

4. Bhowmick N.A., Neilson E.G., Moses H.L. Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression. *Nature*. 2004; 432: 332—7.
5. Vered M., Dayan D., Yahalom R., Dobriyan A., Barshack I., Bello I.O., Kantola S., Salo T. Cancer-associated fibroblasts and epithelial-mesenchymal transition in metastatic oral tongue squamous cell carcinoma. *Int. J. Cancer*. 2010; 127: 1356—62.
6. Räsänen K., Vaheiri A. Activation of fibroblasts in cancer stroma. *Exp. Cell Res.* 2010; 316: 2713—22.
7. De Wever O., Mareel M. Role of tissue stroma in cancer cell invasion. *J. Pathol.* 2003;200:429—47.
8. Strutz F., Zeisberg M., Hemmerlein B., Sattler B., Hummel K., Becker V., Müller G.A. Basic fibroblast growth factor expression is increased in human renal fibrogenesis and may mediate autocrine fibroblast proliferation. *Kidney Int.* 2000; 5: 1521—38.
9. Nakao M., Ishii G., Nagai K., Kawase A., Kenmotsu H., Kon-No H., Hishida T., Nishimura M., Yoshida J., Ochiai A. Prognostic significance of carbonic anhydrase IX expression by cancer-associated fibroblasts in lung adenocarcinoma. *Cancer*. 2009; 115: 2732—43.
10. Hasebe T., Iwasaki M., Akashi-Tanaka S., Hojo T., Shibata T., Sasajima Y., Kinoshita T., Tsuda H. p53 expression in tumor-stromal fibroblasts forming and not forming fibrotic foci in invasive ductal carcinoma of the breast. *Mod. Pathol.* 2010; 23: 662—72.
11. Zhi K., Shen X., Zhang H., Bi J. Cancer-associated fibroblasts are positively correlated with metastatic potential of human gastric cancers. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2010; 29: 66.
12. Togo S., Polanska U.M., Horimoto Y., Orimo A. Carcinoma-Associated Fibroblasts Are a Promising Therapeutic Target. *Cancers*. 2013; 5: 149—69.
13. Martinez-Zubiaurre I., Fenton C.G., Taman H., Pettersen I., Hellevik T., Paulssen R.H. Tumorigenic responses of cancer-associated stromal fibroblasts after ablative radiotherapy: a transcriptome-profiling study. *Journal of Cancer Therapy*. 2013; 4: 208—50.
14. Bobrov I.P., Avdaljan A.M., Klimachev V.V., Lazarev A.F., Gerval'd V.Ya., Dolgatov A.Yu. et al. The modified method of identification of argirofilny proteins of area of the yadryshkovy organizer not paraffin cuts. *Archives of Pathology*. 2010; 3: 35—7 (in Russian).
15. Chelidze P., Zacepina O. Morfofunktsionalny classification of kernels. *Successes of modern biology*. 1988; 105: 252—8(in Russian).

Поступила 06.11.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.25-008.8+616.381-003.217]-079.4-078.33-091.8

О.Г. Григорук^{1,2}, В.Ю.Кравцов³, Л.М. Базулина², А.Ф.Лазарев^{1,2}

ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ НА ЦИТОКЕРАТИНЫ ПРИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕВЫХ И НЕОПУХОЛЕВЫХ ПЛЕВРИТОВ И АСЦИТОВ

¹Алтайский филиал ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина» РАМН¹, 656049, г. Барнаул; ²КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», 656049 г. Барнаул; ³ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, 194044, г. Санкт-Петербург, Россия

В статье представлены результаты использования при диагностике опухолевых плевритов и асцитов иммуноцитохимических реакций на цитокератины 5/6, 7, 18, 20 и пан-цитокератины у 81 больного. При оценке реакции на цитокератины необходимо учитывать, что клетки мезотелиального происхождения — реактивный мезотелий и клетки эпителиоидной мезотелиомы экспрессируют и низко-, и высокомолекулярные кератины. При дифференциальной диагностике аденокарциномы и эпителиоидной мезотелиомы, а также клеток реактивно измененного мезотелия важно оценивать иммунореактивность на цитокератины вместе с результатами реакции на мезотелиальные и эпителиальные маркеры.

