

В. А. Туманский<sup>1,2</sup>, М. Д. Зубко<sup>1</sup>

## Гепатоцеллюлярная карцинома: особенности микроструктуры и экспрессии HerPar-1, альфа-фетопротейна, цитокератинов 7 и 20

<sup>1</sup>Запорожский государственный медицинский университет,<sup>2</sup>Институт клинической патологии человека**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярный рак, HerPar-1, AFP, CK7, CK20.

С целью определения микроскопических особенностей гепатоцеллюлярной карциномы и уровня экспрессии ее клетками HerPar-1, AFP, CK7, CK20 проведено патогистологическое, гистохимическое и иммуногистохимическое исследование трепанобиоптатов печени 53 больных гепатоцеллюлярной карциномой с фотоцифровой морфометрией площади иммунопозитивных клеток в опухоли. У 92,45% больных гепатоцеллюлярной карциномой определена цитоплазматическая экспрессия HerPar-1 опухолевыми клетками, занимающими  $49,35 \pm 25,45\%$  площади опухоли; у 81,13% больных наблюдали цитоплазматическую и ядерную экспрессию AFP в злокачественных клетках, занимающих  $37,25 \pm 15,47\%$  площади опухоли. Между уровнями экспрессии клетками опухоли AFP и HerPar-1 имеет место прямая слабая корреляционная связь. Экспрессия CK7 клетками гепатоцеллюлярной карциномы отмечена у 37,74%, а экспрессия CK20 – у 30,13% больных. CK7+ и CK20+ клетки распределяются в виде очаговых скоплений и занимают в опухоли площадь  $21,08 \pm 5,19\%$  и  $29,35 \pm 17,31\%$  соответственно. Между уровнями экспрессии AFP и CK7, AFP и CK20 имеет место прямая средней силы корреляция, а между уровнями экспрессии Her Par 1 и CK7, Her Par 1 и CK20 – прямая сильная корреляционная связь.

### Гепатоцеллюлярна карцинома: особливості мікроструктури та експресії HerPar-1, альфа-фетопротейну, цитокератинів 7 і 20

В. О. Туманський, М. Д. Зубко

З метою визначення микроскопічних особливостей гепатоцеллюлярної карциноми і рівня експресії її клітинами HerPar-1, AFP, CK7, CK20 виконали патогістологічне, гістохімічне та імуногістохімічне дослідження трепанобіоптатів печінки 53 хворих на гепатоцелюлярну карциному з фотоцифровою морфометрією площі імунопозитивних клітин у пухлині. У 92,45% хворих на гепатоцелюлярну карциному визначили цитоплазматичну експресію HerPar-1 пухлинними клітинами, що становлять  $49,35 \pm 25,45\%$  площі пухлини; у 81,13% хворих спостерігають цитоплазматичну і ядерну експресію AFP у злоякісних клітинах, що займають  $37,25 \pm 15,47\%$  площі пухлини. Між рівнями експресії клітинами пухлини AFP і HerPar-1 має місце прямий слабкий кореляційний зв'язок. Експресію CK7 клітинами гепатоцелюлярної карциноми визначили у 37,74%, а експресію CK20 – у 30,13% хворих. CK7+ і CK20+ клітини розподіляються у вигляді осередкових скупчень і займають у пухлині площу  $21,08 \pm 5,19\%$  і  $29,35 \pm 17,31\%$  відповідно. Між рівнями експресії AFP і CK7, AFP і CK20 має місце пряма середньої сили кореляція, а між рівнями експресії HerPar-1 і CK7, HerPar-1 і CK20 – пряма сильна кореляція.

**Ключові слова:** гепатоцелюлярний рак, HerPar-1, AFP, CK7, CK20.**Патологія.** – 2014. – №1 (30). – С. 45–50

### Hepatocellular carcinoma: microstructure and expression features of hepatocyte marker, alpha-fetoprotein, cytokeratins 7 and 20 in hepatocellular carcinoma and cholangiocellular carcinoma

V. A. Tumanskiy, M. D. Zubko

Aims. In order to determine the microscopic features and expression level of HerPar-1, AFP, CK7, CK20 by the cells of hepatocellular carcinoma histopathological, histochemical and immunohistochemical study of 53 liver biopsies from patients with hepatocellular carcinoma was conducted.

Methods and results. The photo digital morphometry was used and area of immunopositive cells was calculated. In 92.45% of cases the cytoplasmic expression of HerPar was established. The area of immunopositive cells was  $49.35 \pm 25.45\%$ . 81.13% of patients with hepatocellular carcinoma had the cytoplasmic and nuclear expression of  $\alpha$ -fetoprotein. The area of AFP-immunopositive cells was  $37.25 \pm 15.47\%$  on the average. There was a direct weak connection between the expression level of HerPar-1 and AFP. CK7 expression was noted in 37.74% of cases and CK20 expression was noted in 30.13% of cases of HCC. CK7+ and CK20+ cells are distributed in the form of focal clusters and take area of  $21.08 \pm 5.19\%$  and  $29.35 \pm 17.31\%$  respectively. There was direct medium strength connection between the expression level of AFP and CK7, AFP and CK20 by the tumor cells. There was strong direct correlation between the level of expression of HerPar-1 and CK7, HerPar-1 and CK20.

**Key words:** hepatocellular carcinoma, HerPar-1, AFP, CK7, CK20.**Pathologia.** 2014; №1 (30): 45–50

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), занимающая в структуре онкологической заболеваемости в мире пятое место среди мужчин и восьмое место среди женщин [1], является одним из наиболее агрессивных видов рака, раннее распознавание и своевременное лечение которого позволяет увеличить продолжительность

жизни и улучшить ее качество у больных. Основным методом уточненной дифференциальной диагностики ГЦК, холангиоцеллюлярной карциномы (ХЦК) печени и метастазов в печень рака другой первичной локализации является патоморфологический анализ и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование гепато-

биоптатов. Для дифференциальной ИГХ диагностики ГЦК и ХЦК чаще всего используют маркер гепатоцитов HerPar-1,  $\alpha$ -фетопротеин (AFP), поликлональный и моноклональный карциноэмбриональный антиген (pCEA и mCEA), CD10, glypican-3, фактор XIIIa, альфа-1-антитрипсин, а также цитокератины: CK7, CK8, CK19, CK20 [2–4]. Однако диагностическую значимость этих маркеров ограничивает, с одной стороны, их неоднородная экспрессия и разная чувствительность в ГЦК и ХЦК, с другой, – неоднозначность интерпретации получаемых иммуногистохимических результатов.

