

TRABAJO ORIGINAL

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL PROSTÁTICA: UNA ENCRUCIJADA UROLOGICA. PUESTA AL DÍA EXPERIENCIA DEL HOSPITAL PRIVADO DE COMUNIDAD DE MAR DEL PLATA

Braschi Emmanuel Juan, Santomil Fernando, Menéndez Nicolás, Penida Alfredo

RESUMEN

OBJETIVO: Orientar al urólogo sobre las características de la neoplasia intraepitelial prostática de alto grado (PINAG), y proporcionarle las recomendaciones publicadas.

MATERIAL Y METODOS: Se llevó a cabo una puesta al día sobre la neoplasia intraepitelial prostática a partir de la búsqueda de estudios relevantes disponibles en la bibliografía. Se comenta la experiencia con un grupo de pacientes con dicha patología diagnosticados en nuestra institución.

RESULTADOS Y ANALISIS: Sobre un total de 2043 biopsias prostáticas transrectales ecodirigidas (BPTe), se diagnosticó en 17 pacientes PINAG aislado (Incidencia del **0.83%**). De 2043 BPTe, 879 (43%) detectaron adenocarcinoma, de los cuales 31 estaban asociados a PINAG (3.52%). En 48 casos se obtuvieron PINAG (2.35%), considerando PINAG aislado y asociado a adenocarcinoma. De los 17 pacientes, se rebiopsiaron a 7 (41 %). El valor del APE previo a la 1° biopsia y rebiopsia fue de 13 y 9 respectivamente. El tiempo entre la 1° y 2° biopsia promedio fue de 5.4 meses. El número de punciones de la 1° y 2° biopsia promedio fue de 10 y 12 respectivamente. En 2 casos se diagnosticó adenocarcinoma en la rebiopsia. El riesgo de cáncer del PINAG según nuestra experiencia fue del **28.6%**. Resultados a partir de la puesta al día, si bien en la mayoría se requieren más estudios y consensos: No existen parámetros clínicos que definan que paciente con PINAG tiene mayor riesgo de cáncer en una rebiopsia. Técnicas de histoquímica e inmunohistoquímica serán de relevancia en un futuro al momento de definir el diagnóstico. Es mayor el riesgo de cáncer en PINAG (24%) como en Proliferación Microacinar Atípica (40%), por lo que ambas patologías deben rebiopsiarse. No se asoció a alguno de los patrones morfológico de PINAG en especial un riesgo mayor para cáncer. El riesgo de cáncer del PINAG ha descendido en los últimos años, sin embargo aún se encontraría entre el 36% y el 21%. Si bien las biopsias amplias⁸⁻¹⁰ parecieran ser la constante a establecerse, no se detectan datos concluyentes sobre la técnica óptima de rebiopsia. El tiempo ideal para la rebiopsia como así también el N° total de rebiopsias, son puntos a definir con más estudios. EL riesgo mayor del PINAG multifocal en relación al unifocal, a pesar de estudios que hablan de que sería mayor para el primero, requiere más estudio. En un paciente con diagnóstico de cáncer de

próstata a punto de partida de una rebiopsia por PINAG, los resultados de anatomía patológica de la pieza postoperatoria no serían de alto riesgo, considerando los escasos casos reportados. Distintos trabajos⁵ relacionan al empleo de la hormonoterapia y la regresión del PIN como así también de su extensión.

CONCLUSIONES: Si bien el riesgo de cáncer del PINAG ha disminuido en la era contemporánea, todos los estudios concuerdan en el valor predictivo positivo del PINAG para riesgo de cáncer y en la necesidad de una rebiopsia. Más estudios son necesarios para determinar el tiempo óptimo de espera para realizar una rebiopsia en un paciente portador de un PIN, y si bien varios autores proponen en la actualidad rebiopsiar luego del año del diagnóstico inicial, hasta no disponer de suficientes datos en la bibliografía, cuándo rebiopsiar, con qué técnica y hasta cuántas veces, deberá definirse con futuros estudios, sin subestimar la alta tasa de pacientes sin rebiopsia (45%) probablemente relacionado al tiempo que se difiere la misma y a la pérdida de seguimiento asociada.

PALABRAS CLAVE: Neoplasia intraepitelial prostática, biopsia, próstata.

INTRODUCCION

La neoplasia intraepitelial prostática (PIN) está compuesta por acinos o conductos prostáticos con estructura benigna, tapizados por células con citología atípica con núcleos y nucleolos agrandados, pero siempre con la membrana basal intacta. Fue inicialmente descrita durante la década del 60 cuando McNeal publicó en 1965 "La morfogénesis del carcinoma prostático" y luego en 1969 "Origen y desarrollo del carcinoma de próstata". En un primer momento esta lesión se denominaba displasia intraductal y el PIN 1 correspondía a la displasia leve, el PIN 2 a la displasia moderada y el PIN 3 a la displasia severa. McNeal y Bostwick en 1986 establecen el término PIN definitivamente el cual es adoptado en una reunión de consenso en 1988. Sin embargo, la mayoría de los expertos usa el término PIN de alto grado (PINAG) para abarcar tanto al PIN 2 como el PIN 3 y el término PIN de bajo grado (PINBG) para el PIN 1.

Se sugiere que el PIN de bajo grado no debe ser informada como diagnóstico. En primer lugar, los anatomopatólogos no pueden distinguir en forma reproducible entre PIN de bajo grado y la enfermedad prostática benigna (Epstein y col., 1995). Por otro lado,

¹ Servicio de Urología. Hospital Privado de Comunidad. Córdoba 4545. (B7602CBM) Mar del Plata. Argentina.

Presentado en el Congreso Argentino de Urología del 10 al 13 noviembre 2007

E-mail: emmajb76@hotmail.com

los pacientes portadores de un PIN de bajo grado no tienen un riesgo mayor de padecer un carcinoma prostático en una nueva biopsia.

Es conveniente integrar a los PIN 2 y PIN 3 en PIN de alto grado ya que la variabilidad entre observadores es muy amplia (Epstein y col., 1995). A su vez, tanto los PIN 2 como los PIN 3 se asocian a la misma potencialidad de desarrollar un carcinoma en una nueva biopsia con aguja (Weinstein y Epstein, 1993).

Acorde al consenso de no informar los PIN 1, y agrupar a los PIN 2 y PIN 3 en PINAG, hay grupos actualmente que sostienen que debería referirse a estas dos últimas lesiones solo como PIN.

La mayoría de los urólogos acuerdan en no denominar al PIN carcinoma in situ debido a que se desconoce a ciencia cierta cuántos de los carcinomas prostáticos se originan a partir del PIN.

Distintos estudios, desde la primera descripción de PIN en 1986 hasta la fecha, han informado el valor predictivo positivo del PIN para cáncer en una nueva biopsia prostática con aguja, con un rango de 2.3 hasta el 100 % (Epstein y col., 2006). Según la bibliografía, la OMS en su conferencia de consenso reconoce al PIN como la única lesión preinvasiva establecida para cáncer de próstata.

Las recomendaciones para el seguimiento de pacientes con PIN varían ampliamente: desde la rebiopsia inmediata, a rebiopsiar entre los 3 a 6 meses, o entre los 6 a 12 meses o a los 3 años. El protocolo de seguimiento más agresivo incluye biopsias cada 3 o 6 meses por 2 años y luego biopsias anuales de por vida.

Podríamos afirmar que ante un paciente con diagnóstico inicial de PINAG el urólogo tratante se encontrará en una encrucijada de la que hasta el momento pareciera que nadie a podido descifrar con absoluta certeza.

Se llevó a cabo una puesta al día sobre la neoplasia intraepitelial prostática a partir de la búsqueda de estudios relevante disponibles en la bibliografía (en su mayoría obtenidos por OVID) y, a su vez, se comenta la experiencia con un grupo de pacientes con dicha patología diagnosticados en nuestra institución.

NUESTRA EXPERIENCIA HOSPITAL PRIVADO DE COMUNIDAD MAR DEL PLATA FEBRERO 2001- MARZO 2007

En el Hospital Privado de Comunidad (HPC) de Mar del Plata se han practicado, en el período que abarca desde febrero del 2001 hasta marzo del 2007, un total de 2043 biopsias prostáticas transrectales ecodirigidas (BPTE). Se evaluó cuántos pacientes presentaron un diagnóstico de PINAG aislado en la mis-

ma, cuántos tenían PINAG asociado a adenocarcinoma, cuántos con PINBG más adenocarcinoma y finalmente cuántos con adenocarcinoma aislado. El grupo evaluado fue al que se les diagnosticó un PINAG aislado. Los datos fueron obtenidos de las historias clínicas. Se analizó edad de los pacientes, características del tacto rectal previo a la primer biopsia, valor del antígeno prostático específico (APE) previa a biopsiar, volumen prostático por ecografía, características de la ecografía prostática: patológica o normal, número de punciones de las biopsias, resultado de anatomía patológica de las mismas, a cuántos pacientes se les realizó una segunda o tercer biopsia, lapso de tiempo entre la primera y la segunda biopsia, valor del APE al momento de la segunda biopsia, resultado anatomopatológico de la segunda biopsia y número de punciones de las mismas.

RESULTADOS

Sobre un total de 2043 biopsias prostáticas transrectales ecodirigidas (BPTE) realizadas entre febrero del 2001 y marzo del 2007, se diagnosticó en 17 pacientes una neoplasia intraepitelial prostática de alto grado (PINAG) aislada, resultando en una incidencia del 0,83%. 837 (40,96%) biopsias presentaron diagnóstico de adenocarcinoma aislado, 31 (1,51%) adenocarcinoma asociado a PINAG y 11 (0,53%) adenocarcinoma más PINBG. Cabe aquí la aclaración de que se detalla el número de PINBG por constatarse en los informes de patología más antiguos ya que la tendencia en los últimos años es de no informar esta entidad, agrupando al grupo de PINBG asociado a adenocarcinoma al grupo de adenocarcinoma aislado, dando un total de 848 biopsias (41,5%) con dicho resultado.

De 2043 biopsias prostáticas transrectales ecodirigidas 879 (43%) detectaron un adenocarcinoma, de los cuales 31 estaban asociado a PINAG (3,52%). Del total de biopsias realizadas, 48 obtuvieron PINAG (2,35%), teniendo en consideración tanto al diagnóstico aislado (17 pacientes) como al asociado a adenocarcinoma (31 pacientes).

La ecografía transrectal tuvo un diagnóstico patológico (imagen hipoeoica hipervascularizada) en solo 6 de los 17 pacientes. De los dos pacientes con ecografías prostáticas transrectales positivas que se

Tabla 1. Diagnósticos realizados por biopsias prostáticas transrectales ecodirigidas en el HPC

PINAG aislado	17 (0,87%)
PINAG + adenocarcinoma	31 (1,51%)
adenocarcinoma aislado	848 (41,5%)

Tabla 2. Ecografía transrectal resultado de la biopsia.

Normal	Inflamación crónica
Patológica	Inflamación crónica
Normal	Inflamación crónica
Normal	Hiperplasia prostática benigna
Patológica	Prostatitis aguda
Normal	PINAG + Adenocarcinoma
Normal	PINAG + Adenocarcinoma

rebiopsiaron ninguno presentó un carcinoma en la misma, arrojando como resultados inflamación crónica y prostatitis aguda.

Los 17 pacientes presentaron como diagnóstico anatomopatológico en la primer biopsia una neoplasia intraepitelial prostática de alto grado (PINAG). De los 17 pacientes, se les realizó una nueva biopsia a siete (41,2 %). El lapso de tiempo entre la primer y segunda biopsia promedio fue de 5.4 meses. El número de punciones realizadas en la primer biopsia promedio fue 9 y en la segunda biopsia de 12.

