

## Problemas diagnósticos en cáncer de próstata.

B. REPARAZ-ROMERO.

Svo. de Anatomía Patológica. Hospital Virgen del Camino.  
Pamplona

El diagnóstico exacto, concreto y puntual del carcinoma de próstata es de suma importancia por la terapia tan agresiva que conlleva: Prostatectomía radical y/o radioterapia. Hoy en día, que se tiende a reducir cirugías con tumorectomías o cuadrantectomías (en el caso de cáncer de mama), no ocurre así en la próstata en la que ante un diagnóstico de carcinoma, aunque sea incipiente, conlleva una cirugía radical.

Este diagnóstico puede ser bastante fácil para el patólogo, es decir, se encuentra con un cilindro de tejido prostático completamente infiltrado por tumor, o éste se distingue perfectamente del resto del tejido no tumoral. Pero, a veces, el patólogo se encuentra con casos muy difíciles de resolver: bien, porque la categoría de la lesión plantea un problema de diagnóstico diferencial con tumor, bien porque la cantidad de tejido neoplásico es tan mínima (una o dos glándulas) que el patólogo no se atreve a emitir este diagnóstico.

Los criterios para el diagnóstico de cáncer de próstata son los clásicos; (1, 2) es decir, contamos con unos criterios histológicos y otros citológicos. (Tabla I). Los histológicos son: distorsión arquitectural, glándulas

**Tabla I:** Criterios diagnósticos del carcinoma de próstata.

### HISTOLOGICOS:

- Distorsión arquitectural.
- Glándulas pequeñas y rígidas.
- Una sola capa de células epiteliales.
- Ausencia de células basales
  - Secreción de moco ácido.
  - Cristaloides intraluminales.

### CITOLOGICOS:

- Núcleos grandes e irregulares.
- Nucleolos muy prominentes, periféricos ó múltiples.

pequeñas y rígidas, una sola capa de células epiteliales con expresión inmunológica de antígeno prostático y ausencia de células basales que inmunológicamente expresan citoqueratinas; además, existen otros dos criterios que aunque no tan patognomónicos nos ayudan a distinguirlo: secreción de moco ácido y cristaloides intraluminales. Los criterios citológicos son: núcleos grandes e irregulares y nucléolos muy prominentes, periféricos o múltiples.

La combinación de todos ellos, es la que nos va a llevar al diagnóstico de carcinoma.

El material que se recibe en un Servicio de Patología procedente de patología prostática es el siguiente: a) Biopsia transrectal con aguja fina, dirigida por ecografía, en los casos de sospecha clínica de carcinoma; b) Material procedente de Resecciones

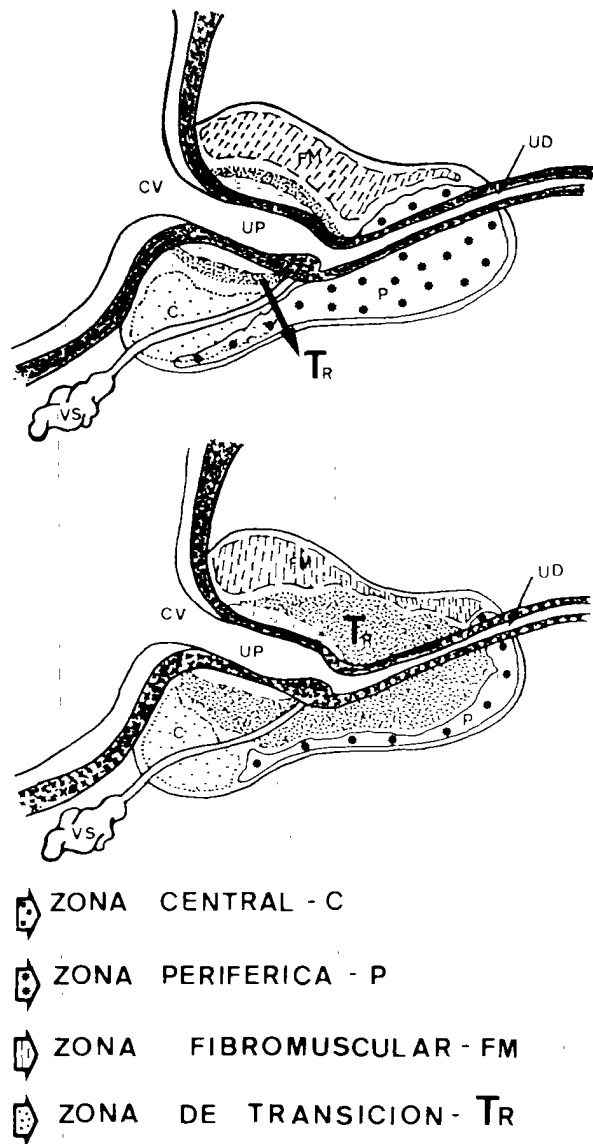


Figura 1.- Esquema reproducción del modelo de Mc Neal. La zonalización de la patología prostática se centra en que la hiperplasia surge de la zona de transición y periuretral, y el carcinoma aparece sobre todo, pero no exclusivamente en la zona periférica.

