

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**Nueva clasificación del cáncer de próstata basada en grados de grupos pronósticos****A new prostate cancer classification based on prognostic grade groups****Xavier Farré**

Médico, especialista en Anatomía Patológica. Lleida, Cataluña (España).

RESUMEN

Introducción: En 2013, el doctor *Jonathan I. Epstein* de Johns Hopkins University propuso una nueva clasificación para el pronóstico del cáncer de próstata, basada en la recidiva bioquímica, que reflejara de forma más fidedigna la agresividad biológica del tumor y que se adecuara a las recomendaciones clínicas actuales.

Objetivo: Analizar la nueva clasificación pronóstica del cáncer de próstata, en la que se sustituyen los puntajes de Gleason de 6 a 10 por una nueva escala (Grados de Grupos pronósticos (GG) cuyos valores varían desde 1 a 5 (el grado 1 es el de pronóstico más favorable, y el grado 5 el más desfavorable).

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica de: a) el estudio original de Johns Hopkins University donde se propone la nueva clasificación, b) la publicación oficial de la International Society of Urological Pathology con la descripción de la nueva clasificación, c) una carta al director con comentarios adicionales sobre la conferencia de la International Society of Urological Pathology, d) otra carta al director sobre la nomenclatura de la nueva clasificación, y e) una revisión de la literatura para buscar los estudios de validación de la propuesta de clasificación.

Análisis e integración de la información: Se explica el origen de la nueva clasificación, así como las características de cada uno de los 5 grados de grupos pronósticos. Se compara cada grado con el sistema de Gleason original y se describen sus diferencias. Se comentan algunas cuestiones controvertidas, como la indolencia del puntaje de Gleason 6, el porcentaje de patrón 4 y cómo comunicar los patrones terciarios de Gleason con la nueva clasificación. Finalmente, se mencionan algunos estudios de validación de la nueva clasificación y se describe la relación de la misma con algunas características moleculares de los tumores.

Conclusiones: La nueva clasificación de grados de grupos pronósticos ayudará a los patólogos a mejorar la clasificación del cáncer de próstata sobre

la base de la morfología glandular. También será de utilidad para otros clínicos, investigadores y pacientes, por presentar una mejor correlación en relación con el manejo actual de la enfermedad.

Palabras clave: Próstata; cáncer; Gleason; clasificación; pronóstico.

ABSTRACT

Introduction: In 2013, Dr. Jonathan I. Epstein of the Johns Hopkins University (JHU) proposed a new prognostic classification of prostate cancer based on biochemical recurrence, which would more accurately reflect the biological aggressiveness of the tumor and fit current clinical recommendations.

Objective: To analyze the new prognostic classification of prostate cancer, in which Gleason scores from 6 to 10 are replaced by a new scale (Grade Groups (GG)) whose values range from 1 to 5, with grade 1 being the most favorable and grade 5 being the most unfavorable.

Methods: The review is based on (a) the original JHU study with the classification proposal, (b) the official publication of the International Society of Urological Pathology (ISUP) with the description of the new classification, (c) an extensive letter to the editor with additional comments on the ISUP conference, (d) another letter to the editor on the nomenclature of the new classification, and (e) a review of the literature to seek validation studies of the proposal of the classification.

Data analysis and integration: The review explains the origin of the new classification, as well as the features of each of the 5 prognostic grade groups. It compares each grade to the original Gleason system and describes its differences. It discusses some controversial issues, such as the indolence of the Gleason score 6, the percentage of pattern 4, and how to communicate the Gleason tertiary patterns with the new classification. Finally, it reports a few validation studies of the new classification and describes the relation of the new classification with some molecular characteristics of the tumors.

Conclusions: The new classification of Grade Groups will help pathologists improve the classification of prostate cancer based on glandular morphology. It will also be useful for other clinicians, researchers and patients, as it presents a better correlation with the current management of the disease.

Key words: Prostate; cancer; Gleason; classification; prognosis.

INTRODUCCIÓN

El doctor *Donald F. Gleason* publicó en 1966 una clasificación sistemática para gradar las características anatomo-patológicas del cáncer de próstata.¹ Este sistema está basado en el grado de diferenciación glandular del tumor (en inglés: *pictures*), en la cual se tienen en cuenta 5 patrones de 1 a 5 (en inglés: *grade o pattern*) que transitan de los grados de menor agresividad a la mayor, donde el puntaje o patrón combinado de Gleason (en inglés: *score*) se obtiene de la suma de patrones predominantes en el tumor.

En 1993, la OMS recomendó el uso preferente de la clasificación de Gleason en el informe anatomo-patológico referido a un diagnóstico de un cáncer de próstata.² En año 2005, en el transcurso de una Conferencia de la International Society of Urologic Pathology (ISUP), se aprobó una modificación sustancial del sistema de gradación de Gleason.³ Los cambios más importantes estuvieron relacionados con criterios morfológicos para incluir las glándulas pobremente diferenciadas como patrón de Gleason 4, y criterios más estrictos para distinguir el patrón cribiforme 4 del patrón cribiforme 3; además de recomendaciones sobre cómo gradar las diferentes variantes de cáncer de próstata y cómo reportar el grado de Gleason en la biopsia de próstata y la prostatectomía radical.

