

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Diagnóstico de foco microscópico de adenocarcinoma de la próstata; estudio morfológico e inmunohistoquímico de 143 casos

*Martínez-Arroyo C<sup>1</sup>, Buys DLJ<sup>2</sup>, Salgueiro-Ergueta R<sup>3</sup>, Paredes-Mendoza J<sup>3</sup>, Marina-González JM<sup>4</sup>, Zonana-Farca E<sup>5</sup>, Zarate-Osorno A<sup>6</sup>.*

## RESUMEN

La elevación del Antígeno Prostático Específico (APE), en conjunto con algunos datos clínicos obtenidos al tacto rectal y los hallazgos del ultrasonido transrectal, pueden ser altamente sugestivos de cáncer de la próstata. Sin embargo, el diagnóstico preciso de éste último se establece mediante el análisis de la biopsia transrectal de la próstata.

El objetivo de este estudio es analizar casos con focos microscópicos de Proliferación Acinar Atípica Pequeña (PAAP), algunos de ellos sugestivos de adenocarcinoma, otros de neoplasia intraepitelial (NIP) de alto grado y otros como PAAP.

**Material y Métodos:** Se recopilaron 143 biopsias de próstata estudiadas por IHQ; las cuales correspondieron a 133 pacientes. 127 de ellas, fueron estudiadas con tres marcadores.

**Resultados:** Despues de la revaloración con IHQ, los diagnósticos definitivos fueron: adenocarcinoma

## ABSTRACT

**Introduction:** Prostate-specific antigen (PSA) elevation, together with digital rectal examination clinical data and transrectal ultrasound findings, can be highly suggestive of prostate cancer. Its precise diagnosis, however, is established by transrectal prostate biopsy analysis. From a morphological viewpoint, some histological changes can be suggestive of prostate cancer, but none of these changes are, in themselves, diagnostic. Under these circumstances, atypical small acinar proliferation (ASAP) is often diagnosed.

**Objective:** To analyze a series of cases of ASAP microscopnic foci, some of them suggestive of adenocarcinoma, others of high-grade intraepithelial neoplasm (IEN) and others simply of ASAP.

**Materials and Methods:** One hundred and forty-three prostate biopsies analyzed by IHC were collected. The 143 biopsies corresponded to 133

1 Médico Asociado del Servicio de Urología del Hospital Español de México. Médico Adscrito del Servicio de Urología del Hospital Español de México; 2 Curso de Alta Especialidad, Inmunohistoquímica en la Patología Quirúrgica, del Servicio de Patología del Hospital Español de México; 3 Médicos Adscritos del Servicio de Urología del Hospital Español de México; 4 Jefe del Servicio de Urología del Hospital Español de México;

5 Coordinador del Servicio de Urología del Hospital Ángeles Mocel; 6 Jefe del Servicio de Patología del Hospital Español de México.

Sedes: Servicio de Urología, Hospital Español de México. Servicio de Patología, Hospital Español de México.

en 68 (47.5%); proliferación benigna en 51 (35.7%); NIP de alto grado en 14 (9.8%) y PAAP en 10 (7%).

De las 70 biopsias con diagnóstico morfológico sugestivo de adenocarcinoma, una vez valoradas con IHQ, se confirmó el diagnóstico de malignidad en 58 casos (82.8%); por negatividad a los marcadores de células basales en los 58 casos y positividad granular periluminal con P504S en 50 (86.2%) de los 58 casos.

**Conclusiones:** Cuando se tiene un foco microscópico sospechoso de adenocarcinoma, de PAAPs o NIP de alto grado, es altamente recomendable realizar el estudio de IHQ con estos tres anticuerpos: la citoqueratina 34betaE12 y la proteína p63 para células basales y la racemasa P504S para células neoplásicas, esto con el fin de tener un diagnóstico inequívoco de adenocarcinoma.

