

INCIDENCIA DE LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL PROSTÁTICA DE ALTO GRADO EN LA PRÁCTICA UROLÓGICA

J.C. REGUEIRO LÓPEZ, P. MORENO ARCAS, M. LEVA VALLEJO,
R. PRIETO CASTRO, F.J. ANGLADA CURADO, A. BLANCO ESPINOSA,
A. LÓPEZ BELTRÁN, M.J. REQUENA TAPIA

*Servicio de Urología. Hospital Regional Universitario "Reina Sofía".
Facultad de Medicina de la Universidad de Córdoba. Córdoba.*

PALABRAS CLAVE:

Neoplasia intraepitelial prostática. Carcinoma de próstata.

KEY WORDS:

Intraepithelial neoplasia of the prostate. Prostate carcinoma.

Actas Urol Esp. 24 (6): 446-451, 2000

RESUMEN

La neoplasia intraepitelial prostática de alto grado (PIN AG) es un probable precursor del adenocarcinoma de próstata (AP) por su asociación con el mismo. Su hallazgo obliga a una búsqueda intensa de AP, ya que incrementa el riesgo de padecer éste último en relación a los pacientes sin PIN AG previo. Revisamos nuestra incidencia de PIN AG en 499 estudios histológicos correspondientes a biopsias transrectales de próstata, especímenes de RTU de próstata y adenomectomía y piezas de prostatectomía radical (PR).

Se evalúan los datos obtenidos, su tipo de presentación así como su asociación con carcinoma de próstata, mostrando la actitud posterior a tomar en los diferentes casos.

ABSTRACT

High grade (PIN AG) intraepithelial neoplasia of the prostate is a likely precursor of prostate adenocarcinoma (PA) because of their association. Since the risk to suffer PA increases in patients with no previous PIN AG, its finding requires an arduous search for PA. This paper reviews the incidence of PIN AG in 499 histological studies in prostate transrectal biopsies, prostate TUR and adenomectomy specimens and radical prostatectomy (RP) sections.

Evaluation of data obtained, type of presentation and association to prostate carcinoma, indicating the approach taken in the various cases.

La neoplasia intraepitelial prostática de alto grado (PIN AG) es ampliamente aceptada como probable precursor del adenocarcinoma prostático (AP)¹. Esta evidencia descansa en numerosos estudios genéticos, histológicos e inmunohistoquímicos²⁻⁴. Los criterios diagnósticos de PIN AG y sus

subtipos arquitecturales se han definido en especímenes provenientes de autopsias o prostatectomías radicales, pero podría existir cierta dificultad en aplicar estos criterios a las muestras de aguja por la escasa cantidad de tejido⁵⁻⁸. La detección de PIN por biopsia con aguja se ha incrementado en

los últimos años, debido fundamentalmente al mayor número de biopsias realizadas con los test de screening prostático^{9,10}. La importancia de su reconocimiento está basada en su alta asociación con el AP¹¹⁻¹³. Es una lesión con un alto valor predictivo como marcador de adenocarcinoma, y su hallazgo en la biopsia obliga a una búsqueda más intensa del AP por su relación sincrónica o posterior desarrollo del mismo. Su riesgo aumenta en un factor de 15 entre pacientes con PIN AG previo versus pacientes sin PIN AG previo¹⁴. Afecta las mismas áreas que la mayoría de los AP, es decir la porción periférica de la glándula, y lo hace de forma multifocal¹⁵.

El hallazgo de esta lesión en especímenes de resección transuretral de próstata (RTUP)^{16,17} y piezas de cistoprostatectomía radical (PR)^{18,19} no ha sido ampliamente estudiado, en lo referente a su riesgo posterior de desarrollo de AP. La RTUP toma muestras de la zona transicional prostática y ello podría tener relación con la extensión de un PIN desde la zona periférica, o un riesgo aumentado de desarrollo de novo de carcinoma prostático.

En el presente estudio revisamos nuestra incidencia de PIN AG en biopsias transrectales de próstata, especímenes de RTUP y PR; determinando la frecuencia asociada de AP y la actitud aconsejada en biopsias repetidas.

