

СЕМНАДЦАТИЛЕТНИЙ ОПЫТ ПОВСЕДНЕВНОЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА. ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА В КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ

Семен Венедиктович ПЕТРОВ^{1,2}, Дмитрий Эдуардович ЦЫПЛАКОВ¹, Роман Николаевич КУЛАГИН¹, Надежда Васильевна БАЛАТЕНКО², Фарида Марсовна МАЗИТОВА², София Ильдаровна БАИШЕВА², Татьяна Семеновна ПЕТРОВА², Рустем Шамильевич ХАСАНОВ^{1,2}

¹Казанский государственный медицинский университет
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49

²Республиканский клинический онкологический диспансер
420111, г. Казань, ул. Батурина, 7

Показана важная роль иммуногисто(cito)химии в диагностике злокачественных опухолей. Установлены закономерности экспрессии белков промежуточных филаментов (ПФ): в опухолях и их метастазах в основном сохраняется тканеспецифическая экспрессия генов белков ПФ; гистологическая дифференцировка раковой опухоли коррелирует с синтезом специфических цитокератинов; различные наборы цитокератинов позволяют разделять раковые опухоли по их происхождению и уровню дифференцировки; информация, полученная при иммуногистохимическом (ИГХ) анализе белков ПФ, независима от морфологических данных, поэтому эти маркеры используют для исследования низкодифференцированных новообразований с одинаковыми морфологическими характеристиками.

Ключевые слова: молекулярная диагностика, иммуногистохимия, злокачественная опухоль.

Введение

Диагноз злокачественной опухоли основывается на комплексном клинико-морфологическом анализе с привлечением, при необходимости, результатов дополнительных цитогенетических и молекулярно-биологических методов исследования, в том числе иммуногистохимии (ИГХ).

Считается, что применения ИГХ требует диагностика 15–20 % злокачественных опухолей. Следует особо подчеркнуть, что может не быть соответствия между степенью дифференцировки на гистологическом и ИГХ уровне. В ИГХ верификации как раз чаще нуждаются опухоли гистологически низкодифференцированные, вызывающие наибольшие трудности при световой микроскопии.

Для ИГХ анализа опухолей и их метастазов используется широкий спектр маркеров, к которым можно отнести тканеспецифические (белки промежуточных филаментов – ПФ, компоненты

базальной мембраны – БМ, рецепторы и др.), цитоспецифические (CD-антигены лейкоцитов, миоглобин, гладкомышечный актин, тиреоглобулин и др.), маркеры пролиферации (Ki-67 и др.), опухолеассоциированные антигены (CA 15-3, CA-125, CA 19-9 и др.), опухолевые маркеры: онкофетальные антигены (альфа-фетопротеин, раково-эмбриональный антиген РЭА и др.), гормоны, ферменты, а также белковые продукты клеточных онкогенов и генов-супрессоров (p53, p16, PTEN, Rb), вирусных онкогенов и др. [1].

Наиболее часто для ИГХ анализа анапластических опухолей человека применяют антитела к белкам ПФ. Как сейчас считается, промежуточные филаменты взаимодействуют с плазматической мембраной и оболочкой ядра и играют в клетке больше механическую, чем динамическую роль. Виментин экспрессируется в фибробластах, остеоцитах и остеобластах, хондроцитах, шванновских клетках, меланоцитах кожи, некоторых

Петров С.В. – проф. кафедры патанатомии, зав. лабораторией диспансера, e-mail: semyonp@mail.ru

Цыплаков Д.Э. – д.м.н., проф., зав. кафедрой патанатомии, e-mail: semyonp@mail.ru

Кулагин Р.Н. – к.м.н., доцент кафедры патанатомии, e-mail: semyonp@mail.ru

Балатенко Н.В. – врач, e-mail: semyonp@mail.ru

Мазитова Ф.М. – врач, e-mail: semyonp@mail.ru

Баишева С.И. – врач, e-mail: semyonp@mail.ru

Петрова Т.С. – врач, e-mail: semyonp@mail.ru

Хасанов Р.Ш. – д.м.н., проф., зав. кафедрой хирургии и онкологии, главврач диспансера, e-mail: semyonp@mail.ru

