

# Патоморфологическая характеристика и особенности карциномы предстательной железы. Значение простатической интраэпителиальной неоплазии

К.М. Пожарисский, д-р мед. наук, проф., А.В. Воробьев, канд. мед. наук

*...морфологическое исследование новообразований этого органа, с одной стороны, обеспечивает важную информацию для рационального лечения больного и оценки прогноза заболевания, с другой стороны, оно представляет собой сложную диагностическую задачу, решение которой требует высокой квалификации патолога и хорошего оснащения патологоанатомического подразделения.*

В предстательной железе наблюдается большое разнообразие морфологических типов рака, но львиная доля из них приходится на так называемую обычную аденокарциному ацинарного происхождения.

## Классификация первичных эпителиальных опухолей предстательной железы

Тип опухоли	Частота встречаемости, %
Простатическая интраэпителиальная неоплазия	2,0–16*
Обычная аденокарцинома	90–95**
Специальные варианты аденокарциномы и другие виды рака	5–10**
Простатическая протоковая аденокарцинома	0,4–1,0
Муцинозная (коллоидная) аденокарцинома	0,4
Перстневидноклеточный рак	25 наблюдений
Аденосквамозный рак	
Плоскоклеточный рак	0,5
Базалоидный и аденокистозный рак	Единичные наблюдения
Переходноклеточный рак	1,0–4,0
Мелкоклеточный рак	Несколько десятков наблюдений
Саркоматоидный рак	Несколько наблюдений
Лимфоэпителиомоподобный рак	Одно наблюдение
Недифференцированный рак	Единичные наблюдения

\* Частота встречаемости PIN при выполнении игольных биопсий.

\*\* Процент среди всех раков предстательной железы.

Поэтому в данном сообщении речь пойдет практически только об обычной аденокарциноме, которая представляет основную форму опухолевой патологии предстательной железы.

Целью патологоанатомического исследования рака предстательной железы является получение необходимой информации для рационального планирования будущей терапии больного и определения прогноза заболевания. Для этого требуется установить:

- гистологический тип опухоли;
- градацию по Глиссону;
- патологоанатомическую стадию, которая включает оценку объема новообразования, экстрапростатического распространения его в семенные пузырьки, лимфатические узлы;
- состояние края резекции и инвазию сосудов.

Точный диагноз аденокарциномы предстательной железы основывается на детальном знании ее многочисленных гистологических вариантов и идентификации признаков инвазии, а также на выявлении цитологических изменений, особенно касающихся ядер опухолевых клеток [5,10,14,15]. Другими словами, цитологические черты в случаях сомнительных структурных нарушений приобретают решающее значение в установлении диагноза рака предстательной железы.

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ [15]

### I. Гистологическая структура Нарушение структуры

Маленькие плотно расположенные железы  
Относительно одинаковые по форме железы  
Опухолевые железы отличаются по внешнему виду от окружающих желез

Гломерулоидные структуры  
Щели вокруг опухолевых желез

**Признаки инвазии**

Маленькие опухолевые железы располагаются между откровенно доброкачественными железами

Сливающиеся железы, тяжи и одиночные клетки

Расслоение мышечных волокон опухолевыми железами

Перинеуральная или интраневральная инвазия

Распространение опухолевых элементов за пределы предстательной железы, т. е. обнаружение их в жировой клетчатке

Несомненное расположение опухолевых структур в просвете сосудов

**II. Отсутствие базально-клеточного слоя вокруг подозрительных желез**

**III. Изменения ядер клеток**

Увеличение размеров  
Гиперхроматоз  
Неправильность очертаний ядерной мембраны  
Парахроматиновое просветление  
Наличие митозов  
Ядрышки  
Отчетливо выражены  
Множественные  
Эксцентричные

**IV. Изменения цитоплазмы (тинкториальные отличия от соседних явно доброкачественных желез)**

Амфотильная цитоплазма  
Чрезмерно светлая или бледная цитоплазма

**V. Содержимое просвета желез**

Тонкий голубой муцин  
Хлопьевидный розовый гранулярный материал  
Кристаллоиды  
Некротические массы

**VI. Вспомогательные (или поддерживающие) черты**

Коллагеновые микроузлы (могут быть в просвете ацинусов или около них)

Наличие простатической интраэпителиальной неоплазии высокой степени в препарате

Отсутствие окраски на цитокератины высокой молекулярной массы вокруг атипических желез.

