

11201

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION "SALVADOR  
ZUBIRAN"**

**DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLOGICA**

**CARCINOMA XANTOMATOSO DE LA PROSTATA,  
CARACTERÍSTICAS CLINICO PATOLOGICAS DE 13 CASOS Y  
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE  
ANATOMIA PATOLOGICA PRESENTA:**

**GENNY OLVERA SALINAS**

**ASESOR: DR. JULIAN JORGE ARISTA NASR**

**MEXICO DF, SEPTIEMBRE DE 2005.**

0350863



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

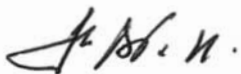
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**AUTORIZACION**



---

**Dr. Arturo Angeles Angeles**  
Jefe del Departamento de Patología



---

**Dr. Julian Jorge Arista Nasr**  
Asesor de Tesis



---

**Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez**  
Director de Enseñanza



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION  
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"  
**DIRECCION DE ENSEÑANZA**  
México, D.F.



*[Handwritten signature]*  
SUBDIVISION DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

## **Agradecimientos**

**Primero que nada quiero agradecer a Dios.**

**Gracias mamá, por ser en todo momento fuente de fuerza invencible.**

**Gracias a mi esposo Emilio, por todo tu apoyo y sobre todo por tu amor y paciencia.**

**Gracias a Romina por llenar a mi familia de felicidad. Y sobre todo gracias a tí mi pequeña niña Sara Isabel por llenar mi vida de alegría y por ser mi más grande aliciente.**

## INDICE

### Página

Introducción	1
Antecedentes sobre el carcinoma xantomatoso	3
Justificación	4
Objetivos	5
Hipótesis	5
Material y Métodos	6
Resultados	7
Cuadros y Tablas de resultados	10
Discusión	13
Conclusiones	20
Referencias	22
Anexos	

# **CARCINOMA XANTOMATOSO DE LA PROSTATA, CARACTERISTICAS CLINICO PATOLOGICAS DE 13 CASOS Y DIAGNOSTICO DIFERENCIAL**

## **INTRODUCCION**

### **Adenocarcinoma prostático de tipo habitual**

El cáncer de próstata es el sexto más común en el mundo, y el tercero en importancia en el hombre. El número estimado de casos fue de 513,000 en el año 2003. Esto representa el 9.7% de todos los tipos de cáncer en el hombre y da cuenta del 5.6% como causa de muerte. Aproximadamente uno de cada cinco hombres en América lo presentará y cerca del 3% morirá por esta causa (1, 2, 3). La mortalidad es alta en Norteamérica, en el este y norte de Europa, Australia/ Nueva Zelanda, Brasil, y África. Los rangos de mortalidad son bajos en la población asiática. En México, el cáncer de próstata ocupa el primer lugar en cuanto morbilidad por cáncer entre el sexo masculino, su frecuencia es de 16.5% entre todas las neoplasias que ocurren en hombres (4). El riesgo de padecer cáncer de próstata se incrementa con la edad. Por otra parte, entre las neoplasias que ocurren en la próstata el adenocarcinoma es la más común, varía de bien diferenciado, el cual es difícil distinguirlo de glándulas prostáticas benignas, hasta tumores poco diferenciados. Una característica común a todos los carcinomas de próstata es la presencia de sólo un tipo de célula secretora con ausencia de células basales. Desde el punto de vista histopatológico en la mayoría de los casos no hay problemas en su diagnóstico, el cual esta basado en características estructurales y citológicas, sin embargo existen entidades bien definidas que semejan las características histopatológicas del carcinoma como la adenosis, y atrofia, por otra parte es importante no confundir el carcinoma bien

diferenciado de lesiones benignas. De existir duda, se pueden recurrir a técnicas de inmunohistoquímica, las cuales permiten la identificación de células basales en las glándulas prostáticas (5).

El sistema empleado para gradificar el adenocarcinoma de próstata está basado en la escala que Gleason propuso en 1974 (6, 7). Esta escala es útil clínicamente y muestra una correlación positiva con el volumen tumoral, niveles prequirúrgicos de antígeno prostático específico, con la posibilidad de metástasis a ganglios linfáticos pélvicos y recurrencia tumoral después del tratamiento quirúrgico y radioterapia. El sistema de Gleason está basado en el patrón de proliferación glandular a bajos aumentos, las características citológicas no tienen un rol importante en la gradificación del tumor. El patrón arquitectural predominante y el segundo más frecuente se les asignan grados de 1 a 5, en donde 1 es el mejor diferenciado y 5 el menos diferenciado. Debido a que la mayoría de los carcinomas muestran más de un patrón se puede obtener la denominada suma de Gleason que combina el patrón predominante más el que le sigue en frecuencia. Una suma menor o igual a seis indica un carcinoma bien o moderadamente diferenciado con pronóstico y respuesta a tratamiento mejor, en cambio una suma de Gleason igual o mayor a siete indica carcinoma poco diferenciado y con mala respuesta al tratamiento. Se ha demostrado en varios estudios que no existe total correlación entre la suma de Gleason asignada en biopsia por punción y la asignada en productos de prostatectomía radical, por lo general se tiende a diagnosticar a las biopsias por punción con un grado de Gleason menor que el que se encuentra en la prostatectomía (8, 9).

La biopsia de próstata por punción ha mejorado el diagnóstico de cáncer de próstata, aun más que el tacto rectal, la determinación del antígeno prostático específico y el ultrasonido. El valor predictivo positivo de la biopsia de próstata varía dependiendo de la anormalidad palpable, y es de sólo del 22% al 36%, siendo la limitación más importante la baja sensibilidad.

## **Antecedentes sobre el carcinoma xantomatoso**

Al parecer, la primera descripción del carcinoma xantomatoso fue hecha por Begnardi en 1961 (10).

Se han descrito diversas variantes morfológicas en asociación con adenocarcinoma acinar convencional. Una de las más recientemente descritas y que es el tema que nos ocupa, es la variante xantomatosa, descrita por Nelson y Epstein en el año de 1993 (11). Se caracteriza por presentar abundante citoplasma espumoso, y otras características histológicas que incluyen nucleomegalia mínima o ausente con núcleos puntiformes e hiper cromáticos, nucleolo no evidente o poco aparente, y patrón infiltrante.