**Palabras clave:** adenocarcinoma de próstata, estudio morfológico, estudio inmunohistoquímico, racemasa P504S.

## INTRODUCCIÓN

Una de las manifestaciones más frecuentes del adenocarcinoma de la próstata es la elevación del antígeno prostático específico (APE), sin embargo, dicha elevación no es exclusiva de malignidad, ya que procesos benignos como la prostatitis crónica o aguda, la misma hiperplasia glandular y en algunos casos la atrofia, también producen elevación sérica del APE.<sup>1,2</sup> La elevación del APE, en conjunto con algunos datos clínicos obtenidos al tacto rectal y los hallazgos del ultrasonido transrectal, pueden ser altamente sugestivos de cáncer de la próstata, sin embargo, el diagnóstico preciso de este último se establece mediante el análisis de la biopsia transrectal de la próstata.<sup>2,3</sup>

La técnica para la toma de biopsias transrectales de la próstata, ha evolucionado en los últimos años, y la aguja con la cual se toma actualmente es

*patients, 10 of whom had had two biopsies taken simultaneously. Of the 143 biopsies, 127 were studied with the three markers.*

**Results:** After IHC re-evaluation, the definitive diagnoses were: 68 (47.5%) adenocarcinoma, 51 (35.7%) benign proliferation, 14 (9.8%) high-grade IEN and 10 (7%) ASAP.

*Once the 70 morphological biopsies suggestive of adenocarcinoma were evaluated by IHC, malignancy was confirmed in 58 cases (82.8%) by negativity to the basal cell markers in all 58 cases and by periluminal granular positivity with P504S in 50 of the 58 cases.*

**Conclusion:** When a microscopic focus is suggestive of adenocarcinoma, ASAP or high-grade IEN, IHC study with 34betaE12 cytokeratin and p63 protein, for basal cells, and P504S racemase, for neoplastic cells, is highly recommended in order to establish an unequivocal adenocarcinoma diagnosis.

**Key words:** prostatic adenocarcinoma, morphologic study, immunohistochemistry study, microscopic foci, P504S racemase.

de un calibre tan delgado, que los cilindros obtenidos para estudio histopatológico tienen un diámetro menor a 1 milímetro, lo cual limita el análisis de las mismas. En muchas ocasiones, debido al trayecto de la aguja, la cual únicamente toca tangencialmente el adenocarcinoma, éste se encuentra en un foco microscópico, constituido por un grupo muy pequeño de glándulas neoplásicas, las cuales pueden ser tan pocas como tres o cinco glándulas. Por otro lado, desde el punto de vista morfológico, hay algunos cambios histológicos que sugieren cáncer de próstata, tanto desde el patrón arquitectural, hasta cambios citológicos como nucléolo prominente, citoplasma claro y cristaloides en la luz de las glándulas neoplásicas, incluso ausencia de células basales, sin embargo, ninguno de estos cambios son diagnósticos de cáncer por sí solo.<sup>4-7</sup>

En estas circunstancias, en muchas ocasiones el diagnóstico histopatológico es de proliferación

acinar atípica pequeña (PAAP), sugestivo pero no concluyente de adenocarcinoma y por lo que se sugiere la toma de una nueva biopsia.<sup>4,5,8,9</sup> Por estas razones, en los últimos años, se ha empezado a utilizar la técnica de inmunohistoquímica (IHQ) para la detección de células basales, con anticuerpos contra citoqueratinas de alto peso molecular, como la 34betaE12 (figura 1) y la proteína p63;<sup>10-14</sup> recientemente se ha agregado un anticuerpo más, la alfa-metil coenzima-A racemasa, mejor conocida como P504S, el cual es expresado con mucha frecuencia en las proliferaciones glandulares malignas.<sup>8,9,15-18</sup>

El propósito de complementar las biopsias de próstata que muestran PAAP, con inmunohistoquímica utilizando estos tres anticuerpos, es el de establecer un diagnóstico de certeza de adenocarcinoma, a pesar de que las glándulas representativas del mismo sean muy escasas, o en su defecto, descartar dicha patología, con el fin de evitar una segunda biopsia en los pacientes, lo cual redundaría en menor morbilidad y mejor costo-beneficio.<sup>19-21</sup>

El objetivo de este estudio es analizar una serie de casos con focos microscópicos de PAAP, algunos de ellos sugestivos de adenocarcinoma, otros de neoplasia intraepitelial (NIP) de alto grado, otros simplemente como PAAP y que pueden ser benignos o malignos, y por último, un grupo relativamente amplio de lesiones benignas que son simuladores morfológicos de adenocarcinoma e incluyen a la hiperplasia simple, cribiforme, de células claras, de células basales, atrofia e inflamación granulomatosa entre las principales, y demostrar la utilidad de la IHQ en dichas situaciones.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se recopilaron de los archivos del departamento de Patología del Hospital Español y de las filas de consulta de uno de los autores (AZO). Todos los estudios de IHQ para el diagnóstico de focos microscópicos sugestivos de cáncer de próstata, en el periodo que abarcó de enero del 2004 a abril del 2007. De todos estos casos, se realizó el diagnóstico morfológico de la biopsia, el cual se dividió en las siguientes cuatro categorías (basados en los criterios morfológicos previamente establecidos para cada una de estas entidades): sugestivas o diagnósticas de adenocarcinoma, PAAP, proliferación benigna