MATERIAL Y MÉTODO

Se evalúan un total de 499 estudios histológicos prostáticos que incluyen 218 RTUP, 49 adenomectomías abiertas, 188 biopsias transrectales y 44 piezas de cistoprostatectomía radical, realizadas durante el periodo de enero 1997 - diciembre 1998 en el Servicio de Urología del Hospital Reina Sofía de Córdoba. Todas las biopsias transrectales se obtuvieron mediante pistola automática con aguja 18. El screening de AP se basa en tacto rectal y PSA (Método Hybritech) a intervalos de 8 meses, tomando muestras cuando aparezcan datos anómalos en la exploración digital rectal o elevaciones de PSA por encima de 4 ng/ml. En la mayoría de los casos se obtuvieron 4 a 6 muestras de biopsias, diferenciándose lóbulo izquierdo y derecho. Todos aquellos casos que mostraron PIN AG en la biopsia inicial se sometieron a una nueva ecografía transrectal con toma de biopsia repeti-

da. Las tinciones se realizaron según técnica estándar con hematoxilina-eosina. Las secciones en especímenes de PR se obtuvieron a intervalos de 5 mm. El AP se evaluó según el sistema de graduación Gleason.

Se describió histológicamente PIN de acuerdo a los criterios de Mc Neal y Bostwick⁵. El PIN AG se diagnosticó en glándulas que siendo arquitecturalmente benignas, tenían celularidad atípica con nucleolo prominente.

RESULTADOS

Hallazgos histológicos en biopsias por aguja

La edad media de los pacientes sometidos a BTR fue de 61,7 años (55-75 años). La incidencia de PIN AG fue de 32 casos en 188 BTR que corresponde a 17,02%, siendo respectivamente de 9 casos/69 BTR (13,04%) en 1997 y de 23/119 BTR (19,32%) en 1998. La edad media de los pacientes con hallazgo de PIN AG fue 68,2 años. La asociación de carcinoma de próstata y PIN AG se encontró en 23 casos (71,87%), que en el total de biopsias corresponde a un 12,23%. De 119 BTR evaluadas en el año 1998, 41 mostraban datos compatibles con carcinoma de próstata sin PIN AG asociado (34,45%). Del total de pacientes con asociación de ambas entidades histológicas, el grado de Gleason correspondiente a los carcinomas prostáticos asociados fue el siguiente: 10 con Gleason 2-4 (43,47%); 11 con Gleason 5-7 (47,82) y 2 con Gleason 8-10 (8,69%). El grado de diferenciación obtenido en los carcinomas biopsiados no asociados a PIN AG fue el siguiente: 6 con Gleason 2-4 (14,63%); 21 con Gleason 5-7 (51,21%) y 14 con Gleason 8-10 (34,14%).

Del total de 23 PIN AG asociados a carcinoma prostático, este último se encontraba en el mismo lóbulo en 3 casos (13,04%), en el lóbulo contrario en 6 casos (26,08%), en ambos con PIN AG en un solo lóbulo en 10 casos (43,47%) y en ambos lóbulos con PIN AG en ambos lóbulos también en los 4 casos restantes (17,39%). De los 9 pacientes con diagnóstico inicial de PIN AG sin adenocarcinoma asociado, el resultado de la re-biopsia fue de 5 hiperplasia prostática benigna (55,55%), PIN AG repetido sin carcinoma asociado en 1 paciente (11,11%) y adenocarcinoma en 3 casos (33,33%), 2 en el mismo lóbulo que el PIN AG previo (66,66%).

Hallazgos histológicos en RTUP y adenomectomía

La edad media de este grupo de pacientes fue de 64,3 años (rango 53-81), siendo por separado de 60,9 años para pacientes sometidos a la técnica endoscópica y de 67,7 años para los sometidos a técnica abierta. Distribuidos por años encontramos 8 PIN AG en 105 RTUP y ninguno en 19 adenomectomías en el año 1997, y 12 PIN AG en 113 RTUP y 7 en 30 adenomectomías en 1998, que corresponde a un total de 27 PIN AG/267 procedimientos quirúrgicos (10,11%), siendo la incidencia del 9,17% en muestras de RTUP (20/218 RTUP) y del 14,28% en adenomectomía (7/49). La asociación PIN AG y AP fue vista en 8 pacientes que se sometieron a RTUP con posterior BTR asociada, ninguno en adenomectomía, que corresponde a 3,66% del total de RTUP, y al 29,62% (8/27 PIN AG previo). La distribución por Gleason fue de 3 casos de Gleason 2-4 (37,5%) y 5 de Gleason 5-7 (62,5%), no encontrando ningún indiferenciado de alto grado.