Las características citológicas benignas de esta entidad dificulta el diagnóstico en biopsias obtenidas con aguja fina. La importancia de definir las características histológicas del carcinoma xantomatoso es reconocer estas áreas como carcinoma y no confundirlas con procesos benignos. Con excepción de escasas publicaciones recientes de algunos autores (11,12) en donde se hacen descripciones histológicas de esta entidad; una revisión general de artículos (13, 14) y libros de patología urológica no se hace mención de alguna variante de carcinoma prostático con citoplasma xantomatoso, y sus características citológicas mínimas (15). Y por otra parte estas características se describen en otras entidades, tales como: adenosis prostática, xantoma prostático, carcinoma de bajo grado de la zona de transición, carcinoma pseudohiperplásico, que son entidades benignas y malignas que forman parte de los diagnósticos diferenciales. La técnica de inmunohistoquímica ha ayudado a esclarecer la naturaleza de estas glándulas, al mostrar ausencia de células basales.

Es frecuente encontrar asociación con adenocarcinoma acinar convencional. Se ha propuesto que el carcinoma xantomatoso debe clasificarse como carcinoma de grado intermedio.



En un informe publicado previamente, por Tan y cols. (16) se ha descrito con células de citoplasma abundante de aspecto xantomatoso, núcleo pequeño, irregular, redondo u oval e hiper cromático, las cuales se disponen formando estructuras glandulares o en agregados con formación glandular incompleta infiltrando el estroma. Las células neoplásicas mostraron positividad con hierro coloidal y azul alciano, y fueron negativas para PAS y mucicarmin. El análisis ultraestructural del citoplasma mostró numerosas vesículas bien delimitadas vacías con gran variación en el tamaño, además de gran cantidad de polirribosomas rodeando a éstas, lo cual sugiere que estas células tienen una alta proliferación.

Cinco de seis casos estudiados con adenocarcinoma prostático de aspecto xantomatoso en prostatectomías radicales, fueron tumores de alto grado con extensión extraprostática. Se consideró como una variante de adenocarcinoma prostático con comportamiento agresivo, a pesar de su aspecto histológico benigno.

## **Justificación**

La ausencia de características citológicas de malignidad tales como nucleomegalia, y nucléolos evidentes (> 15 micras) aunadas a la presencia de citoplasma xantomatoso, las cuales con frecuencia no se reconocen como parte de las variedades histológicas de adenocarcinoma prostático, pueden tener como consecuencia no diagnosticar esta variedad de carcinoma, sobre todo en biopsias por punción. Los resultados falsos negativos en el carcinoma xantomatoso pueden pasar por alto carcinomas potencialmente curables al no hacer un diagnóstico temprano, por lo que es necesario estudiar con detalle las alteraciones morfológicas de esta variante, en particular por su gran agresividad,

En un informe publicado previamente, por Tan y cols. (16) se ha descrito con células de citoplasma abundante de aspecto xantomatoso, núcleo pequeño, irregular, redondo u oval e hiper cromático, las cuales se disponen formando estructuras glandulares o en agregados con formación glandular incompleta infiltrando el estroma. Las células neoplásicas mostraron positividad con hierro coloidal y azul alciano, y fueron negativas para PAS y mucicarmin. El análisis ultraestructural del citoplasma mostró numerosas vesículas bien delimitadas vacías con gran variación en el tamaño, además de gran cantidad de poliribosomas rodeando a éstas, lo cual sugiere que estas células tienen una alta proliferación.

Cinco de seis casos estudiados con adenocarcinoma prostático de aspecto xantomatoso en prostatectomías radicales, fueron tumores de alto grado con extensión extraprostática. Se consideró como una variante de adenocarcinoma prostático con comportamiento agresivo, a pesar de su aspecto histológico benigno.

## **Justificación**

La ausencia de características citológicas de malignidad tales como nucleomegalia, y nucléolos evidentes (> 15 micras) aunadas a la presencia de citoplasma xantomatoso, las cuales con frecuencia no se reconocen como parte de las variedades histológicas de adenocarcinoma prostático, pueden tener como consecuencia no diagnosticar esta variedad de carcinoma, sobre todo en biopsias por punción. Los resultados falsos negativos en el carcinoma xantomatoso pueden pasar por alto carcinomas potencialmente curables al no hacer un diagnóstico temprano, por lo que es necesario estudiar con detalle las alteraciones morfológicas de esta variante, en particular por su gran agresividad,

con la finalidad de alertar al patólogo sobre la existencia de un proceso maligno y no confundirlo erróneamente con una condición benigna.

## **Objetivos**

Determinar la frecuencia de carcinoma xantomatoso en biopsias por punción de próstata realizadas por enfermedad neoplásica y no neoplásica

Determinar las características morfológicas de estos casos de carcinoma xantomatosos

Establecer la correlación clínico-patológica de acuerdo al comportamiento biológico de esta variante de carcinoma de próstata

Determinar los principales diagnósticos diferenciales considerando entidades benignas y malignas.

## **Hipótesis**

La variante recientemente descrita de carcinoma xantomatoso de próstata presenta características morfológicas poco usuales, con características citológicas benignas, y por lo tanto es probable que algunos de estos casos no han sido reconocidos como tal en el estudio original. La revisión retrospectiva de biopsias

con la finalidad de alertar al patólogo sobre la existencia de un proceso maligno y no confundirlo erróneamente con una condición benigna.

## **Objetivos**

Determinar la frecuencia de carcinoma xantomatoso en biopsias por punción de próstata realizadas por enfermedad neoplásica y no neoplásica

Determinar las características morfológicas de estos casos de carcinoma xantomatosos

Establecer la correlación clínico-patológica de acuerdo al comportamiento biológico de esta variante de carcinoma de próstata

Determinar los principales diagnósticos diferenciales considerando entidades benignas y malignas.

## **Hipótesis**

La variante recientemente descrita de carcinoma xantomatoso de próstata presenta características morfológicas poco usuales, con características citológicas benignas, y por lo tanto es probable que algunos de estos casos no han sido reconocidos como tal en el estudio original. La revisión retrospectiva de biopsias

con la finalidad de alertar al patólogo sobre la existencia de un proceso maligno y no confundirlo erróneamente con una condición benigna.

## **Objetivos**

Determinar la frecuencia de carcinoma xantomatoso en biopsias por punción de próstata realizadas por enfermedad neoplásica y no neoplásica

Determinar las características morfológicas de estos casos de carcinoma xantomatosos

Establecer la correlación clínico-patológica de acuerdo al comportamiento biológico de esta variante de carcinoma de próstata

Determinar los principales diagnósticos diferenciales considerando entidades benignas y malignas.

## **Hipótesis**

La variante recientemente descrita de carcinoma xantomatoso de próstata presenta características morfológicas poco usuales, con características citológicas benignas, y por lo tanto es probable que algunos de estos casos no han sido reconocidos como tal en el estudio original. La revisión retrospectiva de biopsias

por punción por enfermedad neoplásica y no neoplásica podría entonces revelar la frecuencia de esta entidad en nuestro medio.

El comportamiento clínico de esta nueva entidad es agresivo a pesar de su apariencia histológica benigna.

