

М.І. Серветник, Ю.О. Поспішіль

## Клініко-морфологічні характеристики простатичної інтраепітеліальної неоплазії

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

**Ключові слова:** інтраепітеліальна неоплазія, морфологічні особливості, передміхурова залоза.

Простатична інтраепітеліальна неоплазія – це передінвазивний патологічний процес, що виникає у фіналі продовженої в часі внутрішньозалозистої клітинної проліферації епітелію протоків та ацинарних відділів простатичних залоз. Головне клінічне значення інтраепітеліальної неоплазії простати – роль індикатора можливої, співіснуючої з інтраепітеліальною неоплазією карциноми простати або, що значно важливіше, – роль попередника розвитку інвазивного раку передміхурової залози. Враховуючи, що простатична інтраепітеліальна неоплазія високого ступеня злоякісності асоціюється з високим ризиком розвитку аденокарциноми (30–90% випадків комбінується з аденокарциномою), а також те, що третина випадків інтраепітеліальної неоплазії прогресує та трансформується в інвазивну карциному протягом десяти років з моменту виникнення, здійснено спробу аналізу клінічних і морфологічних особливостей цієї патології на підставі даних наукової літератури і ретроспективного вивчення біопсійного матеріалу.

### Клинико-морфологические характеристики простатической интраэпителиальной неоплазии

М.И. Серветник, Ю.А. Постышль

Простатическая интраэпителиальная неоплазия – это прединвазивный патологический процесс, возникающий в финале пролонгированной во времени внутрижелезистой клеточной пролиферации эпителия протоков и ацинарных отделов простатических желез. Главное клиническое значение простатической интраэпителиальной неоплазии – это роль индикатора возможной сосуществующей с данной патологией карциномы или, что еще более важно, – роль предшественника в развитии инвазивной карциномы предстательной железы. Принимая во внимание, что простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени злокачественности ассоциируется с высоким риском развития аденокарциномы (30–90% случаев комбинируются с аденокарциномой), а также то, что треть случаев интраэпителиальной неоплазии прогрессирует и трансформируется в инвазивную карциному на протяжении десяти лет с момента возникновения, предпринята попытка анализа клинических и морфологических особенностей данной патологии на основании изучения данных научной литературы и ретроспективного исследования биопсийного материала.

**Ключевые слова:** интраэпителиальная неоплазия, морфологические особенности, предстательная железа.**Патология.** – 2011. – Т.8, №3. – С. 30–34

### Clinical and morphological characteristics of prostatic intraepithelial neoplasia

M.I. Servetnyk, Yu.O. Pospishil

Prostatic intraepithelial neoplasia is the preinvasive pathologic process which appears at the end of prolonged in time intraglandular cellular proliferations of prostatic ducts epithelium and acinar parts of glands of prostata. A major clinical importance of prostatic intraepithelial neoplasia is that it can be marker of coexisting prostate carcinoma or it can be predictor of development of invasive carcinoma of prostate. Taking into consideration that prostatic intraepithelial neoplasia of high grade of malignancy has been associated with high risk of carcinoma development (30-90% of confirmed prostatic intraepithelial neoplasia cases were combined with prostatic adenocarcinoma) and, as well, that prostatic intraepithelial neoplasia progresses and becomes invasive carcinoma within 10 years in one third cases we try to analyse clinical and morphological peculiarities of mentioned above pathology according to scientific literature data and retrospective examination of prostatic biopsies.

