

"ESTUDIO HISTOPATOLOGICO E INMUNOHISTOQUIMICO DE LA PATOLOGIA
BENIGNA Y PREMALIGNA DE LA PROSTATA"

Trabajo de tesis doctoral presentado por D. Pedro Luis Fernández Ruiz,
Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina de Granada.

Granada, 12 de Julio de 1990

UNIVERSIDAD DE GRANADA

ACTA DEL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA

Curso de 19 89 a 19 90

Folio 99 ^{vs}

Número 199

Reunido en el día de la fecha el Tribunal nombrado para el Grado de Doctor de D. Fernández Ruiz el aspirante leyó un discurso sobre el siguiente tema, que libremente había elegido: "Estudio histopatológico e inmunológico de la patología reumática y fisiopatología de la muerte".

Terminada la lectura y contestadas la objeciones formuladas por los Jueces del Tribunal, este le calificó de Apto "Cum laude" por unanimidad

Granada 28 de Septiembre de 19 90

EL PRESIDENTE,

El Secretario del Tribunal,

Alfonsina

[Signature]

Fdo.: Alfredo Matilla Vicente

Fdo.: José Luis López Alon

EL VOCAL,

EL VOCAL,

EL VOCAL,

[Signature]

[Signature]

[Signature]

Fdo.: [Signature]

Fdo.: F. Rodríguez Rubio

Fdo.: Toniqun Loutan

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA
Compulsado y conformé
con el original.
Granada 11 de 12 19 90
EL FUNCIONARIO

FIRMA DEL GRADUANDO,

[Signature]



Mi más sincero agradecimiento a

D. Francisco Nogales Fernández, cuya confianza y apoyo desde el principio probablemente marquen mi futuro

D. Armando Zuluaga Gómez, por el interés y respeto hacia la Patología que tanto él como los miembros de su servicio siempre han demostrado

José Javier López Caballero, que me inició en la inmunohistoquímica y soportó mis continuas consultas informáticas

Purificación Alfaro y Rosa Fernández, sin cuya paciente asistencia en el laboratorio este trabajo habría sido imposible

el resto de mis compañeros, y amigos, del departamento de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de Granada, adjuntos, residentes, personal de laboratorio y fotógrafos, por haberme enseñado, estimulado y lo más difícil, soportado durante estos últimos cuatro años.

A mis padres y hermanos, como siempre.

INDICE:

pag.

I. INTRODUCCION.....	1
Origen y función	
Anatomía	
Histología e inmunohistoquímica	
Lesiones elementales	
Hiperplasia nodular.-	
Hiperplasia de células basales	
Hiperplasia cribiforme de células claras	
Atrofia.-	
Metaplasia.-	
Adenosis esclerosante.-	
Hiperplasia adenomatosa atípica.-	
Neoplasia intraepitelial.-	
Carcinoma incidental.-	
II. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS.....	25
III. MATERIAL Y METODOS.....	28
IV. RESULTADOS.....	37
A) Histopatológicos	
B) Inmunohistoquímicos	
V. DISCUSION.....	57
Resultados histopatológicos	
Resultados inmunohistoquímicos	
Consideraciones finales	
VI. CONCLUSIONES.....	89
VII. BIBLIOGRAFIA.....	91

Introducción

I. INTRODUCCION

A pesar de ser el segundo cáncer más frecuente en varones de la mayoría de los países occidentales tras el de pulmón, y la tercera causa de muerte por cáncer con 200.000 nuevos casos cada año (Díaz Rubio 1988, Debre y cols. 1990), el carcinoma prostático sigue siendo un gran desconocido en cuanto a su etiología y patogenia. Se han invocado factores hormonales como el estímulo androgénico elevado o los altos niveles de prolactina, actividad sexual, dieta grasa, déficit de zinc, exposición a óxido de cadmio, infecciones virales, etc, pero aún no hay acuerdo al respecto.

La incidencia más elevada se observa en la población negra de Estados Unidos, seguida por los blancos norteamericanos y escandinavos (Zaridze y Boyle 1987). En Europa las tasas son menores, encontrándose la más alta de España en Tarragona (Rosell 1989), y aún menores en países orientales.

Sorprendentemente, la incidencia en autopsias de carcinomas prostáticos que no se manifestaron en vida ("latentes") es de 500 a 1000 veces mayor que la que aparece en la clínica (Rosell 1989). Parece, por tanto, que muy pocos de los frecuentísimos cánceres prostáticos llegan a revelarse y eventualmente a matar al individuo. Si consideramos que se ha observado un aumento en la incidencia de este tipo de neoplasia debido a la introducción de nuevas tecnologías exploratorias habrá que exigir al patólogo que colabore en la mejoría del diagnóstico precoz, por medio, no sólo de técnicas de laboratorio sofisticadas como citofotometría, morfometría computarizada (Matilla 1988), sino también reconociendo aquellas lesiones marcadoras o precursoras del proceso maligno, lo que

INTRODUCCION

redundaría en tratamientos curativos en gran número de casos.

Se plantea pues el problema de , por un lado, ser capaces de identificar, lo más precozmente posible, entidades histopatológicas que puedan evolucionar a cáncer o bien aquellas cuya presencia debe llamar la atención del patólogo hacia la posibilidad de un proceso maligno que hasta ese momento ha pasado desapercibido. Por otro lado, se ha de conseguir tipificar de tal manera esas lesiones que los criterios morfológicos para identificarlas sean precisos, fiables y unánimemente aceptados, a la vez que su nomenclatura se normaliza y acepta internacionalmente, evitando así la emisión de diagnósticos obscurantistas para el clínico ("hiperplasia atípica", "hiperplasia epitelial atípica", "hiperplasia atípica primaria") que irremisiblemente se ve obligado a solicitar aclaraciones al respecto.

Probablemente, el intento más serio y con mayores probabilidades de continuidad sea el de McNeal y Bostwick con la introducción y caracterización del término "DISPLASIA INTRADUCTAL" (McNeal y Bostwick 1986) y posteriormente "NEOPLASIA INTRAEPITELIAL PROSTATICA" (Bostwick y Brawer 1987).

Además del reconocimiento de los procesos preneoplásicos o lesiones relacionadas con el carcinoma, es también muy importante reconocer ciertas lesiones que, aunque de naturaleza benigna, tienen una histología particular que con gran frecuencia desconcierta al patólogo y puede llevar a un diagnóstico erróneo de carcinoma, con la trascendencia que ello conlleva. Lesiones tales como la "hiperplasia de células claras", la "hiperplasia de células basales" o la "adenosis esclerosante" deben ser reconocidas como entidades benignas a pesar de su atípica histología.

INTRODUCCION

En este trabajo se pretende estudiar la presencia de estas lesiones premalignas y benignas para valorar su frecuencia, ahondar en sus características morfológicas e inmunohistoquímicas e intentar establecer la posible relación de algunas de ellas con el cáncer.

INTRODUCCION

ORIGEN y FUNCION

La próstata es un órgano exclusivo de los mamíferos que se desarrolla a partir de evaginaciones epiteliales que aparecen a lo largo de la uretra prostática durante el tercer mes de gestación (Langman 1981). Las más proximales se desarrollan muy poco y dan lugar a las glándulas de Albarrán, mientras que las próximas al veru-montanum originan cinco grupos de túbulos que darán lugar a los cinco lóbulos de Lowsley (Lowsley 1912). McNeal ha propuesto, basándose en las diferencias anatómica, histológicas y funcionales, que la próstata central tendría un origen diferente del de la periférica, representando tejido wolffiano inmiscuido en forma de cuña en tejido derivado del seno urogenital (McNeal 1981).

El desarrollo y actividad funcional de la próstata depende de la estimulación androgénica. Dicha función consiste en la secreción de algunos de los componentes del semen, como diastasa, beta-glucuronidasa, prostaglandinas, enzimas proteolíticos, fibrinolisisina, proteínas, etc., todo ello con una reacción ligeramente ácida (Cunha y cols. 1987).

ANATOMIA

La próstata es una estructura maciza tradicionalmente comparado por su forma a una castaña, siendo su cara más convexa la anterior, su base craneal y el ápex caudal. La uretra la recorre cráneo-caudalmente desde el cuello vesical, en continuidad con la base, hasta el ápex, haciendo aproximadamente a la mitad de su recorrido una angulación anterior de 35 grados que corresponde a la localización del veru-montanum (Fig.1).

Existen varias formas de dividir la próstata en regiones: una de ellas, la más tradicional, propone la división en lóbulos, cinco para Lowsley según sus estudios con embriones (dorsal a los conductos eyaculadores, medio entre ellos y la uretra, dos laterales y otro ventral (Lowsley 1912) y seis para Tisell y Salander (dos dorsales, dos laterales y dos medios, dispuestos como las capas de una cebolla)(Tisell y Salander 1975). Otra manera es la propuesta por Gil-Vernet, que divide en próstata craneal y caudal (Gil-Vernet 1953). Por último, la forma de división más actual y con más significado clínico-patológico es la de McNeal, que propone la existencia de una zona periférica, de donde surgen la mayoría de los carcinomas, una central, resistente a procesos patológicos, una zona transicional y una pequeña zona periuretral, éstas últimas siendo el asiento exclusivo de la hiperplasia nodular (McNeal 1981, McNeal 1988).

Vemos como la próstata se muestra como un órgano complejo en el que encontramos un componente glandular y otro no glandular dentro de una envoltura fibro-muscular común. El punto anatómico de referencia es la uretra, que en un corte sagital se encuentra dividida por su ángulo y el veru-montanum (VM) en un segmento proximal y otro distal de aproximadamente la misma longitud (Fig.1, "UP" y "UD"). El VM protruye en la luz desde la cara posterior y se alarga para formar una cresta que ocupa la mitad de la uretra distal. Los conductos eyaculadores se extienden proximalmente desde su apertura en el

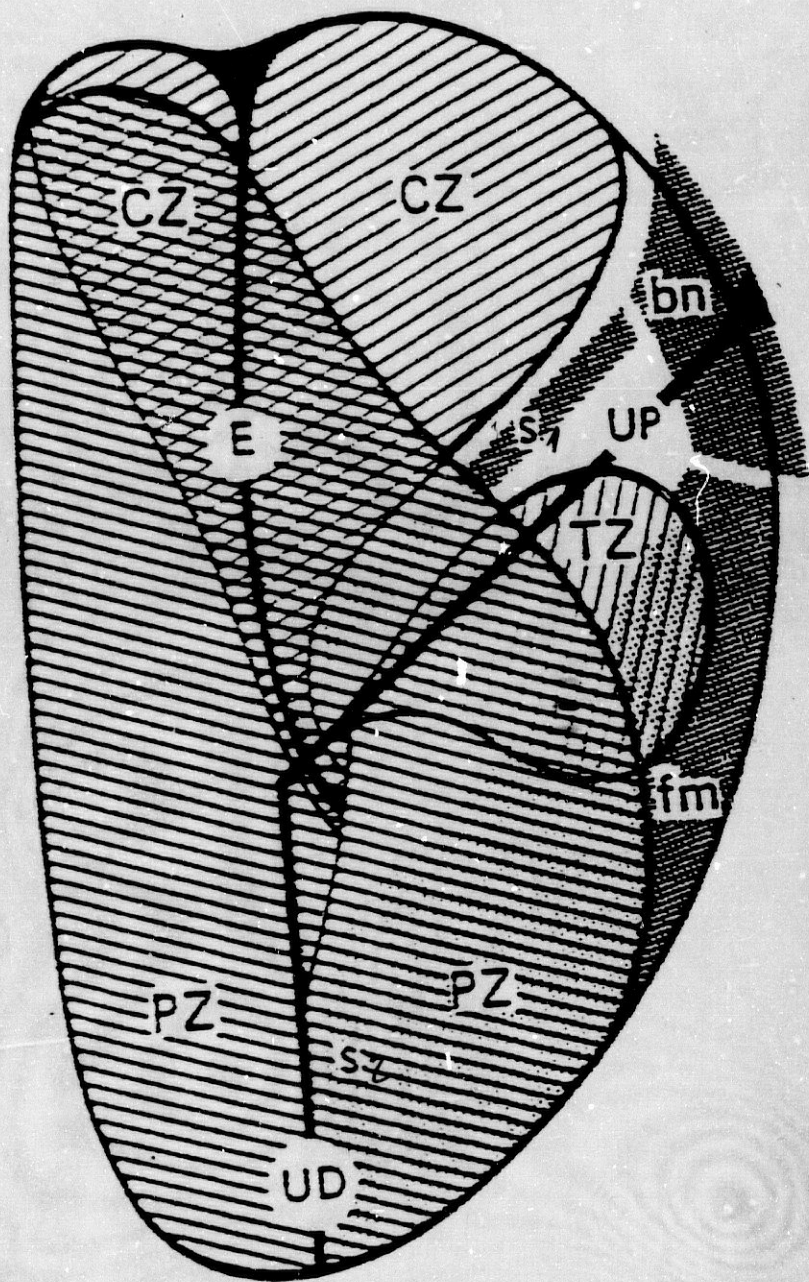


Fig.1. Sección longitudinal de la próstata.
(Modificado de McNeal 1988).

INTRODUCCION

VM siguiendo el eje de la uretra distal (McNeal 1988, Villers 1989). Los esquemas de las figuras 2,3,4 y 5 permiten ver la división de la próstata en sus zonas periférica, central y transicional:

la zona central supone el 25% aproximadamente del componente glandular y sus conductos desembocan en una pequeña zona de la convexidad del VM, rodeando los orificios de los conductos eyaculadores. La base del cono que forma la zona central supone la casi totalidad de la base prostática;

la zona de transición se compone de dos pequeños lóbulos que rodean la uretra proximal y cuyos ductos se abren a los recesos laterales inmediatamente proximales a la angulación uretral cerca del borde inferior del esfínter prostático. Entre este esfínter y la uretra se disponen las diminutas glándulas y conductos de la zona periuretral que junto a la anterior suponen del 5 al 10% del contenido glandular total;

la zona periférica representa alrededor del 70% de la masa glandular y sus conductos se abren a todo lo largo de los dos recesos laterales a la cresta del VM en la uretra distal. La zona central es muy resistente a procesos patológicos mientras que la periférica, aparte de los carcinomas, se ve afectada selectivamente por inflamaciones localizadas que desembocan en atrofas y cicatrizaciones focales (McNeal 1981).

El componente no glandular de la próstata está representado por una banda fibromuscular externa que no debe considerarse como estructura capsular bien definida al haber fascículos de músculo liso que se proyectan al tejido conectivo periprostático (Ayala y cols 1989). La zona anterior prostática consiste en un estroma fibro-muscular que en forma de "delantal" se extiende desde el cuello vesical y como continuación de éste, hasta unirse con la uretra en el ápex. Cubre de ésta forma la superficie anterior y parte de las caras laterales, fundiéndose en éstas últimas con la banda fibro-muscular periférica. Este componente prostático supone 1/3 de la masa total del órgano

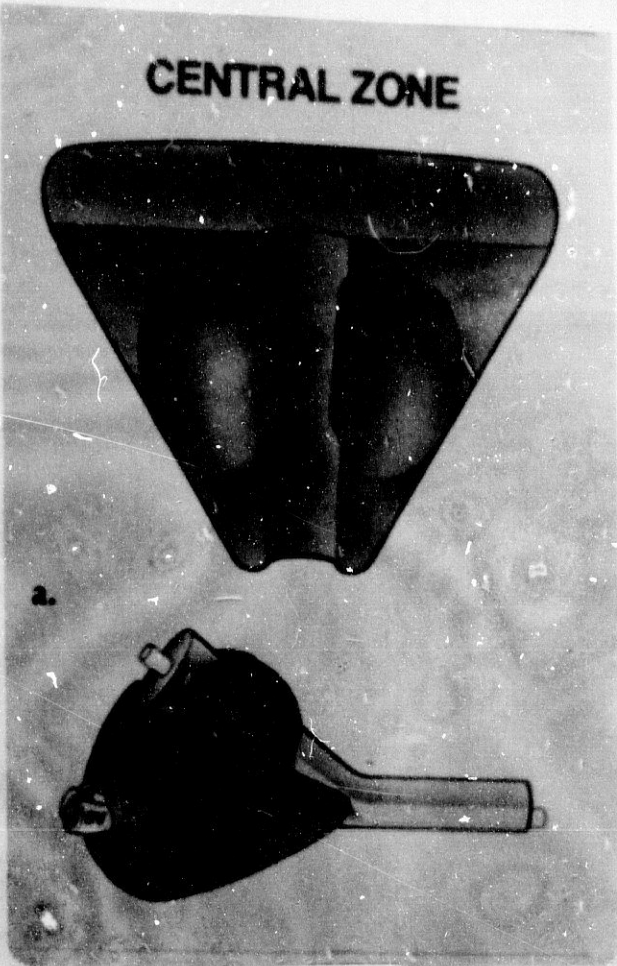


Fig.2



Fig.3

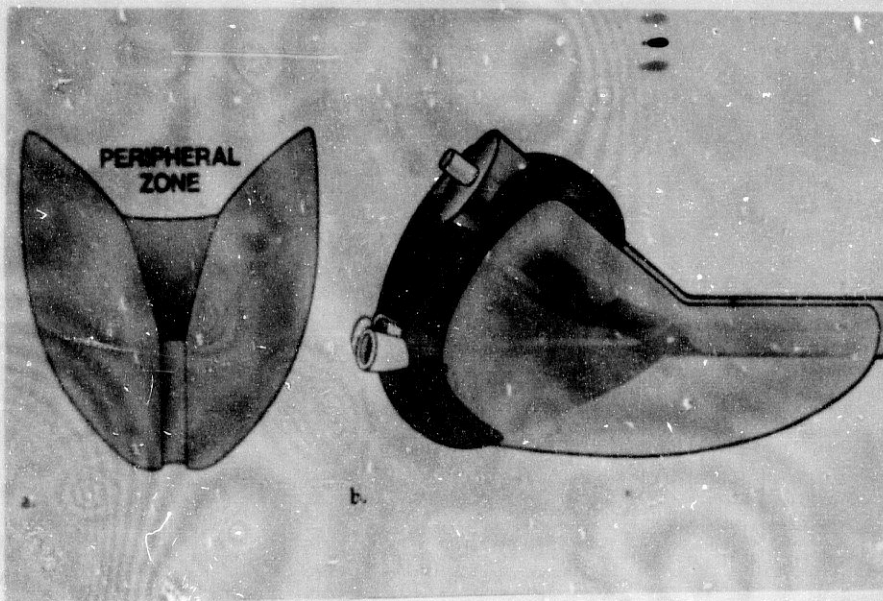


Fig.4

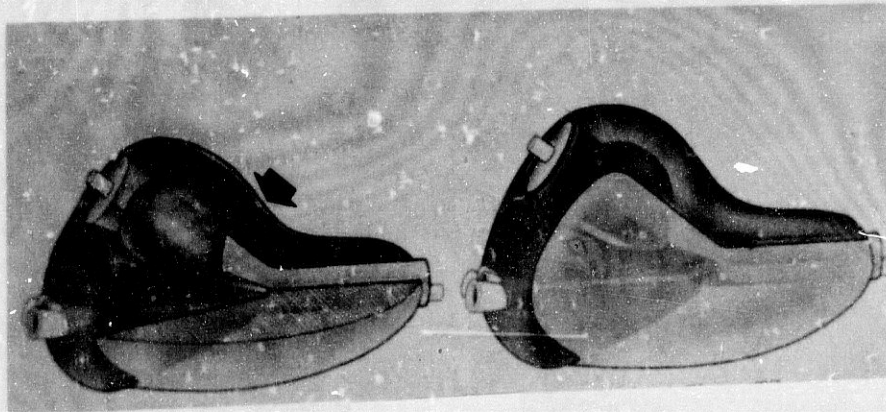


Fig.5

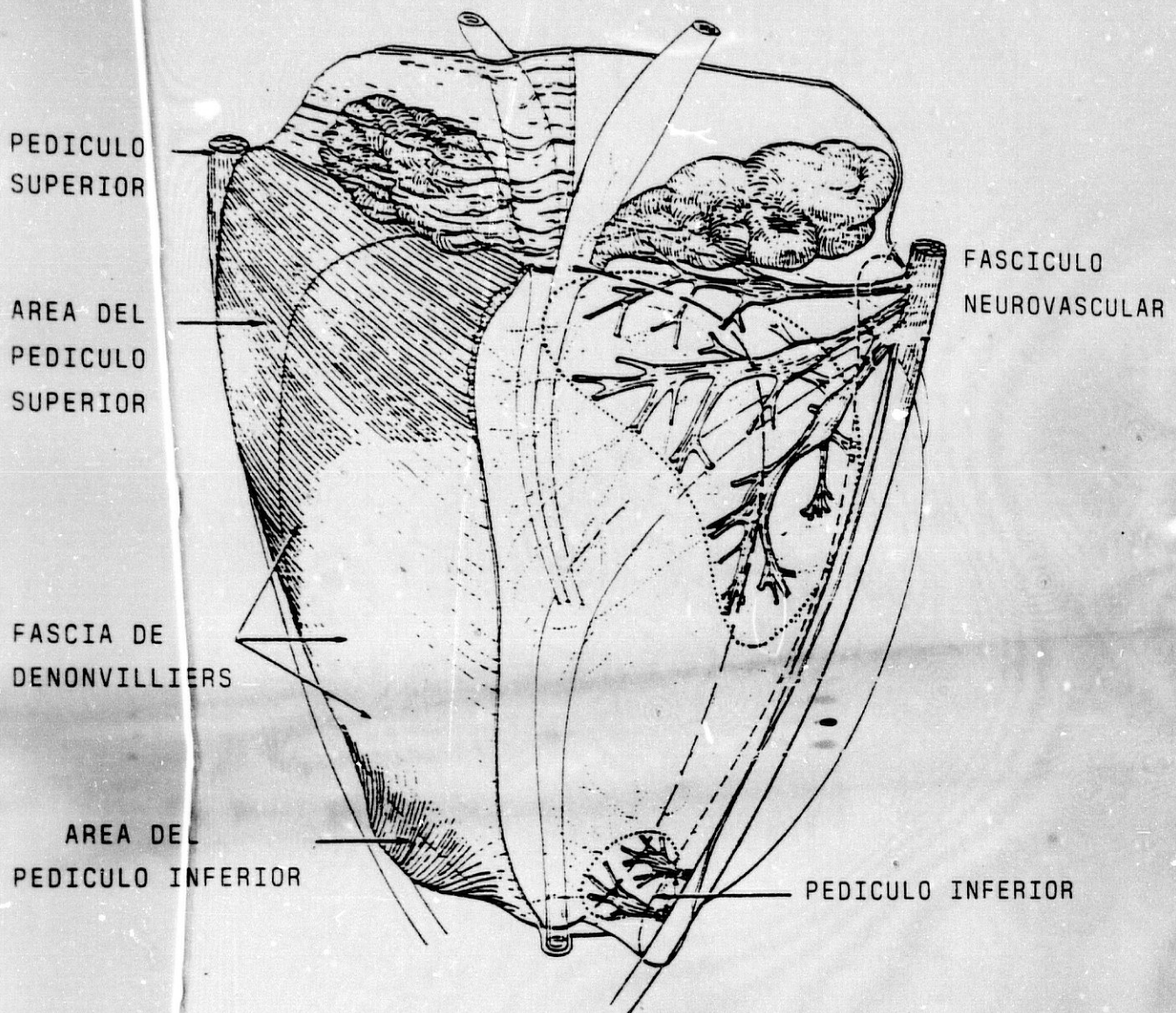


Fig.6 . Inervación prostática.
(modificado de Villers y cols. 1990)

INTRODUCCION

(Fig.5, flecha).

Existen dos esfínteres prostáticos: uno que rodea la uretra proximal y que confina la región periuretral (Fig.1, "s1"). El otro se extiende desde la base del VM al ápex, estando compuesto por fibras musculares estriadas que se continúan con el esfínter externo más allá del vértice prostático (Fig.1, "s2")

La inervación y vasculatura llegan a la glándula por el borde lateral, junto a la base, en una zona próxima al límite entre zona central y periférica (Fig 6). Es frecuente encontrar gánglios vegetativos englobados en la cubierta fibromuscular, así como pequeños fascículos nerviosos dentro del parénquima, incluso englobando en su espacio perineural glándulas normales, que no deben confundirse con invasión carcinomatosa.

INTRODUCCION

HISTOLOGIA e INMUNOHISTOQUIMICA de la próstata normal

Como órgano de función secretora que es, la próstata se compone en gran parte de un sistema glandular con conductos y acini, no pareciendo existir distinción funcional ducto-acinar (McNeal 1981, McNeal 1988).

Los conductos prostáticos principales se abren a la uretra, con la que comparten hasta una variable extensión el epitelio transicional cubierto por una capa de células secretoras, y se prolongan hasta cerca de la cubierta fibromuscular externa, salvo los de la zona transicional que acaban en el estroma fibro-muscular anterior. Es en estas estructuras donde parecen originarse los carcinomas transicionales prostáticos (Karpas y Moumgis 1969).

Los acini se disponen uniformemente alrededor de los conductos principales, salvo en la zona próxima a la uretra. Ambos componentes, acini y conductos, poseen epitelios similares dentro de cada zona, por lo que a veces es difícil distinguirlos, siendo las células de aspecto cilíndrico con variaciones según la región (McNeal 1981, McNeal 1988): en la central los acini son grandes y de contornos irregulares, proyectándose en la luz crestas epiteliales con un eje estromal. El epitelio se dispone en capas menos ordenadas que en otras regiones, con núcleos más grandes, pálidos y situados a diferentes niveles, y el citoplasma más oscuro y granular (veremos como estas características pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial con lesiones displásicas de bajo grado). Las glándulas están separadas por bandas compactas de fibras musculares lisas (Fig 7). Al igual que en las demás regiones prostáticas es visible una capa de células basales subepiteliales cuya naturaleza se discute, pero parece tratarse de células de reserva y no mioepiteliales (Ayala y cols. 1987) al no tener

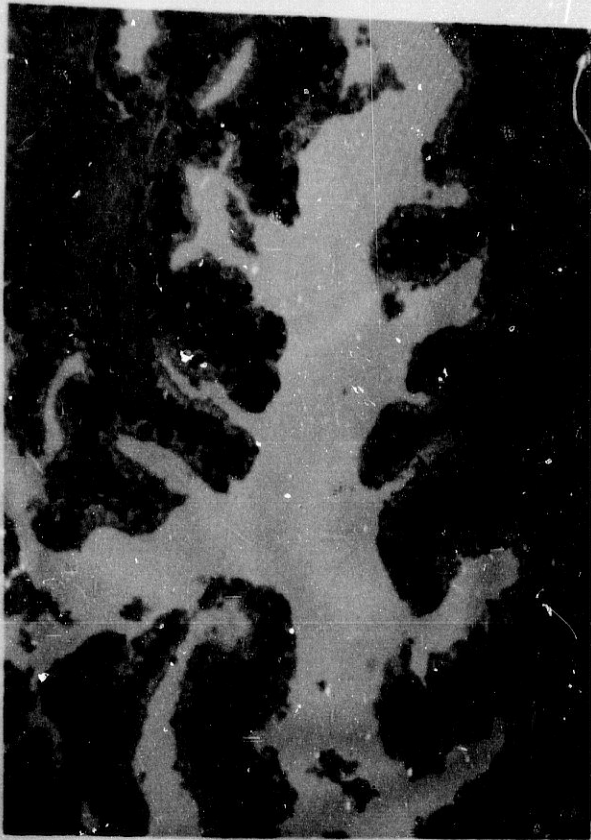


Fig.7 H&E x50



Fig.8 H&E x50

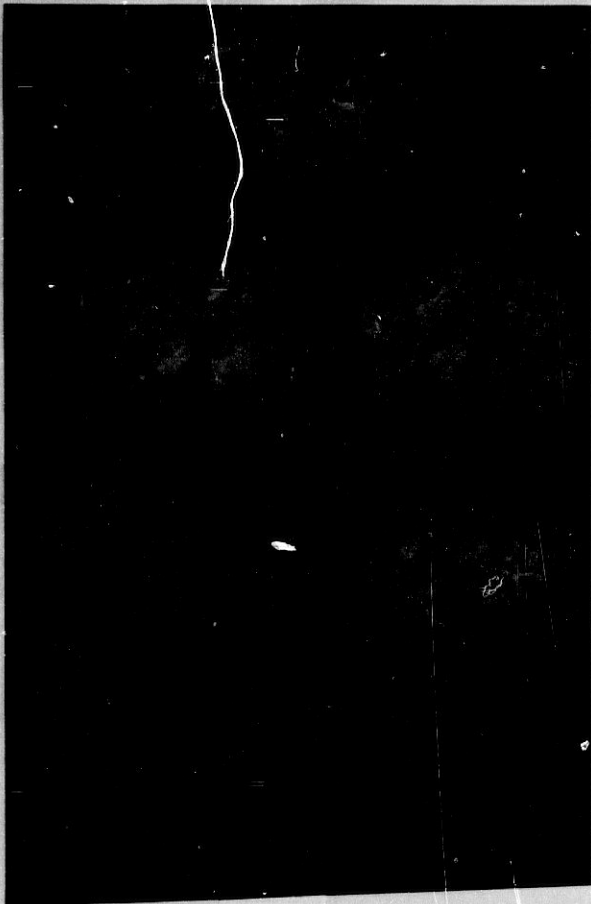


Fig.9



Fig.10 H&E x5

INTRODUCCION

filamentos musculares (Mao y Angrist 1966, Gugliotta y cols. 1988)) ni expresar inmunohistoquímicamente la proteína S-100 (Howat y cols. 1988). Estas células sí expresan, en cambio, la queratina 903, útil en el diagnóstico diferencial de ciertas entidades con el carcinoma (Hedrick y Epstein 1989).

En las zonas transicional y periférica los acini y ductos suelen ser de menor diámetro y con un contorno redondeado, con algunas ondulaciones debidas al borde epitelial que está formado por células cilíndricas de citoplasma claro y núcleo basal. El estroma es menos compacto que en la zona central y varía desde un aspecto ondulado y laxo con espacios entre las fibras musculares en la zona periférica hasta otro algo más denso de fascículos entrelazados en la transicional (Fig 6).

Aparte de los anteriores componentes, la próstata tiene un pequeño número de células endocrino-paracrinas dispersas entre el epitelio, descansando en la zona basal entre las secretoras y que muestran procesos dendríticos laterales (McNeal 1988). Estas células son ricas en gránulos de serotonina y otros péptidos hormonales como la calcitonina, conteniendo también enolasa neuronal específica (DiSant'Agnese y cols. 1984, 1985; DiSant'Agnese 1986, Davis y cols. 1989).

Histoquímica e Inmuno-histoquímica.-

Aparte de las secreciones propias de la función prostática, el epitelio produce sustancias detectables, entre otros, con métodos inmunohistoquímicos, y que son bastantes específicas de este órgano. Destacan por su importancia diagnóstica el antígeno prostático específico (PSA) y la fosfatasa ácida prostática (FAP), muy útiles para la búsqueda del origen de metástasis no filiadas y la exclusión de invasión secundaria en cánceres localizados en próstata, así como la monitorización bioquímica de los pacientes (Rivas y Piris 1987, Morote y De Torres 1989). Ambos productos se hallan tanto en el epitelio normal como en el neoplásico.

INTRODUCCION

Otros productos son el pepsinógeno II y activador tisular del plasminógeno que se producirían sólo en la zona central. Se ha sugerido que ésta última podría estar especializada en producir enzimas cuyos sustratos serían segregados por la periférica (Reese y cols.1988).

El epitelio acinar y ductal prostático producen también mucinas de caracter neutro, y por tanto tingibles con técnicas como el ácido periódico de Schiff (Ro,Grignon y cols 1988). Esto es cierto para la próstata normal e hiperplásica, pero la presencia de mucinas ácidas, tingibles por ejemplo con azul alcian a pH 2'7, es propio del carcinoma, lo que ocurre entre un 38 y 61% de ellos (Ro y cols. 1988,Ro y cols 1990,Pinder y McMahon 1990), aunque en ocasiones puede también segregar mucosustancias neutras. Estas técnicas histoquímicas pueden resultar útiles en el diagnóstico diferencial entre lesiones tales como carcinomas bien diferenciados e hiperplasia adenomatosa atípica, si bien se deben valorar en conjunción con criterios morfológicos. Hay que señalar que para que sea significativa, la presencia de mucina debe ser intraluminal.

LESIONES ELEMENTALES

HIPERPLASIA NODULAR (HN).-

Este término, propuesto por Moore en 1943, es equivalente al de hiperplasia benigna o adenoma (este último poco correcto al tratarse de una lesión hiperplásica por estímulo hormonal y no una neoplasia) y corresponde a una de las patologías más frecuentes del varón, pues alcanza al 50% de los varones en la quinta década y al 75% en la octava (Rosai 1989). La incidencia es por tanto muy elevada y, como decía Badenoch (Badenoch 1970), aparece "en santos y pecadores, gordos y delgados, en personas de familia numerosa y monjes con ninguna, en carteros y en primeros ministros", aunque siempre en sujetos con testículos funcionantes, de ahí que se suponga la intervención de los andrógenos en su desarrollo (Mostofi 1971), si bien parece que estos pacientes no tienen un mayor riesgo para el desarrollo de carcinomas (Greenwald y cols. 1974).

