



ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КАК МЕТОД ПОВЫШЕНИЯ ВЫЯВЛЯЕМОСТИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ БИПСИИ

С.В.Попов¹, Р.Г.Гусейнов¹, О.Н.Скрябин¹, И.Н.Орлов¹, А.А.Воробьев¹,
А.Г.Мартов², В.Л.Щукин³

1. СП ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки» Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, 194044, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Чугунная, д. 46
2. ФГБУ «Государственный научный центр – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна» ФМБА России, 123182, Российская Федерация, г. Москва, ул. Живописная, д. 46
3. СП ГБУЗ «Городская больница №20» Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, 196135, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Гастелло, д. 21

Резюме

Морфологические проявления рака предстательной железы (РПЖ) в 15–20% случаев сходны с таковыми при доброкачественных гиперпластических процессах в ткани простаты и/или с гистологической картиной атипичской мелкоацинарной пролиферации (ASAP).

Цель исследования. Сравнительное изучение выявляемости РПЖ в биопсийном материале методом обзорного морфологического анализа и при иммуногистохимическом исследовании с применением моноклональных антител к ядерному белку р63, высокомолекулярным цитокератинам клона 34βЕ12 и α-метилацил-КоА-рацемазе.

Материалы и методы. Методом исследования явился ретроспективный анализ заключений по обзорному морфологическому и иммуногистохимическому (ИГХ) анализам биопсийного материала 428 пациентов, находившихся на обследовании и лечении в урологическом стационаре за период с 2013 по 2017 гг.

Результаты. Практически в половине случаев ASAP, определенной при рутинном гистологическом исследовании биоптатов с гематоксилин-эозиновым окрашиванием, в процессе ИГХ-анализа с применением моноклональных антител к ядерному белку р63, цитокератинам клона 34βЕ12 и α-метилацил-КоА-рацемазе был верифицирован РПЖ. Число гистологических заключений о выявленной в рутинно окрашенных препаратах доброкачественной гиперплазии предстательной железы сократилось на 12,38% в пользу гистологического диагноза РПЖ после ИГХ-исследования.

Заключение. ИГХ-анализ биопсийного материала с применением моноклональных антител к ядерному р63, высокомолекулярным цитокератинам клона 34βЕ12 и α-метилацил-КоА-рацемазе при подозрении на РПЖ: во-первых, конкретизирует микроморфологическую картину и демаскирует рак РПЖ; во-вторых — увеличивает выявляемость РПЖ; в-третьих — снижает встречаемость ложноотрицательных результатов.

Ключевые слова:

рак предстательной железы, атипичная мелкоацинарная пролиферация, иммуногистохимический анализ, высокомолекулярный цитокератин 34βЕ12, ядерный белок р63, α-метилацил-КоА-рацемазе

Оформление ссылки для цитирования статьи

Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Скрябин О.Н., Орлов И.Н., Воробьев А.А., Мартов А.Г., Щукин В.Л. Иммуногистохимический анализ как метод повышения выявляемости рака предстательной железы при первичной биопсии. Исследования и практика в медицине. 2019; 6(1): 41–49. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-1-4

Для корреспонденции

Гусейнов Руслан Гусейнович, врач-уролог СП ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки» Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга

Адрес: 194044, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Чугунная, д. 46

E-mail: rguseinov@mail.ru

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9935-0243>

Информация о финансировании. Не сообщалось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 21.12.2018 г., принята к печати 11.03.2019 г.

IMMUNOHISTOCHEMICAL ANALYSIS AS A METHOD FOR INCREASING THE DETECTION OF PROSTATE CANCER IN PRIMARY BIOPSY

S.V.Popov¹, R.G.Guseynov¹, O.N.Skryabin¹, I.N.Orlov¹, A.A.Vorobyov¹, A.G.Martov², V.L.Shchukin³

1. St. Petersburg State Clinical Hospital of St. Luke, 46 Chugunnaya str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation

2. State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (SRC-FMBC), 46 Zhivopisnaya str., Moscow, 123182 Russian Federation

3. St. Petersburg City Clinical Hospital №20, 21 Gastello str., St. Petersburg, 196135, Russian Federation

Abstract

Morphological manifestations of prostate cancer (PCa) in 15–20% of cases are similar to those with benign hyperplastic processes in prostate tissue and/or with a histological pattern of atypical small acinar proliferation (ASAP).

The purpose of this study is a comparative study of the detection of prostate cancer in biopsy material using a review morphological analysis and immunohistochemistry with the use of monoclonal antibodies to the nuclear p63 protein, high molecular weight cytokeratins of clone 34βE12 and α-methylacyl-CoA-racemase.

Materials and methods. The method of the study was a retrospective analysis of the findings on the review morphological and immunohistochemical (IHC) analyzes of biopsy material of 428 patients who were examined and treated in the urological hospital for the period from 2013 to 2017.

Results. Almost half of the cases of ASAP, determined by routine histological examination of biopsy specimens with hematoxylin-eosin staining, in the process of IHC analysis using monoclonal antibodies to the nuclear protein p63, cytokeratins of clone 34βE12 and α-methylacyl-CoA racemase were verified for prostate cancer. The number of histological findings on benign prostatic hyperplasia detected in routinely stained preparations decreased by 12.38% in favor of the histological diagnosis of prostate cancer after the IHC study.