### Цель работы

Определение микроскопических особенностей гепатоцеллюлярной карциномы и уровня иммуногистохимической экспрессии ее клетками маркеров HerPar-1, AFP, CK7, CK20, а также площади иммунопозитивных клеток в опухоли.

### Материалы и методы исследования

Проведено комплексное патогистологическое, гистохимическое и иммуногистохимическое исследование чрескожных трепанобиоптатов печени 53 пациентов 26–73 лет, больных гепатоцеллюлярной карциномой. Для сравнения изучены гепатобиоптаты 5 пациентов с гемангиомой печени без клинико-инструментальных и морфологических признаков злокачественного роста.

Столбики трепанобиоптатов печени фиксировали в забуференном 10% формалине и заливали в парафин. На ротационном микротоме HM-3600 (MICROM Laborgerate GmbH, Германия) изготавливали серийные срезы толщиной 3–4 мкм для их окраски гематоксилином и эозином, по Ван Гизону и Массон-триколор, а также для ИГХ-исследований. В соответствии со стандартными протоколами в парафиновых срезах ткани печени, после температурного демаскирования антигенов и подавления активности эндогенной пероксидазы, проводили ИГХ реакции с использованием соответствующих первичных антител и системы визуализации DAKO EnVision+ System с диаминобензидином («ДАКО», Дания). Клетки ГЦК маркировали с использованием моноклональных антител *Mo a-Hu Hepatocyte, Clone OCH1E5* (аналог HerPar-1), поликлональных антител к  $\alpha$ -фетопротеину (AFP) *Rb a-Hu Alpha-1-Fetoprotein*, моноклональных антител к эпителиальному мембранному антигену (EMA) *Mo a-Hu Epithelial membrane antigen, Clone E29*; для определения цитокератинового профиля клеток ГЦК применяли моноклональные антитела *Mo a-Hu Cytokeratine 7, Clone OV-TL 12/30* и *Mo a-Hu Cytokeratine 20, Clone Ks20.8* (все реагенты «ДАКО», Дания).

Уровни экспрессии HerPar-1, AFP, CK7 и CK20 количественно оценивали методом фотоцифровой морфометрии, при которой микропрепараты рака печени с соответствующей иммунопозитивной реакцией фотографировали цифровой фотокамерой «Olympus 3040» (Япония) в микроскопе AxioPlan 2 («Carl Zeiss», Германия) при увеличении  $\times 200$  в 5 полях зрения и в дальнейшем анализировали с использованием программы обработки цифровых изображений Image J [Rasband W.S. (1997–

2012)]. В плагине Colour Deconvolution этой программы во встроенной схеме анализа «гематоксилин+ДАВ» по уровню окрашивания диаминобензидином определяли уровень экспрессии соответствующих иммуногистохимических маркеров, который по стандартной шкале яркости количественно градуировали по A. Katayama et al. (2004) в баллах (от 0 – белый до 255 – черный) и разбивали на 4 категории: негативная реакция – 0–20 баллов; низкий уровень экспрессии – 21–50 баллов; умеренный уровень экспрессии – 51–100 баллов; высокий уровень экспрессии – больше 100 баллов.

Для морфометрического измерения площади, занимаемой Her Par 1-, AFP-, CK7- и CK20-иммунопозитивными клетками в цифровых иммуногистохимических изображениях гепатоцеллюлярного рака печени с использованием программы Image J определяли суммарную площадь экспрессии каждого маркера, которая представляла собой процентное соотношение числа пикселей иммунопозитивного цифрового изображения соответствующего маркера к общему числу пикселей в изображении, выраженному в процентах.

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере в программе «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., лицензия № AXXR712D833214FAN5). Вычисляли среднее значение (M), среднее квадратическое отклонение ( $\sigma$ ), стандартную ошибку репрезентативности среднего значения (m), рассчитывали 95% доверительный интервал среднего значения. Корреляционную связь определяли с расчетом коэффициента Пирсона (для непараметрических данных). Результаты считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что при микроскопии в гепатоцеллюлярной карциноме обнаруживается несколько ее гистоархитектонических составляющих, или паттернов: трабекулярный, солидный, псевдожелезистый (ацинарный), цирротический, которые не имеют определенной клинической симптоматики и упорядоченного распределения в опухоли. Эти паттерны в гепатоцеллюлярной карциноме указаны в международной классификации опухолей пищеварительной системы ВОЗ (2000 г.) [5]. В исследованном нами материале гепатобиопсий в гепатоцеллюлярной карциноме наиболее часто отмечали наличие солидного и трабекулярного паттернов. Трабекулярный паттерн составляли пяти-восьмирядные прослойки полиморфных опухолевых гепатоцитов, разделенные расширенными синусоидовидными пространствами, которые окаймлены эндотелиальными клетками (рис. 1А, цв. вкладка 3). Ацинарный паттерн формировали значительно расширенные желчные каналы, окруженные опухолевыми гепатоцитами (рис. 1Б, цв. вкладка 3). Сольноклеточный паттерн составляли поля опухолевых гепатоцитов с крупными ядрами (рис. 1В, цв. вкладка 3). Особое положение занимает фиброламеллярный вариант гепатоцеллюлярной карциномы, представленной крупными