La HN surge a partir de la zona de transición o el tejido submucoso de la región de las glándulas periuretrales (McNeal 1981, McNeal 1988) (Fig.9) y desde el punto de vista histológico se caracteriza por proliferación epitelial, de músculo liso y de fibroblastos en proporción variable, conformando nódulos que rechazan el parénquima normal y de aspecto macro y microscópico diferente según el elemento predominante. Así, al principio suele tratarse de un nódulo pequeño periuretral compuesto por músculo liso y fibroblastos ("nódulo estromal"), que puede aumentar de tamaño o, más comúnmente, acompañarse de proliferación epitelial en forma de glándulas adosadas a veces dilatadas o incluso quísticas en cuyo interior pueden verse los "cuerpos amiláceos", de naturaleza

INTRODUCCION

glicoproteica. Es frecuente encontrar formaciones papilares intraluminales, compuestas por un núcleo conjuntivo y dos capas de células epiteliales bastantes semejantes a las de la próstata normal (Fig. 10).

Se han descrito formas especiales de HN como son la hiperplasia de células basales, hiperplasia cribiforme de células claras, adenomatosa, papilar florida, fiboadenomatosa (Kafandaris y Polyzoris 1983), hiperplasia periférica quística (Sondergaard y cols. 1987) y tipo phyllodes (Reese y cols. 1987), cada uno de esos términos haciendo referencia a la semejanza entre su aspecto microscópico y el de otras entidades de órganos diferentes como la mama, o al predominio de un determinado tipo celular o patrón glandular. Las dos primeras, debido a la dificultad diagnóstica que puedan entrañar y a las opiniones encontradas que han suscitado se comentan a continuación junto con otras lesiones elementales que serán de interés posteriormente.

HIPERPLASIA DE CELULAS BASALES (HCB).--

Esta entidad se considera una variante o cambio secundario en focos inflamatorios de una hiperplasia previa (Cleary y cols. 1983, McNeal 1988, Srigley 1988). Aunque se conoce desde hace años (Dermer 1978), todavía plantea problemas de diagnóstico diferencial con hiperplasia de células transicionales, metaplasia escamosa, carcinoma transicional prostático, carcinoma ductal prostático, carcinoma adenoide quístico y carcinoma acinar prostático (Cleary y cols. 1983). Hay quien relaciona su etiología con fenómenos isquémicos (McNeal 1988).

Histológicamente se caracteriza por colecciones de nidos pequeños compuestos por células uniformes de escaso tamaño y poco citoplasma, núcleos ovoides o alargados y escaso o ningún nucleolo. Estos nidos pueden o no presentar luz (HCB "incompleta" o "completa" respectivamente) (Fig. 11). Es de destacar la apariencia "en empalizada" de la periferia de los nidos, lo que le presta cierta semejanza al carcinoma basocelular cutáneo (Fig. 12). En conjunto esos nidos no presentan patrón infiltrativo sino que, por el

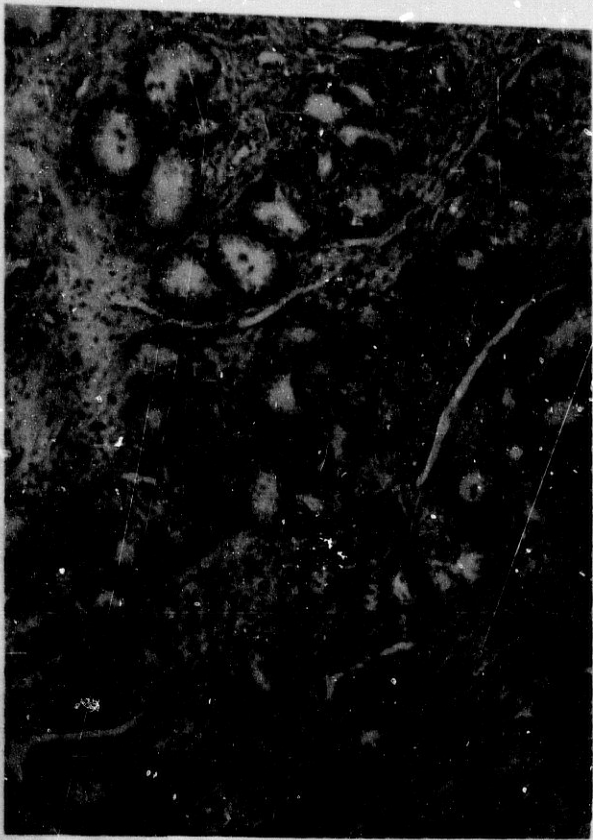


Fig.11 H&E x25



Fig.13 H&E x25

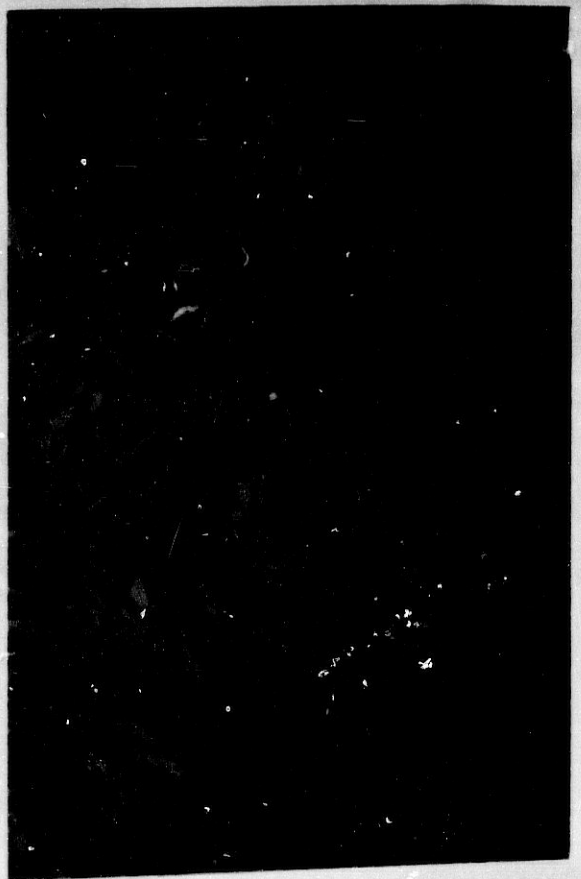


Fig.14 H&E x25

INTRODUCCION

contrario, a veces adoptan disposición nodular o presentan transición con áreas de HN común. Todo lo anterior presta cierta semejanza a esta lesión con la próstata fetal (Fig.13).

Esta entidad se considera por algunos autores (Reed 1984) como precursora del raro "tumor adenoide de células basales" (TACB) (Reed 1984, Grignon y cols.1988) o "tumor adenoide quístico-like" (Young y cols. 1988), que a su vez podría progresar a carcinoma adenoide quístico (Kuhajda y Mann 1984). Esta variedad se caracteriza por presentar grandes nidos de células basaloideas con luces en un patrón cribiforme (Fig.14).

HIPERPLASIA CRIBIFORME DE CELULAS CLARAS (HCCC).-

Se trata también de una variante de hiperplasia nodular descrita con este término por Ayala y cols. en 1986 aunque reconocida anteriormente por Gleason y la OMS bajo otros términos ("hiperplasia papilar/cribiforme florida benigna", Gleason 1985; Mostofi y cols. 1960). Aunque como tal variedad debe considerarse benigna, algunos autores (Brooks y cols. 1987 y Vollmer 1987) no aceptan dicho carácter o lo consideran una apreciación precipitada, lo que es rebatido por aquellos que en un principio la describieron (Ayala y cols. 1987).

Histológicamente se caracteriza por una proliferación intraacinar compleja, compuesta por estructuras papilares y/o cribiformes con células de gran citoplasma claro, núcleo redondeado sin nucleolo habitualmente o de pequeño tamaño cuando aparece (Fig.15). Es importante para el diagnóstico la presencia de una doble capa celular (Fig.16, flecha), sobre todo en la periferia de los nódulos, pues hay que señalar que esta lesión conserva el patrón nodular de la hiperplasia. Los acini pueden ser dos o tres veces mayores que los normales. A veces se observan focos de HCB.

Este proceso parece corresponder al descrito por algunos autores como una forma de hiperplasia atípica (Kastendieck y cols. 1976) y debe distinguirse del carcinoma cribiforme (McNeal y cols. 1986).

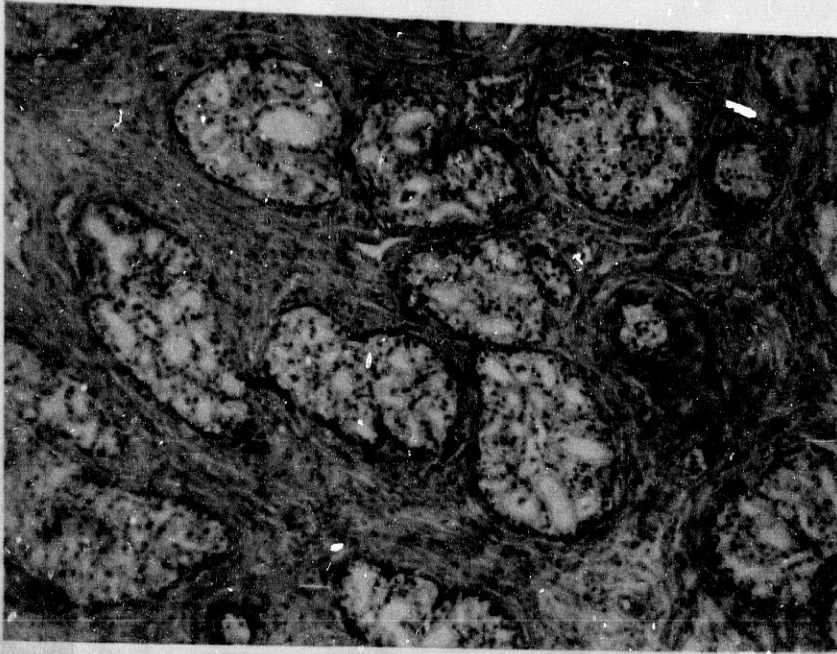


Fig.15 H&E x25

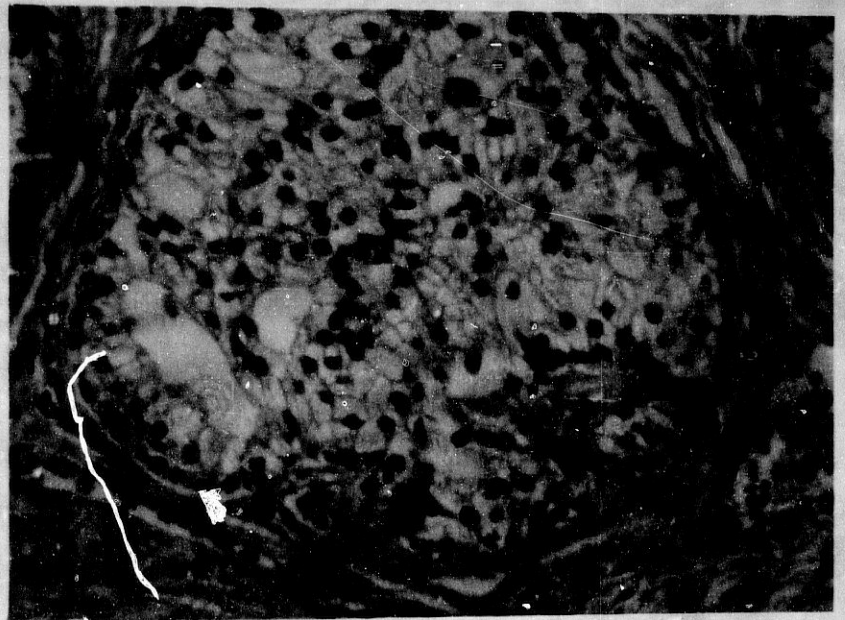


Fig.16 H&E x100



Fig.17 H&E x25

INTRODUCCION

ATROFIA.-

La atrofia focal es un hallazgo frecuente en varones seniles y preseniles (Franks 1954, McNeal 1988). Es habitual encontrarla asociada a hiperplasia y suele localizarse en zonas periféricas, aunque puede estar presente en áreas periuretrales (Srigley 1988).

Existen varias clasificaciones entre las que destacan

Franks 1954:

- Atrofia SIMPLE quística
no quística
- Atrofia ESCLEROTICA
- Hiperplasia postatrófica lobular (tras A.simple)
sobre A. esclerótica

(se sospechaba para ésta última capacidad precancerosa).

McNeal 1988:

- Atrofia POSTINFLAMATORIA
- Atrofia QUISTICA

En general, la atrofia se caracteriza por un plegamiento y pérdida de la luz de las estructuras glandulares, con reducción del volumen celular, aumento del índice núcleo/citoplasma e hiperchromasia nuclear. En la forma quística la luz aparece muy aumentada (Fig.17, derecha). La participación del estroma periglandular varía según el tipo y suele caracterizarse por proliferación fibroblástica, a veces llegando a la esclerosis. Como puede verse en la clasificación, hay quien señala la existencia de procesos hiperplásicos sobre la atrofia, alguno de los cuales podría ser precanceroso (Franks 1954) y que también se han puesto en relación con la adenosis esclerosante (Srigley 1988).

INTRODUCCION

METAPLASIA.-

La metaplasia (transformación de un tejido maduro en otro, habitualmente como respuesta a una agresión) es un proceso muy frecuente en los epitelios prostáticos y se produce a partir de las células basales de reserva.

Según la morfología celular, puede ser:

Escamosa: Cuando se asemeja al epitelio plano poliestratificado (Fig.18). Se ve con gran frecuencia en los procesos inflamatorios intensos y, sobre todo, cuando hay infartos, resecciones transuretrales recientes y tras tratamientos estrogénicos (Young 1988);

Transicional: En ella el epitelio es semejante al urotelio normal, observándose a menudo núcleos hendidos o en "granos de café" (Fig.19, flecha). Es frecuente observar una capa superficial de células similares al epitelio normal.

Inmadura: Es un concepto no usado de forma habitual en la próstata, pero que parece conveniente para aquellos casos en los que aparece un epitelio de aspecto "hiperplásico" por poseer varias capas, pero carece de la morfología típica de la metaplasia transicional, como por ejemplo las hendiduras nucleares (Fig.20). Puede causar problemas al intentar diferenciarla de la displasia, debiendo tenerse en cuenta que en esta última hay mayor irregularidad de tamaño nuclear y nucleolos prominentes.

Este término ha sido usado por algún autor para referirse a la metaplasia transicional (Kastendieck y cols. 1976).

ADENOSIS ESCLEROSANTE (AE).-

Esta lesión, descrita inicialmente en la mama, ha sido también hallada en la próstata como una posible variante de HN (Young y Clement 1987). Hay quién piensa que quizás tenga relación con la hiperplasia postesclerótica (Srigley 1988).

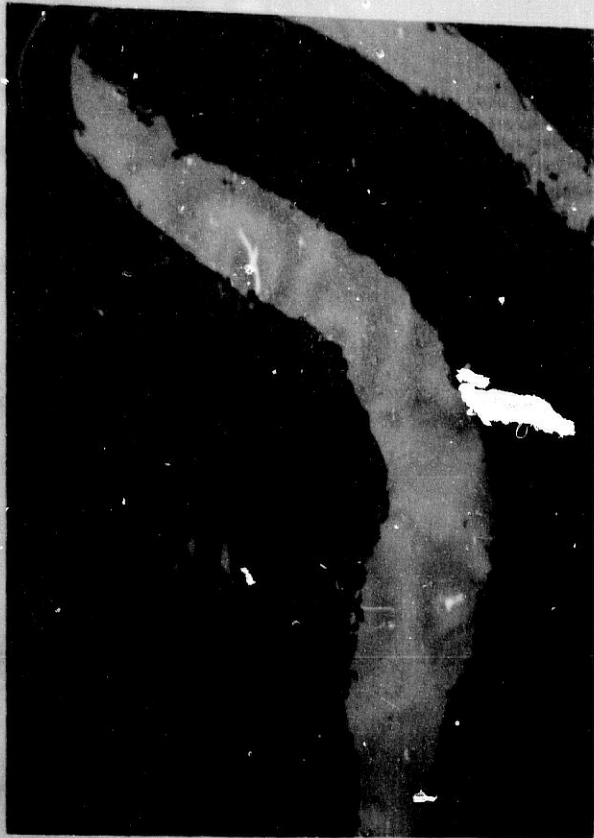


Fig.18 H&E x25



Fig.19 H&E x100



Fig.20 H&E x100



Fig.21 H&E x25

INTRODUCCION

Microscópicamente se asemeja a su contrapartida mamaria: es una lesión mal delimitada formada por acini prostáticos pequeños, estrechamente dispuestos y separados por un estroma "activo" compuesto por fibroblastos jóvenes. Los acini varían en tamaño y forma, algunos comprimidos por el estroma, e incluso se aprecian células epiteliales aisladas (Fig.21). Se observa una capa de células acinares que es positiva para el PSA y FAP, así como para la proteína S-100 en muchas de las células basales, al contrario de lo que ocurre en la próstata normal. Aunque pueden aparecer nucleolos esporádicos en el epitelio, éstos no suelen ser generalizados ni tan conspicuos como los del carcinoma. En el caso descrito por Young y Clement, éstos encuentran material mucicarmin y azul alcian a pH 2'5 positivo intraluminal, con lo que estas mucinas ácidas pierden su carácter de exclusividad en el carcinoma.

Esta entidad puede plantear un diagnóstico diferencial con el tumor adenomatoide, de estirpe mesotelial, pero las técnicas inmunohistoquímicas confirman el origen prostático, de ahí que recientemente se haya propuesto el término "tumor pseudoadenomatoide" de la próstata (Hulman 1989) frente al mantenimiento por otros del primero (Chen y Schiff 1983). Ronnet y cols. han publicado un caso de coincidencia de adenosis esclerosante e hiperplasia de células basales, que por zonas incluso se fundían (Ronnet y Epstein 1989).

En la próstata se han descrito otras lesiones benignas pero mucho más infrecuente, entre las que destacan por su rareza el nevus azul (Jao y cols. 1971) y la endometriosis (Beckman y cols. 1985). A semejanza de la mama, también se ha descrito una forma prostática de cistosarcoma filodes (Manivel y cols. 1986).

INTRODUCCION

HIPERPLASIA ADENOMATOSA ATIPICA (HAA).-

La hiperplasia adenomatosa atípica, junto con la NIP, son las dos únicas lesiones que, por ahora, se consideran claramente premalignas (McNeal 1965, 1969, McNeal y cols. 1986, 1987, Bostwick 1988). Battaglia y cols. propusieron para ella el nombre de "zona-cambial" en 1985.

La HAA se caracteriza por una proliferación focal de unidades acinares pequeñas y estrechamente agrupadas sin atipia citológica que en algunas zonas parecen "brotar" de glándulas mayores claramente normales. Sólo es visible una capa de células. Esta morfología puede plantear problemas de diagnóstico diferencial con el carcinoma microacinar, para lo que es fundamental el aspecto nuclear, con escasos o ningún nucleolo que cuando aparecen son inconspicuos y menores de 1 micra (Kastendieck y Helpap 1989), y las imágenes de "gemación" a partir de glándulas normales de similar citología y claramente benignas (Figs.22 y 23). En la tabla 1 se resumen los criterios diagnósticos para diferenciar la HAA y el carcinoma (Kovi y Mostofi 1989).

Estas lesiones suelen presentarse en la próstata de transición y periférica (McNeal 1988), aunque otros autores las encuentran también con cierta frecuencia en la zona central (Srigley 1988). A pesar de esto, últimamente parece haber consenso en cuanto al predominio en zonas "centrales" (¿transicional y periuretral?), proponiéndose un origen en la HAA para los carcinomas de estas zonas (Kovi y Mostofi 1989, Helpap 1989), aunque esta lesión, para algunos, forme parte de la hiperplasia nodular benigna (Kovi y Mostofi 1989). La premalignidad ha sido establecida basándose en su similitud histológica, pérdida de capa basal, su frecuente asociación a carcinomas y el hallazgo de carcinomas originándose en focos de HAA (McNeal 1965, Gleason 1985, Brawn 1982, Bostwick 1988).

	HAA	CARCINOMA
1. Patrón de crecimiento.....	nodular	invasivo
2. Relación con conductos.....	mantenida	perdida
de origen	(gemación)	
3. Asociación con HN.....	evidente	no evidente
4. Localización.....	zona interna	zona periférica
5. Variedad en tamaño y forma de los acini.....	marcada	leve
6. Estructura glandular.....	no rígida	rígida
	compresible	no compresible
7. Cuerpos amiláceos.....	comunes	ausentes
8. Secreción glandular.....	ausente o mucinas neutras	granular eosinó- nófila o mucina ácida.
9. Necrosis celular (apoptosis).....	ausente	presente
10. Borde luminal.....	irregular, borroso	regular
11. Forma celular.....	grandes, cuboidales o aplanadas	altas o cuboidales
12. Posición nuclear.....	a diferentes niveles	basales
13. Núcleo.....	pequeño, redondo u ovoide, cromatina densa	aumentado, vacuolado
14. Nucleolos.....	inconspicuos (< 1 micra)	prominentes

Tabla 1. Criterios de diagnóstico diferencial entre
Hiperplasia adenomatosa atípica y Carcinoma
(Modificado de Kovi y Mostofi 1989).



Fig. 22 H&E x25

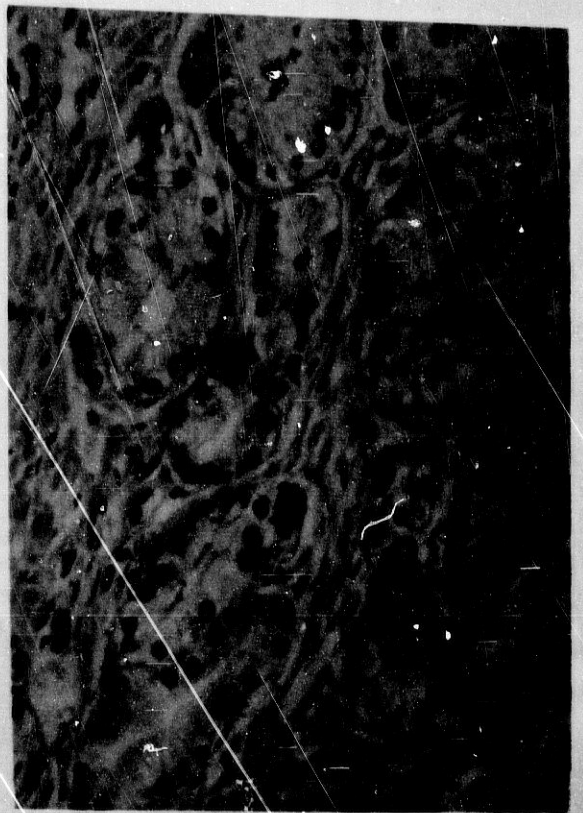


Fig. 23 H&E x100

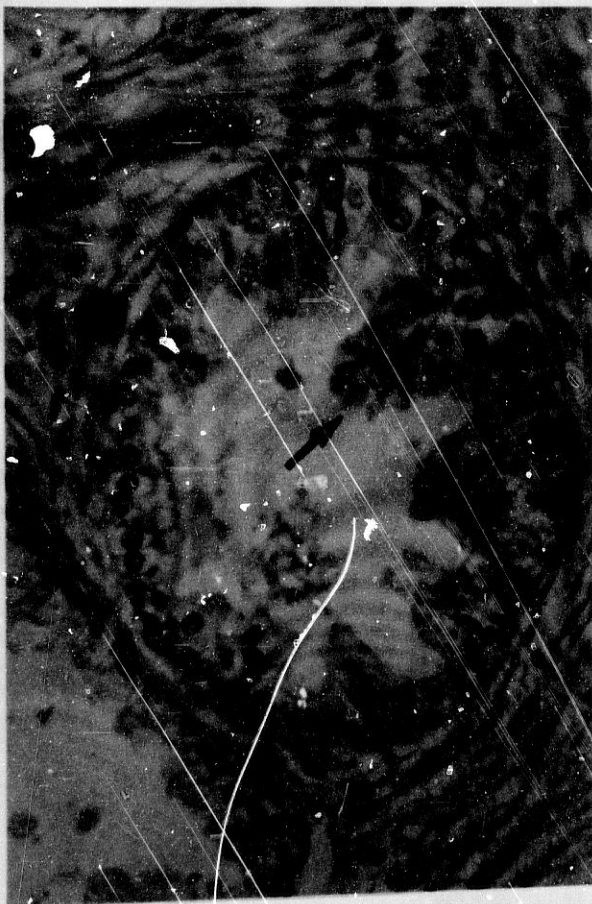


Fig. 24 H&E x100



Fig. 25 H&E x100

INTRODUCCION

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL PROSTATICA (NIP).-

A pesar de que McNeal señaló en 1965 la existencia de dos entidades premalignas en la próstata, que por la descripción e ilustraciones parecen corresponder a la displasia intraductal y la hiperplasia adenomatosa atípica ya comentada, de las que hizo una concreta descripción microscópica, posteriormente se ha ido generando gran confusión en la terminología de los procesos preneoplásicos prostáticos con la introducción de términos como "hiperplasia atípica", "hiperplasia atípica primaria", "hiperplasia epitelial atípica", etc (Kovi y cols.1988), que no solamente no aclaraban el espectro de lesiones supuestamente precancerosas, sino que introducían nuevas entidades que, posteriormente, se han reconocido como simples variantes de la hiperplasia nodular sin carácter maligno (hiperplasia de células basales, hiperplasia cribiforme de células claras) o bien hacían referencia a lo ya descrito por McNeal. Fué también este autor el que en este mismo trabajo propuso la hipótesis de que el carcinoma no surgía, como antes se pensaba, del epitelio atrófico, sino en áreas de persistencia de epitelio activo joven.

Kastendieck y cols. en 1976 y Kastendieck en 1980 introducen el término "displasia" para referirse a lesiones con atipia citológica del epitelio "atípicamente" proliferante y desorganización de la unidad morfológica entre epitelio glandular y estroma. Esta displasia podría aparecer en:

- a) la HN dando lugar a patrones "back-to-back" o cribiformes,
- b) en la hiperplasia postatrófica cuando deja de ser focal o lobular, con acini irregulares,
- c) en la metaplasia transicional y
- d) en los epitelios inflamados.

Si analizamos sus descripciones e imágenes vamos como en el primer caso (displasia en HN) al que llama primero "hiperplasia atípica" y posteriormente "hiperplasia atípica

INTRODUCCION

primaria"(HAP) e "hiperplasia displásica" , parece corresponder a lesiones de HAA y a NIP de alto grado, mientras que en las otras entidades no hay relación con ninguna lesión actualmente aceptada como precancerosa (NIP e HAA).

Posteriormente, Dhom en 1985 aplica el término de HAP, entre otras, a la HCB e HCCC. La imagen que presenta como "hiperplasia cribiforme atípica" parece ser semejante a lo que hoy llamamos NIP grado 3 (Dhom 1985,pag.293, fig.23).

Tannenbaum y Droller en 1987 compararon el término "displasia" de Kastendieck con su "hiperplasia epitelial atípica"(HEA), pero las imágenes que ofrecen de esta lesión en su variedad cribiforme son similares a la HCCC, las del tipo "papilar" a la "hiperplasia papilar florida", y las de tipo "adenomatoso" y "tubular" a la HN adenomatosa o la HAA (el pequeño aumento hace difícil precisar)(Tannenbaum y Droller 1987,pags.92 y 93,Figs 1,2,3,4 y 5).

Uno de los más clarificadores trabajos en el tema de las lesiones premalignas de la próstata, y más definitivo por su precisa descripción morfológica y rigurosidad, es el que McNeal y Bostwick publican en 1986. En él proponen y desarrollan el concepto de "displasia intraductal" (DI) como una entidad antes incluida de forma poco clara en la confusa terminología ya comentada, y que ya se vislumbraba en el clásico trabajo de McNeal de 1965 con el nombre de "cambio premaligno intraductal".

Estos dos autores señalan que esta lesión, a la que consideran como probable precursor biológico del carcinoma, con el que se asocia con mucha frecuencia, es fácil de identificar a pequeño aumento (x40) como glándulas agrupadas que presentan un epitelio de espesor variable y más intensamente teñido que el de otras normales adyacentes . Lo anterior también puede encontrarse en conductos. A gran aumento (x400) es posible establecer una gradación de 1 a 3 basándose en las siguientes características:

Grado 1.- Sólo se observa aumento del tamaño nuclear y variabilidad de éste (anisocariosis), así como agrupamiento de núcleos ("crowding"), con irregularidad del

INTRODUCCION

espacio internuclear. A veces puede apreciarse eosinofilia, núcleos oscuros filiformes y algunos nucleolos pequeños (Fig.24, flecha). Nosotros consideramos estos núcleos filiformes como formas involutivas, al haberlos observado también en glándulas monoestratificadas, tanto libres en la luz como en el epitelio.

Grado 2.- Hay mayor hiperchromasia y aumento del tamaño nucleares, anisonucleosis e irregularidad en el espaciamiento. La cromatina es finamente granular con algunas condensaciones bajo la membrana nuclear. Los nucleolos son más numerosos y prominentes, pero todavía no muy abundantes. Son más raros los núcleos oscuros filiformes pero más frecuentes los citoplasmas intensamente eosinófilos (Fig.25).

Grado 3.- La característica principal es la presencia de nucleolos grandes, eosinófilos y prominentes en la mayoría de las células. La atipia nuclear es similar a la del carcinoma. Hay mayor marginación de cromatina nuclear. El agrupamiento nuclear es muy variable, y a menudo menor que en los otros grados. Igual ocurre con la anisocariosis. Es posible encontrar, en áreas de gran proliferación, patrones trabeculares similares al carcinoma cribiforme (patrón 3 de Gleason, Gleason 1977), sin embargo, suele haber una capa intacta de células basales separando estas glándulas del estroma (Fig.26). En ocasiones es posible encontrar mitosis en el epitelio, que tan raras son tanto en las glándulas normales como en los carcinoma (Figs.27).

Es de destacar que estos autores encontraron displasia en el 82% de próstatas con carcinoma y sólo en el 43% de los casos benignos de autopsia.

Probablemente, el término que está alcanzando más aceptación últimamente es el de "neoplasia intraepitelial prostática", como modificación de Bostwick y Brawer en 1987 sobre el anterior de DI y cuya contrapartida morfológica podemos ver en el diagrama de Bostwick y Brawer (Esquema 1). En él observamos como la NIP 1 correspondería a displasia muy leve, el grado 2 a la moderada y el 3 a la displasia grave-carcinoma in situ.

