

Иммунорфологические особенности мелкоацинарных структур с атрофическими изменениями в операционном материале предстательной железы

*1Белорусский государственный медицинский университет,
2УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» г.Минска*

В статье обсуждаются морфологические особенности атрофических процессов простаты и показано, что иммуногистохимия с использованием коктейля маркеров базальных клеток (цитокератина 34b-E12 и p63) и маркера онкогенеза (clone P504S) позволяет решить проблему диагностики атрофических процессов и рака простаты. Ключевые слова: очаговая атрофия, постатрофическая гиперплазия, пролиферативная воспалительная атрофия.

Изучение прогностических факторов, определение биологического потенциала, выработка морфологических критериев диагностики и протоколов лечения различных гиперпластических, предраковых процессов и рака предстательной железы (РПЖ) сохраняет свою актуальность и является одним из приоритетных направлений в области онкоурологии во всем мире [11]. Целый ряд гиперпластических, атрофических процессов, реактивных изменений и нормальных анатомических структур ПЖ, могут имитировать как предраковые процессы, так и аденокарциному ПЖ, приводя к необоснованным методам лечения, значительно снижающим качество жизни пациентов [4,7,8,10,14].

Интерес к патологическим процессам ПЖ с атрофическими изменениями обусловлен еще и тем, что ряд форм атрофии ПЖ (постатрофическая гиперплазия, пролиферативная воспалительная атрофия), протекающие с мелкоацинарной и/или внутрипротоковой пролиферацией эпителия, выделяются некоторыми исследователями в качестве потенциальных предшественников РПЖ.

Атрофия ПЖ характеризуется уменьшением размера предсуществующих желез и стромы и может быть разделена на две группы: очаговая и диффузная [17]. Диффузная атрофия является результатом уменьшения концентрации циркулирующих андрогенов и вовлекает в процесс ПЖ в целом, в то время как очаговая атрофия не связана с концентрацией андрогенов. Преимущественная локализация атрофических изменений ПЖ в периферической зоне ПЖ [17], где развивается приблизительно 75-80% РПЖ. Частота выявления атрофических изменений в материале аутопсий составляет 85% случаев и повышается с возрастом [4,17]. Очаги простой атрофии и постатрофической гиперплазии в виде мелкоацинарных структур могут имитировать инфильтративный рост вследствие сжатия и склеротических изменений стромы. В отдельных исследованиях показано, что склерозирующий вариант атрофии и очаги мелкоацинарной атрофии в

операционном материале и материале мультифокальных пункционных биопсий (МПБ) вызывают трудности в дифференциальной диагностике с мелкоацинарной аденокарциномой ПЖ и атрофическим вариантом РПЖ (Gleason score 4 – 6 или 7) [4,9,10,20]. В части случаев атрофические изменения ПЖ могут локализоваться в переходной зоне по периферии очагов аденоматозной гиперплазии.

Различные варианты атрофических изменений ПЖ не имеют какой-либо очерченной макроскопической картины и характерных клинических проявлений. Что касается предракового потенциала, считается, что диффузная и очаговая атрофия не ассоциируется с повышенным риском развития РПЖ или обнаружения его при повторном морфологическом исследовании ПЖ. Однако различные варианты атрофии часто сочетаются и, в ряде случаев, могут переходить друг в друга.

Очаговая предстательная атрофия (ОПА) – один из вариантов атрофии, характеризующийся мультифокальным расположением ацинарных структур в сочетании со склерозом без признаков цитологической атипии. Гистологически ОПА представлена очагами компактно расположенных мелких ацинусов, выявляющихся в различных фокусах, разделенных нормальными или гиперплазированными железами, иногда с кистозно-расширенными просветами. Большинство желез (90% всех поражений) содержат слой базальных клеток и гиперхромных эпителиальных клеток кубической формы. Цитоплазма секреторных клеток в атрофичных железах может варьировать от заметно уменьшенной и базофильной до незначительно уменьшенной и светлой. Часто в очагах ОПА в просвете ацинусов определяются амилоидные тела разного размера, кристаллоиды и кислые муцины не выявляются.