опухолевыми гепатоцитами с большими просветленными ядрами с крупными ядрышками, а также широкой зернистой цитоплазмой, содержащей множество митохондрий. Гнезда опухолевых клеток разделены широкими пластинчатыми прослойками коллагеновых волокон (рис. 1Г, цв. вкладка 3), хотя опухоль обычно не взаимосвязана с циррозом печени [7]. Кроме этого, по преобладающей структуре клеток в гепатоцеллюлярной карциноме можно выделить гигантоклеточный вариант с крайне атипичными гигантскими многоядерными гепатоцитами (рис. 1Д, цв. вкладка 3), светлоклеточный вариант с мономорфными клетками с просветленной цитоплазмой (рис. 1Е, цв. вкладка 3), веретенноклеточный и полиморфноклеточный варианты опухоли, а также опухоли с цитоплазматическими включениями гликогена, фибриногена, тельцами Маллори-Денка и микро-маковезикулами липидов. Значительный микроскопический полиморфизм гепатоцеллюлярной карциномы в разных ее участках у одного и того же больного отмечает большинство патологов [6–8].

Применение в иммуногистохимическом анализе гепатоцеллюлярной карциномы панели антител к HerPar-1, AFP, CK7, CK20 показало следующее.

HerPar-1 (гепатоциты парафин-1) представляет собой моноклональное антитело, которое реагирует с ферментом цикла мочевины карбамил-фосфатсинтазой 1 митохондрий печени [9,10]. Установили, что диффузная, гранулярная экспрессия HerPar-1-антигена определяется в цитоплазме опухолевых и нормальных (дифференцированных) гепатоцитов. Экспрессию HerPar-1 клетками гепатоцеллюлярного рака печени отметили у 92,45% больных. При этом у 54,72% пациентов определили высокий уровень экспрессии HerPar-1 опухолевыми клетками, составивший  $131,08 \pm 27,51$  балла (рис. 2, цв. вкладка 4); у 22,64% больных – умеренный уровень экспрессии этого маркера, составивший  $79,52 \pm 14,68$  балла; у 1,51% пациентов – низкий уровень экспрессии HerPar-1 клетками гепатоцеллюлярного рака печени, составивший  $43,32 \pm 6,71$  балла; у 0,75% больных уровень экспрессии HerPar-1 в опухоли составил  $14,77 \pm 4,71$  балла и был оценен как отрицательный.

Известно, что HerPar-1 не является специфическим антигеном гепатоцитов печени, он также реагирует с митохондриями эпителия канальцев почек и кишечного эпителия. Однако HerPar-1 признан наиболее адекватным маркером ГЦК печени, так как его экспрессия определяется в опухоли у 80–90% больных. При дифференциальной диагностике учитывается, что HerPar-1, кроме гепатоцеллюлярной карциномы, отмечают в некоторых внутривнутрипеченочных холангиокарциномах, а также в метастазах в печень из карцином желудка, кишечника, поджелудочной железы, состоящих из эозинофильных клеток с зернистой цитоплазмой [3,10].

Следует отметить неоднородность распределения в опухоли HerPar-1-позитивных клеток. В солидных клеточном паттерне опухоли очаги иммунонегативных клеток сменяются очагами иммунопозитивных клеток

с разным уровнем цитоплазматической экспрессии HerPar-1, варьирующим от высокого до крайне низкого. В трабекулярном паттерне опухоли между иммунонегативными клетками располагаются группы HerPar-1-позитивных клеток с одинаково высоким уровнем экспрессии этого маркера в цитоплазме или определяются очаговые скопления опухолевых клеток с разным уровнем экспрессии HerPar-1. С учетом очагового и неоднородного распределения HerPar-1-позитивных клеток в гепатоцеллюлярной карциноме важное диагностическое значение приобретает средняя плотность распределения иммунопозитивных клеток в опухоли. В ходе фотоцифровой морфометрии установили, что площадь, занимаемая HerPar-1-иммунопозитивными клетками, составляла  $49,35 \pm 25,45\%$  общей площади клеток гепатоцеллюлярного рака. Некоторые исследователи считают достаточной для диагностики ГЦК обнаружение умеренной или сильной экспрессии HerPar-1 не менее чем в 10% опухолевых клеток [11].

Имуногистохимический анализ показал, что у 7,55% больных гепатоцеллюлярным раком печени экспрессия HerPar-1 опухолевыми клетками была негативной. Это соответствует данным других патологов, отметивших позитивную экспрессию HerPar-1 у 80–90% больных ГЦК [3,10]. Следует учитывать, что HerPar-1 проявляет низкую чувствительность в низкодифференцированных ГЦК [3,10], а также его не отмечают в склерозирующем варианте ГЦК [3].

Альфа-фетопроtein (AFP) – гликопротеин, вырабатываемый эмбриональными клетками плода в фетальном желудочно-кишечном тракте, печени и желточном мешке [12]. Причины образования AFP в раке печени взрослых больных пока не установлены. Предполагается, что в злокачественной опухоли с нарушенными межклеточно-клеточно-матриксными взаимодействиями и сниженным уровнем дифференцировки новых поколений опухолевых клеток появляются эмбриоспецифические клетки, возобновляющие синтез AFP [13].

Наши иммуногистохимические исследования показали, что у 81,13% больных ГЦК печени в злокачественных клетках определяется цитоплазматическая и ядерная экспрессия  $\alpha$ -фетопротеина (рис. 3, цв. вкладка 4). Уровень экспрессии AFP клетками гепатоцеллюлярного рака у 37,74% пациентов был высоким и составлял  $122,71 \pm 21,88$  балла, у 26,42% больных – умеренный ( $71,02 \pm 13,86$  балла), у 16,97% пациентов уровень экспрессии этого печеночного гликопротеина был низким ( $34,62 \pm 10,51$  балла), у 18,87% больных отмечена иммунонегативная реакция (уровень экспрессии AFP составлял  $8,46 \pm 3,34$  балла). Площадь AFP-иммунопозитивных клеток в гепатоцеллюлярном раке печени в среднем составляла  $37,25 \pm 15,47\%$ .

