

Sistema Gleason: acuerdos y controversias

Gleason system: agreements and controversies

Dra. Gabriela Marraco

El sistema *Gleason* es el método más difundido y aceptado en el mundo para evaluar el carcinoma de próstata. Este método fue desarrollado por el Dr. Donald Gleason y los miembros del V.A.C.U.R.G. (*Veterans Administration Cooperative Urological Research Group*)^{1,2} quienes desde el año 1960 a 1975 reunieron alrededor de 5.000 pacientes con carcinoma de próstata en un estudio clínico prospectivo randomizado. Uno de los aspectos que lo hacen único es que se fundamenta únicamente en la diferenciación glandular y el patrón de crecimiento de la neoplasia en relación con el estroma sin tener en cuenta las características citológicas. Este modelo está representado en un diagrama con cinco grados o patrones histológicos diferentes en el que los grados 1 y 5 representan respectivamente el mayor y menor grado de diferenciación tumoral. Estos grados se combinan para generar un *score* histológico al que llamamos "*Gleason* combinado" que se obtiene de la suma del patrón principal (el predominante) y el patrón secundario (el segundo más prevalente); en caso de que exista un solo patrón, éste se multiplica por dos.

En las neoplasias malignas, en general, el pronóstico está en relación con la menor diferenciación celular o el grado más alto de malignidad histológica.

En ese sentido el sistema *Gleason* tiene otro aspecto que lo distingue: el pronóstico del carcinoma prostático es intermedio entre el patrón principal y el secundario.

Este sistema es aplicable a todos los carcinomas glandulares prostáticos con excepción de los que han recibido tratamiento hormonal, ya que este tipo de tratamiento causa artefactos en el tejido que alteran su morfología y consecuentemente su adecuada evaluación.³ Tampoco se aplica en lesiones metastásicas ni en material obtenido por punción aspirativa en la que la relación epitelio-estroma no puede ser claramente evaluada.⁴

El patólogo desempeña un papel fundamental en la evaluación y graduación del carcinoma prostático, ya que aporta un dato crítico para los urólogos, oncólogos y radio-terapeutas en la elección del tratamiento y la predicción del curso de la enfermedad.

Numerosos estudios han correlacionado el *score* de *Gleason* en material de biopsia con aguja con el de la prostatectomía.^{5,6} En uno de ellos, realizado en el *Johns Hopkins Hospital*,⁷ la correspondencia fue del 64% en tumores con un *score* intermedio⁵⁻⁶ y 87,5% en los tumores con un *Gleason* igual o mayor que 7. La correlación resultó notablemente menor en aquellos casos en los que se le otorgó a la biopsia un *score* de *Gleason* bajo.²⁻⁴

Según Epstein,⁸ un *score* 2-4 no debería ser informado en material de biopsia ya que en su experiencia, la gran mayoría de estos casos corresponden a tumores con un *Gleason* más alto. Estas lesiones frecuentemente son asumidas como indolentes, de bajo grado, y podrían no definir claramente una conducta impactando en forma negativa sobre el paciente.

La asignación de un *score* más alto del correspondiente en material obtenido por biopsia también ocurre, pero es un hecho mucho menos frecuente. La interpretación

errónea del grado puede estar dada por diferentes motivos: la dificultad para poder apreciar un patrón de crecimiento infiltrativo, la escasez de la muestra o la distorsión artefactual del tejido.

El sistema *Gleason* considera la evaluación de dos patrones histológicos en una muestra, pero el aspecto morfológico del carcinoma muchas veces es más heterogéneo. Existen datos que indican que entre el 14-18% de los tumores presentan más de dos grados histológicos;⁹ en algunos casos se han descrito hasta cuatro grados diferentes.¹⁰ Estos hallazgos se observan más frecuentemente en las resecciones transuretrales en las cuales se obtiene mayor cantidad de tejido para examinar.

La presencia de un tercer patrón histológico de alto grado,^{4,5} aunque represente menos del 5% de la neoplasia en una pieza de prostatectomía radical, influye sobre el estadio patológico y la progresión tumoral;¹¹ el *score* será entonces el resultado de la suma del patrón predominante con el de más alto grado.

Si bien no hay datos exactos, cuando en las biopsias obtenidas por aguja se observan tres patrones histológicos y el menos diferenciado no es predominante, se lo incorpora como patrón secundario, asumiendo que aunque el foco sea pequeño o limitado por las características de la muestra, se correlaciona con una cantidad significativa de cáncer de grado alto en la prostatectomía.¹²

Una biopsia que incluya un foco mínimo de tumor, representado por escasas glándulas, genera discrepancias en cuanto a la adecuada forma de evaluación.

Si bien algunos autores sostienen que en un material con estas características debería ser informado un solo grado histológico, se ha demostrado que en aquellos casos con menos de un milímetro de carcinoma en uno de los fragmentos de una muestra, la asignación de un patrón primario y secundario es tan precisa como en los casos que exhiben tumores más extensos. La información del *score* en esta circunstancia también evita la interpretación errónea o la subestimación del informe por parte del urólogo.⁷

Otro motivo de controversia se presenta cuando una biopsia con carcinoma incluye fragmentos con diferentes *scores*. En estos casos, cuando se presenta al menos un fragmento con un *Gleason* alto, no es recomendable realizar un *score* conjunto entre los diferentes fragmentos y sí proceder a informarlos en forma independiente, ya que esta información tiene significado pronóstico.¹³

Una ventaja del sistema *Gleason* es su relativa facilidad para ser aprendido y aplicado. Sin embargo, los sistemas destinados a evaluar a través de la morfología son por sí mismos subjetivos, lo cual queda reflejado en las variaciones de reproducibilidad entre los observadores.