Ядра клеток мономорфны, нормального размера, часто с нерегулярным контуром, гиперхромные или просветленные с мелкими ядрышками. В то время как большинство клеток в ацинусах ОПА находятся в состоянии покоя [17], секреторные клетки в некоторых из них проявляют признаки повышенной пролиферативной активности [24] при отсутствии повышения апоптотического индекса [23] по сравнению с доброкачественным эпителием. Эти данные подтверждают мнение, что ОПА представляет *de novo* развивающийся пролиферативный и/или регенеративный процесс, являющийся результатом уменьшения клеточной популяции. [3].

Слой базальных клеток сохранен и определяется по периферии всех протоков и ацинусов, что подтверждается иммуногистохимическим методом (ИГХ) с использованием маркеров базальных клеток (цитокератина 34b-E12 и p63).

В строме выявляется выраженный склероз (60%), что способствует дольчатому характеру поражения при ОПА, гладкомышечные элементы атрофированы [1,8]. Также, в непосредственной близости от ОПА, предлагаемой рядом исследователей в качестве потенциального предшественника РПЖ [4], выявляются очаги хронического воспаления [17]. Постатрофическая гиперплазия (ПАГ, вторичная гиперплазия, постсклеротическая гиперплазия, гиперпластическая атрофия,

склеротическая гиперплазия, лобулярная гиперплазия) – один из вариантов атрофии, характеризующийся внутрипротоковой пролиферацией эпителия в сочетании с атрофией и склерозом, мультифокальным расположением, полиморфизмом ацинарных структур без выраженной цитологической атипии. [25]. Частота выявления ПАГ в материале простатэктомий составляет 18% [8]. Предраковый потенциал ПАГ в настоящее время не определен. Однако ряд исследователей предлагают ПАГ в качестве предракового процесса [25].

Преимущественная локализация ПАГ в периферической зоне ПЖ, в четверти случаев имеет место пространственная связь ПАГ и аденокарциномы ПЖ (почти в половине из которых ПАГ располагается в непосредственной близости от очагов РПЖ). В отдельных исследованиях показано, что именно ПАГ наиболее часто (в 36% случаев) имитировала мелкоацинарный РПЖ в случаях сомнительных диагнозов РПЖ при обнаружении мелкоацинарных структур в материале МПБ при окраске препаратов гематоксилином и эозином [14]. В связи с тем, что максимальный размер очагов колеблется, как правило, от 0,3 до 2,3 мм, ПАГ в операционном материале и материале МПБ может имитировать РПЖ, в том числе минимальный.

Гистологически ПАГ представлена очагами компактно расположенных мелких ацинусов, с расширенными, часто неправильной формы просветами, в которой мелкие округлые ацинусы представляют собой ответвления более крупных и звездчатых ацинусов. Железы в очагах ПАГ выстланы кубическим эпителием со скудной базофильной цитоплазмой, иногда с признаками апокриновой секреции и гранулярностью. В части ацинусов отмечаются очаги внутрипротоковой пролиферации эпителия с формированием многорядных структур. В просвете ацинусов может выявляться слизь, содержащая кислые муцины.

Ядра клеток очагово полиморфны, несколько увеличены, гиперхромные или просветленные с мелкими ядрышками. Пролиферативная активность ПАГ занимает промежуточное положение между доброкачественной гиперплазией ПЖ (ДГПЖ) и предстательной интраэпителиальной неоплазией (ПИН). Кроме того, частота мутаций p53 составляет 5,3%, что приблизительно соответствует таковой при ПИН (4,2%), в то время как в доброкачественных ацинусах мутаций данного гена не выявляется [25]. Выявление митотических фигур в материале ПЖ редко представляет диагностическую ценность, поскольку даже в очагах РПЖ не превышает 10%. Однако в ацинусах с ПАГ митотические фигуры не выявлялись [25].

