

Dr. Julio C. Potenziani B. *

RESUMEN

El Pin de alto grado es el precursor más probable de la adenocarcinoma Prostático.

La Neoplasia Intraepitelial Prostática (PIN), está asociado con anomalías progresivas del fenotipo y del genotipo, que están intermedias entre el epitelio prostático normal y el Cancer, indicando un deterioro de la diferenciación celular.

La importancia clínica de reconocer el PIN en una biopsia está basado en su fuerte asociación con el Cancer de la Próstata. El PIN tiene un alto valor predictivo como marcador del adenocarcinoma prostático y su identificación garantizará la búsqueda y pesquisa de cancer prostático invasivo coexistente.

El PIN es una entidad multicentrica, como el Cancer Prostático podríamos tener en un mismo espécimen prostático toda la gama de patologías histológicas, desde la hiperplasia, pasando por el PIN de bajo grado, asociado con aCancer, PIN de alto grado asociado o no a Cancer, PIN de alto grado en los que no se pueda descartar cancer y Cancer Prostático propiamente dicho.

Debemos tener agresividad en el abordaje de los casos de pacientes jóvenes, de pacientes de edad madura y de pacientes de edad avanzadas, que tengan criterios al tacto prostático, de anomalías, prostáticas, así elevaciones persistentes y progresivas del PSA.

Se deberá seguir de manera estricta los pacientes a través de determinaciones de PSA cada 3 a 6 meses, así como a la realización de Biopsias Prostáticas sistémicas con GUN Biopsy (Trucut), que nos determinen en un momento dado, el respaldo histopatológico para la realización de Cirugía Prostática Radical.

PALABRA CLAVE

Lesiones premalignas prostáticas, neoplasia intraepitelial prostática.

ABSTRACT

PIN high grade is the precursor more probably of the prostatic adenocarcinoma. PIN is associated with progressive anomalies of phenotype and genotype, who are between normal prostatic epithelium and cancer, indicating a deterioration of the cellular differentiation. The clinical importance of recognize PIN, is based in its strong association with the prostatic cancer. The PIN have high predictive value like indicator of the prostatic ADC, and its identification will guarantee searching and screening of the invasive coexistent prostatic adenocarcinoma.

PIN is a multicentric entity like prostatic cancer we could have in the same prostatic specimen, all the histologic pathologies, since BPH, until PIN low grade associated or not to cancer, PIN high grade wich can't discard prostatic cancer. We must have aggressivity in the approach of patients of all ages, who have criterion in digital rectal examination of prostatic anomalies, just as progressive and persistent elevation of the PSA (prostatic specific antigen).

We must follow up all the patients, closely, through PSA determination each 3 or 6 months, just or performing sistematic prostatic sistematic prostatic biopsies with gun biopsy (trucut), that give us in determined moment, the histological confirmation, to can realize the radical prostatic surgery.

KEY WORDS

Prostatic premalignant lesions, prostatic intraepithelial neoplasia.

METODO

Se analizan los resultados de numerosos trabajos de investigación, así como de otras publicaciones oncológicas, que a criterio del autor satisfacen los puntos más importantes en el desarrollo del presente tema.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos de los diferentes trabajos investigados, determinan la importancia que tiene este diagnóstico anatomopatológico en la conducción clínica y quirúrgica de los pacientes con dicha patología.

