

NOVE MOŽNOSTI V PATOHISTOLOŠKI DIAGNOSTIKI KARCINOMA PROSTATE

Andrej Mašera, Zdenka Ovčak

Ključne besede: *prostata; karcinom; patohistološka diagnoza; Gleasonova ocena; predmaligne spremembe*

Izvleček

Avtorja prikažeta patologijo karcinoma prostate in predstavitva merila za patohistološko diagnozo, imunohistokemične ugotovitve, Gleasonovo oceno stopnje diferenciacije, predmaligne spremembe ter najspodobnejše diagnostične in prognostične možnosti. Opisane so morfološke značilnosti predmalignih sprememb, atipične hiperplazije in prostatične intraepitelijske neoplazije in njune patogenetske povezave s karcinomom prostate. Navzlic številnim diagnostičnim možnostim je karcinom prostate še vedno izreden strokovni in znanstveni izziv tako za patologa kot klinika.

Uvod

Karcinom prostate je ena najpogostejših rakavih novotvorb (1). Medtem ko ga v Evropi večinoma še uvrščajo na drugo mesto, takoj za pljučnim karcinomom (2), je po ameriških epidemioloških statistikah že najpogostejša maligna novotvorba pri moških in šteje 20% vseh novo odkritih rakastih bolezni (1). Usmerjene avtopsijske raziskave so pokazale, da ima približno 30% moških nad 50. letom starosti karcinom prostate, brez kakršnihkoli kliničnih znakov (3).

Pojav karcinoma prostate narašča s starostjo in doseže višek med 70. in 75. letom starosti (2). Njegova rast je večinoma počasna, dolgoročni rezultati zgodnjega odkrivanja in terapevtskih prizadevanj pa so nekoliko nejasni (4, 5). Tumor je očitno hormonsko odvisen, saj ga pri kastriranih moških ni, pri bolnikih z jetrno cirozo in posledično hiperestrogenemijo, pa se pojavlja bolj pogosto (2).

Karcinom prostate nima vzročne povezave z benigno hiperplazijo prostate (6, 7), čeprav večina karcinomov vznikne v sicer hiperplastičnih žlezah.

Temeljno nerešeno vprašanje pri karcinomu prostate (če izvzamemo etiologijo, ki še ostaja nepojasnjena), so dejavniki, ki vplivajo na napredovanje mikroskopskih karcinomov v klinično očitne tumorje. Novejša spoznanja na tem področju že omogočajo racionalnejše vrednotenje zgodnjega odkrivanja raka prostate in njegovo uspešnejše zdravljenje.

Anatomske značilnosti prostate in njihov pomen pri vzniku karcinoma

Sodobne poglede na anatomijo in histologijo prostate je utemeljil McNeal (8-11). Anatomsko jo je razdelil v 3 osnovne dele (9):

- osrednji del, ki ima obliko stožca, leži okrog ejakulatornih vodov in ga sestavljajo velike žleze s papilarnimi poganjki.
- periferni del, ki obdaja osrednji del zadaj, ob straneh in spodaj. Žleze so majhne, epitelij nizek, stroma razrahljana, izvodila se odpirajo v distalni del uretre.
- prehodni del, ki zajema 5% celotne žleze in sestoji iz dveh majhnih režnjičev v sredini prostate. Žleze so podobne žlezam v perifernem delu, le da jih je manj, stroma pa je bolj gosta.

70% primerov karcinoma prostate vznikne v perifernem delu, 25% v prehodnem, ki je lahko obenem tudi hiperplastičen, le 1-5% pa v osrednjem delu (10).

Pojavljanje najpogostejših bolezni prostate v posameznih delih prikazuje tabela 1.

Tabela 1. Razporeditev patoloških sprememb v prostati

Patološke spremembe	Centralni del	Prehodni del	Periferni del
Atrofija	občasno	občasno	pogosto
Nodularna hiperplazija	redko	pogosto	redko
Prostatitis Karcinom	občasno redko	občasno pogosto (25%)	pogosto pogosto (70%)

Klinične oblike karcinoma prostate

Karcinom prostate se klinično pojavi v štirih oblikah: klinični, incidentni, latentni in okultni karcinom (12-15).