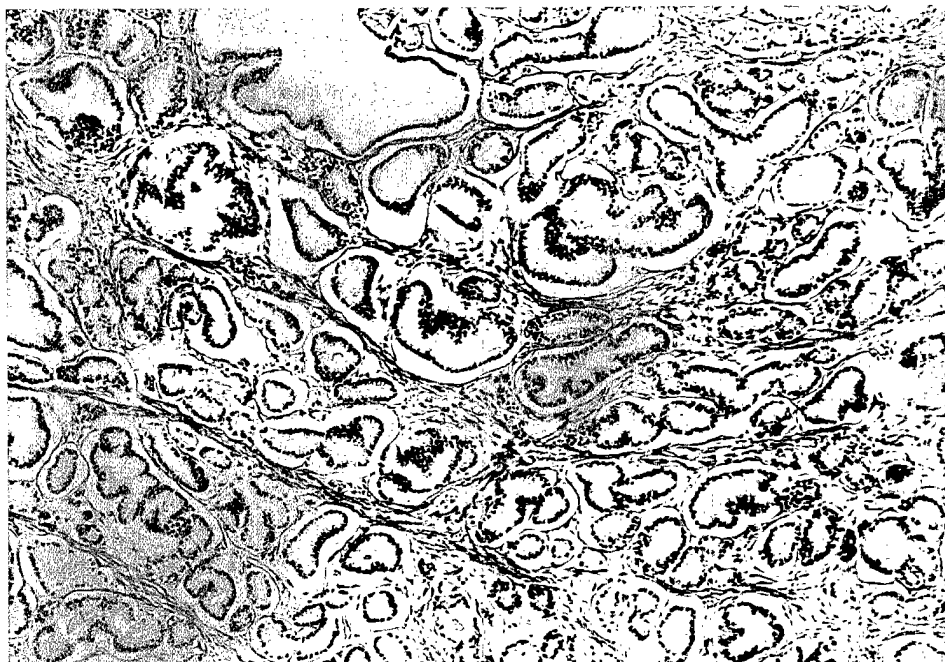


Figura 2.- La imagen superior corresponde a una panorámica de material procedente de RTU, en la que se puede apreciar la lobulación periférica. En la imagen inferior se aprecia, a mayor aumento, que todas las glándulas corresponden al mismo tipo celular, carentes de atipia citológica.

Transuretrales, en los casos de desobstrucción por hiperplasia; c) Adenomectomías simples, también por diagnóstico clínico de hiperplasia y d) Piezas de prostatectomía radical para un correcto grado histológico (3) y estadiaje (4), importantísimo para un buen tratamiento. En todo este material quirúrgico es donde el patólogo se puede encontrar con lesiones histológicas problema para hacer un diagnóstico de carcinoma de próstata y donde es imprescindible un meticuloso diagnóstico diferencial.

Las lesiones histológicas problema son las siguientes: Hiperplasia cribiforme/carcinoma cribiforme;

**Tabla II:** Lesiones histológicas problema.

- Hiperplasia cribiforme - Adenocarcinoma cribiforme.
- Hiperplasia de c. claras - Adenocarcinoma de c. claras.
- Adenosis / Hiperplasia adenomatosa atípica.
- Atrofia glandular - atrofia tumoral.
- Hiperplasia de células basales.
- Lesiones de PIN.
- Alteraciones morfológicas debidas a la hormonoterapia.
- Carcinoma neuroendocrino.
- Carcinoma mucosecretor.
- Carcinoma de células en anillo de sello.