Analizando el resultado obtenido por las segundas biopsias obtenemos: inflamación crónica en tres de los siete casos con un diagnóstico inicial de PINAG que se rebiopsiaron (42,8%), prostatitis aguda en uno de siete (14,3 %), hiperplasia prostática benigna en otro paciente (14,3%), y en dos casos no sólo se diagnosticó nuevamente PINAG sino que además en la muestra tomada se observó un adenocarcinoma Gleason 6 (3+3) en el 5 % y el 30% de la misma respectivamente (28,6%). Cabe remarcar en uno de estos dos últimos casos el paciente había tenido en su primer biopsia un PINAG más proliferación microacinar atípica.

Tabla 4. Resultados de anatomía de anatomía patológica de las primeras y segundas biopsias

Anatomía patológica de la primera biopsia	Anatomía Patológica de la segunda biopsia
PINAG + inflamación crónica	Inflamación crónica
PINAG	Inflamación crónica
PINAG + inflamación crónica	Inflamación crónica
PINAG	Hiperplasia prostática benigna
PINAG	Prostatitis aguda
PINAG + proliferación microacinar atípica	PIN alto grado + Adenocarcinoma Gleason 6 (3+3) en 5% de la muestra
PINAG	PIN alto grado + Adenocarcinoma Gleason 6 (3+3) en 30% de la muestra

Tabla 3. 17 pacientes con diagnóstico de PINAG aislado por punción biopsia prostática

Edad promedio	73,2 AÑOS (63-87 años)
APE pre-biopsia promedio	13
APE pre-biopsia promedio	9
Volúmen prostático medio	58 CC (27-112 CC)
N° punciones 1° biopsia promedio	9
N° punciones 2° biopsia promedio	12

A un solo paciente se le realizó una tercer biopsia, un año después de la segunda y el resultado anatomopatológico registró nuevamente sólo hiperplasia prostática benigna. La conducta tomada con los dos pacientes con diagnóstico de un adenocarcinoma a partir del diagnóstico inicial de un PINAG fue la siguiente: a uno se le indicó radioterapia sin tener registros de PSA de control por tratarse de un caso reciente, en el segundo caso se le practicó una prostatectomía radical siendo el resultado anatomopatológico de la pieza un adenocarcinoma Gleason 7 (3+4) con márgenes quirúrgicos negativos. Dicho paciente tuvo su correspondiente nadir a los 2 meses postoperatorios con un valor de 0.01 ng/ml teniendo a los tres años de seguimiento un PSA de 0.04 ng/ml. De los 17 pacientes con diagnóstico inicial de PINAG solo uno falleció de causa no relacionada a patología prostática.

A medida que desarrollemos el trabajo iremos comparando nuestros resultados con los obtenidos en la bibliografía.

PIN. PUESTA AL DIA

Desde el año 1987 varios trabajos han sido publicados en estos últimos 20 años en relación a la neoplasia intraepitelial prostática (PIN). Muy probablemente quien más haya escrito al respecto en los últimos años es Jonathan I. Epstein, miembro del Departamento de Patología del Hospital Johns Hopkins, Baltimore, Estados Unidos. Solo durante el año 2006 publicó tres artículos en el Journal of Urology sobre PIN. Junto a él, trabajos de distintos autores eruditos en esta patología, como Bostwick y Montironi, fueron publicados con el objetivo de intentar aclarar el panorama tan controversial que envuelve a esta patología.

CARACTERISTICAS ANATOMOPATOLOGICAS DEL PIN

La neoplasia intraepitelial prostática (P.I.N.) se divide en dos grados: PIN de bajo grado (PINBG) y PIN de alto grado (PINAG), reemplazando así a la previa clasificación de tres grados (PIN 1 es considerado bajo grado y, PIN 2 y PIN 3, son considerados de

alto grado) (Mc Neal y Bostwick, 1986; Boswick 1995).

Las características patológicas que diferencian al PIN son la pérdida progresiva de marcadores de diferenciación en la actividad secretoria, el aumento de las anomalías en el núcleo y el nucleolo, la actividad proliferativa, la densidad de las microvesículas, la inestabilidad genética y alteración del ADN. A diferencia del carcinoma, la membrana basal en el PIN no posee invasión. Sin embargo comparte varias características morfológicas, histoquímicas, inmunohistoquímicas y cambios genéticos con el carcinoma. Algunos estudios indicaban que el PIN precedía al carcinoma en al menos diez años o más; se han descrito casos de PIN de bajo grado en hombres en la tercera década de la vida (Sark y col., 1993).

El diagnóstico de PIN requiere una combinación de características citológicas como así también alteraciones en la arquitectura del epitelio, estas características son consideradas atípicas pero no neoplásicas.

El PIN es precursor de varios casos de cáncer de próstata para diferentes autores (McNeal y col., 1991; Bostwick, 1995). Los hallazgos microscópicos consisten en la proliferación de células epiteliales con cambios citológicos imitando al carcinoma, incluyendo agrandamiento del núcleo como así también del nucleolo.

EL PIN de alto grado se asemeja al de bajo grado pero la nucleomegalia, la proliferación celular y la estratificación son más pronunciadas. El tamaño del núcleo es menos variable debido a que la mayoría de los mismos se encuentran agrandados. La presencia de nucleolos prominentes, generalmente múltiples, es típico del PIN de alto grado y de gran utilidad al mo-

References	Yr	No./Total No. (%)	
		HGPIN	LGPIN
Brawer et al ¹⁷	1991	8/8 (100)	2/11 (18.2)
Abouseif et al ¹⁰	1985	19/24 (79.2)	2/12 (16.7)
Langer et al ¹⁸	1996	13/48 (27.1)	2/5 (40.0)
Roviv et al ²⁰	1996	23/48 (47.9)	6/45 (13.3)
Shepherd et al ²¹	1996	26/45 (58)	5/21 (23.8)
Goeman et al ¹⁹	2003	17/63 (27)	13/43 (30.2)

Figura 1. Modificado de Epstein y col. J Urol. Vol. 175, 820-834, marzo 2006.

mento de realizar el diagnóstico de los mismos (Mc Neal y Bostwick, 1986; Helpap, 1988; Montironi y col., 1990; De La Torre y col., 1993; Boswick, 1995). En un foco menos severo de PIN de alto grado (anteriormente PIN grado 2), se observa gran variabilidad en el tamaño nuclear, pero algunos núcleos agrandados están presentes claramente (Montironi y col., 1990). El nucleolo puede ser único o múltiple pero siempre excéntricos (Helpap, 1998).

Se encuentra ampliamente aceptado hoy en día que la neoplasia intraepitelial prostática de bajo grado (PINBG) no debe ser documentada en los informes de anatomía patológica. Es muy pobre la reproducibilidad del diagnóstico entre observadores al momento de diagnosticar un PINBG por punción biopsia aún para patólogos expertos especializados en urología. De manera concluyente, acorde a una revisión de Epstein ¹, 4 de 6 estudios compararon el riesgo de cáncer en una nueva biopsia en pacientes con diagnóstico de PINBG y PINAG demostrando marcado riesgo asociado al PINAG.

Solo un estudio adjudicó un mayor riesgo al PINBG

Tabla 4

	PINBG	PINAG
Arquitectura del epitelio	Aumento de la conglomeración y estratificación celular, con espacios irregulares	Similar pero con mayor conglomeración y estratificación. 4 patrones: tufting, plano, micropapilar, cribiforme
Núcleo	Aumento de tamaño, con marcada variación en los tamaños	Aumento de tamaño, con escasa variación del tamaño y forma
Cromatina	Normal	Aumento de la densidad
Nucleolo	Su prominencia es poco frecuente	Frecuentemente prominente, similar al carcinoma. Puede ser múltiple
Línea celular basal	Intacta	Puede presentar disrupción
Membrana basal	Intacta	Intacta

Modificado de Bostwick y Dundore. Biopsy Pathology of the prostate. 1º Edición 1997.

que al PINAG pero dicho estudio solo contaba con 5 casos de PINAG. Por lo tanto, no pareciera haber un riesgo mayor de cáncer luego de un diagnóstico de PINBG por punción biopsia comparado con el riesgo luego de diagnosticar una hiperplasia prostática benigna por punción. Además, el hecho de informar un PINBG podría llevar a múltiples e innecesarias rebiopsias, lo que a su vez conduce a un aumento de la morbilidad del paciente como así también de los costos en salud (Epstein y col., 2006). El único caso en el que se justificaría informar un PINBG es en casos de consulta a un centro especializado en donde los resultados son insuficientes para diagnosticar un PINAG. Dicho autor sugiere en los informes anatomopatológicos: “ Si bien hay algunos hallazgos en estas muestras que pueden ser considerados PINBG, no hacemos este diagnóstico debido a que estos hallazgos son subjetivos, no reproducibles y carecen de relevancia clínica”.

La fragmentación de la línea celular basal es un hallazgo distintivo en la mitad de los acinos con PIN de alto grado, pero muchas veces requiere de estudios de inmunohistoquímica con queratina 34bE12 para su identificación (Bostwick y Brawer, 1987). Tanto Gainnulis y col., 1993 como Montironi y col., 1993 sugerían que la línea celular basal está compuesta por las células regenerativas de la próstata o las “stem cell”.

Otra característica del PIN, que a su vez comparte con el carcinoma, es que en la mayoría de los casos suelen ser multifocales (Qian, Wollan y Boswick, 1996).

En el año 1987 Bostwick y Brawer desarrollaron un modelo sobre la carcinogénesis basado en la continuidad morfológica desde el PIN y la teoría escalonada de la transformación.

La continuidad morfológica desde el epitelio prostático normal, a través de grados crecientes de PIN

hasta el carcinoma invasor precoz se presenta en el siguiente gráfico (fig. 2), donde el PIN de bajo grado (grado 1) correspondía a la displasia muy leve y leve. El PIN de alto grado (grados 2 y 3) correspondían a la displasia moderada a severa y al carcinoma in situ.

El estadio precursor finalizaba cuando las células malignas invadían el estroma, esta invasión se daba al discontinuarse la membrana basal. Los cambios displásicos ocurren en el sector luminal superficial del epitelio, tal vez en respuesta a carcinogénicos lumbales. La ruptura de la línea celular basal acompaña a las alteraciones tanto citológicas como de la disposición arquitectónica del epitelio típicas del PIN de alto grado y aparentaban ser requisitos necesarios para la invasión estromal.

DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES DE PIN

Los diagnósticos diferenciales microscópicos del PIN incluyen varias entidades dentro de las cuales Bostwick² menciona: atrofia lobular, hiperplasia atrófica, hiperplasia atípica de células basales, hiperplasia cribiforme, y cambios metaplásicos asociados a radiación, infarto, prostatitis, carcinoma ductal y carcinoma urotelial. (Ver cuadro)

La inflamación reactiva atípica del epitelio prostático benigno es el más frecuente imitador del PIN por lo que debe tomarse suficiente precaución al momento de diagnosticar un PIN en presencia de una inflamación crónica. Varios de estos diagnósticos diferenciales presentan alteraciones tanto epiteliales como citológicas, incluyendo la nucleolomegalia por lo que debe extremarse la cautela al momento de identificar un PIN. El adenocarcinoma cribiforme, el carcinoma ductal y el carcinoma urotelial envolviendo conductos y acinos prostáticos son lesiones malignas que pueden confundirse con una neoplasia intraepitelial prostática.

