

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

Grupo de patología

**NEOPLASIA INTRAEPITELIAL PROSTATICA (NIP) EN EL INTITUTO
NACIONAL DE CANCEROLOGIA**

**Evaluación histopatológica, inmunohistoquímica y de regiones de organización nucleolar
(1975 - 1979).**

MABEL ZURBARAN BARRIOS

**Trabajo
presentado
para obtener el título
Especialista en Patología**

**ASESORES: Dra. Elvira Castro de Pabón. MD
Médica Patóloga. INC.
Dra. Maritza Rey P. MD
Epidemiología. INC**

Santafé de Bogotá, junio de 1995

I/248/95
Protocolo No 110

Comunidade Indígena

de São Paulo

Estado de São Paulo

Município de São Paulo

Distrito de São Paulo

Fazenda de São Paulo

Parcelas de São Paulo

Área de São Paulo

Superfície de São Paulo

Valor de São Paulo

Assinatura de São Paulo

Data de São Paulo

INDICE

1. Marco teórico y justificación.....	1
2. Objetivos	4
3. Materiales y métodos	5
4. Resultados	18
5. Discusión	28
6. Conclusiones	36
7. Referencias	39

LISTA DE FOTOS

Foto 1 NIP panorámica.....	7
Foto 2 NIP de bajo grado.....	8
Foto 3 NIP de alto grado patrón papilar.....	11
Foto 4 NIP de alto grado patrón plano.....	11
Foto 5 NIP de alto grado patrón cribiforme.....	12
Foto 6 NIP de alto grado patrón ondulante.....	12
Foto 7 Coloración de Plata para Regiones de Organización Nucleolar.....	14
Foto 8 Coloración de Plata para Regiones de Organización Nucleolar.....	14
Foto 9 Inmunohistoquímica con Citoqueratina 34BE12.....	16
Foto 10 Inmunohistoquímica con Citoqueratina 34BE12.....	16
Foto 11 Antígeno Prostático Específico en NIP de alto grado.....	17

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Criterios Diagnósticos de la Neoplasia Intraepitelial Prostática (NIP)	9
Tabla 2 Diagnóstico Patológico	18
Tabla 3 Edad Media de los Pacientes	19
Tabla 4 Antecedentes Venéreos	20
Tabla 5 Antecedentes Familiares de Carcinoma	21
Tabla 6 Resultado del Tacto Rectal	22
Tabla 7 Valor de la Fosfatasa Acida	23
Tabla 8 Diagnósticos Histopatológicos	24
Tabla 9 Clasificación por el Sistema de Gleason (score)	25
Tabla 10 NIP con Biopsias Múltiples	25
Tabla 11 NIP Diagnosticados en la Segunda Muestra	26
Tabla 12 Patrón Arquitectural de las NIP de Alto Grado	27
Tabla 13 Inmunohistiquímica con Citoqueratina 34BE12en NIP	28

RESUMEN

La neoplasia intraepitelial prostática (NIP) es una proliferación intraluminal del epitelio secretor ductal-acinar que compromete la capa basal y tiene un espectro de grados de severidad que van desde lesiones mínimas hasta las que son indistinguibles del carcinoma in situ. con cambios morfológicos del adenocarcinoma, pero con ausencia de invasión estromal. Se revisaron las laminas histológicas de tejido prostático de 403 pacientes del Instituto Nacional de Cancerología (INC), para diagnosticar, subclasificar, esclarecer los criterios cito, histo e inmunohistoquímicos en la NIP, conocer su incidencia, su asociación con el carcinoma e investigar factores clínicos y/o morfológicos que se pudieran considerar como de riesgo. Se estudiaron las láminas histológicas con hematoxilina eosina, se realizaron coloraciones de plata para regiones de organización nucleolar (RON) y estudios de inmunohistoquímica con citoqueratina 34BE12 y antígeno prostático específico.

De los 403 casos fueron diagnosticados, 166 hiperplasias glandulo-estromales, 108 adenocarcinomas, 66 NIP, 14 NIP más carcinoma. La edad media para la NIP fué de 65 años y para el carcinoma de 67 años, no se encontraron asociaciones entre la NIP y los antecedentes venéreos o familiares de carcinomas; el valor medio de la fosfatasa ácida fué menor que el hallado en el carcinoma y similar al de la hiperplasia glandulo-estromal. Los carcinomas concomitantes con la NIP fueron de alto grado según el sistema de Gleason. Las NIP presentaron como patrón arquitectural más frecuente el micropapilar. Los estudios de inmunohistoquímica con queratina 34BE12 mostraron un patrón continuo y discontinuo con disrupción focal en las NIP de bajo grado y un patrón discontinuo y continuo con disrupción focal en las NIP de alto grado. Los estudios para regiones de organización nucleolar mostraron imágenes de difícil interpretación, sin encontrarse diferencias significativas que discriminaran las distintas patologías. Los estudios con antígeno prostático específico no presentaron diferencias estadísticamente representativas.

En nuestra revisión hay una clara evidencia de NIP en nuestra población, aunque su asociación con el carcinoma no lo sea, porque primero, nuestros especímenes de estudio fueron biopsias tru-cut y TUR en su gran mayoría (99%) segundo, somos un centro de referencia específica de cancer y tercero gran parte de los pacientes llegan con carcinomas avanzados. Con nuestra experiencia podemos afirmar que la coloración de hematoxilina y

eosina es la más confiable con buena correlación con la inmunohistoquímica con citoqueratina.

La importancia del diagnóstico de NIP de alto grado es que los pacientes con ésta patología ameritan un seguimiento, pero no se justifican tratamientos "mutilantes profilácticos", puesto que la evidencia de progresión de la enfermedad no esta claramente establecida.

***NEOPLASIA INTRAEPITELIAL PROSTATICA (NIP) EN
EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA.
Evaluación histopatológica, inmunohistoquímica y de
regiones de organización nucleolar (1.975 - 1979)***

1. MARCO TEORICO Y JUSTIFICACION

El carcinoma de próstata es un problema grave de salud en la edad geriátrica, que ha aumentado progresivamente, llegando a ser la segunda causa de muerte por cáncer en hombres en los Estados Unidos (1) y ocupando el tercer lugar por este tipo de muertes en Colombia, representando el 10% (DANE, 1990). El diagnóstico de las lesiones premalignas de la próstata viene siendo objeto de interés clínico, patológico y epidemiológico. La esperanza de vida en la población masculina ha aumentado paulatinamente y con ello la expectativa de un incremento en la incidencia del carcinoma de próstata, creando la necesidad de implementar métodos diagnósticos útiles para la detección precoz y tratamiento de neoplasias "mínimas" o de lesiones premalignas ante la imposibilidad de prevenir la enfermedad como tal.

Estudios histopatológicos de lesiones premalignas han sido descritos en varios órganos, tales como cuello uterino (2), glándula mamaria (3,4) y vejiga (5), siendo clara su utilidad para comprender la biología de la enfermedad y con ello ofrecer el manejo adecuado a los pacientes con riesgo de adquirirla.

Así es que, para el carcinoma de próstata, se ha buscado establecer criterios citopatológicos claros, fácilmente reproducibles, con los que se identifiquen y subclasifiquen según su severidad, las lesiones premalignas originadas en la glándula. De igual manera, el conocimiento de estas lesiones tendría gran valor terapéutico, al

evitar tratamientos exhaustivos en lesiones mínimas o de aquellas sobrediagnosticadas como carcinomas, permitiendo tratamientos conservadores en pacientes con lesiones pequeñas, o manteniendo en control aquellos con cambios "pre malignos" del epitelio y que serían considerados como de alto riesgo.

El diagnóstico del carcinoma de próstata en etapas iniciales generalmente es difícil, ya que su comportamiento es silencioso, con una mínima sintomatología o sin presentarla. Cuando clínicamente es evidente, las expectativas de curación son escasas, y sólo es posible brindar tratamientos paliativos.

El conocimiento de la patología "displásica" de la glándula viene de tiempo atrás (6), pero su interés y relación con la patología maligna es relativamente reciente. Desde los años 40, investigadores en el mundo comenzaron a interesarse por el significado de las lesiones atípicas originadas en el epitelio acinar-ductal de la próstata, no clasificadas hasta entonces, que incluían algunos, pero no todos los criterios citopatológicos para el diagnóstico de carcinoma.

En 1.949 Andrews (7), describió la displasia ductal como posible precursora del carcinoma de próstata. En 1.965 McNeal (8,9), describió los criterios para el diagnóstico de estas lesiones, dividiéndolas en dos grandes grupos: el primero formado por las displasias intraductales (constituídas básicamente por zonas de dilatación ductal con proliferación celular papilar intraductal, cuyas células presentan ligero agrandamiento, citoplasma eosinófilo, células basales con nucleolo prominente, cromatina en grumos gruesos, aglomeración y desorientación de los núcleos) y la segunda, denominada hiperplasia adenomatosa atípica (formada por grupos anormales de glándulas individuales, redondeadas, pequeñas y uniformes). Posteriormente el mismo McNeal en 1.968 (10), introdujo el criterio de que el carcinoma de próstata se originaba del epitelio proliferativo activo, y no del atrófico, como se creía hasta el momento. Hallazgo que se evidencia al observar cambios proliferativos "pre malignos" en el epitelio con un patrón similar al observado en el tejido adyacente al carcinoma ya establecido. Y en los casos donde este cambio no era evidente correspondían a grandes tumores en los que posiblemente la proliferación tumoral había obliterado en su

crecimiento los cambios premalignos. Igualmente hizo énfasis en la multifocalidad de las lesiones premalignas (11,12) y fué el primero en introducir el concepto de anatomía zonal de la próstata (9,10,13), indicando como zona importante en la localización de los carcinomas, la zona periférica de la glándula.

En 1.986 McNeal y Bostwick (11), reestauraron los criterios diagnósticos citopatológicos de la displasia intraductal prostática, identificando tres grados de severidad. Un año después Bostwick y Brawer (14), describieron la progresión de la displasia intraductal, con sus diferentes grados de severidad, hasta llegar al carcinoma invasivo, empleando anticuerpos monoclonales contra las células de la capa basal y considerando la pérdida o ruptura de ésta como un criterio importante para el diagnóstico de carcinomas microinvasivos.

Finalmente cambiaron el término de displasia intraductal, (considerado como ambiguo) por el de neoplasia intraepitelial prostática (NIP), para este tipo de lesiones; término que fué aprobado por la Sociedad Americana de Cáncer, en la Conferencia Internacional de 1.989 (15); en ella se acordó considerar a las NIP 1 como lesiones de bajo grado y a las NIP 2 y 3 como de alto grado, y se mantuvo el término de hiperplasia adenomatosa atípica para el segundo grupo de lesiones premalignas descritas por McNeal.

Actualmente se considera que las lesiones premalignas en general, representan un proceso dinámico, evolutivo, siendo sus cambios citopatológicos el resultado de una lesión "inicial y aún reversible ?", el primer paso de una cadena más o menos continua y ordenada que va desde atípicas celulares leves hasta severas, para posiblemente concluir en carcinomas; de ahí la importancia de su reconocimiento, para un diagnóstico y tratamiento adecuados.