La conferencia concluyó con algunos temas controvertidos relacionados con la morfología, que quedaron pendientes de solución. La falta de consenso de ciertos problemas de gradación, los avances en investigación y los cambios en el manejo clínico del cáncer de próstata hicieron evidente la necesidad de aportar soluciones.

En 2013, el doctor *Jonathan I. Epstein* de Johns Hopkins University (JHU) lideró en EE. UU. una propuesta de clasificación que describía grados de grupos pronósticos (GG1 a GG5) basados en la recidiva bioquímica, a partir de un estudio de 7 869 pacientes tratados mediante prostatectomía radical en el Johns Hopkins Hospital de Baltimore, entre 1982 y 2011, con un seguimiento medio de 2 años (rango: 1-8 años). La recidiva bioquímica a los 5 años fue de 95 %, 83 %, 65 %, 63 % y 34 % en hombres con un GG1 a GG5, respectivamente en biopsia, y de 97 %, 88 %, 70 %, 64 % y 34 % para los GG1 a GG5 en prostatectomía radical.⁴

En 2014, la ISUP organizó una nueva conferencia de consenso en Chicago con la participación de 67 patólogos expertos en cáncer de próstata de 17 países, y 17 clínicos, incluyendo urólogos, oncólogos radioterápicos y oncólogos médicos donde se debatió este estudio y se aprobó por consenso la nueva clasificación de grados de grupos pronósticos.⁵

En esta conferencia también se aprobaron distintas propuestas de actualización de la escala de Gleason, entre las cuales destacan la asignación de un patrón de Gleason 4 a todas las glándulas cribiformes y las estructuras glomeruloides, la gradación del carcinoma mucinoso basándose en el patrón de crecimiento subyacente, la no gradación del carcinoma intraductal, la recomendación de informar del porcentaje de patrón 4 en el puntaje de Gleason 7 y la no comunicación del patrón terciario en la biopsia de próstata.

Queda pendiente aprobar la nomenclatura definitiva de esta clasificación. En la actualidad, JHU y la ISUP mantienen una disputa al respecto. Johns Hopkins defiende la denominación de "Grados de Grupos Pronósticos" y la ISUP defiende la nomenclatura "Grados de la ISUP".⁶

MÉTODOS

La base de esta revisión fue el estudio original de la JHU referido a la propuesta de clasificación de mayo de 2013, la publicación oficial de la JHU y de la ISUP con la descripción de la nueva clasificación de febrero de 2016, una extensa carta al director con comentarios adicionales sobre la conferencia de la ISUP de junio de, y otra carta al director sobre la nomenclatura de la nueva clasificación de noviembre

de 2016. Se han revisado las citas bibliográficas incluidas en estas publicaciones, de donde se ha extraído la información relacionada con los antecedentes históricos de la clasificación y el análisis crítico. Se han revisado las bases de datos Medline, SCOPUS, ScienceDirect, SciELO y LILACS entre los años 2013 y 2016 con los términos en inglés y su equivalente en español "prostate grade grouping", "prostate grade groups", "ISUP grading" y "Gleason" de donde se han obtenido los 13 estudios de validación publicados entre octubre de 2015 y diciembre de 2016.

ANÁLISIS E INTEGRACIÓN DE LA INFORMACIÓN

CARACTERÍSTICAS DE LA NUEVA CLASIFICACIÓN

El nuevo sistema de grados de grupos pronósticos (GG) está basado en las observaciones originales de Gleason y es el resultado de la evolución gradual de nuestra comprensión de la naturaleza biológica y de los distintos patrones morfológicos del cáncer de próstata. Consta de 5 grados (GG): grado 1 (GG1: Gleason ≤ 6); grado 2 (GG2: Gleason $3 + 4 = 7$); grado 3 (GG3: Gleason $4 + 3 = 7$); grado 4 (GG4: Gleason 8), y grado 5 (GG5: Gleason 9-10) (tabla).

Tabla. Características morfológicas de los grados de grupos pronósticos

Grados	Puntaje de Gleason	Patrones de Gleason	Características
1	≤ 6	1,2 y 3	Únicamente glándulas individuales y bien diferenciadas
2	$3 + 4 = 7$	3 y 4	Predominio de glándulas bien formadas con un componente menor de glándulas pobremente formadas, fusionadas y/o cribiformes
3	$3 + 4 = 7$	3 y 4	Predominio de glándulas pobremente formadas, fusionadas y/o cribiformes con un componente menor de glándulas bien formadas*
4	8	4	Únicamente glándulas pobremente formadas, fusionadas y/o cribiformes (patrón combinado 4+4)
		3 y 5	Predominio de glándulas bien formadas con un componente menor no glandular** (patrón combinado 3+5)
		3 y 5	Predominio de componente no glandular con un menor componente de glándulas bien formadas** (patrón combinado 5+3)
5	9-10	4 y 5	Ausencia de formación glandular (o con necrosis) con/sin glándulas pobremente formadas, fusionadas y/o cribiformes*

* En aquellos casos con $> 95\%$ de glándulas pobremente formadas, fusionadas y/o cribiformes o con ausencia de glándulas (o con necrosis) en la biopsia con aguja o en la prostatectomía radical, el componente de $< 5\%$ de glándulas bien formadas no cuenta para asignar el grado.

** Las glándulas pobremente formadas, fusionadas y/o cribiformes puede también ser un componente menor adicional, además del componente no glandular.

