

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.  
SERVICIO DE UROLOGIA



NEOPLASIA INTRAEPITELIAL PROSTATICA DE ALTO  
GRADO COMO FACTOR PREDICTIVO PARA EL  
DIAGNOSTICO DE CANCER DE PROSTATA EN BIOPSIA  
PROSTATICA TRANSRECTAL DE REPETICIÓN.

TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN UROLOGIA  
P R E S E N T A :

EDGAR ARELLANO SÁNCHEZ.  
Médico Cirujano

TUTOR: DR. HUGO ARTURO MANZANILLA GARCIA

COTUTORES: D.R. MARIO SILVINO ALMANZA GONZALEZ  
DRA. MARIA MERCEDES HERNADEZ GONZALEZ

MÉXICO D.F.  
2008



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

VoBo

---

Dr. José Francisco González Martínez  
Dirección de Enseñanza  
Hospital General de México O.D.

VoBo

---

Dr. Hugo Arturo Manzanilla García  
Tutor de Tesis  
Profesor Titular del Curso de Postgrado en Urología  
Jefe del Servicio de Urología  
Hospital General de México O.D.

---

Dr. Mario Silvino Almanza González.  
Cotutor de Tesis  
Medico Adscrito al servicio de Urología  
Hospital General de México O.D.

---

María Mercedes Hernández González  
Cotutor de Tesis  
Jefe de la unidad de Patología Quirúrgica.  
Hospital General de México O.D.

---

Edgar Arellano Sánchez  
Autor de Tesis  
Médico Residente de Urología  
Hospital General de México

## Agradecimiento.

A Dios por permitirme lograr terminar este proyecto de mi vida.

A mi Madre por su cariño y amor incondicional, por impulsarme siempre al éxito.

A mi esposa Azucena por su entrega, amor y darme parte de su vida.

A mis pequeños tesoros Andrea y Mariana porque en ellas he encontrado el sentido de la vida y la fuerza necesaria para vencer los retos de la vida.

A mis compañeros residentes y maestros por darme la oportunidad de trabajar con ellos, les agradezco sus consejos, enseñanzas y mi formación como medico Urólogo.

A mis pacientes de los cuales aprendí todo lo que soy y gracias por confiar en mi trabajo.

# Índice.

I. Introducción -----	2
II. Planteamiento del problema -----	7
III. Marco Teórico -----	8
3.1 Que es la Neoplasia Intraepitelial prostática (NIP) -----	12
3.2 Patofisiología -----	14
3.3 Frecuencia y evidencia epidemiológica -----	16
3.4 Causas de la Neoplasia Intraepitelial prostática de alto grado -----	20
3.5 Datos morfológicos -----	20
3.6 Cambios genéticos y moleculares -----	21
3.7 Como se diagnostica la Neoplasia Intraepitelial prostática -----	23
3.8 Debe la Neoplasia Intraepitelial prostática ser tratada? -----	26
IV. Justificación -----	27
V. Objetivo -----	28
5.1 Objetivo principal -----	28
5.2 Objetivo especifico -----	28
VI. Metodología -----	29
6.1 Universo -----	29
6.2 Muestra -----	29
6.3 Tipo de estudio -----	29
6.4 Criterios de inclusión -----	30
6.5 Criterios de Exclusión -----	31

6.6 Criterios de Eliminación -----	31
VII. Definición de Variables -----	32
7.1 Variables independientes -----	32
7.2 Variables dependientes -----	33
VIII. Material y Método -----	34
IX. Resultados -----	36
X. Discusión -----	39
XI. Conclusiones -----	42
XII. Anexos -----	43
XIII. Bibliografía -----	48





## **Introducción.**

El cáncer de próstata representa una de las patologías malignas más frecuentes que afectan al hombre. <sup>(1,2)</sup> Es el cáncer más común encontrado en hombres mayores de 60 años. Una tercera parte de los hombres mayores de 50 años tienen una forma latente de cáncer de próstata que puede progresar a cáncer de próstata tratable en la vida. La prevalencia de cáncer de próstata latente es similar entre hombres de todas las culturas, razas y grupos étnicos sin embargo el cáncer clínicamente activo es marcadamente diferente. Factores ambientales han sido implicados en la activación del cáncer de próstata latente. Si el cáncer de próstata pudiera ser identificado en un estadio temprano o latente el proceso neoplásico puede ser vigilado, manejado y controlado de manera más eficaz con fines curativos más que paliativos. <sup>(2)</sup> En esta era tecnológica se han desarrollado múltiples estrategias dirigidas a la realización de un diagnóstico temprano con el fin de ofrecer atención temprana y curativa. Una variedad de cambios histológicos dentro del epitelio prostático han sido propuestos como marcadores de riesgo para desarrollar adenocarcinoma de próstata. La evolución y la historia natural de estas lesiones precursoras permanecen inciertas aunque se ha logrado un progreso significativo en el estudio de estas lesiones durante esta década <sup>(3)</sup>. La neoplasia intraepitelial prostática (NIP) particularmente la de alto grado y la proliferación acinar con atipia pequeña (ASAP) han sido identificadas como lesiones precursoras para adenocarcinoma prostático en la mayoría de las series publicadas más a favor de la primera. <sup>(2,3)</sup> La neoplasia intraepitelial de la próstata hace mención al estado final precanceroso de un espectro morfológico que involucra la proliferación celular dentro de los acinos y ductos prostáticos. <sup>(2)</sup>

Bostwick y Brawer introdujeron el término NIP en 1987. <sup>(4)</sup> En una conferencia internacional 1989 el término NIP fue aceptado como remplazo de diversos términos (Hiperplasia intraductal, Hiperplasia con cambios malignos, Hiperplasia atípica acinar mayor, Atipia marcada, Displasia acino-ductal). <sup>(2)</sup>

La NIP es aceptada como una lesión premaligna que tiene el potencial de progresar a adenocarcinoma de próstata. <sup>(5)</sup>

Es la proliferación anormal de focos premalignos de displasia celular y carcinoma in situ sin invasión estromal dentro de los conductos prostáticos. <sup>(6)</sup>

Es clasificada en tres grados, grado 1 es definido como NIP de bajo grado, mientras que el grado 2 y 3 son actualmente consideradas de manera conjunta como NIP de alto grado. En la actualidad el uso convencional del término NIP sin calificación se refiere únicamente a NIP de alto grado. La NIP de alto grado es un diagnóstico estándar que debe ser incluido como parte de la evaluación patológica reportada de las biopsias prostáticas transrectales con aguja, en los fragmentos biopsia de la resección prostática transuretral y en las muestras de las prostatectomías radicales. <sup>(7)</sup>

En los Estados Unidos de Norte América aproximadamente 1 300 000 biopsias prostáticas son realizadas anualmente para detectar 198 500 nuevos casos de cáncer de próstata. <sup>(8)</sup> La incidencia de NIP de alto grado en biopsias de próstata es muy variada, series reportan de 4-16% con promedio de 9% representando 115 000 nuevos casos de NIP de alto grado cada año. <sup>(9)</sup>

En otras series se reporta que la NIP de alto grado en biopsias prostática ha sido previamente asociada con detección subsecuente de carcinoma en 2-100% de los casos, en la mayoría de estas series la tasa de detección fue mayor del 33%, la

proporción de hombres detectados con adenocarcinoma de próstata en biopsias de repetición fue mayor del 43%, en contraste con la tasa de detección después de un diagnóstico de tejido prostático benigno que es alrededor del 20%.<sup>(10)</sup> En cuatro diversas series recientes con más de 100 pacientes con NIP de alto grado en muestras de biopsias con aguja transrectal han reportado tasas de detección de adenocarcinoma de próstata de 23% al 35% en biopsias transrectales de repetición con aguja.<sup>(11-14)</sup>

Se ha propuesto que la NIP de alto grado es el estado más temprano en la carcinogénesis de próstata ya que posee los cambios genéticos, bioquímicos y fenotípicos más parecidos al cáncer sin invasión de la membrana basal del acino.<sup>(15)</sup> El papel de la NIP en el desarrollo del adenocarcinoma está basado en el hecho de que la prevalencia de NIP de alto grado y cáncer de próstata se ha incrementado con la edad y de que esta procede al inicio de cáncer de próstata en lo observado por al menos en una década.<sup>(16)</sup>

La severidad y la frecuencia de NIP de alto grado en próstatas con cáncer se encuentra incrementado de manera importante hasta en un 73% de 731 muestras patológicas a diferencia cuando es comparada con próstatas sin cáncer se encontró en 32% de 876 muestras patológicas.<sup>(17)</sup>

Cuando la NIP de alto grado es encontrada en biopsias transrectales con aguja el riesgo de encontrar cáncer prostático en biopsias de repetición a 6 y 12 meses es del 13-45%,<sup>(18)</sup> algunas otras series reportan un riesgo de encontrar carcinoma en biopsias de repetición de 35-50% después de 3 años de seguimiento.<sup>(7)</sup> Existe evidencia convincente que sugiere que la NIP de alto grado puede representar un

precursor con un fenotipo más agresivo de de cáncer de próstata, que aquellos sin asociación a esta. <sup>(12,19)</sup>

En la actualidad no existe tratamiento disponible para aquellos pacientes quienes presentan NIP de alto grado. La prostatectomía radical profiláctica o radiación no es un tratamiento aceptable para aquellos pacientes que presentan únicamente NIP de alto grado, al momento solo se precisa en ellos seguimiento permanente,<sup>(20)</sup> con monitoreo de antígeno prostático específico, tacto rectal, rebiopsia del paciente a los 3, 6, 12 meses si persiste alteraciones del antígeno por arriba de 4 ng-ml, tacto rectal sospechoso, o lesión precursora de cáncer prostático NIP alto grado y proliferación con atipia pequeña acinar en biopsia prostática.<sup>(21)</sup> Hay evidencia de que todas las formas de privación androgenica inducen atrofia acinar y apoptosis causan regresión de la NIP de alto grado.<sup>(22)</sup> Como ya hemos comentado existen diversos parámetros clínicos que nos ayudan a la detección oportuna del cáncer de próstata de las cuales se incluyen antígeno prostático específico (APE), densidad del antígeno prostático (DAPE), porcentaje libre del antígeno prostático, velocidad del antígeno prostático específico y actualmente la NIP de alto grado que ha demostrado estar asociada con la detección de cáncer en biopsia prostática a repetición.<sup>(18,21)</sup>

Sin embargo en el contexto internacional existen pocos estudios, que valoren la utilidad y la significancia de la biopsia prostática transrectal de repetición en pacientes con NIP de alto grado en su primera biopsia, con la finalidad de valorar a dicha lesión como factor de riesgo para cáncer de próstata. En nuestro país al momento existe escasa investigación que valore dicha relación en nuestra población, por lo que no tenemos información significativa y real de los hombres

mexicanos que ya se sometieron a biopsia prostática transrectal por sospecha de cáncer de próstata con reporte histológico de lesión precursora de alto riesgo para desarrollar cáncer de próstata como lo es la NIP de alto grado.

Por ello nos dimos a la tarea de investigar dicha relación en nuestra población en el Hospital General de México O.D. y así constatar y valorar realmente la utilidad de la NIP de alto grado como factor predictor de cáncer de próstata en biopsia de repetición en nuestra población.



## **Planteamiento del problema.**

La detección oportuna del cáncer de próstata en pacientes sometidos a rebiopsia prostática transrectal guiadas por Ultrasonido con Neoplasia Intraepitelial Prostática de alto grado aislada, diagnosticada como lesión precursora de cáncer de próstata en biopsia previa, es un hallazgo histopatológico cuya utilidad como prueba diagnóstica única tiene un valor predictivo variable y en la mayoría de los casos depende de la población de pacientes, de la indicación de la biopsia y de el seguimiento de estos pacientes.