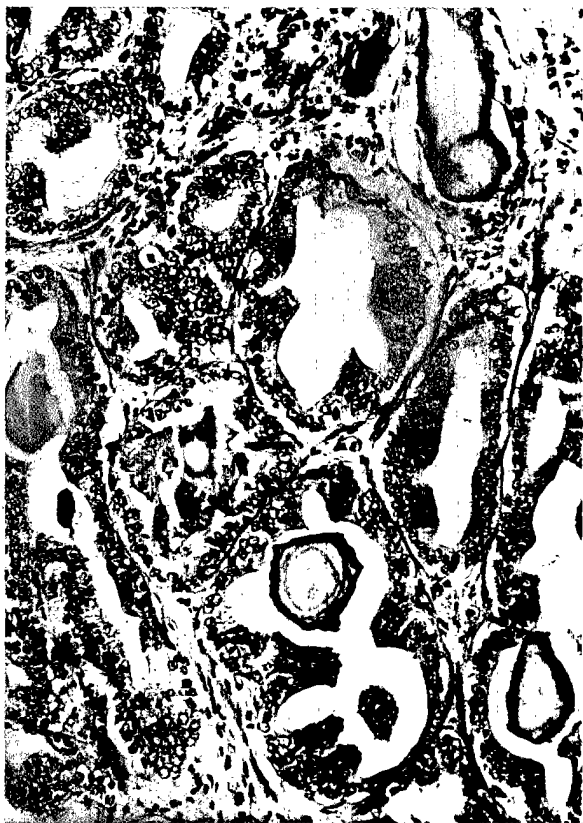


Figura 3.- Imagen de PIN: Aumento de densidad nuclear, vesiculación de los mismos y nucléolos aparentes.

Hiperplasia de células claras/ carcinoma de células claras; Hiperplasia adenomatosa atípica/ Carcinoma bien diferenciado; Atrofia glandular no tumoral/ Atrofia glandular tumoral; Hiperplasia de células basales; Lesiones de PIN (Intraepitelial Neoplasia de Próstata) y, alteraciones morfológicas debidas al tratamiento neoadyuvante (hormonoterapia y/o radioterapia). Además, existen formas especiales de cáncer de próstata que conviene conocerlas y tenerlas en cuenta para no confundirlas con carcinoma pobremente diferenciado y hacer un incorrecto grado histológico. Estas son: Carcinoma neuroendocrino, carcinoma mucosecretor y carcinoma de células en anillo de sello. (Tabla II).

En el material que se recibe con diagnóstico clínico de hiperplasia: RTU y adenomectomía simple y, teniendo en cuenta la anatomía de la próstata (5) (fig. 1), el patólogo se puede encontrar con: a) Hiperplasia adenomatosa atípica, porque estamos en una zona anatómica de hiperplasia, y no debe ser confundida con un carcinoma muy bien diferenciado; b) Lesiones de PIN (muy raras porque no estamos en zona de carcinomas); c) Carcinomas incipientes de la zona de transición y d) Carcinomas extendidos de la zona periférica.

Los criterios morfológicos para distinguir una hiperplasia adenomatosa de un carcinoma bien diferen-

ciado son más fáciles de aplicar en el material de RTU y adenomectomías simples que en las biopsias transrectales con aguja, debido a que el tamaño de la muestra es mayor y podemos ver una perfecta lobulación periférica y una mezcla de glándulas adenomatosas problemas con glándulas de apariencia hiperplásica, no tumoral (6) y, todas ellas con los mismos caracteres citológicos de benignidad; (fig. 2), al contrario de lo que sucede en los casos de carcinoma en los que se puede distinguir perfectamente unas glándulas y otras debido a la distorsión arquitectural y a la atipia citológica.

Las lesiones de PIN (7) van siendo imágenes familiares para el patólogo. Hoy en día, existe mucha controversia respecto a si son verdaderamente lesiones morfológicas precursoras o premalignas del cáncer de próstata o si son lesiones que acompañan al carcinoma como un efecto de la misma causa, pero sin representar un paso obligado en el camino hacia la neoplasia de próstata, serían más bien una expresión co-carcinogénica. Así pues, lo que el patólogo debe saber y transmitir al clínico es que donde hay un PIN puede y suele haber un carcinoma que hay que detectarlo para su tratamiento (Fig. 3).

Respecto a los Carcinomas Incipientes, el único problema es hacer un buen muestreo para detectarlos. En las RTU se deben incluir un mínimo de 6-8 cápsulas con este material y, en las piezas de adenomectomía, 5-6 cortes de cada lóbulo.

La biopsia transrectal con aguja dirigida por ecografía y las piezas de prostatectomía radical son el material que llega al patólogo para hacer un diagnóstico de carcinoma: confirmación o descarte en el caso de la biopsia con aguja y, diagnóstico con grado histológico y estadiaje en el caso de prostatectomía radical.

