

# Asociación entre el perfil inmunohistoquímico de la neoplasia intraepitelial de alto grado y del adenocarcinoma acinar de próstata

Mayra A. Dantés-Durán,<sup>1\*</sup> Edmundo E. Castelán-Maldonado<sup>1</sup> y Gerardo del C. Palacios-Saucedo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Anatomía Patológica; <sup>2</sup>División de Investigación en Salud. Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, México

## Resumen

**Antecedentes:** En el mundo, el carcinoma de próstata constituye la segunda causa de cáncer y la quinta causa de muerte por cáncer en hombres. **Objetivo:** Conocer el perfil inmunohistoquímico de la neoplasia intraepitelial prostática de alto grado y del adenocarcinoma acinar de próstata. **Material y métodos:** Estudio observacional, analítico, transversal y retrospectivo de especímenes obtenidos por biopsia con aguja cortante y resección de próstata debido a diagnóstico de adenocarcinoma acinar de próstata y neoplasia intraepitelial de alto grado, entre enero de 2015 y diciembre de 2020. Se realizaron microarreglos tisulares y, posteriormente, estudios de inmunohistoquímica para BCL2, EGFR, p53, Her2/neu y Ki67. Se realizó estadística descriptiva para analizar los factores clinicopatológicos; las variables cualitativas se compararon con prueba exacta de Fisher. **Resultados:** Se estudiaron 23 pacientes, ocho (34 %) con invasión angiolinfática, 14 (60.8 %) con invasión perineural, cinco (21.2 %) con prostatitis y cuatro (17.3 %) con hiperplasia fibroadenomatosa. Se observó expresión de HER2/neu ( $p = 0.1023$ ), p53 ( $p = 1$ ) y BCL2 ( $p = 0.4136$ ). **Conclusión:** Se identificó mayor expresión de HER2/neu en la neoplasia intraepitelial prostática de alto grado y el adenocarcinoma acinar de próstata.

**PALABRAS CLAVE:** Adenocarcinoma acinar. Gleason. Neoplasia intraepitelial de próstata.

## Association of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia immunohistochemical profile with acinar adenocarcinoma of the prostate

### Abstract

**Background:** Prostate carcinoma is the second leading cause of cancer and the fifth cause of cancer death in men worldwide. **Objective:** To know high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and prostate acinar adenocarcinoma immunohistochemical profiles. **Material and methods:** Observational, analytical, cross-sectional, retrospective study of specimens obtained by cutting needle biopsy and prostate resection from subjects diagnosed with acinar adenocarcinoma of the prostate and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia between January 2015 and December 2020. Tissue microarrays were performed and, subsequently, immunohistochemical studies for BCL2, EGFR, p53, Her2/neu and Ki67. Descriptive statistics were used to analyze clinicopathological factors. Qualitative variables were compared with Fisher's exact test. **Results:** Twenty-three patients were studied; eight (34%) with angiolymphatic invasion, 14 (60.8%) with perineural invasion, five (21.2%) with prostatitis, and four (17.3%) with fibroadenomatous hyperplasia. HER2/neu ( $p = 0.1023$ ), p53 ( $p = 1$ ) and BCL2 expression ( $p = 0.4136$ ) was observed. **Conclusion:** HER2/neu increased expression was identified in high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and acinar adenocarcinoma of the prostate.

**KEYWORDS:** Acinar adenocarcinoma. Gleason. Intraepithelial prostatic neoplasia.

#### \*Correspondencia:

Mayra A. Dantés-Durán  
E-mail: dantesmayra@gmail.com

Fecha de recepción: 13-07-2022

Fecha de aceptación: 11-10-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000232

Gac Med Mex. 2023;159:93-97

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2022 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Antecedentes

De acuerdo con las estimaciones del proyecto GLOBOCAN 2012, en el mundo el carcinoma de próstata es la segunda causa de cáncer y la quinta causa de muerte por cáncer en hombres.<sup>1</sup> De acuerdo con *Consumer Eroski*, revista española sobre temas de consumo, a partir de los 40 años el hombre puede tener problemas prostáticos; a los 50 años, más de la mitad presenta síntomas, los cuales afectan a 90 % de los hombres mayores de 80 años.<sup>2</sup> El Instituto Nacional de Salud Pública señala que la probabilidad de desarrollar cáncer de próstata se debe a factores modificables (índice de masa corporal, fumar, factores dietéticos, estilos de vida y comportamiento sexual) y no modificables (edad, historia familiar, raza, geografía y cambios genéticos).<sup>3-7</sup>