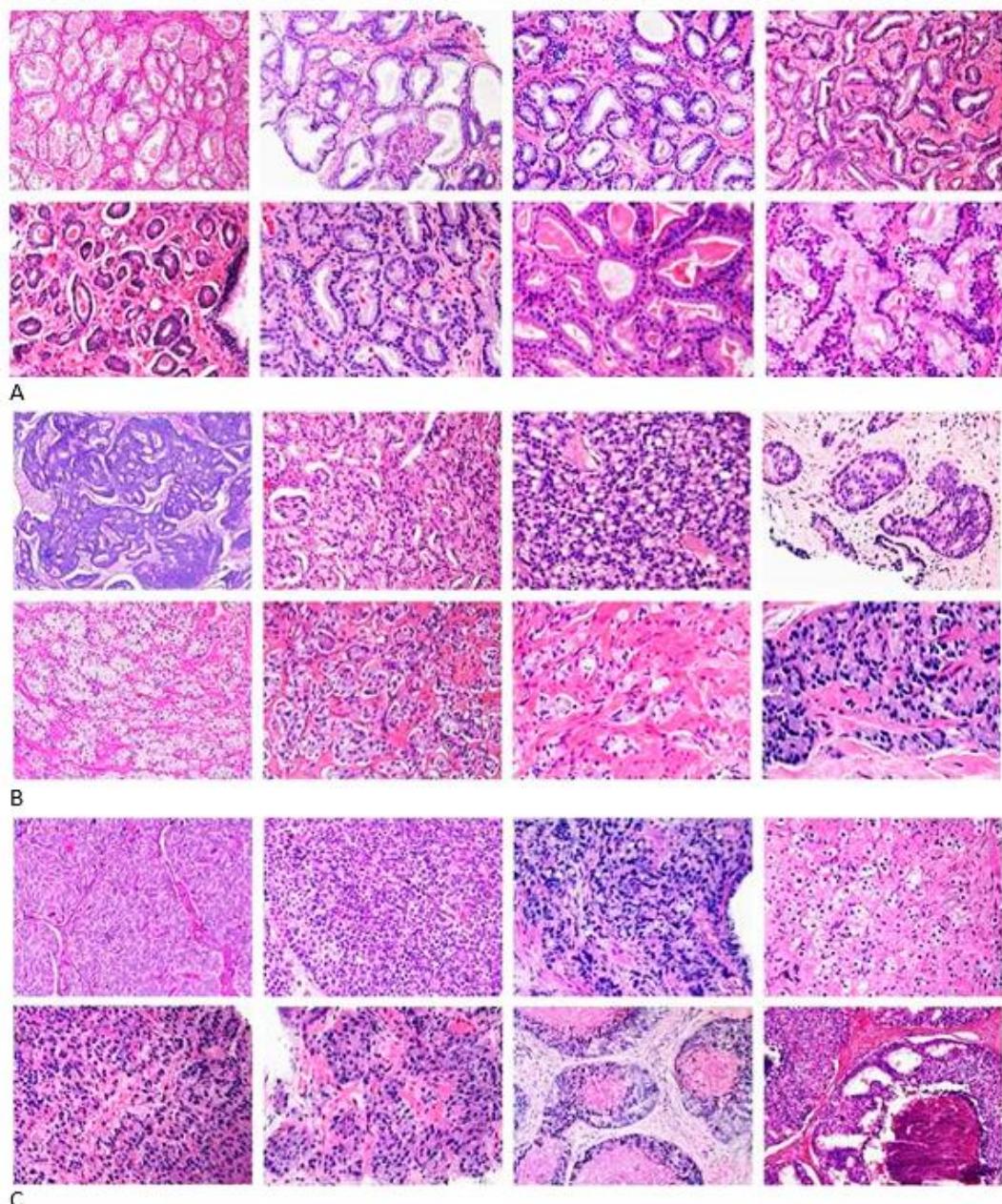
Fuente: Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma.

Am J Surg Pathol. 2016;40(2):244-52.

Una condición adicional del puntaje de Gleason $4 + 3 = 7$ es que el componente glandular bien diferenciado (patrón 3) debe constituir más del 5 % del tumor. En caso contrario, se descarta. Por lo tanto, un carcinoma de próstata con un puntaje de Gleason $4 + 3 = 7$, cuyo componente de grado 3 es inferior al 5 % del total tumoral, en realidad forma parte del grado de grupo pronóstico 4 (GG4) y no del grado de grupo pronóstico 3 (GG3).

Al igual que el sistema de Gleason original, esta nueva clasificación de grados de grupos pronósticos utiliza la combinación de los dos patrones morfológicos más frecuentes. La diferencia radica en que esta nueva clasificación utiliza un número de grados menor (únicamente 5); cada uno tiene un pronóstico distinto. El de pronóstico más favorable es el grupo 1 y de pronóstico más desfavorable es de grado 5.

Se han publicado dos herramientas útiles para facilitar la comprensión de la nueva clasificación. Por una parte, el doctor *Epstein* ha realizado un fotomontaje con múltiples fotografías donde se muestran distintos ejemplos de imágenes microscópicas de patrones de Gleason, que constituyen la base de los distintos grados de grupos pronósticos (Fig.).⁷ Por otra parte, la ISUP aprobó un diagrama realizado por la Universidad de Indiana, que muestra gráficamente los distintos grados de grupos pronósticos y actualiza los diagramas originales de la escala de Gleason.⁸



Adaptado de: Epstein JI. Prostate cancer grading: a contemporary photomontage. Am J Surg Pathol. 2016;40:137-8. The Johns Hopkins University & Jonathan I Epstein. (Se obtuvo el permiso de los autores para hacer esta presentación.)

