedores, con tintas de colores, etc.), cada cilindro y/o zona de la biopsia debería informarse por separado, recogiendo en el informe específicamente su ubicación y si el sitio de la biopsia fue dirigido por una técnica de imagen (Moore 2013). Si se reciben todos juntos algunos recomiendan que además de informar el Gleason global, tener en cuenta los componentes del grado y su extensión en todos los cilindros de biopsia (Tolonen 2011]), ya que algunas publicaciones han demostrado que el porcentaje de un patrón de alto grado es más informativo que el SG global (Vis 2007, Kunju 2009, Reese 2012). Tabla 2.

Asignación de Patrones: como norma general, glándulas individuales bien formadas corresponden a patrón 3, glándulas mal formadas o fusionadas y glándulas cribiformes de cualquier tamaño corresponden a patrón 4 (salvo casos muy excepcionales de glándulas cribiformes de tamaño similar a las benignas y contorno liso que serían patrón 3) y células individuales, sabanas solidas y/o comedonecrosis a patrón 5 (Epstein 2010), pero las características de los patrones se detallarán en el capítulo 5.

Construcción del score Gleason según la Clasificación modificada en el Consenso de la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) 2005

- La nueva clasificación de los patrones debe aplicarse a todos los adenocarcinomas convencionales (acinar), con independencia del tamaño del carcinoma (Tabla 2)
- El SG en la biopsia estará compuesto del patrón dominante y el peor patrón presente.
- En las muestras de biopsia con aguja donde solo hay un componente secundario menor (<5% de tumor): si es de grado superior, debe ser incorporado al SG pero si es de grado inferior, no (ej: un caso con más del 95% de Gleason 3 y menos del 5% de Gleason 4 se debe reportar como Gleason 7 (3 + 4); en la 2ª situación, cuando hay más de un 95% Gleason 4 y menos del 5% de Gleason 3, la puntuación o SG será 8 (4 + 4) .
- En las biopsias donde están presentes más de dos patrones, y el patrón de peor grado no es ni el predominante ni el secundario, debe seleccionarse para el SG el patrón predominante y el superior (ejemplo: el 75% de patrón 3, 22% de patrón 4 y <5% de patrón 5, se califica como Gleason 8 (3 + 5).

Este enfoque ha sido validado en grandes series clínicas (Patel 2007). La inclusión de cualquier cantidad del peor grado en el SG de la biopsia tiene como objetivo evitar la infra-gradación. Sin bien, para recoger la presencia de un componente grado 4 o grado 5 estos deben ser demostrados inequívocamente. La sobre-gradación como consecuencia del corte tangencial de glándulas de grado 3 de Gleason se debe descartar en casos dudosos examinando el foco en secciones a múltiples niveles.

Tras la modificación del Gleason de la ISUP 2005, *teóricamente no se deben dar en biopsias puntuaciones de SG 2 a 4*, ya que el criterio de circunscripción que conllevan los patrones 1 y 2 no puede ser correctamente evaluado en el limitado grosor del cilindro. Además muchos de los patrones 1 originalmente descritos, probablemente hoy, asistidos por técnicas IHQ, corresponderían a focos de adenosis. (Epstein 2000). Así pues, si bien todavía se permite en la biopsia excepcionalmente una puntuación de Gleason 5 (3 + 2), en general, *el patrón más bajo de crecimiento que puede ser evaluado con una biopsia es el patrón 3, lo que implica que un SG de 6 será el más bajo posible.*

El impacto más profundo de estos cambios ha sido que ahora el SG 7 es frecuentemente asignado y que se ha evidenciado diferente evolución clínica entre biopsias con SG 7 (3+ 4) vs 7 (4 + 3). Distintos estudios han observado el valor *pronóstico de agrupar los SG en ≤ 6, 7, 8 y 9-10; y además el subestratificar el GS 7, basado en el patrón primario (es decir, SG 3 + 4 vs SG 4 + 3), ya que cada grupo se comporta peor que el grupo anterior.* Tumores con SG 9-10 se asocian con un pronóstico mucho peor que los tumores con GS 8, de manera que un SG 8-10 no debería ser considerado como un grupo homogéneo. (Billis 2008, Stark 2009, Zareba 2009).

Tabla 2. Recomendaciones para Gradación del Gleason en biopsias cilíndricas con Ca Próstata

Situación	Recomendación
Sólo un patrón presente (por ej., patrón 3)	Doblar el patrón (asignar SG: 3 + 3 = 6)
Abundante patrón alto (por ejemplo, patrón 4) con cáncer de patrón bajo <5%	Ignorar el bajo grado (asignar SG: 4 + 4 = 8)
Abundante patrón 3 con cualquier % de patrón 4 ó 5	Incluir el grado más alto (asignar SG: 3 + 4 = 7 ó 3 + 5 = 8)
Focos pequeños en su mayoría patrón 4 y pocas glándulas de patrón 3 > 5%	Incluir el patrón bajo (asignar SG 4 + 3 = 7)
Tres patrones presentes (por ej. 3, 4 y 5)	Asignar el más común y el más alto (asignar por ej. SG: 3+5=8 ó 4+5=9)
Múltiples cilindros con diferentes grados enviados por separado y / o con la ubicación designada	Asignar SG separados para cada cilindro
Múltiples cilindros con diferentes grados enviados en un envase y/o los cilindros están fragmentados	Asignar SG general o global para la muestra**

Modificado de Fine SW, Amin MB, Berney DM, et al. A Contemporary Update on Pathology Reporting for Prostate Cancer: Bopsy and Radical Prostatectomy Specimens. Eur Urol 2012.62: 20-39.

** Cuando se reciben múltiples cilindros juntos, sin designación de sus localizaciones, no hay una forma uniforme de clasificación del GS. Algunos protocolos recomiendan que el SG sea global asignados para cada muestra (contenedor), aunque alternativamente una puntuación de SG se puede dar para cada cilindro positivo de un recipiente. ("Protocol for the Examination of Specimens From Patients with Carcinoma of the Prostate Gland" del CAP, based on AJCC/UICC TNM 7ª ed.). Respecto a este hecho, cuando se reciben múltiple cilindros en un contenedor, incluso con la designación del sitio, es frecuente la fragmentación de los mismos, una situación problemática, ya que la relación de cada cilindro o fragmento con otro no estará clara. A fin de no dar una evaluación aparentemente precisa en un inherentemente impreciso escenario, la lógica dicta que el patólogo debería asignar un SG general en estos casos (Epstein 2005, Fine 2012).

Todo ello, unido a la coherencia que debe conllevar lo expresado con lo que se quiere transmitir (tanto al médico como al paciente), ha llevado a los expertos a *proponer los siguientes grupos pronósticos en función de los grados de Gleason, de forma que reflejen con mayor precisión el pronóstico del paciente: Gleason ≤ 6 (grupo de grado pronóstico I); Gleason 3 + 4 = 7 (grupo de grado pronóstico II); Gleason 4 + 3 = 7 (grupo de grado pronóstico III); Gleason 4 + 4 = 8 (grupo pronóstico grado IV), y Gleason 9-10 (grupo pronóstico grado V),* (Berman and Epstein 2014) *que serán próximamente incorporados a la nueva publicación de la OMS.*

Finalmente, la información esencial de cada muestra se podría transmitir con una simple línea de diagnóstico, como "Adenocarcinoma, Gleason 3 + 4 = 7, en 1 de 6 cilindros, afectando o implicando el 20% del cilindro/tejido, con una medición de 3 mm de largo.

Gradación de Gleason en situaciones especiales

* Gradación de Gleason de distintos tipos y variantes de cáncer de próstata

El SG de distintas tipos variantes de CaP ha sido modificado desde la clasificación original, su descripción se discutirán en detalle en el cap 5.

*Gradación de Gleason en biopsias post-tratamiento

Gradación de Gleason tras Radioterapia (RT) externa y braquiterapia

Los cambios inducidos por RT en el CaP se pueden indicar como mínimos, moderados o severos (Evans 2011), siendo aplicable la gradación Gleason solo en el caso de cambios mínimos (Tabla 3 .

Nos podremos encontrar en distintas situaciones:

1. Solo se ve cáncer irradiado: "adenocarcinoma con intenso efecto del tratamiento RT" y no se grada.
2. Cuando el tipo habitual de CaP es el único presente después de la terapia, indistinguible del CaP de un paciente que no ha recibido RT, si se grada.
3. En los casos en los que se ven tanto cáncer gradable como cáncer con efecto de RT, un enfoque razonable es asignar un GS y añadir una nota indicando: "El Gleason asignado refleja la porción gradable del carcinoma (%); el cáncer restante muestra intenso efecto del tratamiento RT.

Tabla 3. Gradación de los cambios inducidos por RT en el carcinoma de próstata

Gravedad de los efectos de la radiación	Hallazgos	Información score Gleason
Leve-mínima	Arquitectura intacta, mínimos o nulos cambios cito-nucleares	Aplicable
Moderada	Glándulas mal formadas, con citoplasmas hinchados y anomalías nucleares.	No aplicable
Severa	Células individuales dispersas con vacuolización y anomalías nucleares graves	No aplicable

Es importante determinar si el cáncer presente es gradable: para los pacientes que tienen sólo cáncer con intenso efecto del tratamiento, no gradable, las tasas de fracaso bioquímico y recidiva, son similares a las tasas de los pacientes con biopsias benignas, a diferencia de los pacientes con cáncer gradable post-RT (Fine 2012).

Gradación de Gleason tras Terapia de privación de andrógenos

Existen varias modalidades de terapia con grado variable de privación de andrógenos. Ha sido demostrado que la administración prolongada de inhibidores de la 5-alfa reductasa no influye en la arquitectura glandular del cáncer prostático, permitiendo la realización del SG (Lucia 2007). Por el contrario el tratamiento con *orquiectomía bilateral*, *agonistas LHRH*, *flutamida*, *abiraterona* o *MDV3100* producen el colapso de la arquitectura glandular del CaP y, por tanto, la clasificación de Gleason ya no es aplicable. Si en el CaP resistente a la castración, no se observa ningún efecto del tratamiento, esto se debe indicar, y una puntuación o SG podrá ser asignado (Evans 2011).

Gradación de Gleason tras modalidades de terapias preservadoras de próstata

En pacientes seleccionados, la terapia focal usando ultrasonidos de alta intensidad, crioablación o termoterapia de ablación de una parte de la glándula puede ser ofrecida como modalidad de tratamiento

preservador de próstata. Estos tratamientos producen necrosis coagulativa, fibrosis y depósitos de hemosiderina, pero la arquitectura glandular de la próstata residual permanece en gran parte no afectada, siendo la clasificación de *Gleason aplicable*. *La presencia y extensión de la fibrosis y necrosis debería ser informada en cada biopsia para dar a conocer al clínico los efectos de la terapia* en el lugar de la biopsia. Las inmunotinciones para células basales y AMACR en el tejido vital residual no se comprometen por estas modalidades de terapia (Evans 2011).

III.3. LA BIOPSIA PROSTÁTICA EXTENSIVA: COMO CUANTIFICAR LA AFECTACIÓN TUMORAL

Los criterios de elegibilidad actuales para la vigilancia activa (VA) no sólo incluyen el SG, sino también estimaciones del volumen del cáncer en base al número de cilindros afectados y en mediciones de la extensión del CaP en un cilindro. Por esta razón, tanto en biopsias diagnósticas como en las biopsias de seguimiento, *el número o fracción de cilindros positivos debe ser recogido explícitamente, así como el porcentaje de cilindro afectado por el tumor*. Alternativamente, la extensión del cáncer por cilindro puede ser proporcionado en milímetros. No hay consenso todavía sobre qué medida es mejor, porcentaje o milímetros. Idealmente se podrían proporcionar ambas medidas (en porcentaje y en milímetros), especialmente en los pacientes que potencialmente puedan beneficiarse de la VA, (donde son pocos los cilindros positivos), y además porque una gran variedad de nomogramas clínicos y protocolos utilizan diferentes medidas. (Epstein 2011).

En cuanto a *cómo hacer la cuantificación*, aunque puede realizarse una medición exacta con ocular milimetrado, midiendo la longitud del cáncer respecto a la longitud total del cilindro, la mayoría de patólogos calculan el porcentaje de afectación del cilindro por CaP "a ojo", ya que la medición real de la longitud de carcinoma es una práctica laboriosa que consume bastante tiempo (en mi caso solo uso ocular milimetrado si de ello depende que el paciente cumpla o no cumpla los criterios de VA que usan mis urologos: máximo 2 cilindros con afectación max del 50%, en ausencia de patrones 4 y 5; en el resto para calcular el % hago una evaluación semicuantitativa de campos oculares que ocupa el tumor / campos oculares que ocupa el cilindro x 100, usando el aumento que mejor se adapte al tamaño del tumor).

Otra cuestión es *cómo medir cuando el cáncer se distribuye como focos de CaP discontinuos*. En un cilindro dado, los focos de cáncer pueden estar presentes de forma continua o discontinua a lo largo de la longitud de la muestra. En el primer caso, la longitud en mm, porcentaje de afectación, o ambos son evaluados fácilmente. Pero cuando varios focos de carcinoma están separados por estroma y glándulas prostáticas benignas, algunos patólogos "colapsan" los focos de tumor y suman sus dimensiones sin considerar el tejido intermedio (Brimo 2008) mientras que otros miden la distancia más alejada entre los focos más externos e informan toda la longitud y/o porcentaje de afectación como si fuera un foco ininterrumpido (por ejemplo, tres pequeños focos de carcinoma discontinuos que implicarían el 80% del cilindro) (Karram 2011).

Un tercer grupo, lo considera como un solo tumor continuo si la distancia entre los focos es < de 3 o 5 mm, y si entre los focos hay una distancia > 3 o 5 mm, sustraen el tejido benigno y hacen el sumatorio de los focos para dar el % de afectación (Berney 2014)

El método usado puede dar lugar a cuantificaciones del tumor muy diferentes, lo que puede afectar las predicciones de los nomograma o la elegibilidad para VA. Dos estudios de este tema específico comunican diferentes hallazgos. El primer estudio mostró que en cilindros con focos discontinuos de cáncer separados por 5 mm o < de tejido benigno, los dos métodos utilizados obtenían igual significado pronóstico. En contraste, un estudio posterior ha sugerido que la cuantificación como un foco ininterrumpido en los cilindros con focos de CaP discontinuos correlaciona mejor con los resultados patológicos de la pieza de PR. (Brimo 2008, Karram 2011, Amin 2014). Dada la evidencia limitada, no es posible sacar una conclusión definitiva en este momento.

Actualmente, ambas alternativas son aceptadas, siempre que se especifique y estandarice el método de medición dentro de un laboratorio y se consensue con los miembros del equipo multidisciplinar de uro-oncología. Esto

sorprende dada la importancia de este hecho, especialmente en aquellas circunstancias donde la forma de medir va a ser un factor discriminador de opción de VA. Obviamente, para la determinación del porcentaje de patrón de alto grado, sólo la cantidad de cáncer (sin intervenir tejido glandular benigno) debería tenerse en cuenta. (Fine 2012, Bismar 2003).

III.4. ESTUDIO MICROSCÓPICO E INFORME DE LAS MUESTRAS DE RTU: QUÉ EVALUAR Y COMO CUANTIFICAR LA AFECTACIÓN TUMORAL Y EL SCORE GLEASON

Las muestras de RTU encuentra cánceres incidentales en 4-16% de los pacientes intervenidos por hiperplasia nodular (HBP), aunque la prevalencia de este hallazgo ha disminuido en los últimos años, debido al screening con PSA y diagnóstico con biopsia, antes de la RTU, así como al aumento de las terapias médicas y ablativas para la HBP (Capitanio 2011).

Lo que hemos descrito sobre **qué datos evaluar e informar en CaP y cálculo del score Gleason** en la biopsia prostática, lo aplicaremos a las muestras de RTU. **Solo trataremos aquí la cuantificación del Tumor.**

Determinar la proporción o porcentaje de tejido prostático afectado por CaP en muestras de RTU es importante. Cuando se descubre el CaP incidentalmente (es decir, descubierto en las muestras enviados por enfermedad clínicamente benigna, en general HPB), *el porcentaje de afectación se utiliza para el subestadiaje T1, con $\leq 5\%$ de afectación siendo T1a y $> 5\%$ siendo T1b.*

En la práctica actual no hay consenso en cuanto al muestreo requerido ni a como calcular dicho porcentaje. Algunos patólogos incluyen todo el tejido y otros utilizan protocolos de muestreo subtotal en el procesamiento inicial. Adicionalmente, entre estos últimos, más o todo el tejido debería ser reincluido y examinado en los hombres más jóvenes con $< 5\%$ de cáncer en el muestreo subtotal inicial (Epstein 2007, Tripod 2008).

La interpretación de este % por los patólogos varía. Muchos evalúan el porcentaje de chips implicados mientras que otros informan el porcentaje de área de la superficie en cuestión. Esto último es más difícil de evaluar, especialmente en las grandes resecciones, y el porcentaje de chips involucrados proporciona información valiosa (Berney et al, en prensa).

BIBLIOGRAFÍA

1. Abdollah F, Sun M, Thuret R, et al (2011). A competing-risks analysis of survival after alternative treatment modalities for prostate cancer patients: 1988–2006. *Eur Urol*;59:88–95.
2. Allsbrook WC Jr, Mangold KA, Johnson MH, et al. (2001). Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: general pathologists.. *Hum Pathol*, 32:81-88.).
3. Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Epstein JI, Humphrey PA, Mikuz G et al. (2005). Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. *Scand J Urol Nephrol* .; 216:20–33.
4. Amin MB1, Lin DW, Gore JL, et al. (2014) Critical role of the pathologist in determining eligibility for active surveillance as a management option in patients with prostate cancer: consensus statement with recommendations supported by the CAP, ISUP, Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology, the New Zealand Society of Pathologists, and the Prostate Cancer Foundation. *Arch Pathol Lab Med*. Oct;138(10):1387-405.
5. Berman DM and Epstein JI.. (2014). When is prostate cancer really cancer? . *Urol Clin North Am*. 41(2):339-46.

6. Berney DM, Algaba F, Camparo P, et al (2014). The reasons behind variation in Gleason grading of prostatic biopsies: areas of agreement and misconception among 266 European pathologists. *Histopathology*. Feb;64(3):405-11.
7. Berney D. M., Algaba F., Camparo P, et al (2014): Variation in reporting of cancer extent and benign histology in prostate biopsies among European pathologists. *Virchow Archives* 464: 583-587.
8. Billis A, Guimaraes MS, Freitas LL, et al (2008). The impact of the 2005 International Society of Urological Pathology consensus conference on standard Gleason grading of prostatic carcinoma in needle biopsies. *J Urol* 2008;180:548–52.
9. Bismar TA, Lewis JS, Robin. Vollmer RT and. Humphrey PA. (2003). Multiple Measures of Carcinoma Extent Versus Perineural Invasion in Prostate Needle Biopsy Tissue in Prediction of Pathologic Stage in a Screening Population. *Am J Surg Path* 27(4): 432–440.
10. Brimo F, Vollmer RT, Corcos J, et al (2008). Prognostic value of various morphometric measurements of tumour extent in prostate needle core. *Histopathology*;53:177–83.
11. Capitanio U. (2011). Contemporary management of patients with T1a and T1b prostate cancer. *Curr Opin Urol* 21:252–6.
12. Epstein JI. (2000). Gleason score 2–4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that should not be made. *Am J Surg Pathol*;24:477–8.
13. Epstein JI (2011) Prognostic significance of tumor volume in radical prostatectomy and needle biopsy specimens. *J Urol*; 186(3):790–7.
14. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL (2005). ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*.;29(9):1228-1242.
15. Epstein JI. (2010) An update of the Gleason grading system. *J Urol*. Feb;183(2):433-40
16. Epstein JI, Srigley J, Grignon D, Humphrey P. (2007). Recommendations for the reporting of prostatic carcinoma. *HumPathol*;38:1305–9.
17. Egevad L1, Ahmad AS, Algaba F, et al (2013). Standardization of Gleason grading among 337 European pathologists. *Histopathology*. Jan;62(2):247-56
18. Evans AJ, Ryan P, Van derKwast T (2011) Treatment effects in the prostate including those associated with traditional and emerging therapies. *Adv Anat Pathol* 18(4):281–93.
19. Eichler K, Hempel S, Wilby J, et al (2006). Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: A systematic review. *J Urol*.;175(5):1605-12.
20. Fine SW, Amin MB, Berney DM. et al. (2012). A Contemporary Update on Pathology Reporting for Prostate Cancer: Biopsy and Radical Prostatectomy Specimens. *Eur Urol*.62: 20-39.
21. Heidenreich A, Bellmunt J, BollaM, Joniau S, MasonM,Matveev V et al (2011). EAU guidelines on

- prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol*; 59(1):61–71.
22. Horwich A, Parker C, de Reijke T, Kataja V, (2013), on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†*Annals of Oncology* 24 (Supplement 6): 106–114,
 23. Karam S, Trock BJ, Netto GJ, Epstein JI. (2011). Should intervening benign tissue be included in the measurement of discontinuous foci of cancer on prostate needle biopsy? correlation with radical prostatectomy findings. *Am J Surg Pathol*;35:1351–5.
 24. Kunju LP, Daignault S, Wei JT, Shah RB. (2009). Multiple prostate cancer cores with different Gleason grades submitted in the same specimen container without specific site designation: should each core be assigned an individual Gleason score? *Hum Pathol*;40:558–64.
 25. Kunz Jr GM, Epstein JI. (2003). Should each core with prostate cancer be assigned a separate Gleason score? *Hum Pathol*;34:911–4.
 26. Lucia MS, Epstein JI, Goodman PJ, Darke AK, Reuter VE, Civantos F et al (2007). Finasteride and high-grade prostate cancer in the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 99(18):1375–83
 27. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, et al. (2007). Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 69:1095–101.21,
 28. Moore CM, Kasivisvanathan V, Eggener S, Emberton M, Futterer JJ, Gill IS et al (2013). Standards of reporting for MRI-targeted biopsy studies (START) of the prostate: recommendations from an International Working Group. *Eur Urol*.
 29. Patel AA, Chen M-H, Renshaw AA, D'Amico AV (2007). PSA failure following definitive treatment of prostate cancer having biopsy Gleason score 7 with tertiary grade 5. *JAMA*. 298:1533-1538.
 30. Pierorazio PM1, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. (2013). Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int*. 111(5):753-60.
 31. Reese AC, Cowan JE, Brajtbord JS, Harris CR, Carroll PR, Cooperberg MR (2012) The quantitative Gleason score improves prostate cancer risk assessment. *Cancer* 118(24):6046–54.
 32. Ruijter E, van Leenders G, Miller G, et al. (2000). Errors in histological grading by prostatic needle biopsy specimens: frequency and predisposing factors. *J Pathol* 192:229-233.
 33. Scattoni V, Zlotta A, Montironi R et al. (2007). Extended and saturation prostatic biopsy in the diagnosis and characterisation of prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*; 52: 1309–1322.
 34. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V et al (2009) Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 360(13):1320–84.
 35. Stark JR, Perner S, Stampfer MJ, Sinnott JA, Finn S, Eisenstein AS et al. (2009). Gleason score and lethal prostate cancer: does 3 + 4 = 4 + 3? *J Clin Oncol*. 27(21):3459-64.