Al momento se desconoce la utilidad de la Neoplasia Intraepitelial Prostática como marcador predictor de cáncer de próstata en el diagnóstico oportuno de cáncer de próstata en este grupo de pacientes en nuestro servicio.



## **MARCO TEORICO.**

El cáncer de próstata representa el segundo cáncer mas frecuente en el mundo, en el año 2006 se diagnosticaron 234,460 casos nuevos que representan el 33% de nuevos casos de cáncer en Estados Unidos. En un año cerca de 20 millones de pacientes tendrán que decidir si participan en una detección temprana de esta enfermedad, ya que se sabe que el riesgo calculado en Estados Unidos de Norteamérica es de 1 en 6 de presentar cáncer de próstata y uno de 20 de fallecer por esta enfermedad. <sup>(1)</sup> En México, 1999 las neoplasia malignas ocuparon el segundo lugar de la tabla de mortalidad general.

El cáncer de próstata fue la segunda neoplasia más frecuente en el hombre en edad posproductiva con 3, 766 defunciones y una tasa de 71.7 por 100 mil en el grupo de 65 años o más. Durante el trienio 1993-1995 el Registro Histopatológico de Neoplasias malignas (RHNM) lo ubico en el cuarto lugar respecto a la localización con 0, 088 casos y una media anual de 3,029, correspondiéndole el 4.9% del total de las neoplasias registradas, el tipo histológico más frecuente reportado es el adenocarcinoma.

Las entidades con mayor número de casos son Distrito federal. Jalisco y Veracruz. De acuerdo con el RHNM, el sector público reporto más de 70% de los casos y el sector privado 22.6. <sup>(23,24)</sup> Otro aspecto importante es la relación de esta neoplasia con la edad, así pues una persona de 50 años tiene un porcentaje 15 a 30% de desarrollar cáncer de próstata comparado con aquellas 80 y 90 años con una probabilidad de 60 a 70% y hasta un 90%, respectivamente. <sup>(24)</sup>

El Hospital General de México en el 2006 otorgó 680,055 consultas médicas y se realizaron 41,385 ingresos hospitalarios, situándolo como uno de los hospitales de mayor demanda de servicio. En el 2006, las neoplasias malignas fueron la segunda causa de morbilidad con un total de 2,761 casos nuevos.<sup>(25)</sup>

El servicio de Urología en los 5 últimos años, otorgó un promedio 25,667.6 consultas por año (3.7%), de de las cuales un promedio de 9,175.2 (35.74%) fueron pacientes de primera vez. Los pacientes masculinos mayores de 40 años ascienden a 4,106; 4,547; 4,052; 3,439 y 4351 pacientes en los años 2002, 2003, 2004, 2005 y 2006 respectivamente; en el año 2006 se realizó 2,769 ingresos hospitalarios y llevó a cabo 2,153 procedimientos quirúrgicos. El cáncer de próstata ocupa la tercera causa de morbilidad y egreso hospitalario en nuestro servicio.

En el año 2007 se han realizado 565 biopsias prostáticas transrectales guiadas por ultrasonido con sospecha de cáncer de próstata se obtuvieron 135 canceres (27%) NIP de alto grado 43 (7.6%) NIP de Bajo Grado 5 (.8%) Atipia celular prostática 2 (0.3%) e Hiperplasia prostática benigna 362 (64%).

La controversia y el dilema de estos pacientes es si deben exponerse a la detección temprana de esta enfermedad, ya que esto comprende pruebas diagnosticas invasivas como es una o varias biopsias de próstata, que puede ser causa de dolor, discomfort y malestar psicológico en los pacientes.<sup>(25)</sup>

El incremento del número de pacientes diagnosticados con esta enfermedad es sin duda alguna debido al desarrollo del antígeno prostático específico (APE), el cual fue reportado inicialmente en 1987 como un marcador para detectar cáncer de próstata.<sup>(26)</sup> A partir de este momento se inicia la época de la era del APE, esto ha trascendido ya que ha provocado que una mayor cantidad de pacientes sean

diagnosticados antes de que presenten signos y síntomas de la enfermedad. El diagnóstico temprano y oportuno del cáncer de próstata aun no ha logrado un impacto en la mortalidad específica relacionada con el diagnóstico de la enfermedad. Aun en nuestros tiempos esto ha provocado que algunas instituciones no recomienden el uso del APE de manera rutinaria en la búsqueda de cáncer de próstata, considerando que el cáncer de próstata de bajo grado avanza relativamente lento y que la mortalidad depende de que tan agresivo sea el cáncer, de la edad del paciente y de las enfermedades comórbidas.<sup>(26)</sup>

Otro aporte de la utilización del APE es que los pacientes que son diagnosticados y se le da seguimiento y monitoreo continuo con este método son más sometidos a biopsia de próstata que aquellos pacientes que no son monitorizados con el APE, lo que provoca que en este grupo se diagnostique más cáncer.

La decisión de someterse a una detección temprana trae por lo tanto una serie de dilemas al momento de tomar una decisión, debido a que no todos los pacientes con cáncer de próstata mueren por esta enfermedad y no todos los pacientes requerirán de tratamiento. A su vez el cáncer de próstata continúa como la tercera causa de muerte en hombres.<sup>(27)</sup>

La utilización del Examen Digital Rectal (EDR) no es seguro como predictor único para diagnóstico de cáncer de próstata, ya que no permite un diagnóstico adecuado, en un estudio se encontró alteración del mismo en el 10.2% de los pacientes biopsiados, en pacientes con el diagnóstico de cáncer de próstata fue del 16.1% pero con significancia estadística.<sup>(28)</sup>

La meta en la detección temprana del cáncer de próstata es el de diagnosticar y tratar el cáncer antes de que haga daño la decisión para tomar esto se basa en

múltiples estudios, tomando como referencia, APE total con valor mayor a 4.1 ng/ml, toma de biopsia prostática transrectal con valor de APE mayor a 4.1 ng/ml, así como también la utilización de otros parámetros del APE como lo es la fracción libre del antígeno, densidad y velocidad del APE, la rebiopsias de pacientes con lesiones histológicas consideradas como precursoras de cáncer prostático como es la Neoplasia intraepitelial de Alto Grado (NIP) y la atipia pequeña acinar prostática.<sup>(29)</sup>

De tal manera con cada una de estas herramientas diagnosticas la toma de biopsia de próstata guiada por ultrasonido es en la actualidad un elemento indispensable para la detección oportuna de cáncer de próstata; de tal forma que sin demeritar al médico Radiólogo, el urólogo se ve en la necesidad de llevar a cabo la toma de biopsia ya que de esta manera se apresura el diagnostico ; este procedimiento se realiza en la actualidad por médicos dedicados a la urología y en casi todas las instituciones del país, el urólogo es el encargado de realizar la toma de biopsia, por lo tanto el ultrasonido transrectal con toma de biopsia prostática es ahora una herramienta imprescindible para el urólogo en la detección de cáncer de próstata.<sup>(24)</sup>

## **Que es la Neoplasia Intraepitelial (NIP).**

El término de Neoplasia Intraepitelial Prostática (PIN) es introducido por Bostwick y Brawer a finales de los ochenta para describir un conjunto de alteraciones arquitecturales y citológicas del epitelio de los conductos prostáticos. <sup>(4,30)</sup>

La neoplasia intraepitelial de la próstata hace mención al estado final precanceroso de un espectro morfológico que involucra la proliferación celular dentro de los acinos y ductos prostáticos. <sup>(2)</sup> Es la proliferación anormal de focos premalignos de displasia celular y carcinoma in situ sin invasión estromal dentro de los conductos prostáticos. <sup>(6)</sup>

Inicialmente Mc Neal y Bostwick describieron tres grados de NIP, 1, 2 y 3, según la gravedad de las alteraciones del epitelio ductal. En la actualidad se habla de NIP de bajo grado (NIP 1) y NIP de alto grado (NIP 2 y 3), siendo esta clasificación de gran relevancia ya que el hallazgo de un NIP de alto grado aislado se considera el más importante precursor de adenocarcinoma prostático. Por contraparte el NIP de bajo grado se considera que tiene un bajo valor predictivo como precursor de adenocarcinoma prostático y que existe mucha variabilidad interobservador al informar este tipo de lesiones. <sup>(30)</sup>

Se ha propuesto que la NIP de alto grado es el estado más temprano en la carcinogénesis de próstata ya que posee los cambios genéticos, bioquímicos y fenotípicos más parecidos al cáncer sin invasión de la membrana basal del acino. <sup>(15)</sup>

En la actualidad el uso convencional del término NIP sin calificación se refiere únicamente a NIP de alto grado. La NIP de alto grado es un diagnóstico estándar

que debe ser incluido como parte de la evaluación patológica reportada de las biopsias prostáticas transrectales con aguja, en los fragmentos biopsia de la resección prostática transuretral y en las muestras de las prostatectomía radicales.<sup>(7)</sup>

La Neoplasia Intraepitelial Prostática (NIP) en sus tres grados según los criterios morfológicos de Mc Neal y Bostwik:

Grado 1 (NIP 1) o displasia intraductal leve: caracterizada por un incremento de la talla nuclear con aumento de la variabilidad de esta, donde se observa un crecimiento por capas.

Grado 2 (NIP II) o displasia intraductal moderada: las células se encuentran agrupadas en capas superpuestas o estratificadas, cromatina incrementada y nucléolo ligeramente prominente.

Grado 3 (NIP III) o displasia intraductal severa: de la misma manera que la de grado 2, presenta un marcado incremento de la cromatina y el nucléolo, donde el hallazgo histológico fundamental son numerosos y grandes nucléolos prominentes, adquiriendo una talla similar a la que se manifiesta en el carcinoma invasivo, pudiéndose observar fragmentaciones en la capa de las células basales.<sup>(4)</sup>

Cuando la NIP de alto grado es identificada los patólogos cuidadosamente investigan las muestras del tejido para evidenciar cáncer. En los pacientes a quienes se les encuentra PIN de alto grado generalmente debe ser avisado al urólogo para iniciar vigilancia continua y cuidadosa con antígeno prostático específico total (APE), Examen digito rectal y biopsia de repetición. Se estima que el 30% los hombres con NIP de alto grado desarrollan evidencia de cáncer de próstata en 1 año.<sup>(2)</sup>

## **Patofisiología.**

Bostwick y cols describieron 4 patrones de arquitectura diferentes: plana, cribiforme, micropapilar y en forma de relieve. Esta última es la forma más común y esta presente en el 97% de las NIP de alto grado. La mayoría de las muestras contienen múltiples patrones. Los diversos patrones de NIP de alto grado tienen pronóstico semejante.

La NIP de alto grado se dispersa a través de los conductos prostáticos en tres patrones distintos que asemejan al cáncer de próstata.

En el primer patrón el epitelio secretor luminal normal es remplazado por células neoplásicas pero la capa basal y la membrana basal están preservadas. Los focos de NIP de alto grado pueden ser indistinguibles de la propagación ductal del carcinoma prostático cuando es visualizado con microscopio de luz.

El segundo patrón es caracterizado por invasión directa a través de la pared acinar o ductal sin disrupción de la capa celular basal.

El tercer patrón en el existen células neoplásicas invaginadas entre las capas de las células basales. Este raro patrón es algunas veces descrito como propagación pagetoide.

