

RELAȚIA DINTRE NEOPLAZIA INTRAEPITELIALĂ PROSTATICĂ DE GRAD ÎNALT ȘI CANCER

THE RELATIONSHIP BETWEEN HIGH-GRADE PROSTATIC INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA AND CANCER

Șef lucr. dr. **Daniela Diaconescu**, as.univ.dr. **Radu-Sorin Diaconescu**,
As.univ.dr. **Daniela Micu-Marinescu**, asist.univ.dr. **Sebastian Toma**
Universitatea „Transilvania” din Brașov, Facultatea de Medicină
Autor corespondent:: Sorin Diaconescu, diaconescu_sorinel@yahoo.com

Abstract:

High-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) is considered a precursor lesion to prostate cancer. The aim of this study was to identify association of HGPIN with prostate cancer in terms of coincidental occurrence in the same gland. The study group consisted of 170 cases of prostate cancer. Gleason score was evaluated on hematoxylin and eosin-stained, 5 μm thick, random sections from formalin-fixed, paraffin-embedded tissue blocks. The frequency of prostate carcinomas associated with foci of HGPIN decreased significantly ($p < 0,0001$) with increasing of tumour malignancy. The results demonstrate that HGPIN was significantly and positively associated with the presence of cancer in the transurethral resection specimens, offering a strong evidence that high-grade prostatic intraepithelial neoplasia is a precursor lesion to development of invasive prostatic carcinoma.

Key words: high-grade prostatic intraepithelial neoplasia, Gleason, prostate cancer, prognosis.

Introducere

Cercetările histopatologice efectuate asupra cancerului prostatic au identificat o leziune specifică, denumită *neoplazie intraepitelială prostatică (prostatic intraepithelial neoplasia - PIN)* (fig. 1), considerată precursorul cancerului prostatic uman. Sunt descrise leziuni de grad scăzut (*low-grade prostatic intraepithelial neoplasia - LGPIN*) și de grad înalt (*high-grade prostatic intraepithelial neoplasia - HGPIN*), precursorul carcinomului invaziv precoce fiind considerat PIN de grad înalt [1, 8].

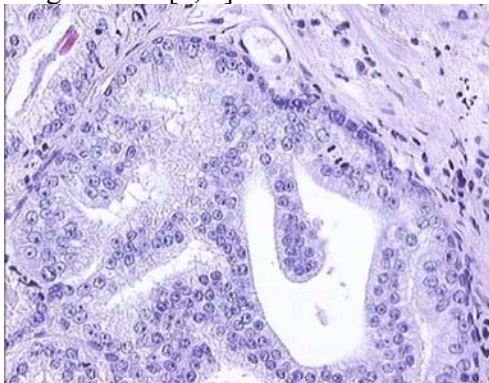


Fig. 1. Neoplazie intraepitelială prostatică (PIN),
(HE, 20x)

Numeroase studii demonstrează faptul că PIN de grad înalt (HGPIN) reprezintă o leziune preneoplazică la om. 1) PIN este prezentă inițial în zona periferică, în vecinătatea imediată a carcinomului invaziv [1]; 2) apariția leziunilor HGPIN precede cu cel puțin 10 ani apariția carcinomului invaziv, concordând cu ideea progresiunii canceroase [17]; 3) leziunile PIN sunt multifocale, ca și în carcinom [9]; mai mult, anomaliile cromozomiale depistate în PIN, care includ deleții ale cromozomilor 8p, 10q, 16q și 18q [1] și amplificări ale 8q [5] și 7q [6, 15] sunt similare celor din carcinomul invaziv precoce [2]; 4) caracteristicile arhitecturale și citologice ale PIN, inclusiv dispariția stratului celular bazal, sunt foarte asemănătoare cu ale carcinomului invaziv precoce [1]; 5) markerii diferențierii, respectiv reducerea expresiei proteinei de adeziune celulară (E-cadherina) și a componentei citoscheletale (vimentina), frecvent alterați în carcinomul invaziv, sunt de asemenea modificați în PIN [1, 19].

