

Дуб А.А., Юсупова И.Р.

Характеристика экспрессии цитокератинов D2-40, AE1/AE3, высокомолекулярного цитокератина (34 β E12) и маркера онкогенной трансформации AMACR (P504S) при атипической мелкоацинарной пролиферации и аденокарциноме предстательной железы

ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России кафедра патологической анатомии и судебной медицины, г. Челябинск

Dub A. A., Usupova I. R.

Properties expression of cytokeratins D2-40, AE1/AE3, high molecular weight cytokeratin (34 β E12), and marker of cancer such as AMACR (P504S) in atypical small acinar proliferation and adenocarcinoma of the prostate

Резюме

Исследовано 480 биоптатов предстательной железы 80 пациентов с атипической мелкоацинарной пролиферацией и аденокарциномой предстательной железы, сформировано 4 группы исследования: 1-я — 20 пациентов с атипической мелкоацинарной пролиферацией; 2-я — 20 с высокодифференцированной аденокарциномой; 3-я — 20 с умереннодифференцированной аденокарциномой; 4-я группа — 20 с низкодифференцированной аденокарциномой и 5-я группа (контроль) — 60 препаратов предстательной железы 10 мужчин, погибших от насильственных причин. Использованы морфологические и статистические методы исследования. Экспрессия базальными клетками панцитокератина AE1/AE3 при атипической мелкоацинарной пролиферации и группой контроля одинакова, но выше при низкодифференцированной аденокарциноме. Установлена зависимость уровня экспрессии панцитокератина AE1/AE3 цитоплазмой эпителия от степени дифференцировки аденокарциномы. Экспрессия цитокератина 34 β E12 не зафиксирована лишь в низкодифференцированной аденокарциноме. Между атипической мелкоацинарной пролиферацией и аденокарциномой высокой и умеренной степенью дифференцировки установлены различия ($p=0,02$, $p=0,002$). Выявлены достоверные различия в уровне экспрессии AMACR (P504S) между низкодифференцированной и высокодифференцированной аденокарциномой ($p=0,0001$), низкодифференцированной и умереннодифференцированной ($p=0,0004$), высокодифференцированной и умереннодифференцированной аденокарциномой ($p=0,0007$).

Ключевые слова: атипическая мелкоацинарная пролиферация предстательной железы цитокератины, AMACR (P504S), аденокарцинома

Summary

The study includes 480 prostate biopsy specimens from 80 patients with atypical small acinar proliferation and prostate adenocarcinoma, which were divided into four groups: the 1 st group — 20 patients with atypical small acinar proliferation; the 2 nd group — 20 patients with adenocarcinoma of high grade; the 3 rd group — 20 patients with adenocarcinoma of the medium grade; 4 th group — 20 patients with adenocarcinoma of the low grade; 5 th — group 60 samples of histologically normal prostate from 10 men had violent causes of death (control group). Morphological and statistical research methods were used. As a result, pancytokeratin AE1/AE3 had the same level of expression in basal cells of atypical small acinar proliferation and control group. Low-grade adenocarcinoma were strongly positive for marker including pancytokeratin AE1/AE3. The level of the pancytokeratin AE1/AE3 expression had a dependence of degree. The number of narrowed vessels was significantly higher in low-grade adenocarcinoma. Low-grade adenocarcinoma were completely negative for HWM 34 β E12. Atypical small acinar proliferation was strongly positive than high-grade and medium-grade adenocarcinoma ($p=0,02$, $p=0,002$). Epithelial cells of the high-grade adenocarcinoma demonstrated a more positive reaction than low-grade adenocarcinoma for P504S ($p=0,0001$; $p=0,0004$). High grade adenocarcinoma had better expression of P504S than medium-grade adenocarcinoma ($p=0,0007$).