Klinični karcinom ugotovimo ponavadi z rektalno digitalno palpacijo, ki pokaže zatrditev in nepravilno oblikovanost prostate. Zvišanje serumskih označevalcev, predvsem prostatičnega specifičnega antigena (PSA), kot tudi pozitivna ultrazvočna preiskava kažejo na možnost kliničnega karcinoma (16). Diagnoza mora biti vedno potrjena z biopsijo.

Incidentni karcinom ugotovi patolog naključno pri pregledu bioptičnega materiala, kjer klinik ni sumil, da gre za karcinom. Najpogosteje srečamo incidentni karcinom v prostatah, ki so bile odstranjene zaradi nodularne hiperplazije. Incidentni karcinom leži v periuretralnem, prehodnem delu in je najpogosteje dobro diferenciran tumor.

Latentni karcinom imenujemo tisti karcinom prostate, ki je bil za bolnikovega življenja popolnoma brez simptomov in smo ga naključno odkrili pri avtopsiji. Pogostnost latentnega karcinoma niha v širokem razponu med 26 in 73% (13).

Okultni karcinom se najprej pokaže z metastazami v kosteh ali bezgavkah, primarni tumor pa je brez simptomov. Diagnostično si pomagamo z ugotavljanjem serumske PSA, pa tudi z imunohistokemičnim prikazom tega označe-

valca v tkivu metastaze. Pozitiven rezultat imunohistokemične preiskave skraj z gotovostjo govori v prid prostatičnemu izvoru metastaze, negativen pa ga nikakor ne izključuje. Končno diagnozo postavimo z biopsijo prostate.

Patohistološka diagnostika

Patohistološka diagnostika karcinoma prostate temelji na vrednotenju anaplazije jeder tumorskih celic, oceni invazijske rašče in spremembah arhitektonike žleznega tkiva (13-15).

V večini primerov postavimo diagnozo karcinoma prostate na osnovi **jedrne anaplazije**. Jedra normalnih celic so okrogla in sorazmerno majhna. Pri karcinomu so jedra običajno povečana, blago polimorfna in vakuolizirana, kromatin je zgoščen ob jedrni membrani. V histološki sliki izstopajo povečani in jasno vidni nukleoli v jedrih tumorskih celic. Pojav izrazitih nukleolov je najpomembnejše merilo za diagnozo karcinoma prostate (14, 15). Drugi znaki anaplazije, kot sta živahna mitotična aktivnost in pojav tumorskih velikank, so pri karcinomu prostate precej redki, razen v visoko malignih tumorjih.

Če nam ne uspe postaviti diagnoze karcinoma z oceno jedrne anaplazije, skušamo najti **invazijsko rast**. Najzgodnejši znak invazije je odsotnost bazalnih celic in rast skozi bazalno membrano. Ker v histoloških preparatih, obarvanih s hematoksilinom in eozinom, pogosto težko ločimo acinarne in bazalne celice, uporabimo imunohistokemično reakcijo na keratin nizke molske mase, ki selektivno obarva bazalne celice (17).

Stromalno invazijo vidimo kot nepravilno razvrščanje tumorskih acinusov glede na potek gladkomišičnih vlaken v stromi. Acinusi so nepravilno oblikovani, z značilno ošiljenimi robovi, v slabo diferenciranih tumorjih pa najdemo tumorske celice razpršene v stromi, posamezno ali v skupkih.

Perineuralna invazija je klasičen in nedvoumen dokaz tumorske rašče (13, 14). Če imamo dovolj bioptičnega materiala, jo skoraj vedno opazimo, vendar predvsem pri slabše diferenciranih karcinomih.

Na **vaskularno invazijo** in invazijo v limfne žile naletimo pri igelnih biopsijah in transuretralnih resekcijah (TUR) prostate bolj poredko. Če ju ugotovimo, pomenita neugoden prognostičen znak in veliko možnost zasevanja.

Prognostično neugodna je tudi invazija v periprostatično tkivo, ki ga spoznamo po fibroadipozni stromi in številnih živcih (11).

