

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina Ciências Cirúrgicas

**Relevância clínica da Hiperplasia de Células Basais em espécimes  
de biópsia de próstata**

**Daniel Melecchi de Oliveira Freitas**

Orientadores: Prof. Dr. Brasil Silva Neto

Prof. Dr. Daniel Martins Moreira

Tese de Doutorado

Porto Alegre, 2020

### CIP - Catalogação na Publicação

Freitas, Daniel Melecchi de Oliveira  
Relevância clínica da hiperplasia de células basais  
em espécimes de biópsia de próstata / Daniel Melecchi  
de Oliveira Freitas. -- 2020.  
71 f.  
Orientador: Brasil Silva Neto.

Coorientador: Daniel Martins Moreira.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Porto  
Alegre, BR-RS, 2020.

1. hiperplasia de células basais. 2. câncer de  
próstata. 3. biópsia. 4. prostatite crônica. I. Neto,  
Brasil Silva, orient. II. Moreira, Daniel Martins,  
coorient. III. Título.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina Ciências Cirúrgicas

**Relevância clínica da Hiperplasia de Células Basais em espécimes  
de biópsia de próstata**

**Daniel Melecchi de Oliveira Freitas**

Orientadores: Dr. Brasil Silva Neto

Dr. Daniel Martins Moreira

Tese apresentada como requisito parcial para  
obtenção do título de Doutor no Programa de  
Pós-Graduação em Medicina Ciências  
Cirúrgicas, Faculdade de Medicina,  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Porto Alegre 2020

**Dedicatória**

**À minha família**

**Minha esposa Viviane**

**Meus filhos Juliano e Eduardo**

**Meus pais José Antônio e Elizabeth (*in memoriam*)**

**Meus irmãos Rodrigo e André**

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus orientadores Dr. Brasil Silva Neto e Dr. Daniel Martins Moreira pela amizade e incentivo para a realização do doutorado.

À todos os funcionários do Programa de Pós-graduação em Cirurgia pela atenção e disponibilidade.

Ao Dr. Isidoro Papadopol pela amizade, suporte e transmissão de inestimáveis conhecimentos.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por proporcionar minha formação.

Ao Hospital Nossa Senhora da Conceição por proporcionar meu crescimento profissional como urologista e cirurgião.

*“Junta-te aos bons e  
serás como eles  
junta-te aos maus, serás  
pior que eles.”  
Provérbio 13:20*

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>7</b>
<b>LISTA DE TABELAS .....</b>	<b>8</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>9</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>11</b>
<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>14</b>
<b>1.1 EMBRIOLOGIA.....</b>	<b>14</b>
<b>1.2 HISTOLOGIA.....</b>	<b>15</b>
<b>1.3 HIPERPLASIA DE CÉLULAS BASAIS.....</b>	<b>16</b>
1.3.2 Histopatologia .....	16
1.3.3 Patogênese- Teoria sobre a origem da hiperplasia de células basais.....	18
1.3.4 Diagnóstico e Classificação .....	20
1.3.5 Associação entre HCB e achados benignos (HPB e prostatite).....	21
1.3.6 Associação entre HCB e neoplasia maligna da próstata .....	23
<b>O ESTUDO REDUCE.....</b>	<b>25</b>
<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>26</b>
<b>JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>28</b>
<b>HIPÓTESE.....</b>	<b>29</b>
Hipótese Nula .....	29
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>30</b>
Primário .....	30
Secundário.....	30
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>31</b>
<b>ARTIGO EM PORTUGUÊS .....</b>	<b>35</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>36</b>
<b>Introdução.....</b>	<b>38</b>
<b>Material e método.....</b>	<b>39</b>
Amostra em estudo.....	39
Análise estatística.....	40
<b>Resultado .....</b>	<b>41</b>
Características basais dos pacientes.....	41
HCB e HPB/STUI .....	41
HCB e prostatite clínica.....	42
HCB e CaP.....	42
<b>Discussão .....</b>	<b>42</b>
<b>Conclusão.....</b>	<b>45</b>
<b>Tabela Suplementar1. Características demográficas.....</b>	<b>46</b>
<b>Tabela 1: Associação entre características iniciais e hiperplasia de células basais.....</b>	<b>47</b>

<b>Tabela 2: Associação de hiperplasia de células basais e hiperplasia prostática benigna.</b>	<b>48</b>
<b>Tabela 3: Associação de hiperplasia de células basais e prostatite clínica.</b>	<b>49</b>
<b>Tabela 4: Associação de hiperplasia de células basais e câncer de próstata</b>	<b>50</b>
<b>ARTIGO EM INGLÊS</b>	<b>51</b>
<b>Introduction</b>	<b>52</b>
<b>Material and method</b>	<b>53</b>
Study Sample	53
Statistical analysis	54
<b>Results</b>	<b>55</b>
Baseline patient characteristics	55
BCH and BPH/LUTS	55
BCH and clinical prostatitis	55
BCH and Pca	56
<b>Discussion</b>	<b>56</b>
<b>Conclusion</b>	<b>59</b>
<b>Supplementary table 1: Baseline patient characteristics</b>	<b>60</b>
<b>Table 1: Association of baseline characteristics with basal cell hyperplasia</b>	<b>62</b>
<b>Table 2: Association of basal cell hyperplasia and benign prostate hyperplasia</b>	<b>63</b>
<b>Table 3: Association of basal cell hyperplasia and clinical prostatitis</b>	<b>64</b>
<b>Table 4: Association of basal cell hyperplasia and prostate cancer</b>	<b>65</b>
<b>References:</b>	<b>66</b>
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>68</b>
<b>Anexo 1</b>	<b>69</b>
<b>Anexo 2</b>	<b>70</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

HCB	Hiperplasia de células basais
CaP	Câncer de Próstata
REDUCE	<i>Reduction by Dutasteride of Prostatic cancer events</i>
HPB	Hiperplasia Prostática Benigna
LUTS	<i>Lower urinary tract symptoms</i> (Sintomas do trato urinário inferior)
PSA	<i>Prostate Specific Antigen</i> (Antígeno Prostático Específico)
NIP-AG	Neoplasia intra-epitelial prostática de alto grau
TRUS	<i>Transrectal ultrasound</i> (Ultrassom transretal)
IMC	Índice de massa corporal
ETR	Exame de toque retal
CPSI	<i>Chronic Prostatitis Symptom Index</i> (Índice de sintomas de prostatite crônica)

## **LISTA DE TABELAS**

### **Artigo em Português**

Tabela 1 (Suplementar)- Características demográficas.

Tabela 2- Associação de hiperplasia de células basais e hiperplasia prostática benigna.

Tabela 3- Associação de hiperplasia de células basais e prostatite clínica.

Tabela 4- Associação de hiperplasia de células basais e câncer de próstata

### **Artigo em Inglês**

Table 1(Supplementary)- Baseline patient characteristics

Table 1- Association of baseline characteristics with basal cell hyperplasia

Table 2- Association of basal cell hyperplasia and clinical prostatitis

Table 3- Association of basal cell hyperplasia and benign prostate hyperplasia

Table 4- Association of basal cell hyperplasia and prostate cancer

## RESUMO

**Introdução e objetivos:** A hiperplasia de células basais (HCB) é um tipo de proliferação de células basais frequentemente encontrado em associação com espécimes de hiperplasia prostática benigna (HPB). O objetivo deste estudo é avaliar se a HCB em biópsias de próstata negativas para câncer de próstata (CaP) está associada a sintomas do trato urinário inferior devidos a hiperplasia benigna da próstata (HPB/LUTS), prostatite clínica e a presença de CaP em biópsias de próstata repetidas.

**Métodos:** Nós realizamos uma análise retrospectiva em 6,471 homens, com idade entre 50-75 anos e dosagem de antígeno prostático específico (PSA) entre 2,5-10 ng/ml e biópsias negativas prévias que foram incluídos no estudo *Reduction by Dutasteride of Pca events* (REDUCE) e foram submetidos a biópsia repetida no segundo ano de acompanhamento. A associação entre a presença de HCB na biópsia inicial e o risco de CaP, HPB/LUTS e prostatite clínica avaliados no início do estudo foram analisados por regressão logística em análise uni- e multivariada, controlando as características dos pacientes no ingresso do estudo.

**Resultado:** Dentre 6,471 homens alocados, 84 (1.3%) apresentavam HCB na biópsia de próstata inicial. HCB inicial foi associada com menos inflamação crônica e mais atrofia prostática ( $P < 0.05$ ) e não foi relacionada com idade, PSA, índice de massa corporal, volume prostático, alterações no exame de toque retal, raça, braço de tratamento e história familiar de CaP. Em ambas as análises, uni- e multivariada, não houve associação entre a HCB e a presença de CaP na biópsia subsequente (univariada OR=0.98, 95% CI=0.53-1.82,  $P > 0.05$ ; multivariada OR=1.15, 95% CI=0.61-2.16,  $P > 0.05$ ), HPB/LUTS (univariada OR=1.13, 95% CI=0.71-1.81,  $P > 0.05$ ; multivariada OR=1.20, 95% CI=0.74-

1.94,  $P>0.05$ ), ou prostatite clínica (univariada  $OR=0.56$ , 95%  $CI=0.18-1.81$ ,  $P>0.05$ ; multivariada  $OR=0.57$ , 95%  $CI=0.18-1.83$ ,  $P>0.05$ ).

**Conclusão:** Entre homens submetidos a biópsia de próstata repetida e que apresentavam biópsia inicial negativa, a HCB estava associada com a presença de mais atrofia histológica e menos prostatite crônica, entretanto não demonstrou relação com HPB/LUTS, prostatite clínica ou risco de CaP futuro.

**Palavras-chave:** hiperplasia de células basais, câncer de próstata, biópsia, prostatite crônica

## ABSTRACT

**Background:** Basal cell hyperplasia (BCH) is a type of basal cell proliferation frequently found in association with benign prostate hyperplasia on prostate specimens. Moreover, it has also been correlated to prostatic inflammation and necrosis. The aim of this study is to evaluate whether BCH in negative biopsies is associated with concurrent lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostate hyperplasia (BPH), clinical prostatitis and future prostate cancer (PCa) in repeat prostate biopsy.

**Methods:** We performed a retrospective analysis of 6,471 men, 50-75 years old with prostate-specific antigen (PSA) between 2.5-10 ng/ml and prior negative biopsy who were enrolled in the Reduction by Dutasteride of PCa Events (REDUCE) trial and underwent a 2-year repeat biopsy. The association between baseline BCH and risk of PCa, BPH/LUTS and clinical prostatitis measured at baseline were evaluated with logistic regression in uni- and multivariable analysis, controlling for baseline patient characteristics.

**Results:** Among 6,471 men enrolled, 84 (1.3%) had BCH in the baseline prostate biopsy. Baseline BCH was associated with less chronic inflammation and more prostate atrophy ( $P < 0.05$ ) and was unrelated to age, PSA, body-mass index, prostate volume, digital rectal exam, race, treatment arm and family history of PCa. In both uni- and multivariable analyses, BCH was not associated with PCa in repeat biopsy (univariable OR=0.98, 95% CI=0.53-1.82,  $P > 0.05$ ; multivariable OR=1.15, 95% CI=0.61-2.16,  $P > 0.05$ ), baseline BPH/LUTS (univariable OR=1.13, 95% CI=0.71-1.81,  $P > 0.05$ ; multivariable OR=1.20, 95% CI=0.74-1.94,  $P > 0.05$ ), or baseline clinical prostatitis (univariable OR=0.56, 95% CI=0.18-1.81,  $P > 0.05$ ; multivariable OR=0.57, 95% CI=0.18-1.83,  $P > 0.05$ ).

