

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ
ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Материалы

Республиканской научно-практической конференции

30 сентября - 1 октября 2010 года



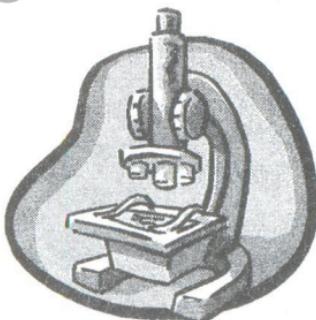
ВИТЕБСК, 2010

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УО «ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ
ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Материалы Республиканской
научно-практической конференции

30 сентября - 1 октября 2010 года



ВИТЕБСК, 2010

УДК 616-07:572.7:061.3-03
ББК 53.4 я 431 + 52.51 я 431
А 43

Актуальные вопросы морфологической диагностики заболеваний. Материалы Республиканской научно-практической конференции.- Витебск: ВГМУ, 2010.- 330 с.

ISBN 978-985-466-446-0

Редакционная коллегия: В.П. Дейкало (председатель), С.А. Сушков, И.В.Самсонова.

В сборнике представлены материалы докладов, прочитанных на научно-практической конференции морфологов.

Сборник посвящен актуальным вопросам морфологической диагностики опухолевых и предопухолевых заболеваний человека, клинико-морфологической дифференциальной диагностики инфекционных заболеваний, а также использованию иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов в морфологии.

Сборник предназначен для врачей-патологоанатомов, судебных экспертов, онкологов, инфекционистов, невропатологов, терапевтов и врачей других специальностей, а также студентов медицинских университетов.

УДК 616-07:572.7:061.3-03
ББК 53.4 я 431 + 52.51 я 431
А 43

ISBN 978-985-466-446-0

© Издательство УО «Витебский государственный медицинский университет», 2010

рые подобны инфундибулярным кистам и протокам. В средней части опухоль представлена мелкими протоками, часто в виде узкой полосы, с вовлечением нервов и периневральных пространств. В самых глубоких областях опухоли обычно отмечается склероз. Таким образом, создается ощущение, что поражение является многослойным – от поверхностного слоя (трубки и кисты) до глубокого (эпителиальные тяжи и склероз). Цитологически эти опухоли хорошо дифференцированы, без ядерного плеоморфизма или митотических фигур.

6. Пальцевая папиллярная карцинома – редкая злокачественная опухоль придатков кожи с потенциалом рецидивирования и метастазирования. Опухоль представлена многоузвловыми эпителиальными скоплениями с кистами в дерме. Солидные участки опухоли часто имеют крибридформный железистый вид, в то время как в просвет кист выступают папиллярные эпителиальные структуры. В одних участках основу сосочеков составляет фиброподакулярная строма, в других они представлены эпителием без стромы. Эпителий состоит из низких столбчатых или кубических клеток. Цитологическая атипия обычно отсутствует. Часто выявляются митозы и некрозы. Кисты содержат или некротический детрит, или эозинофильный секрет.

7. Аденоидный кистозный рак кожи – опухоль спорного гистогенеза, характеризующаяся крибридформным строением и частым периневральным ростом. Первичный аденоидный кистозный рак кожи плохо ограничен и состоит из островков, тяжей и цепочек базалоидных клеток с железистыми, кистозными, крибридформными и тубулярными структурами, заключенными в фиброзную, иногда муциновую, строму. Типично поражение средней и глубокой частей дермы; может быть распространение в подкожную жировую клетчатку. Эпителиальные тяжи характеризуются инфильтративным ростом и не связаны с эпидермисом. Опухолевые гнезда окружены эозинофильным гиалиновым мембраноподобным материалом. В кистах часто обилие муцина. Эпителий представлен довольно однородными клетками с интенсивно окрашенными ядрами, в которых иногда можно видеть мелкие отдельные ядрышки. Митотическая активность обычно низкая, с 1-2 фигурами в поле зрения (x400).