V mnogih primerih so nam v pomoč pri končni diagnozi tudi **spremembe arhitektonike** žleznega tkiva. Tumorske žleze ležijo neurejeno v vezivno mišični stromi, majhni in/ali veliki acinusi so zbiti tesno skupaj, brez vmesne strome in se ne vejčijo. Pogosto so med njimi široke povezave, zelo značilen je tudi kribriformni način rasti, kjer imamo vtis, da se številne manjše žleze nahajajo v večjih žleznih formacijah. Seveda pa je karcinom prostate lahko tudi popolnoma soliden tumor, v katerem se celice razvrščajo v obliki otočkov, tračkov in večjih ploskev, brez kakršnekoli tkivne diferenciacije.

Glede na stopnjo diferenciacije lahko pri karcinomu prostate ločimo:

- **dobro diferenciran karcinom**, pri katerem so jasno izražene atipične mikroin/ali makroacinarne žlezne strukture;

- **zmerno diferenciran karcinom** z značilnim kribriformnim načinom rasti;
- **slabo diferenciran karcinom**, pri katerem vidimo poleg diferenciranih žleznih struktur povečini solidne, nediferencirane skupke tumorskih celic,
- **nediferencirani karcinom**, ki sestoji izključno iz takih skupkov.

Za diagnozo karcinoma prostate moramo ugotoviti vsaj eno od treh značilnosti: motnje v arhitektoniki, invazijsko rast ali jedrno anaplazijo.

Ocena stopnje diferenciacije po Gleasonu

Od številnih sistemov, ki so skušali oceniti stopnjo diferenciacije karcinoma prostate, se je v praksi najbolj uveljavil Gleasonov (18, 19). Sistem temelji predvsem na oceni atipičnosti arhitektonike žleznih struktur tumorja, ne upošteva pa anaplazije tumorskih celic in jeder. Karcinom prostate je razvrščen v 5 razredov (1-5), pri čemer je razred 5 najmanj diferenciran. Glede na to, da kaže večina karcinomov prostate heterogeno diferenciranost, upošteva Gleasonov sistem pri ocenjevanju najbolj in najmanj diferencirano komponento tumorja (npr. $2+4=6$). Če je tumor enovito diferenciran, se ocena postavi s pomnožitvijo z 2 (npr. $3 \times 2=6$). Tako je lahko končna ocena pri Gleasonovi klasifikaciji od 2-10. V praksi je pomembno, da tumorje s skupno oceno do 4 ocenjujemo kot nizko maligne, od 7-10 pa visoko maligne. Ocena prognoze pri vmesnih stopnjah še ni docela ovrednotena (19).

Gleasonov sistem se je dobro vključil v klinično prakso in je v rokah izkušenegega patologa dokaj zanesljiva prognostična metoda. V novejšem času so se pokazale kot dodatno uporabne tudi številne druge metode, kot npr. ocena ploidijske s pretočno citometrijo ali slikovno analizo (20), npr. ocena proliferacijske aktivnosti jeder tumorskih celic (21, 22), preučevanje rastnih faktorjev (23, 24), prikaz androgenih receptorjev (25), analiza kromosomskih in genskih aberacij (26, 27, 28), vendar zanesljivosti Gleasonovega sistema še niso dosegle. Lahko pa jih s pridom uporabljamo kot dopolnilno diagnostično in prognostično metodologijo.

Incidentni karcinom prostate

Incidentni karcinom prostate odkrijemo povsem naključno pri pregledu biopsičnega materiala, ki je bil poslan v patohistološko preiskavo zaradi benigne prostatične hiperplazije (29). Tumor vznikne v periuretralnem, prehodnem delu žleze (30-32), pogosto ob hiperplaziji. Pri večini incidentnih karcinomov gre za dobro diferencirane tumorje z nizko stopnjo anaplazije (29, 30, 33, 34).

S stališča določanja stadija tumorja (staging) uvrščamo incidentni karcinom v stadij A1 in A2 po Jewettu oz. pT1a in pT1b po TNM sistemu (35-37). Pri A1 gre za fokalno rast tumorja, pri A2 pa za multifokalno, oz. difuzno; pri obeh pa je tumor omejen na prostato in palpatorno nedostopen.

Karcinom v stadiju A1, če je dobro diferenciran, z nizko stopnjo anaplazije, po večini ne bo napredoval v klinično manifesten karcinom z možnostjo zasevanja (29, 38-40). Vendar to ni absolutno pravilo, zato je klinik v dilemi, ali naj čaka in opazuje ali pa odločno ukrepa. Raziskovanje patoloških in kliničnih dejavnikov, ki bi vplivali na možnost napredovanja rasti A1 karcinoma prostate, so

danes v samem vrhu znanstvenih prizadevanj (41). Razprava o njih bi presegala namen tega pregleda, posebno še zategadelj, ker rezultati še niso povsem zadovoljivi.