## **Material y Métodos**

Se revisaron los archivos de patología quirúrgica del INNCMSZ, de enero de 2000, a agosto de 2005., en los cuales se buscaron las biopsias por punción de próstata.

Se revisaron buscando áreas de carcinoma xantomatoso. Se agregaron dos casos, uno del Hospital México, y otro del Hospital Metropolitano. Aunque sólo se evaluaron en ellos las características morfológicas, ya que se desconocían los datos clínicos. Se eliminaron los casos que no contaban con los criterios morfológicos previamente descritos para carcinoma xantomatoso.

Características clínicas. Se consultaron los expedientes de cada uno de los pacientes, buscando los siguientes datos: edad, valor de antígeno prostático específico al momento del diagnóstico y después del tratamiento, sintomatología, tacto rectal, y si es que se les había realizado prostatectomía radical como tratamiento y los hallazgos en ésta. Además del curso clínico y si estaba vivo o muerto por enfermedad.

por punción por enfermedad neoplásica y no neoplásica podría entonces revelar la frecuencia de esta entidad en nuestro medio.

El comportamiento clínico de esta nueva entidad es agresivo a pesar de su apariencia histológica benigna.

## **Material y Métodos**

Se revisaron los archivos de patología quirúrgica del INNCSZ, de enero de 2000, a agosto de 2005., en los cuales se buscaron las biopsias por punción de próstata.

Se revisaron buscando áreas de carcinoma xantomatoso. Se agregaron dos casos, uno del Hospital México, y otro del Hospital Metropolitano. Aunque sólo se evaluaron en ellos las características morfológicas, ya que se desconocían los datos clínicos. Se eliminaron los casos que no contaban con los criterios morfológicos previamente descritos para carcinoma xantomatoso.

Características clínicas. Se consultaron los expedientes de cada uno de los pacientes, buscando los siguientes datos: edad, valor de antígeno prostático específico al momento del diagnóstico y después del tratamiento, sintomatología, tacto rectal, y si es que se les había realizado prostatectomía radical como tratamiento y los hallazgos en ésta. Además del curso clínico y si estaba vivo o muerto por enfermedad.

Hallazgos histopatológicos. En cada paciente se calculó el porcentaje total de carcinoma, el porcentaje de carcinoma xantomatoso, en el número total de fragmentos obtenidos en la biopsia, transición a adenocarcinoma convencional, y patrón de Gleason. En cada caso se evaluaron las siguientes características morfológicas, agrupándolas en características citológicas: epitelio columnar o cúbico, citoplasma claro con aspecto espumoso, nucleomegalia, macronúcleo, núcleos puntiformes, hipercromasia nuclear, doble nucleolo, ausencia de nucleolo, positividad para azul anciano y hierro coloidal y mitosis. Características arquitecturales: presencia de glándulas espalda con espalda, dilataciones glandulares, proyecciones papilares y bordes luminales rígidos. Características luminales: estructuras similares a cuerpos amiláceos, presencia de cristaloides, y secreción eosinófila amorfa. Otras características: invasión perineural, micronódulos colagenosos, formaciones glomeruloides y NIP (Neoplasia intraepitelial prostática).

Se realizaron estudios de inmunohistoquímica usando el anticuerpo 34bE12 para evaluar presencia o ausencia de células basales.

También se revisaron los productos de prostatectomía de tres pacientes, se buscaron y analizaron datos y criterios morfológicos: porcentaje de tumor, porcentaje de carcinoma xantomatoso, patrón de Gleason, invasión perineural, extensión extraprostática, bordes quirúrgicos, metástasis a ganglios linfáticos regionales y recurrencia.

## **Resultados**

En total se encontraron 336 biopsias por punción de próstata. De las 336 biopsias por punción de próstata estudiadas, 210 mostraron patologías benignas, mientras que una tercera parte (126) mostró adenocarcinoma acinar. El número de fragmentos analizados en cada biopsia varió de 8 a 12. En once casos se



Hallazgos histopatológicos. En cada paciente se calculó el porcentaje total de carcinoma, el porcentaje de carcinoma xantomatoso, en el número total de fragmentos obtenidos en la biopsia, transición a adenocarcinoma convencional, y patrón de Gleason. En cada caso se evaluaron las siguientes características morfológicas, agrupándolas en características citológicas: epitelio columnar o cúbico, citoplasma claro con aspecto espumoso, nucleomegalia, macronúcleo, núcleos puntiformes, hiper cromasia nuclear, doble nucleolo, ausencia de nucléolo, positividad para azul anciano y hierro coloidal y mitosis. Características arquitecturales: presencia de glándulas espalda con espalda, dilataciones glandulares, proyecciones papilares y bordes lumbinales rígidos. Características lumbinales: estructuras similares a cuerpos amiláceos, presencia de cristaloides, y secreción eosinófila amorfa. Otras características: invasión perineural, micronódulos colagenosos, formaciones glomeruloides y NIP (Neoplasia intraepitelial prostática).

Se realizaron estudios de inmunohistoquímica usando el anticuerpo 34bE12 para evaluar presencia o ausencia de células basales.

También se revisaron los productos de prostatectomía de tres pacientes, se buscaron y analizaron datos y criterios morfológicos: porcentaje de tumor, porcentaje de carcinoma xantomatoso, patrón de Gleason, invasión perineural, extensión extraprostática, bordes quirúrgicos, metástasis a ganglios linfáticos regionales y recurrencia.

## **Resultados**

En total se encontraron 336 biopsias por punción de próstata. De las 336 biopsias por punción de próstata estudiadas, 210 mostraron patologías benignas, mientras que una tercera parte (126) mostró adenocarcinoma acinar. El número de fragmentos analizados en cada biopsia varío de 8 a 12. En once casos se

encontró carcinoma xantomatoso, lo cual representa el 3.73% del total de los casos revisados. Todos los casos se diagnosticaron inicialmente como carcinoma xantomatoso (100%). Se encontraron once casos de carcinoma variedad xantomatoso, tanto puro como en combinación con carcinoma acinar convencional. El porcentaje de carcinoma xantomatoso varío de 30 % al 100% en los casos estudiados. En cinco el componente de carcinoma xantomatoso fue del 100%.

Características clínicas: la edad de los pacientes vario de 61 a 81 años, con un promedio de 67. El patrón de Gleason más frecuente fue de 3+3, suma de 6 el cual también fue el más bajo, siendo el más alto de 4+5, suma de 9. Sólo tres de los pacientes se sometieron a prostatectomía radical. Tabla 1.