36. Tolonen TT, Kujala PM, Tammela TL, et al (2011). Overall and worst Gleason scores are equally good predictors of prostate cancer progression. *BMC Urol.*; 11:21-26.
37. Tripod K, Thompson J, Kulaga A, Yilmaz A. (2008). How much tissue sampling is required when unsuspected minimal prostate carcinoma is identified on transurethral resection? *Arch Pathol Lab Med*;132:1313-6.
38. Van der Kwast T, Bubendorf L, Mazerolles C, et al (2013). Guidelines on processing and reporting of prostate biopsies: the 2013 update of the pathology committee of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Virchows Arch* 463:367-377.
39. Vis AN, Roemeling S, Kranse R, Schroder FH, Van der Kwast TH (2007) . Should we replace the Gleason score with the amount of highgrade prostate cancer? *Eur Urol* 51(4):931-9.
40. Zareba P, Zhang J, Yilmaz A, Trpkov K. (2009). The impact of the 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus on Gleason grading in contemporary practice. *Histopathology*; 55:384-91.

CAPITULO 4

IV. ESTUDIO MICROSCÓPICO DE LA PIEZA DE PROSTATECTOMÍA RADICAL: PARÁMETROS MÍNIMOS PARA EL CORRECTO DIAGNÓSTICO. CUANTIFICACIÓN DEL PORCENTAJE DE AFECTACIÓN Y DEL SCORE GLEASON

M^a Isabel Hierro

Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga

La última Guía Clínica del Cáncer de Próstata de la Asociación Europea de Urología (EAU) 2014 (Mottet et al 2014), recomienda el tratamiento con prostatectomía radical (PR) +/- linfadenectomía pélvica en los siguientes casos de bajo, intermedio y alto riesgo de Cáncer de próstata (CaP):

Indicación	NE	GR
En los pacientes con CaP localizado de riesgo bajo e intermedio (cT1a-T2b y GS: 2-7 y PSA <20 ng / ml) y esperanza de vida > 10 años	1b	A
Opcional		
Pacientes seleccionados con bajo volumen de CaP localizado de alto riesgo (cT3a o GS 8-10 o PSA > 20 ng / ml), a menudo en un marco de tratamiento multimodal.	2b	B
Pacientes muy seleccionados con CaP localizado de muy alto riesgo, (cT3b-T4 N0 o cualquier T N1) en el contexto de tratamiento multimodal.	3	C
No se recomienda a corto plazo (3 meses) ni a largo plazo (9 meses), la terapia neoadyuvante con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina para el tratamiento de la enfermedad en estadio T1-T2	1a	A
Puede intentarse cirugía preservadora de nervios en pacientes potentes pre-intervención con bajo riesgo de enfermedad extracapsular (T1c, GS <7 y PSA <10 ng / ml, o según parámetros de tablas de Partin / Nomogramas)	2b	B
RM multiparámetros puede ayudar a decidir cuándo realizar procedimiento preservador de nervios en CaP de intermedio y alto riesgo.	2b	B
<i>GS = Gleason score; RM = resonancia magnética; CaP = cáncer de próstata, NE: nivel de evidencia, GR: grado de la recomendación</i>		

Respecto a la **linfadenectomía pélvica (LP)**, la Guía de CaP de la EAU recomienda que si se realiza PR, debería realizarse: 1) LP extendida en CaP de riesgo intermedio, si el riesgo estimado de ganglios positivos es superior al 5%; 2) siempre en casos de CaP de alto riesgo, por riesgo estimado de ganglios positivos del 15-40%. 3). No es necesario que sea extendida en CaP de bajo riesgo, ya que el riesgo de ganglios positivos no supera el 5%. No se recomienda en ningún caso la linfadenectomía pélvica limitada, porque se pierden por lo menos la mitad de los ganglios involucrados.

Aunque la mayoría de los pacientes con CaP órgano-confinado tendrán un pronóstico favorable, los pacientes con factores de alto riesgo seguirán un curso heterogéneo. En este contexto, un informe exacto y detallado se ha convertido en un imperativo en la actualidad (Sun 2012). Por ello es fundamental que las piezas de PR sean procesadas, evaluadas e informadas con gran precisión, para maximizar su utilidad clínica.

El diagnóstico y tratamiento del CaP ha evolucionado y requiere del patólogo un conocimiento actualizado de los criterios con valor terapéutico y pronóstico. En base a ello han tenido lugar reuniones internacionales de uropatólogos, para consensuar distintos aspectos, algunos controvertidos, del estudio e informe de las piezas de PR.

Tras realizar una revisión de la literatura inglesa publicada hasta finales de 2014 sobre el diagnóstico del CaP, gradación, estadificación e informes de la PR en CaP; considerando especialmente las recomendaciones de los grupos de trabajo convocados en la Conferencia de Consenso Internacional de la ISUP 2009 y los protocolos de CaP del Colegio Americano de Patólogos, basados en consensos, evidencias científicas y opinión de expertos, revisaremos las características de los parámetros que se deben estudiar e incluir en el informe de la pieza de PR.

IV.1. PARÁMETROS MÍNIMOS QUE DEBE INCLUIR EL INFORME DE LA PIEZA DE PROSTATECTOMIA RADICAL CON CÁNCER DE PROSTATA

- **Tipo histológico:** 90-95% de CaP son adenocarcinoma convencional (acinar)
- **Gradación o score Gleason:** patrón primario + patrón secundario (comentar presencia de un patrón terciario si es mayor que los otros dos)
- **Volumen tumoral:** % afectación de la glándula y/o tamaño del tumor ó nódulo dominante si presente (diámetro máximo +/- dimension/es adicional/es)
- **Extensión extra-prostática:** informar localización y extensión (focal vs no focal o establecida)
 - L: post, posterolateral D/I, ant, anterolat D/I, ápex y base o cuello vesical
 - E: por CGA ó mm (focal: < 1CGA o 1 mm, en máximo dos secciones;
 - No focal o establecida: dimensión máxima +/- nº de bloqs. (opcional)
- **Invasión de vesículas seminales:** requerida infiltración de pared muscular
 - Si presente: Dcha / Izda / bilateral
- **Márgenes quirúrgicos.** Negativos/ positivos:
 - Localización: uni o multifocal y especificar si intra o extraprostáticos
 - Extensión lineal de la afectación si son positivos
- **Invasión linfo-vascular:** presencia / no identificada
- **Invasión perineural:** presencia / no identificada (opcional)
- En su caso: **efecto del tratamiento en el carcinoma**
- **Ganglios linfáticos regionales:** nº positivos/nº total. Dimensión del mayor nódulo metastásico.
- **Estadificación patológica (pTNM)**
- **Hallazgos adicionales**

IV.2. CUANTIFICACIÓN DEL SCORE GLEASON

Es el factor pronóstico individual más fuerte de comportamiento clínico y respuesta al tratamiento, siendo uno de los parámetros incorporados en los distintos nomogramas que usan los urólogos para predecir el

riesgo de recurrencia después de la PR (Partin 2001). El sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC) en sus últimos cambios incorpora el score Gleason y el nivel de PSA, además del TNM, para establecer los grupos pronósticos (Donovan 2011; Adamis 2014).

En 2005, la Sociedad Internacional de Patología Urológica (ISUP) convocó una conferencia de consenso sobre la clasificación de Gleason para abordar cuestiones emergentes en el campo de la gradación del CaP, basadas en la experiencia personal e institucional de un gran grupo internacional de uropatólogos (Epstein 2005). Unas pocas publicaciones desde 2005 han abordado hallazgos morfológicos para los que limitada o ninguna literatura existía como adenocarcinomas Pin-like o la gradación del patrón cribiforme o las estructuras glomeruloides (Hameed 2006, Latour 2008, Lotan 2009). La evaluación de crecimientos intraductales o gradación de estas variantes de adenocarcinoma o patrones especiales se detallarán en el capítulo 5.

Construcción del Score Gleason en la pieza quirúrgica

El score Gleason (SG) en la PR se obtiene sumando el patrón primario y el secundario, es decir el primero y el segundo más predominante (en volumen). Si sólo un patrón está presente o es mayor del 95%, este se duplica para obtener el SG. Es decir si un patrón comprende <5% del volumen del cáncer, este grado no se incorpora al SG.

Tanto el patrón primario y el secundario deben informarse, además del SG total, siendo las fórmulas más recomendadas y usadas: score Gleason 7 (4 + 3) o score Gleason 4+3=7, donde el patrón primario ó más predominante va el primero (otras formulas son confusas, por ej. "Gleason grado 4" ¿qué significa, Gleason patrón 4 (4+4=8) o 2+2=4?; ó "Gleason grado 3/5": ¿Gleason patrón 3 de 5 patrones (3+3=6) o 3+5=8?).

Una puntuación global Gleason se da cuando hay múltiples tumores o multifocalidad, pero si hay un foco tumoral claramente separado con una puntuación de Gleason superior también debe ser mencionado.

Cuando se identifica más de un tumor claramente separados, con SG diferentes, las puntuaciones de SG de los tumores individuales se deben dar por separado, o, al menos, la puntuación del SG de la lesión más significativa debe ser registrada. Por ejemplo, si hay un gran tumor en la zona de transición con SG 4 (2 + 2) y un área menor de cáncer separado, en la zona periférica, SG 8 (4 + 4), ambos resultados deben ser informados, o, al menos, la puntuación del último, en lugar de dar una puntuación promedio.

Un patrón terciario de Gleason 4 o 5, en particular si excede del 5% del volumen del cáncer, es un indicador de pronóstico desfavorable para recidiva bioquímica. La presencia de un patrón terciario de alto grado y su proporción aproximada del volumen del cáncer también debe informarse, además del SG global, por su relevancia pronóstica (Pan et al 2000; Harnden et al, 2007; Epstein 2010, 2012; Sevoll et al 2012).

IV.3. CUANTIFICACIÓN DEL PORCENTAJE DE AFECTACIÓN O DEL VOLUMEN TUMORAL

Varias consideraciones preliminares ante el análisis de este parámetro o característica del CaP: 1) la multifocalidad del cáncer de próstata es muy común, y no existe un método consensuado para su medición, 2) no está claramente definido el nódulo dominante o índice; y ambos aspectos complica la evaluación de la carga tumoral; 3) la estadificación persigue la estratificación de los pacientes por grupos pronósticos homogéneos, lo que no se evidencia en el actual subestadiaje pT2.

La clasificación vigente de TNM, subdivide el estadio patológico T2 en pT2a (tumor unilateral ocupando menos de ½ un lóbulo), pT2b (tumor unilateral mayor de ½ un lóbulo) y pT2c (tumor bilateral), resultando en la mayoría de los estudios que la enfermedad pT2b casi no existe, posiblemente porque cuando un tumor es tan grande que ocupa más de ½ lóbulo, en la mayoría de los casos existe tumor bilateral (pT2c) (Epstein 2011). Por otra parte asigna, por ejemplo, un estadio patológico menor a un solo gran tumor unilateral que a dos cánceres muy pequeños, bilaterales. Por lo tanto, el subestadiaje de cánceres pT2, usando los criterios actuales, carece de justificación.

Para justificar la notificación de un parámetro pronóstico en la práctica clínica habitual, es necesario demostrar su valor predictivo independiente de otros parámetros pronósticos establecidos. Aunque el significado pronóstico de la cuantificación del volumen del CaP y la proporción de tejido de la glán-

dula prostática afectada no se discute, pocos estudios son capaces de proporcionar evidencia de que los parámetros que reflejan el volumen de cáncer de próstata son de importancia independientemente de la puntuación de Gleason, estadio patológico y quirúrgico, estado de los márgenes (Carvalho 2000; Eichelberger. 2005). Los datos de la literatura son contradictorios en cuanto a la importancia pronóstica independiente del volumen del tumor en pacientes sometidos a PR. La explicación más probable para estos resultados discordantes se encuentra en la fuerte correlación del volumen del tumor con otros marcadores pronósticos, como la extensión extraprostática y márgenes positivos (Kikuchi 2004, Van Oort 2008).

Sin embargo, un volumen de CaP con punto de corte en 0,5 ml sigue siendo un parámetro importante para distinguir cáncer insignificante de clínicamente relevante (Dong 2008).

Medición del volumen tumoral

No existe una norma aceptada para la medición del volumen del tumor en CaP, ya que su evaluación es técnicamente más difícil que para la mayoría de otros órganos. Se han propuesto múltiples métodos: medición del diámetro del mayor foco tumoral, (Eichelberger 2005, Dvorak 2005), de contaje del número de bloques implicados, evaluación de la relación de bloques positivos/ negativos, uso de una rejilla de medida integrada, examen visual de los portaobjetos tras marcaje de todos los focos microscópicamente identificable de carcinoma o a simple vista sin marcado del tumor (Renshaw 1997, Jones 1990. Billis 2003 y 2004, Cantrell 1981, etc).

Pueden surgir complicaciones para la medición absoluta del diámetro del tumor cuando (1) el tumor se extiende más allá de la sección del porta; (2) la próstata no está totalmente incluida; o por (3) la contracción del tejido que se produce debido al procesamiento, que puede variar entre laboratorios.

En la reunión ISUP 2009 hubo gran consenso a favor de notificar el tamaño del tumor o el volumen, y a favor de un valor numérico en lugar de un descriptor subjetivo. Se consideró que en aquellos laboratorios donde la preparación de secciones completas de próstata es la rutina, las mediciones del tumor dominante sería relativamente sencillo. Por el contrario, en los laboratorios que emplean inclusión parcial de las prostatectomías, sólo puede ser factible la estimación visual del % de cáncer, el método más comúnmente utilizado para evaluar el volumen (van der Kwast 2011).

Se recomienda que cada laboratorio adopte un protocolo bien definido y estandarizado y que este deba ser utilizado por todos los patólogos de la institución. Además, sobre la base de la discusión, se recomendó que para los tumores que se considera clínicamente insignificante según los criterios establecidos, debe hacerse mención específica de ello en el informe.

En nuestra UGC utilizamos el sistema de marcado, estimación visual del % de afectación de cada sección, suma de estos porcentajes y división de este sumatorio de % por el total de secciones incluidas (lo hacemos y notificamos por lóbulo, si la afectación es bilateral). Solo cuando un nódulo tumoral independiente es claramente identificado damos sus dimensiones y localización.

Definición de nódulo tumoral índice o dominante

El concepto de tumor índice o dominante derivó del grupo de Stanford que, después de delinear los contornos de los cánceres de próstata en secciones de montaje completas, midió el volumen del tumor más grande y se correlacionó con la evolución (McNeal 1988). Este concepto está siendo desafiado por dos motivos. En primer lugar, varios estudios posteriores no han podido demostrar su importancia pronóstica y, segundo, porque el nódulo dominante no siempre representan el componente de tumor que tiene la puntuación SG más alto o el más avanzado estadio patológico.

No hubo consenso en cuanto a la definición de las características del tumor dominante o índice en una pieza de prostatectomía radical. El análisis de los resultados de la votación mostró el mayor apoyo para el concepto de que el tamaño del tumor y el grado de Gleason son los dos parámetros más importantes a considerar al definirlo. Esto significaría que si tenemos dos nódulos tumorales cada uno con una puntuación de Gleason similar, entonces el tumor más grande debe ser considerado el tumor dominante o índice. Pero

en el caso de que los dos nódulos tumorales tengan diferentes SG, el nódulo con la puntuación más alta debería ser considerado el dominante o tumor índice, independientemente de su tamaño.

Por lo tanto, *se recomienda proporcionar una estimación aproximada, en %, de la afectación por CaP de las secciones estudiadas y evaluar y documentar la mayor dimensión del nódulo tumoral dominante, si se identifica.* Aunque una definición formal de las señas de identidad del tumor dominante / índice, se mantuvo indeciso (van der Kwast et al, 2011).

IV.4. EXTENSIÓN EXTRAPROSTÁTICA

Se define la extensión extraprostática (EEP) como *carcinoma infiltrando el tejido adiposo periprostático u otros tejidos que estén más allá del contorno de la glándula.*

Así pues la enfermedad puede ser categorizada como afectando tejido conectivo laxo en el plano de la grasa o más allá, en ausencia de contacto directo con los adipocitos, o cuando infiltra el paquete neurovascular. En ciertos lugares como la próstata apical o borde anterior puede ser más complicado porque hay una escasez de grasa, pero también en estos lugares se determina EEP cuando el tumor se extiende más allá de los confines de la próstata normal. A veces hay un nódulo tumoral protruyendo claramente, que puede estar asociado con una reacción estromal desmoplásica. Se debe utilizar primero aumento de escaneo para buscar una protuberancia del tumor desde el contorno normal liso de la próstata, seguida de un aumento mayor para confirmar la ausencia de músculo liso condensado en el estroma desmoplásico. Atención en el vértice de la glándula de la próstata donde fibras de músculo esquelético puede formar parte de su composición histológica, y tumor mezclado con ellas no constituye EEP (Magi-Galluzzi 2011).

La invasión microscópica del cuello de la vejiga también se considera EEP y se debe informar como pT3a. La invasión microscópica de pequeñas fibras de músculo liso no es equiparable pronósticamente a la invasión de la pared muscular de la vejiga, no conlleva significado pronóstico independiente de recurrencia de PSA (Aydin 2004, Ploussard 2009). Un margen positivo del cuello vesical debe ser informado como una extensión extra-prostática (pT3a) con margen positivo, y no como enfermedad pT4. Estadio pT4 sólo se puede asignar cuando el tumor invade la pared muscular de la vejiga claramente, según lo determinado por el urólogo (Hoedemaeker 2000).

El consenso ISUP 2009 *acordó informar la ubicación de la extensión extraprostática y que debería ser cuantificada, aunque no hubo acuerdo sobre qué método emplear,*

No hay definiciones bien establecidas y aceptadas internacionalmente de los términos EEP "focal vs no focal /establecida o extensa". Algunos autores describen focal como "pocas glándulas" (Epstein et al 1993) o tumor de la EEP ocupando <1 campo de gran aumento (Marks et al 2007), mientras que otros miden la profundidad de la extensión en milímetros (Sung et al 2007). Actualmente se considera clínicamente útil informar del grado de extensión extraprostática, por ejemplo, menos o más de 1 de campo de gran aumento o 1 mm. *La EEP se considera focal con sólo unas pocas glándulas neoplásicas fuera de la próstata o un foco de tumor ocupando menos de 1 CGA en 1 o 2 secciones; la EEP no focal (ó establecida) está más ampliamente extendida a partir del borde de la próstata.*

IV.5. MÁRGENES QUIRÚRGICOS

Se ha informado afectación del margen quirúrgico entre un 11-38% de las PR. El estado del margen quirúrgico *es un factor de riesgo independiente para la recidiva bioquímica.* La probabilidad de estar libres de progresión para hombres con margen quirúrgico positivo en su pieza de PR es de 58-64%, en contraste con el 81-83% para pacientes que su PR mostró margen quirúrgico negativo (Tan 2011).

Un margen quirúrgico positivo se puede definir como *tumor que se extiende a la superficie de la próstata-tectomia a través del plano de tejido por donde el cirujano ha cortado.* Esto incluye tanto la falta de extirpar EEP como la incisión intraprostática (o 'capsular') de un tumor, por otra parte, órgano-confinado. Así pues *un margen positivo no es evidencia de extensión extraprostática.*

Consideraremos un margen positivo si las células tumorales están en contacto con la tinta en la superficie de la muestra y negativo si las células tumorales están cerca de la superficie tintada del margen, pero sin tocarla, o cuando están en superficie de tejido carente de cualquier tinta. El concepto de considerar un margen quirúrgico negativo si el CaP no llega a la superficie de la pieza de prostatectomía, a pesar de distancias microscópicas < 0.1 mm, ha sido apoyado por estudios que han documentado una ausencia de correlación entre distancia del margen y cualquier progresión de la enfermedad postoperatoria, recurrencia de la enfermedad o cáncer residual (Emerson 2005, Epstein 1990, Epstein and Sauvageot 1997)

Las localizaciones específicas de los márgenes positivos deben ser recogidos y especificar si es en EEP o en incisión intraprostática en cada sitio de la positividad.

En el caso de un margen apical positivo, se recomienda que una incisión intraprostática se considere su causa tan sólo cuando se observen glándulas benignas junto con las del tumor llegando a la superficie tintada y siempre y cuando se tomaran las muestras utilizando el método de cono. En el caso de tumor que se extienda hasta el margen tintado en el ápex, en ausencia de glándulas benignas seccionadas, no hubo consenso. La mayoría de los participantes recomendaron que el margen se dé como positivo, pero con la observación de que si es debido a EEP o incisión intraprostática no se puede determinar, dado los límites imprecisos de la próstata en esta región. Ante este hallazgo el patólogo debe indicar de forma explícita, que la estadificación patológica no es fiable (pT2 +). En los tejidos que tienen artefactos por aplastamiento, etc (sobre todo en ápex), puede que no podamos asignar un estado del margen quirúrgico.