**Conclusion:** Among men undergoing repeat prostate biopsy with a baseline negative biopsy, baseline BCH was associated with more histological atrophy and less chronic prostatitis, but was unrelated to LUTS/BPH, clinical prostatitis or future PCa risk

## INTRODUÇÃO

A próstata é um órgão masculino localizado na porção inferior da bexiga com função primordial na composição do líquido seminal. (1) É derivada do endoderma primário e inicia seu desenvolvimento a partir da décima primeira semana de vida embrionária.(2) Em sua composição tecidual encontramos basicamente dois compartimentos denominados basal e secretor, compostos pelo estroma e epitélio glandular, respectivamente. Anatomicamente, a próstata é dividida em zonas referentes à sua composição histológica, sendo as mesmas acometidas com frequências diferentes pelas patologias mais comuns do órgão: a hiperplasia prostática benigna (HPB), a prostatite e o câncer de próstata.(3)

A hiperplasia de células basais (HCB) da próstata é um tipo de proliferação celular de causa e relevância clínica incertas.(4) Estudos prévios correlacionam o surgimento desta alteração histológica como resposta a infiltrados inflamatórios crônicos e injúrias sofridas pelo epitélio prostático. (5)Inicialmente encontrada na zona de transição de próstatas hiperplásicas, a HCB também foi demonstrada na zona periférica da glândula em espécimes de biópsia estudados na investigação do câncer de próstata. (5)

Embora a associação da HCB com achados histopatológicos da HPB e prostatite tenha sido reportada, até o presente momento, não é conhecida a relevância deste tipo de proliferação de células basais com os quadros clínicos que são determinados por estes transtornos. Além disso, estudos conflitantes sugerem que possa haver a associação da HCB com o surgimento da neoplasia maligna da próstata. Desta forma, apesar da literatura restrita sobre o tema, o estudo da HCB em espécimes de biópsia demanda investigação.

## **REVISÃO DA LITERATURA**

Após revisão sistemática da literatura incluindo artigo entre janeiro de 1975 e janeiro 2019 utilizando a base de dados do PubMed utilizando os unitermos: “basal cell hyperplasia” e “prostate” ou “prostatic” encontramos 115 abstracts. Selecionamos um total de 93 artigos para revisão baseado nos seguintes critérios: estudo em humanos e língua inglesa. Artigos envolvendo neoplasia urotelial ou de vesículas seminais foram excluídos. Dos artigos revisados 39 foram incluídos na revisão da literatura.

### **1.1 EMBRIOLOGIA**

O feto humano tem o potencial de se diferenciar em fenótipo masculino ou feminino dependendo da interação que ocorrerá entre o seio urogenital e os ductos de Wolf e Muller. Com relação ao feto masculino, a diferenciação sexual ocorrerá por ação da testosterona produzida pela gônada masculina, levando a regressão dos ductos de Muller através da secreção do hormônio fator anti-Mulleriano. A ação dos andrógenos atuará, concomitantemente, no seio urogenital ocasionando a masculinização da genitália e formação da próstata. (2)

A próstata é um órgão originário do endoderma primitivo que forma a parte interna do seio urogenital, local onde os brotos prostáticos emergem. A estruturação da próstata segue, de maneira didática 5 passos: pré-brotamento; emergência de brotos epiteliais prostáticos; alongamento dos brotos e ramificação; canalização do epitélio; diferenciação de células do epitélio basal e luminal. (6) Durante a décima semana de vida embrionária, brotos de células epiteliais provenientes do seio urogenital serão projetados para a futura localização do órgão onde se mesclarão às células originárias do mesênquima.(2) Posteriormente, esses grupos celulares que formam o epitélio e o

estroma, respectivamente, sofrerão diferenciação e condensação originando o tecido prostático propriamente dito.(7)

## 1.2 HISTOLOGIA

O tecido prostático é dividido de maneira didática em epitélio prostático e estroma.

O epitélio prostático é formado por células basais, intermediárias, luminais (ou secretoras) e neuroendócrinas, que podem ser analisados como dois compartimentos distintos: o basal e o secretor.(6) Wang *et al* postularam que as células do compartimento basal (células basais, intermediárias e neuroendócrinas) surgiriam como resultado da diferenciação independente de estímulo androgênico de uma única célula tronco (“*stem cell*”). Segundo o autor, este grupo celular estaria presente não somente no tecido embrionário mas também na próstata do adulto.(7) O compartimento secretor (células luminais), por sua vez, resultaria da maturação e proliferação das células intermediárias tornando-as suscetíveis ao estímulo de andrógenos e com a função de secretar proteínas e enzimas, como o antígeno prostático específico (PSA) e a fosfatase ácida prostática.(6)(7)

O estroma da próstata é constituído por uma matriz extracelular formada por glicoproteínas e colágeno embebidas por células musculares lisas e fibroblastos. Origina uma estrutura denominada membrana basal onde o epitélio prostático encontra-se atachado.(7)

Anatomicamente, a próstata pode ser dividida em 4 zonas, segundo McNeal: a periférica, a de transição, a peri-uretral e a anterior. A constituição celular das diferentes regiões do órgão (zona de transição rica em estroma e periférica em ácinos prostáticos) favorece o surgimento de determinadas patologias de forma peculiar. Enquanto na região periférica, as neoplasias malignas e a prostatite são encontradas com maior frequência, a zona de transição é acometida principalmente pela hiperplasia da glândula.(3)

### **1.3 HIPERPLASIA DE CÉLULAS BASAIS**

As proliferações de células basais são divididas em benignas e malignas. As lesões neoplásicas malignas proliferativas subdividem-se em tumor adenoide de células basais, carcinoma adenoide cístico e o carcinoma de células basais. Dentre as lesões benignas encontramos a HCB, a hiperplasia cribiforme, a hiperplasia adenomatosa atípica, a adenose esclerosante, a hiperplasia glandular da mucosa do verumontanum e a hiperplasia do remanescente do mesonefron.(8)

As células basais compõem o grupo celular do compartimento basal do epitélio da próstata com menor prevalência, cerca de 10%.(9) Apresentam forma piramidal com citoplasma escasso e reduzido índice proliferativo.(9) A HCB consiste na presença de, no mínimo, duas camadas de células basais sobrepostas à membrana basal.(10)

#### **1.3.2 Histopatologia**

O primeiro caso de HCB foi descrito por Lin et al em 1978. Os autores demonstraram a presença de proliferação de células basais em um paciente submetido a prostatectomia simples por retenção urinária secundária a HPB. A análise histológica mostrou a transição de focos de células hiperplásicas em continuidade com os focos de glândulas regulares. Estes achados já haviam sido identificados em próstatas de crianças

prematuras, processo que ficou conhecido com fetalização.(11) Apesar desta denominação, estudos posteriores demonstraram que a HCB, na verdade, poderia estar associada com o avanço da idade. Clearly *et al* publicaram uma série de casos de pacientes submetidos a cirurgia para HPB que apresentaram HCB concomitante na análise histopatológica. Neste estudo, a média de idade dos participantes era acima de 70 anos, variando entre 63 e 80 anos.(12) Achado semelhante foi descrito por Epstein *et al*. Em uma série de 25 pacientes com diagnóstico de HCB, as idades variaram entre 67 a 87 anos. (13)Uma das hipóteses para a correlação da presença da HCB com o aumento da idade é baseada no fato de que a HCB, por ser um processo de reparo proliferativo, estaria associado a processos inflamatórios, atrofia ou até mesmo pela redução dos níveis de andrógenos, achados mais comuns em idades avançadas.(14)(15)

A HCB é um tipo de proliferação do epitélio prostático mais frequentemente encontrado em próstatas hiperplásicas.(16) É caracterizada histologicamente por duas ou mais camadas de células basais proliferativas na periferia do ácino prostático sobrepondo células secretoras de aparência benigna e padrão arquitetural variando entre o sólido, o cribiforme ou o pseudocribiforme.(17) A HCB normalmente envolve somente parte do ácino apresentando forma assimétrica na espessura da proliferação. Eventualmente, pode se apresentar como ninhos sólidos ou císticos dilatados rodeados por estroma e associado com inflamação crônica.(16)

As características citológicas da célula basal na HCB são a presença células grandes com formato ovóide, arredondado ou epitelióide; núcleos grandes e pálidos; citoplasma escasso e nucléolos que podem apresentar tamanho variável. Habitualmente, a HCB apresenta um baixo índice mitótico sendo, por alguns, considerada uma alteração benigna.(8)

Além disso, podem eventualmente apresentar padrões arquiteturais e citológicos que mimetizam o adenocarcinoma de próstata trazendo dificuldade na realização do diagnóstico diferencial em espécimes de biópsia, principalmente quando nucléolos proeminentes e atividades mitóticas estão presentes.(8) Embora esteja correlacionada com maior regularidade aos achados benignos da próstata, um recente estudo também demonstrou a possível relação entre a HCB com carcinogênese na glândula mediante a ativação de determinadas vias de sinalização.(18) Segundo Ayala *et al*, a hiperplasia cribiforme estaria correlacionada com a carcinogênese, sendo a mesma um estágio contínuo da benignidade para a malignidade da próstata.(19)

### **1.3.3 Patogênese- Teoria sobre a origem da hiperplasia de células basais**

A presença da HCB foi inicialmente associada a hiperplasia benigna do tecido prostático ou a focos inflamatórios.(20) No caso da associação com a HPB, a teoria da origem desta forma de proliferação de células basais parece estar correlacionada com uma resposta do epitélio à isquemia do órgão, sendo a mesma encontrada próxima a áreas de infarto prostático.(5)(20) Além disso, a presença de infiltrados de inflamação junto às áreas onde a HCB é encontrada sugere que a mesma também seja uma reação a injúrias inflamatórias.(10) Em suma, a HCB parece ser uma reação do epitélio basal da próstata a insultos específicos.

Alguns autores demonstraram a associação da HCB com necrose prostática. Por exemplo, Amin *et al*, após analisar 567 espécimes de cirurgias realizadas devido à HPB (ressecção transuretral e prostatectomia aberta) colhidos durante 7 anos, concluíram que a HCB poderia ser originada da regeneração glandular após necrose associada a

inflamação. Neste estudo, além do padrão glandulo-estromal da HPB ser o mais comum, a HCB demonstrou correlação com a presença de necrose glandular ( $P < 0.05$ ).<sup>(20)</sup> Dessa forma, a HCB seria um reposta de reparo do estroma secundária a necrose com posterior resposta inflamatória (citocinas liberadas principalmente por linfócitos).

Embora estudos prévios tenham demonstrado uma maior prevalência da HCB na zona de transição da glândula, a mesma também pode ser encontrada na zona periférica, onde a neoplasia maligna da próstata é mais comum.<sup>(5)</sup> Por exemplo, Henry *et al*, após analisarem 141 espécimes de cirurgias para HPB (resseção transuretral e prostatectomia simples), demonstraram a presença de HCB em 13 pacientes, cerca de 9.2% dos fragmentos.<sup>(21)</sup> Em contrapartida, em uma outra análise de 500 casos consecutivos de biópsia de próstata para investigação de câncer prostático, a prevalência da HCB foi de 10.2% em coletas da zona periférica.<sup>(5)</sup> Tais achados confirmam a presença da HCB não somente na zona de transição, mas também na zona periférica de forma expressiva. Entretanto até o presente momento, não está esclarecido se a HCB presente em fragmentos de biópsia da região periférica está ou não associado com LUTS secundária a HPB.

A teorização de que a HCB encontrada nas diferentes zonas da próstata seriam originárias de linhagens celulares distintas ainda é uma questão não esclarecida. Por exemplo, Garcia *et al*, analisaram 65 espécimes de prostatectomia radical demonstrando que a morfologia e a imunohistoquímica (citoqueratina de alto peso- 34beta-E12 e P63) da HCB presente na zona de transição ou na zona periférica da próstata eram divergentes.<sup>(22)</sup> Em oposição, Thorson *et al*, após analisar espécimes de próstata inteiros, falhou em demonstrar diferenças entre as características histológicas tanto arquiteturais quanto citológicas da HCB encontrada nas zonas de transição ou periférica.<sup>(5)</sup>

#### **1.3.4 Diagnóstico e Classificação**

Apesar de inicialmente ser considerado um achado raro, alguns autores demonstraram que a prevalência da HCB pode variar de 3.1%-23% a 80% quando espécimes de biopsia de próstata ou próstatas inteiras foram analisados respectivamente(17)(23)(21).