Conclusion. Immunohistochemical analysis of biopsy material using monoclonal antibodies to nuclear p63, high-molecular cytokeratins of clone 34βE12 and α-methylacyl-CoA racemase for suspected prostate cancer: firstly, specifies the micromorphological picture and demasks prostate cancer; secondly, it increases the detectability of prostate cancer; thirdly, it reduces the occurrence of false-negative results.

Keywords:

prostate cancer, atypical small acinar proliferation, immunohistochemical diagnostics, high molecular weight cytokeratin 34βE12, p63 nuclear protein, α-methylacyl-CoA-racemase

For citation

Popov S.V., Guseynov R.G., Skryabin O.N., Orlov I.N., Vorobyov A.A., Martov A.G., Shchukin V.L. Immunohistochemical analysis as a method for increasing the detection of prostate cancer in primary biopsy. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2019; 6(1): 41-49. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-1-4

For correspondence

Ruslan G. Guseynov, urologist St. Petersburg State Clinical Hospital of St. Luke

Address: 46 Chugunnaya str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation

E-mail: rgguseinov@mail.ru

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9935-0243>

Information about funding. Not reported.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 21.12.2018, accepted for publication 11.03.2019

В настоящее время сохраняется устойчивая тенденция к ежегодному росту заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ) (в среднем на 2–3% в год), отмеченная еще в XX столетии. При этом среди причин летальных исходов от онкологических заболеваний РПЖ занимает пятое место после злокачественных поражений легких, желудка, прямой и ободочной кишки [1–5]. Важным условием успешности лечения РПЖ является своевременное начало лечебных мероприятий. Невыполнение этого условия возможно, например, при ложноотрицательных результатах гистологических исследований биопсийного материала, встречаемость которых достигает 30–45% [6–8]. Поэтому эффективность гистологических исследований биопсийного материала при подозрении на РПЖ на сегодняшний день остается актуальной проблемой современной медицины [9–11].

Непосредственно при гистологическом изучении биоптатов ложноотрицательные диагностические ошибки возможны за счет сходства микроскопической картины аденокарциномы и таковой при некоторых формах хронических простатитов (реактивные атипичные изменения клеток эпителия, размытость границ между железистой тканью и стромой и др.), доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПВ) [12–14], простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) высокой степени с неотчетливой визуализацией базального слоя, имитацией клеточного и тканевого атипизма и встречаемостью в 8–50% биоптатов [15–18], атипичской мелкоацинарной пролиферации (ASAP) [19].

Об ASAP говорят в тех случаях, когда различные признаки клеточного и тканевого атипизма имеют место, но в совокупности не соответствуют гистологической картине аденокарциномы простаты и других форм патологии предстательной железы (ПЖ) с клеточной и тканевой атипией. Однако в таких случаях подозрение на злокачественное перерождение эпителия железистых структур сохраняется, причем при повторных биопсиях аденокарцинома простаты верифицируется, по данным Alsikafi N. F. и соавт. (2001), у 18–75% пациентов [20], по данным Leite K. R. и соавт. (2005), Schlesinger C. и соавт. (2005), Epstein J. I. и соавт. (2006) — у 40,2% [21–23].

Gown A. M. и Vogel A. M. в 1984 г. сообщили об успешном применении моноклональных антител (МАТ) 34βE12 к высокомолекулярному цитокератину (ВЦК) в целях повышения качества визуализации базального эпителия железистых структур ПЖ при гистологических исследованиях [24]. В норме экспрессия цитокератинов осуществляется в базальных клетках эпителия ПЖ

начиная с 20–22-й недели внутриутробного развития. Кроме того, ВЦК клона 34βE12 экспрессируются в клетках при базальной гиперплазии и базальноклеточной карциноме ПЖ. При разрушении базального слоя клетки-продуценты ВЦК утрачиваются, и иммуногистохимическое исследование обнаруживает негативное окрашивание ткани с МАТ к цитокератину 34βE12, что используется при дифференциальной диагностике аденокарцином ПЖ и таких заболеваний, как атипичная аденоматозная гиперплазия предстательной железы, ПИН, склерозирующий аденоз ПЖ, уротелиальный рак мочевого пузыря и др. [25–27]. Данная методика была апробирована Wojno K. J. и Epstein J. I. на биопсийном и операционном материале 288 пациентов с первоначальным диагнозом аденокарциномы ПЖ, выставленным на основании результатов гистологического исследования микропрепаратов, приготовленных из полученного материала и окрашенных гематоксилин-эозином (ГЭ). Исследователи отметили, что использование моноклональных антител (МАТ) к ВЦК клона 34βE12 позволило подтвердить первоначальный диагноз аденокарциномы ПЖ в 58% случаев, впервые установить — в 14% случаев, изменить — в 2% случаев [28].