Поддерживающие, цитоплазматические признаки и содержимое просвета желез также играют роль в установлении правильного диагноза, однако никогда не являются определяющими сами по себе.

Общие черты аденокарциномы предстательной железы лучше всего описываются при рассмотрении ставших теперь классическими признаков ее стадирования по D.F.Gleason [7,8].

Наиболее редкий образец Глисон 1 состоит из плотно упакованных мелких или среднего размера ацинусов с довольно небольшими вариациями в их размере

и форме (рис.1). Между опухолевыми железами имеется очень мало стромы. Базальный клеточный слой отсутствует. Ядра неопластических клеток слегка увеличены и проявляют слабую атипию; по крайней мере, некоторые из них содержат ядрышки, превышающие 1,5 мкм в диаметре. Этот тип изменений обычно бывает виден только в переходной зоне железы и поэтому не выявляется при стандартной игольной биопсии.

При степени 2 по Глисону имеется более рассредоточенное расположение ацинусов, которые более вариабельны в размерах и форме. Разграничение степени 1 и 2 по Глисону часто очень трудно и не имеет практического значения. Этот образец также обычно возникает в переходной зоне и, как правило, встречается при трансуретральной резекции или в простатэктомическом препарате.

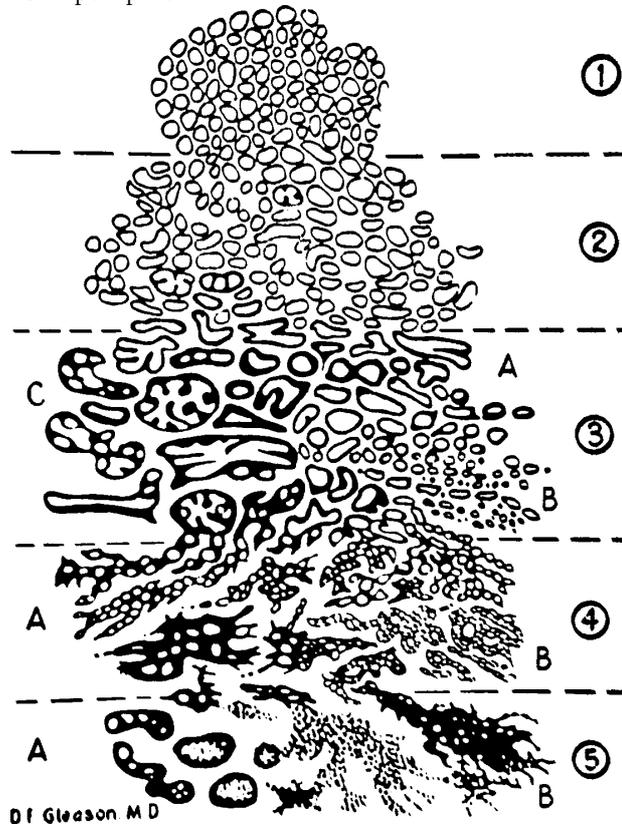


Рис. 1. Схема градирования аденокарциномы предстательной железы по Глисону [7].

- 1 – плотно упакованные мелкие, однообразные железы, разделенные узкими прослойками стромы; четкий край опухоли;
- 2 – рыхло упакованные железы, несколько отличающиеся друг от друга размером и формой; неправильные очертания опухоли;
- 3:А – рассредоточенные крупные железы с неправильными очертаниями,
- 3:В – рассредоточенные очень мелкие железы,
- 3:С – папиллярные и крибозные массивные комплексы с гладкими контурами;
- 4:А – слившиеся железы, «рваная» зона инвазии,
- 4:В – такого же характера структуры, образованные большими светлыми клетками («гипернефроидный» вариант);
- 5:А – почти солидные округлые массы с центральным некрозом («комедокарцинома»),
- 5:В – анапластические структуры, «рваная» зона инвазии.