Key words: atypical small acinar proliferation of prostate, cytoceratins, AMACR (P504S), adenocacinoma

Введение

Дифференциальная диагностика трепан-биоптатов предстательной железы между пренеопластическими заболеваниями и аденокарциномой составляет большие трудности ввиду малого объема исследуемого материала, а также наличия артефактов. Одной из основных задач, стоящих перед врачом-патологоанатомом, является определение доброкачественности или злокачественности образования, представленного в гистологическом препарате, установление его нозологической принадлежности, что во многом определяет прогноз, тактику лечения и качество жизни пациентов. Атрофические и гиперпластические заболевания предстательной железы могут имитировать неопластические процессы, что способствует гипердиагностике, либо недостаточной оценке истинного состояния. К таким заболеваниям относится и атипичная мелкоклеточная пролиферация (АМАП). Впервые данный термин применил Bostwick et al в 1993 году [1]. Сходство гистоархитектоники АМАП с микрокарциномой требует применения дополнительных методов морфологического исследования для верификации диагноза [2]. По данным Эпштейна и Поттер обнаружение АМАП в биопсиях колеблется от 0,4% до 23,4% [3]. Iczkowski et al. представляют частоту 1,5 до 2,5% [4]. На сегодняшний день нет четких критериев, по которым бы ставился данный диагноз, поэтому АМАП относят к диагностической категории, а не к «специальному гистологическому диагнозу». Однако есть мнение, что АМАП является предиктором рака и данная находка требует проведения повторной биопсии, в которой возможно наличие инвазивного рака. Но не всегда проведение повторной биопсии может решить проблему верификации диагноза, поэтому возникает необходимость в проведении дифференциальной диагностики с использованием иммуногистохимических методов исследования и существует потребность в оптимизации диагностического алгоритма для врача-патологоанатома.

Цель исследования – дать характеристику экспрессии молекулярно-биологических маркеров панцитокератинов AE1/AE3, D2-40, высокомолекулярного цитокератина 34βE12, а также маркера онкогенной трансформации AMACR (P504S) при атипичной мелкоклеточной пролиферации и аденокарциноме предстательной железы.

Материалы и методы

В исследование включены трепан-биоптаты предстательной железы и медицинская документация (направление на гистологическое исследование форма №014/у-07) от 80 пациентов отделения лучевой диагностики ГБУЗ «Челябинского окружного клинического онкологического диспансера» в возрасте 41–86 (Me = 69) лет за 2012–2013 гг. Забор материала выполнялся в стационаре путём тонкоигольной трепан-биопсии предстательной железы из 6 точек: верхушка, средняя часть и основание в парасагиттальных областях обеих долей и из периферической зоны.

Критерием включения материала в исследование был верифицированный диагноз аденокарциномы и

АМАП. Критериями исключения из исследования: 1) наличие вторичной злокачественной опухоли предстательной железы; 2) химио- и/или лучевая терапия в анамнезе жизни и заболевания.

Для определения гистологического типа патологии предстательной железы использовали руководство Bostwick D. G. и соавт. (2008) и Классификацию опухолей ВОЗ (2016) [5,6]. Морфологическая оценка степени злокачественности осуществлялась по модифицированной шкале Глисона (2014) [7]. В результате сформировано 5 групп: 1-я – 120 биоптатов от 20 пациентов с АМАП; 2-я – 120 биоптатов от 20 мужчин с диагностированной высокодифференцированной аденокарциномой; 3-я – 120 биоптатов от 20 пациентов умереннодифференцированной аденокарциномой и 4-я группа – 120 биоптатов от 20 мужчин с низкодифференцированной аденокарциномой. Группа контроля (5 группа) – 60 фрагментов предстательных желез от 10 мужчин в возрасте Me = 65, 5 (60–70) лет, умерших в 2014–2015 г.г. от насильственных причин (дорожно-транспортные происшествия), предоставленных ГБУЗ «Челябинским областным бюро судебно-медицинской экспертизы». Материал включали в группу контроля при условии гистологической нормы простаты.

В работе использованы гистологический, иммуногистохимический, морфометрический методы морфологического исследования.

