

PROSTATA

Neoplasia prostatica intraepiteliale di basso grado

L. BENECHCHI, A.M. PIERI, M. POTENZONI, D. MARTENS, C. DESTRO PASTIZZARO,
D. POTENZONI, M. MELISSARI*, E. FROIO*, N. CAMPANINI*, G. FELLEGGARA*

Divisione di Urologia, Ospedale di Fidenza, Parma

*Istituto di Anatomia Patologica, Ospedale Maggiore di Parma

Low grade prostatic intraepithelial neoplasm

ABSTRACT: *Is still accepted the prostatic cancer development hypothesis proposed by Bostwick in 1999. In this theory low grade prostatic intraepithelial neoplasm (LGPIN) came before high grade prostatic intraepithelial neoplasm (HGPIN).*

The aim of our study is to compare the risk of developing prostatic cancer in patients with a previous diagnosis of LGPIN or HGPIN.

From 2003 to 2004 941 men underwent prostate biopsy. Prostate biopsies were done from abnormal digital rectal examination or elevated serum prostatic specific antigen. All men were caucasian. Prostate cancer was found in 300 of them (31.8%); HGPIN in 55 men and LGPIN in 33 men.

We didn't find any differences between patients with LGPIN and HGPIN in regard age, PSA percent free PSA and abnormal digital rectal examination. 31 patients with LGPIN and HGPIN were rebiopsied after 19 months (median, range 4-71 months). In 3 of 10 men with LGPIN (30%) and in 7 of 21 men with HGPIN (33%) the second prostate biopsy revealed prostate cancer. No difference was found between LGPIN and HGPIN for disease free survival.

CONCLUSIONS. *In our study the patients with LGPIN showed (after more than 24 months) the same tumor risk than the patients with HGPIN. (Urologia 2007; 74: S42-5)*

Key words: *Prostate cancer, Prostatic intraepithelial neoplasm*

Parole chiave: *Carcinoma prostatico, Neoplasia prostatica intraepiteliale*

Introduzione

A tutt'oggi è ancora accettato lo schema di sviluppo del cancro prostatico proposto da Bostwick nel 1998 (1). In tale schema la neoplasia prostatica intraepiteliale di basso grado (LGPIN) sembra precedere lo sviluppo della neoplasia prostatica intraepiteliale di alto grado (HGPIN). Nel consensus conference del 1989 sono

state definite le condizioni per poter diagnosticare la neoplasia intraepiteliale prostatica (PIN) (2). Esistono delle chiare correlazioni tra PIN ed adenocarcinoma prostatico: la multifocalità, la stessa zona di origine (zona periferica della prostata), la frequente associazione tra HGPIN e carcinoma prostatico ed infine la frequente adiacenza del HGPIN con aree di carcinoma prostatico (2).

Lo scopo del nostro studio è quello di confrontare il rischio di comparsa di carcinoma prostatico nei soggetti con una precedente diagnosi di LGPIN rispetto a quelli con HGPIN.

Materiali e Metodi

Dal 2003 al 2004 abbiamo sottoposto a biopsia prostatica 941 soggetti. Le biopsie prostatiche sono state eseguite per elevati valori di PSA o per presenza di obiettività dubbia all'esplorazione rettale. Il PSA ed il PSA libero sono stati dosati prima della biopsia prostatica presso il nostro laboratorio centralizzato ed è stata utilizzata una metodica ultrasensibile di 3° generazione: Immulite 2000 che utilizza la tecnica della chemiluminescenza. Le biopsie ed i mapping prostatici sono stati effettuati in decubito laterale previa anestesia locale, utilizzando una sonda ecografica multiplanare. Le biopsie prostatiche sono state effettuate per via transrettale e ogni paziente è stato poi trattato con un breve ciclo di profilassi antibiotica. Tutti i soggetti dello studio sono bianchi di origine caucasica. 300 soggetti sono risultati affetti da carcinoma prostatico (31.8%). In 93 casi (9%) è stata riscontrata la presenza di PIN in assenza di tumore prostatico concomitante. Di questi 93 soggetti in 55 è stato riscontrato HGPIN, in 33 LGPIN ed in 5 soggetti entrambe le condizioni.

L'analisi statistica è stata effettuata con specifico programma commerciale (Statistica ver. 6).

Per valutare le differenze tra il tempo libero di comparsa del tumore prostatico nei 2 gruppi sottoposti a biopsie ripetute, abbiamo utilizzato l'analisi Kaplan-Meier considerando come evento censore la data dell'ultima biopsia prostatica effettuata. Le differenze sono state considerate statisticamente significative per valori di $p < 0.05$.