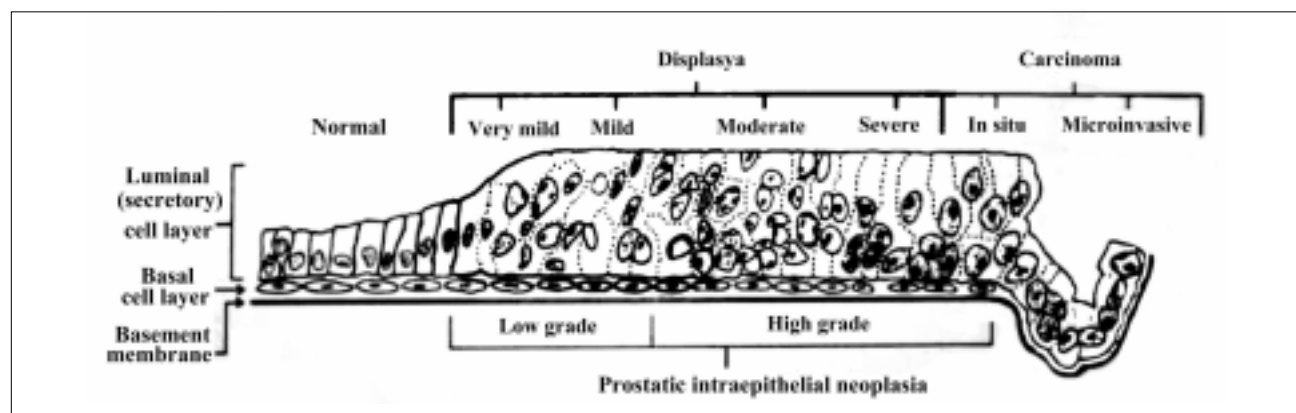


Figura 2. Modificado de Bostwick y Dundore. Biopsy Pathology of the prostate. 1º Edición 1997.

Tabla 5. Diagnósticos diferenciales de PIN

Estructuras anatómicas normales y restos embrionarios

- Vesículas seminales y conductos eyaculadores.
- Glándulas de Cowper
- Tejido paraganglionar
- Remanentes mesonéfricos
- Tejido prostático ectópico de la uretra

Hiperplasia

- Hiperplasia epitelial benigna
- Hiperplasia cribiforme (incluyendo hiperplasia de células claras)
- Hiperplasia atípica de células basales
- Hiperplasia post-atrónica
- Atrofia lobular simple
- Adenosis esclerosante

Metaplasia y cambios reactivos

- Metaplasia urotelial
- Infarto
- Inflamación
- Radiación
- Metaplasia nefrogénica de la uretra prostática

Carcinoma

- Adenocarcinoma acinar
- Carcinoma y displasia urotelial
- Adenocarcinoma prostático tipo cribiforme
- Adenocarcinoma prostático ductal (endometroide)

Modificado de Bostwick y Dundore. Biopsy Patology of the prostate. 1º Edición 1997.

HISTOQUIMICA-INMUNIHISTOQUIMICA Y PINAG

Prácticamente todos los estudios de histoquímica e inmunohistoquímica de PINAG han demostrado su más cercana relación al carcinoma que al epitelio prostático benigno. (McNeal y col., 1988; Perlman y Epstein, 1990; Bostwick, Vonk y Picado, 1994; Bostwick, Pacelli y Lopez-Beltran, 1996)

Pocos estudios recientes han utilizado técnicas moleculares para predecir que pacientes con PINAG tiene mayor posibilidad de ser diagnosticado de cáncer en una nueva biopsia. Bastacky y col., estudiaron la región del cromosoma 7q31, sin encontrar diferencias entre pacientes con o sin cáncer. Al-maghrabi y col., por medio de técnicas de inmunofluorescencia, estudiaron los cromosomas 4, 7, 8 y 10 sin lograr diferencias estadísticamente significativas. AMACR tiene up-regulation tanto en carcinoma como en PINAG

pero no en hiperplasia protática benigna. En un estudio que evaluó resultados de PINAG obtenidos por prostatectomía radical, halló mayor expresión de AMACR en pacientes con PINAG adyacente a carcinoma que en los pacientes con PINAG alejado de un carcinoma (56% vs 14%). Según Epstein¹, más estudios son necesarios para determinar si la expresión de AMACR en PINAG obtenidos por punción biopsia podría predecir que pacientes son más proclives a sufrir un cáncer prostático.

Un estudio reciente de Mahmoud y Montironi 2007³, analizaron el fenotipo de la cromatina, las enzimas que remodelan a la misma en pacientes con Hiperplasia prostática benigna (HPB), neoplasia intraepitelial de bajo grado (PINBG), neoplasia intraepitelial de alto grado (PINAG) y con adenocarcinoma de próstata y su posible rol como biomarcadores diagnósticos. Utilizaron un sistema computarizado cuantitativo de alta resolución de análisis de imágenes digitales y técnicas de inmunohistoquímica. Hallaron una diferencia estadísticamente significativa con respecto a la intensidad y patrones de distribución de los distintos fenotipos de cromatina ($p \leq 0.001$). Esto permitiría una clasificación con una exactitud del 76-100%. Concluyen dichos autores que, a través de dicho estudio confirmarían la habilidad de dicha técnica para diferenciar dichas patologías, pudiendo ser la base para futuras aplicaciones diagnósticas.

Probablemente en un futuro no muy lejano, estas técnicas puedan resolver ciertos interrogantes que encierra esta patología, obteniendo un lugar al momento de definir el diagnóstico.

PINAG Y PROLIFERACION MICROACINAR ATIPICA

Dos entidades histológicas tienen valor predictivo positivo para adenocarcinoma prostático en punciones biopsia transrectal ecográficas: la neoplasia intraepitelial prostática de alto grado y la proliferación microacinar atípica. Se define PINAG, al hallazgo de acinos o conductos prostáticos con estructura benigna, tapizados por células con citología atípica, pero siempre con la membrana basal intacta. Moore y col., 2005⁴ definen a la proliferación microacinar atípica como la presencia de glándulas atípicas no diagnósticas de adenocarcinoma debido al escaso número de glándulas con características del carcinoma y/o a la ausencia de características arquitecturales o citológicas de malignidad.

Tanto el PINAG como la proliferación microacinar atípica (PMA) son definitivamente dos entidades histológicas distintas, siendo sus implicancias clínicas aún mayores.

Se sugiere no interpretar de manera uniforme los

diagnósticos de PINAG y el de proliferación microacinar atípica (PMA) o hiperplasia atípica sospechosa de malignidad, (HASM) debido a que el riesgo de hallar un carcinoma luego del diagnóstico inicial de una PMA es mayor según la bibliografía.

Sin embargo, ante el diagnóstico de una de estas dos patologías, más de un urólogo dudará al momento de tomar una conducta o tal vez caerá en algoritmos rígidos de seguimiento envolviendo a todos los pacientes en un mismo conjunto.

En una encuesta realizada a 42 miembros de la Society of Urological Oncology, el 52% consideraba a los 2 diagnósticos por igual, 12% creía de peor pronóstico al PINAG, 29% consideraba de peor evolución a la PMA y el 7% no tenía seguridad sobre cuál era de peor pronóstico.

De igual forma, el diagnóstico de PINAG asociado a PMA es de mayor riesgo de cáncer en una rebiopsia que el diagnóstico de PINAG aislado. En efecto, en nuestra experiencia, el único paciente con diagnóstico de PINAG + PMA en la biopsia inicial presentó un adenocarcinoma en la rebiopsia.

Moore y col., 2005 (4) estudiaron a 105 pacientes con diagnóstico de PINAG (n = 33) y PMA (n = 72). De los pacientes con PINAG solo a 1 de 22 (4.5%) se detectó cáncer en la primer rebiopsia y ninguno de 11 pacientes con dos rebiopsias. En los pacientes con PMA 19 de 53 (36% p < 0.005) tuvieron diagnóstico de cáncer en la primer rebiopsia y 3 de 19 (16%) en la segunda rebiopsia.

Cancer risk on initial re-biopsy after atypical needle biopsy					
References	Yr	No. Ca Risk/Total No. (%)	PSA	DRE	TRUS
Postma et al ⁶⁸	2004	8/47 (17.0)	No	No	No
Rochrborn et al ⁷⁴	1996	8/38 (21.1)			
Singh et al ⁷⁵	2004	3/12 (25.0)			
Brause et al ⁸¹	2004	6/23 (26.1)			
Ellis and Brawer ⁷¹	1995	5/17 (29.4)			
Renshaw et al ⁷⁴	1998	29/59 (33.9)			
Moore et al ⁸⁹	2005	19/53 (35.8)	No	No	
Postma et al ⁶⁸	2004	35/96 (36.5)	No	No	No
Fadare et al ⁹⁹	2004	9/24 (37.5)	No		
Hoedemaeker et al ⁸⁰	1999	15/39 (38.5)			
Iczkowski et al ⁸⁶	1998	112/295 (38.5)	No	No	
Iczkowski et al ⁸⁶	2002	51/129 (39.5)			
O'dowd et al ⁴²	2000	640/1,530 (41.8)	Yes		
Iczkowski et al ⁸⁹	1997	15/33 (45.5)	No	No	
Allen et al ¹⁰⁸	1998	56/124 (45.2)			
Chan and Epstein ⁸⁹	1999	45/92 (48.9)	No		
Borborgoli et al ⁹⁵	2001	27/54 (50.0)	No	No	No
Park et al ⁸²	2001	23/45 (51.1)	No	Yes	
Ouyang et al ⁹⁴	2001	9/17 (52.9)			
Chevillat et al ²⁷	1997	15/25 (60.0)			
Mian et al ⁷	2002	7/10 (70.0)			
Mean		(40.2)			
Median		(38.5)			
Mean greater than 50 pts		(41.1)			

Figura 3. Modificado de Epstein y col. J Urol Vol. 175, 820-834, marzo 2006.

Boswick y col., 2005⁵ realizaron un estudio a 336 pacientes, de los cuales 204 tenían diagnóstico de PINAG, 78 portadores de una proliferación microacinar atípica (PMA) y 58 con biopsias con ambos diagnósticos. A todos se les realizó una rebiopsia. Los porcentajes de detección de cáncer en las rebiopsias fue de 23% para el PINAG, 37% para la PMA y 33% para quienes tenían ambos diagnósticos. El valor predictivo positivo para la PMA fue significativamente mayor al del PINAG (p = 0.019). En una revisión de Epstein¹, en 13 trabajos respecto a PMA, el porcentaje de detección de cáncer en la rebiopsia fue del 45% hasta 1996 y 39% luego de 1997. En este estudio los pacientes con PIN/PMA presentaron 33% de cáncer en la rebiopsia, similar a PMA solo, siendo el porcentaje promedio de la bibliografía 44%.

Es evidente el riesgo aumentado de detección de cáncer de próstata para ambas patologías, si bien el mismo según la bibliografía es mayor para la PMA con un 40% en relación al 24% que se le adjudica al PINAG, siendo la necesidad de rebiopsia en estos pacientes ineludible.