El diagnóstico diferencial entre hiperplasia adenomatosa/ carcinoma bien diferenciado, en el material de biopsia con aguja, es mucho más difícil que en el caso de las piezas de adenomectomías o RTU, ya que se dispone de una cantidad muy pequeña de tejido y los criterios arquitecturales, como lobulación periférica o incluso la mezcla de unas glándulas y otras (adenomatosas problema y normales), no se dejan ver muy bien. En estos casos, hay que recurrir a un detallado estudio citológico e intentar ver atipias nucleares y nucléolos. (fig. 4).

Respecto a la hiperplasia cribiforme/ carcinoma cribiforme (fig. 5), los criterios a favor de la primera son los siguientes: perfecta demarcación del tejido adyacente; biestratificación celular que hay que intentar verla en las zonas periféricas; falta de atipia nuclear y, ausencia de nucléolos. Hay veces que este diagnóstico diferencial es muy difícil o incluso imposible y entonces, el patólogo debe transmitir esta dificultad al clínico que decidirá si repite la biopsia (en casos de fuerte sospecha clínica) o control anual (si la sospecha clínica es leve), teniendo

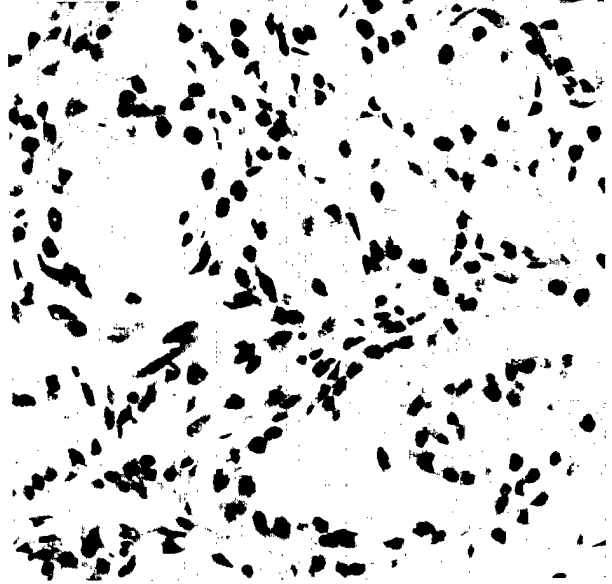
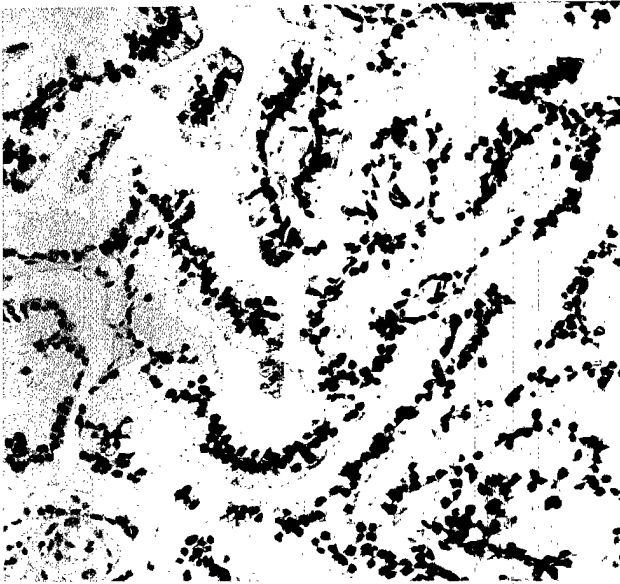


Figura 4 - Hiperplasia adenomatosa/ Carcinoma bien diferenciado. Imagen panorámica de un cilindro de tejido prostático donde se plantea este diagnóstico. A la izqda., un detalle del tipo celular correspondiente a Hiperplasia en la que se puede apreciar biestratificación celular y ausencia de atipias citológicas y, a la dcha un detalle del tipo celular correspondiente a Carcinoma con glándulas pequeñas, rígidas y nucléolos muy visibles..

siempre en cuenta la edad del paciente.

En el caso de hiperplasia de células claras/ carcinoma de células claras, los criterios para hacer un diagnóstico diferencial son más fáciles de aplicar, teniendo en cuenta que el carcinoma de células claras es un carcinoma de alto grado histológico (Gleason 4) con lo que las atipias citológicas de núcleos grandes, irregulares e hiper cromáticos y nucléolos prominentes, suelen ser muy evidentes. Además de estos detalles citológicos

hay que tener presente la biestratificación celular que siempre está presente en los casos de hiperplasia y ausente en los casos de carcinoma (fig. 6).

