

11246
1
20



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL PROSTATICA COMO LESION
PRECURSORA DEL CARCINOMA DE PROSTATA. REVISION DE
LA LITERATURA Y EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE LA NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN UROLOGIA

P R E S E N T A:

JOSE SALVADOR ABURTO MORALES

Asesor de Tesis:

DR. JULIAN ARISTA NASR

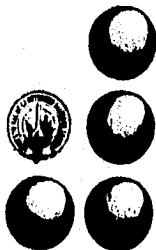
DR. SEBASTIAN ZEPEDA CONTRERAS

Profesor del curso:

DR. FERNANDO GABILONDD NAVARRO

MEXICO, D. F.

1976



**INNSZ
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INSTITUTO NACIONAL DE EDUCACION
SEVA...
COM. DIRECTIVA DE ENSEÑANZA
Mérida, C. I.

Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado

Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán"

Neoplasia Intraepitelial Próstata como lesión precursora del Carcinoma de Próstata
Revisión de la literatura y experiencia en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador
Zubirán

Tesis de posgrado que para obtener el título de especialista en

UROLOGÍA

presenta

JOSE SALVADOR ABURTO MORALES

Asesor de Tesis:

Dr. Julián Arista Naer

Dr. Sebastián Zepeda Contreras

Profesor del curso:

Dr. Fernando Gabilondo Navarro

Dedicatorias...

Con todo mi amor para Laura y nuestro pequeño Gerardo por su sacrificio, apoyo y comprensión.

Para mi madre por su cariño, paciencia y apoyo. A la memoria de mi padre Guillermo, a mis hermanos María Elena, Martín y Jorge.

Con profundo cariño y agradecimiento a mis suegros Laura y José Viñolas, por su cariño, apoyo y comprensión. Así como a mis cuñados Nuña, José Luis, Víctor y Antonio.

A mis maestros: Dr. Elías Dib, Dr. Fernando Gabilondo N., Dr. Jorge Kasep., Dr. Guillermo Feria V., Dr. Jorge Sánchez M., Dr. Mariano Solomayor de Z., Dr. Sebastián Zepeda C., Dr. Francisco Calderón Ferro, Dr. Carlos Pacheco, Dr. Arturo Mendoza y al Dr. Miguel Ángel Jiménez por sus enseñanzas, consejos, apoyo y comprensión.

A mis compañeros y amigos Juan, Mark, Lalo y Víctor con quienes compartí momentos difíciles y de satisfacción, gracias por su apoyo.

Para el Dr. Sergio E. Ureta Sánchez y Dr. Izcoa Vives quienes apoyaron la decisión de continuar mis estudios.

A mis amigos de toda la vida: Raúl y Guillermo Trujillo, con profundo agradecimiento.

Para Alicia, Rocío, Carmen, Leo y Octavio por su valioso apoyo.

A mis pacientes y a todas las personas que de alguna manera contribuyeron en mi formación, mi más profundo agradecimiento.

Al "INNSZ" por abrirme sus puertas y hacerme sentir parte de su mística.

INDICE

| | |
|---|----|
| Introducción | 4 |
| Antecedentes | |
| Definición y morfología | 7 |
| Apariencia histológica | 10 |
| Lesiones imitadoras de NIP | 18 |
| Incidencia de NIP en próstata con y sin cáncer | 19 |
| Relación de NIP con cáncer de próstata | 21 |
| Evidencia histológica e histoquímica entre NIP y cáncer de próstata | 22 |
| NIP y antígeno específico de próstata | 23 |
| NIP y ultrasonido transrectal | 24 |
| NIP detección y correlación con cáncer invasor en biopsia | 25 |
| Objetivo del presente estudio | 27 |
| Material y Métodos | 29 |
| Resultados | 31 |
| Discusión | 35 |
| Conclusiones | 38 |
| Bibliografía | 39 |

Introducción

El conocer la historia natural de una enfermedad posibilita el diagnóstico temprano de la misma, que en algunos casos repercute en la administración de un tratamiento oportuno que disminuya la morbilidad y mortalidad asociadas a la enfermedad. Este concepto tiene particular importancia en las enfermedades neoplásicas malignas y en este caso en particular el carcinoma de próstata.

La historia natural del cáncer de próstata presenta lesiones precursoras que son el resultado de alteraciones subcelulares en el genotipo de las células del epitelio prostático que dan lugar a la expresión fenotípica de una lesión de manera histológica. Las alteraciones comunes del carcinoma de próstata y esta lesión premaligna les confieren características histológicas, histoquímicas y serológicas similares. La progresión de esta lesión en teoría, origina un carcinoma de próstata con potencial para invadir y producir metástasis (figura 1)¹.