CONCLUSIONES

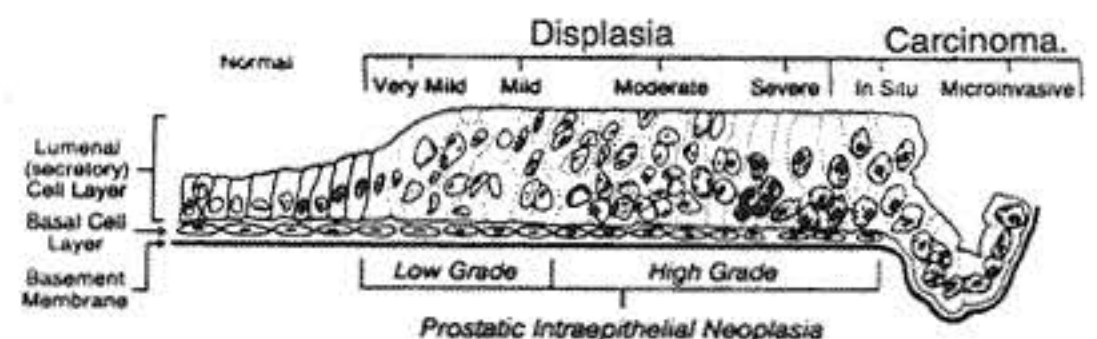
La Neoplasia Intraepitelial Prostática es la más importante lesión premaligna del epitelio prostático. Es un precursor biológico potencial del adenocarcinoma prostático. Su significación clínica es indiscutible en relación con el ADC prostático y con base en ello debemos seguir muy estrictamente a los pacientes con dicha patología (cada 3 a 6 meses) con biopsias repetidas, así sea un PIN de bajo grado o de alto grado. Esto se llevará a cabo no sólo en pacientes que se someten a despistaje de Adenocarcinoma prostático (ADC), sino también en pacientes que tienen PSA altos, indiferentes de su palpación digital normal, o en pacientes que aun teniendo PSA normal tienen palpación digital sugestiva de patología neoplásica.

En los últimos años hemos visto cómo se han multiplicado los trabajos de investigación sobre los precursores del adenocarcinoma prostático invasivo, sobre todo en lo referente a la Neoplasia Intraepitelial Prostática (PIN) en su variedad de alto grado. Este hallazgo anatomopatológico se caracteriza desde el punto de vista microscópico, por proliferación celular dentro de ductos y glándulas preexistentes, con cambios citológicos parecidos al cáncer prostático, incluyendo aumento del tamaño del núcleo y del nucleolo.

La importancia clínica del PIN en una biopsia prostática por Trucut está basado en la fuerte relación con el Cáncer Prostático, identificado en 82 a 100% de las próstatas con Carcinoma Prostático en comparación con sólo el 43% presente en próstatas benignas de hombres por arriba de 50 años.

Debemos recordar que la Prevalencia de PIN, aumenta con la edad y parece que se anticipa al comienzo del adenocarcinoma prostático por más de 5 años. Los numerosos estudios de investigación en relación con la Neoplasia Intraepitelial Prostática no han podido determinar si ella permanece estable, regresa o progresa, aun cuando todas las evidencias parecieran sugerir que más bien progresa.

Vemos a continuación el diagrama de la carcinogénesis en la próstata humana y su correspondiente correlación con la Displasia y el Carcinoma.



La Displasia puede progresar a carcinoma ayudado por la estimulación hormonal durante años, la cual tendrá un rol significativo en la génesis de estas lesiones.

También vemos cómo en un trabajo publicado por el Dr. Iwamura de la Universidad de Rochester Medical Center de Nueva York publicado

* Urología-Hospital Privado-Centro Médico de Caracas.

en Human Pathology en 1995 refiere que la Hormona Paratiroidea-proteína relacionada (PTHrP) podría estar involucrada en la patogénesis de la displasia prostática y su evaluación inmunohistoquímica, podría tener utilidad diagnóstica en la evaluación de PIN.

Otro concepto de suma importancia es el de la multifocalidad de la Neoplasia Intraepitelial Prostática, en la Zona Externa de la Glandula (conformada por la Zona Periférica y por la Zona Central, en la clasificación topográfica de McNeal). Esto tiene una significación y una trascendencia parecida a la del Carcinoma de Células transicionales de Vejiga.

En este concepto vemos que tiene un papel importante el significado de los carcinógenos contenidos en la orina, entrando en contacto con el epitelio prostático e induciendo lesiones tempranas.

En virtud de su valor predictivo, como marcador del ADC prostático, la identificación del PIN garantizará repetidas búsquedas para lograr el hallazgo del adenocarcinoma prostático coincidente.