La hiperplasia de células basales es una lesión fácil de reconocer y, aunque hay casos, cuando las glándulas son muy pequeñas, que con objetivos de poco aumento nos pueden llamar la atención, en cuanto se cambia a objetivos mayores, se observa perfectamente la ausencia de atipias citológicas, destacando un

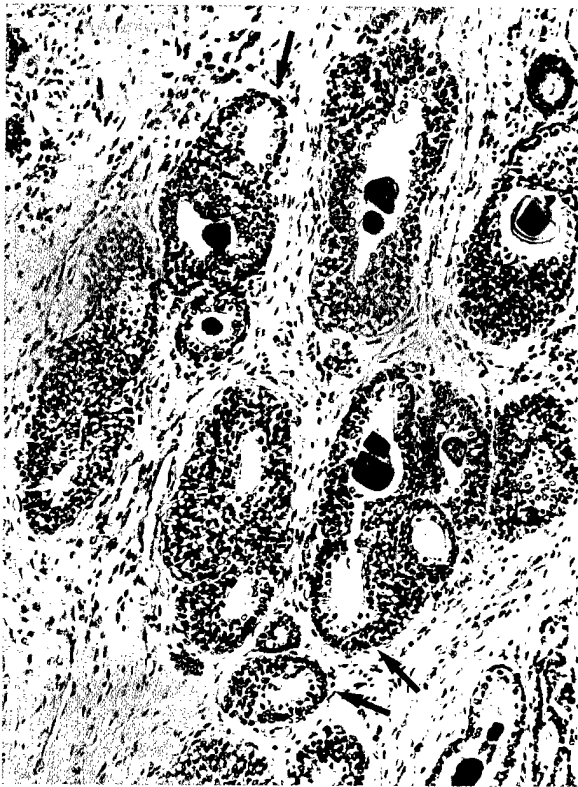


Figura 5.- Carcinoma cribriforme en el que se plantea un diagnóstico diferencial con Hiperplasia cribriforme. En esta imagen se puede observar una mala delimitación glandular periférica así como, cierta atipia nuclear con nucléolos visibles.



Figura 7.- Hiperplasia de células basales. En esta imagen se puede apreciar una cierta distorsión arquitectural: glándulas de tamaño intermedio y rígidas, pero total ausencia de atipias citológicas. Con la flecha se señalan los campos en los que la dualidad de tipos celulares es más manifiesta: basales (citoqueratina) y columnares (Antígeno prostático). Como se puede apreciar, la hiperplasia es a expensas de las primeras.

monomorfismo nuclear y una apariencia benigna.(fig. 7).

La Atrofia glandular puede ocasionar alguna

dificultad al patólogo debido a que como es una lesión periférica, al igual que el carcinoma, la podemos ver con