La importancia clínica y la estrategia de seguimiento dependen de la cantidad o número de muestras de biopsia que contienen esta lesión. En pacientes diagnosticados con cáncer de próstata el hallazgo de una NIP de alto grado se transforma irrelevante<sup>(2)</sup>

De Marzo y cols sugieren que la atrofia inflamatoria proliferativa, puede representar el epitelio regenerado en respuesta a daño ambiental, esta puede preceder el desarrollo de NIP y carcinoma prostático temprano. Estas lesiones pueden surgir

del escenario de inflamación y exposición a toxinas dietarias tales como los carcinógenos que han sido identificados en la comida rápida. <sup>(2,31)</sup>.



## **Frecuencia y evidencia epidemiológica.**

La frecuencia de la NIP de alto grado en hombres con cáncer de próstata es significativamente más alta que en aquellos sin cáncer de próstata. <sup>(32)</sup>

El papel de la NIP de alto grado y el desarrollo de adenocarcinoma prostático está basado en que ambos se encuentra incrementado con la edad del paciente y que la NIP precede al cáncer de próstata por al menos en lo reportado en la última década. <sup>(16)</sup> La severidad y frecuencia de NIP de alto grado en próstatas con cáncer está altamente incrementada 73% cuando es comparada en próstatas sin cáncer se observa en un 32%. <sup>(33,34)</sup>

Cuando la NIP de alto grado es encontrada en biopsia con aguja hay un 30-50% de encontrar carcinomas en biopsias subsecuentes de 3-5 años de seguimiento y la mayoría de los pacientes con NIP de alto grado desarrollan carcinoma dentro de 10 años. En general la tasa de NIP de alto grado parece ser iguales en todos los hombres de acuerdo a edad, raza y localización geográfica. <sup>(33)</sup> Sin embargo si el grupo de edad específico es comparado entre razas hay significancia diferente en la frecuencia de la NIP de alto grado. Los hombres Afro- Americanos tienen la incidencia más alta de cáncer de próstata que es cerca del 50% más que los caucásicos. Consistentemente los hombres Afro-Americanos tienen mayor prevalencia de NIP de alto grado en comparación con los caucásicos en el grupo de edad entre 50 y 60 años. <sup>(33, 35,36)</sup> En contraste, lo reportado en los hombres asiáticos que tienen la menor tasa de detección clínica de cáncer de próstata. Diversos estudios de Japón han mostrado que hombres japoneses que viven en Osaka,

Japón tienen una incidencia muy baja significativamente de NIP de alto grado en comparación con hombres japoneses que residen en los Estados Unidos. <sup>(37,38)</sup>

La frecuencia reportada de NIP de alto grado aislada varía de 0.7-20% en los Estados Unidos. En un análisis de 17 estudios en los cuales hubo un total de 87,713 pacientes sometidos a biopsia, 3735 (4.26%) tenían NIP de alto grado. Los contributivos más importantes fueron de este total Orozco y cols con 62, 537 pacientes en quienes el 4.1% presentaron NIP de alto grado. <sup>(39)</sup> Novis y cols reportaron 15,753 pacientes de los cuales el 3.9% presentó NIP de alto grado. <sup>(32)</sup>

Borboroglu y cols reportaron tasas de detección de cáncer de próstata en biopsias de repetición en un rango de 25-79% en pacientes con NIP de alto grado así como también el 21-51% en pacientes con atipia acinar prostática. <sup>(40)</sup>

Ocho publicaciones más han reportado los resultados de biopsias a repetición. Con un total de 3446 pacientes diagnosticados con cáncer con un rango de 23-100%, de este número O'Dowd y col contribuyó con 3030 pacientes y de estos un 23% fueron diagnosticados con cáncer. <sup>(12)</sup> Herránz y cols mencionan que la NIP de alto grado coincide con la presencia de adenocarcinoma prostático en la misma biopsia hasta en un 40%, existiendo en la biopsia con NIP de alto grado aislado un riesgo de 30-100% (con una media de 50%) de diagnosticar un carcinoma de próstata en la rebiopsia. <sup>(41)</sup>

Netto GJ y cols en su estudio reporta 41 pacientes sometidos a rebiopsia con NIP de alto grado el cual reveló un riesgo de 39% de encontrar cáncer de Próstata en estos pacientes, por lo que concluyen que el paciente con esta característica deben de ser rebiopsiado. <sup>(42)</sup>

Lefkowitz GK y cols evaluaron a 31 pacientes con NIP de alto grado y sometidos a rebiopsia tres años después encontrando un riesgo de 25.8% de cáncer de próstata en esos pacientes. <sup>(43)</sup>

El incremento de NIP de alto grado y cáncer de próstata tiene alta relación al parecer con la edad, ya que se ha reportado la prevalencia de esta de más 70% en hombres mayores de 80 años.

Actualmente la biopsia extendida obteniendo más de 10 muestras es la más utilizada (10-12) en algunos casos la toma de la misma depende del tamaño de la próstata. La biopsia por saturación consiste en tomar más de 20 muestras.

Moore y cols evaluaron el resultado de biopsias de 22 pacientes a quienes se les sometió a biopsias de repetición extendidas con hallazgo de NIP de alto grado, el cáncer fue diagnosticado en 4.5% de estos pacientes.

Hasta el momento no han sido encontradas las diferencias sociales y raciales en la prevalencia de NIP de alto grado y su asociación con el cáncer de próstata. <sup>(44)</sup>

Alsikafi demuestra en su estudio de 485 pacientes quienes se sometieron a biopsia de próstata la tasa promedio de NIP de alto grado con o sin glándulas atípicas asociadas fue de 6.8% (33 pacientes) de estos pacientes 21 (64%) tenían PIN alto grado aislada y 12 (36%) tenían NIP alto grado más glándulas atípicas adyacentes, la biopsia subsiguiente ayudo a identificar la presencia de

Cáncer de próstata en 3 (14%) en aquellos pacientes en quienes presentaron únicamente PIN alto grado aislado en la biopsia inicial, mientras que en 9 pacientes (75%) con glándulas atípicas adyacentes y NIP de alto grado en la primera biopsia fue encontrando cáncer de próstata. <sup>(45)</sup>

La mayoría de los estudios indican que el riesgo de NIP de alto grado se incrementa con la edad del paciente.

Lee y cols estudio 256 pacientes a quienes sometió a biopsia guiada por ultrasonido encontrando en 27 NIP, y el promedio de edad de estos fue de 65 años.

En un estudio retrospectivo se encontró que la NIP de alto grado en 42 pacientes con seguimiento a 3 años fue de 12.5 1997, 33% en 1998 y 47% en 1999 demostrando así que el volumen de NIP de alto grado progresa con el paso del tiempo.

Finalmente existe evidencia convincente que sugiere que NIP de alto puede representar un precursor de un fenotipo de cáncer de próstata más agresivo que aquellos que no se encuentran relacionados a esta. <sup>(12, 33, 38,46)</sup>

## **Causas de la NIP de alto grado.**

No se conocen los factores de riesgo específicos que están asociados con el desarrollo de esta entidad. Sin embargo se han implicado factores ambientales y dietéticos en el desarrollo de cáncer de próstata pero al momento no se conoce que estos factores estén asociados con la formación de NIP.

Estudios epidemiológicos sugieren que el principal factor asociado es la dieta con el desarrollo de cáncer de próstata sobre todo con la ingesta de grasas. Otro componente adicional es la obesidad y el tabaquismo. Existen otros factores genéticos y/o hereditarios asociados y al parecer muchos otros que al momento se desconocen. <sup>(2)</sup>

## **Datos morfológicos.**

La NIP de alto grado y el cáncer de próstata son fenotípicamente y morfométricamente similares. La NIP de alto grado ocurre más frecuentemente en la zona periférica de la próstata y es vista en áreas que están en continuidad con cáncer de próstata. <sup>(47,48)</sup> El NIP de alto grado y el cáncer de próstata son lesiones multifocales y heterogéneas. <sup>(49)</sup> La NIP de alto grado y el cáncer de próstata tienen índice apoptótico y proliferativo similar. <sup>(50)</sup>

Histológicamente las anomalías citológicas observadas en NIP de alto grado son virtualmente indistinguibles del cáncer de próstata invasor excepto por el hecho de que en la NIP de alto grado se encuentra preservada e intacta la capa de células basales. <sup>(51)</sup>

## **Cambios Genéticos y Moleculares.**

La NIP de alto grado y el cáncer de próstata muestran alteraciones genéticas muy similares. <sup>(15,52)</sup>.

Por ejemplo la frecuente pérdida de los alelos que se encuentran en el cromosoma 8p 12-21 comúnmente son encontrados en cáncer de próstata, de la misma manera se ha identificado dicha pérdida en neoplasia intraepitelial prostática de alto grado.

<sup>(52)</sup> Otros ejemplos de cambios genéticos que son encontrados en cáncer de próstata y que de igual forma existen en NIP de alto grado incluyen pérdida de la heterocigocidad (LOH) de 8p22, 12pter-p12, 10q11.2 <sup>(52,53)</sup> y la ganancia de cromosomas 7, 8, 10 y 12. <sup>(54)</sup> Las alteraciones en la expresión del oncogén 2-bcl y fenotipo RER positivo son similares para NIP y cáncer de próstata. <sup>(55,56)</sup>

En conclusión con cada una de las evidencias mencionadas se tiene la herramienta necesaria para proponer y demostrar que la NIP de alto grado es una lesión precursora para el cáncer de próstata. Por lo que el desarrollo del NIP representa un paso previo hacia cáncer de próstata. El epitelio normal de la próstata desarrolla NIP (carcinogénesis), acto seguido esta se convierte en un cáncer de próstata clínicamente localizado invasivo, para posteriormente dar paso a un cáncer prostático regionalmente avanzado que después se convertirá en cáncer prostático metastásico. (Ver figura 1,2). Por lo que la presencia de NIP de alto grado alerta tanto al clínico como al paciente de que la progresión clínica significativa de cáncer de próstata es probable.

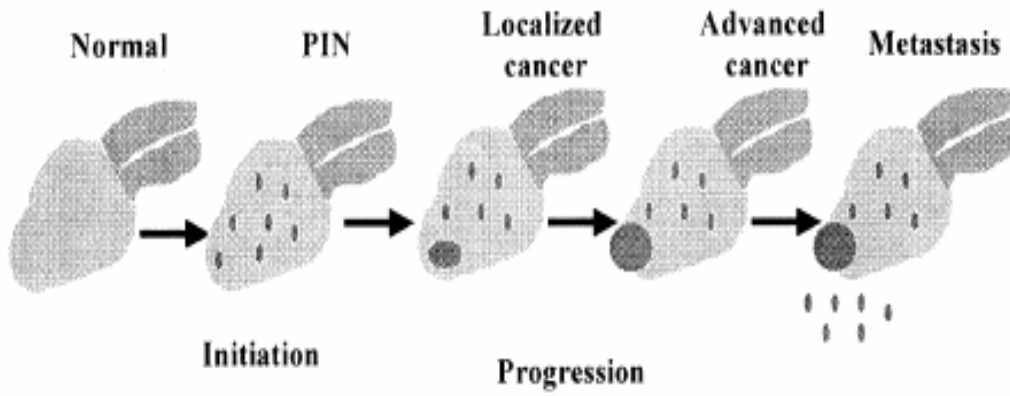


Fig1: Progresión de NIP de alto grado a cáncer de próstata.