En un trabajo publicado por los Dres. Sinha y colaboradores en 1995 (Anat-Rec), fue confirmada la relación, de la Catepsina B en la angiogenesis de la próstata humana y su conclusión fue: la densidad relativa y la distribución de los microvasos son los hallazgos más importantes de la neovascularización en tumores prostáticos. Esta está aumentada en PIN y Cáncer Prostático, cuando se comparan a la HPB. Se requiere de angiogenesis (neovascularización) para el crecimiento de tumores en órganos sólidos y precede a la invasión del estroma adyacente por las células neoplásicas. Hay una mayor asociación de Catepsina B, con la membrana plasmática de las células endoteliales en Cáncer Prostático, más que en la HPB.

Parece hace varios años atrás, que los criterios esgrimidos con anterioridad eran particularmente ciertos en relación con el PIN de alto Grado o Grado 3; sin embargo hemos visto en la práctica diaria como pacientes jóvenes, inclusive por debajo de 50 años, con PSA fuera de los rangos de la normalidad para su edad, presentaban adenocarcinoma prostático a pesar de haberse conseguido en las biopsias previas PIN de bajo grado, que inicialmente no se le daba mucha importancia. Hoy en día sabemos, gracias a los estudios de Bostwick en la Mayo Clinic, que en una misma próstata podemos tener hiperplasia prostática, PIN de bajo grado, PIN de alto grado y Adenocarcinoma Prostático, todo esto conjuntamente con focos de Prostatitis crónica. Por lo tanto, más aún, deberemos prestarle atención a las biopsias prostáticas que resultaran con el hallazgo de PIN.

Criterios Diagnosticos

El termino PIN fue creado por los doctores Drago, Mostofi y Lee en la Conferencia Internacional de Enfermedades Prostáticas en el año 1989, como consenso general para reemplazar terminos usados en la literatura mundial como por ejemplo displasia intraductal, hiperplasia típica acinar, hiperplasia atípica primaria, hiperplasia con cambios malignos, atipia marcada, displasia ductal-acinar.

También se propuso clasificar el PIN en dos grados, bajo grado y alto grado, para reemplazar el anterior sistema de tres grados. El PIN 1 es considerado de bajo grado y el PIN 2 y 3 es considerado de alto grado. Hay cuatro patrones arquitecturales del PIN de alto grado: en penacho (tufting), micropa-pilar, cribiforme y plano. En el 97% de los casos vemos la variedad tufting, aunque la mayoría de casos tienen patrones múltiples. No hay diferencias en relación con el pronóstico en relación a los patrones arquitecturales.

El PIN se disemina a través de los ductos prostáticos, siguiendo tres patrones diferentes, similar al cáncer prostático. En el primer patrón, las células neoplásicas reemplazan al epitelio secretor luminal normal con preservación de la capa de células basales y de la membrana basal. Focos de PIN de alto grado son usualmente indistinguibles, por microscopia habitual, de la diseminación ductal del carcinoma. En el segundo patrón hay una invasión directa a través de la pared ductal o acinar, con disrupción de la capa celular basal.

En el tercer patrón las células neoplásicas se invaginan entre la capa de células basales y la capa de células secretoras columnares.

El diagnóstico diferencial desde el punto de vista histológico incluye atrofia lobular, hiperplasia postatrófica (PAH), hiperplasia atípica de células basales, hiperplasia cribiforme y cambios metaplásicos asociados a radioterapia, infarto y prostatitis.

En un estudio de investigación del Instituto de Patología del Hospital General de Singen de la Universidad de Freiburg en Alemania los Dres. Helpap, Bostwick y Montironi señalan que el diagnóstico diferencial entre la Hiperplasia Adenomatosa Atípica (AAH) está todavía bajo un fuerte debate. Aspectos como el grado de la Hiperplasia Adenomatosa atípica y del PIN, la biología de ambas entidades como precursores de Cáncer Prostático, la posibilidad del tratamiento de la AAH y del PIN, así como si difieren la AAH y el PIN asociados a cáncer de aquellos casos de Cáncer Prostático sin lesiones asociadas como AAH y PIN.

