



UNIVERSIDAD  
CIENCIAS MÉDICAS  
HOLGUÍN

Universidad de Ciencias Médicas  
“Mariana Grajales Coello”  
Hospital General Universitario Vladimir Ilich Lenin

**Morfoestereología de la neoplasia intraepitelial de alto grado y el carcinoma intraductal prostático.**

Autor: Frank Ernesto López González.

Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral

Tutor: MsC Amuny Márquez Rubio.

Especialista de Segundo Grado en Anatomía Patológica

Asesor: DrC Pedro Augusto Díaz Rojas

Especialista de Segundo Grado en Histología

Tesis para optar por la condición de Especialista de Primer Grado en Anatomía Patológica.

HOLGUÍN

2020

## RESUMEN

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal, prospectivo, en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General Vladimir Ilich Lenin, de Holguín en el año 2018. La muestra quedó constituida por 32 de estas biopsias que cumplían con los parámetros designados, con el objetivo de establecer diferenciación morfoestereológica entre la neoplasia intraepitelial prostática de alto grado y el carcinoma intraductal prostático. Se obtuvo como resultado que el grado histológico de la neoplasia intraepitelial prostática de alto grado fue el que mayor área y perímetro glandular, con una media de 149,069.287 y 1,357.482  $\mu\text{m}$  respectivamente. Con una desviación estándar de 299,059.617m en el caso del área glandular y un coeficiente de variación de 2.006. En cuanto al área nuclear hubo incremento en el área nuclear en el carcinoma intraductal prostático, con valores de 109.319  $\mu\text{m}$ , el cual constituyó el de mayor superficie en cuanto al núcleo. El área constituye una de las variables más utilizadas para evaluar los cambios nucleares y determinar así el grado histológico. Al aplicar el análisis estadístico se presentó una desviación estándar de 55.855 y un coeficiente de variación de 0.511. Según perímetro nuclear, se observó un incremento en el perímetro nuclear en el carcinoma intraductal prostático, con valores 20.685  $\mu\text{m}$ , ya que los núcleos de mayor tamaño presentaron una distribución espacial mayor. El factor de forma, volumen nuclear se aprecian valores incrementados de las variables factor forma (0.889  $\mu\text{m}$ ) y volumen (935.962  $\mu\text{m}$ ) que fueron los que pertenecieron al carcinoma intraductal prostático.

Palabras Clave: neoplasia intraepitelial prostática de alto grado, morfometría, carcinoma intraductal prostático.

## PENSAMIENTO

*“Todos somos unos genios. Pero si juzgas un pez por su habilidad de escalar un árbol vivirá su vida entera creyendo que es un estúpido.”*

*Albert Einstein*

## DEDICATORIA

*A Dios que da amor y fuerzas para todas las cosas.*

*A mi querida y añorada abuela Martha, quien me enseñó a ser lo que soy.*

*A mi madre y mi esposa, por comprenderme, apoyarme y estar siempre.*

*A mis hermanos, Herminio y mi familia, por enseñarme que en la vida todo se basa en el empeño que pongamos en lo que deseamos lograr.*

*Y especialmente a Pasi, hermano y amigo, por llegar en el preciso instante y ser la guía de mi camino.*

## AGRADECIMIENTOS

- *A Yudi, Yanet, Anita, Helen por su amistad y cariño infinito, y mis demás compañeros de residencia quienes en todo momento me brindaron su apoyo incondicional.*
- *A la Dra. Isabel, la Dra. Ivette, la Dra. Oneyda y la Dra. Amuny por su invaluable ayuda, dedicación y apoyo en todo momento.*
- *A mis profesores, especialmente al Dr. Millán, la Dra. Milli, a la Dra. Lourdes y a la Dra. Nitzá, que con paciencia me llevaron de la mano del conocimiento durante estos años.*
- *A mi asesor Dr. Pedro Díaz Rojas por compartir sus valiosos conocimientos.*
- *A mis tías Onia y la Periche, a Katy, a Nelvis, a Baby y todas las personas que de una forma u otra contribuyeron a mi formación y a la realización de este estudio.*

*Muchas Gracias.*

## INDICE

<b>Contenido</b>	<b>Página</b>
Resumen	
Introducción .....	1
Marco teórico .....	9
Objetivos .....	20
Material y método .....	21
Análisis y discusión de los resultados .....	26
Conclusiones .....	31
Recomendaciones .....	32
Referencias Bibliográficas .....	33
Anexos	

## INTRODUCCIÓN

A inicios del siglo XX se trató de hacer mediciones en las células normales, así como medir las alteraciones en las células enfermas, con la finalidad de predecir el posible curso de una patología determinada. Se encontró que de las variables obtenidas para el análisis morfométrico, el área nuclear representa una de las medidas más reproducibles por lo cual puede ser utilizada como punto de referencia en condiciones normales con valor promedio de 14,91 micrómetros ( $\mu\text{m}$ ) e intervalos comprendidos entre 10,88  $\mu\text{m}$  y 17,97  $\mu\text{m}$ .<sup>(1)</sup>

La morfometría es una técnica poco costosa que permite obtener indicadores cuantitativos de los componentes celulares y tisulares, su uso ya ha rebasado los límites de la experimentación para adentrarse en el campo diagnóstico con posibilidades pronósticas, sobre todo en la patología tumoral. Son múltiples los indicadores morfométricos que pueden emplearse en el estudio de lesiones tumorales manteniendo sus principios de ser inesgados y eficientes.<sup>(1)</sup>

Las características nucleares han fundamentado la mayor parte de los sistemas utilizados para medición tumoral utilizados históricamente. Por ello, la aplicación de métodos morfométricos se ha aplicado principalmente a los núcleos de las células neoplásicas, proceder denominado cariometría, y refiere cualquier medida para cuantificar objetivamente el tamaño y la forma del núcleo o del nucléolo. Entre estos destacan el área nuclear de células tumorales, el factor de forma, el volumen nuclear medio y el volumen nuclear medio ponderado.<sup>(1)</sup>

En la actualidad, en los países desarrollados su utilización se ha visto orientada hacia el uso de los estudios de inmunohistoquímica, relacionados con las características morfométricas y de alteraciones del ADN. Estas investigaciones se complementan con la identificación de los principales marcadores que expresan las diferentes alteraciones histológicas, tanto premalignas como malignas; las diferentes secuencias de las cadenas genéticas, los valores séricos de algunas proteínas y las propias variables morfométricas que son de interés para los autores de las investigaciones.<sup>(2)</sup>

Con el advenimiento y el desarrollo de la computación y las nuevas técnicas de información, ha surgido la posibilidad de digitalizar las imágenes, con lo que se ha ganado en rapidez, productividad, abaratamiento de los costos y en la facilitación de la comunicación entre patólogos. A pesar de que muchos programas de computación son sofisticados, existen propuestas de programas que con un mínimo de recursos son capaces de determinar los

parámetros fundamentales utilizados en el diagnóstico anatomopatológico cuantitativo, como complemento del diagnóstico cualitativo básico. <sup>(3,4)</sup>

Los parámetros morfométricos son una herramienta que permite la mejor comprensión de procesos patológicos como son la inflamación-reparación, las atrofas, las hipertrofias y las hiperplasias, entre otros, evidenciando las relaciones entre los procesos de desarrollo-forma y estructura-función, motivos de estudio en el diagnóstico diario del anatomopatólogo. <sup>(3-5)</sup>

En la patología quirúrgica, la valoración de indicadores morfo/estereológicos adquiere relevancia en cuanto a la interpretación del grado de fibrosis, de desmoplasia y de necrosis, en la gradación histológica de diferentes tumores malignos, en la determinación de la capacidad proliferativa y madurativa epitelial, en la determinación de índices pronósticos en diferentes neoplasias y en la cuantificación de reacciones inmunohistoquímicas y citométricas. <sup>(3-5)</sup>

Existen limitaciones en la aplicación de los métodos morfométricos, como son la bidimensionalidad del plano de corte, que brinda una información planimétrica, a no ser que se aplique la estereología; y la variación que pueden tener los resultados en relación con los valores reales del objeto estudiado, los cuales dependen entre otros factores del plano o imagen estudiada, de la selección correcta de los planos de corte, del tamaño de la muestra y del método aplicado para su análisis. <sup>(4)</sup>

El conocimiento de estas desventajas permite controlarlas, mediante un muestreo adecuado, la selección correcta de los planos de corte en relación con la disposición de los elementos tisulares y la aplicación del principio morfométrico que reza: "hacer mucho aunque no tan bien, que poco aunque se haga mejor". <sup>(4)</sup>

Esto pone en evidencia la posibilidad real del uso de la morfometría en la asistencia y no solo con fines investigativos, demostrando sus ventajas en cuanto a mayor cantidad y calidad de la información que brinda, su objetividad, su reproducibilidad y la posibilidad de comparación de los resultados obtenidos. Al revisar en la literatura los resultados de investigaciones en las que se han utilizado otros sistemas morfométricos, tanto en otros países como en Cuba, donde se han registrado el DIGIPAT y el MADIP, se observa que no existen diferencias en sus resultados y que estos son comparables, facilitando la homogenización del diagnóstico anatomopatológico. <sup>(6,7)</sup>



El hecho de contar en el Departamento de Anatomía Patológica con un equipamiento de computación y la posibilidad de acoplar el microscopio a un sistema morfométrico computadorizado (COMSDI-PLUS), ha permitido que la provincia de Holguín sea pionera en la aplicación del diagnóstico cuantitativo no solo desde el punto de vista investigativo sino también como parte del diagnóstico diario de diferentes patologías, sobre todo de la patología neoplásica.

La utilización de la morfometría hace factible obtener parámetros cuantitativos que apoyan el diagnóstico cualitativo y que en muchas oportunidades posibilitan el diagnóstico diferencial y la posibilidad de aportar elementos pronósticos. <sup>(4-9)</sup>

Entre los parámetros morfométricos y estereológicos más utilizados están:

1. Conteo de elementos: cantidad absoluta y cantidad relativa.
2. Medición: longitud o extensión, área superficial, volumen, porcentaje en volumen.
3. Densidad: densidad de superficie o de área.
4. Factor de forma.

Con el advenimiento y el desarrollo de la computación ha surgido la posibilidad de digitalizar las imágenes, con programas que son capaces de determinar parámetros cuantitativos como complemento del diagnóstico cualitativo básico. Los mismos se basan en conteos y mediciones, que permiten asignar valores a las dimensiones de las estructuras y revelar transformaciones de las características morfofisiológicas.

La morfometría incluye un grupo de técnicas generales que aportan información cuantitativa sobre la forma en que se encuentran los elementos que se estudian y sus variaciones. Permite detectar variaciones mínimas de las características morfofuncionales del objeto de estudio, lo que favorece la precisión de los resultados y facilita las comparaciones.

La digitalización de imágenes se utiliza cada vez más en la práctica médica, entre las especialidades que la han incorporado a su rutina diaria está la anatomía patológica, la cual brinda la posibilidad de realizar diagnósticos cualitativos-cuantitativos que son susceptibles de consultas mediante la telepatología, sin límites geográficos, resultando una transformación de los paradigmas de la comunicación. <sup>(10,11)</sup>

La morfometría y la estereología tienen valor diagnóstico y comparativo porque permiten determinar una serie de parámetros tanto en las estructuras sanas como en las patológicas que facilitan la misma, además, posibilitan, con menor costo, el archivo adecuado de imágenes, su correcta utilización nos llevarán a alcanzar uno de los objetivos de investigación en la histopatología: los cortes digitales. <sup>(10,11)</sup>

El estudio morfométrico computarizado provee datos numéricos sobre las alteraciones histoarquitectónicas, representadas por aumento o regresión de las estructuras. Durante la observación y análisis de la imagen bidimensional, los datos pueden ser convertidos en resultados tridimensionales para análisis de la estadística probabilística de la estereología. Así, se calcula la densidad del volumen y muchos diagnósticos y / o pronósticos de enfermedades, ya son basados en esos criterios.

No son muchos los trabajos encontrados en la literatura, en que es utilizada la estereología para analizar los diferentes elementos histológicos en la estructura de la próstata humana hiperplásica, comparando con glándulas de individuos jóvenes normales. Existe, todavía una gran divergencia sobre el principal componente histológico comprometido en el aumento de la próstata, si éste es de origen epitelial o proveniente de la proliferación de elementos del estroma, siendo este último el más aceptado, y confirmado en nuestro laboratorio. Sin embargo, pocos autores han estudiado con detalle, las variaciones de la morfología del componente glandular, involucrado en la HPB. <sup>(12)</sup>

El programa de digitalización de imágenes y análisis morfométricos Image J (vers. 1.44) se desarrolló en el National Institutes of Health, ofrece cálculos de áreas, ángulos, distancias entre píxeles que con calibración correcta se transforman en otras magnitudes como el micrómetro ( $\mu\text{m}$ ), centímetro (cm) o metro (m). <sup>(13)</sup>

En la década del ochenta (1982) se utilizó por vez primera la medición del tamaño nuclear como factor pronóstico en el carcinoma de próstata donde se pudo constatar que las metástasis son más frecuentes en neoplasias cuyos núcleos son grandes, contrariamente a aquellos procesos neoplásicos con núcleos pequeños que presentan mejor pronóstico. <sup>(14)</sup>

Las neoplasias intraepiteliales prostáticas de alto grado aislado es una lesión preneoplásica con un alto valor predictivo positivo como marcador de carcinoma prostático. En la literatura se discute poco la necesidad de mantener una vigilancia y repetir la biopsia a estos pacientes.