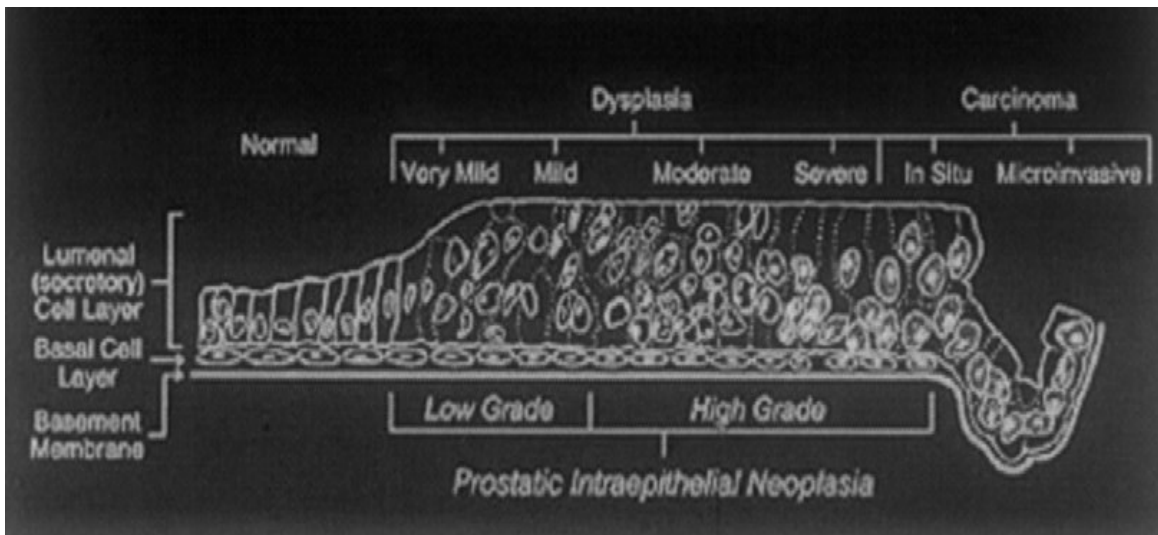


Fig2: Carcinogénesis del cáncer de próstata.

## **Como se diagnostica la NIP.**

El ultrasonido prostático transrectal con toma de biopsia es en la actualidad el método más utilizado para el diagnóstico definitivo de cáncer, sin embargo aún no existe una técnica única para la realización del mismo, considerándose que el número de biopsias que se deben de realizar es de 6 de cada lóbulo con un mayor impacto en la detección de cáncer en las biopsias. <sup>(21)</sup> Esto también se soporta en una revisión de 87 estudios con 20698 pacientes en donde se concluyó que la biopsia con 12 tomas mantienen el balance entre un buen grado de detección de cáncer y la aparición de efectos adversos. <sup>(57)</sup>

Por otra parte también se ha sugerido que dependiendo del volumen prostático encontrado se pueden tomar también un mayor número de biopsias sin incrementar la morbilidad. <sup>(58)</sup>

Los hombres diagnosticados con NIP de alto grado tienen cambios dramáticos en su calidad de vida, les crea gran ansiedad física y emocional acerca de que esta lesión puede transformarse de manera inminente a cáncer de próstata, además de que los pacientes deben estar sujetos a más visitas médicas y mayor número de biopsias prostáticas ya que esta es la única vía para diagnosticar NIP.

Al momento no existe consenso médico para el estándar exacto de cuidado del NIP de alto grado. Los Urólogos reconocen que la NIP de alto grado es una lesión premaligna, peligrosa y que debe dársele la importancia adecuada. El cáncer de próstata coexistente fue encontrado dentro de los 2 años después del diagnóstico de NIP de alto grado y está presente en aproximadamente 22-64% de los casos. Las diferencias del valor predictivo de esta lesión varían en la población de



pacientes y la indicación de la biopsia. <sup>(2)</sup> Una vez que se reporta NIP de alto grado como diagnóstico aislado en biopsia prostática transrectal se recomienda el seguimiento de estos pacientes con biopsias prostática transrectal de repetición guiada con aguja cada 3-6 meses durante los primeros 2 años y posteriormente cada año. <sup>(12,33,59,60)</sup>

Se confirma que la biopsia prostática es el único método definitivo para la detección de NIP de alto grado y la invasión temprana de cáncer de próstata.

La biopsia prostática transrectal guiada por ultrasonido con toma de 12 fragmentos biopsia totales (6 en cada lóbulo) tiene mayor probabilidad de revelar cáncer y áreas de NIP de alto grado comparada con la toma de menores muestras. <sup>(2,21)</sup>

En la zona periférica se encuentran el 75-80% de los cánceres de próstata y es la localización más frecuente para la NIP de alto grado. En un reporte por Qian y cols el 63% de las NIP de alto grado fueron encontradas en la zona periférica, 36% en zona transicional y periférica y solamente el 1% se encontró en la zona transicional. <sup>(61)</sup>

No existen estudios de laboratorio que puedan ser utilizados para confirmar un diagnóstico de NIP de alto grado.

Los niveles de antígeno prostático específico no se ven afectados por NIP de alto grado pero puede estar elevado en la presencia de un cáncer asociado o un proceso inflamatorio.

Existen estudios de imagen como lo es el ultrasonido Doppler color y estándar, Tomografía Computada y Resonancia Magnética Nuclear sin embargo no han probado algún beneficio para identificar estas lesiones.

El ultrasonido Doppler Color puede revelar áreas anormales de la próstata que tienen vascularidad incrementada. Algunos cánceres de próstata pueden ser identificados con esta técnica pero áreas de inflamación pueden dar las mismas características visuales, además de que en el caso de NIP de alto grado los cambios vasculares ocasionados por NIP no son tan importantes para la identificación por este método.

La Resonancia Magnética Nuclear con espectroscopia puede revelar áreas con anomalías bioquímicas que sugieren cáncer pero en el caso de NIP de alto grado son más difíciles de encontrar por que estas lesiones son pequeñas generalmente multifocales y son a menudo localizadas en la periferia de un cáncer.

(2)

Existen otros estudios que se encuentran en fase experimental como son los marcadores fenotípicos. Tales estudios han mostrado que la NIP de alto grado está más cercanamente relacionado al carcinoma prostático que con el tejido epitelial benigno. La expresión citoplasmática de p160-erb-b3 y p185-erb-b2 se encuentra fuertemente asociada a cáncer y NIP de alto grado más que a epitelio hiperplásico con tejido normal.

El NIP de alto grado y cáncer de próstata está fuertemente relacionado con la pérdida de marcadores secretorios (Proteínas citoesqueléticas del antígeno prostático específico y glicoproteínas). Estos marcadores no tienen valor clínico específico en predecir la progresión de NIP a cáncer de próstata pero tienden a considerar que la NIP es un precursor a cáncer de próstata. (2)

## **Debe la NIP de alto grado ser tratada?**

Actualmente no existe tratamiento medico disponible para pacientes con este tipo de lesión. El seguimiento de estos pacientes se debe de llevar cada 3, 6 meses durante los primeros 2 años y posteriormente cada año con niveles séricos de antígeno prostático específico, tacto rectal y rebiopsia. <sup>(12,33, 59,60)</sup>

La prostatectomía radical profiláctica o radioterapia actualmente no es un tratamiento aceptable para pacientes quienes tienen NIP de alto grado como única lesión. <sup>(62)</sup>

Existe evidencia de que todos los modos de privación androgenica inducen atrofia acinar y apoptosis causando regresión de NIP de alto grado. <sup>(22,63)</sup>

La terapia con de privación hormonal neoadyuvante con leuprolide y flutamida 250 mgs día por tres meses resultó en un 50% en la reducción de NIP de alto grado. <sup>(7)</sup>

La flutamida disminuye la prevalencia y extensión de NIP de alto grado debido a que induce atrofia acinar. De la misma manera existe evidencia de que la suspensión de flutamida resulta en el retorno de NIP de alto grado. La radioterapia parece tener el mismo efecto similar al ejercido por la deprivación androgenica. <sup>(64)</sup>

Quizá en un futuro exista algún tratamiento medico-quirúrgico encaminado a resolver este tipo de displasias que no ocasionen tanta morbi-mortalidad y regresión de la misma.



**Justificación:**

Debido a que no se conoce la utilidad del diagnóstico de la Neoplasia Intraepitelial prostática de alto grado como factor predictor de cáncer de próstata en la población estudiada, es necesario realizar una valoración para investigar la utilidad de la presencia del NIP de alto grado en el paciente sometido a biopsia transrectal de próstata como indicación de rebiopsia para el diagnóstico oportuno del cáncer de próstata.

## **HIPÓTESIS.**

No requiere hipótesis puesto que se trata de un estudio descriptivo.

## **Objetivos:**

### **Objetivo Principal:**

Evaluar a la presencia de Neoplasia Intraepitelial Prostática (NIP) de alto grado como factor predictivo para el diagnóstico histológico definitivo de cáncer de próstata en biopsia prostática transrectal de repetición.

### **Objetivos Específicos:**

Evaluar la relación de la Neoplasia Intraepitelial Prostática (NIP) de alto grado con el diagnóstico histológico de cáncer de próstata en el paciente sometido a rebiopsia.

Describir si los pacientes con NIP de alto grado con rebiopsia positiva para cáncer de próstata tienen un patrón glandular más diferenciado según la evaluación del Gleason.





## **Metodología.**

**Universo:** Todo paciente que requirió rebiopsia prostática transrectal guiada por ultrasonido para el diagnóstico de cáncer de próstata en el periodo comprendido 1ro Enero del 2004 al 30 de Abril del 2008 en el servicio de Urología del Hospital General de México.

**Muestra:** Todo paciente que requirió rebiopsia prostática transrectal guiada por ultrasonido con el diagnóstico de Neoplasia intraepitelial prostática de alto grado como lesión histológica única en su primera biopsia, para el diagnóstico de cáncer de próstata en el periodo comprendido 1ro Enero del 2004 al 30 Abril del 2008 en el servicio de Urología del Hospital General de México.

**Tipo de estudio:** Es un estudio descriptivo, retrospectivo, observacional, tipo serie de casos y controles. Se valoraron como medidas estadísticas tablas de frecuencia simple y tablas con variables cruzadas.

### **Criterios de inclusión:**

- 1.-Paciente con sospecha clínica de cáncer de próstata.
- 2.-Paciente sin cáncer de próstata con diagnóstico histológico de Neoplasia Intraepitelial Prostática de alto grado en su primera biopsia y sometido a rebiopsia prostática transrectal guiada por ultrasonido.
- 3.-Paciente con rebiopsia prostática transrectal guiada por ultrasonido realizada en nuestro servicio.
- 4.-Paciente con resultado histopatológico procesado en el servicio de patología de esta institución.
- 5.-Paciente con expediente clínico completo.

**Criterios de exclusión:**

- 1.-Paciente que no tenga expediente clínico completo.
- 2.-Pacientes que no cuente con resultado histopatológico.
- 3.-Paciente con diagnóstico previo de cáncer de próstata.
- 4.-Paciente que haya recibido tratamiento por sospecha de cáncer de próstata.
- 5.-Pacientes tratados por otro cáncer con la modalidad de radioterapia en región pélvica.

**Criterios de eliminación:**

- 1.-Paciente que no cuente con resultado histopatológico elaborado por esta institución.
- 2.-Paciente que no se realizó ultrasonido transrectal, toma de biopsia y rebiopsia en nuestro servicio.
- 3.- Paciente con resultado histopatológico donde se evidencie NIP de alto grado asociado a cáncer de próstata en su primera toma de biopsia.
- 4.-pacientes tratados con medicación antiandrogenica previa rebiopsia prostática.

