



Ю. О. Вінник, О. М. Скиба

Харківська медична академія  
післядипломної освіти

Полтавський обласний  
клінічний онкологічний  
диспансер

© Вінник Ю. О., Скиба О. М.

## ІМУНОГІСТОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛОКАЛЬНО-ПОШИРЕНИХ ФОРМ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

**Резюме.** Проаналізовано результати імуногістохімічних досліджень біопсійного матеріала 60 хворих на локально-поширений рак передміхурової залози, яким загалом було виконано 352 біопсії. Встановлено, що найбільш високоспецифічним є антитіла до ензиму  $\alpha$ -метилацил-коензим А рацемізи (АМАСР), цитокератинам СК-НМВ (№ 5, 14), маркеру ендокринних клітин в простаті хромограніну А, білку гена-супресора р53 і Rb білку, маркеру біологічної агресивності Bcl-2 і до маркера проліферативної активності клітин ядерного негістонового білка Ki-67, експресія яких змінюється залежно від ступеня диференцировки пухлинної тканини.

**Ключові слова:** локально-поширений рак передміхурової залози, імуногістохімія.

### Вступ

Як відомо, у чоловіків саме рак передміхурової залози (РПЗ) є одним з найбільш розповсюджених онкологічних захворювань [8]. За даними різних авторів, відсоток пацієнтів на локально-розповсюджені форми захворювання серед первинно виявлених хворих сягає 24–68,5 %. В структурі загальної летальності від онкологічних захворювань смертність від раку простати у чоловіків становить 4,7 %, що є важливою проблемою [11].

Головними прогностичними критеріями РПЗ є: стадія пухлинного процесу, початковий рівень простатичного специфічного антигену та вік пацеєнта [12]. Однак визначення клінічної стадії хвороби та встановлення діагнозу РПЗ є важливим, але під час недостатніми умовами для обрання і проведення адекватного лікування. У зв'язку із цим в теперішній час особливо гостро відчувається потреба в прогнозуванні таких важливих параметрів, як агресивність природнього плину захворювання, чутливість пухлини до ендокринної та цитостатичної терапії, схильність до рецидування після простатектомії або променевого лікування [1-5].

Морфологічна картина РПЗ достатньо різноманітна : в 95-97% випадків РПЗ представлений аденокарциномою, інші його форми зустрічаються рідше [19]. При цьому для даного захворювання залишаються ще не до кінця вивченими питання морфогенезу і діагностики. При дослідженні процесів морфогенеза онкозахворювань особливе значення мають нові методи діагностики, які істотно доповнюють вже існуючі. Саме до таких методів дослідження відносять імуногістохімічну діагностику пухлин [21].

### Мета дослідження

Визначити патоморфологічні і імуногістохімічні особливості локально-поширеного рака простати.

### Матеріали і методи досліджень

Проаналізовано результати імуногістохімічного дослідження 60 хворих, які проходили лікування в урологічному відділенні та відділенні променевої терапії Полтавського обласного клінічного онкологічного диспансера з 2012 по 2018 р. р. з приводу РПЗ стадій Т3а N0 M0 і Т3в N0 M0. Середній вік пацієнтів становив  $59,3 \pm 7,6$  років. В цілому проаналізовано 352 препарата, отриманих при мультифокальній біопсії. Діагноз встановлювали згідно рекомендаціям Американської (AUA) або Європейської (EAU) асоціацій урологів на основі пальцевого ректального дослідження (ПРД), трансректального ультразвукового дослідження (ТРУЗД), визначення рівня простат-специфічного антигена (ПСА) [4]. Мультифокальна біопсія виконувалась під контролем трансректально під контролем ТРУЗД [10]. За допомогою цього методу проводили забор матеріала для морфологічного і імуногістохімічного досліджень, а також стадії розвитку пухлини за Глісоном [6, 7].

Імуногістохімічне дослідження виконували на парафінових зрізах патоморфологічній лабораторії CSD HtalhCare (м. Київ). З парафінових блоків готували зрізи товщиною 4–5 мікрон, їх поміщували на скло після обробки полі-L-лізіном. Потім матеріал досліджували за загальноприйнятою стандартною методикою з використанням наступних 7 первинних (специфічних) моноклональних антитіл (DAKO, UK, Germany, Lab Vision, USA) : ви-