Fig. Fotomontaje de los patrones de Gleason, base para la asignación de los grados de grupos pronósticos. A) Patrones de Gleason 1-3: Glándulas individuales y bien diferenciadas; B) Patrón de Gleason 4: Glándulas pobremente formada, fusionadas, cribiformes; C) Patrón de Gleason 5: nidos sólidos, sábanas, cordones, células individuales, necrosis.

La nueva clasificación presenta importantes diferencias en relación con el sistema de Gleason original, y mejora el modo de agrupar los distintos patrones morfológicos del cáncer de próstata según su pronóstico. También incorpora los hallazgos de la investigación del cáncer de próstata que han actualizado la definición y aplicación del sistema de Gleason original.

Existen nueve posibles puntajes de Gleason (de 2 a 10) que son el resultado de las 25 posibles combinaciones de cada uno de los 5 posibles patrones primarios y secundarios de Gleason entre sí. El gran número de categorías de puntajes existentes motivó que desde el principio, se investigara el modo de agrupar algunos de estos puntajes, asumiendo que algunos tenían un pronóstico similar y, que por lo tanto, se podrían simplificar los protocolos terapéuticos disponibles. El inconveniente es la falta de uniformidad de los distintos modos de agrupar los puntajes de Gleason, lo cual dificulta la comparación de los distintos estudios.

La clasificación actual parte de la propuesta de agrupación de los puntajes de Gleason, según las tablas de Partin. Estas fueron desarrolladas en 1993 por el doctor *Alan Partin* en Johns Hopkins University.⁹ Esta herramienta se utiliza para predecir si un tumor está localizado o no en la próstata, basándose en el estadio clínico, Antígeno Prostático Específico (APE, en inglés: *PSA*) y puntaje de Gleason. En las tablas de Partin originales se agruparon los puntajes de Gleason en: 2-4, 5, 6, 7 y 8-10. En las actualizaciones de los años 2001 y 2007, se introdujo la división del puntaje 7 en los patrones combinados 3 + 4 y 4 + 3 y se descartaron los puntajes 2 a 4, respectivamente. En la última actualización publicada en 2013,¹⁰ se dividieron los puntajes de Gleason de alto grado en 2 grupos distintos: puntaje 8 y puntajes 9-10, y se descarta el puntaje 5, por lo que las Tablas de Partin actuales agrupan los puntajes de Gleason en 6, 3 + 4, 4 + 3, 8, 9-10, lo cual coincide con los distintos grados de grupos pronósticos de la nueva clasificación.

El grado de grupo pronóstico 1 (GG1) de la nueva clasificación agrupa todos los casos con un puntaje de Gleason igual o menor a 6, según los criterios aprobados por la conferencia de la ISUP de 2014. Evita la cuestión irrelevante de distinguir entre los patrones combinados de Gleason 1 + 1, 1+2, 2+1, 2+2, 2+3, 3+2 y 3. La nueva nomenclatura como grado 1 elimina la percepción de que el puntaje de Gleason 6, en una escala de 2 a 10, es un cáncer de malignidad intermedia y, por lo tanto, de peor pronóstico al que realmente le corresponde.

El puntaje de Gleason 2 a 5 ha sido motivo de debate desde el año 2000, cuando el doctor *Epstein* publicó una editorial donde recomendaba evitar el puntaje de Gleason 2 a 4 en biopsias, debido a la poca reproducibilidad y correlación de este con el hallado posteriormente en la prostatectomía radical, que podía suponer un manejo clínico inadecuado de estos pacientes al creer que se trataban de casos indolentes.¹¹ El grado 1 y 2 de la clasificación original de Gleason incluía tumores bien diferenciados, localizados y de límites bien definidos. Es probable que la mayoría de estos casos correspondieran en realidad a hiperplasias atípicas o adenosis que no se pudieron confirmar con técnicas inmunohistoquímicas al no estar disponibles en aquella época.

Otra cuestión a resolver era la supuesta indolencia del puntaje de Gleason 6. Debido a su excelente pronóstico, se ha cuestionado si el carcinoma de próstata con un puntaje de Gleason 6 debería ser clasificado como cáncer. En un estudio con

más de 6 000 hombres con enfermedad localizada, margen de resección negativo, y puntaje de Gleason 6 en la prostatectomía radical no se observaron metástasis a distancia o mortalidad específica por cáncer de próstata. En tal caso, se puede explicar al paciente que su riesgo de progresión es prácticamente de 0 %.¹² No obstante, el patrón de Gleason 3 con un patrón de Gleason 4 adyacente puede tener potencial metastásico ya que se ha demostrado recientemente un caso con evidencia molecular de origen clonal de un cáncer letal en un foco de patrón de Gleason 3 en medio de un cáncer de alto grado.¹³ Por todo ello, en vez de modificar el "puntaje de Gleason 6" y transformarlo en un diagnóstico de "no cáncer", se ha preferido cambiar la forma de reportar el puntaje de Gleason 6 por el de grado de grupo pronóstico 1 (GG1), el más bajo de la clasificación y que cuenta con un pronóstico excelente.