En la literatura mundial, se ha descrito la neoplasia intraepitelial prostática como una lesión premaligna (11,14,16-18) asociada frecuentemente al carcinoma invasivo, principalmente la categorizada como de alto grado. Nuestro estudio está encaminado a reconocer histológicamente este tipo de lesiones, graduar su severidad, indicar su

frecuencia y su asociación con carcinomas invasivos en los pacientes del INC, comparando estos resultados con los obtenidos en la literatura mundial. Esto nos permitirá emitir las conclusiones, sobre este tipo de patología, que son pioneras en nuestro medio y posiblemente con ellas ofrecer en un futuro cercano a nuestros pacientes un tratamiento oportuno, eficaz y menos mutilante. Uno de los mayores problemas clínicos del carcinoma de próstata es su diagnóstico precoz ya que su evolución es generalmente silenciosa, pero con el diagnóstico de las lesiones premalignas identificaríamos a los pacientes con "riesgo" para desarrollar la enfermedad.

Además del aspecto clínico ya enunciado, consideramos de importancia, brindar a los patólogos los criterios actuales citopatológicos para el diagnóstico de estas lesiones, que fácilmente pueden ser objeto de diagnósticos erróneos, que van desde adenocarcinomas bien diferenciados, hiperplasias floridas, hiperplasia de células basales, metaplasia transicional, atrofia, hasta cambios por irradiación, inflamación o necrosis.

Esperamos con los resultados de nuestro estudio, estimular al gremio médico especialmente a patólogos y urólogos, en la búsqueda de lesiones incipientes de la glándula prostática con lo que ayudaríamos al diagnóstico y tratamiento de los estados iniciales de la enfermedad.

2.OBJETIVOS

Diagnosticar y subclasificar la neoplasia intraepitelial prostática, conocer su frecuencia y su asociación con carcinomas invasivos en el INC, clasificar éstos últimos con el sistema de Gleason, y comparar los resultados con los descritos en la literatura mundial.

Identificar la especificidad y sensibilidad diagnósticas de las coloraciones de hematoxilina-eosina, de las coloraciones especiales de plata para regiones de

organización nucleolar y de la inmunohistoquímica con citoqueratina de alto peso y con antígeno prostático específico.

Esclarecer criterios cito, histo e inmunohistopatológicos, al igual que con coloraciones de plata para regiones de organización nucleolar, que sean claros y fácilmente reproducibles para la neoplasia intraepitelial prostática .

Identificar factores clínicos y/o morfológicos que se puedan considerar como de riesgo para el desarrollo de lesiones premalignas y de cáncer de la glándula prostática.

Con nuestro trabajo esperamos brindar una información morfológica útil, práctica, reproducible, sensible y confiable. Igualmente recalcar la importancia, sensibilidad y eficacia en las diferentes técnicas utilizadas.

3.MATERIALES Y METODOS

Es un estudio descriptivo presentando una serie de casos, de pacientes con historia clínica en el INC y con patología prostática, que haya ameritado biopsia o resección parcial o total del órgano, durante un período de cinco años.

Se revisaron los archivos de estadística, patología y urología, en el período comprendido entre el 1ero de enero de 1.975 y el 31 de diciembre de 1.979 y se obtuvo en total 469 casos. Se incluyeron en el estudio todas las biopsias prostáticas obtenidas de pacientes con historia clínica en el INC, con cualquier tipo de patología de la glándula prostática (benigna o maligna) y con material adecuado para estudio, en el período establecido. Se consideró como material adecuado para estudio las biopsias o especímenes quirúrgicos con láminas histológicas coloreadas con hematoxilina y eosina, con un mínimo de un corte para biopsias y un corte por cada 10 gramos de tejido para especímenes quirúrgicos. Fueron eliminados del estudio, los casos encontrados en los

archivos de patología y urología de los cuales no se obtuvo historia clínica por parte del archivo ; los casos de pacientes con biopsia revisada y reportada como material insuficiente o no adecuado para un diagnóstico, y los casos en los que no se dispuso de láminas histológicas o de bloques de parafina para su estudio.

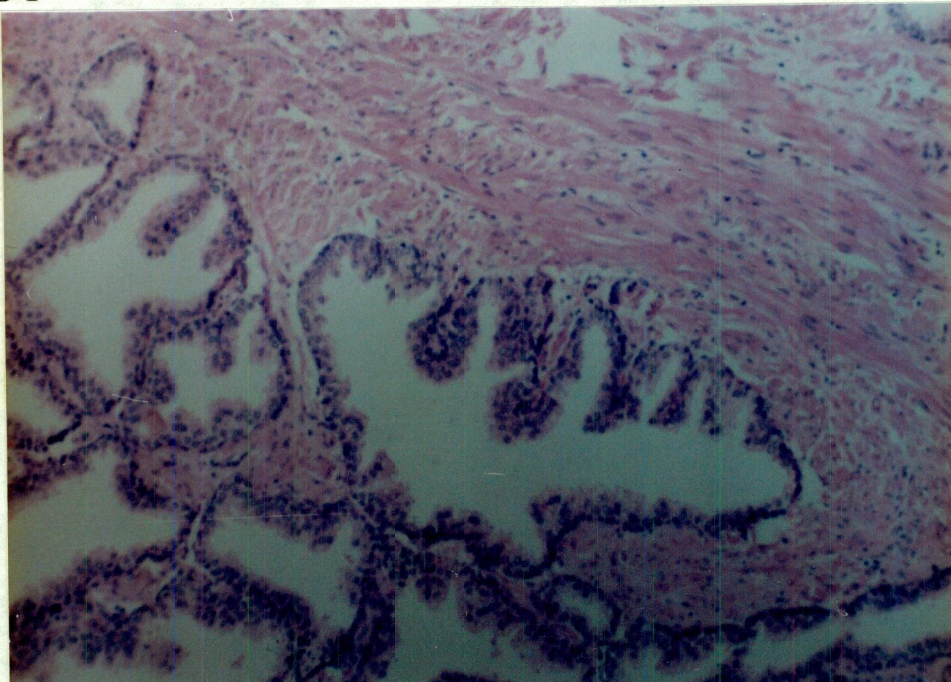
Se estudiaron las historias clínicas, tomando datos de edad (años cumplidos en el momento de la toma de la biopsia), antecedentes venéreos (si existían o no), antecedentes familiares de carcinoma (antecedente en los familiares de primer y segundo grado, padres, hijos, hermanos y abuelos de carcinoma de próstata o de carcinoma en otro órgano), reporte del tacto rectal (datos anotados por el examinador, identificados como aumento de tamaño de la glándula, aumento de consistencia y presencia de nódulo palpable), valor de la fosfatasa ácida (en unidades King) e informe de patología (diagnóstico histopatológico: Negativo para tumor, hiperplasia glandulo-estromal, sospechoso de malignidad, adenocarcinoma de próstata y otros).

Se buscaron las láminas histológicas y fueron leídas por las dos autoras por separado. Se establecieron los siguientes diagnósticos: normal, hiperplasia glandulo-estromal, NIP, adenocarcinoma de próstata y otros (dentro de éstos últimos se incluyeron la hiperplasia de células basales, la metaplasia transicional, carcinomas indiferenciados, prostatitis agudas y crónicas y lesiones sospechosas de ser malignas). Seguidamente se compararon los resultados de los informes y se examinaron nuevamente aquellos en los que hubo discrepancias, para así llegar a un consenso.

Fueron clasificadas las NIP, según los criterios actuales (11,17,19,20). La neoplasia intraepitelial prostática se caracteriza por proliferación intraluminal de células secretoras del epitelio ductal-acinar de la próstata con algunos cambios morfológicos característicos del adenocarcinoma, pero con ausencia de invasión estromal, localizándose predominantemente en la zona periférica de la glándula. Estos cambios se presentan a nivel nuclear, citoplasmático y en el patrón arquitectural. Pueden ser uni o más frecuentemente multifocales, presentarse como un mínimo foco o ser muy extensos, ya sea de alto o bajo grado y en presencia o ausencia de adenocarcinoma. En el examen a bajo poder se identifica la NIP como grupos de glándulas dilatadas con

mayor hiperchromasia, estratificación, papilomatosis y aglomeración acinar y ductal. Los grados de severidad se clasifican principalmente por las características nucleares y con inmunohistoquímica por la presencia de disrupción de la capa de células basales en las lesiones de alto grado. Y en las coloraciones de plata se encuentra en promedio 7.35 regiones de organización nucleolar (31).

FOTO 1



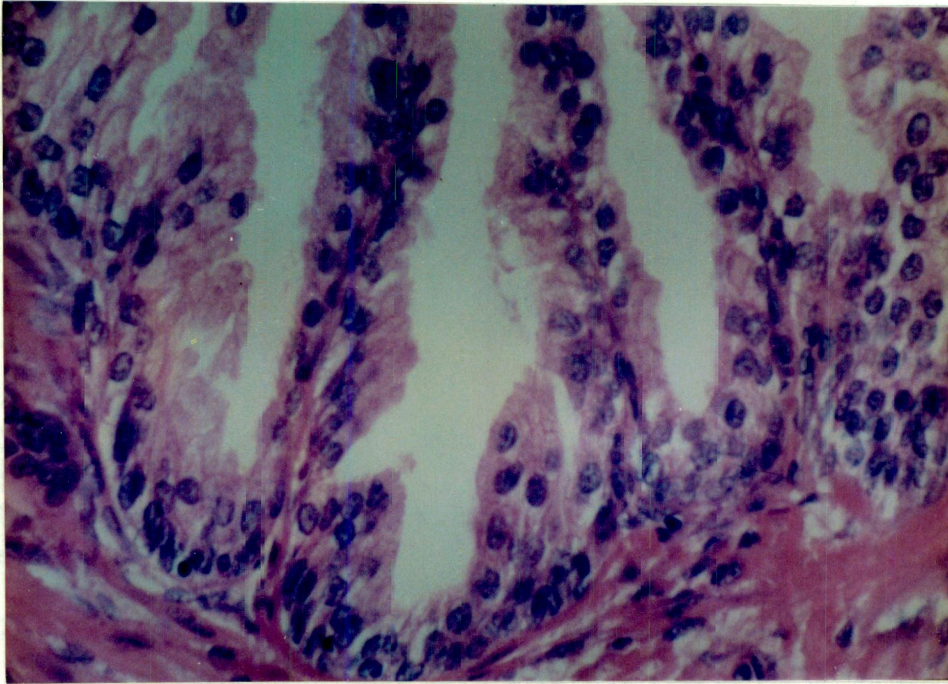
NIP (panoramica) : Proliferación epitelial intraluminal de células secretoras del epitelio ductulo-acinar , con estratificación, papilomatosis y atípias nucleares leves.

NIP DE BAJO GRADO

Se caracteriza por proliferación epitelial que muestra aumento del tamaño, desorientación y atipismo de algunos núcleos creando una anisocariosis llamativa con estratificación y agrupamiento celular de manera irregular. El atipismo nuclear esta representado por bordes irregulares, cromatina en grumos finos de distribución desordenada e hiperchromasia. Hay además, eosinofilia citoplasmática y presencia de

pocos nucleolos pequeños prominentes; la capa de células basales puede presentar distanciamiento irregular entre las células pero se mantiene intacta.