PATRON HISTOLOGICO DE PINAG

Se han descrito cuatro tipos de patrones principales arquitectónicos de PIN de alto grado (Boswick y col., 1993):

- 1: Tufting. (Tipo "penacho") El más frecuente en las piezas de prostatectomía radical según Rodríguez-Patrón Rodríguez y col., 2006.⁶
- 2: Micropapilar.
- 3: Cribiforme
- 4: Plano

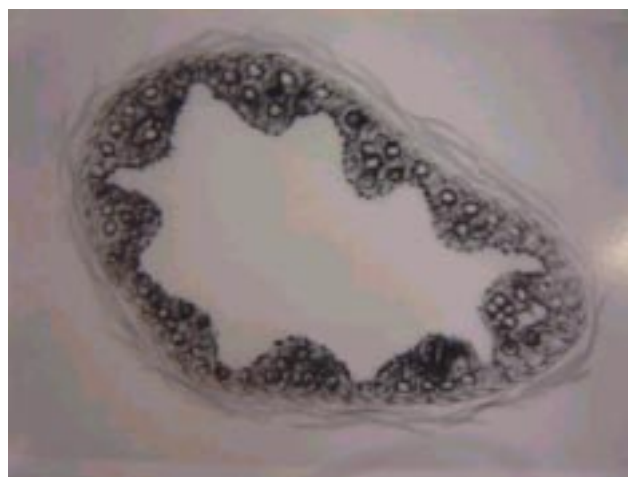


Figura 4. Patrón tipo Tufting. Modificado de Bostwick y Dundore. Biopsy Pathology of the prostate. 1º Edición 1997.

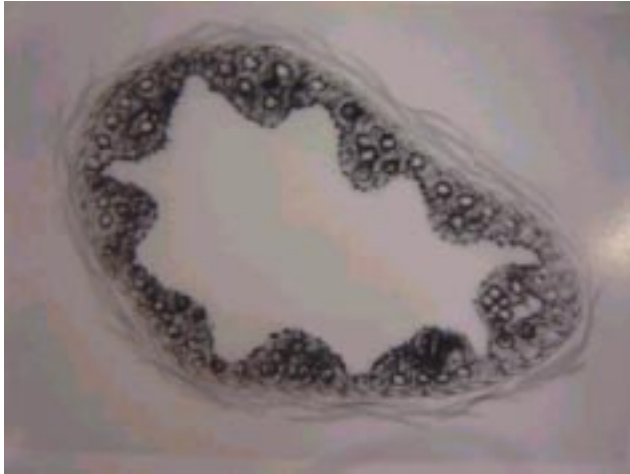


Figura 5. Patrón tipo Micropapilar. Modificado de Bostwick y Dundore. *Biopsy Pathology of the prostate*. 1º Edición 1997.



Figura 6. Patrón Cribriforme. Modificado de Bostwick y Dundore. *Biopsy Pathology of the prostate*. 1º Edición 1997.



Figura 7. Patrón Plano. Modificado de Bostwick y Dundore. *Biopsy Pathology of the prostate*. 1º Edición 1997.

Otros patrones histológicos han sido descritos, pero su incidencia es tan baja que algunos se presentan como case report, como un trabajo presentado por Melissari y Bostwick⁷, 2006, donde presentan un caso de PINAG con diferenciación escamosa.

Di Tommaso y col.⁸, 2005, presentaron un paciente portador de un PINAG en acinos y conductos pequeños, cuando esta entidad involucra generalmente a grandes acinos y conductos.

Según Epstein¹, cuatro estudios han examinado si la morfología del PINAG puede predecir cuál de los pacientes con diagnóstico de PINAG tiene un mayor riesgo de asociarse a un carcinoma en una rebiopsia. Un solo estudio detectó una correlación entre el patrón morfológico del PINAG y el riesgo de cáncer. 10 de 59 casos (16,9%) con patrón tipo plano/tufted PINAG fueron asociados a cáncer comparados con 7 de 12 (58,3%) de los casos con patrón micropapilar/cribriforme. Coincidimos con lo enunciado por Epstein en la bibliografía ya que no se encuentra suficiente evidencia en la literatura como para poder asociar a algún patrón morfológico de PINAG en particular, cierto valor predictivo para cáncer.

Otros estudios analizaron la extensión del PINAG por varios métodos de medición morfológica, la cantidad de biopsias con PINAG, la influencia del PINAG bilateral o multifocal y el número de glándulas con PINAG, ninguno de ellos pudo correlacionar los resultados con un mayor riesgo de cáncer en una rebiopsia. (Epstein y col.,2006)

ASOCIACIÓN ENTRE PINAG E INFLAMACION CRONICA

En un estudio publicado por Karakiewicz y col.⁹, 2007 sobre 4526 biopsias prostáticas, obtuvieron 1633 (36%) diagnósticos de cáncer, 535 (11,8%) PINAG, 347 (7,7%) inflamación crónica. Determinaron que la inflamación crónica tenía factor protector contra el cáncer de próstata. A su vez, la inflamación crónica estaba inversamente asociada al PINAG (OR = 0,11, IC del 95% = 0,05 - 0,22).

PARAMETROS CLINICOS

El PSA es, sin lugar a dudas, un arma fundamental en la práctica clínica urológica diaria. Sin embargo en este tipo de patología en los últimos años fue perdiendo valor diagnóstico. Zlotta y col.¹⁰, 1999, anunciaban una asociación mayor entre PSA y PINAG cuando el primero era mayor a 10 ng/ml. Horninger y col.¹¹, 2001, en base a un estudio definieron que el PSA total tenía una diferencia estadísticamente significativa para diferenciar cáncer de próstata y PINAG.(p = 0,016) .

San Francisco y col.¹², 2003, solo rebiopsiaban a los pacientes con diagnóstico inicial de PINAG si ha-

bía un cambio en el nivel de PSA o en las características del tacto rectal. El mismo criterio fue utilizado por Abdel-Khalek y col.(13), en un trabajo publicado en el 2004. Finalmente, ambos trabajos demostraron no tener valor predictivo para cáncer por medio de dichos parámetros clínicos.

Varios estudios han demostrado que el PINAG por si sola no incrementa los valores de PSA. Tanto Ronnett y col.,1993 como Alexander y col.,1996.concluyeron que el PINAG tiene nula o escasa influencia en la concentración de PSA y no causa elevaciones clínicamente sospechosas. Steiner y col.,2001, afirman que el PINAG no se asocia a mayores valores de PSA debido a que dicha lesión no logra contacto con la vascularización al no atravesar la membrana basal.

Algunos estudios han hallado una correlación entre PSA y PINAG, pero probablemente sea resultado de la influencia del volumen tumoral sobre el PSA. (Brawer y Lange,1989) Ello podría sugerir que el incremento del PSA en un paciente portador de una PINAG tiene más posibilidades de deberse a un carcinoma asociado. 13 de 16 estudios hallaron que el nivel sérico de PSA no tenía valor predictivo de cáncer en una rebiopsia (1).

De los siete pacientes que se rebiopsiaron en nuestra institución, a dos el PSA había aumentado de manera no significativa con respecto al valor previo de la primer biopsia, dos pacientes se rebiopsiaron con igual valor de PSA previo y tres pacientes se rebiopsiaron aun con valores de PSA menores a los de la primer biopsia. Analizando los valores de APE previos a la primer biopsia y a la rebiopsia obtene-mos valores de 13 y 9 respectivamente, remarcando el escaso valor de este análisis al momento de indicar una rebiopsia. De estos siete pacientes solo en dos se detectó un adenocarcinoma en la rebiopsia siendo en un paciente con igual valor de PSA al previo y otro con valor de PSA menor al de la primer biopsia.

Otros estudios analizaron la velocidad de aumento del PSA sin demostrar una relación con el riesgo de cáncer en una rebiopsia, incluyendo uno que media el PSA a intervalos de 3 años. Borboroglu y col.¹⁴, 2001, afirmaban que el único valor predictivo positivo para una rebiopsia positiva era la velocidad de aumento del PSA ,($p < 0.001$). Dos estudios indicaron que la relación PSA libre/total no tenía valor predictivo de riesgo de cáncer en una rebiopsia.

A excepción del trabajo de Raviv y col., ningún estudio ha demostrado que tanto el tacto rectal como la ecografía transrectal prostática tengan valor predictivo positivo sobre el riesgo de cáncer en una rebiopsia. En nuestra experiencia, de los dos pacientes con ecografías prostáticas transrectales positivas que se rebiopsiaron ninguno presentó un carcinoma

Tabla 6. Valores de APE previos a la primer y segunda biopsis en el HPC

APE de la primera biopsia	APE de la segunda biopsia
5,7	3,67
5,3	6,3
18	18
5,33	5,6
44	18,55
7,66	7,66
5,4	4,7
13,07	9,21

en la misma.

Pacientes mayores de 70 años al momento del diagnóstico inicial tuvieron estadísticamente una tasa mayor para cáncer (55%) o PINAG/Hiperplasia atípica sospechosa de malignidad que los pacientes de menor edad²¹. Abdel-Khalek y col.¹³, 2004 afirmaron que la edad del paciente era una variable independiente predictiva de cáncer.

Se puede afirmar que no existen parámetros clínicos que nos puedan ayudar a predecir que paciente portador de un PINAG tiene mayor riesgo detectarse un cáncer en una rebiopsia.

INCIDENCIA

Existe una marcada variación en la literatura en la incidencia de PINAG en biopsias por punción, con un rango de 0 % a 24.6 %. El promedio de incidencia reportado para PINAG por punción biopsia es de 7.7 %¹. Acorde a la bibliografía, se estima que 115.000 nuevos casos de PINAG son diagnosticados anualmente en los Estados Unidos.

Como se analizará posteriormente, un factor que ha contribuido en el descenso en la incidencia de cáncer luego del diagnóstico inicial de PINAG por punción biopsia, ha sido el aumento en el número de punciones realizadas en la actualidad.

Existen otras probables explicaciones a la variación en la incidencia de PINAG. Dado que el diagnóstico esta basado en el hallazgo de núcleos atípicos en glándulas con arquitectura benigna y teniendo en cuenta que un patrón que distingue el PINBG del PINAG es la presencia de un nucleolo prominente, varias interpretaciones surgen a partir de esta definición. No hay un criterio estandarizado acerca de que tan grande debe ser el nucleolo para garantizar un diagnóstico de PINAG. Tampoco hay consenso sobre cuántos nucleolos prominentes se requieren para el diagnóstico de PINAG. Para algunos patólogos la presencia de un solo nucleolo prominente en una glándula prostática hace diagnóstico mientras que para otros sería insuficiente para realizar el mismo.

TABLE 2. HGPIN incidence on needle biopsy				
References	Yr	No./Total No. (%)	Setting	No. Cores
Weinstein et al ⁴⁸	1998	0/1,306	Community	
Kahane et al ⁸²	1995	23/4,047 (0.6)	Laboratory	
Postma et al ⁴³	2004	34/4,117 (0.8)	Screening	6
Cheville et al ²⁷	1997	15/1,009 (1.5)	Community	
Weinstein et al ⁴⁸	1998	23/1,192 (1.9)	Community	
Postma et al ⁴³	2004	46/1,840 (2.5)	Screening	6
Moore et al ³⁸	2005	30/1,188 (2.5)	Academic	10 or Greater
Weinstein et al ⁴⁸	1998	77/2,792 (2.7)	Community	
Abdel-Khalek et al ²²	2004	83/3,081 (2.7)	Academic	11
Wills et al ⁴⁹	1997	12/439 (2.7)	Academic	6
Noguchi et al ⁴⁰	1999	7/218 (3.2)	Academic	6
O'dowd et al ⁴²	2000	4,902/132,426 (3.7)	Laboratory	
Novis et al ⁴¹	1999	619/15,753 (3.9)	Multiinstitutional	
Roscigno et al ⁴⁶	2004	91/2,314 (3.9)	Academic	10-12
Alsikafi et al ²⁴	2004	21/485 (4.3)	Academic	
Renshaw et al ⁴⁴	1998	98/2,219 (4.4)	Academic	6
Algaba ²³	1999	126/2,807 (4.4)	Academic	
Langer et al ¹⁹	1996	56/1,275 (4.4)	Academic	6
Horninger et al ³⁰	2001	70/1,077 (4.7)	Academic	10
Metthlin et al ³⁷	1991	17/327 (5.2)	Multi-institutional	
Borbogolu et al ²⁵	2001	76/1,391 (5.5)	Academic	6
Fowler et al ²⁹	2001	38/639 (5.9)	Caucasian	
Reyes and Humphrey ⁴⁵	1998	59/795 (7.4)	Academic	6
Hu et al ³¹	1998	30/388 (7.7)	Community	
Naya et al ³⁹	2004	95/1,086 (8.7)	Academic	10, 11
Bostwick and Qian ¹³	1995	19/200 (9.5)	Community	Mostly 6
Lefkowitz et al ³⁵	2001	119/1,223 (9.7)	Academic	
Kamoi et al ³³	2000	63/611 (10.3)	Academic	
Feneley et al ²⁸	1997	131/1,205 (10.9)	Community	
Goeman et al ¹⁸	2003	63/562 (11.2)	Academic	6
Levine et al ³⁶	1998	16/137 (11.7)	Academic	12
Gupta et al ⁹²	2004	115/933 (12.3)	Community	6 (6-12 jars)
San Francisco et al ⁴⁷	2003	49/389 (12.6)	Academic	10-16
Fowler et al ⁵⁶	2001	55/411 (13.4)	Black American	
Gupta et al ⁴²	2004	69/515 (13.5)	Community	6 (2 jars)
Lefkowitz et al ³⁵	2001	103/619 (15.4)	Academic	12
Bostwick et al ²⁶	1995	33/200 (16.5)	Academic	Mostly 6
Feneley et al ²⁸	1997	42/212 (19.8)	Screening	2-6
Kobayashi et al ³⁴	2004	21/104 (20.2)	Academic (50 cc or greater)	10
Feneley et al ²⁸	1997	29/118 (24.6)		6
Mean		(7.7)		
Median		(5.2)		