Морфологические исследования выполнены на кафедре патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. Фрагменты тканей фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина 24 часа. Далее обезжировали, обезжиривали и заливали в парафин в гистологическом автомате по принятой методике. Окрашивали гематоксилином и эозином. При иммуногистохимическом исследовании применяли моноклональные антитела к панцитокератинам AE1/AE3 («SPRING bioscience», Canada); панцитокератину D2-40 («SPRING bioscience», Canada); антитела к высокомолекулярному цитокератину 34βE12 (ООО «Биовитрум», г. Санкт-Петербург), а также маркеру онкогенеза AMACR (P504S) (ООО «Биовитрум», г. Санкт-Петербург). Методика окраски моноклональными антителами, осуществлялась при помощи безбiotиновой системы детекции REVEAL – Biotin-Free Polyvalent DAB (ООО «Биовитрум», г. Санкт-Петербург) по стандартному протоколу. При просмотре препаратов на светооптическом уровне антиген-позитивные клетки идентифицировали по их коричневому окрашиванию. Использование каждого вида моноклонального антитела сопровождалось постановкой контрольных реакций. Иммуноморфологическую оценку препарата начинали с просмотра негативного контроля. При отсутствии окрашивания, в том числе и фонового, приступали к анализу исследуемого материала. Оценку экспрессии производили по бальной системе: 0 баллов – отсутствие окрашивания; 1 балл – 20–40% клеток со слабой интенсивностью окрашивания цитоплазмы; 2 балла – умеренное (40–60% клеток); 3 балла – интенсивное (60–80% клеток); 4 балла – интенсивное окрашивание бо-

лее 80%. В морфометрическом исследовании использовали электронный аналог окулярной стереометрической сетки Г.Г. Автандилова, содержащий 100 тест-точек [8,9]. Проводили подсчет точек и оценивали интенсивность экспрессии совпадающих с изучаемыми гистологическими структурами на срезах ткани, по 20 полям зрения при увеличении $\times 400$.

Статистический анализ начинался с определения типа распределения. Так как распределение отличалось от нормального, применяли медиану и интерквартильный размах. Вариационный анализ осуществляли с помощью критерия Манна-Уитни – для двух независимых выборок (при сравнении количественных параметров). Для выяснения корреляционных взаимосвязей ряда показателей – линейный коэффициент корреляции (r) [10]. Статистическое измерение связи (силы и направления) проводилось путем вычисления коэффициента корреляции рангов Спирмена (r). Коэффициент равен $+1,0$ при прямой связи, $-1,0$ – при обратной связи, 0 – в отсутствии связи. Сила корреляционной связи оценивалась качественно: $r=0,0\dots(0,25)$ и $r=0,0\dots(0,25)$ – отсутствие связи или слабая связь; $r=0,26\dots(0,5)$ ($0,26\dots(0,5)$) – умеренная связь; $r=0,51\dots(0,75)$ ($0,51\dots(0,75)$) – средняя связь; $r=0,76$ и более ($0,76\dots$) – сильная связь. Для расчетов использован статистический пакет лицензионных программ Microsoft Excel, Statistica 6,0 для операционной системы Windows XP.

Результаты и обсуждение

Применение панцитокератина AE1/AE3 в рутинных методах исследования основано на определении природы первичного источника опухоли – эпителиальной или мезенхимальной. При исследовании биопсийного материала предстательной железы нами отмечено, что интенсивность окраски антител к панцитокератину AE1/AE3 более высокая при АМАП $Me = 12$ (4 - 31) и в группе контроля $Me = 11$ (1 - 27), чем при аденокарциноме. Существенного отличия в степени интенсивности окраски базального и секреторного эпителия при АМАП не выявлено. Наиболее слабая экспрессия панцитокератина AE1/AE3 фиксировалась в цитоплазме эпителия 4-й группы (1 балл) – $Me = 24,5$ (16 - 33), во 2-й группе – экспрессия была умеренной (2 балла) – $Me = 12,5$ (6 - 26), та же тенденция в уровне экспрессии отмечена и в 3-й группе (2 балла) – $Me = 12$ (6 - 29) (рис. 1 - *эти и другие рисунки к статье см. на специальной цветной вставке журнала - прим. ред.*). Экспрессия маркера панцитокератина AE1/AE3 цитоплазмой базальных клеток эпителия в 1-й и 5-й группах (3 балла) имела достоверные различия с уровнем экспрессии эпителия 4-й группы (1 балл), ($p=0,002$; $0,002$). Достоверных отличий между 1-й группой и группой контроля, аденокарциномой высокой и умеренной степени дифференцировки не выявлено ($p=1$; $p=0,4$; $p=1$; $p=0,6$). В процессе анализа установлено: чем ниже степень дифференцировки аденокарциномы, тем меньше интенсивность окрашивания цитоплазмы (средняя положительная связь $r = 0,6$ ($p = 0,01$)).