Таблица 1. Злокачественные и доброкачественные изменения, требующие дифференциального диагноза [15, с сокращениями]

Карцинома	Доброкачественные состояния
Аденокарцинома стадий 1,2 и 3А, В по Глиссону	Атипическая аденоматозная гиперплазия Постатрофическая гиперплазия Базально-клеточная гиперплазия Нефрогенная аденома Гиперплазия желез слизистой оболочки семенного бугорка Гиперплазия мезонефрогенных остатков
Карцинома стадии 3В с «атрофическими чертами»	Атрофия
Аденокарцинома стадии 3С (крибриформная) по Глиссону	Крибриформная гиперплазия Нормальная центральная зона
Карцинома стадии 4В по Глиссону	Грануломатозный простатит Параанглии
Карцинома стадии 5В по Глиссону	Хронический простатит
Аденокарцинома с «пенистыми» железами	Ксантогрануломатозный простатит/ксантома Куперовской железы
Псевдогиперпластическая карцинома	Доброкачественная узловая гиперплазия
Оксифильная карцинома	Малакоплакия
Карцинома с резко выраженным эозинофильным материалом в просвете желез	Гиперплазия мезонефрогенных остатков
Карцинома со склерозом стромы	Склерозирующий аденоз Склеротическая атрофия
Карцинома без каких-либо особенностей	Реактивная атипия, включая радиационные изменения Семенные пузырьки / эякуляторный проток
Карцинома с эффектом гормональной терапии	Атрофия
Карцинома с радиационными изменениями	Атрофия

Аденокарцинома, которая соответствует степени 3А и 3В, характеризуется значительным рассредоточением желез и нарастанием разнообразия размеров и формы ацинусов: они становятся неправильными по очертаниям, угловатыми, удлинёнными и ветвятся. Некоторые железы образованы мелкими клетками с довольно скудной цитоплазмой, придающей им «темный» вид, симулируя атрофию желез. Иногда выявляется перинеуральная инвазия и присутствуют ядерные признаки аденокарциномы. «Перемешивание» раковых железок с неопухолевыми является важной чертой аденокарциномы степени 3 по Глиссону и отражает ее инвазивные свойства. При этой степени наблюдается вариант, отличительной чертой которого служит наличие округлых, гладких, очерченных масс желез с крибриформными и папиллярными структурами (степень 3С по Глиссону).

Аденокарцинома степени 4 по Глиссону характеризуется разрастанием слившихся желез или цепочек и тяжёлой ацинусов с малым количеством или полным отсутствием стромы в пределах опухолевых агрегатов. Распознавание этой степени опухолевых изменений очень важно, поскольку при их наличии резко ухудшается прогноз по сравнению с аденокарциномами 3 и более низких степеней. Крибозные структуры часты при аденокарциноме степени 4, но в отличие от степени 3 отдельные опухолевые агрегаты обычно больших размеров и более неправильных очертаний. Большин-

ство таких опухолей состоит из клеток со скудной эозинофильной или амфофильной цитоплазмой (степень 4А). Однако существуют разновидности опухоли с обильной светлой цитоплазмой (степень 4В), называемые поэтому гипернефроидными из-за их сходства с почечно-клеточным раком. Степень ядерной атипии варьируема в этой стадии: в большинстве случаев ядра крупные и неправильной формы с выраженными ядрышками, но некоторые ядра довольно маленькие и гиперхромные с неотчетливыми ядрышками.