El estadio precursor acaba cuando las células malignas invaden el estroma, rompiendo la capa de células basales y fragmentando la membrana basal. Los cambios

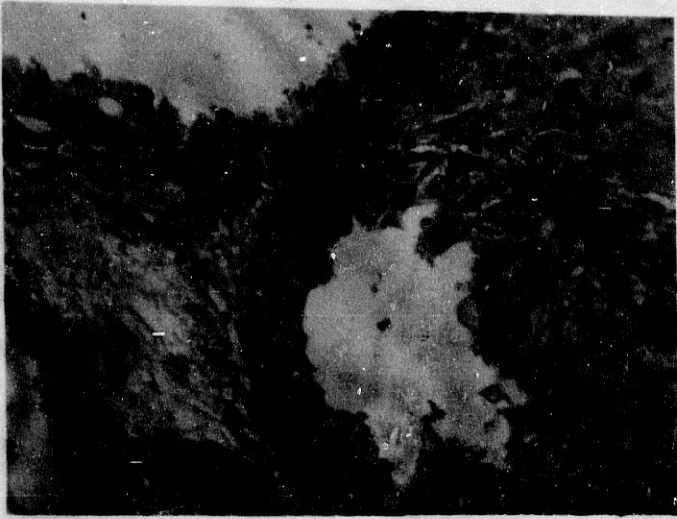


Fig.26 H&E x100



Fig.27 H&E x250(inmersión)

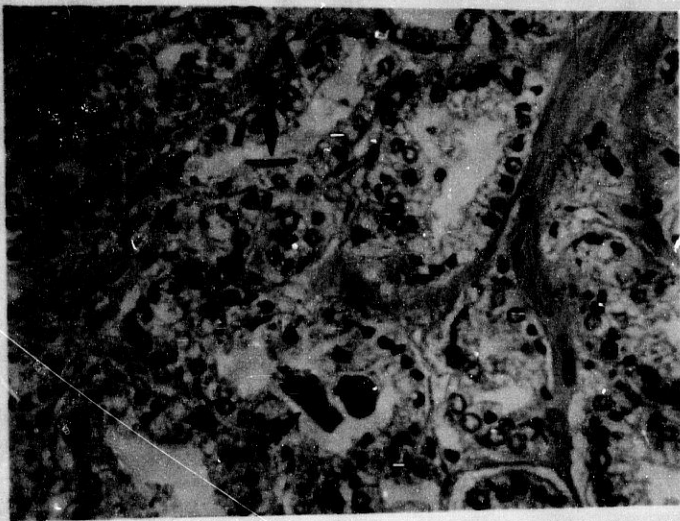


Fig.30 H&E x100



Fig.28

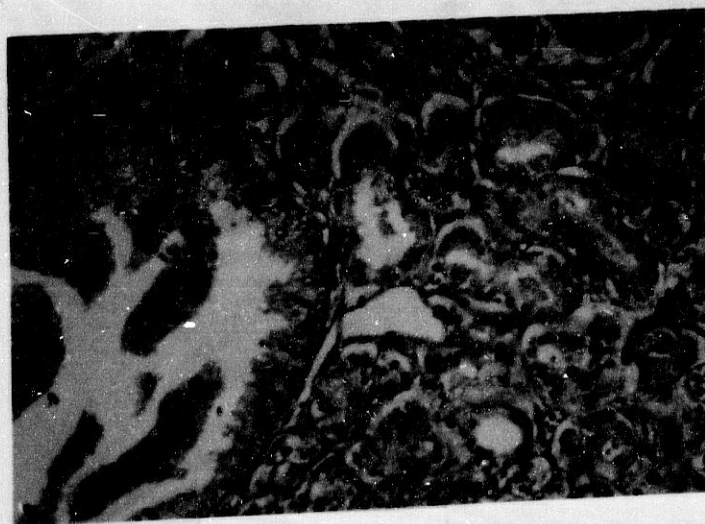
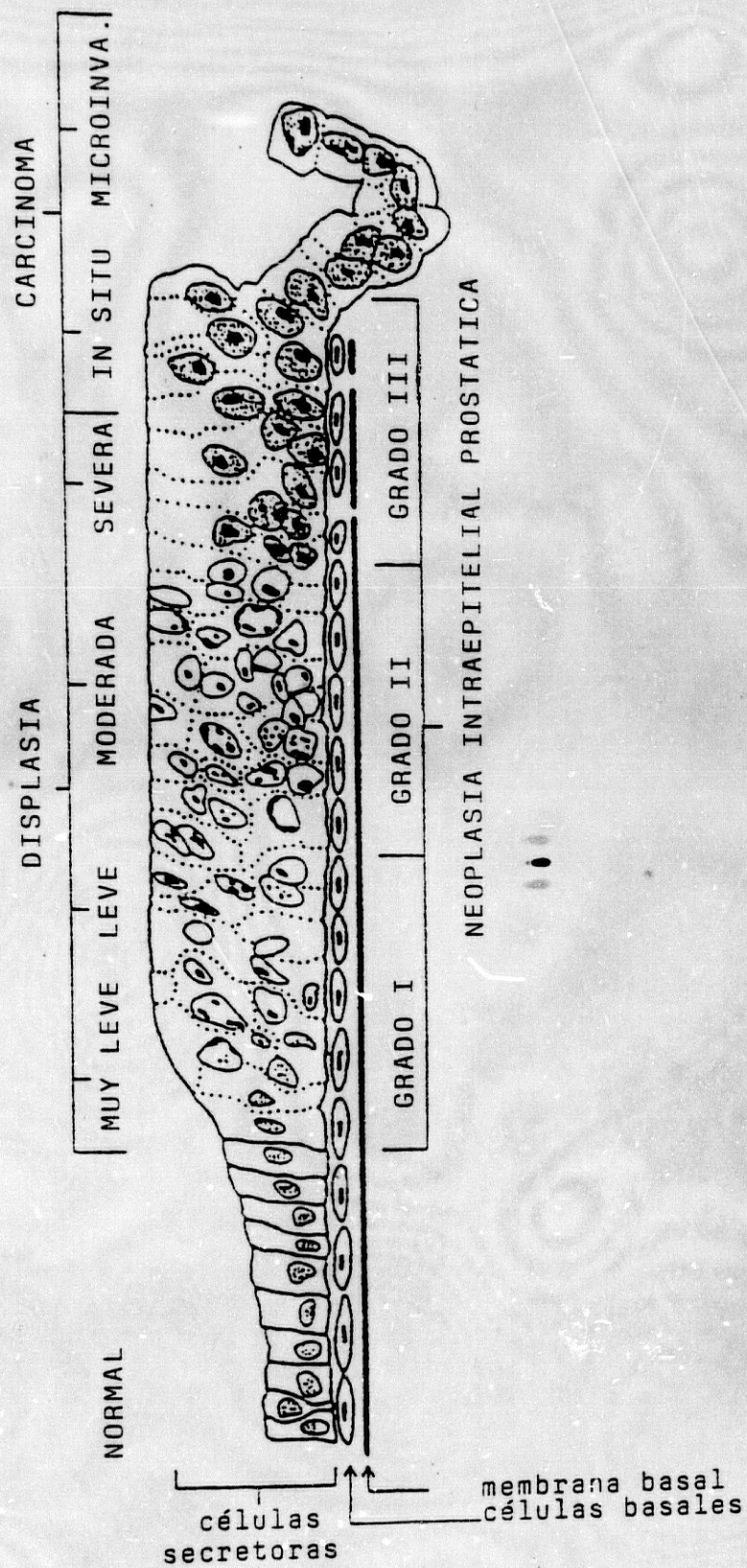


Fig.29 H&E x50



Esquema 1. Progresión de la neoplasia intraepitelial. (Modificado de Bostwick y Brawer 1987).

INTRODUCCION

displásicos parecen comenzar en la capa superficial, quizás en respuesta a carcinógenos luminales. La rotura de la capa basal y membrana ocurre en la NIP 3 ó carcinoma invasor precoz (Bostwick y Brawer 1987).

La justificación para el cambio de nombre la basan en que el término "displasia" es ambiguo y debe reservarse para el uso clásico en malformaciones resultantes de un mal desarrollo embrionario (Rywlin 1984), así como a la inseguridad sobre el origen ductal, acinar o ambos, de la lesión.

Otro reciente término aplicado a este grupo de lesiones, es el de Kovi y cols., que en 1988 no pueden evitar añadir uno más a la larga lista que ellos mismos recogen (17 diferentes denominaciones, pero que no incluye la de NIP probablemente por la proximidad en el tiempo de las publicaciones). El nuevo nombre es el de "hiperplasia atípica de grandes acini" (HAGA). Según sus autores este término es más correcto que el de displasia intraductal, puesto que la lesión de que ambos hablan, supuestamente ocurriría sólo en las grandes glándulas tubulares. A pesar de ésta novedad, las imágenes con que la ilustran parecen corresponderse con bastante fidelidad con los grados propuestos por McNeal y Bostwick. Así mismo, la asociación con carcinoma y la presencia en próstatas normales es también muy similar (86'8 y 37'9% respectivamente).

Por último, es el mismo Mostofi, que un año antes propuso junto a Kovi el término anterior, el que utiliza uno nuevo: "hiperplasia con cambio maligno" (HCM) (Mostofi y cols. 1989), precisando ahora que el criterio diferenciador entre los grados es exclusivamente la morfología nuclear.

En la siguiente relación se exponen algunos de los términos aplicados a la lesión que ahora llamamos NIP:

INTRODUCCION

- 1965....McNeal!.....Cambio premaligno intraductal.
1976....Kastendieck....Displasia e hiperplasia atípica.
1980....Kastendieck....Hiperplasia displásica.
1985....Dhom.....Hiperplasia atípica primaria.
1986....McNeal y Bostwick...Displasia intraductal.
1987....Tannenbaum y Droller...Hiperplasia epitelial atípica.
1987....Bostwick y Brawer....Neoplasia intraepitelial.
1988....Kovi y cols.....Hiperplasia atípica de grandes acini.
1989....Mostofi y cols...Hiperplasia con cambio maligno.
1989....(Bethesda).....Neoplasia intraepitelial prostática periférica.

En Marzo de 1989, el "Proyecto Nacional para la detección del cáncer" reunido en Bethesda, decidió normalizar definitivamente la terminología y aceptar bajo el clásico término "hiperplasia atípica" las dos variantes de lesiones malignas reconocidas (Helpap 1989):

1-Hiperplasia adenomatosa atípica de pequeños acini, de la zona central prostática, con grados de atípia bajos a elevados (debiendo entenderse "zona central" desde el punto de vista topográfico y correspondiendo a la zona transicional de McNeal).

2-Neoplasia intraepitelial prostática periférica, con bajos o altos grados de atípia.

INTRODUCCION

CARCINOMA INCIDENTAL (CI).-

Aunque lógicamente debe considerarse dentro de las lesiones malignas, su peculiar histología unida a su relativa frecuencia en material resecado por patología benigna, hacen aconsejable considerar a esta entidad entre las lesiones elementales de la próstata.

Se define como tal aquel carcinoma hallado de forma inesperada en tejidos resecados por hiperplasia nodular (Dhom 1985) que englobaría el estadio A de Whitmore (Whitmore 1956). A diferencia del carcinoma invasivo usual, suelen estar originados en la zona transicional (McNeai, Redwine y cols. 1988, Villers y cols. 1989), como puede observarse en la reconstrucción tridimensional de una prostatectomía radical de la fig.28 (color verde:carcinoma de zona transicional, color rojo:carcinoma periférico).

Histológicamente, aparecen como tumores de pequeño tamaño, formados por glándulas pequeñas y homogéneas correspondientes a patrones 1,2 y 3 de Gleason (Gleason 1977). Falta la capa de células basales y los núcleos muestran atipicidad con nucleolos prominentes (Figs.29 y 30). Esta morfología es muy similar a la de la HAA, con la que parece haber un espectro lesional, al compartir las glándulas pequeñas y carencia de capa basal, pero la mayor heterogeneidad del tamaño y la falta de atipicidad nuclear y nucleolos prominentes (> de 1 micra), ayudan a hacer el diagnóstico diferencial. Esto se facilita si hay mucinas ácidas intraluminales o "cristaloides" (Gleason 1985, Srigley 1988). Estas últimas estructuras aparecen entre el 10 y el 23% de los casos de adenocarcinoma (Holmes 1977, Jensen y cols. 1980, Ro y cols. 1986) y en un 3'6% de casos de hiperplasia nodular (Bennett y Gardner 1980), y reciben este nombre por su aspecto geométrico y refringente pero carente de una verdadera estructura periódica (Ro y cols. 1986). Aunque no específicos, son útiles por su frecuente asociación a glándulas malignas. No deben confundirse con los cuerpos amiláceos, tan frecuentes en la próstata normal e hiperplásica (Fig.30, flechas).

INTRODUCCION

Algunos autores utilizan término de carcinoma in situ para estos tumores (Tannenbaum 1975), lo cual creemos inadecuado por tratarse de procesos neoplásicos en los que está alterada la normal relación entre los acini y el estroma y no limitarse a una proliferación epitelial dentro de la glándula ("in situ").

Es de interés señalar que recientemente se ha identificado una morfología especial en muchos de los carcinoma originados en la zona transicional, consistente en glándulas bien diferenciadas de tamaño y contornos variables, con un epitelio alto y citoplasma claro (McNeal, Alroy y cols. 1988, McNeal, Leav y cols 1988). En los cánceres originados en esta zona parece que la penetración capsular es mucho más rara y de localización anterior, con márgenes de resección anteriores afectos relativamente comunes (McNeal, Redwine y cols. 1988, McNeal, Villers y cols. 1990).

Planteamiento y Objetivos

II. PLANTEAMIENTO y OBJETIVOS.

En los últimos años se asiste a un especial interés por los estadios premalignos de diferentes entidades neoplásicas. Esto no es sino el reflejo de que la Medicina actual, con el advenimiento de nuevos métodos diagnósticos y terapéuticos, está virando en sus objetivos hacia la detección precoz y la prevención de la enfermedad más que al tratamiento de la misma.

En este sentido, es posible observar como, cada vez más, el médico, en nuestro caso el urólogo y el patólogo, intentan detectar clínicamente y reconocer histológicamente aquellas lesiones consideradas estados preneoplásicos o asociadas a ellos, para evitar el desarrollo del proceso maligno.

Resulta evidente que el primer paso en este intento debe venir de la histopatología, que ha de identificar y establecer esas lesiones, para ser capaz de informar al clínico sobre la presencia, riesgos y probabilidades de evolución de estos procesos, habitualmente de tamaño microscópico y que pasan desapercibidos a las exploraciones rutinarias, siendo descubiertos como hallazgos casuales, pero no por ello menos importantes para la salud del paciente.

En el caso de la próstata, destacan lesiones como los estadios displásicos pretumorales (hoy NIP), la hiperplasia adenomatosa atípica, y otras supuestamente sin potencial maligno pero que a menudo se diagnostican mal como carcinomas (hiperplasia de células basales, hiperplasia cribiforme de células claras y adenosis esclerosante).

Debido al interés que estas lesiones nos suscitaron, sobre todo por sus posibles implicaciones clínicas, como la necesidad de seguimiento o los posibles errores el

PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

diagnóstico anatomopatológico, nos decidimos a revisar el material inicialmente diagnosticado como hiperplasia nodular en los años 1987,88 y 89. Un especial cuidado se puso en el descubrimiento de la NIP, que tanta literatura está generando en los últimos años al ser reconocida de forma consensuada como el verdadero precursor del carcinoma periférico de la próstata y que hasta ahora prácticamente sólo se ha estudiado en piezas de prostatectomía y autopsias, descuidándose la posibilidad de aparición dentro de la HN, la cual se origina sobre áreas prostáticas diferentes del carcinoma (zona transicional y periuretral), y que, a fin de cuentas, es la patología más frecuente de este órgano.

Tras una primera fase de reconocimiento y valoración de la incidencia de estos procesos, y debido a los grandes problemas de diagnóstico diferencial que suelen plantear entre ellas y con otras lesiones, se consideró la posibilidad de realizar un estudio inmunohistoquímico sobre los casos encontrados, en un intento de definir los criterios inmunofenotípicos de cada uno por medio del marcaje con anticuerpos, lo que hasta ahora se ha hecho esporádicamente en algunos casos y con número limitado de marcadores. A esto se uniría la posibilidad de establecer la expresión de ciertos antígenos en el tejido prostático normal adyacente a las lesiones, lo que está escasamente estudiado.

Los objetivos del estudio fueron, por tanto:

1º. Valorar la incidencia en el material prostático de hiperplasia nodular, de las lesiones con capacidad preneoplásica, así como de otras que habitualmente son poco reconocidas y que pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial con patología premaligna.

2º. Establecer la expresión en esas lesiones de marcadores inmunohistoquímicos para

PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

definir las características fenotípicas de ellas, en un intento de auxiliar al diagnóstico anatomopatológico.

3º. Proponer, a partir de los estudios anteriores, las posibles relaciones etiopatogénicas entre aquellas lesiones.

Material y Métodos

III. MATERIAL Y METODOS

Los casos clínicos para la valoración microscópica se obtuvieron del archivo del departamento de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de Granada y consistieron en un total de 156 muestras diagnósticadas como hiperplasia nodular prostática recibidos durante los años 1987, 1988 y 1989. De éstos, 99 correspondían a adenomectomías (tipo Millin y Frei) y 57 a resecciones transuretrales (RTU). El material se procesó rutinariamente con fijación en formaldehído al 10%, inclusión en parafina, corte con microtomo a 3 micras y tinción con hematoxilina & eosina, tras lo cual se estudiaron microscópicamente.

De los casos anteriores se descartaron 21 por no ser valorables debido, bien al intenso artefacto que en muchos casos produjo la RTU o a la escasez del material. De ellos, 20 correspondieron a RTU y sólo 1 a adenomectomía, ésta última por consistir casi exclusivamente en estroma con escaso componente glandular.

La media de material estudiado fué 5'8 secciones de tejido en las adenomectomías y 3'8 portas en las RTU. Se consideró que estas cantidades eran aceptables para el despistaje de lesiones que, como la NIP, eran multifocales. Por supuesto, al ser los datos anteriores medias aritméticas implican que unos casos estaban más muestreados que otros debido al tamaño de los nódulos. Para cada caso se tabularon una serie de datos y hallazgos histológicos (Tabla 2):

La cantidad de material ya hemos comentado que hacía referencia al número de fragmentos seleccionados macroscópicamente de las piezas de adenomectomías, y al

Tabla 2.-

FILIACION....	INFLAMACION			NIP	OTRAS LESIONES
	Tipo Interv.	Cant. mat.	Intens. Tipo Local.		
..
..
..

MATERIAL Y METODOS

número de portas que contenían las muestras de RTU.

La **inflamación** se clasificó con 1,2,3 ó 4 cruces:

- + Elementos inflamatorios crónicos o agudos dispersos y en escaso número.
- ++ Focos evidentes pero escasos de inflamación aguda o crónica.
- +++ Focos abundantes de inflamación en la mayoría de los campos microscópicos.
- ++++ Masiva infiltración por elementos inflamatorios con áreas necróticas.

En la inflamación se valoró, además: el **predominio** de cada tipo de infiltrado (agudo, crónico, o ambos) así como la existencia de componente granulomatoso; la **proximidad** (menos de 1/2 campo de pequeño aumento) o **alejamiento** (más de 1/2 campo de pequeño aumento) de focos inflamatorios a lesiones displásicas.

Se consignó, asimismo, la **existencia** o no de NIP, su **grado**, el **número de glándulas afectadas** y, cuando fué posible, si estaban **dentro** o **fuera** de un nódulo hiperplásico.

Para estudiar estadísticamente la posible relación entre la inflamación y la existencia de NIP se valoraron:

a) la relación entre el grado de inflamación y la existencia o no de NIP. Para ello se agruparon los casos en **intensa** inflamación (3 y 4 cruces) y **leve** (1 y 2 cruces), obteniéndose así una tabla tetracórica a la que se aplicó, como al resto de las variables, el Test de Fisher para comparación de caracteres cualitativos en los hay alguna casilla con valor inferior a 5.

b) la relación entre el tipo de inflamación y la existencia de NIP. Para ello se agruparon los casos en inflamación **crónica** (incluida la granulomatosa) y **aguda**, siendo ésta el resto y considerando como tal aquella de composición mixta con gran proporción

MATERIAL Y METODOS

de infiltrado agudo.

c) la relación entre la localización del infiltrado (próxima y alejada) y el grado de la NIP.

d) la relación entre grado de inflamación y grado de NIP.

e) " " " tipo de inflamación y " "

Por último, se consignó la presencia de otras lesiones elementales relevantes, como formas especiales de HN hasta ahora poco reconocidas y a menudo confundidas, así como otras lesiones premalignas (HAA) y carcinomas incidentales. Para establecer las posibles relaciones estadísticas entre estas variedades lesionales entre sí, con la NIP y con el grado de inflamación, se agruparon por parejas y se les aplicó el Test de Fisher para comparación de variables cualitativas.

INMUNOHISTOQUIMICA:

En un intento de definir las características inmunohistoquímicas de las diferentes lesiones prostáticas halladas se eligieron fundamentalmente marcadores epiteliales, pues es el epitelio el componente histológico más relevante de aquellas. Así, se utilizaron anticuerpos frente a los siguientes antígenos:

1.- Antígeno prostático específico (PSA) policlonal (DAKO, Dinamarca).

Se trata de una glicoproteína de cadena simple y 33 Kdaltons aislada por Wang y cols en 1979, órganoespecífica y producida por las células epiteliales prostáticas benignas y malignas, siendo expresado tanto por células acinares como ductales, así

MATERIAL Y METODOS

como por las secreciones lumbales, pero no en glándulas periuretrales, vesículas seminales ni urotelio, ni tampoco en las células basales de los acini normales (Ordoñez y cols 1990, Shevchuk 1987). Su presencia en el suero hacen de él, junto con la FAP, un buen marcador bioquímico de la patología prostática (Ferro y cols 1987). También es utilizado rutinariamente en la mayoría de estudios inmunohistoquímicos de la próstata, resultando muy útil para el diagnóstico del origen de metástasis.

2.- Fosfatasa ácida prostática (FAP) policlonal (BIO YEDA, Israel)

Se trata de un isoenzima de la fosfatasa ácida, con un peso molecular de 100 Kdaltons, que se produce, como el PSA, en las células acinares y ductales prostáticas, con una distribución citoplasmática y en superficie luminal (Ordoñez y cols 1990). Resulta de utilidad similar al anterior, aunque es menos específica, pues se ha demostrado su presencia en tumores endocrinos, mamarios, renales, vesicales y cloacogénicos (Ordoñez y cols 1990, Epstein y cols 1986, Fernández y cols 1990).

Hay autores que recomiendan el uso de anticuerpos policlonales para el PSA y FAP por proporcionar una mayor sensibilidad (Shevchuk 1987, Ordoñez 1990).

3.- Antígeno epitelial de membrana (EMA) monoclonal (DAKO, Dinamarca).

Es una glicoproteína presente en la mayoría de los epitelios del organismo y sus contrapartidas neoplásicas (con excepciones como el carcinoma hepatocelular, carcinoma adrenocorticales y tumores germinales malignos) así como en células plasmáticas y algunas células neoplásicas linfoides. Originariamente se extrajo de glóbulos grasos de la leche materna humana.

4.- Proteína S-100 (S-100) policlonal (DAKO, Dinamarca).

Es una proteína transportadora de calcio identificada inicialmente en el cerebro de varios mamíferos y llamada de esta manera por su solubilidad en sulfato amónico al

MATERIAL Y METODOS

100%. Es expresada por melanocitos, células de Langerhans, cartilago, adipocitos, células de Schwann, glia, epéndimo, glándulas sudoríparas ecrinas, células reticulares interdigitantes, glándulas salivares y células mioepiteliales, así como sus contrapartidas tumorales, resultando negativo en la próstata (Wick 1989, Kahn y cols 1982), aunque algunos autores, sintetizando su propio monoclonal, la ven expresada en el epitelio de este órgano (Loeffel y cols.1985) y en "células dendríticas" asociadas a carcinomas (Bigotti y cols. 1990).

5.- Vimentina monoclonal (DAKO, Dinamarca).

Es uno de los cinco principales filamentos intermedios del citoplasma celular, llamados así por tener al corte transversal un tamaño intermedio entre los microtúbulos y la actina, siendo su peso molecular de 52 Kdaltons (Fawcett 1987). Es encontrada de forma habitual en las células de naturaleza mesenquimal, tales como los endotelios, fibroblastos y células musculares lisas vasculares. También se ha encontrado en células de origen no mesodérmico como tumores epiteliales y neurales, túbulos renales en regeneración y la próstata (Rosai 1989, Gröne y cols 1987, Leong y cols 1988, Wernert y cols. 1987).

6.- Antígeno Leu-7 (Leu-7) monoclonal (BECTON- DICKINSON, USA).

El anticuerpo correspondiente es una inmunoglobulina monoclonal del tipo IgM obtenida frente a un antígeno que es expresado por las células linfoides de tipo "natural-killer" (NK) y linfocitos granulares grandes del sistema linfoide T (Abo y Balch 1981). Posteriormente se ha descrito su expresión por tejidos neuroendocrinos y la próstata (Wahab y Wright 1985, Michels y cols. 1987, Chan y cols 1988).

MATERIAL Y METODOS

De los casos de lesiones atípicas de la próstata halladas en el estudio morfológico se seleccionaron 10 casos de HCB, todos los de HCCC (2 casos), todos los de AE (3 casos), 5 de los 8 de HAA, todos los de NIP 3 (4 casos) y 5 de los 6 de carcinoma incidental. Aquellos no procesados para inmunohistoquímica se debió a la escasez de lesión que se perdió en el nuevo proceso de corte de los bloques de parafina.

Las técnicas de marcaje fueron las de peroxidasa-antiperoxidasa (PAP) para el PSA, FAP y S-100, y de avidina-biotina (AB) para el resto de anticuerpos. Estas técnicas permiten detectar la presencia de un antígeno celular por medio de la unión específica de un anticuerpo frente a él, al que, a su vez, se une una cadena de anticuerpos que acaba en un enzima al que al final se administrará un substrato, obteniéndose de su interacción un producto visible con microscopía óptica. El enzima es la peroxidasa y el substrato el agua oxigenada que acaban proporcionando oxígeno que oxida un último producto, la diaminobencidina (DAB), la cual aparece de color parduzco brillante sobre la zona donde se encuentra el antígeno buscado (Fig.31).

El animal de origen y las diluciones de los anticuerpos primarios utilizados fueron:

PSA....conejo.....1/400
FAP....conejo.....1/1000
EMA....ratón.....1/50
S-100...vaca.....1/100
Vimentina..ratón..1/50
Leu-7...ratón.....1/10

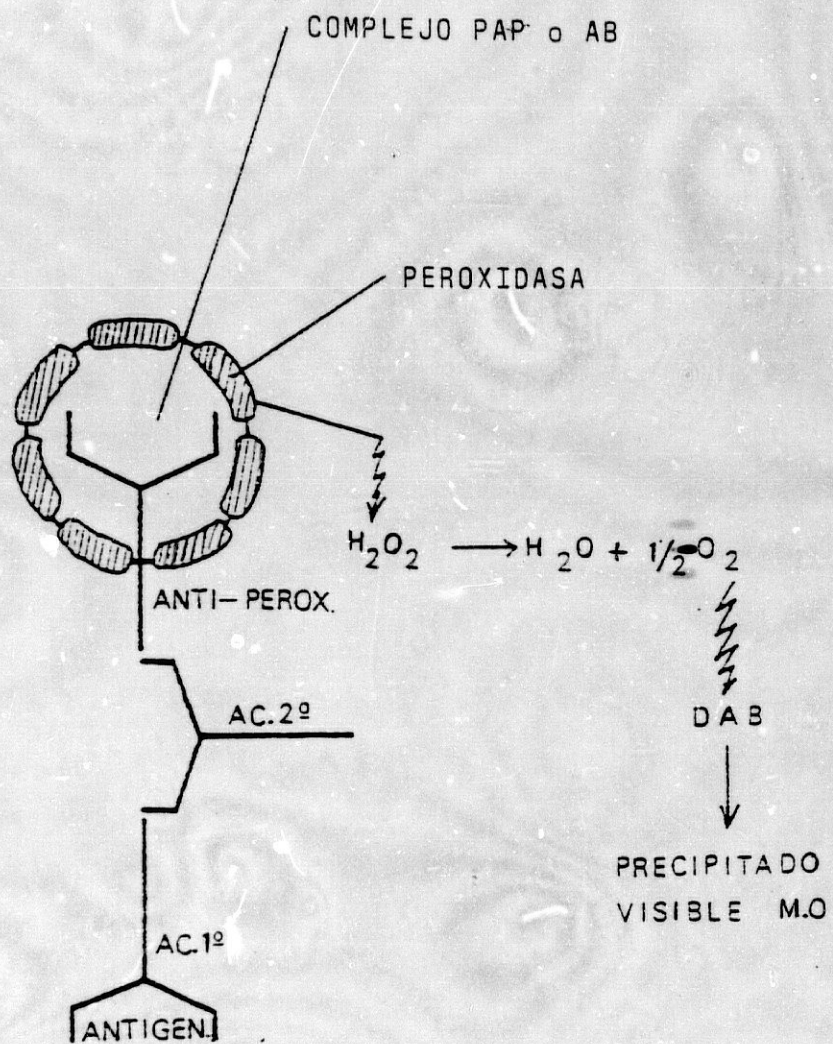


Fig.31 Fundamento técnico del marcaje inmunohistoquímico.

MATERIAL Y METODOS

El proceso consiste en los siguientes pasos:

- 1º Fijación del tejido en formol tamponado.
- 2º Desparafinación del tejido sobre los portas en 2 baños de xileno de 10 minutos cada uno, seguido de otro más para limpieza y 2 de alcohol absoluto para retirar el exceso de xileno.
- 3º Inhibición de la actividad peroxidásica endógena con H₂O₂ al 1% en metanol durante 30 minutos.
- 4º Hidratación progresiva en baños de concentración decreciente de alcohol y en agua destilada.
- 5º Lavado en solución buffer (fosfato buffer salino o "PBS") durante 5 minutos.
- 6º Incubación con suero normal de cerdo (PAP) o conejo (AB) durante 20 minutos, para bloquear las fijaciones inespecíficas del anticuerpo primario ulterior.
- 7º Incubación con anticuerpo primario específico durante 24 horas a 4 grados.
- 8º Lavado de los portas en 3 baños de PBS de 3 minutos cada uno.
- 9º Incubación con anticuerpo secundario o "puente" (cerdo-anticonejo para la PAP y conejo-antirratón + biotina para la AB, a 1/50 y 1/100 respectivamente), durante 30 minutos.
- 10º Repetición del 8º.
- 11º Incubación con complejo peroxidasa-antiperoxidasa de conejo (1/100) o complejo avidina-biotina (dilución standard del kit comercial) durante 30 minutos.
- 12º Repetición del 8º.
- 13º Revelado bajo control microscópico con diaminobencidina+H₂O₂ durante 5 minutos.
- 14º Lavado con agua corriente, contrastado con hematoxilina, deshidratación, aclarado y montaje.

MATERIAL Y METODOS

Hay que señalar que en todos los casos se utilizaron controles positivos y negativos adecuados:

PSA: tejido prostático normal y el propio de los cortes (+), sección de próstata normal incubada con PBS en vez de anticuerpo primario, siendo el resto del proceso idéntico (-).

FAP: igual al anterior.

S-100: sección de un caso de melanoma (+) e incubación del mismo con PBS (-).

EMA: sección de tejido renal, en el que son positivos los túbulos renales distales y colectores (+). Incubación con PBS (-).

VIMENTINA: sección de tejido con abundantes vasos sanguíneos, además de los propios del tejido prostático de cada caso (+). Incubación con PBS (-).

LEU-7: tejido prostático normal (+) e incubación con PBS (-).

Una vez conseguida la inmunotinción se pasó a su valoración histopatológica, en la que se consideraron varios parámetros para cada anticuerpo:

- tipo de estructura que marcaban: epitelio, estroma, vasos, etc.
- en el caso del epitelio: porcentaje de glándulas con positividad, porcentaje de células dentro de ellas y localización de esas células en la estructura glandular.
- intensidad subjetiva de la tinción (+, ++, +++) y comparación con la de otras

MATERIAL Y METODOS

estructuras normales del mismo corte (\triangleright ó \triangleleft).

Todos estos datos se tabularon y de su lectura se extrajeron los resultados.

Resultados

IV. RESULTADOS

A) Resultados HISTOPATOLOGICOS:

En los 135 casos que resultaron valorables se estudiaron los parametros antes mencionados y que se verán por separado.

Inflamación:

Debido al conocimiento de que la inflamación puede determinar fenómenos displásicos en los epitelios, entre ellos la próstata (Kastendieck y cols. 1976), se pensó que sería conveniente estudiar la presencia de aquella en nuestro material por su posible relación con imágenes glandulares sugerentes de NIP.

En todos los casos se encontró un mayor o menor grado de inflamación, que, desglosándolos con la gradación ya comentada, resultaron así:

- + 29 casos (21'4%)
- ++ 78 casos (57'7%)
- +++ 24 casos (17'7%)
- ++++ 4 casos (2'9%)

En la mayoría de las ocasiones la inflamación era de predominio crónico (91 casos, 67'4%), en 41 casos de tipo mixto agudo/crónico (30'3%) y 3 casos con componente granulomatoso (2'2%).

RESULTADOS

La proximidad o lejanía del infiltrado inflamatorio a la glándula displásica sólo se estudió, como es lógico, en aquellos en que dicha lesión estaba presente, por lo que nos referiremos a aquel parámetro tras expresar los resultados de éste último.

Lesión displásica:

Este fenómeno se observó en 20 casos (14'81%) y estaba ausente en 115 (85'18%), repartiéndose los grados como sigue:

grado I...14 casos	(70%)
grado II...2 casos	(10%)
grado III..4 casos	(20%)

De los 14 casos grado I, 9 de ellos eran lesiones focales en 1 glándula con el resto del epitelio normal, otros 3 consistían en sólo una glándula y otros 2 tenían dos glándulas con esta lesión.

En los casos grado II, uno afectaba a una única glándula y otro a dos.

En los grado III, uno de ellos tenía dos glándulas afectas, otro 4, otro 5 y el restante 7. El de 5 presentaba, además, tres de grado II y tres de grado I, en un fragmento independiente del que contenía la lesión de mayor grado.

Cuando fué posible, se determinó si la glándulas con NIP estaba dentro o fuera de un nódulo hiperplásico observándose:

- 4 casos de NIP I estaban dentro, siendo todos focales; 4 estaban fuera (dos focales y uno de una glándula completa). En los seis casos restantes no pudo establecerse si se encontraban dentro o fuera.

-De los casos con grado II, uno estaba fuera y el otro no pudo determinarse.

RESULTADOS

-En 2 de los grado III no se podía precisar si estaban dentro o fuera, otro estaba fuera y otro estaba dentro. La morfología de este último caso de NIP III era algo diferente al resto de los del mismo grado, pues el epitelio era algo más alto, y los citoplasmas más amplios y claros.

Un resumen de los datos anteriores se puede observar en la tabla 3.

Al aplicar el Test de Fisher a las tablas obtenidas al correlacionar grados, tipo y proximidad de inflamación con la existencia y grado de NIP se obtuvo significación estadística ($p = 0'033$) en la relación entre el **tipo de inflamación** (crónica) y la **existencia de lesión displásica**. Por el contrario, no se encontró significación entre:

grado de inflamación/ existencia de NIP

" " " / grado de NIP

tipo de inflamación/ "

localización (proximidad) del infiltrado/ grado de NIP

No siempre fué fácil decidir el grado, tipo y relación con la glándula del infiltrado, ya que en muchas ocasiones había variedad dentro del mismo caso, por lo que se consideró la relación de dicho infiltrado con la mayoría de las glándulas del grado predominante para cada caso.

Por último, se estudió también la presencia de otras lesiones que pudieran ser significativas y que hasta ahora han sido poco tenidas en cuenta a la hora de emitir diagnósticos anatomopatológicos en pacientes con HN en la mayoría de los hospitales. Estas lesiones son la HCC, la HAA, la HCB y la adenosis esclerosante. Asimismo, se consignó, cuando aparecieron, la presencia de carcinomas incidentales que hubieran pasado desapercibidos. No se recogieron hallazgos tan frecuentes como la metaplasia transicional o escamosa, infartos, nódulos estromales, etc.