В литературе приведены данные исследований о выявлении групп риска по скорости метастазирования и наличию метастазов в лимфатических узлах при аденокарциноме умеренной и низкой степени дифференцировки с использованием панцитокератина AE1/AE3. В результате авторами была составлена группа риска, однако для практического применения данный диагностический подход является трудоемким и дорогостоящим [11]. Также есть данные о зависимости интенсивности экспрессии высокомолекулярного цитокератина (панцитокератина AE1/AE3) и прогноза заболевания от степени дифференцировки клеток при аденокарциноме [12].

Подоплинные D2-40 используется как маркер эндотелия лимфатических сосудов, который востребован при анализе лимфоангиогенеза и метастазирования опухолей. Это направление является довольно новым, оценка структуры и плотности лимфатических сосудов производится в различных органах и тканях, а также при малоизученных заболеваниях и заболеваниях с атипичным течением [13].

В нашем исследовании экспрессия маркера D2-40 эндотелием лимфатических сосудов отмечена как при АМАП, так и при аденокарциноме предстательной железы (рис. 2). Однако обращали внимание плотность и диаметр просвета сосудов. Так, при АМАП и аденокарциноме высокой и умеренной степени дифференцировки количество сосудов с расширенными и суженными просветами обнаруживалось одинаково часто. При аденокарциноме низкой степени дифференцировки регистрировалось достоверно больше сосудов с суженным просветом, чем при АМАП и аденокарциноме высокой и умеренной степени дифференцировки ($p=0,004$; $p=0,02$ и $p=0,02$). Другие исследователи интерпретируют данный феномен как повышение гидростатического давления при увеличении опухоли в объеме и компрессии лимфатических сосудов [11]. Есть данные об иммунореактивности и экспрессии D2-40 миозепителиальными клетками молочных и слюнных желез, а также базальными клетками предстательной железы, но менее интенсивно, чем лимфатическими сосудами.

В нашем исследовании уровень экспрессии маркера D2-40 в цитоплазме базальных клеток эпителия обнаружен при АМАП предстательной железы $Me = 37,5$ (14 - 47), при аденокарциноме данный маркер экспрессии не имел, что может давать преимущество в его использовании при оценке характеристик базального эпителия железы (рис. 3). Однако, есть литературные данные и о некорректной оценке миозепителиальных и базальных клетках эпителия, вероятности не распознать такие заболевания как протоковая карцинома *in situ*, а также в случаях нормальной предстательной железы или «втягивании» опухолевых клеток лимфатической системой в строму органа [14].

Результаты применения высокомолекулярного цитокератина 34 β E12 при АМАП $Me = 12$ (2 - 34), и в группе контроля $Me = 13$ (3 - 36) показали, что данный маркер имел экспрессию в 100 % случаев, с интенсивностью окраски в 4 балла (рис. 4). При аденокарциноме низкой степени диффе-

ренцировки регистрировалось отсутствие иммунопозитивных клеток в 100 % случаев. Однако при аденокарциноме умеренной Me = 8 (2-19) и высокой степени дифференцировки Me = 8 (2-20) наблюдалась экспрессия иммунопозитивных клеток с оценкой в 2 балла (рис. 5). Между 1-й и 3-й группами установлены достоверные различия ($p = 0,002$), а также между 2-й Me = 8 (2-20) и 1-й группами ($p=0,02$). Вместе с тем, в литературе есть данные о наличии ложноотрицательных результатов, так как данное антитело легко разрушается при воздействии формалина.