De los 20 PIN AG descubiertos en procedimiento mediante RTUP, 12 fueron considerados focales (60%) y 8 (40%) multifocales. Los siete PIN AG encontrados en piezas de adenomectomía correspondían a 2 focales (28,57%) y 5 multifocales (71,42%). En la totalidad de pacientes con PIN AG, el porcentaje respectivo de focal y multifocal fue del 51,85% y 48,14%.

Hallazgos histológicos en piezas de PR

Incluimos en este grupo pacientes sometidos a cistoprostatectomía por carcinoma urotelial, a los cuales no sólo se ha revisado la pieza vesical para estadiaje final, sino también se ha revisado la pieza de próstata completa como si se tratara de una muestra de prostatectomía radical. La edad media en este grupo fue de 61,7 años (rango 55-78 años). En el año 1997 se recogieron 7 PIN AG

en 14 piezas (50%), en el año 1998 la cifra corresponde 15 PIN AG en 30 piezas (50%). El total de PIN AG como hallazgo corresponde a 50% (22 PIN AG/44 piezas). Encontramos PIN AG aislado en 9 casos (20,45%) y PIN AG asociado a carcinoma prostático incidental en 13 casos (29,54%). El Gleason de estos carcinomas incidentales corresponde a 7 de Gleason 2-4 (53,84%), 5 de Gleason 5-7 (38,46%) y un caso de Gleason 8-10 (7,69%). La multifocalidad se encontró en 14 de los 24 PIN AG descritos (58,33%) (Ver Tablas I y II).

DISCUSIÓN

El PIN fue descrito por primera vez en 1960 por McNeal y posteriormente caracterizado en 1986 por McNeal y Bostwick⁵, como cambios citológicos atípicos en acinos y ductos arquitecturalmente benignos. La nomenclatura ha variado, así hoy entendemos como PIN AG lo que anteriormente denominábamos PIN grado 2 y 3, y PIN Bajo Grado como el clásico PIN grado 1²⁰. Es importante esta diferenciación, pues, hoy en día, se considera al PIN AG un precursor de neoplasia desde puntos de vista clínico, morfológico, histoquímico, inmunohistoquímico y molecular²¹. El diagnóstico de PIN de bajo grado carece hoy en día de valor o significado clínico.

El PIN AG tiene una gran importancia clínica por su alto valor predictivo como marcador de adenocarcinoma²²⁻²⁴, predice la aparición de carcinoma en 5 años^{25,26} y su identificación en especímenes de biopsia obliga a una búsqueda de neoplasia, habiéndose demostrado un factor de riesgo en algunos estudios que supera el valor del PSA o la edad del paciente¹⁴, definiendo un 35% de pacientes con PIN y posterior hallazgo de adenocarcinoma en la biopsia repetida. Aunque hemos cambiado el armamentario del urólogo pasando del clásico Tru-cut a agujas de 18 automáticas y

TABLA I

PORCENTAJE DE INCIDENCIA GENERAL POR PROCEDIMIENTO

Tipo de muestra (Número de muestras)	Edad media (años)	Edad media de diagnóstico de PIN AG (años)	Incidencia PIN AG (%)	Incidencia por años (%)		Incidencia asociación PIN AG-AP (%)	Incidencia asociación total procedimientos	Gleason en PIN AG- AP asociados (%)		
				1997	1998			2-4	5-7	8-10
Biopsia transrectal (188)	61,7	68,2	17,02	13,04	19,32	71,87	12,23	43,47	47,82	8,69
RTUP-Adenomectomías (267)	64,3	71	10,11	6,45	13,28	29,69	3,66	37,5	62,5	0
CP (44)	61,7	-	50	50	50	59,09	29,54	53,84	38,46	7,69

TABLA II

AISLADO O UNIFOCAL VERSUS MULTIFOCAL

Procedimientos	Porcentaje de PIN AG aislado	Porcentaje de PIN multifocal
Biopsia transrectal	39,12	60,88
RTUP y adenomectomías	51,86	48,14
CP	41,67	58,33

aunque ello reduce el tejido biopsiado en casi un 50%, el hecho es que nos permite la ventaja clínica de biopsias múltiples en número de 6 u 8 en cada acto y paciente con dirección ecográfica²⁷⁻²⁹. Sin embargo, el diagnóstico de PIN AG no significa necesariamente que tenemos presente un carcinoma de próstata, encontrando estudios con presencia de PIN AG en hiperplasia prostática benigna en tasas tan altas como el 68%^{30,31}.