Por último, ellos recomiendan no dar tratamiento a aquellos pacientes con AAH y PIN sin Cáncer Prostático, pero el tener PIN de alto grado deberá garantizar observación y controles sucesivos para la posible identificación de Cáncer Prostático coexistente. Tanto el AAH como el PIN son multifocales y son lesiones edad-dependientes.

Con relación a la PAH, hiperplasia postatrófica, fue reportada hace más de 40 años y se sabe que los patólogos no están muy familiarizados con ella (Bostwick), está asociada a inflamaciones crónicas en la Próstata. Se distingue del carcinoma prostático porque tiene una capa de células basales intactas o fragmentada, nucleolos ligeramente alargados y atrofia acinar adyacente con fibrosis estromal, o atrofia del músculo liso.

Evaluación clínica y significado del PIN

Su importancia clínica radica en su fuerte asociación con el Cáncer prostático. Al tener un alto valor predictivo como marcador de ADC prostático, su identificación en las biopsias randomizadas en seis sextantes conjuntamente con las 2 muestras de la Zona de Transición asegurará una investigación consecutiva para la detección del probable adenocarcinoma de Próstata (ADC).

La posibilidad de encontrar cáncer prostático aumenta de 32 a 38% del primer año en comparación a años sucesivos.

La biopsia prostática es el método definitivo de diagnóstico de PIN, sin embargo se están evaluando métodos no invasivos.

Al practicar Ecosonografía Prostática endorectal el PIN pudiera tener características hipoecoicas, sin embargo esto ha sido refutado por autores como Lee, Carrol, Scardino y otros.

La significación del hallazgo de un aislado PIN en biopsias por Trucut no ha sido totalmente dilucidado. Brawer reportó que entre pacientes con tacto rectal sospechoso y un PIN aislado de bajo grado, 18% tenían cáncer en biopsias posteriores. Sin embargo PIN de bajo grado se consideraban de poca significación clínica. Por otro lado, desde el punto de vista de anatomía patológica, puede haber serias dificultades en distinguir PIN de bajo grado de la usual hiperplasia. Tsuchiya en 1993 demostró en un estudio que publicó, la amplia variabilidad de interpretación en PIN de bajo grado y solamente pareciera haber cierto consenso definido en el PIN de alto grado. Cuando el paciente presenta PIN de bajo grado, con PSA normal, no tiene tantos riesgos de desarrollar Cáncer Prostático, como aquellos que presentan cifras persistentemente altas de PSA.

El trabajo publicado por Keetch y Catalona de la Washington University en St. Louis, Missouri, en agosto de 1995 en el Journal de Urología, concluye que pacientes con foco aislado de PIN de bajo grado, en una biopsia inicial, no son mas propensos a tener cancer en biopsias repetidas, que aquellos sin PIN, quienes se someten a biopsias repetidas por un valor persistentemente elevado de PSA.

Ellos recomiendan que pacientes con PIN de alto grado deberán seguirse muy de cerca y de manera agresiva, incluyendo biopsias repetidas de próstata para tratar de excluir la presencia de Cáncer de próstata.

La posibilidad de encontrar cáncer aumentará proporcionalmente cuando el intervalo de la Biopsia inicial aumenta. La unión de la edad del paciente, el PIN de alto grado y la concentración de PSA, fueron los

parametros más importantes como predictores de cáncer de próstata.

La ploidia del PIN se correlaciona con la ploidia del tumor (Baretton-Universidad de Munich). Ellos confirman que el análisis citométrico podrá convertirse en una herramienta promisoriosa para subclasificar los PIN de alto grado en grupos de alto riesgo y grupos de bajo riesgo.