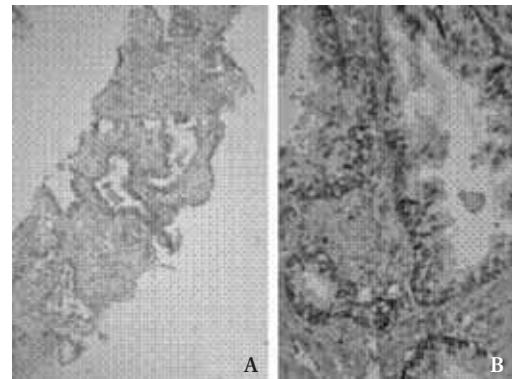


Figura 1. A) Tinción de hematoxilina-eosina, 10x, glándulas prostáticas hiperplásicas. B) Inmunotinción con anticitoqueratinas 34betaE12, 40X.

y NIP de alto grado; la proliferación benigna comprendió los diagnósticos de adenosis, hiperplasia de células claras, cribiforme y de células basales, atrofia y prostatitis.

Se revaloró el estudio de IHQ con cualquiera de los siguientes tres anticuerpos, dos de ellos para células basales (citoqueratina 34betaE12 y proteína p63) y el otro un marcador relativamente específico para proliferaciones glandulares malignas de la próstata (P504S).

Finalmente se analizó la morfología en contexto con los resultados de IHQ y se estableció un diagnóstico definitivo de adenocarcinoma o de proliferación benigna de la próstata. Posteriormente se correlacionaron los hallazgos tanto morfológicos como de IHQ y se calculó el porcentaje de casos con diagnóstico inequívoco de adenocarcinoma, el de proliferación glandular benigna, NIP y, a pesar de la IHQ, casos de PAAP como no concluyentes.

Las biopsias fueron fijadas en formol al 10% amortiguado; los tejidos se procesaron rutinariamente; los cortes histológicos se hicieron a 3 micras de grosor, de éstos se obtuvieron dos laminillas histológicas, cada una de ellas con tres niveles de corte y se tiñeron con hematoxilina-eosina. Para las técnicas de IHQ, se utilizaron los anticuerpos anti-citoqueratina 34betaE12 (Cell Marque/34bE12/citrato), a una dilución de 1:50, antiproteína p63 (Cell Marque/4 A 4/citrato), a una dilución de 1:200, y anti-Racemasa AMACR (BioSB/P504S/citrato), a

una dilución de 1:100); el método utilizado para las inmunotinciones fue el del complejo avidina-biotina, descrito previamente;<sup>22</sup> el colorante revelador utilizado fue la diaminobenzidina, que da un color café a las reacciones positivas.

## RESULTADOS

En el periodo comprendido de enero del 2004 a abril del 2007, se recopilaron 143 biopsias de próstata estudiadas por IHQ, los cuales correspondieron a 133 pacientes, diez de los cuales se les hizo el estudio en dos biopsias diferentes, tomadas simultáneamente. De estos 143 casos, 127 fueron estudiados con los tres marcadores, es decir, citoqueratinas de alto peso molecular (34betaE12 y proteína p63) y la P504S; nueve casos fueron estudiados con dos anticuerpos, de éstos a 7 les faltó P504S y a 2 les faltó la citoqueratina 34betaE12; por último, siete casos fueron estudiados solamente con un anticuerpo, la proteína p63. De los casos con tres anticuerpos, en una de las biopsias ya no se observó el foco microscópico de PAAP en los cortes realizados para la IHQ y en el otro, la P504S no fue valorable debido a intensa tinción de fondo, a pesar de que se repitió en dos oportunidades; del caso en el cual no se observó el foco microscópico, las inmunotinciones se realizaron en las laminillas previamente teñidas con hematoxilina-eosina. De los 9 casos a los cuales sólo se les realizaron dos anticuerpos, en siete no se realizó P504S y en dos no se realizó citoqueratina 34betaE12.