Мозаичность или отсутствие экспрессии можно увидеть и в доброкачественных заболеваниях, таких как аденоз и простатическая интраэпителиальная неоплазия, что также связано с нарушениями технологии окраски. Так, J. Arista-Nasr и соавт. в своих исследованиях доложили о неточности использования данного маркера в дифференциальной диагностике с карциномой предстательной железы [15]. В другом исследовании, благодаря высокомолекулярному цитокератину 34 β E12, был опровергнут первоначально поставленный диагноз базально-клеточной гиперплазии предстательной железы и метаплазии переходного эпителия мочевого пузыря в пользу уротелиальной карциномы [16]. Эти данные говорят о неоднозначности морфологической картины при использовании высокомолекулярного цитокератина 34 β E12 для дифференциальной диагностики АМАП и аденокарциномы. Несмотря на это, рекомендуется применять цитокератин 34 β E12 в комплексе с другими маркерами потому, что при аденокарциноме высокой и умеренной степени дифференцировки в клетках с признаками атипии, возможно, еще не произошло подавление синтеза белков цитокератина и отличить от АМАП, ориентируясь лишь на экспрессию цитокератина, невозможно.

В последние годы открыт новый перспективный молекулярный маркер злокачественной трансформации эпителия предстательной железы – АМАСР (P504S), однако четких рекомендаций по его использованию для дифференциальной диагностики патологии предстательной железы не представлено [17]. В нашем исследовании результаты иммуногистохимического выявления антигенов АМАСР (P504S) представлены в виде гомогенного или мелкогранулярного окрашивания цитоплазмы секреторного эпителия преимущественно в апикальной части от светло-золотистого до темно-коричневого оттенка. При АМАП экспрессия АМАСР (P504S) обнаруживалась в единичных клетках секреторного эпителия лишь в одном поле зрения. В материале группы контроля здоровых лиц данный маркер не давал экспрессии. В литературе приводятся данные исследований, где данный маркер в 10% случаев может быть диффузно-положительным [18]. Данная вариабельность экспрессии АМАСР (P504S) создает сложности для онкоморфологов в определении нозологии неопухолевых процессов и снижает долю правильных диагнозов. Известна роль в неопластической трансформации эпителия предстательной железы факторов, регулирующих клеточный цикл, работу онкогенов и генов-онкосупрессоров, но эти данные касаются, главным образом, рака предстательной железы, реже – пренеопластических процессов и часто оказываются противоречивыми [19].

По результатам нашего исследования уровень экспрессии данного маркера зависит от степени дифференцировки аденокарциномы и имеет статистически достоверные различия. Установлены достоверные различия между аденокарциномой низкой Me = 49 (17-76) и высокой Me = 18 (8-27) степенью дифференцировки, ($p = 0,0001$), между аденокарциномой низкой и умеренной Me = 29 (20-40) степенью дифференцировки ($p = 0,0004$), а также между аденокарциномой высокой и умеренной степенью дифференцировки ($p=0,0007$) (рис. 6). Следует отметить, что В.М. Попков и соавт. в своих исследованиях показали: у пациентов пожилого возраста отмечается прогрессивное снижение секреции онкопротена АМАСР (P504S) с увеличением возраста и этот факт также необходимо учитывать [20].

Заключение

Нами установлена зависимость уровня экспрессии панцитокератина АЕ1/АЕ3 цитоплазмной эпителия от степени дифференцировки аденокарциномы: чем ниже степень дифференцировки, тем менее интенсивное экспонирование метки и наоборот. Самый высокий уровень экспонирования этой метки отмечен при АМАП. Интенсивность экспрессии цитокератина 34 β E12 прямо пропорциональна степени дифференцировки эпителиальных клеток и полностью отсутствует при низкодифференцированной аденокарциноме. Уровень экспрессии маркера D2-40 в цитоплазме базальных клеток эпителия обнаружен только при АМАП и отсутствует при аденокарциноме предстательной железы. Напротив, экспрессия такого маркера как АМАСР (P504S) характерна для аденокарциномы предстательной железы и не характерна для АМАП. Кроме того, уровень экспрессии АМАСР (P504S) находится в обратной зависимости от степени дифференцировки – чем ниже дифференцировка, тем выше уровень его экспрессии.