сокоспецифічні для рака антитіла до ензиму  $\alpha$ -метилацил-коензим А рацемази (AMACR), цитокератинам СК-НМВ (№ 5, 14), маркеру ендокринних клітин в простаті хромограніну А, білку гена-супресора p53 і Rb білку, маркеру біологічної агресивності Bcl-2 і до маркера проліферативної активності клітин ядерного негістонового білка Ki-67. В якості хромогена використовували 3,3-діамінобензидіна тетрахлорид, який входив у вказаний вище комерційний набір детекції. Ядра клітин дофарбовували гематоксиліном Майєра на протязі 30 секунд — 2 хвилин. Система детекції «Ultra Vision LP Value HRP Polymer» (Lab Vision, USA) використовувалась для наглядної візуалізації результату реакції, яка відбувалась при з'язуванні антигена та антитела. При обчисленні коефіцієнтів експресії антигенів оцінювали результати імуногістохімічного дослідження [Kinsel L. et al., 1989]. Інтерпретацію результатів імуногістохімічної реакції проводили з використанням якісної оцінки ядерної реакції: негативна «-», слабо позитивна «+», помірно позитивна «++», виразно позитивна «+++» — та при кожному значенні інтенсивності фарбування (мінімум для 500 клітин в 10 полях зору при збільшенні мікроскопа x 400) визначали відсоток позитивно зафарбованих клітин. Коефіцієнт експресії розраховували для кожного спостереження по формулі :

$$K = \frac{\Sigma(B \times P)}{100} \quad (1)$$

де B — інтенсивність зафарбованості в балах, а P - відсоток зафарбованих клітин при кожному значенні B.

Індекс проліферативної активності (ІПА) визначали по експресії маркера Ki-67. У 4-9 випадкових полях зору на великому збільшенні мікроскопа (x 400) підраховували загальну кількість пухлинних клітин (не менше 1000) і кількість імунопозитивних клітин до Ki-67, з наступним обчисленням їх відсоткового співвідношення.

Отримані медико-біологічні данні оброблялись з використанням програмної системи STATISTICA for Windows (версія 5.5 іц. №AXXR402C29502 3FA).

#### Результати досліджень та їх обговорення

Точність морфологічної діагностики РПЗ підвищувалась при одночасному визначенні експресій AMACR, цитокератинів високої молекулярної маси, білків групи p63, цитокератину 5 і Bcl-2.

Експресія  $\alpha$ -метилацил-коензим А рацемази (AMACR), що уявляє собою пероксисомальний і мітохондріальний фермент, відмічалась у вигляді коричневого коліру зерен в цито-

плазмі епітелія залоз і дифузно в стромі. У 79,5 % пацієнтів AMACR був виражений у вигляді гранулярного, апікального або цитоплазматичного зафарбовування, яке було добре видно при малому збільшенні мікроскопа (рис. 1).

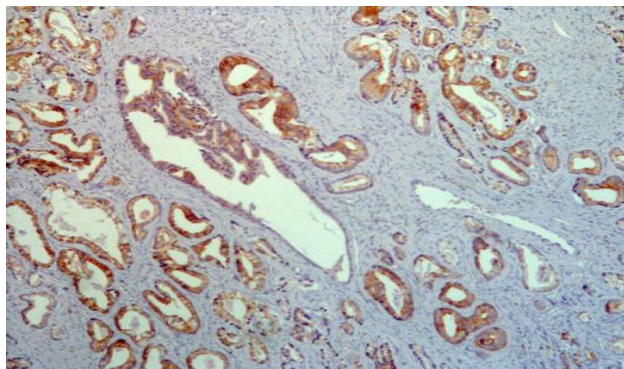


Рис. 1. Низькодиференційована аденокарцинома ПЗ. Пацієнт Е., 64 роки, антитела до AMACR, забарвлення гематоксиліном Майєра, зб. x 200

У інших 20,5 % пацієнтів даний маркер був негативним (рис. 2).

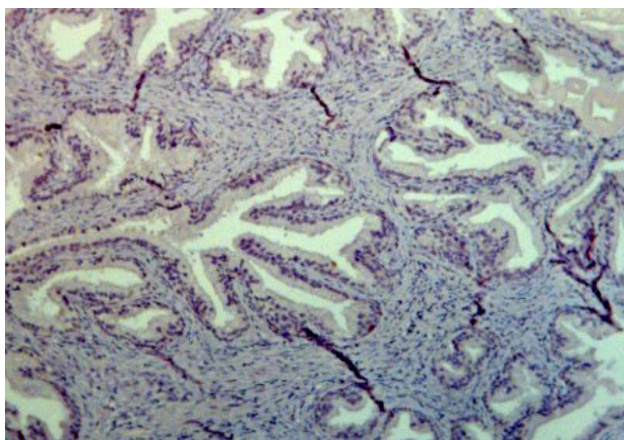


Рис. 2. Високодиференційована аденокарцинома ПЗ. Пацієнт Д., 61 рік, антитела до AMACR, забарвлення гематоксиліном Майєра, зб. x 200

При високому дифереціюванні пухлини у 55,6 % спостереженнях AMACR був негативним, слабо та помірно позитивно він визначався в рівній мірі — 22,2% спостережень у досліджуваній групі. У чоловіків з помірним дифереціюванням рацемаза в 56,7 % випадків визначалась яскраво, помірно — в 23,3 %, а онегативним маркер був в 20 % випадків.