Finalmente, aunque no hay pruebas suficientes para demostrar una relación entre el grado o extensión de margen positivo y el riesgo de recurrencia. Sin embargo, se recomienda dar como indicación de la extensión del margen positivo, la extensión lineal en milímetros (Tan 2011).

IV.6. INVASIÓN LINFOVASCULAR

La invasión linfovascular (ILV), definida como la **presencia inequívoca de células tumorales dentro de espacios revestidos por endotelio** o como la presencia de émbolos tumorales en pequeños vasos intraprostáticos, se encuentran entre las variables histológicas en piezas de PR que la Asociación de Directores de Anatomía Patología Quirúrgica y el Colegio Americano de Patólogos recomiendan informar tras el examen microscópico de las secciones teñidas de forma rutinaria (Epstein et al 2008). Si bien pocos estudios han evaluado su incidencia e impacto pronóstico independiente y, hasta la fecha, los resultados son contradictorios (Baydar et al 2008, Cheng et al 2005, Herman et al 2000; May et al. 2007; McNeal and Yemoto 1996).

La mayoría de los estudios no diferencian entre canales linfáticos y vasculares debido a la dificultad para diferenciarlos con microscopía óptica de rutina y porque, a efectos prácticos, ambas implican que el tumor ha alcanzado el sistema circulatorio.

Si la ILV es equívoca, el hallazgo se considera ILV negativa por la mayoría de autores. Se debe tener especial cuidado para excluir artefactos por retracción o desplazamiento mecánico de las células tumorales con la hoja del bisturí (pseudoembolo), tumor dentro de los conductos prostáticos y tumor dentro de espacios perineurales.

Aunque generalmente se evalúa con tinción de rutina (H & E), tinción IHQ con anticuerpos contra CD31 (marcador panendotelial) o CD34 (marcador endotelial de vaso sanguíneo) ha sido utilizada por algunos autores para identificar casos dudosos. Inmuntinción con anti D2-40 (podoplanina) marca vasos linfáticos y algunos autores han encontrado la presencia de invasión de vasos linfáticos peritumorales asociada significativamente con metástasis a ganglios linfáticos regionales

Tras la reunión de la ISUP 2009, el grupo de trabajo que abordó la ILV, consensuó que la invasión linfovascular debe informarse en el examen rutinario de las piezas de PR.

IV.7. INVASIÓN PERINEURAL

La invasión perineural (IPN), definida como *el seguimiento o infiltración del cáncer a lo largo, en o circunferencialmente alrededor de un nervio*, es relativamente omnipresente en la pieza de PR. Hay datos contradictorios en cuanto a si la IPN predice la recurrencia después de cirugía o radioterapia. Su valor como factor pronóstico independiente ha sido cuestionada en un análisis multivariante (Vargas et al, 1999). Importante destacar el meta-análisis realizado por Harnden et al. que encuentra que los estudios que analizan la IPN en grupos específicos de pacientes estratificados por niveles de PSA, estadio clínico, SG, y/o la extensión del tumor en la biopsia, han encontrado que es un factor pronóstico independiente (Harnden 2007).

Teniendo en cuenta la relativa facilidad de identificar IPN y su propuesta importancia en, al menos, algunos grupos de pacientes, muchos patólogos informan rutinariamente este hallazgo (Fine et al, 2012). Otros anatomopatólogos consideran que la IPN no tiene ninguna utilidad como factor pronóstico e incluso no la mencionan en sus informes.

Actualmente es un parámetro opcional, que no se usa para decidir el manejo clínico, si bien se recoge en la mayoría de los protocolos internacionalmente aceptados como los del CAP, con nota donde aclara que estos elementos pueden ser clínicamente importantes, pero aún no se han validado o utilizado regularmente en el tratamiento del paciente (Srigley 2012).

IV.8. VESICULAS SEMINALES

Tras la Conferencia de Consenso ISUP 2009, las principales recomendaciones, tras el trabajo del grupo 4 sobre el estudio de las vesículas seminales fueron (Berney et al 2011):

- que sólo debe ser considerada como invasión de la vesícula seminal la invasión de la pared muscular de la vesícula seminal extraprostática.
- que la inclusión completa de las vesículas seminales no era necesaria, aunque una muestra de la unión de las vesículas seminales y la próstata era obligatoria.
- que la toma de muestras de los márgenes de los conductos deferentes no era obligatorio.
- que no es necesaria la categorización en tipos de la propagación de CaP a la vesícula seminal.

IV.9. EXAMEN DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS

El mismo grupo 4, trabajó sobre la forma de estudiar e informar los ganglios linfáticos (Berney et al 2011). No hubo consenso sobre el método de muestreo óptimo para los ganglios linfáticos pélvicos de la pieza de disección. Hubo consenso sobre:

- que las técnicas especiales como secciones de tejido congelado, solo se usen para casos de alto riesgo.
- que todos los ganglios linfáticos deben ser completamente incluidos.
- que un recuento del número de ganglios linfáticos recabados debe ser tratado, contabilizando nº de ganglios positivos/nº ganglios totales.
- que el diámetro del mayor nódulo linfático metastásico debe medirse e informarse.

IV.10. ESTADIFICACIÓN PATOLÓGICA (pTNM)

Se recomienda el sistema de estadificación TNM de la Unión Internacional contra el Cáncer para la estadificación patológica del CaP (Epstein et al 2005).

Entre las principales modificaciones, tras la conferencia de consenso ISUP 2009, está el subestadiaje patológico de *pT2 que actualmente es opcional*, ya que no se correlaciona con la clínica y carece de claro valor pronóstico (Van der Kwast et al, 2011) y en la EEP. Hubo gran consenso en que la invasión microscópica del cuello de la vejiga urinaria por el carcinoma se debe registrar como **pT3a**, ya desarrollado en el apartado de EEP.

El estadio **pT4** se define como la invasión directa del recto o la invasión macroscópica de la vejiga urinaria, esfínter externo, los músculos elevadores y / o pared pélvica, con ó sin fijación. Aunque los pacientes con grandes masas voluminosas que afectan estas estructuras no son típicamente candidatos a PR es posible asignar una categoría pT4 a una pieza de PR en el caso poco común de que haya por ej una biopsia de acompañamiento con CaP en uno de estos sitios. Esta infiltración por CaP también puede ocurrir a través de invasión linfovascular, sin propagación contigua (Bates 2000).

Estas decisiones de consenso ayudaran a aclarar o al menos a unificar la evaluación de áreas difíciles de la patológica en las piezas de prostatectomía radical, uniformando los criterios y datos de los informes, lo que mejorará la concordancia de distintas series de investigación, permitiendo una evaluación más precisa del pronóstico del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adamis S, Varkarakis IM. Defining prostate cancer risk after radical prostatectomy. *Eur J Surg Oncol*. 2014; 40(5):496-504.
2. Aydin H, Tsuzuki T, Hernandez D, et al. Positive proximal (bladder neck) margin at radical prostatectomy confers greater risk of biochemical progression. *Urology* 2004 Sep; 64(3):551-5.
3. Bates AW, Baithun SI. Secondary neoplasms of the bladder are histological mimics of nontransitional cell primary tumours: clinicopathological and histological features of 282 cases. *Histopathology* 2000; 36:32-40
4. Baydar DE, Baseskioglu B, Ozen H, et al. Prognostic significance of lymphovascular invasion in clinically localized prostate cancer after radical prostatectomy. *ScientificWorld Journal* 2008; 8:303-312.
5. Berney D, Wheeler MT, Grignon DJ et al. ISUP Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 4: seminal vesicles and lymph nodes. *Modern Pathology* 2011; 24, 39-47.
6. Billis A, Magna LA, Ferreira U. Correlation between tumor extent in radical prostatectomies and preoperative PSA, histological grade, surgical margins, and extraprostatic extension: application of a new practical method for tumor extent evaluation. *Int Braz J Urol* 2003;29:113-20.
7. Billis A, Freitas LLL, Magna LA, et al. Prostate cancer with bladder neck involvement: pathologic findings with application of a new practical method for tumor extent evaluation and recurrence-free survival after radical prostatectomy. *Int Urol Nephrol* 2004;36: 363-368.
8. Cantrell BB, DeKlerk DP, Eggleston JC, et al. Pathologic factors that influence prognosis in stage a prostatic cancer: the influence of extent versus grade. *J Urol* 1981;125:516-520.
9. Carvalhal GF, Humphrey PA, Thorson P, et al. Visual estimate of the percentage of carcinoma is an independent predictor of prostate carcinoma recurrence after radical prostatectomy. *Cancer* 2000; 89:1308-1314.
10. Cheng L, Jones TD, Lin H, et al. Lymphovascular invasion is an independent prognostic factor in prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 2005;174:2181-2185.
11. Dong F, Kattan MW, Steyerberg EW, et al. Validation of pretreatment nomograms for predicting indolent prostate cancer: efficacy in contemporary urological practice. *J Urol* 2008 Jul; 180(1):150-4.

12. Donovan MJ, Costa J, Cordon-Cardo C. Personalized approach to prostate cancer prognosis. *Arch Esp Urol*. 2011 Oct;64(8):783-91
13. Dvorak T, Chen MH, Renshaw AA, et al. Maximal tumor diameter and the risk of PSA failure in men with specimen-confined prostate cancer. *Urology* 2005;66: 1024–1028.
14. Eichelberger LE, Koch MO, Eble JN, et al. Maximum tumor diameter is an independent predictor of prostate specific antigen recurrence in prostate cancer. *Mod Pathol* 2005; 18:886–890.
15. Emerson RE, Koch MO, Daggy JK, et al. Closest distance between tumor and resection margin in radical prostatectomy specimens: lack of prognostic significance. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 225–229.
16. Epstein JI. Evaluation of radical prostatectomy capsular margins of resection. The significance of margins designated as negative, closely approaching, and positive. *Am J Surg Pathol* 1990;14:626–632.
17. Epstein JI, Carmichael MJ, Pizov G, et al. Influence of capsular penetration on progression following radical prostatectomy: a study of 196 cases with long-term followup. *J Urol* 1993 Jul;150(1):135-41.
18. Epstein JI, Sauvageot J. Do close but negative margins in radical prostatectomy specimens increase the risk of postoperative progression? *J Urol* 1997;157:241–243.
19. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, et al.; ISUP grading committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005 Sep;29(9):1228-42.
20. Epstein JI, Srigley J, Grignon D, et al. Recommendations for the reporting of prostate carcinoma: Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Am J Clin Pathol* 2008; 129:24–30.
21. Epstein JI. An Update of the Gleason Grading System. *J Urol*. 2010; Vol. 183, 433-440
22. Epstein JI. Prognostic significance of tumor volume in radical prostatectomy and needle biopsy specimens. *J Urol*. 2011; 186(3):790-97.
23. Fine SW, Amin MB, Berney DM, et al. A contemporary update on pathology reporting for prostate cancer: biopsy and radical prostatectomy specimens. *Eur Urol* 2012;62:20–39..
24. Hameed O, Humphrey PA. Stratified epithelium in prostatic adenocarcinoma: a mimic of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol* 2006; 19:899–906.
25. Harnden P, Shelley MD, Clements H, et al. The prognostic significance of perineural invasion in prostatic cancer biopsies: a systematic review. *Cancer* 2007;109:13–24.
26. Herman CM, Wilcox GE, Kattan MW, et al. Lymphovascular invasion as a predictor of disease progression in prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 2000;24:859–863.
27. Harnden P, Shelley MD, Coles B, et al. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncology* 2007; 8(5):411-9.

28. Hoedemaeker RF, Vis AN, Van Der Kwast TH. Staging prostate cancer. *Microsc Res Tech* 2000; 51(5):423-9.
29. Jones EC. Resection margin status in radical retropubic prostatectomy specimens: relationship to type of operation, tumor size, tumor grade and local tumor extension. *J Urol* 1990; 144: 89–93.
30. Kikuchi E, Scardino PT, Wheeler TM, et al. Is tumor volume an independent prognostic factor in clinically localized prostate cancer? *J Urol* 2004; 172(2):508-11.
31. Latour M, Amin MB, Billis A, et al. Grading of invasive cribriform carcinoma on prostate needle biopsy: an interobserver study among experts in genitourinary pathology. *Am J Surg Pathol* 2008; 32:1532–9.
32. Loeb S, Roehl KA, Yu X, et al. Lymphovascular invasion in radical prostatectomy specimens: prediction of adverse pathologic features and biochemical progression. *Urology* 2006;68:99–103.
33. Lotan TL, Epstein JI. Gleason grading of prostatic adenocarcinoma with glomeruloid features on needle biopsy. *Hum Pathol* 2009; 40:471–7.
34. May M, Kaufmann O, Hammermann F, et al. Prognostic impact of lymphovascular invasion in radical prostatectomy specimens. *BJU Int* 2007; 99:539–544.
35. McNeal JE, Price HM, Redwine EA, et al. Stage A versus stage B adenocarcinoma of the prostate: morphological comparison and biological significance. *J Urol* 1988; 139:61–65.
36. McNeal JE, Yemoto CE. Significance of demonstrable vascular space invasion for the progression of prostatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:1351–1360.
37. Magi-Galluzzi C, Evans AJ, Delahunt B, et al. ISUP Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease. *Mod Pathol* 2011; 24(1):26-38.
38. Marks RA, Lin H, Koch MO, et al. Positive-block ratio in radical prostatectomy specimens is an independent predictor of PSA recurrence. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:877-81.
39. Marks M, Koch MO, Lopez-Beltran A, et al. The relationship between the extent of surgical margin positivity and prostate specific antigen recurrence in radical prostatectomy specimens. *Hum Pathol*. 2007; 38(8):1207-11.
40. Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J et al. Guidelines on Prostate Cancer 2014. European Association of Urology. <http://www.uroweb.org>.
41. Pan CC, Potter SR, Partin AW and Epstein JI . The prognostic significance of tertiary Gleason patterns of higher grade in radical prostatectomy specimens: a proposal to modify the Gleason grading system. *Am J Surg Pathol*. 2000; 24(4):563–569.
42. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al. Contemporary update of the prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001 Dec;58(6):843-8.

43. Ploussard G, Rotondo S, Salomon L. The prognostic significance of bladder neck invasion in prostate cancer: is microscopic involvement truly a T4 disease? *BJU Int* 2009;105(6):776-81.
44. Renshaw AA, Chang H, D'Amico AV. Estimation of tumor volume in radical prostatectomy specimens in routine clinical practice. *Am J Clin Pathol* 1997; 107:704–708.
45. Sevoll E, Saeter T and Vlatkovic L et al (). Impact of a tertiary Gleason pattern 4 or 5 on clinical failure and mortality after radical prostatectomy for clinically localised prostate cancer. *BJU Int*. 2012; 109:1489-1494.
46. Shariat SF, Khoddami SM, Saboorian H, et al. Lymphovascular invasion is a pathological feature of biologically aggressive disease in patients treated with radical prostatectomy. *J Urol* 2004;171:1122–1127.
47. Smith Jr JA, Chan RC, Chang SS, et al. A comparison of the incidence and location of positive surgical margins in robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy and open retropubic radical prostatectomy. *J Urol* 2007; 178:2385–2389.
48. Srigley JR, Amin MB, Epstein JI, et al. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the prostate gland. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130:936–946.
49. Srigley JR, Humphrey PA, Amin MB et al. , Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Prostate Gland Protocol. June 2012. Cancer Protocols - College of American Pathologists. www.cap.org/cancerprotocols.
50. Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM, et al. Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *JAMA* 1999;281:1395–1400.
51. Sun M, Bianchi M, Hansen J, Karakiewicz PI. Insights of Modern Pathology Reports Originating from Prostate Biopsy and Radical Prostatectomy Specimens. *Eur Urol* 2012; 62:40-41.
52. Sung MT, Lin H, Koch MO, et al. Radial distance of extraprostatic extension measured by ocular micrometer is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence: A new proposal for the substaging of pT3a prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 2007; 31(2):311-18.
53. Tan PH, Cheng L, Srigley et al and the ISUP Prostate Cancer Group* (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 5: surgical margins. *Modern Pathology* 2011; 24: 48–57.
54. van der Kwast TH, Amin MB, Billis A, et al. ISUP Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. *Modern Pathology* (2011) 24, 16–25
55. Van Oort IM, Witjes JA, Kok DE, et al. Maximum tumor diameter is not an independent prognostic factor in high-risk localized prostate cancer. *World J Urol* 2008 Jun;26(3):237-41.
56. Vargas SO, Jiroutek M, Welch MR, Nucci MR, D'Amico AV, Renshaw AA. Perineural invasion in prostate needle biopsy specimens: correlation with extraprostatic extension at resection. *Am J Clin Pathol*. 1999; 111:223-228.

CAPÍTULO 5

V. DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA: TIPOS Y SUBTIPOS HISTOLÓGICOS. GRADACIÓN HISTOLÓGICA. DIAGNOSTICO POST-TRATAMIENTO

Julian Sanz

Hospital Clínico San Carlos, Madrid

V.1. TIPOS Y SUBTIPOS HISTOLÓGICOS:

a) **Adenocarcinoma acinar:** el más habitual. Si no se especifica nada, se sobreentiende que el cáncer de próstata es un adenocarcinoma acinar.

Variantes de adenocarcinoma acinar:

- **Células espumosas** (xantomatosas): con citoplasma xantomatoso y frecuentes secreciones luminales. Son típicamente Gleason 3+3=6 aunque es posible grados más altos (ISUP recomienda excluir citoplasma espumoso para valorar patrón).
- **Atrófica:** Patrón infiltrativo con aspecto atrófico, pérdida de marcadores basales. Hay que buscar zonas de adenocarcinoma de aspecto más usual. Gleason suele ser 6, pero puede ser 7.
- **Seudohiperplásica:** Glándulas grandes, papilas y frecuentemente secreciones y cristaloides. Gleason 3+3=6 habitualmente.
- **Células en anillo de sello:** Raro. Mal pronóstico y habitualmente Gleason 8 o superior.
- **Otras variantes:** linfopitelioma (alto grado y mal pronóstico), oncocítica (muy raro, no hay recomendaciones de gradación), microquística (bajo grado).

Tabla 1 - Recomendaciones para Informar el Gleason de las variantes de adenocarcinoma acinar y otros tipos de carcinoma de próstata

VARIANTE/TIPO	GRADO Ó PATRÓN DE GLEASON
V. Atrófica	3
V. Pseudohiperplásica	3
V. Espumoso	3 o 4 (dependiendo de la arquitectura gl)
V. Vacuolas	3, 4, o 5 (extraer las vacuolas / gradar según arquitectura)
AC Mucinoso (coloide)	4 (sobre la base de mucina extracelular solo) ó 3 o 4 (extraer la mucina / gradar según arquitectura)
AC Ductal	4 *
Ca Sarcomatoide	5 (componente glandular clasifica por separado)
Ca de células en anillo de Sello	5
Ca de células Pequeñas / neuroendocrino	No gradar
Ca de células Escamosas	No gradar
Ca Basaloide	No gradar

b) **Carcinoma ductal:** (0.5-1%). Sólo o en combinación con acinar. Patrón papilar o cribiforme. A veces patrón sólido. Hay que distinguirlo sobre todo de PIN de alto grado. Ambos pueden tener un patrón parcheado de pérdida de células basales, aunque si es extensa la pérdida se excluye PIN. Otras características para el diagnóstico diferencial son: presencia de auténticas papilas y no sólo micropapilas, Pleomorfismo/mitosis (más frecuentes en ductal) y sobre todo la presencia de amplia Comedonecrosis (ausente en PIN). Si no es posible en una lesión pequeña completar el diagnóstico diferencial (ver Capítulo 6.1) se recomienda

comentario diagnóstico y solicitar nueva biopsia. El comportamiento del adenocarcinoma ductal suele ser análogo al Adenocarcinoma acinar Gleason 4+4= 8 y recomendamos gradarlo así.

- c) Carcinoma intraductal (CID):** en 2.5-3% de biopsias. Similar al anterior pero preservando células basales, debe también distinguirse de PIN. Casi siempre se encuentra junto a un adenocarcinoma de alto grado (patrones 4 y 5), pero independientemente de ello, por sí mismo supone un factor de mal pronóstico. Posibles situaciones:
- CID + Adenocarcinoma infiltrante de alto grado: Lo más frecuente. Hay que reportarlo.
 - CID sólo: hay que recomendar repetir biopsia.
 - En los raros casos en los que se observa CID asociado a adenocarcinoma 3+3, hay dos opciones: Diagnosticar la lesión como 3+4 ó 3+5 (si hay necrosis) o diagnosticarlo de 3+3 y CID con un comentario sobre su significado clínico.
- d) Carcinoma mucinoso/coloide** Excluir origen extraprostático siempre. Difícil de gradar, si hay células sueltas o en hilera flotando en mucina no hay consenso, pero sí en dar patrón 4 a glándulas cribiformes flotando en mucina.
- e) Carcinoma de células pequeñas y tumores neuroendocrinos:**
Los criterios diagnósticos son igual que en neuroendocrinos pulmonares.
- El microcítico es el más usual (1%), más frecuentemente asociados a un adenocarcinoma acinar que en forma pura. Es indistinguible si es primario o secundario (TTF1 no es útil). El principal diagnóstico diferencial es el Gleason 5. Si es mixto recomendamos dar el porcentaje de componentes acinar y microcítico y dar Gleason del componente acinar. Importante valorar la extensión extraprostática y nivel de infiltración y localizar si es posible dónde está el componente microcítico.
 - Adenocarcinoma acinar con diferenciación neuroendocrina (NE) focal. Casi todos los adenocarcinomas acinares tienen alguna célula NE por lo que recomendamos el empleo del término a diferenciación extensa que no encaja en otras categorías de tumores NE. (No existe un consenso más preciso de cuando usar el término).
 - Carcinoide y Carcinoma NE de células grandes. No usar Gleason.
- f) Carcinoma urotelial:** Es raro que sea primario de próstata por lo que hay que descartar en primer lugar infiltración de uno de vejiga (pT4) o uretra. Criterios de diagnóstico y gradación idénticos a vejiga, no usar Gleason. Diagnóstico diferencial con Carcinoma intraductal y PIN. Puede ser también un Carcinoma in situ (CIS). En ocasiones un CIS puede extenderse por el conducto eyaculador hasta vesículas seminales. Tiene peor pronóstico si es de origen vesical a si es realmente un urotelial primario prostático.
- g) Otros:** Carcinoma sarcomatoide, Carcinoma adenoide quístico, carcinoma con diferenciación escamosa/epidermoide, basalioide, tumores del estroma prostático, adenocarcinoma de vesícula seminal....No gradar con Gleason.