Ключевые слова: цитокератины; иммуноцитохимический метод диагностики; плевральная и асцитическая жидкость.

PECULIARITIES OF IMMUNOCYTOCHEMICAL REACTION ON CYTOKERATINS APPLICATION IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF TUMOR AND NON-TUMORAL PLEURISY AND ASCITES

O.G. Grigoruk^{1,2}, V.Yu. Kravtsov³, L.M. Bazulina², A.F. Lazarev^{1,2}

¹Altai branch of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center under the Russian Academy of Medical Sciences, 656049, Barnaul, Russian Federation; ²Altai Oncological Hospital, 656049, Barnaul, Russian Federation; ³A.M. Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, 194044, St. Petersburg, Russian Federation

The results of the immunocytochemical reactions applications with cytokeratins 5/6, 7, 18, 20 and pan-cytokeratins from 81 patients are presented in this article. To evaluate the reaction it is necessary to take into consideration that mesothelial origin cells express both low and high molecular keratins. In differential diagnostics of adenocarcinoma and epithelioid mesothelioma as well as reactive mesothelium it is very important to evaluate immunoreactivity of cytokeratins and the result of reaction of mesothelial and epithelial markers.

Key words: cytokeratins; immunocytochemical method; pleural and ascetic fluid.

Для корреспонденции: Григорук Ольга Григорьевна, канд. биол. наук, зав. отд-нием клинической лабораторной диагностики; 656049, г. Барнаул, ул. Никитина, 77, КГБУЗ АКОД; e-mail:cytolakod@rambler.ru.

Одной из самых сложных задач при диагностике карциноматозных плевритов является выявление первичного очага у больных, когда плеврит или асцит обнаружен на стадии обследования. В большинстве наблюдений при

первичной манифестации опухоли в плевральной или асцитической жидкости диагностический поиск в течение 5—10 дней позволяет установить первоисточник опухоли. В некоторых случаях это оказывается невозможным и используются иммуноцитохимические исследования. В диагностическую панель при проведении иммуноцитохимических исследований в обязательном порядке при опухолевых плевритах включают цитokerатины (ЦК).

ЦК — белки, из которых состоят внутриклеточные промежуточные филаменты цитоскелета эпителиальных клеток, они содержатся во всех эпителиальных клетках человека. В процессе злокачественной трансформации клеток экспрессия ЦК обычно повышается. Содержание ЦК в виде отдельных белковых фрагментов определяют в сыворотке крови или моче пациента, что позволяет проводить раннюю диагностику и мониторинг течения онкологического заболевания. При исследовании опухолевых плевритов и асцитов оценка экспрессии ЦК проводится на опухолевых клетках. Присутствие ЦК в клетке является признаком, который может быть использован для идентификации эпителия: каждому виду эпителиальных клеток с определенной функцией и локализацией соответствует характерный набор цитokerатиновых полипептидов.

К настоящему времени у человека обнаружено 20 типов ЦК: ЦК1–ЦК20. Обычно в эпителиальной клетке в зависимости от вида эпителия, степени дифференцировки клетки, ее микроокружения содержится от двух до десяти различных ЦК [1]. В неэпителиальных клетках ЦК практически не обнаруживаются. Клетки всех образований эпителиальной природы экспрессируют ЦК с низкой молекулярной массой, включая клетки эндодермального, нейроэктодермального и мезенхимального происхождения. Поэтому в качестве первых важнейших маркеров для идентификации клеток рака применяется широкий спектр цитokerатиновых антител. Цитokerатины относятся к фундаментальным маркерам эпителиальной дифференцировки [2].