Аденокарциномы степени 5 по Глиссону состоят из округлых и неправильных по очертаниям крибриформных опухолевых масс с центральным комедонекрозом (степень 5А). Наряду с такими структурами, может наблюдаться солидный и рассыпной рост (степень 5В). Иногда могут встречаться перстневидноподобные клетки. Морфология клеточных ядер при этой степени также разнообразна: могут быть видны маленькие темные и неправильной формы ядра с неотчетливыми ядрышками, но в большинстве случаев ядра бывают атипичными с отчетливыми, увеличенными ядрышками. Изредка наблюдаются гигантские клетки, но, в общем, ядерный полиморфизм в раке предстательной железы менее выражен, чем в большинстве других карцином.

Различные субкатегории в степенях 3, 4 и 5 обсуждаются из-за морфологических различий между ними, но эти субкатегории в пределах каждой степени, по-видимому, не имеют прогностического значения (с возмож-

ным исключением для степени 3С) и необязательны в практических заключениях.

Дифференциальная диагностика первичной аденокарциномы предстательной железы сложна. Широкий ряд нормальных непростатических структур, доброкачественные патологические процессы, такие как воспаление, атрофия, метаплазия, гиперплазия и изменения, обусловленные лечебными воздействиями, и вторичные опухоли могут симулировать аденокарциному предстательной железы различных степеней (табл. 1).

На протяжении нескольких десятилетий, начиная с работы А.С. Broders [1926], предпринимались многочисленные попытки создать систему морфологического градирования рака предстательной железы, отражающего клиническое поведение опухоли [Mostofi F.K., 1975; Gaeta J.F. и др., 1980; Bocking A. и др., 1982; Helppap B., 1993]. Наиболее популярной оказалась система D.F. Gleason [7,8], так как она обеспечивает полезную информацию для клинического ведения больного и оценки прогноза заболевания, а также проста и доступна для повседневного практического применения. В основу ее положено, главным образом, нарушение гистологической структуры опухоли (цитологические изменения при этом практически не учитываются), и поэтому определение степени карциномы по Глиссону проводится при малых и средних увеличениях микроскопа. Преобладающие по распространенности в препарате образцы (степени) аденокарциномы обозначаются как основные (первичные—primary), имеющие первостепенное значение, а карциноматозные изменения, занимающие меньшую площадь, рассматриваются как второстепенные (secondary). Суммирование степеней «основных» и «второстепенных» опухолевых поражений представляет подсчет (score) или сумму (sum) Глиссона, которая колеблется в диапазоне от 2 (1+1) до 10 (5+5). При наличии в препарате однообразных изменений подсчет Глиссона определяется удвоением показателя их степени.

Подсчет (сумма) по Глиссону входит в классификацию аденокарциномы предстательной железы по системе TNM под символом G:

G1 – хорошо дифференцированная; подсчет по Глиссону 2–4

G2 – умеренно дифференцированная; подсчет по Глиссону 5–6

G3 – от умеренно до плохо дифференцированной; подсчет по Глиссону 7

G4 – плохо дифференцированная; подсчет по Глиссону 8–10

Градация по Глиссону хорошо коррелирует с признаками распространения и радикальности удаления аденокарциномы предстательной железы (табл. 2).

Прогноз для больных раком предстательной железы очень индивидуален и зависит от свойств организма пациента, опухоли и характера лечения. Рассматривается до 35 прогностических и предсказательных факторов [11,12]. В самое последнее время принято решение подразделять прогностические признаки на 3 категории в зависимости от их значимости [6]. Категория I включает факторы, которые хорошо обоснованы в литературе и рекомендуются для широкого клинического использования. К категории II относятся парамет-

**Таблица 2. Соотношение подсчета по Глиссону с показателями распространения карциномы предстательной железы [5]**

Признак	Подсчет по Глиссону			
	5	6	7	8–10
Прорастание капсулы	16%	24%	62%	85%
Опухолевые элементы в крае резекции	20%	29%	48%	59%
Средний размер опухоли, см	2,2	2,7	5,1	4,0
Инвазия семенных пузырьков	1%	4%	17%	48%
Метастазы в лимфатические узлы	1%	2%	12%	24%

ры, в отношении которых получены обнадеживающие данные, но их использование может быть рекомендовано после проведения крупных мультицентровых испытаний. В категорию III входят факторы с недостаточной доказанностью их информативности для рекомендации к использованию (неизвестная польза).

### ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ [3]

#### Категория I Уровень PSA

Сумма по Глиссону

Патологоанатомическая стадия

Состояние краев резекции

#### Категория II Пloidность ДНК

Объем рака при радикальной простатэктомии

Объем рака в игловых биопсиях

Гистологический подтип

#### Категория III Перинеуральная инвазия

Микрометастазы в лимфатических узлах

«Полнота» ядер

Структура ядерного хроматина

Митотическая активность

Пролиферативная активность:

определяемая по экспрессии Ki-67

определяемая по экспрессии PCNA

Апоптоз

Производные PSA (например, отношение свободного к связанному

Рецепторы андрогенов

Нейроэндокринная дифференцировка

Человеческий железистый калликреин-2

Простатический специфический мембранный антиген

Плотность микрососудов

Интегрины

Трансформирующий фактор роста-бета.

Из вышеизложенного видно, что из 4 достоверных прогностических признаков 3 относятся к сфере деятельности патологоанатома. На рис. 2 изображена динамика появления рецидива после радикальной простатэктомии при разных величинах суммы по Глиссону [6]. При этом показателе, равном 2–4, рецидив в течение 7 лет не возник, а при сумме в 5–6 у некоторых больных отмечено прогрессирование заболевания, однако разница между этими двумя группами оказалась статистически недостоверной. Положение резко и достоверно ( $p < 0,0001$ ) ухудшилось при сумме 7, когда более чем

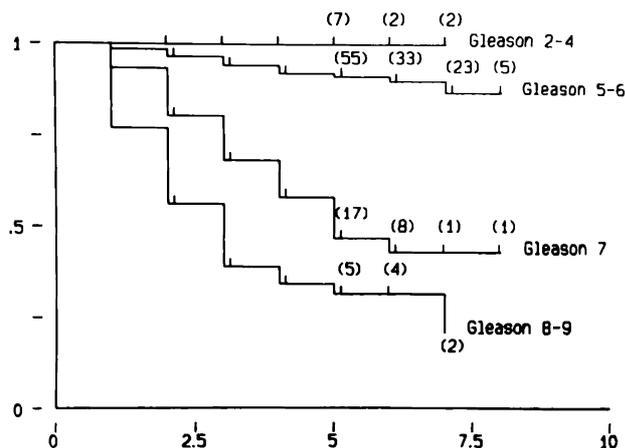


Рис. 2. Частота и сроки возникновения рецидива рака предстательной железы после радикальной простатэктомии в зависимости от суммы Глисона [6]. Здесь и на рис. 3: по оси абсцисс – время наблюдения, годы; по оси ординат – частота рецидивов.

у половины пациентов развился рецидив; еще больше рецидивов стало у больных с суммой 8–9, и разница между этими группами также оказалась статистически значимой ( $p=0,0002$ ).

Еще более демонстративное значение в прогнозе рака предстательной железы имеет патологоанатомическая стадия заболевания. Так, при отсутствии метастазов в тазовые лимфатические узлы рецидив после радикальной простатэктомии возникает только у четверти больных, а при их наличии – у всех пациентов на протяжении 6 лет (рис.3) [6].

У онкологов и патологоанатомов всегда существовало стремление выявить те изменения, которые предшествуют раку и ликвидация которых может предотвратить развитие злокачественной опухоли. В течение долгого времени под так называемыми предраковыми изменениями рассматривался широкий круг различных тканевых нарушений самой разнообразной природы (воспаление, дистрофия, диффузные и нодозные пролифераты, доброкачественные опухоли и т. д.). Естественно, что устранение этих изменений не привело к какому-либо сокращению заболеваемости раком. Дело кардинальным образом изменилось, когда сложились представления о карциноме *in situ*, а затем – об интраэпителиальной неоплазии, представляющих собою возможную предстadium инвазивного рака.