типах лимфоцитов, плазматических клетках. Десмин найден в клетках скелетных мышц, кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках висцеральных органов и кровеносных сосудов. Глиальный фибриллярный кислый белок (ГФКБ) является маркером астроглиальных клеток. Белок периферин выявлен в нейронах периферической нервной системы, а также в эндокринных раках кожи. Ламины типа А и типа В формируют оболочку ядра и их экспрессия связана со степенью дифференцировки клетки. Нестин обнаруживается в стволовых клетках нейроэпителия [2].

Наиболее многочисленной группой белков промежуточных филаментов являются цитокератины (ЦКР: прекератины, кератины). Различные варианты эпителия имеют специфические наборы ЦКР в зависимости от типа дифференцировки, положения клетки в эпителиальном пласте.

В новообразованиях человека установлены определенные закономерности экспрессии белков ПФ, широко используемые в практической работе.

1. В опухолях и их метастазах в основном сохраняется тканеспецифическая экспрессия генов белков ПФ (ЦКР – в раках, десмин – в мышечных саркомах, ГФКБ – в глиомах и т. д.).

2. Гистологическая дифференцировка раковой опухоли коррелирует с синтезом специфических ЦКР.

3. Различные наборы ЦКР позволяют разделять раковые опухоли по их происхождению и уровню дифференцировки.

4. Информация, полученная при ИГХ анализе белков ПФ, независима от морфологических данных, поэтому эти маркеры используют для исследования низкодифференцированных новообразований с одинаковыми морфологическими характеристиками.

Целью данной работы было проведение анализа собственного многолетнего опыта молекулярной и морфологической диагностики неоплазий, определения потенциальных возможностей иммуногистохимического метода и его ограничений для широкой диагностической практики в онкологической клинике.

Материал и методы

В своей практической работе мы разбиваем диагностику анапластических опухолей на этапы. На первом этапе используем 4 антитела, которые дают наиболее важную информацию о тканевом происхождении опухоли, т. е. определяем тканеспецифические ИГХ признаки, характерные для данной опухоли. Для этого применяем моноклональные антитела к виментину, ЦКР, белку S100, общему лейкоцитарному антигену (ОЛА). ИГХ анализ большого числа первичных низкодифференцированных опухолей, проведенный нами, позволил во всех случаях установить тканевое происхождение новообразований.

Если ИГХ реакция оказывается везде положительной или везде отрицательной, то это расценивается как артефакт, и ИГХ исследование повторяется. Если имеется положительная реакция только на виментин, то такими опухолями могут быть лимфомы и различные саркомы. В тех наблюдениях, когда выявляется яркая позитивная реакция на виментин и белок S100, опухоль может оцениваться в дальнейшем как меланома или липосаркома. Если положительная окраска на виментин сочетается с реакцией на ОЛА и, в редких случаях, на низкомолекулярные ЦКР, то предполагается лимфома. При положительной реакции на ЦКР и, в виде исключения, на белок S100, виментин, можно думать о низкодифференцированном раке, герминоме, а также (значительно реже) о других опухолях.

На втором этапе удается разделить ЦКР-позитивные низкодифференцированные опухоли на переходноклеточные, плоскоклеточные, нейроэндокринные раки, аденокарциномы и мезотелиому, т. е. определить цито- и/или органоспецифические ИГХ признаки.

– Если положительная реакция на ЦКР, характерные для плоского эпителия (ЦКР плоск.), сочеталась с положительной реакцией на ЦКР, присущие однослойным (простым) эпителиям (ЦКР прост.), то это переходноклеточный рак либо некоторые протоковые аденокарциномы.