Для гистологической дифференциальной диагностики аденокарциномы простаты и предраковых изменений применяется p63 — ядерный протеин из семейства транскрипционных факторов P53, включающего, кроме p63, такие структурные гомологи, как p53 и p73. Сильная экспрессия гена P63 характерна для клеток базального слоя многих эпителиальных тканей: простаты, переходного эпителия мочевыводящих путей, миоэпителиальных клеток молочной железы, слюнной железы, плоского эпителия языка, пищевода, шейки матки, кожи, миндалин и мезотелиальных клеток пуповины. После окрашивания микропрепаратов этих структур антитела выявляют p63 в норме и не выявляют при аденокарциноме простаты и гиперплазии предстательной железы [29, 30]. По данным Shah R. B. и соавт. (2002 г.), при одновременном применении МАТ к цитокератину 34βE12 и МАТ к p63 во всех случаях аденокарциномы предстательной железы (n = 67) иммунореактивности ВЦК и p63 зарегистрировано не было (специфичность 100%) [31].

При РПЖ в малигнизированных клетках повышается экспрессия фермента α-метилацил-КоА-рацемазы (AMACR). AMACR не является высокоспецифичным биомаркером РПЖ, т.к. синтезируется при различных формах злокачественных новообразований, а также в 15–20% случаев высокой ПИН и почти в 15% случаев атипичской аденоматозной

гиперплазии. Однако интенсификацию биосинтеза АМАСР следует считать весьма информативным критерием, во-первых, стадийности процесса при верифицированном РПЖ; во-вторых, дифференциальной диагностики РПЖ и других заболеваний простаты неопухолевого генеза [31].

Целью настоящего исследования явилось срав-

нительное изучение выявляемости РПЖ в биопсийном материале методом обзорного морфологического анализа и при иммуногистохимическом исследовании с применением моноклональных антител к ядерному белку р63, высокомолекулярным цитокератинам клона 34βЕ12 и α-метилацил-КоА-рацемазе.

Таблица 1. Возраст пациентов
Table 1. Age of patients

Показатели/Indicators	Группы/Groups (n/n)			Статистическая значимость различий (p)/ Statistical significance of differences (p)
	1 (n = 264)	2 (n = 118)	2 (n = 118)	
Медиана/Median	67,5	56,5	55,4	0,042
Диапазон/Range	56–79	48–72	52–69	0,058

Таблица 2. Первоначальный диагноз, установленный после обзорного морфологического анализа микропрепаратов, окрашенных гематоксилином и эозином
Table 2. The initial diagnosis established after a review of the morphological analysis of microdrugs stained with hematoxylin and eosin

	Группы (n/n) и число вариант (n)/Groups and the number of the option (n)		
	1, n = 264	2, n = 118	3, n = 46
	Абсолютная численность пациентов/Absolute number of patients		
РПЖ/РС/PCa	264	0	0
ДГПЖ/ВРН	0	118	0
ASAP	0	0	46

Таблица 3. Результаты иммуногистохимического исследования
Table 3. Results of immunohistochemical examination

ИГХ-маркеры/ IHC markers	Значение гистохимического индекса H-score/The value of a histochemical index H-score				
	Группы (n/n), число вариант (n)/Groups (in order) and the number of the option (n)				
	1	2	3		
	n = 264	n = 53	n = 65	n = 24	n = 22
р63	0	1,20 ± 0,38 [#]	191,40 ± 9,93 [*]	0 [#]	193,40 ± 10,09 [*]
ВЦК 34βЕ12/ CVAC clone 34βЕ12	0	0 [#]	197,40 ± 9,57 [*]	1,60 ± 0,39 [#]	214,80 ± 16,45 [*]
АМАСР	176,90 ± 7,69	193,40 ± 16,31 [*]	0,80 ± 0,20 [*]	189,80 ± 6,77 [#]	174,20 ± 4,01 [#]

Примечание:

[#] – отсутствие статистически значимых различий между соответствующими значениями H-score в группе 1 и в группах 2 и 3;

^{*} – статистически достоверные отличия между величинами H-score в группе 1 и в группах 2 и 3.

Note:

[#] – no statistically significant differences between the corresponding H-score values in group 1 and in groups 2 and 3;

^{*} – statistically significant differences between the values of H-score in group 1 and in groups 2 and 3.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели нами ретроспективно были изучены заключения о результатах патоморфологического исследования биопсийного материала ПЖ 428 пациентов в возрасте от 48 до 79 лет, находившихся на стационарном лечении в урологическом отделении СПб ГБУЗ Клинической больницы Святителя Луки в 2013–2017 гг.