V.2. GRADACIÓN HISTOLÓGICA:

• Gleason (primario + secundario) por cilindro, contenedor o global:

El Gleason modificado 2005 ISUP y AFIP 2011, según hemos visto en capítulos anteriores, debe darse en:

- RTU y cilindros: si se reciben en distintos contenedores, dar un Gleason para cada contenedor. Si hay cilindros con distinto Gleason se recomienda dar un Gleason global de todos los cilindros enviados en conjunto y además se puede dar un Gleason por cilindro, según las recomendaciones comentadas en otros capítulos. Es opcional dar un Gleason global conjunto entre todos los frascos remitidos.
- Todas las piezas de prostatectomía radical con adenocarcinoma, a excepción de las que muestran cambios morfológicos derivados de la privación de andrógenos o la radioterapia. Si hay varios nódulos claramente diferenciados, se da el Gleason de cada uno.

• Gleason terciario

No debe darse en cilindros, dándose en ellos el más frecuente y el más alto, pero comentando los distintos patrones encontrados. En piezas de prostatectomía radical, sí se da: Cuando el grado terciario (generalmente de grado 5) es superior al primario y secundario, debe darse en el diagnóstico. Hay diferencias interobserva-

dor importantes en la distinción entre cortes tangenciales de glándulas mal formadas (Gleason 4) y células sueltas (Gleason 5), por lo que recomendamos seguir las glándulas/células en distintos niveles e incluso el uso de inmunohistoquímica (CK AE1/AE4). Hay evidencia de que pequeños volúmenes de grado 4 y 5 terciario, están asociados con rasgos patológicos agresivos y un mayor riesgo de recurrencia.

V.3. DIAGNÓSTICO DEL EFECTO POST-TRATAMIENTO:

Hay que especificar (requerido) si se observa efecto post-tratamiento, en células epiteliales, estroma o vasos. Recomendamos clasificarlo según los criterios de Evans (leve, moderado y severo) y la Tabla ya comentada en el Capítulo 2. Los más importantes son:

Efecto de terapia hormonal: En la próstata normal se observa atrofia glandular, hiperplasia de células basales. En el adenocarcinoma hay vacuolización de citoplasma, picnosis nuclear, núcleos desnudos, extravasación de mucina, glándulas más pequeñas y estroma colágeno que pueden originar una sobregración...

Efecto de radioterapia: Alteraciones vasculares (luces disminuidas, proliferación miointimal, trombos), fibrosis con fibroblastos atípicos. En células epiteliales hay atrofia, hiperplasia de células basales, metaplasia escamosa o mucinosa... Las glándulas normales pueden tener atipia, por lo que el diagnóstico de adenocarcinoma se hace por criterios arquitecturales más que citológicos. La braquiterapia da cambios similares.

En el supuesto de identificarlos (salvo cuando este efecto es mínimo) se recomienda no gradar el tumor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Berney D. M., Algaba F., Camparo P., et al (2014): Variation in reporting of cancer extent and benign histology in prostate biopsies among European pathologists. *Virchow Archives* 464: 583-587
2. Bullock MJ1, Srigley JR, Klotz LH, Goldenberg SL (2002): Pathologic effects of neoadjuvant cyproterone acetate on nonneoplastic prostate, prostatic intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma: a detailed analysis of radical prostatectomy specimens from a randomized trial. *Am J Surg Pathol* 26(11):1400-13.
3. De Torres Ramírez I. (2007); *Actas Urol Esp.* 31(9):1025-1044.
4. Epstein JI, Allsbrook WCJ, Amin MB and Egevad LL (2005). The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 29(9):1228-1242.
5. Evans AJ, Ryan P, Van derKwast T (2011) Treatment effects in the prostate including those associated with traditional and emerging therapies. *Adv Anat Pathol* 18(4):281-93.
6. Fajardo DA, Miyamoto H, Miller JS, Lee TK and Epstein JI (2011). Identification of Gleason pattern 5 on prostatic needle core biopsy: frequency of underdiagnosis and relation to morphology. *Am J Surg Pathol* 35:1706-1711.
7. Gleason DF (1966). Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemoth Rep* 50(3):125-8.
8. Hansel DE and Epstein JI (2006). Sarcomatoid carcinoma of the prostate. A study of 42 cases. *Am J Surg Pathol* 30:1316-1321.
9. Humphrey PA (2012); Histological variants of prostatic carcinoma and their significance *Histopathology* 60, 59-74.

10. Ikenberg K, Zimmermann A-K and Kristiansen G (2010). Re: Tertiary gleason patterns and biochemical recurrence after prostatectomy: proposal for a modified Gleason scoring system. *J. Urol.* 183:2100-2210.
11. Pan CC, Potter SR, Partin AW and Epstein JI (2000). The prognostic significance of tertiary Gleason patterns of higher grade in radical prostatectomy specimens: a proposal to modify the Gleason grading system. *Am J Surg Pathol* 24(4):563-569.
12. Sevoll E, Saeter T and Vlatkovic L et al (2012). Impact of a tertiary Gleason pattern 4 or 5 on clinical failure and mortality after radical prostatectomy for clinically localised prostate cancer. *BJU Int* 109:1489-1494.
13. WHO (World Health Organization) (2004). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organ. Eble JN, Sauter G, Epstein JI and Sesterhenn IA. IARC Press, Lyon, France.

CAPÍTULO 6

VI. RECOMENDACIONES PARA LA EMISIÓN DE UN INFORME PROTOCOLIZADO.

Julian Sanz

Hospital Clínico San Carlos, Madrid

VI.1. CONSIDERACIONES PREVIAS:

- a) El **objetivo** del informe anatomopatológico es ayudar al clínico a tomar las decisiones más correctas que afectan al manejo del paciente, siendo especialmente importante contribuir de la manera más eficaz a la resolución de las siguientes cuestiones:
 - *¿Quién necesita tratamiento?* En este sentido es crucial nuestro papel para identificar los candidatos a vigilancia activa o tratamiento diferido ("watchful waiting"), normalmente tumores Gleason 3+3=6, con menos de dos cilindros afectados y < 50% del cilindro afectado. Es muy importante el criterio para la cuantificación del tumor especialmente en los casos con escasa afectación, de las diferentes opciones de cuantificación del % de cilindro afectado (ver preguntas frecuentes).
 - *¿Qué tipo de tratamiento – cirugía, radiación, braquiterapia, hormonal, combinaciones?* Aquí, son fundamentales el Gleason, la extensión extraprostática (difícil de valorar en cilindros, recordar que la presencia de tumor en músculo esquelético o células ganglionares no garantiza extensión extraprostática), márgenes y Gleason en margen e infiltración perineural.
- b) Es importante reflejar claramente en el informe el procedimiento (RTU, cilindros u prostatectomía) y en caso de recibir varios frascos o "containers", los datos clínicos de **filia**ción de cada uno. (Ej: "cilindros de ápex derecho"). Recomendamos, en el caso de biopsias por cilindros, diagnósticos para cada muestra remitida por separado.
- c) Es importante la **homogeneidad** de los informes, se recomienda el uso de plantillas y macros, incluso cuando sea posible para notas y comentarios diagnósticos (ej: acúmulos glandulares atípicos), con referencias bibliográficas si es pertinente.
- d) *No siempre hay que llegar a un diagnóstico definitivo.* Además del diagnóstico de "Acúmulo glandular atípico", que hay que usar con moderación, es posible emitir comentarios diagnósticos en los que se plantea un diagnóstico diferencial (Ej: PIN vs ductal o glándulas tangenciales de PIN vs Adenocarcinoma, adenosis vs adenocarcinoma en contexto inflamatorio, etc.), y se explica que los criterios morfológicos y/o inmunohistoquímicos son insuficientes, discrepantes o no concluyentes y se recomienda repetición de biopsia para llegar a diagnóstico definitivo.
- e) Para las siguientes recomendaciones nos basaremos en CAP, ISUP e ICCR (International Collaboration on Cancer Reporting).

VI.2. BIOPSIAS POR CILINDRO:

Qué poner en el diagnóstico y qué en microscópico:

Las siguientes variables que deben figurar en el informe:

1. Tipo histológico: Adenocarcinoma (acinar)/ otros subtipos
2. Gleason (ver capítulos 4 y 5)
3. Cantidad de tumor y proporción. Localización. (ver capítulos 4 y 5). Debe incluir el número de cilindros afectados, % por cilindro (obligatorio), y la longitud en mm (recomendado).
4. Infiltración: Si se identifican y si hay infiltración de: perineural, grasa periprostática o de vesículas seminales.
5. Infiltración linfo-vascular, si/no.
6. Otros hallazgos (especificar): efecto tratamiento, prostatitis, PIN, atrofia...

Las tres primeras deben figurar en el diagnóstico, y las otras pueden figurar también como parte del diagnóstico o figurar en el microscópico. Como hemos comentado anteriormente, se recomienda un diagnóstico específico para los cilindros enviados en cada contenedor separado. Recomendamos emplear plantillas estructuradas (ver anexo I), para contenedores con adenocarcinoma, que si son varios se pueden unificar para hacer un informe más simplificado.

VI.3. RTU:

Las siguientes variables que deben figurar en el informe:

1. Tipo histológico: Adenocarcinoma acinar)/ otros subtipos. Si es menos del 5% del tejido y Gleason 6 o menor, se diagnostica como adenocarcinoma incidental.
2. Gleason (ver capítulos 4 y 5)
3. Cantidad de tumor y proporción. Debe incluir el número de fragmentos afectados y/o, % del total de tejido en todos los fragmentos cilindro (obligatorio).
4. Infiltración: Si se identifican y si hay infiltración de: perineural, grasa periprostática o de vesículas seminales.
5. Infiltración linfo-vascular, si/no.
6. Otros hallazgos (especificar): efecto tratamiento, prostatitis, PIN, adenosis, atrofia...

VI.4. PROSTATECTOMÍA

Las siguientes variables deben figurar en el informe:

1. Tipo histológico (requerido): Adenocarcinoma (acinar)/ otros subtipos.
2. Gleason (requerido). (Ver capítulos 4 y 5).
3. Cantidad de tumor y proporción. Localización (requerido). (ver capítulos 4 y 5).
4. Extensión extraprostática EEP, (requerido). Es un importante Predictor de recurrencia. No recomendamos hablar de extensión extracapsular porque la próstata no tiene realmente una cápsula. Es complicado en ápex, base y pared anterior. Creemos requerido diferenciar EEP focal vs no-focal ('extensa'): Si > ó < a 1 CGA en máximo de 2 focos. Como "recomendable" además especificar la localización de la extensión extraprostática.
5. Márgenes (requerido). Positivo si hay presencia de células epiteliales en la tinta. Si está presente hay que precisar su localización, extensión (en mm) y el patrón de Gleason en ese margen. También hay que especificar si ese margen positivo es extraprostático o está en una zona de incisión intraprostática. Si hay varios márgenes positivos, se recomienda describirlos y dar como medida la suma de todos ellos. Recomendamos no mencionar cuando sólo se observa la proximidad al margen, ya que no ha demostrado tener valor pronóstico y crea incertidumbre.
6. Infiltración:
 - Infiltración perineural, si/no.
 - Vesículas seminales. Exige ver la neoplasia en la pared muscular.
 - Describir lateralidad

- Infiltración linfo-vascular. No es práctico ni necesario distinguir entre infiltración venosa y/o linfática. Es importante que sea clara, y en caso de duda confirmar con inmunohistoquímica.
- 7. Ganglios linfáticos: Hay que numerar cuantos se han identificado y cuantos son metastásicos (requerido) y se recomienda en caso de metástasis describir la lateralidad (izquierda, derecha o bilateral) y la dimensión de la metástasis de mayor tamaño.
- 8. Otros hallazgos (especificar): efecto tratamiento, prostatitis, PIN, atrofia...
- 9. Estadío: Usar siempre TNM 7th: Especificar y añadir prefijo si es m (multiple), r (recurrente), o (posttratamiento).

Las dos primeras y el estadío deben figurar en el diagnóstico, y las otras pueden figurar también como parte del diagnóstico o figurar en el microscópico. Es posible, si las ponemos en el microscópico, añadir también en diagnóstico las más clínicamente relevantes en ciertos casos como la presencia de márgenes positivos o extensión extraprostática. Recomendamos emplear plantillas estructuradas (ver anexo II)

BIBLIOGRAFÍA

1. Alkhateeb S, Alibhai S and Fleshner N et al (2010). Impact of a positive surgical margin after radical prostatectomy differs by disease risk group. *J Urol* 183:145-150.
2. Cao D, Kibel AS, Gao F, Tao Y and Humphrey PA (2010). The Gleason score of tumor at the margin in radical prostatectomy specimens is predictive of biochemical recurrence. *Am J Surg Pathol* 34:994-100
3. Chuang AY and Epstein JI (2008). Positive surgical margins in areas of capsular incision in otherwise organ-confined disease at radical prostatectomy: histologic features and pitfalls. *Am J Surg Pathol* 32(8):1201–1206.
4. Edge SE, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL and Trotti A (eds) (2010). *AJCC Cancer Staging Manual* 7th ed., New York, NY.: Springer.
5. Epstein JI, Allsbrook WCJ, Amin MB and Egevad LL (2005). The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 29(9):1228–1242.
6. Epstein JI, Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Humphrey PA, Mikuz G, Newling D, Nilsson S, Sakr W, Srigley JR, Wheeler TM and Montironi R (2005). Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 216:34–63.
7. Epstein JI, Berman DM (2014): When is Prostate Cancer Really Cancer? *Urol Clin N Am* 41: 339–346.
8. Kirk D. Jones, Andrew Churg, Douglas W. Henderson, David M. Hwang, Jenny Ma Wyatt, Andrew G. Nicholson, Alexandra J. Rice, Mary Kay Washington, and Kelly J. Butnor (2013) Data Set for Reporting of Lung Carcinomas: Recommendations From International Collaboration on Cancer Reporting. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 137, No. 8, pp. 1054-1062
9. Magi-Galluzzi C, Evans AJ, Delahunt B, Epstein JI, Griffiths DF and van der Kwast TH et al (2011). International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. Working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease. *Mod Pathol* 24:26-38.

10. Pfitzenmaier J, Pahernik S, Tremmel T, Haferkamp A, Buse S and Hohenfellner M (2008). Positive surgical margins after radical prostatectomy: do they have an impact on biochemical or clinical progression? *BJU Int* 102(10):1413–1418.
11. Rodriguez-Covarrubias F, Larre S, Dahan M, De La Taille A, Allory Y, Yiou R, Vordos D, Hoznek A, Abbou CC and Salomon L (2009). Prognostic significance of microscopic bladder neck invasion in prostate cancer. *BJU Int* 103(6):758–761.
12. Sung MT, Lin H and Koch MO et al (2007). Radial distance of extraprostatic extension measured by ocular micrometer is an independent predictor of prostate specific antigen recurrence: a new protocol for the substaging of pT3a prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 31:311-318.
13. Van der Kwast TH, Amin MB, Billis A, Epstein JI, Griffiths D and Humphrey PA et al (2011). International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on handling and staging of radical prostatectomy specimens. Working group 2: T2 substaging and prostate cancer volume. *Mod Pathol* 24:16-25.
14. Wittekind C (ed) (2012). *TNM Supplement : A Commentary on Uniform Use*, The Union for International Cancer Control (UICC), Wiley-Blackwell.
15. Wolters T, Roobol MJ and van Leeuwen PJ et al (2010). Should pathologist routinely report prostate tumor volume? The prognostic value of tumor volume in prostate cancer. *Eur Urol* 57(5):735-920.

ANEXO I: Espécimen: BIOPSIA POR CILINDROS.

Filiación/localización: ".....":

Diagnóstico:

1. Tipo histológico: Adenocarcinoma acinar
Otro/Variantes.....
2. Gleason (primario + secundario)=.....
3. Cuantificación tumoral:
+ Nº de cilindros positivos:.....
+ Nº de cilindros remitidos:.....
+ % cilindros afectos, Gleason (especificar si es distinto en dsistintos cilindros) y longitud lineal:.....
4. Infiltración:
+ Perineural: si/no
+ Vesícula seminal (si identificada): si/no
+ Tejido adiposo (si presente): si/no
5. Angioinvasión: si/no
6. Otros hallazgos histopatológicos:.....

ANEXO II: Espécimen: PROSTATECTOMIA RADICAL:

Diagnóstico:

1. 1.-Tipo histológico: Adenocarcinoma acinar
Otro/Variantes.....
2. Gleason (primario + secundario)=.....
Terciario (si hay):.....
3. Cuantificación tumoral:
+ % próstata y descripción zonas afectadas:.....
+ Tamaño nódulo dominante:.....
4. Extensión extraprostática: si /no
Si presente: localización y extensión:.....
Focal / No-focal
5. Margen quirúrgico afectado: si/no
+ Si presente: localización, extensión, Gleason en margen.....
+ Margen positivo: extraprostático vs incisión intraprostática
6. Infiltración:
+ Perineural: si/no
+ Angioinvasión: si/no
+ Vesícula seminal (si identificada): si/no Izda/derecha
+ Cuello vesical: si/no
7. Ganglios linfáticos:
Nº identificado:.....
Nº metástasicos:.....
(Describir lateralidad y tamaño máximo:.....)
8. Estadio patológico TNM 7th: pT..N..

CAPÍTULO 7.

VII. ESTUDIOS INMUNOHISTOQUÍMICOS Y MOLECULARES EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA: MARCADORES RECOMENDADOS Y ALGORITMOS DIAGNÓSTICOS. MARCADORES PRONÓSTICOS.

Inés de Torres

Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona

En el abordaje y empleo de las técnicas de inmunohistoquímica y moleculares en la biopsia diagnóstica del cáncer de próstata se plantean las siguientes cuestiones:

1. *¿Cuándo usar técnicas de inmunohistoquímica?*
2. *¿Qué marcadores y que criterios utilizar?*
3. *¿Cómo evaluar las técnicas de inmunohistoquímica?*
4. *¿Cómo interpretar el inmunoperfil obtenido?*

VII.1. MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS EN PEQUEÑO FOCO GLANDULAR ATÍPICO SOSPECHOSO DE ADENOCARCINOMA

En la última década la implementación de la biopsias prostática extensiva con amplio muestreo (12 a 18 cores) en el screening del cáncer de próstata, ha supuesto con mayor frecuencia el identificar en alguno de los cilindros un pequeño foco glandular atípico sospechoso, no concluyente morfológicamente con la tinción usual de H&E.

En estas circunstancias es importante poder demostrar en las glándulas sospechosas la ausencia de células basales que se puede hacer mediante inmunohistoquímica para citoqueratinas de alto peso molecular como la **CK basal 34βE12 (CK903)**, o citoqueratina 5/6 (ambas con expresión citoplasmática) o bien con **p63** (expresión nuclear). La ausencia de expresión para estos marcadores apoya el diagnóstico de adenocarcinoma pero no es suficiente. Por otra parte es bien conocido que lesiones de adenosis, atrofia parcial o la neoplasia intrapitelial de alto grado pueden presentar inmunoexpresión positiva discontinua focal o ausencia de expresión para marcadores de células basales. Se ha descrito recientemente expresión difusa aberrante para p63 en adenocarcinoma de próstata (Osunkoyoma, 2008; Gianico 2013).

El uso de doble inmunotinción con CK basal 34βE12 y p63 aumenta la sensibilidad según algunos estudios disminuyendo la variabilidad de marcaje (Brimo, 2012). En definitiva un marcaje positivo para células basales es más consistente con lesión benigna que un marcaje negativo con malignidad.

Se han sugerido otros marcadores para células basales como D2-40, CD109, BCL-2, sin embargo su experiencia es limitada y no se recomiendan en la práctica clínica.

A Methylacyl-CoA-Racemasa (AMACR/P504s) está sobre-expresada en cáncer prostático con una sensibilidad que varía entre 82% y 100% (Jiang, 2002, Beach, 2002, Magi-Galluzzi, 2003; Zhou, 2003). La expresión en adenocarcinoma deberá presentar por lo general un marcaje intenso (observado ya a un aumento de 100X) y será citoplasmática con refuerzo apical circunferencial. Hay que tener en cuenta que ocasionalmente se puede observar marcaje leve en tejido normal (0-4%) y moderado en focos de PIN de alto grado (50-65%). Sin embargo hay algunas limitaciones en el uso de AMACR en la biopsia prostática: 1) AMACR puede ser heterogénea y leve en variantes de adenocarcinoma como la pseudo-hiperplásica, atrófica o de glándulas espumosas y en carcinomas previamente tratados con hormonoterapia (Beach, 2002; Zhou 2003); 2) AMACR se puede expresar moderadamente en lesiones benignas como la adenosis (15%) o el adenoma nefrogénico (50%) 3) AMACR se expresa frecuentemente en el PIN de alto grado (65%).

Se recomienda en biopsia prostática no utilizar únicamente AMACR para descartar adenocarcinoma sino en combinación con un marcador de células basales. La utilización de triple coctel con tres anticuerpos (PIN4) y doble tinción de cromógeno, p63 y CK basal (cromógeno marrón) y AMACR (cro-

mógeno rojo) se está utilizando cada vez más en el diagnóstico de pequeño foco atípico sospechoso. (Jiang, 2005).