FOTO 2



NIP BAJO GRADO : Prolifereción epitelial con estratificación y papilomatosis, se observan núcleos de mayor tamaño con atípicas leves y algunos nucleolos prominentes.

NIP DE ALTO GRADO

Se caracteriza por la presencia de frecuentes nucleolos grandes y prominentes en núcleos atípicos, recordando al carcinoma invasivo y por la disrupción de la capa de células basales, que deja espacios irregulares y que son visualizados con técnica de inmunohistoquímica (11,21). Presenta también los cambios descritos en la NIP de bajo grado pero con mayor intensidad, como son, estratificación celular, eosinofilia citoplasmática, nucleomegalia, hiper cromasia e irregularidad de la cromatina formando grumos gruesos y con marginación periférica. En estos casos la mayoría de los núcleos están comprometidos por los cambios displásicos y por lo tanto la anisocariosis es

mucho menor. Se han descrito para las lesiones de alto grado otras características como protrusiones citoplasmáticas apicales que semejan la secreción apocrina, cuyo hallazgo es de ayuda en el diagnóstico; la presencia de pigmento café, finamente granular, positivo para la coloración especial de Fontana-Masson y negativo para el Azul de Prusia semejando el pigmento de lipofucsina de las vesículas seminales, es observado en un 30% de los casos de NIP de alto grado, y también en tejido normal, por lo cual su presencia no significa que la muestra corresponda a tejido de vesículas seminales; las microcalcificaciones han sido descritas, pero en raras ocasiones; pueden haber productos intraluminales como secreción proteinácea eosinofílica, corpora amilácea y cristaloides (17,20). (tabla 1)

Tabla 1.

***CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA NEOPLASIA
INTRAEPITELIAL PROSTATICA (NIP)***

<i>NIP DE BAJO GRADO:</i>
<ul style="list-style-type: none"> *Estratificación epitelial con agrupamiento celular de manera irregular *Nucleomegalia con anisonucleosis *Nucleolos pequeños, ocasionalmente prominentes * Ligera irregularidad de la cromatina *Capa de células basales intacta, aunque con espacios irregulares
<i>NIP DE ALTO GRADO :</i>
<ul style="list-style-type: none"> *Estratificación epitelial similar a de la de bajo grado, a excepción del patron plano *Presentación en patrones ondulante, micropapilar, cribiforme y plano *Nucleomegalia, marcada hiper cromasia y menor anisonucleosis *Nucleolos prominentes y grandes en la mayoría de las células *Cromatina en grumos gruesos y con marginación periférica *La capa de células basales muestra espaciamiento irregular y ruptura

Existen cuatro patrones arquitecturales en las NIP de alto grado (20): ondulante, micropapilar, cribiforme y plano. Estos se pueden encontrar solos o mezclados y con predominio de alguno de ellos.

Patrón ondulante: Se caracteriza por grupos de células estratificadas que protruyen hacia la luz glandular formando ondas. Los grupos usualmente no presentan más de cinco capas de grosor.

Patrón micropapilar: Son glándulas con emisión de proyecciones digitiformes hacia la luz, que en ocasiones pueden presentar un tallo delgado de estroma fibrovascular.

Patrón cribiforme: También llamado en cuernos de ciervo, está caracterizado, por proliferación celular compleja que atraviesa y divide la luz glandular, formando varias luces irregulares.

Patrón plano: Es el más sencillo, con sólo una o dos capas de células ductales-acinares, sin mayor estratificación, pero con todas las demás características nucleares y citoplasmáticas de la NIP.

FIGURA 1

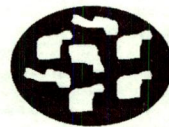
PATRONES ARQUITECTURALES EN LAS NIP DE ALTO GRADO



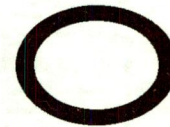
P.Ondulante



P. Micropapilar

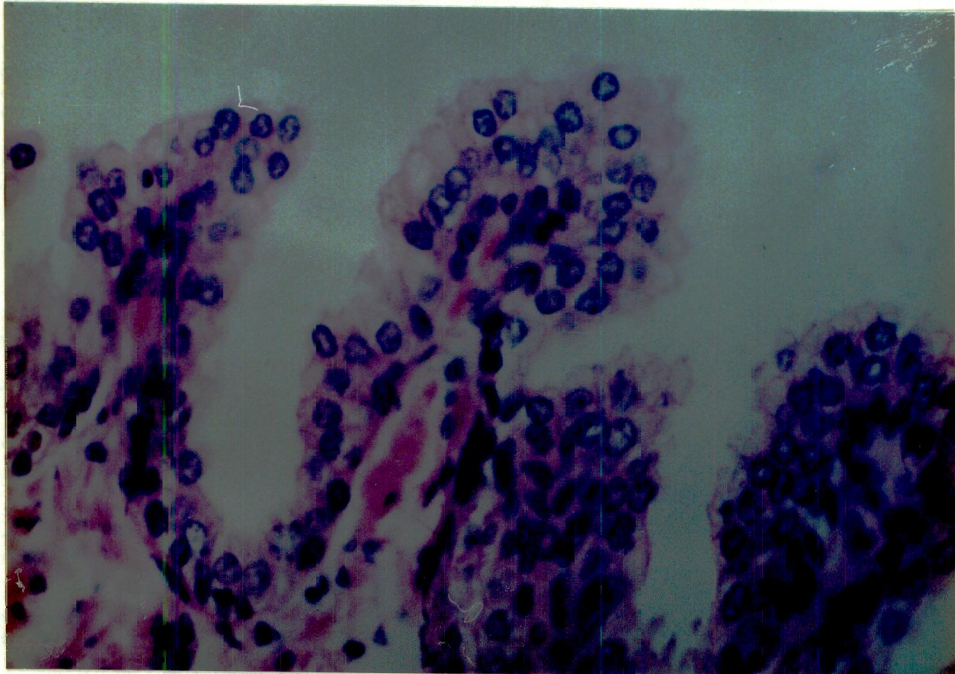


P. Cribiforme



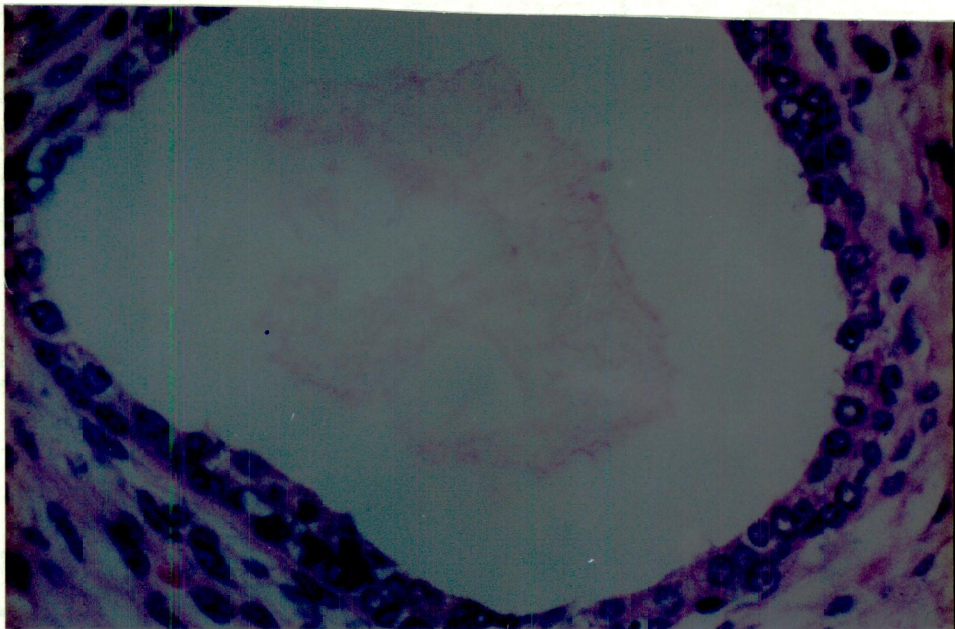
P. Plano

FOTO 3



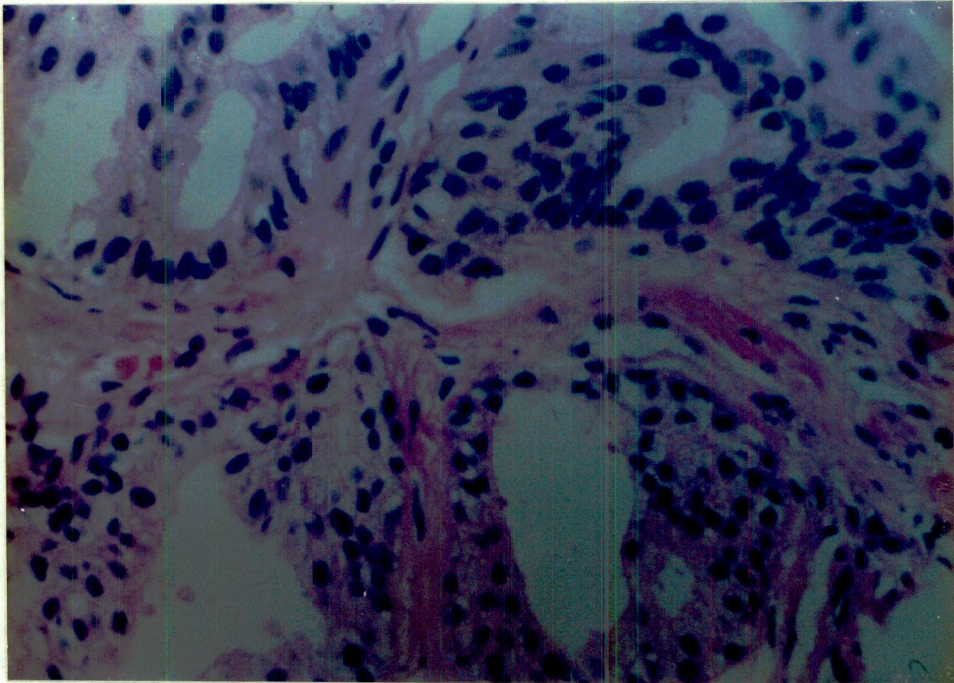
NIP ALTO GRADO PATRON MICROPAPILAR : Micropapilas con tallo fibrovascular, estratificación de células secretoras con atípia nuclear y nucleolos grandes y prominentes.