RESULTADOS

Hiperplasia de células basales:

Esta variedad de HN apareció en 18 casos (13'33%) de los 135 valorables, siendo 10 de ellos de tipo "incompleto", en 7 "mixto" (completa e incompleta según áreas), y en un caso "completo". En 3 casos coexistió con adenosis esclerosante, siendo uno de ellos una forma híbrida de estas dos lesiones (diagnóstico cortesía del Dr. A.G. Ayala, MD Anderson Hospital, Houston). En otros coincidió con NIP III y otro más se asoció a carcinoma incidental. Por último, tres casos se asociaron a HAA, estando muy próximos a ella o incluso mezclados sus nidos con las glándulas de ella (uno de ellos era un sólo nido de HCB). Este último caso presentaba una glándula con NIP I y un foco de HCCC, aunque el aspecto de éste último era algo diferente del típico, como ya hemos mencionado. Sólo en este caso la glándula de HCB era única, y en la mayoría de ellos formaba parte la lesión de un nódulo de HN (16 casos, y los restantes dudosos).

En una ocasión se observó mucina dentro de varios nidos de HCB con patrón adenóide, que resultó azul alcian positiva (Fig.32).

Consideramos de interés señalar que, en un caso, todas las glándulas de la HCB se componían de células que, aunque dispuestas en la forma habitual de esta lesión y siendo totalmente idénticas a pequeño aumento, los núcleos eran en todo similares a los de la NIP III, con prominentes nucleolos a veces adyacentes a la membrana nuclear y nucleoplasma claro (Fig.33). En glándulas próximas la morfología nuclear era similar. Al no haber sido descrita la posibilidad, hasta el momento, de NIP con acini tan pequeños y con esa morfología, nos decidimos a considerar el caso, con reservas, como una forma de HCB.

Adenosis esclerosante:

Sólo se hallaron 3 casos (2'22%), y los tres asociados a HCB. Uno de ellos era una

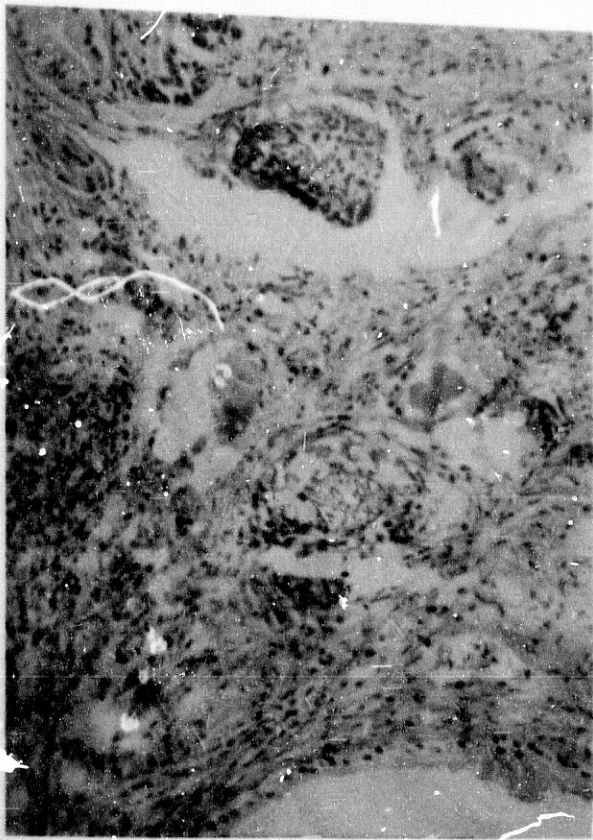


Fig.32 Azul Alc. x50

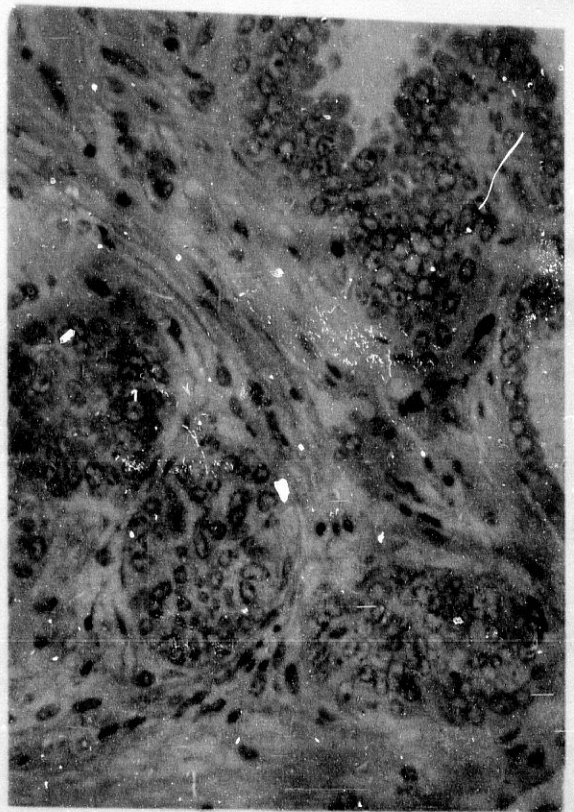


Fig.33 FAP x100

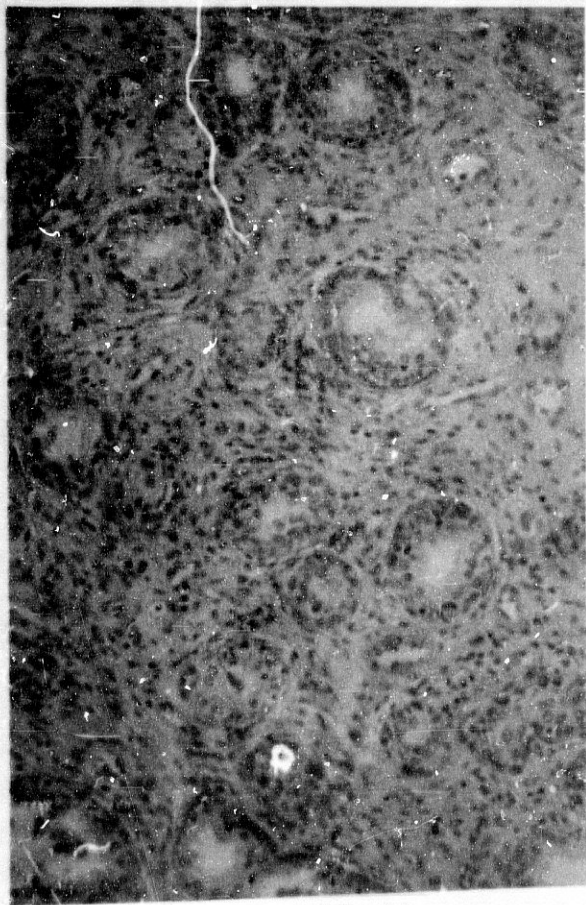


Fig.34 H&E x50



Fig.35 H&E x25

RESULTADOS

forma híbrida como ya se ha comentado, al observarse luces glandulares y estroma fibroblástico "activo" (Fig.34). Dos estaban dentro de un nódulo y el tercero no pudo precisarse.

Hiperplasia cribiforme de células claras:

Se observaron en dos ocasiones (1'48%) estando en ambos casos dentro de un nódulo de HN. En uno de ellos no había un claro patrón cribiforme, pero los citoplasmas eran altos y claros y sin signos de malignidad. este mismo caso mostraba en otros campos una HCB , HAA y NIP I.

Hiperplasia adenomatosa atípica:

Se encontraron 8 casos (5'92%), uno de ellos coincidente con HCB, HCCC y NIP I, otro con carcinoma incidental y NIP I y en tres con HCB. En tres del total de casos había también NIP de grado I, y en dos se observaron cristaloides en la luz glandular, lo que planteó problemas de diagnóstico diferencial con el carcinoma.

Carcinoma incidental:

De los 6 casos encontrados (4'44%), 2 (33'3.%) se hallaban asociados a NIP I, 1 a HAA (16'6%) y 1 a HCB (16'6%). Tres de ellos contenían cristaloides intraluminales y uno mucinas ácidas intraluminales . Cinco de ellos tenían un patron 2 de Gleason y otro 1. En 4 casos los focos de carcinoma aparecieron dentro de un nódulo hiperplásico, en uno había un foco dentro y otro fuera y en otro no pudo precisarse.

Un hallazgo curioso en 5 de los casos es la presencia de una retracción del estroma

RESULTADOS

que rodeaba a los pequeños acini tumorales, y que no se encontraba en las glándulas normales adyacentes, hallazgo que también encontramos en algunos casos de HAA y de glándulas hiperplásicas, aunque en éstas con mucha menor frecuencia (Fig.35). Este hallazgo lo interpretamos como un artefacto que por su localización y tipo de lesión en que aparece puede tener relación con la ausencia de células basales típica de estas lesiones (CI y HAA), lo que provocaría una situación especial en la interfase epitelio-estroma que posibilitaría la aparición de este fenómeno artefactual.

Cabe señalar la presencia en un caso de un carcinoma in situ sobre una metaplasia transicional y que coincidió con una NIP III en otro campo.

En el diagrama de barras de la tabla 4 se resumen las lesiones encontradas.

En la tabla 5 se observan las coincidencias entre lesiones.

El estudio mediante el Test de Fisher tras agrupar estas lesiones por parejas entre sí, con la NIP y con el grado de inflamación produjo una **significación estadística** ($p = 0'002$) entre HCB y AE , siendo los demás emparejamientos no significativos.

Otros hallazgos:

Como curiosidades halladas señalaremos las siguientes:

a) 9 casos en los que se observaba un aspecto apocrino en el apex de algunas células epiteliales, que solían aparecer en estructuras con aspecto ductal y, a menudo, rodeadas por inflamación .

b) Un extraño caso de metaplasia focal de apariencia cartilaginosa, que no pudo probarse por perderse en los sucesivos cortes a los que se iba a realizar técnicas

Número de glándulas displásicas

		Total					
		1	2	3	4	5	> 5
I	D	4					
	F	4					14
	?	4	2				
II	D						
	F		1				2
	?	1					
III	D		1				
	F					1	4
	?				1		1
							20

Tabla 3. Números de glándulas con neoplasia intraepitelial y localización dentro (D) o fuera (F) de nódulo hiperplásico

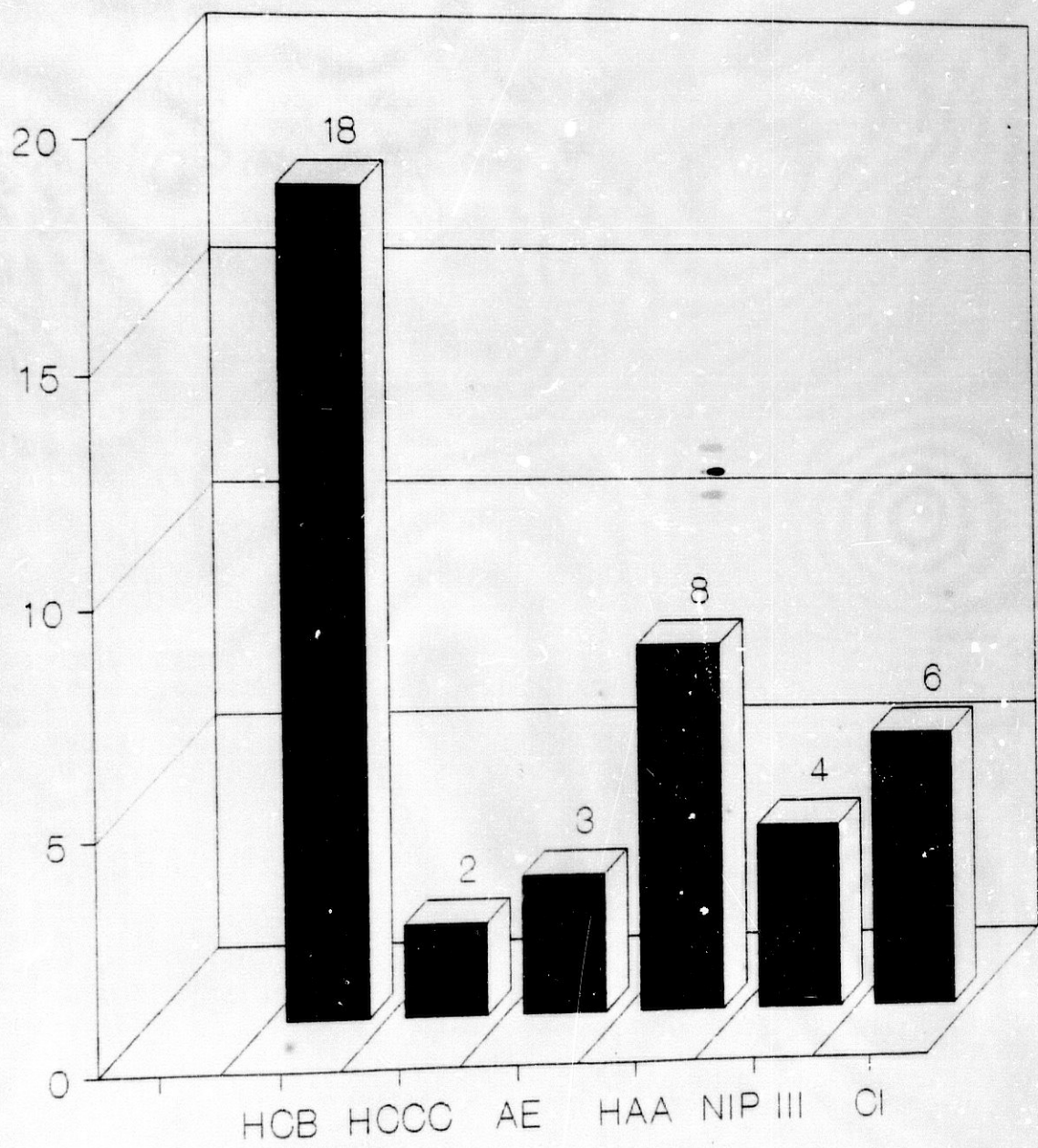


Tabla 4. Hallazgos

	0	HCB	HCCC	AE	HAA	NIP III	CI
HCB	13	\	1	3	3	1	1
HCCC	1	1	\		1		
AE	0	3		\			
HAA	4	3	1		\		1
NIP III	3	1				\	
CI	4	1			1		\

Tabla 5. Resumen de las coincidencias entre las lesiones halladas.

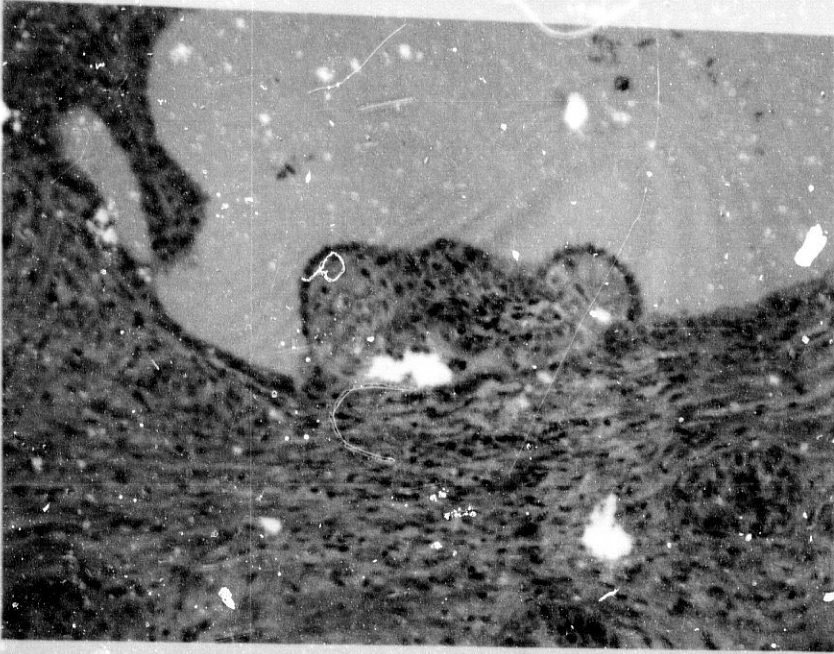


Fig.36 H&E x50

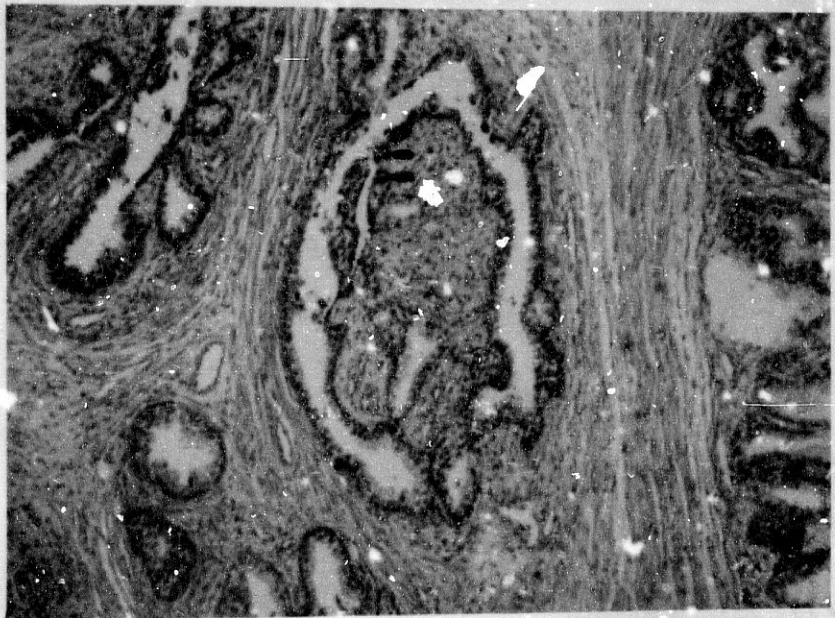


Fig.38 H&E x25

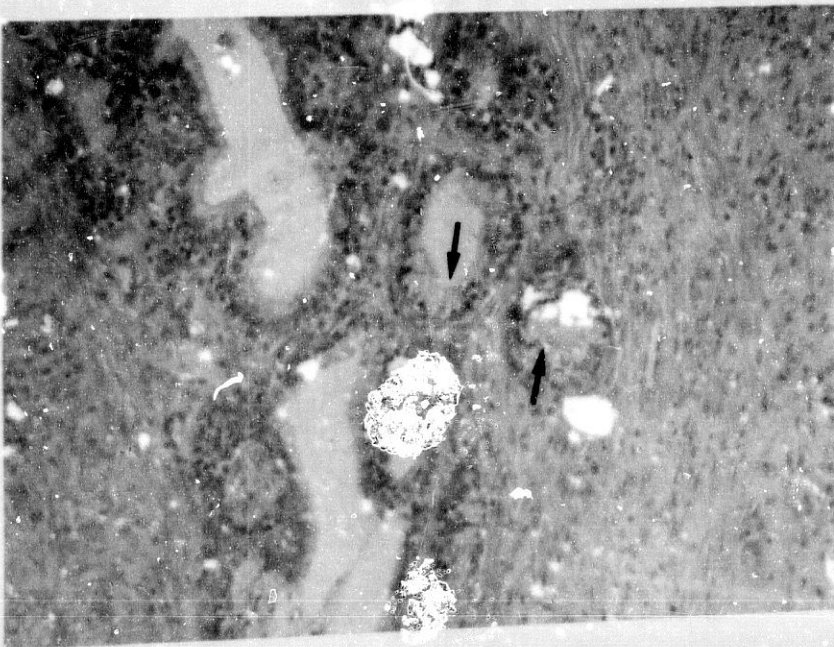


Fig.37 H&E x50

RESULTADOS

inmunohistoquímicas (Fig.36).

c) 3 casos de metaplasia mucinosa en pequeñas glándulas (Fig.37).

d) 2 casos de focos de hiperplasia de aspecto fibroadenomatoides (Fig.38).

B) Resultados INMUNOHISTOQUIMICOS:

ANTIGENO PROSTATICO ESPECIFICO

El anticuerpo frente a este antígeno tiñó, de forma selectiva, los epitelios glandulares de todas las glándulas normales e hiperplásicas del material, así como los de los conductos de pequeño calibre y las células superficiales de los conductos grandes en los que aparece epitelio de tipo transicional subyacente. También resultaron positivos los cuerpos amiláceos. No lo fueron las células basales de los acini normales ni las transicionales de los conductos o la metaplasia.

HCB:

En los 10 casos seleccionados se observó positividad de intensidad variable (+/++) limitada exclusivamente a glándulas con HCB incompleta, ésto es, con luz, y solamente en las células superficiales de ellas. Esta positividad se daba entre un 25 y 100% de dichas glándulas según los casos, siendo en ellas del 50 al 100% de las células luminales positivas. La inmunotinción era de distribución citoplasmática difusa y a veces también apical (Fig.39). En general, se observó una disminución de la intensidad del marcaje para esta lesión al compararla con otras glándulas adyacentes sin ella.

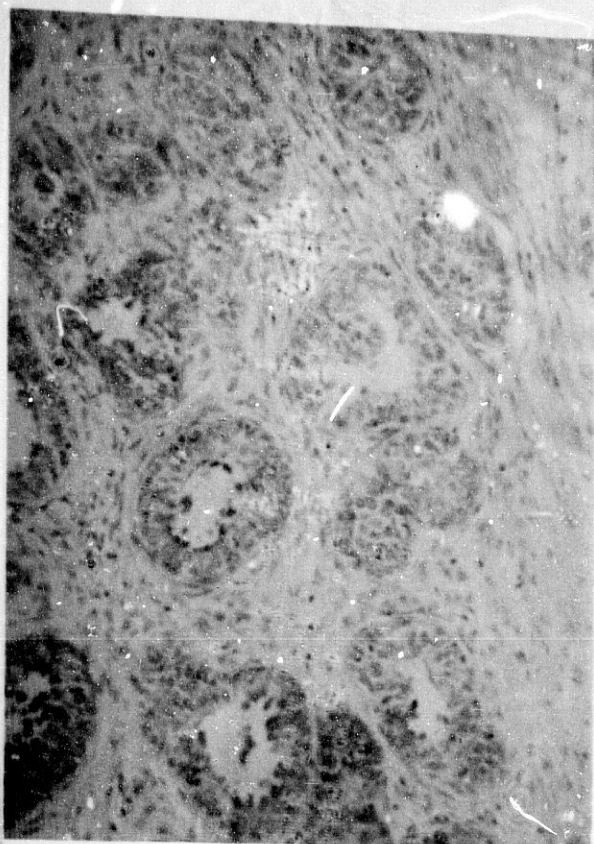


Fig.39 PSA x50

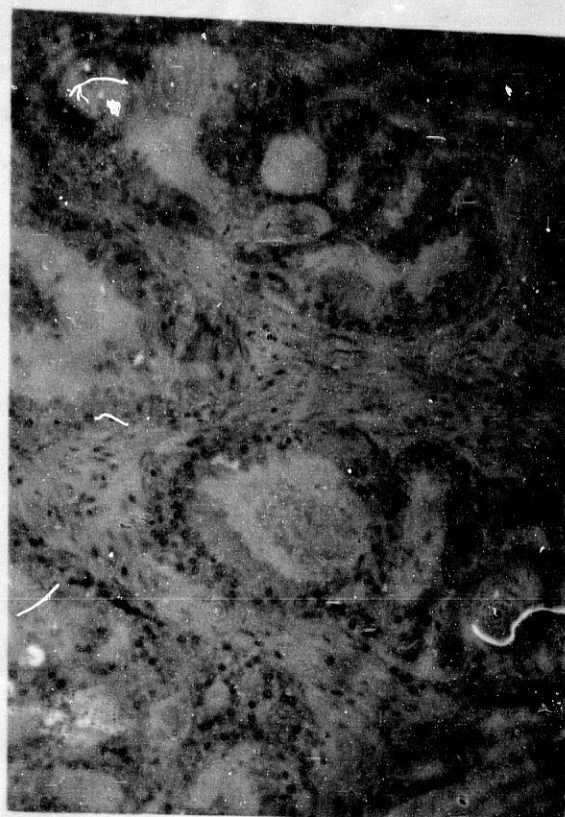


Fig.40 PSA x50

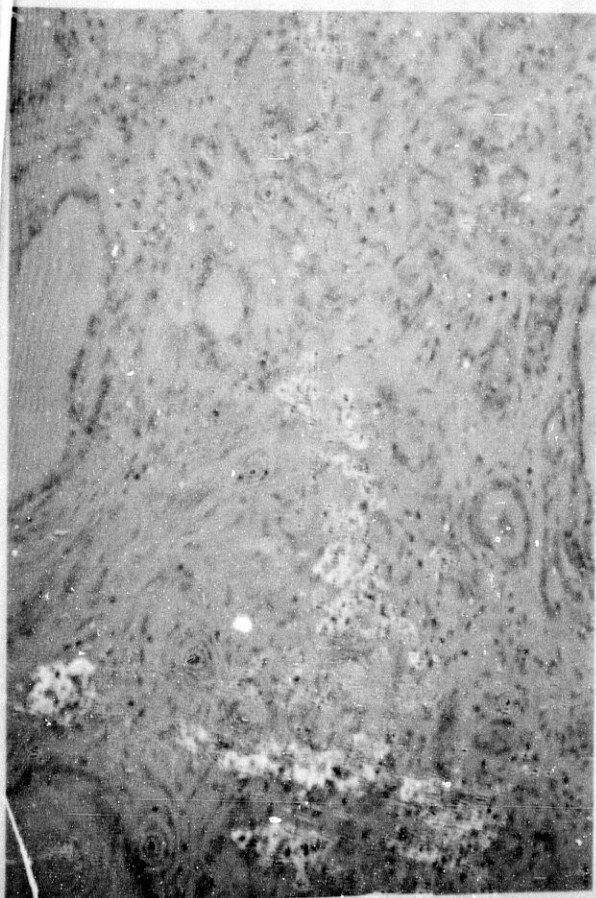


Fig.41 PSA x50

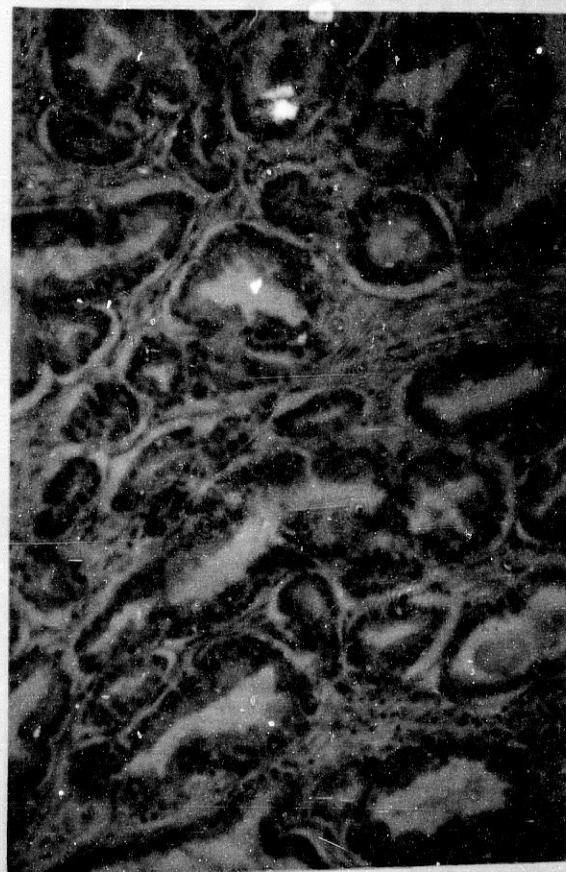


Fig.42 PSA x50

RESULTADOS

HCCC:

En los 2 casos hallados y estudiados inmunohistoquímicamente se encontró que el PSA era positivo en el 100% de glándulas y células con HCCC, siendo la distribución citoplasmática difusa, en un caso levemente menor que para el resto del tejido (+/++) (Fig.40).

AE:

En los 3 casos de esta lesión hay que hacer la distinción entre aquellos dos que eran formas típicas y aquel en que se trataba de un "híbrido" entre HCB y AE.

En los 2 primeros sólo hubo positividad en glándulas de pequeño tamaño (4 a 10 células), que suponían entre un 20 y 50 % del total de estas estructuras, resultando en ellas la mayoría de las células marcadas, aunque con menor intensidad que las glándulas de tejidos próximos sin AE. La distribución era citoplasmática difusa y apical (Fig.41).

En el tercer caso se tiñeron todas las células lumbales de los acini con luz, que eran muy similares morfológicamente a los de HCB incompleta, resultando negativas las células basales. La distribución era citoplasmática con refuerzo apical y la intensidad variable (+/++/+++), pero en general menor a la del resto del tejido.

HAA:

Los 5 casos estudiados mostraron una idéntica expresión de PSA, consistente en positividad del 100% de glándulas y células con intensidad de + a ++ y, en 4 de los 5

RESULTADOS

casos, similar a la de otras glándulas próximas, con distribución siempre citoplasmática difusa (Fig.42).

NIP III:

De los 4 casos hallados, uno se perdió posteriormente en el desbastado del bloque de parafina, por lo que no pudo ser estudiado con este u otro anticuerpo.

En los 3 casos restantes los hallazgos fueron heterogeneos: en 2 de ellos hubo positividad para PSA en todas las glándulas, variando el número de células entre un 75 y 100%, con predominio de las superficiales. En uno de estos casos había disminución de la intensidad con respecto a glándulas no displásicas y en otro era variable de unas células a otras (+/++), siendo más leve en las más anaplásicas. La distribución era citoplasmática difusa (Fig.43).

En el caso restante, había positividad muy leve (-/+) en una de las dos glándulas con NIP 3, resultando marcadas sólo el 10% de las células superficiales. Aquí también hubo disminución de la inmunotinción.

CI:

Las células de los 5 casos de carcinoma incidental expresaban de forma homogénea, todas ellas y en todas las glándulas, el antígeno PSA, con intensidad similar a la del resto del tejido (++), siendo su localización citoplásmica difusa, a veces con refuerzo apical (Fig.44).

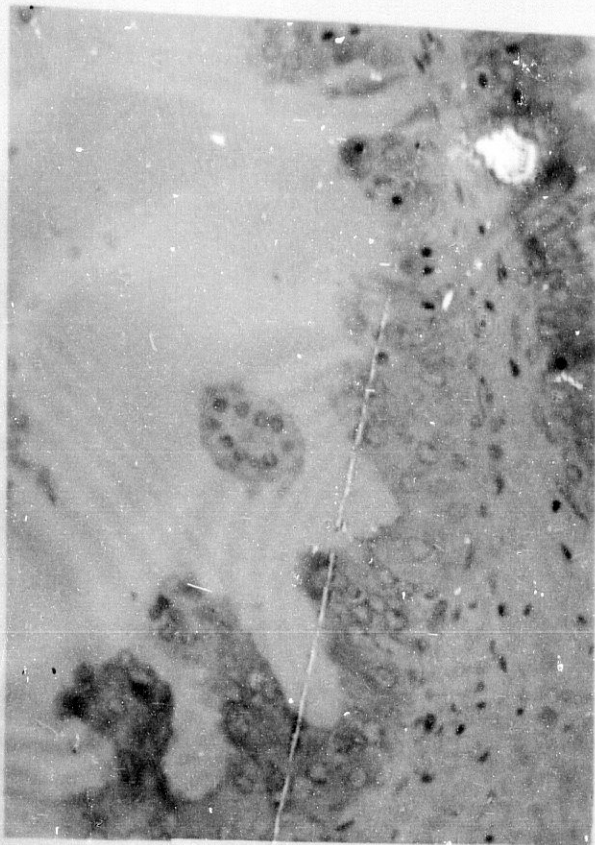


Fig.43 PSA x100

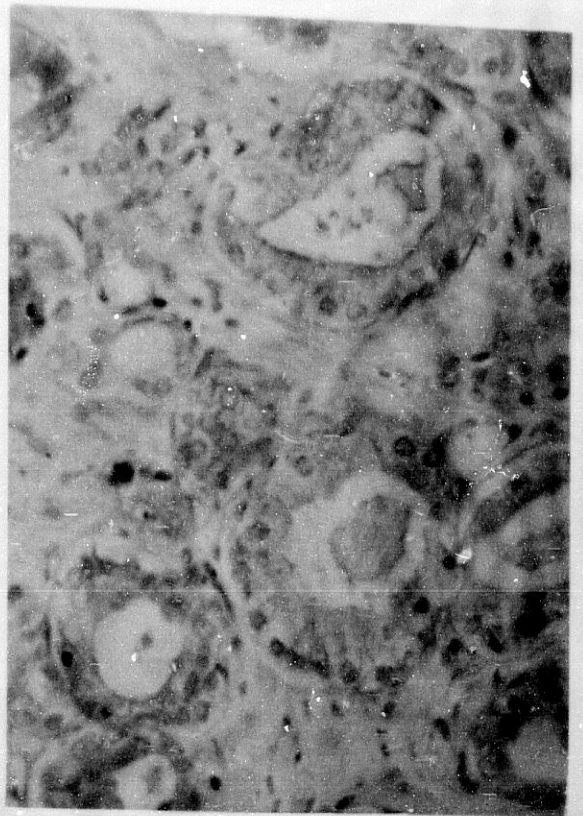


Fig.44 PSA x100

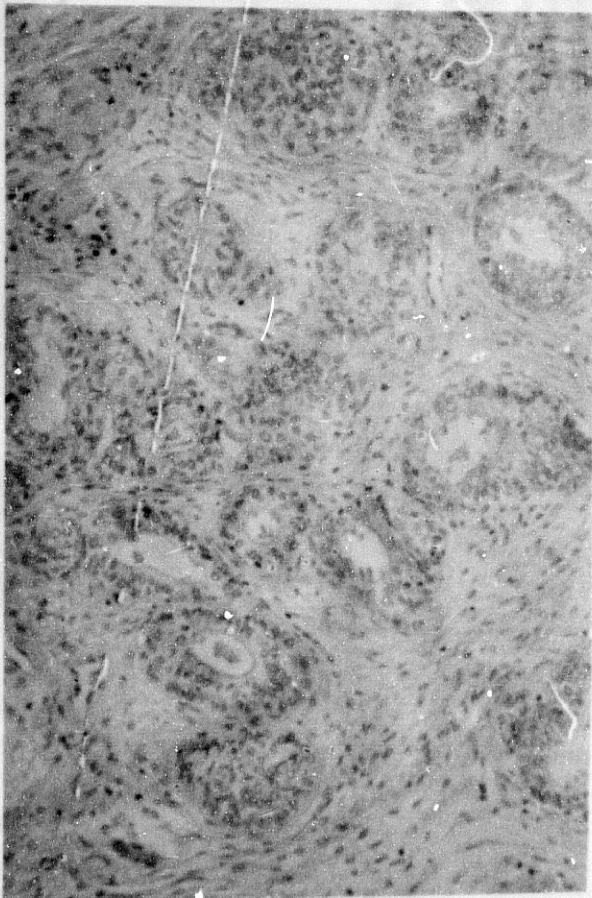


Fig.45 FAP x50



Fig.46 FAP x50

RESULTADOS

FOSFATASA ACIDA PROSTATICA

La distribución e intensidad hallada para la FAP fué similar que para el PSA en las glándulas y conductos prostáticos normales y de la hiperplasia. También en las lesiones hubo gran paralelismo en su expresión con el anterior antígeno.

