

Таким образом, при криодеструкции первично возникают: 1) механическое повреждение структурных элементов тканей, расположенных под криоапликатором; 2) повреждение сосудистых стенок и нарушение реологических свойств крови. При этом именно сосудистое русло ткани подвергается максимальному разрушению. Это объясняется тем, что наибольшее количество воды, являющейся мишенью для криодеструкции, сосредоточено в сосудах. Для криокоагуляционного воздействия характерно возникновение стазов, тромбозов, выпадение обширных отложений фибрина. Кроме этого, выявленное расширение сосудов венозного русла связано, по-видимому, с рефлекторной реакцией на цикл криовоздействия по принципу «замораживание–оттаивание». Деструкция сосудов и нарушение реологических свойств крови приводят к блокаде кровотока в очаге криовоздействия, формированию очага ишемии.

**Выводы.** Анализ результатов и опыта 20-летнего использования криогенного метода в комплексном лечении доброкачественных и злокачественных новообразований кожи и слизистой оболочки выявил его высокую терапевтическую эффективность при лечении доброкачественных и злокачественных новообразований (96%) на ранних стадиях заболевания.

Результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности применения криохирургического метода лечения в амбулаторных условиях, так как он не вызывает общей реакции со стороны организма, не требует частых визитов к специалисту, инва-

зивен, достаточно прост в освоении, хорошо переносится пациентами и отличается простотой выполнения. Строго дозированное криовоздействие на опухоль позволяет отграничить и экранировать от кровотока удаляемую опухоль путем блокады кровотока в очаге криовоздействия. Состояние удаленных тканей зависит от длительности и кратности криовоздействия. Одно- и двукратное замораживание тканей позволяет сохранить материал для полноценного гистологического исследования.

### Литература

1. Барышников Ю.А. Взаимодействие опухоли и иммунной системы / Ю.А. Барышников // Практическая онкология. – 2003. – Т.4, № 3. – С. 127–130.
2. Baryshnikov Yu.A. Interaction of a tumor and immune system / Yu.A. Baryshnikov // Practical oncology. – 2003. – Т.4, No. 3. – P. 127-130.
3. Бохунова Е.Н. Особенности репаративной регенерации тканей после криодеструкции, СВЧ-криодеструкции и СВЧ-деструкции: автореф. дис....д.б.н. / Е.Н. Бохунова. – М., 2004. – 328 с.
4. Bokhunova E.N. Features of reparative regeneration of fabrics after cryoablation, microwave krioablation and microwave destructions: abstr. dis .... doc. biol. sc. / E.N. Bokhunova. – М., 2004. – P. 328.
5. Гаркави Л.Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакуина, Т.С. Кузьменко. – М.: ИМЕДИС, 1998. – 565 с.
6. Garkavi L.H. Antistressor reaction and activation therapy / L.H. Garkavi, E.B. Kvakina, T.S. Kuzmenko. – М: IMEDIS, 1998. – P. 565.
7. Киселева Е.П. Механизмы инволюции тимуса при опухолевом росте / Е.П. Киселева // Успехи современной биологии. – 2004. – Т. 124. – С. 589–601.
8. Kiselyova E.P. Mechanisms of involution

of timus in tumoral growth / E.P. Kiselyova // Achievements of modern biology. – 2004. – Т. 124. – P. 589–601.

5. Межов-Деглин Л.П. Современная концепция разрушения биологических тканей при локальной криодеструкции / Л.П. Межов-Деглин, З.В. Калмыкова, О.А. Подшивалова // Гуманитарный вестник. – 2013. - Вып. 12.

Mezhov-Deglin L.P. The modern concept of destruction of biological fabrics at local krioablation / L.P. Mezhov-Deglin, Z.V. Kalmykova, O. A. Podshivalova // Humanitarian messenger. – 2013. – Iss. 12.

6. Румянцева Е.Е. Применение низких температур в лечении базалиом: автореф. дисс. ... к.м.н. – СПб., 2005. – 24 с.

Rumyantseva E.E. Use of low temperatures in bazalioma treatment: abstr. diss. ... cand. med. sc. / E.E. Rumyantseva. – SPb., – 2005. – P. 24.

7. Шафранов В.В. Концепция первичного повреждения биотканей при локальном криовоздействии / В.В. Шафранов, Е.Н. Борхунова, А.В. Таганов [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2008. - №.17-2.

