

CARCINOMA INTRADUCTAL DE LA PRÓSTATA

Una lesión con morfología similar a la neoplasia intraepitelial prostática, pero con significado clínico diferente.

MÓNICA F. FODOR Y EDUARDO E. ALONSO*

Instituto de Anatomía Patológica de Rosario

Resumen

El Carcinoma Intraductal de la próstata (CID-P) presenta características histológicas y significado clínico propio cuando se lo encuentra en la biopsia prostática. Siempre está asociado a un carcinoma de alto grado e indica pronóstico agresivo y probablemente un estadio avanzado de la enfermedad. El CID-P representa la progresión dentro de los ductos por células malignas que provienen de un tumor invasor. La Neoplasia Intraepitelial Prostática de alto grado (NIP), de morfología similar, es la lesión precursora del adenocarcinoma, y su presencia en la biopsia con aguja puede tener un alto valor predictivo de la existencia del mismo. Se ha cuestionado si existen criterios reproducibles para distinguir estas dos entidades. Analizamos aquí ambas lesiones desde el punto de vista clínico y anatomopatológico. Lo importante es que el CID-P es la extensión intraductal de un carcinoma de alto grado, y si éste no se encuentra presente en la biopsia por aguja, es necesaria la recomendación de reiterar el estudio biopsico, con la finalidad de identificar el componente invasivo.

Palabras clave: carcinoma de próstata; biopsia; neoplasia intraepitelial

INTRADUCTAL CARCINOMA OF THE PROSTATE: SIMILAR TO INTRAEPITHELIAL PROSTATIC NEOPLASM, BUT WITH DIFFERENT CLINICAL MEANING.

Summary

Intraductal Carcinoma of the Prostate (IDCP) shows histologic features and clinical significance when it is seen on prostatic biopsy. It is always associated with high-grade cancer and indicates a poor prognosis and a potentially advanced stage of the disease. IDCP represents spread of malignant cells inside a duct. High-grade Intraepithelial prostatic neoplasm (HGPI) is a precursor of adenocarcinoma and its presence in a needle biopsy may have a high predictive value as a marker for cancer. However, it is often present in prostate glands that have not yet developed invasive carcinoma. It has been questioned whether any reproducible criteria can be developed to distinguish IDCP from HGPI. In this presentation we analyze these lesions from the clinical and morphologic point of view. The important fact is that IDCP is always associated with invasive cancer and when it appears isolated in the biopsy, a repeat biopsy is strongly recommended in order to identify the carcinoma.

Key words: prostate carcinoma; biopsy; intraepithelial neoplasia

* Dirección postal: Mendoza 1627, PB. (2000) Rosario, Santa Fe, Argentina
Correo Electrónico: alonsoe@ciudad.com.ar

INTRODUCCIÓN

El carcinoma intraductal de la próstata (CID-P) es una lesión poco conocida que fue identificada y descrita en piezas de prostatectomía, acompañando al adenocarcinoma acinar. En esta situación su diagnóstico se realiza sin dificultad al ser detectada la neoplasia infiltrativa asociada y nos permite conocer aquellos parámetros morfológicos precisos para su diagnóstico. Por lo anterior se deduce que su reconocimiento no suele ser un inconveniente en las piezas quirúrgicas, pero sí puede ser un problema en biopsias diagnósticas con aguja o en muestras de muy pequeño tamaño.¹

El CID-P fue definido como el relleno o la expansión de ductos o acinos prostáticos preexistentes, normales o hiperplásicos, por grupos de células malignas pertenecientes a un carcinoma infiltrativo primario de la próstata, es decir originado en el epitelio columnar.¹⁻³

Esta entidad podría superponerse morfológicamente con la neoplasia intraepitelial prostática de alto grado (NIP) que es la lesión precursora del cáncer, es decir que se trata de una proliferación de células malignas epiteliales originadas *in situ*, en el interior del ducto.⁴

El revestimiento epitelial de las glándulas prostáticas, sean normales, hiperplásicas o atróficas, se encuentra representado por dos tipos principales de células, las columnares y las basales. Las primeras dan origen al carcinoma acinar, mientras que las segundas pueden estar presentes en número variable en diferentes procesos patológicos.

Tanto en el CID-P como en la NIP las células basales están presentes en un número variable. Debido a ello no es posible diferenciar estas dos entidades sólo con la identificación de las mismas. En el carcinoma prostático las células basales están ausentes, debido a lo cual su detección suele ser de gran utilidad para confirmar o descartar su presencia, la que puede realizarse con coloraciones habituales (hematoxilina-eosina, H&E) o por inmunohistoquímica.

