



75 aniversario

75 anniversary

**NEOPLASIA INTRAEPITELIAL PROSTATICA.****Interpretación diagnóstica****PROSTATIC INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA.****Diagnostic interpretation**

Drs. Ale, R.; González, O.; Deparci, A.; Verdinelli, J.; Casal, J. M.; Krenz, R.; Grippo, L.\*; Besuschio, S.\*\*

**RESUMEN:** De las lesiones conocidas como premalignas la neoplasia intraepitelial prostática (PIN) es la que adquiere mayor relevancia, debido a su estrecha asociación con el cáncer invasor de próstata. Su incidencia en hombres menores de 60 años ha sido probada y justifica las punciones repetidas en aquellos pacientes que la presenten. En este trabajo se realiza un análisis de 937 biopsias de próstata, y se correlaciona el hallazgo de PIN en sus diferentes grados con el comportamiento del antígeno prostático específico (PSA), la edad del paciente y la existencia de cáncer de próstata.

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 64, Nº 1, Pág. 66, 1999)

**Palabras clave:** Lesiones premalignas; PIN; Cáncer de próstata.

**SUMMARY:** Of those known premalignant lesions, PIN (prostatic intraepithelial neoplasia) is the one which has the greatest relevancy due to its close association with invasive cancer of the prostate. The incidence of PIN in men below the age of sixty has been shown and justifies repeated biopsies in patients which exhibit it. This study analyses 937 prostate biopsies, correlating the finding of PIN of different degrees with the behaviour of PSA, age of the patient and the existence of cancer of the prostate.

(Rev. Arg. de Urol., Vol. 64, Nº 1, Pág. 66, 1999)

**Key Words:** Premalignant lesions; PIN; Prostate cancer**INTRODUCCION**

En las últimas dos décadas la incidencia de cáncer de próstata se ha incrementado dramáticamente debido a los métodos de detección precoz y, consecuentemen-

te, el número de pacientes tratados en estadios iniciales aumentó considerablemente.

En algunos países se realizan campañas de concientización dirigidas a varones mayores de 50 años para realizar controles prostáticos y programas de *screening* para la detección precoz del cáncer de próstata<sup>(1)</sup>.

Se han diseñado protocolos de estudio y tratamiento para esta patología, que en general, con pequeñas variantes, son seguidos por la mayoría de los urólogos<sup>(2)</sup>.

Este crecimiento ha traído aparejada una profundi-

**SAU**

\* Jefe del Servicio de Urología y \*\* Jefe del Servicio de Patología, Hospital Francés  
La Rioja 951, Buenos Aires. Argentina. Telefax: 4932-6210

zación de los métodos de estudio y tratamiento de las piezas de biopsia para lograr un diagnóstico más exacto. También ha confirmado y estadificado las posibles lesiones de carácter premaligno para continuar con su seguimiento hasta la confirmación, ya como lesión cancerosa.

Hasta el advenimiento de la ecografía y el antígeno específico prostático (PSA), el diagnóstico del cáncer de próstata era siempre tardío y se presumía frente una induración y/o nódulo hallado durante el examen digital de la glándula, seguida de la elevación de las fosfatasas. Actualmente la utilización del PSA total y libre permite la detección temprana del cáncer de próstata al monitorear sus niveles elevados en sangre. Sumado a esta herramienta, se cuenta con la ecografía prostática transrectal, formulándose la indicación de la punción biopsia prostática cuando los dos elementos anteriormente mencionados resultan ser sospechosos de la existencia de una neoplasia.

Los criterios histopatológicos para el diagnóstico del cáncer de próstata se han mantenido en general, mostrando mínimas variantes, generalizándose la utilización del sistema de Gleason como patrón de malignidad del ácino glandular<sup>(3)</sup>.

Las anomalías glandulares y epiteliales que se consideraban como premalignas se conocen desde largo tiempo. Son aquellas que involucran sólo el epitelio secretor y las que producen glándulas nuevas. En el primer caso se la denomina *neoplasia intraepitelial prostática (PIN)* y a la segunda se la conoce como *hiperplasia adenomatosa atípica o adenosis (HAA)*<sup>(4)</sup>.

En la literatura médica se encuentran esporádicas citas sobre una patología muy poco frecuente que presenta focos de proliferación de pequeños ácinos atípicos que muestran algunas, pero no todas, las características del adenocarcinoma. El término más utilizado en la actualidad para definir este tipo de lesión es la *proliferación de pequeños ácinos atípicos (PPAA)*. Estas lesiones son consideradas sospechosas de malignidad, pero no se interpretan como precursoras de cáncer<sup>(5)</sup>.