HCB:

En 9 de los 10 casos, la distribución de la inmunotinción para este enzima fué idéntica que para el PSA, con positividad casi exclusiva en células luminales de los acini con HCB incompleta, variando entre un 25 y 100% de dichos acini y un 50 a 100% de sus células superficiales. Sólo en un caso hubo mayor número de glándulas con expresión de FAP (90%) que PSA (50%). Este caso era el que presentaba atipia nuclear y fué, además, el único que mostró positividad focal en un nido de HCB completa, y por tanto, en células de aspecto basaloide (Fig 33).

En la mitad de los casos la tinción era algo más intensa que para el PSA (++), siendo en ellos similar a la del resto del tejido. En los restantes coincidió con la observada para ese otro antígeno (+), con menor intensidad que para otras glándulas adyacentes. La localización fué también citoplasmática difusa (Fig.45).

HCCC:

En los 2 casos la positividad fué igual que para el PSA en cuanto al porcentaje de glándulas y células (100%), resultando ambos con intensidad de +, uno menor y otro igual

RESULTADOS

que el resto del tejido.

La distribución era citoplasmática difusa (Fig.46).

AE:

Aunque los 3 casos expresaron la FAP, tal y como ocurría con el PSA, los porcentajes glandulares y celulares variaron de un caso a otro: en uno había 80% de glándulas (frente al 20% del PSA) con 100% de células inmunopositivas. En otro hubo un 20% de glándulas con FAP frente al 50% para el PSA, ambos con 100% de células. La inmunopositividad ocurrió sobre todo en glándulas de pequeño tamaño y, de manera semejante al PSA, hubo disminución de su intensidad al compararlas con otras del tejido próximo (+). Esto no se cumplía para el caso híbrido, cuya expresión de FAP era idéntica que para el PSA, con inmunotinción sólo en las células superficiales de los nidos y falta de ella en células basales. La intensidad fué variable (+/++/+++).

En todos los casos hubo tinción citoplasmática y apical (Fig.47).

HAA:

En todos los casos la distribución de la FAP fué idéntica a la del PSA, con 100% de glándulas y células teñidas de forma difusa en su citoplasma (+/++), aunque en 3 casos hubo disminución de intensidad con respecto a tejidos adyacentes (lo que sólo ocurrió en uno para el PSA) (Fig.48).

NIP III:

En los 3 casos se expresó de forma similar la FAP y el PSA, siendo en dos de ellos del 90 al 100% de glándulas y 75 a 100% de sus células con intensidades en uno similar

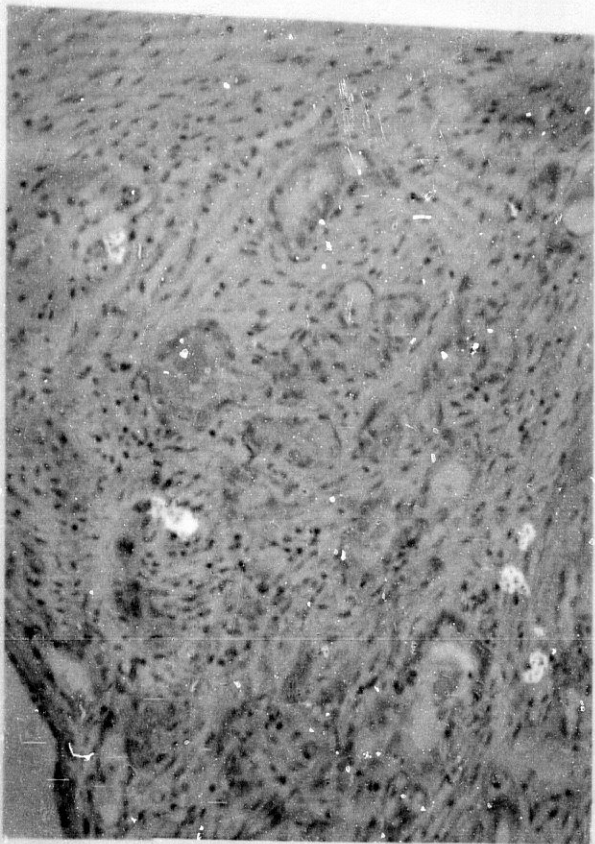


Fig.47 FAP x50

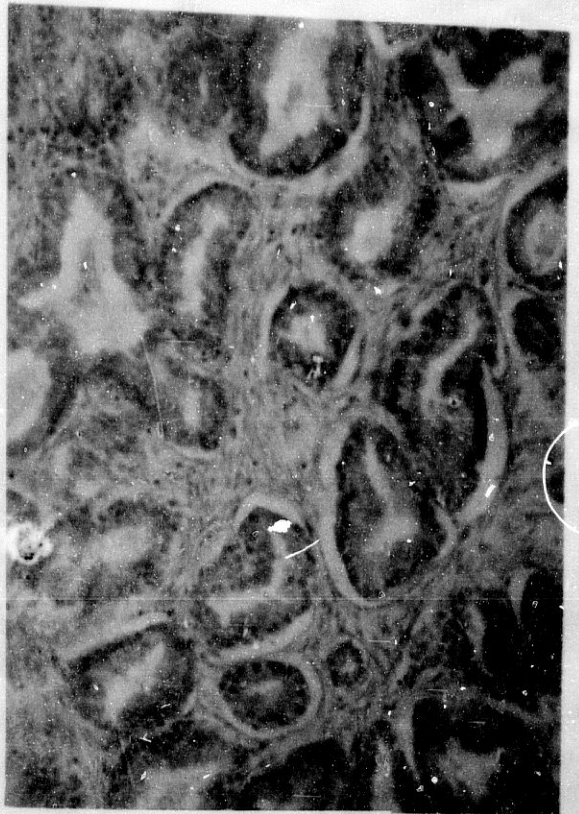


Fig.48 FAP x50



Fig.49 FAP x100

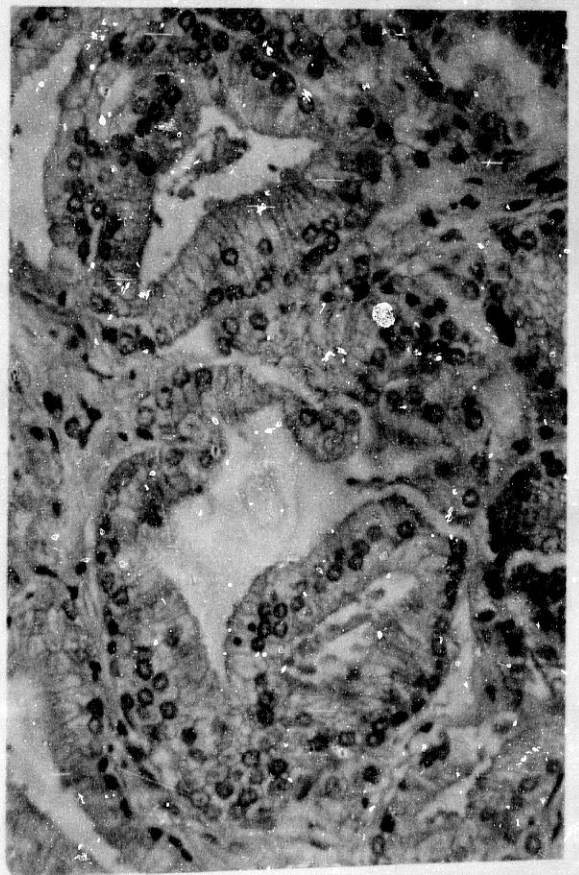


Fig.50 FAP x100

RESULTADOS

a la de otras glándulas (++) y en otro muy débil (-/+). En ambos casos la positividad resultó más evidente en las células superficiales (Fig.49). En el tercer caso sólo se expresó la FAP en una de las dos glándulas displásicas, en el 10% de sus células superficiales y con intensidad muy débil (similar al PSA). La distribución resultó citoplasmática difusa para todos los casos.

CI:

La positividad para la FAP en las glándulas del carcinoma incidental fué similar en 3 casos a la del PSA, con 100% de glándulas y células. En los otros dos restantes el porcentaje de glándulas era del 75% con todas las células positivas. De forma consistente se observó en todos los casos una menor intensidad de inmunotinción que para el PSA (+), algo similar a lo ocurrido en varios casos de HAA, resultando también inferior que la del resto de glándulas sin neoplasia. El antígeno se expresaba con localización citoplasmática y en dos ocasiones con refuerzo apical (Fig.50).

ANTIGENO EPITELIAL DE MEMBRANA

Este antígeno lo hemos visto expresado en la próstata normal (o hiperplásica) en el epitelio superficial de los conductos, glándulas con metaplasia transicional y en los epitelios de glándulas atróficas, en todas esas localizaciones con gran predominio del reborde apical citoplasmático (Figs.51 y 52). A veces se encontraba en glándulas aisladas rodeadas por infiltrado inflamatorio.

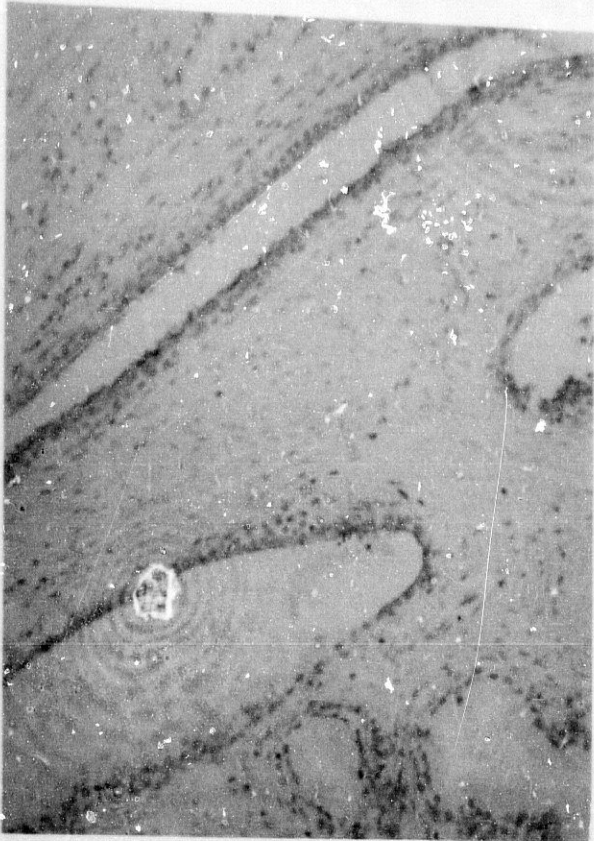


Fig. 51 EMA x50

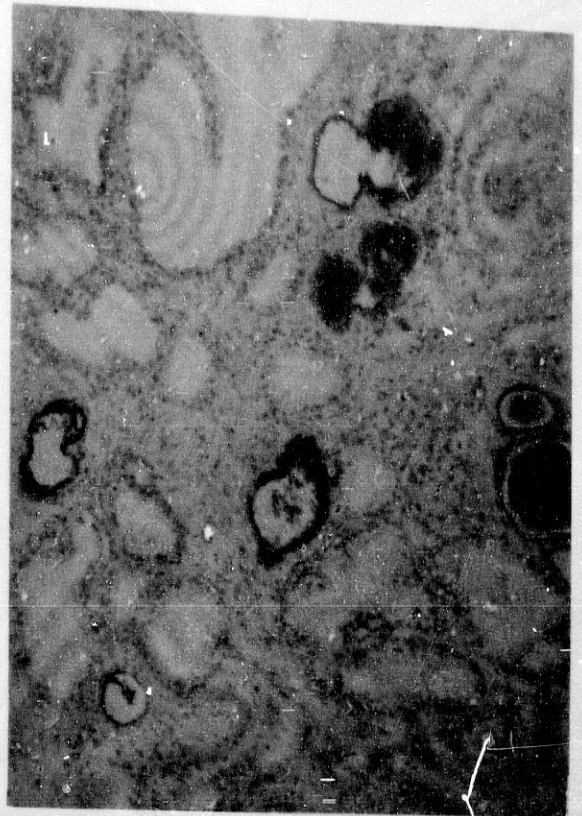


Fig. 52 EMA x25



Fig. 53 EMA x50

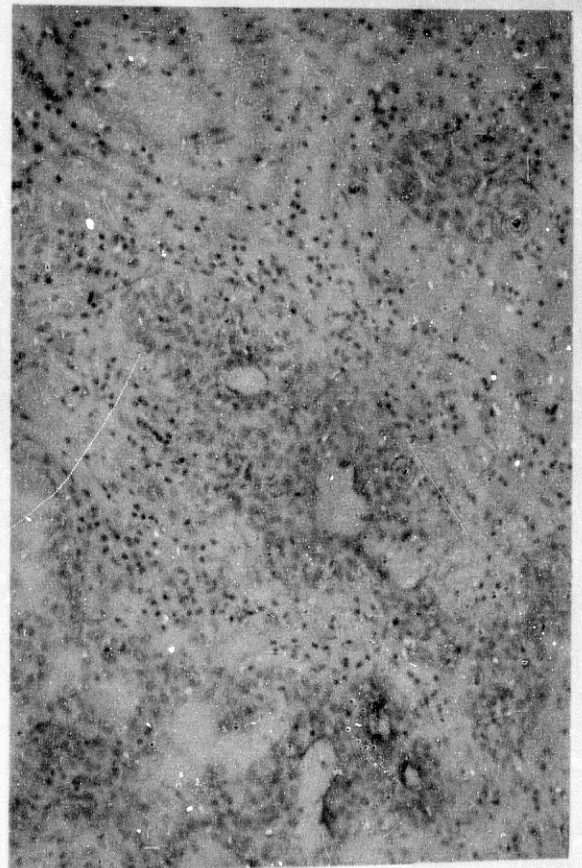


Fig. 54 EMA x50

RESULTADOS

HCb:

Cinco de los 10 casos de HCb no expresaron este antígeno, pero en los 5 restantes sí hubo positividad, aunque de forma variable en cuanto al porcentaje de glándulas y células, que osciló entre el 10 (3 casos) y 90% de los acini con diferenciación luminal y en ellos aparecieron unas veces algunas células aisladas y otras el 100% de ellas. Las células más basales fueron consistentemente negativas. El depósito de cromógeno fué siempre apical (+/++), unas veces más y otras menos intenso que otras áreas positivas de la misma sección (Figs.53 y 54).

HCCC:

El EMA fué negativo en los dos casos.

AE:

La expresión del EMA fué variable: el caso híbrido con HCb resultó ser negativo. En otro de los casos hubo 100% de positividad en glándulas y células con gran predominio apical, aunque también se expresaba en citoplasma; en el restante solo se tiñieron las glándulas mayores (80% del total) y el 10-20% de las pequeñas, siendo los depósitos de predominio también apicales (++) y similares en cuanto a intensidad a los de glándulas atróficas próximas (Fig.55).

HAA:

En todos los casos hubo negatividad en todas las glándulas y células.

RESULTADOS

NIP III:

De forma análoga a la lesión anterior, no se apreció positividad en la NIP 3 para el EMA.

CI:

De los 5 casos, solamente uno mostró positividad, que aparecía en el 90% de sus glándulas y el 80% de las células de éstas, con distribución citoplasmática y apical. La distribución fué similar a la de otros acini (++) (Fig.56).

En este caso coincidió, en otro campo de la sección, con HCB en la que también hubo expresión de EMA.

PROTEINA S-100

El marcaje inmunohistoquímico para esta proteína mostró positividad únicamente en los fascículos nerviosos del estroma siendo negativo en los acini.

HCB:

En todos los casos se observó ausencia de marcaje para proteína S-100, tanto en células superficiales como en basales.



Fig.55 EMA x25

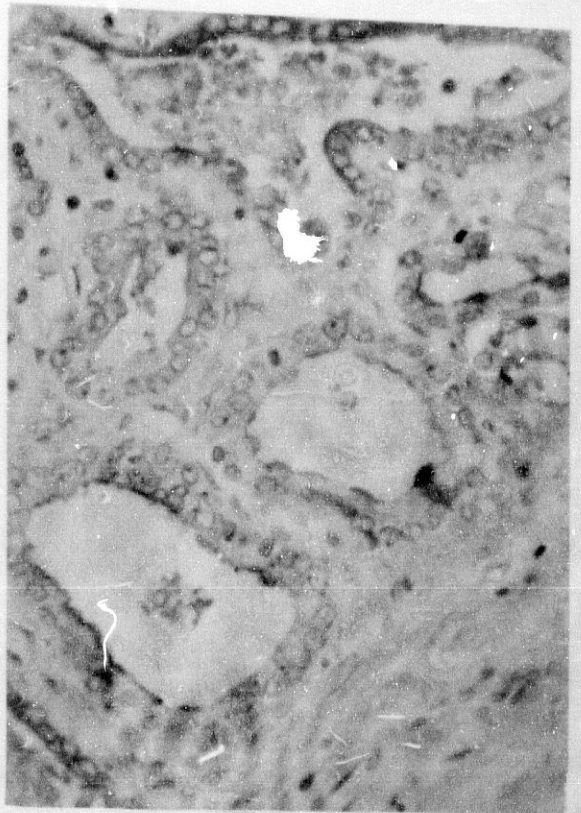


Fig.56 EMA x100

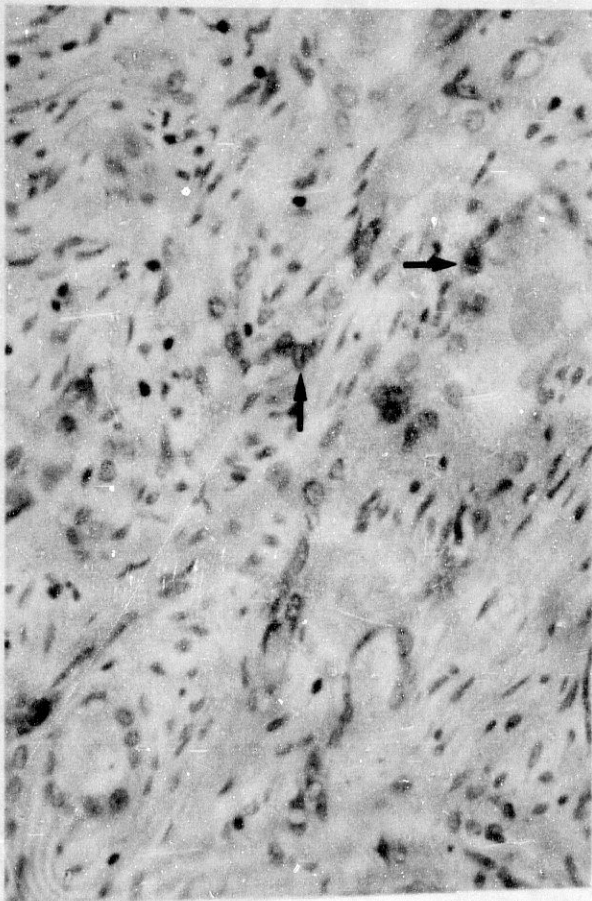


Fig.57 S-100 x100

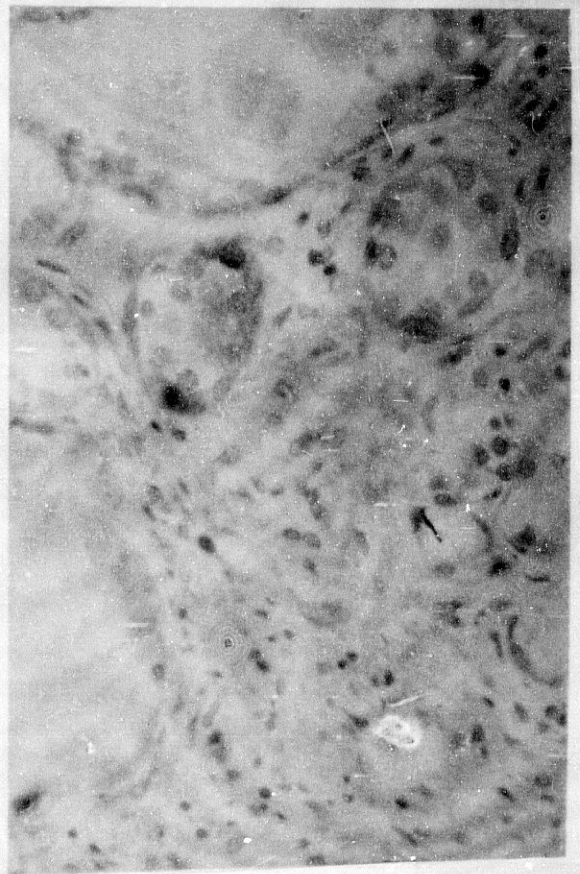


Fig.58 S-100 x100

RESULTADOS

HCCC:

Hubo negatividad en ambos casos.

AE:

Los dos casos de AE con histología habitual mostraron una positividad en alrededor del 70-80% de sus glándulas pequeñas y, dentro de ellas, en el 50% de sus células basales, con una distribución citoplasmática y nuclear intensa (++). También se observaron células aisladas en el estroma que resultaron marcadas (Fig.57, flechas).

El tercer caso, el híbrido, era totalmente negativo.

HAA:

Ningún caso expresó S-100.

NIP III:

En esta lesión premaligna hubo negatividad en todos los casos.

CI:

Sólo en uno de los casos hubo marcaje, que apareció en el 90% de las células basales. Curiosamente, este caso había planteado problemas de diagnóstico diferencial morfológico entre carcinoma incidental y adenosis esclerosante, pues contenía mucinas ácidas y nucleolos prominentes, así como un estroma muy semejante al de esa lesión

RESULTADOS

benigna (Fig.58).

VIMENTINA

Este filamento sólo fué expresado esporádicamente por algunas glándulas hiperplásicas, como una positividad subnuclear, en el 75% de las células de esas glándulas (Fig.59). De igual forma, apareció en paredes vasculares y fibroblastos aislados del estroma.

HCB:

Sólo en uno de los casos se observó positividad epitelial para este filamento, que afectaba a menos del 10% de sus glándulas y solamente en algunas células aisladas dentro de ellas, con una distribución citoplasmática subnuclear y de intensidad similar a las de otras zonas (Fig.60).

En el caso híbrido con AE, la positividad normal de los fibroblastos del estroma era menor en el que se encontraba entre los acini con la lesión que en los nódulos hiperplásicos fibromusculares típicos de la HN .

HCCC:

En ambos casos fué negativa en los epitelios.

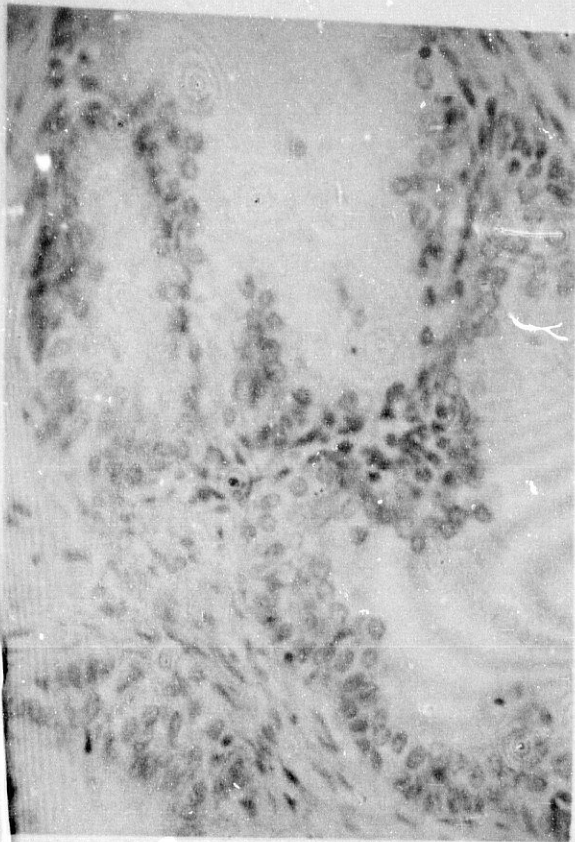


Fig.59 VIM x100

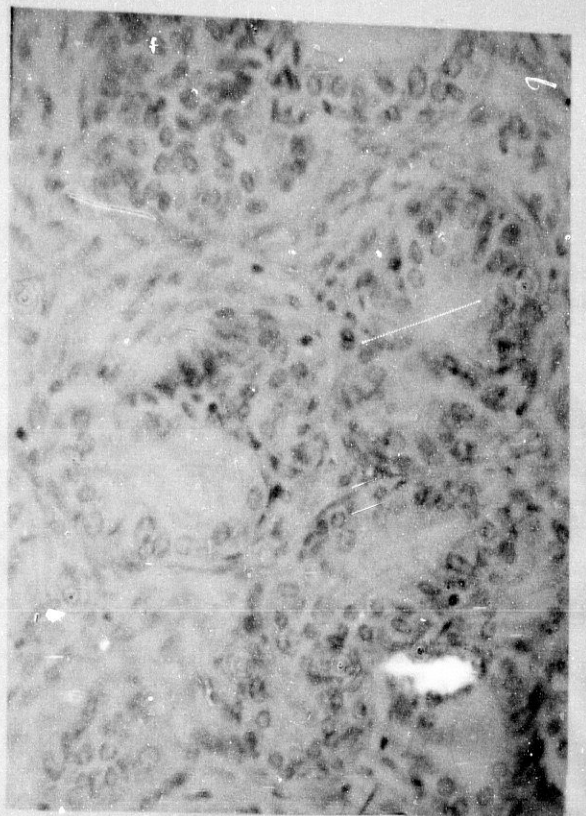


Fig.60 VIM x100

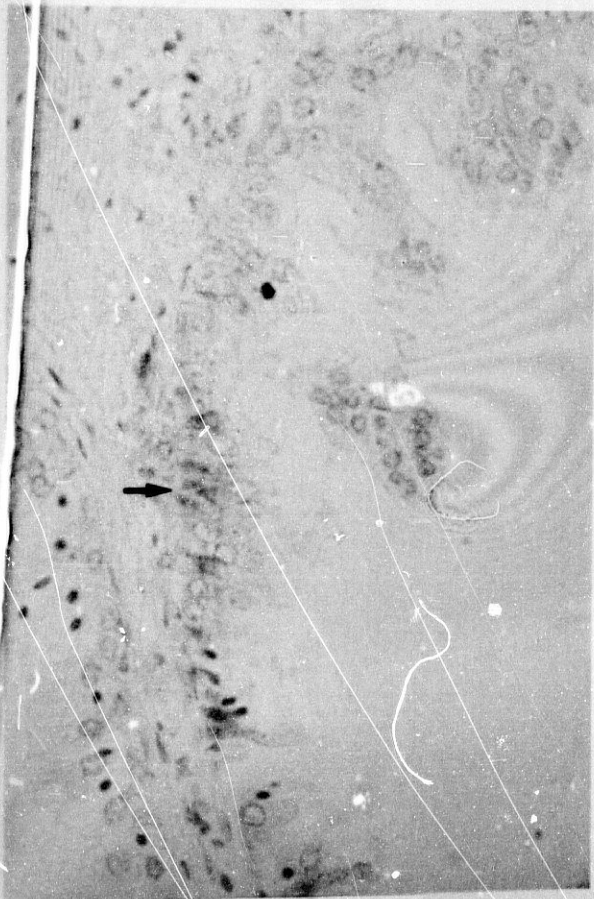


Fig.61 VIM x100



Fig.62 LEU-7 x50

RESULTADOS

AE:

La inmunotinción para el epitelio fué negativa. Como se ha señalado para la HCB, el caso híbrido presentaba una expresión disminuida de tinción en el estroma intermedio.

HAA:

Todos los casos fueron negativos en todas sus glándulas y células.

NIP III:

Dos de los tres casos estudiados mostraron positividad subnuclear, ocurriendo en todas las glándulas NIP 3 y 50% de células en uno de ellos, y en las dos glándulas del otro pero solamente en células aisladas (< 1%), siendo la intensidad similar a la de otros acini no neoplásicos (Fig.61, flecha).

Cl:

La vimentina fué consistentemente negativa en los 5 casos de carcinoma incidental.

LEU-7

Este antígeno lo encontramos expresado de forma generaliza por la mayoría de las glándulas hiperplásicas, con diferente intensidad de unas células a otras, ofreciendo un curioso aspecto "alternante" en el que unas lo expresan intensamente y otras de forma

RESULTADOS

sutil o no lo expresan (Fig.62). La intensidad era máxima en glándulas con atrofia quística (+++) y epitelio superficial de conductos.

HCB

En los 10 casos estudiados, 2 de ellos resultaron negativos, mostrando los demás una inmunotinción positiva exclusiva en los acini con HCB incompleta, que afectaba entre un 25 y 90% de las glándulas de esta tipo y en ellas, a una proporción variable de sus células superficiales que iba del 10 al 90%. En 4 de estos casos era de distribución apical y en el resto coincidían células con expresión citoplasmática y otras apical. La intensidad era variable de unas células a otras dentro de un mismo caso (+/++/+++)
(Fig.63).

La positividad sólo se encontró en algunas células basales de uno de los casos, que fué aquel con núcleos atípicos y que además mostraba mitosis (Fig.64, flecha pequeña).

HCCC

El marcaje con este anticuerpo fué distinto para los dos casos:

En el primero de ellos, aquel que mostraba una histología típica, se marcaron algunas células aisladas en el 75% de las glándulas, con distribución citoplasmática difusa e intensidad débil y menor que en otras zonas (+) (Fig.65). En el segundo caso se marcaron todas las glándulas y todas sus células con una localización citoplasmática e intensidad variable (+/++), similar a la de otras glándulas (Fig.66).