Считается, что экспрессия AFP специфична для гепатоцеллюлярной дифференцировки злокачественных опухолевых клеток, однако данные об уровне его экспрессии противоречивы. Одни патологи указывают на высокий уровень экспрессии AFP в гепатоцеллюлярном раке [12], другие отмечают очаговый характер экспрессии AFP, который выявляется в 17–61,5% ГЦК, а также низкую чувствительность опухоли к этому маркеру [14].

**Корреляционные взаимосвязи между уровнями экспрессии AFP, HerPar-1, CK7 и CK20 в гепатоцеллюлярном раке печени**

Характеристика уровня экспрессии	Экспрессия маркеров гепатоцеллюлярной карциномы			
	AFP(A)	HerPar-1 (B)	CK7 (C)	CK20 (D)
Средний уровень экспрессии %	76,15±31,30	57,52±35,21	52,63±45,11	25,46±20,46
$\rho$	<0,05			
$\gamma_{A-B}$	+0,25			
$\gamma_{A-C}$	+0,5			
$\gamma_{A-D}$	+0,5			
$\gamma_{B-C}$	+1			
$\gamma_{B-D}$	+1			

В зрелых гепатоцитах не отмечают экспрессию CK7, CK19, CK20, эпителиального мембранного антигена (ЕМА) и виментина; в то же время внутрипеченочные желчевыводящие протоки иммунопозитивны к цитокератинам 7, 8, 18, 19, но иммунонегативны к цитокератину 20 и карциноэмбриональному антигену (СЕА) [3,15]. Это стало основой распространенного заблуждения, что ГЦК всегда негативна для CK7, CK19 и CK20, но в действительности CK7 отмечают приблизительно у 50%, а CK20 – у 20% больных ГЦК [16]. Экспрессия ЕМА – трансмембранного гликопротеина с цитоплазматическими и внеклеточными доменами – имеет место в 20–40% случаев гепатоцеллюлярных карцином [3].

При исследовании экспрессии CK7 клетками ГЦ рака установили, что она была положительной в 37,74% случаев ГЦК (рис. 4, цв. вкладка 4). У 22,64% больных отмечен низкий уровень экспрессии CK7 клетками ГЦК (41,45±5,18 балла), у 10,37% – умеренный уровень экспрессии (79,52±14,68 балла), у 4,73% – высокий уровень экспрессии CK7 клетками ГЦК (121,08±17,22 балла). CK7-позитивные клетки распределялись в опухоли в виде очаговых скоплений, поэтому средняя площадь CK7-иммунопозитивных клеток в ГЦК составляла всего 21,08±5,19%. Слабо положительную и очаговую экспрессию CK7 в ГЦК обнаруживали и другие патологи [4,14].

По результатам собственных иммуногистохимических исследований, экспрессия CK20 отмечена у 30,13% больных ГЦК (рис. 5, цв. вкладка 4). Высокий уровень экспрессии CK20 клетками ГЦК, достигавший 112,71±11,88 балла, обнаружен у 19,74% больных, умеренный уровень экспрессии в 75,03±14,85 балла – у 4,93%, низкий уровень экспрессии CK20 клетками ГЦК, составлявший 24,34±11,01 балла, отмечен у 5,46% больных. Группы CK20-иммунопозитивных клеток определяли в ГЦК в виде очаговых скоплений, которые занимали 29,35±17,31% общей площади клеток ГЦК.

Корреляционный анализ показал, что у больных ГЦК определяется прямая слабая связь между уровнем экспрессии клетками опухоли AFP и HerPar-1 (коэффициент Пирсона  $r = +0,25$ ). Между уровнем экспрессии в гепатоцеллюлярном раке AFP и CK7, AFP и CK20 отмечена прямая средней силы корреляция (коэффициент Пирсона  $r = +0,5$ ), а между уровнем экспрессии HerPar-1 и CK7,

HerPar-1 и CK20 наблюдается прямая сильная связь (коэффициент Пирсона  $r = +1$ ), что наиболее вероятно отражает потенциальные возможности раковых клеток к гепатоцитарной и билиарной дифференцировке. Корреляционные взаимосвязи между уровнями экспрессии AFP, HerPar-1, CK7 и CK20 в ГЦК приведены в таблице 1.

Проведенный ИГХ-анализ фиброламеллярной карциномы показал, что в ее опухолевых гепатоцитах определяется высокий уровень экспрессии HerPar-1 и CK7, но опухолевые клетки AFP иммунонегативны. В отличие от других вариантов ГЦК, в клетках фиброламеллярной карциномы отмечают экспрессию маркеров билиарной дифференцировки: эпителиального мембранного антигена и цитокератина 20. Аналогичные иммуногистохимические характеристики фиброламеллярной карциномы называли другие патологи [12,15].

#### Выводы

1. У 92,45% больных гепатоцеллюлярным раком отмечают цитоплазматическую экспрессию HerPar-1 опухолевыми клетками, занимающими 49,35±25,45% площади опухоли. У 54,72% пациентов определили высокий уровень экспрессии Her Par 1 клетками опухоли, у 22,64% больных – умеренный уровень экспрессии этого маркера, а у 1,51% пациентов – низкий уровень экспрессии Her Par 1 клетками гепатоцеллюлярного рака печени.

2. У 81,13% больных гепатоцеллюлярной карциномой в злокачественных клетках определена цитоплазматическая и ядерная экспрессия  $\alpha$ -фетопротейна, площадь AFP-иммунопозитивных клеток в гепатоцеллюлярном раке печени в среднем составляет 37,25±15,47%. У 37,74% больных отмечен высокий уровень экспрессии  $\alpha$ -фетопротейна клетками гепатоцеллюлярного рака, у 26,42% пациентов – умеренный, у 16,97% имеет место низкий уровень экспрессии  $\alpha$ -фетопротейна опухолевыми гепатоцитами.