---

## LESIONES PREMALIGNAS

---

### Neoplasia intraepitelial prostática

---

La neoplasia intraepitelial prostática se puede definir por un cambio de forma y del tamaño del núcleo de las células del epitelio secretor intraacinar sin la formación de glándulas nuevas. Se las divide en lesiones de alto grado y de bajo grado en tres niveles, PIN 1 para bajo grado y PIN 2 y 3 para alto grado<sup>(6)</sup>.

Microscópicamente se presentan como células grandes multifocales, de crecimiento intraacinar con producción de apilamiento del epitelio. El elemento característico son los cambios que se producen en el nú-

cleo. Estos pueden ser grandes alteraciones en la forma y entorno, con uno o más nucléolos de tamaño variable y vacuolas en su interior. Pueden encontrarse variablemente distribuidos, con cambios en la polarización celular. Estos cambios están limitados a los ácinos y conductos. La capa basal puede encontrarse discontinuada<sup>(7)</sup>.

A medida que los cambios se tornan más pronunciados, como hiperromía con nucléolos dominantes y oscurecimiento del citoplasma, se define el cambio en el grado de PIN, hasta la presencia de nucléolos grandes y prominentes en la mayoría de los núcleos. Estos cambios severos de la arquitectura celular (PIN de alto grado) producen formas de ovillos o pseudopapilas de núcleos apretados que protruyen en la luz glandular alterando el borde epitelial (engrosamiento o pliegue), pero sin invadirlo.

Cuando una PIN de alto grado se encuentra en contacto con un cáncer de tipo cribiforme, no es más que la fusión de las pseudopapilas formando trabeculaciones, interpretándose como un nuevo estadio en la progresión de la displasia.

Otro aspecto destacable es el hecho de que cuando se someten estas lesiones a técnicas de tinción inmunohistoquímica para marcadores citoplasmáticos, se observa una disminución de la intensidad de la tinción, que se torna aún más marcada a medida que el grado de diferenciación disminuye.

La capa de células basales y parabasales también puede estar indemne al teñirse con inmunotinción de citoqueratinas, pero tiende a desaparecer en el revestimiento de los conductos y ácinos de los focos de lesiones de alto grado (carácter invasor)<sup>(8)</sup>.

### Hiperplasia adenomatosa atípica o adenosis (HAA)

---

Las lesiones premalignas conocidas como hiperplasia adenomatosa atípica o adenosis (HAA) se caracterizan por presentar glándulas pequeñas revestidas de una sola capa de células secretoras con ausencia de capa basal. Desde el punto de vista anatomopatológico se distinguen dos parámetros de lesión.

El primero puede presentar pleomorfismo nuclear leve de células glandulares, siempre que el proceso se halle circunscripto a ellas.

El segundo es un patrón de atipia de crecimiento glandular, siempre que las mismas se encuentren revestidas de células cilíndricas cuyos núcleos muestran mínimas alteraciones<sup>(9)</sup>.

Pueden teñirse con técnicas de inmunohistoquímica de citoqueratinas, mostrando las bandas discontinuas de células basales<sup>(10)</sup>.

De las dos categorías de lesiones premalignas anteriormente mencionadas, la neoplasia intraepitelial prostática es la que se halla con mayor frecuencia en las biopsias de próstata, realizadas por cualquier método

(punción biopsia, RTU o pieza de adenomectomía), mientras que la adenosis aún presenta cierta dificultad para el patólogo, variando el diagnóstico histológico desde un carcinoma acinar bien diferenciado de próstata hasta una hiperplasia prostática benigna<sup>(11)</sup>.

La neoplasia intraepitelial prostática de alto grado se encuentra estrechamente asociada con el cáncer de próstata invasor, ya sea próximo a él o en alguna área de la próstata. Dependiendo de la literatura médica consultada, esta relación, en pacientes menores de 60 años, podría ser de entre el 63 al 87%.

Aparentemente esta relación tiende a disminuir con la edad.

Estadísticamente el sitio de mayor frecuencia de localización corresponde a la zona periférica en un 65 a 70%. Asociada con el carcinoma de próstata y distribuida en forma uniforme le correspondería el 25%, quedando un 3 a 5% para su localización interna y en la zona de transición<sup>(12)</sup>.