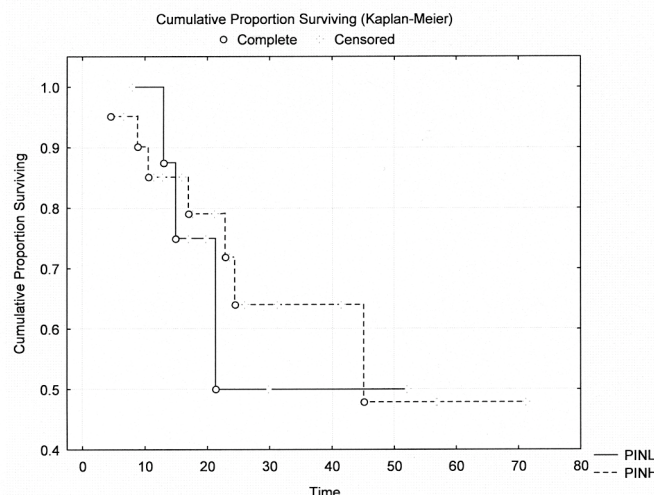


Fig. 1 - Follow-up di pazienti con LGPIN (gruppo 1, linea continua) e HGPIN (gruppo 0 linea tratteggiata).

Risultati

I dati demografici dei 93 pazienti sono riportati in Tabella I. Non abbiamo riscontrato differenze statisticamente significative tra i pazienti con LGPIN e HGPIN per quanto riguarda l'età, il PSA, la percentuale di PSA libero e la presenza di esplorazione rettale sospetta.

I 93 pazienti con diagnosi di LGPIN e HGPIN sono stati seguiti nel tempo. Di questi 93 soggetti 31 (21 HGPIN e 10 LGPIN) sono stati ribiopsiati. Il follow-up "istologico" è stato di 19 mesi in media (range 4-71 mesi). In 3 dei 10 pazienti con LGPIN (30%) il secondo ciclo biottico ha rilevato la presenza di un carcinoma. Anche in pazienti con HGPIN (33%) la biopsia ripetuta ha evidenziato un carcinoma prostatico (7 su 21). Non è stata riscontrata nessuna differenza tra LGPIN e HGPIN per quanto riguarda l'intervallo libero da malattia secondo l'analisi Kaplan-Meier (Fig. 1).

TABELLA I - DESCRIZIONE DEI DATI CLINICI DEI 93 PAZIENTI CON RISCONTRO DI PIN

	Mediana	Min	Max
Età (anni)	63	56	78
PSA (ng/mL)	7.85	0.739	43.3
PSA free (ng/mL)	1.175	0.15	4.69
% free PSA	15.68	3.51	33.53
Volume prostatico (mL)	50	20	130
Volume zona transizione (mL)	26.75	7	80
PSA density	0.16	0.02	1.68
PSA transition z. density	0.26	0.11	2.09

Discussione

Allo stato attuale la HGPIN rappresenta lo stato precanceroso per definizione del carcinoma prostatico. La stretta correlazione tra HGPIN e carcinoma prostatico deriva dalla osservazione della comune sede di sviluppo dei 2 quadri (zona periferica e transizionale), dalla possibile multifocalità di entrambe, dalla loro frequente associazione (85%) ed infine dalla probabilità di trovare nel 30-50% dei soggetti con precedente diagnosi di HGPIN un cancro nelle agobiopsie successive.

Precedenti studi riportano che la diagnosi di LGPIN non dovrebbe essere riportata nel referto per diverse ragioni, tra le quali: la mancanza di riproducibilità anche tra osservatori esperti (2), la medesima percentuale di probabilità (18%) di trovare un carcinoma nelle agobiopsie seguenti rispetto ad un soggetto con diagnosi precedente di benignità, ed infine per il fatto che secondo McNeal: "There is not a sharp line of demarcation between grade 1 dysplasia and mild degrees of deviation from normal histology" (2). Noi riteniamo che un'attenta verifica ed analisi dei preparati istologici da biopsie prostatiche possa minimizzare la mancata riproducibilità riportata da altri autori. Inoltre le peculiarità diagnostiche dell'LPIN sono ormai codificate e quindi tale lesione può essere facilmente individuata.

La convinzione che il riscontro di LGPIN nelle biopsie prostatiche non conferma un incremento del rischio di trovare carcinoma prostatico nelle biopsie seguenti, si basa su 4 studi che sono riassunti nella Tabella II (3, 4, 5, 6). In tali studi il rischio di riscontrare un carcinoma prostatico in successive biopsie prostatiche varia dal 13% al 24% con una media del 18%. E la conclusione riportata è stata che il rischio di trovare un tumore dopo LGPIN fosse lo stesso di trovare tessuto benigno.

Sebbene non vi siano dimostrazioni dell'esistenza di una correlazione tra LGPIN ed HGPIN come verrebbe spontaneo evincere dallo schema patogenetico proposto

da Bostwick (6) tuttavia i nostri dati hanno rivelato che la possibilità di trovare un carcinoma nelle biopsie successive è pressoché identica sia per l'HGPIN (33%) che per la LGPIN (30%).

Il nostro studio, sebbene necessiti di un incremento numerico delle osservazioni di LGPIN, riapre il dibattito sull'utilità di indicare la presenza di questa lesione sul referto istologico. Si sottolinea al contempo la necessità di coinvolgere altri centri in questo studio e di seguire nel tempo questi soggetti con adeguato follow-up istologico.