FOTO 4



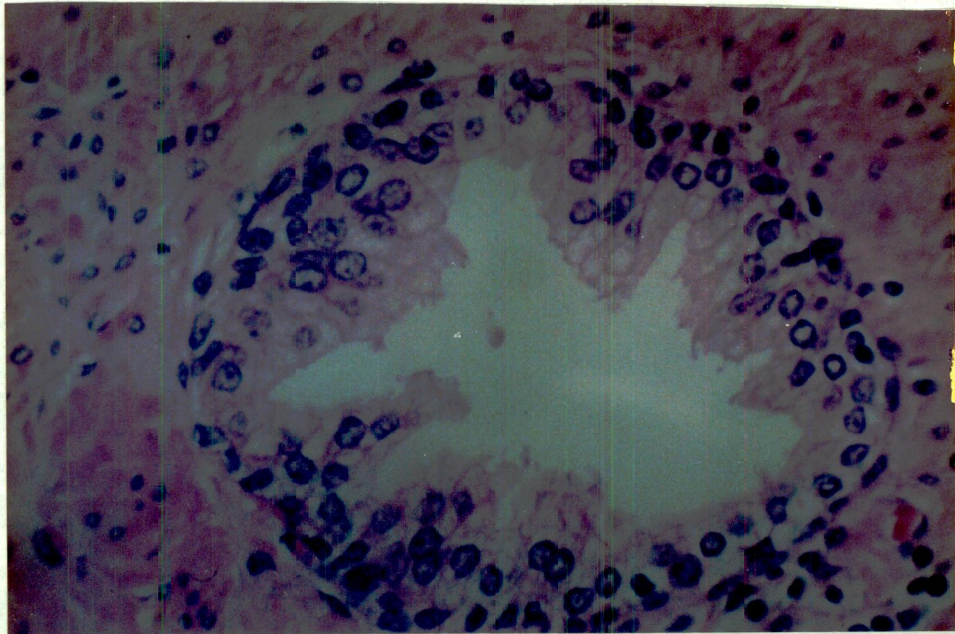
NIP ALTO GRADO PATRON PLANO : El epitelio presenta sólo una o dos capas de células secretoras con núcleos grandes, de bordes irregulares y con nucleolos prominentes.

FOTO 5



NIP ALTO GRADO PATRON CRIBIFORME : Glándulas con proliferación compleja que forma puentes que dividen la luz en otras más pequeñas e irregulares. Los células presentan núcleos grandes, de bordes irregulares y con nucleolos prominentes.

FOTO 6



NIP ALTO GRADO PATRON ONDULANTE : Proliferación epitelial de células secretoras de hasta 5 capas; presencia de atípicas nucleares y de nucleolos grandes y prominentes.

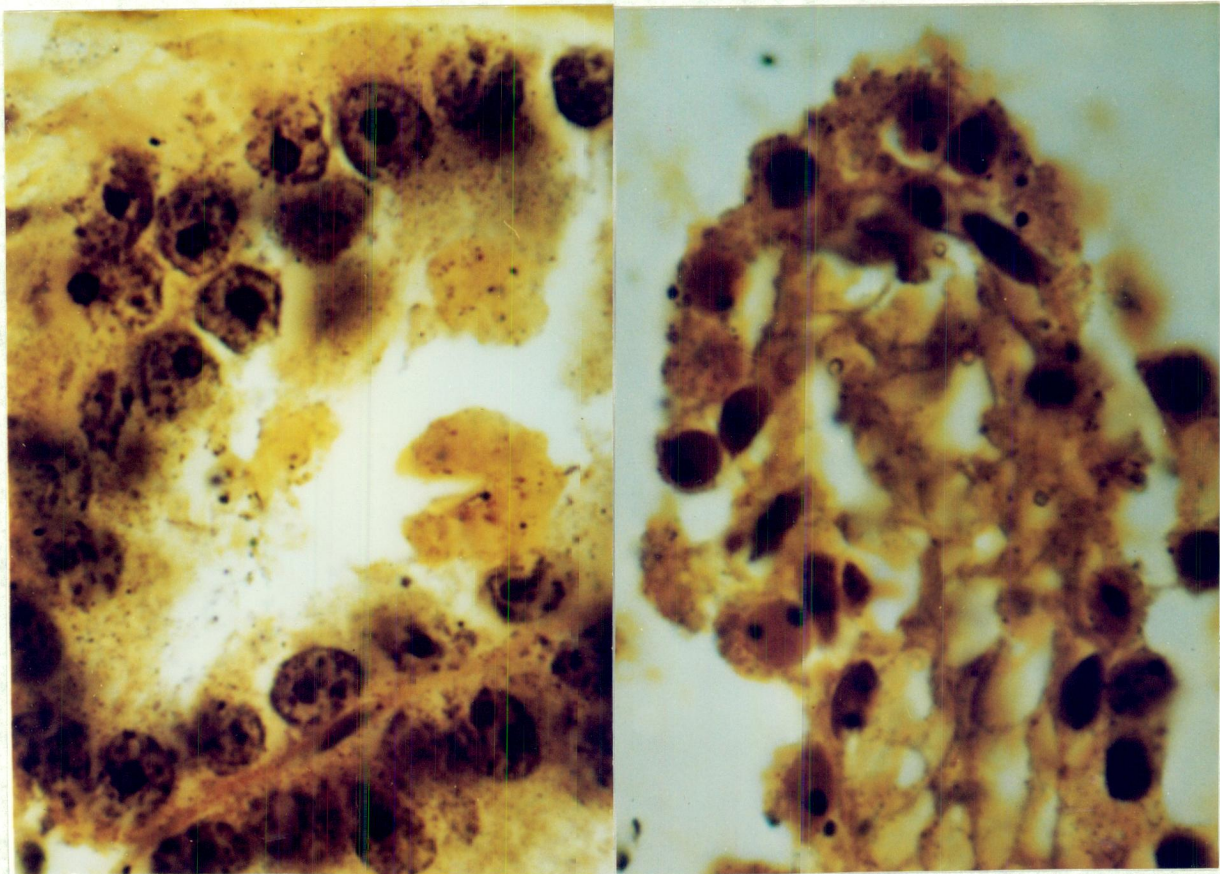
Los diagnósticos diferenciales son múltiples y se han dividido en 4 grupos: 1. Estructuras anatómicas normales (vesículas seminales conductos eyaculadores, epitelio normal de la zona central), 2. Hiperplasias (hiperplasia florida papilar/cribiforme benigna, hiperplasia de células basales e hiperplasia asociada a atrofia), 3. Metaplasia y atipia reactiva (Metaplasia transicional, atipia inducida por infarto, atipia inducida por inflamación y atipia inducida por irradiación) y 4. Carcinoma (Carcinoma cribiforme, carcinoma endometrioide y carcinoma de células transicionales que comprometa ductos y acinos prostáticos) (17,22)

Para los adenocarcinomas se usó el sistema de clasificación del Grupo de Urólogos Investigadores de la Cooperativa de la Administración de Veteranos (VAGURG), o de Gleason con patrones combinados (23), en donde se le colocan los valores correspondientes a su diferenciación: -grado 1: glándulas simples, monótonas, dispuestas una junto a la otra, delineadas por una simple capa de células columnares; -grado 2: glándulas de iguales características, pero con ligera variación en tamaño y con escaso estroma entre ellas; -grado 3: glándulas irregulares, de diferentes tamaños, con mayor estroma separándolas unas de otras, y una variedad especial que muestra patrón micropapilar y cribiforme; -grado 4: microacinar o cribiforme con distribución irregular bordes francamente invasivos y con áreas donde la individualidad glandular se pierde, sin mostrar buena delimitación; -grado 5: carcinoma anaplásico sin formación de luces glandulares y una variedad que muestra patrón papilar o cribiforme pero con necrosis central de tipo comedocarcinoma. Con estos criterios se dan los valores correspondientes, del 1 al 5, primero se coloca el grado más abundante y se le adiciona el que le sigue en cantidad, obteniéndose valores entre 2 y 10, siendo los mejor diferenciados designados 2 (1+1) y los menos diferenciados 10 (5+5). Estos valores, además muestran una fuerte correlación con la sobrevida.

Posteriormente se tomaron todas las NIP y se colorearon con plata para la determinación de regiones de organización nucleolar. La técnica usada fue la descrita por M.J. Egan (24), donde se toma una solución de agua destilada más ácido fórmico al 1% y gelatina al 2% y se mezcla con una solución acuosa de nitrato de plata al 50% en una proporción de 2:1. Las láminas previa hidratación desde xiloles al 100, 90, 75 y

50% hasta etanoles al 50, 75, 90 y 100%, se colocan en la mezcla durante una hora, en un sitio oscuro, luego se lavan con abundante agua destilada y se colorean con hematoxilina para contrastar. Finalmente se deshidrata nuevamente al pasar desde los alcoholes hasta los xiloles y se coloca resina para montaje definitivo. Se estudiaron al microscopio por las dos autoras haciendose un conteo en 50 células por campo, tomando 3 campos en cada lámina, de las formaciones redondeadas encontradas sobre el núcleo.

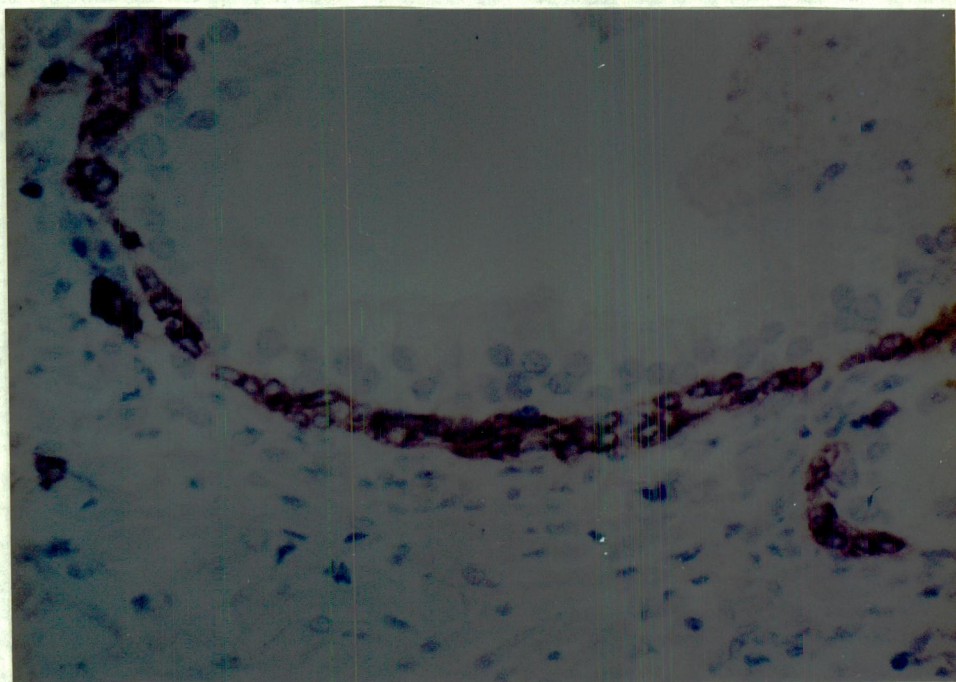
FOTOS 7-8



COLORACION DE PLATA PARA REGIONES DE ORGANIZACION NUCLEOLAR : A la derecha un adenocarcinoma y a la izquierda una neoplasia intraepitelial prostática con presencia de formaciones redondeadas, café oscuro, de diferentes tamaños, en número de uno a cuatro sobre el núcleo. Se observan además en el fondo múltiples formaciones similares que son las que dificultan la lectura.