*Простатическая интраэпителиальная неоплазия (PIN) характеризуется пролиферацией секреторного эпителия в просвете желез, степень которой показывает спектр цитологических изменений, наивысшая выраженность которых неотличима от карциномы.* Высокой степени PIN территориально тесно связана с инвазивной аденокарциномой, особенно в периферической зоне предстательной железы [15].

Частота обнаружения PIN увеличивается с возрастом, достигая пика в шестом десятилетии и опережая возникновение большинства карцином более чем на 5 лет.

PIN имеет много общих иммунофенотипических и цитологических черт с карциномой (исчезновение виментина, коллагена IV типа, экспрессия коллагеназы IV типа, c-erbB-2, bcl-2, мутированных p53 и RB, выявление

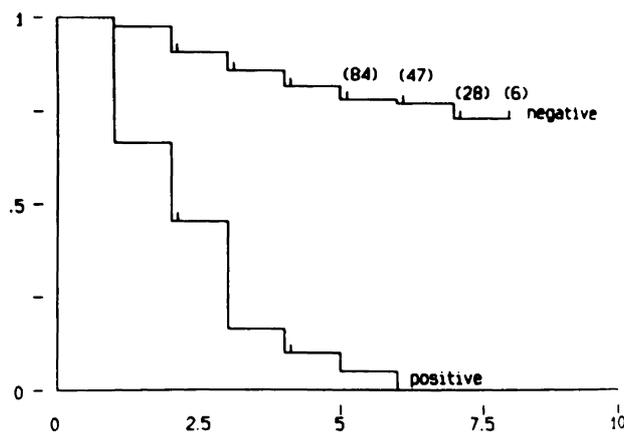


Рис. 3. Частота и сроки возникновения рецидива рака предстательной железы после радикальной простатэктомии в зависимости от отсутствия или наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах [6].

лектина Ulex europaeus, увеличение содержания металлопротеиназы и матрилизина, увеличение числа митозов, других пролиферативных маркеров –PCNA, Ki-67, MIB-1, увеличение ангиогенеза, изменения морфологии клеточных ядер, высокая частота анеуплоидии, хромосомных нарушений, появление белка nm 23-H1).

*Вышеприведенные сведения показывают тесное взаимоотношение между этими двумя состояниями, но окончательно не доказывают, что высокая степень PIN является предшественником развития рака. Высказывается мнение, что они оба вызываются одинаковыми этиологическими факторами, но наличие PIN недостаточно и необязательно для возникновения карциномы.* Подтверждением этого являются наблюдения рака предстательной железы у людей в третьем-четвертом десятилетии, когда не наблюдается PIN. Кроме того, в случаях раннего рака часто не выявляется его тесная связь с PIN.

Для клинициста важно помнить, что при PIN может наблюдаться подъем уровня PSA за счет разрежения и частичного исчезновения базальных клеток и усиленной васкуляризации вокруг таких фокусов. PIN обычно находится в периферической зоне предстательной железы, где она часто мультифокальна и где высокая степень ее часто сочетается с аденокарциномой.

В настоящее время принято подразделять PIN на две степени – низкую и высокую (рис.4): PIN1 относится к низкой степени; PIN2 и 3 – к высокой [1,2]. PIN1 бывает трудно отличить от нормальных и гиперпластических желез. В PIN высокой степени различают 4 структурных варианта (в порядке убывания частоты): пучковый, микропапиллярный, криброзный и плоский, в соответствии с которыми выделяют 4 гистологических подтипа. Эти подтипы не имеют клинического значения, но знание их важно для дифференциальной диагностики с другими патологическими изменениями предстательной железы. Изменения ядер клеток (увеличение размеров, гиперхроматоз с неравномерным распределением хроматина, парахроматиновые просветления, неправильные очертания ядерной мембраны, увеличение ядрышек – большие, неправильной формы, часто множественные) являются основополагающими признаками