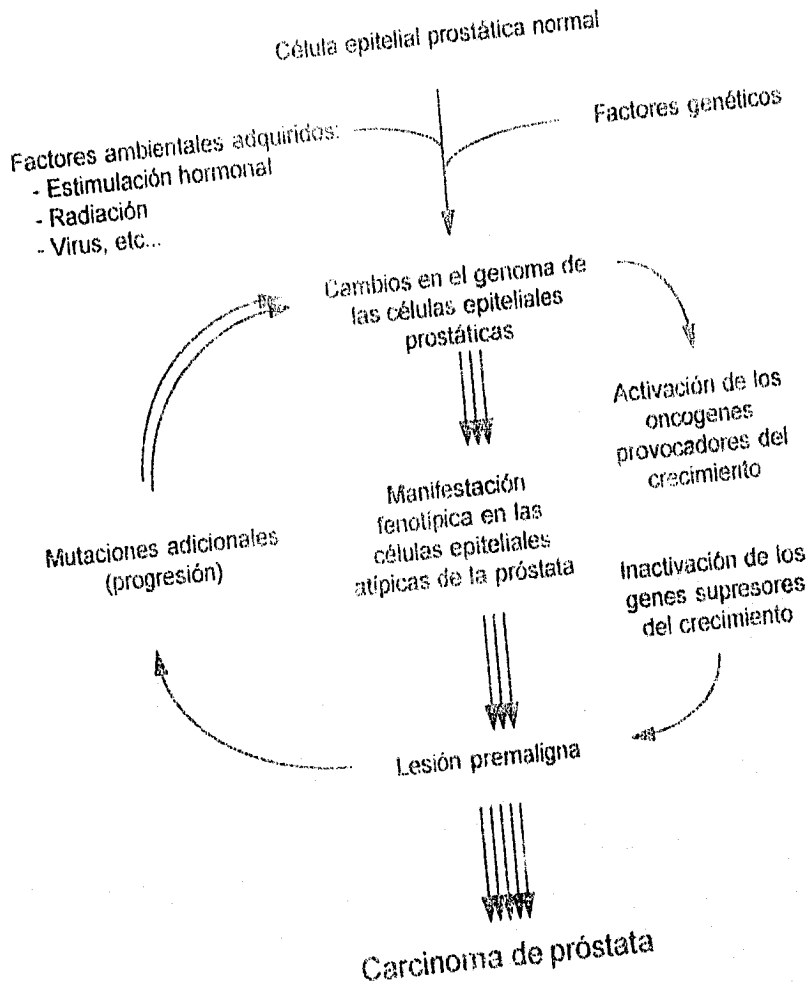


Figura 1

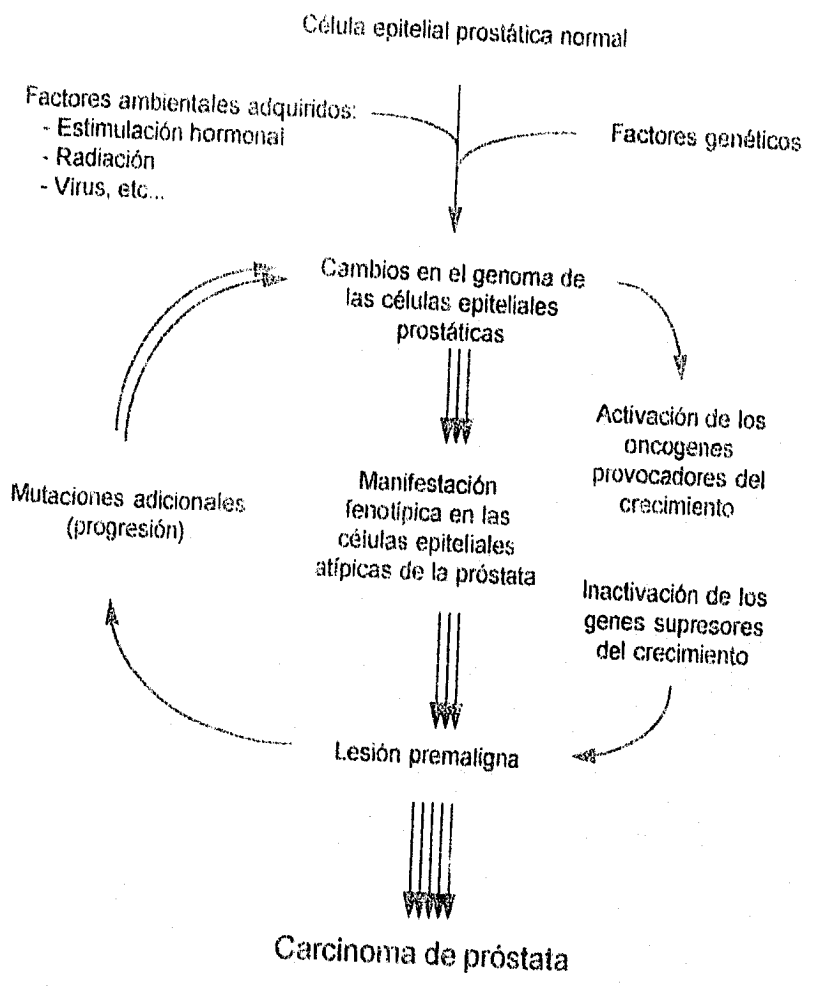


Figura 1

Las características morfológicas que presenta la lesión premaligna permiten identificarla en casos en los que la glándula no ha desarrollado aún el carcinoma y en casos en los que se identifica la lesión premaligna y una serie de biopsias nuevas revela la presencia del cáncer. Esta lesión premaligna es conocida actualmente como Neoplasia Intraepitelial Prostática (NIP) y fue descrita y ampliamente estudiada por McNeal y Bostwick en 1986⁵. Posiblemente en la actualidad sea la lesión que mayor interés representa en el ambiente urológico por su significado clínico.

Hasta este momento he escrito sobre la historia natural del carcinoma de próstata considerando al NIP como una lesión premaligna de manera definitiva, pero creo necesario analizar la evidencia que se ha reunido derivada de estudios de investigación básicos y clínicos que apoyan lo que anteriormente describí.

Los objetivos del presente trabajo son:

1. Revisar la literatura en lo concerniente a la relación de Neoplasia Intraepitelial Prostática y carcinoma de próstata. Realizando un particular énfasis en la NIP como una lesión con potencial biológico precursor de cáncer.
2. Analizar la experiencia en el INNSZ en pacientes con NIP y su probable asociación con carcinoma de próstata de una manera descriptiva.

Antecedentes

Definición

La Neoplasia Intraepitelial Prostática es un término que actualmente se encuentra bien definido. La caracterización de su aspecto morfológico y la distinción del adenocarcinoma de próstata ha hecho posible su estudio. Inicialmente el desconocimiento de la presencia de células basales en lesiones benignas y su ausencia en lesiones malignas, impedía estudiar en algunos casos estas lesiones por separado, debido a que las características citológicas se sobreponen. La identificación de lesiones epiteliales con atipia nuclear pero que carecen de infiltración estromal y que poseen células basales conllevó al establecimiento del término de Neoplasia Intraepitelial Prostática. En la década pasada muchos sinónimos se establecieron para referirse a esta lesión, pero con el paso del tiempo el nombre se ha definido gracias a los trabajos de Oyasu y cols.⁶, McNeal y Bostwick⁵, Kovi y cols.⁷ y Mostofi⁸.

David G. Bostwick propuso que las lesiones precursoras se podrían dividir en Neoplasia Intraepitelial Prostática (NIP) e Hiperplasia Atípica Adenomatosa.

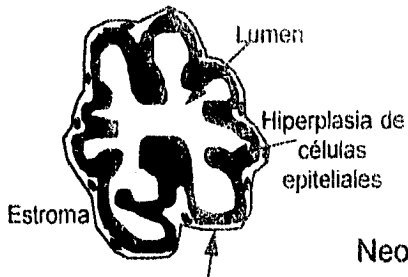
El término NIP fue adaptado por Bostwick y Brawer para incluir todas las formas atípicas y malignas de las células epiteliales confinadas en la luz de los conductos y acinos prostáticos. La NIP representa una lesión displásica caracterizada por proliferación y anaplasia celular.

El consenso actual supone que la NIP es una lesión que se presenta en edades tempranas y que representa una lesión que evoluciona de grado hasta alcanzar el carcinoma invasor⁹, Sakr y cols. encontraron NIP en pacientes jóvenes de 20 a 49 años de edad, al estudiar las próstatas en una serie de autopsias de pacientes que fallecieron por causas no relacionadas con patología prostática. Además, identificaron el grado de NIP en relación directa a la edad de los pacientes (a mayor edad, mayor grado de NIP).

Es importante recalcar el concepto de NIP como lesión INTRAEPITELIAL, en semejanza con el testículo en donde se reconoce la Neoplasia Intratubular Germinal y con el cérvix en donde se reconoce la Neoplasia Intraepitelial Cervical, la NIP representa cambios displásicos celulares confinados al acino glandular, es decir no se encuentra rebasada la membrana basal por el epitelio displásico y por lo tanto no existe infiltración estromal. No obstante la capa celular denominada como basal se puede encontrar discontinua (ver figura 2).

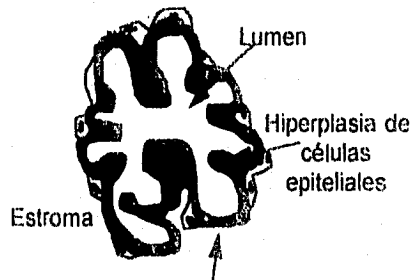
Hiperplasia Prostática

9



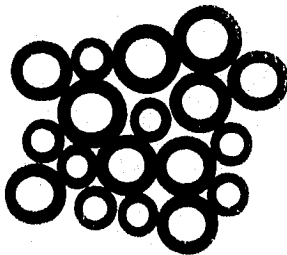
Presencia de capa
continua de células
basales

Neoplasia Intraepitelial Prostática



Presencia de capa
discontinua de
células basales

Adenocarcinoma de Próstata



Lumenes glandulares rígidos
Ausencia de células basales
Infiltración estromal

Figura 2

Apariencia histológica(10)

El diagnóstico de NIP requiere una combinación de características arquitectónicas y citológicas. El hallazgo microscópico de la NIP consiste en proliferación celular dentro de los conductos con cambios citológicos que semejan cáncer, incluyendo prominencia nuclear y nucleolar ¹¹.