Las 143 biopsias fueron diagnosticadas morfológicamente en las cuatro categorías previamente mencionadas, divididas de la siguiente manera: 70 (49%) fuertemente sugestivas, algunas realmente

diagnósticas de adenocarcinoma; 47 (33%) como PAAP, 15 (10.5%) como proliferación benigna y 11 (7.5%) como neoplasia intraepitelial de alto grado (**tabla 1**).

Después de la revaloración con IHQ, los diagnósticos definitivos fueron: 68 (47.5%) correspondieron a adenocarcinoma, 51 (35.7%) a proliferación benigna, 14 (9.8%) a NIP de alto grado y 10 (7%) a PAAP (**tabla 2**).

De las 70 biopsias con diagnóstico morfológico sugestivo de adenocarcinoma, una vez valoradas con IHQ, en solamente 58 casos (82.8%) se confirmó el diagnóstico de malignidad, por negatividad a los marcadores de células basales en todos los 58 casos y positividad granular periluminal con P504S en 50 (86.2%) de esos 58 casos (**figura 2**); de los restantes 8 casos, en tres la P504S fue negativa, en 4 no se realizó y en un caso fue no valorable por la tinción de fondo; en las restantes 12 biopsias, 7 (10.1%) correspondieron a proliferación benigna (6 a adenosis y 1 a hiperplasia glandular), 3 (4.3%) a NIP de alto grado y 2 (2.8%) a PAAP (**tabla 3**).

Posterior a la IHQ, los 47 casos con diagnóstico morfológico de PAAP se rediagnosticaron como sigue: 30 (63.8%) correspondieron a proliferación benigna con positividad a células basales (**figura 3**) (17 fueron adenosis, 7 hiperplasia glandular y atrofia, 5 hiperplasia glandular y 1 prostatitis granulomatosa), 8 (17%) a adenocarcinoma, 6 (12.8%) a PAAP y 3 (6.4%) a NIP de alto grado (**tabla 4**).

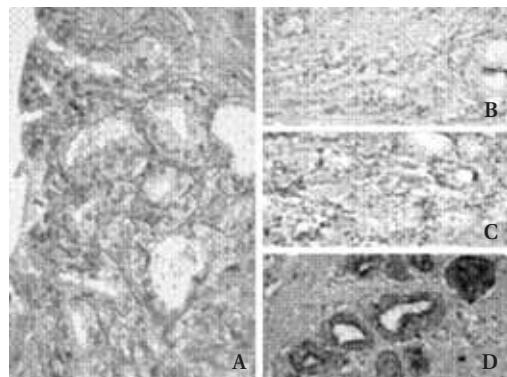
Con respecto a los 15 casos del grupo morfológico de proliferación benigna, en todos (100%) se detectó la presencia de células basales por IHQ y por ende se descartó adenocarcinoma; de éstos, se dividieron en los siguientes diagnósticos: 9 (60%)

**Tabla 1.** Diagnósticos morfológicos, tinción de hematoxilina-eosina

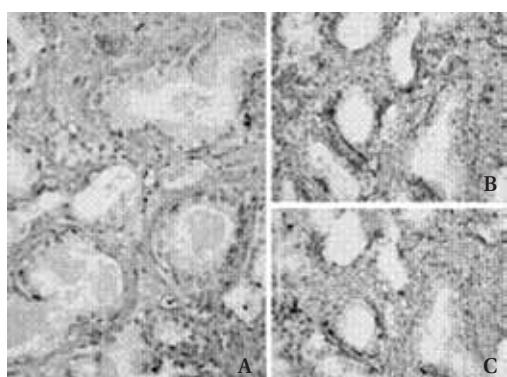
| Diagnóstico morfológico                        | No. de casos |
|--|--------------|
| Foco microscópico sospechoso de adenocarcinoma | 70 (48.9%)   |
| Proliferación acinar atípica pequeña           | 47(32.9%)    |
| Proliferaciones benignas                       | 15 (10.5%)   |
| Neoplasia intraepitelial de alto grado         | 11 (7.7%)    |
| Total  | 143 (100%)   |

