

**ARTÍCULO ORIGINAL**

**Demostración histoquímica de mucina para el diagnóstico diferencial de las lesiones benignas y malignas de próstata**

**Mucin histochemistry demonstration for the differential diagnosis of prostate benign and malign lesions**

**Dr. Rafael Escalona Veloz y Lic. Nora Raquel Estrada Mateo**

Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba.

**RESUMEN**

Se realizó un estudio analítico y comparativo de 553 biopsias realizadas en el Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" de Santiago de Cuba en el período 2014-2015, con vistas a valorar la utilidad de las coloraciones histoquímicas de mucina: PAS, azul alcian (2,5 pH) y PAS-azul alcian, para diferenciar las lesiones benignas y malignas de la próstata. En la serie se obtuvo 98,4 % de hiperplasias benignas positivas con el PAS y ninguna de ellas con el azul alcian, mientras que 50,9 % de todos los carcinomas resultaron positivos con esta última; por el contrario, para los carcinomas bien diferenciados, la positividad con el azul alcian resultó ser de 96,3 % y solo de 3,6 % con el PAS. Se concluye que las coloraciones histoquímicas de mucina pueden ser usadas como herramientas para distinguir el adenocarcinoma bien diferenciado de la hiperplasia prostática.

**Palabras clave:** cáncer de próstata, coloración histoquímica, hiperplasia prostática, diagnóstico anatomopatológico.

**ABSTRACT**

A comparative analytical study of 553 biopsies was carried out in "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" Teaching General Hospital in Santiago de Cuba during 2014-2015, aimed at valuating the usefulness of mucin histochemistry stains: PAS, alcian blue (2.5 pH) and PAS-alcian blue, to differentiate the prostate benign and malign lesions. In the series, 98.4% of positive benign hyperplasias with PAS was obtained and none of them with alcian blue, while 50.9% of all carcinomas were positive with the latter; on the contrary, for the well differentiated carcinomas, the positivity with alcian blue was 96.3% and just 3.6% with PAS. It was concluded that mucin histochemistry stains can be used as tools to distinguish the well differentiated adenocarcinoma from the prostatic hyperplasia.

**Key words:** prostate cancer, histochemistry stain, prostatic hyperplasia, pathologic diagnosis.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata constituye una de las principales causas de muerte en todo el orbe y es el segundo más común en el sexo masculino en el mundo. Cada año afecta alrededor de 300 000 hombres, solo superado por el cáncer de piel no melanótico en países desarrollados. La Organización Mundial de la Salud pronostica que en los próximos 10 años, si no se emprenden acciones, morirán 84 millones de personas por esta razón, lo que convierte a esta enfermedad en un problema de salud importante para la humanidad. Entre los principales factores que contribuyen a esto se encuentra la transición demográfica experimentada, la cual ha incrementado la proporción de personas de edad avanzada (envejecimiento poblacional), de ahí que predomine fundamentalmente en varones añosos, con una incidencia máxima entre los 65-75 años de edad.<sup>1,2</sup>

Los cánceres de la próstata pueden ser diagnosticados mediante el examen digital, la ecografía (ecografía transrectal), o por la determinación de los valores del antígeno específico prostático (PSA). Ninguno de estos métodos puede ayudar de manera fiable a diagnosticar todos los cánceres de la próstata, particularmente los pequeños. Por otra parte, los niveles de PSA libres, mayores de 25 %, indican bajo riesgo para el cáncer y por debajo de 10 % se considera aprensivo. Es probable que tales refinamientos sean muy útiles cuando los niveles de PSA están entre 4 y 10 ng/mL, la llamada zona gris. Su valor normal no exonera de riesgos para la detección de esta entidad clínica.<sup>3</sup>

En el 2015 fallecieron en Cuba 2 932 pacientes por cáncer de próstata, para una tasa de 52,4/100 000 hombres, con edades que fluctuaron entre los 40 y más de 80 años, con marcado predominio después de los 60.<sup>4</sup> Específicamente en Santiago de Cuba fue la primera causa de muerte en la población masculina durante el 2014, con 325 defunciones y una tasa de 61,5 x 100 000 habitantes de este sexo (Dirección Provincial de Salud. Subdirección de Estadísticas. Santiago de Cuba, 2014).