En la nueva clasificación, el GG1 presenta unos criterios de gradación más estrictos. Es muy homogéneo y se compone de glándulas individuales, sin considerar su patrón infiltrativo/circunscrito, la uniformidad en la medida y forma glandular, o la cantidad de estroma. Se han excluido las lesiones cribiformes, que actualmente se consideran como un patrón 4 de Gleason, y se incorporan al GG2 y superiores. En el caso de una lesión dudosa entre un patrón de Gleason 3 y un patrón de Gleason 4, se deberían examinar más niveles de la lesión para descartar secciones tangenciales de glándulas bien formadas; y si persiste la duda, asignarle un patrón 3 e incluirla en el GG1.

Utilizando estos criterios, un paciente con un GG1 podría ser tratado con vigilancia activa en la mayoría de los casos. Sin embargo, el seguimiento es todavía necesario en aproximadamente 20 % de los casos diagnosticados con un puntaje de Gleason 6 en la biopsia y en los que se detecta un cáncer de alto grado al tratarse con una prostatectomía radical.¹⁴ Un estudio reciente también muestra que un pequeño porcentaje de pacientes incluidos en el GG1 y tratados con prostatectomía radical presentan extensión extraprostática y margen apical positivo.¹⁵ En definitiva, la decisión sobre si un paciente es candidato a vigilancia activa es compleja y no depende exclusivamente de su pertenencia al GG1. Entre los factores de decisión se incluyen múltiples hallazgos clínicos, además de la extensión del cáncer en la biopsia y los niveles de PSA, así como la voluntad expresada por el paciente para ser tratado de forma activa.

El nuevo sistema de gradación divide el puntaje de Gleason 7 y lo distribuye entre los grados de grupo pronóstico 2 y 3 (GG2 y GG3), dependiendo de si el patrón de Gleason 4 es el predominante o no (3 + 4 y 4 + 3, respectivamente). Se ha demostrado que el patrón combinado 4 + 3 presenta un peor pronóstico respecto al patrón combinado 3 + 4.¹⁶ Sin embargo, en las bases de datos clínicas el manejo de estos cánceres suele ser similar e indistinto como puntaje de Gleason 7, a pesar de los distintos pronósticos. El GG2 tiene buen pronóstico y las metástasis son poco frecuentes. Por el contrario, el GG3 tiene un pronóstico significativamente peor que el GG2, en contraposición con el puntaje de Gleason 7 que incluye los patrones combinados de Gleason 3 + 4 y 4 + 3 sin diferenciarlos entre sí.

En la conferencia de la ISUP de 2014 se acordó la recomendación de incluir el porcentaje de patrón 4 tanto en biopsias como en la prostatectomía radical, en tanto se esperaba la aprobación definitiva en futuras conferencias. Esta cuestión es especialmente importante con respecto al puntaje de Gleason 7. Por ejemplo, en el patrón combinado de Gleason 3 + 4 = 7 la fracción correspondiente al patrón 4 puede variar desde 5 % a 45 %. Por eso, algunos especialistas consideran que

podría ser útil comunicar el porcentaje de patrón 4 para valorar de forma más exacta el pronóstico en determinados pacientes con patrones combinados 3 + 4 y 4 + 3, que podrían ser candidatos a recibir tratamiento mediante vigilancia activa y radioterapia.¹⁷

El grado de grupo pronóstico 4 (GG4) incluye todos aquellos casos con un puntaje de Gleason 8. GG4 no incluye los casos de mayor grado, en contraposición con el puntaje de Gleason 8, que lo considera como un cáncer "de alto grado". Tiene un mejor pronóstico que el GG5, que se corresponde solamente con el puntaje de Gleason 9 y 10.

Este grupo es heterogéneo. Los patrones combinados de Gleason posibles en este grupo son: 4 + 4, 3 + 5 y 5 + 3. Se podría pensar en la posibilidad de que el pronóstico de los pacientes con presencia del patrón 5 (3 + 5 y 5 + 3) fuese peor que el de los pacientes con un patrón combinado de Gleason 4 + 4. En un estudio reciente no se han observado diferencias de mortalidad específica de cáncer de próstata entre los patrones combinados 4 + 4 y 3 + 5. Sin embargo, los pacientes con un patrón combinado de Gleason 5 + 3 mostraban un riesgo superior y más parecido al de los pacientes con un puntaje de Gleason 9.¹⁸ En otro estudio se plantea la posibilidad de recurrencia bioquímica en el patrón 3 + 5 podría estar sobreestimada.¹⁹ Si en futuros estudios se demuestra que el patrón combinado de Gleason 5 + 3 = 8 podría pertenecer a un diferente grado de grupo pronóstico, se procedería a su discusión y posible modificación más adelante.