Shafranov V.V. The concept of primary damage of biofabrics at local cryoinfluence / V. V. Shafranov, E.N. Borkhunova, A.V. Taganov [et al.] // the Almanac of clinical medicine. – 2008. - No.17-2.

8. De Souza A.P. The immune system: endogenous anticancer mechanism / De Souza AP, Bonorino C. // Front Biosci. – 2012. –Vol. 1. – № 4. – P. 2354–2364.

9. Clarke S.L. CD4 + CD25 + FOXP3 + regulatory T cells suppress anti-tumor immune responses in patients with colorectal cancer / S.L. Clarke, G.J. Betts, A. Plant // PLoS One. - 2006 – Vol.1., № 27. – P. 129.

10. Temperature-dependent activation of differential apoptotic pathways during cryoablation in a human prostate cancer model / A.T. Robilotto, J.M. Baust, R.G. Van Buskirk [et al.] // Prostate Cancer Prostatic Dis. – 2013. – Vol.16(1). – P.41-9.

11. Whiteside T.L. The role of immune cells in the tumor microenvironment / T.L. Whiteside // Cancer Treat Res. – 2006. – Vol. 130. – P. 103–124.

А.В. Смирнов, Г.Л. Снигур, Д.В. Перлин, Д.Ю. Гуров

## ОПТИМИЗАЦИЯ АЛГОРИТМА ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО МЕТОДА

УДК 616-006.6-091

ФУВ «Волгоградский гос. мед. университет»: **СМИРНОВ Алексей Владимирович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, alexe-smirnov@gambler.ru, **СНИГУР Григорий Леонидович** – д.м.н., доцент, зав. кафедрой, sgrigoryl@mail.ru, **ПЕРЛИН Дмитрий Владиславович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, dvperlin@mail.ru, **ГУРОВ Дмитрий Юрьевич** – д.м.н., ассистент кафедры, gurov@vistcom.ru.

Проведена патологоанатомическая дифференциальная диагностика первичной высокодифференцированной аденокарциномы предстательной железы (сумма Глисона 6) и доброкачественной гиперплазии предстательной железы при трансректальной биопсии предстательной железы с использованием оптимизированной панели антител к цитokerатину 34βE12, цитokerатинам 5 и 6, протеину P63, AMACR, PSA и/или PSAP, которая в 100% случаев способствовала установлению правильного диагноза, что позволяет рекомендовать для включения в порядок проведения прижизненной патологоанатомической диагностики рака предстательной железы помимо традиционного исследования материала из 12-24 точек биопсии с окраской микропрепаратов гематоксилином-эозином и определения степени злокачественности по шкале Глисона иммуногистохимическое исследование материала.

**Ключевые слова:** патологоанатомическая диагностика, биопсия, рак предстательной железы, иммуногистохимическое исследование.

Pathological differential diagnosis of primary high-grade prostatic adenocarcinoma (Gleason sum 6) and benign prostatic hyperplasia in transrectal prostate biopsy has been conducted with using an optimized panel of antibodies to cytokeratin 34 $\beta$ E12, cytokeratins 5 and 6, protein P63, AMACR, PSA and/or PSAP, which in 100% of cases conducted to establish the appropriate diagnosis. This immunohistochemical analysis can be recommended for carrying out life-time pathological diagnostics of prostate cancer besides the traditional research of a material from 12-24 points of biopsy with coloring of micropreparations with hematoxylin-eosin and determining a degree grade by Gleason's scale.