В групі з **низькодиференційованою аденокарциномою** в 21,4 % маркер не визначався, а у 50 % пацієнтів був яскраво вираженим.

Аналіз результатів коефіцієнта експресії онкомаркера AMACR у пацієнтів з **аденокарциномою ПЗ показав, що найбільше значення** даного показника було виявлено в групі пацієнтів з **помірнодиференційованою аденокарциномою** ((17,44±1,55) %), ніж у пацієнтів

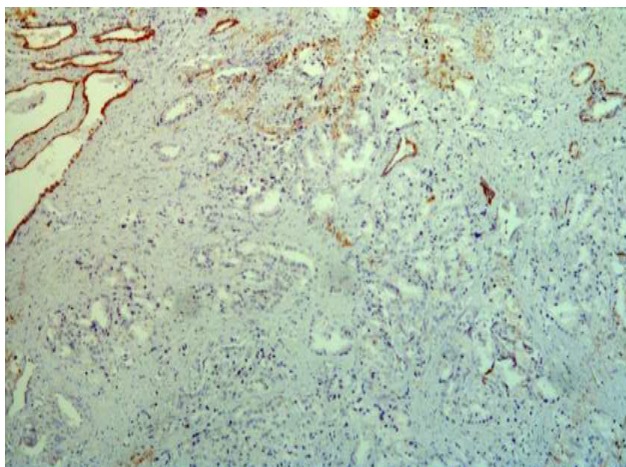


Рис. 3. Помірнодиференційована аденокарцинома ПЗ. Пацієнт К., 75 років, антитіла до СК-НМВ № 5, 14, забарвлення гематоксиліном Майєра, зб. х 200

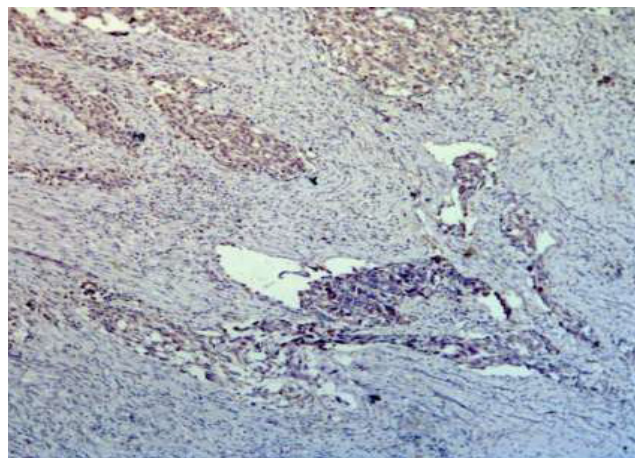


Рис. 4. Помірнодиференційована аденокарцинома ПЗ. Пацієнт Т., 68 років, антитіла до хромограніну А, забарвлення гематоксиліном Майєра, зб. х 200

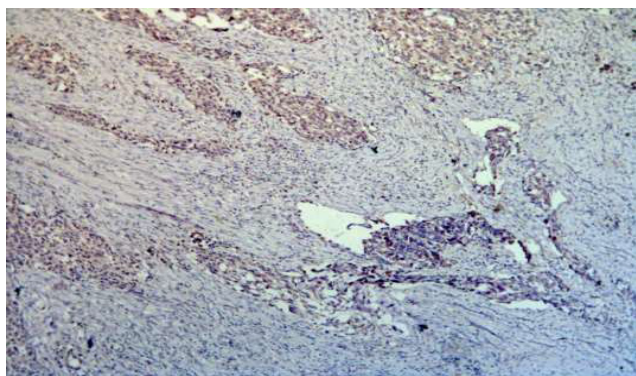


Рис. 5. Помірнодиференційована аденокарцинома ПЗ. Пацієнт Т., 68 років, антитіла до хромограніну А, забарвлення гематоксиліном Майєра, зб. х 200

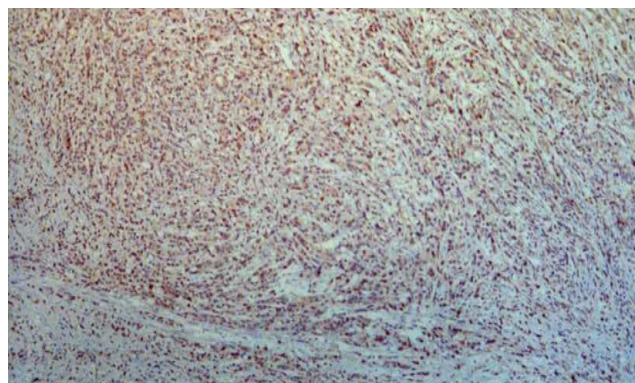


Рис. 6. Низькодиференційована аденокарцинома ПЗ. Пацієнт М., 61 рік, антитіла до хромограніну А, забарвлення гематоксиліном Майєра, зб. Х 200

з низьким і високим ступенем диференціювання пухлин ( $12,12 \pm 4,75$  %;  $5,67 \pm 0,73$  % відповідно).