3. Экспрессия CK7 опухолевыми клетками отмечена у 37,74% больных гепатоцеллюлярным раком, CK7-иммунопозитивные клетки распределяются в опухоли в виде очаговых скоплений и занимают всего 21,08±5,19% ее площади. У 22,64% больных определен низкий уровень экспрессии CK7 клетками гепатоцеллюлярного рака, у 10,37% – умеренный уровень экспрессии, у 4,73% – высокий уровень экспрессии CK7 опухолевыми клетками.

4. Экспрессия CK20 клетками гепатоцеллюлярной карциномы отмечена у 30,13% больных, при этом группы CK20-позитивных клеток составляют 29,35±17,31% площади опухоли. Высокий уровень экспрессии CK20 клетками гепатоцеллюлярного рака обнаружили 19,74% больных, умеренный уровень экспрессии – у 4,93%, низкий уровень экспрессии CK20 опухолевыми клетками – у 5,46% пациентов.

5. У больных гепатоцеллюлярной карциномой отмечена прямая слабая корреляционная связь между уровнями экспрессии клетками опухоли AFP и HerPar-1 (коэффициент Пирсона  $r = +0,25$ ). Между уровнями экспрессии AFP и CK7, AFP и CK20 имеет место прямая средней силы корреляция (коэффициент Пирсона  $r = +0,50$ ), а между уровнями экспрессии Her Par 1 и CK7,

Her Par 1 и CK20 – прямая сильная связь (коэффициент Пирсона  $r = +1$ ).

Полученные данные необходимо учитывать в иммуногистохимической диагностической панели гепатоцеллюлярного рака печени. В материале трепанобиопсий печени, содержащих небольшой объем опухолевой ткани, очаговость и неоднородность распределения в опухоли иммунопозитивных по гистохимическим маркерам клеток усложняет дифференциальную диагностику гепатоцеллюлярной карциномы с другими первичными и метастатическими новообразованиями. Поэтому проблема количественного минимума иммунопозитивных опухолевых клеток, достаточных для диагностики гепатоцеллюлярного рака, требует дальнейшей разработки.

### Список литературы

- Jelic S. Гепатоцеллюлярный рак: клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению / S. Jelic, G.C. Sotiropoulos // Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO). – М. : Изд. гр. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2010. – С. 92–102.
- HerPar1, MOC-, pCEA, mCEA and CD10 for distinguishing hepatocellular carcinoma vs. metastatic adenocarcinoma in liver fine needle aspirates / [L. Wang, M. Vuolo, M.J. Suhlrand, K. Schlesinger] // *Acta Cytol.* – 2006. – Vol. 50. – P. 257–262.
- Basturk O. Immunohistology of the Pancreas, Biliary Tract and Liver / O. Basturk, A.B. Farris III, N.V. Adsay // *Diagnostic immunohistochemistry: theranostic and genomic applications* / [Ed. by David J. Dabbs.] – 3rd ed. – Philadelphia : Saunders/Elsevier, 2010. – P. 541–592.
- The clinicopathological and prognostic relevance of cytokeratin 7 and 19 expression in hepatocellular carcinoma. A possible progenitor cell origin / [A. Durnez, C. Verslype, F. Nevens et al.] // *Histopathology.* – 2006. – Vol. 49. – P. 138–151.
- Hamilton S.R. Pathology and genetics of tumours of the digestive system / S.R. Hamilton, L.A. Aaltonen // *World Health Organization Classification of Tumours.* – Lyon, France : International Agency for Research on Cancer Press, 2000. – P. 163–166.
- Hirohashi S. Hepatocellular carcinoma / S. Hirohashi, K.G. Ishak, M. Kojiro // Hamilton S.R., Aaltonen L.A., *Tumours of the Digestive System.* – Lyon, France : International Agency for Research on Cancer (IARC), 2000. – P. 159–172.
- McKenna B., Bihlmeyer Sh. Pathology of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma and combined hepatocellular-cholangiocarcinoma / B. McKenna, Sh. Bihlmeyer // *Primary Carcinomas of the Liver* / [Ed. J.E. Adviser]. – Husband : Cambridge University Press, 2010. – P. 16–32.
- Suriawinata A.A. Liver pathology: an atlas and concise guide / A.A. Suriawinata, S.N. Thung. – N.Y. : demosMEDICAL, 2011. – 260 p.
- Butler S.L. The antigen for Hep Par 1 antibody is the urea cycle enzyme carbamoyl phosphate synthetase 1 / S.L. Butler, H. Dong, D. Cardona // *Lab Invest.* – 2008. – Vol. 88. – P. 78–88.
- Lugli A. Hepatocyte paraffin 1 expression in human normal and neoplastic tissues: tissue microarray analysis on 3,940 tissue samples / A. Lugli, L. Tornillo, M. Mirlacher // *Am J Clin Pathol.* – 2004. – Vol. 122. – P. 721–727.
- The utility of Hepatocyte Paraffin 1 antibody in the immunohistological distinction of hepatocellular carcinoma from cholangiocarcinoma and metastatic carcinoma / [M.S. Shiran, M.R. Isa, M.S. Sherina, L. Rampal et al.] // *Malaysian J Pathol.* – 2006. – Vol. 28(2). – P. 87–92.
- Туффаха М.С. Иммуногистохимическая диагностика опухолей. / М.С. Туффаха, С.Г. Гичка, Г.Л. Гуски. – К. : Интермед, 2013. – 223 с.
- Альфа-фетопротеин / [С.Ю. Родионов, В.А. Черкасов, Н.Н. Малютина, О.А. Орлов]. – Екатеринбург : УрО РАН, 2004. – 376 с.
- Best practices in diagnostic immunohistochemistry: hepatocellular carcinoma versus metastatic neoplasms / [S. Kakar, A.M. Gown, Z.D. Goodman, L.D. Ferrell] // *Arch Pathol Lab Med.* – 2007. – Vol. 131. – P. 1648–1654.
- Burt A.D. MacSween's Pathology of the Liver. 6th edn. / A.D. Burt, B.C. Portmann, L.D. Ferrell. – Edinburgh : Churchill Livingstone/Elsevier, 2012. – 1032 p.
- Cytokeratin 20-positive hepatocellular carcinoma / [D. Fanni, S. Nemolato, R. Ganga, et al.] // *European J of Histochemistry.* – 2009. – Vol. 53. – Issue 4. – P. 269–274.