Figura 8. Modificado de Epstein y col. J Urol vol. 175, 820-834, marzo 2006.

El diagnóstico de PINAG es subjetivo. Si bien la reproducibilidad entre observadores para su diagnóstico es considerablemente alta entre patólogos especializados en urología, es solo moderada entre patólogos sin experiencia especial en patología prostática.

Chan y col., revisaron 52 casos de PINAG diagnosticados por patólogos generales y fueron controlados por un patólogo especializado en patología genitourinaria. De los 52 casos 39 (75%) fueron confirmados como PINAG por el experto en aparato genitourinario. Según Epstein, un consenso sobre criterios diagnósticos más específicos podría mejorar la reproducibilidad de su diagnóstico.

La forma en que se procesa las muestras obtenidas por punción biopsia pueden afectar la variabilidad en la incidencia de PINAG. Los medios de fijación no estandarizados para preservar las muestras podría agrandar los núcleos como así también los nucleolos. El grosor de los cortes con micrótopo también puede alterar los detalles del núcleo.

Si bien en un estudio los pacientes afroamericanos tenían una incidencia mayor de PINAG con respecto

a los de raza blanca, esto no justificaría la variación en la incidencia.

En acuerdo a lo expuesto por Epstein, una incidencia de PINAG entre 4% y 8% sería razonable, siendo los valores ampliamente mayores o menores debidos a sobre o subestadificación.

Muy probablemente, los valores de incidencia de PINAG hallados en el Hospital Privado de Comunidad de Mar del Plata de 0,83% se deban a una subestadificación de los mismos.

Meng y col., 2003, según datos obtenidos por autopsia detectaron una incidencia de PIN del 25% al 43% en pacientes sin cáncer y 63% a 94% en asociación a carcinoma; lo que marcaría una subestimación de la biopsia prostática ecográfica transrectal.

¿CUAL SERIA EL RIESGO DE CANCER EN UN PACIENTE CON DIAGNOSTICO INICIAL DE PINAG POR PUNCION BIOPSIA?

Sin lugar a dudas, ante un paciente con diagnóstico inicial de PINAG por punción biopsia el urólogo tratante se encontrará en una encrucijada. En efecto,

lo que inquietará al mismo es la posibilidad de no estar diagnosticando una enfermedad oncológica. La pregunta ineludible que se hará es: ¿cuál es el riesgo de hallar un carcinoma en una nueva biopsia en dicho paciente?

El siguiente cuadro (Fig. 9) muestra la posibilidad de hallar cáncer en una rebiopsia luego del diagnóstico inicial de PINAG por punción biopsia.

En la mayoría de los estudios el tiempo promedio para la rebiopsia fue menor a 12 meses. En nuestra experiencia los pacientes se rebiopsiaron a los 5,4 meses. En este punto es manifiesta la falta de conductas estandarizadas como así también el efecto de distintos protocolos de seguimiento, o bien, la carencia de los mismos al momento de decidir una conducta. En pacientes con más de una biopsia generalmente presentaban hallazgos clínicos que promovieron una nueva biopsia. Este tipo de biopsias, sugieren algunos autores, no deberían ser comparadas con las rebiopsias de rutina realizadas solamente por el hallazgo previo de PINAG.

Los estudios iniciales a principios de los 90, con pocos casos, indicaban una alta tasa de cáncer luego del diagnóstico inicial de PINAG, refiriendo una tasa de alrededor del 50 %. En 34 estudios el riesgo de cán-

cer luego del diagnóstico inicial de PINAG fue de 31,5 %. Teniendo en cuenta solo los estudios con 50 o más pacientes analizados, el promedio disminuye a un 25,3 %¹. Montironi y col.¹⁵, 2007, refieren que el valor predictivo positivo para cáncer en el diagnóstico inicial de PINAG por biopsia ecográfica ha disminuido sustancialmente, con cifras que descendieron de un 36% a un 21%. El riesgo de cáncer luego del diagnóstico inicial de PINAG según nuestra experiencia fue del 28,6%.

El riesgo de cáncer luego del diagnóstico inicial de PINAG por punción biopsia ha disminuido en la era contemporánea. En una revisión realizada por Bostwick y col.⁵, 2005, se observó que si se dividía la tasa de detección de cáncer en las biopsias de seguimiento en los últimos 15 años en tres períodos de 5 años cada uno, la tasa de detección de los mismos sería de 36%, 28%, y 21% respectivamente. Sin embargo, sin bien el valor predictivo del PINAG para cáncer en la rebiopsia a disminuido, permanece a niveles mayores, en gran parte de los estudios de dicha revisión, en comparación a los grupos control. Bostwick sostiene que el factor que contribuyó al descenso del valor predictivo del PINAG para cáncer ha sido el uso de técnicas de biopsia extendidas que han

Cancer risk after needle diagnosis of HGPIN								
References	Yr	No. Ca Risk/Total No. (%)	No. Cores		Mos to Re-Biopsy	PSA	DRE	TRUS
			Initial	Repeat				
Lefkowitz et al ⁸⁵	2001	1/43 (2.3)	12	12	Mean less than 12			
Moore et al ⁸⁸	2005	1/22 (4.5)	10 or Greater	10 or Greater	Mean less than 12			
Naya et al ³⁹	2004	5/47 (10.6)	10-11	10-11	Mean less than 12			
Gokden et al ⁵⁷	2005	25/190 (13.2)	6	6				
Postma et al ⁴³	2004	4/30 (13.3)	6	6		No	No	No
Postma et al ⁴³	2004	6/41 (13.3)	6	6		No		
Herawi et al ⁵⁸	2005	43/323 (13.3)	8 or Greater	Mixed	Mean 4.8			
Alsikafi et al ²⁴	2001	3/21 (14.3)	?	?	Mean 2 or less			
Maatman et al ⁶¹	2001	14/86 (16.3)	6	6	Most mean 18 or less			
Algaba ²³	1999	16/87 (18.3)	?	?	Less than 12 (58%)			
Rabets et al ⁸⁴	2004	7/38 (18.4)	Mostly greater than 6	20				
Bishara et al ⁵⁴	2004	27/132 (20.4)	Mostly 6	Mostly 6				
Herawi et al ⁵⁸	2005	69/332 (20.8)	6	Mixed	Mean 4.8	No	No	No
Kamoi et al ³⁹	2000	10/45 (22.2)	Mixed	Mixed	Mean 2.6	No	No	No
Goeman et al ¹⁸	2003	14/63 (22.2)	6	6	Mean 4-6			
O'dowd et al ⁴²	2000	295/1,306 (22.6)	Mixed	Mixed		Yes		
San Francisco et al ⁴⁷	2003	5/21 (23.8)	10 or Greater	10 or Greater	Mean 29.6	No	No	
Kronz et al ⁵⁰	2001	60/245 (24.5)	?	?	Mean 5.3	No	No	No
Langer et al ¹⁹	1996	13/48 (27.1)	Mostly 6		Mean 3.3		No	No
Renshaw et al ⁴⁴	1998	8/28 (29.0)	6	6	Mean 4.3			
Stewart et al ⁶⁶	2001	20/65 (30.7)	?	Mean 23	Median 29			
Rosser et al ⁸⁵	1999	8/24 (33.3)	14	14	Mean 9.2			
Davidson et al ⁵⁵	1995	35/100 (35.0)	Mean 3.7	?	Mean 8.8	Yes	No	No
Fowler et al ²⁰	2000	18/50 (36.0)	Mixed	Mixed				
Abdel-Khalek et al ²²	2004	30/83 (36.1)	6	11		No	No	No
Borboroglu et al ²⁵	2001	20/45 (44.4)		Mixed		No		
Roscigno et al ⁴⁶	2004	21/47 (44.7)	10-12	10-12	Mean 11.4	No	No	
Raviv et al ²⁰	1996	23/48 (47.9)	6	6	Mean 3-6	Yes	Yes	Yes
Keetch et al ⁵⁹	1995	19/37 (51.3)	4-6		Mean 3.8	No		
Weinstein and Epstein ⁶⁷	1993	10/19 (52.6)						
Park et al ⁶²	2001	20/35 (57.1)	Mixed	Mixed	Mean 10.6	No	No	
Perachino et al ⁶⁸	1997	15/21 (71.1)	6	6	Mean 6.1			
Aboseif et al ¹⁵	1995	19/24 (79.2)	?	6				
Brawer et al ¹⁷	1991	8/8 (100)	6 + less than 6	Less than 6				
Mean		(31.5)						
Mean 50 pts or greater		(25.3)						
Median		(24.1)						

Figura 9. Modificado de Epstein y col. J Urol Vol. 175, 820-834, marzo 2006.

incrementado el diagnóstico de carcinomas iniciales. De los 22 estudios sobre riesgo de cáncer luego de una punción biopsia con PINAG que fueron publicados a partir del año 2000, 16 (73 %) refirieron que el mismo era menor al 24 % ¹. Cookson y col.¹⁶, 2006, detectaron cáncer en 79 pacientes de 358 portadores de PINAG , un 22% (p = 0.001).

Es necesario para comprender el significado del PINAG, comparar el riesgo del mismo con el de la hiperplasia prostática benigna de padecer cáncer. En la fig. 10 figuran los estudios en los que se analizó el resultado de una rebiopsia en los pacientes con un diagnóstico previo de hiperplasia prostática benigna.

El promedio de cáncer en una rebiopsia luego del diagnóstico de hiperplasia prostática benigna es de 18.7 %. Cuando se comparan los estudios publicados a partir del año 2000 el riesgo de cáncer en una rebiopsia por patología benigna es del 23 % vs 18.1% para PINAG. 9 artículos describen el mismo riesgo de padecer cáncer luego de una punción biopsia diagnóstica de PINAG comparado con el riesgo luego de un diagnóstico de patología benigna. 7 estudios demostraron no haber una diferencia estadísticamente significativa entre el riesgo de cáncer en una rebiopsia luego del diagnóstico de un PINAG comparado con una rebiopsia luego del diagnóstico de patología benigna.¹

RECOMENDACIONES PARA UNA REBIOPSIA: CUANDO, COMO Y CUANTAS.