Данные, относительно выявления слоя базальных клеток в очагах ПАГ противоречивы. Согласно Tsujimoto Y et all слой базальных клеток по периферии ацинусов интактный в 100% случаев, что подтверждается ИГХ (K903, цитокератин 5/6, p63). Однако, в некоторых исследованиях указывается на возможность фрагментации (до 50% случаев) или отсутствия слоя базальных клеток (до 8% случаев) по периферии ацинусов в очагах ПАГ [8,14]. Причем, в 79% из случаев с фрагментацией или утратой слоя

базальных клеток имела место позитивная реакция с P504S, что относительно всех случаев составило 46%.

В строме выявляется выраженный склероз, что способствует дольчатому характеру поражения при ПАГ, гладкомышечные элементы атрофированы. Также в очагах ПАГ и перифокально часто выявляется лимфогистиоцитарная инфильтрация.

Таким образом, ПАГ обладает рядом морфологических и биологических признаков, сближающих ее, скорее, с ПИН, нежели с РПЖ: мелкоацинарные структуры с участками фрагментации или отсутствия слоя базальных клеток, пролиферативным индексом и уровнем мутаций p53, занимающих промежуточное положение между ДГПЖ и ПИН. Однако, минимальные признаки цитологической атипии, сомнительные, в ряде случаев, результаты, показывающие фрагментацию слоя базальных клеток, умеренная пролиферативная активность – могут быть морфологическим выражением не столько предракового, сколько гиперпластического процесса.

Таблица 1

Диагностические признаки патологических процессов ПЖ с атрофическими изменениями и атрофического варианта РПЖ.

Признак	Очаговая атрофия	Постатрофическая гиперплазия	Аденокарцинома ПЖ
Локализация	Периферическая зона, реже переходная зона	Периферическая зона (пространственная связь с РПЖ - 25%), переходная зона	Периферическая зона
Архитектурные особенности			
Характер роста	Узловой, часто мультифокальный	Узловой, часто мультифокальный (85%)	Преимущественно инфильтративный
Линейный размер		0,3 до 2,3мм	0,8±0,5мм (min РПЖ)
Архитектоника	мелкоацинарное строение	мелкоацинарное строение с очагами внутрипротоковой пролиферации	Полиморфизм ацинарных инвазивных структур
Просвет			
Кристаллоиды	–	–	+
Амилоидные тельца	+	–	–
Кислый муцин	–	+	33%
Гистологические и цитологические особенности			
Цитологические особенности	Мономорфные клетки со скудной цитоплазмой	Мономорфные, нормального размера, часто гиперхромные или просветленные	Некоторый полиморфизм размера и формы клеток
Ядра	Мономорфные, нормального размера, часто гиперхромные или просветленные	Незначительно увеличены, мономорфные, часто гиперхромные или просветленные	Значительно увеличены, полиморфные, гиперхромные или просветленные
Ядрышки	мелкие или не визуализируются	мелкие или не визуализируются	1-2 и более крупные, четко очерченные
Слой базальных клеток	Интактный на всем протяжении	Интактный на всем протяжении	отсутствует
Базальная мембрана	сохранна	сохранна	инвазия
Экспрессия P504S	–	До 64%	В 100%
Изменения в перифокальных тканях			
Фиброз	60%	70%	+
Воспалительная инфильтрация	+	100%	±
Цитокинетика			
ИПА	ДГПЖ < ОПА	ДГПЖ < ПАГ < ПИН	ПИН < РПЖ
Мутации p53	–	ДГПЖ < ПАГ < ПИН	ПИН < РПЖ
митозы	–	–	+
Набор хромосом	диплоидный	диплоидный	анеуплоидия

ПАГ следует дифференцировать с атрофическим вариантом аденокарциномы и минимальной карциномой ПЖ, простой атрофией, базально-клеточной гиперплазией, предстательной интраэпителиальной неоплазией, атипической мелкоацинарной пролиферацией ПЖ.