**Key words:** intraepithelial neoplasia, morphological peculiarities, prostata.**Pathologia.** 2011; 8(3): 30–34

Простатична інтраепітеліальна неоплазія (ПН) – це передінвазивний патологічний процес, що виникає у фіналі продовженої в часі внутрішньозалозистої клітинної проліферації епітелію протоків та ацинарних відділів простатичних залоз [2,22]. Нині термін ПН застосовується як єдиний синонім до термінологічного вислову «ПН високого ступеня злоякісності», який раніше кваліфікували як ПН 2–3 ступеня за 1–3-бальною шкалою). Водночас, ПН низького ступеня злоякісності у зв'язку з варіабельністю трактування патологів втратив свою актуальність і, відповідно, значення у клінічному використанні, хоча деякі експерти продовжують його використовувати у наукових дослідженнях. Аналогічною є ситуація з термінами «дисплазія» залозистого епітелію, «carcinoma in situ», «внутрішньопотокова карцинома»,

які нині майже не використовують у щоденній клінічній і патологоанатомічній практиці [2,12,21].

**Епідеміологія ПН.** Рак передміхурової залози і надалі продовжує залишатись провідною онкологічною патологією серед чоловіків. У США щорічно діагностують приблизно 200 000 нових випадків простатичних карцином [2,16]. Доведено, що щонайменше у третини чоловіків віком старше 50 років можна виявити латентну форму цього захворювання, що згодом трансформуватиметься у карциному з клінічними проявами. З метою скринінгу хворих та верифікації діагнозу у США щорічно проводять 1 300 000 біопсій передміхурової залози, в ході дослідження яких вперше ідентифікують 198 500 простатичних карцином. Частота виявлення ізольованої ПН при гістологічному дослідженні біопсій перед-

міхурової залози складає у середньому 9% (коливання в межах 4–16%), що становить 115 000 нових випадків ПН високого потенціалу злоякісності без поєднання з карциномами передміхурової залози.

Частота та розповсюдженість ПН зростає з віком пацієнтів. Це підтверджується даними автопсійних досліджень [2,17]. Кількість випадків ПН у комбінації з раком простати більша у чоловіків старшого віку, причому ПН у таких пацієнтів випереджує процес канцерогенезу щонайменше на 5 років. У масштабному патологоанатомічному дослідженні, проведеного Sark та співавторами, встановлено, що вперше ПН може бути діагностована навіть у чоловіків другої та третьої декади життя, причому у більшості зазначених спостережень вогнища ПН були уніфокальними та невеликими за розмірами [2]. У молодому віці ПН випереджує розвиток раку простати як мінімум на 10 років.

**Історичні аспекти проблеми.** У 1987 році на конференції доктор Gerald Murphy з колегами запропонував термін «простатична інтраепітеліальна неоплазія», дотримуючись етимології застосування подібного терміну у випадках діагностики такого ж патологічного процесу у шийці матки та з метою усунення певних незрозумілостей, що траплялись при використанні інших різноманітних термінологічних висловів для описання цього стану. Додатково запропоновано й систему градації ПН за 3-бальною шкалою (1, 2 та 3). На сьогодні більшість патологів відмовились від використання діагнозу «ПН-1», що, як свідчить практика, майже не корелює з ризиком виникнення раку простати. Одночасно патологи об'єднали дві наступні градації ПН 2 та 3 в одну, запропонувавши діагноз «ПН високого ступеня або потенціалу злоякісності» [2,10].

**Характеристика цитологічних змін при ПН високого ступеня злоякісності (ПНВСЗ).** ПНВСЗ виникає внаслідок послідовної, безперервної проліферації залозистих клітин у межах протоків різного калібру та ацинарних структур. Цитологічні зміни при ПНВСЗ проявляються, в першу чергу, змінами ядра, появою та збільшенням ядерця, що часто робить цей процес за характеристиками ядерно-цитоплазматичних співвідношень вкрай подібним до інвазивної карциноми. Ідентифікація яскраво виражених ядерця у клітинах аденогенного епітелію ацинарних і протокових структур дає змогу легко діагностувати ПН. Cheville та колеги описали чотири гістологічні варіанти ПНВСЗ: «купчастий», мікропапілярний, крібріформний і сплющений [2,10]. Клінічне значення цих варіантів нині видається практично однаковим.