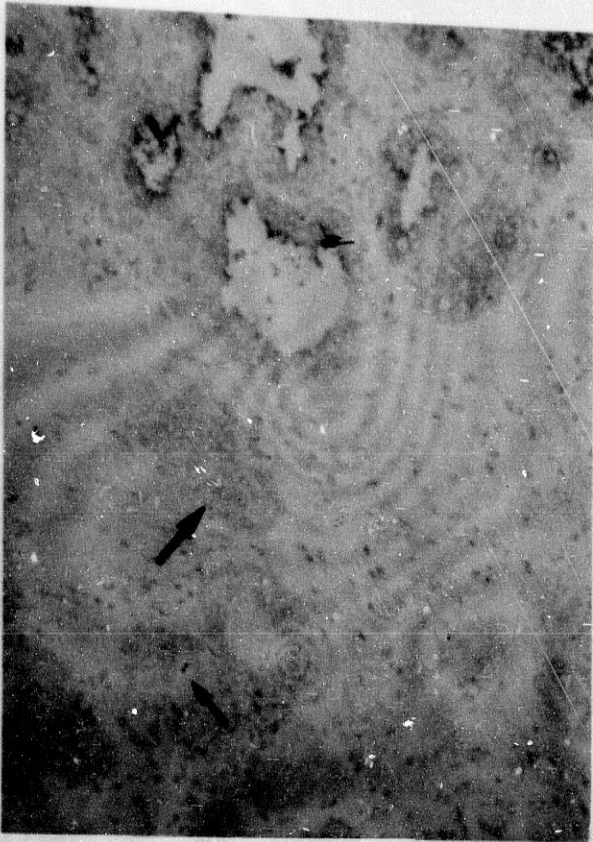


Fig.64 LEU-7 x50

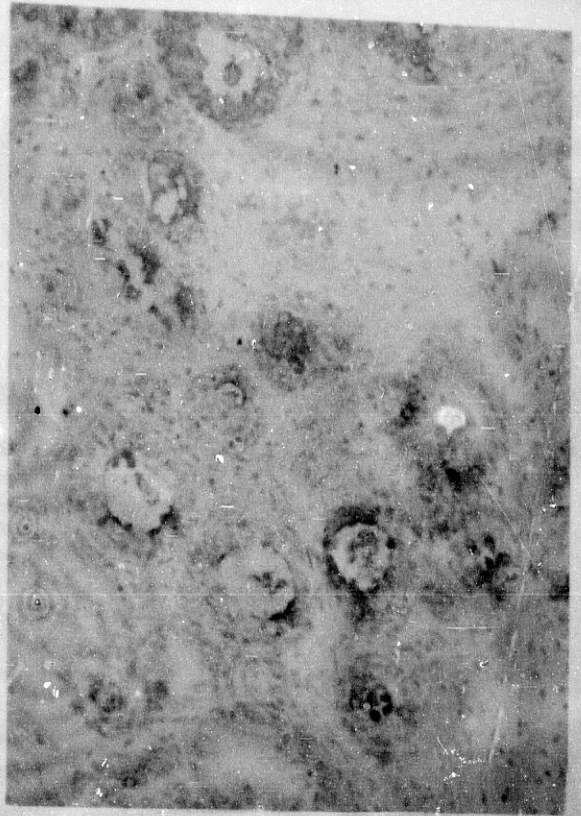


Fig.63 LEU-7 x50

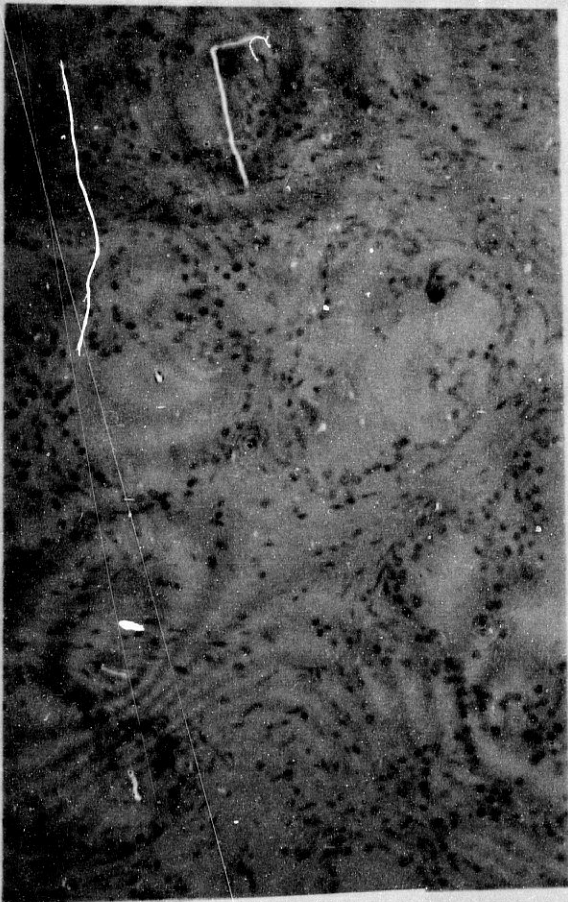


Fig.65 LEU-7 x50



Fig.66 LEU-7 x25

RESULTADOS

AE

Los dos casos con la histología típica de la AE mostraban una positividad en aproximadamente el 50% de las glándulas de mayor tamaño y el 100% de las glándulas pequeñas y sus células, con una intensidad en un caso débil (+) y en otro variable (+/++/+++) y distribución citoplasmática (Fig.67).

En el caso de lesión híbrida, sólo hubo expresión en 1 ó 2 células aisladas del 30% de glándulas incompletas, con intensidad menor que para otras zonas (++)

HAA

La positividad para el Leu-7 se encontró entre el 90 y 100% de glándulas, afectando en 3 casos al 100% de células y a otros 3 (hubo un caso con los dos patrones) a sólo un 10-20% de células (Fig.68). La distribución fué citoplasmática (++)

NIP III

En los 3 casos en los que se pudo completar el procesamiento apareció positividad en el 100% de glándulas y células, con distribución citoplásmica y apical, siendo la intensidad similar a la de otras áreas de tejido (++/+++) (Fig.69).

CI

En 4 de los 5 casos la positividad afectó al 100% de glándulas y células. La distribución celular del antígeno fué siempre citoplásmica y, a veces, también apical, con

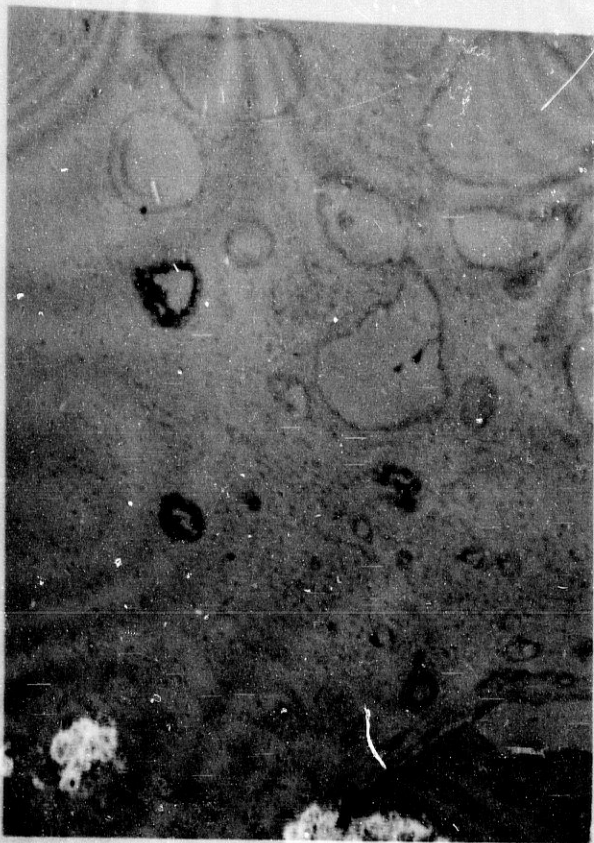


Fig.67 LEU-7 x25

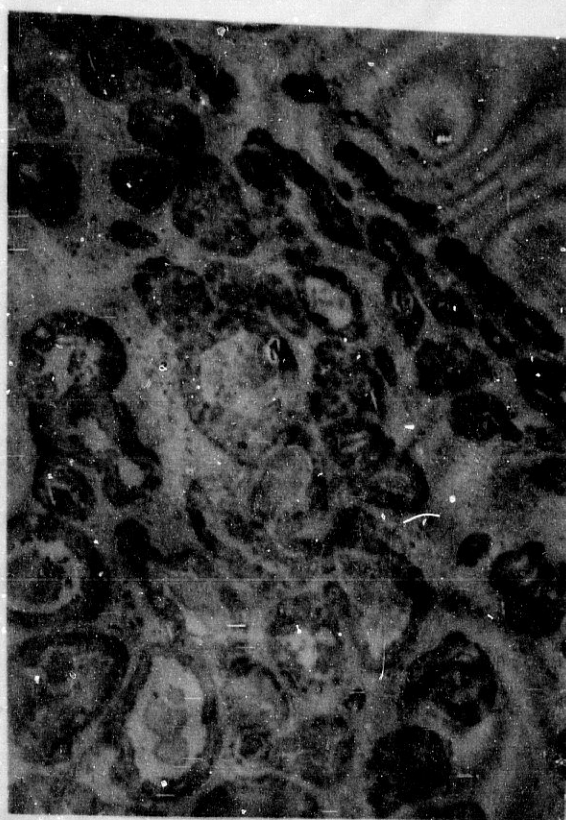


Fig.68 LEU-7 x25



Fig.69 LEU-7 x50

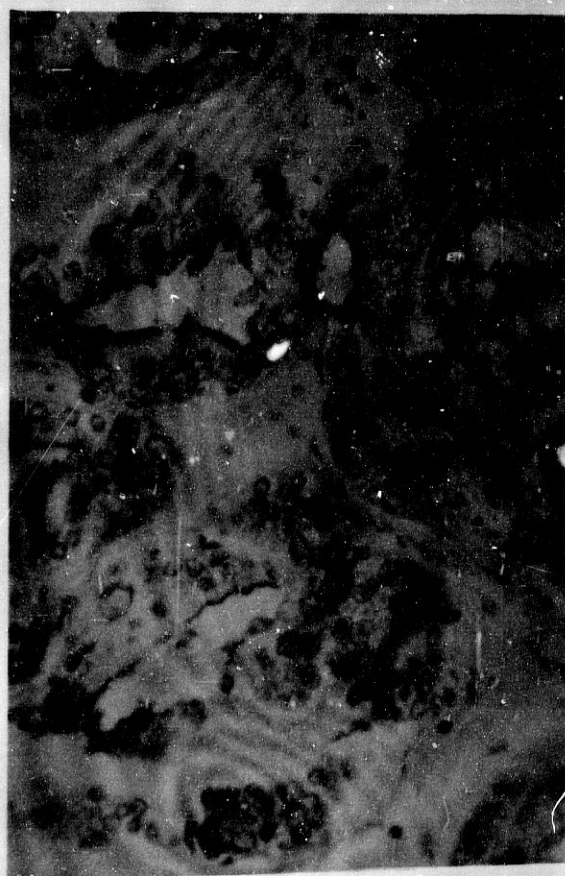


Fig.70 Leu-7 x100

RESULTADOS

intensidad en todos menos un caso similar a la del tejido hiperplásico (++) (Fig.70).

En el caso restante se tiñeron alrededor del 75 % de las glándulas y de sus células, con distribución citoplásmica y apical (++) , aunque con menor intensidad que otras áreas.

Discusión

DISCUSION

V.DISCUSION.

El análisis y discusión de los resultados serán comentados en el orden con que se plantearon en el capítulo correspondiente.

RESULTADOS HISTOPATOLOGICOS:

Inflamación:

Es sabida la frecuencia de fenómenos de prostatitis inespecífica no granulomatosa en los especímenes de hiperplasia nodular, encontrándose por algunos autores hasta en un 98% de ellos (Kohnen y Drach 1979), sin que por la histología se llegue al diagnóstico de la causa en la mayoría de los casos, soliendo implicarse a gram-negativos, sobre todo *Escherichia coli*.

En nuestra serie había algún grado de inflamación en todos los casos, si bien algunos autores (Nielsen y cols. 1973) no consideran las colecciones focales de linfocitos como indicativas de inflamación activa en la próstata. Por tanto, si descontamos aquellos casos con muy leve inflamación crónica (+), nuestra frecuencia es del 78'3%, la cual sigue siendo muy alta en el material de hiperplasia nodular.

En el total de casos vemos un claro predominio de la inflamación crónica (67'4%) sobre la aguda (30'3%), considerando como ésta última aquella con una población mixta con evidente componente agudo, pues nunca hubo inflamación aguda pura. Sólo en el 2'2

DISCUSION

% hallamos un componente granulomatoso inespecífico sobre una inflamación crónica y/o aguda. Este último tipo lo hemos observado asociado habitualmente a rotura de las glándulas con salida de su contenido al intersticio, lo que induciría una reacción de "cuerpo extraño" en el estroma próximo.

Parece que la patogenia de la prostatitis está muy relacionada, tanto en su forma aguda como en la crónica, con el reflujo de orina infectada y la obstrucción de conductos, ambas muy explicables por las compresiones y el compromiso urinario y de las secreciones prostáticas por los nódulos hiperplásicos. Ello justifica la frecuente coincidencia de hiperplasia y prostatitis, y que nosotros, como otros autores, hemos encontrado.

Un punto, quizás más interesante, es el de la relación entre inflamación y fenómenos displásicos, que se comentarán al hablar de éstos.

Lesión displásica (NIP):

McNeal fué el primero que estableció con precisión la existencia de dos lesiones premalignas en la próstata (McNeal 1965). Pero, a pesar del largo tiempo transcurrido, son pocos los patólogos generales, y aún menos los urólogos, que, no ya utilizan, sino que conocen la existencia de esas dos lesiones: la displasia intraductal, hoy llamada Neoplasia Intraepitelial Prostática (NIP), y la hiperplasia adenomatosa atípica. Pero aún entre los patólogos con especial dedicación al campo de la uropatología no ha existido un acuerdo en cuanto a la aceptación y el reconocimiento histológico de esos dos procesos.

El "cajón de sastre" utilizado por eminentes uropatólogos para clasificar aquellas lesiones que escapaban de la histología de la HN habitual, en las que aparecían tradicionales criterios de malignidad como las glándulas cribiformes, citoplasmas claros,

DISCUSION

glándulas de pequeño tamaño o falta de capa basal, ha sido y sigue siendo en nuestro días el término "hiperplasia atípica", que ha englobado lesiones tan heterogéneas como la hiperplasia cribiforme de células claras, la hiperplasia adenomatosa atípica, la adenosis y la NIP.

Pero una vez que parece generalmente aceptada la existencia de aquellas dos entidades (Helpap 1989), se plantea el objetivo de comenzar a reconocer estas lesiones en la practica diaria para colaborar al diagnóstico precoz del carcinoma prostático, debido a su frecuente evolución o asociación (McNeal y cols 1984, McNeal y Bostwick 1986, Bostwick y Brawer 1987, Troncoso y cols. 1989, Bostwick 1989).

Hasta ahora, y para acometer la anterior tarea, se ha estudiado la presencia de estos procesos en piezas de prostatectomía y material de autopsia (Kastendieck y cols. 1976, Altennähr y cols. 1979, Troncoso y cols. 1989), lo que sin duda tiene una enorme utilidad para establecer la coincidencia de las lesiones supuestamente premalignas con el carcinoma. Estos estudios han establecido el gran predominio de la localización periférica y multifocal de la NIP (Troncoso y cols. 1989). Parece existir esta lesión en la "zona central" de McNeal (McNeal, Leav y cols. 1988), pero hasta ahora pocos autores han estudiado la presencia de displasia dentro de la hiperplasia nodular (McNeal y Bostwick 1986, Srigley y cols. 1989), surgida de la "zona transicional", y que, en definitiva, es el material que más frecuentemente recibe el patólogo en la practica diaria, tanto en forma de adenomectomía como de RTU. En sus resultados encuentran una frecuencia los primeros del 4% de NIP III en próstatas benignas y un 2% de casos con NIP en próstatas con HN.

En nuestro trabajo sobre 135 casos de HN, hemos encontrado NIP en 20 (14'8 %), lo que contrasta con la frecuencia encontrada por otros en piezas de prostatectomía por carcinoma vesical (Troncoso y cols. 1989) que fué del 89%. En estos estudios el muestreo resulta exhaustivo al ser cortes seriados de la pieza completa y contener, por

DISCUSION

tanto, la próstata periférica que es donde tradicionalmente asienta la NIP. De nuestros 20 casos con lesión displásica, 14 (70 %) eran de grado 1 y de ellos, 9 (64 %) eran focales en una glándula. Vemos por tanto un predominio, en la NIP hallada en la HN, de las lesiones de bajo grado (probablemente las más difíciles de tipificar con seguridad), y focales.

En lo que se refiere a la displasia de grado intermedio, la frecuencia es muy baja, sólo dos casos de los 20 (10 %), encontrándose uno de ellos en una única glándula y en otro en dos. Aunque es fácil de identificar la lesión displásica de este grado, resulta a menudo complicado atribuir un grado intermedio a estos procesos, ya que se suele seguir el criterio de que la NIP que roza la normalidad (a menudo confundida con el epitelio hiperplásico y el específico de la zona "central") debe clasificarse como NIP I, mientras que aquella en la que los nucleolos son muy evidentes y presentes en la mayoría de las células epiteliales será III. El resto, por exclusión, corresponde al grado II.

A pesar de que McNeal y Bostwick establecieron criterios precisos para la tipificación de la NIP y sus grados, en la práctica diaria, y debido a las diferentes condiciones interinstitucionales en el procesamiento de las muestras, suelen ser necesarias ciertas reglas como las anteriores a la hora de hacer gradaciones.

En nuestro estudio es posible que algún caso de NIP I correspondiera a un grado II si hubiera sido diagnosticado por otros patólogos, si bien contamos en su momento con la colaboración de la Doctora Troncoso del MD Anderson Cancer Institute de Houston, que revisó los casos positivos. Por otro lado, hemos observado que, en ocasiones, lo que para algunos autores de prestigio son lesiones equivalentes a la NIP, no cumplen los criterios de McNeal y Bostwick (Kovi y cols. 1988, Fig.1), representando probablemente epitelio con hiperplasia benigna.

DISCUSION

La NIP grado III es, con seguridad, la más fácil de tipificar por lo conspicuos que los nucleolos suelen (deben) ser en ella. En nuestra serie, los 4 casos hallados se distinguían de los de grado más bajo por tener mayor número de glándulas con la lesión y, en todos los casos, en zonas muy próximas entre sí (dentro de un campo de pequeño aumento). Uno de los casos tenía la particularidad de poseer citoplasmas más claros y altos que los demás, acercándose a la descripción que recientemente se ha hecho de los carcinomas originados en la zona transicional (McNeal, Redwine y cols. 1988), por lo que podría especularse que existe un estadio previo al carcinoma de zona transicional en forma de una NIP de morfología similar a éste, si bien, el hallazgo de un solo caso no permite asegurar tal cosa.

Otro hecho anteriormente referido por otros (Helpap 1988) y que hemos constatado, es la tendencia de los nucleolos a situarse en la perifería del núcleo, junto a la membrana nuclear, conforme avanza el grado lesional, así como un aumento en el número de ellos, lo que unido al "aclaramiento" nuclear en la NIP III, consideramos criterios morfológicos de utilidad en el diagnóstico de estas lesiones.

La coexistencia de un caso de NIP III y carcinoma in situ transicional no puede llevar, por sí sola, a conjeturas sobre una hipotética coincidencia etiopatogénica, aunque se ha comentado la posibilidad de que los inductores carcinogénicos en la próstata discurrirían por sus acini y conductos (Bostwick 1989), pudiendo afectar a los diferentes tipos de epitelio a su paso.

Otro aspecto estudiado que merece atención es la presencia de las glándulas con NIP dentro o fuera de un nódulo hiperplásico. La decisión de si una determinada glándula estaba o no incluida en la hiperplasia a menudo no pudo tomarse ya que el corte que se hace de los nódulos, que suelen ser muy grandes, impide con cierta frecuencia apreciar tanto macroscópicamente sobre la preparación histológica (que es la técnica más fiable) como microscópicamente, los límites de ellos. A esto ayuda poco el estudio microscópico de las glándulas y el epitelio glandular, que son muy similares a los normales. En los 8

DISCUSION

casos grado 1 en que fué posible se observó que la mitad de ellos estaban dentro, siendo todos focales, y la otra mitad "fuera". Sólo pudo determinarse en uno de los grado II, el cual estaba fuera, y algo parecido ocurrió en los grado III, en que uno estaba dentro y otro fuera de los dos en que fué posible establecerlo.

Al hablar de "dentro" y "fuera" de un nódulo, entendemos que en el primer caso se puede asegurar que la lesión ocurre en el interior por verse el límite de dicho nódulo. Por el contrario, cuando decimos "fuera" no podemos asegurar que la lesión en realidad no esté incluida en otro de los grandes, y amenudo múltiples, "adenomas".

Todo lo anterior podemos resumirlo diciendo que 5 de los 20 casos de NIP ocurrieron, con seguridad, dentro de una lesión de hiperplasia nodular, y por tanto, sobre un tejido originado en la zona transicional o periuretral. El resto de los casos de NIP es probable que también se encontraran en tejido hiperplásico, pués al hacer la disección con el dedo de los nódulos en la intervención se suele "enuclear" dicha formación, si bién, siempre cabe la posibilidad de extraer adherido a él algo de tejido de la próstata periférica, lugar de localización preferente de NIP. Algo similar podría decirse del material de RTU.

El emparejamiento de la NIP con las diferentes lesiones no displásicas halladas no produjo asociación estadísticamente significativa en ningun caso, lo que sugiere la independencía etiopatogénica entre ellas.

La relación entre la inflamación y la displasia ha sido anteriormente reconocida en la próstata (Kastendieck y cols. 1976, Bostwick 1988, Bostwick y Srigley 1990), aunque hasta ahora nunca se ha discutido su relación con la NIP. Hemos de recordar en este momento que se descartaron como displasia aquellos casos en los que se observaba evidente exocitosis inflamatoria e infiltrado, sobre todo agudo, en las luces glandulares, como probables causantes de displasia inflamatoria.

En todos los casos de displasia hubo signos de prostatitis, como cabe esperar de una inflamación que, en diferentes grados, ocurrió en el 100% de casos.

DISCUSION

Para estudiar estadísticamente la posible relación entre la inflamación y la presencia y grados de NIP, se agruparon las variables de ellas por parejas, obteniéndose como se comentó, una asociación estadísticamente significativa entre el tipo crónico de inflamación y la existencia de NIP.

Una cuestión que se plantea es: ¿podrían inducir las células del infiltrado crónico la transformación displásica por medio de sus mediadores?. El hecho contrario debería también ser tenido en cuenta: ¿podría el cambio neoplásico del epitelio "atraer" ciertas poblaciones linfoides como lo hace en otras localizaciones anatómicas, en un intento de controlar la neoplasia?.

En contra de ambas posibilidades está la falta de relación entre el grado de inflamación y la existencia de NIP, así como la ausencia también de relación entre el grado de inflamación y grado de NIP y la proximidad del infiltrado y grado de NIP, que en todos los casos debería ser directamente proporcional. El que haya sólo relación entre inflamación crónica y presencia de displasia es entonces solamente explicable si suponemos que sea cualquiera de ellas la causa o consecuencia de la otra, su vínculo es independiente de sus respectivas intensidades y que no existe una relación topográfica, pudiendo actuar los mediadores químicos también a distancia o siendo "atraída" la inflamación hacia la próstata pero no necesariamente hacia el foco displásico.

Estas cuestiones requieren un estudio específico en el que se contemplen lesiones prostáticas de diferente naturaleza, que incluyan el espectro de la displasia y el carcinoma, estudiando las poblaciones linfocitarias por medio de anticuerpos monoclonales que establezcan los fenotipos de las células inflamatorias, tal y como se ha hecho en otras localizaciones (Hiratsuka y cols. 1984, Ralfkiaer y cols. 1987). Asimismo, se requiere un material en que la inflamación no sea un factor constante como lo es en la HN, con lo que se pueden sesgar los resultados y que debería de obtenerse de cistoprostatectomías radicales por carcinoma vesical o, mejor aún, de autopsias.

DISCUSION

Resumiendo los hallazgos referidos a la NIP podemos decir que es una lesión que ocurre, con cierta frecuencia, en los nódulos hiperplásicos, con predominio de lesiones de bajo grado y focales dentro de la glándula. La presencia ocasional de lesiones displásicas de alto grado plantea la necesidad de ser cuidadosos en el estudio histopatológico de este material.

OTRAS LESIONES:

Es interesante la frecuencia de lesiones prostáticas que habitualmente no se consignan en los diagnósticos, bien por desconocimiento debido a su habitual pequeño tamaño que las hace pasar desapercibidas, bien por el carácter benigno de la mayoría de ellas. De los 34 casos de estos tipos de lesiones, algunos de ellos en un mismo paciente, destaca la frecuencia de la hiperplasia de células basales.

Hiperplasia de células basales:

Este proceso fué descrito y definido con precisión por Cleary y cols. en 1983, aunque anteriormente Dermer había reconocido la capacidad de estas células para proliferar y formar varias capas en glándulas hiperplásicas (Dermer 1978). En la actualidad se considera una variante de HN con la que suele presentar transición.

Esta es una lesión probablemente más frecuente en la práctica diaria de lo que parece pero que, debido a su habitual pequeño tamaño que suele afectar a escasas

DISCUSION

glándulas, a menudo resulta desapercibida, a pesar de su frecuente multifocalidad. Por contra, cuando forma grandes nódulos puede inducir al diagnóstico erróneo de carcinoma, habitualmente del tipo transicional.

De todas las lesiones halladas, a parte la NIP, la HCB fué la más frecuente con 18 casos (13'53 %). De las tres variedades posibles, incompleta, completa y mixta, la primera fué la más encontrada, quizás expresando una tendencia natural de estas proliferaciones de supuestas células de reserva hacia la diferenciación glandular como ocurre en los acini normales.

En los 16 casos en que pudo establecerse, los focos de HCB estaban dentro de nódulos hiperplásicos, como corresponde a esta lesión que se considera variante de HN, lo cual creemos con ésto demostrado. No se encontró una especial relación entre estos focos y lesiones infárticas o inflamatorias como ha sido propuesto por otros autores (McNeal 1988), aunque se ha comprobado que las células basales supervivientes en la periferia de infartos pueden proliferar y repoblar los acini (Heatfield y cols. 1986), adquiriendo en ocasiones diferenciación mucinosa. Con referencia a ésto, hemos de señalar el hallazgo en un caso de HCB con material mucoide en las luces de acini con patrón similar al descrito por Grignon y cols en 1988 con el nombre de "tumor adenoide de células basales" (TACB), que resultó ser azul alcian positivo a pH 2'5 (Fig.32), lo que también encuentran estos autores tanto en 1 de 8 casos de HCB "usual" como en un caso de TACB. Con el reconocimiento de la posibilidad de existencia de mucinas ácidas en otras patologías no malignas como la HCB, va perdiendo consistencia la afirmación de que sólo el carcinoma tiene este tipo de productos (Ro y cols. 1988).

Una mención especial merece el hallazgo de un caso de HCB con intensos fenómenos de anaplasia nuclear. Tras el tipaje a pequeño aumento como HCB de tipo mixta, se observó una anormal morfología del núcleo en la que los nucleolos eran muy conspicuos, a veces desplazados a la periferia, en todo similares al máximo grado de NIP (Fig.33). Contrariamente, la morfología de los acini era absolutamente semejante a la de

DISCUSION

la HCB, observándose incluso las dos posibilidades de "completa" e "incompleta", lo que llevó a considerar este caso como perteneciente a este tipo de entidad, si bien con el reconocimiento de un grado extremo de anaplasia. A esta decisión contribuyó el que hasta el momento nadie haya considerado la posibilidad de la existencia de acini tan pequeños y con esa morfología dentro del espectro de la displasia. A pesar de seguir una línea ortodoxa en el tipaje de estas lesiones, acorde con la literatura, lo llamativo de la anaplasia nos lleva al convencimiento íntimo de que se trata de una lesión premaligna sobre una hiperplasia ¿previa? de células basales. Lo que resulta más difícil de dilucidar es si se debe a una malignización de esa variedad de HN o si surgió de novo con carácter anaplásico. El que la morfología de los núcleos de glándulas próximas fuera semejante nos lleva a pensar que se trate de invasiones del estroma o protrusiones de la capa basal hiperplásica de una NIP III que han sido cortadas tangencialmente, aunque el gran número de estos nidos, la existencia de pequeñas luces y su estrecho agrupamiento nos recuerda mucho a la HCB, no pudiendo descartar que se trate de una forma maligna de esta lesión.

La relación entre la HCB y el resto de los hallazgos se estudió agrupándolas por parejas hasta obtener tablas tetracóricas para la comparación de variables cualitativas, a las que se aplicó Test de Fischer.

La significación estadística entre la HCB y la AE confirmó la posibilidad de una secuencia etiopatogénica entre estos dos procesos sospechada con el hallazgo del caso mixto.

Hiperplasia cribiforme de células claras:

Esta hace poco considerada como una forma de hiperplasia atípica, y comúnmente mal diagnosticada como carcinoma por su patrón arquitectural, fué definida como entidad

DISCUSION

anatómico-clínica por Ayala y cols. sobre una serie de 10 casos en los que, a parte de establecer sus características histológicas, demuestran su benignidad con seguimientos de hasta 7 años (Ayala y cols. 1986). Su espectacular patrón cribiforme, unido a la inusual claridad citoplasmática de sus células, recuerdan al patrón 3 de la clásica descripción de Gleason (Gleason 1977), siendo este mismo autor el que hace referencia a esta lesión como "hiperplasia florida benigna papilar/cribiforme" (Gleason 1985).

Desde su descripción inicial son pocas las referencias a este proceso, que nosotros hemos encontrado sólo en 2 casos (1'48%), uno de ellos dentro de un nódulo y el otro sin poder precisarse. Esta lesión debe considerarse como otra variante, aunque infrecuente, de HN.

En uno de los casos el patrón cribiforme era escaso y la mayoría de las células eran de altos citoplasmas claros con núcleos benignos, recordando al carcinoma de zona transicional ya comentado, ocurriendo algo parecido a uno de los casos de NIP III. Quizás exista una continuidad etiopatogénica entre HCCC con esta particular morfología, NIP de citoplasmas claros y carcinoma de zona transicional.

La relación de la HCCC con el resto de las lesiones se estudió por el método ya comentado del agrupamiento por pares, de lo que no resultó ninguna significación.

Adenosis esclerosante:

Es ésta una entidad muy poco reconocida en la próstata. Inicialmente descrita en la glándula mamaria, en la que aparece con gran frecuencia en relación con la mastopatía fibroquística, viene a demostrar una vez más la semejanza histológica entre estos dos órganos.

Como veíamos, se trata de una proliferación de glándulas pequeñas envueltas por un estroma diferente al de la hiperplasia, al componerse de fibroblastos jóvenes, apareciendo como un tejido mesenquimal más laxo, con cierta basofilia de fondo y mayor número de

DISCUSION

núcleos fusiformes y pequeños.

Es la morfología glandular, con acini de pequeño tamaño y, a menudo, la presencia de células epiteliales aisladas en el estroma como si estuvieran infiltrándolo, lo que suele llevar al diagnóstico erróneo de carcinoma. Si a ésto añadimos la posibilidad de presentar mucinas ácidas (Young y Clement 1987), el error diagnóstico resulta casi insalvable.

De esta lesión, no demasiado frecuente en nuestra serie de 135 casos en la que sólo apareció en 3 de ellos, lo que más llama la atención es la coincidencia en los tres con HCB, lo que resultó estadísticamente significativo, relación que resulta aún más evidente en el caso en que la lesión tenía aspecto híbrido entre las dos entidades, pues se veían acini pequeños con 2 ó 3 capas de células similares a las de la HCB incompleta, inmersas en un estroma en todo semejante al de la AE (Fig.34) . Una lesión de éste tipo no ha sido nunca descrita, aunque sí formas de cuincidencia entre las dos lesiones (Ronnet y cols. 1989).

La relación de estos dos tipos de procesos podría ser de dos tipos:

a) Coincidencia en los especímenes de HN, como variantes de la misma, por estar sujetos a factores etiopatogénicos similares.

b) Coincidencia por existir un espectro lesional en el que ambas lesiones se desarrollan.

El reconocimiento de casos híbridos sugiere la segunda posibilidad.

Hay estudios que plantean la posibilidad de que el estroma tenga capacidad inductora sobre el epitelio glandular para el desarrollo del carcinoma (Chung y cols. 1988). Si aceptamos ésto, se podría plantear la siguiente hipótesis:

Lo primero en desarrollarse sería un estroma fibroblástico similar al de los nódulos estromales (con los que guarda un gran parecido), tan frecuentes en la hiperplasia, que actuando sobre acini próximos o sobre células multipotenciales, induciría en ellas la proliferación en forma de pequeñas glándulas en las que posteriormente aparecerán

DISCUSION

células basales prominentes que a su vez se multiplicarán para formar varias capas hasta llegar a obliterar la luz (HCB "completa") y , llegando al final a perderse la "actividad" del estroma, que acabará siendo similar al de la hiperplasia habitual (Esquema 2).

En cuanto a la localización de este proceso, en los 2 casos en que pudo establecerse, se encontró formando parte de un nódulo, lo que unido a la hipótesis anterior nos hace pensar que se trate de una variedad del proceso hiperplásico, tal como ocurre con la HCB y la HCCC más que como una forma de hiperplasia postesclerótica (Srigley 1988).

Hiperplasia adenomatosa atípica:

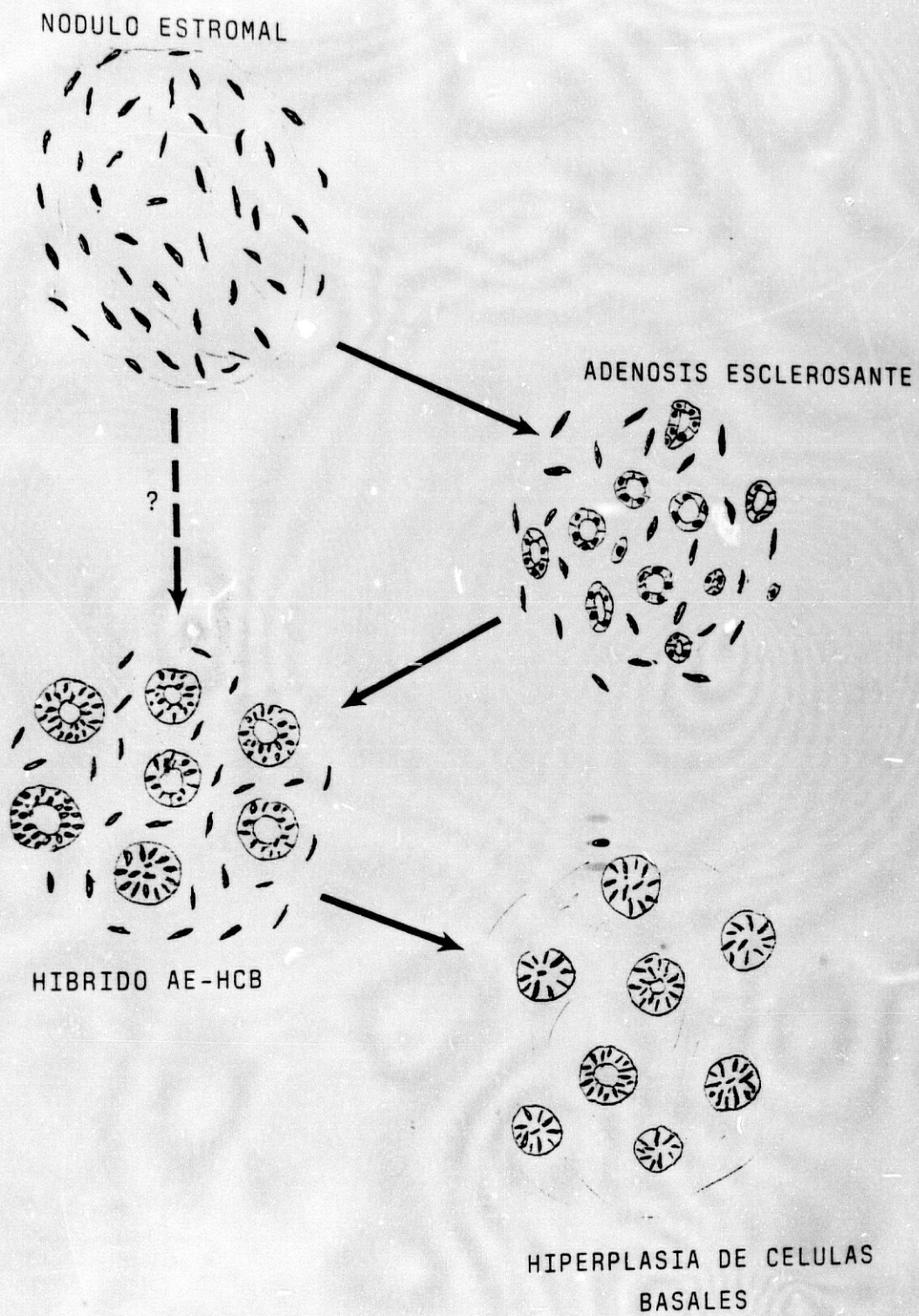
Esta entidad merece especial atención por varias razones:

1ª. Su semejanza histológica con el carcinoma, que a menudo complica su diagnóstico diferencial.