Cuando el diagnóstico anatomopatológico confirma la presencia de tumor o informa de la ausencia de malignidad, el significado queda claro; pero, si se diagnostica una neoplasia intraepitelial prostática de alto grado por biopsia, existe de un 30 a 50% de probabilidad de padecer también un cáncer de próstata. Por esta razón, los varones diagnosticados de una neoplasia intraepitelial prostática de alto grado, son seguidos muy de cerca con biopsias de próstata periódicamente. <sup>(14)</sup>

La neoplasia intraepitelial prostática constituye una de las afecciones más frecuentes a nivel mundial, en Cuba y en la provincia; con mayor incidencia en la población masculina mayor de 50 años, constituye un factor predisponente de malignización y al ser consideradas como lesiones precursoras del carcinoma, su diagnóstico en las biopsias permitirá un estudio del paciente desde el punto de vista clínico, con un seguimiento mediante el Antígeno Prostático Específico y las rebiopsias. <sup>(15)</sup>

Este protocolo brindaría un diagnóstico precoz del cáncer que se traduce en mayor calidad de vida para los pacientes; por lo que su diagnóstico histológico oportuno es importante puesto que contribuiría a mejorar la salud y la calidad de vida del paciente, previniendo el adenocarcinoma de próstata. <sup>(15)</sup>

En Europa, el cáncer de próstata es la neoplasia sólida más frecuente, con una incidencia de 214 casos por mil varones, superando en número a los cánceres de pulmón y colorrectal. Constituye actualmente la segunda causa más frecuente de mortalidad por cáncer en los varones. Por ejemplo, en Suecia, donde existe una esperanza de vida prolongada y la mortalidad por enfermedades relacionadas con el tabaco es relativamente pequeña, el cáncer de próstata es la neoplasia maligna más frecuente en los varones, de modo que representó el 37 % de todos los casos nuevos de cáncer en 2004. <sup>(16)</sup>

El cáncer de próstata es la segunda causa principal de muerte en los hombres de los Estados Unidos, después del cáncer de pulmón. Aproximadamente uno de cada 36 hombres morirá por cáncer de próstata. El cáncer de próstata puede ser una enfermedad grave, aunque la mayoría de los hombres diagnosticados con este cáncer no muere a causa de esta

enfermedad. De hecho, en los Estados Unidos, más de 2.5 millones de hombres que han sido diagnosticados con cáncer de próstata en algún momento, siguen vivos hoy. <sup>(17)</sup>

El cáncer de próstata es la segunda causa de mortalidad oncológica en varones en Colombia, que se explica en parte por el comportamiento errático de esta neoplasia, en la cual, los pacientes desarrollaran una enfermedad andrógeno independiente, en donde los manejos hormonales de primera y segunda línea solo pueden prolongar la supervivencia unos pocos años. <sup>(18)</sup>

En Chile la mortalidad ha aumentado progresivamente en los últimos años llegando a 17,4 por cien mil en 2002 y constituyendo la tercera causa de muerte por cáncer en los hombres (responsable de alrededor de 1.200 muertes anuales). <sup>(18)</sup>

El cáncer de próstata causó 3120 defunciones en Cuba en el 2017 (tasa de mortalidad de 55,7 por cada 100 mil habitantes), la primera causa de muerte por tumores malignos en el país.

En Holguín la tasa de mortalidad en el 2018 fue de 25,7 por cada 100 mil habitantes, sólo superada en la provincia por los tumores de pulmón (43,9 por cada 100 mil habitantes). La incidencia en estadios avanzados III predominó durante los últimos años. Los municipios de Holguín, Cueto y Frank País tuvieron altas tasas de mortalidad y los de Moa, Banes y Antilla los de menor tasa promedio en los últimos cinco años. <sup>(19,20)</sup>

### **Problema Científico:**

¿Los métodos morfoestereológicos contribuirán a la diferenciación de la neoplasia intraepitelial prostática?

### **Justificación del problema:**

El cáncer de próstata es una entidad muy frecuente en el mundo entero y ocasiona graves pérdidas, sin embargo, su diagnóstico a nivel histológico es complicado ya que se presenta en varios patrones que no siempre son interpretados correctamente por el patólogo. Por otra parte, existen lesiones pre malignas consideradas fuertes predictores de la presencia o desarrollo inminente de cáncer. Si se reconocen y clasifican certeramente estas lesiones precursoras del cáncer el paciente será mejor estudiado y diagnosticado más tempranamente, con mejores oportunidades de tratamiento y curación.

## MARCO TEÓRICO

La próstata es una glándula exocrina tubuloalveolar, de color gris y consistencia dura que rodea la porción inicial de la uretra masculina; presenta interrelaciones endocrinas, testiculares e hipotalámicas y un elevado grado de potencialidad oncogénica. El cáncer de próstata es una neoplasia hormono-dependiente que constituye la segunda causa de muerte en el hombre a nivel mundial y ocupa el quinto lugar de las causas por esta afección, con un estimado de 330 000 casos nuevos por años en el mundo. <sup>(1)</sup>

Antes de los 50 años esta enfermedad no es frecuente, rara vez se presenta antes de los 45 y su prevalencia se incrementa a partir de la quinta década de la vida. <sup>(14,15)</sup>

La [probabilidad](#) de tener cáncer de la próstata aumenta rápidamente después de los 50 años de edad. Más del 80% de todos los casos de cáncer de la próstata se diagnostican en hombres mayores de 65 años. [El cáncer](#) de la próstata es casi dos veces más común entre los hombres de la raza negra que entre los blancos. La frecuencia de cáncer de próstata es alto en países norteamericanos y europeos, intermedio en países sudamericanos y bajo en países orientales. Los resultados de la mayoría de los estudios sugieren que los hombres que ingieren mucha grasa en su dieta tienen mayor probabilidad de desarrollar cáncer de la próstata.

[Investigaciones](#) recientes sugieren también que una dieta con alto contenido de calcio y bajo de fructosa ([azúcar](#) de las frutas) aumenta el [riesgo](#) de cáncer de la próstata. Los licopenos, que se encuentran en niveles especialmente altos en algunas frutas y vegetales tales como los tomates cocidos o crudos, la toronja y la sandía, parecen disminuir también el riesgo de cáncer de la próstata, tal como lo hace el selenio. El cáncer de la próstata parece ser común en algunas familias, lo que sugiere un factor hereditario o genético.

Tener un padre o un hermano con cáncer de la próstata duplica el riesgo de un [hombre](#) de desarrollar esta enfermedad. El riesgo es aún mayor en los hombres con varios familiares afectados, en particular si esos familiares eran jóvenes en el momento del diagnóstico. El andrógeno activo que actúa como factor intermediario del crecimiento prostático es la dihidrotetosterona, y en el varón los niveles de estradiol aumentan con la edad, actuando estos de forma sinérgica para inducir el crecimiento prostático. <sup>(2)</sup>

Es considerada una “enfermedad silenciosa”, pues mientras las células se transforman y se incrementan pueden pasar hasta 10 años sin que se presenten síntomas. La verdadera causa del carcinoma prostático se desconoce, pero está bien claro que su crecimiento está influido por las hormonas sexuales. Es común que los síntomas del carcinoma prostático aparezcan en la fase tardía de su evolución y se deben habitualmente a la infiltración local obstructiva, a las metástasis a distancia y a la infección urinaria condicionada por la estasis crónica.

Esta enfermedad cobra importancia por dos motivos principalmente: por un lado está su frecuente aparición en todo el mundo, con tendencia a afectar a individuos menores de 50 años y por otro lado, la ausencia de síntomas en su fase inicial, que unido al crecimiento lento del tumor, hace que pase inadvertido para el paciente, por lo que su diagnóstico se realiza cuando ya se ha propagado fuera de la glándula y esto disminuye marcadamente las posibilidades de una evolución hacia la regresión tumoral. <sup>(16,17)</sup>

Anualmente se diagnostican 12,7 millones de casos nuevos de cáncer en el mundo, siendo el cáncer de próstata el quinto tipo más frecuente y el segundo tipo de cáncer más frecuente en el hombre, con 679,000 nuevos casos. Esto representa 19% de todos los cánceres diagnosticados en los países desarrollados, y el 5.3% en países en vías de desarrollo. <sup>(15)</sup>

Para el año 2015, la Sociedad Americana Contra el Cáncer ha estimado una incidencia de 220,800 casos nuevos de cáncer de próstata, provocando 27,540 muertes. <sup>(17)</sup> En América Latina se reporta una incidencia de adenocarcinoma de próstata de 28%, con una mortalidad de 13%, sin estadísticas recientes en nuestro país. <sup>(17)</sup>

El aumento de la edad, origen étnico (raza negra) y la herencia, son los factores de riesgo conocidos de cáncer de próstata. <sup>(18, 19)</sup> La probabilidad de tener cáncer de próstata aumenta rápidamente después de los 50 años.

Alrededor de 6 de cada 10 casos, se detectan en hombres mayores de 65 años. Con respecto al origen étnico, los hombres de raza negra tienen más del doble de probabilidades de fallecer debido al cáncer de próstata, al compararlos con hombres de raza blanca. <sup>(16, 19, 20)</sup>

Finalmente, el riesgo de cáncer de próstata es dos veces más alto en los hombres que tienen antecedente de un familiar de primer grado con cáncer de próstata. <sup>(20)</sup>

También debe tenerse en cuenta la edad biológica del paciente, las posibles enfermedades concomitantes y las consecuencias terapéuticas. La puntuación de Gleason es el sistema más utilizado para graduar el adenocarcinoma de próstata. <sup>(18, 21)</sup>

Los tumores de alto grado, se definen como aquellos con una puntuación de Gleason de 7 a 10, y los de bajo grado, con una puntuación de 2 a 6. El cáncer de próstata es la neoplasia más frecuente y la segunda causa de muerte en varones de Estados Unidos, se diagnosticó 233 000 hombres con cáncer de próstata, y unos 30 000 murieron por esta causa en el 2014, el riesgo de morir por esta causa es de 3%, y el 2% de estas muertes ocurren antes de los 55 años, un 28% entre los 55 a 74 años y un 70% en mayores de 75 años. <sup>(6)</sup>

Recientemente algunos investigadores demuestran que las biopsias dirigidas más lateralmente a la zona periférica de la próstata (donde el 80% de los carcinomas prostáticos se originan) pueden incrementar la detección en un rango del 9% al 30% más que con la técnica tradicional del sextant. Se propone que sistemáticamente como mínimo ocho muestras deberían ser tomadas para incluir bilateralmente el ápex, media glándula medio lobar, media glándula parasagital y base bilateral.

Desde que se describiese la biopsia de próstata sextante hasta la actualidad, se desarrollan distintos esquemas de biopsia ampliados a 8-12 punciones con los que se consigue un aumento en la tasa de detección de cáncer del 8%-15%, que reduce la tasa de falsos negativos en la primera biopsia de próstata.

A pesar de ello, existe un porcentaje de tumores que no se diagnostican, para la detección de estos está indicada una segunda biopsia. Existen pacientes en los que, tras dos biopsias de próstata negativas para cáncer, hay todavía una alta sospecha de la enfermedad pues persiste la elevación del PSA o se ha diagnosticado histopatológicamente en una biopsia previa enfermedad premaligna.

Teniendo en cuenta los valores sanguíneos del PSA e histológicos de Gleason se determina la estratificación de riesgo de esta enfermedad oncológica. <sup>(22)</sup>

Bajo riesgo: PSA por debajo de 10 ng/mL y Gleason por debajo de 7

Riesgo intermedio: PSA entre 10 – 20 ng/mL y Gleason en 7

Alto riesgo: PSA por encima de 20 ng/mL y Gleason entre 8 y 10

Los patólogos determinan el grado de los cánceres de próstata utilizando el sistema Gleason, el cual asigna un grado Gleason usando números del uno al cinco, que dependen de cuánto se parezcan las células en el tejido canceroso a las células en el tejido normal de la próstata.

- Si el tejido canceroso se asemeja mucho al tejido normal de la próstata, se le asigna el grado 1.
- Si las células cancerosas y sus patrones de crecimiento lucen muy anormales, se le llama tumor de grado 5.
- Los grados del 2 al 4 tienen características entre estos extremos.

Debido a que los cánceres de próstata frecuentemente tienen áreas de diferentes grados, se asigna un grado a las dos áreas que forman la mayor parte de este. Estos dos grados se suman para dar como resultado la puntuación de Gleason (también conocida como suma de Gleason). La puntuación de Gleason puede ser entre 2 y 10. A los cánceres con puntuación de Gleason de seis o menos, se les llama frecuentemente cánceres bien diferenciados o de bajo grado.