En un estudio de la Universidad de Pennsylvania, Langer y colaboradores estudiaron la estrategia para biopsias repetidas en pacientes con PIN, detectadas con Biopsia por agujas (trucut) y recomiendan que en las ocasiones que se repita la biopsia, no sólo sea biopsiada la zona del PIN, sino también incluir un muestreo de toda la glándula, incluyendo la práctica de ecosonograma prostático endorectal, en aquellos sitios con anomalías prostáticas, tanto a nivel ipsilateral como contralateral, para optimizar la posibilidad de detectar el cáncer prostático.

Es de vital importancia, según Bostwick, de la Mayo Clinic, que el patólogo y el urólogo mantengan un estrecho contacto, sobre todo en situaciones difíciles y complicadas. La insistencia de ambos, en la búsqueda de un diagnóstico de ADC prostático, puede ser la diferencia entre diagnosticar o no, la patología en cuestión.

Epstein y colaboradores, del Departamento de Patología del Johns Hopkins Hospital de Baltimore, publicaron el año 1995 en el American Journal of Surgery Pathology, la posibilidad de reproducir el diagnóstico de PIN entre 7 patólogos reconocidos y en general hay buena capacidad de distinguir entre PIN de bajo grado (Grado 1) y PIN de alto grado (PIN 2 y 3). Casos que se clasificaron como "PIN de bajo grado" por algunos patólogos y como "PIN de alto grado" por otros, resultaron ser casos con pleomorfismo pero sin nucleolos prominentes.

Las dificultades en distinguir "PIN de alto grado" del "PIN de alto grado en los que no se puede descartar cáncer prostático", fueron aquellos con glándulas cribiformes, glándulas con necrosis y donde el PIN de alto grado, fue asociado con sólo unas pocas y pequeñas glándulas atípicas adyacentes. Y para estos patólogos por la misma causa, les fue difícil diferenciar entre "PIN de alto grado que no puede descartar cáncer prostático" de "PIN de alto grado con cáncer prostático". Desde el año 1994 se está considerando el PIN, como intermediario en el estudio de la quimioprevención del cáncer prostático.

Si admitimos el crecimiento lento del cáncer de próstata, podríamos considerar el PIN como un marcador histológico intermedio que nos podría indicar la posibilidad ulterior de detener en ese paciente un cáncer prostático. Según Sakr y colaboradores, en poblaciones jóvenes el PIN puede anticiparse hasta 10 años a la ocurrencia del cáncer prostático. En este mismo trabajo, en población joven, la incidencia de PIN es la misma en poblaciones negras y blancas.

La frecuencia de PIN en próstatas con cáncer es mayor que en próstatas sin cáncer, sobre todo en poblaciones por arriba de 50 años, y el porcentaje es 82% y 43% respectivamente.

En estudios que determinaban el volumen del PIN en especímenes de prostatectomía radical por cáncer de próstata, publicados en el British Journal of Urology, en el año 1993 (De La Torre y colaboradores, así como Bostwick en un trabajo sobre Patología de la Próstata), determinaron que el volumen promedio del PIN en próstatas con cáncer es 1.2 a 1.32 ml y el volumen aumenta con el progreso del estadio patológico, del grado de Gleason, de la invasión perineural y de la positividad o no de los márgenes quirúrgicos.

El PIN y el cáncer prostático son multicéntricos. Esto ha sido demostrado en numerosos trabajos de investigación (Human Pathology 1996-Qian, Human Pathology-Bostwick 1993, y Human Pathology-McNeal 1991). En esos trabajos de Investigación el PIN es multicéntrico en el 72% de las prostatectomías radicales con cáncer, incluyendo 63% involucrando las zonas externas o periféricas=CZ y PZ) y 7% involucrando la zona de transición y 2% tienen focos de PIN en todas las zonas.

El PIN está asociado con anomalías progresivas del fenotipo y genotipo, intermedias entre el epitelio prostático normal y el cáncer, indicando deterioro de la diferenciación celular y del control regulatorio en estadios avanzados de cáncer prostático. Existe pérdida progresiva de algunos marcadores de diferenciación secretoria como son el PSA, proteínas secretoras, proteínas citoesqueléticas, glicoproteínas y célu-

las neuroendocrinas. Esto último está evidenciado en trabajos de McNeal (Am J Clin Pathology 1988), de Nagle (Am J Pathol 1991), de Periman (Am J Surg Pathology 1990) y de Bostwick (Am J Surg Pathol 1994).