ЦК условно разделены на 2 группы: низко- (40—56,5 кД) и высокомолекулярные (53—68 кД) формы, кислые и нейтрально-основные.

В клетках простого однослойного эпителия экспрессируются ЦК8 и ЦК18. Аденокарциномы, возникшие из этого типа клеток, также экспрессируют ЦК однослойного эпителия — ЦК8, ЦК18, ЦК19 и часто ЦК7.

В многослойном плоском эпителии базальный слой может экспрессировать ЦК5 и ЦК14, представляя ЦК высокой молекулярной массы. Средний и поверхностный слои неороговевающего многослойного плоского эпителия слизистых оболочек экспрессируют ЦК4 и ЦК13, в эпидермисе экспрессируются ЦК1 и ЦК10. Возникшие из клеток этого типа опухоли характеризуются плоскоклеточной дифференцировкой.

В клетках переходного эпителия выявляются ЦК8, ЦК18, ЦК19 и ЦК7, в то время как поверхностные клетки специфически экспрессируют ЦК20.

Клетки мезотелия, развивающиеся из мезодермальных листков первичной полости, — целома — составляют особую группу, в которой выявляются ЦК как простого (ЦК8, ЦК18, ЦК19, ЦК7), так и многослойного эпителия (ЦК5, ЦК14, ЦК17).

Нередко в работе используются «коктейли» к ЦК. Пан-ЦК клон AE1/AE3 включает в себя кератины 2, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 14, 15, 16, 19, обнаружен в 30 типах различных нормальных тканей, в цитоплазме плоского и призматического эпителия цервикального канала, пищевода, кожи, тонкого кишечника, желудка и миндалин. Он отмечен также в железистых тканях (молочной, пред-

стательной, потовых, щитовидной желез). В патологических тканях, тестируемых клоном AE1/AE3, он отмечен в 60 низкодифференцированных эпителиальных опухолях [3, 4]. Пан-ЦК MNF116 включает кератин 5, 6, 8, 17 и 19, реактивен в широком спектре эпителиальных тканей от простого железистого к многослойному плоскому эпителию. ЦК MNF116 окрашивает небольшое количество неэпителиальных клеток, например клетки гладкой мускулатуры и стромальные клетки в лимфатических узлах. ЦК MNF116 реагирует со значительным большинством доброкачественных и злокачественных эпителиальных опухолей. Злокачественные опухоли различных тканей, включая плоскоклеточный и мелкоклеточный рак, аденокарциному, а также мезотелиому, положительно реагируют с этим антителом. Большинство неэпителиальных опухолей негативны с ЦК MNF116, хотя есть некоторые исключения [5, 6].

Использование ЦК при исследовании опухолевых плевритов и асцитов имеет свои особенности.

Цель данной работы — изучить диагностическую ценность использования ЦК в дифференциальной диагностике плевритов и асцитов с наличием клеток опухоли без выявленного первичного очага.

Материал и методы

Объектом исследования служили результаты обследования 81 больного, манифестация опухолевого процесса у которых была в виде плеврита или асцита с наличием клеток злокачественных опухолей. Все пациенты проходили лечение в КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» в 2012 г. Полученные сведения о каждом пациенте сопоставили с клиническими данными, гистологическим исследованием операционного материала, а также данными канцер-регистра диспансера.

Доставленные жидкости обрабатывали по стандартным методикам, наряду с рутинным окрашиванием по Паппенгейму применяли иммуноцитохимические методики.

Для иммуноцитохимического анализа первичных и метастатических опухолей, а также дифференцирования злокачественных клеток и клеток реактивного мезотелия в жидкостной среде использовали широкий спектр маркеров [11, 12], в число которых входили цитokerатины 5/6, 7, 18, 20, а также пан-ЦК AE1/AE3 и MNF116. Препараты готовили с использованием цитоцентрифуги, контролем наличия необходимого количества опухолевых клеток в Cytoclip-препаратах служили препараты, окрашенные рутинным способом. Иммуноцитохимические исследования проводили по стандартной методике. Для визуализации реакции антиген—антитело использовали тест-систему REAL™ EnVision™. В качестве хромогена использовали DAB (3,3-диаминобензидин).