Таким образом, комплексное применение цитокератинов, маркера D2-40 и маркера неопластической трансформации АМАСР (P504S) в дифференциальной диагностике атипической мелкоацинарной пролиферации и аденокарциномы предстательной железы позволяет оптимизировать и облегчить дифференциальную диагностику пренеопластических процессов и аденокарциномы предстательной железы. При этом необходимо помнить о ложноположительных результатах, обязательно учитывать возраст пациентов, в случаях выявления артефактов или несоответствия, а также в случаях отсутствия гистологического материала в парафиновых блоках для дорезки гистологическое заключение может основываться на морфологической картине в препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином. ■

Дуб А. А., д-р мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ЮУТМУ Минздрава России; Юстова И. Р., аспирант кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ЮУТМУ Минздрава России, Челябинск; Автор, ответственный за переписку - Дуб Анжела Алексеевна, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64, e-mail: adrow_2390@mail.ru, тел. 8(351)232-01-45, mob. +7-912-4789794.

Литература:

1. Farade J., Wang S., Marriapan R Practice patterns of clinicians following isolated diagnoses of atypical small acinar proliferation on prostate biopsy specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 557-560.
2. Scattoni V., Roscigno M., Freschi M Predictors of prostate cancer after initial diagnosis of atypical small acinar proliferation at 10 to 12 core biopsies. *Urology* 2005; 66: 1043-7.
3. Epstein J. I., Potter S. R The pathological interpretation and significance of prostate needle biopsy findings: implications and current controversies. *J Urol* 2001; 166: 402.
4. Iczkowski K. A., MacLennan G. T., Bostwick D. G Atypical small acinar proliferation suspicious for malignancy in prostate needle biopsies: clinical significance in 33 cases. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 1489.
5. Bostwick D. G., Meiers I. Neoplasia of the prostate. In: Bostwick D. G., Cheng L., editors. *Urologic Surgical Pathology*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier 2008; 462-8.
6. Moch H., Humphrey P. A., Ulbright T. M., Reuter V. E., eds. *WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. vol. 8 4th ed. WHO Press; 2016. ISBN-13 (Print Book) 978-92-832-2437-2.
7. Epstein J. I., Egevad L., Amin M. B., Delahunt B., Srigley J. R., Humphrey P. A.: Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostate Carcinoma: Definition of Grading Patterns - and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016; 40(2): 244-252.
8. Автандилов Г. Г. Проблемы патогенеза и патологоанатомической диагностики болезней в аспектах морфометрии. М: Медицина; 1984.
9. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии: учеб. М: Медицина; 2002.
10. Власов В. В. Введение в доказательную медицину. Москва: Издательство Медиа Сфера; 2001.
11. Engvad B., Poulsen M. H., Staun P. W. Histological step sectioning of pelvic lymph nodes increases the number of identified lymph node metastases. *Virchows Arch* 2014; 464 (1): 45-52.
12. Павлова Т. В., Камисов А. А., Бессмертный Д. В. Дифференциальные критерии при клинико-морфологических параллелях прогноза рака предстательной железы. *Журнал Фундаментальные исследования* 2012; 5(1): 96-9.
13. Benharroch D., Prinsloo I., Gopas J. Lymphangiogenesis in Classical Hodgkin Lymphoma - Preliminary Study with Clinicopathological Correlations. *J Cancer* 2016; 7(14): 2117-2123.
14. Kanner W. A., Galgano M. T., Atkins K. A. Podoplanin expression in basal and myoepithelial cells: utility and potential pitfalls. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2010; 18(3): 226-30.
15. Arista-Nasr J., Martinez-Mijangos O., Martinez-Benitez B. et al. Atypical Small Acinar Proliferation: Utility of Additional Sections and Immunohistochemical Analysis of Prostatic Needle Biopsies. *Nephro-Urology Monthly* 2012; 4: 443-7.
16. Arista-Nasr J., Martinez-Benitez B., Bornstein-Quevedo L. Low grade urothelial carcinoma mimicking basal cell hyperplasia and transitional metaplasia in needle prostate biopsy. *Int Braz J Urol* 2012; 42(2): 247-52.
17. Jiang Z. Staining procedure product limitations P504S. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1397-1404.
18. Rubin M. A., Zhou M., Dhanasekaran S. M. Alpha-methylacyl coenzyme a racemase as a tissue biomarker for prostate cancer. *JAMA* 2002; 287: 1662-1607.
19. Захарова В. А. Морфологическая характеристика гиперпластических и пренеопластических процессов предстательной железы: автореф. дис. канд. мед. наук. Минск: 2011; 28.
20. Попков В. М., Маслякова Г. Н., Блюмберг Б. И. Иммуногистохимическая диагностика болезней предстательной железы у лиц пожилого возраста. *Клиническая геронтология*. 2011; 17: 23-26.