## **Definición de variables:**

### **Variables independientes:**

**NIP alto grado:** Marcador tumoral útil en el diagnóstico de cáncer de próstata. El término de Neoplasia Intraepitelial Prostática (PIN) es introducido por Bostwick y Brawer a finales de los ochenta para describir un conjunto de alteraciones arquitecturales y citológicas del epitelio de los conductos prostáticos. <sup>(4,30)</sup> La neoplasia intraepitelial de la próstata hace mención al estado final precanceroso de un espectro morfológico que involucra la proliferación celular dentro de los acinos y ductos prostáticos. <sup>(2)</sup> Es la proliferación anormal de focos premalignos de displasia celular y carcinoma in situ sin invasión estromal dentro de los conductos prostáticos. <sup>(6)</sup>

Se estima que el 14- 30% de los hombres con NIP de alto grado desarrollan evidencia de cáncer de próstata en 1 año. <sup>(2,45)</sup>

**Biopsia prostática transrectal:** Constituye en la actualidad el método estándar utilizado para la obtención de muestra para el diagnóstico definitivo de cáncer de próstata. <sup>(21)</sup> Se procede a obtener una imagen ultrasonográfica de la próstata y bajo visión directa se realiza la toma de los fragmentos que serán analizados por el patólogo.

### **Variables dependientes:**

**APE:** Es un marcador tumoral útil en el diagnóstico de cáncer de próstata así como en el seguimiento de estos pacientes. <sup>(65)</sup>Aprobado desde 1987 por la Federal Drug Administration, es una sustancia proteica sintetizada por la próstata normal y cuya función es la disolución del coágulo seminal. Con un valor entre 4-10 ng-ml la posibilidad de tener un cáncer prostático es del 25%.

**Sistema de evaluación Gleason:** Es un sistema de estadificación para evaluar al cáncer de próstata. Fue propuesto por Gleason y cols en 1974. En la actualidad es el más utilizado. Dicho sistema de estadificación se basa en el patrón glandular del tumor. Se identifican patrones glandulares estructurales primario (predominante) y secundario (segundo menos prevalente) en la pieza de patología y se les asigna un grado del 1 a 5, como 1, es el patrón glandular más diferenciado y el 5 el menos diferenciado, con estos hallazgos los patólogos realizan la suma del patrón glandular que mas predomina y el segundo menos predominante para obtener lo que se conoce como Suma de Gleason. Las sumas de Gleason varían desde 2 ( $1+1= 2$ ) que representa un tumor compuesto por grado Gleason 1 en forma uniforme hasta suma de Gleason 10 ( $5+5= 10$ ) que representa tumores totalmente indiferenciados. Este puntaje es importante por que tiene trascendencia clínica pronostica para el manejo del paciente con cáncer de próstata. <sup>(66)</sup>

## **Material y Método:**

Los pacientes acudieron a realización de rebiopsia prostática al servicio de Urología del Hospital General de México previa valoración e indicación de la misma en la consulta externa por sospecha de cáncer de próstata. Se seleccionaron a los pacientes con diagnóstico histológico de Neoplasia intraepitelial prostática de alto grado en su primera biopsia sin presencia de cáncer prostático en la misma y se sometió a rebiopsia. A estos pacientes previamente se les preparó con antibiótico (Ciprofloxacina) por 3 días a dosis de 500 mgs vía oral cada 12 horas tres días previos a la toma de rebiopsia y se les continuó el tratamiento por tres días después de la toma de la misma. Se le instruyó al paciente que un día previo a la realización de esta, utilice enema microlax a las 22:00 horas y otro enema a las 5.00 am. del día de la toma de biopsia. El paciente acude por la mañana a su cita, se procede a realizar el procedimiento en sala de toma de biopsias, se utiliza un ultrasonido de marca Aloka con transductor tipo end-fire de 5 MHz. El paciente es colocado en posición de decúbito lateral izquierdo, se procede a realizar anestesia regional con aguja de chiba de 20 cms y de 20Ga de grosor. Se instila 5 cc de lidocaína simple al 2% en ambos ángulos vesico-prostáticos. Se realiza reconocimiento de la glándula prostática, medición del volumen prostático por la técnica del elipse, con medición de los diámetros en plano axial y luego se mide el diámetro mayor del plano sagital se multiplican entre si y a su vez por una constante que es 0.52.

Se procede a tomar fragmentos con la técnica de 12 fragmentos (6 muestras de cada lóbulo prostático) en caso de evidenciar una lesión sospechosa por imagen se procede a tomar una muestra guiada de la misma, con aguja automática tipo

mágnun de 20 cms marca Bard. Las muestras son recolectadas por lóbulos, sin diferenciar el lugar específico de la toma del fragmento. Estas se fijan en formalina al 5% y se envían al servicio de patología de esta institución en donde son analizados.

## RESULTADOS.

De un total de 1160 biopsias realizadas en un periodo de 4 años, 95 pacientes se contemplaron de inicio en el estudio pero solo 58 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión del estudio.

De los 58 pacientes que se sometieron a rebiopsia prostática transrectal guiada por ultrasonido con diagnostico histopatologico previo de NIP de alto grado aislado sin presencia de cáncer de próstata, solamente 11 resultaron con Cáncer de próstata en la rebiopsia, representando un riesgo de encontrar cáncer en estos pacientes de 19.2%, 19 pacientes persistieron con diagnostico de NIP de alto grado (32.7%) y en los 28 pacientes restantes se encontró en el resultado histopatologico la presencia de prostatitis aguda, crónica, hiperplasia fibroglandular de la próstata de manera aislada o en combinación (48.1%), llamando la atención que en estos pacientes no se encontró en dicho resultado la presencia de NIP de alto grado ni mucho menos cáncer de próstata Grafica1.

De los 11 pacientes con cáncer de próstata se encontró que 8 pacientes presentaron un patrón de Gleason 6 (3+3) que corresponde al 72.7%, 2 pacientes mostraron un patrón de Gleason 5 (3+2), 18.2% y solamente 1 paciente mostro un Gleason 7 (3+4), 9.1% Grafica 2. Por lo que podemos observar que 10 pacientes (90.9%) presentaron un patrón de Gleason moderadamente diferenciados y en un solo caso (9.1%) se encontró un patrón de Gleason mal diferenciado, no se encontró ningún caso de patrón de Gleason bien diferenciado.



Las edades de los pacientes observadas en el estudio fueron, la mínima de 47 años, máxima de 89 años, con una media de 64.9 años y moda de 66 años Grafica 3.

En nuestro estudio se realizó la rebiopsia con un mínimo de 3 meses después de haber realizado la primera biopsia y un máximo de 12 meses, con una media 6.7 y una moda de 6.

Se realizaron cuatro grupos de acuerdo a número de meses después de la primera biopsia, hasta la rebiopsia. En el primer grupo de 1-3 meses fueron 5 pacientes que se sometieron a rebiopsia, en uno de ellos se encontró cáncer de próstata con un patrón de Gleason 7(3+4), observado que en este grupo el 20 % presentó cáncer en la rebiopsia. Segundo grupo 4-6 meses, se le realizó rebiopsia a 29 pacientes de los cuales 5 de ellos se encontró cáncer de próstata, 3 de ellos con rebiopsia prostática 5 meses después de la toma de la primera biopsia y 2 pacientes 6 meses después, todos ellos mostraron un patrón de Gleason 6 (3+3), en este grupo se encontró un 17.2% de los pacientes con rebiopsia positiva para cáncer de próstata. Tercer grupo de 7-9 meses, tenemos a 15 pacientes de los cuales 3 presentaron rebiopsia positiva para cáncer de próstata, un paciente se le realizó la rebiopsia 7 meses después de la primera encontrándose cáncer de próstata con patrón Gleason 6 (3+3), el segundo de ellos se rebiopsio 8 meses después de la primera biopsia mostrando un patrón de Gleason de 5 (3+2) y el tercero, 9 meses después, con un patrón de Gleason de 6 (3+3). Se encontró que el 20% de este grupo presentó rebiopsia positiva para cáncer de próstata. Cuarto grupo 10-12 meses en este grupo solo se rebiopsiarón a 9 pacientes, dos de ellos presentaron cáncer de próstata en la rebiopsia, uno de ellos se rebiopsio a los 11

meses posterior a su primera biopsia mostrando un patrón de Gleason 5(3+2) y el segundo paciente se le realizó la rebiopsia 12 meses después de la primera donde se encontró cáncer de próstata Gleason 6(3+3), encontrando en este grupo el 22% de los pacientes rebiopsiados con cáncer de próstata.

El paciente que fue sometido a rebiopsia por NIP alto grado como lesión aislada en resultado histopatológico se observó un antígeno prostático específico previo a la primera biopsia prostática transrectal por arriba de su valor normal con una mínima de 4.4 ng/ml, una máxima de 24 ng/ml, una media de 8.6 ng/ml y una moda de 4.7 ng/ml Grafica 4.

De igual forma el antígeno prostático específico encontrado previo a la rebiopsia persistía por arriba de los valores normales con una mínima de 1.1 ng/ml y una máxima de 16.9 ng/ml, una media de 8.0 ng/ml y una moda de 10 ng/ml Grafica 5.

Por último cabe señalar que cada uno de los cánceres de próstata encontrados en la rebiopsia coincidieron con la localización topográfica del NIP de alto grado reportado en la primera biopsia en el 100% de los casos.

## DISCUSION.

La frecuencia de NIP de alto grado en hombres con cáncer de próstata es significativamente más alta que en aquellos sin cáncer de próstata <sup>(32)</sup>. En general la tasa de de NIP de alto grado parece ser igual en todos los hombres de acuerdo a edad, raza, y localización geográfica <sup>(33)</sup>. Sin embargo si el grupo de edad específico es comparado entre razas los Afro-Americanos tienen la incidencia más alta de prevalencia de NIP de alto grado en comparación con los caucásicos en el grupo de edad entre 50 y 60 años <sup>(33,35,36)</sup>. En nuestra población estudiada observamos una prevalencia de NIP de alto grado diferente a lo reportado en la literatura, encontramos la mayor prevalencia entre el grupo de edad entre 60-70 años con una incidencia máxima a los 66 años.

La frecuencia global de NIP de alto grado reportado en biopsias prostáticas transrectales guiadas por ultrasonido en los Estados Unidos es 0.7-20% <sup>(2)</sup>.

En nuestra población observamos una incidencia global de 8.1% comparado con la literatura, nuestra población se encuentra dentro del rango de frecuencia reportado.

Existen varias series que reportan tasas de detección de cáncer de próstata en biopsias prostáticas de repetición guiadas por ultrasonido con resultados favorables y alentadores entre ellas se mencionan la serie reportada por O'Dowd y cols de 3030 pacientes sometidos a rebiopsia prostática guiada por ultrasonido, el 23% fue diagnosticado con cáncer de próstata <sup>(12)</sup>.

Borboroglu y cols reportaron tasas de detección de cáncer de próstata en biopsias de repetición guiadas por ultrasonido del 25-79% de los pacientes con NIP de alto grado sometidos a rebiopsia <sup>(40)</sup>.

Herránz y cols reportan el 30% cáncer de próstata en pacientes sometidos a rebiopsia prostática por NIP de alto grado <sup>(41)</sup>.

Lefkowitz GK y cols encontró cáncer de próstata en pacientes sometidos a rebiopsia prostática por NIP de alto grado en el 25.8% de sus casos <sup>(43)</sup>

Alsikafi y cols encontró cáncer de próstata en el 14% de sus casos sometidos a rebiopsia por NIP de alto grado.