Como se mencionó previamente el concepto de la NIP incluye alteraciones citológicas compatibles con carcinoma, pero carece de las características arquitecturales.

Es decir, el estroma se encuentra presente en mayor cantidad que en el carcinoma ¹² y no se encuentra infiltrado por las células neoplásicas. (ver figura 2)

El aspecto panorámico de las glándulas recuerda a la hiperplasia prostática, debido a la presencia de tortuosidad glandular y de gran tamaño. A menor aumento el epitelio tiene un aspecto basófilo. Al aumentar el grado de NIP y por ende la proliferación celular, se identifica mayor sobreposición celular con características arquitecturales más complejas que incluso llegan a la formación de puentes romanos y presencia de patrón cribiforme (ver abajo, patrones de NIP).

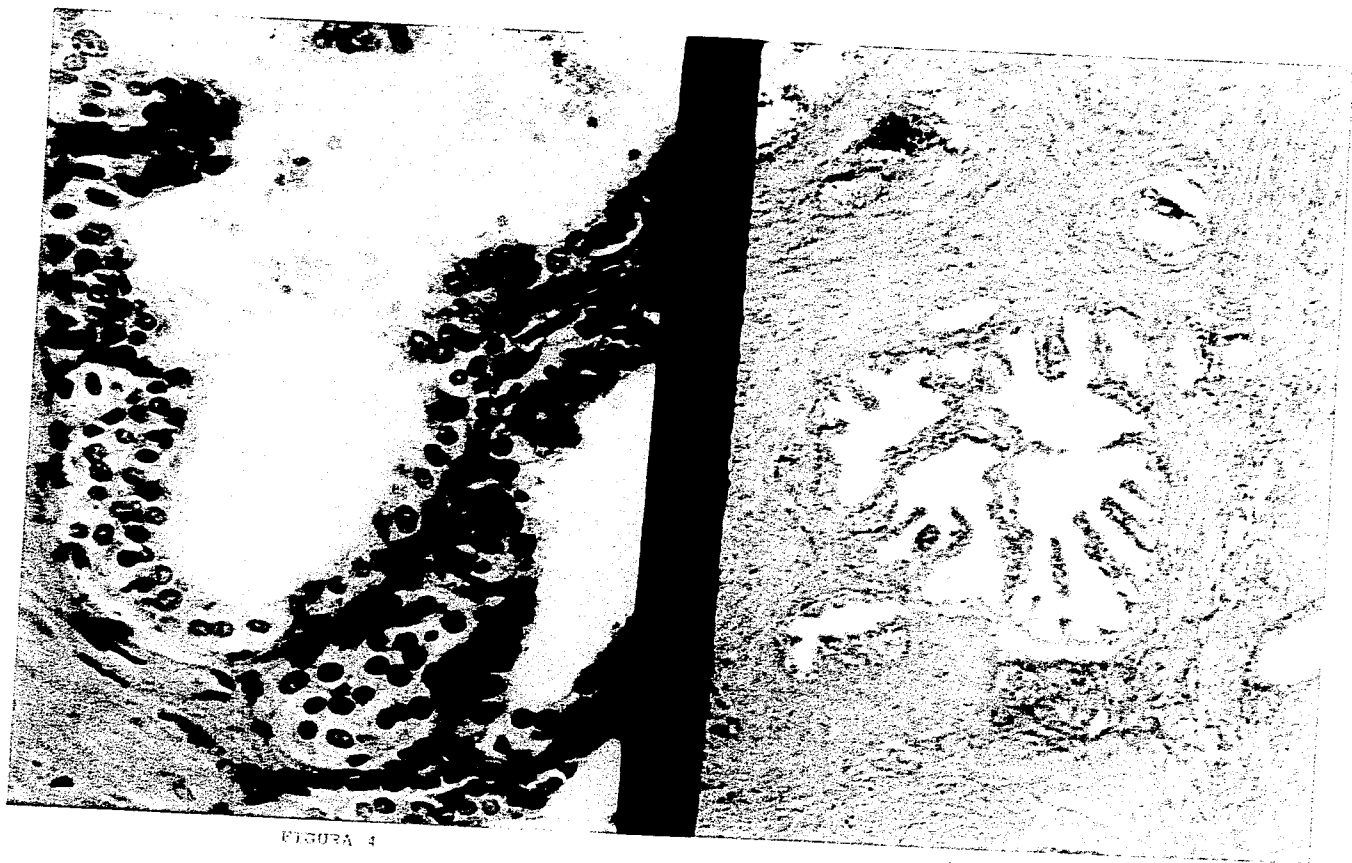


FIGURA 4

FIGURA 5

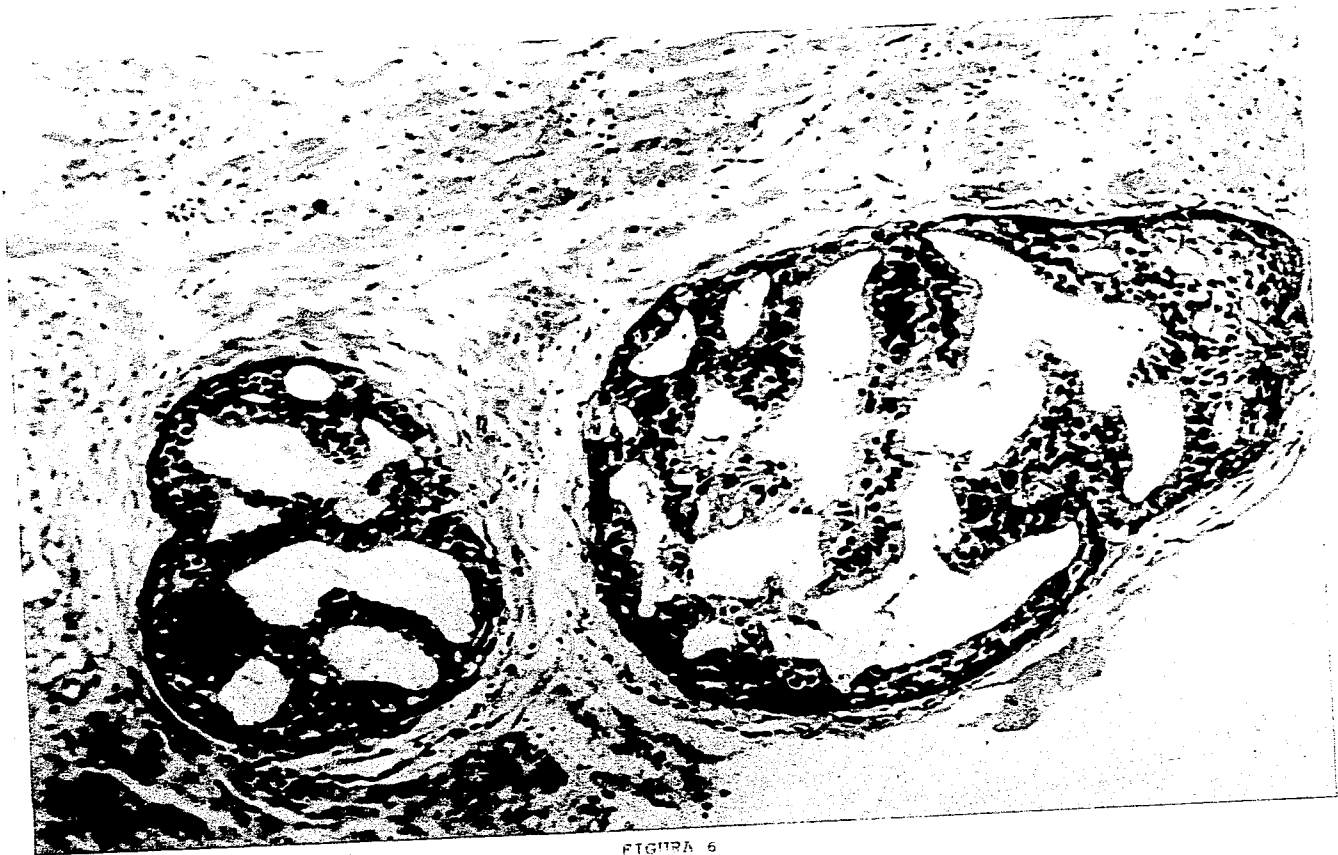
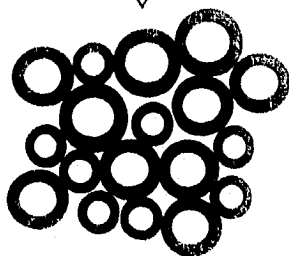
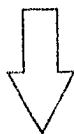
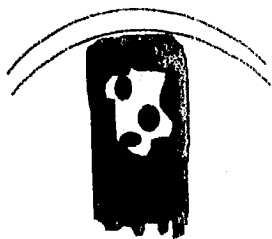