Результаты и обсуждение

ЦК оценены в плевральной жидкости у 55 больных, в асцитической у 26 пациентов в возрасте 28—78 лет; мужчин 39 человек, женщин 42. Было проведено 327 иммуноцитохимических исследований на цитokerатины наряду с использованием мезотелиальных, эпителиальных и органоспецифических антител (табл. 1, 2). Реакция на ЦК во всех наблюдениях цитоплазматическая.

Cytokeratin 5/6 (ЦК5/6), окрашивает многослойный плоский эпителий, в котором базальный эпителий в большинстве случаев экспрессирует ЦК 5/6. Для простого эпителия и неэпителиальных клеток реакция нехарактерна.

Антитела к ЦК5/6 отмечены при плоскоклеточном раке легкого при необходимости дифференциальной

Таблица 1

Иммунореактивность ЦК, использованных для дифференцирования метастаза рака различных локализаций, эпителиоидной мезотелиомы и клеток реактивного мезотелия у мужчин в плевральной ($n=35$) и асцитической жидкости ($n=4$)

Маркер	РЛ	РЖ	РК	РПЖ	ЗМ	РАК бду	РАК искл.	Иssl. неуд.
САЕ1/АЕ3	8/8	2/2	1/1	1/1	6/6	1/1	—	—
С MNF 116	8/8	2/2	3/3	1/1	6/6	1/1	—	—
СК 5/6	1/8	1/4	0/4	0/3	6/6	0/3	5/5	—
СК 7	10/10	5/5	0/4	3/3	3/6	4/4	—	2/2
СК 18	9/10	5/5	4/4	3/3	3/3	2/4	5/5	2/2
СК 20	0/10	5/5	4/4	1/3	—	1/3	—	2/2
Число пациентов	10	5	4	3	6	4	5	2

Примечание. Здесь и в табл. 2: РЛ — аденогенный рак легкого, РЖ — аденокарцинома желудка, РК — аденокарцинома кишечника, РПЖ — аденокарцинома поджелудочной железы, РМЖ — протоковый рак молочной железы, РЯ — серозный рак яичника, РЭ — серозный папиллярный рак эндометрия, ЗМ — злокачественная мезотелиома, РАК бду — аденокарцинома без дальнейших указаний, РАК искл. — рак исключен, клетки соответствуют мезотелию, Иssl. неуд. — исследования неудачны.

диагностики с аденогенным раком легкого. Иммуноцитохимические исследования при плоскоклеточном раке легкого проведены лишь в одном наблюдении. При обследовании больного, кроме цитологического исследования плевральной жидкости, была проведена пункция лимфатического узла надключичной области, по которой установлен диагноз рака, предположительно светлоклеточная аденокарцинома. При исследовании цитологического и гистологического материала, полученного при бронхоскопии, клеточные характеристики соответствовали плоскоклеточному раку. Проведены иммуноцитохимические исследования клеток в плевральной жидкости. Опухолевые клетки были положительны с ЦК5/6, Ber-EP4, СЕАpolу, отрицательны с ЦК18, TTF-1, мезотелином, что соответствовало плоскоклеточному раку.

Экспрессия ЦК 5/6 делает его ценным при дифференцировании эпителиоидной мезотелиомы от аденогенного рака легкого наряду с использованием других маркеров мезотелиомы, таких как калретинин, мезотелин и тромбомодулин [7, 8]. При позитивной экспрессии ЦК5/6 — данные за плоскоклеточный рак [9].