### References

- Jelic, S. & Sotiropoulos, G. C. (2010) *Gepatocellyulyarnyj rak: klinicheskie rekomendacii ESMO po diagnostike, lecheniyu i nablyudeniyu. Minimal'nye klinicheskie rekomendacii Evropejskogo Obshhestva Medicinskoj Onkologii (ESMO)*. Moscow: Izd. gr. RONC im. N. N. Blokhina RAMN, 92–102. [in Russian].
- Wang, L., Vuolo, M., Suhlrand, M. J., & Schlesinger, K. (2006). HepPar1, MOC-31, pCEA, mCEA and CD10 for Distinguishing Hepatocellular Carcinoma vs. Metastatic Adenocarcinoma in Liver Fine Needle Aspirates. *Acta Cytologica*, 50(3), 257–262.
- Basturk, O., Farris, III A. B., Adsay, N. V. (2010). Immunohistology of the Pancreas, Biliary Tract and Liver. *Diagnostic immunohistochemistry: theranostic and genomic applications*. D.J. Dabbs (Ed). Philadelphia: Saunders/Elsevie, 541–592.
- Durnez, A., Desmet, V., Libbrecht, L., Lesaffre, E., Pirenne, J., Aerts, R., et al. (2006). The clinicopathological and prognostic relevance of cytokeratin 7 and 19 expression in hepatocellular carcinoma. A possible progenitor cell origin. *Histopathology*, 49(2), 138–151. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2006.02468.x.
- Hamilton, S. R. & Aaltonen, L. A. (2000). Pathology and genetics of tumours of the digestive system. *World Health Organization Classification of Tumours*. Lyon: International Agency for Research on Cancer Press, 163–166.

6. Hirohashi, S., Ishak, K. G. & Kojiro, M. (2000). Hepatocellular carcinoma. Hamilton, S. R., Aaltonen, L. A. (2000) *Tumours of the Digestive System*. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC), 159–172.
7. McKenna, B., Bihlmeyer, Sh. (2010). Pathology of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma and combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *Primary Carcinomas of the Liver*. J. E. Adviser (Ed.). Husband: Cambridge University Press, 16–32.
8. Suriawinata, A. A. & Thung, S. N. (2011). *Liver pathology: an atlas and concise guide*. New York: demosMEDICAL.
9. Butler, S. L., Dong, H., Cardona, D., Jia, M., Zheng, R., Zhu, H., et al. (2008). The antigen for Hep Par 1 antibody is the urea cycle enzyme carbamoyl phosphate synthetase 1. *Laboratory Investigation*, 88(1), 78–88.
10. Lugli, A., Tornillo, L., Mirlacher, M., Bundi, M., Sauter, G., & Terracciano, L. M. (2004). Hepatocyte Paraffin 1 Expression in Human Normal and Neoplastic Tissues: Tissue Microarray Analysis on 3,940 Tissue Samples. *American journal of clinical pathology*, 122(5), 721–727.
11. Shiran, M. S., Isa, M. R., Sherina, M. S., Rampal, L., Hairuszah, I. & Sabariah, A. R. (2006). The utility of Hepatocyte Paraffin 1 antibody in the immunohistological distinction of hepatocellular carcinoma from cholangiocarcinoma and metastatic carcinoma. *Malaysian J Pathol*, 28(2), 87–92.
12. Tuffakha, M. S., Hychka, S. H. & Husky, H. L. (2013) *Immunohistokhimicheskaya diagnostika opukholej*. Kyiv: Intermed. [in Ukrainian].
13. Rodionov S. Yu., Cherkasov, V. A., Malyutina, N. N. & Orlov, O. A. (2004) *Alfa-fetoprotein*. Ekaterynburh: UrO RAN. [in Russian].
14. Kakar, S., Gown, A. M., Goodman, Z. D. & Ferrell, L. D. (2007). Best practices in diagnostic immunohistochemistry: hepatocellular carcinoma versus metastatic neoplasms. *Arch Pathol Lab Med.*, 131, 1648–1654.
15. Burt, A. D., Portmann, B. C. & Ferrell, L. D. (2012). *MacSween's Pathology of the Liver*. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier.
16. Fanni, D., Nemolato, S., Ganga, R., Senes, G., Gerosa, C., Van Eyken, P., et al. (2009). Cytokeratin 20-positive hepatocellular carcinoma. *European J of Histochemistry*, 53(4), 269–274.

**Сведения об авторах:**

Туманский В.А., д. мед. н., профессор, зав. каф. патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, директор Института клинической патологии человека, E-mail: tumanskiy@zsmu.zp.ua.

Зубко М.Д., ассистент каф. патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет.

Надійшла в редакцію 11.04.2014 р.