FIGURA 6

Célula de NIP de alto grado (II-III)
con patrón diploide determinado
mediante citometría de flujo

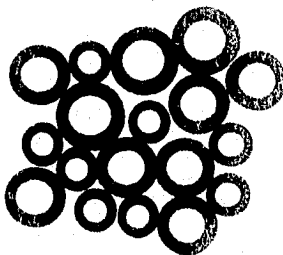
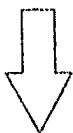
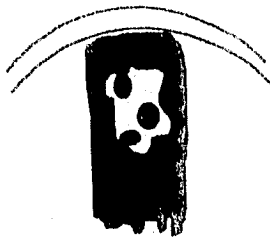


Áreas de
carcinoma con
patrón diploide



Áreas de
carcinoma con
patrón
aneuploide

Célula de NIP de alto grado (II-III)
con patrón aneuploide determinado
mediante citometría de flujo



Áreas de
carcinoma
exclusivamente
con patrón
aneuploide

Figura 7

Figura 4. Izquierda. Conducto periférico con Neoplasia Intraepitelial Prostática de bajo grado.

Figura 5. Derecha. Revistiendo al conducto hay células epiteliales con estratificación focal y algunas muestran nucléolos, debido a que la atipia es leve en esta proliferación, se clasifica como bajo grado.

Figura 6. Patrones papilar y cribiforme en NIP de alto grado. Las luces muestran obliteración parcial por la proliferación celular que muestra atipia moderada.

La NIP o displasia intraductal se desarrolla en los conductos mayores o de mediano tamaño de la próstata y muestra los criterios arquitecturales y citológicos que se muestran en la tabla 1

tabla 1. NIP, morfología

| |
|--|
| <i>Estratificación intraductal</i> |
| Conductos mayores |
| Conductos menores |
| <i>Atipia celular con variación en el tamaño de:</i> |
| Células de revestimiento |
| Núcleos |
| Nucleólos |
| <i>Preservación de células basales</i> |

La NIP se definió en tres grados:

NIP I displasia leve

NIP II displasia moderada

NIP III displasia intensa

En la actualidad la mayoría de los autores utilizan NIP I y II para referirse al NIP de bajo grado y reservan la NIP III para referirse al NIP de alto grado, aunque algunos estudios han agrupado NIP II y NIP III como NIP de alto grado ¹². En el presente estudio nos referiremos al NIP de bajo grado como al NIP grado I, y como NIP de alto grado al hablar de NIP II y III.

La distinción entre NIP de bajo y alto grado tiene importantes repercusiones clínicas que serán analizadas más adelante.

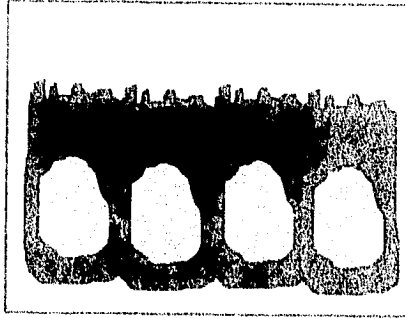
La NIP I se caracteriza por incremento del tamaño nuclear con variabilidad en el tamaño nuclear, asociado a sobreposición celular y múltiples capas celulares.

En la NIP II, se identifican características similares al NIP I además de hiperchromasia nuclear y nucléolo pequeños prominentes.

La característica distintiva de la NIP III es la presencia de nucléolos prominentes grandes y abundantes (ver figura 3)¹².

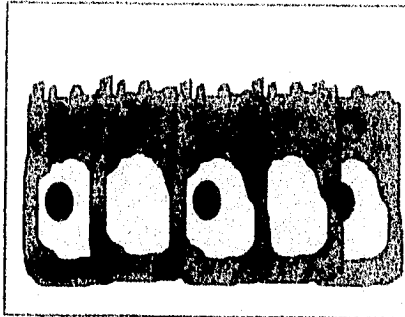
**Neoplasia Intraepitelial
Prostática grado I**

Hiperplasia epitelial
Ausencia de nucleolos



**Neoplasia Intraepitelial
Prostática grado II**

Hiperplasia epitelial
Presencia de nucleolos
Sobreposición celular
acentuada



**Neoplasia Intraepitelial
Prostática grado III**

Hiperplasia epitelial
Presencia constante de
nucleolos grandes
Hiperchromasia nuclear



Figura 3

Los patrones arquitecturales que puede adoptar la NIP son los siguientes:

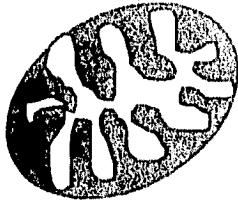
cribiforme

tubular

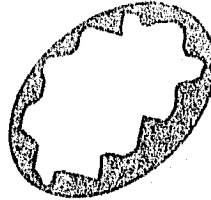
papilar

adenomatosa²

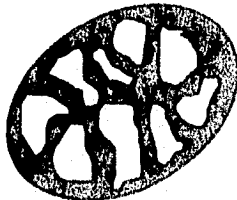
Papilar



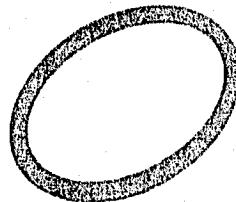
Adenomatoso



Cribiforme



Tubular



Lesiones imitadoras de NIP

Las lesiones que son observadas en la próstata que pueden semejar NIP son diversas.

tabla 2. Lesiones histopatológicas que pueden confundirse con NIP

Hiperplasia papilar acentuada en Hiperplasia Nodular de la Próstata
Hiperplasia cribiforme de células claras
Hiperplasia atípica de células basales
Metaplasia de células transicionales

incidencia de Neoplasia Intraepitelial Prostática (NIP) en próstata con y sin cáncer.

Mucha de la información que asocia a NIP con cáncer de próstata (CaP) proviene de estudios que examinan las diferencias entre próstatas con carcinoma y sin carcinoma. MacNeal y Bostwick ² al estudiar la neoplasia intraepitelial en próstatas con y sin cáncer, encontraron NIP en 82% de las próstatas con CaP y sólo en 43% de las próstatas con enfermedad benigna. Troncoso y cols. ⁴ confirmaron estos hallazgos con evidencia estadísticamente significativa.