В каждом случае образцы тканей ПЖ были получены при первичной биопсии ПЖ, выполненной под трансректальным ультразвуковым контролем (ТРУЗИ). Показаниями для проведения этого диагностического мероприятия послужили: 1) повышение уровня простатспецифического антигена (ПСА) в крови (плазменные концентрации общего ПСА составили $18,22 \pm 3,68$ нг/мл с ме-

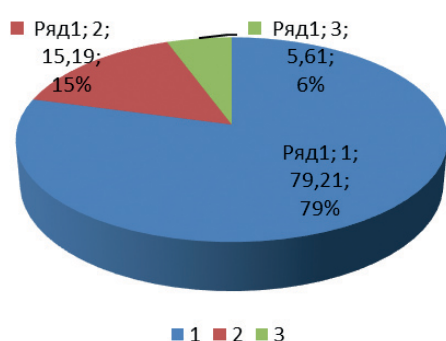
дианой 15,98 нг/мл и вариабельностью признака от 2,35 нг/мл до 48,30 нг/мл. Отношение между содержанием в плазме крови свободного и общего ПСА равнялось в среднем $0,10 \pm 0,01$ (медиана — 0,08, минимальное и максимальное значения показателя — 0,02 и 0,16, соответственно)); 2) обнаружение при пальцевом ректальном исследовании ПЖ изменений консистенции паренхимы железы и/или узловых образований, асимметрии ПЖ и др.; 3) обнаружение при ТРУЗИ участков с признаками гипоехогенности и гиперваскуляризации (у 79 пациентов из 428). Взятие биопсийного материала производилось из 10–16 точек.

Полученный биопсийный материал, согласно рассматриваемой документации, был фиксирован в 10% растворе нейтрального формалина и заливался в парафин. Обзорный морфологический анализ

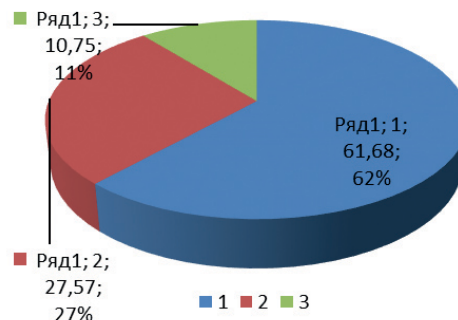
Таблица 4. Изменения гистологического диагноза после ИГХ-исследования
Table 4. Changes of histological diagnosis after IHC studies

Численность пациентов/ Number of patients	Гистологическое заключение на основании/Histological conclusion on the basis of					
	обзорного морфологического анализа/ overview of morphological analysis			иммуногистохимического исследования/ immunohistochemical examination		
	РПЖ/PC	ДГПЖ/BPH	ASAP	РПЖ/PC	ДГПЖ/BPH	ASAP
Абсолютная/Absolute	264	118	46	339 ¹	65 ²	24 ³
Относительная/Relative, %	61,68	27,57	10,75	79,21 ¹	15,19 ²	5,61 ³

Примечание: 1, 2 и 3 – статистически значимые различия между числом заключений о РПЖ, ДГПЖ и ASAP после морфологического и иммуногистохимического исследования биопсийного материала предстательной железы.
Note: 1, 2 and 3 – statistically significant differences between the number of conclusions about prostate cancer, BPH and ASAP after morphological and immunohistochemical examination of prostate biopsy material.



a



b

Рисунок. Выявляемость РПЖ при обзорном морфологическом анализе биопсийного материала, окрашенного гематоксилин-эозином (1a) и иммуногистохимическом исследовании с применением МАТ к р63, ВЦК клон 34βЕ12 и АМАСР (1b).
Условные обозначения: 1 – РПЖ; 2 – ДГПЖ; 3 – ASAP.

Figure. The detection rate of prostate cancer when the overview morphological analysis of biopsy material stained with hematoxylin-eosin (1a) and immunohistochemical study using the Mat to R63, CVAC clone 34βE12 and AMACR (1b). Legend: 1 – cancer; 2 – benign; 3 – ASAP.

проводили на срезах, имеющих толщину 5–7 мкм и окрашенных ГЭ. Для иммуногистохимического исследования использовали подготовленные парафиновые срезы толщиной 5 мкм, МАТ к ВЦК клон 34βЕ12, р63 и АМАСР (анти-ВЦК+анти-р63 + анти-Р504S в разведении 1:200 каждого), хромоген диаминобензидин. Для световой микроскопии окрашенных препаратов применялось увеличение $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$.

О выявлении антигенов АМАСР свидетельствовало гомогенное или мелкозернистое коричневое (всех оттенков) окрашивание цитоплазмы секреторного эпителия в преимущественно апикальном отделе. Присутствие антигенов ВЦК подтверждалось мелкогранулярным или гомогенным окрашиванием цитоплазмы базальных клеток во все оттенки коричневого цвета; антигенов р63 — окрашиванием ядер базальных клеток во все оттенки коричневого цвета.

Интенсивность реакций с антигенами оценивалась полуколичественно по выраженности окрашивания цитоплазмы для АМАСР и ВМЦ и ядра для р63. Применялась шкала с числом баллов от 0 до 3: 0 — отсутствие реакции, 1 — реакции слабая, 2 и 3 — умеренная и сильная соответственно. Кроме этого, определяли процентное содержание базальных клеток с отсутствующим, слабым, умеренным и сильным окрашиванием: 1) цитоплазмы для антигенов АМАСР и ВМЦ; 2) ядер для ядерных антигенов р63. Далее для каждого из применяемых биомаркеров рассчитывали гистохимический индекс H-score (Histochemical score) по формуле: $H\text{-score} = \sum (P_i \times i)$, где i — интенсивность окрашивания, выраженная в баллах от 0 до 3; P_i — процент клеток, окрашенных с разной интенсивностью.