8. Апокринный рак – злокачественная опухоль потовых желез с апокриновой дифференцировкой. Апокринный рак типично располагается в глубине дермы и имеет тенденцию распространяться в подкожную жировую ткань. Также наблюдается распространение в эпидермис. Опухоль обычно плохо ограничена, с инфильтративными краями. Рост апокринного рака вариабелен и включает тубулярные, папиллярные, кистозные, крибридформные, микроузловые и солидные структуры. Клетки с обильной эозинофильной цитоплазмой и большими округлыми или овальными везикулярными ядрами, в которых часто определяются

эозинофильные ядрышки. Ключевым диагностическим критерием является апокриновая секреция, но в низкодифференцированных опухолях она может не выявляться. Митотическая активность вариабельна. Стroma опухоли обычно плотная фиброластическая или гиалинизированная, может содержать лимфоплазмоцитарные инфильтраты.

9. Болезнь Педжета молочной железы и экстрамаммарная болезнь Педжета, ранее входившие в отдельную рубрику.

Литература:

1. Pathology and Genetics of Skin Tumours. – Lyon: IARCPress, 2006. – 357 p.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА АДГЕЗИВНЫХ СВОЙСТВ КЛЕТОК МЕЛАНОМЫ.

Алексинский В.С. , Басинский В.А. , Гриб А.К.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь

Изучение прогностической роли экспрессии молекул адгезии при злокачественных новообразованиях является на сегодняшний день перспективным направлением в молекулярной онкологии. Одной из таких молекул, обеспечивающих адгезивные свойства клеток, являются молекулы β -катенина. β -катенин – белок, связанный с цитоплазматическим доменом E-cadherin, выполняет две несвязанных функции, одной из которых является важная роль в межклеточной адгезии, а второй – роль сигнального компонента пути Wnt/wg. Wnt/wg-сигнализация результирует в накопление β -катенина с последующей активацией транскрипции определенных целевых генов. Дeregуляция β -катенин - опосредованной передачи сигналов играет важную роль в происхождении многих злокачественных опухолей, таких как рак толстой кишки, меланома, гепатоцеллюлярная карцинома, рак яичников, эндометриальный рак, медуллобластома и рак простаты. Мутации β -катенина являются решающим шагом в прогрессии этих новообразований, играя важную роль в контроле клеточной пролиферации и клеточной смерти [1]. Уровень β -катенина регулируется посредством фосфорилирования сериновых и треониновых остатков молекулярного комплекса GSK-3 β , кодированных в экзоне 3 гена CTNNB1. Мутации, изменяющие участки фосфорилирования GSK-3 β , приводят к клеточному накоплению β -катенина и учредительной транскрипции целевых генов Tcf/Lef. Такие мутации были найдены в клеточных линиях меланомы [2].

Сегодня роль β -катенина в прогнозе и развитии меланомы активно изучается.

Считается, что ядерный β -катенин несомненно вовлечен в злокачественную трансформацию меланоцитов, однако механизм проявления этого эффекта остается неясным. β -катенин вызывает иммортализацию меланоцитов, а β -катенин-индуцированная иммортализация при совместном действии с MAP-киназами путями ведёт к развитию меланомы [3].

Однако некоторые исследования показывают, что в злокачественной меланоме повышение уровня ядерного β -catenin как в первичной опухоли, так и в метастазах, коррелирует со сниженной экспрессией маркеров пролиферации и лучшей выживаемостью. WNT3A регулирует гены, вовлеченные в дифференцировку меланоцитов. Некоторые из этих генов снижают прогрессию меланомы. Потеря ядерного β -catenina связана с прогрессией меланомы, что отражает нарушение клеточной дифференцировки, обусловленное нарушением гомеостатической Wnt/ β -catenin сигнализации [4].