A los cánceres con puntuación de Gleason 7 se les llama moderadamente diferenciados o de grado intermedio. A los cánceres con puntuación de Gleason de ocho a diez se les llama cánceres pobremente diferenciados o de alto grado. Cuanto mayor sea su puntuación Gleason, mayor es la probabilidad de que el cáncer crezca y se propague rápidamente. <sup>(22,23,24)</sup>

Las glándulas tumorales van perdiendo su diferenciación hasta convertirse en formaciones sólidas tipo cordón, en las que es imposible identificar componentes glandulares; esta puntuación se basa en la evolución progresiva de la pérdida de diferenciación de las glándulas, se asignan 5 categorías que van desde el 1 (bien diferenciado) hasta el 5 (pobremente diferenciado), se asigna un valor al patrón de mayor predominancia y al segundo, se suman ambos valores que dan un índice que puede ir de 2 a 10, se considera de mal pronóstico a partir de 7.<sup>(2)</sup>



<b>Clasificación del adenocarcinoma, según escala de Gleason</b>	<b>Características histológicas</b>
<b>Patrón 1</b>	Glándulas aisladas, disociadas, uniformes, compacta formando una masa
<b>Patrón 2</b>	Glándulas aisladas, disociadas, regularmente uniformes, dispuestas en forma laxa
<b>Patrón 3</b>	Glándulas disociadas, separadas, espaciadas en forma irregular, muy variables y/o masas circunscritas de epitelio papilar o cribiforme
<b>Patrón 4</b>	Masas de epitelio glandular fusionado que infiltran desordenadamente
<b>Patrón 5</b>	Tumores anaplásicos y/o comedocarcinoma

La neoplasia intraepitelial prostática apareció y se desarrolló al albor del enorme crecimiento cualitativo y cuantitativo del cáncer de próstata en los años 90. Este concepto se estructuró teniendo en cuenta una serie de hallazgos histológicos que dieron lugar a 3 grados de neoplasias intraepiteliales prostáticas, aunque luego se analizó que solamente la neoplasia intraepitelial prostática de alto grado estaba relacionada con el cáncer, por lo cual se describieron varios patrones hísticos que hoy día son conocidos por todos los patólogos.<sup>(17,18)</sup>

En un primer momento esta lesión se denominaba displasia intraductal y la neoplasia intraepitelial prostática 1 correspondía a la displasia leve, la neoplasia intraepitelial prostática 2 a la displasia moderada y la neoplasia intraepitelial prostática 3 a la displasia severa. McNeal y Bostwick en 1986 establecen el término, el cual es adoptado en una reunión de consenso en 1988.

Sin embargo, la mayoría de los expertos usa el término neoplasia intraepitelial prostática de alto grado para abarcar tanto al neoplasia intraepitelial prostática 2, como el neoplasia intraepitelial prostática 3 y el término neoplasia intraepitelial prostática de bajo grado para la neoplasia intraepitelial prostática 1.<sup>(17)</sup>

	<b>Neoplasia intraepitelial prostática de bajo grado</b>	<b>Neoplasia intraepitelial prostática de alto grado</b>
<b>Arquitectura del epitelio</b>	Aumento de la conglomeración y estratificación celular, con espacios irregulares	Similar pero con mayor conglomeración y estratificación.4 patrones: tufting, plano, micropapilar, cribiforme
<b>Núcleo</b>	Aumento de tamaño, con marcada variación en los tamaños	Aumento de tamaño , con escasa variación del tamaño y forma
<b>Cromatina</b>	Normal	Aumento de la densidad
<b>Nucleolo</b>	Su prominencia es poco frecuente	Frecuentemente prominente, similar al carcinoma. Puede ser múltiple
<b>Línea celular basal</b>	Intacta	Puede presentar disrupción
<b>Membrana basal</b>	Intacta	Intacta

De acuerdo con esta idea, los estudios de seguimiento revelan que en aproximadamente un tercio de los casos, la neoplasia intraepitelial prostática evoluciona progresivamente hacia un carcinoma infiltrante en un período de 10 años, posiblemente después de acumularse nuevas alteraciones genéticas. <sup>(7)</sup>

La neoplasia intraepitelial prostática de alto grado es la precursora más probable del adenocarcinoma prostático. Se asocia con anormalidades progresivas del fenotipo y genotipo, intermedias entre el epitelio normal y el cáncer, lo cual indica un deterioro de la diferenciación celular; por tanto, la importancia clínica de reconocerla a través de la biopsia está basada en su fuerte asociación con este último, en su alto valor predictivo de cáncer prostático invasivo coexistente. <sup>(8, 9)</sup>

La biopsia de próstata es esencial para confirmar el diagnóstico, esta se indica si existen anomalías, si se palpa alguna estructura nodular, cuando se eleva el antígeno prostático específico sérico, si en los resultados de los exámenes imagenológicos se observa alguna

alteración o cuando aparecen síntomas del tracto urinario inferior, sin causas conocidas de obstrucción; permite, además, detectar el carcinoma en solo la mitad de los pacientes que presentan próstatas induradas. <sup>(10)</sup>

Lo cual explica que en esta casuística predominara la hiperplasia prostática como diagnóstico clínico e histopatológico, del total de las biopsias útiles examinadas, seguida de la neoplasia intraepitelial prostática. Estos resultados se correspondieron con los descritos por Etxezarraga et al., el cual considera que esas lesiones, fundamentalmente las de alto grado, demuestran su relación con el cáncer.

Los resultados de este estudio coincidieron con otros donde el carcinoma constituyó el segundo diagnóstico clínico y la adenectomía el tipo de biopsia más empleado; esto último relacionado con el diagnóstico clínico predominante (hiperplasia prostática benigna). <sup>(19,21)</sup>

Cada año se realizan en Estados Unidos de Norteamérica más de 400 000 resecciones transuretrales de la próstata y en ese mismo país, por orden de frecuencia, una segunda intervención. <sup>(22,23)</sup>

Según los hallazgos obtenidos en esta casuística, al igual que los de otros autores, el patólogo nunca debe conformarse con una sola muestra para definir si el examen rectal es presuntivo de carcinoma.

El hecho de que en esta serie las biopsias por trocar ocuparon el segundo lugar, se atribuyó a que en cada una solo se toma 1 o 2 cilindros de tejido prostático y rara vez se realiza la biopsia evolutiva o confirmativa en los casos clínicamente sugerentes de carcinoma, cuyo resultado inicial fue negativo. Esto quizás explique los 3 casos que no se diagnosticaron mediante dicho examen.

Coincidentemente, en el presente estudio se hallaron focos de neoplasia intraepitelial en 72,7 % de las biopsias que indicaron hiperplasia fibroadenomatosa, 7 de ellas de alto grado; estas últimas, con menor frecuencia, lo cual se corresponde con otros resultados, particularmente en ancianos. <sup>(15,16)</sup>

Se ha demostrado que muchos de los cambios moleculares observados en los carcinomas infiltrantes, como la aneuploidía y la desaparición del carácter heterocigótico en varios loci, se encuentran también en las neoplasia intraepitelial prostática, razón que justifica la presencia de carcinoma en 15 integrantes de la casuística con alteraciones de alto grado (68,2 %).

En esta investigación resultó importante el predominio de las de bajo grado, lo cual no coincide con la bibliografía médica, donde se plantea que la presencia de estas en glándulas prostática ha sido subestimada, pues los estudios solo registran las de alto grado. <sup>(22,23)</sup>

Según se ha citado que cada vez es menor la ocurrencia de las neoplasia intraepitelial prostática de bajo grado, por su escasa significación clínica, teniendo en cuenta también que se asocian a lesiones benignas y que su identificación es muy subjetiva; por ello, en el presente estudio, las de alto grado (con patrones hísticos micropapilar y cribiforme) se asociaron mayoritariamente a los carcinomas. <sup>(24)</sup>

Mientras unos autores consideran que el patrón arquitectural micropapilar evoluciona mejor que las variantes sólidas y cribiforme, otros estiman que esta última es menos “agresiva”. <sup>(23)</sup>

Los datos obtenidos ratificaron que el diagnóstico a través de muestras de tejido de neoplasia intraepitelial prostática, constituye una de las formas en que los patólogos pueden contribuir a la oportuna detección del carcinoma prostático.

El cáncer de próstata es el quinto tipo de cáncer más frecuente en el mundo y el segundo tipo de cáncer más frecuente en el hombre, la proporción de diagnóstico en este estudio fue de 32%%, el cual es mayor al 15.6% de riesgo de diagnóstico a lo largo de la vida, reportado por otros estudios, y similar al 28% reportado para América Latina <sup>(17)</sup>.

Hoy día, se ha sustituido en todas las localizaciones el término hiperplasia atípica o displasias por el de neoplasia intraepitelial, por lo impreciso de los primeros y las garantías del segundo, ya que una hiperplasia no es otra cosa que una proliferación epitelial con mayor o menor intensidad proliferativa celular siempre típica, así nunca llegará a presentar cambios citológicos atípicos, lo que implicaría otro cuadro morfológico, otra perspectiva y riesgos de progresión al cáncer invasor.

Y una displasia siempre ha correspondido a un cambio celular, de alguna forma atípico, pero que nunca asumió la verdad científico- morfológica del evento tisular en cuestión. De esta forma hoy encontraremos aplicaciones del término neoplasia intraepitelial en todas las localizaciones:

Neoplasia prostática intraepitelial de alto grado: Es la única lesión precursora reconocida del cáncer de próstata. Ha dejado de ser indicación de re-biopsia, salvo cuando es muy extenso en la primera biopsia (riesgo de asociación a CP concomitante).

Proliferación atípica de acini pequeños: Cuando existen alteraciones sin todas las características definitorias del adenocarcinoma o bien el número de acini es insuficiente para el diagnóstico de cáncer. Es indicación de re-biopsia (45-60% positivas).<sup>(1,4)</sup>

En 2005, se realiza la actualización del consenso de uropatólogos de San Antonio, Texas, en Estados Unidos, con algunas variaciones.<sup>(14,16)</sup>

El diagnóstico de adenocarcinoma de próstata tiene 3 criterios histológicos mayores: patrón de crecimiento infiltrativo, presencia de nucléolo y ausencia de células basales. Muchos criterios diagnósticos han sido incluidos en la literatura, pero pocas de estas características son absolutamente específicas; muchos de ellos pueden estar presentes o simular glándulas de aspecto benigno, pequeñas proliferaciones acinares no neoplásicas, hiperplasia adenomatosa atípica y adenosis esclerosante.

El diagnóstico de cáncer de próstata en biopsia es el factor pronóstico más importante en decisión de tratamiento y manejo de cada paciente; para esto se deben conocer todos los actuales cambios en la clasificación de Gleason y las características microscópicas del cáncer.<sup>(19,21)</sup>

Se han publicado artículos como el de Epstein que reportó un análisis detallado de criterios diagnósticos, aunque limitados para el de adenocarcinoma en biopsias con aguja en 300 especímenes con cáncer de próstata.

La presencia de nucléolo prominente fue tomada como criterio diagnóstico para cáncer de próstata por Toten et al. en 1953. La prominencia nuclear ha sido variablemente definida por el tamaño del nucléolo usado en biopsias fijadas con formol en las cuales pueden verse nucléolos prominentes.<sup>(21,23)</sup>

Los cristaloides son estructuras que varían de forma y tamaño asociados con cáncer de próstata; Holmes los demostró por primera vez en 1977. Unos estudios encontraron cristaloides en el 40% en adenocarcinomas; otros estudios mostraron una extensión variable de cristaloides en un rango entre 10 y 64,5%.

La presencia de material intraluminal amorfo eosinófilo en glándulas prostáticas malignas ha sido reconocida en recientes años. Este fue encontrado en el 53 a 100% de cánceres y, ocasionalmente, en glándulas benignas.

Los micronódulos de colágeno son otro hallazgo observado descrito histológicamente en cáncer de próstata; la frecuencia de micronódulos de colágeno es del 1% en cáncer. <sup>(24,25,26)</sup> La existencia de invasión perineural fue considerada como equivalente al diagnóstico de malignidad, y el crecimiento circunferencial o la invasión intraneural pueden ser patognomónico de cáncer.

La presencia de estructuras glomeruloides en la próstata se considera Gleason 4. En este estudio, las estructuras glomeruloides se presentaron significativamente en un 10%.

La presencia de glándulas dentro del tejido adiposo es prácticamente diagnóstica de extensión extraprostática de adenocarcinoma (T3). Sin embargo, esta característica es rara vez encontrada en biopsias con aguja y fue hallada en 4 casos de consulta de pacientes con cáncer muy avanzado. <sup>(27,28)</sup>

En los casos difíciles, la inmunohistoquímica P63 y la citoqueratina de alto peso molecular, acompañadas de la racemasa, confirmaron el diagnóstico de cáncer mostrando ausencia de células basales con P63 y CQAPM, y marcación del tumor con la racemasa.

En el diagnóstico histológico del carcinoma de próstata, los 3 criterios más importantes que se deben considerar con mayor frecuencia son la infiltración estromal, la ausencia de membrana basal y el nucléolo prominente.

Brawer MK 14 establece una comparación entre la gradación de Gleason para el adenocarcinoma y los grados de neoplasia intraepitelial prostática, mostrando que el grado 2 de Gleason es similar o concuerda con el grado 1 para las lesiones neoplasia intraepitelial prostática, mientras el grado 3 de Gleason se relaciona con los grados 2 y 3, respectivamente.