Redke oblike karcinoma prostate

V prostati lahko srečamo tudi nekatere druge, redke in zanimive zvrsti karcinoma (13, 42).

Papilarno - duktalni (»endometrioidni«) karcinom. V prostatični uretri in periuretralnih izvodilih zraste karcinom, ki po svojih histoloških značilnostih spominja na adenokarcinom endometrija. Papilarno-duktralni karcinom skoraj vedno spremlja tudi tipični acinarni adenokarcinom, tumorske celice kažejo tudi pozitivno reakcijo na PSA (42).

Adenoidnocistični karcinom. Tumor je histološko podoben adenoidno cističnemu karcinomu slinavk in nekaterih drugih žlez (42). Večina, morda celo vsi tumorji te vrste v prostati sodijo med hiperplazijo bazalnih celic (14). »Tumor« ima odlično prognozo, širjenja izven prostate in zasevanja še niso opisali (42).

Mucinozni adenokarcinom. Tumorji s klasično histološko sliko mucinoznega adenokarcinoma, bodisi z obilno tvorbo sluzi ali s celicami pečaticami, so v prostati skrajno redki (34). Možnost metastaze takega tumorja od drugod zlahka razrešimo z reakcijo na PSA.

Bazalnocelični karcinom. Zelo redek je tudi karcinom, ki izvira iz bazalnih celic. V njem histološko vidimo področja tipične bazalnocelične hiperplazije, ob njih pa otočke anaplastičnih tumorskih celic z mitozami.

Tranziciocelularni in planocelularni karcinom se lahko pojavita tudi v prostati kot primarna tumorja, čeprav je bolj verjetna infiltracija iz sečnega mehurja.

Neuroendokrini tumorji. Sant'Agnese je s sodelavci objavil več obširnih razprav o neuroendokrinih tumorjih prostate (45-47). Endokrino-parakrine (neuroendokrine) celice se nahajajo v prostatični uretri, prostatičnih vodih in prostatičnih žlezah. So del diseminiranega neuroendokrinega sistema in najverjetneje uravnavajo rast, diferenciacijo in sekrecijsko funkcijo prostate. Karcinom prostate kaže neuroendokrino diferenciacijo v 3 oblikah:

- drobnocelični neuroendokrini karcinom,
- karcinoidu podoben tumor in
- navadni adenokarcinom prostate s fokalno neuroendokrino diferenciacijo

Drobnocelični karcinom in karcinoidu podoben tumor sta zelo redka in ponavadi zelo maligna. Fokalna neuroendokrino diferenciacija je v manjšem obsegu prisotna praktično v vsakem karcinomu prostate, v 10% pa je izrazita. Vpliv neuroendokrine diferenciacije na prognozo karcinoma prostate še ni docela pojasnjen, a vse kaže, da jo slabša (48). Neuroendokrine celice niso občutljive na hormonsko zdravljenje, nimajo androgenih receptorjev in po takem zdravljenju celo proliferirajo. Poleg tega pa lahko nevrosekrecijski produkti, serotonin in drugi peptidi stimulirajo rast tumorskih celic.

Diferencialna diagnostika karcinoma prostate

Številne benigne spremembe prostate lahko histološko spominjajo na karcinom. Najpogosteje lahko za karcinom zamenjamo **atrofijo** (14), pri kateri vidimo majhne žlezne formacije okrog kolabiranega izvodila. Atrofične žleze so opete z enoplastnim epitelijem nizkih celic, z majhnimi, hiperkromatičnimi jedri.

Bazalnocelično hiperplazijo opredelimo z imunohistokemično reakcijo na keratin nizke molske mase, prav tako pa je pri njej ohranjena bazalna membrana.

Težje ločimo **kribriformno hiperplazijo** od zmerno diferenciranega kribriformnega karcinoma (49). Pri kribriformni hiperplaziji najdemo tudi hiperplazijo bazalnih celic, unimorfne celice in jedra, ki so enaka v sredini in periferiji kribriformnih formacij.