2ª. Su frecuente asociación al carcinoma, que para algunos le otorga el carácter de "marcador" de éste (Srigley 1988).

3ª. Su posible evolución a la malignidad.

A pesar de haberse elaborado exhaustivas relaciones de criterios histológicos diferenciales con el carcinoma (Kovi y Mostofi 1989), aún hay discrepancias en cuanto a la nomenclatura: adenosis (Brawn 1982), zona cambial (Battaglia y cols. 1985), adenosis atípica (Hedrick y Epstein 1989), hiperplasia adenomatosa atípica microglandular (Helpap 1989). También hay desacuerdo en cuanto a algunos de sus caracteres histológicos: para la mayoría hay ausencia de células basales, para Hedrick y Epstein existen éstas y las demuestran por medio del marcaje con un anticuerpo monoclonal frente a la citoqueratina 903, si bien histológicamente aparecen tan aplanadas que suelen pasar desapercibidas. En contra de lo que comentan estos autores, nosotros hemos observado que el aspecto de la lesión no suele ser nodular sino pseudoinfiltrativo



Esquema 2. Evolución y relación entre adenosis esclerosante e hiperplasia de células basales.

DISCUSION

dentro de un nódulo, aunque de extensión limitada, lo que también se reconoce en otros trabajos (Kastendieck y Helpap 1989). Esto nos lleva a pensar que los casos estudiados por Hedrick y Epstein quizás debieran considerarse como formas de hiperplasia adenomatosa "típica", que sería una variante o pequeña desviación de la HN en la que se encuentra una gran proliferación nodular de glándulas relativamente pequeñas, y con células basales.

En la literatura sólo aparece referencia a la incidencia de esta lesión en dos trabajos : el clásico de Brawn de 1982, en el que encontró un 6'12% en material heterogéneo de prostatectomía, RTU y biopsias, de los cuales el 6'5% desarrolló carcinoma frente al 3'7% de las hiperplasias. De esta serie deberían descartarse la mayoría de los casos de bajo grado según los criterios expuestos por este autor, ya que parecen corresponder a lo que hoy consideramos "hiperplasia adenomatosa típica" siendo por tanto nuestra incidencia mayor con un 5'92%. El segundo estudio es el de Helpap, que encuentra una incidencia de HAA o NIP del 4 al 6%. La coincidencia de HAA y carcinoma para Brawn es del 45'5% de sus casos con la 1ª lesión, y para otros autores el 60% de los casos de carcinomas estadio A2 y B tienen a la vez HAA (Srigley y cols 1986). Para nosotros, sólo el 12'5% de HAA tenían a la vez un carcinoma y de éstos sólo el 16'6% coincidió con ella, lo que es explicable por la selección de nuestro material que no incluía aquellos casos con diagnóstico de carcinoma, los cuales previsiblemente tendrían una mayor coincidencia. La relación entre estas dos lesiones no resultó estadísticamente significativa (Test de Fisher). Los resultados de la comparación con el resto de las lesiones ya ha sido comentado al hablar de ellas.

El hallazgo de cristaloides en las luces glandulares de la HAA, unido a la gran semejanza histológica indujeron en un principio al diagnóstico de adenocarcinoma por considerarse bastante específicos de él, encontrándose hasta en un 10'2% de ellos (Ro y cols. 1986). Pero estas estructuras pseudocristalinas también han sido encontradas en hiperplasia e "hiperplasia atípica", con un 3'6 y 9'6% de frecuencia respectivamente

DISCUSION

(Bennett y Gardner 1980). Las imágenes que estos autores aportan para ilustrar su hiperplasia atípica bien podrían corresponder a focos de HAA. En nuestro caso la frecuencia fué mayor (2 de 8 casos) pero la serie es menor que la de ellos. En cualquier caso, y tras la tentación inicial de recalificar como carcinoma, las características nucleares nos llevaron a mantener el diagnóstico original.

Podría ocurrir que ese espectro que hoy se intuye entre la HAA y el adenocarcinoma, permitiera expresar en este estado premaligno ciertas características fenotípicas como la secreción de productos cuyo resultado final sean los cristaloides, cuya naturaleza se discute pero que no parecen tener relación con los cuerpos amiláceos ni la proteína de Bence Jones (Ro y cols 1986).

Por último, recordaremos que en los 6 casos en que pudo decidirse de los 8 totales, la HAA estaba dentro de un nódulo hiperplásico, pareciendo lógico suponer que esta lesión surge sobre este tipo de patología, como una forma de adenosis de alto grado de atipicidad arquitectural dentro del espectro de la HN y con caracter premaligno. Aunque en la literatura se le atribuye unas veces preferencia por localización periférica y otras por la zona de transición, consideramos que hay poca duda sobre el origen en las áreas periuretrales como una forma intermedia entre esas formas de adenosis típicas y el microcarcinoma bien diferenciado propio de estas zonas y del material habitualmente extraído por RTU o adenomectomía.

A pesar de que en nuestra serie no hay una gran coincidencia de HAA y carcinoma, al tratarse de material que excluía los adenocarcinomas en el diagnóstico inicial puede tenerse la falsa impresión de que no se trate de un factor de riesgo, pero el seguimiento de otras series más amplias descritas en la literatura nos llevan a aconsejar un estudio cuidadoso de los casos con este tipo de hallazgo, con procesamiento de más material si no se incluyó entero u obtención de nuevos cortes más profundos si ésto se hizo, así como la inclusión en el diagnóstico definitivo con advertencia al urólogo sobre la necesidad de vigilancia del paciente.

DISCUSION

Carcinoma incidental:

El carcinoma incidental es una entidad que hoy se considera originada en la zona de transición en la mayoría de los casos. Parece que alrededor del 24 % de todos los carcinomas prostáticos surgen en esta región, teniendo en 2 de cada 3 de ellos una morfología típica ya señalada, con citoplasmas claros y altos. A menudo parecen encontrarse dentro de nódulos de HN, resultando el límite de la zona transicional una especie de barrera para la extensión de la neoplasia (McNeal, Redwine y cols. 1988).

La incidencia general de esta variedad de adenocarcinoma en material prostático inicialmente benigno ha sido variable entre el 4'7% y 30% según autores, con una media del 11'8% (Kastendieck 1980, Miller y Seljelid 1971, Murphy y cols. 1986, Moore y cols 1986, Rohr 1987). Esta discrepancia en cuanto a la frecuencia es debida, en gran parte, a la variedad y cantidad del material estudiado. Así, los estudios sobre prostatectomías radicales con cortes seriados o las resecciones transuretrales en las que se incluye todo el material, cabe esperar que arrojen mayores hallazgos que los muestreos aleatorios habituales. Hay autores que proponen incluir, para estudio microscópico, en las muestras de RTU, un mínimo de 12 gramos (aproximadamente 8 cassetts) para descubrir todos los carcinoma en estadio A2 y la mayoría de los A1 (Murphy y cols 1986, Rohr 1987). Otros piensan que debe ser todo el material (Mostofi 1986).

En nuestro estudio, los 6 casos correspondieron a piezas de adenomectomía, con una media de 5'5 fragmentos estudiados, siendo la incidencia general en los 135 especímenes de 4'4 %. Esta menor frecuencia puede deberse a :

- una real baja incidencia de este tipo de tumores
- el muestreo de las piezas, tal como se hace en otras instituciones, no es exhaustivo,

DISCUSION

debido a la relación costo/beneficio que recomienda el uso de muestreos parciales del material inicialmente no sospechoso, debido a que aún siendo estos microcarcinomas relativamente frecuentes, su bajo potencial agresivo y la escasa probabilidad de metástasis hacen improbable una extensión del proceso (Franks 1956). Esto es especialmente cierto para los estadios A1 (Whitmore 1956, Jewett 1975), éstos es, aquellos no clínicamente detectados y limitados a un pequeño foco (< de 3 "chips" de RTU) y, además, de bajo grado de Gleason. Parece ser que el uso de pequeños aumentos (lupa de disección) en el despistaje del carcinoma, en instituciones donde se incluye todo el material para su estudio no conlleva una reducción de la sensibilidad diagnóstica (Delahunt y Heng 1990, Humphrey y Vollmer 1990).

En cuanto a la asociación en nuestros casos con otras lesiones, ya se ha señalado la no existencia de significación estadística.

En concordancia con los resultados de otros (McNeal, redwine y cols 1988), en 5 de los 6 casos se observó que el carcinoma estaba dentro de un nódulo hiperplásico (el restante no pudo precisarse), lo que habla a favor de que exista una relación etiopatogénica entre las dos lesiones, a la vez que confirma el origen en la zona de transición.

En uno de los casos había mucinas ácidas intraluminales, lo que ayudó al diagnóstico diferencial. Este fenómeno cabe esperarse, según la literatura, entre un 38 y 61 % de los casos de adenocarcinoma (Pinder y McMahon 1990, Ro y cols 1988). El menor porcentaje en nuestros casos (16'6%) es probable que sea debido a que se restringen a un sólo tipo de adenocarcinoma, el incidental bien diferenciado, mientras que estos autores utilizan amplias series de carcinomas de grados variables, a lo que se une el que dispongan de mayor número de glándulas para el despistaje de las mucinas, mientras que nosotros contamos con un número muy restringido por soler tratarse de microcarcinoma.

Por el contrario, es llamativa la frecuencia de cristaloides (50%), mucho mayor del

DISCUSION

10'2 % de Ro y cols. Esto puede deberse, en primer lugar, a que estos autores estudian, de nuevo, carcinomas en diferentes estadios y de diferentes grados, mientras que nosotros consideramos solamente casos de carcinoma incidental, que también tienen diferente morfología y biología. Estos autores sí reconocen su casi exclusiva aparición en focos bien diferenciados (por tanto similares a nuestros casos). Otra causa puede ser la diferencia en el procesamiento según las instituciones (tiempos de procesos, pH de soluciones, etc.). Aún se desconoce la causa de la formación de estas estructuras, ya que no se sabe si aparecen en material "fresco" o bien son el resultado de reacciones químicas en la manipulación.

Por tanto, podemos plantear la posibilidad de que la frecuencia de cristaloides en los carcinomas incidentales, con nuestro tipo de procesamiento, sea mayor que en los adenocarcinomas de otros grados y estadios, si bien, para establecerlo con seguridad, deberemos estudiar esta incidencia en ese otro tipo de material. Puede ocurrir que la capacidad de producir cristaloides sea casi exclusiva de epitelios tumorales relativamente diferenciados, tanto malignos como premalignos (HAA), pues ya se ha señalado el hallazgo de ellos en 2 de los 8 casos de HAA, para la que se plantea un continuo histológico con el carcinoma incidental.

RESULTADOS INMUNOHISTOQUIMICOS:

La realización de técnicas de marcaje inmunohistoquímico, aparte de las inherentes a la laboriosidad y delicadeza del proceso, plantean en este estudio una dificultad añadida, derivada del pequeño tamaño de las lesiones manejadas. Esto provoca que en aquellas que sólo afectan a escasas glándulas, a veces se pierdan las estructuras a estudiar en el proceso de obtención de nuevos cortes a partir de los bloques de parafina. Probablemente sea esta la razón de que hasta el momento sean escasos los estudios de

DISCUSION

esta naturaleza realizados sobre lesiones como la hiperplasia adenomatosa atípica y la hiperplasia de células basales que suelen afectar a un número muy limitado de acini.

Hiperplasia de células basales.

El estudio inmunohistoquímico de este proceso ha sido hasta ahora escaso, limitándose a los estudios de Cleary y cols. (1983) y Grignon y cols. (1988). De ellos, el más amplio es el primero con 13 casos, utilizando un sólo caso para marcaje con PSA, que resultó negativo en las células basales. Por el contrario, años más tarde se utilizó un panel de anticuerpos más extenso y que incluía citoqueratina monoclonal (34 beta E12), actina monoclonal específica de células mioepiteliales (HHF35), PSA, FAP, S-100 y vimentina, estos tres últimos sin precisarse mono- o policlonalidad. Estos autores obtienen en las células basales de la HCB positividad sólo para citoqueratina (5 casos) y en un caso, focalmente, para la FAP. El resto de los anticuerpos, incluido el PSA, fueron negativos. Por el contrario, donde había formación de luces (HCB "incompleta"), la positividad fué constante en todas las células luminales para PSA y FAP. Estos resultados no pueden ser más parecidos a los obtenidos por nosotros, con nuestros diez casos positivos, siempre en las células luminales, para PSA y FAP. Igualmente, hubo un solo caso de expresión focal de FAP en células basalioides.

Ai contrario que estos autores, nosotros sí valoramos las intensidades, distribución y porcentaje de glándulas y células marcadas, observando que no todas sus células ni sus glándulas expresaban los anteriores antígenos, cuya distribución en este tipo de lesión es prácticamente idéntica. La mayor intensidad en algunos casos para FAP que para PSA es difícilmente valorable, pues, aunque se procuró que las condiciones de revelado fueran idénticas para todos los antígenos y todos los casos (concentración de DAB, cantidad de H₂O₂, tiempo de revelado), un pequeño cambio, por otra parte imposible de evitar, en alguno de los anteriores parámetros en alguna de las series de tinción, provocaría alguna variación, aunque mínima, en la intensidad del cromógeno. Por

DISCUSION

supuesto, todo lo anterior es también válido para el resto de anticuerpos.

La localización dentro de las células era citoplasmática difusa, a veces con refuerzo apical, probablemente debido a la secreción intraluminal de estos productos. Curiosamente, se ha observado una disminución general de la inmunotinción con respecto a otras glándulas próximas, en 8 de los casos con PSA y 5 con FAP. Esto, unido a la ausencia de estos dos antígenos y de EMA, S-100 y vimentina en las células más basales sugiere que este tipo de lesión se compone de células con tan escasa diferenciación (salvo las lumbinales) que no expresan la mayoría de los antígenos hasta ahora probados (con la excepción de la citoqueratina 34 beta E12 referida por Grignon y cols., y muy esporádicamente, en células aisladas, la FAP y el Leu-7).

El hallazgo de EMA en células superficiales de HCBI podría hacer pensar en una relación etiopatogénica con la metaplasia transicional, con la que muestra a menudo gran parecido morfológico, además, resulta lógico pensar que ésta última surja de un proceso hiperplásico originado en las mismas células basales multipotenciales. Pero el hecho de que esas mismas células basales sean negativas para el antígeno en los casos de HCB nos lleva a pensar que su estadio terminal sea la formación de lúmenes cuyas células limitantes tienen diferenciación hacia conductos o están en proceso de atrofia (que como la metaplasia, también se marca con EMA).

En general, el EMA puede servir como marcador para el diagnóstico diferencial entre HCB y metaplasia (Fig.53).

Algunos autores (Brawer y cols. 1985), utilizando un antígeno panepitelial (EAB 902) obtienen un marcaje de todas las células epiteliales columnares de la próstata normal e hiperplásica, pero no así en los focos de células basales, en contraste con la metaplasia para la que, igual que nosotros pero con diferente anticuerpo, sí obtienen expresión, por lo que pensamos que este monoclonal reconoce un determinante semejante al nuestro.

La ausencia de marcaje para S-100 tanto en células lumbinales como en basales, así como la negatividad para actina músculo-específica (Grignon y cols. 1988) nos lleva a

DISCUSION

pensar que dichas células efectivamente no sean mioepiteliales o , por lo menos, no hayan adquirido esta diferenciación en el proceso hiperplásico (como ocurre con la AE). Por el contrario, en el raro "tumor adenoide de células basales", que se considera una variedad de HCB en posible evolución hacia carcinoma adenoide quístico (cuya inmunohistoquímica es idéntica a la del primero), sí se ha demostrado expresión de este marcador, (Grignon y col. 1988), lo que es justificado por estos autores por la falta de especificidad mioepitelial del anticuerpo.

El hallazgo aislado de **vimentina** en algunas células superficiales nos lleva a considerar a este antígeno como no expresado de forma habitual en la HCB, siendo de difícil explicación dicha positividad, salvo una focal diferenciación a células maduras.

La expresión de **Leu-7** fué muy similar a la del PSA y FAP, aunque algo más variable de caso a caso en cuanto al número de glándulas, células e intensidad, habiendo a menudo predominio apical del antígeno. La tinción también se limitaba a los acini con luz. Casualmente, el único caso que expresó en células basales la FAP, fué el mismo que lo hizo con el Leu-7, y que además, era el que tenía características citológicas de anaplasia. Podría plantearse que la evolución de una célula proliferante de reserva hacia el desarrollo de fenotipo premaligno o maligno conlleva un comienzo de diferenciación, evidenciable por la expresión, aunque escasa, de FAP y Leu-7.

Hiperplasia cribiforme de células claras.

El único estudio inmunohistoquímico que hemos hallado en este tipo de lesión es el realizado por Ordoñez y cols (1990), que demuestran la existencia de células basales por medio de citoqueratina 34 beta E11, específica de estas células, con lo que apoyan la benignidad de este proceso, que por otro lado, tanto se parece al adenocarcinoma con patrón 3 de Gleason.

Los únicos antígenos expresados en nuestro estudio fueron el PSA, FAP y Leu-7, los

DISCUSION

dos primeros con distribución muy similar en todas las glándulas y células e intensidad semejante o levemente inferior a la de otras zonas de HN. Estos resultados están en acuerdo con la consideración de esta lesión como una variante de HN, lo que se corrobora por aparecer inmersa entre glándulas con la histología típica de HN.

En la expresión de Leu-7 hay diferencias entre los dos casos: en uno de ellos se observaba presencia de inmunotinción en algunas células de muchas de las glándulas, lo que resultaba menor que en otros acini hiperplásicos, probablemente por desviación fenotípica de la mayoría de sus células. En el otro había una expresión generalizada de este antígeno, con intensidad variable y similar a lo ocurrido en la HAA, NIP III y CI. Esto, unido a su particular histología, con menor frecuencia de glándulas cribiformes, nos lleva a pensar en una forma de hiperplasia de células claras relacionada con patología premaligna de zona de transición.

Adenosis esclerosante.

Esta intrigante lesión presenta todavía muchos aspectos desconocidos en cuanto a su origen y significado.

Inicialmente confundida con un tumor adenomatoide (Chen y Schiff 1983), fué más tarde reconocida como una entidad semejante a su contrapartida en la mama, proponiéndose el mismo nombre (Young y Clement 1987).

El origen prostático de la lesión quedó demostrado hace tiempo por su positividad para el PSA y FAP (Chen y Schiff 1983, Young y Clement 1987, Hulman 1989). En nuestros 3 casos hubo también marcaje con ambos anticuerpos, si bien, en los dos casos típicos la positividad se apreciaba en las estructuras glandulares más pequeñas. En el caso de lesión híbrida con HCB esta positividad fué semejante a la de las formas incompletas, con marcaje exclusivo de células superficiales.

En la bibliografía sobre el tema, sólo hemos encontrado referencia al estudio inmunohistoquímico con otros 4 anticuerpos : citoqueratina (CAM 5.2), EMA, CEA y

DISCUSION

proteína S-100 (Young y Clement 1987, Hulman 1989). Estos autores obtuvieron positividad para los cuatro anticuerpos usados, si bien sólo se precisa la localización en las células basales para la citoqueratina y S-100 (Young y Clement 1987) y la focalidad del EMA (Hulman 1989).

La presencia de EMA en dos de nuestros casos, con predominio en uno de ellos de las glándulas de mayor diámetro, nos lleva a pensar en la posible relación de esta entidad con la atrofia: pudiera ser que una inicial proliferación del estroma englobara algunas glándulas ya atroficas, como una forma de hiperplasia estromal postatrófica, o bien, que esa misma proliferación "ahogara" dichos acini y los atrofiara ("esclerosante"). Pero, si esto es así, ¿cómo justificar la diferenciación hacia células mioepiteliales de algunas de sus células basales, como se sugiere en dos de los casos por la positividad frente a S-100?. Más parece que se trate de un proceso en el que el componente glandular también intervenga activamente, con proliferación (o diferenciación) de sus células basales, que incluso llegan a verse aisladas en el estroma. Por otro lado, no se puede asegurar que se trate de una diferenciación mioepitelial: el anticuerpo empleado es policlonal, a lo que se suma la no exclusiva presencia de este marcador en este tipo de células, sino también en células gliales, neuroendocrinas, melánicas, etc.

La existencia de una asociación estadísticamente significativa entre esta lesión y la HCB, que es un proceso claramente proliferativo, unido al hallazgo de una forma intermedia entre ambas, hablan a favor de que se trate de un proceso activo, tanto en su componente estromal, como epitelial. Podríamos explicar la positividad para EMA como una diferenciación hacia epitelio ductal en vez de acinar. La presencia de células positivas aisladas en el estroma, también observada por otros autores, podría deberse a cortes tangenciales de pequeñas glándulas, en los que sólo se apreciara la sección de alguna de las células más basales, si bien no podemos descartar que se trate de algún tipo de célula mesenquimal estromal que, como las células basales, haya hecho una diferenciación hacia células de fenotipo mioepitelioide.

DISCUSION

La negatividad para EMA y S-100 en el caso híbrido es similar a la de otros casos de HCB, de los que histológicamente parece que se encuentra más cerca y que ha perdido ya la diferenciación ¿mioepitelial? (Esquema 2).

Creemos, por tanto, que el antígeno epitelial de membrana y la proteína S-100 son dos marcadores útiles en el diagnóstico diferencial de esta lesión, especialmente el segundo, la cual suele presentarse con un patrón de glándulas pequeñas, a veces de aspecto infiltrativo, y a menudo con secreción intraluminal de mucinas ácidas (Young y Clement 1987, Hulman 1989), hasta ahora consideradas diagnósticas de carcinoma.

La vimentina volvió a expresar las diferencias entre estos tres casos. En los dos con histología habitual fué negativa tanto en epitelio como en estroma. En el tercer caso se observó una menor expresión de este filamento en el estroma de los nódulos con lesión, que tenían una población de fibroblastos "activos", que en estroma de otras áreas, aproximándose a lo que ocurría con el estroma de los otros dos casos. Esto puede ser debido a que esos fibroblastos, por falta de madurez o por encontrarse en una fase de actividad mitótica, contenga menor cantidad de dicho filamento o que éste tenga una estructura diferente del filamento "maduro" que lo haga antigénicamente menos reconocible por el anticuerpo monoclonal, que es altamente específico.

El antígeno Leu-7 también se expresaba en la adenosis esclerosante, aunque con menos intensidad y extensión que el resto de las lesiones. De nuevo, la expresión en el caso mixto era diferente a la de los otros, con sólo algunas células aisladas de 1/3 de las glándulas incompletas, lo que también lo aleja del resto de casos de HCB.

Hiperplasia adenomatosa atípica.

Desde que inicialmente McNeal, en 1965, indicara la existencia de 2 lesiones premalignas, sólo se ha asistido a un renacimiento del interés por ellas en la última década. De ellas dos, sólo la que hoy llamamos NIP parece haber merecido suficiente atención para dedicarle minuciosos estudios, fundamentalmente retrospectivos, y

DISCUSION

valoraciones inmunohistoquímicas. La hiperplasia adenomatosa atípica ha permanecido en un segundo plano, siendo ocasionalmente citada por algunos autores, con mayor o menor precisión, pero siempre con un halo de inseguridad en cuanto a sus caracteres morfológicos y a predominio topográfico: para unos con células basales y para otros sin ellas; para unos originada fundamentalmente en la zona central y para otros en la periférica.

Tal y como pasó para las anteriores lesiones, los estudios de marcaje inmunohistoquímico son escasos y de difícil interpretación:

Sorprende comprobar que Battaglia y cols., tras hacer un marcaje con "queratina" (sin especificar), "citoqueratina" (sin especificar), EMA, orosomucoide, lisozima, CEA y S-100, expongan sus resultados diciendo que "... la reacción para EMA, citoqueratina, CEA y S-100 dieron resultados muy pobres." (¿negativos?, ¿inespecíficos?), mientras que la queratina fué positiva en la capa externa de esta lesión a la que dan el poco afortunado nombre de "zona cambial" (Battaglia y cols. 1985).

Los resultados de Helpap y Kastendieck aparecen críticos a la interpretación, al combinar en una sola lesión la HAA y la NIP: hiperplasia atípica/neoplasia intraepitelial (microglandular-adenomatosa/intraductal-de grandes acini). Parece deducirse de lo expresado en sus tablas que la HAA ¿y/o? NIP son positivas para PSA, FAP y CEA (Helpap, Kastendieck y Helpap 1989).

Por otro lado, Bostwick y Brawers refieren, aunque no lo publicaron, la ausencia de células basales con antiqueratina monoclonal (Bostwick y Brawers 1997), obteniendo resultados exactamente opuestos a los de Hedrick y Epstein (1989), si bien creemos que la lesión en que estos últimos realizaron esta técnica era una forma de HN adenomatosa típica por la regularidad y circunscripción de la lesión.

Este desolador panorama en cuanto a los estudios sobre la HAA contrasta con el llamamiento de McNeal a la búsqueda de marcadores inmunohistoquímicos para ella (McNeal 1987).

DISCUSION

Una posible explicación a esta escasez podría ser el pequeño tamaño de estas lesiones, que, por un lado, dificulta su hallazgo microscópico, y por otro, impiden la obtención de un material adecuado en los cortes seriados. Pero estas razones son difíciles de mantener en instituciones donde el material de prostatectomía radical y de autopsias sea suficientemente amplio.

En los 5 casos de nuestro estudio observamos una homogeneidad de resultados inmunohistoquímicos, expresándose de forma generalizada el PSA y FAP en todas las glándulas y células, con una tendencia, en algunos casos (3 de 5), a ser este último marcador menos expresado que para zonas normales. El EMA, S-100 y Vimentina fueron negativos. Estos resultados son idénticos, si exceptuamos el caso aislado de positividad para el EMA en un CI, a los del carcinoma incidental.

La existencia de dos patrones de distribución de Leu-7, uno de ellos semejante al del carcinoma (90-100% de glándulas y células) y otro similar al de glándulas hiperplásicas normales, con expresión esporádica y alternante entre las células, nos lleva a pensar en la posibilidad de contar con grados progresivos de proximidad al carcinoma incidental, en ese espectro entre hiperplasia adenomatosa y carcinoma.

Neoplasia intraepitelial prostática grado III.

En lo que se refiere a la inmunohistoquímica de la NIP parece existir un interés creciente, al haberse caracterizado morfológicamente con bastante precisión, a pesar de la confusión terminológica, y de haberse demostrado en repetidas veces su asociación con el carcinoma y su más que probable carácter precursor.

EL interés por el estudio de sus marcadores no afecta sólo a la vertiente inmunohistoquímica, sino también bioquímica, en un intento de contar con instrumentos precoces de detección de lesiones curables y útiles, por tanto, en la profilaxis del cáncer. Así, Brawer considera que la NIP es una lesión en la que la progresiva disrupción de la capa basal acaba permitiendo la salida de la molécula de PSA al suero, pudiendo ser

DISCUSION

detectado en él con valores intermedios entre la hiperplasia o inflamación y el carcinoma (Brawer 1989).

Como viene siendo habitual al hablar de cualquier aspecto de la patología prostática, hay que hacer referencia a los estudios de McNeal, el cual encuentra una disminución de la expresión de PSA, FAP (policlonales) y Leu-7 en la lesión displásica, de forma progresiva con el grado de lesión. El PSA aparecía como el menos sensible en términos de disminución de intensidad y porcentaje de áreas anormales. El Leu-7 era el más sensible, adquiriendo a la vez que disminuía en intensidad con cada grado, una distribución más difusa en todas las células (McNeal, Alroy y cols. 1988, McNeal 1989). La displasia también presenta, según estos autores, una disminución en la expresión de lectinas (McNeal, Leav y cols. 1987). Todo ello es explicado como una pérdida de la diferenciación citoplasmática propia de la displasia intraductal y del carcinoma. Los resultados obtenidos por Mostofi y cols. (1989) son similares: el Leu-7 adquiría una expresión más generalizada y difusa en todas las células con displasia [que ellos llaman ahora "hiperplasia con cambio maligno" (HCM)]; el PSA y FAP mostraban una mayor variabilidad que para la próstata normal e hiperplásica, siendo a la vez menos intensa. La expresión que obtienen para la queratina 903 en la hiperplasia y displasia demuestra la presencia de células basales, que no observan en el carcinoma, mientras que la inmunotinción para lectina de cacahuete fué variable en la HCP y carcinoma. Según los criterios morfológicos que utilizan para la HCP, ésta coincide con lo que llaman "carcinoma in situ", lo que ellos mismos reconocen, considerando que esta lesión comparte más características con el carcinoma que con las células benignas acompañantes.

Los resultados que nosotros hemos obtenido para el PSA no difieren significativamente de los anteriores: en ellos se observa expresión a menudo reducida del antígeno, sobre todo en las células más anaplásicas. Algo similar ocurrió con la FAP, en la que la inmunotinción, aunque en unos casos era expresada por la mayoría de las

DISCUSION

células, casi siempre predominaba en las más superficiales. Esto último resulta lógico, ya que en la NIP III las células lumbales suelen ser menos indiferenciadas que las más basales, que están más cerca del estadio precursor.

La negatividad para el EMA resulta hasta cierto punto lógica, puesto que suele expresarse en epitelios generalmente muy diferenciados, por ejemplo la metaplasia transicional. Su ausencia también apoya el concepto desarrollado por McNeal, y que vino a contradecir la teoría anterior que proponía un origen sobre epitelio atrófico (Liavag 1968), que, como hemos visto, sí expresa EMA: "...el carcinoma surge de conductos que han conservado de forma intensa o moderada la actividad epitelial y estructura ductal de un grupo etario más joven. No fué posible demostrar el origen del carcinoma a partir de conductos atróficos o conductos que sufrieron hiperplasia postatrófica, contrariamente a lo referido en la literatura." (McNeal 1965).

Algo parecido podría decirse de la proteína S-100: no parece lógico esperar una diferenciación mioepitelial o neuroendocrina en las células de NIP.

Nuestros resultados en el marcaje con anticuerpo frente a Vimentina resultan contradictorios con los expresados por Bostwick: él indica inmunonegatividad para este filamento en la NIP, pero sí en el 93% de células lumbales de la HN, siendo esta última una expresión mucho mayor que la obtenida por nosotros (ésto podría deberse al uso de un anticuerpo de diferente procedencia comercial que el nuestro o al uso de material de congelación, ya que no refiere la fuente de sus datos), (Bostwick 1989).

Nosotros sí obtuvimos esa positividad en dos casos de NIP III, conservándose la distribución subnuclear observada en nuestras glándulas normales y de otros (Leong y cols. 1988) (Fig.61, flecha). Estos investigadores observan una distribución similar en los carcinomas de mayor diferenciación (bajo grado) y por tanto más próximos a la NIP, lo que va en acuerdo con lo encontrado por nosotros en ella, al ser probablemente su precursor.

DISCUSION

El marcaje con Leu-7 también produjo resultados contradictorios con los de McNeal y cols. (1988), al no observarse disminución de la inmunotinción para este marcador, aunque sí coincidió en la mayor difusión de la expresión entre todas las células de las glándulas (Fig.69). Se utilizó en nuestro estudio la misma marca comercial que la que usaron ellos (Becton-Dickinson) y la misma concentración para el anticuerpo primario (1/10), pero estos autores fijaron su material en formaldehído al 37%, mientras que nosotros lo hicimos al 10%. Esto podría hacer diferente la expresión de los determinantes antigénicos reconocidos por el anticuerpo monoclonal.

Es posible que el uso de este marcador sirva en un futuro para identificar a pequeño aumento las zonas de displasia, al perderse el clásico aspecto alternante de la próstata normal e hiperplásica.

Carcinoma incidental.