– Если иммунофенотип опухоли ЦКР-плоск. (+) и ЦКР-прост. (–), то это плоскоклеточный рак кожи либо ротоглотки, пищевода, гортани.

– Если положительная реакция на широкий спектр ЦКР сочетается с окрашиванием на виментин, то это либо мезотелиома, либо синовиальная или эпителиоидная саркомы, либо некоторые раки щитовидной железы, почки, яичника и другие редкие раки.

– В случаях коэкспрессии ЦКР-прост. с ОЛА предполагается анапластическая крупноклеточная лимфома, диагноз которой уточняется с помощью антител к CD30, антигену CD246 (ALK).

– Если положительная реакция на ЦКР-прост. сочетается с негативной окраской на ЦКР-плоск., то эта опухоль является аденокарциномой, которая в дальнейшем тестируется на РЭА.

– В случаях ярко положительной реакции на РЭА необходимо думать о раке толстой кишки, желудка, поджелудочной железы, желчных протоков.

– Слабая реакция на РЭА встречается при раке мочевого пузыря, молочной железы, шейки матки, легкого (плоскоклеточном крупноклеточном варианте).

– Отрицательная реакция на РЭА наблюдается в клетках аденокарцином простаты, почки, печени, опухолях желточного мешка, яичников (серозный рак), щитовидной железы, а также в

эндокринноклеточных раковых опухолях, в том числе в мелкоклеточном раке легкого с эндокринноклеточной дифференцировкой.

Третий этап. Дальнейшая диагностика, имеющая целью определить органную локализацию анапластической опухоли с иммунофенотипом РЭА (+), ЦКР-прост. (+) проводится с помощью органоспецифических маркеров.

Результаты

В референсной лаборатории ИГХ диагностики опухолей нашего диспансера за 12 лет выполнена ИГХ верификация новообразований у 16 000 пациентов. 60 % случаев составили опухоли молочной железы, которые исследовались на прогностические маркеры. Из оставшихся наблюдений 15 % были лимфопролиферативными процессами, 15 % – анапластическими раками и метастазами без выявленного очага и 10 % составляли мягкотканые опухоли. Количество ошибочных ИГХ заключений составляло 2,6 %, и они касались чаще опухолей центральной нервной системы, лимфом и метастазов без первичного очага. Среди главных причин неточных диагнозов следует назвать отсутствие у патолога результатов клинического исследования, узкую панель примененных антител, неправильную трактовку данных ИГХ и гистологической структуры, технические проблемы.

Обсуждение

При раке простаты выявляется специфический антиген простаты (PSA) и щелочная фосфатаза, специфичная для простаты (PAP), при раке щитовидной железы – тиреоглобулин, кальцитонин, тиреоидный фактор транскрипции (ТТФ-1), в клетках печеночноклеточного рака – альфа-фетопротеин и антиген гепатоцитов, рака яичника – ОС 125, хорионэпителиомы – хорионический гонадотропин. Клетки эндокринноклеточных раков легкого, щитовидной железы (медулярный рак), островковой части поджелудочной железы, передней доли гипофиза, парашитовидной железы экспрессируют нейрон-специфическую эналазу (NSE), N-CAM (CD56), синаптофизин, хромогранин, бомбезин и соответствующие специфические пептидные гормоны. Последующая идентификация опухолей с фенотипом ЦКР-прост. (+), РЭА (+), таких как рак молочной железы, проводится с помощью набора антител к белку HER2, рецепторам эстрогенов/прогестерона, антигену ВСА-225, антигену GCDFP-15 и др. [3].

Органоспецифических маркеров рака шейки матки, желудка, поджелудочной железы, билиарного тракта не существует. 70 % аденокарцином легкого и 90 % мелкоклеточных раков легкого дают ядерную реакцию на ТТФ-1. Уротелиальными маркерами могут служить тромбомодулин и антиген CD10 [4,5].