Високомолекулярні цитокератини № 5, 14 виявлялись в базальних клітках нормальних і гіперпластичених ацинусів і отбули відсутніми в базальних клітках злоякісної опухлини (рис. 3). Саме тому СКНМВ в 100 % спостережень був негативним у пацієнтів з аденокарциномою ПЗ.

В якості раннього маркера прогресії пухлин простати нами був використаний нейроендокринний маркер – хромогранін А.

В досліджуваній групі пацієнтів з високодиференційованою аденокарциномою в 22,2 % випадків хромогранін А не визначався, в 78,8 % був позитивним в разному степені (рис. 4).

У чоловіків дослідної групи із помірно диференційованою аденокарциномою хромогранін А бів негативним в 41,7 % випадків, а в 58,3 % була визначена фокальна ендокрина диференцировка (рис. 5).

У досліджуваній групі у пацієнтів з аденокарциномою з низькою диференцировкаю в

78,6 % хромогранін А був визначений позитивно (рис. 6), а в 21,4 % був негативним.

У пацієнтів з аденокарциномою ПЗ досліджуваної групи фокальна нейроендокринна диференцировка частіше визначалась у хворих з низькодиференційованою аденокарциномою ( $(4,77 \pm 0,93)$  %) у порівнянні з чоловіками з умепомірним ( $(4,38 \pm 0,03)$  %) і високим ступенем диференціювання ( $(3,36 \pm 0,6)$  %).

Ген-супресор ретінобластоми (pRb), який здійснює контроль за вступом кліток в мітичний цикл, в нашому дослідженні в 98,8 % був негативним, лише у чотирьох хворих з високодиференційованим раком ПЗ в частині ядер кліток пухлинної тканини визначалися даний білок (рис. 7), коефіцієнт експресії при цьому становив  $4,51 \pm 0,28$  %.

Інший білок гена-онкосупресора P53, який з'являвся в частині ядер кліток злоякісної пухлини, індукує апоптоз і є маркером несприятливого результату (рис. 8).

В проведеному нами дослідженні у 88,9 % спостереженнях білок гена-онкосупресора

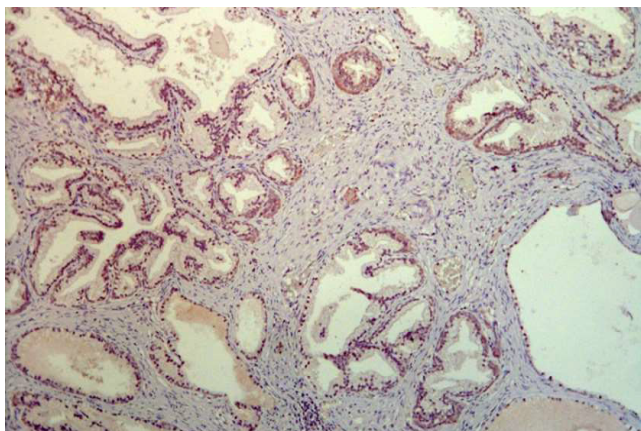


Рис. 7. Високодиференційована аденокарцинома ПЗ.  
Пацієнт К., 61 рік, антитіла до Rb, озабарвлення  
гематоксиліном Майєра, зб. x 200

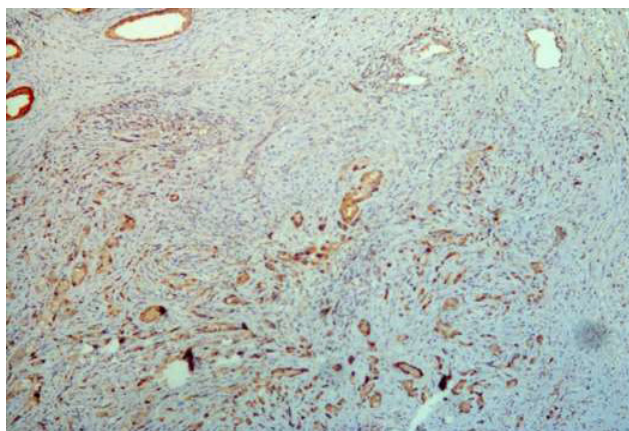


Рис. 8. Низькодиференційована аденокарцинома ПЗ.  
Пацієнт В., 70 років, антитіла до p53, забарвлення  
гематоксиліном Майєра, зб. x 200