Pe de altă parte, PIN diferă de carcinomul invaziv prin integritatea membranei bazale, absența invadării stromei și lipsa valorilor ridicate ale PSA [4].

PIN poate fi deosebită arhitectural și citologic de alte anomalii histopatologice ale epiteliului prostatic de tipul hiperplaziei benigne prostatice (BPH) și hiperplaziei adenomatoase atipice (AAH), leziuni ce nu sunt considerate preneoplazice [1]; totuși, unele studii susțin existența mutației genei supresoare p53 în țesuturile benigne, asociată cu riscul dezvoltării cancerului [16].

Material și metodă

Acest studiu retrospectiv a fost efectuat pe un număr de 170 de cazuri de carcinome prostatice diagnosticate histopatologic în Serviciul de Prosectură al Spitalului Clinic Județean Brașov, în perioada 1.01.2006-31.12.2009. Materialul examinat a constat din piese recoltate prin rezecție transuretrală la Spitalului Clinic „Mârzescu” Brașov. Eșantioanele au fost prelucrate conform tehnicii histopatologice clasice: fixare în formol 10%, includere în parafină, secționare la 5μm și colorare cu hematoxină-eozină (HE). Gradarea adenocarcinoamele a fost realizată în conformitate cu sistemul Gleason folosind obiective mici (10x, 20x și 40x).

Analiza statistică s-a efectuat cu programul Statistica for Windows (StatSoft Inc). Pentru corelația parametrilor cantitativi a fost folosit testul *t* (Student) de comparare a mediilor. Datele au fost considerate statistic semnificative pentru valori ale $p < 0,05$.

Rezultate

Gradarea Gleason a celor 170 cazuri de adenocarcinom prostatic, stabilită la microscopul optic la obiective mici, poate fi sistematizată după cum urmează (tabel II.5): 30 tumori (18%) sunt adenocarcinoame bine diferențiate (scor Gleason 2-4), 97(57%) moderat diferențiate (scor Gleason 5-7), iar 43 tumori (25%) sunt carcinome slab diferențiate (scor Gleason 8-10).

Pe materialul studiat, 17 (10%) din cele 170 cazuri de adenocarcinom prostatic au fost asociate cu focare de neoplazie intraepitelială prostatică (PIN) de grad înalt (fig. 2).

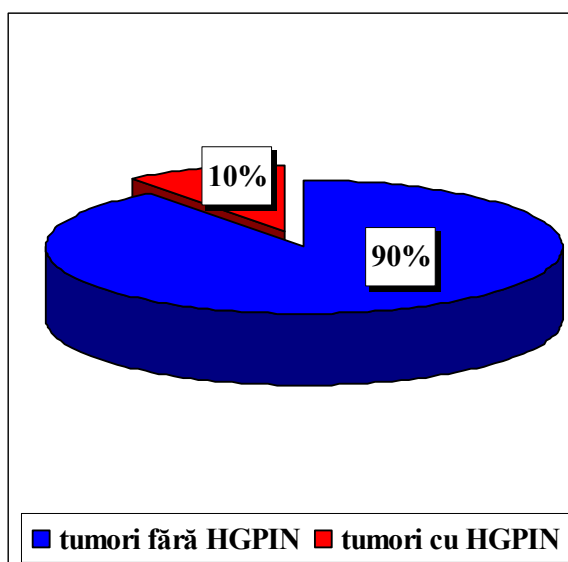


Fig. 2. Prezența focarelor de HGPIN în lotul studiat

În figura 3 este prezentată frecvența numărului de cazuri de adenocarcinom prostatic asociat cu focare de PIN în funcție de scorul Gleason.