Un último marcador propuesto recientemente de posible utilidad para diagnóstico de cáncer limitado en biopsia prostática es el **ERG (anticuerpo monoclonal del gen de fusión TMPRSS2-ERG)** altamente específico para el cáncer prostático que solo está presente sin embargo en el 40-50% de los adenocarcinoma, expresándose también en el 16-20% del PIN de alto grado adyacente al tumor. La ventaja de ERG respecto al AMACR es la ausencia de expresión en hiperplasia post-atrónica, adenosis, atrofia parcial y por lo general en glándulas benignas (He 2011, Green 2013, Cheng 2013). Sin embargo a diferencia del AMACR el ERG tiene una baja sensibilidad (40-50%) y posibilidad de falsos negativos en el diagnóstico de la biopsia. Se ha propuesto su utilización en aquellos casos de foco glandular atípico en los que el diagnóstico no sea concluyente con los marcadores de células basales y AMACR pero su utilización en la práctica clínica para diagnóstico es todavía objeto de investigación.

¿Cómo se deben evaluar las técnicas de inmunohistoquímica en el foco glandular atípico sospechoso de cáncer, en un cilindro prostático?

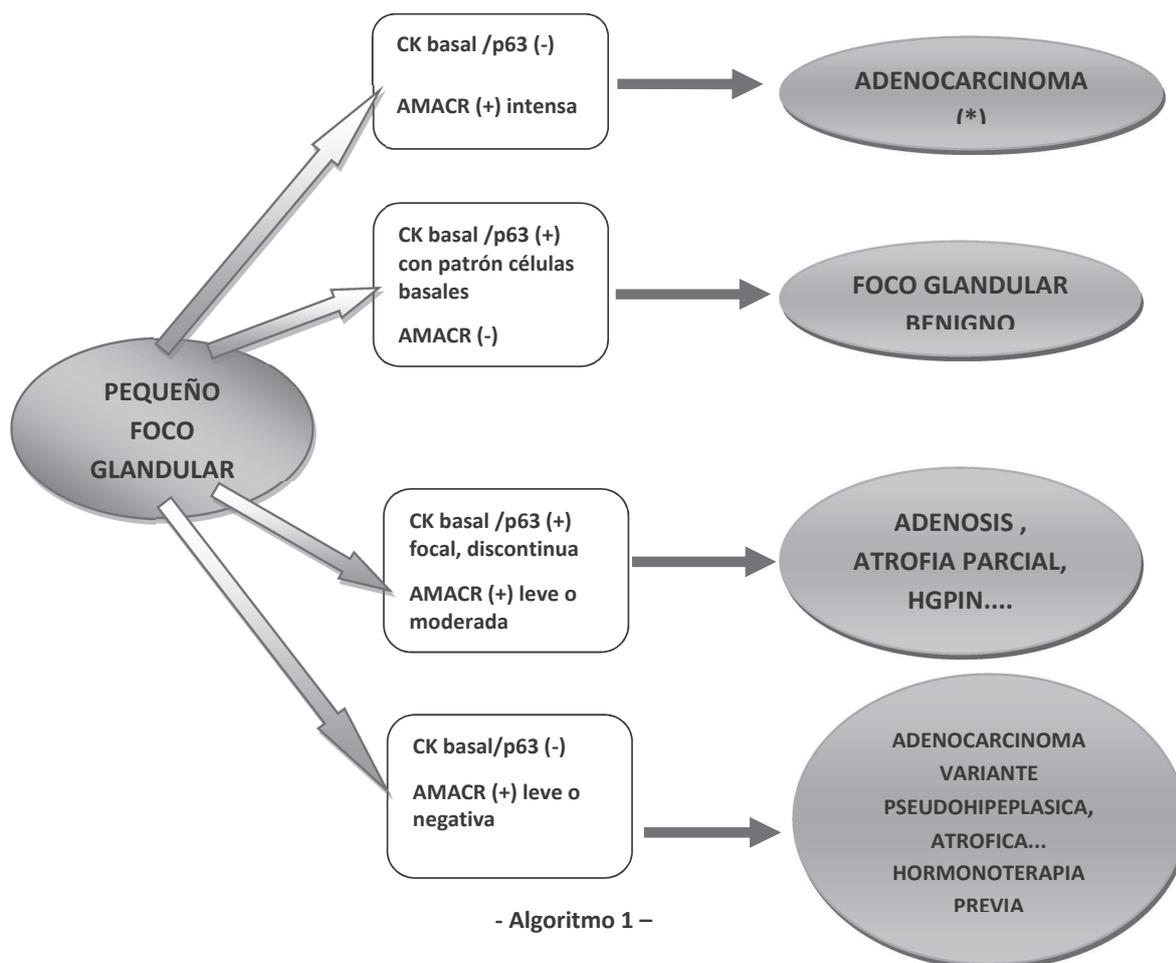
- Se debe analizar la inmunoexpresión no solo en el foco sospechoso sino **en todo el cilindro** ya que puede haber fragmentación de las glándulas (que se identifica en la arquitectura glandular del cilindro completo) o bien se pueden observar otras áreas claramente neoplásicas que no estaban representadas en el corte inicial de tinción H&E y si en el corte empleado para inmunohistoquímica.
- Se debe evaluar el marcaje inmunohistoquímico del foco atípico como un **conjunto glandular** y no la inmunoexpresión de las glándulas por separado, ya que puede haber por ejemplo expresión focal para queratinas en algunas glándulas que apoyen junto con la negatividad de AMACR la benignidad del foco glandular.

Las recomendaciones de la ISUP (Epstein, 2014) en la aplicación de inmunohistoquímica para foco glandular atípico sospechoso de cáncer son:

1. Utilizar marcadores de células basales (CK de alto peso molecular o p63), siempre en combinación con AMACR.
2. Si la morfología del foco glandular es concluyente de adenocarcinoma, no está justificado el uso de inmunohistoquímica con CK de alto peso molecular /p63 ni AMACR.
3. En el caso de foco glandular benigno morfológicamente concluyente tampoco está justificado utilizar inmunohistoquímica.

VII.2.MARCADORES INMUNOHISTOQUIMICOS PARA DIFERENCIAR CARCINOMA INTRADUCTAL DEL PIN DE ALTO GRADO CON PATRON CRIBIFORME.

El carcinoma intraductal representa, en la mayoría de casos, la cancerización de ductos prostáticos benignos por cáncer prostático de alto grado, de ahí la importancia en la práctica clínica de distinguirlo de la lesión preneoplásica o PIN de alto grado. Si bien los criterios morfológicos son diferentes en ambas lesiones, no son útiles marcadores de células basales ya que en ambos casos expresan CK basal 34βE12 o p63, y en ambas se observa expresión para AMACR. Se ha demostrado inmunoexpresión para ERG en un 58% de carcinomas intraductales respecto a un 13% de PIN de alto grado cribiforme (Han, 2010). Se ha detectado en el 84% de carcinomas intraductales prostáticos la pérdida de expresión citoplasmática de PTEN en comparación con el 0% de los casos de PIN de alto grado analizados (Lotlan, 2012) por lo que sería un posible marcador para diferenciar ambas lesiones. La posible utilización de ERG o PTEN para diferenciar en una biopsia prostática PIN de alto grado con patrón cribiforme de un carcinoma intraductal prostático está todavía en vías de validación por lo que se recomienda hacer el diagnóstico diferencial en base a la morfología distintiva entre ambas entidades.



(*) El diagnóstico de cáncer de próstata en foco glandular sospechoso debe estar siempre basado en criterios morfológicos correlacionados con la inmunohistoquímica.

VII.3. MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS EN EL DIAGNÓSTIC DIFERENCIAL DEL ADENOCARCINOMA PROSTÁTICO CON OTROS TUMORES

VII.3.1. ADENOCARCINOMA DE PROSTATA POCO DIFERENCIADO VERSUS CARCINOMA UROTELIAL DE ALTO GRADO.

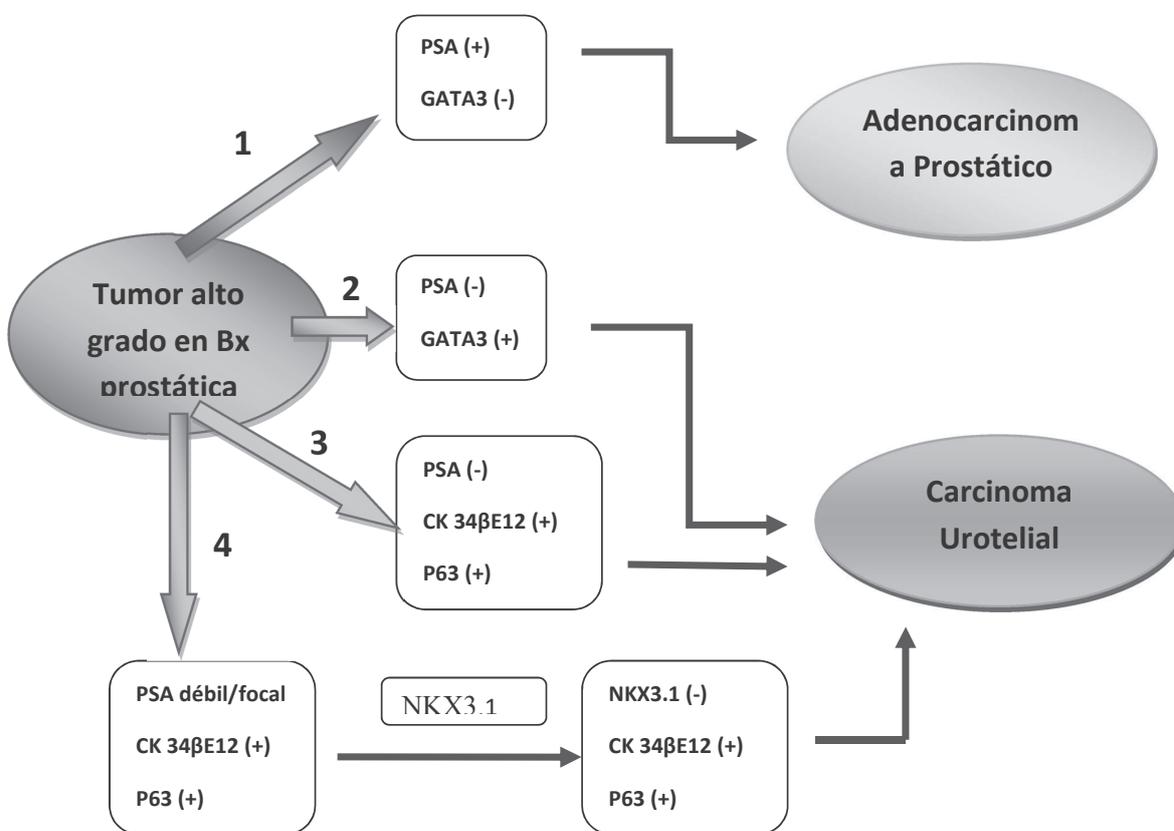
En biopsia prostática puede ser difícil la distinción entre adenocarcinoma de alto grado primario prostático y carcinoma urotelial de alto grado. La inmunohistoquímica puede ser de utilidad pero hay que tener en cuenta que: 1) la expresión para PSA que es negativa en carcinoma urotelial, también puede ser negativa por su expresión heterogénea, en el adenocarcinoma de próstata poco diferenciado. 2) la expresión para citoqueratinas CK7 y CK20 característica de carcinoma urotelial también se observa en adenocarcinoma de próstata de alto grado. 3) Los receptores de andrógenos (AR) positivos en la mayoría de adenocarcinomas de próstata también se han demostrado en algunos carcinomas uroteliales. En definitiva estos marcadores mencionados tienen un bajo poder discriminatorio.

La citoqueratina basal 34βE12 es positiva en más del 90% de carcinomas uroteliales y solo se ha observado expresión focal en un 8% de adenocarcinomas de próstata (Chuang 2007). p63 sin embargo tiene mayor especificidad pero menor sensibilidad para carcinoma urotelial que la CK basal. La trombomodulina cuya expresión membranosa se identifica en el 69% al 100% de carcinomas uroteliales (Ordoñez, 1998) está solo muy ocasionalmente expresada en adenocarcinoma de próstata (Chuang, 2007). NKX3.1 que se expresa en epitelio secretor prostático de glándulas prostáticas benignas y malignas ha demostrado exce-

lente sensibilidad (98.6%) y especificidad (99.7%) en discriminar entre cáncer prostático y cáncer urotelial (Gurel, 2010).

GATA 3 es un factor de transcripción tipo zinc finger que juega un papel regulador en el desarrollo de linfocitos T y procesos relacionados con el endotelio. Recientemente se ha demostrado en largas series su utilidad como marcador de carcinoma urotelial en el 86% y 92% (Liu 2012; Miettinen 2014) con una inmunotinción nuclear intensa y difusa en > 50% de células tumorales.

La **recomendación de la ISUP** para diferenciar el adenocarcinoma prostático y el carcinoma urotelial es utilizar como primera opción el marcaje con PSA y GATA 3. Así si el tumor expresa intensamente PSA y es negativo para GATA 3 será concluyente de adenocarcinoma prostático. Si por el contrario no expresa PSA y presenta inmunotinción moderada a intensa para GATA 3 será compatible con carcinoma urotelial. Si no se dispone de GATA 3 se puede usar CK basal y p63 conjuntamente con PSA para descartar un carcinoma urotelial primario. Si el tumor no expresa PSA pero expresa p63 y CK basal de forma intensa y difusa, será compatible con carcinoma urotelial. En caso de expresión focal para células basales se recomienda utilizar otros marcadores prostáticos como NKX3.1 o P501S (Algoritmo 2)



-Algoritmo 2

VII.3.2. CARCINOMA PROSTATICO DE CELULAS PEQUEÑAS VERSUS ADENOCARCINOMA PROSTATICO DE ALTO GRADO.

Es importante en biopsia prostática hacer la distinción entre carcinoma neuroendocrino de células pequeñas/intermedias y adenocarcinoma escasamente diferenciado ya que el tratamiento es quimioterapia y radioterapia en el primer caso, igual que en otra localización, en tanto que el abordaje terapéutico del adenocarcinoma prostático está basado en la hormonoterapia. El carcinoma neuroendocrino de células pequeñas prostático expresa marcadores neuroendocrinos, Sinaptofisina, Cromogranina A y CD56, en casi el 90% de los casos (Yao 2006; Wang 2008) y solo en el 17% - 25% muestra expresión focal para marcadores prostáticos (PSA, P501S). Ki67 muestra un porcentaje bajo (10%) en el adenocarcinoma respecto al carcino-

ma neuroendocrino de células pequeñas (83%). Se identifica expresión para TTF1 en >50% de carcinomas de células pequeñas prostáticos por lo que no es un buen marcador de metástasis de origen pulmonar. Se recomienda hacer el diagnóstico de carcinoma de células pequeñas prostático en base a la morfología y utilizando dos marcadores neuroendocrinos (p. ej. Sinaptofisina y CD56) junto a Ki67.

VII.3.3. PROSTATITIS CRÓNICA GRANULOMATOSA / XANTOMA VERSUS ADENOCARCINOMA PROSTÁTICO DE ALTO GRADO.

En un 4% de los casos la prostatitis crónica granulomatosa inespecífica o un xantoma prostático pueden simular un carcinoma de próstata de alto grado por presentar abundantes histiocitos epitelioides con prominente nucléolo y citoplasmas granulares (Chuang, 2007). En estos casos es recomendable utilizar dos marcadores para su distinción: CD68 y citoqueratinas AE1/AE3 o Cam 5.2.

VII.3.4. MARCADORES PRONOSTICOS EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

Se han propuesto en la última década varios marcadores predictivos: pérdida de expresión de PTEN, aumento de Ki67, pérdida de expresión de NKX3.1, expresión de ERG, expresión de c-Myc, p53 (Stapleton 1998; Gurel 2008; Sarker 2009; Lotan 2011), pero hasta el momento ninguno de estos marcadores han podido ser validados en estudios prospectivos. En la actualidad no existen marcadores inmunohistoquímicos ni moleculares que se recomienden en la práctica asistencial del cáncer de próstata.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beach R, Gown AM, De Peralta-Venturina MN, et al. P504S immunohistochemical detection in 405 prostatic specimens including 376 18-gauge needle biopsies. *Am J Surg Pathol* 2002; 26(12):1588-96.
2. Braun M, Scheble VJ, Menon R, et al. Relevance of cohort design for studying the frequency of the ERG rearrangement in prostate cancer. *Histopathol* 2011; 58(7):1028-36.
3. Brimo F, Epstein JI. Immunohistochemical pitfalls in prostate pathology. *Hum Pathol*. 2012 Mar;43(3):313-24.
4. Chuang AY, DeMarzo AM, Veltri RW, et al Immunohistochemical differentiation of high- grade prostate carcinoma from urothelial carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:1246–1255.
5. Chuang AY, Epstein JI. Xanthoma of the prostate: a mimicker of high-grade prostate adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:1225–1230.
6. Demichelis F, Fall K, Perner S, et al. TMPRSS2:ERG gene fusion associated with lethal p prostate cancer in a watchful waiting cohort. *Oncogene* 2007; 26(31):4596-9.
7. Epstein JI, Egevad L., Humphrey PA., Montironi R., and Members of the ISUP . Best Practices Recommendations in the Application of Immunohistochemistry in the Prostate Report. *Am J Surg Pathol* 2014;38:e6–e19
8. Fine SW, Gopalan A, Leversha MA, et al. TMPRSS2-ERG gene fusion is associated with low Gleason scores and not with high-grade morphological features. *Mod Pathol* 2010; 23(10):1325-33.
9. Guo CC, Dancer JY, Wang Y, et al. TMPRSS2-ERG gene fusion in small cell carcinoma of the prostate. *Hum Pathol* 2011; 42(1):11-7.

10. Gurel B, Ali TZ, Montgomery EA, et al. NKX3.1 as a marker of prostatic origin in metastatic tumors. *Am J Surg Pathology* 2010; 34(8):1097-105.
11. Gurel B, Iwata T, Koh CM, et al. Molecular alterations in prostate cancer as diagnostic, prognostic, and therapeutic targets. *Adv Anat Pathol.* 2008;15:319–331.
12. Gurel B, Iwata T, Koh CM, et al. Nuclear MYC protein overexpression is an early alteration in human prostate carcinogenesis. *Mod Pathol.* 2008;21:1156–1167.
13. Han B, Suleman K, Wang L, Siddiqui J, Sercia L, Magi-Galluzzi C, Palanisamy N, Chinnaiyan AM, Zhou M, Shah RB. ETS gene aberrations in atypical cribriform lesions of the prostate: Implications for the distinction between intraductal carcinoma of the prostate and cribriform high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2010 Apr;34(4):478-85.
14. Kuczyk MA, Serth J, Bokemeyer C, et al. The prognostic value of p53 for long-term and recurrence-free survival following radical prostatectomy. *Eur J Cancer.* 1998;34:679–686.
15. Lapointe J, Li C, Giacomini CP, et al. Genomic profiling reveals alternative genetic pathways of prostate tumorigenesis. *Cancer Res* 2007; 67(18):8504-10.
16. Liu H, Shi J, Wilkerson ML, et al. Immunohistochemical evaluation of GATA3 expression in tumors and normal tissues: a useful immunomarker for breast and urothelial carcinomas. *Am J Clin Pathol.* 2012;138:57–64
17. Lotan TL, Gumuskaya B, Rahimi H, Hicks JL, Iwata T, Robinson BD, Epstein JI, De Marzo AM. Cytoplasmic PTEN protein loss distinguishes intraductal carcinoma of the prostate from high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol.* 2013 Apr;26(4):587-603.
18. Gladell P, Paner GP, Luthringer DJ, Amin MB. Best Practice in Diagnostic Immunohisto-chemistry-Prostate Carcinoma and Its Mimics in Needle Core Biopsies. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132:1388–1396.
19. Lotan TL, Gupta NS, Wang W, et al. ERG gene rearrangements are common in prostatic small cell carcinomas. *Mod Pathol* 2011; 24(6):820-8.
20. Lotan TL, Gurel B, Sutcliffe S, et al. PTEN protein loss by immunostaining: analytic validation and prognostic indicator for a high risk surgical cohort of prostate cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2011;17:6563–6573.
21. Miettinen M, McCue PA, Sarlomo-Rikala M, et al. GATA3: a multispecific but potentially useful marker in surgical pathology: a systematic analysis of 2500 epithelial and nonepithelial tumors. *Am J Surg Pathol.* 2014;38:13–22.
22. Mosquera JM, Perner S, Demichelis F, et al. Morphological features of TMPRSS2-ERG gene fusion prostate cancer. *J Pathol* 2007; 212(1):91-101.
23. Sarker D, Reid AH, Yap TA, et al. Targeting the PI3K/AKT pathway for the treatment of prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2009;15:4799–4805
24. Scheble VJ, Braun M, Wilbertz T, et al. ERG rearrangemen in small cell prostatic and lung cancer. *Histopathol* 2010; 56(7):937-43.

25. Shah RB. Clinical Applications of Novel ERG Immunohistochemistry in Prostate Cancer Diagnosis and Management. *Adv Anat Pathol* 2013;20:117–124
26. Stapleton AM, Zbell P, Kattan MW, et al. Assessment of the biologic markers p53, Ki-67, and apoptotic index as predictive indicators of prostate carcinoma recurrence after surgery. *Cancer*. 1998;82:168–175.
27. Wang W, Epstein JI. Small cell carcinoma of the prostate. A morphologic and immunohistochemical study of 95 cases. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:65–71.
28. Williamson SR, Zhang S, Yao JL, et al. ERG-TMPRSS2 rearrangement is shared by concurrent prostatic adenocarcinoma and prostatic small cell carcinoma and absent in small cell carcinoma of the urinary bladder: evidence supporting monoclonal origin. *Mod Pathol* 2011;24(8): 1120-7.
29. Yao JL, Madeb R, Bourne P, et al. Small cell carcinoma of the prostate: an immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:705–712.
30. Zhou M, Jiang Z, Epstein JI. Expression and diagnostic utility of alpha-methylacyl-CoA- racemase (P504S) in foamy gland and pseudohyperplastic prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 2003

CAPITULO 8

VIII. RECOMENDACIONES ADICIONALES Y PREGUNTAS FRECUENTES DEL PATÓLOGO EN EL DIAGNOSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

M^a del Pilar Gallel⁽¹⁾, M^o Isabel Hierro⁽²⁾, Julian Sanz⁽³⁾, Inés de Torres⁽⁴⁾

(1) Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida

(2) Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga

(3) Hospital Clínico San Carlos Madrid

(4) Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona

VIII.1. PREGUNTAS FRECUENTES EN EL ESTUDIO MACROSCÓPICO Y TALLADO DE LAS MUESTRAS PROSTÁTICAS

¿Es necesario medir los cilindros de próstata con precisión o basta una mediada aproximada?