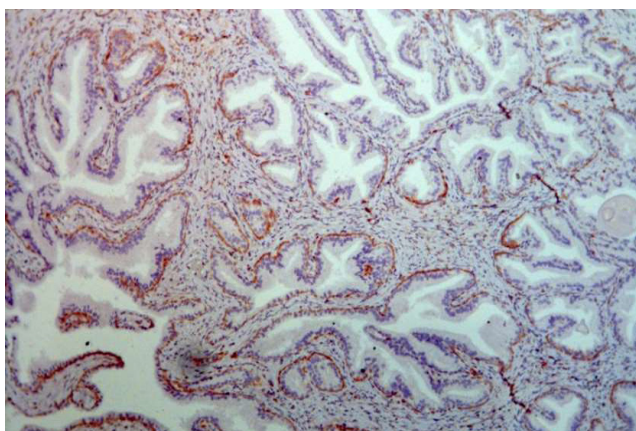


Рис. 9. Високодиференційована аденокарцинома ПЗ.  
Пацієнт С., 71 рік, антитіла до Vcl-2, забарвлення  
гематоксиліном Майєра, зб. x 200

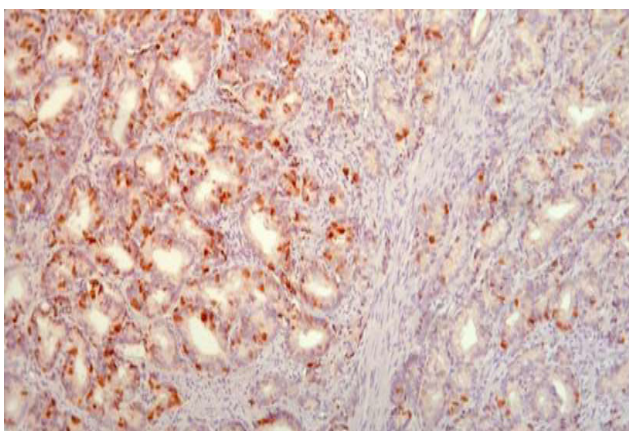


Рис. 10. Помірnodиференційована аденокарцинома ПЗ.  
Пацієнт Г., 71 рік, антитіла до Ki-67, забарвлення  
гематоксиліном Майєра, зб. x 200

p53 виявлявся слабо позитивним у хворих з високодиференційованою аденокарциномою.

У чоловіків з пухлиною помірного диференціювання досліджуваний маркер в 71,7 % був негативним, а в 28,3 % білок біу слабо позитивним в частині ядер. В групі з низькодиференційованою аденокарциномою p53 в 78,5 % зустрічався во багатьох ядрах пухлинних кліток і в 21,3 % був негативним.

Аналіз результатів коефіцієнта експресії онкомаркера p53 у пацієнтів з аденокарциномою ПЗ показав, що найбільше значення цього показника було виявлено в групі пацієнтів з високим ступенем диференцировки аденокарциноми ((10,26±2,17)%), ніж у випадках низько- і помірнодиференційованою аденокарциномою ((10,08±5,22) і (5,67±0,42) %) відповідно).

Білок цитоплазматичної реакції Vcl-2, що блокує апоптоз в нормальних і пухлинних клітках, найчастіше був позитивний (88,9 %) у пацієнтів з високим ступенем диференцировки аденокарциноми (рис. 9).

У чоловіків з помірнодиференційованою аденокарциномою досліджуваний білок в 93,3 % не визначався, а лише у 22 пацієнтів (6,7 %) було відмічено слабке забарвлення мітохондрій.

У хворих із низькодиференційованою пухлиною Vcl-2 визначали в 64,3 % позитивним з різним ступенем виразності.

Найбільший показник коефіцієнта експресії онкомаркера Vcl-2 був визначений у чоловіків з високодиференційованою аденокарциномою (6,61±0,57 %), ніж у хворих з низькою (4,99±1,34 %) і помірною диференцировкой (4,7±0,32 %).

Експресуючийся практично в усіх фазах мітотичного циклу і використовуєий як прогностичний маркер проліферативної активності білок Ki-67 зустрічався від 1 до 45 % (рис. 10).

У пацієнтів з високодиференційованою аденокарциномою Ki-67 в 77,8 % випадках був виявлен слабо позитивно і в 22,2 % випадках — помірно. У чоловіків з пухлиною помірного ступеня диференцировки в 96,7 % свипадків експресія маркера була слабкою і в 3,3 % —

помірною. Яскраво виражена експресія Ki-67 була виявлена у хворих з низькодиференційованою аденокарциномою (57,1 %).