NIP I

La diferencia exacta de NIP I en próstatas con o sin carcinoma es difícil de determinar en la literatura actual. La identificación de la forma más leve de atipia en casi todos los sistemas y/u órganos es extremadamente subjetiva y lleva por consecuencia la menor significancia clínica. El siguiente enunciado resume este concepto: " No existe una clara línea de demarcación entre la displasia grado I y grados indeterminados de desviación de la histología normal". McNeal JE. ¹³

NIP II

La frecuencia de NIP II en próstatas con enfermedad benigna va de 11 a 68%. ¹²

tabla 3. Incidencia de NIP II en próstatas con enfermedad benigna*

| Autor | Incidencia | Especimen |
|---------------------------------|------------|---------------------|
| McNeal y Bostwick ⁵ | 22% | Autopsia |
| Kovi y cols. ⁷ | 11% | Autopsia |
| Troncoso y cols. ^{14a} | 68% | Cistoprostatectomía |

* Adaptado de 12

NIP III

Basados en diversos estudios ¹², parece ser que un 15 a 18 % de próstatas sin carcinoma presentan o tienen focos de NIP 3. En próstatas con carcinoma en productos de prostatectomía radical, la relación llega a ser hasta de un 100% ¹².

Existe también una relación lineal entre el número y tamaño de áreas con NIP y las áreas con carcinoma ¹², aunque algunos autores como De la Torre y cols. ² hayan encontrado resultados contradictorios.

Por otra parte en los casos en los que se identifica NIP sin relación a carcinoma se ha encontrado que la edad de presentación de los pacientes es menor a la de aquellos pacientes en los que si se encuentra la asociación (NIP y cáncer). De tal forma, el hallazgo de NIP de alto grado en productos de resección transuretral de próstata en individuos jóvenes, obliga a realizar una búsqueda del carcinoma y un seguimiento muy estrecho tanto clínico como anatomopatológico en el resto del tejido resecado.

Relación de NIP con cáncer de próstata

La neoplasia intraepitelial prostática es considerada la lesión precursora del carcinoma invasor de próstata ^{5,11,15,16}. Las lesiones premalignas y CaP surgen de la actividad proliferativa del epitelio y no del epitelio atrofiado como se creía antes. Las lesiones premalignas y CaP se localizan habitualmente en la zona periférica de la próstata con una distribución multifocal.

Otros autores han observado similitud citológica y arquitectónica entre NIP y el carcinoma invasor.

Kastendieck demostró focos de displasia en 60% de los especímenes de prostatectomía radical con CaP.

El hallazgo de zonas de NIP de alto grado en continuidad con áreas de adenocarcinoma de próstata es una evidencia histológica más de que la NIP es una lesión precursora de cáncer.

McNeal ha designado a este hallazgo como glándulas transitorias, aunque la mayoría de los autores se refieren a este hallazgo como NIP con carcinoma microinvasor ^{12, 14}.

McNeal y Bostwick refinaron este criterio para NIP o displasia intraductal identificando tres grados de NIP o displasia intraductal y aportaron evidencia de que esta lesión es precancerosa.

Evidencia histoquímica, inmunohistoquímica y de citometría de flujo entre NIP y cáncer de próstata

La neoplasia intraepitelial prostática se relaciona muy de cerca con CaP de acuerdo a estudio inmunofenotípicos en donde las células de la NIP muestran inmunorreactividad citoplásmica intensa para citoqueratina 14,15,16 y 19 en más del 90% de las mismas a diferencia de la hiperplasia prostática que mostró una reactividad citoplásmica de sólo un 6%¹⁵.

La expresión de antígenos para grupos sanguíneos A,B estuvieron ausentes en NIP y carcinoma pero se observó hasta en un 15% del epitelio prostático normal¹⁶.

MacNeal y cols.⁵ demostraron una reducción progresiva en la inmunorreactividad citoplásmica del APE, PAP y de 7 leu con un aumento en la severidad del grado de NIP, lo que sugiere que la pérdida de diferenciación bioquímica aparece en una etapa temprana o durante la fase previa al carcinoma en focos de NIP¹⁶. La utilización de queratina 903 (antiqueratina monoclonal) mediante técnicas de inmunohistoquímica demuestra una interrupción progresiva en la capa de células basales con grados aumentados de NIP.

El carcinoma invasor temprano se ha demostrado sigue este parámetro de disrupción de células basales para después invadir el estroma¹². Barskey y cols. mostraron previamente una pérdida de la membrana basal en el carcinoma invasor. Bostwick y Brawe incluyeron estos hallazgos en una construcción de un continuo morfológico de lesiones entre NIP y CaP temprano.

En muchos casos, la ploidía en la NIP de alto grado resulta similar a lo visto en casos de carcinoma¹².

La presencia de NIP de alto grado con patrón diploide se asocia en la periferia a CaP con patrón diploide y/o aneuploide, por otra parte la presencia de un NIP de alto grado con patrón aneuploide invariablemente se asocia a un CaP de patrón aneuploide (ver figura 7)

NIP y antígeno prostático específico (APE)

No se ha establecido de manera clara si la presencia exclusiva de NIP eleva por sí sola el antígeno prostático específico ¹⁷. En teoría, la presencia de una capa basal intacta imposibilitaría el acceso del APE a la circulación sistémica, sin embargo la elevación del APE en especímenes con hiperplasia prostática exclusivamente es común y se encuentra en casos que no presentan disrupción de la capa basal. La presencia de carcinoma concurrente e hiperplasia prostática en los casos de NIP dificulta la evaluación de los valores de APE en relación al NIP, debido a que no se puede estar seguro de que los niveles del antígeno correspondan exclusivamente a la presencia de la lesión displásica. Además; algunos estudios no han logrado documentar elevación del APE en relación al grado de NIP, una vez que se ha excluido la posibilidad de un carcinoma concurrente ¹⁹ o una hiperplasia prostática muy extensa ²⁰.

La presencia de NIP de alto grado en biopsias por aguja más la elevación del APE, incrementan la posibilidad de existencia de carcinoma prostático ¹⁷.

NIP y ultrasonido transrectal

Weinstein y cols.¹⁷ no encontraron diferencia estadísticamente significativa al analizar los ultrasonidos transrectales de pacientes con NIP de alto grado y pacientes con carcinoma de próstata. Aparentemente el aspecto hipoeoico que proporciona el carcinoma de próstata es indistinguible del aspecto hipoeoico que produce la NIP. En este artículo se comenta incluso sobre un caso que presentó lesiones hipoeoicas bilaterales en la próstata y las biopsias dirigidas revelaron la presencia de carcinoma. Después de incluir de manera extensa el producto de prostatectomía radical, se identificaron áreas de carcinoma en el lóbulo izquierdo prostático exclusivamente y áreas de NIP de alto grado en el lado contralateral.

Correlación de NIP con cáncer invasor en material de biopsia

Encontrar neoplasia intraepitelial prostática grado I es común en próstatas completamente benignas, con cierta dificultad para distinguir entre epitelio normal o ligeramente reactivo. Cuando se diagnostica NIP de bajo grado en biopsia por aguja, se ha demostrado que las probabilidades para detectar cáncer en biopsias repetidas no es más alta que en aquellas muestras que revelan tejido benigno.

La detección de NIP de alto grado en biopsias por punción debe orientar hacia la búsqueda intencionada de CaP. *Brawer y cols.* en una revisión de varios cientos de pacientes encontraron neoplasia intraepitelial prostática en 21 biopsias. La significancia clínica de este estudio se documentó al encontrar CaP en 57% de los casos al someter a los pacientes a una segunda biopsia. Otra revisión realizada por *Weinstein y Epstein* 17 encontraron que 24 de 33 (73%) pacientes con biopsia inicial con NIP de alto grado, presentaron en una nueva serie de biopsias carcinoma de próstata, en este estudio no se identificaron diferencias significativas entre los pacientes con y sin cáncer en cuanto a ultrasonido transrectal y exploración rectal se refiere. *Davidson y cols.* 11 encontraron CaP en biopsia subsecuente en 35% de los pacientes de un grupo de 100 pacientes (NIP de alto grado), en comparación con 13% de los pacientes del grupo control (n=112, sin NIP). En general, la posibilidad reportada para detectar cáncer en biopsias subsecuentes es de un 33 a 50% 12.