**Tabla 2.** Diagnóstico por IHQ de los 143 casos

| Diagnóstico por inmunohistoquímica     | No. de casos |
|--|--------------|
| Adenocarcinoma                         | 68 (47.5%)   |
| Proliferación acinar atípica pequeña   | 10 (7%)      |
| Neoplasia intraepitelial de alto grado | 14 (9.8%)    |
| Proliferación benigna                  | 51 (35.7%)   |
| Total                                  | 143 (100%)   |



**Figura 2.** A) Tinción de hematoxilina-eosina 40x, foco microscópico sospechoso de adenocarcinoma. B) IHQ con anti34betaE12 40x, ausencia de células basales. C) IHQ con anti-P63 40x, ausencia de células basales D) IHQ con anti-P504S 40x, intensa positividad del citoplasma.



**Figura 3.** A) Tinción con hematoxilina-eosina, 40x, PAAP. B) IHQ con anti-34betaE12, 40x, muestra presencia de células basales. C) IHQ anti-p63, 40x, presencia de células basales.

adenosis, 3 (20%) atrofia, 2 (13.3%) hiperplasia de células claras y 1 (6.7%) PAAP (**tabla 5**); ninguno de estos casos mostró positividad con P504S.

Finalmente, de los casos de NIP de alto grado, posterior a la IHQ, fueron reclasificados como sigue: 8 (72.7%) se confirmó el diagnóstico, 2 (18.2%) carecieron de células basales, y por tanto, correspondieron a adenocarcinoma y 1 (9.1%)

**Tabla 3.** Diagnósticos por IHQ de los casos sospechosos de adenocarcinoma

| Diagnóstico por inmunohistoquímica     | No. de casos      |
|--|-------------------|
| Adenocarcinoma                         | 68 (47.5%)        |
| Proliferación acinar atípica pequeña   | 10 (7%)           |
| Neoplasia intraepitelial de alto grado | 14 (9.8%)         |
| Proliferación benigna                  | 51 (35.7%)        |
| <b>Total</b>                           | <b>143 (100%)</b> |

**Tabla 4.** Diagnósticos por IHQ de los casos diagnosticados como PAAP

| Diagnóstico por inmunohistoquímica     | No. de casos     |
|--|------------------|
| Proliferación benigna                  | 30 (63.8%)       |
| Adenocarcinoma                         | 8 (17%)          |
| Proliferación acinar atípica pequeña   | 6 (12.8%)        |
| Neoplasia intraepitelial de alto grado | 3 (6.4%)         |
| <b>Total</b>                           | <b>47 (100%)</b> |

**Tabla 5.** Diagnósticos por IHQ de las lesiones proliferativas benignas

| Diagnóstico por inmunohistoquímica         | No. de casos |
|--|--------------|
| Adenosis (hiperplasia adenomatosa atípica) | 9 (60%)      |
| Atrofia                                    | 3 (20%)      |
| Hiperplasia de células claras              | 2 (13.3%)    |
| Proliferación acinar atípica pequeña       | 1 (6.7%)     |
| <b>Total</b>                               | <b>15</b>    |

**Tabla 6.** Diagnósticos IHQ de las NIP de alto grado

| Diagnóstico por inmunohistoquímica     | No. de casos |
|--|--------------|
| Neoplasia intraepitelial de alto grado | 8 (72.7%)    |
| Adenocarcinoma                         | 2 (18.2%)    |
| Proliferación acinar atípica pequeña   | 1 (9.1%)     |
| Total                                  | 11 (100%)    |

correspondió a PAAp (tabla 6). De estos casos, 4 (36.4%) expresaron P504S, en dos no se realizó y en los restantes 5 fue negativa.

## DISCUSIÓN

El diagnóstico de adenocarcinoma en una biopsia de próstata es de una responsabilidad muy grande, ya que tiene implicaciones posteriores para el tratamiento, el cual puede ir desde no hacer nada en el caso de las lesiones benignas, la administración de medicamentos, aplicación de radioterapia u orquidectomía, hasta una prostatectomía radical, con una consecuente morbilidad alta como la incontinencia urinaria o la impotencia sexual; de aquí la importancia de hacer un diagnóstico categórico que no deje lugar a dudas de la existencia del adenocarcinoma.<sup>1-3</sup>