La escala de Gleason se basa en el patrón glandular del tumor, el cual en la observación microscópica se identifica en vista panorámica. Las características citológicas no desempeñan ningún papel en el grado del tumor. Los patrones arquitectónicos primario (predominante) y secundario (el segundo en cuanto a prevalencia) son identificados y se les asigna un grado de 1 a 5, de los cuales 1 es el más diferenciado.<sup>8</sup>

La neoplasia intraepitelial prostática (NIP) de alto grado se refiere a la proliferación de células glandulares epiteliales que muestran atipia citológica significativa dentro de los confines de los conductos prostáticos y los acinos; ha sido aceptada como principal lesión precursora del carcinoma de próstata invasivo, y es diagnosticada en hasta 5 % de las biopsias de próstata con aguja y en casi todas las muestras de prostatectomía radical.<sup>9,10</sup>

La expresión de BCL2, p53 y el antígeno nuclear celular proliferante es menos frecuente en pacientes con adenocarcinoma acinar prostático de inicio precoz, lo que indica su papel secundario en el proceso temprano del desarrollo del cáncer de próstata.<sup>11</sup>

Estudios recientes demuestran que la expresión nuclear de p53 es un marcador predictivo de recidiva después de cirugía, incluso en pacientes con hormonoterapia neoadyuvante, con un riesgo de recidiva de 90 % a los 36 meses.<sup>12</sup>

Al respecto, el hallazgo más importante es que la frecuencia de la expresión de la proteína p53 está correlacionada con estados más avanzados de cáncer de próstata.<sup>13,14</sup> Por lo tanto, los pacientes que presentan tumores con expresión p53 alterada deben ser examinados con más cuidado, ya que están en

mayor riesgo de progresión tumoral y resultado desfavorable.<sup>15</sup>

El objetivo de este estudio es conocer los patrones de expresión de BCL2, EGFR, p53, Her2/neu y Ki67 en el adenocarcinoma acinar de próstata y la neoplasia intraepitelial prostática de alto grado.

## Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, transversal, retrospectivo y analítico, en el que se incluyeron 46 muestras de biopsias con aguja cortante y especímenes de prostatectomías, obtenidas de 23 casos de adenocarcinoma acinar de próstata y neoplasia intraepitelial de alto grado atendidos en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social, durante los años 2015 a 2020. Se realizó revisión microscópica de las laminillas teñidas con hematoxilina y eosina, correspondientes a muestras del archivo previamente fijadas con formol amortiguado a 10 % y embebidas en parafina.

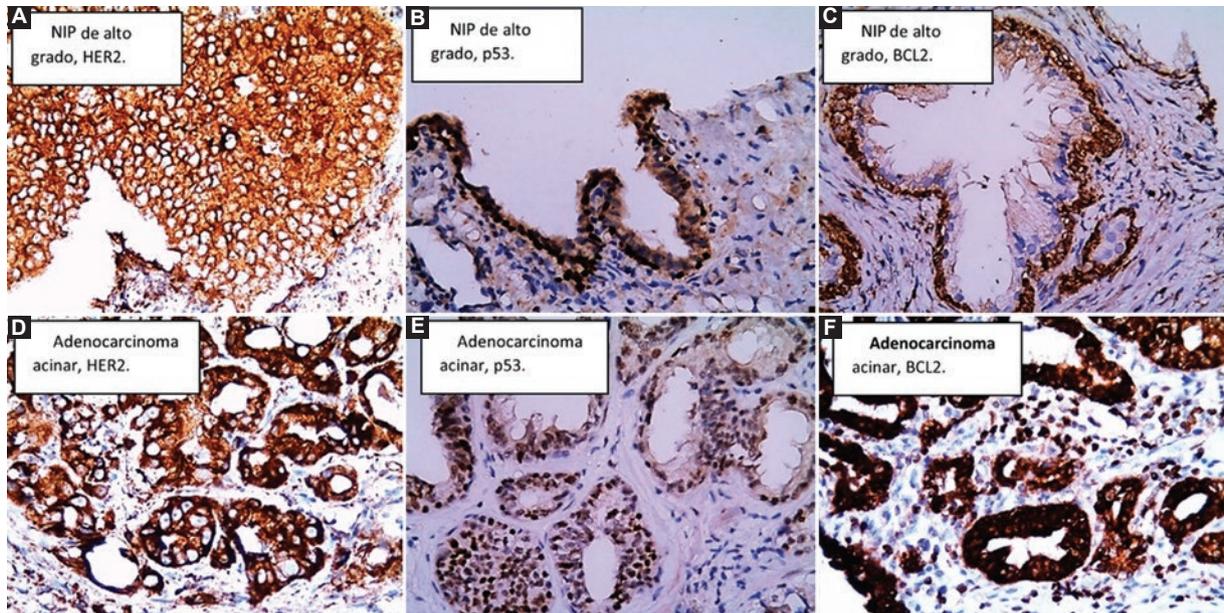
Una vez confirmadas las características histopatológicas, se seleccionaron los bloques de parafina con muestras representativas del tumor y se realizó una matriz tisular; se obtuvieron cilindros de 2 mm de diámetro y los casos se colocaron de forma ordenada en el bloque receptor, así como el control positivo y negativo correspondiente. A la matriz tisular se le realizó inmunohistoquímica para BCL2, EGFR, p53, Her2/neu y Ki67 con equipo automatizado Leica Bond-III (Figura 1).