La incidencia acertada de PIN AG en las biopsias por aguja es desconocida, aunque varía según las series de población³², sin especificar en muchos casos si se tratan de PIN AG o de bajo grado, así encontramos un estudio de The American Cancer Society National Cancer Detection Project, donde la incidencia de PIN la cifra en 5,2% de un total de 330 biopsias por aguja en un estudio de diagnóstico precoz de cáncer de próstata³³. Para Lee en su estudio de 256 biopsias guiadas con ecografía, la incidencia de PIN alcanzaba 10,5%¹⁰, próximo a nuestros resultados, aunque nosotros hemos valorado sólo la presencia de PIN AG. Otros autores, algunos no especificando el grado de PIN alcanzan cifras bajas variadas entre 4 y 8,6%^{11,34}, mientras que otros suben a un 16,5%¹³, explicando esta variabilidad fundamentalmente por tratarse de estudios retrospectivos donde posibles PIN AG focales hubieran pasado desapercibidos, existencia de casos borderline, diferencias en el método de muestreo o población de pacientes, e incluso el diferente uso de líquido fijador⁷. El uso de biopsia sextante, como en nuestro caso, puede explicar una más alta incidencia al ampliarse el muestreo.

La presencia de PIN AG es una indicación de repetir biopsia. En nuestro estudio la incidencia de PIN AG en BTR fue del 13 al 19,3% en los dos años de estudio. La mayor utilización del marca-

dor PSA en la práctica clínica rutinaria ha incrementado el número de biopsias realizadas no siempre acompañada de un tacto rectal anormal, considerando que el PIN AG puede presentar unos niveles intermedios de PSA como herramienta para el hallazgo de PIN³⁵, aunque algunos autores le dan cierta validez³⁶.

Existen pocos estudios de biopsias repetidas por presencia de PIN previo. Brawer detectó carcinoma en el 67% de pacientes que se sometieron a biopsia randomizada, coincidiendo espacialmente en el 44%⁹. Weinstein lo encontró en el 53% de sus pacientes³⁷, no encontrando relación espacial. En nuestro caso, la incidencia de biopsia repetida positiva para carcinoma es del 33%, encontrando relación espacial sólo en el 13% de los casos si hubiéramos decidido biopsiar el lugar previo de hallazgo de PIN AG. Para Langer¹¹ la incidencia de carcinoma en biopsia repetida alcanza el 27%, pudiendo encontrar la explicación de la diferencia en la forma de muestreo de biopsias. Nuestros resultados al igual que concluye Langer, demuestran que tanto el PIN AG como el carcinoma prostático es un proceso multifocal, por ello opinamos que la biopsia repetida debe realizarse no sólo del lugar previo de hallazgo de PIN AG, sino combinada con biopsias randomizadas ipsi y contralaterales. Una biopsia repetida negativa no asegura la ausencia de cáncer, ni una biopsia repetida positiva obliga a pensar que el nuevo hallazgo de carcinoma prostático esté directamente relacionado con el foco de PIN AG previo²⁵. Existe una correlación entre la cantidad de PIN y su multifocalidad con presencia de carcinoma³⁷. Otros estudios muestran una relación espacial en dos tercios de los casos³⁸, aunque pierden 35% de los carcinomas de haber mantenido una técnica de muestreo dirigido sólo al lugar previo de PIN AG, recomendando la biopsia sistemática.

Para Gaudin¹⁷, el hallazgo de PIN AG en muestras de RTUP se asocia con un riesgo aumentado de posterior diagnóstico de adenocarcinoma, con una incidencia de PIN AG del 3,2%, desarrollando carcinoma en 22%. Para Pacelli y Bostwick¹⁶ la incidencia fue del 4,2%, con carcinoma asociado en el 10,2%, con Gleason intermedio en la mayoría de los casos, semejante a nuestro hallazgo donde el Gleason más frecuente fue 5-7. Los adenocarcinomas encontrados accidentalmente en

los especímenes de RTUP suelen ser bien diferenciados, pequeños y con posibilidad de ser reseca-dos completamente mediante el procedimiento⁴⁰.