В ряде исследований фигурирует термин пролиферативная воспалительная атрофия, которая рядом исследователей также предлагается в качестве вероятного предракового процесса.[12]. В очагах атрофии, пространственно связанных с хроническим воспалением, секреторный эпителий обладает высокой пролиферативной активностью [1,2,5,18]. Согласно одной из теорий канцерогенеза ПЖ, длительно существующее повреждение ткани ПЖ активными молекулами, такими как H₂O₂ и оксида азота (NO), происходящее из очагов перифокальной лимфогистоцитарной инфильтрации, при длительном взаимодействии их с ДНК секреторного эпителия могут вызывать различные генетические повреждения в виде точечных мутаций, делеций, транслокаций, что может способствовать канцерогенезу ПЖ в будущем [2,3,15,21,27]. Пролиферативная активность секреторного эпителия в очагах ПВА превышает таковую в нормальной эпителии и очагах аденоматозной гиперплазии, однако апоптотический индекс остается низким. Кроме того, соотношение пролиферация/апоптоз варьирует в зависимости от морфологических изменений в очагах ПВА. Уровень экспрессии Vcl-2 и GSTP1 в очагах ПВА на фоне ПАГ значительно выше, чем в окружающем нормальном эпителии. Предраковый потенциал ПВА, отчасти, подтверждает приобретение просветными клетками в очагах ПВА промежуточного фенотипа между секреторным эпителием и базальными клетками, дающими начало всем клеточным линиям простаты (экспрессия цитокератинов 8 и 18, рецепторов андрогенов, простат-специфического антигена и простатической кислой фосфатазы). [5,7,16,18,26].

Преимущественная локализация ПВА в периферической зоне ПЖ, реже – в переходной и центральной зонах. Гистологически очаги ПВА представлены ОПА и/или ПАГ [23], состоящие из желез различной формы и размеров, большинство из которых звездчатой формы без папиллярных структур, представленных двумя слоями клеток: слоем секреторного эпителия и базальных клеток с, преимущественно, лимфогистоцитарной инфильтрацией в непосредственной близости от очагов атрофии. [3,17]. В ряде случаев перифокально могут выявляться очаги активного воспаления с полиморфноклеточной инфильтрацией с вовлечением ацинарных структур и стромы, атрофией гладкомышечных элементов и вариабельной степенью развития фиброза. Очаги хронического воспаления представлены лимфоцитарным инфильтратом (CD3-позитивные Т клетки, CD20-позитивные В клетки) с различным числом CD68-позитивных макрофагов, вовлекающие как эпителиальные структуры, так и окружающую строму в различных соотношениях, а также в части очагов – эозинофильными лейкоцитами и плазматическими клетками. Признаки активного воспаления в строме, просвете ацинарных структур, секреторном эпителии выявляются в 60% случаев [1]. Мнение о том, что первично – воспаление или атрофия по-

прежнему дискутабельно. Однако, согласно данным Ravery V at all [22], признаки воспаления в ПЖ выявляются в более молодом возрасте, нежели атрофические процессы. Ряд исследователей выдвигают гипотезу, что ПВА может участвовать в развитии РПЖ опосредованно – через стадию ПИН, что подтверждают следующими данными: 1) увеличение пролиферативной активности в очагах ПВА, занимающей промежуточное положение между нормальным эпителием ПЖ и ПИН; 2) приобретение частью просветных клеток ПВА промежуточного фенотипа, выявляемое в очагах ПИН и РПЖ [16,26]; 3) преимущественная локализация ПВА, ПИН и РПЖ в периферической зоне ПЖ; 4) пространственная связь очагов ПВА и ПИН и выявление ПИН в пределах тех же самых желез, где присутствуют признаки ПВА.

Таким образом, предлагаемые в последние годы в качестве предраковых процессов очаговая атрофия, постатрофическая гиперплазия и пролиферативная воспалительная атрофия обладают рядом морфологических и биологических особенностей не только предраковых, но и регенеративных процессов на фоне хронического воспаления. Однако однозначного мнения в отношении их предракового потенциала по-прежнему нет.

С целью дифференциальной диагностики гиперпластических, атрофических и предраковых процессов от РПЖ первостепенное значение имеет ИГХ выявление слоя базальных клеток по периферии ацинусов и протоков ПЖ с использованием моноклональных антител к антигенам базальных клеток ПЖ. Наиболее информативной является комбинация моноклональных антител к высокомолекулярному цитокератину 34b-E12 (K903) и p63, обладающая более высокой чувствительностью и специфичностью окрашивания базальных клеток ПЖ [6,13]. Из маркеров канцерогенеза, в материале предстательной железы наиболее диагностически значимым в последнее время считается *α-methylacyl coA racemase, clone P504S*. [28].