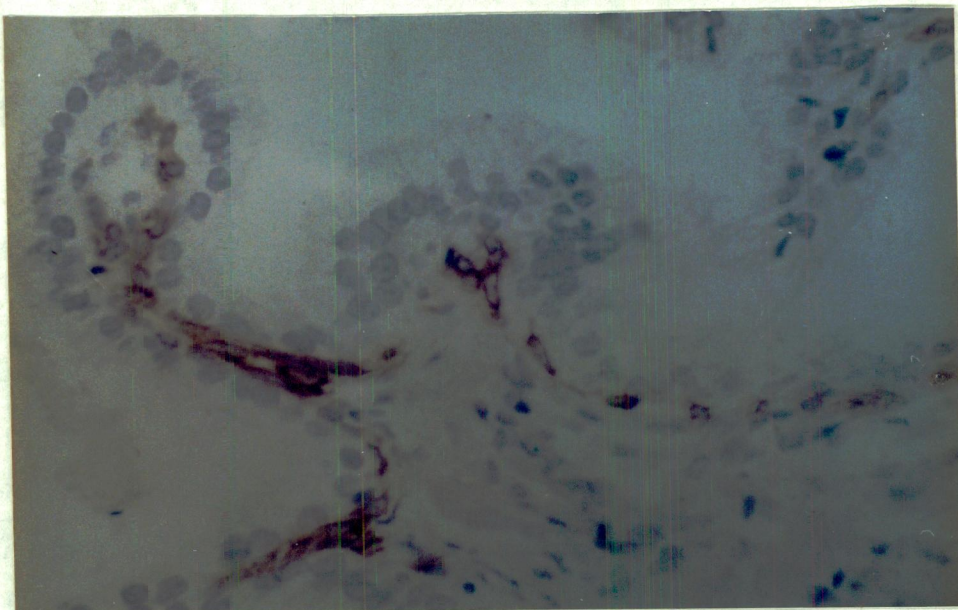
De igual manera se seleccionaron las diferentes NIP y se estudiaron con inmunohistoquímica para citoqueratina 34BE12 de alto peso con la técnica de peroxidasa-antiperoxidasa (PAP) con avidina- biotina (25), todo el procedimiento se hace a temperatura ambiente. A las láminas se les agrega un adhesivo tisular para garantizar que los tejidos no se desprendan. Se colocan a 37°C durante toda la noche en el horno para ayudar a desparafinar. Al día siguiente son desparafinadas con el paso por xiloles descendentes (100, 90, 75 y 50%) e hidratadas con el paso por etanoles ascendentes (50, 75, 90 y 100%). Seguidamente se le agrega a cada lámina 1-2 gotas de peróxido de hidrógeno en solución de buffer de fosfatos (PBS: fosfato 20mM a pH 7.6) y se dejan durante media hora en cámara húmeda para bloquear la actividad de la peroxidasa endógena. Luego lavar con agua destilada, colocar durante 5 minutos en PBS, hacer tratamiento con tripsina a 37°C por 15 minutos, sumergir nuevamente en PBS por 5 minutos y agregar 1-2 gotas de suero normal de caballo dejando las láminas en cámara húmeda durante 30 minutos. Entonces agregar 1-2 gotas del anticuerpo primario (citoqueratina 34BE12) y dejar en cámara húmeda durante 60 minutos. Posteriormente sumergir en PBS por 5 minutos, agregar 1-2 gotas del anticuerpo secundario o de enlace (suero de caballo con anticuerpo antiratón más biotina), dejar durante 30 minutos, volver a sumergir en PBS por 5 minutos y agregar 1-2 gotas del complejo PAP de suero de ratón más avidina, dejar durante 30 minutos, lavar y agregar 1-2 gotas de diaminobenzidina. Finalmente contrastar con hematoxilina y luego de deshidratar con etanoles descendentes y xiloles ascendentes colocar resina para montaje definitivo. La evaluación del material fué hecha en base en los tres patrones descritos por L. Hedrick (21), un patrón continuo que presenta una tinción linear ininterrumpida de la capa de células basales, rodeando toda la glándula; un patrón continuo con disrupción focal, que consiste en una tinción ininterrumpida con pequeños focos con ausencia de tinción; y un patrón discontinuo, que muestra grandes áreas de la glándula con ausencia de tinción lo que dá una imagen de tinción en parches. Además un patrón en el que hay ausencia completa de la tinción en las áreas de NIP con un control positivo en el tejido adyacente, descrito por Shah (26).

FOTO 9



INMUNOHISTOQUIMICA CON CITOQUERATINA 34BE12 : Patrón continuo con disrupción focal .

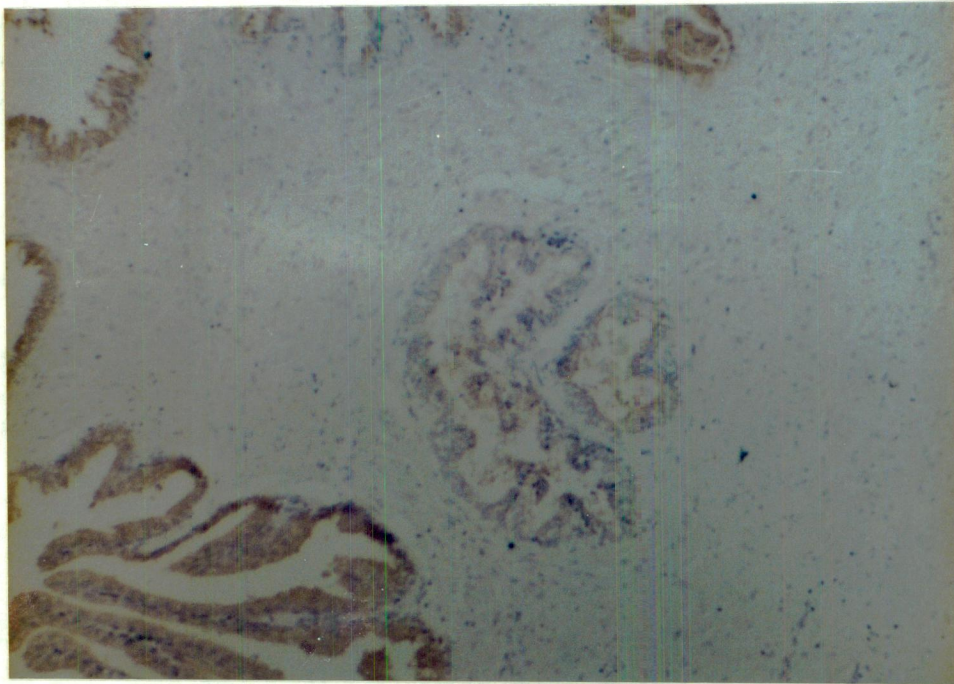
FOTO 10



INMUNOHISTOQUIMICA CON CITOQUERATINA 34BE12: Patrón discontinuo en NIP de alto grado.

Diez de los casos de NIP, todos de alto grado, fueron seleccionados y estudiados con inmunohistoquímica para antígeno prostático específico, con la técnica de peroxidasa-antiperoxidasa con avidina-biotina (25), similar a la anteriormente descrita para la citoqueratina, cambiando sólo el anticuerpo primario (en vez de citoqueratina 34BE12 se agrega anticuerpo anti-antígeno prostático específico). Las láminas fueron estudiadas con los criterios descritos por J. McNeal (27), donde se usa un score: tinción fuerte +1; tinción leve +2 y tinción casi imperceptible o ausente +3.

FOTO 11



ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO EN NIP DE ALTO GRADO : La glándula central, con NIP de alto grado, muestra un score +3 y el tejido prostático hiperplásico periférico muestra un score +1.

El análisis estadístico se realizó utilizando el test del Chi cuadrado para la comparación de proporciones y los test de f y t de student para la diferencia de promedios. El análisis de los valores promedio de la fosfatasa ácida se hizo por el test de Kruskal-Wallis. El nivel de significancia escogido fué de 0.05.

4. RESULTADOS

De la revisión de los archivos de patología y urología se recolectaron 469 pacientes con biopsias de próstata en un período de 5 años (comprendido entre el 1ero de enero de 1975 y el 31 de diciembre de 1979). Fueron excluidos 66 casos (15 por falta de historia clínica, 17 por falta de láminas histológicas o bloques de parafina disponibles para estudio y 34 por encontrarse en su revisión un material no óptimo para diagnóstico). En la tabla 2 se presenta la distribución de los casos según el diagnóstico. La neoplasia intraepitelial prostática se encontró en 21% de las patologías benignas y en 11.5% de los adenocarcinomas.

Tabla 2.

DIAGNOSTICO PATOLOGICO

<i>DIAGNOSTICO</i>	<i>FRECUENCIA</i>	<i>PORCENTAJE</i>
Normal	33	8.2%
NIP bajo grado	37	9.2%
NIP alto grado	15	3.7%
HGE	166	41.2%
Ca	108	26.8%
NIP bajo grado + Ca.	5	1.2%
NIP alto grado + Ca.	9	2.2%
Otros	30	7.4%
TOTAL	403	100%

Abreviaturas: NIP: neoplasia intraepitelial prostática; Ca: adenocarcinoma; HGE: hiperplasia glanduloestromal.

En la revisión de las historias clínicas se obtuvieron datos de edad, antecedentes venéreos, antecedentes familiares de carcinoma, resultado del tacto rectal, valor de la fosfatasa ácida e informe de patología allí anotado.

La edad oscilo entre 25 y 94 años para los diferentes grupos de diagnósticos establecidos (tabla 3). El valor medio para la NIP fué de 65 años, no presentando diferencias significativas estadísticamente con ninguno de los otros grupos ($f=1,188$; $p=0,372$).

Tabla 3.

EDAD MEDIA DE LOS PACIENTES

<i>DIAGNOSTICO</i>	<i>EDAD MEDIA</i>
Normal	69
NIP bajo grado	65
NIP alto grado	66
HGE	65
Ca	67
NIP bajo grado + Aca	66
NIP alto grado +Aca	70
Otros	67

Abreviaturas: NIP: neoplasia intraepitelial prostática. Ca: adenocarcinocarcinoma. HGE: Hiperplasia glandulo-estromal.

Los antecedentes venéreos (tabla 4), muestran una mayor frecuencia en los casos de tejido prostático normal (10 casos: 30.3%), seguidos por los casos de adenocarcinoma (31 casos: 28.7%), los casos de NIP más adenocarcinoma (4 casos: 28.6%) y los casos de hiperplasia glandulo-estromal (46 casos: 27.7%). En dos casos, uno de hiperplasia glandulo-estromal y otro de adenocarcinoma más NIP de bajo grado, no hubo información sobre estos antecedentes. Las diferencias entre todas las patologías no son

estadísticamente representativas ($\chi^2 = 2.5$; $p = 0,209$), tampoco las diferencia entre las NIP con y sin adenocarcinoma concomitante ($\chi^2 = 0,18$; $p = 0,672$), ni las diferencias entre éstas y el tejido prostático normal ($\chi^2 = 0,29$; $p = 0,591$) o con el adenocarcinoma ($\chi^2 = 1,07$; $p = 0,301$).

Tabla 4

ANTECEDENTES VENEREOS

<i>DIAGNOSTICO</i>	<i>AUSENTE</i>	<i>PRESENTE</i>	<i>TOTAL</i>
Normal	23	10	33
NIP bajo grado	28	9	37
NIP alto grado	11	4	15
HGE	119	46	166
Ca	77	31	108
NIP bajo grado + Ca	1	3	5
NIP alto grado + Ca	8	1	9
Otros	21	9	30
TOTAL	288	113	403

Abreviaturas: NIP: neoplasia intraepitelial prostática. Ca: adenocarcinoma. HGE: hiper-plasia glandulo-estromal.