Este autor plantea que incluso es difícil distinguir entre los patrones cribiformes de la neoplasia intraepitelial prostática de alto grado y el patrón cribiforme de grado 3 de Gleason para el carcinoma. Siendo estas razones convincentes para demostrar el papel precursor de las neoplasia intraepitelial prostática en el desarrollo de un cáncer. <sup>(29)</sup>

Similares criterios diagnósticos han sido propuestos como criterios mayores para el diagnóstico morfológico de carcinoma intraductal prostático e incluyen:

1. Arquitectura sólida y densa cribiforme.
2. Marcada atipia nuclear y pleomorfismo con nucleomegalia (6 veces mayor que lo normal).

### 3. Comedonecrosis focal.

La presencia de uno de estos criterios es considerado diagnóstico para carcinoma intraductal prostático de conjunto con la presencia de glándulas largas o medios con presencia parcial de la capa de células basales.

Entre los criterios menores que pueden ser de ayuda pero no se consideran diagnósticos encontramos:

1. Agrupación más de 6 glándulas  $\geq 1$ mm de diámetro.
2. Glándulas atípicas con núcleos irregulares.
3. Incremento de la actividad mitótica con identificación frecuente de figuras mitóticas.
4. 2 poblaciones celulares distintivas comparado con un grupo de células pleomórficas mitóticamente activa, con componente central de células monomórfas, cuboidales sin actividad mitótica.

La mayoría de los casos de carcinoma intraductal prostático presenta pérdida del gen PTEN (61-84%) en oposición a la presencia del gen en la neoplasia intraepitelial prostática de alto grado. La fusión del gen ERG es la alteración cromosómica más común en 2/3 de casos de carcinoma intraductal y ausente en la neoplasia intraepitelial de alto grado. Estos hallazgos han sido confirmados en técnicas de hibridación in situ, empleando proteínas ERG, mostrando positividad ERG en significativamente un largo número de casos de carcinoma intraductal prostático (30-58%) en comparación con la neoplasia intraepitelial prostática de alto grado. (0-18%).

La actividad mitótica no está significativamente incrementada en la neoplasia intraepitelial prostática de alto grado con solo ocasionales identificación de figuras mitóticas. Las células son más uniformes en oposición a las células pleomórficas vistas en carcinoma intraductal prostático. Ambas entidades puede exhibir áreas de crecimiento micropapilar y cribiforme, aunque los nidos sólidos y la arquitectura densa cribiforme son más frecuentemente observada en carcinoma intraductal prostático.

Puede mostrar ocasionalmente un espectro de cambios que incluyen bajo grado citológico con nidos uniformes y pequeños, glándulas de contornos regulares. Ambos exhiben similares fenotipos inmunohistoquímicos, que incluyen sobreexpresión alfa-metilacil-CoA racemasa (AMACR) y positividad parcial de marcadores de células basales.

En tales circunstancias los estudios inmunohistoquímicos para PTEN y ERG puede ser de ayuda para distinguir entre estas dos entidades, la pérdida de la expresión PTEN y sobreexpresión ERG es vista en el carcinoma intraductal, mientras que la expresión PTEN y ausencia de sobreexpresión ERG es usualmente observada en el alto grado. <sup>(30)</sup>



## OBJETIVOS

### General:

Establecer diferenciación morfoestereológica entre la neoplasia intraepitelial prostática de alto grado y el carcinoma intraductal prostático. Hospital Lenin. Año 2018.

### Específicos:

1. Determinar los indicadores morfométricos:

- área nuclear
- perímetro nuclear
- factor de forma
- volumen nuclear
- diferenciación glandular en las células tumorales.

## **DISEÑO METODOLÓGICO**

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal, prospectivo, en las biopsias con diagnóstico anatomopatológico de la neoplasia intraepitelial prostática de alto grado y el carcinoma intraductal prostático en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General "V.I.Lenin", Holguín en el año 2018, con el objetivo de establecer diferenciación morfoestereológica entre estos dos tipos histológicos en el cáncer de próstata.

El universo de estudio estuvo constituido por las 72 biopsias realizadas a los pacientes de la consulta de Uropatología diagnosticadas clínicamente como neoplasia de próstata. La muestra quedó constituida por 32 biopsias con diagnóstico histológico de neoplasia prostática intraepitelial de alto grado y carcinoma intraductal, según la OMS; incluyéndose los casos recidivantes.

Se emplearon los siguientes métodos de recolección y procesamiento de datos:

Métodos teóricos.

- Revisión documental.
- Histórico-lógico.
- Análisis y síntesis.

Métodos empíricos:

- Consulta a especialistas.
- Observación directa.

El método histórico–lógico propició el estudio de las principales tendencias presentadas, en Cuba y en la especialidad.

Análisis y síntesis se empleó para estudiar la problemática que se aborda en la investigación y proponer su posible solución, sistematizar los referentes teóricos y metodológicos que sustentan la metodología propuesta acerca del usos de los recursos del aprendizaje de los que dispone el claustro que asume la impartición del internado vertical de la especialidad para la formación de los mismos.

#### Métodos empíricos

Consulta a especialistas con el propósito de conocer juicios especializados y corroborar la factibilidad de los resultados de la investigación que posibiliten la elaboración de la metodología propuesta.

Observación directa de todo el proceso investigativo bajo la observación controlada de la autor con el objetivo de recopilar datos para diagnosticar el problema de la investigación contrarrestar la subjetividad y eliminar posibles sesgos en la información recogida tras la aplicación de los instrumentos antes enunciados además de la determinación de las mediciones de los parámetros para el desarrollo de la morfometría y la estereología.

#### Métodos teóricos

Entre los métodos teóricos se utilizó el análisis documental que permitió actualizar el tema con carácter internacional y nacional, además el método de análisis-síntesis y el de abstracción-deducción para la interpretación de los resultados y llegar a las conclusiones.

Operacionalización de las variables:

Clasificación histológica. Cualitativa ordinal:

- Neoplasia intaepitelial prostática de alto grado
- Carcinoma intraductal prostático

Indicadores morfométricos. Variable cuantitativa continua:

- Área nuclear. Utilizando la opción circularidad de la aplicación se contorneó el límite de cada núcleo captado en la imagen, comenzando de izquierda a derecha y de arriba hacia abajo.
- Volumen nuclear. Se utilizó la opción distancia lineal de la aplicación ImageJ y se midió el diámetro nuclear en línea recta desde el límite a la izquierda del núcleo hasta el otro límite a la derecha, o de arriba abajo dependiendo de la longitud mayor del núcleo. Siempre se midió primero el diámetro máximo y luego el mínimo, el volumen nuclear se calculó por la fórmula de Palkovics, con la ayuda del editor de hoja de cálculo Microsoft Excel:

$$V = 1,04 \pi(A*B) \sqrt{(A*B)}, \text{ donde } A \text{ es el diámetro mayor y } B \text{ el menor.}$$

- Factor de forma. Se obtuvo con la opción de limitación de perímetro a mano alzada del ImageJ, luego se calculó a partir de la fórmula de la relación entre área y perímetro la que se muestra a continuación: Fórmula:  $FF = A/p^2$ . Donde FF es factor de forma, A es área y p es el perímetro.
- Diferenciación glandular. Se obtuvo con la opción de limitación de área y perímetro a mano alzada del ImageJ, midiendo el exterior de la glándula y la luz glandular.

La valoración morfométrica y estereológica se realizó con entrenamiento previo del investigador en la aplicación en computación ImageJ Versión 1.49v del National Institutes of Health, USA, 2015. Para las mediciones se procedió a la calibración con un objetivo micrométrico de la Motic.

Técnicas y Procedimientos:

La toma de las biopsias se realizó en la Consulta de Urología Oncológica del Hospital Universitario "V. I. Lenin". Los pacientes con tacto rectal positivo y niveles elevados del PSA fueron tributarios de toma de muestra, mediante agujas 18 Gauge tipo (TruCut) se obtuvieron los cilindros prostáticos de 1,5 a 2 cm de longitud y con un diámetro de aproximadamente 1mm.

Se realizaron a los pacientes una biopsia sextante, obteniendo de 1-2 muestras de cada lóbulo prostático, procedentes de los sitios más laterales de la zona periférica, de forma similar a la que se ha utilizado en el hospital desde que se estableció esta técnica para la obtención de los cilindros desde finales de la centuria anterior.

Cada muestra será identificada y separada en frascos etiquetados según sitio anatómico de procedencia. En algunos casos se realizaron biopsias ampliadas con la obtención de otros cilindros según criterio médico.

Las otras muestras se obtuvieron de prostatectomías radicales suprapúbicas que se practicaran en el salón de operaciones del Centro Oncológico, bajo criterio clínico o por resultado de biopsia anterior de patología prostática benigna y otras se efectuaron por diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma, a las que se le realizaran también vaciamiento ganglionar según criterio del cirujano.

Los datos clínicos y humorales serán plasmados en los modelos de solicitud de biopsias, refiriéndose fundamentalmente el nombre del paciente, edad, sitio anatómico de toma de la muestra, cantidad de cilindros tomados, niveles séricos de Antígeno Prostático Específico (PSA), número de historia clínica, en los casos de prostatectomías radicales por diagnóstico de adenocarcinoma se añadirá el número de biopsia anterior para facilitar la correlación del resultado de la biopsia por cilindro con la prostatectomía.

El procesamiento de las biopsias se realizó en el Departamento de Anatomía Patológica, mediante el pase de biopsias, cada muestra fue identificada con un número de entrada al departamento, realizándose la descripción macroscópica de la misma, se definió el tamaño en 3 dimensiones y se especificaron características tales como color, superficie, textura. En el caso de las prostatectomías se determinó la integridad capsular y se tomaron muestras por separado de cada zona anatómica prostática en número de 2-3 fragmentos.

En el laboratorio se realizó el procesamiento automático de las muestras tisulares en un equipo marca Sakura, posteriormente se incluyeron los fragmentos prostáticos en bloques de parafina, se les realizó cortes micrométricos de 2-3 micras de espesor para obtener las láminas histológicas, que se colorearan con la tinción de Hematoxilina y Eosina observándose luego al microscopio óptico, se precisó el tipo histológico y su variedad.

Se empleó un microscopio óptico marca Olympus para efectuar el diagnóstico anatomopatológico de las láminas, para lo cual se utilizó de forma escalonada los aumentos de menor a mayor: 4x, 10x, 40x y 100x. Se capturaron entre 350 imágenes de diferentes campos de cada lámina procesadas por las técnicas convencionales de inclusión en parafina y coloración con hematoxilina y eosina en

cortes 5 a 8 micrómetros de espesor, con una cámara Olympus acoplada a un microscopio Olympus con un lente objetivo de 40X y 100X; se seleccionaron los campos visuales con características distintivas de las alteraciones nucleares.

Todas las imágenes conseguidas se descargaron en una computadora ASUS, se codificaron para su identificación y los resultados medidos en las imágenes fueron promediados con vistas a obtener el valor definitivo de cada preparación histológica; obteniendo como resultado correspondencia entre el grado de severidad de la patología estudiada y el aumento de los indicadores determinados

El informe final se editó con el procesador de texto Microsoft Office 15 de la compañía Microsoft. Los resultados se mostraron en gráficos y cuadros.

Los resultados del estudio histológico se plasmaron en las solicitudes de biopsias y fueron emitidas copias de los modelos originales por la sección de Secretaría del Departamento de Anatomía Patológica a la consulta de Urología Oncológica. La fuente de información primaria se obtuvo a partir de los libros de biopsias de Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Universitario "V. I. Lenin", del año 2018 y de las historias clínicas de los pacientes.

Estos datos posteriormente se incluyeron en una base de datos confeccionada al efecto mediante Microsoft Excel. Se utilizó estadística descriptiva con tablas de frecuencia simple y de asociación, los resultados se expresaron en micrómetros y se representaron en gráficos para su mejor comprensión. Se realizó una amplia búsqueda bibliográfica acerca del tema.

### **Aspectos éticos**

Para la realización de este trabajo, siguiendo lo establecido por la Declaración de Helsinki de 1976 para investigaciones médicas, se consultó el Comité de Ética del Hospital General Universitario "Vladimir Ilich Lenin", el cual aprobó la extracción de los datos necesarios de los libros de biopsias de Departamento de Anatomía Patológica del año 2018 y de las historias clínicas, siempre y cuando se respetaran los principios éticos de los pacientes. La investigación se realizó con todo el rigor ético y metodológico respetando todas las opiniones y criterios individuales y los cuatro principios éticos básicos. (Anexo 1)

## ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

La digitalización de imágenes histológicas, incluye un conjunto de procedimientos y técnicas que permiten el aporte de información relativa a la forma geométrica del objeto de estudio y es muy utilizada en estudios de las variaciones de forma, sobre todo macroscópicos, aunque también resulta de gran utilidad en estudios microscópicos, que aporten la mayor cantidad de información de alta calidad para el diagnóstico, el pronóstico e incluso el riesgo de padecer una enfermedad maligna. <sup>(1)</sup>

Su utilización hace factible obtener parámetros cuantitativos con rapidez y reproducibilidad, además presenta una amplia aplicabilidad en los estudios de las ciencias morfológicas. <sup>(1)</sup>

Tabla I. Distribución de las variables histológicas y la diferenciación glandular según variables morfométricas, área y perímetro. Hospital Lenin Año 2018.