Por último añadiré que en un estudio de Ferguson y colaboradores, publicado en Urology del año 1994, ellos señalan que hay una significativa reducción en la prevalencia y extensión del PIN de alto grado, en casos sometidos a bloqueo androgénico, en comparación con casos no tratados. Esto está acompañado de hiperplasia epitelial, aclaramiento del citoplasma y atrofia glandular prominente, con una disminución del radio glándula/estroma.

Esto confirma que el epitelio displásico prostático es hormono-dependiente.

CONCLUSION

El PIN de alto grado es el precursor más probable del adenocarcinoma prostático.

La Neoplasia Intraepitelial Prostática (PIN) está asociada con anomalías progresivas del fenotipo y del genotipo que están intermedias entre el epitelio prostático normal y el cáncer, indicando un deterioro de la diferenciación celular.

Hay una pérdida progresiva de marcadores de diferenciación secretoria.

La importancia clínica de reconocer el PIN en una biopsia está basada en su fuerte asociación con el cáncer de próstata. El PIN tiene un alto valor predictivo como marcador del adenocarcinoma prostático y su identificación garantizará la búsqueda y pesquisa de cáncer prostático invasivo coexistente.

Como punto final, ya sabemos que el PIN es una entidad multicéntrica, como el cáncer prostático y que podemos tener en un mismo espécimen prostático toda la gama de patologías histológicas, desde la hiperplasia, pasando por el PIN de bajo grado, asociado o no a cáncer, PIN de alto grado asociado o no a cáncer, PIN de alto grado en los que no se pueda descartar cáncer y cáncer prostático propiamente dicho. Por lo tanto, considerando este último hecho, debemos tener agresividad en el abordaje de casos de pacientes jóvenes o de edad madura y avanzada, que tengan criterios al tacto, de anomalías prostáticas, así como elevaciones persistentes y progresivas del PSA. En estos pacientes debemos seguirlos sistemáticamente con determinaciones de PSA cada 3 a 6 meses, así como la realización de biopsias prostáticas sistemáticas con GUN Biopsy (Trucut) que nos determinen en un momento dado, el total respaldo para la práctica de Prostatectomía Radical.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. David G. Bostwick. Prostatic Intraepithelial Neoplasia. Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology. Nicholas Vogelzang, Peter Scardino, William Shipley, Donald Coffey.
2. Bostwick DG, Qian J, Frankel K. The Incidence of High grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsies. J Urol 154(5):1791-4, Nov 1995.
3. Gohji K, Okamoto M, Morisue K, Fujii A. Usefulness of Digital rectal examination, serum prostate-specific antigen, transrectal ultrasonography and systematic prostate biopsy for the detection of organ-confined prostate cancer. Int J Urol 2(2):116-20 May 1995.
4. Cheville JC, Bostwick DG. Postatrophic hyperplasia of the prostate. A histologic mimic of prostatic adenocarcinoma. Am J Surg Pathology. 19(9):1068-76 Sep 1995.
5. Shin HJ, Ro JY. Prostatic intraepithelial neoplasia: a potential precursor lesion of prostatic adenocarcinoma. Yonsei Med J 36(3): 215-31 Jul 1995.
6. Davidson D, Bostwick DG, Qian J, Wollan PC, Oesterling JE, Rudders RA, Siroky M, Stilmant M. Prostatic Intra-epithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. 154,1295-1299 Oct 1995.
7. Algaba F, Trias I, Lopez L, Rodriguez Vallejo JM, Gonzalez Esteban J.