En nuestro estudio observamos un riesgo predictivo global de 19.2% en nuestros pacientes que se sometieron a rebiopsia prostática transrectal guiada por ultrasonido con diagnóstico histopatológico previo de NIP de alto grado observando que los resultados encontrados se encuentran dentro de el rango reportado en las diferentes series de la literatura mundial.

Por otra parte existe evidencia que sugiere que el NIP de alto grado puede representar un precursor de un fenotipo de cáncer de próstata más agresivo e indiferenciado que aquellos que no se encuentran relacionados a esta <sup>(12,33,38,46)</sup>

Sin embargo en nuestro estudio encontramos que los pacientes rebiopsiados y que fueron positivos para cáncer de próstata todos presentaron de acuerdo al patrón de la suma de Gleason grados de diferenciación intermedia, con suma de Gleason 5 (3+2), 6 (3+3) y en un solo caso 7 (3+4), de los 11 casos todos fueron candidatos a cirugía curativa mediante prostatectomía radical, con ello mostramos que en nuestra serie no existe la evidencia necesaria que sugiera que la NIP de alto grado pueda representar un precursor de un fenotipo de cáncer de próstata más agresivo e indiferenciado por lo contrario el cáncer de próstata encontrado en nuestros pacientes sometidos a rebiopsia por NIP de alto grado tiene un patrón de Gleason intermedio, a diferencia de lo reportado en la literatura.

Por otra parte se menciona que los niveles de antígeno prostático específico no se ven afectados por NIP de alto grado pero puede estar elevado en presencia de un proceso inflamatorio <sup>(2)</sup>.

En nuestra población estudiada observamos que los niveles de antígeno prostático específico total se encontraron elevados tanto el valor previo a la primera biopsia como el valor previo de antígeno prostático específico total a la toma de la rebiopsia prostática.

Por último se menciona en la literatura que cuando la NIP de alto grado es encontrada en biopsia con aguja guiada por ultrasonido hay un 30-50% de encontrar carcinomas en biopsias subsecuentes de 3-5 años de seguimiento <sup>(33)</sup>. En nuestra población se realizaron cuatro grupos de acuerdo a número de meses después de la realización de la primera biopsia hasta la realización de la rebiopsia prostática y observamos que el primer grupo de 1-3 meses el 20 % presento cáncer de próstata en la rebiopsia. Segundo grupo 4-6 meses, en este grupo se encontró un 17.2% de los pacientes con rebiopsia positiva para cáncer de próstata. Tercer grupo de 7-9 meses, el 20% de este grupo presento rebiopsia positiva para cáncer de próstata. Cuarto grupo 10-12 meses en este grupo el 22% de los pacientes rebiopsiados presentaron cáncer de próstata. En nuestro estudio tenemos un tiempo de seguimiento de la rebiopsia con un mínimo de 3 meses y un máximo de 12 meses, observando que a mayor tiempo de la realización de la toma de la rebiopsia prostática mayor riesgo de detección de cáncer de próstata.



## **CONCLUSIONES.**

De acuerdo a los hallazgos encontrados en nuestro estudio mostramos que el nivel de riesgo para la detección de cáncer de próstata en nuestra población es de 19.2% después de un diagnóstico histopatológico de NIP de alto grado aislado y diagnosticado por biopsia prostática transrectal guiada por ultrasonido.

Tal porcentaje de rebiopsias positivas respalda la vigilancia clínica y el de reindicar rebiopsias sistemáticas en los pacientes que presentan un NIP de alto grado aislado como la mejor actitud en la búsqueda del adenocarcinoma prostático.

De acuerdo a este dato presentado se debe considerar realizar biopsia prostática de repetición a todo aquel paciente que en biopsia previa presente NIP de alto grado aislado ya que observamos en nuestra población que casi 2 de cada 10 casos con estas características evolucionan a cáncer de próstata en un año de seguimiento y que además estos pacientes son potencialmente tratables con fines curativos.

En aquellos pacientes que se someten a rebiopsia prostática por NIP de alto grado se recomienda repetir rebiopsias adicionales en caso de que la primera rebiopsia sea negativa cada 3-6 meses durante los primeros 2 años posteriormente una vez al año.

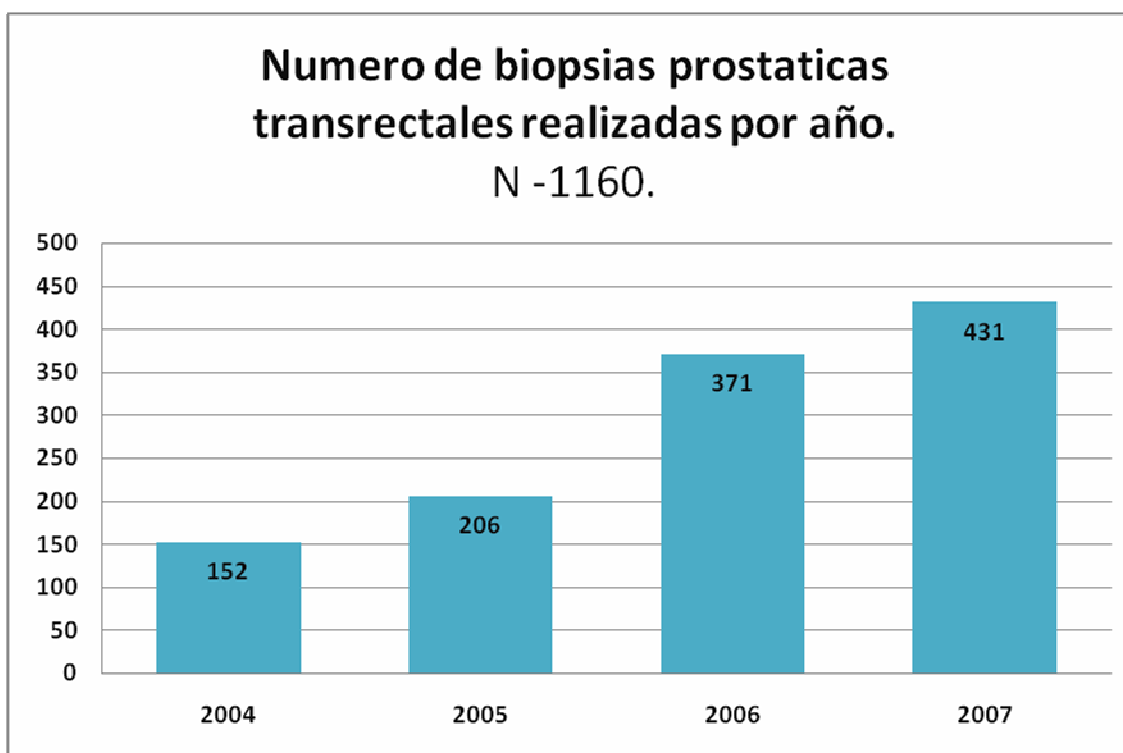
Por último hacer mención de continuar y perfeccionar técnicas auxiliares de monitoreo ecográfico para la toma de muestra de tejido prostático en la rebiopsia para el diagnóstico de cáncer de próstata.

Tomar sistemáticamente no menos de 12 muestras a todo pacientes que se le realice rebiopsia prostática con sospecha elevada de cáncer de próstata.

Debemos ser más precisos con el diagnóstico de NIP en sus tres grados presentando especial énfasis en la NIP de alto grado.



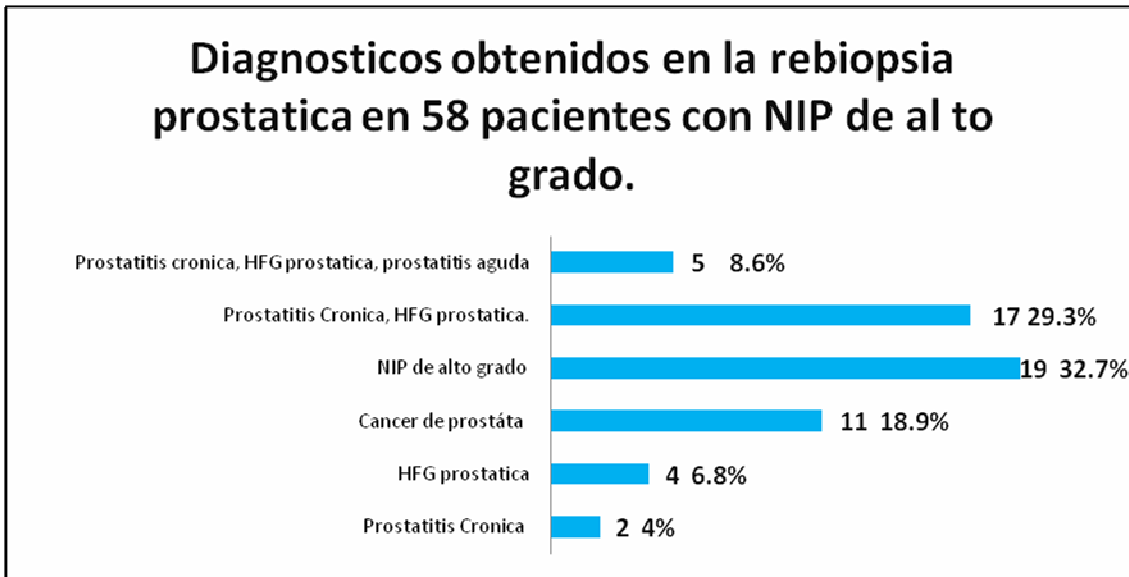
## Anexo



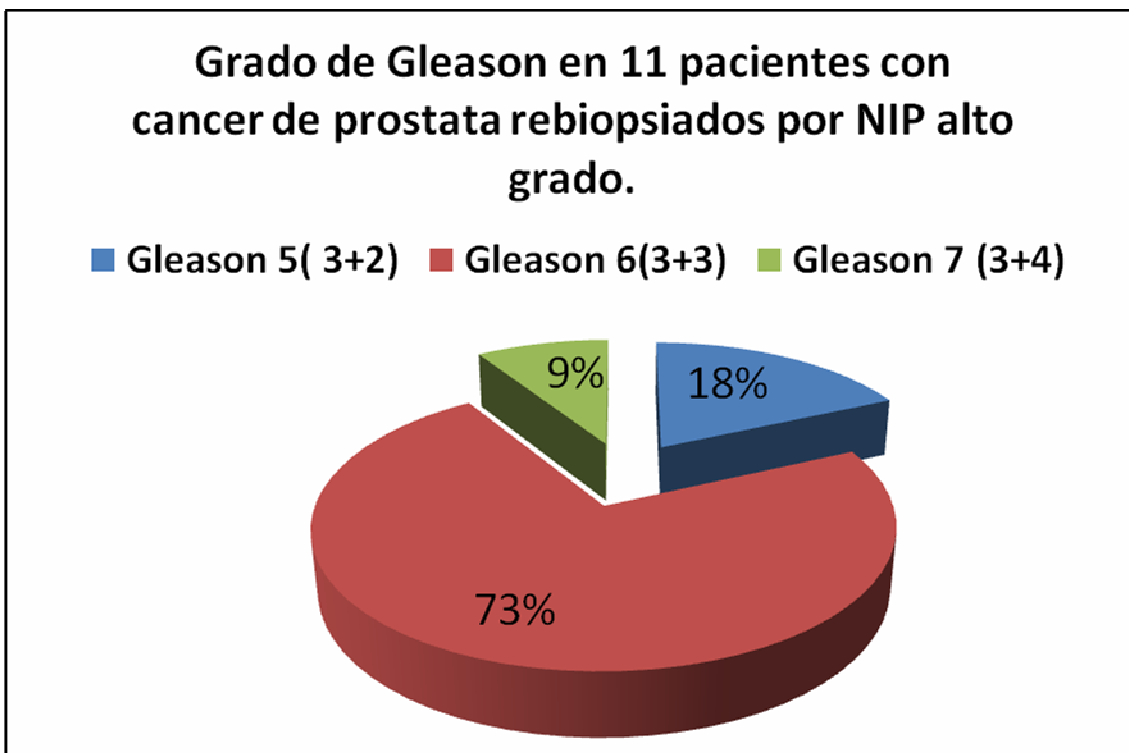
### Resultados histopatológico obtenidos en el periodo 2004-2007