В оточуючих основне вогнище ділянках, за свідченнями багатьох авторів, ПНВСЗ має здатність до прогресивної інвазії в базальний шар, а також поза його межі, таким чином проявляючи морфологічні особливості, властиві інвазивній карциномі. Руйнування базального шару ацинарних і протокових структур достатньо легко ідентифікують досвідчені патологи. З метою підтвердження явищ альтерації клітин базального шару Brawer

та співавтори запропонували використання моноклональних антитіл до високомолекулярних цитокератинів [2,8]. Цей варіант імуногістохімічного дослідження дозволяє відрізнити ПН від інвазивного раку [2,3,6,23]. Bostwick та колеги демонструють однакову тенденцію до мікроінвазії у всіх чотирьох гістологічних варіантах ПН [2,5].

**ПНВСЗ і карциноми передміхурової залози.** ПНВСЗ та інвазивні карциноми простати характеризуються багатьма спільними клінічними та морфологічними ознаками, серед них, зокрема, зростання частоти виникнення з віком пацієнтів, локалізація у периферійних зонах передміхурової залози (ПНВСЗ у перехідній зоні простати трапляється вкрай рідко – у 2–3% випадків), подібні ядерно-цитоплазматичні порушення тощо [2,13,24]. Також доведеною є позитивна кореляція ступеня ПН зі стадією пухлинного процесу та ступенем градації за Гліссоном [2,17].

ПНВСЗ і рак простати демонструють низку подібних генетичних і молекулярних маркерів, включаючи втрату алелей хромосоми 8p12-21, втрату довжини теломер та одночасне збільшення хромосом 7, 8, 10 та 12 [2,4,11,27]. Ідентифіковано понад 400 генів, аномальну експресію яких спостерігають як при ПНВСЗ, так і при інвазивній карциномі передміхурової залози [2,9]. Отже, ПН презентує проміжний патологічний стан аденогенного епітелію, перехідний від незмінених залозистих клітин до інвазивної карциноми, як за генетично-молекулярними, так і патоморфологічними характеристиками. Фенотипові клітинні зміни, що відбуваються в ході диференціації клітин при ПНВСЗ і КПЗ, визначають за допомогою експресії різноманітних пухлинних маркерів. Експресія антигенних детермінант простатичної кислоти фосфатази, простат-специфічного антигену, протеїнів цитоскелету та протеїну аннексин I прогресивно зменшується у випадках ПН порівняно з незміненим залозистим епітелієм [2,6,8,18,23,25].

**Пухлинні маркери.** Інші маркери, такі як C-erbB-2 (HER-2/neu) та C-erbB-3 онкопротеїни, c-met протоонкогени, bcl-2 онкопротеїн, декілька факторів росту, монооксиду азоту синтаза,  $\alpha$ -метилацил-CoA рацемаза, глікопротеїн A-80 та аполіпопротеїн D демонструють нерегульовану експресію у випадках ПН [2,14]. Нещодавно Henshall та інші у своїх дослідженнях довели доцільність використання проявів надмірної експресії p16INK4A у випадках ПН високого ступеня злоякісності як незалежного предиктора, що вказує на можливість приєднання до процесу карциноми передміхурової залози [2,15].

Наявність ПН створює передумови для змін довколишньої стромы. У першу чергу це стосується щільності розташування судин мікроциркуляторного русла, якщо збільшується у випадках ПН. Вважають, що ангиогенез та, як наслідок, неоваскуляризація пухлинної стромы можуть регулюватись факторами росту, що продукуються клітинами ПН [2,26]. Факт, що неоваскуляризація є також одним із важливих критеріїв оцінки стану стромы

карцином простати, ще більше підкреслює взаємозв'язок між цими двома патологічними процесами у передміхуровій залозі.