El diagnóstico de los patrones combinados de Gleason 3 + 5 = 8 y 5 + 3 = 8 es muy raro en la práctica clínica si se realiza de forma correcta. En un estudio multiinstitucional con 20 824 prostatectomías radicales, únicamente se diagnosticaron 39 (0,2 %) casos con un patrón combinado de Gleason 3 + 5 = 8 y 4 (0,02 %) con un patrón combinado 5 + 3 = 8. De forma similar, utilizando 16 172 biopsias, solo se diagnosticaron 44 (0,3 %) con un patrón combinado 3 + 5 = 8 y 6 (0,04 %) con un patrón combinado 5 + 3 = 8.²⁰ Una posible causa de error es gradar un tumor con un patrón combinado 5 + 3 = 8 en una prostatectomía radical en casos en los que se distinguen dos nódulos separados con patrones combinados de Gleason de 5 + 5 = 10 y 3 + 3 = 6. Del mismo modo, un caso de biopsia puede ser diagnosticado con un patrón combinado de Gleason 5 + 3 = 8 en aquellos casos donde se distingue un patrón combinado 5 + 5 = 10 y 3 + 3 = 6 en distintos cilindros. En ambos casos, se deberían diagnosticar con un patrón combinado de Gleason 5 + 5 10 (GG5) y su pronóstico sería peor que con el puntaje de Gleason 8 (GG4).

El grado de grupo pronóstico 5 (GG5) no distingue entre los patrones combinados de Gleason 4 + 5, 5 + 4 y 5 + 5. En la conferencia de la ISUP de 2014 se acordó considerar como patrón de Gleason 5 la presencia de cilindros sólidos de pequeño tamaño, las lesiones sólidas de mediano a gran tamaño formando estructuras rosetoides y la presencia de comedonecrosis inequívoca incluso si es focal. En cambio, la presencia de restos necróticos intraluminales en glándulas no fue votada como patrón de Gleason 5 por la mayoría de delegados.²⁰ En un estudio reciente, se ha evidenciado que el patrón combinado de Gleason 5 + 4 se comporta de forma más agresiva que el patrón combinado 4 + 5.²¹ La proporción de patrón 5 podría ser un dato importante para actualizar los criterios de inclusión en los grupos GG4 y GG5.

La cuestión sobre cómo comunicar los patrones terciarios de Gleason con la nueva clasificación de grados de grupos pronósticos también se debatió en la Conferencia de la ISUP del año 2014. En la práctica, el patrón terciario de Gleason solo se utiliza para describir una mínima área de grado 5 en los casos con un patrón combinado de Gleason 3 + 4 y 4 + 3. Una manera de informar estos casos podría ser respectivamente, "Puntaje de Gleason 3 + 4=7 (Grado de grupo pronóstico 2) con patrón terciario 5" y "Puntaje de Gleason 4 + 3= 7 (Grado de grupo pronóstico 3) con patrón terciario 5". Una manera simplificada de informar estos casos podría ser la denominación grado de grupo pronóstico 2⁺ (GG2⁺) y grado de grupo pronóstico 3⁺ (GG3⁺).²⁰ Se espera que en el futuro la ISUP publique recomendaciones específicas sobre cómo incluir el patrón terciario de Gleason en la nueva clasificación de grupos de grados.

Con posterioridad a la conferencia de la ISUP del año 2014, han aparecido nuevos estudios que validan de forma positiva la utilidad de la nueva clasificación de grados de grupos pronósticos. En la mayoría de estos estudios se analiza la recurrencia bioquímica determinada con el PSA en pacientes con carcinoma de próstata localizado tanto en series hospitalarias independientes como en registros node tumores.²²⁻²⁸ Recientemente, han aparecido otros estudios que confirman la utilidad pronóstica de esta clasificación en otros escenarios; por ejemplo, cuando se analiza atendiendo a la mortalidad por cáncer de próstata, la supervivencia global en pacientes diagnosticados con cáncer de próstata metastásico y la supervivencia libre de resistencia a la castración.²⁹⁻³¹ En todos estos casos, la nueva clasificación empeoró el pronóstico de los pacientes a medida que aumentaba el GG de 1 a 5.

Se ha investigado la utilidad de la nueva clasificación en otros marcos. *Rubin* y otros secuenciaron 426 muestras de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata localizado, tratados con prostatectomía radical. Observaron un incremento en la frecuencia de amplificaciones y delecciones del genoma y mutaciones puntuales al aumentar el grado de grupo pronóstico. Además, el GG1 era haploide en su totalidad, mientras que GG2 a GG5 mostraron un incremento progresivo de la poliploidía. Por último, constataron que los GG1 a GG3 representaban clases distintas de tumores y los GG4 y GG5 presentaron similitudes en su genoma³². Por otra parte, *Loeb* y otros comunicaron que el nuevo sistema de grados de grupos pronósticos desde 1 a 5 es más comprensible que el anterior para la población en general, a partir de las conclusiones obtenidas de pacientes participantes en grupos de discusión sobre el sistema de Gleason original y la nueva clasificación.³³

No todos los estudios de validación han aportado conclusiones positivas. *Dell'Oglio* y otros han cuestionado la utilidad de esta clasificación para predecir la recurrencia clínica, definida por la recidiva en ganglios linfáticos, esquelética o visceral.³⁴

Estos estudios de validación presentan algunas debilidades en su diseño como por ejemplo un número insuficiente de pacientes, la ausencia de un mecanismo de revisión centralizado de casos correspondientes a múltiples instituciones, la utilización de pacientes anteriores a 2005 cuando el diagnóstico y tratamiento era distinto, así como el uso de biopsias con 6 cilindros que hoy se consideran un muestreo insuficiente. El concepto de recurrencia bioquímica también debería distinguir de forma clara entre persistencia de la enfermedad y progresión de la enfermedad hacia la letalidad. Se espera que la utilidad de la nueva clasificación

se irá conociendo mejor en el futuro cuando se publiquen estudios con seguimientos de pacientes largos y métodos de diagnóstico y tratamiento actualizados, que permitan un estudio más exacto del desarrollo de metástasis y de la mortalidad.