Con el programa SPSS Statistics versión 27 se llevó a cabo análisis estadístico descriptivo de los factores clinicopatológicos y las variables cualitativas se compararon con prueba exacta de Fisher. Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ . El estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud con el registro 2021-1901-025.

## Resultados

Se estudiaron 23 casos. La media de edad fue de  $70.3 \pm 8$  años. La media de antígeno prostático fue de 84.54 ng/mL; ocho casos (34.7 %) presentaron invasión angiolinfática; 14 (60.8 %), invasión perineural; cinco (21.2 %), prostatitis; y cuatro (17.3 %), hiperplasia fibroadenomatosa.

Respecto a la puntuación de Gleason, nueve casos (39.1 %) presentaron una sumatoria de 4 + 3; con sumatorias 3 + 3, 3 + 4 y 5 + 4 se observaron tres



**Figura 1.** Patrón de expresión inmunohistoquímica en neoplasia intraepitelial prostática (NIP) de alto grado y adenocarcinoma acinar de próstata. Microscopía de campo claro. **A:** se observa positividad membranosa de HER2 en NIP de alto grado. **B:** positividad nuclear de p53 en NIP de alto grado. **C:** positividad citoplásmica de BCL2 en NIP de alto grado. **D:** positividad membranosa de HER2 en adenocarcinoma acinar. **E:** positividad nuclear de p53 en adenocarcinoma acinar. **F:** positividad citoplásmica de BCL2 en adenocarcinoma acinar.

casos en cada una; dos casos (8.7 %) sumaron 4 + 5; y con sumatorias de 4 + 4, 5 + 3 y 5 + 5 se observó un caso (4.3 %) en cada una. En cuanto al grado/grupo de la clasificación International Society of Urological Pathology (ISUP), seis casos (26 %) correspondieron a ISUP 5, dos (8.7 %) a ISUP 4, nueve (39.1 %) a ISUP 3, tres (13 %) a ISUP 2 y tres (13 %) a ISUP 1.

Se observó expresión de HER2 ( $p = 0.1023$ ), p53 ( $p = 1$ ) y BCL2 ( $p = 0.4136$ ) en el adenocarcinoma acinar de próstata en comparación con la neoplasia intraepitelial prostática de alto grado. La media de expresión de Ki67 fue de  $5 \pm 2$  %. No se identificó expresión de EGFR.

Se encontró que la invasión angiolinfática estuvo asociada a un mayor grado/grupo ISUP ( $p = 0.037$ ), y que el adenocarcinoma acinar de próstata grado/grupo ISUP 5 se asoció a mayor expresión de p53 ( $p = 0.002$ ).