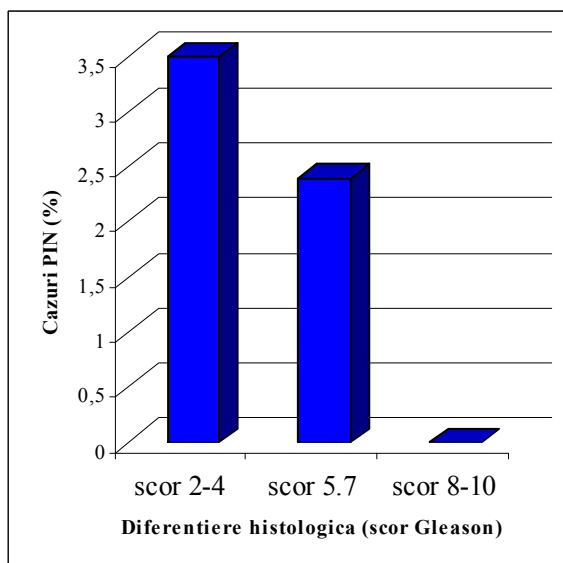


Fig. 3. Prezența PIN în tumori cu diferite grade de diferențiere (scoruri Gleason).

Reducerea progresivă a frecvenței o dată cu scăderea diferențierii histologice prezintă o importantă semnificație statistică ($p < 0,0001$).

Discutii

Într-un studiu asupra secțiunilor din organul integral executate asupra prostatei obținute de la pacienți care au suferit

cistoprostectomie pentru cancer vezical, Troncoso și colab. [18] au găsit această leziune precanceroasă în 89 din 100 de prostate. În majoritatea cazurilor PIN era multifocal, iar prostatele cu carcinom aveau un număr mai mare de focare cu PIN decât prostatele fără cancer. Astfel, peste 10 focare de PIN au fost observate în 71% din prostatele cu carcinom; mai mult, o proporție semnificativă prezenta mai mult de 20 de focare de PIN.

În 1986, McNeal și Bostwick [11], studiind seriat 100 de adenocarcinoame de prostată și 100 de prostate benigne obținute la autopsie, au adus date noi asupra semnificației PIN ca precursor al carcinomului invaziv; în acest studiu, 82 de prostate cu carcinom și 43 de prostate benigne conțineau în lumen focare de PIN. Ei au raportat că leziunile de grad înalt erau mai frecvente în prostatele cu carcinom (33%) decât în cele fără carcinom (4%); ei au conchis că în majoritatea cancerelor prostatice PIN poate fi o leziune antecedentă. Aceste date au fost confirmate de studiul lui Troncoso și colab. [18], în care PIN de grad înalt a fost observat în 44 din 61 de prostate cu carcinom (72,1%) și în numai 17,9% din cele fără carcinom.

Brawer [4] a persupus că invazia precoce în cancerul de prostată survine adesea în asociere cu PIN de grad înalt și că invazia precoce este caracterizată prin întreruperea stratului de celule bazale.

Reducerea progresivă a frecvenței o dată cu scăderea diferențierii histologice a fost semnificativă statistic ($p < 0,0001$), fapt constatat și de către alți autori [10, 12, 14] Analiza statistică a valorilor înregistrate între tumorile cu diferite scoruri Gleason (testul Hi pătrat) a relevat existența unor diferențe semnificative statistic între tumorile bine diferențiate (scor Gleason 2-4) și cele cu diferențiere intermediară (scor Gleason 5-7) ($p = 0,0003$), respectiv slab diferențiate (scor 8-10) ($p = 0,0009$). Nu sunt constatate diferențe semnificative între tumorile cu diferențiere medie și cele slab diferențiate.

Concluzii

Frecvența adenocarcinoamelor prostatice asociate cu focare de neoplazie intraepitelială de grad înalt a scăzut semnificativ în paralel cu reducerea diferențierii histologice tumorale (scorul Gleason). Întrucât PIN de grad înalt este

strâns asociat cu carcinomul, el are o valoare predictivă pentru acesta din urmă [7, 13].