Ценность маркера ЦК5/6 при дифференциальной диагностике плоскоклеточного рака и эпителиоидной мезотелиомы в связи с однотипной реакцией ограничена [10, 11]. При дифференциальной диагностике злокачественной мезотелиомы и плоскоклеточного рака легкого в плевральном выпоте дополнительно желательным использовать маркеры WT1 и рб3. При злокачественной эпителиоидной мезотелиоме произойдет реакция на WT1, и наоборот, негативное окрашивание на WT-1 и позитивное на рб3 исключает мезотелиому [11].

Во всех наблюдениях аденокарцином легкого ($n = 14$) в плевральной жидкости отмечена негативная реакция на ЦК5/6, лишь в одном наблюдении у женщины отмечена слабая позитивная реакция [12]. Позитивная реакция на ЦК5/6 отмечена также в двух случаях при серозном раке яичника в асцитической жидкости.

При дифференциальном диагнозе клеток эпителиоидной мезотелиомы и клеток реактивного мезотелия иммуноцитохимическая реакция позитивная в обоих случаях, отличие только в выражении окрашивания. Клетки реактивного мезотелия положительно маркируются на ЦК5/6 слабо или умеренно, в эпителиоидной мезотелиоме реакция выраженная.

Cytokeratin 7 (ЦК7) отмечен в большом количестве железистого эпителия, его используют для уточнения метастаза в плевру или брюшину аденокарциномы легкого, молочной железы, эндометрия, щитовидной железы и яичников [13]. В плевральной и асцитической жидкости ЦК7 отмечен в клетках серозного рака яичников во всех наблюдениях ($n = 16$; в 100%) (рис. 1). ЦК7 был позитивен при метастазе рака эндометрия, молочной и поджелудочной железы, желудка (рис. 2). В легком реакция на ЦК7 отмечена во всех аденокарциномах.

Реакция на ЦК7 отмечается и при эпителиоидной мезотелиоме. По данным литературы, ее отмечают в 86% наблюдений [14]. В данной работе отмечена реакция на ЦК7 в половине (50%) наблюдений.

Cytokeratin 18 (ЦК18) вместе с ЦК 8 относятся к основным (первичным) ЦК простого эпителия. При позитивной экспрессии ЦК18 — данные за аденокарциному [9]. Реакция на ЦК18 отмечена во всех наблюдениях ме-

Таблица 2

Иммунореактивность ЦК, использованных для дифференцирования метастаза рака различных локализаций, эпителиоидной мезотелиомы и клеток реактивного мезотелия у женщин в плевральной ($n=20$) и асцитической жидкости ($n=22$)

Маркер	РЯ	РЭ	РЛ	РЖ	РК	РМЖ	ЗМ	РАК бду	РАК искл.	Иssl. неуд.
САЕ1/АЕ3	3/3	—	—	1/1	—	—	6/6	2/2	—	—
С MNF 116	3/3	—	2/2	1/1	—	2/2	6/6	2/2	—	—
СК 5/6	2/7	1/1	1/5	1/1	0/2	1/3	6/6	2/2	2/2	2/2
СК 7	14/16	1/1	5/5	2/2	0/2	4/4	3/6	2/2	2/2	2/2
СК 18	14/14	1/1	5/5	2/2	2/2	4/4	3/6	2/2	—	—
СК 20	0/7	—	0/3	2/2	2/2	0/4	—	0/2	—	—
Число пациенток	16	1	5	2	2	4	6	2	2	2

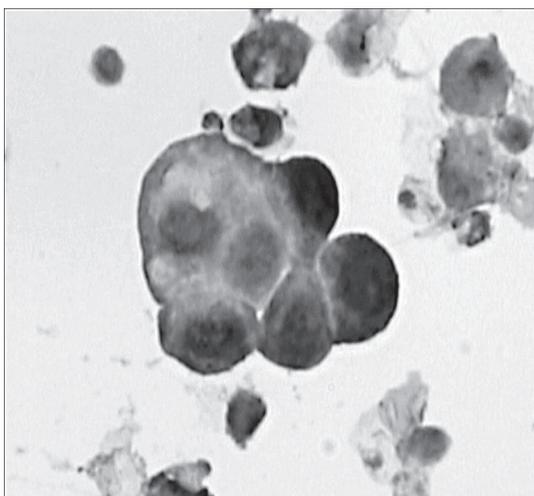


Рис. 1. Позитивная реакция на ЦК7 клеток серозного рака яичников. Асцитическая жидкость. Иммунопероксидазный метод, докраска гематоксилином. $\times 400$.