El APE al momento del diagnóstico varío de 5.9 a 149 ng/mL, y la determinación del último APE, después del tratamiento, de 0.002 a 31.94 ng/mL. El tiempo de seguimiento fue de tres meses a 47 meses. El tratamiento en tres fue de prostatectomía radical, y en dos con bloqueo hormonal y radioterapia, dos pacientes sólo con bloqueo hormonal. Dos de los pacientes presentaron enfermedad metastásica al momento del diagnóstico. Un paciente mostró como manifestación clínica enfermedad metastásica en ganglios linfáticos cervicales, e infiltración a médula ósea. Y otro paciente con enfermedad metastásica confirmada con gamagrama óseo. Todos mostraron aumento de volumen y de consistencia al tacto rectal. Un paciente cursó asintomático. Tres pacientes con síntomas urinarios bajos. Cinco pacientes estaban vivos, dos con recaída bioquímica de la enfermedad y dos sin enfermedad. Dos no acudieron a sus citas posteriores. Dos pacientes no acudieron a su cita posterior a la toma de biopsia prostática donde se diagnosticó carcinoma, por lo cual se desconocen los datos. Dos pacientes son de reciente diagnóstico. Tabla 2.

Características histopatológicas. En todos los casos de biopsia por punción de próstata se observaron glándulas de pequeño a mediano tamaño con características citológicas descritas previamente en carcinoma prostático

xantomatoso, tales como: citoplasma xantomatoso eosinófilo, núcleos puntiformes con ausencia de pleomorfismo y nucléolo no evidente o poco aparente, patrón infiltrativo y células pequeñas aisladas fig 1, 2 y 3. Las células neoplásicas mostraron positividad con las reacciones de histoquímica azul alciano y hierro coloidal en un 20 a 80% fig 4 y 5. En cinco casos se encontró combinación con carcinoma acinar convencional. Con la técnica de inmunohistoquímica en búsqueda de células basales con citoquetatina 34BE12, fue negativa en todos los casos fig 6.

Tres casos mostraron invasión perineural, y tres NIP xantomatoso fig 7. Se encontraron glándulas dilatadas con proyecciones papilares hacia la luz en cuatro casos, con las características citológicas previamente descritas, y en la vecindad de éstas con glándulas de pequeño a mediano tamaño, con luces rígidas y patrón infiltrativo fig 8 y 9.

En ninguno de los casos se encontraron formaciones glomeruloides ni micronódulos colagenosos. Todos los casos mostraron secreciones intraluminales amorfas eosinófilas densas, y en dos casos semejaban cuerpos amiláceos fig 10.

Tabla 3.

En un caso se encontraron conductos de mediano tamaño dilatados con cambios xantomatosos, con presencia de células basales, en combinación con glándulas atróficas. En las áreas de carcinoma xantomatoso, con secreción eosinófila densa, que recordaba cuerpos amiláceos.

En los tres pacientes con prostatectomía, el volumen tumoral fue de menos del 5% y el mayor de más de 50%. En dos casos el patrón de Gleason fue de 3+3 y de 5+3 en el caso de mayor volumen tumoral. Sólo un caso presentó márgenes positivos. Ningún caso mostró extensión extraprostática, ganglios linfáticos positivos, ni recurrencia. Tabla 4.

**TABLA 1**

**Características clínicas de pacientes con carcinoma xantomatoso de próstata**

No. de Caso	APE I	APE F	TS	TX	EM	Vivo o muerto por enfermedad	Manifestaciones clínicas
1	5.9	0.002	15 meses	PT+RT	No	Vivo sin enfermedad	Sx. Obstructivos bajos. TR normal
2	10	6.7	49 meses	BH	No	Vivo con enfermedad	Sx. Obstructivos bajos. TR normal
3	43	31.94	4 meses	BH+RT	No	Se desconoce	Asintomático. TR: Aumento de volumen y consistencia Por TAC involucro de VS y vejiga
4	10.8	5.1	35 meses	BH	Si	Vivo con enfermedad	TR: Aumento de volumen y consistencia. TAC: involucro de VS
7	149	14.67	3 meses	RT+BH+OB	Si	Vivo con enfermedad	Metástasis a ganglios linfáticos cervicales. Infiltración a médula ósea. TR: Aumento de tamaño y consistencia
8	9	0	27 meses	PT	No	Vivo sin enfermedad	Disuria, poliaquiria. TR: Normal.

APE I, antígeno prostático específico inicial (al momento del diagnóstico ng/mL); APE F, antígeno prostático específico final (última determinación); TS, tiempo de seguimiento; EM, enfermedad metastásica; TR, tacto rectal; TX, tratamiento; PT, prostatectomía; BH bloqueo hormonal; OB orquiectomía bilateral; VS vesícula seminal; Sx, síndrome, TAC, tomografía axial computada.

**TABLA 2**

**Edad, APE, Gleason. Porcentaje de carcinoma convencional y xantomatoso en el No. Total de laminillas estudiadas en cada caso.**

No. Caso	Edad	APE	Patrones de Gleason	SG	No. Laminillas Con carcinoma	% carcinoma	% carcinoma xantomatoso	No.Total laminillas
1	61	5.9	-		1 /11	15%	100%	11
2	81	10	4+3	7	7/8	95%	100%	8
3	71	43	3+3	6	2/9	22%	90%	9
4	77	10.8	3+3	6	7/10	70%	90%	10
5	58	184	4+5	9	4/8	50%	100%	8
6	-	-	3+3	6	3/10	25%	95%	10
7	59	149	4+3	7	3/10	30%	30%	10
8	70	9	3+3	6	5/10	50%	40%	10
9	62	7	4+3	7	6/10	60%	40%	10
10	71	15	3+3	6	2/10	20%	100%	10
11	59	6.2	3+3	6	7/12	70%	100%	12

SG: suma de Gleason; APE , antígeno prostático específico

**Tabla 3****Frecuencia de características histológicas de carcinoma xantomatoso en biopsias por punción de próstata**

<b>Características estructurales</b>	<b>No. De casos</b>
Glándulas espalda con espalda	12/13
Proyecciones papilares	4/13
Dilatación glandular quística	2/13
Bordes rígidos	12/13
<b>Características citológicas</b>	
Citoplasma xantomatoso	13/13
Núcleos puntiformes	12/13
Núcleomegalia	0/13
Ausencia de nucleolo	12/13
Epitelio columnar o cúbico	13/13
Macronúcleo	0/13
Núcleos hiper cromáticos	13/13
Mitosis	0/13
Material azul anciano /hierro coloidal +	13/13
<b>Contenido en la luz</b>	
Secreción eosinófila amorfa	11/13
Estructurales similares a cuerpos amiláceos	2/13
Cristaloides intraluminales	0/13
<b>Otros</b>	
Transición a adenocarcinoma convencional	5/13
Invasión perineural	3/13
Micronódulos colagenosos	0/13
Formaciones glomeruloides	0/13
PIN xantomatoso	3/13

**Tabla 4****Características clínicas e histológicas de carcinoma xantomatoso en prostatectomía**

<b>Caso</b>	<b>GS</b>	<b>Suma de GS</b>	<b>Volumen tumor %</b>	<b>% CAX</b>	<b>EPP</b>	<b>Márgenes</b>	<b>GLM</b>	<b>Recurrencia</b>
1	3+3	6	30%	15%	No	Negativos	0/5	No
8	3+3	6	Menor al 5%	Menor de 5%	No	Negativos	0/15	No
9	5+3	8	Más de 50%	Mayor de 50%	No	Positivos	0/6	-

GS, Gleason.; %CAX porcentaje carcinoma xantomatoso; EPP enfermedad extraprostática; GLM ganglios linfáticos con metástasis.