Цель исследования: целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение экспрессии молекул адгезии β -катенин в меланоме кожи при разных стадиях инвазивного роста опухоли по Кларку, различной толщине новообразования по Breslow, его распространённости (pT) и гистологического варианта.

Материал и методы. Материалом для исследования послужили 60 меланом кож, полученные путём тотальной эксцизии в Гродненской областной клинической больнице в период с 2000 по 2003 г. При анализе гистологических срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, использовалась классификация ВОЗ (2003).

Иммуногистохимическому (ИГХ) исследованию было подвергнуто 42 случая. ИГХ исследование материала проводили на парафиновых срезах по стандартной методике с использованием антител к β -катенину (β -Catenin-1, 1:200, "Dako").

Оценка экспрессии β -катенина проводилась при помощи компьютерной программы Aperio ImageScope_v9.1.19.1567 в максимально возможном количестве полей зрения, полученных при увеличении 400. Результаты ИГХ реакций оценивались исходя из показателя "позитивность" (positivity), определяемого компьютерной программой. Анализу подвергались только участки среза, содержащие опухолевые пролифераты. Крупные стромальные прослойки и просветы сосудов исключались при помощи инструмента "negative pen tool".

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение. Анализ данных ИГХ исследования показал, что положительная реакция с антителами к β -катенину выявлена в 38 случаях меланомы. В 4 опухолях реакция отсутствовала. Во всех случаях наблюдений имела место мембранный или мембрально-

цитоплазматическая экспрессия β -катенина. Максимальное значение показателя позитивности составило 0,56, минимальное – 0,02. Среднее значение данного показателя составило $0,25 \pm 0,019$.

При статистическом анализе данных путём сравнения двух независимых групп (тест Манна-Уитни) было найдено достоверное различие между группой меланом, находящихся на 2-й стадии инвазивного роста по Кларку и группами меланом, находящихся на 3-й, 4-й и 5-й стадиях ($p=0,045$, $0,035$ и $0,030$ соответственно). При использовании в качестве независимого группирующего признака толщины опухоли, определяемой по Breslow, были найдены достоверные различия в уровне экспрессии β -катенина между меланомами толщиной до 1 мм. (соответствует стадии pT1) и меланомами толщиной более 1 мм. ($p=0,023$). Достоверные различия уровня экспрессии β -катенина в группах меланом различных гистотипов не выявлены.

Выводы: Полученные данные свидетельствуют о том, что в тонких меланомах (толщиной до 1 мм.), а также в меланомах, находящихся на ранних стадиях биологического роста (2-й уровень инвазии по Кларку), имеет место высокий уровень мембранный и мембранической экспрессии. Тогда как в меланомах толщиной более 1 мм. по Breslow, а также в меланомах, демонстрирующих глубокую инвазию дермы, наблюдается снижение уровня экспрессии β -катенина, что, вероятно, отражает потерю клетками опухоли адгезивных свойств по мере её прогрессии. Таким образом, снижение уровня экспрессии β -катенина в меланоме может служить неблагоприятным прогностическим признаком, отражающим прогрессирование заболевания.

Литература:

1. Morin, P.J. beta-catenin signaling and cancer. / P.J. Morin // Bioessays. – 1999. – Vol. 21(12). – P. 30-1021.
2. Cytoplasmic and nuclear accumulation of beta-catenin is rarely caused by CTNNB1 exon 3 mutations in cutaneous malignant melanoma / K. Omholt [et al.] // Int. J. Cancer. – 2001. – Vol. 92(6). – P. 839-42.
3. Bypassing melanocyte senescence by beta-catenin: A novel way to promote melanoma / L. Larue [et al.] // Pathol. Biol. (Paris). – 2009 [Epub ahead of print].
4. Activated Wnt/beta-catenin signaling in melanoma is associated with decreased proliferation in patient tumors and a murine melanoma model / A.J. Chien [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2009. – Vol. 106(4). – P. 1193-8.