Variables morfométricas	Neoplasia intraepitelial prostática de alto grado			Carcinoma intraductal prostático		
	$\bar{X}$	S	CV	$\bar{X}$	S	CV
Área glandular	149,069.287	299,059.617	2.006	18,411.216	34,379.537	1.867
Perímetro glandular	1,357.482	1,314.511	0.968	272.817	273.477	1.002

Leyenda: **x** media aritmética, **s** desviación estándar, **cv** coeficiente de variación

Fuente: Registro de datos del autor.

La distribución las variables histológicas y la diferenciación glandular según variables morfométricas, área y perímetro (Tabla I) observamos que el grupo correspondiente al grado

histológico neoplasia intraepitelial prostática de alto grado fue el que mayor área y perímetro glandular, con una media de 149,069.287 y 1,357.482  $\mu\text{m}$  respectivamente. Con una desviación estándar de 299,059.617 en el caso del área glandular y un coeficiente de variación de 2.006.

En opinión del autor este resultado está dado porque la neoplasia intraepitelial prostática de alto grado, está compuesta por un número mayor de glándulas ramificadas con repliegues papilares hacia el interior y conservación de la membrana de células basales, al contrario del cáncer invasivo, que se caracteriza por glándulas pequeñas con gran densidad celular y de bordes luminales rectos.

Al consultar la bibliografía encontramos coincidencia con estudios como el de Divatia MK, Ro JY <sup>(30)</sup> que plantean que en el carcinoma intraductal prostático y neoplasia intraepitelial prostática de alto grado puede exhibir áreas de crecimiento micropapilar y cribiforme, aunque los nidos sólidos y la arquitectura densa cribiforme es más frecuentemente observada en carcinoma intraductal prostático, además puede mostrar ocasionalmente un espectro de cambios que incluyen bajo grado citológico con nidos uniformes y pequeños, glándulas de contornos regulares.

De manera coincidente también encontramos en Brasil se realizó un estudio entre el valor en milímetros del epitelio glandular entre el tejido prostático normal (0.025) y el que presenta hiperplasia prostática benigna (0.019), demostrando que el epitelio es significativamente menor en este último, es decir a medida que ocurren cambios citológicos en el epitelio glandular este va a ser menor. <sup>(31-33)</sup>

En Filadelfia estudio realizado por Xiao G., Unger P. D en el año 2017, exponen que el volumen glandular en neoplasia intraepitelial prostática de alto grado está inversamente relacionado con el volumen de las glándulas presentes en el cáncer. <sup>(34)</sup>



La neoplasia intraepitelial de alto grado se caracteriza por la proliferación de las células secretoras con atipia citológica en las glándulas o conductos de la próstata. Las células se encuentran aumentadas y con incremento de la relación núcleo citoplasma con nucléolos prominentes. El citoplasma de estas tiende a teñirse positivamente con alfa-metilacil-CoA.

Muchas de estas características son compartidas con el carcinoma invasivo. No obstante, en contraste con el adenocarcinoma en donde la capa de células basales está ausente, en la neoplasia intraepitelial se encuentra sin alteraciones. Los marcadores inmunohistoquímicos con anticuerpos de citoqueratina de alto peso molecular y P63 nuclear pueden ayudar en el diagnóstico porque la presencia de células de la capa basal es fácilmente demostrable. <sup>(35)</sup>

En Santiago de Cuba, Marino Magdariaga D L, Sagaró del Campo N, Marino Magdariaga E, en su estudio **características histopatológicas de la neoplasia intraepitelial prostática** determinaron que resultó importante el predominio de las NIP de bajo grado, donde se plantea que la presencia de estas en glándulas prostática ha sido subestimada, pues los estudios solo registran las de alto grado.

Según se ha citado que cada vez es menor la ocurrencia de las NIP de bajo grado, por su escasa significación clínica, teniendo en cuenta también que se asocian a lesiones benignas y que su identificación es muy subjetiva; por ello, en el presente estudio, las de alto grado (con patrones hísticos micropapilar y cribiforme) se asociaron mayoritariamente a los carcinomas. Resultado que no coincide con el presentado. <sup>(36)</sup>

El carcinoma intraductal está definido por una o más de los siguientes patrones: sólido o denso cribiforme, con menos del 50 % de la luz en el conducto; o cribiforme leve, con más de la mitad de la luz glandular sin alteración.; también se presenta como lesiones intraductales micropapilares y/o comedonecrosis no focal. La neoplasia intraepitelial está representada morfológicamente por la presencia de algunos de los siguientes patrones: como proliferación intraductal con arquitectura plano, micropapilar, en penacho y cribiforme, se observan menos de 6 glándulas, menos de 1 mm de tamaño, con los contornos irregulares. <sup>(37)</sup>

Hay estudios coincidentes con el presentado como el Arista-Nasr J. y colaboradores, donde el número de glándulas puede ser suficiente para sospechar carcinoma por su aspecto infiltrativo; sin embargo, si la infiltración es focal y las alteraciones nucleares y nucleolares son poco aparentes, el diagnóstico de carcinoma debe reconsiderarse, ya que otras proliferaciones como la adenosis, la atrofia y la hiperplasia de células basales pueden mostrar aspecto infiltrativo focal y alteraciones nucleares semejantes a los del carcinoma. <sup>(38)</sup>

En la distribución de las variables histológicas según área nuclear (Gráfico 2) se observa un incremento en el área nuclear en el carcinoma intraductal prostático, con valores estimados de 109.319  $\mu\text{m}$ , el cual constituyó el de mayor superficie en cuanto al núcleo. El área constituye una de las variables más utilizadas para evaluar los cambios nucleares y determinar así el grado histológico. Al aplicar el análisis estadístico se presentó una desviación estándar de 55.855 y un coeficiente de variación de 0.511.

El autor considera que esto se asoció estrechamente a la diferenciación glandular, ya que en la medida que el grosor epitelial disminuyó; junto al incremento del número de células epiteliales anaplásicas, con mayor pleomorfismo y volumen nuclear, su relación espacial decreció. Por tanto no ha de extrañar que se asociara a los grados histológicos más elevados que constituyeron los de mayor anaplasia. Quedando demostrada la correspondencia entre el grado histológico cualitativo y cuantitativo en cuanto al área, que demostró que a mayor área nuclear, mayor es el pleomorfismo, la anaplasia y el grado histológico.

En los Estados Unidos varias investigaciones demostraron que el carcinoma intraductal prostático presenta un prominente pleomorfismo nuclear (6 veces mayor que el valor normal), además los cambios citológicos primarios en el neoplasia intraepitelial prostática de alto grado son el crecimiento nuclear, con hiper cromasia y nucléolo prominente con magnificación de 20X. <sup>(30, 34, 36)</sup>

Un estudio realizado en Londres por Tewari A <sup>(39)</sup>, se describe el incremento nuclear en 6 veces por encima del valor normal en el carcinoma intraductal prostático, y de 2 a 3 veces más que

el normal en la neoplasia intraepitelial prostática de alto grado, lo cual coincide con nuestro estudio.

De manera similar se publicaron investigaciones en México que mostraron que para el caso del grado II se enlistaron otras características, en general más pronunciadas que las anteriores, consistentes en mayor apilamiento celular, nucleomegalia más evidente, pleomorfismo nuclear moderado, cierta pérdida de polaridad, cromatina anormal, hiper cromasia, nucléolo evidente, pero no en todas las células.

Finalmente se caracterizó un tercer grado en el que el núcleo está uniformemente aumentado de tamaño, hay hiper cromasia y muy en especial macronucleolos y pérdida de la polaridad más acentuada, además de presentar un patrón papilar intraluminal, o bien patrón cribiforme. Los núcleos de la NIP de alto grado se sitúan en 11,67  $\mu\text{m}$  y mantienen la tendencia creciente.

(40)

Inicialmente se diferenciaban tres grados, pero dados los problemas de reproducibilidad y su significado clínico, hoy día se consideran dos grados, de PIN bajo y alto. A pequeño aumento esta lesión se descubre por la presencia de una o varias glándulas con un patrón arquitectural distinto y/o espesor o celularidad diferentes a las glándulas vecinas (habitualmente mayores que ellas). Los patrones arquitecturales posibles son varios: reborde glandular ondulado, micropapilar, cribiforme o liso.

A mayor aumento, se observa frecuentemente una hiper cromasia del epitelio debido al incremento del número de núcleos que aparecen desordenados y solapados. Estos núcleos se hacen progresivamente más atípicos con el grado de la lesión, con aparición de acúmulos cromáticos y sobre todo, de nucléolos prominentes. Existen grandes variaciones posibles, como una sola capa de células atípicas, núcleos claros, o núcleos de aspecto "centroblastoide" con dos nucléolos. La membrana basal de estas lesiones permanece intacta, pero en sus formas más avanzadas la capa de células basales puede aparecer fragmentada. (41)

En el caso del epitelio de conductos eyaculadores y vesículas seminales, la atipia citológica puede plantear problemas de diagnóstico diferencial con la PIN, pero esa atipia es muy

heterogénea en dichos epitelios, y aunque suele observarse atipia en la que la morfología nuclear es similar a la de la PIN de alto grado, conserva el patrón arquitectural de glándulas y, en general, el pigmento pardo citoplásmico. La positividad en la mayoría de las células de esta lesión, y no sólo en las basales como en la PIN, para la queratina 34βE12 es definitiva para el diagnóstico. <sup>(42)</sup>

El comportamiento de los indicadores morfométricos como el área nuclear ha sido descrito por Cury y colaboradores <sup>(43)</sup> que le confiere valor diagnóstico y pronóstico en muchas enfermedades tumorales. El área nuclear es una medida de extensión de una superficie, y se refiere a la medida de extensión del núcleo celular. Es una unidad bidimensional cuyo valor se obtiene a partir de una fórmula.

Este indicador nos permite conocer la medida del espacio del núcleo celular en una superficie. Permite interpretar el tamaño del núcleo celular y de la célula. Emplean este indicador para comparar el estado de los núcleos en diferentes condiciones de la Hiperplasia prostática benigna e incluso en circunstancias de alteraciones funcionales de la uretra y la vejiga. El promedio del área nuclear en las células de las glándulas prostáticas con hiperplasias estudiadas presentó el valor de  $47,2 \mu\text{m}^2$  con una desviación estándar de más menos  $10\mu\text{m}^2$ .

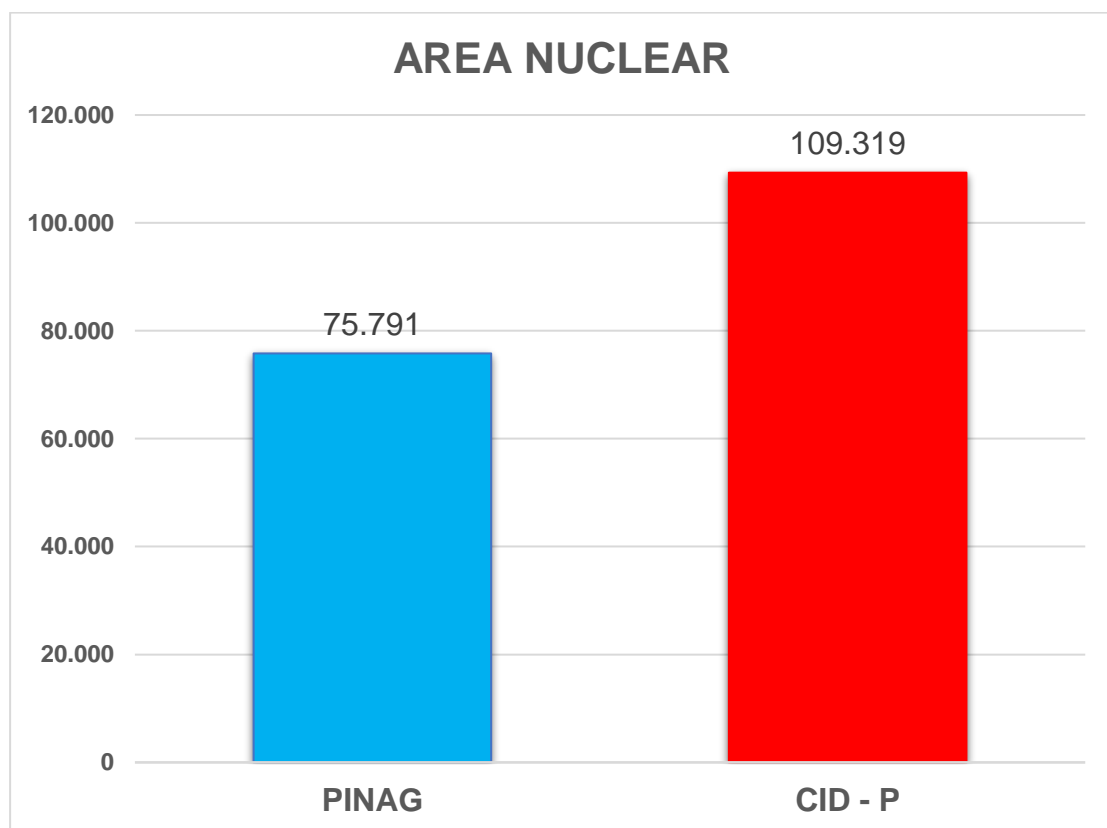
En el histograma se muestra el área bajo la curva normal que ocupan los valores del área nuclear estudiada, donde se aprecia su comportamiento como distribución normal. Este indicador mostró un comportamiento diferente en el estudio realizado por Cury y colaboradores 9 en núcleos de la capa basal del epitelio glandular en dos grupos de pacientes con sintomatología extrema. <sup>(43)</sup>

Los resultados coinciden a los obtenidos con Wang N y colaboradores <sup>(44)</sup> los cuales plantean que en los pacientes con Hiperplasia, el área nuclear no sufre modificaciones a diferencia de los tumores malignos de próstata donde existe un aumento considerable de esta variable. También existió coincidencia con Di Donato y colaboradores <sup>(45)</sup> en próstatas caninas donde se evidencia que el área de los núcleos aumentó en las células neoplásicas.