Анапластические опухоли, дающие окраску на виментин, подразделены на лимфомы (Т- и

В-клеточные), меланому (реагирует с антителами к протеину S100, Melan A, HMB-45), миогенные саркомы (позитивная реакция на гладкомышечный актин, десмин, миогенин, миоглобин), ангиосаркомы (реагирующие с антителами к фактору VIII свертывания крови, CD 31, CD 34), злокачественную фиброзную гистиоцитому (экспрессирует альфа-1-антитрипсин, фактор XII-Ia, CD68, лизоцим, альфа-1-антихимотрипсин, иногда белок S100), фибросаркому (реагирует с виментином, CD34 при отсутствии коллагена IV). Плеоморфная липосаркома, некоторые шванномы, хондросаркома в ряде случаев кроме виментина, экспрессируют белок S100. Лейо- и рабдомиосаркомы можно выявлять раздельно: антитела к гладкомышечному актину, калдесмону, кальпонию окрашивают клетки лейомиосаркомы, а антитела к миоглобину, миогенину выявляют клетки рабдомиосаркомы. Альвеолярная саркома мягких тканей окрашивается на виментин и (в ряде случаев) на десмин.

Необходимо помнить, что в новообразованиях мягких тканей опухолевые клетки не всегда сохраняют фенотип, присущий нормальному клеточному аналогу, и иногда экспрессируют маркерные молекулы, не связанные с предполагаемым направлением дифференцировки новообразования (например, мышечные маркеры в злокачественной фиброзной гистиоцитоме, ЦКР в неэпителиальных опухолях и др.). Поэтому диагноз мягкотканной опухоли всегда должен основываться: а) на клинико-анатомических данных (возраст, пол, локализация и характер роста новообразования, данные магнитно-резонансной томографии (МРТ)); б) специфических морфологических признаках (размер, форма клеток, характеристики ядра); в) ИГХ фенотипе; г) данных цитогенетики.

В дифференциальную диагностику анапластических опухолей лимфомы включаются очень часто. По морфологическим признакам крупноклеточная лимфома может походить на меланому или рак. Анапластические крупноклеточные (Ki-1+ или CD30, а также ALK-позитивные) лимфомы трудны для диагностики еще и потому, что часть из них может окрашиваться на эпителиальный мембранный антиген (ЭМА) и ЦКР. Лимфомы, состоящие из небольших по размерам клеток, могут напоминать ряд мелкоклеточных опухолей (например, овсяноклеточный рак в легком и т. д.). ИГХ играет решающую роль не только в установлении лимфоидной природы опухолей, но и в их классификации по критериям Всемирной организации здравоохранения (2001) [6–8].

Диагностика лимфом – это тот редкий раздел онкоморфологии, где ИГХ может помочь в разграничении злокачественного роста и реактивных изменений в лимфатическом узле. Рав-

номерное окрашивание на bcl-2 герминативных центров лимфоидных фолликулов указывает на фолликулярную лимфосаркому, в то время как негативная реакция таких центров свидетельствует о доброкачественном гиперпластическом процессе. Другим примером служит ИГХ доказательство моноклональной пролиферации лимфоидных элементов в лимфомах (на основании преобладания лямбда- или каппа-цепей иммуноглобулинов). Общим маркером для лимфом является общий лейкоцитарный антиген. Необходимо учитывать тот факт, что некоторые лимфомы могут быть негативны на ОЛА, а ряд опухолей, не относящихся к лимфомам, может давать положительную окраску на этот маркер (злокачественная фиброзная гистиоцитома). Поэтому при позитивной реакции на ОЛА необходимо дополнительно окрасить опухоль на Т- и В-маркеры. Опухолевые клетки при болезни Ходжкина характеризуются специфической экспрессией CD15, CD30, B1A 36, фасцина, PAX-5 и, зачастую, отрицательной реакцией на ОЛА.