O primeiro relato da presença de HCB em biopsias de próstata foi publicado em 1987 por Jacobs e Weiss. Os autores relataram um caso único em que foi evidenciada a HCB e que, posteriormente, acabou sendo também diagnosticado adenocarcinoma de próstata evidenciando preocupação com relação a dificuldade de diagnosticar ou a presença de causalidade entre os achados.(24) Este fato favoreceu a necessidade de determinar formas de diferenciação da HCB com outros diagnósticos histopatológicos. Desta forma, ainda em 1987, Sesterhenn *et al*, classificou a HCB em dois grupos. O tipo 1 seriam ácinos pequenos preenchidos por diversas células basais em diversos estágios de maturação até a atividade secretora. O tipo 2 seria associado a metaplasia escamosa apresentando dificuldade de diferenciação com o carcinoma adenoide cístico.(25)

Netto *et al* demonstraram que a HCB apresenta características histopatológicas que podem estar ou não presentes no carcinoma de próstata.(23) Achados como glândulas pseucribiformes, presença de calcificações lamelares, grânulos eosinofílicos intracitoplasmáticos, citoplasma escasso e ninhos sólidos são características benignas que não são encontrados nos adenocarcinomas e proporcionam a diferenciação diagnóstica. Por outro lado na arquitetura cribiforme, a presença de múltiplas camadas celulares, figuras de mitose e nucléolos proeminentes podem estar presentes nos casos de neoplasia maligna da próstata.(23)

Baseado na variabilidade de achados histopatológicas, a HCB pode ser dividida em três grupos: típica ou usual, atípica e a florida.(26)(27)

*Hiperplasia de células basais usual ou típica:* caracterizada pela presença de pequenas células com citoplasma escasso distribuída em duas ou mais camadas com arquitetura sólida ou em ninhos. Eventuais achados atípicos podem também ser encontrados, como aumento de nucléolo e sinais de necrose. Encontrada na zona de transição de próstatas hiperplásicas e na zona periférica associada a inflamação.

*Hiperplasia de células basais atípica:* é definida como a HCB com nucléolo proeminente (relação nucléolo/núcleo maior do que 10% do volume do núcleo) de forma oval e levemente eosinofílico mimetizando a neoplasia intra-epitelial ou até mesmo o adenocarcinoma de próstata. A presença de infiltrados inflamatórios crônicos é comum. A HCB é considerada atípica quando mais de 10% das células basais apresentam alterações no nucléolo.

*Hiperplasia de células basais com aparência florida:* consiste em proliferação glandular com ninhos sólidos associada a células com aspecto basalóide de núcleo aumentado e nucléolo proeminente e algumas figuras de mitose. Os ninhos apresentam aspecto infiltrativo sendo rodeados por estroma celular com comprometimento difuso podendo formar nódulos. (18)

### **1.3.5 Associação entre HCB e achados benignos (HPB e prostatite)**

Alguns estudos tem demonstrado a associação da HCB com achados histológicos benignos da próstata, como inflamação e a hiperplasia benigna.(20)(5)

A HCB ao se desenvolver na zona de transição da glândula pode ser considerada, por alguns, como parte integrante da HPB.(28) Além disso, a presença da HPB pode estar associada a um aumento do volume do órgão (variando de um padrão fibromuscular para glandulosectoma) e a sintomas do trato urinário inferior, sendo mais frequente em homens com idade avançada, visto que é esperado algum grau de hiperplasia da glândula em 70% dos pacientes acima dos 70 anos.(26)

As hipóteses para o surgimento da HPB são múltiplas. Fatores genéticos e ambientais já foram implicados na etiologia da doença que é histologicamente caracterizada por um aumento no número de células epiteliais e do estroma associado ou um desequilíbrio entre a proliferação e a morte celular (aumento da concentração de genes da via anti-apoptótica- BCL2).(29) Recentemente, a presença de infiltrado de células inflamatórias e secreção de fatores de crescimento por linfócitos T demonstraram uma potencial correlação entre a inflamação crônica e a patogênese da HPB através da secreção de fatores mitógenos, fator também associado com surgimento de HCB.(30) Embora a HPB possa determinar um aumento da glândula prostática com modificação da sua composição histológica, isso nem sempre reflete sintomas urinários do trato urinário inferior (STUI). Para a análise do quadro clínico ocasionado pela HPB é utilizado um escore denominado IPSS (International Prostate Symptom Score).(31) (anexo1)

Além dos distúrbios inflamatórios da próstata estarem correlacionados com o surgimento da HPB, a presença de inflamação também foi associada a presença de HCB. A inflamação do tecido prostático pode ser de origem crônica, com infiltrado linfocitário ou aguda com a presença de neutrófilos. A presença de inflamação crônica na histologia pode estar associada com quadro de prostatite. Entretanto, os achados histológicos

eventualmente não refletem achados clínicos sendo necessária a instituição de um método de objetivação do diagnóstico. Baseado nisso, Litwin et al elaboraram um instrumento composto por vários itens onde foram analisadas diversas variáveis como dor, função urinária e qualidade de vida, para melhor caracterização do quadro de prostatite crônica. O índice foi chamado de CPSI (Chronic Prostatitis Symptom Index). (32) (anexo 2)

Na tentativa de correlacionar os achados da análise patológica da próstata com o quadro clínico do paciente, Andriole *et al* analisaram 5597 homens submetidos a biópsia de próstata e avaliaram a presença de sintomas relacionados a prostatite através do escore CPSI.(33) Embora cerca de 78% dos pacientes analisados apresentassem histologia compatível com inflamação crônica, uma associação tímida foi demonstrada entre os achados da biópsia e uma pontuação mais alta no CPSI.

Apesar da ausência de vínculo entre o quadro inflamatório crônico com infiltrado linfocitário e a interpretação clínica, a liberação de fatores de crescimento pelas células T também foi relacionada ao surgimento da HCB.(16) Em um estudo recente que avaliou a presença de HCB e outros achados na próstata, a inflamação crônica estava presente de maneira semelhante em ambas as regiões da glândula, transição e periférica em espécimes inteiros. No entanto, quando presente na zona periférica, a HCB foi mais frequentemente associada a presença de atrofia.(5) Os mesmos autores, ao analisarem espécimes de biópsia de próstata da zona periférica, correlacionaram a presença de HCB com achados de inflamação crônica.(5)

### ***1.3.6 Associação entre HCB e neoplasia maligna da próstata***

Alguns autores sugerem que a HCB é uma resposta do tecido prostático à inflamação, enquanto outros que a mesma esteja correlacionada com alterações no nível dos hormônios androgênicos. Por ser considerada um tipo de proliferação celular, alguns estudos tentam associá-la ao surgimento de neoplasias malignas da próstata. Além disso, determinados subtipos de HCB, como a atípica, podem apresentar alterações arquiteturais, atipias nucleares e figuras de mitose que se assemelham aos achados da carcinogênese da glândula tornando o diagnóstico diferencial desafiador.(17)(27)(34)

As proliferações de células basais incluem um grupo heterogêneo de lesões que podem ser achados benignos, como a HCB, ou malignos, como o carcinoma de células basais. Neste contexto, proliferações basalóides não-usuais, como a hiperplasia adenoide-cística, pode eventualmente mimetizar as neoplasias malignas como o carcinoma adenoide-cístico e o carcinoma basalóide. Achados morfológicos que ajudam a distinguir esses grupos de lesões são a invasão perineural e extra-prostática ou a presença de metástases.(27)

Apesar de a HCB ser um achado histológico facilmente identificado na zona de transição em espécimes de resseção transuretral da próstata e de prostatectomia radical, a avaliação em espécimes de biopsia de próstata pode ser desafiadora. Hosler *et al* avaliaram 44.000 fragmentos de biopsia de próstata e selecionaram 33 casos com HCB diagnosticada para revisão e avaliação de características para exclusão de malignidade. Os autores diagnosticaram a presença de HCB em 10.2% das biopsias, sendo que em 0,075% houve dificuldade na realização do diagnóstico diferencial com a doença maligna.(17)

Apesar da análise histopatológica ser o padrão-ouro no diagnóstico da HCB, o diagnóstico diferencial com a proliferação intra-acinar de alto grau pode ser difícil. El-Zahraa *et al* analisaram 100 espécimes de biopsia de próstata onde ocorreu divergências

na análise diagnóstica. Nos 10 casos em houve dificuldade diagnóstica, os tecidos foram analisados para presença de marcadores imunohistoquímicos. Todos os tecidos com HCB demonstraram o padrão p504s-/p63+ enquanto os tecidos com PIN de alto grau foram p504+/p63+. Os autores concluíram que a utilização da imunohistoquímica é importante para o diagnóstico diferencial entre as lesões.(34)

A dificuldade de distinção entre casos raros de HCB atípica ou não-usual e o carcinoma basalóide sugeriu a hipótese de relação causa-efeito entre os achados. Baseado nisso, Yang *et al* estudaram casos de carcinoma basalóide e HCB utilizando marcadores de imuno-histoquímica, como o bcl-2, p53 e ki-67. Apesar do reduzido número de casos, não houve correlação entre as hiperplasias de células basais com ou sem atipias e o desenvolvimento de neoplasia maligna.(35)

Recentemente, Chen *et al* demonstraram que a HCB poderia estar correlacionada com a via de tumorigênese através da qual ocorreria a transformação da stem cells basais em stem cells malignas onde a via de sinalização *Hedgehog* estaria envolvida e desregulada.(18) Além disso, estudos recentes têm sugerido que a HCB pode ser uma reação metaplásica à injúria e em alguns casos pode progredir para carcinoma de células basais.(21)(24) Entretanto, Krystyna *et al* reportou achados diversos em um estudo de espécimes de biópsia de próstata em 473 homens. Em uma análise transversal, os autores demonstraram uma correlação inversa em a presença de neoplasia maligna de próstata e HCB (OR=0.30; 95% CI: 0.09-0.80).(36)

Desta forma, até o presente momento, não há conclusões concretas a respeito da correlação entre a neoplasia de próstata e a HCB.

## **O ESTUDO REDUCE**

O estudo REDUCE é um ensaio clínico randomizado multicêntrico que avaliou o uso diário da dutasterida via oral na dose de 0,5 mg contra placebo para a redução de risco de desenvolver câncer de próstata. Foram incluídos 6729 homens com idade entre 50 e 75 anos, níveis de PSA entre 2.5-10.0 ng/ml e biopsia de próstata negativa pelo menos 6 meses antes do ingresso no estudo. Os indivíduos eram submetidos a biopsia de próstata no final do estudo para avaliação diagnóstica. O câncer de próstata foi diagnosticado em 659 dos 3305 homens que estavam no braço dutasterida contra 858 de 3424 que receberam o placebo representando uma redução de risco de 22.8%. Desfechos secundários como redução de retenção urinária também foram avaliados no braço dutasterida. Efeitos adversos também foram estudados. Achados histopatológicos da biopsia foram posteriormente analisados em diversos estudos para a análise de risco para câncer de próstata.(33)

## **CONCLUSÃO**

A HCB é um diagnóstico histopatológico previamente relacionado a HPB e prostatite. Entretanto, apesar de estar presente na zona de transição e na zona periférica da próstata, nossa análise demonstra que a HCB não está associada à sintomas urinários relacionados a hiperplasia da próstata, à prostatite clínica ou com o surgimento de câncer de próstata.