Cualitativamente en el estudio encontramos que en la Hiperplasia prostática benigna, se puede observar que hay descamación de células en la luz que se mezclan con la secreción de

la glándula y existen restos celulares, además en la zona hiperplásica del epitelio se aprecian varias capas de células, se muestra la irregularidad de la altura en el epitelio en la unidad secretora en la Hiperplasia prostática benigna. Existe un aumento de la celularidad estromal con células gigantes extrañas y cambios degenerativos nucleares. Se observa pleomorfismo nuclear, hiper cromasia nuclear y picnosis. <sup>(46)</sup>

Gráfico 2. Distribución de las variables histológicas según área nuclear. Hospital Lenin Año 2018.



Fuente: Registro de datos del autor

En cuanto a las variables histológicas según perímetro nuclear (gráfico 3), se observó un incremento en el perímetro nuclear en carcinoma intraductal prostático, con valores estimados

en 20.685  $\mu\text{m}$ , ya que los núcleos de mayor tamaño presentaron una distribución espacial mayor.

El perímetro nuclear es otra de las variables, que junto al área, se utiliza para evaluar los cambios nucleares y determinar así el grado histológico. Al aplicar el análisis estadístico se observó una desviación estándar de 4.988 y un coeficiente de variación de 0.241.

El autor considera la diferencia ostensible entre el perímetro del carcinoma intraductal prostático, responde a las características citológicas de este tipo histológico donde la anaplasia y el pleomorfismo nuclear son características esenciales en la diferenciación histológica a medida que aumenta el grado de malignidad.

También se asoció de forma estrecha a la diferenciación glandular y al área, ya que en la medida que el grosor epitelial disminuyó; el volumen nuclear junto al perímetro aumentó, con una mayor área espacial. Por lo que de igual manera se asoció con los grados histológicos más elevados que constituyeron los de mayor pleomorfismo y anaplasia.

Quedó demostrado que en la variable perímetro, existió una correspondencia entre el grado histológico, que justificó que a mayor perímetro nuclear, mayor es el pleomorfismo, la anaplasia y por tanto el grado histológico.

Autores como Ming Z, Magi Galluzzi C refieren que los estudios morfométricos evidencian que la neoplasia intraepitelial de alto grado y el cáncer tiene valores similares en cuanto al área nuclear, contenido y distribución de la cromatina, el perímetro y diámetro nuclear; y el factor de forma. También presentan semejante número de nucléolos, tamaño y localización. Muestran igual frecuencia de aneuploidia y pérdida de alelos. <sup>(47)</sup>

Bostwick y Brawer desarrollaron un modelo histológico secuencial de la patogénesis del cáncer de próstata. En el modelo se detallan las distintas etapas de dicha neoplasia desde la hiperplasia atípica hasta la enfermedad metastásica en los huesos; en etapas tempranas se evidencia algunas lesiones inflamatorias hiperplásicas e hiperproliferativas que se creen son precursoras del cáncer de próstata.

Posteriormente en el cáncer temprano se observa la estratificación y el hacinamiento celular con irregularidad o discontinuidad de la capa de células basales, aunque estas lesiones son comunes en hombres mayores de 45 años, muchas no progresan a tumores clínicamente

detectables. Posteriormente la próstata afectada puede desarrollar un carcinoma in situ comúnmente conocido como neoplasia intraepitelial prostática de alto grado, que se cree es el precursor del adenocarcinoma localmente agresivo. <sup>(48)</sup>

A pequeño aumento esta lesión se descubre por la presencia de una o varias glándulas con un patrón arquitectural distinto y/o espesor o celularidad diferentes a las glándulas vecinas (habitualmente mayores que ellas). Los patrones arquitecturales posibles son varios: reborde glandular ondulado, micropapilar, cribiforme o liso. A mayor aumento, se observa frecuentemente una hiperchromasia del epitelio debido al incremento del número de núcleos que aparecen desordenados y solapados.

Estos núcleos se hacen progresivamente más atípicos con el grado de la lesión, con aparición de acúmulos cromáticos y sobre todo, de nucléolos prominentes. Existen grandes variaciones posibles, como una sola capa de células atípicas, núcleos claros, o núcleos de aspecto “centroblastoide” con dos nucléolos. La membrana basal de estas lesiones permanece intacta, pero en sus formas más avanzadas la capa de células basales puede aparecer fragmentada. <sup>(49)</sup>

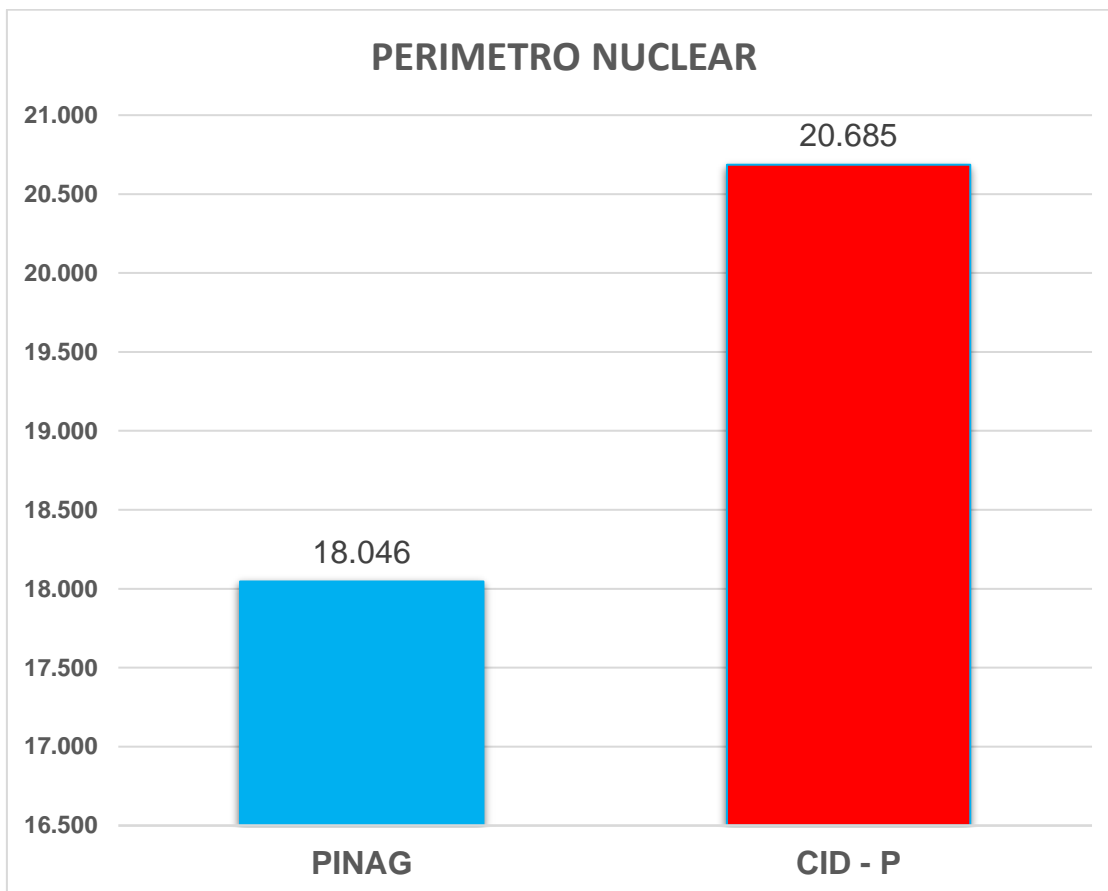
La neoplasia intraepitelial cumple los criterios requeridos para aceptar su premalignidad. La morfología de las células, sobre todo de los núcleos, es en sus formas más avanzadas idénticas al carcinoma. Inmunohistoquímicamente, la PIN se asemeja más al carcinoma que a las lesiones benignas, y algo similar ocurre con el status genómico. <sup>(50)</sup>

Por último, y no menos importante, está la distinción entre una PIN y el adenocarcinoma infiltrante, especialmente relevante en la biopsia con aguja. En las formas de PIN de alto grado esta distinción puede ser muy difícil, aunque el problema se reduzca al descubrimiento de células basales. Para facilitar esta tarea se puede utilizar la queratina 34βE12, P63 o P40 como marcadores de dichas células que sólo deben aparecer en la lesión premaligna, aunque sea de forma discontinua. <sup>(51)</sup>

Los criterios para CID-P se establecieron como la presencia de células epiteliales malignas llenando grandes acinos y conductos prostáticos, con preservación de células basales y: i) patrón sólido o cribiforme denso o ii) patrón cribiforme laxo o patrón micropapilar con atipia nuclear marcada: aumento (x6) del tamaño nuclear normal y/o necrosis. Hay que resaltar que, sólo en raras ocasiones, se identifica CID-P en el material de biopsia en ausencia de carcinoma infiltrante.

Cuando se objetiva CID-P en las biopsias de próstata se asocia frecuentemente con cáncer de alto grado y parámetros de mal pronóstico en la prostatectomía radical, así como enfermedad potencialmente avanzada tras otras terapias (Epstein, 2015).<sup>(52)</sup> Estos hallazgos apoyan la idea de que en la mayoría de los casos CID-P representan la propagación del carcinoma intraductal dentro de los conductos y acinos pre-existentes y que CID-P en la gran mayoría de los casos no debería ser categorizado como una condición neoplásica preinvasora.

Gráfico 3 Distribución de las variables histológicas según perímetro nuclear. Hospital Lenin Año 2018.



Fuente: Registro de datos del autor



La distribución las variables histológicas según variables morfométricas, factor de forma, volumen nuclear ( tabla II) se aprecian valores incrementados de las variables factor forma (0.889  $\mu\text{m}$ ) y volumen (935.962  $\mu\text{m}$ ) que fueron los que pertenecieron al carcinoma intraductal prostático.

A criterio del autor estos valores en cuanto a la forma y volumen nuclear se deben a que en las células epiteliales tumorales del epitelio en la medida que muestran un mayor grado histológico, presentan atributos de las células neoplásicas (pleomorfismo nuclear, índice mitótico elevado y mayor tamaño nuclear) reafirmando el diagnóstico cualitativo.

En todas las investigaciones morfométricas revisadas, estas variables constituyeron pilares en la evaluación y valoración final que permitió establecer parámetros que demostraron inequívocamente la correspondencia entre el grado histológico cualitativo y cuantitativo. <sup>(30, 37)</sup>

En un estudio en Los Ángeles expuso que ambas alteraciones histológicas reportan la presencia de acinos o conductos prostáticos con células malignas o citología atípica, sin embargo el carcinoma intraductal tiene más pronunciada las anormalidades citológicas y arquitecturales, incluidos los patrones sólidos y cribiformes densos, comedonecrosis y marcado pleomorfismo nuclear, con núcleos de 6 veces su tamaño respecto a los de las células de las glándulas adyacentes no neoplásicas. Aunque en ocasiones estas morfologías no siempre están presentes y no necesariamente son requeridas para el diagnóstico. <sup>(34)</sup>

En Filadelfia varias investigaciones consultadas mostraron que la neoplasia intraepitelial prostática de alto grado está caracterizada por proliferación celular con conductos y glándulas de arquitectura normal, acompañada por cambios celulares similares a los del cáncer. Estos cambios citológicos son primeramente celulares e incluyen crecimiento nuclear con hiper cromasia, además de presencia de nucléolo prominente visible con aumento de 20X al microscopio óptico.

Como lesión premaligna esta alteración carece de invasión del estroma manteniendo la capa de células basales, que puede estar continua o disruptiva, con el uso de marcadores específicos de células basales se detecta la presencia de P63, o citoqueratina de alto peso

molecular, todos para diferenciarlo del adenocarcinoma que presenta ausencia del estrato basal. <sup>(36)</sup>

El diagnóstico de neoplasia intraepitelial prostática requiere una combinación de características citológicas como así también alteraciones en la arquitectura del epitelio, estas características son consideradas atípicas pero no neoplásicas. Los hallazgos microscópicos consisten en la proliferación de células epiteliales con cambios citológicos imitando al carcinoma, incluyendo agrandamiento del núcleo como así también del nucléolo. <sup>(17)</sup>

Se ha sospechado que determinadas lesiones atróficas pueden estar involucradas en la carcinogénesis. Así, en 1999 se propuso el término alteración inflamatoria prostática para denominar a una lesión localizada en la zona periférica de la glándula, con células epiteliales altamente proliferativas, frecuentemente acompañadas de inflamación, que ha sido postulada como lesión precursora de PIN y cáncer de próstata. Las alteraciones moleculares encontradas en la alteración inflamatoria prostática apoyan el origen de ésta en una situación de estrés oxidativo, posiblemente originado en las células inflamatorias circundantes.