Cuando en las biopsias de próstata se observa un adenocarcinoma morfológicamente diagnóstico como ocurre en la mayoría de los casos, esto es, glándulas de estructura rígida, arreglo complejo, con núcleo vesiculoso y nucléolo prominente, que además se presenta en muchos focos o involucra más de la mitad del cilindro o su totalidad, no existe un problema diagnóstico.<sup>2</sup> Desafortunadamente, debido a lo delgado de las biopsias y el trayecto de la aguja al momento del procedimiento, cuando ésta sólo toca tangencialmente y no atraviesa las áreas de adenocarcinoma, las biopsias contienen sólo un foco microscópico, el cual es menor al 10% de la longitud del cilindro o menor a 1 milímetro, o peor aún, en ocasiones corresponden únicamente a unas cuantas glándulas cuyas características a su vez no son diagnósticas;<sup>4,5</sup> esto crea mucha dificultad para diferenciarlo morfológicamente de los simuladores del cáncer de próstata como la adenosis, hiperplasia de células claras y basales,

atrofia y neoplasia intraepitelial de alto grado, entre otros;<sup>6,7</sup> adicionalmente, hay algunos adenocarcinomas que tienen un patrón acinar relativamente inocente y cuyas células carecen de nucléolo prominente, lo cual hace muy difícil emitir un diagnóstico inequívoco de malignidad.<sup>6</sup>

Aunado a las características morfológicas del cáncer de próstata, las cuales no son específicas, existe una diferencia capital entre éste y sus imitadores morfológicos, la cual es la conservación de las células basales por parte de las proliferaciones benignas, mismas que están ausente en las proliferaciones malignas; de ahí la necesidad de verificar la presencia de células basales con inmunotinciones, ya que muchas veces no es posible destacarlas con las tinciones rutinarias de hematoxilina-eosina.<sup>19-21</sup> El marcador tradicional para éstas son las citoqueratinas de alto peso molecular, antes llamadas citoqueratina 903, mejor conocida como la 34betaE12, la cual tiñe la membrana citoplasmática de las células basales; sin embargo, es un antígeno muy susceptible a las variaciones en la concentración del formol y el tiempo de fijación.<sup>10-13,21</sup> Por fortuna, en los últimos años se ha empleado más frecuentemente la proteína p63,<sup>14</sup> un factor de transcripción nuclear presente en las células basales, cuya expresión es consecuentemente nuclear y cuyos epítopes son más resistentes a las variaciones en la fijación; también se puede utilizar la citoqueratina 5/6, que pertenece al grupo de alto peso molecular y tiene un patrón de tinción similar a la 34betaE12.<sup>10-14,19,21</sup>

El problema real es que en algunas entidades, como la NIP de alto grado y la adenosis, la capa de células basales muestra ruptura o discontinuidad, y a pesar del aspecto morfológico de benignidad, con la IHQ no se detectan células basales y no es posible hacer un diagnóstico categórico de adenocarcinoma, basados únicamente en su ausencia o disminución.<sup>23,24</sup>

Hace poco más de cinco años, un nuevo antígeno de expresión positiva en las proliferaciones prostáticas malignas fue descubierto, la P504S,<sup>15</sup> que es una proteína producida por un gen específico para el cáncer de próstata involucrado en la beta-oxidación de la cadena de los ácidos grasos.<sup>25</sup> La P504S es expresada por un porcentaje alto, de más del 90% de los adenocarcinomas de la próstata y se considera un anticuerpo de gran valor en los

casos en que la IHQ para células basales no es concluyente. Es en estos casos en los cuales se enfatiza la utilidad de la P504S, ya que la gran mayoría de las proliferaciones benignas no la expresan y su expresión es muy fuerte en las malignas.<sup>8,9,15-18</sup>

Del análisis de nuestros casos, es posible deducir que en los focos microscópicos, el diagnóstico morfológico tiende más hacia la malignidad, ya que posterior a la IHQ, únicamente 82% pudo ser confirmado como maligno (**tabla 3**); en la PAAP, la mayoría (64%) son lesiones benignas (**tabla 4**), con un porcentaje relativamente bajo de adenocarcinomas (17%); en las NIP de alto grado, dicho diagnóstico se confirmó en su mayoría (72%), sin embargo, en casi 20% no se observaron células basales y el diagnóstico varió a adenocarcinoma. En las proliferaciones benignas, en 100% de los casos se confirmó dicho diagnóstico.