## **JUSTIFICATIVA**

Até o presente momento a relevância clínica da HCB da próstata não é totalmente conhecida. Apesar de estudos prévios demonstrarem a associação de HCB na zona de transição de próstatas hiperplásicas e infiltrados inflamatórios na glândula, a relação da HCB em espécimes de biópsia de próstata e a presença de sintomas urinários do trato inferior e prostatite clínica ainda não foi estudada. Além disso, estudos recentes sugerem que possa haver relação entre a HCB com o surgimento da neoplasia maligna da próstata. A resposta a essas questões tem implicações clínicas visto que podem modificar condutas referentes ao seguimento de investigação em pacientes que são submetidos a biópsia de próstata.

## **HIPÓTESE**

### **Hipótese Nula**

Não há diferença na associação de HCB presente em biópsias de próstata com sintomas do trato urinário inferior, prostatite clínica ou surgimento de neoplasia maligna da próstata.

### **Hipótese Alternativa**

Há diferença na associação de HCB presente em biópsias de próstata com sintomas do trato urinário inferior, prostatite clínica ou surgimento de neoplasia maligna da próstata.

## **OBJETIVOS**

### **Primário**

Avaliar a associação da HCB presente em espécimes de biópsia de próstata com sintomas do trato urinário inferior, prostatite clínica e surgimento de neoplasia maligna da próstata após 2 anos.

### **Secundário**

Avaliar a associação da HCB com características demográficas dos pacientes estudados e com achados histopatológicos da biópsia de próstata inicial.

## REFERÊNCIAS

1. Powers GL, Marker PC. Recent advances in prostate development and links to prostatic diseases. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2013;5(2):243–56.
2. Aaron L, Franco OE, Hayward SW. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. *Urol Clin North Am*. 2016 Aug;43(3):279–88.
3. McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate*. 1981;2(1):35–49.
4. De Marzo AM, Nelson WG, Meeker AK, Coffey DS. Stem cell features of benign and malignant prostate epithelial cells. *J Urol*. 1998 Dec;160(6 Pt 2):2381–92.
5. Thorson P, Swanson PE, Vollmer RT, Humphrey PA. Basal cell hyperplasia in the peripheral zone of the prostate. *Mod Pathol an Off J United States Can Acad Pathol Inc*. 2003 Jun;16(6):598–606.
6. Cunha GR, Vezina CM, Isaacson D, Ricke WA, Timms BG, Cao M, et al. Development of the human prostate. *Differentiation*. 2018 Sep;103:24–45.
7. Wang Y, Hayward S, Cao M, Thayer K, Cunha G. Cell differentiation lineage in the prostate. *Differentiation*. 2001 Oct;68(4–5):270–9.
8. Epstein JI, Armas OA. Atypical basal cell hyperplasia of the prostate. *Am J Surg Pathol*. 1992 Dec;16(12):1205–14.
9. De Marzo AM, Coffey DS, Nelson WG. New concepts in tissue specificity for prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1999 Mar;53(3 Suppl 3a):29–42.
10. Golomb J, Lewin KJ. Basal cell hyperplasia of prostate: an elusive lesion? *Urology*. 1992 Sep;40(3):245–8.
11. Lin JI, Cohen EL, Villacin AB, Garcia MB, Tseng CH. Basal cell adenoma of prostate. *Urology*. 1978 Apr;11(4):409–10.

12. Cleary KR, Choi HY, Ayala AG. Basal Cell Hyperplasia of the Prostate. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 1983 Dec 1;80(6):850–4.
13. Kronz JD, Shaikh AA, Epstein JI. Atypical cribriform lesions on prostate biopsy. *Am J Surg Pathol*. 2001 Feb;25(2):147–55.
14. Kruithof-Dekker IG, Tetu B, Janssen PJ, Van der Kwast TH. Elevated estrogen receptor expression in human prostatic stromal cells by androgen ablation therapy. *J Urol*. 1996 Sep;156(3):1194–7.
15. Bauman TM, Sehgal PD, Johnson KA, Pier T, Bruskewitz RC, Ricke WA, et al. Finasteride treatment alters tissue specific androgen receptor expression in prostate tissues. *Prostate*. 2014 Jun;74(9):923–32.
16. Devaraj LT, Bostwick DG. Atypical basal cell hyperplasia of the prostate. Immunophenotypic profile and proposed classification of basal cell proliferations. *Am J Surg Pathol*. 1993 Jul;17(7):645–59.
17. Hosler GA, Epstein JI. Basal cell hyperplasia: an unusual diagnostic dilemma on prostate needle biopsies. *Hum Pathol*. 2005 May;36(5):480–5.
18. Chen B-Y, Liu J-Y, Chang H-H, Chang C-P, Lo W-Y, Kuo W-H, et al. Hedgehog is involved in prostate basal cell hyperplasia formation and its progressing towards tumorigenesis. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2007 Jun 15;357(4):1084–9.
19. Ayala AG, Srigley JR, Ro JY, Abdul-Karim FW, Johnson DE. Clear cell cribriform hyperplasia of prostate. Report of 10 cases. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 1986 Oct;10(10):665–71.
20. Anim JT, Ebrahim BH, Sathar SA. Benign disorders of the prostate: A histopathological study. *Ann Saudi Med*. 1998;18(1):22–7.
21. Henry G, Malewska A, Mauck R, Gahan J, Hutchinson R, Torrealba J, et al. Molecular

- pathogenesis of human prostate basal cell hyperplasia. *Prostate*. 2017 May;77(13):1344–55.
22. Garcia FU, Haber MM, Chen X. Prostatic basal cells in the peripheral and transitional zones: zonal variation in morphology and in immunophenotype. *Prostate*. 2007 Nov;67(15):1686–92.
  23. Netto GJ, Epstein JI. Benign Mimickers of Prostate Adenocarcinoma on Needle Biopsy and Transurethral Resection. *Surg Pathol Clin*. 2008 Dec;1(1):1–41.
  24. Jacobs DM, Weiss MA. Basal cells of prostate in fine-needle aspiration. *Am J Clin Pathol*. 1987 Oct;88(4):503–6.
  25. Mostofi FK, Davis CJJ, Sesterhenn IA. Progress in pathology of tumors of the urinary tract. *Prog Clin Biol Res*. 1988;277:1–20.
  26. Harik LR, O'Toole KM. Nonneoplastic lesions of the prostate and bladder. *Arch Pathol Lab Med*. 2012 Jul;136(7):721–34.
  27. McKenney JK, Amin MB, Srigley JR, Jimenez RE, Ro JY, Grignon DJ, et al. Basal cell proliferations of the prostate other than usual basal cell hyperplasia: a clinicopathologic study of 23 cases, including four carcinomas, with a proposed classification. *Am J Surg Pathol*. 2004 Oct;28(10):1289–98.
  28. Honn K V, Aref A, Chen YQ, Cher ML, Crissman JD, Forman JD, et al. Prostate cancer old problems and new approaches : Part I. epidemiology, incidence and genetic alterations. *Pathol Oncol Res*. 1996 Mar;2(1-2):98–109.
  29. Kyprianou N, Tu H, Jacobs SC. Apoptotic versus proliferative activities in human benign prostatic hyperplasia. *Hum Pathol [Internet]*. 1996 Jul;27(7):668–75.
  30. De Nunzio C, Kramer G, Marberger M, Montironi R, Nelson W, Schroder F, et al. The controversial relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: the role of inflammation. *Eur Urol*. 2011 Jul;60(1):106–17.

31. Barry MJ, Fowler FJJ, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol*. 1992 Nov;148(5):1549–57; discussion 1564.
32. Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJJ, Nickel JC, Calhoun EA, Pontari MA, et al. The National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of a new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *J Urol*. 1999 Aug;162(2):369–75.
33. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010 Apr;362(13):1192–202.
34. Yassin FE-ZSE-D, Muhammad EMS, Zaki M, Saleem MD, Mohammed RAA. Basal cell hyperplasia (BCH) versus high grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) in tiny prostatic needle biopsies: Unusual diagnostic dilemma. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2014 Mar;26(1):15–22.
35. Yang X. Florid basal cell hyperplasia of the prostate: a histological, ultrastructural, and immunohistochemical analysis. *Hum Pathol [Internet]*. 2003 May;34(5):462–70.
36. Krystyna A, Safi T, Briggs WM, Schwalb MD. Correlation of hepatitis C and prostate cancer, inverse correlation of basal cell hyperplasia or prostatitis and epidemic syphilis of unknown duration. *Int Braz J Urol*. 2011;37(2):223–9; discussion 230.

## **ARTIGO EM PORTUGUÊS**

### **Hiperplasia de células basais não está associada a sintomas do trato urinário inferior, prostatite clínica ou câncer de próstata em biópsias repetidas.**

Autores: Freitas DMO<sup>1</sup>, Andriole GL<sup>2</sup>, Freedland SJ<sup>3</sup>, Neto BS<sup>4</sup>, Moreira DM<sup>5</sup>.

#### **Institutions:**

<sup>1</sup>Divisão de Urologia, Nossa Senhora da Conceicao Hospital, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>2</sup>Divisão de Cirurgia Urológica, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA.

<sup>3</sup>Divisão de Urologia, Departamento de Cirurgia, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA and Section of Urology, Durham VA Medical Center, Durham NC, USA.

<sup>4</sup>Departamento de Urologia, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>5</sup>Departamento de Urologia, University of Illinois at Chicago, Chicago, IL, USA.

Contagem de palavras: Abstract: 230, Manuscrito: 1,975

## RESUMO

**Introdução e objetivos:** A hiperplasia de células basais (HCB) é um tipo de proliferação de células basais frequentemente encontrado em associação com espécimes de hiperplasia prostática benigna (HPB). O objetivo deste estudo é avaliar se a HCB em biópsias de próstata negativas para câncer de próstata (CaP) está associada a sintomas do trato urinário inferior devidos a hiperplasia benigna da próstata (HPB/LUTS), prostatite clínica e a presença de CaP em biópsias de próstata repetidas.

**Métodos:** Nós realizamos uma análise retrospectiva em 6,471 homens, com idade entre 50-75 anos e dosagem de antígeno prostático específico (PSA) entre 2,5-10 ng/ml e biópsias negativas prévias que foram incluídos no estudo *Reduction by Dutasteride of Pca events* (REDUCE) e foram submetidos a biópsia repetida no segundo ano de acompanhamento. A associação entre a presença de HCB na biópsia inicial e o risco de CaP, HPB/LUTS e prostatite clínica avaliados no início do estudo foram analisados por regressão logística em análise uni- e multivariada, controlando as características dos pacientes no ingresso do estudo.

**Resultado:** Dentre 6,471 homens alocados, 84 (1.3%) apresentavam HCB na biópsia de próstata inicial. HCB inicial foi associada com menos inflamação crônica e mais atrofia prostática ( $P < 0.05$ ) e não foi relacionada com idade, PSA, índice de massa corporal, volume prostático, alterações no exame de toque retal, raça, braço de tratamento e história familiar de CaP. Em ambas as análises, uni- e multivariada, não houve associação entre a HCB e a presença de CaP na biópsia subsequente (univariada OR=0.98, 95% CI=0.53-1.82,  $P > 0.05$ ; multivariada OR=1.15, 95% CI=0.61-2.16,  $P > 0.05$ ), HPB/LUTS (univariada OR=1.13, 95% CI=0.71-1.81,  $P > 0.05$ ; multivariada OR=1.20, 95% CI=0.74-

1.94,  $P>0.05$ ), ou prostatite clínica (univariada  $OR=0.56$ , 95%  $CI=0.18-1.81$ ,  $P>0.05$ ; multivariada  $OR=0.57$ , 95%  $CI=0.18-1.83$ ,  $P>0.05$ ).