Разделение на рабочие группы производили по результатам обзорного морфологического анализа, выполненного на препаратах с ГЭ-окрашиванием. Таким образом, было сформировано 3 группы. В группу 1 ($n = 264$) включались наблюдения, где при обзорной микроскопии определялся РПЖ, в группы 2 ($n = 118$) и группу 3 ($n = 23$) — доброкачественная гиперплазия предстательной железы и атипическая мелкоацинарная пролиферация. Возраст пациентов, чьи случаи рассматривались в каждой из групп, представлен в таблице 1.

Статистическая обработка результатов иммуногистохимических исследований производилась с использованием методов описательной и вариационной статистики на персональном компьютере Intel® inside™ CORE™ i5 с пакетом прикладных программ и применением программы Microsoft Excel. Методами описательной статистики было установлено отсутствие противоречий между закономерностями распределения каждой переменной

закону нормального распределения. Для всех показателей рассчитывали величины: среднее арифметическое (M), среднее отклонение (σ), стандартную ошибку (m), относительную частоту встречаемости (%). Для оценки значимости различий показателей в группах применяли параметрический t -критерий Стьюдента. Изменения считали статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работу начинали с изучения данных гистологического исследования микропрепаратов, приготовленных из материалов, полученных у мужчин в возрасте 48–79 лет при первичной биопсии ПЖ, назначенной после обнаружения повышенных плазменных концентраций ПСА и/или изменений структуры ПЖ при ПРИ и ТРУЗИ и окрашенных ГЭ. На основании этих данных были сформулированы первоначальные гистологические заключения, представленные в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, у 48–79-летних пациентов-мужчин, впервые перенесших биопсию ПЖ, выполненную по отмеченным выше показаниям, при обзорном гистологическом исследовании окрашенных ГЭ микропрепаратов биопсийного материала чаще всего выявлялись злокачественные поражения ПЖ (61,68% случаев по отношению к общей численности наблюдений). Вдвое реже определялись микроморфологические признаки ДГПЖ (27,57%) и еще более редко встречались гистологическая картина ASAP (10,75%).

Гистохимические индексы экспрессии р63, ВЦК и АМАСР отображены в таблице 3.

Согласно данным, показанным в таблице 3, в группе 1 в 100% случаев значения H-score для р63 и ВЦК клон 34βЕ12 равнялись нулю, что свидетельствовало о полной утрате базальных клеток по периферии ацинарных структур в очагах поражения. Напротив, уровни H-score для АМАСР подтверждали экспрессию α -метилацил-КоА-рацемазы в клетках секреторного эпителия ПЖ. Сочетание отрицательного окрашивания на р63 и цитокератины и наличие АМАСР-позитивных клеток в пределах патологического процесса подтверждало наличие очагов злокачественного перерождения клеток эпителия ПЖ. Аналогичные результаты были получены в группе 2 у 52 пациентов из 118 и в группе 3 у 24 пациентов из 46.

В группе 2 в оставшихся случаях ($n = 65$) регистрировались иммуногистохимические признаки доброкачественных гиперпластических процессов в ткани простаты, что выражалось, во-первых, в появлении положительного окрашивания базальных клеток при иммунном реагировании МАТ к р63 и ВЦК кло-

на 34βE12 с соответствующими антигенами; во-вторых — в отсутствие реакции между МАТ к AMACR и α-метилацил-КоА-рацемазой в секреторных эпителиоцитах ПЖ.

В группе 3 у 22 больных из 46 выявлялась экспрессия как p63 и высокомолекулярных цитокератинов в базальных клетках, так и α-метилацил-КоА-рацемазы в клетках простатического секреторного эпителия, что чаще характерно для предраковых процессов ПЖ.

Как показано в таблице 4 и иллюстрировано на рисунке, после иммуногистохимического исследования в ряде случаев первоначальный гистологический диагноз был изменен.

Количество заключений о наличии РПЖ после ИГХ-исследования возросло на 17,53% ($p < 0,05$)

за счет уменьшения численности случаев с выявленными признаками ДГПЖ на 12,38% ($p < 0,05$), ASAP — на 5,14 (в 2 раза, $p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммуногистохимический анализ биопсийного материала с применением МАТ к ядерному p63, высокомолекулярным цитокератинам клонa 34βE12 и α-метилацил-КоА-рацемазе при подозрении на РПЖ:

- 1) конкретизирует микроморфологическую картину и демаскирует рак предстательной железы;
- 2) увеличивает выявляемость РПЖ;
- 3) снижает встречаемость ложноотрицательных результатов.