Los antecedentes familiares de cáncer que se encontraron anotados en las historias clínicas, no muestran una diferencia significativa entre los distintos diagnósticos, $\chi^2=0,00$; $p= 0.948$ (tabla 5). En 9 casos faltó la información sobre estos antecedentes. No hubo ningún caso que refiriera antecedente familiar de adenocarcinoma de próstata.

Tabla 5.

ANTECEDENTES FAMILIARES DE CARCINOMA

<i>DIAGNOSTICO</i>	<i>POSITIVO</i>	<i>NEGATIVO</i>	<i>TOTAL</i>
Normal	8	25	33
NIP bajo grado	3	34	37
NIP alto grado	3	12	15
HGE	19	141	166
Ca	19	87	108
NIP bajo grado + Ca	0	5	5
NIP bajo grado + Ca	2	7	9
Otros	2	28	30
TOTAL	55	339	403

Abreviaturas: NIP:Neoplasia intraepitelial prostática.HGE:Hiperplasia glandulo-estromal. Ca: Adenocarcinoma.

El tacto rectal mostró, en la hiperplasia glandulo-estromal predominio de aumento de tamaño de la glándula, sin aumento de la consistencia (72.7%); para la NIP sin y con adenocarcinoma concomitante, el predominio fué también aumento de tamaño de la glándula sin aumento de la consistencia (68.7%); y para el adenocarcinoma fué predominantemente encontrado el aumento del tamaño de la glándula y el aumento de la consistencia de la misma (46.7 y 41.9%). En 10 casos no hubo datos registrados en la historia clínica. (tabla 6).

Tabla 6.

RESULTADO DEL TACTO RECTAL

<i>DIAGNOSTICO</i>	<i>> TAMAÑO</i>	<i>> CONSISTENCIA</i>	<i>NODULO</i>	<i>TOTAL</i>
Normal	17	7	7	33
NIP bajo y alto grado	38	11	3	42
HGE	117	27	17	166
Ca	49	44	12	108
NIP bajo y alto +Ca	8	6	0	14
Otros	21	6	3	30
TOTAL	250	101	42	403

Abreviaturas: NIP: Neoplasia intraepitelial prostática. HGE: Hiperplasia glandulo estromal Ca:adenocarcima

Se analizaron los promedios de los valores de la fosfatasa ácida (tabla 7), encontrándose que el mayor valor era para los adenocarcinomas. El valor para la NIP fué significativamente menor que el valor para el adenocarcinoma ($f=7,41$; $p=0,007$), y de manera no esperada fué menor que el valor para el tejido prostático normal. El valor de la NIP fué estadísticamente similar al valor medio para las hiperplasias glandulo-estromales. Los adenocarcinomas que se acompañaban por NIP, presentaron un valor considerablemente menor que aquellos con ausencia de NIP, pero esta diferencia no fué estadísticamente significativa (Kruskal-Wallis=0,37; $p=0,54$).

Tabla 7

VALOR DE LA FOSFATASA ACIDA

DIAGNOSTICO	VALOR MEDIO (U. KING)
Normal	2.548
NIP	1.739
Ca	8.110
HGE	1.171
NIP + Ca	2.123
Otros	1.570

Abreviaturas: NIP: Neoplasia intraepitelial prostática. HGE: Hiperplasia glandulo-estromal. Ca: Adenocarcinoma.

El diagnóstico histopatológico de los 403 pacientes, encontrado durante la revisión de las historias clínicas, se comparó con el obtenido por las autoras en su revisión (tabla 8). Se encontró concordancia en 290 casos (72%), los casos denominados como "negativos para tumor" en los informes anotados en las historias clínicas, fueron asimilados a los informados como "normales e hiperplasias glandulo-estromales" por las autoras. La mayoría de las NIP (78.8%) habían sido informadas como hiperplasias glandulo-estromales, unas pocas como sospechosas y las restantes como normales (11.5 y 9.6% respectivamente). Las NIP que se acompañaban de adenocarcinoma, en un 92.9% se habían diagnosticado sólo como adenocarcinomas, sin describir éstas, y en un caso como tejido prostático sospechoso de malignidad, se evidenció en los múltiples cortes un pequeño foco de adenocarcinoma existente (microcarcinoma).

Tabla 8

DIAGNOSTICOS HISTOPATOLOGICOS

DIAGNOSTICO	NEGATIVO PARA TUMOR	HGE	SOSPECHOSO	Ca	OTROS	TOTAL
Normal	14	12	4	0	3	33
NIP bajo grado	5	28	4	0	0	37
NIP alto grado	0	13	2	0	0	15
HGE	21	141	1	3	0	166
Ca	1	0	5	102	0	108
NIP bajo grado + Ca	0	0	1	4	0	5
NIP alto grado + Ca	0	2	0	7	0	9
Otros	10	10	1	5	4	30
TOTAL	51	206	18	121	7	403

Abreviaturas: NIP: Neoplasia intraepitelial prostática. Ca: adenocarcinoma. HGE: Hiperplasia glandulo-estromal. (-): negativo.

En la revisión de las láminas histológicas se encontraron 122 casos de adenocarcinomas de próstata, 14 de ellos acompañados por NIP; a todos se les gradúo según el sistema de Gleason (tabla 9). Los 14 NIP + adenocarcinoma presentaron valores entre 5 y 9, sin mostrar diferencias significativas entre los grupos. Los otros 108 adenocarcinomas presentaron valores entre 2 y 10 con predominio del valor 6 y del 8.

Tabla 9.

**CLASIFICACION POR EL SISTEMA DE GLEASON
(SCORE)**

<i>DIAGNOSTICO</i>	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<i>TOTAL</i>
Ca	2	0	8	16	25	13	23	8	13	108
NIP bajo grado + Ca	0	0	0	2	1	2	0	0	0	5
NIP alto grado + Ca	0	0	0	2	2	1	2	2	0	9
TOTAL	2	0	8	20	28	16	25	10	13	122

Abreviaturas: Ca: adenocarcinoma. NIP: neoplasia intraepitelial prostática

Seis de las 52 NIP (sin adenocarcinoma concomitante), tres clasificadas como de bajo grado y tres como de alto grado, tuvieron más de una muestra para estudio histopatológico.(Tabla 10).

Tabla 10

NIP CON BIOPSIAS MULTIPLES

<i>MUESTRA 1</i>	<i>MUESTRA 2</i>	<i>TIEMPO</i>	<i>MUESTRA 3</i>	<i>TIEMPO</i>
NIP alto grado	HGE	2 meses	HGE	12 meses
NIP alto grado	NIP alto grado	9 meses	Ca	12 años
NIP alto grado	NIP alto grado	1 mes	---	---
NIP bajo grado	NIP alto grado	1 mes	---	---
NIP bajo grado	NIP bajo grado	2 meses	---	---
NIP bajo grado	Sospechoso	6 meses	Ca	8 meses

Abreviaturas: NIP: neoplasia intraepitelial prostática; HGE: hiperplasia glandulo-estromal; Ca: adenocar cinoma.

adenocarcinoma), 4 casos (16,7%) con patrón plano (3 NIP y 1 NIP + adenocarcinoma) y 1 caso (4,2%) con patrón cribiforme.

Tabla 12

PATRON ARQUITECTURAL DE LAS NIP DE ALTO GRADO

# CASOS	Dx HISTOPATOLOGICO	PATRON ARQUITECTURAL
12	NIP alto grado	Micropapilar
8	NIP alto grado + Ca	Micropapilar
1	NIP alto grado + Ca	Plano
2	NIP alto grado	Plano
1	NIP alto grado	Cribiforme

Abreviaturas: NIP: neoplasia intraepitelial prostática; Aca: adenocarcinoma

La presencia de protrusiones apicales en forma de gotas que recordaban la secreción de las glándulas apocrinas fué ocasionalmente vista. Un pigmento café, granular, similar al de las vesículas seminales, fué localizado en glándulas prostáticas con hiperplasia glandulo-estromal pero nó en glándulas de NIP. De igual manera hubo ausencia de microcalcificaciones en nuestra revisió. Los contenidos intraluminales de la NIP de alto grado, se presentaron en 6 casos (25%) como córpora amilácea, y en todos los especímenes hubo ausencia de cristaloides o secreción proteinácea.

La inflamación no fué un hallazgo significativo, ni constante, se observó en tres casos de manera focal y aislada y en un caso más en forma multifocal.

Todos los casos de NIP fueron estudiados con coloración de plata para determinación de regiones de organización nucleolar. Dichas regiones se encontraron en promedio de 1.74 en las hiperplasia glandulo-estromales, 1.77 en la NIP (de bajo y alto grado) y

Los 10 casos de NIP de alto grado estudiados con inmunohistoquímica para antígeno prostático mostraron, 2 casos (20%) una tinción poco perceptible (score +3) y los otros ocho un score +1 similar al que mostraba el tejido prostático normal o hiperplásico adyacente. Las diferencias no son estadísticamente significativas ($p=0.237$).

De 403 casos de tejido prostático se seleccionaron por características morfológicas en hematoxilina eosina 66 casos de NIP, 42 de bajo grado y 24 de alto grado. Los estudios de inmunohistoquímica con citoqueratina de alto peso, mostraron un aumento de la disrupción de la capa de células basales en las NIP en relación con el aumento del grado de éstas. La coloración de plata para regiones de organización nucleolar no mostró diferencia significativas entre las diferentes patologías estudiadas. Y la inmunohistoquímica con el antígeno prostático específico no mostró una diferencia confiable entre las lesiones benignas y la NIP.

5. DISCUSION

La neoplasia intraepitelial prostática ha despertado mucho interés desde su descripción por McNeal en 1986. Actualmente se define como una lesión proliferativa de la glándula prostática con algunas figuras morfológicas del adenocarcinoma, pero con ausencia de invasión estromal. Para su diagnóstico se requiere que existan tanto cambios arquitecturales como citológicos, ya que la presencia de sólo alguno de ellos se denominaría como un cambio atípico, más no displásico.

En nuestro estudio, la NIP se presentó en un 20,7% acompañando a las patologías benignas de la glándula prostática y se encontró en 11,5% de los adenocarcinomas. Esta frecuencia resulta baja, si la comparamos con los reportes de la literatura mundial, donde autores como McNeal y Bostwick (11) evidenciaron la presencia de NIP en el 82% de los adenocarcinomas y en el 43% de las próstatas con patología benigna; en otro de sus estudios McNeal (28) encontró la NIP en el 81% de los especímenes de prostatectomías con microcarcinomas; y Mostofi (19) observó que la NIP acompañaba al carcinoma en el 87% de las prostatectomías de pacientes menores de 60 años; de igual manera Boswick y Brawer (14) encontraron a la NIP en el 100% de las 14

prostatectomías estudiadas por ellos y M.B. Amín (17) en su revisión del tema, comenta que la incidencia de la NIP es extremadamente alta, que vá del 60 al 100%, teniendo en las prostatectomías por patología benigna una frecuencia del 43 al 72% y siendo la presencia de NIP de alto grado en las prostatectomías por adenocarcinoma entre el 33 y el 100% de los casos. La baja frecuencia vista en nuestro estudio, como ya ha sido descrito en varios reportes, seguramente se debe al tipo de espécimen quirúrgico estudiado, pues la mayor parte de ellos fueron biopsias tru-cut transrectales (53.6%) y resecciones transuretrales (45.4%), y sólo hubo 4 casos (1%) de prostatectomías. Además los casos por nosotras estudiados, muestran 308 adenocarcinomas sin NIP, en su gran mayoría (94.1%) avanzados, donde muy posiblemente la NIP, si hubiese existido, estaba ya obliterada por la gran extensión del adenocarcinoma.