Partiendo del supuesto de que el carcinoma incidental típicamente surge de la zona de transición (McNeal, Redwine y cols. 1988), hemos de ser cautos a la hora de comparar sus marcadores inmunohistoquímicos con los del que surge en la próstata periférica, que es el más ampliamente recogido en la literatura. Este tipo tumoral habitualmente expresa, con diferente grado de intensidad según los casos, el PSA y la FAP, aunque el primero pueden ser negativo en los más indiferenciados. Los marcadores de las células basales, como son ciertas queratinas, demuestran la ausencia de éstas en el carcinoma (Bostwick y Brawer 1987, Mostofi y cols. 1989, Hedrick y cols. 1989) El uso de técnicas de inmunoblotting ha permitido observar la diferente composición en queratinas del epitelio normal y neoplásico (Sherwood y cols. 1990). Otros antígenos estudiados como la vimentina fueron referidos anteriormente, habiendo autores que la encuentran positiva en el carcinoma (Leong y cols 1988), en coexpresión con queratinas, y otros que obtienen resultados negativos (Bostwick 1989).

Los resultados con Leu-7 son concordantes entre diferentes autores,refiriendo una

DISCUSION

disminución de su expresión paralela a la de la NIP III y una mayor difusión en carcinoma y NIP que en próstata normal e hiperplásica (McNeal 1988, Mostofi y cols. 1989).

En cuanto al carcinoma incidental habitualmente encontrado en los nódulos hiperplásicos, la expresión intensa de PSA y FAP impide utilizarlos en el diagnóstico diferencial con la HAA, que es la lesión con que más problemas suelen presentar (Srigley 1988). El EMA, S-100 y CEA son referidos por algunos autores sin precisar sus resultados (Battaglia y cols. 1985).

De los resultados obtenidos en nuestro estudio destaca la estrecha semejanza entre el fenotipo inmunohistoquímico de HAA y carcinoma incidental, con la expresión en ambas lesiones de PSA, FAP y Leu-7, y con una distribución celular similar. La única diferencia fué el hallazgo en un caso de carcinoma de positividad para EMA y una más constante disminución de la intensidad para FAP al comparar con el tejido próximo (5 de 5 casos en el CI y 3 de 5 casos en la HAA). Esto último está muy de acuerdo con nuestra idea y la de otros (Srigley 1988), de que se trate de estadios progresivos de transformación neoplásica.

La existencia de un caso con positividad para S-100 unido a otras características sugerentes de AE, como el particular aspecto del estroma nos induce a pensar que se trate de una forma intermedia que comparte con el carcinoma la gran atipicidad nuclear, lo cual crea de nuevo el conflicto de la benignidad de los casos de AE.

Los resultados inmunohistoquímicos de las lesiones benignas y premalignas de la próstata podrían tabularse, a nuestro juicio, de la siguiente manera (Tabla 6):

CONSIDERACIONES FINALES.-

La rutina en el estudio histopatológico de la patología hiperplásica de la próstata puede llevar a la falta de atención sobre ciertos procesos más frecuentes de lo hasta ahora imaginado, y más trascendentes de lo considerado por muchos.

Por un lado, la demostrada existencia de entidades premalignas dentro de los nódulos hiperplásicos debe hacer reflexionar sobre la necesidad de muestreos rutinarios más amplios y de la comunicación al urólogo de la existencia y significado de lesiones, que como la hiperplasia adenomatosa atípica y la neoplasia intraepitelial III, se consideran estrechamente relacionadas con el carcinoma, y que con cierta frecuencia aparecen dentro de nódulos hiperplásicos, a pesar de ser ésta última más frecuente en la próstata periférica (Epstein y cols. 1989). El urólogo puede además colaborar en el despistaje precoz por medio de técnicas poco agresivas como la ecografía transuretral o transrectal (Castiñeiras y cols. 1989), que es capaz de identificar la NIP como una lesión hipoeoica (Lee y cols. 1989).

Por otro lado, lesiones como la hiperplasia de células basales, hiperplasia cribiforme de células claras y adenosis esclerosante, no deben de despreciarse en el diagnóstico anatomopatológico, ya que a menudo es necesario considerarlas en el diagnóstico diferencial de supuestos "carcinomas incidentales". Además, está el interés por la etiopatogenia de estas lesiones, que en ocasiones muestran morfologías que se desvían de los patrones típicos, mostrando aspectos intermedios entre dos entidades, o incluso preocupantes signos de anaplasia que llegan a cuestionar su supuesta benignidad.

DISCUSION

Lesiones malignas como el carcinoma incidental, para el que se admite poca agresividad, deberían evaluarse con cautela, ya que se ha demostrado la progresión del 18% de los A1, recomendándose prostatectomía radical para los A2 (Solé 1989).

Por último, las técnicas inmunohistoquímicas deben considerarse como un instrumento muy útil, tanto en el diagnóstico diferencial de ciertas lesiones (por ejemplo la proteína S-100 en la adenosis esclerosante), como para establecer las posibles relaciones patogenéticas entre ellas. En la tabla 6 se resumen los marcadores inmunohistoquímicos de las más importantes lesiones elementales de la próstata.

Siguiendo estas premisas, y en conjunción con lo hasta ahora conocido proponemos la siguiente tabla de las lesiones benignas y premalignas de la próstata (Tabla 7):

PSA FAP EMA S-100 VIMEN. LEU-7

HCB	+ lumin.	+ lumin.	-/+ lumin.	-	-/+	+/- lumin.
HCCC	+	+	-	-	-	+/+
AE	+ gland.p	+ gland.p	+ gland.G	+ basales	-	+/+
HAA	+	+	-	-	-	+
NIP III	+/+ lumin.	+/+	-	-	+/- subnucl	+
CI	+	+	-/+	-	-	+

+ ó - = Positividad o negatividad en la mayoría de glándulas y células
 + ó - = Positividad o negatividad en glándulas o célula aisladas.
 +/- = Resultados variables según los casos

Tabla 6. Marcadores inmunohistoquímicos de las lesiones elementales prostáticas.

Lesiones BENIGNAS:

HIPERPLASIA NODULAR:

- Nódulo estromal
- Hiperplasia adenomatosa típica
- Hiperplasia papilar florida
- Hiperplasia fibroadenomatosa
- Hiperplasia cribiforme de células claras
- Adenosis esclerosante
- Hiperplasia de células basales (completa, incompleta, TACB)

ATROFIA: -Simple

- Esclerótica
- Hiperplasia postatrófica

OTRAS: Metaplasias, nevus azul, inflamaciones, etc.

LESIONES PREMALIGNAS

- Hiperplasia adenomatosa atípica
- Neoplasia intraepitelial prostática

Tabla 7. Lesiones prostáticas.

Conclusiones

VI. CONCLUSIONES

1. La Neoplasia intraepitelial prostática es un proceso que puede surgir sobre la hiperplasia nodular, fenómeno que hasta ahora no ha sido específicamente reconocido, encontrándose a veces con los grados más elevados.

2. El hallazgo anatómo-patológico de lesiones premalignas a menudo asociadas al carcinoma prostático, como son la hiperplasia adenomatosa atípica y la neoplasia intraepitelial prostática grado III, hacen conveniente la ampliación del estudio diagnóstico del paciente, tanto clínicamente como sobre el material histológico.

3. En las muestras de hiperplasia nodular son relativamente frecuentes ciertas variedades de ella que pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial con el carcinoma, por lo que se debe conocer su existencia y criterios morfológicos de identificación. Entre las anteriores lesiones destaca por su frecuencia la hiperplasia de células basales, a menudo limitada a escasos acini.

4. La posibilidad de hallar mucinas ácidas en lesiones como la hiperplasia de células basales y adenosis esclerosante hace cuestionar la rígida aseveración de que sean exclusivas del carcinoma.

5. La demostración de asociación estadísticamente significativa entre la existencia de hiperplasia de células basales y adenosis esclerosante dentro de nódulos hiperplásicos unido al hallazgo, antes nunca descrito, de formas intermedias, demuestran por primera vez la existencia de una relación etiopatogénica entre estas dos entidades debiendo considerarse ambas como variantes de hiperplasia nodular.

6. El uso inmunohistoquímico de anticuerpos frente a la proteína S-100 es muy útil

CONCLUSIONES

en el diagnóstico de lesiones sospechosas de adenosis esclerosante, al ser la única que expresa este marcador en sus células basales.

7. La similitud morfológica e inmunohistoquímica entre la hiperplasia adenomatosa atípica y el carcinoma incidental, sumada al hallazgo de ambos dentro de los nódulos hiperplásicos, apoyan el concepto de una continuidad lesional entre estos procesos.

Bibliografia

BIBLIOGRAFIA

VII. BIBLIOGRAFIA

ABO T y BALCH CM. A differentiation antigen of human NK and K cells identified by a monoclonal antibody (HNH-1). *J Immunol* 1981;127:1024-1029.

ALTENÄR E, KASTENDIECK H y SIEFERT H. Koinzidenz von Prostatacarcinom und dysplasie bei totalen prostatektomien und bei autopsien. *Verh Dtsch Ges Path* 1979;63:415-418.

AYALA AG, RO JY, BABAIAN R, TRONCOSO P y GRIGNON DJ. The prostatic capsule: does it exist?. Its importance in staging and treatment of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1989;13:21-27.

AYALA AG, SRIGLEY JR, RO JY, ABDUL-KARIM FW y JOHNSON DE. Clear cell cribriform hyperplasia of prostate. Report of 10 cases. *Am J Surg Pathol* 1986;10:665-671.

AYALA AG, SRIGLEY J, RO JY, ABDUL-KARIM F y JOHNSON DE. Cribriform hyperplasia of prostate. Letter to the editor. *Am J Surg Pathol* 1987;11:489-490.

BADENOCH A. Benign enlargement of the prostate. *Trans Med Soc Lond* 1970;86:34-40.

BIBLIOGRAFIA

BATTAGLIA S, NIGRISOLI E, BOTTICELLI AR y BARBOLINI G. Prostate cambial(stem)-zone and microcarcinoma: immunohistochemical and morphometric study approach. *Appl Pathol* 1985;3:255-261, 1985.

BECKMAN EN, LEONARD GL, PINTADO SO y STERNBERG WH. Endometriosis of the prostate. *Am J Surg Pathol* 1985;9:374-379.

BENNETT B y GARDNER WA. Crystalloids in prostatic hyperplasia. *Prostate* 1980;1:31-35.

BIGOTTI G, COLI A, CIONE T y CASTAGNOLA D. Distribution of S-100, HLA class II positive dendritic cells in carcinoma of the prostate. (Abstract). VII Corso di Aggiornamento in Patologia. Ischia. Mayo 1990.

BOSTWICK DG. Premalignant lesions of the prostate. *Semin Diagnost Pathol* 1988;5:240-253.

BOSTWICK DG. Prostatic intraepithelial neoplasia (PIN). *Suppl Urol* 1989;34:16-22.

BOSTWICK DG y BRAWER MK. Prostatic intra-epithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer. *Cancer* 1987;59:788-794.

BIBLIOGRAFIA

BOSTWICK DG y SRIGLEY JR. Premalignant lesions. En: Bostwick DG Ed. Pathology of the prostate. New York:Churchill Livingstone, 1990:37-59.

BRAWER MK. Prostatic intraepithelial neoplasia and prostate-specific antigen. Suppl Urol 1989;34:62-65, 1989.

BRAWER MK, PEEHL DM, STAMEY TA y BOSTWICK DG. Keratin immunoreactivity in the benign and neoplastic human prostate. Cancer Research 1985;45:3663-3667.

BRAWN PN. Adenosis of the prostate: a dysplastic lesion that can be confused with prostate adenocarcinoma. Cancer 1982;4:826-833.

BROOKS JJ, LIVOLSI VA, TOMASZEWSKY JE y SAUL SH. Cribriform hyperplasia of prostate. Letter to the editor. Am J Surg Pathol 1987;11:488-489.

CASTIÑEIRAS J, RODRIGUEZ-RUBIO F, LOPEZ A y ESPUELA R. Anatomía ecográfica de la glándula prostática hiperplásica: correlación anatomoeográfica. Temas monográficos en Urol 1989;1:22-35.

CHAN JKC, NG CS y HUI PK. A simple guide to the terminology and application of leucocyte monoclonal antibodies. Histopathology 1988;12:461-480.

CHEN KTK y SCHIFF JJ. Adenomatoid prostatic tumor. Urology 1983;21:88-89.

BIBLIOGRAFIA

CLEARY KR, CHOI HY y AYALA AG. Basal cell hyperplasia of the prostate. Am J Clin Pathol 1983;80:850-854.

CUNHA GR, DONJACOUR AA, COOKE PS, MEE S, BIGSBY RM, HIGGINS SJ y SUGIMURA Y. The endocrinology and developmental biology of the prostate. Endocrine Reviews 1987;8:338-362.

DAVIS NS, DiSANT'AGNESE A, EWING JF y MOONEY RA. The neuroendocrine prostate: characterization and quantitation of calcitonine in the human gland. J Urol 1989;142:884-888.

DEBRE B, GERAUD M, FLAM T y STEG A. Epidemiology of prostatic cancer. J Int Med Res 1990;18:3-7.

DELAHUNT B y HENG TEOH H. Sampling of prostatic tissue. Hum Pathol 1990;21:352-353.

DERMER GB. Basal cell proliferation in benign prostatic hyperplasia. Cancer 1978;41:1857-1862.

DHOM G. Histopathology of prostate carcinoma. Diagnosis and differential diagnosis. Path Res Pract 1985;179:277-303.

DIAZ RUBIO E. Editorial. Rev Cancer (Madrid) 1988;2:135-136.

BIBLIOGRAFIA

Di SANT'AGNESE PA y de MESY JENSEN KL. Somatostatin and/or somatostatinlike immunoreactive endocrine-paracrine cells in the human prostate gland., Arch Pathol Lab Med 1984;108:693-696.

Di SANT'AGNESE PA. Calcitoninlike immunoreactive and bombesinlike immunoreactive endocrine-paracrine cells of the human prostate. Arch Pathol Lab Med 1986;110:412-415.

Di SANT'AGNESE PA, de MESY JENSEN KL, CHURUKIAN CJ y AGARWAL MM. Human prostatic endocrine-paracrine (APUD) cells. Arch Pathol Lab Med 1985;109:607-612.

EPSTEIN JI, KUHAJDA FP y LIEBERMAN PH. Prostate-specific acid phosphatase immunoreactivity in adenocarcinoma of the urinary bladder. Hum Pathol 1986;17:939-942.

FAWCETT DW. Tratado de Histología. 11ª Edición. Bloom-Fawcett. Nueva York: Interamericana, 1987. 1026.

FERNANDEZ PL, GOMEZ M, CABALLERO T, ALFARO T y AGUILAR D. Prostatic acid phosphatase in cloacogenic carcinoma. Acta Oncol 1990 (en prensa).

FERRO MA, BARNES I, ROBERTS JBM y SMITH PJB. Tumour markers in prostatic

BIBLIOGRAFIA

carcinoma. A comparison of prostate-specific antigen with acid phosphatase. *B J Urol* 1987;60:69-73.

FRANKS LM. Latency and progression in tumours. The natural history of prostatic cancer. *Lancet* 1956;ii:1037-1039.

FRANKS LM. Atrophy and hyperplasia in the prostate proper. *J Path Bact* 1954;68:617-622.

GIL-VERNET S. *Biología y patología de la próstata*. Madrid: Paz-Montalvo, 1953.

GLEASON DF y el VETERAN ADMINISTRATION COOPERATIVE UROLOGICAL RESEARCH GROUP (VACURG). Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. En Tannenbaum M Ed. *Urologic Pathology: The prostate*. Philadelphia : Lea&Febiger, 1977.171-198.

GLEASON DF. Atypical hyperplasia, benign hyperplasia, and well-differentiated adenocarcinoma of the prostate. *Am J Surg Pathol* 1985;9:53-67.

GREENWALD P, KIRMSS V, POLAN AK y DICK VS. Cancer of the prostate among men with benign prostatic hyperplasia. *J Nat Cancer Inst* 1974;53:335-340.

GRIGNON DJ, RO JY, AYALA AG y CLEARY K. Basal cell hyperplasia, adenoid basal cell tumor, and adenoid cystic carcinoma of the prostate gland: an

BIBLIOGRAFIA

immunohistochemical study. Hum Pathol 1988;19:1425-1433.

GRÖNE HJ,WEBER K,GRÖNE E,HELMCHEN U y OSBORN M. Coexpresion of keratin and vimentin in damaged and regenerating tubular epithelia of the kidney. Am J Pathol 1987;129:1-7.

GUGLIOTTA P,SAPINO A,MACRI L,SKALLI O,GABBIANI G y BUSSOLATI G. Specific demonstration of myoepithelial cells by anti-alpha smooth muscle actin antibody. J Histochem Cytochem 1988;36:659-663.

HEATFIELD B,DAVID R y TRUMP BF. Role of basal cells in epithelial repair following ischemic injury in human prostate. Lab Invest 1986;54:25A.

HEDRICK L y EPSTEIN JI. Use of keratin 903 as an adjunct in the diagnosis of prostate carcinoma. A J Surg Pathol 1989; 13:389-396.

HELPAP B. Do precursos lesions of prostiatic carcinoma exist?. World J Urol 1989;7:27-33.

HELPAP B. Observaion on the number size and location of nucleoli in hyperplastic and neoplastic prostatic disease. Histopathology 1988;13:203-21 ..

HIRATSUKA H,IMAMURA M,KASSAI K,KAMIYA H,ISHII Y,KOHAMA G y KIKUCHI K. Lymphocyte subpopulations and T-cell subsets in human oral cancer tissues:

BIBLIOGRAFIA

immunohistological analysis by monoclonal antibodies. Am J Clin Pathol 1984;81:464-470.

HOLMES EJ. Crystalloids of prostatic carcinoma: relationship to Bence-Jones crystals. Cancer 1977; 39:2073-2080.

HOWAT AJ, MILLS PM, LYONS TJ y STEPHENSON TJ. Absence of S-100 protein in prostatic glands. Histopathology 1988;13:468-470.

HULMAN G. Pseudoadenomatoid tumour of prostate. Histopathology 1989;14:317-323.

HUMPHREY PA y VOLLMER RT. Sampling of prostatic tissue. Letter to the editor. Hum Pathol 1990;21:353.

JAO W, FRETZIN DF, CHRIST ML y PRINZ LM. Blue nevus of the prostate gland. Arch Pathol 1971;91:187-191.

JENSEN PE, WILLIAM AG y PISERCHIA PV. Prostatic crystalloids: association with adenocarcinoma. Prostate 1980;1:25-30.

KAFANDARIS PM y POLYDJORIS MB. Fibroadenoma-like foci in human prostatic nodular hyperplasia. Prostate 1983;4:33-36.

BIBLIOGRAFIA

KAHN HJ, MARKS A, THOM y BAUMAL R. Role of antibody to S-100 protein in diagnostic pathology. Am J Clin Pathol 1983;79:341-347.

KARPAS CM y MOUMGIS B. Primary transitional cell carcinoma of prostate gland: possible pathogenesis and relationship to reserve cell hyperplasia of prostatic periurethral ducts. J Urol 1969;101:201-205.

KASTENDIECK H. Correlation between atypical primary hyperplasia and carcinoma of the prostate. A histological study of 180 total prostatectomies. Path Res Pract 1980;169:366-387.

KASTENDIECK H. Prostatic carcinoma. Aspects of pathology, prognosis and therapy. J Cancer Res Clin Oncol 1980;96:131-156.

KASTENDIECK H, ALTENÄH E, HUSSELMANN H y BRESSEL M. Carcinoma and dysplastic lesions of the prostate. A histomorphological analysis of 50 total prostatectomies by step-section technique. Z Krebsforsch 1976;88:33-54.

KASTENDIECK H y HELPAP D. Prostatic displasia/atypical hyperplasia. Terminology, histopathology, pathobiology, and significance. Suppl Urol 1989;34:28-42.

KLEIN LA. Prostatic carcinoma. New England J Med 1979;300:824-833.

BIBLIOGRAFIA

KOHNEN PW y DRACH GW. Patterns of inflammation in prostatic hyperplasia: A histologic and bacteriologic study. J Urol 1979;121:755.

KOVI J y MOSTOFI FK. Atypical hyperplasia of prostate. Suppl Urol 1989;34:23-27.

KOVI J, MOSTOFI FK, HESHMAT MY y ENTERLINE JP. Large acinar atypical hyperplasia and carcinoma of the prostate. Cancer 1988;61:555-561.

KUHAJDA FP Y MANN RB. Adenoid cystic carcinoma of the prostate. A case report with immunoperoxidase staining for prostate-specific acid phosphatase and prostate-specific antigen. A J Clin Pathol 1984;81:257-260.

LANGMAN J. Embriología medica. 4ª ed. Buenos Aires : Panamericana, 1981. 243.

LEE F, TORP-PEDERSEN ST y McLEARY RD. Diagnosis of prostate cancer by transrectal ultrasound. Urol Clin North Am 1989;16:663-673.

LEONG ASY, GILHAM P y MILIOS J. Cytokeratin and vimentin intermediate filament proteins in benign and neoplastic prostatic epithelium. Histopathology 1988;13:435-442.

LIIVAG I. Atrophy and regeneration in the pathogenesis of prostatic carcinoma. Acta Path Microbiol Scandinav 1968;73:338-350.

BIBLIOGRAFIA

LOEFFEL SC, GILLESPIE Y, MIRMIRAN SA, MILLER EW, GOLDEN P; ASKIN FB y SIEGAL GP. Cellular immunolocalization of S-100 protein within fixed tissue sections by monoclonal antibodies. Arch Pathol Lab Med 1985;109:117-122.

LOWSLEY OS. The development of the human prostate gland with reference to the development of other structures at the neck of the urinary bladder. Am J Anat 1912;13:299-349.

MANIVEL C, SHENOY V, WICK MR y DEHNER LP. Cystosarcoma phylloides of the prostate. A pathologic and immunohistochemical study. Arch Pathol Lab Med 1986;110:534-538.

MAO P y ANGRIST A. The fine structure of the basal cell of the prostate. Lab Invest 1966;15:1768-1782.

MATILLA A. Factores pronósticos en el carcinoma prostático. Rev Cancer 1988;2:142-148.

McNEAL JE. Morphogenesis of prostatic carcinoma. Cancer 1965;18:1659-1667.

McNEAL JE. Origin and development of carcinoma in the prostate. Cancer 1969;23:24-34.

BIBLIOGRAFIA

McNEAL JE. Normal and pathologic anatomy of prostate. *Suppl Urol* 1981;12:11-16.

McNEAL JE. Characterization of premalignant changes in the prostate. En: Liss Ed. *Current concepts & approaches to the study of prostate cancer*, 1987:703-9.

McNEAL, JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol* 1988;12:619-633.

McNEAL JE. Significance of duct-acinar dysplasia in prostatic carcinogenesis. *Suppl Urol* 1989;34:9-15.

McNEAL JE, ALROY J, LEAV I, REDWINE EA, FREIHA FS y STAMEY TA. Immunohistochemical evidence for impaired cell differentiation in the premalignant phase of prostate carcinogenesis. *Am J Clin Pathol* 1988;90:23-32.

McNEAL JE y BOSTWICK DG. Intraductal dysplasia: a premalignant lesion of the prostate. *Hum Pathol* 1986;17:64-71.

McNEAL JE, KINDRACHUK RA, FREIHA FS, BOSTWICK DG, REDWINE EA y STAMEY TA. Patterns of progression in prostate cancer. *Lancet* 1986;i:60-63.

McNEAL JE, KINDRACHUK R, STAMEY TA y BOSTWICK DG. Premalignant le^s

BIBLIOGRAFIA

of the prostate. Lab Invest 1984;50:39A.

McNEAL JE, LEAV I, ALROY J y SKUTELSKY E. Differential lectin staining of central and peripneral zones of the prostate and alterations in displasia. Am J Clin Pathol 1988;89:41-48,1988.

McNEAL JE, REDWINE EA, FREIHA FS y STAMEY TA. Zonal distribution of prostatic carcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. Am J Surg Pathol 1988;12:897-906.

McNEAL JE, REESE JH, REDWINE EA, FREIHA FS y STAMEY TA. Cribriform adenocarcinoma of the prostate. Cancer 1986;58:1714-1719.

McNEAL JE, VILLERS AA, REDWINE E, FREIHA FS y STAMEY TA. Capsular penetration in prostate cancer. Significance for natural history and treatment. Am J Surg Pathol 1990;14:240-247.

MICHELS S, SWANSON PE, ROBB JA y WICK MR. Leu-7 in small cell neoplasms. An immunohistochemical study with ultrastructural correlations. Cancer 1987;60:2958-2964.

MILLER A y SELJELID R. Cellular atypia in the prostate. Scand J Urol Nephrol 1971;5:17-21.

BIBLIOGRAFIA

MOORE GH, LAWSHE B y MURPHY J. Diagnosis of adenocarcinoma in transurethral resectates of the prostate gland. Am J Surg Pathol 1986;10:165-169.

MOORE RA. Benign hypertrophy of the prostate. A morphological study. J Urol 1943;50:680-710.

MOROTE J y de TORRES JA. Evaluación del antígeno prostático específico y de la fosfatasa ácida prostática como marcadores tumorales en el cáncer prostático. Arch Esp Urol 1989;42:124-130.

MOSTOFI FK. Benign hyperplasia of the prostate gland. En Campbell's Urology. Philadelphia: WB Saunders, 1971:1065.

MOSTOFI FK. Editorial. Prostate sampling. Am J Surg Pathol 1986;10:175.

MOSTOFI FK, SESTERHENN IA y DAVIS CJ Jr. Malignant change in hyperplastic prostate glands. The AFIP experience. Suppl Urol 1989;34:49-51.

MOSTOFI FK, SESTERHENN I y SOBIN LH. Histological typing of prostate tumors. En International Classification of tumors no.22. Geneva: OMS, 1980:17-23.

MURPHY WM, DEAN PJ, BRASFIELD JA y TATUM L. Incidental carcinoma of the prostate. How much sampling is adequate?. Am J Surg Pathol 1986;10:170-174.

BIBLIOGRAFIA

NIELSEN ML, ASNAES S y HATTEL T. Inflammatory changes in the non-infected prostate gland: A clinical microbiological and histological investigation. *J Urol* 1973;110:423.

ORDONEZ NG, RO JY y AYALA AG. Application of immunocytochemistry in the pathology of the prostate. En: Bostwick DGP Ed. *Pathology of the prostate*. New York: Churchill Livingstone, 1990:137-160.

PINDER SE y McMAHON RFT. Mucins in prostatic carcinoma. *Histopathology* 1990;16:43-46.

RALFKIAER E, HOU-JENSEN K, GATTER K, DRZEWIECKI KT y MASON DY. Immunohistological analysis of the lymphoid infiltrate in cutaneous malignant melanomas. *Virchows Arch A* 1987;410:355-361.

REED RJ. Consultation case. Adenoid basal-cell tumor. *Am J Surg Pathol* 1984;8:699-704.

REESE JH, LOMBARD CM, KRONE K y STAMEY TA. Phyllodes type of atypical prostatic hyperplasia: a report of 3 new cases. *J Urol* 1987;138:623-626.

REESE JH, McNEAL JE, REDWINE E, STAMEY TA y FREIHA FS. Tissue type plasminogen activator as a marker for functional zone within the human prostate gland. *Prostate* 1988;12:47-53.

BIBLIOGRAFIA

RIVAS C y PIRIS MA. Anticuerpos monoclonales (Ac Mo). Su utilización en el diagnóstico morfológico nefro-urológico. *Tiempos Med* 1987;343:41-49.

RO JY, AYALA AG, ORDÓÑEZ NG, CARTWRIGHT J y MACKAY B. Intraluminal crystalloids in prostatic adenocarcinoma. Immunohistochemical, electron microscopic, and X-ray microanalytic studies. *Cancer* 1986;57:2397-2407.

RO JY, GRIGNON DJ, AYALA AG, FERNANDEZ PL, ORDÓÑEZ NG y WISHNOW KI. Mucinous adenocarcinoma of the prostate: histochemical and immunohistochemical studies. *Hum Pathol* 1990;21(en prensa).

RO JY, GRIGNON DJ, TRONCOSO P y AYALA AG. Mucin in prostatic carcinoma. *Semin Diagnost Pathol* 1988;5:273-283.

RCHR LR. Incidental adenocarcinoma in transurethral resections of the prostate. Partial versus complete microscopic examination. *Am J Surg Pathol* 1987;11:53-58.

RONNETT BM y EPSTEIN JI. A case showing sclerosing adenosis and an unusual form of basal cell hyperplasia of the prostate. *Am J Surg Pathol* 1989;13:866-872.

ROSAI J. *Ackerman's Surgical Pathology*. Vol 1. 7ª Edición. S. Louis :C.V. Mosby Company, 1989:933.

BIBLIOGRAFIA

ROSELLI R. Historia natural del cáncer de próstata. Med Clin (Barc) 1989;92:140-142.

RYWLIN AM. Terminology of premalignant lesions in light of the multisteps theory of carcinogenesis. Hum Pathol 1984;15:806-807.

SHERWOOD ER, BERG LA, MITCHELL NJ, McNEAL JE, KOZLOWSKY JM y LEE C. Differential cytokeratin expresion in normal, hyperplastic and malignant epithelial cells from human prostate. J Urol 1990;143:167-171.

SHEVCHUCK MM. Immunopathology of tissue markers in prostate cancer. World J Urol 1987;5:89-91.

SOLE FJ. El diagnóstico precoz del cáncer de próstata. Valor del despistaje sistemático y del diagnóstico del cáncer incidental (estadio A). Arch Esp Urol 1989;42:131-138.

SONDERGAARD G, VETNER M y CHRISTENSEN PO. Periferal cystic hyperplasia of the prostate gland., Acta Path Microbiol Scand Sect A 1987;95:137-139.

SRIGLEY JR. Small-acinar patterns in the prostate gland with emphasis on atypical adenomatous hyperplasia and small-acinar carcinoma. Semin Diagnost Pathol 1988;5:254-272.

BIBLIOGRAFIA

SRIGLEY J, KING S, VAN NOSTRAND AWP y ROBINETTE M. The preneoplastic prostate: a giant section whole organ study of 72 radical prostatectomies. Lab Invest 1986;54:61A.

SRIGLEY J, TOTH P y HARTWICK RW. Atypical histologic patterns in cases of benign prostatic hyperplasia. Lab Invest 1989;60:90A.

TANNENBAUM M. Differential diagnosis in uropathology: carcinoma in situ of prostate gland. Urology 1975;5:143-146.

TANNENBAUM M y DROLLER MJ. Primary atypical epithelial hyperplasia of prostate gland: a premalignant lesion?. World J Urol 1987;5:92-95.

TISELL LE y SALANDER H. The lobes of the human prostate. Scand J Urol Nephrol 1975;9:185-191.

TRONCOSO P, BABAIAN J, RO JY, GRIGNON DJ y AYALA AG. Prostatic intraepithelial neoplasia and invasive prostatic adenocarcinoma in cystoprostatectomy specimens. Suppl Urol 1986;34:52-56, 1989.

VILLERS A. Anatomy of the normal prostate, seminal vesicles, and their surrounding tissues. (Abstract). La pathologie prostatique: les criteres de qualite en echographie endorectale en anatomie pathologique., Lyon, 29 y 30 de Septiembre, 1989, pp. 69-78.

BIBLIOGRAFIA

VILLERS A, McNEAL JE, REDWINE EA, FREIHA FS y STAMEY TA. The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic adenocarcinoma. J Urol 1989;142:763-768.

VOLLMER RT. Cribriform hyperplasia of prostate. Letter to the editor. Am J Surg Pathol 1987;11:489.

WAHAB ZA y WRIGHT GL. Monoclonal antibody (anti Leu-7) directed against natural killer cells reacts with normal, benign and malignant prostate tissues. Int J Cancer 1985;36:677-683.

WANG MC, VALENZUELA LD, MURPHY GP y CHU TM. Purification of a human prostate-specific antigen. Invest Urol 1979;17:159-163.

WERNERT N, SEITZ G y ACHTSTÄTTER TH. Immunohistochemical investigation of different cytokeratins and vimentin in the prostate from the fetal period up to adulthood and in the prostate carcinoma. Pathol Res Pract 1987;182:617-626.

WHITMORE WF. Hormone therapy in prostatic cancer. Am J Med 1956;21:697-713.

WHITMORE WF. The natural history of prostatic cancer. Cancer 1973;32:1104-1112.

BIBLIOGRAFIA

WICK MR. Immunohistochemistry in the diagnosis of solid malignant tumors. En: Jennette JC Ed. Immunohistology in diagnostic pathology. Boca Raton: CRC Press, 1989:161-192.

YATANI R, SHIRAISHI T, AKAZAKI K, HAYASHI T, HEILBRUN LK y STEMMERMANN GN. Incidental prostatic carcinoma: morphometry correlated with histological grade. Virchows Arch [Pathol Anat] 1986;409:395-405.

YOUNG RH. Pseudoneoplastic lesions of the prostate gland. Pathol Ann 1988;23:105-128. YOUNG RH y CLEMENT PB. Sclerosing adenosis of the prostate. Arch Pathol Lab Med 1987;111:363-366.

YOUNG RH, FRIERSON HF, MILLS SE, KAISER JS, TALBOT WH y BHAN AK. Adenoid cystic-like tumor of the prostate gland. A report of two cases and review of the literature on adenoid cystic carcinoma of the prostate. Am J Clin Pathol 1988;89:49-56.

ZARIDZE DG y BOYLE P. Cancer of the prostate: epidemiology and aetiology. B J Urol 1987;59:493-502.