## Discusión

En años recientes Nelson y Epstein caracterizaron la variante de carcinoma xantomatoso en 38 biopsias por punción (15). En este trabajo, se incluyeron casos en los que el cambio era focal y uno de ellos mostró solamente 20% de carcinoma de aspecto espumoso, ya que esta neoplasia habitualmente se asocia con carcinoma acinar habitual. En promedio, 72% de las biopsias mostraron carcinoma de tipo xantomatoso y 11 de los 38 mostraron únicamente carcinoma de este tipo entremezcladas con carcinoma convencional.

Los hallazgos observados en los casos estudiados, mostraron semejanzas con las ya descritas: células de abundante citoplasma claro o espumoso, las cuales están asociadas con secreción eosinófila intraluminal densa que en algunas ocasiones muestra semejanza con cuerpos amiláceos, ya que carecían de la forma redonda y de la disposición concéntrica en anillos, núcleos pequeños con aspecto picnótico que corresponde a núcleos pequeños e hiper cromáticos sin nucleolos aparentes. Su aspecto citológico de apariencia benigna puede semejar proliferaciones inflamatorias compuestas por histiocitos, pero sin embargo, la mayoría de los carcinomas xantomatosos muestran glándulas pequeñas con aspecto infiltrativo semejante al carcinoma acinar convencional, lo cual facilita su reconocimiento como una neoplasia maligna.

El citoplasma espumoso se ha asociado con presencia de lípidos intracelulares o mucina en células epiteliales, macrófagos y ocasionalmente en melanocitos. Los estudios previos de histoquímica y ultraestructurales han mostrado la ausencia de lípidos o mucina en las células espumosas del carcinoma xantomatoso de próstata. La positividad para hierro coloidal y azul alciano (pH 2.5) sugiere que las células espumosas neoplásicas contienen mucopolisacáridos y no mucina (16). En nuestro estudio todos los casos de carcinoma xantomatoso mostraron positividad citoplasmática a estas tinciones de histoquímica en un 20% a 80%.

El carcinoma xantomatoso se clasifica como una neoplasia moderadamente diferenciada histológicamente y la suma de Gleason es en general igual o superior a seis, como en todos nuestros casos. En otras ocasiones las glándulas proliferantes muestran tamaño mediano o dilatación quística. En estos últimos casos el carcinoma xantomatoso muestra aspecto infiltrativo poco aparente y el diagnóstico es particularmente difícil ya que pueden semejar diversas proliferaciones benignas como la adenosis, hiperplasia glandular, xantomas, metaplasia mucinosas y glándulas de Cowper, así como otras condiciones inflamatorias compuestas por histiocitos como la prostatitis granulomatosa idiopática. Existen otros carcinomas como el de la zona de transición y los carcinomas pseudohiperplásicos que pueden resultar difícil el diagnóstico diferencial. Ocasionalmente se pueden encontrar glándulas con aspecto xantomatoso como cambio aislado, como en cuatro casos de los estudiados en los que al revisar los rebajes del bloque de parafina se encontró carcinoma xantomatoso, lo cual plantea la importancia de alertar al patólogo al no pasar desapercibidas estas glándulas aisladas como cambio único.

Entre las entidades benignas que se deben considerar como diagnóstico diferencial están:

Adenosis prostática, es una proliferación benigna que en general se asienta en la zona de transición o periuretral y se caracteriza por presentar glándulas de pequeño a mediano tamaño, con citoplasma claro que puede semejar carcinoma xantomatoso sin embargo las glándulas en la adenosis se encuentran dispuestas estrechamente entre sí cuando se observan en biopsias por punción y carecen del aspecto infiltrativo que la gran mayoría de los carcinomas xantomatosos presentan, aunque en algunos casos puede existir el patrón infiltrativo focal de las glándulas benignas. Adicionalmente la mayoría de las glándulas en adenosis muestran núcleos normales o ligeramente aumentados de tamaño y nucléolos, células basales y asociación con glándulas de mayor tamaño con aspecto ramificado. A diferencia de la adenosis el carcinoma xantomatoso asienta en la



periferia y se asocia a veces con áreas de neoplasia intraepitelial prostática también con aspecto xantomatoso, como en dos de los casos estudiados. En caso de que se encuentre en campos histológicos aislados y exista la duda de que se trate de proliferación benigna el empleo de citoqueratina 34BE12 es de utilidad ya que en la adenosis existe positividad en las células basales, mientras que las glándulas del carcinoma xantomatoso son negativas.

**Xantoma prostático:** esta lesión es extraordinariamente rara y se caracteriza por cúmulos de histiocitos en campos aislados sin aspecto infiltrativo. La dificultad en su distinción con carcinoma xantomatoso podría radicar en aquellas biopsias en las que se obtienen escasas glándulas neoplásicas en las que no existe patrón infiltrativo. En algunos campos de esta revisión encontramos carcinomas xantomatosos a manera de carcinomas limitados en los que el diagnóstico hubiese sido muy difícil de no haber existido áreas indudablemente infiltrativas. En caso de duda deben practicarse técnicas de inmunohistoquímica para histiocitos como el CD68.

**Prostatitis granulomatosa crónica idiopática:** esta forma de prostatitis se produce por la ruptura de conductos prostáticos que despiertan una reacción histiocítica extensa. La mayoría de los casos se asocian con otras células inflamatorias incluyendo linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos y escasos neutrófilos por lo que su diagnóstico diferencial es relativamente sencillo. Sin embargo si en la proliferación de la prostatitis predominan los histiocitos cabe la posibilidad de confusión. En tales casos debe tenerse presente que el carcinoma xantomatoso se organiza en glándulas mas o menos bien definidas y aún en los carcinomas poco diferenciados no existe mezcla con elementos inflamatorio. Las tinciones de antígeno prostático en la distinción son útiles pues demuestran la naturaleza epitelial de las células malignas.