**Keywords:** pathologic anatomy diagnosis, biopsy, prostate cancer, immunohistochemical study.

**Введение.** Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее распространенным новообразованием среди мужчин в Соединенных Штатах Америки и странах Европейского Союза [6]. В России и других странах СНГ у мужчин старше 60 лет РПЖ также является наиболее часто встречающимся злокачественным новообразованием (ЗНО) [3]. В период с 1999 по 2009 г. в нашей стране показатель заболеваемости раком предстательной железы вырос в 2,8 раза, продемонстрировав самые высокие значения среди всех ЗНО [1]. В связи с широким использованием скрининга простатспецифического антигена (PSA) число мужчин с выявлением РПЖ на ранних этапах увеличивается в развитых странах, включая Россию [4, 7]. В новых условиях возрастает доля исследований биопсийного материала с проведением дифференциальной диагностики между высокодифференцированной аденокарциномой простаты, опухолеподобными «мимикрирующими» атрофическими процессами, простатической интраэпителиальной неоплазией (ПИН), атипичной мелкоацинарной пролиферацией (ASAP), склерозирующим аденозом. Это диктует необходимость не только использования единых дифференциально-диагностических морфологических критериев, но и включения в разрабатываемые в настоящее время порядки проведения прижизненной патологоанатомической диагностики достоверных иммуногистохимических методов в определенных объемах. Среди приводимых в руководствах дифференциально-диагностических морфологических критериев высокодифференцированной аденокарциномы простаты важное место занимает использование иммуногистохимических биомаркеров [8]. При наличии в одном диагностическом случае даже 12 столбиков ткани (в зависимости от объема железы биоптатов может достигать 24) возникает необходимость выбора достаточной для диагностики панели, и остро встает вопрос об экономической целесообразности использования всего возможного количества биомаркеров, что ведет к удорожанию прижизненной патологоанатомической диагностики.

**Целью** нашего исследования являлась оптимизация алгоритма патоло-

гоанатомической диагностики аденокарциномы простаты с применением иммуногистохимических биомаркеров.

**Материал и методы исследования.** Нами проведена патологоанатомическая диагностика аденокарциномы (n=32) и доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) (n=32) в сочетании с ПИН, хроническим простатитом, очаговой атрофией, атипичной мелкоацинарной пролиферацией (ASAP) на биопсийном материале больных ГБУЗ «Волгоградский областной уронефрологический центр».

Биоптаты предстательной железы фиксировались в 10%-ном растворе забуференного формалина в течение 24 ч при комнатной температуре, обрабатывались по стандартной методике. Из парафиновых блоков были изготовлены гистологические срезы толщиной 3-5 мкм, окрашенные гематоксилином и эозином. После изучения микропрепаратов устанавливался предварительный патологоанатомический диагноз (заключение).

Для проведения иммуногистохимического исследования (ИГХ) использовали биомаркеры (мышинные и кроличьи моноклональные антитела) базальных эпителиальных клеток: цитокератин 34 $\beta$ E12 (1:100, Thermo Scientific), цитокератины 5 и 6 (1:100, Thermo Scientific), протеин P63 (1:50, Santa Cruz); онкомаркеры: альфа-метилацил-КоА-рацемаз, AMACR (1:100, Thermo Scientific), ERG 1,2,3 (1:50, Santa Cruz); а также маркер низкомолекулярного кальций-связывающего белка – протеин S-100 (1:00, Thermo Scientific) и простатспецифические биомаркеры: простатспецифический антиген, PSA (1:200, Thermo Scientific) и простатическая кислая фосфатаза, PSAP (1:3000, Thermo Scientific). Процедуры депарафинизации, демаскировки антигенов, визуализации, окрашивания гематоксилином проводили в соответствии с рекомендуемым протоколом с последующим анализом иммунофенотипа. С учетом результатов иммуногистохимического исследования микропрепаратов устанавливался патологоанатомический диагноз (заключение).

**Результаты и их обсуждение.** Нами проведено патологоанатомиче-

ское диагностическое исследование материала 64 трансректальных биопсий предстательной железы. После изучения микропрепаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, из 12 точек биопсии в каждом случае (всего 768 микропрепаратов) нами были отобраны по 2-4 парафиновых блока от каждого больного с подозрением на аденокарциному или с наличием аденокарциномы простаты (сумма Глисона 6), изготовлены срезы для проведения ИГХ исследования (571 микропрепарат). Таким образом, ИГХ исследованию было подвергнуто 16,7-33,3% биопсийного материала, чаще из наиболее сомнительных образцов ткани.

Имунофенотип аденокарциномы предстательной железы (сумма Глисона 6) в 100 % случаев характеризовался как: цитокератин 34 $\beta$ E12 (-), цитокератины 5 и 6 (-), протеин P63 (-), AMACR (+), PSA (+), PSAP (+). Биомаркер ERG 1,2,3 продемонстрировал меньшую диагностическую информативность и был позитивен в 6 случаях (18,8 %). Практически во всех случаях РПЖ возник на фоне ДГПЖ. В 18 случаях (43,8%) аденокарцинома предстательной железы сопровождалась ПИН 2-3 степени.