Včasih nas v diferencialni diagnostiki begajo histološke spremembe, ki nastanejo po **estrogenskem zdravljenju** in **obsevanju** (50). Estrogensko zdravljenje povzroči vakuolizacijo citoplazme tumorskih celic, jedra so pomanjšana in piknotična. V netumorskih predelih prostate pa vidimo atrofijo žleznega epitelija, planocelularno metaplazijo in bazalnocelično hiperplazijo (14). Pri obsevanju in sistemski kemoterapiji se jedra tumorskih celic povečajo, v jedrih pa najdemo nepravilno oblikovane grudice kromatina, povečane nukleole, pogosto tudi piknozo jeder. Celične in jedrne atipije v netumorskih predelih prostate lahko zapeljejo v napačno diagnozo, tako da jih ocenimo kot neoplastične.

Drobnocelične karcinome prostate ločimo od limfomov, sarkomatoidni karcinom pa od sarkomov s številnimi imunohistokemičnimi reakcijami.

Zasevanje

Avtopsijske raziskave so pokazale, da lahko karcinom prostate metastazira skoraj povsod po organizmu, najpogosteje pa se začetne metastaze pojavijo v regionalnih bezgavkah (obturatorne, iliakalne) in v kosteh (2, 51). Dobro diferencirani karcinomi praktično ne metastazirajo, zato pride predhodno do dediferenciacije v zmerno ali slabo diferenciran karcinom; v metastazah najdemo namreč le tako diferencirane tumorje (51).

Predmaligne spremembe

V novejšem času sta opredeljeni dve predmaligni spremembi v prostati: prostaticna intraepitelna neoplazija (PIN) in atipična hiperplazija (AH) (52-59).

Prostaticna intraepitelna neoplazija (PIN) predstavlja displastične spremembe žleznega epitelija in se kaže kot intraacinarna proliferacija sekretijskih celic z jedro anaplazijo (60, 61). Anaplastične sekretijske celice so delno ali v celoti obdane z bazalnimi celicami in/ali intaktno bazalno membrano. Znaki anaplazije so lahko blago izraženi (PIN I), lahko pa zelo poudarjeni (PIN III). V praksi ocenjujemo PIN I kot tkim. »low grade«, PIN II in III pa skupaj kot »high grade«. Klinično neugodne implikacije opazujemo pri slednjih. V večini primerov sta PIN II in III povezana z invazivnim karcinomom prostate, ki se nahaja v bližini ali kje drugje v prostati (62). Ta povezava je razvidna iz tabele 2.

Tabela 2. Povezava »high grade« PIN s karcinomom prostate

Histologija	Podobne strukturne in citološke značilnosti
Lokalizacija	Oba vznikneta v perifernem delu
Proliferacijska aktivnost	Oba kažeta 3x večjo aktivnost kot benigne žleze
Bazalne celice	Pri PIN-u ni bazalnih celic, tako kot ne v karcinomu
Pogostnost	Z naraščanjem anaplazije pri PIN-u, signifikantno narašča incidenca karcinoma
Izvor	Karcinom vznikne v žariščih PIN-a

Pri **atipični hiperplaziji (AH)** gre za proliferacijo novih drobnih acinusov, ki spominjajo na mikroacinarni karcinom (52, 53, 63). Sekreციjske celice pri AH niso izraziteje anaplastične. AH najdemo najpogosteje v periuretralnem delu prostate, v bioptičnem materialu odstranjenem zaradi nodularne hiperplazije. Diferencialna diagnostika s karcinomom je izredno težavna in temelji predvsem na velikih izkušnjah patologa.

Kadarkoli v bioptičnem materialu naletimo na »high grade« PIN ali AH, moramo natančno nadaljevati diagnostiko v smislu iskanja možnega karcinoma. Patogenetske povezave obeh predmalignih sprememb s karcinomom pa še niso dokončno pojasnjene (53, 58, 59).

Imunohistokemija karcinoma prostate

V prostati se nahaja odlični tkivni označevalci - prostatični specifični antigen (PSA) (64-70). Prikažemo ga lahko imunohistokemično v sekreციjskih celicah acinusov, prostatičnih vodov in prostatične uretre (13). Prav tako je reakcija pozitivna v nevroendokrinih celicah, ki jih pogosto srečamo v prostati (71). PSA-ja pa ni v bazalnih celicah, prehodnem epiteliju prostatičnih vodov in uretre, kot tudi ne v semenskih vezikulah in ejakulatornih vodih (70).