## Discusión

En México, el cáncer de próstata representa la primera causa de cáncer y de mortalidad por cáncer en hombres.<sup>1</sup> De acuerdo con *Consumer Eroski*, a partir de los 40 años el hombre puede presentar problemas prostáticos; a los 50 años, más de la mitad manifiesta síntomas y a partir de los 80 años, 90 % de los hombres los experimenta.<sup>2</sup>

La escala de Gleason fue desarrollada en la década de 1960 y continúa siendo el predictor más consistente del desenlace en pacientes diagnosticados con este tipo de cáncer. La escala de Gleason se basa en el patrón glandular del tumor, el cual en la observación microscópica se identifica en vista panorámica. Las características citológicas no desempeñan ningún papel en el grado del tumor. Se identifican los patrones arquitectónicos primario (predominante) y secundario (el segundo en cuanto a prevalencia) y se les asigna un grado de 1 a 5, siendo 1 el más diferenciado.<sup>8</sup>

En el presente estudio se evaluaron 23 casos de adenocarcinoma acinar de próstata, que a su vez presentaban neoplasia intraepitelial prostática de alto grado, con el fin de determinar la expresión de p53, BCL2, HER2, EGFR y Ki67 en las lesiones premaligna y maligna en un mismo paciente (Tabla 1).

Actualmente se realizan estudios para definir qué perfil inmunohistoquímico y molecular aporta más información sobre el pronóstico de vida en esos pacientes. McDonnell *et al.*, en un trabajo en el que evaluaron inmunohistoquímicamente el carcinoma de próstata, relacionaron inicialmente el BCL-2 con la aparición de cáncer de próstata independiente de andrógenos.<sup>11</sup> La inmunoexpresión de p53 en cáncer de próstata es indicador de peor pronóstico incluso con grado histológico bajo o moderado. La expresión de BCL2, p53 y

**Tabla 1.** Nivel de expresión de HER2, BCL2 y p53 en 23 pacientes con adenocarcinoma acinar de próstata y neoplasia intraepitelial de alto grado

Proteína	NIP de alto grado				Adenocarcinoma acinar				p
	Expresión				Expresión				
	Positiva		Negativa		Positiva		Negativa		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
HER 2	9	39	14	60	10	43	13	56	0.10
BCL2	13	56	10	43	11	47	12	52	0.41
p53	11	47	12	52	15	65	8	34	1

NIP: neoplasia intraepitelial prostática.

antígeno nuclear celular proliferante es menos frecuente en pacientes con adenocarcinoma acinar prostático de inicio precoz, lo que indica su papel secundario en el desarrollo temprano del cáncer de próstata. El hallazgo más importante consiste en que la frecuencia de expresión de la proteína p53 está correlacionada con estados más avanzados de cáncer de próstata. Por lo tanto, los pacientes que presentan tumores con expresión de p53 alterada deben ser seguidos con más cuidado, ya que están en mayor riesgo de progresión tumoral y resultado desfavorable.<sup>15</sup>

En 2001, Al-Maghrabi *et al.* realizaron un estudio en el cual identificaron 35 especímenes de prostatectomía con carcinoma prostático en los que observaron focos entremezclados de neoplasia intraepitelial prostática de alto grado y al mismo tiempo focos completamente separados de los focos de cáncer y mezclados con epitelio benigno. Las áreas de carcinoma prostático que resultaron negativas a p53 también resultaron negativas en los focos de neoplasia intraepitelial prostática de alto grado.<sup>14</sup> A diferencia de lo anterior, en el presente estudio, cuatro de los 23 casos mostraron positividad para p53 en los focos de neoplasia intraepitelial prostática de alto grado y no mostraron expresión en el adenocarcinoma acinar.

Colombel *et al.* encontraron que la expresión de BCL2 se ha detectado en proporciones más altas en neoplasia intraepitelial prostática y adenocarcinoma acinar de próstata que surgieron después de ablación androgénica, en hiperplasia benigna y tumores no tratados, respectivamente.<sup>11</sup> Por tanto, el perfil de las células fetales (positividad a citoqueratinas 18 y 19, EGFR y BCL2 y carencia de p27) indica que son un blanco potencial para la transformación neoplásica y que es raro encontrarlas en la próstata normal.<sup>6</sup> En 2004,

Foseca *et al.* demostraron que la expresión del oncogén HER2/neu se produce en un número significativo de pacientes con cáncer de próstata precoz, lo que sugiere su participación al inicio de la carcinogénesis local.<sup>15</sup>