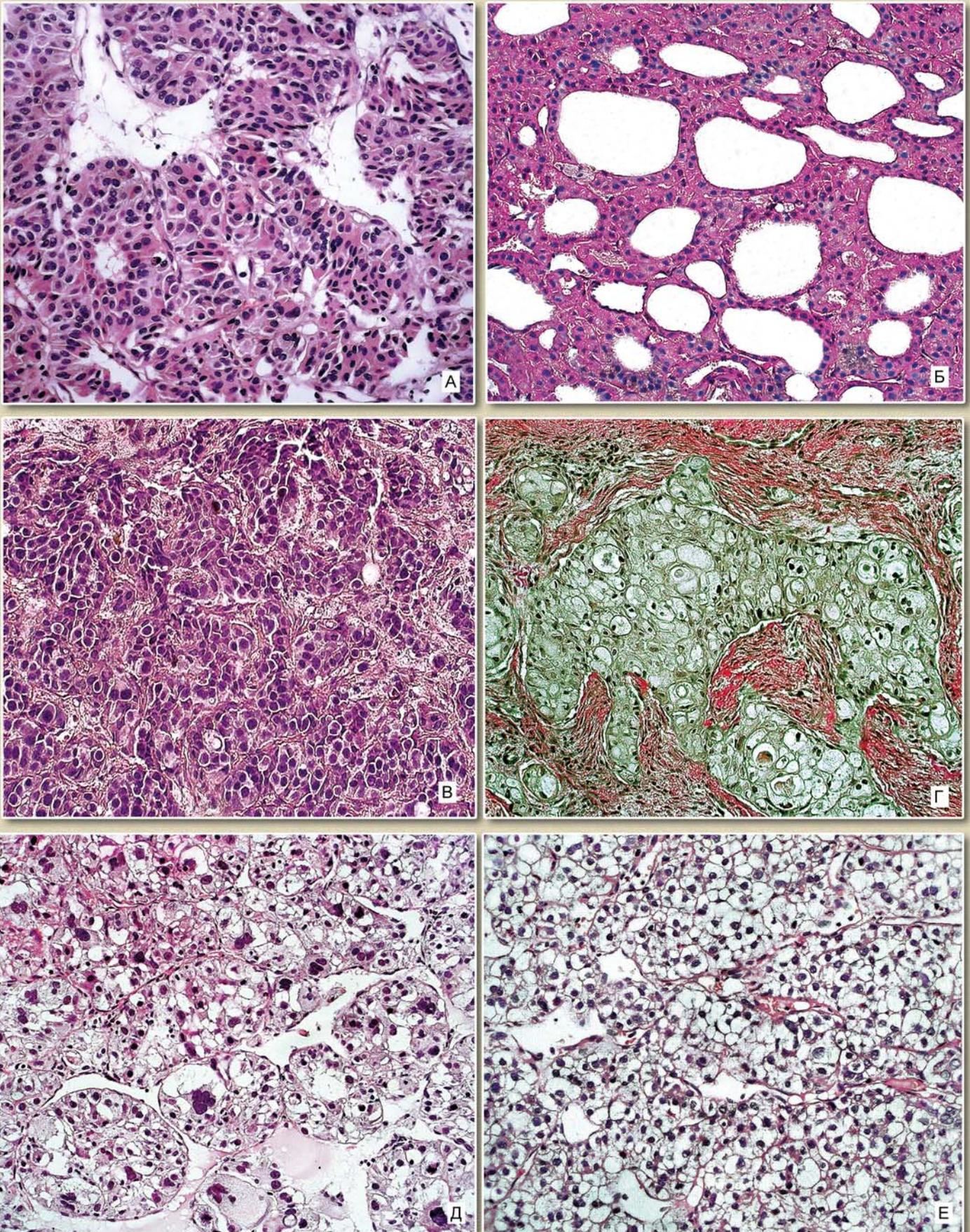
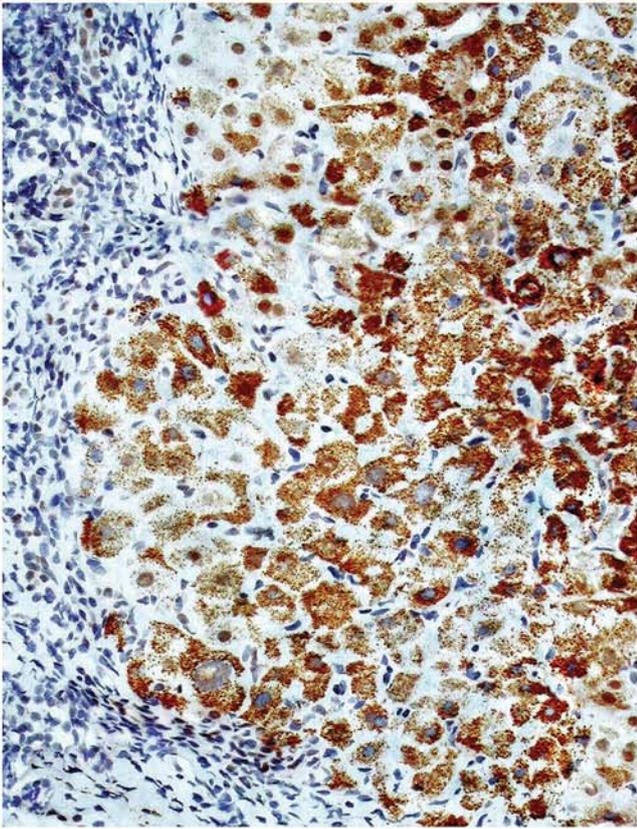
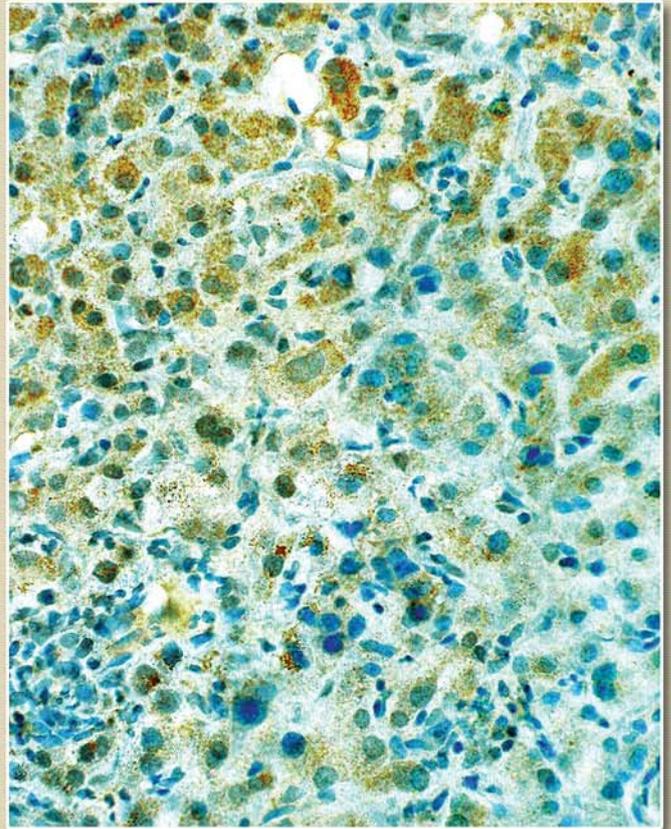