Tudi celice karcinoma prostate so imunohistokemično pozitivne na PSA. Kemično je kisli glikoprotein in predstavnik družine genov žleznega kalikreina (66, 67). PSA je serinska proteaza s tripsinsko, himotripsinsko in esterazno aktivnostjo (64, 65, 69). Izkazal se je tudi kot odličen serumski indikator karcinoma prostate.

Imunohistokemično je v dobro diferenciranih karcinomih aktivnost PSA izražena v večini tumorskih celic, čeprav nekoliko neenakomerno. V slabo diferenciranih karcinomih pa je reakcija poudarjeno neenakomerna, obsežna področja tumorja so lahko popolnoma brez označevalca. Zato negativna reakcija še nikakor ne pomeni izključitve karcinoma prostate, pozitivna pa ga vsekakor potrjuje.

V patohistološki diagnostiki karcinoma prostate lahko posežemo tudi po drugih označevalcih. Bazalne celice prikažemo s pozitivno imunohistokemično reakcijo na keratin z nizko molsko maso, nevroendokrine celice pa s številnimi

nevroendokrini označevalci (npr. kromogranin A, S-100 protein, nevron specifična enolaza). Bazalne membrane lahko označimo z reakcijo na laminin ali kolagen IV.

Zaključek

Karcinom prostate gotovo sodi med osrednje strokovne in znanstveno-raziskovalne probleme urološke patologije. Najnovejše raziskave skušajo ob pomoči molekularne biologije in genetike rešiti vprašanje patogeneze predmalignih sprememb in incidentnega karcinoma ter njihove povezave z invazivnim karcinomom (72, 73). Izredno visoka prevalenca in incidenca tega tumorja dajeta tem raziskavam še dodaten izreden pomen.

Literatura

1. Begun FP. Epidemiology and natural history of prostate cancer. In: Lepor H, Lawson RK eds. Prostate diseases. Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders Company, 1993: 257-68.
2. Helpap B. Tumoren der Prostata. In: Helpap B ed. Atlas der Pathologie urologischer Tumoren. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1993: 105-24.
3. Foster CS, Mostofi FK. Prostate cancer: Present status. Hum Pathol 1992; 23: 209-10.
4. Schulze H. Biology of prostate cancer. In: Altwein, Faul, Schneider eds. Incidental Carcinoma of the Prostate. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 1991: 42-5.
5. Scardino PT. Problem of prostate cancer. J Urol 1994; 152: 1677-78.
6. Grayhack JT. Benign prostatic hyperplasia. The scope of the problem. Cancer 1992; 70: Suppl July 1: 275-79.
7. Bostwick DG, Cooner WH, Denis L, Jones GW, Scardino PT, Murphy GP. The association of benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate. Cancer 1992; 70: 291-300.
8. McNeal JE. Normal histology of the prostate. Am J Surg Pathol 1988; 12(8): 619-33.
9. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. Am J Surg Pathol 1988; 12(2): 897-906.
10. Villers A, Steg A, Boccon-Gibod L. Anatomy of the prostate: Review of the different models. Eur Urol 1991; 20: 261-8.
11. Ayala AG, Ro JY, Babaian R, Troncoso P, Grignon DJ. The prostatic capsule: Does it exist? Its importance in the staging and treatment of prostatic carcinoma. Am J Surg Pathol 1989; 13(1):21-7.
12. Scardino PT, Weaver R, Hudson M'Liss A. Early detection of prostate cancer. Hum Pathol 1992; 23: 211-22
13. Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn IA. Pathology of carcinoma of the prostate. Cancer 1992; 70: 235-53.

14. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CC. Prostatic carcinoma: Problems in the interpretation of prostatic biopsies. *Hum Pathol* 1992; 23:223-41.
15. Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn IA. Histopathology of prostate cancer. In: Lepor H, Lawson RK eds. *Prostate diseases*. Philadelphia/London, Toronto: W.B. Saunders Company, 1993: 229-56.
16. Peters PC. Staging, clinical manifestations, and indications for intervention in prostate cancer. In: Lepor H, Lawson RK eds. *Prostate diseases*. Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders Company, 1993: 269-75.
17. Hedrick L, Epstein JI. Use of keratin 903 as an adjunct in the diagnosis of prostate carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1989; 13(5):389-96.
18. Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: A perspective. *Hum Pathol* 1992; 23: 273-9.
19. Johnstone PA, Riffenburgh R, Saunders EL, Willison FW. Grading inaccuracies in diagnostic biopsies revealing prostatic adenocarcinoma: implications for definitive radiation therapy. *Int J Radiat Oncol* 1995; 32(2): 479-82.
20. Lo J, Kerns BJ, Amling CL, Robertson CN, Layfield LJ. Correlation of DNA ploidy and histologic diagnosis from prostate core-needle biopsies: is DNA ploidy more sensitive than histology for the diagnosis of carcinoma in small specimens? *J Surg Oncol* 1996; 63(1): 41-5.
21. Spires SE, Banks ER, Davey DD, Jennings CD, Wood DP Jr, Cibull ML. Proliferating cell nuclear antigen in prostatic adenocarcinoma: correlation with established prognostic indicators. *Urology* 1994; 43(5): 660-6.
22. Naito S, Sakamoto N, Kotoh S et al. Proliferating cell nuclear antigen in needle biopsy specimens of prostatic carcinoma. *Eur Urol* 1994; 26(2): 164-9.
23. Glynne-Jones E, Goddard L, Harper ME. Comparative analysis of mRNA and protein expression for epidermal growth factor receptor and ligands relative to the proliferative index in human prostate tissue. *Hum Pathol* 1996; 27(7): 688-94.
24. Rajvir D, Lee C, Haughney PC, Chui R, Ho R, Deng G. Differential gene expression of transforming growth factor alpha and beta, epidermal growth factor, keratinocyte growth factor, and their receptors in fetal and adult human prostatic tissues and cancer cell lines. *Urology* 1996; 48(6): 963-70.
25. Trapman J, Brinkmann AO. The androgen receptor in prostate cancer. *Path Res Pract* 1996; 192: 752-60.
26. Heidenberg HB, Bauer JJ, McLeod DG, Moul JW, Srivastava S. The role of the p53 tumor suppressor gene in prostate cancer: a possible biomarker? *Urology* 1996; 48(6): 971-9.
27. Bova GS, MacGrogan D, Levy A, Pin SS, Bookstein R, Isaacs WB. Physical mapping of chromosome 8p22 markers and their homozygous deletion in a metastatic prostate cancer. *Genomics* 1996; 35: 46-54.
28. Malins DC, Polissar NL, Gunselman SJ. Models of DNA structure achieve almost perfect discrimination between normal prostate, benign prostatic hyperplasia (BHP), and adenocarcinoma and have a high potential for predicting BHP and prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 259-64.
29. Bostwick DG. The pathology of incidental carcinoma. *Cancer Surv* 1995; 23: 7-18