En estos últimos años se han producido una serie de descubrimientos moleculares que permiten avanzar en el campo de la medicina de precisión, a fin de proporcionar nuevas herramientas para el diagnóstico y el tratamiento personalizado del cáncer de próstata. Algunas empresas privadas han iniciado la comercialización en algunos países de pruebas que detectan determinados perfiles de ARN en el cáncer de próstata (*Oncotype DX, Prostate and Decipher*), a pesar del inconveniente que supone su coste elevado. Estas nuevas pruebas diagnósticas han demostrado que son más potentes en su capacidad pronóstica cuando se combinan con parámetros clínico-patológicos ya conocidos, como el grado tumoral. Por lo tanto, es improbable que el grado histopatológico del cáncer de próstata sea considerado como superfluo en el futuro, y permanecerá como uno de los más potentes factores pronósticos por sí mismo, y cuando se utilice asociado a nuevos biomarcadores.

La recomendación es que en el futuro inmediato se incluyan tanto el puntaje de Gleason como los grados de grupos pronósticos en el informe anatomicopatológico, de forma conjunta, redactando el puntaje de Gleason seguido del grado de grupo pronóstico en paréntesis y añadiendo un comentario que explique su significado. Como resultado de las diferencias significativas de criterio y comunicación al comparar con el sistema de grados de Gleason original, se considera a los nuevos grados propuestos como un nuevo sistema de gradación, a pesar de que se pueda considerar como una nueva agrupación de sistema de Gleason original modificado. El nuevo sistema de gradación con grupos pronósticos 1 a 5 ha sido aceptado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) e incluido en la edición del año 2016 de *Pathology and Genetics: Tumour of the Urinary System and Male Genital Organs*.³⁵

CONCLUSIONES

La nueva clasificación de grados de grupos pronósticos ayudará a los patólogos a mejorar la clasificación del cáncer de próstata en base a la morfología glandular. También será de utilidad para otros clínicos, investigadores y pacientes, al presentar una mejor correlación con el manejo actual de la enfermedad, incluida la vigilancia activa de pacientes con cáncer de bajo grado.

La traslación de grados de grupos pronósticos debería producirse de forma bastante sencilla, ya que se basa en los puntajes de Gleason. Se espera que en uno o dos años siguientes, después un periodo en el que se reporten los cánceres con el sistema antiguo y el actualizado, y se adapten las bases de datos institucionales y nacionales, esta clasificación se acepte y sea de uso habitual en la práctica clínica.

Agradecimientos

El autor le agradece al Dr. *Antonio López Beltrán* (Universidad de Córdoba, España) por sus comentarios durante la preparación del manuscrito. También agradece al Dr. *Jonathan I. Epstein* (Johns Hopkins University, Baltimore, MD, Estados Unidos de América) por autorizar la publicación del fotomontaje de los patrones de Gleason.

Conflicto de intereses

El autor declara que no tiene conflicto de intereses, "que ha escrito el artículo sin ningún tipo de influencia financiera relacionada con empresas privadas que pudieran influir en la manera como se redacta el artículo y el contenido específico de este."

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep.* 1966; 50(3):125-8.
2. Murphy GP, Busch C, Abrahamsson PA, Epstein JI, McNeal JE, Miller GJ, et al. Histopathology of localized prostate cancer. Consensus Conference on Diagnosis and Prognostic Parameters in Localized Prostate Cancer. Stockholm, Sweden. May 12-13, 1993. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1993;162:7-42.
3. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL, and the ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29(9):1228-42.
4. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JL. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int.* 2013; 111(5):753-60.
5. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2016; 40(2):244-52.
6. Zietman A, Smith J, Klein E, Droller M, Dasgupta P, Catto J. Reply to letter to editor about new Gleason grading system: Statement from the editors of six journals [carta]. *Urol Oncol.* 2016;34(11):481.
7. Epstein JI. Prostate cancer grading: a contemporary photomontage [carta]. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(1):137-8.