En otro aspecto, la expresión de P504S en proliferaciones malignas de la próstata es muy alta, casi del 90%, lo cual refuerza el diagnóstico en casos cuya morfología no es lo suficientemente característica de adenocarcinoma; en el otro extremo se coloca casi 5% de los casos, en los cuales, a pesar de su evidencia morfológica de malignidad, la P504S no se expresó; es bien conocido que en algunas variedades específicas de adenocarcinomas no hay expresión de dicho marcador, como el atrófico, el de patrón seudohiperplásico y el de células espumosas.<sup>6,23,24</sup>

Otro grupo que merece atención especial es el de la PAAP como diagnóstico final; en esta serie, en 10 (7%) de los 143 casos, a pesar de haber realizado la IHQ no fue posible llegar a un diagnóstico definitivo, ya sea por que ambos criterios, tanto morfológicos como de inmunotinciones, no se reunieron o porque en algunos de estos casos, en los niveles realizados para la IHQ, ya no se observó el foco sospechoso; en el caso de la inmunotinción para racemasa, uno de estos casos, 10%, mostró positividad inequívoca; estos hallazgos también están muy bien documentados en la literatura.<sup>4,5,7,20,23,24</sup>

En el grupo de la NIP de alto grado, en casi 20% (2 de los casos) no se detectaron células basales, con lo cual, aunado a las alteraciones nucleares, permitió hacer el diagnóstico de adenocarcinoma, porcentaje suficiente para justificar la realización de técnicas de IHQ cuando dicho diagnóstico sea considerado. Además, ha sido informado en la

literatura, lo cual también se refleja en nuestros resultados, que hay inmunotinción con racemasa en un porcentaje del 35% de las NIP de alto grado.<sup>8,9,15-18</sup>

En conclusión, cuando se tiene un foco microscópico sospechoso de adenocarcinoma, de PAAP o NIP de alto grado, es altamente recomendable realizar el estudio de IHQ con estos tres anticuerpos, la citoqueratina 34betaE12 y proteína p63, para células basales y la racemasa P504S, para células neoplásicas, con el objetivo de tener un diagnóstico inequívoco de adenocarcinoma, lo cual tiene varias ventajas; la primera es, proceder al tratamiento adecuado acorde con la etapa clínica de la lesión. La otra es que a pesar de lo diminuto de la lesión, ésta se hace verdaderamente representativa con la IHQ y no es necesario practicar una segunda biopsia, que probablemente dé resultados muy diferentes a la primera, cree más costos económicos y probablemente cause mayor morbilidad.

Adicionalmente, es digno de tener presente que existe un porcentaje de casos, el cual varía del 5 al 10%, en los cuales a pesar de la IHQ, no es posible establecer un diagnóstico de certeza, ya que la PAAP carecen de características morfológicas malignas obvias y pueden expresar aisladas células basales, y expresión débil y focal de P504S;<sup>20,21,23,24</sup> en estos casos se recomienda diagnosticar como no concluyente el estudio y repetir la biopsia de acuerdo a las indicaciones clínicas y condiciones del paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Coley CM, Barry MJ, Fleming C et al. Early detection of prostate cancer. Part I. Prior probability and effectiveness of tests. The American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1997;126(5):394-406.
2. Bostwick DG, Iczkowski KA. Minimal criteria for the diagnosis of prostate cancer on needle biopsy *Ann Diagn Pathol* 1997;1(2):104-29.
3. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK et al. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;142(1):71-4.
4. Epstein JI. Diagnosis and reporting of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Mod Pathol* 2004;17(3):307-15.
5. Thorson P, Humphrey PA. Minimal Adenocarcinoma in Prostate Needle Biopsy Tissue. *Am J Clin Pathol* 2000;114(6):896-909.
6. Etxezarraga C, Bilbao FJ, López JI. Revisión de los adenocarcinomas de próstata con patrón