Аналіз результатів ІПА пацієнтів з аденокарциномою ПЗ показав, що найбільше значення даного показателя було виявлено в групі пацієнтів з низькодиференційованою аденокарциномою (20,5 ± 5,27 %), ніж в групі з високою і помірною (3,25 ± 0,63) % і (19 ± 5,58) % відповідно).

Проведений порівняльний аналіз показників коефіцієнта експресії онкомаркерів показав, що у пацієнтів з аденокарциномою з високою диференцировкою самими високими були значення KE маркерів p53 і Vcl-2, у чоловіків з упомірнодиференційованим раком РЗ – АМАСР і Ki-67, а у пацієнтів з низькою диференцировкою опухлинної тканини – АМАСР і хромогранін А (m=0,166; t= -5,68; при p=0,05) (табл. 1).

Ряд авторів свжає, що при одночасному визначенні експресії АМАСР, цитокератинів високої молекулярної маси, білка p53, цитокератина 5 і Vcl-2 підвищується точність морфологічної діагностики РПЗ [9, 13, 14, 16, 17, 18, 20, 22].

Проведені нами дослідження показали, що маркер АМАСР (α-метілацил-коензим А рацемаза), який уявляє собою пероксисомальний і мітохондріальний фермент, у 79,5 % пацієнтів був виражений у вигляді гранулярного, апікального або цитоплазматичного озабарвлення, що був добре видимим при малому збільшенні мікроскопа. У інших 20,5 % пацієнтів даний маркер був негативним.

При порівнянні зустрічності маркера рацемази серед пацієнтів із різним ступенем диференцировки пухлинної тканини встановлено, що він найбільш яскраво визначався у хворих з помірним (KE = (17,44 ± 1,55) %) і низьким (КЭ = (12,12 ± 4,75) %) ступенем диференцировки.

Хромогранін А – маркер ендокринних кліток, який використовують в якості маркера прогресії пухлини простати, був негативним в 36,2 % випадків (переважно у пацієнтів з помірнодиференційованим раком). У 63,8 % випадків дані маркер був позитивним, визначався осередками в рідких ацинусах тканини в групі пацієнтів з низькою диференцировкою аденокарциноми (KE = (4,77 ± 0,93) %), що

свідчить про фокальну нейроендокрину диференцировку в ацинарній аденокарциномі.

Білок Rb в 98,8 % випадків був онегативним, лише у 4 випадках при високо диференційованому раку в частині ядер кліток пухлинної тканини визначався даний білок (KE = (4,51±0,28) %).

Маркер несприятливого результату – генонкосупресора p53, який був виявлений в частині ядер кліток злокачливої пухлини, визначався слабо і нерівномірно, і в 88,9 % випадках був виявлений у хворих з високодиференційованою аденокарциномою KE = (10,26±2,17) %. У пацієнтів з низькою диференцировкою p53 в 78,5 % випадків зустрічався в багатьох ядрах пухлинних кліток KE = (10,08±5,22) % і в 21,3 % був негативним. В 71,7 % випадків у чоловіків з помірнодиференційованою аденокарциномою білок P53 не визначався KE = (5,67±0,42) %, а в 28,3 % випадків був виявлений в частині ядер.

Білок цитоплазматичної реакції Vcl-2, блокуючий апоптоз в нормальних і пухлинних клітках, в 88,9 % випадків був негативним. У пацієнтів з високодиференційованою аденокарциномою KE = (6,61±0,57) % простати даний маркер визначався частіше (64,3 %).

Білок Ki-67 як прогностичний маркер проліферативної активності і експресуючийся практично в усіх фазах мітотичного циклу варіював від 2 до 80 % випадків пухлин з помірною диференцировкою, у хворих з низькою диференцировкою від 5 до 35 %, а з високодиференцированою лише від 1 до 5 %.

Аналіз результатів індекса ІПА пацієнтів з аденокарциномою ПЗ показав, що найбільше значення даного показника було виявлено в групі пацієнтів з низькодиференційованою аденокарциномою (20,5 ± 5,27) %, ніж в групі з високим і помірним ступенем диференцировки ((3,25 ± 0,63) % і (19 ± 5,58) % відповідно).

Кореляційний аналіз показників коефіцієнта експресії онкомаркерів показав, що в групі аденокарциноми з високою диференцировкою високими були значення KE маркерів p53 і Vcl-2, в групі помірнодиференційованого рака простати – АМАСР і Ki-67, а у пацієнтів з низькою диференцировкою пухлинної тканини – АМАСР і хромогранін А (m=0,166; t= -5,68; при p=0,05).