Цель: оценить морфологические особенности мелкоацинарных структур ПЖ с атрофическими изменениями, протекающих с мелкоацинарной и/или внутрипротоковой пролиферацией эпителия с использованием метода иммуногистохимии.

Материал и методы

нами был изучен архивный операционный материал ПЖ, поступивший для гистологического исследования в отделение общей патологии УЗ «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» г.Минска в течение 2000 г. Из гистологических препаратов с мелкоацинарными структурами, подозрительными к раку ПЖ, окрашенных гематоксилином и эозином, был отобран 21 случай мелкоацинарной пролиферации с атрофическими изменениями ткани ПЖ, и переменными проявлениями цитологической атипии эпителия ацинусов.

С целью выработки дифференциально-диагностических критериев с различными формами РПЖ, проводилось ИГХ с одновременным использованием коктейля первичных моноклональных мышинных антител к высокомолекулярному цитокератину (ВМЦ) (clone 34YE12; Dako Cytomation

1:100), p63 (clone 4A4; Dako Cytomation 1:100) в 20 случаях и первичных моноклональных кроличьих антител к racemase P504S (AMACR, clone 13H4; Dako Cytomation 1:300) в 8 случаях. Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Проведение ИГХ позволило определить нозологическую принадлежность мелкоацинарных структур, в 5/20 случаев которых имела место ОПА, в 10/20 – ПАГ, в 5/20 – ПВА. В 1/21 случае в материале после дорезки парафиновых блоков мелкоацинарные структуры отсутствовали. Таким образом, при использовании ИГХ, во всех 20/21 информативных случаях (95,2%) была верифицирована природа мелкоацинарных структур с атрофическими изменениями. Также в 3/20 случаев было выявлено сочетание изучаемых нами процессов с высоко-и умеренно дифференцированным РПЖ (по 1 случаю каждой нозологической формы соответственно).

Экспрессия базальными клетками ацинусов 34b-E12+p63 выявлялась во всех случаях в нормальных ацинусах и отсутствовала в 3/3 случаев РПЖ. Чувствительность и специфичность ИГХ с применением 34b-E12+p63 составила по 100% соответственно. Экспрессия эпителиальными клетками P504S от слабой до умеренной степени выявлялась в 3/3 случаев РПЖ, слабовыраженная – в 1/2 случаев ПАГ. Экспрессия P504S в очагах ОПА и ПВА, во всех нормальных ацинусах и ацинусах с признаками гиперплазии не выявлялась. Таким образом, в 7/8 случаев без РПЖ экспрессия P504S не выявлялась. Чувствительность и специфичность ИГХ с применением P504S составила 100% и 87,5% соответственно.

Нами проведено изучение морфологических особенностей вышеназванных патологических процессов ПЖ, результаты которого представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Гистологические особенности мелкоацинарных структур с атрофическими изменениями в операционном материале ПЖ с использованием ИГХ.

Морфологические признаки	ОПА	ПАГ	ПВА
	5	10	5
Число случаев			
Архитектурные особенности			
Число ацинусов, Me, 25% и 75%	11	52.8 (17-88)	7
Характер роста	Очаговый (5/5)	Очаговый (10/10)	Очаговый (4/5)
Фрагментация слоя БК (ИГХ)	3/5	1/10	2/5
Цитологические особенности			
Гиперхромия ядер	5/5	4/10	1/5
Ядерный полиморфизм, mean, ±SD	1 (5/5)	1,6±0,5 (10/10)	2 (5/5)
по шкале от 0 до 3 баллов: 0-мономорфные, 1-слабовыраженный, 2-умеренно выраженный, 3-выраженный.			
Крупные ядрышки (>10% клеток)	0/5	8/10	5/5
Экспрессия AMACR	0 (3/3)	0 (1/2), 1 (1/2)	0 (3/3)
0-отсутствует, 1-крайне слабая, 2-слабовыраженная, 3-умеренно выраженная, 4-выраженная			
Содержимое просвета			
Голубой муцин	-	-	-
Кристаллоиды	-	-	1/5
Эозинофильный секрет	-	3/10	1/5
Перифокальная зона			
ПИН ВС в том же срезе	-	-	-
РПЖ	1/5	1/10	1/5
Аденоматозная гиперплазия ПЖ	4/5	8/10	-
Лимфогистиоцитарная инфильтрация	1 (1/5), 2 (3/5) 3 (1/5)	0 (2/10) 1 (3/10), 2 (5/10)	1 (1/5), 2 (3/5) 3 (1/5)
0-отсутствует, 1-слабовыраженная, 2-умеренно выраженная, 3-выраженная			
Полиморфноклеточная инфильтрация	1/5	1/10	3/5