La biopsia de la próstata es fundamental para el diagnóstico definitivo de la enfermedad, la cual se realiza regularmente en todos los tejidos mediante la coloración de hematoxilina y eosina, pero en ocasiones, cuando hay que diferenciar los procesos proliferativos benignos del adenocarcinoma bien diferenciado, resulta complejo, dada la similitud entre las glándulas de ambos, en los cuales esta técnica resulta insuficiente. De ahí la necesidad de buscar una herramienta que permita la diferenciación histológica entre el adenocarcinoma bien diferenciado y el tejido prostático hiperplásico, de manera que el uso de técnicas de coloración histoquímicas pueden brindar gran ayuda en ese sentido, ya que los tejidos normal e hiperplásico producen mucinas neutras; mientras que el canceroso, ácidas.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico y comparativo de las biopsias de próstata recibidas en el departamento de Anatomía Patológica del Hospital General "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" de Santiago de Cuba en el período 2014-2015, a fin de diferenciar las lesiones benignas de las malignas mediante las coloraciones histoquímicas de ácido peryódico de Schiff (PAS, por sus siglas en inglés), azul alcian y PAS-azul alcian.

Se revisaron 553 boletas de biopsias de próstata archivadas, de las cuales se obtuvieron las variables siguientes: edad, resultados del PSA y diagnóstico

histopatológico. Este último se agrupó de acuerdo con el grado de diferenciación de la manera siguiente: bien, moderado y poco diferenciado.

Asimismo, se realizaron nuevos cortes en los bloques de parafina de las biopsias para coloraciones histoquímicas: PAS y azul alcian (2,5 pH) en el laboratorio del departamento, con el fin de realizar el estudio de la mucina y determinar los cambios funcionales del parénquima en ambas entidades clínicas patológicas. Los hallazgos histoquímicos fueron confirmados con la coloración combinada de PAS-azul alcian.

Los datos fueron procesados mediante el paquete estadístico SPSS, versión 11,5 y como medida de resumen se utilizó el porcentaje. La información obtenida se expresó en tablas para relacionar las variables y además precisar la correspondencia entre los diagnósticos histológicos y las coloraciones histoquímicas en las lesiones prostáticas diagnosticadas.

Para comprobar la efectividad de los procedimientos histoquímicos se evaluaron los resultados en términos de sensibilidad, especificidad, valor pronóstico positivo, valor pronóstico negativo y efectividad.

Entre los valores reconocidos figuraron:

- Positivo verdadero: los que tuvieron la enfermedad y la prueba histoquímica fue positiva.
- Positivo falso: los que no tenían la enfermedad y la prueba histoquímica resultó positiva.
- Negativo verdadero: los que no tenían la enfermedad y la prueba histoquímica fue negativa.
- Negativo falso: los que no tenían la enfermedad y la prueba histoquímica resultó positiva.

## RESULTADOS

En la serie (tabla 1), la mayor incidencia del cáncer de próstata ocurrió entre los 61 y 80 años de edad (80,8 %) del total de casos estudiados; sin embargo, se vio afectado un pequeño grupo de pacientes menores de 51 años y otro más numeroso por encima de los 80 (5,6 %).

**Tabla 1.** Pacientes a los que se realizó biopsia según edad

Edad (en años)	No.	%
Menos de 51	9	1,6
51 - 60	66	11,9
61- 70	234	42,3
71-80	213	38,5
Más de 80	31	5,6
Total	553	100,0

El PSA es una glicoproteína producida casi exclusivamente por el epitelio de la glándula prostática. En esta casuística (tabla 2), 277 pacientes presentaron valores elevados, por encima de los 10 ng/mL (50,1 %) del total; 132 dudosos (23,9 %) y 144 normales (26,0 %).

**Tabla 2.** Pacientes según valores del PSA

Valores del PSA	No.	%
Elevado (10 ng/mL)	277	50,1
Dudoso (>4 - <10 ng/mL)	132	23,9
Normal (0-4 ng/mL)	144	26,0
Total	553	100,0

De los 155 casos diagnosticados como adenocarcinomas (tabla 3), 122 tuvieron el PSA por encima de los 10 ng/mL, para 78,7 % del total de neoplasias malignas diagnosticadas y 4 normal (2,6 %); no obstante, 153 con hiperplasia prostática (39,9 %) también presentaron valores por encima de 10 ng/mL, al igual que 2 con prostatitis crónica (22,3 %).