Характеристика экспрессии цитokerатинов D2-40, AE1/AE3, высокомолекулярного цитokerатина (34BE12) и маркера онкогенной трансформации AMACR (P504S) при атипичной мелкоклеточной пролиферации и аденокарциноме предстательной железы

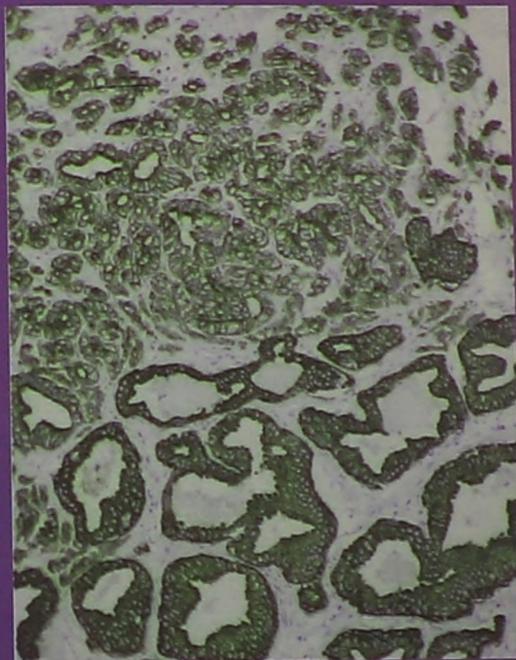


Рис. 1. Экспрессия AE1/AE3 при аденокарциноме умеренной степени дифференцировки и простатической интраэпителиальной неоплазии предстательной железы. Экспрессия высокомолекулярного цитокератина AE1/AE3 (2 балла) в цитоплазме атипичных эпителиоцитов в виде рассеянных бледно-коричневых гранул при аденокарциноме. При простатической интраэпителиальной неоплазии в цитоплазме базального эпителия метка данного маркера темнокоричневого цвета и оценивается в 3 балла, в отличие от секреторного эпителия, где интенсивность окраски оценена в 2 балла. Окраска: иммуногистохимический метод – моноклональные антитела к цитокератину AE1/AE3. $\times 200$

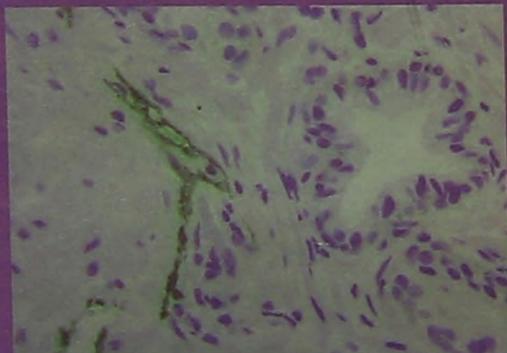


Рис. 2. Экспрессия D2-40 лимфатическим сосудом в группе контроля (здоровые лица). Экспрессия D2-40 цитоплазмой эндотелия лимфатического сосуда. В цитоплазме эндотелия видны гранулы коричневого цвета. Окраска: иммуногистохимический метод – моноклональные антитела к цитокератину D2-40. $\times 400$