**Conclusão:** Entre homens submetidos a biópsia de próstata repetida e que apresentavam biópsia inicial negativa, a HCB estava associada com a presença de mais atrofia histológica e menos prostatite crônica, entretanto não demonstrou relação com HPB/LUTS, prostatite clínica ou risco de CaP futuro.

**Palavras-chave:** hiperplasia de células basais, câncer de próstata, biópsia, prostatite crônica

## Introdução

A hiperplasia de células basais (HCB) é um achado histológico benigno caracterizado por uma proliferação das células basais acinares na próstata. É um tipo de proliferação de células basais comumente associada à hiperplasia benigna da próstata (HBP) e frequentemente encontrada na zona de transição do órgão. A sua prevalência varia de 3.1% a 23% em espécimes de biópsia de próstata por agulha e pode chegar a 80% em próstatas inteiras [1,2,3,4,5]. Thorson *et al* demonstraram que a HCB também pode ser encontrada na zona periférica [3]. A identificação precisa da HCB pode ser um importante dado, visto que pode demonstrar achados arquiteturais e celulares semelhantes ao câncer de próstata (CaP) [1]. Por exemplo, estudos prévios têm mostrado que um subtipo de HCB chamado atípico ou não usual de HCB, que apresenta atipias nucleares, figuras de mitose e características arquiteturais anormais, pode ser difícil de diferenciar da neoplasia intra-epitelial prostática de alto grau (NIP-AG) ou CaP [5].

Além da mimetização histológica potencial com NIP-AG e CaP, a significância clínica da HCB permanece não esclarecida com estudos prévios mostrando resultados mistos. Por exemplo, Henry *et al* não encontraram correlação entre HCB e idade, níveis de PSA, volume prostático, tratamento médico ou comorbidades entre os 141 indivíduos com HPB [4]. Entretanto, Anim *et al* reportaram que a prevalência de HCB aumentava com a idade [6]. Os mesmos autores encontraram associação entre HCB e NIP-AG. Contrariamente, Krystyna *et al*, avaliando 537 espécimes de biópsia de próstata, encontraram uma correlação inversa entre HCB e Cap [7]. Além disso, permanece não esclarecido se HCB na zona periférica da próstata correlaciona-se com sintomas do trato urinário inferior (LUTS) ou sintomas de prostatite. Desta forma, procuramos avaliar se a presença de HCB em biópsias iniciais de homens com resultado inicial negativo para CaP

foi associado à presença de CaP na biópsia repetida no segundo ano, com HPB/LUTS iniciais, e com prostatite clínica inicial dentre os indivíduos no estudo Reduction by Dutasteride of PCa Events (REDUCE). O estudo REDUCE foi um ensaio clínico multicêntrico controlado com placebo que analisou os efeitos da dutasterida na redução da incidência de CaP entre os indivíduos com biópsia de próstata inicial negativa [8].

## **Material e método**

### ***Amostra em estudo***

Revisamos dados de indivíduos arrolados no estudo REDUCE onde homens com idades entre 50-75 anos com níveis de PSA entre 2.5 e 10 ng/ml (para idades entre 50-60 anos) e 3.5 e 10 ng/mL (para idades entre 60-75 anos), e somente uma biópsia negativa nos 6 meses prévios ao ingresso foram randomicamente alocados para receber dutasterida 0.5 mg oral ou placebo diariamente [8]. Os indivíduos foram seguidos a cada seis meses por quatro anos. Homens com escore internacional de sintomas prostáticos (IPSS)  $\geq 25$ , ou  $\geq 20$  em uso de alfa-bloqueadores, volume prostático maior de 80 mL medidos por ultrassonografia, história de cirurgia prostática prévia ou detecção prévia de proliferação acinar atípica e NIP-AG ou CaP na biópsia de próstata não foram elegíveis. Pelo menos uma biópsia de próstata trans-retal guiada por ultra-som (TRUS) com 10 fragmentos foi realizada no segundo ano como parte do protocolo em estudo. Todas as biópsias iniciais e as repetidas no segundo ano foram analisadas no mesmo local (Laboratório Bostwick). HCB consistia em duas ou mais camadas de células basais proliferativas na periferia do ácino com ou sem nucléolo proeminente. Subtipos arquiteturais não foram acessados. A presença de atrofia foi definida como um epitélio de camada única constituído por células com citoplasma escasso e núcleo hipercromático,

associado a ácinos glandulares pequenos e eventualmente fibrose do estroma. Inflamação crônica foi definida como infiltrado linfocítico com macrófagos e células do plasma, e prostatite aguda como infiltrado neutrofilico. Dois patologistas independentes avaliaram todos os achados histológicos e discrepâncias foram dirimidas por consenso. HCB, atrofia e inflamação aguda e crônica foram codificadas como presente ou ausente. Prostatite clínica foi definida como resposta positiva ao CPSI (índice de sintomas de prostatite crônica): questão 1a (dor perineal) e/ou 2b (dor ejaculatória) e um subscore de dor total de pelo menos 4. HPB/LUTS foi definido através do escore de sintomas da sociedade Americana de Urologia maior que 14 ou tratamento medicamentoso para HPB. Dos 8,122 indivíduos arrolados no REDUCE, 6,490 (80%) foram submetidos a nova biópsia de próstata no segundo ano. De todos esses, excluímos 19 (<1%) devido a falta de dados, resultando em uma amostra final de 6,471 homens.

### ***Análise estatística***

Os objetivos deste estudo foram avaliar a associação entre a presença de HCB em biópsias iniciais com 1) a presença de CaP na biópsia de próstata repetida no segundo ano, 2) HCB/STUI inicial, e 3) prostatite clínica inicial. Comparações de características iniciais entre os grupos HCB (positivo vs negativo) foram realizados usando o teste do qui-quadrado para variáveis categóricas e teste t de *Student* para variáveis contínuas. As características iniciais avaliadas foram: idade (contínua em anos), PSA (contínuo em ng/mL), índice de massa corporal (BMI, contínuo em kg/m<sup>2</sup>), volume da próstata (VP, contínuo em cm<sup>3</sup>), exame de toque retal (DRE), raça (branco, negro, asiático, hispânico, desconhecido), braço de tratamento (placebo ou dutasterida), história familiar de CaP (sim ou não), presença de inflamação aguda ou crônica na histologia (sim ou não),

presença de atrofia na histologia (sim ou não). A associação de HCB e CaP, prostatite clínica e HPB/LUTS foi avaliada através de regressão logística em análise uni- ou multivariável controlada por covariáveis basais (PSA, VP, idade, DRE, BMI, e história familiar). Análise estatística foi realizada usando-se o Stata 12.0 (StataCorp, College Station, TX). Um  $P < 0.05$  foi considerado para indicar significância estatística.

## **Resultado**

### ***Características basais dos pacientes***

Dos 6,471 indivíduos incluídos no estudo, HCB estava presente em 84 (1.3%) dos casos. Indivíduos com HCB diagnosticada em biópsia basal eram um pouco mais jovens e apresentavam menos inflamação crônica basal (OR=0.47, 95% CI=0.29-0.75,  $P=0.002$ ), mas mais inflamação aguda (OR=1.62, 95% CI=1.00-2.63,  $P=0.050$ ) e mais atrofia (OR=3.78, 95% CI=2.04-6.99,  $P < 0.001$ ) do que os sem HCB. Outras características iniciais não foram significativamente diferentes entre os grupos HCB (Tabela 1 e Tabela 1 suplementar).

### ***HCB e HPB/STUI***

Inicialmente, a prevalência de HPB/LUTS foi de 27.3%. A prevalência de HPB/LUTS dentre aqueles com e sem HCB foi de 29,3% e 27,2%, respectivamente. Em ambas análises uni- e multivariadas, a HCB não foi associada com HPB/LUTS (univariada OR=1.13, 95% CI=0.71-1.81,  $P=0.604$ ; multivariada OR=1.20, 95% CI=0.74-1.94,  $P=0.459$ ; Tabela 2).

### ***HCB e prostatite clínica***

A prevalência total de prostatite clínica, inicialmente, foi de 8.5%. A prevalência de prostatite clínica dentre aqueles com e sem HCB foi de 5.0% e 8,5%, respectivamente. Em ambas as análises, uni e multivariada, a HCB basal não foi associada com prostatite clínica basal (univariada OR=0.56, 95% CI=0.18-1.81, P=0.336; multivariada OR=0.57, 95% CI=0.18-1.83, P=0.343; Tabela 3).

### ***HCB e CaP***

A incidência total de CaP na biópsia de próstata no segundo ano foi de 14.7%. A incidência de CaP em pacientes com ou sem HCB foi de 14.5% e 14.7%, respectivamente. Em ambas análises uni e multivariadas, a HCB inicial não foi associada com CaP na biópsia do segundo ano (univariada OR=0.98, 95% CI=0.53-1.82, P=0.952; multivariada OR=1.15, 95% CI=0.61-2.16, P=0.665; Tabela 4).

### **Discussão**

Hiperplasia de células basais é o tipo mais comum de proliferação de células basais, uma entidade histológica que pode variar de condição benigna a carcinoma de células basais [9]. Embora a HCB seja quase sempre benigna e mais frequentemente encontrada na zona de transição prostática associada a HPB, também pode ser achada na zona periférica da próstata, onde o CaP é mais prevalente [3, 10]. Devido a modificações citológicas e arquiteturais vistas em alguns casos de HCB, esta pode ocasionalmente ser confundida com PIN-AG ou CaP [11]. Estudos anteriores avaliando a associação da HCB com PIN-AG e CaP demonstraram resultados divergentes. Além disso, a relevância clínica

da HCB nos espécimes de biópsia de próstata e sua relação com STUI, prostatite e até mesmo CaP não foram estudadas até o momento. Desta forma, analisamos se a HCB na biópsia de próstata inicial apresentou associação com a presença de CaP na biópsia no segundo ano no estudo REDUCE [8]. Também estudamos se a HCB basal estava associada a HPB/LUTS sintomático ou prostatite clínica. Entretanto, HCB foi associada a mais atrofia prostática e menos infiltração inflamatória crônica na biópsia inicial.

Em nosso estudo, a prevalência de HCB foi baixa (1.3% as biópsias iniciais que foram negativas para CaP). Este achado contrasta com estudos anteriores que reportaram uma prevalência alta de HCB, variando entre 3.1% a 23% [1,2,5]. Esta diferença, provavelmente, ocorreu devido ao fato de que, na maioria dos estudos prévios, as amostras analisadas eram retiradas da zona de transição, onde a HPB é mais comumente encontrada, enquanto em nossa avaliação analisamos quase que exclusivamente a zona periférica da próstata. Contrariamente, um estudo prévio de avaliou fragmentos de biópsia retirados da zona periférica encontrou uma prevalência de HCB de 11 %. Naquele estudo, os autores comentaram que alguns fragmentos podem ter sido retirados da zona de transição devido a um número considerável de biópsias realizadas em próstatas de grande volume [5]. Em oposição, nosso estudo excluiu homens com próstatas aumentadas (volume prostático >80 cm<sup>3</sup>) e STUI grave, o que pode explicar a baixa prevalência de HCB devido à ausência de próstatas muito grandes. Sendo assim, aparentemente a prevalência de HCB nas biópsias de próstata varia de acordo com a área amostrada e características da glândula como volume e presença de HPB.

Os fatores associados a HCB não são completamente conhecidos. Por exemplo. Henry *et al* não encontraram associação entre HCB e idade, enquanto Amin *et al* descreveram que a prevalência de HCB aumentou em pacientes com idade avançada [4,

6]. Contrariamente, Thorson *et al* encontraram associação entre HCB e idades mais jovens o que está de acordo com nossos achados [3]. Outros fatores de pacientes como etnia, IMC, níveis de PSA, DRE, volume prostático e região geográfica não foram associados com HCB. Resultados similares foram obtidos por Henry *et al* que não encontrou correlação entre HCB e níveis de PSA, volume prostático, tratamentos medicamentosos ou comorbidades [4]. Entretanto, em nosso estudo, HCB foi associada com achados histológicos de atrofia prostática e inflamação aguda e menos associada a inflamação crônica. Em oposição, Thorson *et al* encontrou associação entre HCB e infiltrado inflamatório linfocítico (crônico) na maioria dos casos [3]. Visto haver resultados conflitantes de fatores associados com HCB, mais estudos são necessários para avaliar causas potenciais de HCB.