El CID-P y la NIP tienen una morfología semejante. Entonces, realizar un diagnóstico diferencial entre ambos procesos no tendría relevancia si no fuese que poseen un significado clínico muy diferente, como veremos con posterioridad.

Esto nos lleva a objetivar al CID-P como una lesión definida, con una morfología que le es propia y con un pronóstico ominoso, pero que hasta el momento resulta ser una patología muy poco conocida.

Características clínicas del CID-P

El CID-P afecta a pacientes con una media de 70 años de edad (con un rango entre 52 y 86 años) y suele encontrarse en más de 1 cilindro biopsico. Su incidencia es muy baja: habiéndose registrado 27 casos en 45.000 biopsias de próstata, representa el 0,06%.⁵

Se ha documentado que en la mayoría de estos casos está asociado a un carcinoma de tipo acinar prostático de alto grado, es decir con un *score* de Gleason 8 ó 9, con frecuente permeación vascular y con compromiso perineural.⁵⁻⁷

En las situaciones en las que se efectuó prostatectomía se constataron tumores de gran volumen, con extensión extraprostática y con compromiso de los márgenes quirúrgicos. Otros hallazgos son metástasis óseas al momento del diagnóstico y una acelerada progresión de la enfermedad tumoral.^{5,8}

Características clínicas de la NIP

La NIP es la transformación carcinomatosa del revestimiento epitelial columnar de los ductos y acinos prostáticos; se encuentra limitada sólo a ese epitelio, no es una neoplasia infiltrativa, pero podría ser catalogada como un "carcinoma intraepitelial".

Diferentes estudios clínicos, moleculares y morfológicos definen a la NIP como la lesión precursora del carcinoma.⁹

Se presenta a edades más tempranas que éste y con frecuencia se lo encuentra acompañándolo y sus características citológicas son similares a las del carcinoma.

Cuando se la diagnostica sola es que en la biopsia no existe proceso infiltrativo del estroma que rodea a los ductos afectados por la NIP.

Diferentes estudios muestran una muy variada prevalencia de la NIP en biopsias con aguja (entre el 4 y el 6%) en relación a su incidencia en las piezas quirúrgicas o en las resecciones transuretrales (entre el 20 y el 40%).⁹

Distintos patrones morfológicos han sido propuestos para graduar a la NIP. De todas maneras la NIP de alto grado es la que más debe ser tenida en cuenta cuando se la diagnostica por punción biopsica, debido a que en la re-biopsia se encuentra entre un 5 y un 45% de carcinomas, según diferentes series.¹⁰

Características anatomopatológicas del CID-P y de la NIP

La forma de presentación histológica del CID-P es la de un crecimiento carcinomatoso intraluminal dentro de ductos glandulares (intraductal) o de las estructuras

terminales acinares. Esto determina que éstos se presenten expandidos, pero conservando, aunque de manera irregular, la arquitectura original (Figura 1).

La proliferación de células atípicas puede poseer un patrón arquitectural de tipo sólido, micropapilar o cribiforme y éste puede ser bien o poco desarrollado, es decir, con luces glandulares presentes o inconspicuas.⁵

La necrosis en el interior de las luces tubulares, de tipo comedonecrosis y es un evento habitual en el CID-P (Figuras 1 y 2).

Las características citológicas relevantes evidencian marcado grado de atipia nuclear, con pleomorfismo e hiper cromasia y con macronúcleos. Es significativa la alteración de la relación entre el núcleo y el citoplasma (Figura 3).

De manera llamativa, para las neoplasias prostáticas, suele ser elevado el número de mitosis, incluyendo imágenes anómalas.

En algo más de la mitad de los casos publicados, las células basales se encuentran presentes y éstas pudieron ser documentadas con técnicas de coloración habitual con H&E o por técnica de inmunohistoquímica para citoqueratina de alto peso molecular (34betaE12) o para p63 (Figura 4).¹¹

Toda lesión intraductal de crecimiento papilar irregular o cribiforme denso, compactado, con pequeñas luces redondas o con presentación total o parcialmente sólida y que además posee marcada anaplasia nuclear, mitosis y comedonecrosis debe ser catalogada como CID-P.