**Hiperplasia glandular de la próstata:** la hiperplasia prostática habitual puede mostrar glándulas con abundante citoplasma claro y aspecto espumoso, sin embargo las organización de las glándulas con citoplasma claro difícilmente pueden semejar el patrón infiltrativo del carcinoma xantomatoso, ya que éstas son

de mayor tamaño y no muestran patrón infiltrativo. El análisis a bajos aumentos permitirá la distinción entre ambas. A pesar de lo anterior debe enfatizarse que en algunos casos de carcinoma xantomatoso las glándulas pueden mostrar dilatación quística, con proyecciones capilares a la luz como se observó en dos de los casos aquí analizados. En tales casos el carcinoma xantomatoso puede ser obviado tal como sucedió en uno de los casos de esta serie. Afortunadamente, en otros campos existía un patrón infiltrativo indudable formado por glándulas pequeñas y esto facilitó el diagnóstico.

**Metaplasia mucinosa:** es usualmente focal, con escasas células localizadas en acinos no infiltrativos. Estas células son positivas para mucina, y positivas con reacción de histoquímica azul anciano y hierro coloidal (pH 2.5), al igual que el carcinoma xantomatoso, pero en este la positividad está dada por la presencia de mucopolisacáridos.

**Glándulas de Cowper:** también llamadas glándulas bulbouretrales, las cuales son caracterizadas por lóbulos de acinos mucinosos con conductos localizados centralmente, los cuales están inmersos en músculo esquelético.

**Hiperplasia cribiforme de células claras,** consiste en glándulas hiperplásicas benignas con citoplasma claro dispuestas en patrón cribiforme. Todas estas condiciones benignas presentan células basales.

Por otra parte entre las entidades malignas semejantes a carcinoma xantomatoso que deben considerarse como diagnóstico diferencial se encuentran: el carcinoma de bajo grado de la zona de transición, la semejanza morfológica entre los carcinomas bien diferenciados, de bajo grado de la próstata y la hiperplasia prostática o las proliferaciones glandulares benignas como adenosis pueden producir resultados falsos positivos. En nuestra experiencia, los carcinomas de bajo grado que muestra el denominado patrón de la zona de transición y los carcinomas xantomatosos puede ser difícil de distinguir, sobre todo cuando aparecen en campos histológicos aislados en biopsia por punción. La mayoría de los carcinomas de bajo grado muestran la morfología descrita por McNeal et al (17) en la zona de transición, caracterizado por glándulas

neoplásicas de diámetro variable, algunas dilatadas o quísticas, revestidas por células columnares con citoplasma pálido o claro. A diferencia de los carcinomas xantomatosos los núcleos muestran ligero aumento del tamaño y nucleolos sin embargo pueden aparecer también como núcleos de aspecto "picnótico" (hipercromáticos y pequeños) semejante al observado en los carcinomas xantomatosos. A pesar de que los núcleos en la mayoría de los carcinomas acinares muestran núcleomegalia y nucleolos aparentes que son de gran utilidad en el diagnóstico, ocasionalmente los núcleos en estas dos variedades de carcinoma pueden tener aspecto benigno. Los núcleos picnóticos deben reconocerse como un cambio útil cuando se identifican en el contexto de un agregado glandular que puede corresponder a un adenocarcinoma de bajo grado o a un carcinoma xantomatoso. Los núcleos picnóticos son de menor tamaño al de las glándulas benignas vecinas. Con frecuencia el patólogo se rehúsa a establecer el diagnóstico de malignidad si el núcleo no muestra los cambios ya mencionados. Sin embargo hasta la cuarta parte de las glándulas en carcinomas acinares pueden carecer de núcleomegalia y nucleolos prominentes. En estas biopsias el patrón infiltrativo de crecimiento y la rigidez de las luces glandulares son dos datos que deben favorecer el diagnóstico de malignidad.

Un dato de gran utilidad en el reconocimiento de los núcleos del carcinoma de la zona de transición es la alternancia de núcleos picnóticos con núcleos de mayor tamaño que muestran nucleomegalia leve o moderada y nucleolos prominentes o aparente. En general los núcleos hipercromáticos del carcinoma xantomatoso no muestran dicha alternancia y en presencia de una proliferación focal ese dato es también útil para favorecer el diagnóstico de carcinoma de bajo grado de la zona de transición. Otra diferencia importante entre ambas neoplasias es el patrón arquitectural. En el carcinoma de la zona de transición las glándulas neoplásicas se disponen estrechamente entre sí y su aspecto histológico habitual corresponde a patrones de Gleason 1, 2 y 3. Eventualmente el carcinoma con patrón de la zona de transición muestra aspecto infiltrativo, y dado que muestra citoplasma claro y núcleos picnóticos, ambas neoplasias pueden tener estrecha

semejanza, particularmente cuando se encuentra en campos aislados. En la revisión retrospectiva de esta serie, algunos casos fueron considerados en principio como carcinomas de la zona de transición, sin embargo el reconocimiento de cambio xantomatoso solo se observa con claridad en los carcinomas espumosos.

La distinción entre ambas neoplasias es crucial ya que el carcinoma de bajo grado tiene un pronóstico mucho mejor que el carcinoma xantomatoso. Si a pesar de todo la duda entre ambas neoplasias persiste, la, microscopia electrónica y las tinciones de histoquímica podrán distinguir entre ambos la gran mayoría de las veces.

El carcinoma pseudohiperplásico puede semejar a carcinomas xantomatosos en la biopsia con glándulas dilatadas, sin embargo sus características ultraestructurales y la frecuente positividad citoplasmática a las tinciones de hierro coloidal y azul anciano permiten distinguirlos de estos últimos. Además el carcinoma pseudohiperplásico semeja hiperplasia glandular benigna y muestra invariablemente nucleolos prominentes, así como ausencia de citoplasma xantomatoso aunque sí puede mostrar con frecuencia abundante citoplasma claro. En contraste, el carcinoma xantomatoso muestra núcleos pequeños de aspecto benigno que puede persuadir al observador que las glándulas proliferantes sean malignas, particularmente en carcinomas moderadamente diferenciados. En los casos informados por Nelson y Epstein(15) 74% fueron vistos en consulta, lo que confirma la dificultad que existe en su interpretación. En nuestra revisión encontramos un caso de carcinoma xantomatoso que mostraba patrón de crecimiento muy semejante al carcinoma pseudohiperplásico.