Таблиця 1

Показника коефіцієнтів експресії онкомаркерів АМАСР, хромограніна А, p53, Vcl-2, Ki-67 у пацієнтів з аденокарциномою ПЗ в залежності від ступеня диференцировки пухлинної тканини

Ступінь диференцировки аденокарциноми	KE АМАСР (M±m, %)	KE хромогранін А (M±m, %)	KE p53 (M±m, %)	KE Vcl-2 (M±m, %)	ІПА (M±m, %)
G 1 (n=6)	5,67±0,73	3,36±0,6	10,26±2,17	6,61±0,57	3,25±0,63
G 2 (n=40)	17,44±1,55	4,38±0,03	5,67±0,42	4,7±0,32	19±5,58
G 3 (n=14)	12,12±4,75	4,77±0,93	10,08±5,22	4,99±1,34	20,5±5,27

**Висновки**

1. У хворих з локально-поширеним раком простати найбільш інформативними маркерами є АМАСР, хромогранін А, P53 і Ki-67.
2. АМАСР експресувався в  $(17,44 \pm 1,55)$  % випадків помірнодиференційованої аденокарциноми, а зі зниженням ступеня диференцировки рівень експресії зменшувався і становив в низько диференційованих раках  $(12,12 \pm 4,75)$  %. Переважно при низько диференційованому раку ПЗ в  $(4,77 \pm 0,93)$  % випадків були виявлені експресія була об'явлена хромограніна А, що свідчить про наявність фокальної нейроендокринної диференцировки і ацинарній аденокарциномі.
3. Експресія маркера P53 в групі пацієнтів з високо диференційованою аденокарциномою становила  $(10,26 \pm 2,17)$  %, а зі зниженням ступеня диференцировки рівень експресії знижувався і при низькій диференцировці аденокарциноми становив  $(10,08 \pm 5,22)$  %.
4. Висока експресія маркера Bcl-2 була виявлена при аденокарциномі високого ступеня диференцировки  $(6,61 \pm 0,57)$  %, що свідчить про зниження процесів апоптозу у порівнянні з низько- і помірно диференційованими раками  $(4,99 \pm 1,34)$  % і  $(4,7 \pm 0,32)$  % відповідно.
5. В групі низько диференційованої аденокарциноми відмічена найбільш висока проліферативна активність (ІПА =  $(20,5 \pm 5,27)$  %), а зі збільшенням ступеня диференцировки рівень експресії маркера Ki-67 зменшувався.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Автандилов Г. Г. Дифференциально-диагностическое значение изменения плоидности ядер эпителиальных клеток предстательной железы в процессе канцерогенеза / Г.Г. Автандилов // Урология. — 2002. — № 3. — С. 8-11.
2. Аль-Шукри С. К. Клетки-эффекторы иммунной системы при раке предстательной железы / С. К. Аль-Шукри // Актуальные проблемы пато- и морфогенеза. Системные аспекты патологии и вопросы преподавания патологической анатомии. — М., 2009. — С. 9-10.
3. Евсеев А. Н. Выделение гистотипов эпителия при заболеваниях предстательной железы на основе компьютерной морфометрии ядрышковых организаторов / А. Н. Евсеев // Дальневост. мед. журнал. — 2001. — № 3. — С. 14-17.
4. Китаев С. В. Диагностика рака предстательной железы: современное состояние вопроса / С. В. Китаев // Медицинская визуализация. — 2008. — № 4. — С. 121.
5. Кушлинский Н. Е. Рак предстательной железы. Молекулярно-клеточные маркеры дифференцировки и метастазирования / Н. Е. Кушлинский, Л. М. Горюловский, М. Ф. Трапезникова // Клиническая геронтология. — 2002. — № 11. — С. 26-33.
6. Маслякова Г. Н. Морфологические методы исследования в диагностике рака предстательной железы / Г. Н. Маслякова, Е. С. Воронина, Р. Н. Фомкин // Фундаментальные исследования. — 2012. — № 12 (часть 2). — С. 426-430.
7. Петров С. В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. / С. В. Петров, Н. Т. Райхлин // Казань: Титул, 2004. — 456 с.
8. Пушкарь Д. Ю. Осложнения трансректальной биопсии предстательной железы / Д. Ю. Пушкарь // Урология. — 2005. — № 2. — С. 40-42.
9. Рыжов С. В. Современные представления о механизмах апоптоза. / С. В. Рыжов, В. В. Новиков // Российский биотерапевтический журнал. — 2002. — № 3. — С. 5-11.
10. Тукин А. С. Прицельная биопсия под ультразвуковым контролем в диагностике рака предстательной железы / А. С. Тукин // Медицина на рубеже веков. — 1999. — С. 91-92.
11. Франк Г. А. Морфология рака предстательной железы / Г. А. Франк // Практическая онкология. — 2008. — Т. 9, № 2. — С. 65-70.
12. Чехонин В. П. Простатический специфический антиген и его роль в диагностике рака предстательной железы / В. П. Чехонин, М. Э. Григорьев, Ю. А. Жирков, Д. В. Лебедев // Вопросы мед. химии. — 2002. — № 48. — С. 31-43.
13. Шацева Т. А. Антиген Ki-67 в оценке опухолевой пролиферации. Его структура и функции / Т. А. Шацева, М. С. Мухина // Вопросы онкологии. — 2004. — № 2. — С. 157-163.
14. Berruti A. Circulating neuroendocrine markers in patients with prostate carcinoma / A. Berruti, L. Dogliotti, A. Mosca, M. Bellina // Cancer. 2000. — Vol. 88. — P. 2590-2596.
15. Blute M.L. Use of Gleason score, prostate specific antigen, seminal vesicle and margin status to predict biochemical failure after radical prostatectomy / M. L. Blute, E. J. Bergstralh, A. Iocca [et al.] // J Urol. — 2001. — Vol. 165. — P. 119-125.
16. Expression of pi20, Ki-67 and PCNA as proliferation biomarkers in imprint smears of prostate carcinoma and their prognostic value / A. Bantis [et al.] // Cystopathology. — 2004. — Vol. 15 (1). — P. 25-31.
17. Jiang T. P53 expression and its clinical significance in prostatic carcinoma / T. Jiang et al. // Zhonghua Nan Ke Xue. — 2005. — Vol. 11, № 6. — P. 448-451.
18. Jiang Z. Using an AMACR (P504S)/34betaE12/p63 cocktail for the detection of small focal prostate carcinoma in needle biopsy specimens / Z. Jiang [et al.] // Am J. Clin. Pathol. — 2005. — Vol. 123, № 2. — P. 231-236.
19. Kibel A.S. Molecular Genetics and Cancer Biology / A. S. Kibel, R.E. Reiter // Campbell-Walsh Urology 9th Edition. — 2008. — Vol. 1. — P. 507-552.
20. Krajewska M. Bcl-2 expression in human epithelial and nonepithelial malignancies / M. Krajewska, S. Kitada, J. N. Winter [et al.] // Clin Cancer Res. — 2008. — Vol. 14. — P. 3011-3021.
21. Kumar-Sinha Ch. Molecular markers to identify patients at risk for recurrence after primary treatment for prostate cancer / Ch. Kumar-Sinha, A. M. Chinnaiyan // Urology. — 2003. — Vol. 62, № 2. — P. 19-35.
22. Kurita T. Role of p63 and basal cells in the prostate / T. Kurita, R. T. Medina, A. A. Mills, G. R. Cunha // Development. — 2004. — Vol. 131, № 20. — P. 4955-4964.