La utilización del sistema combinado de *Gleason* ha demostrado una reproducibilidad aceptable entre diferentes observadores y por un mismo observador con valores de concordancia del 80-90% cuando ambos grados son bien definidos.¹⁴ Sin embargo, publicaciones más recientes señalan diferentes resultados en estudios destinados a evaluar la reproducibilidad diagnóstica en un grupo de patólogos especialistas en urología¹⁵ y en uno de patólogos generales.¹⁶ Estos trabajos refieren que si bien en ambos la reproducibilidad entre observadores es aceptable, las causas de discordancia en los diagnósticos son diferentes en cada grupo.

La asignación de grados histológicos más bajos que los correspondientes en material de biopsia fue uno de los datos más significativos en el grupo de patólogos generales que participaron en el estudio. Esta referencia fue interpretada como un fenómeno atribuible a la diversidad de las fuentes de aprendizaje del sistema.¹⁶

El *score* de *Gleason* es uno de los factores con mayor influencia para definir un tratamiento y un importante indicador de pronóstico en el carcinoma prostático; se correlaciona con todos los parámetros patológicos que se observan en la prostatectomía radical, con la evolución de la enfermedad luego de ese procedimiento y con el curso de la enfermedad posteriormente a la radioterapia.^{17,18} También se correlaciona con hallazgos clínicos como la presencia de metástasis óseas y en partes blandas, los niveles séricos de fosfatasa ácida prostática y el dolor.¹⁹

Numerosos estudios inmunohistoquímicos, genéticos y moleculares²⁰ se están desarrollando en la búsqueda de nuevos marcadores de pronóstico y si bien algunos de ellos son considerados en algunos laboratorios como datos adjuntos para predecir la evolución de la enfermedad, todavía están en revisión.

Por lo tanto, hasta tanto no existan parámetros más exactos y objetivos, el sistema *Gleason*, pese a las deficiencias que puedan generarse por su utilización en la práctica, seguirá siendo uno de los más poderosos factores predictivos en el carcinoma de próstata.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gleason DF: Classification of prostatic carcinoma. *Cancer Chemoter Rep* 1966; 50: 125-128.
2. Gleason DF, Mellinger GT. The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group.: Prediction of prognosis for prostate adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 111: 58-64.
3. Algaba F, Epstein JI, Aldape HC, y col.: Assessment of prostate carcinoma in core needle biopsy- definition of minimal criteria for the diagnosis of cancer in biopsy material. *Cancer* 1996; 78: 376-381.

4. DeMay RM. Prostate. En: *The Art and Science of Cytopathology*. ASCP Press: Aspiration Cytology. Chicago, 1996, pp 1135-1155.
5. Bostwick DG.: Gleason grading of prostatic needle biopsies. Correlation with grade in 316 matched prostatectomies. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 796-803.
6. Spires SE, Cibull ML, Wood DP, y col.: Gleason histologic grading in prostatic carcinoma: correlation of 18 gauge core biopsy with prostatectomies. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 705-708.
7. Steinberg DM, Sauvageot J, Piantadosi S, y col.: Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason grade in academic and community settings. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 566-576.
8. Epstein, JI.: Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: A diagnosis that should not be made. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 477- 478.
9. Mc Gowan DG, Bain GO, Hanson J: Evaluation of histological grading (Gleason) in carcinoma of the prostate: adverse influence of highest grade. *Prostate* 1983; 4: 111-118.
10. Ruijter ET, van de Kaa CA, y col.: Histological grade heterogeneity in multifocal prostate cancer. Biological and clinical implications. *J Pathol* 1996; 180: 295-299.
11. Pan CC, Potter SR, Partin AW, Epstein JI.: The prognostic significance of tertiary Gleason patterns of higher grade in radical prostatectomy specimens. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 563- 569.
12. Srigley JR, Amin MB, Bostwick DG, y col.: Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the prostate gland. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1034-1039.
13. Kunz G, Epstein JI.: Should each core with prostate cancer be assigned a separate Gleason score? *Hum Path* 2003; 34 (9).
14. Bain GO, Koch M, Hanson F: Feasibility of grading prostatic carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 1982; 106: 265-267.
15. Allsbrook W, Mangold C, Johson M, y col.: Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: Urologic pathologists. *Hum Pathol* 2001; 32: 74-80.
16. Allsbrook W, Mangold C, Johson M, y col.: Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: General pathologist. *Hum Pathol* 2001; 32: 81-88.
17. Epstein JI, Partin AW, Sauvageot J, y col.: Prediction of progression following radical prostatectomy: a multivariate analysis of 721 men with long term follow up. *Am J Surg Pathol* 1996; 66: 1225-1233.
18. Green GA, Hanlon AL, y col.: Gleason score of 7 predicts a worse outcome for prostate carcinoma patients treated with radiotherapy. *Cancer* 1998; 83: 971-976.
19. Gleason D, Group TVACUR.: Histologic grading and clinical staging of prostate carcinoma. In: Tannenbaum M, ed. *Urologic Pathology: The prostate*. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1977: 171-98.
20. Ross J, Aheehan C, Dolen E, Kallakury B.: Morphologic and Molecular Prognostic markers in Prostate Cancer. *Adv Anat Pathol* 2002; 9(2): 115-128.