En nuestro estudio conjunto de RTUP y adenomectomía la incidencia alcanza el 10,11% (9,17% en muestras exclusivas de RTUP), reco-giendo una incidencia muy alta en muestras de adenomectomía que corresponden a zona transi-cional teórica. La asociación con carcinoma la encontramos en 3,66% del total de RTUP y del 29,62% de las muestras con PIN AG previo. Los pacientes con hallazgo de PIN AG en RTUP, debe-rían someterse a nuevo muestreo por aguja de zona periférica para excluir la presencia de car-cinoma asociado, aumentando esta necesidad el hecho asociado de tener un PSA elevado pre o post-RTUP. El PIN AG se suele diagnosticar tras RTUP en grupos de edad, así en nuestro grupo la media de edad es cercana a los 70 años. Al ser grupos de mayor edad, la tendencia es hacia un tratamiento menos agresivo en el caso de encon-trar adenocarcinoma asociado, comparado con los pacientes diagnosticados por biopsia con aguja que suelen corresponder a grupos menores de edad. Aunque la incidencia de PIN no es muy alta en las muestras post-RTUP, la tasa encon-trada en nuestro estudio nos indica que el hallaz-go de PIN no está relacionado exclusivamente con el carcinoma de la zona periférica. En nuestra serie, los adenocarcinomas posteriores que se desarrollaron en pacientes con PIN AG post-RTUP, surgieron en la zona periférica ya que fue-ron detectados mediante biopsia con aguja. Debido a su alto valor predictivo, si se detecta PIN AG en especímenes de RTUP, debería revisarse el resto de la RTUP⁴¹.

Numerosos estudios muestran la presencia de PIN AG en las piezas de PR. Así Qian y Bostwick lo encuentran en el 87% de 191 pie-zas¹⁸, Maygarden en 79 de 102 casos⁴², de la Torre en el 100%⁴³ y Wiley en el 95%¹⁹. Nuestro estudio lo encuentra en 50% de los casos, con carcinoma de próstata asociado en un porcenta-je cercano al 30%. La existencia de PIN AG mul-tifocal, 58,3% en nuestro estudio, es consisten-te con la alta asociación de carcinoma inciden-tal. Otros estudios de piezas de PR muestran incidencias más altas de PIN AG multifocal lle-gando al 75%¹⁵.

CONCLUSIONES

Existe coincidencia en otorgar al PIN AG un alto valor predictivo y de asociación con AP. En nues-tra serie los pacientes con hallazgo de PIN AG en RTUP/A tienen un riesgo incrementado de desa-rrollar y/o asociar AP, aunque en un grado infe-rior a los datos obtenidos con la BTR, ofreciendo los resultados del estudio de PR una prueba con-firmatoria de este hecho. La presencia de PIN AG en las muestras de RTUP/A debe ser informada por el patólogo y someter a estudio la muestra completa, así como la zona periférica tras nueva biopsia con aguja. La alta tasa de asociación del AP en PR incide en el carácter de marcador del PIN AG. El hallazgo de PIN AG en BTR obliga, inde-pendentemente de los valores de PSA, a realizar una nueva biopsia sextante y de zona sospechosa en un periodo de tres meses. La no existencia de AP en la rebiopsia, obligaría a un seguimiento exhaustivo del paciente mediante tacto rectal y PSA cada seis meses, considerando una nueva BTR si se observan cambios en estas variables.