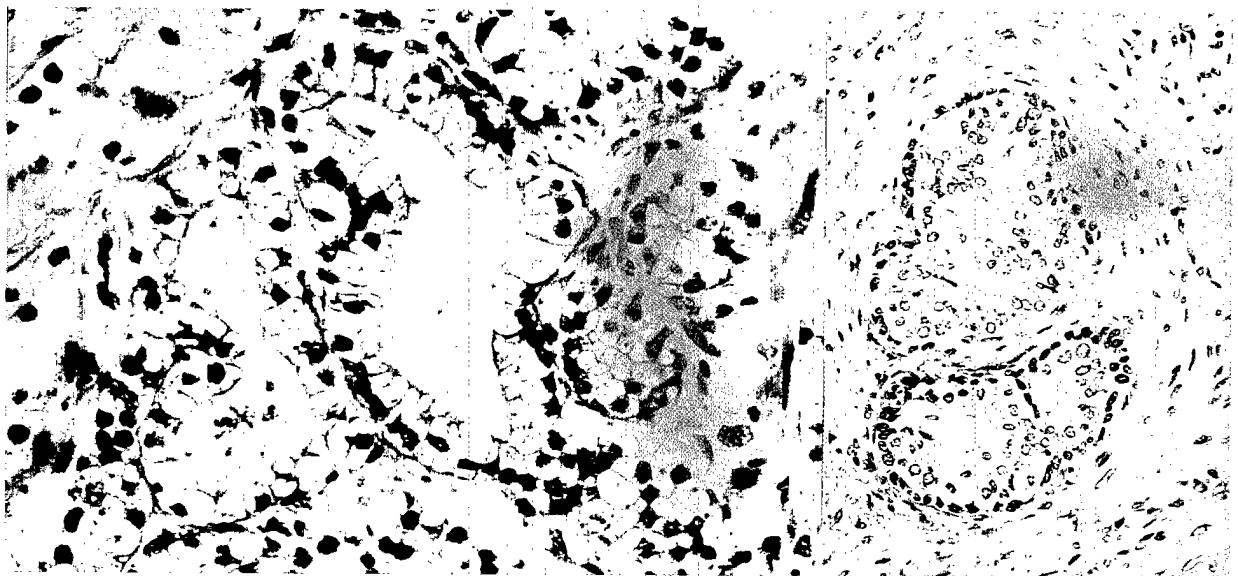


Figura 6.- A la izquierda, imagen de Hiperplasia de células claras donde la biestratificación celular y la ausencia de atipias citológicas son evidentes. A la derecha, Carcinoma de células claras con monoestratificación celular, núcleos grandes, irregulares y nucléolos prominentes.

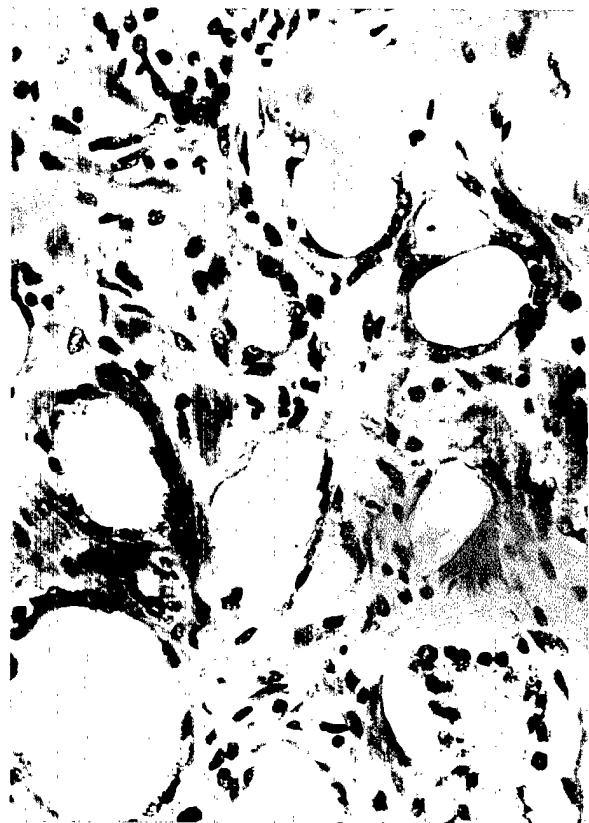
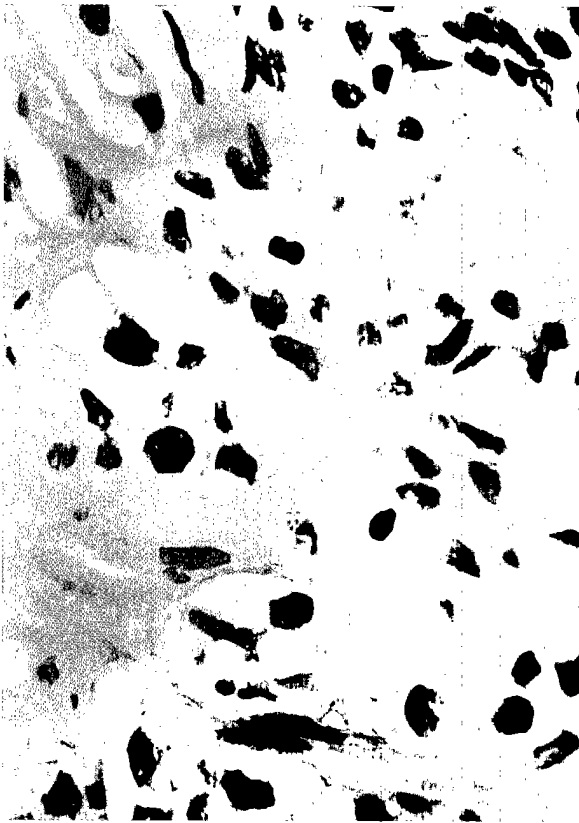


Figura 8.- La imagen izquierda corresponde a una zona de atrofia glandular no tumoral. En la imagen derecha y a mayor aumento, se observa atrofia glandular tumoral con atipias nucleares y presencia de nucléolos.