Список литературы

1. Boyle P, Maisonneuve P, Napalkov P. Incidence of prostate cancer will double by the year 2030: arguments. Eur Urol. 1996;29 Suppl 2:3–9.
2. Ruijter E, van de Kaa C, Miller G, Ruiter D, Debruyne F, Schalken J. Molecular genetics and epidemiology of prostate carcinoma. Endocr Rev. 1999 Feb;20 (1):22–45. DOI: 10.1210/edrv.20.1.0356
3. Воробьев В.А., Крживицкий П.И. Перспективы профилактики, диагностика и стадирование рака предстательной железы. Практическая онкология. 2008;9 (2):71–82.
4. Елина Ю.А. Медико-социальная характеристика больных с заболеваниями предстательной железы и организационные основы профилактики. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2012, 163 с.
5. Коган О.С. Заболеваемость урологическими болезнями мужчин и организация специализированной помощи в субъекте Российской Федерации. Дисс. канд. мед. наук. Екатеринбург, 2012, 52 с.
6. Гурина Л.И., и др. Эпидемиологические особенности злокачественных новообразований предстательной железы в регионе Сибири и Дальнего Востока. Оптимизация ранней диагностики и тактики лечения. Владивосток: Изд-во Дальневост. ун-та, 2005, 354 с.
7. Johansson JE, Holmberg L, Johansson S, Bergström R, Adami HO. Fifteen-year survival in prostate cancer. A prospective, population-based study in Sweden. JAMA. 1997 Feb 12;277 (6):467–71.
8. Пульбере С.А., Бабиченко И.И., Котов С.В., Гуспанов Р.И. Применение иммуногистохимических методов в диагностике рака предстательной железы. Вестник урологии. 2017;5 (3):30–8. DOI: 10.21886/2308–6424–2017–5–3–30–38
9. Аполихин О.И., Сивков А.В., Жернов А.А., Кешисев И.Г. Фармакоэкономическая оценка применения аналогов ЛГРГ при лечении рака предстательной железы в России: обоснование для льготного обеспечения. Экспериментальная и клиническая урология. 2010;3:76–8.
10. Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Матвеев В.Б., Ньюшко К.М. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака пред-

стательной железы. М.: Общероссийский Союз Общественных Объединений Ассоциации Онкологов России; 2014, 44 с.

11. Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Сидоренков А.В., Прилепская Е.А., Ковылина М.В. Ранняя диагностика рака предстательной железы. Методические рекомендации № 19. М.: ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»; 2015, 52 с.
12. Пожарисский К.М., Воробьев А.В. Патоморфологическая характеристика и особенности карциномы предстательной железы. Значение простатической интраэпителиальной неоплазии. Практическая онкология. 2001;2 (6):17–23.
13. Франк Г.А. Морфология рака предстательной железы. Практическая онкология. 2008;9 (2):65–70.
14. Ковылина М.В. Опухолевые заболевания мочеполовых органов. Современные возможности гистоморфологической оценки биоптатов предстательной железы: актуальность проблемы. Онкоурология. 2004;6 (7):75–8.
15. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Франк Г.А. Простат-специфический антиген и морфологическая характеристика рака предстательной железы: Руководство для врачей. М.: МЕД-пресс; 1999, 143 с.
16. Аллина Д.О., Андреева Ю.Ю., Завалишина Л.Э., Кекеева Т.В., Франк Г.А. Простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени: современное состояние проблемы. Архив патологии. 2015;77 (1):69–74. DOI: 10.17116/ptol201577169
17. Bostwick DG, Norlen BJ, Denis L. Prostatic Intraepithelial neoplasia: the preinvasive stage of prostate cancer. Scand J Urol Nephrol Suppl. 2000; (205):1–2.
18. Epstein JI, Potter SR. The pathological interpretation and significance of prostate needle biopsy findings: implications and current controversies. J Urol. 2001 Aug;166 (2):402–10.
19. Leite KR, Srougi M, Sanudo A, Dall'oglio MF, Nesrallah A, Antunes AA, Cury J, Camara-Lopes LH. The use of immunohistochemistry for diagnosis of prostate cancer. Int Braz J Urol. 2010 Sep-Oct;36 (5):583–90.

20. Alsikafi NF, Brendler CB, Gerber GS, Yang XJ. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent atypia is associated with a higher incidence of cancer on subsequent needle biopsy than high-grade prostatic intraepithelial neoplasia alone. *Urology*. 2001 Feb;57 (2):296–300.
21. Leite KR, Mitteldorf CA, Camara-Lopes LH. Repeat prostate biopsies following diagnoses of prostate intraepithelial neoplasia and atypical small gland proliferation. *Int Braz J Urol*. 2005 Mar-Apr;31 (2):131–6.
22. Schlesinger C, Bostwick DG, Iczkowski KA. Highgrade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation: predictive value for cancer in current practice. *Am J Surg Pathol*. 2005 Sep;29 (9):1201–7.
23. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol*. 2006 Mar;175 (3 Pt 1):820–34. DOI: 10.1016/S0022-5347 (05)00337-X
24. Gown AM, Vogel AM. Monoclonal antibodies to human intermediate filament proteins. II. Distribution of filament proteins in normal human tissues. *Am J Pathol*. 1984 Feb;114 (2):309–21.
25. Brawer MK, Peehl DM, Stamey TA, Bostwick DG. Keratin immunoreactivity in the benign and neoplastic human prostate. *Cancer Res*. 1985 Aug;45 (8):3663–7.
26. Hedrick L, Epstein JI. Use of keratin 903 as an adjunct in the