Напротив, в 100% случаев ДГПЖ характеризовалась следующим иммунофенотипом: цитокератин 34 $\beta$ E12 (+), цитокератины 5 и 6 (+), протеин P63 (+), AMACR (-), ERG 1,2,3 (-) при PSA (+), PSAP (+). Следует отметить, что цитоплазматическая экспрессия цитокератинов 5 и 6 в 9,4% случаев была расценена как «сомнительная». В 6 случаях (18,8%) ДГПЖ сопровождалась ПИН. Кроме того, в 25 случаях (78,1%) ДГПЖ выявлялась очаговая атрофия желез и в 29 случаях (90,6%) – различная по выраженности лимфоидная инфильтрация.

В 2 случаях (6,3%) при ДГПЖ были обнаружены участки атипичной мелкоацинарной пролиферации с наличием очагово расположенных мелких желез с умеренной цитологической атипией и иммунофенотипом: цитокератин 34 $\beta$ E12 (+), цитокератины 5 и 6 (+), протеин P63 (+), AMACR(-).

В 1 случае (3,1%) при ДГПЖ на фоне атрофии определялись очаги желез с гиалинизированной утолщенной

периацинарной базальной мембраной и подозрением на склерозирующий аденоз, однако экспрессия протеина S-100 была негативна.

Поскольку трансректальная биопсия предстательной железы считается «золотым стандартом» диагностики рака простаты [5], выполнение ИГХ в целях дифференциальной диагностики аденокарциномы простаты с ПИН, очаговой атрофией, атипичной мелкоацинарной пролиферацией является необходимым элементом диагностического поиска и включено в различные национальные руководства [2,4,8].

Для удешевления ИГХ исследования можно использовать разработанные в последнее время производителями ПИН-коктейли (PIN-cocktail), составленные из антител к AMACR – онкомаркер (цитоплазматическая экспрессия) и антител к р63 – маркеру базальных клеток (ядерная экспрессия), что способствует правильному установлению диагноза в 92-97% случаев [9,10]. Кроме того, отмечается, что использование системы мультиблока позволяет уменьшить расход антител на один столбик ткани без потери информации о маркировке объекта [5,8].

Таким образом, при дифференциальной диагностике первичной высококодифференцированной аденокарциномы предстательной железы при сумме Глисона=6 и ДГПЖ при трансректальной биопсии предстательной железы представленная оптимизированная панель антител к цитокератину 34βE12, цитокератинам 5 и 6, протеину P63, AMACR, PSA, PSAP позволила в

100% случаев установить правильный диагноз.

Результаты настоящего исследования позволяют рекомендовать для включения в порядки проведения прижизненной патологоанатомической диагностики рака предстательной железы помимо традиционного исследования материала из 12-24 точек биопсии с окраской микропрепаратов гематоксилином-эозином и определения степени злокачественности РПЖ по шкале Глисона иммуногистохимическое исследование материала с использованием следующих биомаркеров: 34βE12, цитокератины 5 и 6, протеин P63, AMACR, PSA и/или PSAP.

### Литература

1. Казанцева М. В. Эффективность Фирмагона при распространенном раке предстательной железы после прогрессирования на стандартной схеме МАБ: разбор клинического случая / М. В. Казанцева, Е. А. Стыгина // Злокачественные опухоли. – 2014. – № 1 (8). – С. 47–51.
2. Kazantseva M.V. Effectiveness of Degarelix at the common incidence rate of prostate cancer after progression on MAB standard scheme: analysis of a clinical case of malignant tumors / M.V. Kazantseva, E.A. Strygina. – 2014. – № 1 (8). – P. 47-51.
3. Метод дифференциальной морфологической диагностики патологии простаты на основе иммуногистохимического выявления биомолекулярных маркеров базальных клеток и онкогенеза / В.А. Захарова, Т.А. Летковская, А.С. Портянко [и др.] – Минск, 2010. – 9 с.
4. The method of differential morphological diagnosis of prostate pathology based on immunohistochemical detection of biomolecular markers of basal cells and oncogenesis / V.A. Zakharov, T.A. Letkovskaya, A.S. Portyanko [et al.] – Minsk, 2010. – P. 9.
5. Онкологические заболевания орга-

нов мочеполовой системы / Е.И. Копыльцов, А.И.Новиков, В.К. Косенок [и др.]. – Омск: Изд-во Центра МО и ИТ Омской гос. мед. академии, 2008. – 197 с.