La agresividad biológica es una de las características más destacadas del carcinoma xantomatoso y con frecuencia, al momento de la prostatectomía se encuentra infiltrando la cápsula o bien ya existen metástasis. Así de los 15 casos informados por Nelson y Epstein (15), sólo cinco se encontraban limitados a la glándula. En una revisión posterior por Tan y cols (16), encontraron, que cinco de

seis casos mostraban diseminación extensa con infiltración capsular. Por lo anterior se puede concluir que esta variedad de carcinoma prostático es muy agresiva a pesar de su aspecto histológico bien diferenciado. La experiencia con esta neoplasia es sin embargo aun limitada y además de las series antes mencionadas sólo encontramos un caso adicional informado en España, en el cual se comenta su rareza y se le considera una neoplasia excepcional (18). En nuestro estudio el comportamiento clínico agresivo se confirma. Dos pacientes presentaron enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, y dos de ellos que no fueron candidatos a prostatectomía por presentar en el estudio de tomografía involucro de estructuras vecinas como vejiga, y vesículas seminales, fueron tratados con bloqueo hormonal, tuvieron recidiva bioquímica de la enfermedad en un periodo de tiempo de 3 y 4 meses respectivamente. Estos pacientes están vivos con enfermedad. A diferencia de los trabajos previos informados, de los tres pacientes con prostatectomía sólo uno mostró márgenes positivos. Dos pacientes son de reciente diagnóstico, por lo que no se puede hacer correlación clínica.

La edad promedio de presentación es aproximadamente de 65 años, aunque se han informado casos desde los 50 a los 73 años. Clínicamente no muestra diferencias con los carcinomas acinares convencionales y sólo la biopsia permitirá reconocerlos como carcinomas xantomatosos.

Nuestra experiencia tiene ciertas diferencias a la informada en la literatura y en nuestro medio hemos visto varios casos de esta neoplasia ya sea constituyendo la mayor parte del tumor o como un componente importante del mismo. La frecuencia en nuestro medio es muy superior a la informada y de 336 biopsias por punción revisadas en el periodo 2000-2005, 11 (3.7%) de ellas fueron carcinomas xantomatosos; adicionalmente estudiamos otros dos casos que provenían de otros hospitales.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

## **Conclusiones**

- 1.- La frecuencia de carcinoma xantomatoso en nuestro medio es de 3.7% en biopsias por punción de próstata.
- 2.- El diagnóstico en biopsias por punción de próstata puede tener falsos negativos, en especial cuando aparecen como glándulas dilatadas con proyecciones hacia la luz o bien solamente como glándulas de pequeño tamaño en campos aislados
- 3.- El carcinoma xantomatoso de próstata es un carcinoma de moderadamente a poco diferenciado con patrones de Gleason de 6 ó mayores.
- 4.- El carcinoma xantomatoso de próstata aunque muestra características citológicas bien diferenciadas es una neoplasia agresiva.
- 5.- El comportamiento clínico es agresivo: en tres pacientes se realizó prostatectomía de los cuales sólo uno con márgenes positivos, dos pacientes no fueron candidatos a ésta debido a enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, dos pacientes tratados con bloqueo hormonal, presentaron recaída bioquímica de la enfermedad.

6.- La presencia de glándulas de aspecto xantomatoso de manera aislada o en pequeños grupos debe alertar al patólogo sobre la existencia de carcinoma xantomatoso

7.- Por lo tanto es importante reconocer esta entidad como una variante de carcinoma de próstata de comportamiento clínico agresivo, y diferenciarla de lesiones benignas.

8.- Los diagnósticos diferenciales que deben considerarse de entidades benignas incluyen: adenosis, xantoma prostático, prostatitis granulomatosa, glándulas de Cowper, metaplasia mucinosa, e hiperplasia cribiforme de células claras. También hay que diferenciarlo de entidades malignas como el carcinoma de bajo grado de la zona de transición, y carcinoma pseudohiperplásico.

## Referencias

- 1.- Parker SI, Tong T, Bolden S. Cancer Statistics. *Cancer J Clin* 1996; 65:5-27
2. Scardino PT. Early detection of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1989; 16:635-55
- 3.- Silververg E. Statistical and epidemiologic data of urologic cancer. *Cancer* 1987; 60:692-717.
- 4.- Registro histopatológico de neoplasias en México. Epidemiología, SSA. Morbilidad regionalización 1993-1996. Mortalidad años de vida potencialmente perdidos 1985-1995. Compilado por la dirección general de Epidemiología, el Instituto Nacional de Cancerología y la asociación Mexicana de Patólogos.
- 5.-Bostwick DG. Neoplasm of the prostate. CAPÍTULO 7 EN: *Urological Surgical Pathology*. Editado por David Bostwick y Jhon Eble. Editorial Mosby 1997:355-357.
- 6.-Gleason df. Histologic grading of prostate cancer. A perspective. *Hum Pathol* 1992;23:273-79.
- 7.- Gleason DF. Histologic grading of prostatic carcinoma. En Bostwick DG; *Pathology of the prostate*, Nueva York 1990, Churchill Livingstone.
- 8.-Bostwick DG. Gleason grading of prostatic needle biopsies. Correlation with grade in 316 matched prostatectomies. *Am J Surg Pathol* 1994; 18:796-803.
- 9.- Steinberg D, Sauvageot J, Piantadosi S, Epstein J. Correlation of the prostate needle biopsy and radical Gleason grade in academic and community settings. *Am J Surg Pathol* 1997; 21:556-76.
10. Bignardi P. Prostatic carcinoma of xanthomatous type and metaplasia of similar type in the prostate. *Arch De Vecchi Anat Patol*. 1961 Jun;35:645-61.
- 11.-Epstein JI. *Differential diagnosis in pathology: urologic disorders*. New York: Igaku-Shoin, 1993:106.
- 12.- Epstein JI. Disorders of the Prostate Gland. In: Stenberg SS, ed. *Diagnosis in surgical pathology*. New York: Raven Press, 1994: 1820-1.
- 13.-Jones EC, Young RH. The differential diagnosis of prostatic carcinoma –its distinction from premalignant and pseudocarcinomatous lesions of the prostate gland. *Am J Clin Pathol* 1994; 101:48-64).