AÑO	Cáncer próstata	HPO	prostatitis	Atrofia prostática	NIP alto grado	NIP de bajo grado
2004	70	226	45	4	12	0
2005	97	224	130	14	18	4
2006	90	144	228	86	22	8
2007	153	118	317	110	43	3
<b>Total</b>	<b>410</b>	<b>712</b>	<b>720</b>	<b>214</b>	<b>95</b>	<b>15</b>

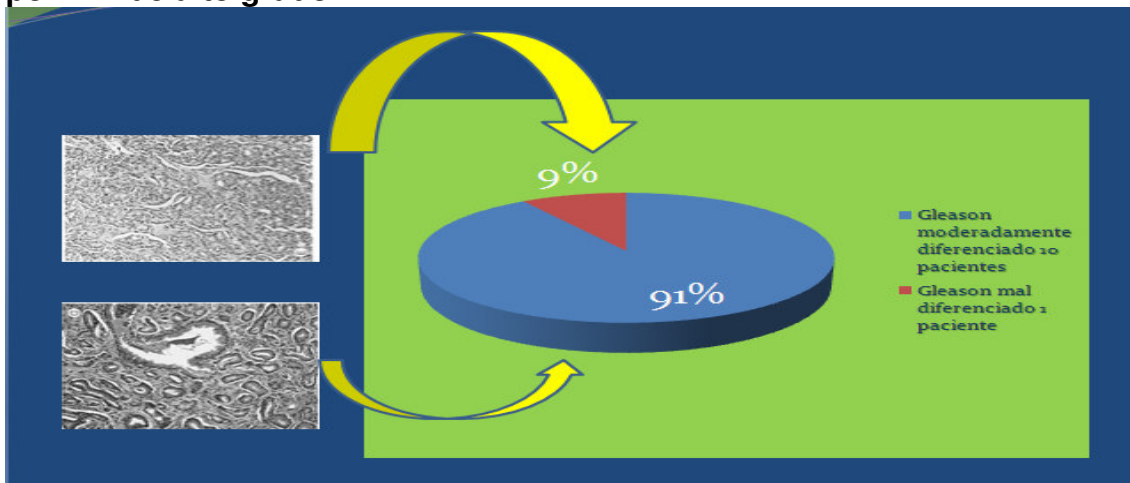
**Grafica 1.**



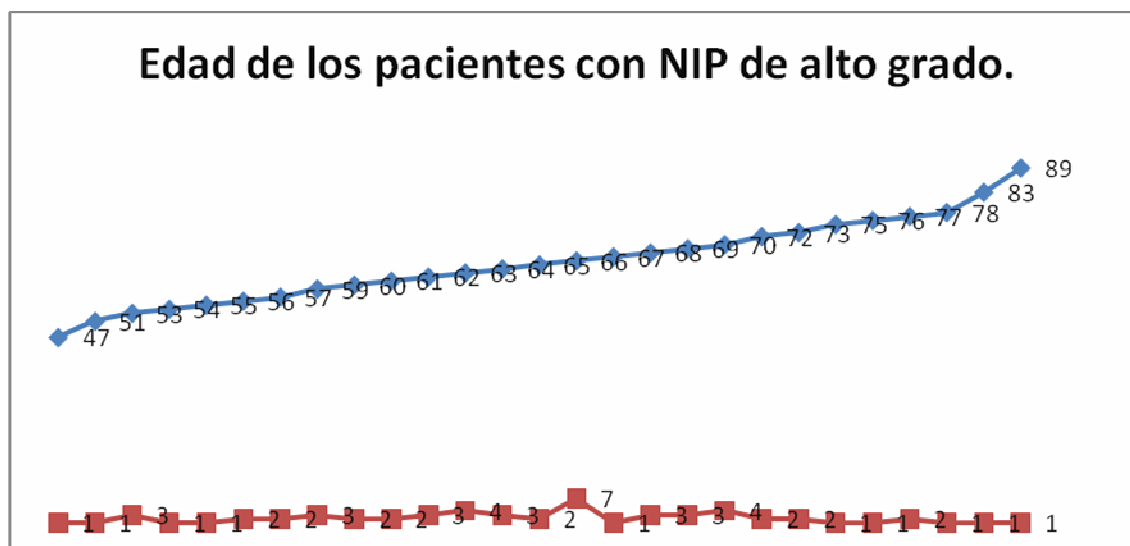
**Grafica 2.**



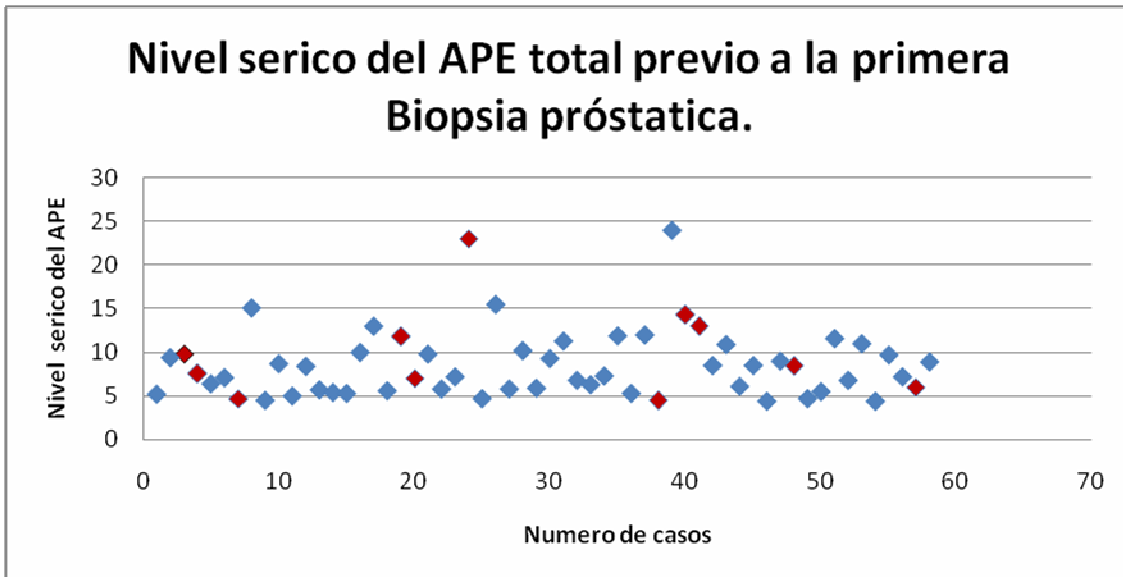
Grados de diferenciación de la estadificación de Gleason encontrados en 11 pacientes con cáncer de próstata sometidos a rebiopsia prostática transrectal por NIP de alto grado.



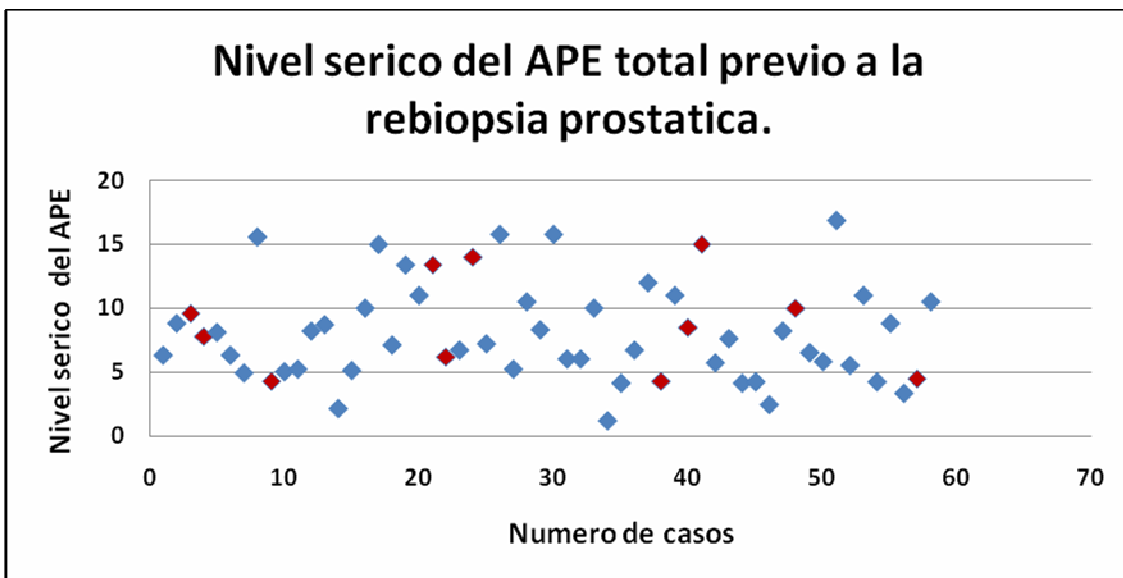
Grafica 3.



Grafica 4.



Grafica 5.



FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Nombre:

Edad:

No. Expediente:

Valor de APE total previa 1era biopsia:

Valor de APE total Previa a rebiopsia:

Fecha de toma de la 1era biopsia:

Fecha de la toma de la 2da biopsia:

No. De fragmentos tomados:

Lóbulo derecho:

Lóbulo Izquierdo:

Diagnostico Histopatologico de la 1era biopsia:

Diagnostico Histopatologico de la rebiopsia:

En caso de ser positiva para cáncer de próstata se tomara en cuenta el resultado de estadificación Gleason.

Suma de Gleason:

## **Bibliografia.**

- 1- Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer Statistics CA. Cancer J Clin. 2006; 56:106-30.
- 2- Stanley A Brosman, MD. Precancerous Lesions of the prostate, E- Medicine; Article Updated: Jan 25, 2008.
- 3- Wael A. Sakr and Alan W. Partin. Histological Markers of risk and the role of high- grade prostatic intraepithelial neoplasia. Urology 2001; 57; 115-120
- 4- Bostwick DG, Brawer MK. Prostatic intra-epithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer. Cancer. Feb 15 1987; 57(4): 788-94.
- 5- Alcaraz A. Barranco MA, Corral JM et al. High-grade prostate intraepithelial neoplasia shares cytogenetic alterations with invasive prostate cancer. Prostate 2001; 47:29-35.
- 6- McNeal JE, Yemoto CE Spread of adenocarcinoma within prostatic ducts and acini. Morphologic and clinica correlations. Am J. Surg. Pathol. 1996 20:802-14.
- 7- Guidelines on de management of prostate Cancer. A document for local expert groups in the United Kingdom preparing prostate management policy document. The royal college of Radiologists" Clinical Oncology informations Network. British Associations of Urological Surgeons.B.J Urol. Int. 1999;84:987-1014.
- 8- Greenlee R, Hill-Harmon M, murray T et al. Cancer statistics 2001. CA Cancer J. Clin. 2001; 51:15-36.
- 9- Steiner MS, Raghov S, Neubauer BL. Selective estrogen receptor modulators for the chemoprevention of prostate cancer. Urology 2001; 57:68-72.