8. Delahunt B, Egevad L, Grignon DJ, Srigley JR, Sasmaratunga H. Prostate cancer grading: recent developments and future directions. *BJU Int.* 2016;117 Suppl 4:7-8.
9. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. *JAMA*. 1997;277(18):1445-51
10. Eifler JB, Feng Z, Lin B, Partin MT, Humphreys EB, Han M, et al. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin Tables) based on cases from 2006-2011. *BJU Int.* 2013;111(1):22-9.
11. 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(4):477-8.
12. Miyamoto H, Hernandez DJ, Epstein JI. A pathological reassessment of organ-confined, Gleason score 6 prostatic adenocarcinomas that progress after radical prostatectomy. *Hum Pathol.* 2009;40(12):1693-98.
13. Haffner MC, Mosbruger T, Esopi DM, Fedor H, Heaphy CM, Walker DA, et al. Tracking the clonal origin of lethal prostate cancer. *J Clin Invest.* 2013;123(11):4918-22.
14. Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, Pierorazio PM. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: Incidence and predictive factors using the modified Gleason Grading system and factoring in tertiary grades. *Eur Urol.* 2012;61(5):1019-24.
15. Kryvenko ON, Epstein JI. Definition of insignificant tumor volume of Gleason score 3+3= 6 (Grade Group 1) prostate cancer at radical prostatectomy - Is it time to increase the threshold? *J Urol.* 2016;196(6):1664-9.
16. Wright JL, Salinas CA, Lin DW, Kolb S, Koopmeiners J, Feng Z, et al. Prostate cancer specific mortality and Gleason 7 disease differences in prostate cancer outcomes between cases with Gleason 4+3 and Gleason 3+4 tumours in a population based cohort. *J Urol.* 2009;182(6):2702-7.
17. Sauter G, Steurer S, Clauditz TS, Krech T, Wittmer C, Lutz F, et al. Clinical utility of quantitative Gleason grading in prostate biopsies and prostatectomy specimens. *Eur Urol.* 2016;69(4):592-8.
18. Mahal BA, Muralidhar V, Chen YW, Choueiri TK, Hoffman KE, Hu JC, et al. Gleason score 5+3=8 prostate cancer: much more like Gleason score 9? *BJU Int.* 2016;118(1):95-101.
19. van den Bergh RC, van der Kwast TH, de Jong J, Zargar H, Ryan AJ, Costello AJ, et al. Validation of the novel International Society of Urological Pathology 2014 five-tier Gleason grade grouping: biochemical recurrence rates for 3+5 disease may be overestimated. *BJU Int.* 2016;118(4):502-5.

20. Epstein JI. International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer. Author's reply [Carta]. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(6):862-4.
21. Lim SK, Kim KH, Shin TY, Chung BH, Hong SJ, Choi YD, et al. Gleason 5+4 has worse oncological and pathological outcomes compared with Gleason 4+5: significance of Gleason 5 pattern. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(9):127-32.
22. Samaratunga H, Delahunt B, Gianduzzo T, Coughlin G, Duffy D, LeFevre I, et al. The prognostic significance of the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for prostate cancer. *Pathology.* 2015;47(6):515-9.
23. Delahunt B, Egevad L, Srigley JR, Steigler A, Murray JD, Atkinson C, et al. Validation of International Society of Urological Pathology (ISUP) grading for prostatic adenocarcinoma in thin core biopsies using TROG 03-04 RADAR trial clinical data. *Pathology.* 2015;47(6):520-5.
24. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A contemporary prostate cancer grading system: A validated alternative to the Gleason score. *Eur Urol.* 2016;69(3):28-35.
25. Milonas D, Venclovas Z, Astrauskas M, Gudinaviciene I, Smaliate G. Impact of new Gleason grade grouping on pathological and clinical outcomes after radical prostatectomy [resumen]. *Eur Urol Suppl.* 2016;15:e1179.
26. Loeb S, Folkvaljon Y, Robinson D, Lissbrant IF, Egevad L, Stattin P. Evaluation of the 2015 Gleason Grade Groups in a Nationwide Population-based Cohort. *Eur.* 2016;69(6):1135-41.
27. Spratt DE, Jackson WC, Abugharib A, Tomlins SA, Dess RT, Soni PD, et al. Independent validation of the prognostic capacity of the ISUP prostate cancer grade grouping system for radiation treated patients with long-term follow-up. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016;19(3):292-7.
28. Mathieu R, Moschini M, Soria F, Abufaraj M, Gust K, Klatte T, et al. Prognostic value of the 2015 ISUP Gleason grading system: A multi-institutional validation study [resumen]. *Eur Urol Suppl.* 2016;15:e1356.
29. Berney DM, Beltran L, Fisher G, North BV, Greenberg D, Møller H, et al. Validation of a contemporary prostate cancer grading system using prostate cancer death as outcome. *Br J Cancer.* 2016;114(10):1078-83.
30. Sun GX, Shen PF, Zhang XM, Gong J, Gui HJ, Shu KP, et al. Predictive efficacy of the 2014 International Society of Urological Pathology Gleason grading system in initially diagnosed metastatic prostate cancer. *Asian J Androl* 2016 Aug 26. [Acceso 21 Marzo 2017]
31. Ham WS, Chalfin HJ, Feng Z, Trock BJ, Epstein JI, Cheung C, et al. New prostate cancer grading system predicts long-term survival following surgery for Gleason score 8-10 prostate cancer. *Eur Urol* 2016 Nov 19. [Acceso 21 Marzo 2017]

32. Rubin Ma, Girelli G, Demichelis F. Genomic correlates to the newly proposed grading prognostic groups for prostate cancer. *Eur Urol*. 2016;69(4):557-60.
33. Loeb S, Curnyn C, Sedlander E. Perspectives of prostate cancer patients on Gleason scores and the new grade groups: Initial qualitative study. *Eur Urol*. 2016;70(6):1083-5.
34. Dell'Oglio P, Karnes RJ, Gandaglia G, Fossati N, Stabile A, Moschini M, et al. The New Prostate Cancer Grading System Does Not Improve Prediction of Clinical Recurrence After Radical Prostatectomy: Results of a Large, Two-Center Validation Study. *Prostate* 2017;77(3):263-73.
35. WHO. Classification of Tumors: Pathology and Genetics Tumors of the Urinary and Male Reproductive System. Lyon, France: IARC Press; 2016.

Recibido: 3 de diciembre de 2016.

Aprobado: 2 de marzo de 2017.

Xavier Farré. Médico, especialista de Anatomía Patológica. Lleida, Cataluña (España).

Correo electrónico: xaviprostate@gmail.com