Si la comedonecrosis se encuentra presente en numerosos conductos, esto también avala el diagnóstico de CID-P.

Otra forma de presentación menos frecuentes del CID-P es con un patrón cribiforme, conteniendo grandes luces, las que pueden ser irregulares y angulosas y con escaso componente epitelial o, en ocasiones, conformando estructuras micropapilares o formando brotes ocasionales de importante grosor.

En la mayoría de los CID-P existe más de un patrón arquitectural de crecimiento atípico.⁵

Por su parte, la NIP también puede ensanchar al ducto en el que se origina y poseer diferentes patrones de crecimiento, de tipo cribiforme, plano, papilar, micropapilar, invertido, etc. (Figura 5).

De todas maneras las características arquitecturales y citológicas del CID-P exceden a las de la NIP.

Insistimos aquí que un patrón papilar irregular o cribiforme denso, con luces estrechas o con crecimientos sólidos y con marcada anaplasia nuclear, mitosis y

comedonecrosis son criterios diagnósticos de CID-P.

Siendo más específicos, un agrandamiento nuclear cinco a seis veces mayor que el de las glándulas normales o inclusive hiperplásicas se presenta en el CID-P, mientras que las de la NIP sólo las duplican o a lo sumo las triplican.

CONCLUSIÓN

En 1985 Kovi y col. demostraron que un alto porcentaje de carcinomas prostáticos penetran la pared de los ductos o acinos prostáticos adyacentes, rellenándolos, y que progresivamente van reemplazando a los elementos epiteliales normales preexistentes.¹

Posteriormente, en 1986 McNeal y col. encontraron que esta penetración es común en los carcinomas cribiformes y en esa oportunidad acuñaron la denominación de "carcinomas intraductales de la próstata".² Recién en el año 2000 esta terminología fue utilizada al diagnosticar biopsias estereotáxicas de la próstata.⁸

El hecho que el CID-P se encuentre presente en el 54% de los carcinomas mayores de 4 cm³ nos está indicando que se halla asociado a neoplasias con un importante volumen.^{3,6}

Entre otros diagnósticos diferenciales, aparte de la NIP, debemos mencionar el adenocarcinoma de los grandes ductos, el adenocarcinoma acinar con patrón cribiforme sin o con necrosis (grados de Gleason 4 ó 5 respectivamente), el carcinoma prostático de los grandes ductos y la extensión intraductal de un carcinoma urotelial de vejiga, de uretra o primario de la glándula prostática (Tabla I).¹²⁻¹⁴

Dentro del pronóstico ominoso que implica el diagnóstico de CID-P, algunos autores consideran que el patrón arquitectural micropapilar posee mejor evolución que las variantes sólida y cribiforme y que aquéllas con extensa necrosis, las que tendrían menor progresión clínica y bioquímica.⁸

Mientras, en contraposición, otro estudio manifiesta que la variante cribiforme tendría menor agresividad que las restantes.³

De lo anterior se deduce que un mayor número de pacientes debería ser estudiado para poder definir esta opinión divergente.

El problema es previo, y éste es definir cuándo y con cuánta facilidad o con cuánta dificultad se puede establecer un diagnóstico certero de CID-P o de NIP. Por ello sería conveniente que en los casos en que este diagnóstico no sea posible, figure en el informe: "las características morfológicas favorecen un CID-P o favorecen una NIP de alto grado".

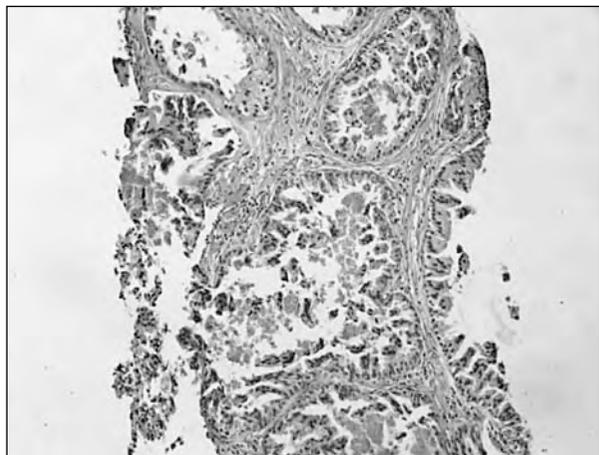


Figura 1: CID-P con marcada distensión de los ductos y necrosis central, en la cavidad. No se detecta neoplasia infiltrativa.