La distribución por edad para la NIP en nuestra población, tuvo un valor igual que para el resto de las patologías consideradas. Esto, no era lo esperado ya que autores como Kovi (29) mencionan que la NIP precede al adenocarcinoma en cinco años y Sahr (30) reporta en su estudio realizado en necropsias un aumento del grado de NIP al aumentar la edad, afirmando que la NIP precede al adenocarcinoma en una década. Pero los pacientes de este estudio asisten, en su gran mayoría en casos ya avanzados, por lo que no es posible establecer la relación temporal entre la NIP y el adenocarcinoma.

En cuanto a los antecedentes venéreos, éstos son muy frecuentes en nuestra población, además de no recibir todos un tratamiento adecuado, y por ello en los resultados observamos una alta frecuencia sin poder aseverar ninguna asociación con las diferentes patologías. Las enfermedades venéreas, al igual que la promiscuidad y otros tipos de traumatismos prostáticos, en ocasiones se han tratado de relacionar con el carcinoma, pero sin consolidar un verdadero factor de riesgo. Así mismo, la relación de las enfermedades venéreas y la NIP es inexacta en nuestros pacientes, más si tenemos en cuenta que los datos de la historia clínica son escasos y poco precisos. En la literatura no se registran datos sobre la relación entre la NIP y las enfermedades venéreas.

Entre los antecedentes de cancer en los familiares de primer y segundo grados, no se evidenció ningún adenocarcinoma de próstata, pero sí la presencia de otros carcinomas, todos fuera del sistema genitourinario masculino (2 carcinomas gástricos, 1 carcinoma de cervix, 1 carcinoma de piel, 1 hepatocarcinoma, 1 carcinoma de laringe, 1 carcinoma de seno y 1 carcinoma de esófago), y ninguno predominó. Con esto apoyamos la hipótesis de la ausencia de factores heredofamiliares en el establecimiento de adenocarcinoma de próstata y de sus lesiones premalignas.

El tacto rectal es un examen clínico de mucha importancia y trascendencia en un paciente con sitomatología urinaria, además ayuda a determinar en que pacientes es necesaria la toma de una biopsia para estudio histopatológico. El hallazgo de un nódulo o de induración en el examen, son los parámetros más comúnmente encontrados que corresponden a una señal de alerta. Ningún paciente con examen digital prostático normal, ha sido reportado con un diagnóstico de adenocarcinoma en el estudio de la biopsia. Así mismo el 45% de las glándulas con induración detectada en el tacto rectal, presentan un informe de anatomía patológica con un adenocarcinoma (31). La literatura no muestra el resultado de los exámenes digitales de la NIP, pues sus características no son específicas ya que se trata de una lesión microscópica (histológica). En nuestros resultados corroboramos la utilidad del tacto rectal para la sospecha clínica del adenocarcinoma o para descartarlo.

La fosfatasa ácida prostática es una isoenzima localizada en los gránulos lisosomales de las células ductales-acinares de la glándula, que hoy día ha perdido su confiabilidad al no tener la especificidad con que se proclamaba en un principio (32), y al ser reemplazada con mayor sensibilidad por el antígeno prostático específico. En nuestro estudio los valores séricos de fosfatasa ácida para la NIP de manera esperada, fueron menores que los del adenocarcinoma, pero se observó un valor estadísticamente similar al de la hiperplasia glandulo-estromal y un valor menor que el del tejido prostático normal. Es también llamativo el hecho de que numéricamente el valor para los especímenes con NIP y adenocarcinoma tengan un valor bajo (2.123 U.K.) si lo comparamos con el valor del adenocarcinoma sin NIP, y siendo prácticamente igual al valor del tejido prostático normal. La diferencia entre los valores de la fosfatasa ácida

en el adenocarcinoma con y sin NIP no es estadísticamente significativa, esto quizá por el escaso número de pacientes en el grupo de carcinoma más NIP. El valor de la fosfatasa ácida relativamente alto en el tejido prostático normal es quizá el resultado de compartir una alta frecuencia de antecedentes de enfermedades venéreas (33.33%), o por la baja especificidad de la prueba, ya que la fosfatasa ácida prostática se puede elevar con la práctica del tacto rectal y más aun de la biopsia, factores de difícil control en un trabajo retrospectivo como éste. Y, el valor bajo de las NIP con o sin adenocarcinoma concomitante es un resultado que no está claro.

La neoplasia intraepitelial prostática es una lesión recientemente descrita y divulgada, que muestra algunas características histológicas del adenocarcinoma, sin perder por completo sus figuras histológicas de benignidad. Nos coloca entonces, a los patólogos, ante una lesión con características especiales, atípicas, que nos obligan en un principio a mirarlas detenidamente, hasta poder catalogarlas dentro de un grupo especial de lesiones con histología definida y biología propia. Esa es la historia de la mayoría de las lesiones premalignas, pero en su comienzo, antes de definir las, sólo con el arma de la descripción cuenta el patólogo, y al hacer su diagnóstico debe ser claro y preciso, dando el concepto de mayor importancia, que es el de benignidad o malignidad de la lesión. Con estas palabras dejamos en claro, que como era lo esperado la mayoría de las lesiones premalignas fueron diagnosticadas anteriormente como benignas (88.46%).

Los casos de NIP y adenocarcinoma concomitantes, presentaron valores moderados a altos para el carcinoma dentro del sistema de Gleason. Bostwick y Brawer (14) muestran en su serie valores bajos a moderados; son entonces los adenocarcinomas en nuestro medio de menor diferenciación y más agresivos que los descritos por estos autores o los estamos detectando en etapas más avanzadas ?

La neoplasia intraepitelial prostática se ha denominado como una lesión premaligna o displásica, es difícil de asegurar el potencial maligno de una anomalía histológica en un órgano sólido como la próstata, puesto que no es fácil su seguimiento clínico: Primero hay dificultad para tomar una segunda muestra de un mismo sitio tiempo después, segundo las lesiones prostáticas son multicéntricas y clínicamente poco

ondulante, éste ausente como patrón predominante en nuestros casos. El patrón plano ocupó el segundo lugar de frecuencia con un 16,7% y el cribiforme, sólo un caso: 4,2%, valores inferiores a los descritos por dicho autor. Hasta hoy el patrón arquitectural de la NIP no se ha implicado como de valor pronóstico.

La presencia de protrusiones apicales simulando la secreción apocrina, vista en pocos de los casos de nuestra serie, se ha documentado como una característica muy frecuente, que ayuda en ocasiones al diagnóstico correcto de la NIP. La ausencia de otras figuras como gránulos de pigmento café, microcalcificaciones y cristaloides intraluminales en los especímenes de nuestros pacientes no era lo esperado ya que autores como Bostwick (20) los describen como un hallazgo frecuente en sus casos, llegando a presentarse en hasta un 62% de los pacientes de su serie. No tenemos explicación para este hallazgo.

Las regiones de organización nucleolar (RON), son estructuras importantes en la transcripción del ADN en ARN, con formación de ribosomas asociados a proteínas (33). Estas RON ocupan espacios en el brazo corto de los cromosomas acrocéntricos: 13, 14, 15, 21 y 22. Se cree que ciertas sustancias afectan la actividad y el número de RON, que debe corresponder al sistema control de la síntesis de una proteína, la cual no ha sido identificada. Las RON pueden ser detectadas por la argirofilia que tienen sus proteínas asociadas. El número detectable de RON dentro de un núcleo depende del nivel de actividad transcripcional y del ciclo celular (34). Teóricamente, deben existir 10 RON en cada uno de los núcleos de las células diploides humanas, pero normalmente se encuentran reunidos en 1 o 2 formas redondeadas, sin RON individuales discernibles. Un aumento en el número de RON en una población celular se puede observar : a. En una proliferación celular tan activa que haya disgregación nucleolar en muchas células y las RON se hagan detectables; b. En un defecto de asociación nucleolar cuyo resultado sea la dispersión de RON con un aparente aumento del número de RON; c. En el aumento de células poliploides, resultando en un aumento real de las RON, y, d. En el aumento de la actividad transcripcional, haciendo prominentes a las RON hasta ese momento invisibles. Teóricamente las células neoplásicas presentan un defecto que conlleva el aumento de RON. En el adenocarcinoma de próstata muchos estudios han

mostrado un aumento significativo de las RON en comparación con otras lesiones como hiperplasia glandulo-estromal y NIP. Jean Deschenes y cols (35), mencionan un promedio de 1 a 2 RON para el tejido prostático normal, de 4.51 RON detectables en las hiperplasias glandulo-estromales, 7.35 RON en las NIP y 8.87 RON en los adenocarcinomas de bajo grado y 10.42 RON en los adenocarcinomas de alto grado. De igual manera presentan valores promedios del tamaño de las RON, con cifras de 0.63 um para la hiperplasia glandulo-estromal, 1.06 um para las NIP, 1.60 para los adenocarcinomas de bajo grado y 2.06 um para los adenocarcinomas de alto grado.

La técnica de coloración de plata usada para nuestro estudio fué la descrita por Egan y Deschenes. La imagen que se obtuvo fué difícil de interpretar, múltiples formaciones redondeadas como las descritas para RON, no siempre se localizaban sobre el núcleo, (también en el citoplasma o dentro de la luz glandular). Este problema, ya expuesto en otros trabajos (36) se ha explicado por la prolongada fijación en formol que posiblemente ocasione coalescencia de las RON detectándolas así en un número menor, más en nuestro trabajo donde el formol utilizado durante esos años no era buferado y no son totalmente fiables. Compartimos también las anotaciones de Cheville (37), quien afirma que no existen diferencias significativas en el conteo de RON presentes en los núcleos de las hiperplasias, la NIP y el adenocarcinoma.

La aplicación de la inmunohistoquímica en el diagnóstico de las lesiones intraepiteliales, pre y malignas de la próstata es la identificación de la continuidad de la capa de células basales. En la próstata normal y en las lesiones benignas se identifica generalmente una capa basal continua o al menos la presencia de escasas células como en la adenosis, con la aplicación de la citoqueratina 34BE12. Este anticuerpo no marca las células prostáticas lumbales. En el adenocarcinoma es característica la ausencia de las células de la capa basal (38), no se han descrito adenocarcinomas con positividad para este anticuerpo, sí se ha informado de ausencia de tinción o marcada disrupción en lesiones preneoplásicas como la NIP de alto grado (26).