Изученные атрофические процессы характеризовались очаговым расположением, лишь в 1/5 случаев ПВА выявлялся очагово-инфильтративный характер роста. Фрагментация слоя базальных клеток, подтвержденная ИГХ, оценивалась по шкале 1 – 5 баллов и выявлялась в очагах ОПА в 3/5 случаев, в 1/10 случаев ПАГ и 2/5 случаев ПВА (причем варьировала от фрагментации не более j периметра ацинусов до s периметра). Гиперхромия ядер выявлялась в 5/5 случаях ОПА, достоверно чаще выявлялась в очагах ПАГ (4/10), чем ПВА (1/5) (Fisher exact, p=0,0470). Степень полиморфизма ядер увеличивалась в направлении от ОПА (слабый полиморфизм в 5/5 случаев), к ПАГ (mean 1,6±0,5) и ПВА (умеренный полиморфизм в 5/5).

Отсутствие достоверных различий цитологической атипии, степени фрагментации слоя базальных клеток, выраженности лимфогистиоцитарной и полиморфноклеточной инфильтрации можно объяснить общностью морфогенеза атрофических изменений, однотипными изменениями в рамках нозологических форм и малым числом изученных случаев.

Выводы

1. Использование коктейля ИГХ маркеров (34b-E12+p63 и P504S) позволило в 95,2% верифицировать диагноз мелкоацинарных структур с атрофическими изменениями.
2. В большинстве очагов атрофии в материале из центральной и переходной зон ПЖ имеет место внутрипротоковая и/или мелкоацинарная пролиферация эпителия (75%).
3. Достоверных различий групп ОПА, ПАГ и ПВА по проявлениям цитологической атипии и фрагментации слоя базальных клеток между собой не выявлено. Гиперхромия ядер достоверно чаще выявлялась в группе ПАГ, нежели ПВА.

4. Чувствительность и специфичность ИГХ с применением 34b-E12+p63 составила по 100% соответственно. Чувствительность и специфичность ИГХ с применением P504S составила 100% и 87,5% соответственно.