Bibliografie

1. Abate-Chen C., Shenn M.M. - Molecular genetics of prostate cancer. *Genes Dev* 2000;14:2410-2434.
2. Alcaraz A., Barranco M.A., Corral J.M., Ribal M.J., Carrio A., Mallofre C., Llopis J., Cetina A., Alvarez-Vijande R. - High-grade prostate intraepithelial neoplasia shares cytogenetic alterations with invasive prostate cancer. *Prostate* 2001;47:29-35.
3. Ayala A.G., Ro J.Y. - Prostatic intraepithelial neoplasia: recent advances. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131(8):1257-1266.
4. Brawer M.K. - Prostatic Intraepithelial Neoplasia: An Overview. *Rev Urol* 2005: 7 (Suppl 3): S11-S18.
5. Behesti B., Vukovic B., Marrano P., Squire J.A., Park P.C. - Resolution of genotypic heterogeneity in prostate tumors using polymerase chain reaction and comparative genomic hybridization on microdissected carcinoma and prostatic intraepithelial neoplasia foci. *Cancer Genet Cytogenet* 2002;137:15-22.
6. Bonkhoff H., Remberger K. - Diagnostische Kriterien und Differentialdiagnose der Prostatistischen Intraepithelialen Neoplasia. *Pathologie* 1998;19:33-41.
7. Brimo F., Vollmer R.T., Corcos J., Humphrey P.A., Bismar T.A. - Outcome for repeated biopsy of the prostate: roles of serum PSA, small atypical glands, and prostatic intraepithelial neoplasia. *Am J Clin Pathol* 2007;128(4):648-651.
8. Epstein J.I. - Precursor lesions to prostatic adenocarcinoma. *Virchows Arch* 2009; 454(1): 1-16.
9. Foster C.S., Bostwick D.G., Bonkhoff H., Damber J.E., Van der Kwast T., Montironi R., Sakr W.A. - Cellular and molecular pathology of prostate cancer precursors. *Scand J Urol Nephrol (Suppl)* 2000:19-43.
10. Kronz J.D., Allan C.H., Shaikh A.A., Epstein J.I. - Predicting Cancer Following a Diagnosis of High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia on Needle Biopsy: Data on Men with More than One Follow-Up Biopsy. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:1079-1085.

11. McNeal J.E., Bostwick D.G. - Intraductal dysplasia: a premalignant lesion of the prostate. *Hum Pathol* 1986;17:64-71.
12. Pascual M.C., Lujan G.M., Rodriguez G.N., Llanes G.L., Berenguer S.A. - Clinical significance of prostatic intraepithelial neoplasm and atypical small acinar proliferation: relationship with prostate cancer. *Actas Urol Esp* 2008;32(7):680-685.
13. Schlesinger C., Bostwick D.G., Iczkowski A. - High-grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia and Atypical Small Acinar Proliferation: Predictive Value for Cancer in Current Practice. *Am J Surg Pathol* 2005;29(9):1201-1207.
14. Tavora F., Epstein J.I. - High-grade prostatic intraepithelial neoplasialike ductal adenocarcinoma of the prostate: a clinicopathologic study of 28 cases. *Am J Surg Pathol* 2008;32(7):1060-1067.
15. Sakr W.A., Partin A.W. - Histological markers of risk and the role of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology* 2001;57:115-120.
16. Schlechte H., Severin V.L., Löning T., Schnorr D., Rudolph B.D., Ditscherlein G., Loening S.A. - Tumour Suppressor Gene Mutations in Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate cancer. *Eur Urol* 1998;34:433-440. p53
17. Tamboli P., Amin M.B., Schultz D.S., Linden M.D, Kubus J. - Comparative analysis of the nuclear proliferative index (Ki-67) in benign prostate, prostatic intraepithelial neoplasia, and prostatic carcinoma. *Mod Pathol* 1996;9:1015-1019.
18. Troncoso P., Babaian R.G., Ro J.Y. - Prostatic intraepithelial neoplasia and invasive prostatic adenocarcinomas in cystoprostatectomy specimens. *Urol* 1989;34:2-3.
19. Verhage B.A., Van Houwelingen K., Ruijter T.E., Kiemeny L.A., Schalken J.A. - Single-nucleotid polymorphisms in the E-cadherine gene promoter modifies the risk of prostate cancer. *Int J Cancer* 2002;100:683-685.