- diagnosis of prostate carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1989 May;13 (5):389–96.
27. O'Malley FP, Grignon DJ, Shum DT. Usefulness of immunoperoxidase staining with high-molecular-weight cytokeratin in the differential diagnosis of small-acinar lesions of the prostate gland. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1990;417 (3):191–6.
28. Wojno KJ, Epstein JI. The utility of basal cell-specific anti-cytokeratin antibody (34 beta E12) in the diagnosis of prostate cancer. A review of 228 cases. *Am J Surg Pathol*. 1995 Mar;19 (3):251–60.
29. Signoretti S, Waltregny D, Dilks J, Isaac B, Lin D, Garraway L, et al. P63 is a prostate basal cell marker and is required for prostate development. *Am J Pathol*. 2000 Dec;157 (6):1769–75. DOI: 10.1016/S0002-9440 (10)64814-6
30. Barbareschi M, Pecciarini L, Cangi MG, Macrì E, Rizzo A, Viale G, et al. P63, a p53 homologue, is a selective nuclear marker of myoepithelial cells of the human breast. *Am J Surg Pathol*. 2001 Aug;25 (8):1054–60.
31. Shah RB, Zhou M, LeBlanc M, Snyder M, Rubin MA. Comparison of the basal cell-specific markers, 34betaE12 and p63, in the diagnosis of prostate cancer. *Am J Surg Pathol*. 2002 Sep;26 (9):1161–8.

References

1. Boyle P, Maisonneuve P, Napalkov P. Incidence of prostate cancer will double by the year 2030: arguments. *Eur Urol*. 1996;29 Suppl 2:3–9.
2. Ruijter E, van de Kaa C, Miller G, Ruiter D, Debruyne F, Schalken J. Molecular genetics and epidemiology of prostate carcinoma. *Endocr Rev*. 1999 Feb;20 (1):22–45. DOI: 10.1210/edrv.20.1.0356
3. Vorobiev VA, Krzyvitsky PI. Prospects of prophylaxis, diagnosis and staging of prostate cancer. *Practical Oncology*. 2008;9 (2):71–82. (In Russian).
4. Elina YuA. Medico-social characteristics of patients with prostatic diseases and organizational basis of prevention. Diss. Moscow, 2012, 163 p. (In Russian).
5. Kogan, OS. Morbidity of urological diseases of men and the organization of specialized care in the subject of the Russian Federation. Diss. Ekaterinburg, 2012, 52 p. (In Russian).
6. Gurina LI, et al. Epidemiological features of malignant tumors of the prostate gland in the region of Siberia and the Far East. Optimization of early diagnosis and treatment tactics. Vladivostok: Publishing House Dal'nevost. University, 2005, 354 p. (In Russian).
7. Johansson JE, Holmberg L, Johansson S, Bergström R, Adami HO. Fifteen-year survival in prostate cancer. A prospective, population-based study in Sweden. *JAMA*. 1997 Feb 12;277 (6):467–71.
8. Pulbere SA, Babichenko II, Kotov SV, Guspanov RI. Application immunohistochemically research methods in the diagnosis of prostate cancer. *Herald Urology*. 2017;5 (3):30–8. DOI: 10.21886/2308-6424-2017-5-3-30-38 (In Russian).

9. Apolikhin OI, Sivkov AV, Jernov AA, Keshishev IG. Cost-Effectiveness of LHRH Analogues in Prostate Cancer Treatment in Russian Federation: preferential provision argumentation. *Experimental and Clinical Urology*. 2010;3:76–8. (In Russian).
10. Alekseev BYa, Kaprin AD, Matveev VB, Nyushko KM. Clinical recommendations for diagnosis and treatment prostate cancer. Moscow: Russian Union of Public Associations of the Association of Russian Oncologists; 2014, 44 p. (In Russian).
11. Pushkar DYU, Govorov AV, Sidorenkov AV, Prilepskaya EA, Kovylyna MV. Early diagnosis of prostate cancer. Methodical recommendations No. 19. Moscow: OOO "ABV-Press Publishing House"; 2015, 52 p. (In Russian).
12. Pozharissky KM, Vorobiev AV. Pathomorphological characteristics and features of prostatic carcinoma. The significance of prostatic intraepithelial neoplasia. *Practical Oncology*. 2001;2 (6):17–23. (In Russian).
13. Frank GA. Morphology of prostate cancer. *Practical Oncology*. 2008;9 (2):65–70. (In Russian).
14. Kovylyna MV. Tumor diseases of the urino-genital organs. Modern possibilities of histomorphologic evaluation of prostate biopsy specimens: the urgency of the problem. *Cancer Urology*. 2004;6 (7):75–8. (In Russian).
15. Loran OB, Pushkar' DYU, Frank GA. Prostate-specific antigen and morphological characteristics of prostate cancer. Moscow: "MED-press" Publ.; 1999, 143 p. (In Russian).
16. Allina DO, Andreeva Iulu, Zavalishina LÉ, Kekeeva TV, Frank GA. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia: State-of-the-

art. Arkhiv Patologii (Archive of Pathology). 2015;77 (1):69–74. DOI: 10.17116/patol201577169 (In Russian).

17. Bostwick DG, Norlen BJ, Denis L. Prostatic Intraepithelial neoplasia: the preinvasive stage of prostate cancer. Scand J Urol Nephrol Suppl. 2000; (205):1–2.