Маркерами клеток меланомы являются антигены HMB-45, Melan-A, тирозиназа, белок S100 и др. Последний для меланомы менее специфичен и может выявляться в клетках ряда других опухолей (липосарком, хондросарком, шванном, нейрофибром, а также новообразований слюнных, молочных желез). Необходимо отметить, что по отношению к клеткам меланомы антитела к HMB-45 (по сравнению с S100) являются более специфичными, но менее чувствительными. Поэтому в практической работе рекомендуется использовать сочетание ряда меланоцитарных маркеров. Окрашивание на S100 беспигментной меланомы более яркое, чем пигментированных опухолей. Следует помнить, что эти антитела не позволяют отличить меланоцитарную дисплазию от меланомы [9].

ИГХ позволяет достаточно надежно идентифицировать мелкие очаги микроинвазии и метастазы. Так, например, антитела к ЦКР широкого спектра легко выявляют небольшие группы или единичные раковые клетки в лимфатических узлах. Что касается диагностики метастазов без первичного очага, то, по мнению большинства авторов, органную/клеточную принадлежность опухолевых клеток удастся определить не более чем в 30–35 % случаев. Рекомендованная система последовательных этапов ИГХ исследования экономит время, труд, реактивы. Она вносит определенную последовательность в ИГХ исследование, рациональна и научно обоснована.

Тот факт, что для ИГХ исследования в настоящее время подходит множество антител, порождает определенные проблемы, связанные с выбором необходимых реагентов из имеющихся 100–120. Как правило, полезную для диагностики информацию в конечном счете дает выявление

2–3 антигенов, причем позитивная реакция более ценна, нежели негативная. На выбор исследуемых антигенов оказывает влияние множество факторов (клинические данные, пол, возраст, морфологическая характеристика опухоли, результаты рентгенологического, биохимического исследования), а также частота встречаемости новообразования данной локализации. Например, у молодых лиц с недифференцированной опухолью средостения необходимо исключить герминогенное новообразование. С другой стороны, в случаях костных метастазов рака у пожилых мужчин наиболее вероятной первичной локализацией опухоли является простата.

Необходимо помнить, что ИГХ исследование с последующим точным диагнозом в ряде случаев делает нецелесообразным проведение дополнительных более дорогостоящих диагностических процедур (компьютерная томография, МРТ, скинтиграфия и пр.), помогает существенно сократить число койко-дней.

Несмотря на широкие возможности, для ИГХ существуют определенные ограничения. К трудностям, специфическим для опухолевого роста, можно отнести: 1) коэкспрессию маркерных белков, что дает «смешанный» иммунофенотип опухоли (например, ЦКР (+), виментин (+), нейрофиламенты (+), ЭМА (+), синаптофизин (+) в группе PNET, primitive neuroectodermal tumors); 2) низкий уровень экспрессии (или его снижение) маркерных белков при прогрессии новообразования (в метастазах и рецидивных опухолях); 3) посттрансляционную модификацию и/или блокирование синтеза маркерных полипептидов на разных этапах роста опухоли; 4) отсутствие для многих мягкотканых опухолей специфических маркеров (фибро-, липо-, хондросаркомы, альвеолярная саркома и др.); 5) смешанный клеточный состав (В-лимфосаркомы с выраженной инфильтрацией Т-лимфоцитами и/или гистиоцитами; лимфома Леннерта и др.); 6) изменение спектра выявляемых маркеров при лечебном патоморфозе (например, повреждение цитоскелета раковых клеток после облучения может вызвать негативную реакцию на ЦКР при сохранении окраски на ЭМА; отмечены постлучевые изменения фенотипа клеток Ходжкина и Рид – Штернберга). Нужно особо подчеркнуть, что в большинстве случаев ИГХ не позволяет подтвердить или отвергнуть злокачественный либо доброкачественный характер опухоли.