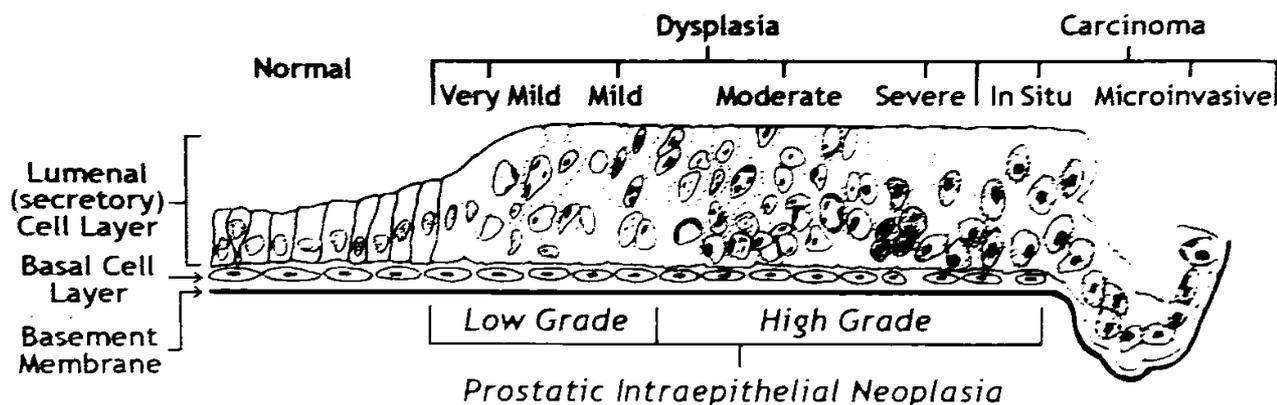


Рис.4. Схематическое изображение различных степеней простатической интраэпителиальной неоплазии (PIN) и ее предполагаемой связи с развитием аденокарциномы [2].

PIN высокой степени.

В сложных случаях дифференциальной диагностики PIN высокой степени с аденокарциномой и другими патологическими изменениями полезным может быть применение иммуногистохимических методик (выявление цитокератинов высокой молекулярной массы, CD 57, виментина, простатической кислой фосфатазы).

#### **ИЗМЕНЕНИЯ, КОТОРЫЕ МОГУТ СИМУЛИРОВАТЬ ПРОСТАТИЧЕСКУЮ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНУЮ НЕОПЛАЗИЮ (PIN)**

**Железы центральной зоны предстательной железы  
Семенные пузырьки / эякуляторный проток  
Реактивная атипия**

Воспалительная

При инфаркте

При облучении

**Метаплазия**

Переходноклеточная

Плоскоклеточная

**Гиперплазия**

Узловая гиперплазия с сосочками

Крибриформная гиперплазия

Атипическая базально-клеточная гиперплазия

**Карцином**

**Обычная аденокарцинома с крибозной структурой**

Протоковая аденокарцинома

Аденокистозная карцинома

Переходноклеточная карцинома.

Таким образом, дифференциальная диагностика PIN высокой степени должна проводиться с многочисленными нормальными структурами, реактивными, метапластическими и гиперпластическими изменениями и раком.

*Клиническое значение PIN.* PIN низкой степени не имеет какого-либо клинического значения; ее лишь можно спутать с нормальными и гиперпластическими структурами и реактивной атипией; ее взаимоотноше-

ния с раком точно не установлены.