Debido al valor predictivo para cáncer del PINAG, es imperiosa la necesidad de una biopsia de seguimiento. Varias son las sociedades que recomiendan rebiopsiar a un paciente con diagnóstico inicial de PINAG, entre ellas, se pueden citar al College of

American Pathologists y la World Health Organizations

Los lineamientos para el seguimiento de pacientes con diagnóstico de PINAG por punción biopsia han variado ampliamente. Se ha sugerido rebiopsiar a los 3, 6, 12 y a los 36 meses. El protocolo más agresivo de seguimiento incluía biopsias cada 3 o 6 meses por 2 años y luego biopsias anuales de por vida.

Distintas recomendaciones surgen de la bibliografía acerca de cuándo, cómo, y cuántas veces debe rebiopsiarse a estos pacientes.

Epstein y col., 2006 sugieren no repetir la biopsia durante el primer año de diagnóstico de PINAG en ausencia de otro parámetro clínico que así lo indique. Actualmente, según dicho autor, las punciones biopsias más amplias hacen que los pacientes con diagnóstico inicial de PINAG no tengan un riesgo mayor de cáncer que los pacientes con diagnóstico de hiperplasia prostática benigna en las biopsias por punción.

Lefkowitz y col.¹⁷, 2002, reportaron un estudio de 31 pacientes con diagnóstico inicial de PINAG por punción biopsia prostática con 12 tomas realizando la rebiopsia a los 3 años. Afirmaban que 3 años después del diagnóstico inicial de PINAG una alta proporción de pacientes desarrollarían un carcinoma independientemente del valor de PSA. La tasa de cáncer de la rebiopsia con 12 tomas fue de 25,8 % comparado al 2,3% si la misma era realizada dentro del primer año del diagnóstico inicial.

Meng y col.,2003, proponen una rebiopsia al año en caso de haberse realizado una biopsia ampliada, y para los pacientes diagnosticados por biopsia en sextante repetirla a los 3 o 6 meses.

Todo un enigma es el tiempo que debe esperar el

Cancer risk after benign needle diagnosis				
Referencias	Yr	No. Ca Risk/Total No. (%)	No. Cores	
			Initial	Repeat
San Francisco et al ⁴⁷	2003	1/43 (2.3)	10 or Greater	10 or Greater
Djavan et al ⁷⁰	2000	83/820 (10.1)	6 + TZ	6 + TZ
Postma et al ⁴⁸	2004	79/739 (10.7)	6	6
Levine et al ⁹⁶	1998	13/107 (12)	6	6
Mian et al ⁷	2002	7/52 (13)	11	11
Davidson et al ⁵⁵	1995	15/112 (13)	Mean 3.2	
Ellis and Brawer ⁷¹	1995	10/69 (14.5)	6	6
Singh et al ⁷⁵	2004	11/73 (15.1)	12	12
Morgan et al ⁷³	1996	11/67 (16.4)	6 + TZ	6 + TZ
Naya et al ⁹⁹	2004	13/75 (17.3)		
Keetch et al ⁵⁰	1995	82/427 (19)	Most 6	Most 6
O'dowd et al ⁴²	2000	702/3,544 (19.8)		
Catalona et al ⁶⁹	1997	20/99 (20)		
Roehrborn et al ⁷⁴	1996	17/73 (23.3)	6	6
Fleshner et al ⁷²	1997	5/21 (23.8)	8	8
Borborglu et al ⁶⁸	2000	10/41 (24.4)	6	15-31
Rabets et al ⁶⁴	2004	20/79 (25)	Most greater than 6	20
Fowler et al ⁵⁶	2000	52/248 (21.0)	Mixed	Mixed
Gokden et al ⁵⁷	2005	439/1,677 (26.2)	6	6
Letran et al ¹¹	1998	15/51 (29)		
Stewart et al ⁶⁶	2001	44/137 (32.1)		Mean 23
Mean		(18.7)		
Median		(19)		

Figura 10. Modificado de Epstein y col. J Urol Vol. 175, 820-834, marzo 2006.

urólogo tratante para solicitar una rebiopsia en un paciente con diagnóstico inicial de PINAG por punción biopsia. Distintos porcentajes de detección de cáncer fueron hallados en distintos estudios según el tiempo esperado, un año, más de un año, o tres años. Ahora bien, un dato poco despreciable que se desprende de la bibliografía, es un alto porcentaje de pacientes a quienes luego del diagnóstico inicial de PINAG por punción biopsia, no se les realiza una rebiopsia. Distintas causas parecieran intentar explicar este fenómeno, entre ellas, la negativa de los pacientes a realizarse la rebiopsia, pacientes a quienes se les realizó algún tipo de tratamiento por otra enfermedad concomitante (ej. radioterapia), pacientes mayores de 80 años a quienes no se los consideró candidatos a una rebiopsia, pacientes a quienes por estabilización o descenso del PSA no se les practicó una rebiopsia y finalmente la pérdida de seguimiento. Es tal vez en este último punto donde cabe tener presente el tiempo prudencial para solicitar una rebiopsia, teniendo en cuenta que la tendencia actual pareciera inclinarse por un lapso mayor a 12 meses y existiendo protocolos de hasta tres años para realizar la misma. Tal vez esto lleve a una tasa mayor de pérdida de seguimiento. Un balance será necesario para que esto no suceda.

Para Kamoi y col.¹⁸, 2000, reportan haber rebiopsiado a 50 de 63 pacientes (71%), de los 13 restantes, 8 se negaron a rebiopsiarse y 5 fueron tratados por otra enfermedad concomitante; Borboroglu y col.¹⁴, 2001, rebiopsiaron a 107 de 137 (73%), de los 30 no rebiopsiados, 15 se negaron a rebiopsiarse, 8 no se rebiopsiaron por ser mayores de 80 años y 7 por pérdida de seguimiento. Epstein y col, 2006, consideran que el hecho de hallar niveles bajos de PSA previos al diagnóstico de PINAG puede ser un factor a tener en cuenta en aquellos pacientes con pérdida de seguimiento. Aquellos pacientes a quienes el PSA desciende o permanece estable podrían perderse y no ser rebiopsiados, a pesar de las pautas de rebiopsia claras en estos pacientes. A su vez, se desconoce cuán-

tos pacientes podrían haber sido rebiopsiados en otros centros.

El porcentaje de pacientes rebiopsiados promedio es del 55 % (rango de 23 al 81%), lo que equivale a un 45% de pacientes a los cuales luego de un diagnóstico inicial de PINAG por punción prostática transrectal ecográfica no se les realiza una rebiopsia de seguimiento. Dato a tener en cuenta al momento de diferir una rebiopsia, en especial con la intención de no aumentar la tasa de pérdida de seguimiento.

Con respecto a la técnica en si misma de la rebiopsia, es también dispar la información disponible en la bibliografía. Según Epstein, el riesgo de hallar cáncer en el lóbulo contralateral al cual se diagnosticó el PINAG es del 10% al 40% (promedio 30%). Cuatro estudios demostraron que el riesgo de detectar cáncer en el mismo sextante donde se diagnosticó inicialmente el PINAG era del 40%, 44%, 60% y 73,7% respectivamente. Park y col., evaluaron que el riesgo de cáncer en la rebiopsia en el mismo sextante del diagnóstico inicial de PINAG era del 73,7%, mientras que la rebiopsia realizada en el mismo sextante y en el contralateral tenían un riesgo de cáncer del 89,5%. Epstein y col., sugieren que si la rebiopsia se realiza a partir del diagnóstico de un PINAG, las punciones deben ser mayores del lado del diagnóstico inicial de PINAG, si bien toda la próstata debe ser biopsiada. Exactamente el mismo concepto fue descrito por Shinohara y col.¹⁹, 2001. Kamoi y col.¹⁸, 2000, realizaron un estudio con distintas técnicas para la rebiopsia: en sitio del PINAG solamente, sextante, sextante + transición, sextante + transición + línea media + cuerno anterior. Concluyen los autores no poder determinar una técnica óptima pero como mínimo debe hacerse un sextante del lado del PINAG como así también del lado contralateral.

Chen y col., han demostrado por medio de un diseño de imágenes computarizado que los tumores de la base lateral prostática y los del ápex mediales no eran alcanzados por las biopsias en sextante. Según Bostwick, la tasa de detección de cáncer para varios investigadores, de la biopsia extendida es entre el 16 al 35% mayor que los resultados de la biopsia en sextante.

Otra cuestión a considerar es el número de punciones a realizarse en una rebiopsia. Un factor que ha contribuido en el descenso en la incidencia de cáncer luego del diagnóstico inicial de PINAG por punción biopsia, ha sido el aumento en el número de punciones realizadas en la actualidad. En una revisión de Epstein, cuatro de seis estudios demostraron un bajo riesgo de hallar cáncer en una rebiopsia luego del diagnóstico de PINAG cuando se obtenían en la primer biopsia 10 o más punciones. De la misma manera, la baja cantidad de punciones⁶ en la biopsia inicial no

Tabla 7. Pacientes rebiopsiados

HPC 2007	7/17	(41%)
SCHOENFIELD 2007	23/100	(23%)
KAMOI 2000	50/71	(70%)
EPSTEIN 2001	245/346	(71%)
EPSTEIN 2004	132/200	(66%)
EPSTEIN 2006	41/73	(56%)
BORBOROGLU 2001	107/137	(78%)
RENSHAW 1998	24/98	(25%)
RODRIGUEZ-PATRON		
RODRIGUEZ 2006	51/122	(42%)
AYALA 2003	83/103	(81%)
TOTAL	680/1267	(55%)

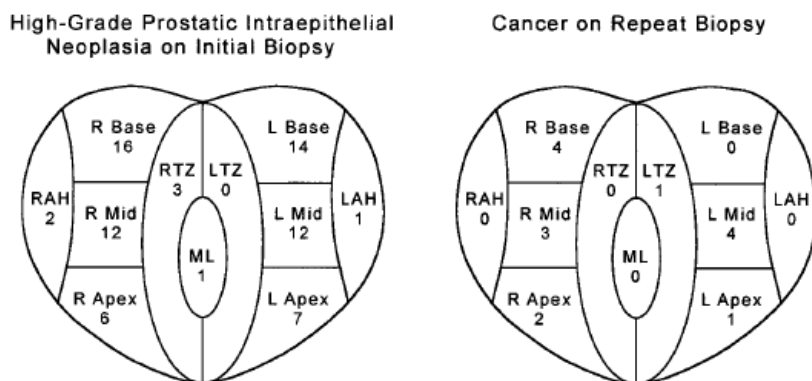


FIG. 1. Distributions of high grade prostatic intraepithelial neoplasia at initial biopsy and cancer at repeat biopsy in 45 patients. Number at each biopsy site indicates number of cores positive for high grade prostatic intraepithelial neoplasia or prostate cancer. *R*, right side. *L*, left side. *AH*, anterior horn. *TZ*, transition zone. *ML*, midline.

Figura 11. Modificado de Kamoi y col. J Urol. Vol. 163,819-823, marzo 2000

lograría detectar carcinomas asociados a los PINAG, arrojando como resultado PINAG aislado en las biopsias. Con rebiopsias con mayor número de tomas estos carcinomas no detectados por la primer biopsia serían diagnosticados. Tanto Epstein como Bostwick coinciden en que las biopsias iniciales con mayor número de tomas detectarían más carcinomas asociados, de forma tal que si se diagnostica un PINAG es más probable que el diagnóstico sea aislado sin asociarse a carcinoma. Montironi y col., 2007, también sostiene que una rebiopsia, aún con un buen número de punciones, no detectará mucho más diagnósticos de cáncer. Es aquí, donde no debe subestimarse al PINAG ni confundirse con la información disponible en la bibliografía, recordando que indudablemente es una lesión preinvasiva establecida para el cáncer de próstata, a la cual debe rebiopsiarse.