Ограничения возможностей ИГХ методического характера включают в себя: 1) маскировку антигенных детерминант из-за длительной фиксации, нарушений процедуры заливки в парафин, длительного хранения архивных блоков; 2) перекрестное реагирование некоторых моноклональных антител с клеточными типами, не связанными с иммуно-

геном; 3) неспецифическую диффузию антигенов в срезе; 4) реагирование ряда моноклональных антител с соответствующими эпитопами только на криостатных или только на парафиновых срезах; 5) неспецифическую абсорбцию антител на срезе.

Необходимо помнить, что многие моноклональные антитела могут эффективно окрашивать опухолевые клетки только после проведения адекватных процедур демаскировки антигенов, указанных фирмой-производителем антител (нагревание в микроволновой печи, кипячение в цитратном буфере или обработка протеолитическим ферментом).

Среди технических трудностей, связанных с процедурой демаскировки антигенов, следует отметить: 1) денатурацию ткани, приводящую к повреждению среза, нарушению морфологии клеток; эффект возникает при слишком долгой обработке стеклом или фиксации опухоли не в растворе формалина; 2) потерю срезов со стеклом, покрытым белком, что предотвращается предварительной обработкой поверхности стекла полилизинном или другими адгезивными веществами; 3) избыточную реактивность (артефакт) некоторых антител с клеточными элементами, которые не должны были окрашиваться. Необходимо отметить, что методы демаскировки антигенных детерминант подходят не для всех антител. Например, интенсивность окраски на антиген HMB-45 (маркер меланомы) после процедур демаскировки не меняется.

Другим разделом клинической онкологии, где ИГХ нашла широкое применение, оказался анализ маркеров, способных определить не только чувствительность опухолей к терапии, но и степень их клинической агрессивности. Эти маркеры включают в себя рецепторы стероидных гормонов, белки онкогенов и генов-супрессоров (p53, Her2, c-kit, pRb, bcl-2 и др.), белки, связанные с клеточным циклом (Ki-67, циклины, p16, топоизомераза-2a и др.), каспазы, молекулы адгезии (CD44, кадхерины и др.), инвазивности и метастазирования (металлопротеиназы и др.), а также ангиогенеза (факторы роста сосудов, их рецепторы и др.). Если для ряда маркеров существуют полуколичественные критерии оценки, позволяющие стандартизировать методику (гормонорецепторы – система счета по Allred С., белок HER2 – HercepTest и др.), то для других маркерных молекул подобные подходы находятся в стадии разработки. Поэтому ИГХ для целей «таргетной» терапии должна использоваться только в хорошо оборудованных лабораториях с грамотным, обученным персоналом врачей и лаборантов.

Заключение

В заключение следует подчеркнуть целесообразность и перспективность в ряде диагности-

ческих случаев сочетания ИГХ с FISH, CISH, RT-PCR и другими методами молекулярной биологии и цитогенетики. Мы считаем, что внедрение иммуногисто(cito)химии в повседневную практику врачей-онкологов в регионах России позволяет поднять качество диагностики и лечения опухолей на высокий уровень, характерный для современной онкологической клиники.