Литература

1. Angelo, MM, Valerie, LM, Jonathan, IE, William, GN. Proliferative Inflammatory Atrophy of the Prostate. *Am J Pathol* 1999, 155:1985 – 1992,
2. Bartsch, H, Frank, N: Blocking the endogenous formation of N-nitroso compounds and related carcinogens. *IARC Sci Publ* 1996, 139:189 – 20117.
3. Bennett, BD, Richardson, PH, Gardner, WA: Histopathology and cytology of prostatitis. *Prostate Diseases*. Edited by H. Lepor and R. K. Lawson. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1993, pp 399 – 414
4. Billis, A: Prostatic atrophy: an autopsy study of a histologic mimic of adenocarcinoma. *Mod Pathol* 1998, 11:47 – 54
5. Bonkhoff, H, Stein, U, Remberger, K: The proliferative function of basal cells in the normal and hyperplastic human prostate. *Prostate* 1994, 24:114 – 118
6. Bonkhoff, H Thieme Stuttgart New York, pp2-9; *Pathologe* 19:1-11; *Virchows Arch.* 1998. – 433:195-202;
7. Bostwick, DG: Prospective origins of prostate carcinoma. Prostatic intraepithelial neoplasia and atypical adenomatous hyperplasia. *Cancer* 1996, 78:330 – 336
8. Cheville, JC, Bostwick, DG: Postatrophic hyperplasia of the prostate. A histologic mimic of prostatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1995, 19:1068 – 1076
9. Cina, STJ, Epstein, JI. Adenocarcinoma of the prostate with atrophic features. *Am J Surg Pathol* 1997. – 21: 289 – 295;
10. Egan, AJM, Lopez-Beltran, A, Bostwick, DG. Prostatic adenocarcinoma with atrophic features: malignancy mimicking a benign process. *Am J Surg Pathol* 1997. – 21:931 – 935
11. Foster, CS, Bostwick, DG, Bonkoff, H et al. Cellular and molecular pathology of prostate cancer precursors. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34 (Suppl. 205): 19-43
12. Geert, JLHL, Wesley, RG, Jessica, LH at all. Intermediate Cells in Human Prostate Epithelium Are Enriched in Proliferative Inflammatory Atrophy. *Am J Pathol* 162: 1529-1537.
13. Helpap, B. Benign prostatic hyperplasia. In: Forest CS, Bostwick DG (eds) *Pathology of the prostate. (Major problems in pathology, vol 34)* Saunders, Philadelphia London Toronto. 1997. pp 60-94
14. Herawi, M, Parwani, AV, Irie, J, Epstein, JI. Small glandular proliferations on needle biopsies: most common benign mimickers of prostatic adenocarcinoma sent in for expert second opinion. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29: 874 – 880.
15. Marzo, AM, Coffey, DS, Nelson, WG: New concepts in tissue specificity for prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1999, 53:29 – 39
16. Marzo, AM, Nelson, WG, Meeker, AM, Coffey, DS: Stem cell features of benign and malignant prostate epithelial cells. *J Urol* 1998, 160:2381 – 2392
17. McNeal, JE: Prostate. *Histology for Pathologists*, ed 2. Edited by SS Sternberg. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, pp 997 – 1017

18. McNeal, JE, Haillot, O, Yemoto, C: Cell proliferation in dysplasia of the prostate: analysis by PCNA immunostaining. *Prostate* 1995, 27:258 – 268
19. Novis, D A, Zarbo, R J, Valenstein, P A. Diagnostic uncertainty expressed in prostate needle biopsies. A college of American pathologists Q-probes study of 15753 prostate needle biopsies in 332 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 687-692.
20. Oppenheimer, JR, Wills, ML, Epstein, JI. Partial atrophy in prostate needle cores. Another diagnostic pitfall for the surgical pathologist. *Am J Surg Pathol* 1998. – 22:440 – 445
21. Platz, EA: Prostatitis and prostate cancer. *New Dev Prostate Cancer Treatment* 1998, 3:71 – 73
22. Ravery, V, Goldblatt, L, Royer, B at all. Extensive biopsy protocol improves the detection rate of prostate cancer. *J Urol* 2000;164:393-6.
23. Ruska, KM, Sauvageot, J, Epstein, JI: Histology and cellular kinetics of prostatic atrophy. *Am J Surg Pathol* 1998, 22:1073 – 1077
24. Stiens, R, Helpap, B, Bruhl, P: The proliferation of prostatic epithelium in chronic prostatitis. *Urol Res* 1975, 3:21 – 24
25. Tsujimoto, Y, Takayama, H, Nonomura, N at al. Postatrophic hyperplasia of the prostate in Japan: histologic and immunohistochemical features and p53 gene mutation analysis. *Prostate* 2002 Sep 1; 52 (4):279-87
26. Verhagen, AP, Ramaekers, FC, Aalders, TW at al. Colocalization of basal and luminal cell-type cytokeratins in human prostate cancer. *Cancer Res* 1992, 52:6182 – 6187
27. Weitzman, SA, Gordon, LI: Inflammation and cancer: role of phagocyte-generated oxidants in carcinogenesis. *Blood* 1990, 76:655 – 663
28. Zhou, M, Aydin, H, Kanane, H et al. How often does alpha-methylacyl-CoA-racemase contribute to resolving an atypical diagnosis on prostate needle biopsy beyond that provided by basal cell markers? *Am J Surg Pathol*. 2004;28:239-243.