A relação entre HCB nas biópsias de próstata com STUI e sintomas relacionados a prostatite são desconhecidos. Yang *et al* postulou que proliferação de células basais está presente em quase todos os pacientes que foram submetidos a cirurgia para HPB/LUTS, enquanto Henry *et al* encontrou HCB em somente 13 pacientes dentre as 141 espécimes analisados de RTUs de próstata e prostatectomia aberta [4, 12]. Em nosso estudo, não encontramos associação entre HCB na zona periférica da próstata com HPB ou LUTS, enquanto HCB na zona de transição pode estar associado a HPB e LUTS, sendo assim, mais estudos são necessários.

Estudos recentes têm sugerido que a HCB pode ser uma reação metaplásica à injúria e, em alguns casos, pode progredir para carcinoma de células basais [13, 14]. Entretanto, esta hipótese tem sido contestada por alguns estudiosos. Por exemplo, Thorson *et al* demonstraram que a presença de HCB na zona periférica estava associada a baixo risco para CaP [3]. Além disso, os autores não encontraram nenhuma associação topográfica entre HCB e CaP em espécimes de próstata. Similarmente, um estudo de

Benett *et al* falhou em demonstrar o desenvolvimento do CaP em pacientes diagnosticados com HCB [14]. Em nosso estudo, CaP na biópsia repetida no segundo ano não foi relacionada com HCB na biópsia inicial. Desta forma, embora pareça que HCB não esteja correlacionada com CaP, mais estudos avaliando alterações moleculares associadas com HCB e como elas se relacionam com a carcinogênese da próstata são necessários.

Nosso estudo tem vários pontos positivos como a presença de uma amostra multicêntrica e o grande número de pacientes incluídos, assim como a realização da revisão de lâminas estar sendo revisada por dois patologistas independentes. No entanto, apresenta algumas limitações. Primeiro, pacientes com LUTS graves (IPSS  $\geq$  25 ou 20 em uso de alfa-bloqueadores) e próstata com peso  $> 80$  cm<sup>3</sup> foram excluídos e somente homens com PSA basal entre 2.5-10 ng/dl foram incluídos. Segundo aqueles com proliferação de pequenos ácinos atípicos, NIP-AG, ou cirurgia de próstata prévia foram excluídos. Terceiro, nós não avaliamos subtipos de HCB, incluindo típico e atípico. Finalmente, a prevalência de HCB foi baixa, o que reduziu nosso poder estatístico.

## **Conclusão**

Dentre os homens que são submetidos a biópsia de próstata repetida, HCB foi associada com mais atrofia histológica e menos prostatite crônica. HCB não foi associada com STUI/HPB, prostatite clínica ou CaP. Desta forma, dado a relevância clínica limitada a mesma poderia ser excluída dos relatórios de patologia em biópsias de próstata.

**Tabela Suplementar1. Características demográficas.**

Variáveis	Hiperplasia de células basais		P
	No	Yes	
<b>N (%)</b>	6,387 (98.7)	84 (1.3)	--
<b>Idade (anos), mediana (SD)</b>	62.7 (6.0)	61.2 (5.8)	0.025
<b>PSA (ng/mL), mediana (SD)</b>	5.9 (1.9)	5.8 (1.8)	0.701
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>), mediana (SD)</b>	27.3 (3.8)	28.2 (4.5)	0.053
<b>Volume prostático (g), mediana (SD)</b>	45.6 (17.2)	45.0 (21.6)	0.760
<b>ETR, N (%)</b>			0.621
Normal	6,141 (96.3)	80 (95.2)	
Anormal	238 (3.7)	4 (4.8)	
<b>Raça, N (%)</b>			0.131
Branco	5,838 (91.4)	81 (96.4)	
Negros	121 (1.9)	0 (0)	
Asiáticos	106 (1.6)	1 (1.2)	
Hispanicos	261 (4.1)	0 (0)	
Desconhecido	61 (1.0)	2 (2.4)	
<b>Braço tratamento, N (%)</b>			0.300
Placebo	3,253 (50.9)	38 (45.2)	
Dutasterida	3,134 (49.1)	46 (54.8)	
<b>HF câncer de próstata</b>			0.981
Não	5,545 (86.8)	73 (86.9)	
Sim	842 (13.2)	11 (13.1)	
<b>Região, N (%)</b>			0.876
América do Norte	1,581 (24.7)	19 (22.6)	
Europa	3,902 (61.1)	52 (61.9)	
Outro	904 (14.2)	13 (15.5)	
<b>Inflamação aguda, N (%)</b>			0.292
Ausente	5,434 (85.1)	68 (80.9)	
Presente	953 (14.9)	16 (19.1)	
<b>Inflamação crônica, N (%)</b>			0.033
Ausente	1,430 (22.4)	27 (32.1)	
Presente	4,957 (77.6)	57 (67.9)	
<b>Atrofia, N (%)</b>			0.001
Ausente	1,953 (30.6)	11 (13.1)	
Presente	4,434 (69.4)	73 (86.9)	

**Tabela 1: Associação entre características iniciais e hiperplasia de células basais.**

<b>Variável</b>	<b>OR</b>	<b>95% IC</b>	<b>P</b>
<b>Idade (anos), mediana (DP)</b>	0.97	0.94-1.00	0.072
<b>PSA (ng/mL), mediana (DP)</b>	0.98	0.88-1.08	0.608
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>), median (DP)</b>	1.03	0.99-1.08	0.162
<b>Volume prostático (g), mediana (DP)</b>	1.00	0.99-1.01	0.778
<b>ETR, N (%)</b>			
Normal	<i>ref.</i>	--	--
Anormal	1.47	0.61-3.86	0.361
<b>Braço tratamento, N (%)</b>			
Placebo	<i>ref.</i>	--	--
Dutasterida	1.41	0.95-2.10	0.091
<b>FH câncer de próstata</b>			
Não	<i>ref.</i>	--	--
Sim	0.90	0.48-1.66	0.728
<b>Região, N (%)</b>			
America do Norte	<i>ref.</i>	--	--
Europa	1.34	0.81-2.20	0.255
Outro	1.25	0.63-2.46	0.521
<b>Inflamação aguda, N (%)</b>			
Ausente	<i>ref.</i>	--	--
Presente	1.62	1.00-2.63	0.050
<b>Inflamação crônica, N (%)</b>			
Ausente	<i>ref.</i>	--	--
Presente	0.47	0.29-0.75	0.002
<b>Atrofia, N (%)</b>			
Ausente	<i>ref.</i>	--	--
Presente	3.78	2.04-6.99	<0.001

IMC: índice de massa corporal; IC: intervalo de confiança ; FH: história familiar; OR: odds ratio; PSA: antígeno prostático específico; *ref.*: referencia.

**Tabela 2: Associação de hiperplasia de células basais e hiperplasia prostática benigna.**

Hiperplasia de células basais	HPB		Univariada			Multivariada		
	Ausente	Presente	OR	95%IC	P	OR	95%IC	P
Ausente	4,648 (72.8)	1,739 (27.2)	<i>ref.</i>	--	--	<i>ref.</i>	--	--
Presente	59 (70.2)	25 (29.8)	1.13	0.71-1.81	0.604	1.20	0.74-1.94	0.459

HPB: hiperplasia prostática benigna; IC: intervalo de confiança; OR: odds ratio; *ref.*: reference.

**Tabela 3: Associação de hiperplasia de células basais e prostatite clínica.**

<b>Hiperplasia de células basais</b>	<b>Prostatite Clínica</b>		<b>Univariada</b>			<b>Multivariada</b>		
	<b>Ausente</b>	<b>Presente</b>	<b>OR</b>	<b>95%IC</b>	<b>P</b>	<b>OR</b>	<b>95%IC</b>	<b>P</b>
Ausente	3,988 (91.5)	372 (8.5)	<i>ref.</i>	--	--	<i>ref.</i>	--	--
Presente	57 (95.0)	3 (5.0)	0.56	0.18-1.81	0.336	0.57	0.18-1.83	0.343

IC: intervalo de confiança; OR: odds ratio; *ref.*: referencia.

**Tabela 4: Associação de hiperplasia de células basais e câncer de próstata**

Hiperplasia de células basais	Câncer de Próstata		Univariada			Multivariada		
	Ausente	Presente	OR	95%IC	P	OR	95%IC	P
Ausente	5,306 (85.3)	914 (14.7)	<i>ref.</i>	--	--	<i>ref.</i>	--	--
Presente	71 (85.5)	12 (14.5)	0.98	0.53-1.82	0.952	1.15	0.61-2.16	0.665

IC: intervalo de confiança; OR: odds ratio; *ref.*: referência.

# ARTIGO EM INGLÊS

Original Manuscript

Title

**Baseline basal cell hyperplasia is not associated with baseline lower urinary tract symptoms, baseline clinical prostatitis or prostate cancer in repeat biopsies.**

Authors: Freitas DMO1, Andriole GL2, Freedland SJ3, Neto BS4, Moreira DM5.

## **Institutions:**

<sup>1</sup>Division of Urology, Nossa Senhora da Conceicao Hospital, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>2</sup>Division of Urologic Surgery, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA.

<sup>3</sup>Division of Urology, Department of Surgery, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA and Section of Urology, Durham VA Medical Center, Durham NC, USA.

<sup>4</sup>Department of Urology, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

<sup>5</sup>Department of Urology, University of Illinois at Chicago, Chicago, IL, USA.

Word count: Abstract: 230, Manuscript: 1,975

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00056407

## Introduction

Basal cell hyperplasia (BCH) is a benign histological finding characterized by the proliferation of prostatic acinar basal cells in the prostate [1]. It is a type of basal cell proliferation commonly associated with benign prostatic hyperplasia (BPH) and frequently found in the transitional zone of the prostate. Its prevalence ranges from 3.1% to 23% in needle biopsy specimens to 80% in whole prostates mounts [1, 2, 3, 4, 5]. Thorson *et al* demonstrated that BCH can also occur in the peripheral zone [3]. Proper identification of BCH is important given it may demonstrate architectural and cellular features resembling prostate cancer (PCa) [1]. For example, previous studies have shown that a subtype of BCH called atypical or unusual BCH which presents with nuclear atypias, mitotic activity and abnormal architectural features can be difficult to differentiate from high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and PCa [5].