- 10-Neriman Gokden, Kimberly A. W. Catalona PIN High grade needle biopsy as risk factor for detection of adenocarcinoma: current level of risk in screening population. *Urology* 2005; 65:538-542.
- 11-Davidson D, Bostwick DG, Qian J, et al: prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: Predictive accuracy in needle biopsies. *J Urol* 1995; 154: 1295-1299.
- 12-O'Dowd GJ, Miller MC, Orozco R, et al: Analysis of repeated biopsy results within 1 year after a noncancer diagnosis. *Urology* 2000;55: 553-559.
- 13-Kronz JD, Allan CH, Shaikh AA. Et al: Predicting cancer following a diagnosis of high –grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: data on men with more than one follow-up biopsy. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:1079-1085.
- 14-Bishara T, Ramnani DM, and Epstein JI: High grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: risk of cancer related to number of involved cores and morphologic pattern. *Am J Surg Pathol* 2004;28:629-633.
- 15-Bostwick DG, Pacelli A, Lopez-Beltran A. Molecular biology of prostatic intraepithelial neoplasia. *Prostate* 1996; 29:117-134.
- 16-Sakr WA, Billis A, Ekman P et al. Epidemiology of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl.* 2000; 205: 11-18
- 17-Helpap B, Bonkhoff, Cockett A et al. Relationship between atypical adenomatous hyperplasia, prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic adenocarcinoma. *Pathologica* 1997; 89: 288-300.
- 18-Soo-Jeon Park, Hideaki Miyake, Isao Hara, Hiroshieto. Predictors of Prostate cancer on repeat transrectal Ultrasound Systematic Prostate biopsy. *International Journal of Urology* 2003; 10: 68-71.

- 19-Sakr WA. High- grade prostatic intraepithelial neoplasia: additional links to a potentially more aggressive prostate cancer? J. Natl. Cancer Inst. 1998; 90: 486-7.
- 20-Bostwick DG, Quian J. Efecc of androgen deprivation therapy on prostatic intraepithelial neoplasia. Urology 2001; 58: 91-93.
- 21-Matagla B, Eskew L, Mc Cullough D. Prostate Biopsy: Indications and technique. Journal of Urology. Vol. 169(1), January 2003, pp 12-19. 39.
- 22-Montironi R. Pomante R, Diamanti L et al. Apoptosis in prostatic adenocarcinoma folowing complete androgen ablation. Urology 1998; 60 suppl 1: 25-9
- 23-Programa de acción contra el cáncer de próstata, SSA, 1a edición 2001.
- 24-Cruz-Nuricumbo E y cols. Cáncer prostático por toma de biopsia en pacientes con sospecha clínica. Rev Mex Urol 2005; 65(5): 295-302.
- 25-Knight R, Khan F, Jarmulowicz, Kennedy A, St George D. Kaisary A. Predictive Value in prostatic adenocarcinoma of PSA, Free Vs Total PSA, and PSA Density. British Journal of Urology. Volumen 9 supp 1, February, 2005, p 20.
- 26-Medd J, Stockler M, et al. Measuring Men's opinions of prostate needle biopsy. ANZ Journal of Urology. 75 (8): 662-4. August, 2005, 22.
- 27-Prostate Cancer Early Detections. NCCN Practice Guidelines in Oncology. V.1.2006.
- 28-Morote, J; Raventos, c, X; Lorente, J.A; Lopez-Pacios. M.A et al. Comparison of percent free prostate specific antigen and prostate specific antigen density as methods to enhance prostate specific antigen specificity in early prostate cancer detection in men with normal rectal examination and prostate specific antigen between 4.1 and 10 ng ml. Journal of Urology. Vol 158 (2), August 1997, pp 502-504. 19.



- 29-Catalona W; Loeb S, Han M. Viewpoint: Expanding prostate cancer screening. *Annals of Internal Medicine*. Vol 144(6): 21 440-443 March 2006.
- 30-M. Arzoz Fábregas, J. Areal Calama, L. Ibarz Servio, J.L. Gago Ramos, R. Boix Orri. Neoplasia intraepitelial prostática aislada y positividad para adenocarcinoma en la rebiopsia. Revisión de nuestra serie. *Actas Urológicas Esp*. 2005; 29(5): 735-738.
- 31-De Marzo AM, Nakai Y, Nelson WG. Inflammation, atrophy, and prostate carcinogenesis. *Urol Oncol*. Sep-Oct 2007;25(5):398-400
- 32-Novis DA, Zarbo RJ, Valenstein PA. Diagnostic uncertainty expressed in prostate needle biopsies. A College of American Pathologists Q-probes Study of 15,753 prostate needle biopsies in 332 institutions. *Arch Pathol Lab Med*. Aug 1999;123(8):687-92.
- 33-Bostwick DG, Norlen BJ, Denis L. Prostatic Intraepithelial neoplasia: The preinvasive stage of prostate cancer. Overview of the prostate committee report. *J. Urol. Nephrol*,2000; 205: 1-2.
- 34-Helpap B. Cell kinetic studies on prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) and atypical adenomatous hyperplasia (AAH) of the prostate. *Pathol. Res. Pract*. 1995; 191:904–7.
- 35-Fowler JE Jr, Bigler SA, Lynch C et al. Prospective study of correlations between biopsy-detected high grade prostatic intraepithelial neoplasia, serum prostate specific antigen concentration and race. *Cancer* 2001; 91:1291–6.
- 36-Sakr WA, Grignon DJ, Haas GP et al. Age and racial distribution of prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur. Urol*. 1996;30:138–44.

- 37-Sakr WA. Prostatic intraepithelial neoplasia: a marker for high risk groups and a potential target for chemoprevention. *Eur. Urol.* 1999; 35:474–8.
- 38-Watanabe M, Fukutome K, Kato H et al. Progression-linked over expression of c-Met in prostatic intraepithelial neoplasia and latent as well as clinical prostate cancers. *Cancer Lett.* 1999; 141:173–8.
- 39-Orozco R, O'Dowd G, Kunnel B, Miller MC, Veltri RW. Observations on pathology trends in 62,537 prostate biopsies obtained from urology private practices in the United States. *Urology.* Feb 1998;51(2):186-95.
- 40-Borboroglu PG, Comer SW, Riffenburgh RH, Amling CL. Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. *J Urol.* Jan 2000;163(1):158-62.
- 41-Herranz F: Neoplasia Intraepitelial prostática diagnosticada mediante biopsia transrectal. Revisión de conjunto. *Actas Urol. Esp.* 2001; 25: 253-263.
- 42-Netto GJ, Epstein JI. Widespread high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostatic needle biopsy: a significant likelihood of subsequently diagnosed adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2006; 30 (9): 1184-9.
- 43-Lefkowitz GK; Taneja SS; Brown J; Melamed J; Lepor H. Followup interval prostate biopsy 3 years after diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is associated with high likelihood of prostate cancer, independent of change in prostate specific antigen levels. *J Urol.* 2002; 168:( 4 pt 1): 1415-8.
- 44-Moore CK, Karikehalli S, Nazeer T, Fisher HA, Kaufman RP Jr, Mian BM. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *J Urol.* Jan 2005;173(1):70-2.

- 45-Alsikafi NF, Brendler CB, Gerber GS, Yang XJ. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent atypia is associated with a higher incidence of cancer on subsequent needle biopsy than high-grade prostatic intraepithelial neoplasia alone. *Urology*. Feb 2001;57(2):296-300.
- 46-Fujita M, Shin M, Yasunaga Y et al. Incidence of prostatic intraepithelial neoplasia in Osaka, Japan. *Int. J. Cancer* 1997;73:808–11.
- 47-Bostwick DG, Montironi R, Sesterhenn IA. Diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia: Prostate Working Group/consensus report. *Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl.* 2000; 205:3–10.
- 48-Montironi R, Diamanti L, Pomante R et al. Subtle changes in benign tissue adjacent to prostate neoplasia detected with a Bayesian belief network. *J. Pathol.* 1997; 182:442–9.
- 49-Qian J, Jenkins RB, Bostwick DG. Genetic and chromosomal alterations in prostatic intraepithelial neoplasia and carcinoma detected by fluorescence in situ hybridization. *Eur.Urol.* 1999; 35:479–83.
- 50-Sakr WA, Partin AW. Histological markers of risk and the role of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology* 2001; 57(4 Suppl. 1):115–20.
- 51-McNeal JE, Bostwick DG. Intraductal dysplasia: a premalignant lesion of the prostate. *Hum. Pathol.* 1986; 17:64–71.19.
- 52-Emmert-Buck MR, Vocke CD, Pozzatti RO et al. Allelic loss on chromosome 8p12–21 in microdissected prostatic intraepithelial neoplasia. *Cancer Res.* 1995; 55:2959–62.
- 53-Sakr WA, Grignon DJ, Haas GP et al. Epidemiology of high grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Pathol. Res. Pract.*1995; 191:838–41.

- 54-Qian J, Bostwick DG, Takahashi S et al. Chromosomal anomalies in prostatic intraepithelial neoplasia and carcinoma detected by fluorescence in situ hybridization. *Cancer Res.* 1995; 55:5408–14.
- 55-Miet SM, Neyra M, Jaques R et al. RER(+) phenotype in prostate intra-epithelial neoplasia associated with human prostate carcinoma development. *Int. J. Cancer* 1999; 82:635–9.
- 56- Baltaci S, Orhan D, Ozer G et al. Bcl-2 proto-oncogene expression in low- and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *B. J. Urol. Int.* 2000; 85:155–9.
- 57-Lin K, Dinn H, et al. Clinical Impact of changing practice patterns in prostate biopsies. *Modern Pathol.* 2005;18: 153 A.
- 58-Mariappan P, Chong W, Sundram M, Mohamed S, Increasing Prostate Biopsy cores based on volume vs the sextant biopsy: a prospective randomized controlled clinical study on cancer detection rates and morbidity. *British Journal of Urology Vol 94(3)*, August 2004, p 307-310.
- 59-Algaba F. Evolution of isolated high-grade prostate intraepithelial neoplasia in a Mediterranean patient population. *Eur. Urol.* 1999; 35:496–7.
- 60-Zlotta AR, Schulman CC. Clinical evolution of prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur. Urol.* 1999; 35:498–503.
- 61-Qian J, Wollan P, Bostwick DG. The extent and multicentricity of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in clinically localized prostatic adenocarcinoma. *Hum Pathol.* Feb 1997;28(2):143-8.
- 62-Abbas F, Hochberg D, Civantos F et al. Incidental prostatic adenocarcinoma in patients undergoing radical cystoprostatectomy for bladder cancer. *Eur. Urol.* 1996; 30:322–6.

63-Balaji KC, Rabbani F, Tsai H et al. Effect of neoadjuvant hormonal therapy on prostatic intraepithelial neoplasia and its prognostic significance. *J. Urol.* 1999; 162:753–7.

64-Alers JC, Krijtenburg PJ, Vissers KJ et al. Interphase cytogenetics of prostatic adenocarcinoma and precursor lesions: analysis of 25 radical prostatectomies and 17 adjacent prostatic intraepithelial neoplasias. *Genes Chromosomes Cancer* 1995;12:241–50.

65-Prostate Cancer Early Detection. NCCN Practice Guidelines in oncology V.1.2006.

66-Patrick C. Walsh, MD. Anatomía patológica de la Neoplasia prostática. Campbell 8va edición. 2004; tomo 4, pp 3315-16.