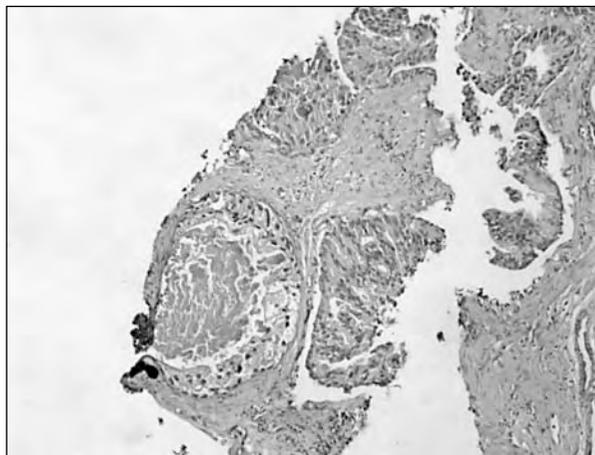


Figura 2: CID-P con importante necrosis intraluminal.

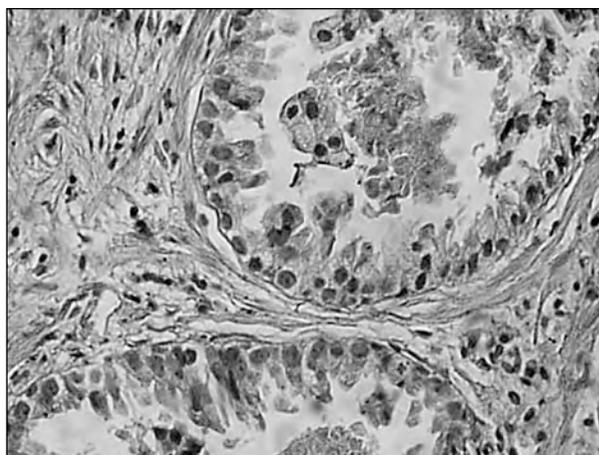


Figura 3: CID-P con alto grado nuclear.

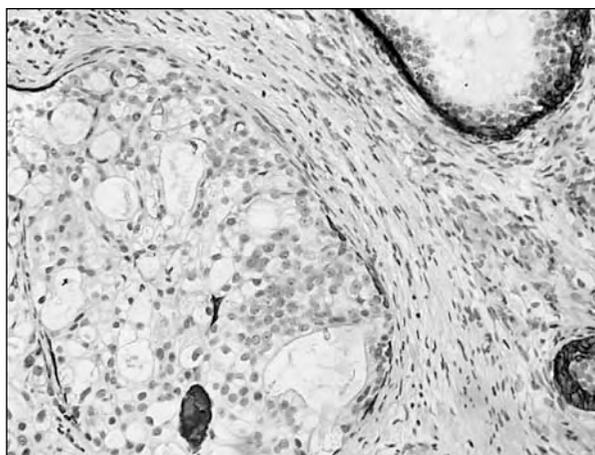


Figura 4: Inmunohistoquímica para 34betaE12 que demuestra persistencia de células basales.

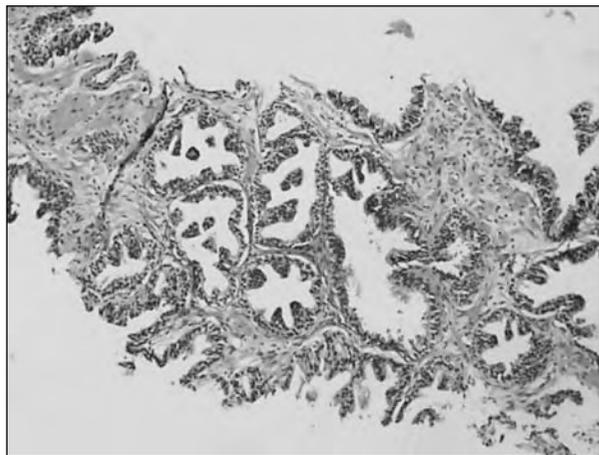


Figura 5: NIP de alto grado. Existe dilatación y revestimiento atípico de los ductos, sin necrosis.

Algunos detalles histológicos colaboran y permiten efectuar un diagnóstico correcto de CID-P, en situación en que éste no se acompañe de un carcinoma claramente infiltrante. Entre ellos, la presencia de un patrón sólido y/o de una arquitectura papilar o cribiforme, que posean marcada densidad celular y atipia relevante serían indicadores de CID-P. Mientras que una presentación micropapilar o cribiforme, con celularidad dispuesta laxamente, con luces de mayor tamaño y con menor densidad citológica, inducen a un posible diagnóstico de NIP.