Besides the potential to histologically mimic HGPIN and PCa, the clinical significance of BCH remains unclear with previous studies showing mixed results. For example, Henry *et al* found no correlation between BCH and age, PSA levels, prostate volume, medical treatments, or comorbidities among 141 subjects with BPH [4]. However, Anim *et al* found the prevalence of BCH to increase with age [6]. The same authors found BCH to be associated with prostate intraepithelial neoplasia. Conversely, Krystyna *et al* evaluating 537 prostate biopsy specimens found an inverse correlation between BCH and PCa [7]. Moreover, it remains unclear whether BCH in the peripheral zone of the prostate correlates with lower urinary tract symptoms (LUTS) or prostatitis symptoms. Therefore, we sought to evaluate whether the presence of BCH in baseline biopsies of men with an initial negative biopsy for PCa was associated with PCa at the 2-year repeat biopsy, baseline BPH/LUTS, and baseline clinical prostatitis among subjects

in the REDuction by DUtasteride of PCa Events (REDUCE) study. The REDUCE study was a multicenter controlled-placebo clinical trial analyzing the effects of dutasteride to reduce the incidence of PCa among subjects with negative baseline prostate biopsy.[8]

## **Material and method**

### **Study Sample**

We reviewed data from subjects enrolled in the REDUCE study where 50-75 years-old men with PSA levels between 2.5 and 10 ng/mL for ages 50-60 and between 3.5 and 10 ng/dL for ages 60-75 years, and only one negative prostate biopsy within 6 months prior enrollment were randomly assigned to receive either oral dutasteride 0.5 mg or placebo daily.[8] Subjects were followed every 6 months for 4 years. Men with International Prostate Symptom Scores (IPSS)  $\geq 25$ , or  $\geq 20$  on alpha-blockers, prostate volume greater than 80 mL measured by ultrasonography, history of prostate surgery or previous detection of atypical small acinar proliferation and HGPIN or PCa on prostate biopsy were not eligible. At least 10-core TRUS-guided prostate biopsy was performed in the second year as part of the study protocol. All baseline and 2-year repeat biopsies were read centrally (at Bostwick Laboratories). BCH consisted of two or more layers of proliferating basal cells at the periphery of the acini with or without prominent nucleolus. Architectural subtypes were not assessed. The presence of atrophy was defined as a single layer epithelium with cells with decreased cytoplasm and hyperchromatic nuclei, associated with small glandular acini and eventually stromal fibrosis. Chronic inflammation was defined as lymphocytic infiltrate with macrophages and plasma cell and acute prostatitis as neutrophilic infiltrate. Two independent pathologists evaluated all histological findings and discrepancies were settled by consensus. BCH, atrophy, and

acute and chronic inflammation were coded as present or absent. Clinical prostatitis was defined as a positive response to CPSI (Chronic Prostatitis Symptom Index) question 1a (perineal pain) and/or question 2b (ejaculatory pain) and a total pain subscore of at least 4. BPH/LUTS was defined as an American Urological Association symptom score greater than 14 or medical treatment for BPH. Of the 8,122 subjects enrolled in REDUCE, 6,490 (80%) underwent a 2-year repeat prostate biopsy. Of these, we excluded 19 (<1%) due to missing data, resulting in a final study sample of 6,471 men.

### **Statistical analysis**

The aims of the study were to evaluate the association between the presence of BCH in baseline biopsies with 1) the presence of PCa at 2-year repeat prostate biopsy, 2) baseline BPH/LUTS, and 3) baseline clinical prostatitis. Comparisons of baseline characteristics between the BCH groups (positive vs negative) were performed using chi-squared test for categorical variables and Student *t* test for continuous variables. Baseline characteristics evaluated were: age (continuous in years), PSA (continuous in ng/mL), body-mass-index (BMI, continuous in kg/m<sup>2</sup>), PV (continuous in cm<sup>3</sup>), digital rectal exam (DRE), race (White, Black, Asian, Hispanic, unknown), treatment arm (placebo or duasteride), family history of PCa (yes or no) and acute and chronic inflammations (yes or no), atrophy (yes or no) . The association of BCH and PCa, clinical prostatitis and BPH/LUTS was evaluated using logistic regression in uni- and multivariable analyses controlling for baseline covariates (PSA, PV, age, DRE, race, BMI, and family history). Statistical analyses were performed using Stata 12.0 (StataCorp, College Station, TX). A *P* < 0.05 was considered to indicate statistically significant.

## **Results**

### ***Baseline patient characteristics***

Of the 6,471 subjects included in the study, BCH was present in 84 (1.3%) cases. Subjects with BCH diagnosed in baseline biopsy were slightly younger and had less baseline chronic inflammation (OR=0.47, 95% CI=0.29-0.75, P=0.002) but more acute inflammation (OR=1.62, 95% CI=1.00-2.63, P=0.050) and more atrophy (OR=3.78, 95% CI=2.04-6.99, P<0.001) than those without BCH. Others baseline characteristics were not significantly different between BCH groups (Tables 1 and Supplementary Table 1).

### ***BCH and BPH/LUTS***

At baseline, the prevalence of BPH/LUTS was 27.3%. The prevalence of BPH/LUTS among those with and without BCH was 29.8% and 27.2%, respectively. In either uni- and multivariable analyses, baseline BCH was not associated with baseline BPH/LUTS (univariable OR=1.13, 95% CI=0.71-1.81, P=0.604 multivariable OR=1.20, 95% CI=0.74-1.94, P=0.459; Table 2).

### ***BCH and clinical prostatitis***

The overall prevalence of clinical prostatitis at baseline was 8.5%. The prevalence of clinical prostatitis among those with and without BCH was 5.0% and 8.5%, respectively. In either uni- and multivariable analyses, baseline BCH was not associated with baseline clinical prostatitis (univariable OR=0.56, 95% CI=0.18-1.81, P=0.336; multivariable OR=0.57, 95% CI=0.18-1.83, P=0.343; Table 3).

## ***BCH and Pca***

The overall incidence of PCa at 2-year prostate biopsy was 14.7%. The incidence of PCa in subjects with or without BCH was 14.5% and 14.7%, respectively. In either uni- and multivariable analyses, baseline BCH was not associated with PCa at the 2-year biopsy (univariable OR=0.98, 95% CI=0.53-1.82, P=0.952; multivariable OR=1.15, 95% CI=0.61-2.16, P=0.665; Table4).

## **Discussion**

Basal cell hyperplasia is the most common type of prostate basal cell proliferation, a histological entity that can range from a benign condition to basal cell carcinoma [9]. Although BCH is usually benign and more frequently found in the transitional zone associated with BPH, it can also be found in the peripheral zone of the prostate, where PCa is more prevalent [3, 10]. Given the cytological and architectural changes seen in some BCH cases, it can occasionally be mistaken for HGPIN or PCa [11]. Previous studies evaluating the association of BCH with HGPIN and PCa have shown diverging results. Moreover, the clinical relevance of BCH on prostate biopsy specimens as it relates to LUTS, prostatitis and even PCa has not been studied in earnest. Therefore, we analyzed whether BCH on baseline prostate biopsies was associated with PCa at 2-year repeat prostate biopsy in the REDUCE study [8]. We also studied whether baseline BCH was associated with baseline BPH/LUTS and clinical prostatitis. We found baseline BCH was not associated PCa risk at 2-year biopsy, clinical BPH/LUTS or clinical prostatitis. However, baseline BCH was associated with more baseline prostate atrophy and less chronic inflammation.

In our study, the prevalence of BCH was quite low (1.3% of baseline prostate biopsies that were negative for PCa). This finding contrasts with previous studies reporting a higher BCH prevalence, ranging from 3.1% to 23% [1, 2, 5]. This difference likely stem from the fact that most of previous studies analyzed samples from transitional zone, where BPH is commonly seen; while we evaluated almost exclusively the peripheral zone of the prostate. Conversely, a previous study of biopsy cores from the peripheral zone found an 11% prevalence of BCH. In that study, the authors commented that some cores might have been taken from transitional zone due to a sizable number of biopsies performed in large volume prostates [5]. Contrariwise, in our study we excluded men with larger prostates (prostate volume >80 cm<sup>3</sup>) and severe LUTS, which may explain the lower prevalence of BCH due to the absence of very large prostates. Thus, it seems the prevalence of BCH in prostate biopsies varies according to the sampled area and gland characteristics such as volume and presence of BPH.

The factors associated with BCH are not entirely understood. For example, Henry *et al* found no association between BCH and age while Anim *et al* found the prevalence of BCH to increase with aging [4, 6]. Conversely, Thorson *et al* found an association between BCH and younger age which agrees with our findings [3]. Other patient factors such as race, BMI, PSA levels, DRE, prostate volume, and geographic region were not associated with BCH. Similar results were obtained by Henry *et al* who found no correlation between BCH and PSA levels, prostate volume, medical treatments, or comorbidities [4]. However, in our study BCH was associated with more histological prostate atrophy and acute inflammation and less chronic inflammation. Contrariwise, Thorson *et al*, found BCH to be associated with lymphocytic (chronic) inflammatory infiltrate in most cases [3]. Given the conflicting results on the factors associated with BCH, further studies evaluating the potential causes of BCH are warranted.

The relationship of BCH in prostate biopsies with LUTS and prostatitis-related symptoms is unknown. Yang *et al* postulated that basal cell proliferation was present in almost all subjects who underwent surgery for BPH/LUTS while Henry *et al* found BCH in only 13 subjects of the 141 prostate TURP and open prostatectomy specimens evaluated [4, 12]. In our study, we found no association between BCH in the peripheral zone with prostate volume or IPSS score. This suggests that BCH found in the peripheral zone is not associated with BPH or LUTS while BCH in the transitional zone may be associated with BPH and LUTS, though this requires further study.

Previous studies have suggested BCH could be a metaplastic reaction to injury and in some cases may progress to basal cell carcinoma. [13, 14]. However, this hypothesis has been contested in multiple studies. For example, Thorson *et al* demonstrated that the presence of BCH in peripheral zone was associated with lower PCa risk [3]. In addition, they did not find any topographical association between BCH and PCa in prostate specimens. Similarly, a study by Benett *et al* failed to demonstrate PCa development in patients diagnosed with BCH [14]. In our study, PCa at the 2-year repeat biopsy was unrelated to baseline BCH. Thus, although it seems that BCH is unrelated to PCa, further studies evaluating the molecular changes associated with BCH and how they correlated with prostate carcinogenesis are needed.

Our study has several strengths including its large, multicentric sample with central pathology review by two independent pathologists. Nonetheless, it has some limitations. First, subjects with severe LUTS (IPSS  $\geq$  25 or 20 among those on alpha-blocker) and prostate volume  $>80$  cm<sup>3</sup> were excluded and only men with baseline PSA values between 2.5-10 ng/dl were included. Second, those with atypical small acinar proliferation, HGPIN, or previous prostate surgery were also excluded. Third, we did not

evaluate subtypes of BCH, including typical and atypical. Finally, the prevalence of BCH was low, which reduced our statistical power.

## **Conclusion**

Among men undergoing repeat prostate biopsy, BCH was associated with more histological atrophy and less chronic prostatitis. BCH was not associated with LUTS/BPH, clinical prostatitis or PCa. Thus, given the limited clinical relevance of BCH, it may be excluded from routine prostate biopsy pathology reports.

**Supplementary table 1: Baseline patient characteristics**

Variables	Basal cell hyperplasia		P
	No	Yes	
<b>N (%)</b>	6,387 (98.7)	84 (1.3)	--
<b>Age (years), median (SD)</b>	62.7 (6.0)	61.2 (5.8)	0.025
<b>PSA (ng/mL), median (SD)</b>	5.9 (1.9)	5.8 (1.8)	0.701
<b>BMI (Kg/m<sup>2</sup>), median (SD)</b>	27.3 (3.8)	28.2 (4.5)	0.053
<b>Prostate volume (g), median (SD)</b>	45.6 (17.2)	45.0 (21.6)	0.760
<b>DRE, N (%)</b>			0.621
Normal	6,141 (96.3)	80 (95.2)	
Abnormal	238 (3.7)	4 (4.8)	
<b>Race, N (%)</b>			0.131
White	5,838 (91.4)	81 (96.4)	
Black	121 (1.9)	0 (0)	
Asian	106 (1.6)	1 (1.2)	
Hispanic	261 (4.1)	0 (0)	
Unknown	61 (1.0)	2 (2.4)	
<b>Treatment arm, N (%)</b>			0.300
Placebo	3,253 (50.9)	38 (45.2)	
Dutasteride	3,134 (49.1)	46 (54.8)	
<b>FH prostate cancer</b>			0.981
No	5,545 (86.8)	73 (86.9)	
Yes	842 (13.2)	11 (13.1)	
<b>Region, N (%)</b>			0.876
North America	1,581 (24.7)	19 (22.6)	
Europe	3,902 (61.1)	52 (61.9)	
Other	904 (14.2)	13 (15.5)	
<b>Acute inflammation, N (%)</b>			0.292
Absent	5,434 (85.1)	68 (80.9)	
Present	953 (14.9)	16 (19.1)	
<b>Chronic inflammation, N (%)</b>			0.033
Absent	1,430 (22.4)	27 (32.1)	
Present	4,957 (77.6)	57 (67.9)	
<b>Atrophy, N (%)</b>			0.001
Absent	1,953 (30.6)	11 (13.1)	

Present	4,434 (69.4)	73 (86.9)
---------	-----------------	-----------

---

BMI: body-mass index; FH: family history; PSA: prostate-specific antigen; SD: standard deviation.