14. Mostofi FK, Stesterhenn IA, Davis CJ. Prostatic Carcinoma: problems in interpretation of prostatic biopsies. *Hum Pathol* 1992; 23: 223-41.
15. Nelson RS, Epstein JI. Prostatic carcinoma with abundant xanthomatous cytoplasm: foamy gland carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1996;20: 419-426.
- 16.- Tran TT, Sengupta E, Yan XJ. Prostatic foamy gland carcinoma with aggressive behavior: Clinicopathologic, immunohistochemical, and structural analysis. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:618-623.
17. Mc Neal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey EA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol*. 1998 Dec;12:897-906.
18. Larena Ibarguren R, Lecumberi Castellanos D, Padilla Nieva J, Crespo Atin V et al. Foamy carcinoma of the prostate. *Arch Esp Urol*. 2003 Sep; 56(7):833-5. Review. Spanish

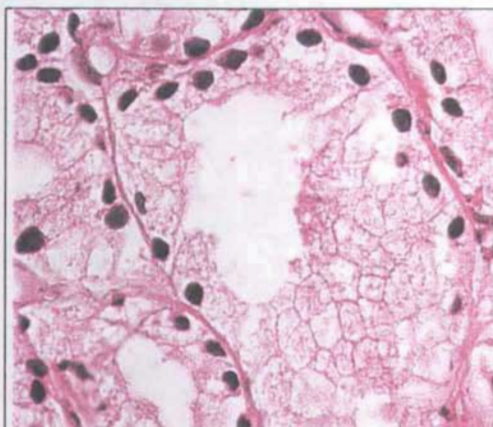


Fig 1. Citoplasma con aspecto xantomatoso, vacuolado

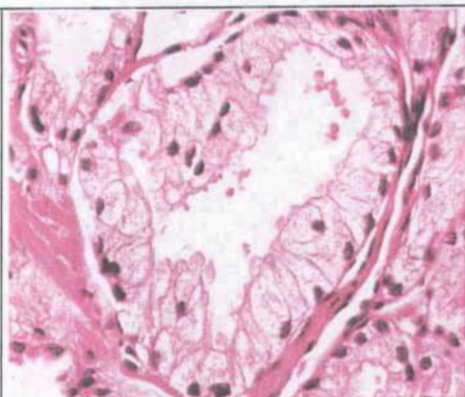


Fig 2. Citoplasma xantomatoso, núcleos picnóticos, ausencia de nucleolos.

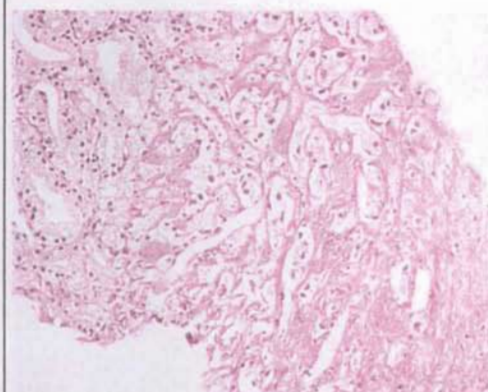


Fig 3. Glándulas de pequeño a mediano tamaño, con aspecto infiltrativo

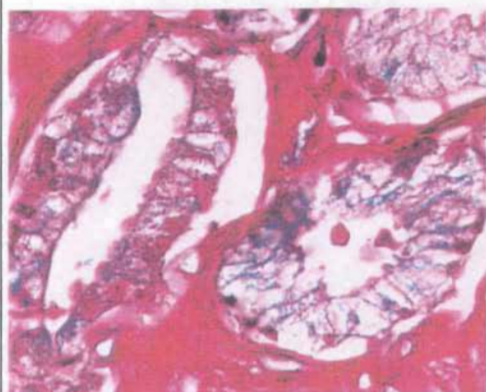


Fig 4. El citoplasma muestra positividad para hierro coloidal

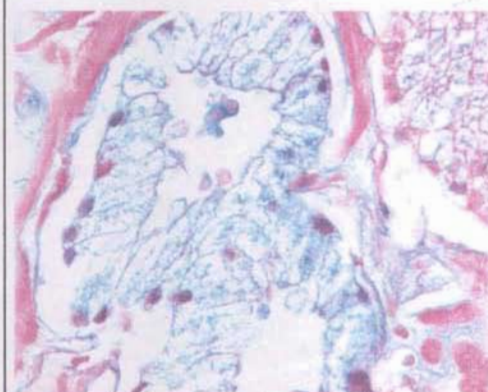


Fig 5. El citoplasma muestra positividad para azul alciano

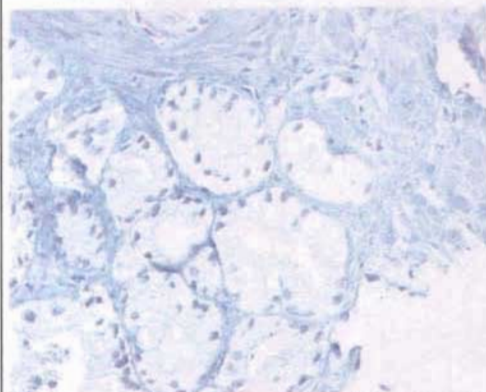


Fig 6. La reacción de inmunohistoquímica muestra ausencia de células basales

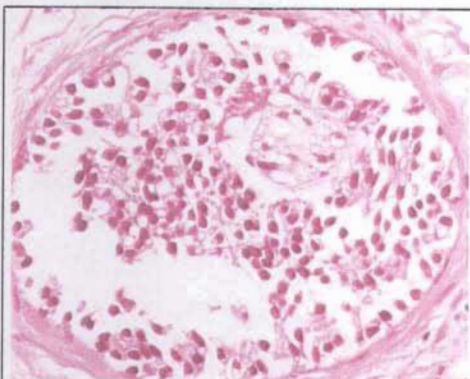


Fig 7. Invasión perineural



Fig 8. Glándulas de mediano tamaño dilatadas con proyecciones papilares hacia la luz, en la vecindad otras de pequeño a mediano tamaño.

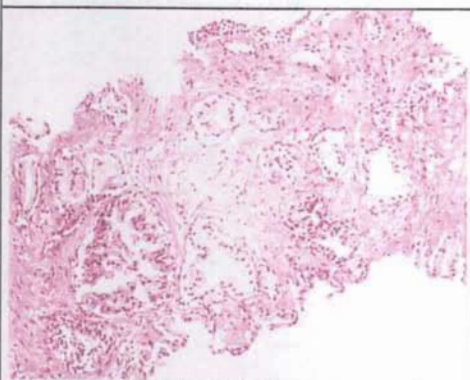


Fig 9. Hay glándulas dilatadas con proyecciones papilares, en la vecindad otras de pequeño tamaño infiltrativas

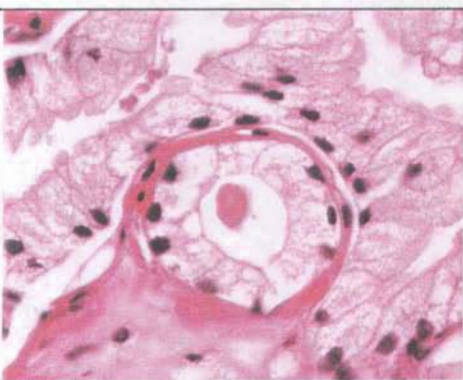


Fig 10. Presencia secreción eosinófila densa intraluminal, que semeja cuerpo amiláceo.