Este hecho hace que algunas células epiteliales expresen genes de defensa contra el daño oxidativo del genoma, mientras que aquellas fallan en dicha expresión se tornan más vulnerables y propensas a la transformación cancerígena. Además, se ha demostrado una asociación topográfica y una transición morfológica de la alteración inflamatoria prostática con la PIN y el cáncer de próstata, además de alteraciones genéticas similares. <sup>(53)</sup>

Los valores del volumen nuclear se inscriben con una curva normal, con una cola a la derecha que refleja que se pueden encontrar algunos núcleos con valores muy diferentes al valor promedio. Se considera que estos pacientes con hiperplasia prostática presentan un incremento en el número de las células en su tejido prostático lo cual puede acompañarse de un mayor volumen nuclear.

En estudios realizados por Arenas y colaboradores <sup>(54)</sup> de la evaluación morfométrica de la próstata humana se observó un aumento con el envejecimiento en el volumen nuclear, estos resultados confirman los arrojados en el estudio el cual plantea la relación directa del envejecimiento y la Hiperplasia Prostática Benigna. El volumen nuclear y el metabolismo celular tienen estrecha relación en la hiperplasia pues las células disminuyen sus secreciones prostáticas.

El factor de forma nuclear o índice de circularidad es el grado en que la forma del núcleo en un corte transversal se aproxima a un círculo perfecto. En la fórmula que se emplea para calcular este indicador se relaciona el valor del área nuclear y el valor al cuadrado del perímetro nuclear en una fracción de donde se infiere que a mayor perímetro nuclear, más se acerca el valor a uno y este valor indica un círculo perfecto. Si el valor del perímetro es bajo el resultado tiende a alejarse de uno y aproximarse a cero lo que indica incremento de la forma elongada.

(49)

El factor de forma presentó el valor promedio de 0.92 con una desviación estándar de 0.05. Al igual que los otros indicadores estudiados su distribución sigue una curva normal con tendencia izquierda, lo que sugiere la posibilidad de encontrar valores más bajos que la media. El tamaño y la forma del núcleo están estrechamente regulados, lo que indica la importancia fisiológica de una morfología nuclear adecuada, aunque los mecanismos y funciones de la regulación del tamaño y la forma nuclear.

La correlación entre la morfología nuclear alterada y ciertos estados de enfermedad, en particular, en muchos cánceres que se diagnostican y estadifican en base a aumentos graduales en el tamaño nuclear han sido publicados en estudios y se investigan los mecanismos que regulan el tamaño y la forma del núcleo, los eventos mitóticos influyen en la morfología nuclear y el papel del tamaño y la forma nuclear en la organización subnuclear de la cromatina y la progresión del cáncer. <sup>(55)</sup>

Los resultados coinciden a los obtenidos con Marks y colaboradores <sup>(56)</sup> donde obtuvieron una mayor variación en el valor del factor forma de las células neoplásicas en próstatas caninas. En el estudio de Wang y colaboradores <sup>18</sup> demostraron que el factor de forma no difirió entre las lesiones benignas y las malignas.

La regresión lineal entre el factor de forma nuclear y el volumen nuclear de células epiteliales glandulares en la hiperplasia prostática benigna permite inferir que a mayor volumen nuclear obtendremos valores de factor de forma cercano a 1 y por tanto la circularidad del núcleo aumenta. <sup>(57)</sup>

Tabla II. Distribución de las variables histológicas cualitativas según variables morfométricas cuantitativas, factor de forma, volumen nuclear. Hospital Lenin Año 2018.

Variables morfométricas	Neoplasia intraepitelial prostática de alto grado			Carcinoma intraductal prostático		
	$\bar{X}$	S	CV	$\bar{X}$	S	CV
Factor de forma	0.834	0.085	0.102	0.889	0.063	0.071
Volumen nuclear	516.115	259.206	0.502	935.962	728.736	0.779

Leyenda: **x** media aritmética, **s** desviación estándar, **cv** coeficiente de variación

Fuente: Registro de datos del autor.

## **CONCLUSIONES**

En el análisis histomorfométrico, comprobamos que la neoplasia intraepitelial prostática de alto grado presento un mayor valor en la diferenciación glandular; debido a que a pesar de presentar en sus componentes celulares características de pleomorfismo y anaplasia, su membrana basal se mantuvo intacta, y las estructuras glandulares conservaron su disposición, respecto a la histología normal. El carcinoma intraductal prostático en contraparte, exhibió mayores resultados basado en el comportamiento de los indicadores morfométricos analizados, en consecuencia de que sus características citológicas, pleomorfismo y tamaño nuclear; evidenciaron valores que triplicaron los de las células normales; compartiendo similitudes con las alteraciones nucleares del cáncer.

## RECOMENDACIONES

1. Informar en todas las biopsias prostáticas con presencia de lesiones de neoplasia intraepitelial, sus diferentes grados, para hacer más descriptivo el diagnóstico anatomopatológico.
2. Realizar estudios morfoestereológicos a las neoplasias intraepiteliales prostáticas de alto grado para establecer un diagnóstico histológico más específico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Díaz Rojas PA, Sánchez Meca J. El área nuclear como indicador diagnóstico: un estudio metaanalítico. *Rev Cubana Invest. Bioméd.* [Internet]. 2004 [Citado 2018 Mar 27]; 15(3); 23 (3). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v23n3/ibi04304.pdf>
2. Gevaert T, Vanstreels E, Daelemans D, Franken J, van der Aa F, Roskams T, et al. Identification of different phenotypes for the interstitial cells in the upper and deep lamina propria of the dome of the human bladder. *The Journal of urology.* [Internet]. 2014 [Citado 2018 Mar 27]; 192(5):1555–63. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022534714037082>
3. Rahman SM, Itakura H. Morphometry in histopathology. An image analysis workstation for the pathology laboratory. *Anal Quant Cytol Histol* 1996; 18(6):471-80.
4. Leona FJ, Leong AS. Digital imaging applications in anatomic pathology *Adv Anat Pathol* 2003; 10(2):88-95.
5. Gombas P, Skepper JN, Krenacs T, Molnar B, Hegyi L. Past, present and future of digital pathology. *Orv Hetil* 2004; 145(8):433-43.
6. Mandarim-de-Lacerda CA Stereological tools in biomedical research. *An Acad Bras Cienc* 2003; 75(4):469-86.
7. Bolender RP. Biological stereology: History, present state, future directions. *Microscopy Res Tech* 1992; 21(4):255-261.
8. Coro Antich RM y Borrajero Martínez I. Digipat: un sistema cubano para morfometría de imágenes. *Rev Latinoam Patol* 1996; 34(1):9-10.
9. Rodríguez R, Fernández-Britto JE, Wong R, Campos R, Falcón L. Centro de Investigaciones de Patología Cuantitativa, Estereología y Morfometría (CIPCEN). MADIP, morfometría analítica y digitalización en patología: software para diagnóstico e investigación en patología. *Rev Cubana Invest Biomed* 1992; 11(2):126-8.
10. Bolender RP. Quantitative morphology for biologists and computer scientists: Computer-aided tutorial for biological stereology (version 1.0) *Microscopy Res Tech* 1992; 21(4):338-46.
11. Jarvis LR. The microcomputer and image analysis in diagnostic pathology. *Microscopy Res Tech* 1992; 2(4):3292-99.

12. Babinski M. A., Chagas M. A., Costa W. S. , Pereira M. J. Morfología y fracción del área del lumen glandular de la zona de transición en la próstata humana. Rev. Chil. Anat. 2002; 20(3):255-262.
13. Fernández Lastre M. Morfometría de cortes histológicos de los túbulos renales normales en humanos adultos Tercer Congreso virtual de Ciencias Morfológicas [Internet]. 2016 [citado 27 Ene 2019]:[aprox. 15 p.]. Disponible en:<http://www.morfovvirtual2016.sld.cu/index.php/Morfovvirtual/2016/paper/download/16/49>.
14. Toledo Hidalgo D, Díaz Rojas PA, Oro Pozo Y. Indicadores morfométricos del carcinoma papilar de tiroides en pacientes de la provincia Holguín. Morfovvirtual [Internet]. 2018 [citado 1 Jul 2019]:[aprox. 27 p.]. Disponible en: <http://www.morfovvirtual2018.sld.cu/index.php/morfovvirtual/2018/paper/viewPaper/125/253>.
15. Márquez Rubio A, Corpas Fuste S. Caracterización histológica de la Neoplasia Intraepitelial Prostática. Hospital General Universitario V. I. Lenin. Enero, 2009-diciembre, 2013. [Tesis]. Holguín: Hospital “V.I.Lenin”; 2014.
16. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason M.D, Matveev V, Mottet N, et al. Guía clínica sobre el cáncer de próstata. European Association of Urology [Internet]. 2010[Citado 27/3/2018]. Disponible en: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/01-GUIA-CLINICA-SOBRE-EL-CANCER-DE-PROSTATA.pdf>
17. Braschi E J, Santomil F, Menéndez N, Penida A. Neoplasia intraepitelial prostática: una encrucijada urológica. Puesta al día. Experiencia del hospital privado de comunidad de Mar del Plata. Revista del Hospital Privado de Comunidad [Internet]. 2008 Ago. [Citado 2018 Mar 27]; 11(1): 34-5. Disponible en: <http://hpc.org.ar/wp-content/uploads/629-r17n1p34.pdf>
18. Vera J F. Suárez F. Perspectivas de la Terapia Génica para el manejo del Cáncer de Próstata en Colombia. Urología Colombiana [Internet]. 2004 mar [Citado 2018 Mar 27]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Ignacio\\_Zarante/publication/268420983\\_Perspectivas\\_de\\_la\\_Terapia\\_Genica\\_para\\_el\\_manejo\\_del\\_Cancer\\_de\\_Prostata\\_en\\_Colombia/links/55102e4e0cf27d62b913c2bb/Perspectivas-de-la-Terapia-Genica-para-el-manejo-del-Cancer-de-Prostata-en-Colombia.pdf?origin=publication\\_detail](https://www.researchgate.net/profile/Ignacio_Zarante/publication/268420983_Perspectivas_de_la_Terapia_Genica_para_el_manejo_del_Cancer_de_Prostata_en_Colombia/links/55102e4e0cf27d62b913c2bb/Perspectivas-de-la-Terapia-Genica-para-el-manejo-del-Cancer-de-Prostata-en-Colombia.pdf?origin=publication_detail)



19. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos Estadísticas de Salud. Mortalidad por tumores malignos. En: Anuario estadístico de salud. 2019. La Habana: MINSAP [Internet]. 2019 [Citado 2018 Mar 27]. Disponible en: <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>
20. Sagué Larrea J L, Franco Camejo L, Doimeadios Rodríguez Z. Propuesta de un plan de acción para reducir la mortalidad por cáncer de próstata en Holguín. Correo Científico Médico de Holguín. [Internet]. 2017 [Citado 2018 Mar 27]; (1): 236-242. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ccm/v21n1/ccm18117.pdf>
21. Escalona Veloz R, Estrada Mateo N R. Demostración histoquímica de mucina para el diagnóstico diferencial de las lesiones benignas y malignas de próstata. MEDISAN [Internet]. 2017 Abr. [Citado 2018 Mar 27]; 21(4): 388-394. Disponible en: <http://medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/927/html>
22. Ruiz López A I, Pérez Mesa J C, Cruz Batista Y, González Lorenzo L E. Actualización sobre cáncer de próstata. Correo Científico Médico de Holguín [Internet] 2017 Sep. [Citado 2018 Mar 27]; 21(3): 876-887. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/correo/ccm-2017/ccm173u.pdf>
23. Cortés Cardona C M, Fiallos Mejía L F. Caracterización Sociodemográfica y Patológica del Cáncer de Próstata, Hospital Escuela Universitario e Instituto Hondureño de Seguridad Social, Tegucigalpa, Honduras. Archivos de Medicina. [Internet] 2017 [Citado 2018 Mar 27]; 13(2): 1-5. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/6061507.pdf>
24. Goss P E, Lee B L, Badovinac-Crnjevic T, Strasser-Weippl K, Chavarri-Guerra Y, et al. La planificación del control del cáncer en América Latina y el Caribe. The Lancet Oncology Comisión [Internet] 2013 Abr. [Citado 2018 Mar 27]; 14: 1-52. Disponible en: <https://www.thelancet.com/pb/assets/raw/Lancet/pdfs/tlo-commission/tlo-commission-series-spanish.pdf>
25. Henidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, et al. (2013) EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent—Update 2013. European Urology [Internet] 2014 Jan. [Citado 2018 Mar 27]; 65(1): 124-137. Disponible en: [https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(13\)01040-3/pdf](https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(13)01040-3/pdf)
26. American Cancer Society. Cáncer de próstata. Guía detallada del cáncer de próstata; 2015.