**Table 1: Association of baseline characteristics with basal cell hyperplasia**

<b>Variable</b>	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>	<b>P</b>
<b>Age (years), median (SD)</b>	0.97	0.94-1.00	0.072
<b>PSA (ng/mL), median (SD)</b>	0.98	0.88-1.08	0.608
<b>BMI (Kg/m<sup>2</sup>), median (SD)</b>	1.03	0.99-1.08	0.162
<b>Prostate volume (g), median (SD)</b>	1.00	0.99-1.01	0.778
<b>DRE, N (%)</b>			
Normal	<i>ref.</i>	--	--
Abnormal	1.47	0.61-3.86	0.361
<b>Treatment arm, N (%)</b>			
Placebo	<i>ref.</i>	--	--
Dutasteride	1.41	0.95-2.10	0.091
<b>FH prostate cancer</b>			
No	<i>ref.</i>	--	--
Yes	0.90	0.48-1.66	0.728
<b>Region, N (%)</b>			
North America	<i>ref.</i>	--	--
Europe	1.34	0.81-2.20	0.255
Other	1.25	0.63-2.46	0.521
<b>Acute inflammation, N (%)</b>			
Absent	<i>ref.</i>	--	--
Present	1.62	1.00-2.63	0.050
<b>Chronic inflammation, N (%)</b>			
Absent	<i>ref.</i>	--	--
Present	0.47	0.29-0.75	0.002
<b>Atrophy, N (%)</b>			
Absent	<i>ref.</i>	--	--
Present	3.78	2.04-6.99	<0.001

BMI: body-mass index; CI: confidence interval; FH: family history; OR: odds ratio; PSA: prostate-specific antigen; *ref.*: reference.

**Table 2: Association of basal cell hyperplasia and benign prostate hyperplasia**

Basal Cell Hyperplasi a	BPH		Univariable			Multivariable		
	Absent	Present	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
Absent	4,648 (72.8)	1,739 (27.2)	<i>ref.</i>	--	--	<i>ref.</i>	--	--
Present	59 (70.2)	25 (29.8)	1.13	0.71- 1.81	0.604	1.20	0.74-1.94	0.459

BPH: benign prostate hypertrophy; CI: confidence interval; OR: odds ratio; *ref.*: reference.

**Table 3: Association of basal cell hyperplasia and clinical prostatitis**

Basal Cell Hyperplasi a	Clinical prostatitis		Univariable			Multivariable		
	Absent	Present	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
Absent	3,988 (91.5)	372 (8.5)	<i>ref.</i>	--	--	<i>ref.</i>	--	--
Present	57 (95.0)	3 (5.0)	0.56	0.18- 1.81	0.336	0.57	0.18-1.83	0.343

CI: confidence interval; OR: odds ratio; *ref.*: reference.

**Table 4: Association of basal cell hyperplasia and prostate cancer**

Basal Cell Hyperplasi a	Prostate cancer		Univariable			Multivariable		
	Absent	Present	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
Absent	5,306 (85.3)	914 (14.7)	<i>ref.</i>	--	--	<i>ref.</i>	--	--
Present	71 (85.5)	12 (14.5)	0.98	0.53- 1.82	0.952	1.15	0.61-2.16	0.665

CI: confidence interval; OR: odds ratio; *ref.*: reference.

## References:

1. Netto GJ, Epstein JI. Benign Mimickers of Prostate Adenocarcinoma on Needle Biopsy and Transurethral Resection. *Surgical pathology clinics*. 2008;1(1):1.
2. De Marzo AM, Coffey DS, Nelson WG. New concepts in tissue specificity for prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1999;53(3 Suppl 3a):29.
3. Thorson P, Swanson PE, Vollmer RT, Humphrey PA. Basal cell hyperplasia in the peripheral zone of the prostate. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2003;16(6):598.
4. Henry G, Malewska A, Mauck R, Gahan J, Hutchinson R, Torrealba J, et al. Molecular pathogenesis of human prostate basal cell hyperplasia. *The Prostate*. 2017;77(13):1344.
5. Hosler GA, Epstein JI. Basal cell hyperplasia: an unusual diagnostic dilemma on prostate needle biopsies. *Human pathology*. 2005;36(5):480.
6. Anim JT, Ebrahim BH, Sathar SA. Benign disorders of the prostate: A histopathological study. *Annals of Saudi medicine*. 1998;18(1):22.
7. Krystyna A, Safi T, Briggs WM, Schwalb MD. Correlation of hepatitis C and prostate cancer, inverse correlation of basal cell hyperplasia or prostatitis and epidemic syphilis of unknown duration. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology*. 2011;37(2):223.
8. Andriole GL, Botwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(13):1192.
9. Montironi R, Mazzucchelli R, Stramazzotti D, Scarpelli M, Lopez Beltran A, Bostwick DG. Basal cell hyperplasia and basal cell carcinoma of the prostate: a

- comprehensive review and discussion of a case with c-erbB-2 expression. *Journal of Clinical Pathology*. 2005;58(3):290.
10. Cleary KR, Choi HY, Ayala AG. Basal Cell Hyperplasia of the Prostate. *Am J Clin Pathol*. 1983;80(6):850.
  11. Rioux-Leclercq NC, Epstein JI. Unusual morphologic patterns of basal cell hyperplasia of the prostate. *The American journal of surgical pathology*. 2002;26(2):237.
  12. Yang XJ, Tretiakova MS, Sengupta E, Gong C, Jiang Z. Florid basal cell hyperplasia of the prostate: a histological, ultrastructural, and immunohistochemical analysis. *Human pathology*. 2003;34(5):462.
  13. Epstein JI, Armas OA. Atypical basal cell hyperplasia of the prostate. *Am J Surg Pathol*. 1992; 16(12):1205.
  14. Bennett BD, Gardner Jr, WA. Embryonal hyperplasia of the prostate. *Prostate* 1985; 7(4):411.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A Hiperplasia das células basais do epitélio prostático pode ser encontrada não somente na zona de transição da próstata, mas também na região periférica, onde as biópsias para avaliação diagnóstica do câncer da glândula são realizadas.

Até o presente momento, pouco se sabia sobre a associação da HCB com os quadros clínicos mais relevantes da hiperplasia benigna da próstata ou prostatite ou a associação com a neoplasia maligna que ocorrem na próstata. Os resultados do nosso estudo sugerem que a HCB não está correlacionada com HPB/LTUS ou prostatite clínica ou com o surgimento de PCa dois anos após a biópsia inicial.

Essas informações apontam para a determinação de que a HCB, apesar de estar presente com frequência no tecido prostático, não apresenta relação com nenhum dos diagnósticos clínicos mais comuns que estão presentes na próstata.

## Anexo 1

### AUA Symptom Score Questionnaire

The American Urological Association (AUA) has created this symptom index to give you and your physician an understanding of the severity of your enlarged prostate symptoms.

Question	None	Less than 1 time in 5	Less than half the time	About half the time	More than half the time	Almost always	Your score
<b>Incomplete emptying:</b> Over the past month, how often have you had a sensation of not emptying your bladder completely after you finished urinating?	0	1	2	3	4	5	
<b>Frequency:</b> Over the past month, how often have you had to urinate again less than 2 hours after you finished urinating?	0	1	2	3	4	5	
<b>Intermittency:</b> Over the past month, how often have you found that you stopped and started again several times when you urinated?	0	1	2	3	4	5	
<b>Urgency:</b> Over the past month, how often have you found it difficult to postpone urination?	0	1	2	3	4	5	
<b>Weak-stream:</b> Over the past month, how often have you had a weak urinary stream?	0	1	2	3	4	5	
<b>Straining:</b> Over the past month, how often have you had to push or strain to begin urination?	0	1	2	3	4	5	
<b>Nocturia:</b> Over the past month, how many times did you most typically get up to urinate from the time you went to bed at night until the time you got up in the morning?	0	1	2	3	4	5	

#### Symptom Score

(Add up the points for all questions to determine the severity of your symptoms)

Total score

If you scored 8 points or higher, you should consult your physician.

Symptom Score (Severity) — 0 to 7 (Mild), 8 to 19 (Moderate), 20 to 35 (Severe)

## Anexo 2

### APPENDIX 2: NIH CHRONIC PROSTATITIS SYMPTOM INDEX (NIH-CPSI)

#### Pain or Discomfort

1. In the last week, have you experienced any pain or discomfort in the following areas?

- |                                                    | Yes                                   | No                                    |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| a. Area between rectum and testicles (perineum)    | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| b. Testicles                                       | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| c. Tip of the penis (not related to urination)     | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| d. Below your waist, in your pubic or bladder area | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |

2. In the last week, have you experienced:

- |                                                                    | Yes                                   | No                                    |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| a. Pain or burning during urination?                               | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| b. Pain or discomfort during or after sexual climax (ejaculation)? | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |

3. How often have you had pain or discomfort in any of these areas over the last week?

- <sub>0</sub> Never  
<sub>1</sub> Rarely  
<sub>2</sub> Sometimes  
<sub>3</sub> Often  
<sub>4</sub> Usually  
<sub>5</sub> Always

4. Which number best describes your AVERAGE pain or discomfort on the days that you had it, over the last week?

- 0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10

NO PAIN

PAIN AS  
BAD AS  
YOU CAN  
IMAGINE

#### Urination

5. How often have you had a sensation of not emptying your bladder completely after you finished urinating, over the last week?

- <sub>0</sub> Not at all  
<sub>1</sub> Less than 1 time in 5  
<sub>2</sub> Less than half the time  
<sub>3</sub> About half the time  
<sub>4</sub> More than half the time  
<sub>5</sub> Almost always

6. How often have you had to urinate again less than two hours after you finished urinating, over the last week?

- <sub>0</sub> Not at all  
<sub>1</sub> Less than 1 time in 5  
<sub>2</sub> Less than half the time  
<sub>3</sub> About half the time  
<sub>4</sub> More than half the time  
<sub>5</sub> Almost always

#### Impact of Symptoms

7. How much have your symptoms kept you from doing the kinds of things you would usually do, over the last week?

- <sub>0</sub> None  
<sub>1</sub> Only a little  
<sub>2</sub> Some  
<sub>3</sub> A lot

8. How much did you think about your symptoms, over the last week?

- <sub>0</sub> None  
<sub>1</sub> Only a little  
<sub>2</sub> Some  
<sub>3</sub> A lot

#### Quality of Life

9. If you were to spend the rest of your life with your symptoms just the way they have been during the last week, how would you feel about that?

- <sub>0</sub> Delighted  
<sub>1</sub> Pleased  
<sub>2</sub> Mostly satisfied  
<sub>3</sub> Mixed (about equally satisfied and dissatisfied)  
<sub>4</sub> Mostly dissatisfied  
<sub>5</sub> Unhappy  
<sub>6</sub> Terrible

#### Scoring the NIH-Chronic Prostatitis Symptom Index Domains

Pain: Total of items 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 3, and 4 = \_\_\_\_\_

Urinary Symptoms: Total of items 5 and 6 = \_\_\_\_\_

Quality of Life Impact: Total of items 7, 8 and 9 = \_\_\_\_\_