El estudio de inmunohistoquímica con citoqueratina de alto peso molecular en nuestros casos nos indicó la presencia de capa de células basales en la mayoría de las NIP. Todas

la NIP de bajo grado presentaron un patrón continuo normal o un patrón continuo con disrupción focal, este último descrito en algunos reportes debido a una alteración en la antigenicidad del tejido prostático por la fijación en formol (21,34). Las NIP de alto grado en 23 casos presentaron disrupción de la capa de células basales. Una NIP (4,2%) de alto grado presentó ausencia de inmunoreactividad, característica descrita por Shah (26) y cols en un porcentaje igualmente bajo. Las NIP de bajo grado con ausencia de reactividad con la citoqueratina en todo el tejido de la biopsia (10 casos) la explicamos por la mala fijación y/o defectos en su procesamiento.

La mayor especificidad y sensibilidad diagnósticas las presenta la coloración de hematoxilina eosina, como es aceptado hoy en día por varios autores (34,21,36), con una buena correlación con la inmunohistoquímica con la la citoqueratina 34 BE12 (81,8%) y con resultados poco confiables con la coloración de plata para regiones de organización nucleolar y con la inmunohistoquímica para el antígeno prostático específico.

6. CONCLUSIONES

La neoplasia intraepitelial prostática es una lesión con figuras histopatológicas claras, objetivas y precisas, descrita por McNeal y Bostwick; además, corresponde a la más probable lesión premaligna de ésta glándula, diferente de la hiperplasia y del adenocarcinoma.

Esta revisión de 403 casos deja clara evidencia de la presentación de la NIP en nuestra población, con una frecuencia de 20,7% en las próstatas con patologías benignas y en un 11,5% para las que tienen un adenocarcinoma establecido. Su asociación con el adenocarcinoma aunque presente no es muy evidente entre nosotros, lo cual explicamos primero por el tipo de muestra, en su gran mayoría biopsias tru-cut y resecciones transuretrales (99%), mientras los demás autores estudiaron especímenes obtenidos de prostatectomías o de autopsias, segundo por el estado avanzado en que llegan nuestros

carcinomas donde la ausencia de la NIP puede ser debida a la extensión tumoral en todo el tejido prostático y tercero porque el INC es un centro de remisión para lesiones malignas diagnosticadas.

La coloración de hematoxilina eosina fué la de mayor confiabilidad utilizando los criterios citológicos y arquitecturales descritos (tabla 1). Los estudios de inmunohistoquímica con citoqueratina de alto peso son también confiables y sirven, por lo tanto, de apoyo para aquellos casos difíciles, donde la sola morfología presente ambigüedad, ya que como ha sido establecido la presentación de sólo algunas células de la capa basal es muy sugestiva de benignidad. La coloración de plata para regiones de organización nucleolar fué de poca utilidad y los costos son prácticamente iguales que los de la inmunohistoquímica. Los estudios con antígeno prostático presentaron resultados poco confiables, por el bajo porcentaje de positividad.

No encontramos relación entre la edad y la aparición más temprana de la NIP que la del adenocarcinoma, como si es mencionada por otros autores (29,30).

No encontramos relación entre los antecedentes venéreos o de carcinoma en familiares de primer o segundo grado y la presentación de la NIP. Tampoco hallamos características específicas en el tacto rectal que identifiquen a la NIP como tal, al igual que los otros autores.

Los valores de la fosfatasa ácida no mostraron un resultado confiable que ayude a la detección de lesiones premalignas como la NIP.

La clasificación por el sistema de Gleason nos indica un mayor porcentaje de carcinomas de alto grado en nuestra población, posiblemente debido a un diagnóstico tardío.

La presencia de sólo 2 casos de NIP que presentaron asociación con un adenocarcinoma posterior no nos permite hacer comentar, porque la mayoría de nuestros carcinomas fueron diagnosticados en estados avanzados donde no era posible

identificar la NIP por la extensión de éstos y segundo, las NIP en 88,5% fueron diagnosticadas como lesiones benignas de la glándula, por lo que a éstos pacientes se les dió de alta del INC no quedando ninguna posibilidad de seguimiento.

Por último, queremos recalcar, con base en la revisión hecha de la literatura, la importancia de la asociación de la NIP con el adenocarcinoma, porque : a. Las figuras citológicas son similares (criterios morfológicos corroborados en nuestros casos). b. La localización principal es en el área periférica de la glándula. c. La NIP de alto grado muestra pérdida parcial de la capa de células basales como un estado intermedio entre la hiperplasia y el adenocarcinoma (también claramente observado en nuestro trabajo). Y d. Con la presencia de NIP de alto grado existe una probabilidad alta estadísticamente significativa de presencia de adenocarcinoma.

La importancia de hacer un diagnóstico de NIP y sobre todo si es de alto grado, es que los pacientes con esta patología ameritan un seguimiento, pero no justifica tratamientos "mutilantes profilácticos", puesto que no hay evidencia absoluta de progresión.

7.REFERENCIAS

1. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics. CA, 1993; 43:7.
2. The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses: National Cancer Institute Workshop. JAMA 262:931, 1989
3. Lowell W.R. Carcinoma in situ. In: Page D.L, Anderson T.J, eds, Diagnostic Histopathology of the Breast. New York, Churchill-Livingston, 1987:157
4. Tavassoli F.A, Norris H.J. A comparison of the results of long term follow-up for atypical intraductal hyperplasia and intraductal hyperplasia of the breast. Cancer 65 ;518, 1990
5. Utz D.C, Farrow G.M, Rife C.C, et al, Carcinoma in situ off the bladder. Cancer 45: 1842. 1980.
6. Orteil H. Involuntary changes in prostate and female breast cancer in relation to Cancer development. Con Med Assoc J. 16:237, 1926
7. Andrews,G.S.: Latent carcinoma of the prostate. J.Clin.Pathol. 2:197-208,1949.
8. McNeal, J.E: Morphogenesis of the prostatic carcinoma. Cancer 18:1659-1666. 1965.
9. McNeal, J.E: Regional morphology and pathology of the prostate. Am J Clin Pathol 49:347-357, 1968
10. McNeal, J.E: Origin and development of carcinoma in the prostate. Cancer 23:24-34,1969.
11. McNeal, J.E. and Bostwick, D.G.: Intraductal displasia. Human pthol. 17: 64- 71, 1986.
12. McNeal J.E: Normal histology of the prostate. Am J Surg Pathol 12:619-633, 1988
13. Troncoso P, Babaian R.J, Ro J.Y, et al. Prostatic intraepitelial neoplasia and invasive prostatic adenocarcinoma in cystoprostatectomy specimens. Urology 34 (Suppl):52--56, 1989

14. Bostwick, D.G., Brawer, M.K: Prostatic intraepithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer. *Cancer* 59: 788-794, 1987.
15. Drago J.R, Mostofi F.K, Lee F. Introductory remarks and workshop summary. Workshop on prostatic intraepithelial neoplasia, significance and correlation with prostate-specific antigen and transrectal ultrasound. *Urology* 34:52, 1989
16. Ayala A.G, Troncoso P y Ro J.Y. Pathology of incipient neoplasia. *Henson y Albores-Saavedra 2ed MPP 28 Sanders* 1993
17. Amin, M.B., Ro, J.Y., Ayala A.G.: Prostatic intraepithelial neoplasia. Relationship to adenocarcinoma of prostate. *Annual pathol.* 1-30, 1994.
19. Mostofi, F.K., Sesterhenn I.A. and Davis, C.J.: A pathologist's view of prostatic carcinoma. *Cancer supplement* 71: 906-932, 1993.
20. Bostwick, D.g., Amin M.B., et al.: Architectural patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Human pathol.* 24: 298-309, 1993.
21. Hedrick L, Epstein J: Use of Keratin 903 as Adjunct in the Diagnosis of Prostate Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 13(5):389-396, 1989
22. Bostwick D.G. and Srigley J.R. Premalignant Lesions in Pathology of the Prostate. Edit by Bostwick D.G. Churchill Livingstone Inc. pag. 37-59. 1990
23. Gleason D.F. Histology Grading of the Prostate. Edit by BostwickD.G. Churchill Livingstone Inc. pag 83-93. 1990
24. Egan M.J, Raafat F, Crocker J, et al. Nucleolar organiser regions in fibrous proliferations of childhood and infantile fibrosarcoma. *J Clin. Pathol* 41:31-33, 1988
25. Bourne J. Handbook of Immunoperoxidase Methods. DAKO Corporation 1983.
26. Shah I.A, Schlageter M.O, et al. Cyotkeratin Immunohistochemistry as a Diagnostic Tool for Distinguishing Malignant from Bening Epithelial Lesions of the Prostate. *Mod Pathol*; 4(2):220-4, 1991
27. McNeal J.E, Alroy J, et al . Immunohistochemical Evidence for Impaired Cell Differentiation in the Premalignant Phase of Prostate Carcinogenesis. *Am J Clin Pathol* 90:23-32, 1988

28. McNeal, J.E: Prostatic microcarcinomas in relation to cancer origin and the evolution to clinical cancer. *Cancer supplement* 71: 984-991, 1993.
29. Kovi J, Mostofi F.K, Heshmat M.T, et al Large Acinar Atypical Hyperplasia and Carcinoma of the prostate. *Cancer* 61:555, 1988
30. Sakr W.A, Haas G.P, Cassin B.J, et al. Prevalence of prostatic adenocarcinoma males. An autopsy study of age and race distribution. *Mod Pathol* 5:58A, 1992
31. Catalona W.J. Yield from routine prostatic needle biopsy in patients more than 50 years old referred for urologic evaluation: a preliminary report *J. Urol* 1980; 124:844-6
32. Heller J.e: prostatic acid Phosphatase: Its current clinical status *J Urol* 137:1091. 1987
33. Crocker J: Nucleolar organizer regions (NORs) in *Pathology Oxford Textbook*. Edit by J. Mc Gee Isaacson and N. Wright. Oxford N.Y. Tokyo. Oxford University Press Pag 586-9, 1992.
34. Underwood J.C.E, Giri D.D. Nucleolar organizer regions as diagnostic discriminants for malignancy. *J Pathol* 155:196-6, 1988
35. Deschenes, J. and Weidner N.: Nucleolar organizer regions (NOR) in hyperplastic and neoplastic prostate disease. *Am J. Surg. Pathol.* 14; 1148-55, 1990.
36. Cohen M. By cols . Comparison of side Histopathologic Methods to Assess Cellular Proliferation in Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Bladder. *Hum Pathol* 24:772-8, 1993
37. Cheville J.C, Clamon G.H, Robinson R.A. Silver-Stained Nucleolar Organizer Regions in the Differentiation of Prostatic Hyperplasia, Intraepithelial Neoplasia and Adenocarcinoma. *Mod Pathol*; 3(5): 596-8 1990
38. Maygarden S.J. Applications of Immunohistochemistry to the Diagnosis and Prognostication of the Prostate Carcinoma and Prostatic Intraepithelial Neoplasia. *Ann Pathol* 303-320, 1994

- CARCINOMA
- PROSTATA
- * NEOPLASIA INTRAEPITELIAL PROSTATICA (PIN)
- Juan Sanis, Mabel
- Elvin Costa de Jasso
- Rafaela Rey

* Curdo

Instituto Nacional de Cancerología



INC002556