Un agrandamiento nuclear de 4-6 veces el normal, numerosas mitosis y la observación de comedonecrosis deben ser requisitos prácticamente indispensables para el CID-P, pues sólo de manera excepcional la NIP presenta necrosis y el agrandamiento nuclear es menor y parejo, no de tipo pleomórfico como en el CID-P.

En un futuro deberían ser considerados aspectos moleculares de las neoplasias, los que podrían definir distintas entidades.¹⁵

Como mencionáramos anteriormente, queremos insistir aquí que si el patólogo no puede expedirse de manera definitiva o si se encuentra ante un diagnóstico no concluyente, la recomendación debe ser obtener una segunda opinión con un patólogo especializado.

En el caso de que la duda persista, enfáticamente se debe recomendar la repetición del estudio biopsico.

Llegados a este punto, debemos recordar que la presencia de NIP en la biopsia sólo predice un posible cáncer de la próstata, porque es una lesión precursora; mientras que muy por el contrario el CID-P es la extensión intratubular de un carcinoma acinar desarrollado, infiltrante y que habitualmente se corresponde con un *score* de Gleason alto.

Otros diagnósticos diferenciales del CID-P, aunque algo más alejados pero que debemos considerar, son todas aquellas alteraciones citológicas que pueden ser producidas por tratamientos radiantes o quimioterápicos. Éstos determinan modificaciones celulares con marcada atipia, las que suelen sugerir una neoplasia infiltrativa o intraductal. Por ello esta lesión debe ser tenida en cuenta al realizar el diagnóstico.

En nuestra experiencia con las biopsias randomizadas de la próstata, aunque el CID-P no se acompañe de un tumor infiltrativo, siempre deberá ser considerado como indicativo de mal pronóstico. En esta situación se debe requerir una inmediata re-biopsia para intentar identificar el carcinoma.

Tabla I. DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES DEL CID-P

	CID-P	NIP	Carc. cribiforme	Carc. urotelial
Glándulas	Grandes e Irregulares	Grandes y parejas	Pequeñas y abigarradas	Sin glándulas
Crecimientos epiteliales	Papilares, cribosos, sólidos	Papilares, cribosos, sólidos	Criboso	Papilar o sólido
Atipia	Marcada	Moderada a marcada	Leve o moderada	Variable
Tamaño nuclear en relación al normal	4 a 6 veces mayor	3 veces mayor	2 veces mayor	Variable
Células basales	Presentes	Presentes	Ausentes	Ausentes
Mitosis	Presentes con figuras anómalas	Ausentes u ocasionales	Escasas	Depende del grado
Necrosis	Presente	Ausente	Ausente	Depende del grado
Existe carcinoma prostático asociado	Siempre	Puede existir o no	Es un carcinoma infiltrante	No necesariamente
El carcinoma asociado es	De alto grado	Variable	Variable (el carc. cribiforme es Gleason grado 4)	Variable

Actualmente el diagnóstico de NIP de alto grado en el material de biopsia nos permite tomarnos el tiempo necesario para evaluar al paciente, es decir analizar aspectos como el número de muestras comprometidas por el NIP, aspectos clínicos del paciente, los niveles de PSA y de acuerdo a ello efectuar una nueva biopsia. En base a esta evaluación el tiempo para efectuarla puede variar entre pocos días y un año.¹⁶⁻¹⁸

Son muy pocos los casos de pacientes con CID-P que hemos podido recolectar, y menos aquéllos que han sido pasibles de tratamiento y seguimiento. Algo semejante ocurre con otros pacientes estudiados y documentados en la literatura. Esto nos impide poseer un exhaustivo conocimiento sobre el tratamiento adecuado para el CID-P.

Debemos mencionar que se aplicaron terapéuticas de uso habitual, entre ellas prostatectomía radical, radioterapia, hormonoterapia y quimioterapia en dosis tradicionales. Todas fueron utilizadas solas o combinadas, pero siempre con escaso resultado. Es así que establecer en la actualidad cuál sería el tratamiento de elección resulta prácticamente imposible.