Presenta una elevada velocidad de proliferación, comparable al carcinoma, y comprende una asociación frecuente con éste en localización, características citológicas y reacciones inmunohistoquímicas.

Algunos autores consideran que este tipo de lesión de alto grado correspondería a un carcinoma *in situ* y u estadio preinvasor de cáncer de próstata. No obstante, es dudoso afirmar que todos los PIN de alto grado progresen a un estadio invasor<sup>(13)</sup>.

## OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo es evaluar el comportamiento y el seguimiento de las neoplasias intraepiteliales prostáticas halladas en nuestro Servicio en un período de 5 años a través del estudio de las biopsias de próstata realizadas, en las que se correlacionó la presencia de PIN, su multifocalidad, su relación con el carcinoma prostático, el PSA sérico y la edad de mayor incidencia.

## MATERIAL Y METODOS

En el Servicio de Urología del Hospital Francés de Buenos Aires, durante el período junio de 1993 a junio de 1998 fueron analizadas 937 biopsias de próstata en 627 pacientes, con un promedio de edad de 64 años (rango de 44 a 88), de las cuales 191 (20,38%) fueron realizadas por segunda vez y 89 casos (9,50%) por tercera vez.

La forma de obtención de las mismas fue la que figura en el Cuadro 1.

El principal elemento de sospecha para la indicación de la PBP fue la elevación del PSA por encima de sus niveles séricos normales en 411 pacientes (65,55%) con un promedio de 26 ng/ml (rango de 5 a 170).

El segundo elemento de sospecha fue la ecografía

Punción biopsia prostática (PBP):	427 casos (45,57%)
Resección transuretral:	315 casos (33,62%)
Adenomectomía a cielo abierto:	195 casos (20,81%)
(Las piezas de prostatectomía radical no fueron incluidas)	

Cuadro 1

prostática transrectal, en la que se hallaron nódulos iso e hipoeoicos en 216 pacientes (34,45%).

El examen digitorrectal reveló una próstata de características sospechosas en 114 casos (18,18%).

El criterio para la realización de una nueva biopsia fue el mantenimiento de elevación de los niveles de PSA séricos, luego de tres a cuatro meses de realizada la biopsia anterior, además de la presencia en las muestras histopatológicas de PIN sin importar el grado.

Todas las anatomías patológicas fueron procesadas con el mismo tipo de técnica de preparación histológica y sometidas a pruebas de inmunohistoquímica para antígenos. Su evaluación fue realizada por el mismo equipo de anatomopatólogos, los cuales mantuvieron idénticos criterios diagnósticos.

## RESULTADOS

Se analizarán en primera instancia los resultados globales, los que fueron agrupados teniendo en cuenta la forma de recolección de la muestra. Los resultados hallados se detallan en el Cuadro 2.

### Total de biopsias analizadas: 937

PBP:	284 carcinomas	(66,51%)
	143 patrones benignos	(33,48%)*
* (Se incluye HBP y sus variedades, prostatitis crónica, etc.)		
RTU:	22 carcinomas	( 6,98%)
	293 patrones benignos	(93,01%)
Adenomectomía a cielo abierto:	12 carcinomas	( 6,15%)
	183 patrones benignos	(93,84%)
Total:	318 carcinomas	(33,93%)
	619 patrones benignos	(66,06%)

Cuadro 2

A continuación se analizó el comportamiento de la PIN con respecto a los hallazgos efectuados en las biopsias, su posterior seguimiento y su correlación con la edad.

Fueron halladas 352 (37,56%) anatomías patológi-

cas que involucraban PIN en sus diferentes grados.

En 111 casos (31,53%) presentaban grado I y grado II simultáneamente.

El grado III (alto grado) fue hallado en 11 biopsias (3,12%), de las cuales 9 (81,81%) presentaban adenocarcinoma asociado o se confirmó el mismo en la siguiente punción biopsia (Cuadro 3).

PIN I:	201 casos (57,10%)
PIN II:	140 casos (39,77%)
PIN III:	11 casos ( 3,12%)

Cuadro 3

En cuanto al carácter multifocal de este tipo de lesiones, se destaca que sobre 311 biopsias informadas como adenocarcinoma, 299 (96,14%) presentaban PIN de diferente grado (I a II) en otro sector de la glándula.

Con respecto a la edad de los pacientes, el comportamiento de la PIN se correlacionó con el grupo de pacientes de menor edad, con un promedio de 53 años (rango de 45 a 65) (Cuadro 4).