Al respecto, Epstein y col.²⁰, han estudiado a 791 pacientes con diagnóstico inicial de PINAG por punción biopsia transrectal ecodirigida a quienes se les realizó una rebiopsia dentro del año del diagnóstico. El promedio de meses entre el diagnóstico inicial y la rebiopsia fue de 4.6 meses. En la biopsia inicial a 323 pacientes se les tomó 8 muestras o más y a 332 solo 6 punciones. En el grupo de las 6 punciones el riesgo de cáncer en una rebiopsia fue de 20,8% comparado con 13,3% en el grupo de 8 punciones o más ($p = 0,011$), a quienes se les realizó 6 punciones tanto en la biopsia inicial como en la rebiopsia, el riesgo de cáncer fue del 14,1%. Con biopsias iniciales de 6 punciones y 8 o más en la biopsia de seguimiento, el riesgo de cáncer fue del 31,9%. En cambio a aquellos que se les practicó 8 tomas o más tanto en la biopsia inicial como en

la rebiopsia el riesgo fue de 14,6% ($p = 0,001$ y $p < 0,0001$ respectivamente). Concluyen los autores que el si se toman escasas muestras (seis) en la biopsia inicial la posibilidad de no objetivar un cáncer asociado aumenta. Los mismos serían detectados si se realiza una rebiopsia con mayor número (ocho o más). El riesgo es bajo tanto si se realizan biopsias y rebiopsias con escasas tomas. Este estudio, según sus autores, habría demostrado que realizar una rebiopsia dentro del año del diagnóstico inicial de PINAG (13,3%), no es predictivo de cáncer en una rebiopsia si un buen número de punciones (ocho o más) son efectuadas al inicio. Afirman que, para pacientes a quienes se les realizó una biopsia inicial con número suficiente de punciones, realizar la rebiopsia dentro del año del diagnóstico sería innecesario en ausencia de nuevos parámetros clínicos de cáncer.

Dentro del plan de seguimiento de un paciente con diagnóstico de PINAG, hay autores que sostienen que la multifocalidad aumenta el riesgo de cáncer en comparación a pacientes con diagnóstico de PINAG unifocal, pudiendo este hecho influir al momento de indicar una rebiopsia.

Con el objetivo de demostrar si el PINAG multifocal incrementa el riesgo de cáncer en una rebiopsia, Epstein y col.²¹, 2006 analizaron a 41 pacientes con diagnóstico de PINAG en al menos 4 cilindros de biopsia, considerándolo multifocal. A todos ellos se les realizó al menos una rebiopsia de seguimiento. Se detectó cáncer en la rebiopsia en 16/41 pacientes (39%), en todos menos en un solo caso todos se diagnosticaron en la primer rebiopsia. La posibilidad de hallar cáncer fue mayor a la esperada luego del diagnóstico

Summary of F/U Data in 41 Patients With Initial Diagnosis of HGPIN		
	Diagnosis on 1	
	PCa	HGPIN/PINATYP
Rate % (n)	39% (16/41)	34% (14/41)
Mean patient age (range)	68 years (58 to 77)	67.5 years (56 to 79)
Mean no. of cores per initial biopsy	9	12.1
Mean no. of cores per F/U biopsy	9.5	1
Mean F/U interval (range)	10.4 m (1 to 36)	10.7 (1 to 35)
F/U procedures per patient	1.06	1.55

NS indicates no statistical significance; m, month

Modificado Epstein y col. Am J Surg Pathol. Vol. 30, Nº 9, septiembre 2006

de una hiperplasia prostática benigna (19 al 26%). Dichos resultados inclinan a los autores a sostener la necesidad de una rebiopsia en este tipo de paciente.

Kronz y col.(22), no hallaron una diferencia en el riesgo de cáncer en pacientes con un cilindro positivo (44 de 149 o el 29.5%) vs dos cilindros positivos (15 de 47 o el 31.95%) para PINAG, en los pacientes con tres cilindros positivos (4 de 10 o un 40%) o en quienes tenían más de tres cilindros positivos (6 de 8 o el 75%), si bien el número era escaso y las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Schoenfield y col.(23), 2007, afirman que la identificación de un PINAG multifocal en una biopsia inicial (24 punciones) está asociado a una tasa de detección de cáncer del 80% en una rebiopsia de 22 punciones, si bien el estudio tenía escaso número de pacientes.

Akhavan y col.²⁴, 2007, refieren que la proporción de cilindros positivos en la biopsia inicial está asociada a un mayor riesgo de cáncer. Según un estudio realizado a 48 pacientes con diagnóstico de PINAG aislado, la proporción de cilindros positivos en la biopsia inicial tuvo una asociación significativa a un mayor riesgo de cáncer (p = 0.004). Esta asociación sugiere, según los autores, que los pacientes con diagnóstico de PINAG unifocal en una biopsia extensa puede ser controlado de manera expectante mientras que los pacientes con diagnóstico de PINAG multifocal deben ser rebiopsiados.

Abdel-Khalek y col.¹³, 2004, en base a un estudio con 83 pacientes con PINAG afirmaban que el número de cilindros positivos era una variable independiente predictiva para cáncer.

Se podría afirmar, acorde a la bibliografía, que un paciente con diagnóstico inicial de PIN multifocal tendría una mayor posibilidad de asociarse a un carcinoma, obligando a una rebiopsia. Más trabajos son necesarios para afirmar si la conducta a seguir en estos pacientes debe diferenciarse de aquellos con PIN unifocal, como así también una definición estandarizada sobre PIN multifocal considerando a

partir de qué número de cilindros positivos debe interpretarse como tal, ya que dicho dato es dispar en las publicaciones.

Entre los puntos controversiales que envuelven a esta patología, se encuentra el número de rebiopsias que se deben indicar. Analizando la realización de rebiopsias múltiples, en una revisión de Epstein y col(1), evaluaron siete estudios al respecto, donde solo el de Gokden y col., y Algaba hallaron una variación marcada en el riesgo de cáncer luego de la rebiopsia inicial vs el riesgo luego de múltiples biopsias. En los restantes cinco trabajos la rebiopsia inicial detectó el 71%, 82%, 88.2%, 90.9% y el 100%, respectivamente, de los cáncer de próstata hallados por múltiples biopsias

Rodríguez-Patrón Rodríguez y col.(6), 2006, aconsejan una rebiopsia a los 3 o 6 meses y completar hasta una tercer biopsia en caso de negatividad o en su lugar practicar una segunda biopsia con 10 a 12 punciones y vigilancia con PSA y parámetros clínicos en caso de negatividad.

Izagua y col.(25), 2005, en un estudio sobre 21 pacientes con PINAG, sugieren un manejo conservador de los mismos luego de dos o tres rebiopsias negativas.

Más estudios son necesarios para establecer cuándo, cómo y cuántas veces debe realizarse la nueva biopsia después del diagnóstico inicial de PINAG.

CANCER DIAGNOSTICADO LUEGO DEL DIAGNOSTICO INICIAL DE PINAG Y TRATADOS CON PROSTATECTOMIA RADICAL

En estudios realizados a la pieza completa obtenida de pacientes operados por cáncer de próstata, se han detectado neoplasia intraepitelial prostática en más del 85% de los mismos en forma concomitante (2).

Pocos estudios detallan la evolución de pacientes a quienes se les diagnosticó un carcinoma luego del

diagnóstico inicial de PINAG por punción biopsia. En seis estudios de pacientes a los que se les practicó una prostatectomía radical, 46 de 54 tumores (85,2%) fueron órgano confinados, con márgenes quirúrgicos positivos en un solo caso de 12 (8,3%). Todos con vesículas seminales negativas y ganglios negativos. Si bien 22 de 32 casos (68,7%) fueron Gleason 6, casos con un Gleason mayor no fueron inusuales¹.

En nuestra experiencia, uno de los 17 pacientes con diagnóstico inicial de PINAG fue intervenido quirúrgicamente, se le practicó una prostatectomía radical por hallarse en la rebiopsia un adenocarcinoma Gleason 6 (3+3) en el 30% de la muestra. El resultado de la anatomía patológica de la pieza de dicho paciente fue un adenocarcinoma Gleason 7 (3+4), órgano confinado, vesículas negativas y con márgenes quirúrgicos negativos. Dicho paciente tuvo su correspondiente nadir a los 2 meses postoperatorios con un valor de 0,01 ng/ml teniendo a los tres años de seguimiento un PSA de 0,04 ng/ml.

Teniendo en consideración la escasa evidencia disponible, podría enunciarse que ante el caso de un paciente con diagnóstico de cáncer de próstata a punto de partida de una rebiopsia por antecedente de un PINAG, los datos obtenidos sugerirían que los resultados de anatomía patológica de la pieza no serían de alto riesgo.

PINAG Y BLOQUEO HORMONAL (QUIMIOPREVENCIÓN)

Se ha descrito un marcado descenso en la prevalencia de PIN de alto grado como así también en su extensión en pacientes tratados con deprivación hormonal comparado con pacientes sin tratamiento. Ferguson y col., 1994 realizaron un trabajo con 48 pacientes portadores de PIN de alto grado. A 24 de ellos se les realizó bloqueo hormonal, los otros 24 no recibieron tratamiento. Se determinó que los pacientes que habían sido bloqueados hormonalmente habían disminuido su tasa de prevalencia de PIN de alto grado como así también la extensión de los mismos en microscopia de gran aumento.

Estos hallazgos indicaban que el PIN era hormonodependiente. En el epitelio prostático normal las células secretoras lumbales son más sensibles a la ausencia de andrógenos que las células basales, y estos resultados demostraban que las células del PIN de alto grado comparte esta sensibilidad a la falta de andrógenos. La pérdida de células epiteliales normales, hiperplásicas y displásicas con la deprivación androgénica probablemente se asocia al aumento de la muerte celular programada (apoptosis) con la consecuente exfoliación hacia la luz de los acinos (Montironi y col. 1993).

Montironi y col.²⁶, 2006 analizaron el efecto de la

neoadyuvancia con bicalutamida 150 mg/día por tres meses previo a la prostatectomía radical por adenocarcinoma + PINAG en 90 pacientes. La involución tanto del tumor como del PINAG fue estadísticamente significativa ($p=0.003$). No detectaron evidencias de PINAG "emergentes" luego del tratamiento. Otro trabajo del mismo autor²⁷, evaluó a 20 pacientes con diagnóstico de PINAG aislado por punción biopsia tratados con 50 mg/día de bicalutamida durante 6 meses, el grupo control contaba con 22 pacientes sin tratamiento. A todos se les rebiopsió a los 6 meses de tratamiento. Fue detectada una disminución de la incidencia de PINAG (grupo tratado vs control: 10% vs 27,2%), una disminución en la extensión de la misma también fue observada: (grupo tratado vs control: monofocal 100% vs 50%). Sin embargo la incidencia de cáncer no fue afectada por el tratamiento con hormonoterapia (grupo en tratamiento vs control: 5% vs 4,5%).

Boswick y col.²⁸, 2006, evaluaron el efecto de la quimiopreención con 250 mg/día de flutamida durante un año. Los pacientes se rebiopsiaron a los 12 y 24 meses. Al cabo de un año, 10% de los pacientes que recibían placebo desarrollaron un cáncer y 14% de los que eran tratados con flutamida fueron diagnosticados con cáncer en una rebiopsia. Según este estudio, no se observó evidencias de beneficio con flutamida como agente de quimiopreención de PINAG.