18. Epstein JI, Potter SR. The pathological interpretation and significance of prostate needle biopsy findings: implications and current controversies. J Urol. 2001 Aug;166 (2):402–10.

19. Leite KR, Srougi M, Sanudo A, Dall'oglio MF, Nesrallah A, Antunes AA, Cury J, Camara-Lopes LH. The use of immunohistochemistry for diagnosis of prostate cancer. Int Braz J Urol. 2010 Sep-Oct;36 (5):583–90.

20. Alsikafi NF, Brendler CB, Gerber GS, Yang XJ. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent atypia is associated with a higher incidence of cancer on subsequent needle biopsy than high-grade prostatic intraepithelial neoplasia alone. Urology. 2001 Feb;57 (2):296–300.

21. Leite KR, Mitteldorf CA, Camara-Lopes LH. Repeat prostate biopsies following diagnoses of prostate intraepithelial neoplasia and atypical small gland proliferation. Int Braz J Urol. 2005 Mar-Apr;31 (2):131–6.

22. Schlesinger C, Bostwick DG, Iczkowski KA. Highgrade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation: predictive value for cancer in current practice. Am J Surg Pathol. 2005 Sep;29 (9):1201–7.

23. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. J Urol. 2006 Mar;175 (3 Pt 1):820–34. DOI: 10.1016/S0022-5347 (05)00337-X

24. Gown AM, Vogel AM. Monoclonal antibodies to human intermediate filament proteins. II. Distribution of filament proteins in normal human tissues. Am J Pathol. 1984 Feb;114 (2):309–21.

25. Brawer MK, Peehl DM, Stamey TA, Bostwick DG. Keratin immunoreactivity in the benign and neoplastic human prostate. Cancer Res. 1985 Aug;45 (8):3663–7.

26. Hedrick L, Epstein JI. Use of keratin 903 as an adjunct in the diagnosis of prostate carcinoma. Am J Surg Pathol. 1989 May;13 (5):389–96.

27. O'Malley FP, Grignon DJ, Shum DT. Usefulness of immunoperoxidase staining with high-molecular-weight cytokeratin in the differential diagnosis of small-acinar lesions of the prostate gland. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol. 1990;417 (3):191–6.

28. Wojno KJ, Epstein JI. The utility of basal cell-specific anti-cytokeratin antibody (34 beta E12) in the diagnosis of prostate cancer. A review of 228 cases. Am J Surg Pathol. 1995 Mar;19 (3):251–60.

29. Signoretti S, Waltregny D, Dilks J, Isaac B, Lin D, Garraway L, et al. P63 is a prostate basal cell marker and is required for prostate development. Am J Pathol. 2000 Dec;157 (6):1769–75. DOI: 10.1016/S0002-9440 (10)64814-6

30. Barbareschi M, Pecciarini L, Cangi MG, Macri E, Rizzo A, Viale G, et al. P63, a p53 homologue, is a selective nuclear marker of myoepithelial cells of the human breast. Am J Surg Pathol. 2001 Aug;25 (8):1054–60.

31. Shah RB, Zhou M, LeBlanc M, Snyder M, Rubin MA. Comparison of the basal cell-specific markers, 34betaE12 and p63, in the diagnosis of prostate cancer. Am J Surg Pathol. 2002 Sep;26 (9):1161–8.

Информация об авторах:

Попов Сергей Валерьевич, д. м.н., профессор, врач-уролог СП ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки» Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, руководитель Центра эндоскопической урологии и новых технологий. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-2767-7153>

Гусейнов Руслан Гусейнович, врач-уролог СП ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки» Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9935-0243>

Скрябин Олег Николаевич, д. м.н., профессор, главный онколог СП ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки» Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, научный руководитель Центра эндоскопической урологии и новых технологий

Орлов Игорь Николаевич, к. м.н., врач-уролог СП ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки» Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга

Воробьев Алексей Алексеевич, к. м.н., врач-уролог СП ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки» Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга

Мартов Алексей Георгиевич, д. м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБУ «Государственный научный центр — Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России

Шукин Виктор, врач-уролог СП ГБУЗ «Городская больница № 20» Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга

Information about authors:

Sergey V. Popov, MD, PhD, DSc, professor, urologist St. Petersburg State Clinical Hospital of St. Luke, Head of the Center for Endoscopic Urology and New Technologies. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-2767-7153>

Ruslan G. Guseynov, urologist St. Petersburg State Clinical Hospital of St. Luke. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9935-0243>

Oleg N. Skryabin, MD, PhD, DSc, professor, chief oncologist of St. Petersburg State Clinical Hospital of St. Luke, the scientific director of the Center for Endoscopic Urology and New Technologies

Igor N. Orlov, MD, PhD, urologist, St. Petersburg State Clinical Hospital of St. Luke

Aleksey A. Vorobyov, MD, PhD, urologist, St. Petersburg State Clinical Hospital of St. Luke

Aleksey G. Martov, MD, PhD, DSc, professor, head of the department of urology, State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency (SRC-FMBC)

Viktor L. Shchukin, urologist, St. Petersburg City Clinical Hospital City Hospital No. 20