REFERENCIAS

1. BOSTWICK DG: High grade prostatic intraepithelial neo-plasia: the most likely precursor of prostate cancer. *Cancer* 1995; **75**: 1.823-1.836.
2. SAKR WA, SAKAR FH, SREEPATHI P, DROZDOWICZ S, CRISSMAN JD: Measurement of cellular proliferation in human prostate by AgNOR, PCNA and SPF. *Prostate* 1993; **22**: 147-154.
3. PERLMAN EJ, EPSTEIN JI: Blood group antigen expres-sion in dysplasia and adenocarcinoma of the prostate. *Am J Surg Pathol* 1990; **14**: 810-818.
4. NAGLE RB, BRAWER MK, KETTELSON J, CLARK V: Phenotypic relationships of prostatic intraepithelial neo-plasia to invasive prostatic carcinoma. *Am J Pathol* 1991; **138**: 119-128.
5. McNEAL JE, BOSTWICK DG: Intraductal dysplasia: a premalignant lesion of the prostate. *Hum Pathol* 1986; **17**: 64-71.
6. BOSTWICK DG, AMIN MB, DUNDRE P, MARSCH W, SHULTZ DS: Architectural patterns of high-grade prosta-tic intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol* 1993; **24**: 298-310.
7. ALLAM CK, BOSTWICK DG, HAYES JA, UPTON MP, WADE GG, DOMANOWSKI GF, KLEIN MA, BOLING EA, STILMANT MM: Interobserver variability in the diagnosis of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and ade-nocarcinoma. *Mod Pathol* 1996; **9**: 742-751.
8. DAVIDSON D, BOSTWICK DG, QIAN J, WOLLAN PC, OESTERLING JE, RUDDERS RA, SIROKY M, STILMANT M: Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. *J Urol* 1995; **154**: 1.295-1.299.
9. BRAWER MK, BIGLER SA, SOHLBERG OE, NAGLE MD, LANGE PH: Significance of prostatic intraepithelial neo-plasia on prostate needle biopsy. *Urology* 1991; **38**: 103-107.