**ПН та рівень простат-специфічного антигену (ПСА).** Наступна ділянка досліджень – це вивчення корелятивних зв'язків між ПН та секрецією і підвищенням рівня сироваткового ПСА. Результати вивчення цього питання на сьогодні є достатньо контроверсійними. Спершу виявлено, що у чоловіків з проведеною простатектомією ПН спостерігали у випадках підвищеного ПСА [2,7]. Проте дещо пізніше Alexander та колеги довели, що ПН не призводить до наростання рівня ПСА [1,2]. Необхідно зазначити, що ідентифікація ізольованої ПН без простатичної аденокарциноми можлива лише у випадку якнайповнішого та найретельнішого дослідження тканини передміхурової залози [2,19].

**ПН, верифікована при біопсійному дослідженні.** Головне клінічне значення ПН – роль індикатора можливої співіснуючої з ПН карциноми простати або, що значно важливіше, попередника розвитку інвазивного раку передміхурової залози. Цій проблемі присвячено широкомасштабні дослідження, які розпочались у 1990-х роках та були спрямовані на гістологічну верифікацію інвазивних карцином простати у чоловіків з ПНВСЗ у результаті повторного біопсійного дослідження. Головний результат цих досліджень – тенденція до зменшення кількості виявлених випадків раку простати [2]. Слід зазначити, що такий результат став можливим лише завдяки запровадженню нової методології біопсійного дослідження. Сьогодні все частіше застосовують, так звану, розширену біопсію (представлена декількома біоптатами), на відміну від популярної в минулому секстантної. Ідентифікація ПН, асоційованої з карциномою, при первинній розширеній біопсії стає все частішою знахідкою в порівнянні з випадками виявлення раку в ході повторного дослідження після верифікованої інтраепітеліальної неоплазії [2,20]. Проведення ре-біопсії після діагностованої ПН можливе у випадках первинної секстантної біопсії [2]. Якщо ж ПН була виявлена в ході ініціальної розширеної біопсії, то хворому у подальшому рекомендовано проводити лише серійний моніторинг з визначенням рівня ПСА та пальцевого ректального дослідження [2]. Тільки у випадках прогресивного наростання концентрації сироваткового ПСА необхідно провести повторне біопсійне дослідження. Нещодавно опубліковано дані досліджень Lefkowitz та колег, згідно яких у 25% чоловіків з діагностованою при первинній розширеній біопсії ПН під час повторного біопсійного дослідження через три роки може бути верифікована карцинома ПЗ [2]. Більшість експертів вважають, що за відсутності аденокарциноми ПН не виступає морфологічним індикатором для інвазивних лікувальних інтервенцій.

#### **Мета роботи**

Враховуючи те, що ПН високого ступеня злоякісності асоціюється з високим ризиком розвитку аденокарциноми

(30–90% випадків комбінується з аденокарциномою), а також те, що третина випадків ПН прогресує та трансформується в інвазивну карциному протягом 10 років з моменту виникнення ПН, здійснено спробу аналізу клінічних і морфологічних особливостей цієї патології.

#### **Матеріали і методи дослідження**

Проведено ретроспективний аналіз результатів гістологічного дослідження 72 пункцій біопсії передміхурової залози (ПЗ), в яких морфологічно верифіковано ПН. Біопсійне дослідження ПЗ проводили з приводу клінічного діагнозу «доброякісна гіперплазія простати» – 60% випадків, з них у поєднанні «з підозрою на малігнізацію» – 28% спостережень, «підозра на рак простати» – 36%. Лише у 3% випадків біопсію проводили з приводу переконливих клінічних симптомів карциноми простати. Вік пацієнтів – у межах від 37 до 84 років. У 81% спостережень серологічно визначено рівень ПСА, рівні якого коливались від 1,2 нг/мл у випадку клінічно діагностованої гіперплазії ПЗ до 100 нг/мл у випадку з клінічними ознаками гіперплазії ПЗ з підозрою на малігнізацію та гострою затримкою сечі.