27. Leyva E, Ríos N, Rodríguez L, Díaz P. Comportamiento del volumen nuclear y del infiltrado inflamatorio en las hepatitis viral aguda y crónica. Hospital "V. I. Lenin". Holguín 2001. Correo Científico Médico de Holguín 2003;7(3).
- 28.19. Ochoa T, Seguí ME, Díaz PA. Morfometría de la neoplasia intraepitelial cervical. Caracterización en biopsias por ponche Hospital "V. I. Lenin" 1997. Correo Científico Médico de Holguín 1998; 2(4).
29. Quiñones Ceballos A B. Conceptualización del término neoplasia intraepitelial como estadio primario de carcinoma invasivo: garantía de una adecuada atención a los pacientes. Medisur [Internet] 2016 feb. [Citado 2018 Mar 27]; 14(1): 5-6. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3061/1994>
30. Divatia MK, Ro JY. Intraductal Carcinoma of the Prostate Gland: Recent Advances. Yonsei medical journal [Internet]. 2016 Sep [Citado 2020 Sep 15]; 57(5):1054–62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4960369/pdf/ymj-57-1054.pdf>
31. Babinski M.A., Chagas M.A., Costa W.S., Sampaio F.J. Prostatic epithelial and luminal area in the transition zone acini: morphometric analysis in normal and hyperplastic human prostate. Urogenital Research Unit, and Sections of Histology and Anatomy, Fluminense Federal University (UFF). Rio de Janeiro, Brasil: State University of Rio de Janeiro (UERJ); 2003.
32. Ito T., Dulaimi E., Smaldone M. C. High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia and Atypical Glands. [internet].2016[citado 14/3/2020].Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-800077-9.00006-2>
33. Ramos CG, Fulla J, Mercado A Detección precoz de cáncer de próstata. controversias y recomendaciones actuales. REV. MED. CLIN. CONDES. [Internet]. 2018 [Citado 2018 Mar 27]; 29(2) 128-135. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/324789170\\_Deteccion\\_precoz\\_de\\_cancer\\_de\\_prostata\\_Controversias\\_y\\_recomendaciones\\_actuales/fulltext/5e5ec9b592851cefa1da9db5/Deteccion-precoz-de-cancer-de-prostata-Controversias-y-recomendaciones\\_actuales.pdf?origin=publication\\_detail](https://www.researchgate.net/publication/324789170_Deteccion_precoz_de_cancer_de_prostata_Controversias_y_recomendaciones_actuales/fulltext/5e5ec9b592851cefa1da9db5/Deteccion-precoz-de-cancer-de-prostata-Controversias-y-recomendaciones_actuales.pdf?origin=publication_detail)

34. Xiao G., Unger P. D. Focal signet ring cell high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy. *International Journal of Surgical Pathology* [internet].2017[citado 14/3/2020]; 25(4): 344–347.Disponible en: [journals.sagepub.com/home/ijps](http://journals.sagepub.com/home/ijps)
35. Miyai K., M. K. Divatia, S. S. Shen, B. J. Miles, A. G. Ayala, J. Y. Ro, Clinicopathological analysis of intraductal proliferative lesions of prostate: intraductal carcinoma of prostate, high-grade prostatic intraepithelial neoplasia, and atypical cribriform lesión. *Human Pathology* [intenet].2014[citado 15/6/2020]; 45: 1572–1581.Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2014.03.011>
36. Marino Magdariaga D L, Sagaró del Campo N, Marino Magdariaga E. **Características histopatológicas de la neoplasia intraepitelial prostática.** *MEDISAN* [internet].2011 [citado 12/9/2019]; 15(4). Disponible en:[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192011000400012&lang=pt](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192011000400012&lang=pt)
37. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Carcinoma of the Prostate. En: *Robbins Basic Pathology Tenth Ed.* Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2018.p.699-702.
38. Arista-Nasr J., Gómez-Bustamante D., Aguilar-Magaña A. F., Saqui-Salces M., Martínez-Benítez B. Hallazgos patológicos en 100 biopsias prostáticas por punción y diagnóstico original de benignidad Departamento de Patología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y la Nutrición Salvador Zubirán.
39. Tewari A. Prostate Cancer: A Comprehensive Perspective, London: Springer-Verlag; 2013.p.215.
40. Chavarria Xicotencatl P. M., Contreras C., Ramirez Cabrera J. B., Calva Salazar F. C. "Evaluacion morfometrica nuclear en lesiones prostáticas preneoplásicas y neoplásicas malignas." [Tesis]. México: Universidad Veracruzana Facultad De Medicina; 2005.
41. Zhao J, Epstein JI. High-grade foamy gland prostatic adenocarcinoma on biopsy or transurethral resection: a morphologic study of 55 cases. *Am J Surg Pathol.* 2009 Apr;33(4):583-90

42. Wadhwa H, Terris MK, Aronson WJ, Kane CJ, Amling CL, Cooperberg MR, Freedland SJ, Abern MR. Long-term oncological outcomes of apical positive surgical margins at radical prostatectomy in the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital cohort. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016 Dec; 19(4):423-28.
43. Cury C, Azoubel R, Batigalia F. Bladder Drainage and Glandular Epithelial Morphometry of the Prostate in Benign Prostatic Hyperplasia with Severe Symptoms. *Rev Bras Urol.* [Internet]. 2006 [citado 2019 Jun 10]; 32(2): 211-215. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/7131677\\_Bladder\\_drainage\\_and\\_glandular\\_epithe](https://www.researchgate.net/publication/7131677_Bladder_drainage_and_glandular_epithe)
44. Wang N, Stenkvist BG, Tribukait B. Morphometry of nuclei of the normal and malignant prostate in relation to DNA ploidy. *Anal Quant Cytol Histol.* [Internet]. 1992 Jun [citado 2019 Feb 14]; 14(3):210-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1418270>
45. Di Donato G, Laufer Amorim R, Palmieri C. Nuclear morphometry in histological specimens of canine prostate cancer: Correlation with histological subtypes, Gleason score, methods of collection and survival time. *Epub [Internet].* 2017 Oct [citado 2019 Abr 3]; 11(4): 212-217. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28502900>
46. Boue Ávila A, Boue Ávila A, Avila Oliva M. caracterización histológica y morfométrica de la hiperplasia benigna prostática en personas mayores de 45 años de la provincia Holguín. *Morfología Virtual: Holguín: Universidad de Ciencias Médicas; 2020.*
47. Ming Z, Magi Galluzzi C. *Genitourinary pathology.* Philadelphia: Elsevier Inc.; 2007.p.59-70.
48. Bostwick DG, Brawer MK. Prostatic intra-epithelial neoplasia and early invasión in prostate cáncer. *Cancer* 1987; 59:788-794.
49. Castillo Gallardo E. Análisis de criterios patobiológicos predictivos de adenocarcinoma de próstata clínicamente insignificante para la selección de pacientes candidatos a vigilancia activa. [Tesis]. Málaga: Universidad de Málaga; 2017.

50. Ploussard G, Isbarn H, Briganti A, Sooriakumaran P, Surcel CI, Salomon L, et.al. Can we expand active surveillance criteria to include biopsy Gleason 3+4 prostate cancer? A multi-institutional study of 2,323 patients. *Urol Oncol*. 2015 Feb;33(2):71.e1-9
51. Sailer V, Stephan C, Wernert N, Perner S, Jung K, Dietel M, Kristiansen G. Comparison of p40 ( $\Delta$ Np63) and p63 expression in prostate tissues--which one is the superior diagnostic marker for basal cells?. *Histopathology*. 2013 Jul; 63(1):50-6.
52. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA; and the Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2015; 21:26-32.
53. Benedetti-Padrón I. Atrofia inflamatoria proliferativa: potencial lesión precursora de adenocarcinoma prostático. *Rev.cienc.biomed*.2014; 5(1):88-99.
54. Arenas MI, Romo E, Royuela M, Ruiz A, Fraile B, Sánchez Chapado M, Paniagua R Morphometric evaluation of the human prostate. *Int J Androl*. [Internet]. 2001 Feb [citado 2019 Feb 28]; 24(1):37-47. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11168649>
55. Broseta Rico E. *Urología Práctica*. España: Elsevier ;2017
56. Marks LS, Treiger B, Dorey FJ, Fu YS, de Kernion JB. Morphometry of the prostate: I. Distribution of tissue components in hyperplastic glands. *Rev Urology*. [Internet]. 1994 Oct [citado 2019 Feb 10]; 44(4):486-92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7524234>
57. Ventura JM. Hiperplasia Benigna Prostática. *Rev Acad Ed* [Internet]. 2010 [citado 2019 Mar 21]; 3 (6) 26-29. Disponible en: [https://www.academia.edu/37500654/HIPERPLASIA\\_BENIGNA\\_DE\\_PR%3%93STATA\\_DEFINICI%C3%93N](https://www.academia.edu/37500654/HIPERPLASIA_BENIGNA_DE_PR%3%93STATA_DEFINICI%C3%93N)



## Anexo 1

### **AVAL DEL COMITÉ DE ETICA DE LAS INVESTIGACIONES EN SALUD.**

#### **HOLGUÍN**

Los miembros del Comité de Ética de las Investigaciones en Salud, han revisado el proyecto de investigación titulado: Morfoestereología de la neoplasia intraepitelial de alto grado y el carcinoma intraductal prostático. Hospital Lenin. Año 2018.

**Autor:** Dr. Frank Ernesto López González.

A consideración del Comité se ha acordado la aprobación de la ejecución de este proyecto; considerando que:

- Cientificidad y conocimiento actualizado de los autores sobre el tema
- Diseño muestral que garantiza los principios éticos
- Formularios adecuados que garantizan la confidencialidad
- Que establezca ser realizado por los principios de la Declaración de Helsinki
- Correcta elaboración del formulario de Consentimiento Informado
- Correcta integración y experiencia del equipo de investigación

Recomendaciones:

Fecha de expedición del aval:

---

Lic. Enilvia Cuba Ramírez

Presidente del Comité de Ética

## Anexo 2

Tabla I. Distribución de la neoplasia intraepitelial de alto grado y la diferenciación glandular según variables morfométricas cuantitativas, área y perímetro.

	<b>AREA</b>	<b>PERIMETRO</b>
Número de Casos	52	52
Mínimo	903.880	122.860
Máximo	1,466,179.000	5,686.020
Media Aritmética	149,069.287	1,357.482
95.0% Limite Confidencia Menor	65,810.560	991.519
95.0% Limite Confidencia Mayor	232,328.013	1,723.444
Desviación estándar	299,059.617	1,314.511
Coficiente de Variación	2.006	0.968
Shapiro-Wilk estadístico	0.519	0.714
Shapiro-Wilk p-valor	0.000	0.000

### Anexo 3

Tabla II. Distribución del carcinoma intraductal prostático y la diferenciación glandular según variables morfométricas cuantitativas, área y perímetro.

	<b>AREA</b>	<b>PERIMETRO</b>
Número de Casos	57	57
Mínimo	399.356	48.803
Máximo	219,654.118	1,490.494
Media Aritmética	18,411.216	272.817
95.0% Limite Confidencia Menor	9,289.098	200.254
95.0% Limite Confidencia Mayor	27,533.335	345.381
Desviación estándar	34,379.537	273.477
Coficiente de Variación	1.867	1.002
Shapiro-Wilk estadístico	0.514	0.661
Shapiro-Wilk p-valor	0.000	0.000



Anexo 4

Tabla III. Distribución de la neoplasia intraepitelial de alto grado según indicadores morfométricos.

	AREA	PERIMETRO	VOLUMEN	FF
Número de Casos	374	374	374	374
Mínimo	14.100	9.930	39.650	0.430
Máximo	159.240	25.940	1,505.180	0.970
Media Aritmética	75.791	18.046	516.115	0.834
95.0% Limite Confidencia Menor	73.154	17.749	489.760	0.825
95.0% Limite Confidencia Mayor	78.428	18.342	542.470	0.843
Desviación estandar	25.938	2.916	259.206	0.085
Coeficiente de Variación	0.342	0.162	0.502	0.102
Shapiro-Wilk estadístico	0.989	0.997	0.961	0.915
Shapiro-Wilk p-valor	0.005	0.833	0.000	0.000

Anexo 5

Tabla IV. Distribución del carcinoma intraductal prostático según indicadores morfométricos.

	<b>AREA</b>	<b>PERIMETRO</b>	<b>VOLUMEN</b>	<b>FF</b>
Número de Casos	337	337	337	337
Mínimo	25.700	10.500	97.590	0.570
Máximo	291.290	33.670	3,724.550	0.970
Media Aritmética	109.319	20.685	935.962	0.889
95.0% Limite Confidencia Menor	103.334	20.150	857.876	0.882
95.0% Limite Confidencia Mayor	115.304	21.219	1,014.048	0.895
Desviación estandar	55.855	4.988	728.736	0.063
Coeficiente de Variación	0.511	0.241	0.779	0.071
Shapiro-Wilk estadístico	0.886	0.956	0.821	0.871
Shapiro-Wilk p-valor	0.000	0.000	0.000	0.000