10. LEE F, TORP-PEDERSEN ST, CARROLL JT, SIDERS DB, CHISTENSEN-DAY C, MITCHELL AE: Use of transrectal ultrasound and prostate-specific antigen in diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology* 1989; **34** (suppl): 4-8.
11. LANGER JE, ROVNER ES, COLEMAN BG, YIN D, ARGER PH, MALKOWICZ SB, NISEBAUM HL, ROWLING SE, TOMASZEWSKI JE, WEIN AJ: Strategy for repeat biopsy of patients with prostatic intraepithelial neoplasia detected by prostate needle biopsy. *J Urol* 1996; **155**: 228-231.
12. WILLS ML, HAMPER UM, PARTIN AL, EPSTEIN JI: Incidence of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in sextant needle biopsy specimens. *Urology* 1997; **49**: 367-373.
13. BOSTWICK DG, QIAN J, FRANKEL K: The incidence of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsies. *J Urol* 1995; **155**: 228-231.
14. DAVIDSON D, BOSTWICK DG, QIAN J, WOLLAN PC, OESTERLING JE, RUDDERS RA, SIROKY M, STILMANT M: Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. *J Urol* 1995; **154**: 1.295-1.299.
15. QIAN J, BOSTWICK DGB: The extent and zonal location of prostatic intraepithelial neoplasia and atypical adenomatous hyperplasia: relationship with carcinoma in radical prostatectomy specimens. *Path Res Pract* 1995; **191**: 860-867.
16. PACELLI A, BOSTWICK DG: Clinical significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia in transurethral resection specimens. *Urology* 1997; **50**: 355-359.
17. GAUDIN PB, SESTERHENN IA, WOJNO KJ, MOSTOFI FK, EPSTEIN JI: Incidence and clinical significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in TURP specimens. *Urology* 1997; **49**: 558-563.
18. McNEAL JE, VILLERS A, REDWINE EA, FREIHA FS, STAMEY TA: Microcarcinoma in the prostate: its association with duct-acinar dysplasia. *Hum Pathol* 1991; **22**: 644-652.
19. WILEY EL, DAVIDSON P, MCINTIRE D, SAGALOWSKY AI: Risk of concurrent prostate cancer in cystoprostatectomy specimens is related to volume of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology* 1997; **49**: 692-696.
20. EPSTEIN JI, GRIGNON DJ, HUMPHREY PA, SESTERHENN IA, TRONCOSO P, WHEELER TM: Interobserver reproducibility in the diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 1995; **19**: 873-886.
21. BOSTWICK DG, PACELLI A, LÓPEZ-BELTRÁN A: Molecular biology of prostatic intraepithelial neoplasia. *Prostate* 1996; **29**: 117-134.
22. PARK C, GALANG C, JOHENNING P, MAKSEM J: Follow-up aspiration biopsies for dysplasia of the prostate. *Lab Invest* 1989; **60**: 70-73.
23. MARKHAM CW: Prostatic intraepithelial neoplasia: detection and correlation with invasive cancer in fine-needle biopsy. *Urology* 1989; **34**: 57-61.
24. BERNER A, DANIELSEN HE, PETERSEN EO, FOSSA SD, REITH A, NESLAND JM: DNA distribution in the prostate. Normal gland, benign and premalignant lesions and subsequent adenocarcinomas. *Anal Quant Cytol Histol* 1993; **15**: 247-252.
25. BOSTWICK DG, BRAWER MK: Prostatic intraepithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer. *Cancer* 1987; **59**: 788-794.
26. BRAWER MK: Prostatic intraepithelial neoplasia and prostate-specific antigen. *Urology* 1989; **suppl. 34**: 62-65.
27. BOSTWICK DG: Gleason histologic grading in prostatic carcinoma. Correlations with grade in 316 matched prostatectomies. *Amer J Surg Pathol* 1994; **18**: 796-801.
28. SPIRES SE, CIBULL ML, WOOD DP, MILLER S, SPIRES SM, BANKS ER: Gleason histologic grading in prostatic carcinoma. Correlation of 18-gauge core biopsy with prostatectomy. *Arch Pathol Lab Med* 1994; **118**: 705-708.
29. STAMEY TA: Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology* 1995; **45**: 2-5.
30. TRONCOSO P, BABAIA RJ, RO JY, GRIGNON DJ, VON ESCHENBACH AC, AYALA AG: Prostatic intraepithelial neoplasia and invasive prostatic adenocarcinoma in cystoprostatectomy specimens. *Urology* 1989; **34**: 52-56.
31. KOVI J, MOSTOFI FK, HESHMAT MY, ENTERLINE JP: Large acinar atypical hyperplasia and carcinoma of the prostate. *Cancer* 1988; **61**: 555-561.
32. SAKR WA, HASS GP, CASSIN BF, PONTES JE, CRISSEMAN JD: The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 1993; **150**: 379-385.
33. METTLIN C, LEE F, DRAGO J, MURPHY GP and the Investigators of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project: Findings on the detection of early prostate cancer in 2425 men. *Cancer* 1991; **67**: 2.949-2.958.
34. RITCHIE JP, KAVOUSSI LR, HO GT, VICKERS MA, O'DONNELL MA, ST LAURENT D, CHEN A, GOLSTEIN DS, LOUGHLIN KR: Prostate cancer screening: role of digital rectal examination and prostate-specific antigen. *Ann Surg Oncol* 1994; **1**: 117-120.
35. RONNETT BM, CARMICHAEL MJ, CARTER HB, EPSTEIN JI: Does high grade prostatic intraepithelial neoplasia result in elevated serum prostate specific antigen levels?. *J Urol* 1993; **150**: 386-389.
36. BRAWER MK, LANGE PH: Prostate specific antigen and premalignant change: implications for early detection. *CA* 1989; **39**: 361-363.
37. WEINSTEIN MH, EPSTEIN JI: Significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy. *Hum Pathol* 1993; **24**: 624-629.
38. SHEPHERD D, KEETCH DW, HUMPHREY PA, SMITH DS, STAHL D: Repeat biopsy strategy in men with isolated prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy. *J Urol* 1996; **156**: 460-463.
39. GAUDIN PB, SESTERHENN IA, WOJNO KJ, MOSTOFI FK, EPSTEIN JI: Incidence and clinical significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in TURP specimens. *Urology* 1997; **49**: 558-563.
40. McNEAL JE, PRICE H, REDWINE EA, FREIHA FS, STAMEY TA: Stage A versus stage B adenocarcinoma of the prostate: morphologic comparison and biologic significance. *J Urol* 1988; **139**: 61-65.
41. HENSON DE, HUTTER RV, FARROW G: Practice protocol for the examination of specimens removed from patients with carcinoma of the prostate gland. *Arch Pathol Lab Med* 1994; **118**: 779-783.
42. MAYGARDEN SJ, NOVOTNY DB, MOUL JW, BAE VL, WARE JL: Evaluation of cathepsin D and epidermal growth factor receptor in prostate carcinoma. *Mod Pathol* 1994; **7**: 930-936.
43. DE LA TORRE M, HAGGMAN M, BRANDSTEDT S, BUSCH C: Prostatic intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma in total prostatectomy specimens: distribution, volumes, and DNA ploidy. *Br J Urol* 1993; **72**: 207-213.

Dr. J.C. Regueiro López
 Avd. Lagartijo, 22 - 3º 1
 14005 Córdoba

(Trabajo recibido el 17 Noviembre de 1999)