#### **Результати та їх обговорення**

У результаті патологоанатомічного дослідження 72 біоптатів ПЗ у 24% випадків діагностовано ПН низького потенціалу злоякісності, у 33% – ПН високого ступеня злоякісності, у 37% випадків верифіковано ПН без зазначення ступеня малігнізації, у 6% спостережень морфологічно ідентифіковано аденоз, хронічний простатит із нодозною гіперплазією та вогнищевою атрофією залоз. Найбільша кількість морфологічно верифікованих випадків ПН припадає на вікову групу 61–70 років – 44,4%, 37,5% випадків ПН діагностовано серед пацієнтів віком 71–80 років, по 1,4% спостережень – у віковій групі <40 років та >80 років, відповідно. Достатньо цікавими є виявлені корелятивні поєднання між рівнем сироваткового ПСА та патологоанатомічно діагностованою ПН. Як свідчать дані сучасної фахової літератури, концентрація ПСА у плазмі крові пацієнтів з ПН не змінюється та залишається нормальною [2]. У 75,8% наших спостережень концентрація сироваткового ПСА була підвищеною та складала 6–100 нг/мл, причому всього 27,8% випадків характеризувались наростанням рівня ПСА в межах так званої «сірої зони» – до 10 нг/мл. Тільки у 10 з досліджуваних випадків (17,2%) рівень ПСА у плазмі крові коливався в межах норми – 2,2–4,6 нг/мл. 8,6% спостережень супроводжувались зменшенням рівня ПСА нижче від нижньої межі норми та становили 1,2–1,5 нг/мл. Отже, у більшості досліджуваних випадків ПН, не залежно від ступеня злоякісності інтраепітеліальної неоплазії, рівень ПСА зростав і перевищував нормальні показники інколи у декілька разів. Це може свідчити про наступне: або у цих спостереженнях, крім ПН, в інших ділянках передміхурової залози могло існувати вогнище недіагностованої карциноми, що і служила джерелом інтенсивної секреції ПСА, або таким джерелом могли бути вже виявлені в

ході морфологічного дослідження інші процеси, на фоні яких виникла ПН – залозисто-стромальна гіперплазія чи хронічне запалення.

У більшості випадків (92%) морфологічні зміни залозистого епітелію, характерні для ПН, поєднувались з залозисто-стромальними гіперпластичними процесами, фокальним чи дифузним хронічним запаленням, вогнищевими проявами атрофії. Лише у 8% спостережень діагностовано інтраепітеліальну неоплазію без фонових морфологічних процесів у ПЗ, з них ПН-2 верифіковано у 84%, ПН-1 – у 6%. Для верифікації ПН-1 враховували наступні морфологічні ознаки: збільшення кількості аденогенного епітелію в ацинусах і протоках, розташування секретуючих клітин ближче до внутрішньої поверхні залоз, ядерний поліморфізм, наявність ядерця. Діагностичними критеріями ПН-2 були наступні морфологічні симптоми: наявність цито-архітектурних змін у залозистих ацинусах і протоках – формування папілярних і криброзних структур у залозистих просвітах, інколи – сплюснення внутрішньої поверхні клітинного ряду, збільшення розмірів ядер і ядерця у порівнянні з відповідними розмірами у випадках ПН-1, ядерний мономорфізм, характерна дезагрегація хроматину з локалізацією по периферії нуклеоплазми, порушення суцільності клітин базального пласту простатичних залоз, інколи – порушення структури базальної мембрани ацинарних відділів залоз.

#### Висновки

1. ПН найчастіше діагностують у чоловіків віком від 61 до 80 років, причому найбільша частина випадків ПН визначається у віковій групі 61–70 років, що корелює з даними фахової літератури.

2. На відміну від даних інших авторів, ПН у досліджуваних нами випадках супроводжувалась наростанням концентрації сироваткового ПСА, що, у свою чергу, може свідчити про наявність у пацієнта або морфологічно неверифікованої карциноми, або нодозної гіперплазії та запальних змін.