Si es posible hacer una mediación precisa. Será más fácil si en cada recipiente hay 1 o 2 cilindros. En el caso de envío de numerosos cilindros y fragmentados en un mismo recipiente ha de ser los más representativa posible teniendo en cuenta que no se deshidraten.

¿Se pone el número de cilindros que dice el informe de solicitud o el número de cilindros observado y los fragmentos?

El patólogo tiene la responsabilidad de dar fe del material recibido y estudiado. Se recomienda describir el material recibido ya que puede haber casos de discordancia.

¿Cuántos casetes hay que poner cuando la biopsia por RTU de próstata es muy abundante (>50gr)?

Hasta un máximo de 8-9 casetes en la primera inclusión. Si se ha observado tumor T1b no es necesario incluir más fragmentos. Si el paciente es menor de 65 años se recomienda incluir todo el material.

¿Hay que describir la pieza de prostatectomía radical al corte o no es necesario?

Deben referirse todas las alteraciones destacables en la superficie de sección. Debe valorarse todas las áreas amarillentas, más densas o induradas(localización y medidas)

¿Hay que incluir toda la próstata cuando la pieza de prostatectomía radical presenta una gran hiperplasia nodular?

La mayoría de guías europeas recomiendan la inclusión total de la glándula.

Es posible la inclusión parcial. Hay una gran variedad de métodos de este tipo de inclusión. Se recomienda como óptimo el método que incluye completamente la región posterior y una sección de la región anterior de los lados izquierdo y derecho de la glándula. Si alguna de estas dos secciones contiene tumor considerable han de reincluirse secciones de toda la cara anterior. Este método detecta todos los tumores con Gleason ≥ 7 , el 100% de los bordes positivos y el 96% de la invasión extra prostática.

Cualquiera de los métodos parciales debe tener en cuenta que han de informar sobre del score de Gleason, el estado de los márgenes de resección y la invasión extraprostática. En el informe debe constar el método utilizado.

¿Hay que medir las vesículas seminales y los conductos deferentes e incluirlo en el informe o no?

En el manejo y la descripción macroscópica de las vesículas seminales de la reunión de consenso ISUP2009. No se hace referencia. Es posible que sea por la variabilidad de los especímenes.

¿Hay que incluir las vesículas seminales completamente?

El estudio de las vesículas seminales es importado en el pronóstico de los pacientes tras la prostatectomía radical y puede guiar el tratamiento apropiado mediante el uso de modelos predictivos. Sin embargo hay una gran variabilidad en su manejo que complica extraordinariamente la comparación de resultados entre las distintas instituciones.

En la conferencia de consenso ISUP2009 no hubo acuerdo entre los participantes. El método de disección puede ser transversal, longitudinal o mixto. Tampoco hubo acuerdo si la inclusión debe ser completa o parcial.

Hay acuerdo general en la inclusión obligatoria de la porción de la vesícula seminal en la zona de unión a la glándula prostática para asegurar una posible invasión seminal por contigüidad. Debería incluirse un bloque adicional de cualquier lesión sospechosa macroscópicamente y sería opcional incluir otras áreas. No se recomienda la inclusión total.

¿Hay que incluir el extremo distal de los conductos deferentes?

No se recomienda.

VIII.2. PREGUNTAS FRECUENTES EN EL ESTUDIO E INFORME DE LA BIOPSIA PROSTÁTICA CON CÁNCER DE PRÓSTATA

Si en una biopsia prostática casi todo el tumor está constituido por un tipo de patrón Gleason y solo un mínimo componente es de un patrón distinto ¿cómo se calcula e informa el Score Gleason (SG) ?

En general en las biopsias con aguja se suman "el patrón predominante y el peor" para obtener el Score Gleason (SG) (a diferencia de la pieza quirúrgica donde se suman los dos predominantes, con comentario añadido si existe un componente terciario de mayor grado). En este caso que se plantea tendríamos dos escenarios posibles:

- **Si este componente mínimo es un patrón de alto grado, deberá ser incluido en el SG.** Cualquier cantidad en la biopsia con aguja de patrón de alto grado (para Epstein "con tal de que se identifique a bajo-medio aumento") se incluirá en el SG.

Ej : > 95% patrón 3 y < 5% patrón 4: score Gleason $3+4=7$

- Si estamos en el marco de un cáncer casi todo de patrón de alto grado y solo un **mínimo componente de patrón menor** (que en b. cilíndricas casi siempre será el patrón 3, porque el patrón 1 y, salvo excepcionales ocasiones, el patrón 2 ya no se admiten en estas muestras por la imposibilidad de valorar en ellas la circunscrición que conllevan estos patrones), uno debe ignorar los patrones de menor grado que ocupen < 5%.

Ej : > 95% patrón 4 y < 5% patrón 3:

Previo a ISUP 2005: $4 + 3 = 7$

Post-Consenso ISUP 2005: $4 + 4 = 8$

Porque probablemente se comporte en la PR y en la clínica más como $SG=8$ que $SG=7$.

Cuando se reciben múltiples cilindros juntos en un mismo recipiente y tienen distintos SG, cómo se debe calcular e informar el SG?

La situación de mayor importancia se produce cuando en 1 o más cilindros el cáncer es de alto grado puro (por ej. SG 4 + 4 = 8) y otros núcleos tienen patrón 3 (SG 3 + 3 = 6, 3 + 4 = 7 ó 4 + 3 = 7). Que dar ¿la puntuación más alta o la media global como SG?

Ej.: score Gleason 4 + 4 = 8, en 1 o más cilindros, con el patrón 3 en el resto. Lo más probable es que tenga un estadio superior y SG de más alto grado en la PR, comparable a puro GS 4 + 4 = 8.

Varios estudios muestran que el cilindro con mayor SG se correlaciona mejor con el grado y estadio de la prostatectomía radical en comparación con el SG más común o global. Si damos el SG global por imposibilidad de especificar el SG por cilindros, deberíamos añadir información adicional del cilindro con peor SG, que es el que suelen usar los urólogos para el cálculo del riesgo en los nomogramas (y siempre que la fragmentación de los mismos no lo impida, ya que si están fragmentados esto ya no lo podremos saber con certeza).

¿Cómo se mide la extensión del cáncer de próstata en la biopsia cilíndrica cuando se distribuye en focos discontinuos separados por tejido prostático benigno?

No hay consenso sobre el mejor método para medir ni de cómo medir cuando hay múltiples focos en un cilindro separados por estroma prostático benigno. Lo que si se recomienda es que los miembros cada equipo multidisciplinar de uro-onco-patología de una institución se ponga de acuerdo y conozcan la metodología usada.

Muchos patólogos (50% de los europeos, muchos de nuestros referentes, nacionales como Algaba e internacionales como Epstein), consideran los focos discontinuos de cáncer como si fuera 1 solo foco ininterrumpido, siendo la razón para ello el que estos focos discontinuos probablemente son el mismo foco ó área de cáncer que entra y sale del plano de sección. La medición del cáncer será pues desde la zona más externa del extremo donde empieza el carcinoma a la zona más externa del extremo donde termina en el cilindro, y a partir de ahí calculamos el % de afectación por cáncer de la biopsia.

Otros miden o estiman cada foco individualmente (sustrayendo el tejido benigno entre focos) y en el sumatorio de estas mediciones se considera la longitud y / o el % de afectación del cilindro.

Un tercer grupo adopta una posición intermedia: lo considera un único foco ininterrumpido siempre que no haya una separación entre ellos > de 3 o 5 mm, en cuyo caso lo miden como el segundo grupo (lo cual parece tener lógica cuando uno se encuentra dos mínimos focos en cada uno de los extremos de un cilindro y "duele" decir afectación del 95-100%, pero esto pasa raramente y siempre se puede comentar).

Tampoco está consensuada la forma de medición ó cuantificación. Hacerlo con un micrómetro ocular consume mucho tiempo, y los datos sobre si este método es superior a otros más simples son contradictorios. Lo más generalizado es calcular el % "a ojo".

Algunos autores recomiendan usar el micrómetro ocular especialmente para los casos que son posibles candidatos a vigilancia activa, porque los límites de la medición condiciona el tratar o no (y son como máximo dos los cilindros a medir). En nuestro centro se mide de esta forma en aquellos casos potenciales de vigilancia activa donde el límite de > o < de 50% de afectación es dudoso y en el resto se calcula de forma semicuantitativa o aproximada dividiendo el nº de campos que ocupa el tumor, por el nº de campos que ocupa el cilindro (usando el aumento que se adapte mejor a cada caso).

En conclusión se recomienda que, como mínimo, se registre el número de cilindros positivos, (a menos que impida esta evaluación la fragmentación de los cilindros afectados), junto con al menos 1 otra medición más detallada, tal como el porcentaje de afectación en cada cilindro o la longitud en mm de cáncer.

VIII.3.PREGUNTAS FRECUENTES EN EL ESTUDIO E INFORME DE LA PIEZA DE PROSTATECTOMÍA RADICAL.

¿Si se observa en la pieza de prostatectomía solo un pequeño foco de patrón 4 ó 5, debe incluirse en el score Gleason? ¿cómo se informa?

En la pieza de prostatectomía radical la gradación o score Gleason (SG) se compone de los dos patrones predominantes, siempre que el secundario sea > del 5% del volumen del tumor. Si es < 5% duplicamos el patrón primario.

Así, si el foco referido es un patrón secundario, se incorporará al SG si es > 5% y si es < 5% no se incorpora al SG, pero informamos de su presencia en un comentario.

Ej: Nódulo tumoral con >95% patrón Gleason 3 and <5% patrón 4,

Informamos: score Gleason 3+3=6 con un componente menor (3%) de patrón 4.

Si tenemos un patrón terciario de Gleason 4 o 5, en particular si excede del 5% del volumen del cáncer, será un indicador de pronóstico desfavorable para recidiva bioquímica (aunque mejor pronóstico si <5% vs. 5%-50%) → La presencia de un patrón terciario de alto grado (con mayor grado que los incluidos en el SG) y su proporción aproximada de volumen de cáncer deben informarse además del SG global, porque modifica el pronóstico, ejs:

3+3=6 con Terciario 4 pronóstico entre 3+3=6 & 3+4=7.

3+4=7 con Terciario 5 pronóstico entre 3+4=7 & 4+3=7.

4+3=7 con Terciario 5 pronóstico entre 4+3=7 & 4+4=8

4+4=8 con Terciario 5 pronóstico similar a score Gleason 9-10

¿Cómo informar en la pieza de prostatectomía el score Gleason si existen dos ó más áreas o nódulos diferenciados de patrones diferentes, se suman para un SG global?

Cada foco tumoral dominante debería clasificarse por separado. Por ejemplo: 2 nódulos tumorales, uno en z. periférica 3 + 4 = 7 y nódulo separado en z. de transición 2 + 2 = 4. → *Dar las dos puntuaciones y **no** gradar en conjunto* como SG 4 + 2 = 6.

Normalmente sólo los focos tumorales mayores son gradados. No es necesario que se informe pequeñas áreas de cáncer multifocal de grado inferior. **Excepción:** cuando hay un foco más pequeño de patrón de mayor grado → informar este score Gleason.

¿Qué estadio patológico T se debe dar en la invasión del cuello vesical?

La **invasión microscópica de pequeñas fibras de músculo** liso no es equiparable a la invasión de la pared muscular de la vejiga, debido a que no conlleva significado pronóstico independiente y se debe registrar como **extensión extraprostática (pT3a)**.

Un margen positivo del cuello vesical debe ser informado como una extensión extra-prostática (pT3a) con margen positivo, y no como enfermedad pT4. **Estadio pT4 sólo se puede asignar cuando el tumor invade la pared muscular de la vejiga claramente.**

¿Cuándo se debe considerar un margen positivo? ¿Qué de cerca han de estar las células tumorales del borde quirúrgico para ello?

El margen es positivo si las células tumorales **están en contacto con la tinta** en la superficie de la muestra y es negativo si las células tumorales están cerca de la superficie pintada del margen, pero sin tocarla, o cuando están en superficie de tejido sin tinta (entendiendo que hemos debido pintar la superficie previamente). En los tejidos que tienen artefactos por aplastamiento, etc. (por lo general en el ápex), puede que no sea posible asignar un estado del margen quirúrgico.

¿Debe informarse la invasión linfovascular en las piezas de prostatectomía radical por cáncer de próstata?

Si, tras la reunión de consenso ISUP 2009 se recomienda que este parámetro se incluya en el informe anatomopatológico (aunque no está totalmente aclarada su utilidad pronóstica), siendo definida como la presencia inequívoca de células tumorales dentro de espacios revestidos por endotelio sin paredes musculares subyacentes o como la presencia de émbolos tumorales en pequeños vasos intraprostáticos. Si existe duda la mayoría de autores la considera negativa. Normalmente es evaluada con H-E, siendo el uso de IHQ opcional (con Ac contra CD 31 como marcador pan-endotelial, CD34 como marcador endotelial de vaso sanguíneo y D2-40/podoplanina como marcador de vaso linfático), siendo en general usada para casos dudosos (se debe tener especial cuidado para excluir artefactos por retracción o desplazamiento mecánico de las células tumorales con la hoja del bisturí, tumor dentro de conductos prostáticos

y tumor dentro de espacios perineurales). La mayoría de los estudios no diferencian entre canales linfáticos y vasculares debido a las dificultades para diferenciarlos con microscopia óptica de rutina y porque, a efectos prácticos, ambas implican que el tumor ha alcanzado el sistema circulatorio.

VIII.4. PREGUNTAS FRECUENTES EN EL ESTUDIO INMUNOHISTOQUÍMICO DE LA BIOPSIA PROSTÁTICA **¿Se deben reservar cortes en blanco para posible inmunohistoquímica en caso de que se requiera?**

Al detectar un pequeño foco glandular sospechoso en los cortes de H&E es posible que con los recortes para inmunohistoquímica el foco desaparezca. Algunos patólogos reservan secciones en blanco en intervalo entre los que se hacen para H&E para posible análisis posterior. Sin embargo estudios comparativos como los de Green y Epstein sobre biopsias prostáticas con pequeño foco sospechoso en las que utilizaron cortes de reserva para inmunotinción respecto a nuevos cortes para inmunotinción, demostraron que solo en el 2.8% la inmunohistoquímica en los cortes reserva permitían hacer el diagnóstico. Esta sería una razón para reservar cortes en blanco, sin embargo es una práctica no exenta de aumento en el coste/biopsia y aumento del espacio en los archivos de los servicios anatomopatológicos. En una reciente encuesta internacional de más de 90 patólogos genitourinarios, sólo el 48% reservaba secciones en blanco en sus instituciones. Esta práctica sigue siendo más frecuente en los patólogos norteamericanos que en patólogos de otros países (58% vs 29%).

El estudio de Hameed y Humphrey sobre 682 biopsias de próstata consecutivas de las que en 70 casos se practicó inmunohistoquímica tanto en cortes reserva como en recortes posteriores a este fin, demostró que la pérdida del foco se produjo en un 8% en los cortes reservados respecto a un 50% de los casos de los recortes. Además el 79% de los focos que se disiparon en los recortes fue de 1 mm o menor lo cual es un punto importante en la toma de decisión para vigilancia activa.

La mayoría de autores proponen reservar dos cortes en blanco a diferentes niveles: nivel 1, 3 y 5 cortes H&E y niveles 2 y 4 cortes reserva en blanco para inmunohistoquímica.

¿Que inmunohistoquímica utilizar para el diagnóstico de las grandes proliferaciones atípicas en la biopsia prostática?

Las glándulas atípicas del PIN de alto grado, el adenocarcinoma acinar con patrón 4 cribiforme y el carcinoma ductal pueden, en la biopsia prostática, tener una morfología similar. Si se tiene en cuenta que el 31% de los carcinomas ductales y el 30% de los adenocarcinomas con patrón cribiforme tienen células basales residuales y que el 27% de los carcinomas ductales o el 37% de los adenocarcinomas con patrón 4 cribiforme son negativos para P504s/AMACR, la inmunohistoquímica no es útil y puede inducir a errores diagnósticos. De ahí que la morfología con la H&E siga siendo la clave para el diagnóstico de estas entidades. No se recomienda por tanto el uso de la inmunohistoquímica para establecer su diagnóstico.

Ante una biopsia de próstata con cáncer previamente tratado ¿que marcadores inmunohistoquímicos utilizaremos para poder identificar el adenocarcinoma?

Los cambios morfológicos que introduce la hormonoterapia y/o radioterapia pueden dar lugar a infra-diagnosticar un adenocarcinoma residual o recidivante. La expresión de AMACR varía según el efecto del tratamiento y suele presentar pérdida de expresión de forma heterogénea. Se recomienda por ello utilizar marcadores basales (p63 o CK basal 34βE12) y citoqueratinas de amplio espectro (AE1/AE3) que además de expresarse en las glándulas neoplásicas alteradas por el tratamiento proporcionan información sobre la carga tumoral residual en la biopsia.

Ki67 por otra parte es un marcador opcional en estos casos ya que puede orientar en la viabilidad de los nidos tumorales, sin embargo no está validado todavía como marcador en la práctica asistencial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Algaba F, Alvarez-Argüelles H, Comdon E, Chivite A, Fernandez PL, Garcia F, Gonzalez-Peramato, Guarch R, Lopez-Beltran A, Matilla A, Perez Guillermo M, Picazo I, Serrano A, Soares Oliveira, I de Torres, I Trias,

- and Val –Bernal F. Recomendaciones para el correcto envío de las muestras. En Protocolos diagnósticos y pronósticos en uropatología.2001;pag 45.
2. Beach R, Gown AM, De Peralta-Venturina MN, et al. P504S immunohistochemical detection in 405 prostatic specimens including 376 18-gauge needle biopsies. *Am J Surg Pathol*. 2002;26:1588–1596.
 3. Berney DM, Wheeler TM, Grignon DJ, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, van der Kwast T, Montironi R, Delahunt B, Egevad L, Srigley JR and ISUP Prostate Cancer Group. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 4: seminal vesicles and lymph nodes. *Mod Pathol* 2011; 24:39-47.
 4. Burling MA, Carter HB, Schellhammer P, Cookson MS, Gomella LG, Troyer D, Wheeler TM, Schosberg, Penson DF and Taneja SS. Optimization of Initial Prostate Biopsy in Clinical Practice: Sampling, Labeling, and Specimen Processing. *J.Urol*- 2013 ; 186: 2039-2046
 5. Egevad L, Allsbrook WC Jr, Epstein JI. Current practice of diagnosis and reporting of prostate cancer on needle biopsy among genitourinary pathologists. *Hum Pathol*. 2006;37:292-297.
 6. Egevad L. Handling of radical prostatectomy specimens. *Histopathol* 2012; 60: 118-124. Epstein JI and Netto GJ. Chapter 1 in *Biopsy Interpretation of the Prostate (Biopsy Interpretation series)* Book, 2007. 4th ed.
 7. Green R, Epstein JI. Use of intervening unstained slides for immunohistochemical stains for high molecular weight cytokeratin on prostate needle biopsies. *Am J Surg Pathol*. 1999;23:567-570.
 8. Hameed O, Humphrey PA. p63/AMACR antibody cocktail restaining of prostate needle biopsy tissues after transfer to charged slides: a viable approach in the diagnosis of small atypical foci that are lost on block sectioning. *Am J Clin Pathol*. 2005;124:708-715.
 9. Herawi M, Epstein JI. Immunohistochemical antibody cocktail staining p63/ HMWCK/ AMACR of ductal adenocarcinoma and Gleason pattern 4 cribriform and noncribriform acinar adenocarcinomas of the prostate. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:889–894
 10. Kubier P, Miller RT. Tissue protection immunohistochemistry: a useful adjunct in the interpretation of prostate biopsy specimens and other selected cases in which immunostains are needed on minute lesions. *Am J Clin Pathol*. 2002;117:194-198.
 11. Montironi R, Cheng L, Scarpelli M and Lopez-Beltran A. "Pathological" Reflection on European Urology: Extended, Saturation and Systematic Prostate Biopsy. *Eur Urol* 2008; 53:1111-1122.
 12. Petraki CD, Sfikas CP. Histopathological changes induced by therapies in the benign prostate and prostate adenocarcinoma. *Histol Histopathol* 2007; 22(1):107-18.
 13. Samaratunga H, Montironi R, True L, Epstein JI, Griffiths DF, Humphrey PA, van der Kwast T, Wheeler TM, Srigley JR, Delahunt B, Egevad and The ISUP Prostate Cancer Group. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 1: specimen handling. *Mod Pathol* 2011;24:6-15.
 14. Trpkov K, Thomson J, Kulaga A and Yilmaz A. How much tissue sampling is required when unsuspected minimal prostate carcinoma is identified on transurethral resection? *Arch Pathol Lab Med*, 2008; 132: 1313-6.

Protocolos de muestras de testículo

Pilar González-Peramato ⁽¹⁾, Patricia Antúnez ⁽²⁾, Margarita Gimeno ⁽³⁾

(1) Hospital Universitario La Paz, UAM, Madrid

(2) Hospital Universitario de Salamanca

(3) Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid.

I. RECOMENDACIONES DE ENVÍO DE LA MUESTRA.

La fijación de muestras de testículo que llegan a nuestros Servicios de Anatomía Patológica debe de ser distinta dependiendo la finalidad del estudio:

a) *Orquiectomía radical.* Lo más recomendable que recibamos la pieza en fresco sin incisiones, de este modo, se podrá congelar tejido normal y tumoral para el banco de tumores y posteriormente manipularla adecuadamente para su fijación durante 24 horas.