	45 -55 años	56-65 años	66 -75 años	76 -88 años
PIN I:	46%	44%	37%	22%
PIN II:	40%	36%	25%	11%
PIN III:	11%	9%	5%	0,3%

Cuadro 4

El comportamiento del PSA se encontró elevado en el 100% de los casos, en los cuales la PIN, en cualquiera de sus grados, estuviera involucrada.

Asimismo no se observó una correlación entre aumento del PSA (que permaneció siempre por encima de 4 ng/ml) y la PIN de alto grado.

### CONCLUSIONES

No es posible precisar el tiempo en que progresan las lesiones premalignas, desde sus cambios iniciales mínimos a trastornos típicos de la arquitectura nuclear, ni qué fenómenos podrían precipitarlos. Tampoco es satisfactorio el hecho de no poder demostrar estos cambios, que podrían ser secuenciales, por medio de imágenes que permitieran su valoración previa a la punción prostática.

Sin duda, el único elemento de presunción diagnóstica de que actualmente el urólogo dispone para la detección de estas lesiones es la elevación del PSA por sobre su nivel normal en suero, ya que todas las biopsias que involucraban PIN en cualquiera de sus grados mostraban aumento del mismo.

De los datos recogidos en el presente trabajo se puede afirmar la estrecha relación que existe entre la neoplasia intraepitelial prostática de alto grado y el cáncer invasor de próstata, considerándolo como un carcinoma *in situ*, y la atención que estas alteraciones merecen, cuando se las objetiva sin la presencia de la neoplasia maligna.

La multifocalidad es otro dato a destacar, ya que se presenta en cualquier sector glandular, con cierta predilección por la zona periférica.

La dificultad se centra fundamentalmente en aquellos pacientes que luego de una biopsia presentaron PIN de alto grado, pero no se correlacionó con el hallazgo de cáncer.

Es necesario repetir, en un tiempo no inferior a 4 meses, una nueva biopsia para insistir en la búsqueda de tumor, considerando la misma sección del hallazgo previo y extenderla en forma de mapeo prostático en ausencia de nódulos ecográficos.

La edad de los pacientes resulta de fundamental importancia, ya que se observa una incidencia mayor en varones menores de 60 años.

### BIBLIOGRAFIA

1. Cancer facts and figures. American Cancer Society, 1994.
2. Health Care Administration. AUA, 1993.
3. Catalona, W. J.; Smith, D. S.; Wolfert, R. L.; Wang, T. J. y Rittenhouse, H. G.: Increased of specificity of PSA screening through measurement of percent free PSA in serum. *J Urol.*, 153: 312A, 1995.
4. Bocking, A.; Kiehn, J. y Heinzl-Wach, M.: Combined histological grading of prostatic carcinoma. *Cancer*, 50: 288-294, 1987.
5. Iczkowski, K. A.; Mac Lennan, G. T. y Bostwick, D. G.: Atypical small acinar proliferation suspicious for malignancy in prostate: Clinical significance. *AJP*, 21: 1489-1495, 1997.
6. Brawer, M. K.; Bigler, S. A.; Sohlberg, O. E.; Nagle, R. B. y Lange, P. H.: Significance of prostatic intraepithelial neoplasia on prostate biopsy. *Urology*, 38: 103-110, 1991.
7. Brawer, M. K.; Peehl, D. M.; Stamey, T. A. y Bostwick, D. G.: Keratin immunoreaction in neoplastic human prostate. *Cancer Res.*, 45: 3663-3667, 1986.
8. Mostofi, F. K.; Sesterhenn, I. A. y Davis, C. J.: Prostatic intraepithelial neoplasia: morphological clinical significance. *Prostate*, 4 (Suppl): 71-77, 1992.
9. Helcap, B.: The biologic significance of atypical hyperplasia of the prostate. *Virchows Arch (A)*, 387: 307, 1980.
10. Helcap, B.: Treated prostatic carcinoma: Histologic, immunochemical and cell kinetic studies. *Appl. Pathol.*, 3: 230-241, 1985.
11. Lepor, H. y Lawson, R. K.: Prostate diseases. En: Mostofi, F. K. y Davis, I.: *Histología del cáncer de próstata*. Sesterhenn, 1993; pp. 294-297.
12. Weinstein, M. H. y Epstein, J. I.: Significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy. *Hum. Pathol.*, 24: 624-629, 1993.
13. Stamey, T. A. y McNeal, E.: Adenocarcinoma de próstata. *Campbell Urology*, 29: 1164-1167, 1988.