Kang y col.²⁹, 2007, en un estudio retrospectivo, evaluaron a pacientes sometidos a prostatectomía radical. 18 pacientes con PIN asociado a cáncer sin terapia de deprivación hormonal y 28 pacientes con PIN también asociado a cáncer pero con al menos tres meses de terapia de deprivación hormonal. Todos los pacientes sin terapia de deprivación hormonal tuvieron PIN residual mientras que 7 de 28 de los que fueron tratados no tuvieron PIN residual. La evaluación de la terapia de deprivación hormonal entre respondedores y no respondedores demostró una asociación estadísticamente significativa entre regresión del PIN y la duración de la terapia hormonal ($p < 0.001$). Sin embargo, la respuesta a la terapia hormonal del PIN no fue uniforme, dado que el 16% de los pacientes con más de 6 meses de tratamiento tenían PIN residual, sugiriendo una sensibilidad variable del PIN a la terapia de deprivación hormonal. Concluyen que, si bien existe regresión del PIN con la terapia de deprivación hormonal, se halló una heterogeneidad en este efecto en relación a la duración de la misma.

Otro trabajo de Thompson y col.³⁰, 2007, evaluó a 4.568 pacientes con diagnóstico de PINAG tratados con finasteride 5 mg/día y 4886 pacientes con el mismo diagnóstico tratados con placebo, seguidos duran-

te 7 años. Se rebiopsiaron a los pacientes con aumento en el valor de PSA (> 4 ng/ml), alteraciones en el tacto rectal, o quienes llegaban a los 7 años sin diagnóstico de cáncer. Los pacientes tratados con finasteride tuvieron un descenso significativo en el riesgo de PINAG (aislado y asociado a cáncer), 570 casos (11,7%) en el grupo placebo contra 420 (9,2%) en el grupo tratado con finasteride ($p < 0.001\%$). Si el finasteride disminuye el riesgo de PINAG, los autores haciendo referencia a que esta lesión es premaligna, proponen considerarlo en la prevención del cáncer de próstata.

Cinco trabajos obtuvieron como resultado una asociación entre el uso de terapia hormonal y una regresión significativa del PIN como así también de su extensión. Solo el trabajo de Bostwick y col., 2006 no objetivó evidencia de beneficio con la hormonoterapia. Para Montironi la incidencia de cáncer con la hormonoterapia, refiere no haber sido afectada. Kong, a su vez, sugiere una sensibilidad variable del PIN a la misma, la cual estaría relacionada con la duración de dicha terapia. Considerando la condición de premalignidad del PIN, sostener a la hormonoterapia como agente de prevención del cáncer de próstata, como sugiere Thompson, es un punto a evaluar en futuros estudios.

PINAG Y PROSTATECTOMIA RADICAL PROFILACTICA

Woderich y col.(31), detallaban en un case report del Reino Unido publicado en el 2001: "El PINAG es considerado el principal precursor del carcinoma invasor prostático. Extrema vigilancia y seguimiento son indicados si procedimientos posteriores fracasan en identificar un adenocarcinoma. Existe actualmente una considerable controversia acerca de la historia natural del PINAG y muchos autores acuerdan que su diagnóstico inicial no debe influenciar o dictar decisiones terapéuticas. Nosotros hemos realizado una prostatectomía radical profiláctica en un caso que no ha sido reportado en la bibliografía mundial". Acorde a la bibliografía en sí misma, pareciera que habría que ser más cauteloso considerando relación riesgo-beneficio .

CONCLUSIONES

Si bien el riesgo de cáncer del PINAG ha disminuido en la era contemporánea, todos los estudios concuerdan en el valor predictivo positivo del PINAG para riesgo de cáncer y en la necesidad de una rebiopsia. Más estudios son necesarios para determinar el tiempo óptimo de espera para realizar una rebiopsia en un paciente portador de un PIN, y si bien varios autores proponen en la actualidad rebiopsiar

luego del año del diagnóstico inicial, hasta no disponer de suficientes datos en la bibliografía, cuándo rebiopsiar, con qué técnica y hasta cuántas veces, deberá definirse con futuros estudios, sin subestimar la alta tasa de pacientes sin rebiopsia (45%) probablemente relacionado al tiempo que se difiere la misma a y a la pérdida de seguimiento asociada.

AGRADECIMIENTOS

Al Departamento de Patología del Hospital Privado de Comunidad.

Y especialmente a Micaela Brandon.

BIBLIOGRAFIA

1. Epstein JI and Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care: *J Urol* 2006;175:820.
2. Boswick D and Dundore P. *Biopsy Pathology of prostate*. 1° edición. 1997.
3. Mahmoud MA, Greif PA, Sharaf O, Montironi R. Epigenetic events, remodelling enzymes and their relationship to chromatin organization in prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic adenocarcinoma.: *BJU International* 2007; 99:908.
4. Moore CK, Karikhalli S, Nazer N. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in contemporary era. *J Urol* 2005;173:70.
5. Schlesinger C, Bostwick DG and Iczkowski K. High grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation. Predictive value for cancer in current practice: *Am J Surg Pathol*: 29,1201,2005.
6. Rodríguez-Patrón Rodríguez, T. Mayayo; FJ Burgos. Significación pronóstica del PIN y la atipia glandular focal en la Biopsia Transrectal Ecodirigida de Próstata. *Actas Urol Esp* 2006; 30(4):359-66.
7. M. Melissari, A. Lopez Beltrán, R. Mazzucchelli, D.G. Boswick, R. Montironi. Case report: High grade prostatic intraepithelial neoplasia with squamous differentiation. *J Clin Pathol* 2006, 59:437-39.
8. L. Di Tommaso, C. Arizzi, M. Roncalli. High grade prostatic intraepithelial neoplasia involving small ducts and acini. *Blackwell Publishing Ltd. Histopathology*. 46, 464-477.
9. P. Karakiewicz, S. Benayoun, L. Begin: Chronic inflammation is negatively associated with prostate cancer and HGPIN on needle biopsy: *International Journal of Clinical Practice* 2007; 61, 425.
10. A.R. Zlotta, C.C. Schulman: Clinical evolution of prostatic intraepithelial neoplasia: *Eur Urol* 1999; 35, 498.
11. W. Horninger, H. Volgger, H. Rogatsch: Predictive value of total and percent free prostate specific antigen in high grade prostatic intraepithelial neoplasia lesions: results of the tyrol prostate specific antigen screening project. *J Urol*: 165, 1143, 2001.
12. I. San Francisco, A. Olumi, S. Rosen: Clinical management high grade prostatic intraepithelial neoplasia as diagnosed by extended needle biopsies.: *BJU International* 2003; 91, 350.
13. M. Abdel-Khalek, M. El-Baz, El-Houssieny I.: Predictors of prostate cancer on extended biopsy in patients with high grade prostatic intraepithelial neoplasia: a multivariate analysis model: *BJU International* 2004; 94, 528.
14. Prodromos G Borboroglu, Roger L. Sur, James L. Roberts: Repeat biopsy strategy in patients with atypical small acinar proliferation or high grade prostatic intraepithelial neoplasia on initial prostate needle biopsy: *J Urol* 2001; 166:866.
15. Montironi R, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A. Mechanisms of Disease: high grade prostatic intraepithelial neoplasia and other proposed

- preneoplastic lesions in the prostate. *Nature Clinical Practice Urology* 2007;4(6):321-32.
16. Christopher R. Girasole, Michael S Cookson, Mathew J. Putzi: Significance of atypical and suspicious small acinar proliferations, and high grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostate biopsy: implications for detection and biopsy strategy. *J Urol* 2006;175:929.
 17. Gary K. Lefkowitz, Samer S Taneja, Jordan Brown: Followup interval prostate biopsy 3 years after diagnosis of high grade intraepithelial neoplasia is associated with high likelihood of prostate cancer, independent of change in prostate specific antigen levels. *J Urol* 2002;168:1415.
 18. Kazumi Kamoi, Patricia Troncoso and Joseph Babaian: Strategy for repeat biopsy in patients with high grade prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol* 2000;163:819.
 19. Sangtae Park, Katsuto Shinohara, Gary D. Grossfeld: Prostate cancer detection in men with prior high grade prostatic intraepithelial neoplasia or atypical prostate biopsy. *J Urol* 2001;165:1409.
 20. Mehsati Herawi, Hillel Kahane, Christina Cavallo and Jonathan I Epstein.: Risk of prostate cancer on first re-biopsy within 1 year following a diagnosis of High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia is related to the of cores sampled. *J Urol* 2006; 155:121.
 21. George J. Netto, MD and Jonathan I. Epstein: Widespread High-grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia on Prostatic Needle Biopsy : a significant likelihood of subsequently diagnosed adenocarcinoma. *Am J Pathol* 2006; 30:1184.
 22. Joseph D Kronz, Carol H Allan, Jonathan I Epstein: 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.
 23. L.Schoenfeld, J.Stephen, C.Zippe: The incidence of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical glands suspicious for carcinoma on first time saturation needle biopsy, and subsequent risk of cancer. *BJU International* 2007;99:770.
 24. A.Akhavan, J.Keith, S.Bastacky: The proportion of cores with high grade prostatic intraepithelial neoplasia on extended pattern needle biopsy is significantly associated with prostate cancer on site-directed repeat biopsy. *BJU International* 2007;99:765.
 25. J.Izawa, I.Lega, D.Downey: Do all patients with high grade prostatic intraepithelial neoplasia on initial prostate biopsy eventually progress to clinical prostate cancer?. *BJU International* 2005;96:320.
 26. V.Scattoni, R.Montironi, R.Mazzucchelli: Pathological changes of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer after monotherapy with bicalutamide 150 mg. *BJU International* 2006;98:54.
 27. A.Bono, R.Mazzucchelli, R.Montironi: Bicalutamide 50 mg monotherapy in patients with isolated high-grade PIN: findings in repeat biopsies at 6 months. *J Clin Pathol* 2007;60:443-46.
 28. A.Steven, P.Novotny, D.Bostwick: Flutamide in men with high grade prostatic intraepithelial neoplasia: A randomized, placebo-controlled chemoprevention trial. *American Journal of Therapeutics* 2006;13:291.
 29. T.Y.Kang, P.Nichols, E.Skinner, D.Raghavan: Functional heterogeneity of prostatic intraepithelial neoplasia: the duration of hormonal therapy influences the response. *Journal of Clinical Pathology* 2007; 60(4):443-46.
 30. I.Thompson, M.S.Lucia, M.Redman: Finasteride decreases the risk of prostatic intraepithelial neoplasia. *J Urol* 178 2007;107-10.
 31. R.Woderich, J.McLoughlin, S.Deen: Radical prostatectomy for high grade prostatic intraepithelial neoplasia. *International Urology and Nephrology* 2001;33:649.
 32. Tarek Bishara, Dharam Ramnani, Jonathan I.Epstein: High-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy. Risk of cancer on repeat biopsy related to number of involved cores and morphologic pattern. *Am J Surg Pathol* 2004;28:629.
 33. Alberto Ayala , Yoshio Naya , Pheroze Tamboli: High grade prostatic intraepithelial neoplasia and invasive adenocarcinoma case report and preliminary study of 103 patients with HG PIN. *Pathol* 2003;8:2.
 34. D.Boswick, R.Neumann, J.Qian: Reversibility of prostatic intraepithelial neoplasia: implications for chemoprevention. *Eur Urol* 1999; 35:492.
 35. Kavoussi, Novick, Partin, Peters: *Campbell Urología. 8ª Edición. Editorial Panamericana. 2005.*