Concluyendo, el CID-P es la extensión intraductal de un carcinoma acinar clásico, generalmente de alto grado en el sistema de gradación de Gleason, y su presencia implica mal pronóstico en la evolución del paciente.

(Recibido: junio de 2008. Aceptado: septiembre de 2008)



**PRODUCTOS
ORTOPEDICOS**

M & N

TRAUMA

- Neurocirugía
Prótesis - Traumatología

San lorenzo 2658
2000 - Rosario - Argentina
Telefax: (0341) 4301559
Urgencias: (0341) 155154869
Walteergupioc@hotmail.com



FANS & LAMP
www.fansylamp.com.ar

ILUMINACION **BRIDGE** design
bajo consumo
halogenas G9 SIN transformador

visite n/ sitio web
y participe del
concurso presentación

"MINI"
platil
y
acrillico

**VENTILACION
COCHABAMBA
desde 1977**
atención
preferencial
amigos
profesionales

COCHABAMBA 1439 ROSARIO
T.0341 482 3420 La S a 13 y La V 15 a 19.30 hs

 **Park Ave
Pellegrini 1439**

REFERENCIAS

1. Kovi J, Jacitoqueratinason MA, Heshmat MY. ductal spread in prostatic carcinoma. *Cancer* 56:1566-73,1985.
2. McNeal JE, Reese JH, Redwine EA, y col. Cribiform adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 58:1714-9,1986.
3. Wilcox G, Soh S, Chakraborty S y col. Patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia associated with clinically aggressive prostate cancer. *Hum Pathol* 29:1119-23,1998.
4. Epstein JI, Yang XM. *Prostate Biopsy Interpretation*, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, 2002, Pp 56-61.
5. Guo CC, Epstein JI. Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: histologic features and clinical significance. *Mod Pathol* 19:1528-35, 2006.
6. McNeal JE, Yemoto CEM. Spread of adenocarcinoma within prostatic ducts and acini. Morphologic and clinical correlations. *Am J Surg Pathol* 20:802-14,1996.
7. Rubin MA, de La Taille A, Bagiella E, y col. Cribiform carcinoma of the prostate and cribriform prostatic intraepithelial neoplasia: incidence and clinical implications. *Am J Surg Pathol* 22:840-8,1998.
8. Cohen RJ, McNeal JE, Baillie T, y col. Patterns of differentiation and proliferation in intraductal carcinoma of the prostate: significance for cancer progression. *The Prostate* 43:11-9, 2000.
9. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn (eds). *World Health Organization – Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. IARC Press; Lyon, 2004.
10. Kronz JP, Allan CH, Shaikh AA, Epstein JI. Predicting cancer following a diagnosis of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: data on men with more than one follow-up biopsy. *Am J Surg Pathol* 25:1079-85, 2001.
11. Ollai BR, Kahane H, Epstein JI. Can basal cells be seen in adenocarcinoma of the prostate? An immunohistochemical study using high molecular weight cytokeratin (clone 34betaE12) antibody. *Am J Surg Pathol* 26:1151-60, 2002.
12. Dawkins HJ, Sellner LN, Turbett GR, y col. Distinction between intraductal carcinoma of the prostate (IDC-P), high-grade dysplasia (PIN), and invasive prostatic adenocarcinoma, using molecular markers of cancer progression. *Prostate* 44:265-70, 2000.
13. Ollai BR, Kahane H, Epstein JI. A clinicopathologic analysis of urothelial carcinomas diagnosed on prostate needle biopsy. *Am J Surg Pathol* 25:794-801, 2001.
14. Epstein JI, Woodruff JM. Adenocarcinoma of the prostate with endometrioid features. A light microscopic and immunohistochemical study of ten cases. *Cancer* 57:111-19, 1986.
15. Ashida S, Nakagawa H, Katagiri T, y col. Molecular features of the transition from prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) to prostate cancer: genome-wide gene-expression profiles of prostate cancers and PINs. :5963-72, 2004.
16. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol* 175:820-34, 2006.
17. Roscigno M, Scattoni V, Freschi M, y col. Monofocal and plurifocal high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on extended prostate biopsies: factors predicting cancer detection on extended repeat biopsy. *Urology* 63:1105-10, 2004.
18. Akhavan A, Keith JD, Bastacky SI, Cai C, Wang Y, Nelson JB. The proportion of cores with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on extended-pattern needle biopsy is significantly associated with prostate cancer on site-directed repeat biopsy. *BJU Int* 99:765-9, 2007.