ИММУНОГИСТО-  
ХИМИЧЕСКОЕ  
ИССЛЕДОВАНИЕ  
ЛОКАЛЬНО-  
РАСПРОСТРАНЕННЫХ  
ФОРМ РАКА  
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ

*Ю. О. Винник, О. Н. Скиба*

**Резюме.** Проанализированы результаты иммуногистохимических исследований биопсийного материала 60 больных местно-распространенным раком предстательной железы. Установлено, что высокоспецифическими для рака являются антитела к энзиму  $\alpha$ -метилацил-коэнзим А рацемази (АМАСР), цитокератинам СК-НМВ (№ 5, 14), маркеру эндокринных клеток в простате, хромогранину А, белку гена-супрессора p53 и Rb белку, маркеру биологической агрессивности Bcl-2 и к маркеру пролиферативной активности клеток ядерного негистонового белка Ki-67, экспрессия которых изменяется в зависимости от степени дифференцировки опухолевой ткани.

**Ключевые слова:** *местно-распространенный рак предстательной железы, иммуногистохимия.*

IMMUNOHISTOCHEMICAL  
STUDY LOCALLY-  
COMMON FORMS OF  
PROSTATE CANCER

*Yu. O. Vinnik, O. M. Skyba*

**Summary.** The results of immunohistochemical studies of biopsy material of 60 patients with locally advanced prostate cancer are analyzed. It has been established that antibodies to the enzyme  $\alpha$ -methylacyl coenzyme A racemase (AMACR), cytokeratins CK-NMW (№ 5, 14), a marker of endocrine cells in the prostate, chromogranin A, protein of suppressor gene p53 and Rb protein, biological aggressiveness marker Bcl-2 and to the marker of proliferative activity of non-histone Ki-67 nuclear protein cells, the expression of which varies depending on the degree of differentiation of tumor tissue.

**Key words:** *locally advanced prostate cancer, immunohistochemistry.*