En aquellos pacientes en los que no se identifica CaP y presentan NIP de alto grado, la duda persiste en si esto se debe a que no padece carcinoma la próstata o se trata simplemente de un error de muestreo, algunos estudios como el de *Lee y cols.* 21, han reportado la presencia de carcinoma hasta un año después de haber diagnosticado NIP de alto grado y haber fallado en identificar el carcinoma en la serie de biopsias inmediata. Este fenómeno seguramente refleja un error de muestreo y no la evolución de NIP a carcinoma en un lapso de tiempo tan corto, aunque esta posibilidad no se descarta.

La tendencia actual consiste en efectuar seguimiento en pacientes con NIP de alto grado sin CaP cada 6 meses durante 2 años y posteriormente de manera anual durante toda la vida.¹⁵ El consenso actual también determina que un resultado de NIP de alto grado no debe incitar conductas terapéuticas por sí mismo, como serían prostatectomía radical, pero sí debe normar conductas de seguimiento.^{15,18}

Otro aspecto que es importante comentar sobre el diagnóstico de NIP en biopsia por aguja actualmente, es el calibre de la aguja. Los criterios morfológicos establecidos para el diagnóstico de NIP fueron tomados de material histológico proveniente de prostatectomía radical o estudios de autopsia, con las técnicas actuales la escasa cantidad de tejido disponible dificulta el diagnóstico y lo más importante de esto es que puede dar lugar a importante variabilidad interobservador al establecer un diagnóstico de NIP o carcinoma de próstata. Allam y cols.²² al estudiar este fenómeno encontraron una variabilidad interobservador moderada al someter a un grupo de patólogos (n=8) con diferentes áreas de experiencia dentro de la Patología, sin embargo, Tsuchiya y cols.²³ encontraron una correlación excelente.

Objetivo observacional del presente estudio

Analizar la frecuencia y asociación de NIP y cáncer de próstata en pacientes sometidos a biopsia por punción guiadas por ultrasonido transrectal.

Revisar las características morfológicas fundamentales y su significado en la aplicación o interpretación de los resultados en la práctica diaria.

Hipótesis

El presente estudio no presenta hipótesis alternativa ni nula, debido a que es de carácter descriptivo.

Material y Métodos

Se estudiaron de manera retrospectiva las biopsias obtenidas en el período comprendido de mayo de 1995 a septiembre de 1995 en el Departamento de Urología del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán y que fueron incluidas con la técnica habitual de parafina y teñidas con Hematoxilina y Eosina en el Departamento de Patología. Se analizó el material de 42 pacientes con sospecha clínica de cáncer de próstata por un patólogo adscrito al Departamento de Patología.

Criterio de inclusión de pacientes

1. Pacientes que contaran con biopsias por punción guiadas por ultrasonido y tomadas por sextantes.

2. Pacientes que contaran con sospecha clínica de cáncer (solamente se requirió la presencia de uno de los siguientes parámetros para establecer sospecha clínica de cáncer):
 - 2.1. Tacto rectal sospechoso de malignidad
 - 2.2. Nivel serológico de antígeno prostático específico mayor a 4 ng/ml
 - 2.3. Ultrasonido transrectal de próstata con áreas sospechosas de malignidad.

Procedimiento de toma de la biopsia

Las biopsias fueron realizadas utilizando ultrasonido transrectal para identificar áreas de lesiones hipoeoicas, además se tomaron biopsias en sextantes utilizando una aguja 18 x 21 cms. y el material obtenido fue debidamente identificado e inmerso para su fijación en una solución de formaldehído al 10%.

Los parámetros morfológicos para identificar NIP en el material obtenido fueron los siguientes:

Estratificación intraductal:

Conductos mayores

Conductos menores

Atipia celular con variación en el tamaño de:

Células de revestimiento

Núcleos

Nucleolos

Preservación de células basales:

No se excluyó ningún caso del estudio.

Resultados

Se estudiaron 42 series de biopsias. Las edades de los pacientes oscilaron entre los 64 y 71 años de edad (media: 67.5 +/- 6.2).

De los 42 casos, 9 casos presentaron neoplasia intraepitelial prostática (21.42%), 6 casos con NIP de alto grado y 3 con NIP de bajo grado. De los 6 casos con NIP de alto grado, 4 se presentaron en combinación con carcinoma de próstata. De los 3 casos con NIP de bajo grado ninguno presentó carcinoma y todos ellos se encontraron asociados a hiperplasia prostática (ver figura 8).

En total se identificaron 18 casos (42.85%) con carcinoma de próstata, 4 de ellos ya han sido comentados en asociación a neoplasia intraepitelial prostática de alto grado (ver figura 9).

Las biopsias que fueron reportadas con hiperplasia prostática, fueron 24 en total (57.14%), 19 (45.23%) series de biopsias reportaron hiperplasia prostática exclusivamente y 5 casos (11.9%) presentaron neoplasia intraepitelial prostática como ya ha sido comentado, tres de estos casos (7.14%) presentaron NIP de bajo grado que se encuentran bajo vigilancia y 2 (4.7%) con NIP de alto grado a los cuales se les tomará otra serie de biopsias (actualmente pendientes los resultados).