**Tabla 3.** Relación entre el diagnóstico histológico y el valor del PSA

Diagnóstico histológico	PSA (ng/L)						Total	
	0-4		5-10		Más de 10			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Adenocarcinoma	4	2,6	29	18,7	122	78,7	155	28,0
Hiperplasia prostática	127	33,2	103	26,9	153	39,9	383	69,3
Prostatitis crónica	7	77,8			2	22,2	9	1,6
No útiles	6	100,0					6	1,1
Total	144	26,0	132	23,9	277	50,1	553	100,0

Asimismo, la coloración de PAS para la mucina neutra (tabla 4) fue positiva en 377 biopsias diagnosticadas como hiperplasia benigna (98,4 %) y ninguna con el azul alcian (para la mucina ácida); mientras que en los casos diagnosticados como cáncer (50,9 %), la mayor positividad ocurrió cuando las muestras fueron coloreadas con el azul alcian (para la mucina ácida).

**Tabla 4.** Resultados de la coloración de mucina en la hiperplasia benigna y el carcinoma prostático

Ítems	No.	PAS (mucina neutra)		Azul alcian (mucina ácida)	
		No.	%	No.	%
		Hiperplasia benigna prostática	383	377	98,4
Carcinoma prostático	155			79	50,9

De los 82 pacientes con adenocarcinomas prostáticos bien diferenciados, 3 resultaron positivos para la coloración de la mucina neutra, los cuales fueron considerados falsos positivos (3,7 %); mientras que 79 fueron positivos para el azul alcian (96,3 %), los que son verdaderos positivos. Entre los adenocarcinomas moderadamente y poco diferenciados, ninguno resultó positivo para la mucina neutra y ácida, pues a medida que las células cancerosas sufren desdiferenciación pierden su capacidad funcional de

elaborar mucinas. Cabe destacar que la mayoría de los adenocarcinomas bien diferenciados mostraron positividad para la mucina ácida, no así los de menor diferenciación (tabla 5).

**Tabla 5.** Resultados de la coloración de mucina según el grado de diferenciación del carcinoma prostático

Grado	No.	PAS (mucina neutra)		Azul alcian (mucina ácida)	
		No.	%	No.	%
Bien diferenciado	82	3	3,7	79	96,3
Moderado	51				
Poco diferenciado	22				
Total	155	3	1,9	79	50,9

En cuanto a la validación de las coloraciones histoquímicas realizadas para el diagnóstico diferencial entre las hiperplasias y el carcinoma prostático, la sensibilidad fue de 96,3 % y la efectividad de 100,0 %; igualmente, los valores predictivos positivo y negativo resultaron ser de 100,0 %, respectivamente, para una efectividad global de 99,3 %.

## DISCUSIÓN

El Instituto Nacional de Cáncer de los EE.UU.<sup>5</sup> informa el predominio de la enfermedad prostática en edades avanzadas, con una media de aparición del cáncer a los 72 años de edad; mientras que para otros autores,<sup>6-9</sup> esta dolencia ocurre principalmente en los mayores de 50 años.

Por otra parte, el color de piel predominante dependerá del lugar y la población que sea estudiada, por ejemplo, en esta casuística los mestizos fueron los más afectados. Al respecto, varios investigadores<sup>6,10-11</sup> señalan que es más frecuente en las personas de piel blanca; mientras que otros afirman<sup>12</sup> la preponderancia en los de piel negra.

Con respecto a los valores del PSA, Colque Mamani<sup>10</sup> obtuvo 71,3 % de resultados inferiores a 4 ng/mL y 28,67 % por encima de 4 ng/mL, considerados negativos y positivos, respectivamente, en esta investigación; asimismo, en estudios similares<sup>3,7</sup> se hacen las mismas consideraciones, de manera que dichos hallazgos coinciden con los expuestos en esta serie.

En un estudio efectuado en Venezuela en 1988 se informó 47 % de cáncer, lo que casi duplica los resultados en la presente casuística.<sup>13</sup> Por su parte, Rivero *et al*,<sup>14</sup> (48,4 %) y Fernández *et al*,<sup>7</sup> (76,0 %) también obtuvieron resultados superiores (este último es 2,7 veces lo encontrado en esta publicación).

En cuanto al diagnóstico histológico, Rivero Ojeda *et al*,<sup>14</sup> en un estudio de 1 114 pacientes, encontraron 64 afectados con rangos normales de PSA, pero con tacto rectal sospechoso, de los cuales 31 presentaron, según resultado de la biopsia, un adenocarcinoma (48,4 %); cifra superior a la obtenida en esta serie.

Mediante la coloración de mucina, Agrawal *et al*<sup>15</sup> hallaron una positividad de 98,5 % para la hiperplasia y de 46,6 %, para el adenocarcinoma.