Este estudio se enfocó en demostrar la correlación entre el perfil inmunohistoquímico de lesiones maligna y premaligna en un mismo paciente, comparando la expresión de los marcadores mencionados en la neoplasia intraepitelial prostática y el adenocarcinoma acinar de próstata. Se observó mayor expresión de HER2 en la neoplasia intraepitelial prostática de alto grado y en el adenocarcinoma acinar de próstata, aun cuando se dispuso de un número reducido de casos, lo cual constituyó la principal limitación de esta investigación. A pesar de la muestra limitada, se obtuvieron resultados cercanos a la significación estadística, por lo cual se sugiere realizar un estudio subsecuente con una mayor número de casos.

## Financiamiento

La presente investigación no recibió financiamiento de ningún tipo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

1. Instituto Nacional de Salud Pública. [Internet]. Mortalidad por cáncer de próstata en México a lo largo de tres décadas. México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2020. [Consultado el 25 marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.insp.mx/avisos/4189-cancer-prostata-mx.html>.
2. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Comunicado de prensa núm. 525/18. 31 de octubre de 2018. [Consultado el 25 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2018/EstSociodemo/DEFUNCIONES2017.pdf>
3. Instituto Nacional de Salud Pública [Internet]. Cáncer de próstata. Instituto Nacional de Salud Pública: 2021. [Consultado 25 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.insp.mx/infografias/cancer-prostata.html>.
4. Jínez-Sorroza LD, Sorroza-Rojas NA, Barberán-Torres JP, Jínez-Jínez HE. Factores de riesgo de cáncer de próstata: Revisión de Literatura. RECI-MUNDO. 2017;1(5),893-943.

5. Torres-Sánchez LE, Espinoza-Giacinto R, Rojas-Martínez R, Escamilla-Núñez C, Vázquez-Salas RA, Campuzano JC, Lazcano-Ponce E. Prostate cancer mortality according to marginalization status in Mexican states from 1980 to 2013. *Salud Publica Mex.* 2016;58:179-86.
6. Pacheco-Díaz IE. Determinación inmunohistoquímica de las proteínas basales en el PIN de alto grado y en el carcinoma de próstata. Tesis de doctorado, Universidad Autónoma de Madrid, 2012.
7. American Cancer Society [Internet]. Factores de riesgo para el cáncer de próstata; 2020. [Consultado el 23 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-prostata/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>
8. Bolaños PM, Chacón CA. Escala patológica de Gleason para el cáncer de próstata y sus modificaciones. *Med Leg.* 2017;34(1):237-43.
9. Srigley JR, Delahunt B, Samaratunga H, Billis A, Cheng L, Clouston D, et al. Controversial issues in Gleason and International Society of Urological Pathology (ISUP) prostate cancer grading: proposed recommendations for international implementation. *Pathology.* 2019; 51(5):463-73.
10. Zhou M. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia, PIN-like carcinoma, ductal carcinoma, and intraductal carcinoma of the prostate. *Mod Pathol.* 2018;31(S1):S71-9.
11. Catz SD, Johnson JL. BCL-2 in prostate cancer: a minireview. *Apoptosis.* 2003;8(1):29-37.
12. Torres IR. Últimos avances anatomopatológicos en el diagnóstico y pronóstico del cáncer de próstata. *Arch Esp Urol.* 2006;59(10):1.089-110.
13. Mayora A, Arvelo F. Cáncer de próstata y apoptosis. *Invest Clin.* 2011;52(4):376-96.
14. Al-Maghrabi J, Vorobyova L, Chapman W, Jewett M, Zielenska M, Squire J. p53 alteration and chromosomal instability in prostatic high-grade intraepithelial neoplasia and concurrent carcinoma: analysis by immunohistochemistry, interphase in situ hybridization, and sequencing of laser-captured microdissected specimens. *Mod Pathol.* 2001;14(12):1252-62.
15. Fonseca GN, Srougi M, Moreira KR, Nesrallah LJ, Ortiz V. The role of HER2/neu, BCL2, p53 genes and proliferating cell nuclear protein as molecular prognostic parameters in localized prostate carcinoma. *Sao Paulo Med J.* 2004;122(3):124-7.