Рис. 1. Основные паттерны и варианты гепатоцеллюлярной карциномы: А – трабекулярный, Б – ацинарный, В – солидный, Г – фиброламеллярный, Д – гигантоклеточный, Е – светлоклеточный. Окраска: 1А,Б,В,Д,Е – гематоксилином и эозином; 1Г – по Ван Гизону. Ув: 1А,В,Г,Д,Е x 400; 1Б x 300

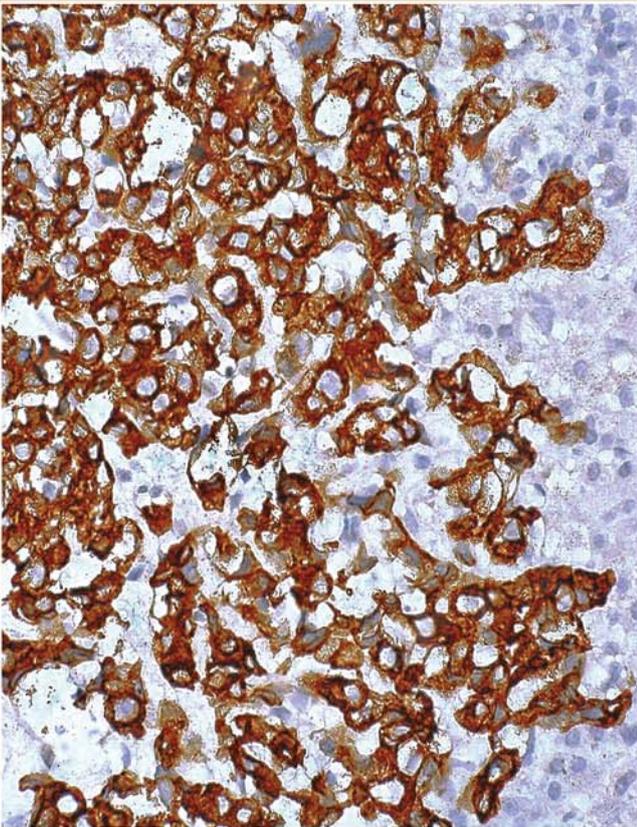
(Рис. 1 А, Б, В, Г, Д, Е к статье В. А. Туманского, М. Д. Зубко «Гепатоцеллюлярная карцинома: особенности микроструктуры и экспрессии HerPar-1, альфа-фетопротеина, цитокератинов 7 и 20», с. 45–50)



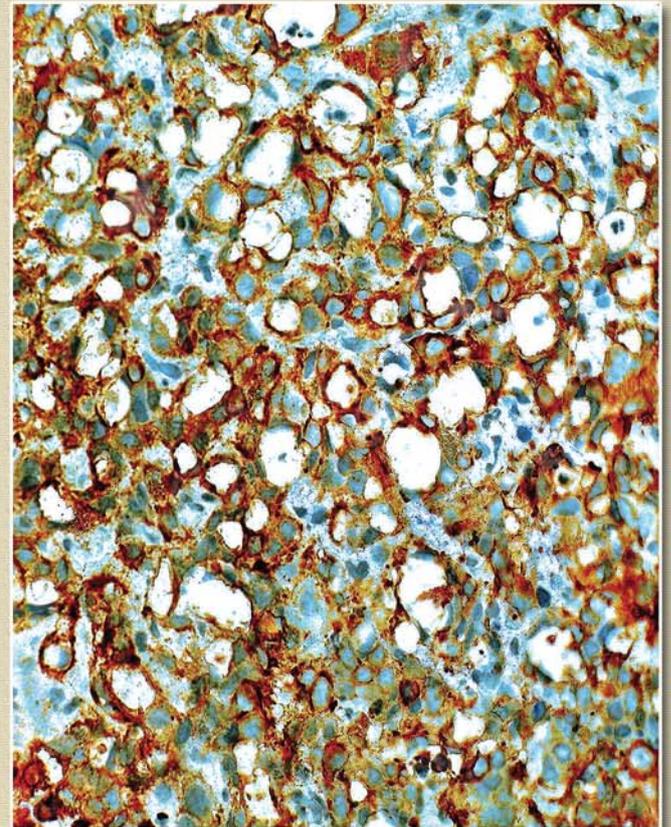
*Рис. 2. Экспрессия HerPar-1 клетками гепатоцеллюлярного рака. а-Ну Hepatocyte. Ув. ×400.*



*Рис. 3. Экспрессия альфа-фетопротеина клетками гепатоцеллюлярного рака. а-Ну Alpha-1-Fetoprotein. Ув. ×650.*



*Рис. 4. Экспрессия цитокератина 7 клетками гепатоцеллюлярного рака. а-Ну Cytokeratine 7. Ув. ×650.*



*Рис. 5. Экспрессия цитокератина 20 клетками гепатоцеллюлярного рака. а-Ну Cytokeratine 20. Ув. ×650.*

***(Рис. 2–5 к статье В. А. Туманского, М. Д. Зубко «Гепатоцеллюлярная карцинома: особенности микроструктуры и экспрессии HerPar-1, альфа-фетопротеина, цитокератинов 7 и 20», с. 45–50)***