- Neuroendocrine cells in peripheral prostatic zone: age, prostatic intraepithelial neoplasia and latent cancer-related changes. *Eur.Urol* 27(4): 329-33, 1995.
8. Bonkhoff H, Stein U, Welter C, Remberger K. Differential expression of the pS2 protein in the human prostate and prostate cancer: association with premalignant changes and neuroendocrine differentiation. *Hum Pathol* 26(8): 824-8 Aug 1995.
9. Helpap BG, Bostwick DG, Montironi R. The significance of atypical adenomatous hyperplasia and prostatic intraepithelial neoplasia for the development of prostate carcinoma. An Update. *Virchows Arch.* 426(5): 425-34, 1995.
10. Iwamura M, Gershagen S, Lapets O, Moynes R, Abrahamsson PA, Cockett AT, Deftos LJ, di Sant'Agnesse PA. *Hum Pathol* 26(7): 797-801, Jul 1995.
11. Epstein JI, Grignon DJ, Humphrey PA, McNeal JE, Sesterhenn IA, Troncoso P, Wheeler TM. Interobserver reproducibility in the diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 19(8): 873-86 Aug 1995.
12. Keetch DW, Humphrey PA, Stahl D, Smith DS, Catalona WJ. Morphometric analysis and clinical followup of isolated prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy of the prostate. *J Urol* 154(2Pt1): 347-51, Aug 1995.
13. Emmert Buck MR, Vocke CD, Pozzatti RO, Duray PH, Jennings SB, Florence CD, Zhuang Z, Bostwick DG, Liotta LA, Linehan WM. Allelic loss on chromosome 8p12-21 in microdissected prostatic intraepithelial neoplasia. *Canc Res.* 55(14) : 2959-62, Jul 1995.
14. Mostofi FK, Murphy GP, Mettlin C, Sesterhenn IA, Batsakis JG, Khaliq SU, Nadimpalli V, Tahan S, Siders DB, Kollin J. Pathology review in an early prostate cancer detection program: results from the American Cancer. *Prostate* 27(1): 7-12, Jul 1995
15. Sinha AA, Gleason DF, Stanley NA, Wilson MJ, Sameni M, Sloane BF. Cathepsin B in angiogenesis of Human prostate: an immunohistochemical and immunoelectron microscopic analysis. *Anat Rec* 241(3): 353-62 Mar 1995.
16. Greene DR, Fitzpatrick JM, Scardino PT. Anatomy of the prostate and distribution of early prostate cancer. *Semin Surg Oncol* 11(1): 9-22 Jan-Feb 1995
17. Bostwick DG, Qian J. Atypical adenomatous hyperplasia of the prostate. Relationship with carcinoma in 217 whole-mount radical prostatectomies. *Am J Surg Pathol* 19(5): 506-18, May 1995.
18. Ellis WJ, Brawer MK. Repeat prostate needle biopsy: who needs it? *J Urol* 153(5): 1496-8, May 1995.
19. Epstein JI. Diagnostic criteria of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Hum Pathol* 26(2): 223-9, Feb 1995.
20. Bastacky SI, Wojno KJ, Walsh PC, Carmichael MJ, Epstein JI. Pathological features of hereditary prostate cancer. *J Urol* 153(3 Pt2): 987-92 Mar 1995.
21. Bostwick DG, Burke HB, Wheeler TM, Chung LW, Bookstein R, Pretlow TG, Nagle RB, Montironi R, Lieber MM, Veltri RW. The most promising surrogate endpoint biomarkers for screening candidate chemopreventive compounds for prostatic adenocarcinoma in short-term phase II clinical trials. *J Cell Biochem Suppl* 19: 283-9, 1994.
22. Bostwick DG. Target populations and strategies for chemoprevention trials of prostate cancer. *J Cell Biochem Suppl.* 19: 191-6, 1994.
23. Bostwick DG, Dousa MK, Crawford BG, Wollan PC. Neuroendocrine differentiation in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 18 (12): 1240-6, Dec 1994.
24. Montironi R, Magi-Galluzzi C, Muzzonigro G, Prete E, Polito M, Fabris G. Effects of combination endocrine treatment on normal prostate, prostatic intraepithelial neoplasia, and prostatic adenocarcinoma. *J Clin Pathol* 47(10): 906-13 Oct 1994.