3. У більшості випадків морфологічно верифікована ПН розвивається на фоні адаптаційних гіперпластичних процесів залозистого епітелію та строми ПЗ, що підкреслює важливу роль у патогенезі цього процесу послідовної, безперервної проліферації залозистих клітин у межах протоків та ацинарних структур.

4. Цитологічні зміни при ПН проявляються, в першу чергу, збільшенням кількості аденогенного епітелію, змінами ядра, появою та збільшенням ядерця, що часто робить цей процес подібним за клітинно-клітинними взаємодіями до інвазивної карциноми; ідентифікація яскраво виражених ядерця у проліферуючих клітинах існуючих ацинарних і протокових структур дає змогу достовірно діагностувати ПН.

#### Література

1. Prostatic intraepithelial neoplasia does not appear to raise serum prostate-specific antigen concentration / E.E. Alexander, J. Qian, P.C. Wollan [et al.] // *Urology*. – 1996. – Vol. 47. – P. 693–698.
2. Ayala A.G. Prostatic intraepithelial neoplasia: recent advances / A.G. Ayala, J.Y. Ro // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2007. – Vol. 131 (8). – P. 1257–1266.
3. Bostwick D.G. Prostatic intraepithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer / D.G. Bostwick, M.K. Brawer // *Cancer*. – 1987. – Vol. 59. – P. 788–794.
4. Bostwick D.G. Atypical adenomatous hyperplasia of the prostate. Relationship with carcinoma in 217 whole-mount radical prostatectomies / D.G. Bostwick, J. Qian // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1995. – Vol. 19. – P. 506–518.
5. Atypical adenomatous hyperplasia of the prostate: morphologic criteria for its distinction from well-differentiated carcinoma / D.G. Bostwick, J. Srigley, D. Grignon [et al.] // *Hum. Pathol.* – 1993. – Vol. 24. – P. 819–832.
6. Bostwick D.G. Prostatic adenocarcinoma following androgen deprivation therapy: the new difficulty in histologic interpretation / D.G. Bostwick // *Anat. Pathol.* – 1998. – Vol. 3. – P. 1–16.
7. Serum prostate-specific antigen and prostate pathology in men having simple prostatectomy / M.K. Brawer, M.A. Rennels, R.B. Nagle [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* – 1989. – Vol. 92. – P. 760–764.
8. Brawer M.K. Markers of premalignant and early malignant lesions/ M.K. Brawer // *J. Cell. Biochem. Suppl.* – 1992. – Vol. 16H. – P. 30.
9. Alterations in gene expression profiles during prostate cancer progression: functional correlations to tumorigenicity and down-regulation of selenoprotein-P in mouse and human tumors / A. Calvo, N. Xiao, J. Kang [et al.] // *Cancer Res.* – 2002. – Vol. 62. – P. 5325–5335.
10. Cheville J.C. The focus of «atypical glands, suspicious for malignancy» in prostate needle biopsy specimens: incidence, histologic features, and clinical follow-up of cases diagnosed in a community practice / J.C. Cheville, M.J. Reznicek, D.G. Bostwick // *Am. J. Clin. Pathol.* – 1997. – Vol. 108. – P. 633–640.
11. Allelic loss on chromosome 8p12-21 in microdissected prostatic intraepithelial neoplasia / M.R. Emmert-Buck, C.D. Vocke, R.O. Pozzatti [et al.] // *Cancer Res.* – 1995. – Vol. 55. – P. 2959–2962.
12. Epstein J.L. OA-519 (fatty acid synthase) as an independent predictor of pathologic state in adenocarcinoma of the prostate / J.L. Epstein, M. Carmichael, A.W. Partin // *Urology*. – 1995. – Vol. 45. – P. 81–86.
13. Incidence and clinical significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in TURP specimens / P.B. Gaudin, I.A. Sesterhenn, K.J. Wojno [et al.] // *Urology*. – 1997. – Vol. 49. – P. 558–563.
14. Apolipoprotein-D: a novel cellular marker for HGPIN and prostate cancer / R.E. Hall, D.J. Horsfall, Stahl J. [et al.] // *Prostate*. – 2004. – Vol. 58. – P. 103–108.
15. Overexpression of the cell cycle inhibitor p16INK4A in high-grade prostatic intraepithelial neoplasia predicts early relapse in prostate cancer patients / S.M. Henshall, D.I. Quinn, C.S. Lee [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2001. – Vol. 7. – P. 544–550.
16. Cancer statistics. 2004 / A. Jemal, R.C. Tiwari, T. Murray [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2004. – Vol. 54. – P. 8–29.
17. Jenkins R.B. Detection of c-myc oncogene amplification and chromosomal anomalies in metastatic prostatic carcinoma by fluorescence in situ hybridisation / R.B. Jenkins, J. Qian, M.M. Lieber // *Cancer Res.* – 1997. – Vol. 53. – P. 524–531.