De acuerdo con el grado del carcinoma prostático, algunos autores<sup>15</sup> señalan una positividad de 100 % para el adenocarcinoma bien diferenciado y de 0 % para los menos diferenciados, similares a los de este estudio; sin embargo, estos mismos investigadores describieron una positividad de 75,0 % para la mucina ácida en los carcinomas moderadamente diferenciados y de 38,4 % en los poco diferenciados.

Por su parte, Mathur *et al*,<sup>16</sup> refirieron resultados similares a estos últimos y superiores a los de este artículo; mientras que en los estudios de Ponder *et al* y McMahon *et al* (citados por Agrawal *et al*<sup>15</sup>) las cifras fueron de 60,0 y 38,0 %, respectivamente, inferiores también a los nuestros.

Se concluye que las coloraciones histoquímicas de mucina con azul alcian (2,5 pH) y PAS son técnicas que pueden usarse para diferenciar el adenocarcinoma bien diferenciado de las hiperplasias prostáticas, sobre todo en aquellos casos donde la malignidad es cuestionable. Aunque la mucina ácida no esté presente en los carcinomas de moderada y poca diferenciación, los resultados histológicos son suficientes para su diagnóstico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS. Control de cáncer-aplicación de conocimientos-planificación. Guía de la OMS para desarrollar programas eficaces. Ginebra: OMS;2007.
2. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins Basic Pathology. 9 ed. Madrid: Elsevier; 2012.
3. Prostate pathology [citado 11 Abr 2016].
4. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2015. La Habana: MINSAP; 2016 [citado 1 May 2016].
5. Instituto Nacional del Cáncer. Información general sobre el cáncer de próstata [citado 23 Abr 2014].
6. Kumar V, Abbas K, Fausto N, Mitchell R. Robbins Basic Pathology. 8 ed. Madrid: Elsevier Health Sciences; 2007.
7. Fernández Marichal FS, Toirám García R, Varela Álvarez A, Segura Roque O. Cáncer prostático: correlación entre el valor del antígeno prostático específico y el resultado anatomoclínico. AMC. 2015 [citado 7 Oct 2015];19(1).
8. Cáncer de próstata. Rev Galenus [citado 7 Oct 2015].
9. García García A, Matos Lobaina E, Gómez Rubino E, Guerra B, de las Mercedes Y. Obesidad y estilo de vida en los pacientes con cáncer de próstata. Rev Cubana Urol. 2013 [citado 7 Oct 2015];2(2).
10. Colque Mamani N. Evaluación de la sensibilidad y especificidad de dos métodos inmunoenzimáticos (quimioluminiscencia y ELISA) frente al estudio histopatológico, en la determinación del antígeno prostático específico, en pacientes de la Caja Petrolera de Salud, octubre-mayo 2007-2008. La Paz: Universidad Mayor de San Andrés; 2014.

11. Cano Santana N, Jerez López A, Zaragoza Durañona R. Factores de riesgo para el cáncer de próstata en el Hospital "Ernesto Guevara" de Las Tunas. Rev Cubana Urol. 2013 [citado 7 Oct 2015];2(2).
12. Pow Sang M, Destefano V, Astigueta JC, Castillo O, Gaona JL, Santaella F, et al. Cáncer de próstata en Latinoamérica. Actas Urol Esp. 2009 [citado 17 Oct 2015];33(10):1057-61.
13. Rivero D, Mora E, Perfetti W, Arcia M. Cáncer de próstata. Rev Venezolana Cir. 1988;41(1):3-7.
14. Rivero Ojeda J, Sabatier C, Gómez Cruz Y. Cáncer de próstata con antígeno prostático normal. Rev Cubana Urol. 2013 [citado 7 Oct 2015];2(2).
15. Agrawal DN, Zawar MP, Deshpande NM, Sudhamani S. The study of mucin histochemistry in benign and malignant lesions of prostate. J Sci Soc. 2014; 41:38-40.
16. Mathur SK, Gupta S, Marwah N, Narula A, Singh S, Arora B. Significance of mucin stain in differentiating benign and malignant lesions of prostate. Indian J Pathol Microbiol. 2003;46(4):593-5.

Recibido: 24 de mayo de 2016.

Aprobado: 10 de septiembre de 2016.

*Rafael Escalona Veloz*. Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", avenida Cebreco, km 1½, reparto Pastorita, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: [escalona@medired.scu.sld.cu](mailto:escalona@medired.scu.sld.cu)