- pseudohiperplásico y pseudoatrófico. *Revista Española de Patología* 2005;38:núm. 3.
7. Egevad L, Allsbrook WC, Epstein JI. Current practice of diagnosis and reporting of prostatic intraepithelial neoplasia and glandular atypia among genitourinary pathologists. *Mod Pathol* 2006;19(2):180-5.
  8. Jiang Z, Wu Chin-Lee et al. P504S/α-Methylacyl-CoA Racemase. A Useful Marker for Diagnosis of Small Foci of Prostatic Carcinoma on Needle Biopsy. *Am J Surg Pathol* 2002;26(9):1169-74.
  9. Jiang Z, Woda BA. Diagnostic Utility of α-Methylacyl Coa Racemase (P504s) on Prostate Needle biopsy. *Adv Anat Pathol* 2004;11(6):316-21.
  10. Juing Wu HH, Lapkus O, Corbin M. comparison of 34bE12 and p63 in 100 Consecutive Prostate Carcinoma Diagnosed by Needle Biopsies. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2004;12:285-289.
  11. Zhou M, Shah R, Shen R, Rubin MA. Basal Cell Cocktail (34bE12 + p63) Improves the detection of Prostate Basal Cells. *Am J Surg Pathol* 2003;27(3):365-71.
  12. Shah RB, Kunju LP, Shen R, Le Blanc M, Zhou M, Rubin MA. Usefulness of Basal Cell Cocktail (34bE12 + p63) in the Diagnosis Of atypical Prostate Glandular Proliferation. *Am J Clin Pathol* 2004;122:517-523.
  13. Shah RB, Zhou M, Le Blanc M, Snyder M, Rubin MA. Comparison of the Basal Cell-Specific Markers, 34bE12 and p63, in the Diagnosis of Prostate Cancer. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1161-1168.
  14. Signoretti S, Waltregny D, Dilks J, Isaac B, Lin D, Garroway L, Yang A, Montironi R, McKeon F, Loda M. p63 is a Prostate Basal Cell Marker and Is Required for Prostate Development. *Am J Pathol* 2000;157(6):1769-75.
  15. Luo J, Zha S, Gage WR, Dunn TA, Hicks JL, Bennett CJ, Ewing CM, Platz EA, Ferdinandusse S, Wanders RJ, Trent JM, Isaacs WB, De Marzo AM. α-Methylacyl-CoA Racemase A New Molecular Marker for Prostate Cancer. *Cancer Res* 2002;62(8):2220-6.
  16. Kunju LP, Rubin MA, Chinnaiyan AM, Shah RB. Diagnostic Usefulness of Monoclonal Antibody P504S in the Workup of Atypical Prostatic Glandular Proliferations. *Am J Clin Pathol* 2003;120(5):737-45.
  17. Nassar A, Amin MB, Sexton DG, Cohen C. Utility of α-Methylacyl-CoA Racemase (P504S Antibody) as a Diagnostic Immunohistochemical Marker for Cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2005;13:252-5.
  18. Zhou M, Jiang Z, Epstein JI. Expression and Diagnostic Utility of Alpha-Methylacyl-CoA-Racemase (P504S) in Foamy Gland and Pseudohyperplastic Prostate Cancer. *Am J Surg Pathol* 2003;27(6):772-8.
  19. Molinie V, Fromont G, Sibony M, Vieillefond A, Vassiliu V et al. Diagnostic utility of a p63/ α-methyl-CoA-racemase (p504s) cocktail in atypical foci in the prostate. *Mod Pathol* 2004;17(10):1180-90.
  20. Helpap B, Kallermann J, Oehler U. Limiting the diagnosis of atypical small glandular proliferations in needle biopsies of the prostate by the use of immunohistochemistry. *J Pathol* 2001;193:350-353.
  21. Martens MB, Keller JH. Routine immunohistochemical staining for high-molecular weight cytokeratin 34betaE12 and α-Methylacyl-CoA Racemase (P504S) in postirradiation prostate biopsies. *Mod Pathol* 2006;19(2):287-90.
  22. Gonzalez CL, Medeiros LHJ, Jaffe ES. Composite lymphoma. A clinicopathologic analysis of nine patients with Hodgkin's disease and B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Clin Pathol* 1991;96:81-89.
  23. Oliai BR, Kahane HK, 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* 2002;26(9):1151-60.
  24. Halushka MK, Kahane H, Epstein JI. Negative 34βE12 Staining in a Small Focus of Atypical Glands on Prostate Needle Biopsy: A Follow-Up Study of 332 Cases. *Human Pathol* 2004;35(1):43-6.
  25. Beach R, Gown AM, De Peralta-Venturina MN, Folpe AL, Yaziji H, Salles PG, Grignon DJ, Fanger GR, Amin MB. P504S immunohistochemical detection in 405 prostatic specimens including 376 18-gauge needle biopsies. *Am J Surg Pathol* 2002;26(12):1588-96.