25. Ferguson J, Zincke H, Ellison E, Bergstrahl E, Bostwick DG. Decreased of prostatic intraepithelial neoplasia following androgen deprivation therapy in patients with stage T3 carcinoma treated by radical prostatectomy *Urology* 44(1): 91-5 Jul 1994.
26. Brawer MK, Deering RE, Brown M, Preston SD, Bigler SA. Predictors of pathologic stage in prostatic carcinoma. The role of neovascularity. *Cancer* 73(3): 678-87 Feb 1994.
27. Mehlhorn J. The diagnostic value of dysplastic changes in the prostate. *Zentralbl Pathol* 137(5): 395-401, 1991.
28. Montironi R, Scarpelli M, Galluzzi CM, Diamanti L. Aneuploidy and nuclear features of prostatic intraepithelial neoplasia (PIN). *J Cell Biochem Suppl* 16H: 47-53, 1992.
29. Oesterling JE. Prostate specific antigen and diagnosing early malignancies of the prostate. *J Cell Biochem Suppl* 16H: 31-43, 1992.
30. Nagle RB, Petain M, Brawer M, Bowden GT, Cress AE. New relationships between prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic carcinoma. *J Cell Biochem Suppl.* 16H: 26-9, 1992.
31. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ. Prostatic intraepithelial neoplasia (PIN): morphological clinical significance. *Prostate Suppl.* 4:71-7, 1992.
32. Brawer MK. Prostatic intraepithelial neoplasia: a premalignant lesion. *Hum Pathol* 23(3): 242 Mar 1992.
33. Maygarden SJ, Strom S, Ware JL. Localization of epidermal growth factor receptor by immunohistochemical methods in human prostatic carcinoma, prostatic intraepithelial neoplasia and benign hyperplasia. *Arch Pathol Lab Med.* 116(3): 269-73 Mar 1992.
34. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 150(2 Pt 1): 379-85, Aug 1993.
35. Weinstein MH, Epstein JI. Significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy. *Hum Pathol* 24(6): 624-9, 1993.
36. Bostwick DG, Amin MB, Dundore P, Marsh W, Schultz DS. Architectural patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol,* 24(3): 298-310 Mar 1993.
37. Langer JE, Rovner ES, Coleman BG, Yin D, Arger PH, Malkowicz SB, Nisenbaum HL, Rowling SE, Tomaszewski JE, Wein AJ. Strategy for repeat biopsy of patients with prostatic intraepithelial neoplasia detected by prostate needle biopsy. 155th 228-231, Jan 1996.
38. Baretton GB, Vogt T, Blasenbrenn S, Lohrs U. Comparison of DNA ploidy in prostatic intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma of the prostate: an image cytometric study. *Hum Pathol* 25: 506-513, 1994.
39. McNeal JE, Bostwick DG. Intraductal dysplasia: a premalignant lesion of the prostate. *Hum Pathol* 17: 64-71, 1986.
40. Qian J, Wollan P, Bostwick DG. The extent and multicentricity of high grade prostatic intraepithelial neoplasia in clinically localized prostatic adenocarcinoma. *Hum Pathol* in press.
41. Mc Neal JE, Villers A, Redwine EA. Microcarcinoma in the prostate: its association with duct-acinar dysplasia. *Hum Pathol* 22: 644-652, 1991.
42. Mc Neal JE, Alroy J, Leav I. Immunohistochemical evidence for impaired cell differentiation in the premalignant phase of prostate carcinogenesis. *Am J Clin Pathol* 90: 23-32, 1988.
43. Nagle RB, Brawer MK, Kittelson J. Phenotypic relationships of prostatic intraepithelial neoplasia to invasive prostatic carcinoma. *Am J Pathol* 138: 119-128, 1991.
44. Perlman EJ, Epstein JI. Boid group antigen expression in dysplasia and adenocarcinoma of the prostate. *Am J Surg Pathol.* 14: 810-818, 1990.