La adecuada fijación del tejido es crucial para la misión más importante del estudio patológico de los tumores testiculares, su adecuada tipificación. Las cubiertas testiculares impiden una fijación rápida del tejido. Por ello, si se va a demorar el envío al Servicio de Anatomía Patológica es recomendable que el urólogo realice cuidadosamente una incisión en la cápsula para permitir una adecuada fijación el tejido. Deberá hacerla abriendo la túnica vaginal y seccionando el borde lateral del testículo hacia el epidídimo.

b) *Las orquiectomías parciales y biopsias para diagnóstico/ despistaje de neoplasias germinales intratubulares (CIS)* se enviarán fijadas en formol, como de rutina, puesto que la mayoría de los métodos inmunohistoquímicos están basados en fijación en formol.

c) *Diagnosticar problemas de infertilidad:* se enviarán fijadas en *Bouin*, pues los detalles de la morfología nuclear estarán mejor definidos. Algunos autores proponen otros fijadores como *fluido de Davidson*.

Datos clínicos requeridos en la hoja de petición: además de los identificativos del paciente, aparecerán otros relevantes de la historia clínica, como lateralidad, tipo de muestra, datos analíticos (β -HCG, alfa fetoproteína que ayuden a la identificación de componentes no seminomatosos de un tumor), origen anatómico de los ganglios linfáticos, pruebas de imagen, tratamientos y diagnósticos (tumores) previos...y en general toda aquella información que nos resulte útil para el diagnóstico. Los datos demográficos y clínicos más significativos se incluirán en el informe anatomopatológico.

II. ESTUDIO MACROSCÓPICO

ORQUIECTOMÍA

Orquiectomía radical.

El **manejo** de la pieza es el mismo independientemente de la lesión que les afecte. Las orquiectomías radicales engloban teste, epidídimo y una porción de cordón espermático, estructuras que deben identificarse para orientar la pieza. Se procederá a:

- Medir el testículo en 3 dimensiones
- Medir la longitud del cordón espermático. Después, algunos autores recomiendan que se separe la porción más distal del cordón espermático, considerado como el verdadero límite quirúrgico, poniéndolo en envase separado, para que no exista contaminación en la manipulación posterior de la muestra.
- Abrir la túnica vaginal por cara anterior, anotando la presencia de hidrocele o adherencias.
- Podemos utilizar el epidídimo como guía para orientarlo, pues con su morfología arqueada engloba al teste en su parte posterior y nos servirá también de apoyo para su **sección sagital bivalva**. Es importante hacer rápidamente esta sección bivalva del testículo para su adecuada fijación, en formol al menos durante 24 horas. Alternativamente puede fijarse una mitad de la muestra en formol y la otra mitad en líquido de Bouin. Cuando la pieza se endurece se realizarán cortes paralelos a la primera sección de aproximadamente 3-4 mm.
- Durante la disección seremos siempre conscientes de la localización del mediastino testicular por el que ductos, vasos y nervios entran y salen del testículo, dado que muchas neoplasias e infecciones se extienden hacia el testículo por esta zona.
- Es recomendable tomar fotografía de la pieza.

En la **descripción macroscópica** deberán constar los siguientes datos:

- Lateralidad del testículo
- Cómo se ha recibido la pieza (fresco/formol).
- Si se ha congelado muestra de tumor con o sin parénquima sano.
- Longitud del cordón espermático y dimensiones de la gónada (incluyendo tejidos paratesticulares).
- El estado normal o patológico de la vaginal y albugínea, con descripción de la existencia/no de:
 - Sangre, líquido o cualquier otro contenido en el espacio vaginal.
 - Solución de continuidad de alguna de ellas o algún tipo de adhesión.
 - Extensión tumoral a su través.
- El estado del parénquima testicular.
 - Si existe lesión se describirá en forma, tamaño, límites y coloración, detallando todo aquello que le aparta de la normalidad.
 - Si se trata de un tumor hay que describir:
 - Localización del tumor: (polos superior/inferior, medio)
 - Tamaño (3 dimensiones). El tamaño tumoral (>4cm) es un factor predictivo independiente de recidiva a 5 los años.
 - Aspecto del tumor: (multilobulado, con áreas o no de necrosis, hemorragia...), su consistencia (sólida/quística), coloración, y en general todos los detalles que nos ayuden a encauzar hacia el diagnóstico microscópico de los distintos tipos de tumores germinales que pudieran existir.
 - Multifocalidad, si está presente.
 - Relación con estructuras anatómicas próximas: túnica albugínea, mediastino testicular, epidídimo, cordón espermático.
 - Resto de parénquima: se hará referencia al volumen aproximado que supone la gónada normal y si ésta tiene áreas de cicatriz.

Selección de secciones (Figura 1).

Es importante ser generoso a la hora de incluir en bloques los focos heterogéneos de una tumoración, por la gran incidencia de tumores germinales mixtos. La identificación, incluso de una pequeña área, de un tipo tumoral diferente, o el porcentaje de alguno de ellos (carcinoma embrionario o coriocarcinoma) puede ser determinante para el manejo del paciente y el pronóstico. Se incluirán áreas hemorrágicas para buscar componentes trofoblásticos.

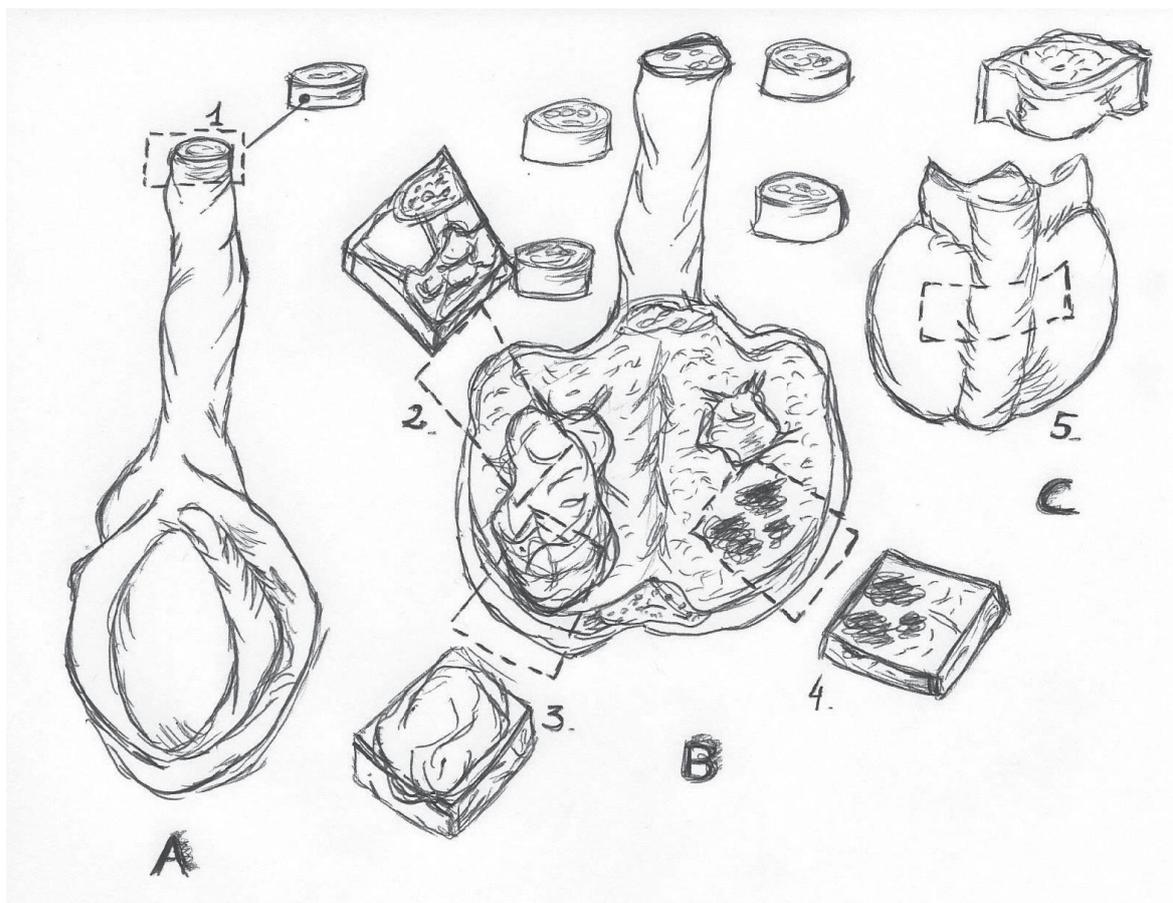


Fig. 1. Guía tallado de orquiectomías radicales por tumor según esquema de trabajo. (Modificado de William H et al, 2003):

- A. Toma de **bloque/s 1** del margen quirúrgico de cordón espermático. Se incluirá también un bloque de la base del cordón para determinar si hay invasión microscópica o más dependiendo del estudio macroscópico. Apertura por cara anterior de la túnica vaginal, que pone de manifiesto el testículo y el epidídimo.
- B. Tras abrirlo sagitalmente realizaremos toma de diversas secciones que incluyan:
- **Bloque/s 2.** Relación del tumor con testículo normal próximo y cortes de parénquima no tumoral (para determinar la presencia/ausencia de CIS, atrofia, calidad de la espermatogénesis y otros datos de disgenesia testicular).
 - **Bloque/s 3.** Cortes del tumor en su relación con albugínea (en su zona más sospechosa de infiltración).
 - **Bloque/s 4.** Se incluirán varios bloques del tumor, que sean representativos de las distintas zonas macroscópicas que configuran la neoplasia (un bloque por cada cm de diámetro del tumor, o más dependiendo de la heterogeneidad del tumor o un mínimo de 6 bloques). Se podrá añadir una mayor selección del tejido dependiendo del volumen tumoral y su relación o no con otras estructuras. Es recomendable muestrear ampliamente los seminomas para excluir áreas de tumor no seminomatoso que cambien el manejo del paciente (en seminomas grandes se recomienda al menos 10 bloques). La invasión vascular es más frecuente en la periferia del tumor (incluirla ampliamente).
 - **Bloque/s 5.** En la cara posterior, y realizando cortes de epidídimo podemos conocer su relación con el tumor y con rete testis y otras estructuras del mediastino testicular.

Orquiectomía parcial (en casos con focos tumorales pequeños, tumores bilaterales, quistes simples u orquiectomía previa).

- Se teñirán con tinta china los márgenes de resección quirúrgica.
- Se tomará nota de las medidas y características macroscópicas.

- Seleccionar las áreas anormales para su inclusión o se realizará inclusión completa si la muestra es de pequeño tamaño.
- Incluir el área de menor distancia entre el tumor y el borde pintado con tinta china.

Biopsia testicular por infertilidad o testículo contralateral para diagnóstico de CIS.

- La **descripción macroscópica** se limitará a reseñar: el tejido (color, textura), la medida en tres dimensiones, que generalmente no será mayor a 3 mm. Con frecuencia serán muestras bilaterales.
- Se incluirán en su totalidad.

Biopsia testicular intraoperatoria.

- Son pocas las ocasiones en las que se requiere estudio intraoperatorio testicular en la actualidad (testículo único, lesiones bilaterales, tumores pequeños) y puede ser realmente difícil de interpretar.
- El tejido se recibe en fresco. Se seleccionan distintas áreas macroscópicas (hemorrágicas, blanco-nacaradas...), recomendando realizar extensión citológica de cada una de ellas antes de su congelación tras descripción macroscópica y medición.
- Si la muestra es milimétrica se incluye en su totalidad.

LINFADENECTOMÍA RETROPERITONEAL

Linfadenectomías primarias.

- Actualmente se realizan en pocas ocasiones, pero si la orquiectomía asocia linfadenectomía radical se procederá y describirá como en otros órganos (medidas de todos los ganglios como es requerido para estadificación TMN, descripción de aspecto normal o tumoral).
- Se incluirán todas las áreas de apariencia tumoral con diferente aspecto macroscópico, la zona de tumor con menor distancia al borde de resección y todos los ganglios de apariencia normal.

Masas residuales tras quimioterapia.

- Se medirán todos los ganglios (requerido para estadificación TMN), se pintarán con tinta china los márgenes, ya que la escisión completa es determinante para el pronóstico.
- Se incluirán las áreas de tumor viable. Las áreas de necrosis pueden también mostrar la sombras de lo que fue el tumor y pueden ser útiles en su tipificación cuando ésta es extensa. No obstante debe informarse sólo las áreas de tumor viable.

III. ESTUDIO MICROSCÓPICO / DIAGNÓSTICO

DESCRIPCIÓN MICROSCÓPICA.

Es facultativa, aunque recomendable, sobre todo en los periodos de aprendizaje. Además ayuda a tener en cuenta todos los datos interesantes para el diagnóstico. En ella deberá constar:

- ***Piezas de orquiectomía.***
 - **Tipificación histológica de la lesión**, que debe hacerse en secciones de HE. En patologías no neoplásicas se mencionará expresamente la localización y estructuras involucradas. En patología neoplásica, la tipificación histológica precisa de los tumores testiculares es de capital importancia para el manejo clínico posterior, incluso más que la estadificación.
 - Se referirá si la masa es **única o múltiple**.
 - La **clasificación recomendada** para los tumores testiculares es la de la WHO 2004 (que se actualizará próximamente). En los tumores una buena aproximación inicial es valorar el *patrón arquitectural*. Los patrones más comunes incluyen: tumores sólidos compuestos de células de citoplasma pálido, tumores con patrón glandular o tubular, tumores con patrón microquístico, tumores oxifílicos y tumores de células fusocelulares.

- En caso de tumores de células germinales: presencia de uno (puro) o más tipos histológicos (mixto) con relación del **porcentaje** aproximado de cada uno de ellos. El **porcentaje de carcinoma embrionario** es un factor asociado a la tasa de recidiva en estadio I. En teratomas se especificará, si existe, **transformación somática** que consiste en sobrecrecimiento de carcinoma, sarcoma o PNET en el teratoma en al menos un campo de pequeño aumento (4X). El sobrecrecimiento de carcinoma se caracteriza por un crecimiento infiltrante.
- **Infiltración de la rete testis.** Es importante diferenciar la **infiltración pagetoide** del epitelio de la rete testis (generalmente por células de CIS) de la **infiltración del estroma del mediastino testicular**. Este último es un factor predictivo independiente de recidiva a los 5 años.
- **Infiltración directa del cordón espermático.** Cuidado: diferenciar la verdadera infiltración (por invasión directa o metástasis satélites) de la contaminación en la manipulación del tumor (más frecuente en seminoma por su friabilidad) y de la invasión vascular.
- **Infiltración linfovascular.** También cuidado para diferenciar la verdadera invasión vascular (tumor mezclado con elementos sanguíneos y adherido a la pared del vaso) de la contaminación por manipulación. Puede verse en la túnica albugínea, en el cordón espermático o en el parénquima testicular. En todos ellos sería pT2, incluso si hay afectación por tumor fuera de los vasos en cordón espermático. En tumores no-seminomatosos es el factor predictivo de recidiva más importante en estadio I, por ello debe informarse como positivo cuando el patólogo esté seguro de su presencia y negativo cuando sea equívoco. Es recomendable también **informar del tipo de tumor presente en la infiltración** pues tiene diferente valor para el manejo clínico si es seminoma o carcinoma embrionario.
- **Estadificación:** TMN 7ª Edición (Probablemente haya cambios próximamente).
- **Presencia de CIS:** Es importante constatar este dato. Su ausencia debe plantear el diagnóstico diferencial con otros tumores, especialmente seminoma espermatocítico y tumor de células de Sertoli. También ayuda en el DD entre quiste dermoide y teratoma maduro.
- **Otros datos:** Presencia de células de sincitiotrofoblasto, necrosis, grado de regresión espontánea del tumor, lesiones en el parénquima testicular peritumoral.
- **Otros tumores no germinales:** Datos sugestivos de malignidad en tumores de células de Leydig (infiltración de otras estructuras, infiltración linfovascular, gran tamaño (>5cm), atipia celular, necrosis y tasa mitótica alta) y tumores de células de Sertoli (> 5cm, sólido, invasión vascular, necrosis, pleomorfismo y mitosis >5/10 campos de gran aumento).

Diferenciar neoplasia vs hiperplasia en nódulos de células de Leydig en síndrome adrenogenital, disgenesias gonadales, mosaicismos.

- **Biopsia de testículo contralateral para diagnóstico de CIS.**

- Presencia / ausencia de CIS, especificando proporción de tubos afectados.
- Presencia / ausencia de microinfiltración.
- Presencia / ausencia de espermatogénesis, y calidad de la misma si presente.

- **Biopsia testicular por infertilidad.**

Es recomendable que este tipo de biopsia lleve una detallada descripción microscópica que incluya:

- Presencia / ausencia de albugínea y sus características.
- Tamaño (Diámetro tubular medio) y características de los tubos seminíferos. Si existen, porcentaje de tubos hialinizados o con solo Sertoli.
- Características de las células de Sertoli (adultas, disgenéticas, involutivas...).
- Presencia y calidad de la espermatogénesis, con recuento de espermatogonias, espermatocitos I, espermátides jóvenes y espermátides adultas por sección tubular transversal. Se detallarán, si existen alteraciones morfológicas en células germinales.
- Características del intersticio con especial mención de las células de Leydig, vasos intersticiales e infiltrados inflamatorios detallando su localización.

- Presencia o no de neoplasia intratubular germinal y porcentaje de tubos afectados (que también se hará constar además en estudios de pacientes con criptorquidia, disgenesia gonadal, desórdenes de diferenciación sexual o en tumor germinal contralateral o retroperitoneal).

- **Biopsia intraoperatoria.**

Cuando sea posible, siendo consciente de las grandes dificultades diagnósticas en el material en congelación, se comentará:

- Presencia / ausencia de lesión en la muestra.
- Si presencia, naturaleza de la lesión: reactivo vs neoplásico.
- Si neoplasia: seminoma vs tumor non-seminomatoso vs tumor no germinal.

DIAGNÓSTICO (datos que deben figurar en el informe):

- **Piezas de orquiectomía** por tumor

- Tipo/subtipos histológico de tumor
- Porcentaje de tipos tumorales en todos los tumores de células germinales mixtos
- Diámetro máximo del tumor
- Invasión del estroma de la rete testis
- Invasión directa de tejido blandos del hilio o cordón espermático (pT3)
- Invasión linfovascular (linfática y/o venosa. Y en tumores germinales mixtos el tipo de tumor que invade)
- Estado del margen quirúrgico en orquiectomías parciales y del cordón espermático en orquiectomías radicales
- Presencia / ausencia de CIS
- Estadío pT
- Otros datos: Infiltración pagetoide de la rete testis por CIS, infiltración del epidídimo, presencia y calidad de la espermatogénesis en el parénquima peritumoral y otras lesiones en el mismo (microlitiasis, nódulos de células de Sertoli)

- **Piezas de orquiectomía** por patología no neoplásica

- Diagnóstico de la lesión especificando la localización y estructuras involucradas.
- Biopsia testicular por infertilidad.
- Diagnóstico de la lesión especificando si es posible la naturaleza obstructiva o secretora de la infertilidad.
- Signos de progresividad (hialinización tubular).
- Número de espermatozoides esperado en seminograma según los resultados del estudio cuantitativo.
- Presencia / ausencia de CIS.

- **Linfadenectomías o resección de masas residuales.**

- Subtipo/ subtipos tumorales residuales (incluyendo porcentaje de cada uno)
- Viabilidad del tumor (porcentaje), presencia de necrosis, fibrosis.
- Extensión extraganglionar del tumor.
- Especificar si la resección ha sido completa o no.

IV. ESTUDIOS INMUNOHISTOQUÍMICOS / MOLECULARES

ESTUDIOS INMUNOHISTOQUÍMICOS: No será necesaria en la mayoría de los casos, pues el diagnóstico del tipo y subtipo de tumor debe hacerse en base a los hallazgos morfológicos con HE. No obstante puede ser de utilidad en casos dudosos para subtipificar los tumores germinales mixtos.

En el DD de tumores germinales la ISUP recomienda un panel limitado a 4 marcadores: OCT4, CD117, CD30 y Glypican 3, que podrían reducirse según sugiera la morfología.

- OCT4 (positividad nuclear en seminoma, carcinoma embrionario y CIS, negativo en el resto de tumores germinales).

- **CD117** o podoplanina o SOX17 (+ en seminoma, – en carcinoma embrionario).
- **CD30** o AE1AE3 o SOX2 (+ en carcinoma embrionario, negativo en seminoma). Su expresión puede perderse tras quimioterapia.
- Glypican 3 (positivo en tumor del saco vitelino, y ± en coriocarcinoma, - en seminoma y raro en carcinoma embrionario)

En el DD entre tumor de células germinales y otros tipos tumorales se recomienda:

- SALL4: + en tumores de células germinales.
- Inhibina o calretinina: + en tumores de estroma-cordones sexuales.
- Marcadores específicos de otras neoplasias: linfoides, PSA, fosfatasa ácida prostática, EMA (raramente + en tumores germinales),...

ESTUDIOS MOLECULARES: Actualmente no hay factores pronósticos moleculares validados clínicamente para los tumores testiculares. Excepcionalmente se realizará estudio molecular de isocromosoma 12p por FISH en casos de tumor extratesticular para identificación de origen germinal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Algaba F, Alvarez-Argüelles H, Condom E, et al. Protocolos diagnósticos y pronósticos en Uropatología. Protocolos de la Sociedad Española de Anatomía Patológica. VB. Madrid, 2001.
2. Winstanley AM, Mikuz G, Debruyne F, Schulman CC, Parkinson MC. Handling and reporting of biopsy and surgical specimens of testicular cancer. *Eur Urol* 2004; 45: 564-73.
3. Latendresse JR, Warbritton AR, Jonassen H, Creasy DM. Fixation of testes and eyes using a modified Davidson's fluid: comparison with Bouin's fluid and conventional Davidson's fluid. *Toxicol Pathol.* 2002; 30: 524-33.
4. Ulbright TM, Amin MB, Young RH. *Tumors of the Testis, Adnexa, Spermatic Cord, and Scrotum* Vol., Armed Forces Institute of Pathology: Washington DC, 1999.
5. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs.* Lyon, France: IARC Press; 2004.
6. William H. Westra, Ralph H. Hruban, Timothy H. Phelps and Christina Isacson. *Surgical Pathology Dissection. An Illustrated Guide.* Second Edition. 2003.
7. Jeetle SS, Berney DM. Testing testes: problems and recent advances in the diagnosis of testicular tumours and implications for treatment. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2012; 24: 30-38.
8. Emerson RE, Ulbright TM: Morphological approach to tumours of the testis and paratestis. *J Clin Pathol.* 2007; 60: 866-880.
9. Ye H, Ulbright TM.: Difficult differential diagnoses in testicular pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2012; 136: 435-46.
10. Sobin, M K. Gospodarowicz. L. *TNM Classification of Malignant Tumours,* 7th Edition, 2009.
11. Berney DM. Staging and classification of testicular tumours: pitfalls from macroscopy to diagnosis. *J Clin Pathol.* 2008; 61: 20-24.