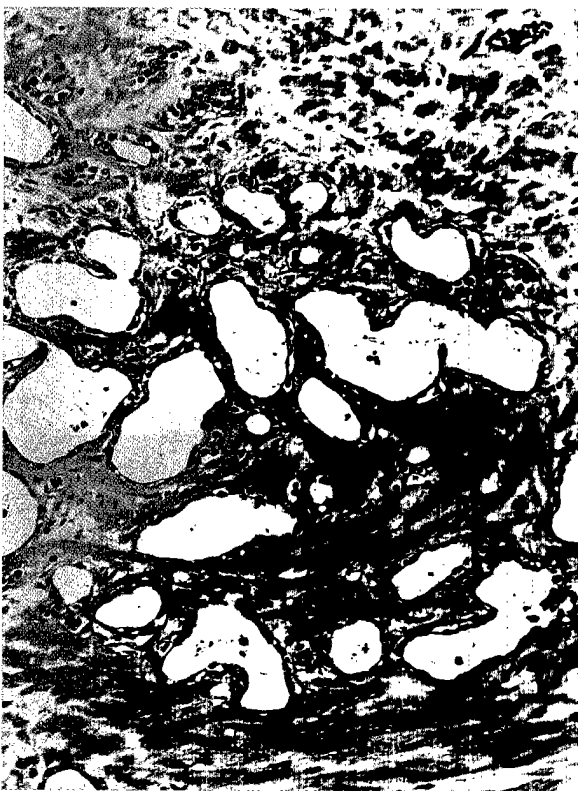


Figura 9.- Vacuolización citoplasmática y picnosis nuclear de las células tumorales, que dificultan ver las atipias nucleares y nucléolos. Estas alteraciones son producidas por la hormonoterapia.

bastante frecuencia tanto en las biopsias de aguja, como en las piezas de prostatectomía radical. Esta lesión se caracteriza por distorsión arquitectural, en el sentido de que son glándulas pequeñas, rectas, monoestratificadas, pero carecen de cualquier sospecha citológica: es decir, falta de atipia nuclear y de nucléolos, con lo que el diagnóstico se resuelve sin ninguna dificultad. Otra cuestión más difícil y que hoy en día, debido a los tratamientos neoadyuvantes de bloqueo hormonal, nos encontramos en las piezas de prostatectomía radical, (8) es la atrofia tumoral que hay que tenerla muy en cuenta para no pasarla por alto y hacer un mal estadiaje. Este tipo de atrofia tumoral, se caracteriza y se distingue de la no tumoral, por las atipias citológicas nucleares, aunque a veces no es fácil verlas debido a la sumación de otros efectos yatrogénicos que la distorsionan, aumentando más la dificultad. ( Fig. 8)

Los cambios histológicos con el bloqueo hormonal neoadyuvante, se aprecian tanto en el tejido tumoral como en el tejido no neoplásico, predominando en el primero, y son: Atrofia lobular y glandular (que se ha descrito en el apartado anterior); vacuolización citoplasmática (fig. 9); picnosis nuclear, con lo que dificulta ver bien los nucléolos; metaplasia escamosa y aumento del estroma. Estos cambios histológicos deben ser distinguidos de tumor pobremente diferenciado que

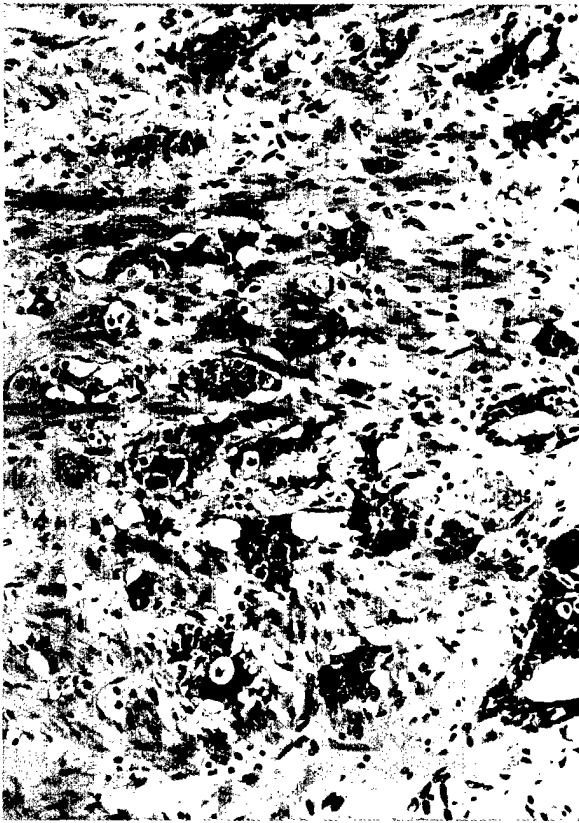


Figura 10.- Carcinoma neuroendocrino. Aspecto arquitectural cordonal y citoplasmas granulados.

conllevaría a hacer un mal grado histológico (9).