30. Kastendieck H. Morphological features and problems of incidental prostatic carcinoma. In: Altwein, Faul, Schneider eds. Incidental carcinoma of the prostate. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 1991:47-55.
31. Altwein JE. Incidental carcinoma of the prostate: Conclusions. In: Altwein, Faul, Schneider eds. Incidental carcinoma of the prostate. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 1991: 269-70.
32. Battaglia S. Histogenesis of incidental carcinoma of the prostate. In: Altwein, Faul, Schneider eds. Incidental carcinoma of the prostate. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 1991: 64-73.
33. Roy CR, Horne D, Raife M, Pienkos E. Incidental carcinoma of prostate. Long-term follow-up. *Urology* 1990; 36(3): 210-13.
34. Huland H. Einführung zum Thema. Das lokalisierte Prostatakarzinom. *Urologe (A)* 1991; 30: 345-7.
35. Hörtl W, Kosak D, Probst K, Marberger M. Incidental carcinoma of the prostate: An improved modality for early detection. *Eur Urol* 1990; 18: 184-7.
36. Würnschimmel E, Lipsky H. Das inzidentelle Prostatakarzinom - »Wait and see« oder radikale Prostatektomie? *Urologe (A)* 1992; 31:48-51.
37. Juusela H, Ruutu M, Permi J, Jauhainen K, Talja M. Can fine needle aspiration biopsy detect incidental prostatic carcinoma (T1) prior to TUR? *Eur Urol* 1992; 21: 131-3.
38. Honig SC, Stilmant MM, Klavans MS, Freedlund MC, Siroky MB. The role of fine-needle aspiration biopsy of the prostate in staging adenocarcinoma. *Cancer* 1992; 69: 2978-82.
39. Chang CP, Chang YH, Chiang-Hung, Chen MT, Chang LS. Incidental adenocarcinoma of the prostate: A retrospective analysis. *Eur Urol* 1991; 20: 282-6.
40. Waaler G, Ludvigsen TC, Stenwig AE. Prognosis of incidental prostatic cancer in Aust-Agder County, Norway. *Eur Urol* 1990; 18:179-83.
41. Lange PH. Future studies in localized prostate cancer. What should we do? Hamper UM, Partin AW, Epstein JI. Incidence of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in sextant needle biopsy specimens. *Urology* 1997; 49(3): 367-73.
57. 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(4): 558-63.
58. Bostwick DG, Srigley JR. Premalignant lesions. In: Bostwick DG ed. Pathology of the prostate. New York, Edinburgh, London: Churchill Livingstone, 1990: 37-59.
59. Helpap B. Atypical hyperplasia, intraepithelial neoplasia, and incidental carcinoma of the prostate. In: Altwein, Faul, Schneider eds. Incidental carcinoma of the prostate. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 1991: 74-91.
60. Brawer MK, Bigler SA, Sohlberg OE, Nagle RB, Lange PH. Significance of prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy. *Urology* 1991; XXXVIII(2): 103-7.
61. Brawer MK. Prostatic intraepithelial neoplasia: A premalignant lesion. *Hum Pathol* 1992; 23: 242-8.
62. McNeal JE, Villers A, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Micro-carcinoma in the prostate: Its association with duct-acinar dysplasia. *Hum Pathol* 1991; 22: 644-52.
63. Chou P, Ray V, Shaw M, Rubenstein M, Guinan P. An immuno-histologic characterization of human prostatic atypical hyperplasia. *Urol Res* 1990; 18: 193-6.

64. Partin AW, Carter HB. The use of prostate-specific antigen and free/total prostate-specific antigen in the diagnosis of localized prostate cancer. *Urol Clin N Am* 1996; 23(4): 531-40.
65. Katz AE, de Vries GM, Benson MC et al. The role of the reverse-transcriptase polymerase chain reaction assay for prostate-specific antigen in the selection of patients for radical prostatectomy. *Urol Clin N Am* 1996; 23(4): 541-9.
66. Lerner SE, Jacobsen SJ, Lilja H et al. Free, complexed, and total serum prostate-specific antigen concentrations and their proportions in predicting stage, grade, and deoxyribonucleic acid ploidy in patients with adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1996; 48(2): 240-8.
67. Jette DC, Kreutz FT, Malcolm BA, Wishart DS, Noujaim AA, Suresh MR. Epitope mapping of prostate-specific antigen with monoclonal antibodies. *Clin Chem* 1996; 42(12): 1961-9.
68. Keetch DW, McMurtry JM, Smith DS, Andriole GL, Catalona WJ. Prostate specific antigen density versus prostate specific antigen slope as predictors of prostate cancer in men with initially negative prostatic biopsies. *J Urol* 1996; 156: 428-31.
69. Becker C, Lilja H. Individual prostate-specific antigen (PSA) forms as prostate tumor markers. *Clin Chim Acta* 1997; 257: 117-32.
70. Ordonez NG, Ro JY, Ayala AG. Application of immunocytochemistry in the pathology of the prostate. In: Bostwick DG ed. *Pathology of the prostate*. New York, Edinburgh, London: Churchill Livingstone, 1990: 137-60.
71. Aallsbrook WC, Simms WW. Histochemistry of the prostate. *Hum Pathol* 1992; 23: 297-305.
72. Litwin MS, deKernion JB. Perspectives on the problem of prostate cancer. *J Urol* 1994; 152: 1680-81.
73. Miller GJ, Cygan JM. Morphology of prostate cancer: the effects of multifocality on histological grade, tumor volume and capsule penetration. *J Urol* 1994; 152: 1709-13.