18. Dysregulation of annexin I protein expression in high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer / J.S. Kang, B.F. Calvo, S.J. Maygarden [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2002. – Vol. 8. – P. 117–123.
19. Kim H.L. Prevalence of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and its relationship to serum prostate specific antigen / H.L. Kim, X.J. Yang // *Int. Braz. J. Urol.* – 2002. – Vol. 28. – P. 413–417.
20. Is repeat prostate biopsy for high-grade prostatic intraepithelial neoplasia necessary after routine 12-core sampling? / G.K. Lefkowitz, G.S. Sidhy, P. Torre [et al.] // *Urology.* – 2001. – Vol. 58. – P. 999–1003.
21. McNeal J.E. Intraductal dysplasia: a premalignant lesion of the prostate / J.E. McNeal, D.G. Bostwick // *Hum Pathol.* – 1986. – Vol. 17. – P. 64–71.
22. Brawer M.K. Prostatic Intraepithelial Neoplasia: An Overview / M.K. Brawer // *Rev. Urol.* – 2005. – Vol. 7 (Suppl 3). – P. S11–S18.
23. Nagle R.B. Phenotypic relationships of prostatic intraepithelial neoplasia to invasive prostatic carcinoma / R.B. Nagle, M.K. Brawer, J. Kittelson // *Am. J. Pathol.* – 1991. – Vol. 138. – P. 119–128.
24. Pacelli A. Clinical significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in transurethral resection specimens / A. Pacelli, D.G. Bostwick // *Urology.* – 1997. – Vol. 50. – P. 355–359.
25. Expression of metalloproteinase genes in human prostate cancer / M.S. Pajouh, R.B. Nagle, R. Breathnach [et al.] // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 1991. – Vol. 117. – P. 144–150.
26. Siegal J.A. Topography of neovascularity in human prostate carcinoma / J.A. Siegal, E. Yu, M.K. Brawer // *Cancer.* – 1995. – Vol. 75. – P. 2545–2551.
27. Evidence of multifocality of telomere erosion in high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and concurrent carcinoma / B. Vukovic, P.C. Park, J. Al-Maghrabi [et al.] // *Oncogene.* – 2003. – Vol. 22. – P. 1978–1987.

**Відомості про авторів:**

Серветник М.І., к. мед. н., доцент каф. патологічної анатомії та судової медицини ЛНМУ ім. Данила Галицького.  
Поспішіль Ю.О., д. мед. н., професор, зав. каф. патологічної анатомії та судової медицини ЛНМУ ім. Данила Галицького.

**Адреса для листування:**

Серветник Марта Ігорівна. 79026, м. Львів, вул. Стрийська, 74, кв.7.  
Тел.: (032)275 54 97.  
E-mail: doctorservetnyk@gmail.com