Existen unas formas especiales de cáncer de próstata que conviene identificarlas y tenerlas en cuenta. Se trata del carcinoma neuroendocrino, carcinoma mucosecretor y carcinoma de células en anillo de sello. En el carcinoma neuroendocrino (10), la dificultad estriba en no confundirlo con un carcinoma cordonal, pobremente diferenciado, Gleason 5 (fig. 10); su identificación, si se sospecha, es fácil y se puede comprobar con métodos inmunohistoquímicos: Ag prostático, enolasa, ACTH, cromogranina, o serotonina. Se cree que son hormono-resistentes y de ahí que su pronóstico sea peor aunque hay muy pocos casos publicados.

Respecto al carcinoma de células en anillo de sello y al carcinoma mucosecretor (11) hay que descartar que se trate de una infiltración local de un carcinoma de recto o de una metástasis de otra localización digestiva. Todos estos tumores tienen expresión inmunológica de Ag prostático, fácil de determinar.

Hasta aquí se han descrito las lesiones histológicas problema para el patólogo pero, existen otras lesiones que clínicamente simulan carcinoma de próstata y que el clínico las biopsia como tal, para confirmarlo o descartarlo. Todas las prostatitis pueden

simular clínicamente un carcinoma y, teniendo en cuenta que estamos en el tracto urinario, lo que veremos con más frecuencia son las prostatitis granulomatosas, bien inespecíficas de cuerpo extraño, bien de tipo tuberculoides con necrosis central que puede ser tuberculosa o no, o bien las criptococosis. Tanto la tuberculosis como la criptococosis se ven hoy en día con más frecuencia debido al aumento de enfermos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Kovi, J. Microscopic differential diagnosis of a small acinar adenocarcinoma of prostate. *Pathol. Ann. Parte 1* Eds Sommers Editorial. Appleton Century Grofts, 1985.
2. Algaba F. Atlas de Patología de los tumores. Urogenitales. Pulso ediciones, S.A. Barcelona, 1991.
3. Gleason, DF: Histologic grading and clinical staging of prostatic cancer. En *Urologic pathology: the prostate*, p 171, (ed) M. Tannenbaum. Editorial Lea Febiger. Filadelfia, 1977.
4. Schröder, F.H.; Hermanek, P.; Denis, L.; Fair, W.R.; Gospodarowicz, M.K.; Pavone-Macaluso, M.: The TNM clasification of prostate cancer. *The Prostate* 1992; (supl 4): 129.
5. Mc Neal, J.E. Regional morphology and pathology of the prostate. *Am. J. Clin. Path.* 49:347, 1968.
6. Gaudin P B, MD., and Jonathan Y Epstein, MD: Adenosis of the prostate: Histologic Features in Needle Biopsy Specimens. *Am. J. Of Surg. Path.* 19(7): 737-747, 1995.
7. Epstein J.I.; Grignon. DJ; Humphray, P.A; Mc Neal, J. E; Sesterhenn I.A; Troncoso, P and Wheeler, T.M : Interobserver Reproducibility in the Diagnosis of Prostatic Intraepitelial Neoplasia. *Am J Surg Pathol* 19(8): 873-886, 1995.
8. Schulman, CC and Sassine AM: Bloqueo hormonal neoadyuvante antes de la prostatectomía radical. *Eur Urol*, Vol II, N°1, 18-23. 1995.
9. Smith DM; Murphy WM.: Histologic changes in prostate carcinoma treated with leuprolide (luteinizing hormone-releasing hormone effect). Distinction from poor tumor differentiation. *Cancer* Mar 1, 73(5), 1472-7, 1994.
10. Lepinard, V; Dauge-Geffroy MC; Delmar V; Bertrand G; Fondimare A; Fetissou F. Neuroendocrine cancers of the prostate. *Prog Urol* Feb, 3(1), 86-94, 1993
11. Watarai Y; Demura T; Togashi M; Ohashi N; Chikarashi T; Hirano T; Fukazama Y: Mucinous adenocarcinoma of the prostate. A case report and analysis of the literature.