Список литературы

1. Райхлин Н.Т., Петров С.В. Способность опухолевых клеток к специфической дифференцировке как основа для иммуногистохимической диагностики опухолей человека. // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 1998. (3). 3–10.
Raikhlin N.T., Petrov S.V. Ability of tumoral cells to specific differentiation as the basis for immunohistochemistry diagnostics of people tumours // Vestn. RONC im. N.N. Blokhina. 1998. 1998. (3). 3–10.
2. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека, 3-е изд. / *Ред. С.В. Петров, Н.Т. Райхлин.* Казань, 2004. 456 с.
Management on immunohistochemical diagnostics of people tumours, the, 3rd edition / Eds. S.V. Petrov, N.T. Raikhlin. Kazan, 2004. 456 p.
3. *Taylor C.R., Cote R.J. Immunomicroscopy: a diagnostic tool for the surgical pathologists, 2nd edition.* Филадельфия: W.B. Saunders Co, 1994. 553 p.
4. *Dabbs D.J. Diagnostic immunohistochemistry. 2nd edition.* Edinburgh: Churchill Livingstone, 2006. 848 p.
5. *Moll R. Cytokeratins as markers of differentiation in the diagnosis of epithelial tumors // Subcell. Biochem. 1998. 31. 205–262.*
6. Атлас опухолей лимфатической системы / *Ред. А.И. Воробьев, А.М. Кременецкая.* М.: Ньюдиамед, 2007. 294 с.
The atlas of tumours of lymphatic system / Eds. A.I. Vorobev, A.M. Kremetskaya. M.: N'yudiamed, 2007. 294 p.
7. *Ковригина А.М., Пробатова Н.А.* Лимфома Ходжкина и крупноклеточные лимфомы. М.: МИА, 2007. 214 с.
Kovrigina A.M., Probatova N.A. Hodgkin's lymphoma and large-cells lymphomas. M.: MIA, 2007. 214 p.
8. *Криволапов Ю.А., Леенман Е.Е.* Морфологическая диагностика лимфом. СПб.: КОСТА, 2006. 208 с.
Krivolapov Yu.A., Leenman E.E. Morphological diagnostics of lymphomas. SPb.: KOSTA, 2006. 208 p.
9. Дерматоонкология / *Ред. Г.А. Галил-Оглы, В.А. Молочков, Ю.В. Сергеев.* М.: Медицина для всех, 2005. 872 с.
Dermatooncology / Eds. G.A. Galil-Ogly, V.A. Molochkov, Yu.V. Sergeev. M.: Meditsina dlya vsekh, 2005. 872 p.

**SEVENTEEN-YEAR EXPERIENCE
OF THE DAILY MOLECULAR DIAGNOSTICS OF CANCER.
POSSIBILITIES AND RESTRICTIONS OF IMMUNOHISTOCHEMISTRY
IN CLINICAL ONCOLOGY**

**Semyon Venedictovich PETROV^{1,2}, Dmitri Eduardovich TSYPLAKOV¹, Roman Nikolaevich KULAGIN¹,
Nadezhda Vasilyevna BALATENKO², Farida Marsovna MAZITOVA², Sofia Ildarovna BAISHEVA²,
Tatiana Semyonovna PETROVA², Rustem Shamilevich KHASANOV^{1,2}**

¹*Kazan State Medical University
420012, Kazan, Butlerov st., 49*

²*Republican Kazan Clinical Cancer Center
420111, Kazan, Baturin st., 7*

The important role of immunohisto(cyto)chemistry (IHC) in diagnostics of malignant tumors has been shown. The mechanisms of expression of intermediate filaments (IF) proteins have been established: the tissue-specific gene expression of IF-proteins mostly remains unchanged in tumors and their metastases; the histological differentiation of the tumor correlates with the synthesis of the specific cytokeratins; cytokeratins different combinations allow determining neoplasms according to their origin and their differentiation level. The information resulted from IHC of IF-proteins are not associated with the morphological data. Therefore these markers can be used for the research of poorly differentiated neoplasms with the same morphological characteristics.

Key words: molecular diagnostics, immunohistochemistry, malignant tumor.

*Petrov S.V. – professor of the chair for pathomorphology, head of dispensary laboratory, e-mail: semyonp@mail.ru
Tsyplakov D.E. – doctor of medical sciences, professor, head of the chair for pathomorphology,
e-mail: semyonp@mail.ru*

*Kulagin R.N. – candidate of medical sciences, assistant professor of the chair for pathomorphology,
e-mail: semyonp@mail.ru*

Balatenko N.V. – physician, e-mail: semyonp@mail.ru

Mazitova F.M. – physician, e-mail: semyonp@mail.ru

Baisheva S.I. – physician, e-mail: semyonp@mail.ru

Petrova T.S. – physician, e-mail: semyonp@mail.ru

*Khasanov R.Sh. – doctor of medical sciences, professor, head of the chair for surgery and oncology,
e-mail: semyonp@mail.ru*