32 Distribución global del grupo de pacientes por diagnóstico de biopsia
n=42

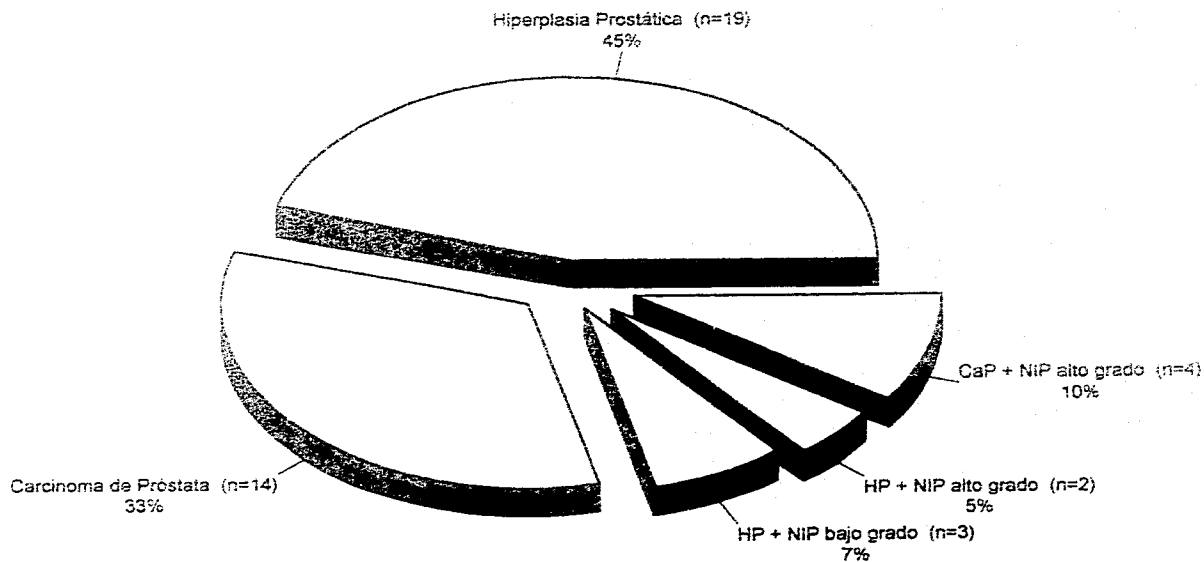


Figura 7

Resultados de Necesidades de Formación

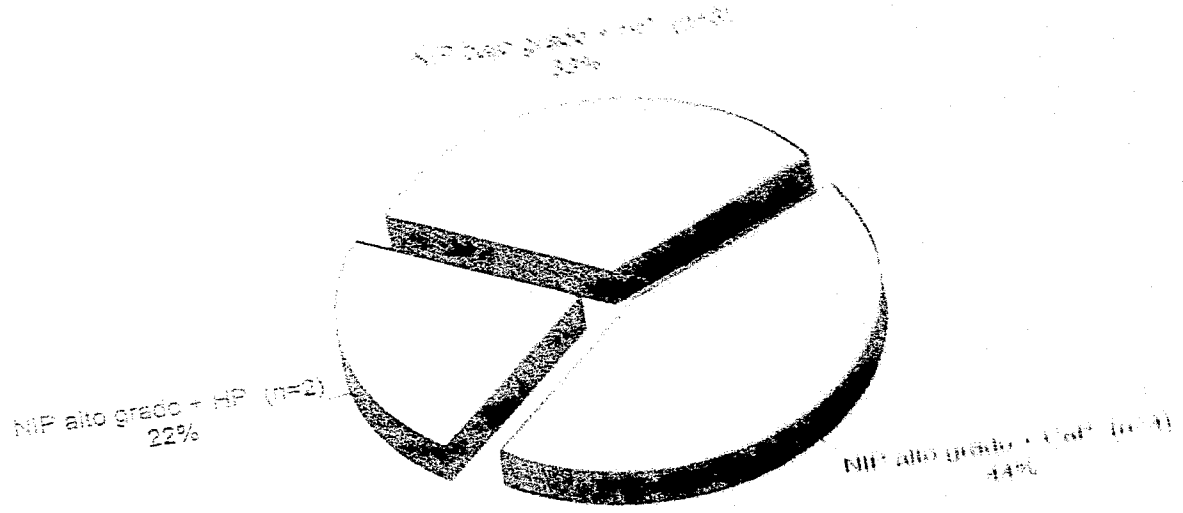


Figura B

Pacientes con Neoplasia Intraepitelial Prostática n=9

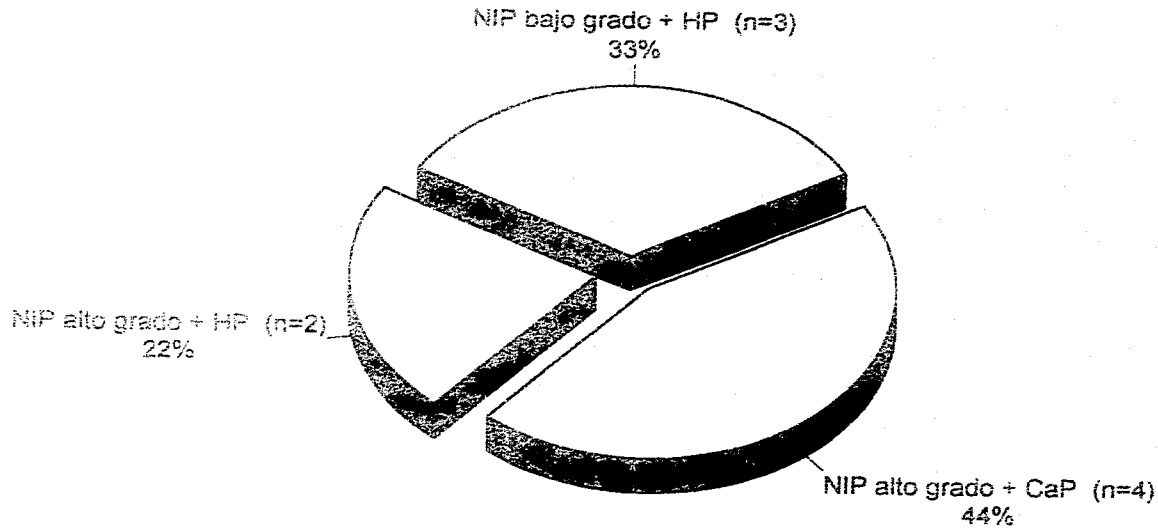


Figura 8

Pacientes con Carcinoma de Próstata n=9

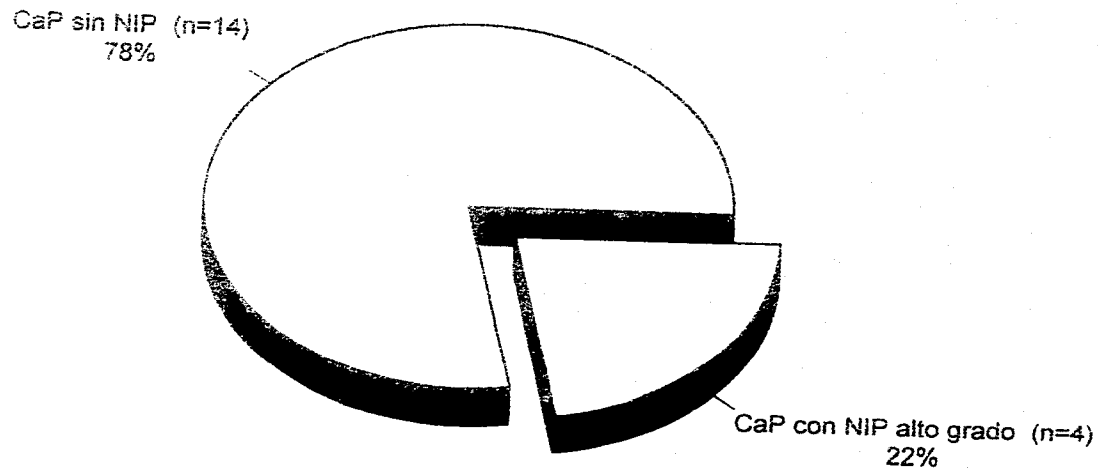


Figura 9

Discusión

Como se mencionó previamente el concepto de la NIP incluye alteraciones citológicas compatibles con carcinoma y el consenso actual establece a esta lesión como precursora de cáncer. Basados en diversos estudios parece ser que un 15 a 18 % de próstatas sin carcinoma presentan o tienen focos de NIP de alto grado, en comparación con próstatas con carcinoma en productos de prostatectomía radical, la relación llega a ser hasta de un 100%. El hallazgo de zonas de NIP de alto grado en continuidad con áreas de adenocarcinoma de próstata es una evidencia histológica más de que la NIP es una lesión precursora de cáncer. No se ha establecido de manera clara si la presencia exclusiva de NIP eleva por si sola el antígeno prostático específico.

Aparentemente el aspecto hipoeoico que proporciona el carcinoma de próstata es indistinguible del aspecto hipoeoico que produce la NIP.