Oncological diseases of the genitourinary system / E.I. Kopyltsov, A.I. Novikov, V.K. Kosenok [et al.]. – Omsk: Publishing House of the Center for Defense and IT Omsk State. Med. Academy, 2008. – P. 197.

4. Опухоли предстательной железы. Морфологическая диагностика и генетика: Руководство / Ю.Ю. Андреева, Л.В. Москвина, Л.Э. Завалишина [и др.] / Под ред. Ю.Ю. Андреевой, Г.А. Франка. – М., 2011. – 70 с.

Prostate gland tumors. Morphological diagnosis and genetics: Manual / Y.Y. Andreeva, L.V. Moskvina, L.E. Zavalishina [et al.] / Ed. Y.Y. Andreeva, G.A. Frank. – M., 2011. – P. 70.

5. Писарев В.Б. Рак предстательной железы: исследование биопсийного материала: Методические рекомендации / В.Б. Писарев, Б.В. Голуб, Г.Л. Снигур. – Волгоград, 2007. – 53 с.

Pisarev V.B. Prostate cancer: a study of biopsy material / V.B. Pisarev, B.V. Golub, G.L. Snigur / Guidelines. – Volgograd, 2007. – P. 53.

6. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013 / A. Heidenreich, P.J. Bastian, J. Bellmunt [et al.] // Eur. Urol. – 2014. – V. 65. – P.124–137.

7. Sano F. The Utility and Limitations of Contrast-Enhanced Ultrasound for the Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer / F. Sano, H. Uemura // Sensors. – 2015. – V. 15. – P.4947-4957.

8. Tadrous P.J. Diagnostic criteria handbook in histopathology: a surgical pathology vade mecum / P.J. Tadrous /by John Wiley & Sons, Ltd. – 2007. – P. 454.

9. Using an AMACR (P504S)/34betaE12/p63 cocktail for the detection of small focal prostate carcinoma in needle biopsy specimens / Z. Jiang, C. Li, A. Fischer [et al.] // Am J. Clin. Pathol. – 2005. – Vol. 123, № 2. – P. 231-236.

10. Utility of alpha-methylacyl coenzyme A racemase (p504s antibody) as a diagnostic immunohistochemical marker for cancer / A. Nassar, M.B. Amin, D.G. Sexton [et al.] // Appl Immunohistochem Mol Morphol. – 2005. – Vol. 13, № 3. – P. 252-255.

К.С. Лоскутова, М.П. Кириллина, А.С. Иннокентьева, Т.Н. Жарникова

## РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИН В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

УДК 616-006.6-091+ 616-093.42

**ЛОСКУТОВА Кюньяй Саввична** – к.м.н., гл. внештат. патологоанатом МЗ РС(Я), зав. ПАО ГБУ РС (Я) «РБ №1-НЦМ», зав. лаб. ФГБНУ «ЯНЦ КМП», lockutovaks@mail.ru; **КИРИЛЛИНА Мария Петровна** – к.б.н., зав. учеб.-науч. лаб. Клиники МИ ФГАОУ ВПО СВФУ им. М.К. Аммосова, kirillinamp@mail.ru; **ИННОКЕНТЬЕВА Александра Степановна** – зав. отделением биопсий РБ №1-НЦМ; **ЖАРНИКОВА Татьяна Николаевна** – к.м.н., зав. отд. ГБУ РС (Я) «ЯРОД», н.с. ФГБНУ «ЯНЦ КМП», zharnikova\_tn@mail.ru.

Представлены данные патоморфологического и иммуногистохимического исследования случаев рака молочной железы у мужчин Якутии. У всех пациентов РМЖ выявлен на фоне гинекомастии, до появления метастазов в лимфатических узлах, имел структуру инфильтративного протокового рака с иммунофенотипом люминального А подтипа.

**Ключевые слова:** рак молочной железы у мужчин, патоморфология, иммуногистохимия, Якутия.

Data of pathomorphological and immunohistochemical research of breast cancer at male population of Yakutia are presented in this article. At all male patients BC is revealed in the setting of gynecomastia before metastases in lymph nodes, presented in a structure of infiltrative ductal BC with an immunophenotype of luminal A subtype.

**Keywords:** male breast cancer, pathomorphology, immunohistochemistry, Yakutia.