12. Berney DM. Update on testis tumours. *Pathology*. 2012; 44: 419-426.
13. Groll RJ, Warde P, Jewett MA. A comprehensive systematic review of testicular germ cell tumor surveillance. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;64: 182–197.
14. Warde P, Specht L, Horwich A, Oliver T, Panzarella T, Gospodarowicz et al. Prognostic factors for relapse in stage I seminoma managed by surveillance: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20:4448–4452.
15. Kamba T, Kamoto T, Okubo K, Teramukai S, Kakehi Y, Matsuda T, et al. Outcome of different post-orchietomy management for stage I seminoma: Japanese multi-institutional study including 425 patients. *Int J Urol* 2010;17: 980–987.
16. Dunphy CH, Ayala AG, Swanson DA, Ro JY, Logothetis C. Clinical stage I nonseminomatous and mixed germ cell tumors of the testis. A clinicopathologic study of 93 patients on a surveillance protocol after orchietomy alone. *Cancer* 1988;62: 1202–1206.
17. Alexandre J, Fizazi K, Mahe C, Culine S, Droz JP, Theodore C et al. Stage I nonseminomatous germ-cell tumours of the testis: identification of a subgroup of patients with a very low risk of relapse. *Eur J Cancer* 2001;37:576–582.
18. Elert A, Olbert P, Hegele A, Barth P, Hofmann R, Heidenreich A. *Eur Urol*. 2002 Mar;41(3):290-3. Accuracy of frozen section examination of testicular tumors of uncertain origin.
19. Nistal M, Paniagua R, González-Peramato P. Nonneoplastic diseases of the testis. En "Urologic Surgical Pathology". 3rd Ed. Editores: Bostwick DG, Cheng L. Editorial Elsevier Saunders. Philadelphia 2014. ISBN: 978-1-4557-4327-8. Pp: 560-735.
20. Ulbright TM, Tickoo SK, Berney DM, Srigley JR; Members of the ISUP Immunohistochemistry in Diagnostic Urologic Pathology Group. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in testicular tumors: report from the International Society of Urological Pathology consensus conference. *Am J Surg Pathol*. 2014; 38: e50-9.
21. Emerson, R. E. and T. M. Ulbright . The use of immunohistochemistry in the differential diagnosis of tumors of the testis and paratestis. *Semin Diagn Pathol* 2005. 22:33–50.

Protocolo de muestras de pene

Rafael J. Luque Barona ⁽¹⁾, Eugenia García Fernández ⁽²⁾, Rocío Solórzano Marisca ⁽³⁾,

(1) Complejo hospitalario de Jaén

(2) Hospital Universitario "La Paz", Madrid.

(3) Complejo hospitalario de Jaén

I. RECOMENDACIONES DE ENVÍO DE LA MUESTRA

Si bien la condición ideal de recepción de las muestras sería en fresco, para proceder a su manipulación inicial prefijación (véase abajo), en función de las características del hospital se podrán recibir en un contenedor con una cantidad adecuada de formaldehído, acorde a los procedimientos de envío y transporte de muestras de cada Unidad.

II. ESTUDIO MACROSCÓPICO

Manipulación de los distintos tipos de piezas (muestras)

PIEZAS DE CIRCUNCISIÓN

Se tomarán las medidas en tres dimensiones, describiendo el aspecto externo, identificando la localización y características del tumor presente en la muestra para reflejarlas en la descripción macroscópica. Se recomienda identificar los márgenes mucoso y cutáneo con tinta de color diferente y realizar un procedimiento que permita la extensión de la muestra previa a la fijación (p.e. pinchar en una superficie plana) para posteriormente seccionar de forma completa en sentido vertical, incluyendo en su totalidad el espécimen.

PIEZAS DE PNECTOMÍA (PARCIAL O TOTAL)

De igual forma que en el apartado anterior, se tomarán las medidas de la pieza.

A continuación se separará mediante afeitado la sección correspondiente al margen de resección proximal, incluyendo la circunferencia uretral completa (Figura 1), la lámina propia periuretral, el cuerpo esponjoso, la albugínea, los cuerpos cavernosos, la fascia peneana, el dartos y la piel del tallo, por lo que debido a la retracción del tejido pueden ser precisas varias secciones que incluyan la totalidad de las estructuras.

Tras la fijación completa de la muestra, si el tumor de gran tamaño y afecta la mayor parte del glande, se cortará la pieza longitudinalmente por la porción central usando el meato y la uretra proximal como referencias, sin realizar sondaje uretral. Posteriormente se procederá a separar las dos partes y realizar una sección seriada transversal de la pieza cada 2-3 mm (figura). En caso de tumores pequeños y lateralizados, se pueden realizar las secciones a partir de la porción central de los mismos. Es importante no separar el prepucio de la pieza hasta comprobar que no se encuentra afectado por el tumor y respetando el surco coronal (dejar un margen de unos tres milímetros). En caso de ser separado, se procesaría como en los casos de circuncisión (véase arriba).

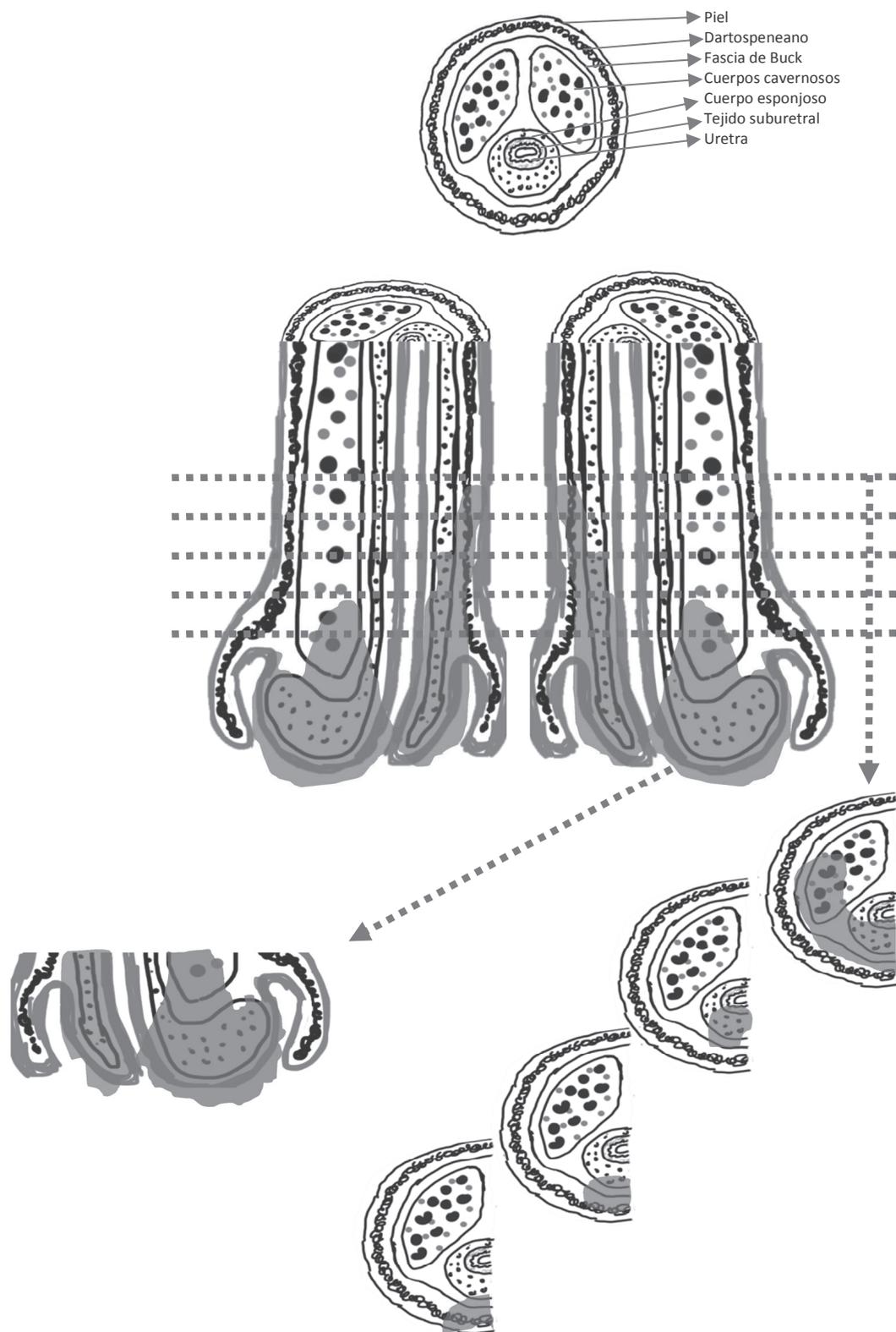


Figura 1: Esquema del procesamiento de la pieza de penectomía **1.** Sección transversal correspondiente al margen de resección proximal, con las estructuras anatómicas a considerar, **2.** Sección longitudinal centrada en la uretra, mostrando la extensión de una neoplasia originada en glándula que afecta la uretra distal, cuerpos esponjoso y cavernosos, con extensión proximal a piel, sin afectación del margen. **3.** Identificación de la extensión a las distintas estructuras anatómicas en las secciones transversales.

Datos a reflejar en descripción macroscópica**PIEZAS DE CIRCUNCISIÓN**

Se referirán las medidas en tres dimensiones, describiendo el aspecto externo, identificando la localización y características del tumor presente en la muestra, indicando la distancia a los márgenes cutáneo y mucoso y su extensión en la pieza.

PIEZAS DE PNECTOMÍA (PARCIAL O TOTAL)

En primer lugar se referirán las medidas de la pieza, describiendo su aspecto externo e incluirá la presencia o no de prepucio y sus características [incluyendo la presencia de fimosis, dato considerado como factor de riesgo de carcinoma. Se reconocen tres tipos de prepucio; corto (el anillo prepucial se localiza detrás de la corona del glande); medio (el anillo está entre la corona y el meato urinario) y el largo (tanto el glande como el meato están cubiertos y no se ven si no se retrae el prepucio)].

Posteriormente se realiza la descripción de la neoplasia (o neoplasias, si se trata de tumores multicéntricos): localización, indicando las distintas regiones afectadas (glande, surco coronal o superficie mucosa del prepucio, si se encuentra localizado en la porción distal, superficie cutánea del prepucio o del tallo, si surge en la superficie cutánea), el tamaño máximo (se recomienda usar las tres dimensiones) del tumor o tumores, sus características macroscópicas (plano, ulcerado, polipoide, verrucoso, ... áreas de necrosis y hemorragia) incluyendo el carácter infiltrativo o desplazante del frente de invasión tumoral y la extensión macroscópica máxima detectada (véase esquema en figura). Así mismo se indicará la posible afectación macroscópica de los márgenes quirúrgicos, especificando la localización de la afectación.

Protocolo recomendado de selección de las secciones en tallado**PIEZAS DE CIRCUNCISIÓN**

Se realizará una inclusión completa tras el seriado de la pieza en sentido longitudinal, identificando el cuadrante al que corresponde cada grupo de secciones o mediante un código horario.

PIEZAS DE PNECTOMÍA

El margen de resección ha de incluirse completo. Un bloque habrá de contener la uretra y el cilindro periuretral y el resto del margen se incluirá en los bloques necesarios.

Se recomienda incluir un mínimo de 2 a 6 secciones de la neoplasia en función del tamaño de la misma, especialmente en aquellos puntos que muestren la infiltración más profunda, la relación con la uretra y la superficie cutánea.

Así mismo se incluirá de forma seriada el prepucio completo, como en una pieza de circuncisión.

III. ESTUDIO MICROSCÓPICO/DIAGNÓSTICO

En principio no se considera necesario realizar una descripción microscópica específica a menos que el caso sea especialmente complejo (tumores híbridos, tipos histológicos poco habituales). Según el contexto del centro y la relación más o menos estrecha con los clínicos responsables puede optarse por incluir en este apartado parte de los datos que se incluyen en el apartado correspondiente al diagnóstico.

El **DIAGNÓSTICO** ha de incluir los siguientes datos: Tipo de muestra recibida, localización del tumor, tamaño en centímetros, tipo y grado histológico (y proporción de grado 3 si lo hubiera), patrón de crecimiento tumoral, nivel anatómico de invasión, estadio patológico según el sistema TNM, espesor máximo del tumor (en milímetros), invasión linfovascular y perineural y estado de los márgenes de resección, indicando en caso de afectación si se trata del margen cutáneo o mucoso (piezas de circuncisión), uretral o periuretral, corporal o cutáneo.

De forma opcional y en función del contexto del centro en el que se realice el estudio se puede incluir en la línea diagnóstica tan sólo los siguientes datos: tipo histológico del tumor, grado, estadio patológico y estado del margen del resección, e incluir el resto de los datos en la descripción microscópica.

En una segunda línea diagnóstica se incluirán las posibles lesiones asociadas, como los distintos tipos de neoplasia intraepitelial penénea, liquen escleroso o afectación dermatológica inflamatoria de otro tipo.

En las muestras de **linfadenectomía** se indicará la localización de la muestra y se incluirá el número total de ganglios aislado y el número de ganglios metastásicos, así como la presencia de extensión extra-capsular.

La **clasificación del tipo histológico** se realizará de acuerdo a la actual clasificación de neoplasias de la OMS. En este sentido es conveniente destacar que más del 50% de los casos corresponderá a carcinoma epidermoide queratinizante, si bien existen otras variantes histológicamente características que se asocian a un pronóstico diferente de forma que se puede reconocer un grupo de tumores de bajo riesgo (verrucoso, papilar, condilomatoso, pseudohiperplásico y cuniculado) en contraste con un grupo de alto riesgo (basaloide, sarcomatoide, adenoescamoso y carcinoma epidermoide estándar pobremente diferenciado). En una categoría intermedia se encontrarían la mayoría de los carcinomas epidermoides queratinizantes, carcinomas verrucosos híbridos y variantes de alto grado de carcinomas tipo warty/condilomatoso.

Dado que el reconocimiento de estos tipos histológicos tiene gran importancia, proponemos el siguiente algoritmo auxiliar para el diagnóstico:

¿El tumor muestra papilomatosis?

Sí: ¿base tumoral amplia?

Sí: ¿Invasión de estructuras profundas?

Sí: **Carcinoma cuniculado.**

No: **Carcinoma verrucoso.**

No: ¿coilocitosis?

Sí: **Carcinoma tipo warty/condilomatoso.**

No: **Carcinoma papilar**

No: ¿Características glandulares?

Sí: ¿glándulas verdaderas?

Sí: **Carcinoma adenoescamoso.**

No: **Carcinoma pseudoglandular.**

No: ¿grado histológico?

Alto: ¿Células uniformes en nidos?

Sí: **Carcinoma basaloide.**

No: ¿células fusiformes?

Sí: **Carcinoma sarcomatoide.**

No: **Carcinoma epidermoide de alto grado.**

Bajo grado: ¿patrón de crecimiento pseudoepiteliomatoso?

Sí: **Carcinoma pseudohiperplásico**

No: **Carcinoma epidermoide de bajo grado.**

Adaptado de Chaux et al. Urology 2010, 76 (Suppl 2A): S7-S14.

Respecto al **grado histológico**, se trata de un factor pronóstico reconocido predictor de metástasis inguinales y de diseminación a distancia y se ha demostrado una variación interobservador significativa (la concordancia llega en algún estudio tan sólo al 67% de los casos) por lo que es precisa una estimación objetiva del mismo de acuerdo a criterios establecidos. Por ello recomendamos el sistema indicado en la última versión del protocolo del Colegio Americano de Patólogos:

Grados histológicos aplicables al carcinoma de pene:

- **Grado 1:** se trata de casos extremadamente bien diferenciados, con desviación mínima respecto a la morfología de un epitelio escamoso normal o hiperplásico.
- **Grado 2:** tumores con crecimiento más desorganizado que el grado 1, con mayor relación núcleo-citoplasma, mitosis evidentes y queratinización escasa, aunque presente.
- **Grado 3:** tumores que muestran cualquier proporción de células anaplásicas, dispuestas en sábanas sólidas o agregados irregulares de pequeño tamaño, nidos o cordones de células con queratinización mínima o ausente, alta razón núcleo-citoplasma, membranas nucleares gruesas, pleomorfismo nuclear, cromatina condensada, nucléolos prominentes y mitosis numerosas

El grado de un tumor concreto se asigna en función del componente menos diferenciado presente en la muestra. La proporción correspondiente al grado 3 se reflejará en el informe.

Se considera opcional y siempre tras discusión con el equipo clínico responsable del manejo de los pacientes la inclusión de nomogramas pronósticos recogidos en la literatura,

TABLA RESUMEN: Datos a reflejar en el informe anatomopatológico en neoplasias de pene

DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

- Medidas de la pieza
- Presencia y tipo de prepucio
- Localización de la neoplasia
- Regiones afectadas
- Tamaño máximo
- Configuración macroscópica
- Frente de invasión tumoral
- Extensión anatómica máxima
- Estado márgenes quirúrgicos (especificar localización)

DIAGNÓSTICO (*)

- **Tipo de muestra**
 - **Datos de la neoplasia:**
 - *Localización del tumor*
 - *Tamaño tumoral*
 - **Tipo histológico (clasificación OMS)**
 - **Grado histológico (indicando proporción de grado 3)**
 - *Patrón de crecimiento tumoral*
 - *Nivel anatómico de invasión*
 - **Estadio patológico (pTNM)**
 - *Espesor máximo del tumor*
 - *Invasión linfovascular*
 - *Invasión perineural*
 - **Estado de los márgenes de resección, indicando localización)**
 - **Lesiones asociadas.**
 - **Datos referidos a linfadenectomía:**
 - **Número total de ganglios aislado**
 - **Número de ganglios metastásicos**
 - **Presencia de extensión extracapsular.**

(*): Según preferencias pueden reflejarse los datos en cursiva en la descripción microscópica y los datos en negrita en la línea de diagnóstico

IV. ESTUDIOS INMUNOHISTOQUÍMICOS

El estudio rutinario del carcinoma invasivo de pene no requiere del uso de técnicas inmunohistoquímicas o moleculares salvo aquellos casos tan indiferenciados que planteen el diagnóstico diferencial con tipos de neoplasia no habitual (melanoma, linfoma) para lo que se atenderá a los protocolos existentes en cada centro.

En el caso de la neoplasia intraepitelialpeneana (PeIN) el uso de p16 puede ser útil para diferenciar los distintos tipos, ya que la PeIN diferenciada (simple) no expresa este marcador al no estar relacionada con infección por HPV, en tanto que los tipos warty y basaloide sí lo expresan al relacionarse con este tipo de infección.

Respecto a marcadores pronósticos, en la actualidad no existen marcadores inmunohistoquímicos o moleculares útiles en la práctica clínica, por lo que no se recomienda su uso habitual.

No obstante, en los centros disponibles, la determinación de infección por HPV puede aportarse como dato adicional por cuanto se ha demostrado un valor pronóstico en determinados casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chaux A, Velazquez EF, Algaba F, et al. Developments in the Pathology of Penile Squamous Cell Carcinomas Urology 2010, 76 (Suppl 2A): S7–S14.
2. Chaux A, Caballero C, Soares F, et al. The prognostic index: a useful pathologic guide for prediction of nodal metastases and survival in penile squamous cell carcinoma. *Am J SurgPathol.* 2009; 33: 1049-1057.
3. Cubilla AL, Dillner J, Schellhammer PF, Horenblas S. Malignant epithelial tumors. In: Eble JN, Sauter G, Epstein J, Sesterhenn I, eds. *Pathology and Genetics of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs.* Lyon, France: IARC Press; 2004. *World Health Organization Classification of Tumours.*
4. Cubilla AL, Reuter V, Velazquez E, Piris A, Saito S, Young RH. Histologic classification of penile carcinoma and its relation to outcome in 61 patients with primary resection. *Int J SurgPathol.* 2001;9(2):111-120.
5. Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC, eds. *AJCC Cancer Staging Manual.* 7thed. New York, NY: Springer; 2009.
6. Kroon BK, Leijte JA, van Boven H, et al. Microarray gene-expression profiling to predict lymph node metastasis in penile carcinoma. *BJU Int* 2008; 102: 510–515.
7. Madsen BS, van den Brule AJ, Jensen HL, Wholfahrt J, Frisch M. Risk factors for squamous cell carcinoma of the penis: population-based case-control study in Denmark. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(10):2683-2691.
8. Naumann C, Alkatout I, Hamann MF, et al. Interobserver variation in grading and staging of squamous cell carcinoma of the penis in relation to the clinical outcome *BJU Int* 2009; 103: 1660-1665.
9. Pizzocaro G, Algaba F, Horenblas S et al. EAU Penilecancer guidelines 2009. *EurUrol* 2010; 57: 1002–1012.
10. Thuret R, Sun M, Abdollah F, et al. Tumor Grade Improves the Prognostic Ability of American Joint Committee on Cancer Stage in Patients With Penile Carcinoma *J Urol* 2011, 185: 501-507.
11. Van Poppel H, Watkin NA, Osanto S, Moonen L, Horwich A, Kataja V, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Penile cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): vi115–vi124.

12. Velazquez EF, Amin MB, Epstein JI, et al, for the Members of the Cancer Committee, and College of American Pathologists (2010) Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Penis. Arch PatholLab Med 2010, 134 (6): 923-929.