В противоположность этому PIN высокой степени представляет собою важный диагноз, который должен быть установлен с осмотрительностью, особенно имея в виду необходимость разностороннего дифференциального диагноза. Если PIN высокой степени выявляется при игольной биопсии, должны быть предприняты последующие диагностические мероприятия для исключения инвазивной карциномы. Сочетанное обнаружение PIN высокой степени и карциномы не является абсолютно обязательным, но на их тесные взаимоотношения указывают некоторые клинические наблюдения и научные данные. Диагноз PIN высокой степени без сопутствующей карциномы должен побуждать к тщательному клиническому наблюдению и последующей биопсии, особенно если повышен уровень PSA в сыворотке крови или обнаружены подозрительные признаки при ректальном пальцевом и ультразвуковом исследовании [1]. Приблизительно у 50% больных с высокой степенью PIN без сопутствующей карциномы при игольной биопсии рак обнаруживается при последующих биопсиях [4,9,13]. Приведенные сведения указывают на то, что PIN высокой степени является важным маркером инвазивного рака. Хотя имеются убедительные доказательства, что PIN высокой степени является пренеопластическим поражением, агрессивное лечение не должно предприниматься при отсутствии диагноза аденокарциномы.

Подводя итоги всему сказанному и не останавливаясь на сложных технических методах изучения предстательной железы, можно заключить, что морфологическое исследование новообразований этого органа, с одной стороны, обеспечивает важную информацию, необходимую для рационального лечения больного и оценки прогноза заболевания, с другой стороны, оно представляет собой сложную диагностическую задачу, решение которой требует высокой квалификации патолога и хорошего оснащения патологоанатомического подразделения.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Bostwick D.G. Progression of prostatic intraepithelial neoplasia to early invasive // *Europ. Urol.* – 1996. – Vol. 30. – P. 145–152.
2. Bostwick D.G., Brawer M.K. Prostatic intraepithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer // *Cancer (Philad.)*. – 1987. – Vol. 59. – P. 588–794.

3. Bostwick D.G., Grignon D., Amin M.B. et al. Prognostic factors in prostate cancer: College of American Pathologists consensus statement 1999 // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2000. – Vol. 124. – P. 995–1000.
4. Davidson D., Bostwick D.G., Qian J. et al. Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies // *J.Urol.* – 1995. – Vol. 154. – P. 1295–1299.
5. Epstein J.I. *Prostate Biopsy Interpretation.* – *Biopsy Interpretation Series – Second Edition.* – Philadelphia, New York: Lippincott-Raven, 1995. – 272 p.
6. Epstein J.I., Pizov G., Walsh P.C. Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy // *Cancer (Philad.)*. – 1993. – Vol. 71. – P. 3582–3593.
7. Gleason D.F. Classification of prostatic carcinomas // *Cancer Chemother. Rep.* – 1966. – Vol. 50. – P. 125–128.
8. Gleason D.F., Mellinger G.T. and the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging // *J.Urol.* – 1974. – Vol. 111. – P. 58–64.
9. Kappel T.J., Kuskowski M., Willmont L., Cherwitz D.L. Prostatic intraepithelial neoplasia and atypical adenomatous hyperplasia (adenosis): a retrospective study with long-term follow-up // *J. Surg. Pathol.* – 1995. – Vol. 1. – P. 77–85.
10. Mostofi F.K., Sesterhenn I.A., Davis Ch.J. A pathologist's view of prostatic carcinoma // *Cancer (Philad.)*. – 1993. – Vol. 71. – P. 906–932.
11. Murphy W.M. Prognostic factors in the pathological assessment of prostate cancer // *Hum. Pathol.* – 1998. – Vol. 29. – P. 427–430.
12. Murphy W.M. The current status of the pathology of prostate cancer // *Cancer Control.* – 1998. – Vol. 5. – P. 500–506.
13. Raviv G., Jansen T., Zlotta A.R. et al. Prostatic intraepithelial neoplasia: influence of clinical and pathological data on the detection of prostate cancer // *J.Urol.* – 1996. – Vol. 156. – P. 1050–1055.
14. Thorson P., Humphey P.A. Minimal adenocarcinoma in prostate needle biopsy tissue // *Amer. J. Clin. Pathol.* – 2000. – Vol. 114. – P. 896–909.
15. Young R.H., Srigley J.R., Amin M.B. et al. *Tumors of the Prostate Gland, Seminal Vesicles, Male Urethra and Penis.* – *Atlas of Tumor Pathology – Third Series.* – Fasc. 28. – Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 2000. – 495p.