La detección de NIP de alto grado en biopsias por punción debe orientar hacia la búsqueda intencionada de carcinoma de próstata. En general, la posibilidad reportada para detectar cáncer en biopsias subsecuentes a una biopsia inicial con NIP de alto grado es de un 33 a 50%, con algunas series reportando la asociación hasta en un 73%

| Autor | Porcentaje de pacientes con NIP de alto grado + CaP |
|---------------------|---|
| Brawer y cols. | 57% |
| Weinstein y Epstein | 73% |
| Davidson y cols. | 35% |

La serie analizada en este estudio con material del INNSZ, presenta solamente dos casos en los que se reportó la presencia de NIP de alto grado sin carcinoma asociado, actualmente no se cuenta con los resultados de nuevas biopsias en estos pacientes para estimar el porcentaje de positividad en una segunda biopsia. Sin embargo, es de esperar que el porcentaje de casos con una segunda biopsia positiva para carcinoma sea similar a lo reportado en la literatura, basados en el hecho de que se obtuvieron 4 casos (9.5%) de NIP de alto grado con carcinoma de próstata asociado.

En aquellos pacientes en los que no se identifica CaP y presentan NIP de alto grado, la duda persiste en si esto se debe a que no padece carcinoma la próstata o se trata simplemente de un error de muestreo, la evidencia mostrada anteriormente parece indicar que la segunda hipótesis puede ser la correcta.

La tendencia actual consiste en efectuar seguimiento en pacientes con NIP de alto grado sin carcinoma de próstata cada 6 meses durante 2 años y posteriormente de manera anual durante toda la vida. En consenso también se determina que un resultado de NIP de alto grado no debe determinar conductas terapéuticas por sí mismo, como serían prostatectomía radical, pero sí debe normar conductas de seguimiento.

Basados en la evidencia actual, la presencia de NIP de alto grado en una biopsia prostática, debe hacer repetir el estudio, además de practicar ultrasonido transrectal y determinar en serie los niveles de antígeno prostático y fosfatasa ácida prostática. En caso de que no exista evidencia de carcinoma de próstata en este momento, el paciente debe ser estudiado 3 ó 6 meses después, con los procedimientos no invasivos antes mencionados. Una pregunta que surge es si debe o no repetirse la biopsia periódicamente.

Hasta el momento no existe un estudio que demuestre la utilidad de la biopsia sistemáticamente cada 3 meses o cada año y posiblemente esto deba quedar a juicio del Urólogo dependiendo de los hallazgos en el tacto rectal, los niveles del antígeno prostático y/o la fosfatasa ácida prostática y el ultrasonido transrectal. El Urólogo debe solicitar al

patólogo que las biopsias por punción sean extensamente estudiadas si su sospecha de carcinoma es alta.

Conclusiones

1. La presencia de NIP de alto grado en relación a carcinoma de próstata presenta una relación en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, similar a la reportada en la literatura.
2. La frecuencia de NIP con la biopsia por punción fue de 21.42% y no representa un hallazgo raro en las biopsias por punción.
3. La utilidad de una segunda serie de biopsias para identificar la presencia de carcinoma de próstata en una paciente con diagnóstico de NIP de alto grado, no puede ser determinada con el presente estudio debido a que actualmente no se ha determinado la presencia o no de carcinoma en los 2 pacientes que se encuentran en esta situación.
4. Las biopsias de próstata con NIP de alto grado se deben considerar universalmente como lesiones precursoras o premalignas del cáncer prostático.
5. La presencia de NIP de alto grado en una biopsia de próstata debe orientar al Urólogo hacia la búsqueda intencionada de carcinoma con una nueva serie de biopsias.
6. Se deben solicitar niveles adicionales de las biopsias que se hayan reportado con cambios displásicos, así como de aquel material reportado como benigno ante una fuerte sospecha clínica de carcinoma.
7. En caso de ser necesario, las biopsias se deben repetir del sitio indicado con NIP de alto grado.
8. La edad, el antígeno prostático específico y la NIP de alto grado son factores significativos para predecir cáncer de próstata.

Bibliografía

1. Ramzi S, Cotran. Neoplasias. en: Robbins. Pathologic basis of Disease. 1995. Ed. Saunders. P:241-304
2. De la Torre M, Haggman BS, Busch C. Prostatic Intraepithelial Neoplasia and Invasive Carcinoma in Total Prostatectomy Specimens: Distribution, Volumen and DNA Ploidy. Br J Urol 1993;72:207-213
3. Carter HB, Piantadosi S, Isaacs JT. Clinical evidence for and implications of the multistep development of prostate cancer 1990;143:742-6
4. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR y cols. Genetic alterations during colorectal-tumor development. N Engl J Med 1988;319:525-32
5. McNeal JE, Bostwick DG. Intraductal dysplasia: A premalignant lesion of the prostate. Hum Pathol 1986;17:64-71
6. Oyasu R, Bahnsen RR, Nowels K y cols. Cytological atypia in the prostate gland: frequency, distribution and possible relevance to carcinoma. J Urol 1986;135:959-62
7. Kovi J, Mostofi FK, Heshmat MY y cols. Large acinar atypical hyperplasia and carcinoma of the prostate. Cancer 1988;61:555-61
8. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ Jr. Malignant change in hyperplastic prostate glands: The AFIP experience. Urology. 1989;34:S49-51
9. Sakr WA, Haas BF, Cassin JE, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. J Urol 1993;150:379-85
10. Arista J. NIP: Conceptos de interés para el Urólogo. Aceptado para su publicación en la Revista de la Asociación Mexicana de Urología.11. Davidson D, Bostwick DG, Peter JQ, Wollan C, Oesterling JE, Rudders RA, Siroky M, Stilmant M. Prostatic Intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: Predictive accuracy in needle biopsies. J Urol 1995;154:1295-1299

12. Epstein JI. Review Article: Prostatic Intraepithelial Neoplasia. *Adv Anat Pathol* 1994;1:133-134
13. McNeal JE. Significant of duct-acinar dysplasia in prostatic carcinogenesis. *Urology* 1989;34:9S-15S
14. McNeal JE, Villers A, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Microcarcinoma in the prostate: its association with duct-acinar dysplasia. *Hum Pathol* 1991;22:644-52
- 14a. Troncoso P, Babaian RJ, Ro JY, Grignon DJ, von Eschenbach AC, Ayala AG. Prostatic intra-epithelial neoplasia and invasive prostatic adenocarcinoma in cystoprostatectomy specimens. *Urology* 1989;34(suppl):52-6
15. Bostwick DG. Prostatic intraepithelial neoplasia (PIN): current concepts. *J Cell Biochem* 1992, 16S:10
16. Drago JR, Mostofi FK, Lee F. Introductory remarks and workshop summary. *Urology* 1989;34S:2
17. Weinstein M, Epstein J. Significance of High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia on Needle Biopsy. *Human Pathology* 1993;24:624-9
18. Brawer MK, Bigler SA, Sohlberg OE, Nagle RB, Lange PH. Significance of prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy. *Urology*, 1991. 38:103
19. Brawer MK, Rennels MA, Nagle RB y cols. Serum prostate-specific antigen and prostate pathology in men having simple prostatectomy. *Am J Clin Pathol* 1989;92:760-4
20. Ronnett BM, Ballentine-Carter CH, Epstein JI. Does high grade prostatic intraepithelial neoplasia result in elevated serum prostate specific antigen levels?. *J Urol* 1993;150:386-389
21. Lee F, Torp-Pedersen ST, Carroll JT y cols. Use of transrectal ultrasound and prostate-specific antigen in diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology* 1989;34:4-8
22. Allam CK, Bostwick DG, Hayes JA, Upton MP, Wade GG, Domanowski GF, Klein MA, Boeing EA, Stilmant MM. Interobserver variability in the diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma. *Mod. Pathol* 1995;8:71A (abstracto)

23. Tsuchiya K, Lynch J, True L. Prostatic intraepithelial neoplasia: inter-observer variability in grading. *Mod Path.* 1993;6:71A