Conclusioni

Nella nostra casistica di pazienti tutti caucasici, quelli con LGPIN hanno presentato a lungo termine (maggiore di 24 mesi) un rischio di sviluppare un tumore della prostata non statisticamente differente da quello dei pazienti con HGPIN.

I nostri dati si pongono in controtendenza rispetto a quelli riportati dalla maggior parte della letteratura sull'LPIN, studi peraltro con follow-up minore rispetto al nostro.

Riteniamo comunque che sia necessario procedere ad un ulteriore studio di revisione dei preparati istologici della nostra casistica per confermare la corretta classificazione dei LHPIN ed HGPIN, prima di esprimere conclusioni definitive sull'LPIN.

Riassunto

A tutt'oggi è ancora accettato lo schema di sviluppo del cancro prostatico proposto da Bostwick nel 1998. In tale schema la neoplasia prostatica intraepiteliale di basso grado (LPIN) sembra precedere lo sviluppo della neoplasia prostatica intraepiteliale di alto grado (HGPIN).

TABELLA II - CORRELAZIONE TRA PSA, DRE (ESPLORAZIONE RETTALE) E TRUS (ECOGRAFIA PROSTATICA CON SONDA TRANSRETTALE)

	Low-grade PIN	High-grade PIN	PSA	DRE	TRUS
Brawer (2)	18%		-	-	-
Raviv (5)	13%	48%	Yes	Yes	Yes
Keetch (4)	24%	58%	No	-	Yes
Aboseif (3)	17%	79%	-	-	-

Lo scopo del nostro studio è quello di confrontare il rischio di comparsa di carcinoma prostatico nei soggetti con una precedente diagnosi di LGPIN rispetto a quelli con HGPIN.

Dal 2003 al 2004 abbiamo sottoposto a biopsia prostatica 941 soggetti. Le biopsie prostatiche sono state eseguite per elevati valori di PSA o per presenza di obiettività dubbia all'esplorazione rettale.

Tutti i soggetti nello studio sono caucasici.

Trecento soggetti sono risultati affetti da carcinoma prostatico (31,8%). In 93 casi (9%) è stata riscontrata la presenza di PIN in assenza di tumore prostatico concomitante. Di questi 93 soggetti in 55 è stato riscontrato HGPIN, in 33 LGPIN ed in 5 soggetti entrambe le condizioni.

Non abbiamo riscontrato differenze statisticamente significative tra i pazienti con LGPIN e HGPIN per quanto riguarda l'età, il PSA, la percentuale di PSA libero e la presenza di esplorazione rettale sospetta.

I 93 pazienti con diagnosi di LGPIN e HGPIN sono stati seguiti nel tempo. Di questi 93 soggetti, 31 (21 HGPIN e 10 LGPIN) sono stati ribiopsiati. Il follow-up "istologico" è stato di 19 mesi in mediana (range 4-71 mesi). In 3 dei 10 pazienti con LGPIN (30%) il secondo ciclo biotico ha rilevato la presenza di un carcinoma. Anche in pazienti con HGPIN (33%) la biopsia ripetuta ha evidenziato un carcinoma prostatico (7 su 21). Non è stata riscontrata nessuna differenza tra LGPIN e HGPIN per quanto riguarda l'intervallo libero da malattia.

Nella nostra casistica di pazienti tutti caucasici, quelli con LGPIN hanno presentato a lungo termine (maggiore di 24 mesi) un rischio di sviluppare un tumore della prostata non differente da quello dei pazienti con HGPIN.

I nostri dati si pongono in controtendenza rispetto a quelli riportati dalla maggior parte della letteratura sull'LPIN, studi peraltro con follow-up minore rispetto al nostro.

Riteniamo comunque che sia necessario procedere ad un ulteriore studio di revisione dei preparati istologici della nostra casistica per confermare la corretta classificazione dei LHPIN ed HGPIN, prima di esprimere conclusioni definitive sull'LPIN.

Indirizzo degli Autori:

Luigi Benecchi, M.D.

Divisione di Urologia,

Ospedale di Fidenza, Parma

benecchi.luigi@libero.it

Bibliografia

1. Epstein J.I and Yang X. J. Prostate Biopsy Interpretation (2002)
2. Boswick D.G.: prospective origins of prostate carcinoma. Prostatic intraepithelial neoplasia and atypical adenomatous hyperplasia. *Cancer* 78: 330 (1996).
3. Brawer MK., Bigler S.A., Sohlberg O.E., et al.: Significance of prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy. *Urology* 38: 103-107 (1991).
4. Aboseif S. Shinohara K., Weidner N., et al.: The significance of prostatic intraepithelial neoplasia. *Br J Urol* 76: 355-359 (1995).
5. Keetch D.W., Humphrey P.A., Stahl D., et al: Morphometric analysis and clinical follow-up of isolated prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy of the prostate. *J. Urol* 154: 347-351 (1995).
6. Raviv G., Janssen T., Zlotta A.R., et al.: Prostatic intraepithelial neoplasia : influence of clinical and pathological data on detection of prostate cancer *J Urol* 156: 1050-55 (1996).