Рис. 3. Экспрессия D2-40 при атипичной мелкоклеточной пролиферации предстательной железы. Экспрессия цитокератина D2-40 в цитоплазме базального эпителия железы. В цитоплазме базального эпителия просматриваются гранулы коричневого цвета, содержащие метку данного маркера, в отличие от секреторного эпителия, где окраска отсутствует. Окраска: иммуногистохимический метод – моноклональные антитела к цитокератину D2-40. $\times 600$

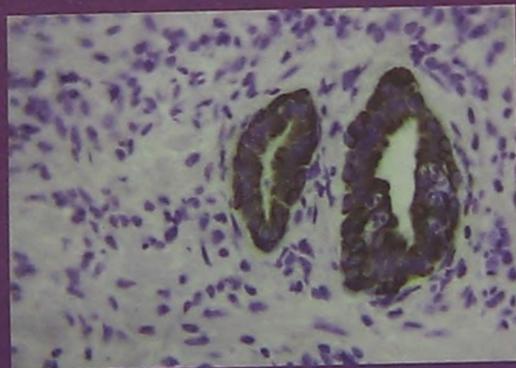


Рис. 4. Экспрессия высокомолекулярного цитокератина 34βE12 при атипичной мелкоацинарной пролиферации предстательной железы.

Экспрессия высокомолекулярного цитокератина 34βE12 базальным и секреторным эпителием железы в виде темно-коричневого окрашивания.

Окраска: иммуногистохимический метод – моноклональные антитела к высокомолекулярному цитокератину 34βE12. × 400

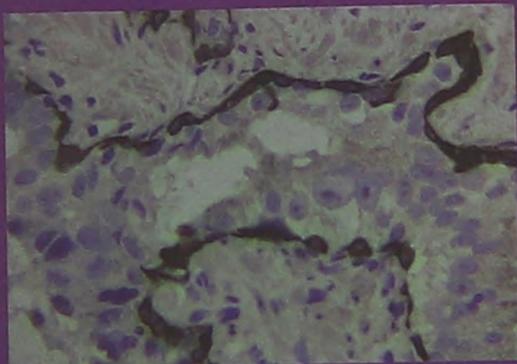


Рис. 5. Экспрессия высокомолекулярного цитокератина 34βE12 при аденокарциноме высокой степени дифференцировки предстательной железы.

В поле зрения видны скопления атипичных клеток, которые окружает тяж базальных эпителиоцитов имеющих окраску темно-коричневого цвета.

Окраска: иммуногистохимический метод – моноклональные антитела к высокомолекулярному цитокератину 34βE12. × 400

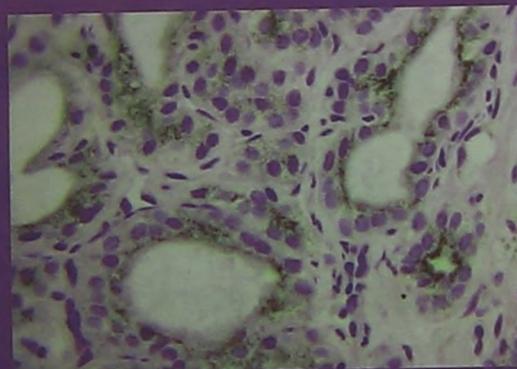


Рис. 6. Экспрессия маркера онкогенеза AMACR (P504S) при аденокарциноме умеренной степени дифференцировки предстательной железы. Цитоплазма эпителия атипичных желез содержит гранулы желто-коричневого цвета в виде рассеянного напыления.

Окраска: иммуногистохимический метод – моноклональные антитела к маркеру онкогенеза AMACR (P504S). × 400