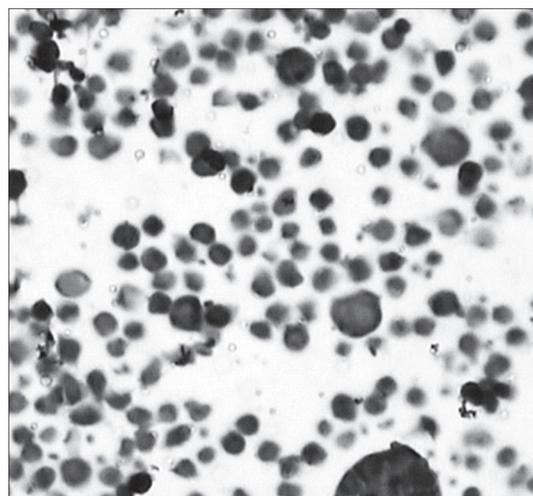


Рис. 2. Позитивная реакция на ЦК7 клеток рака желудка. Асцитическая жидкость. Иммунопероксидазный метод, докраска гематоксилином. $\times 200$.

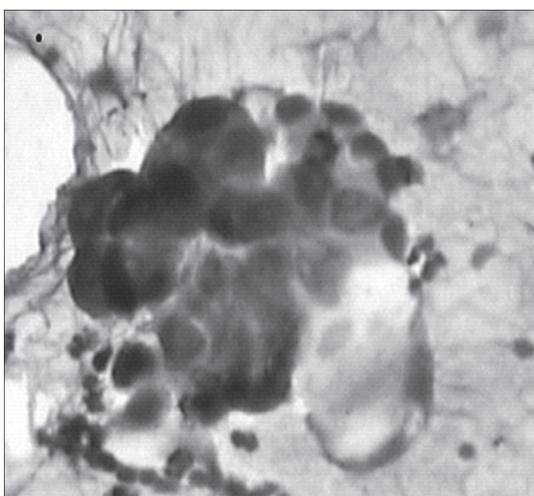


Рис. 3. Позитивная реакция на ЦК18 при аденогенном раке легкого. Плевральная жидкость. Иммунопероксидазный метод, докраска гематоксилином. $\times 400$.

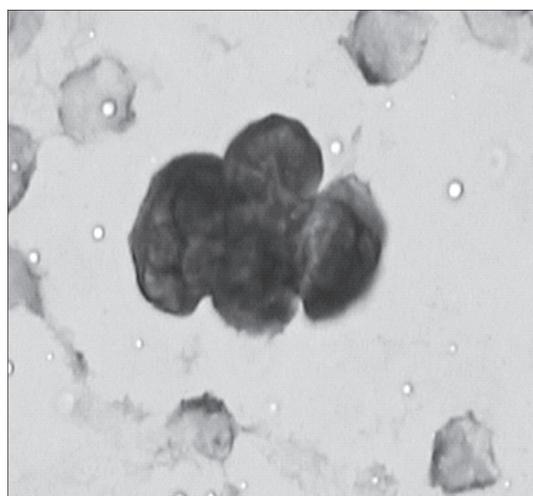


Рис. 4. Позитивная реакция на ЦК20 при аденогенном раке желудка. Асцитическая жидкость. Иммунопероксидазный метод, докраска гематоксилином. $\times 400$.

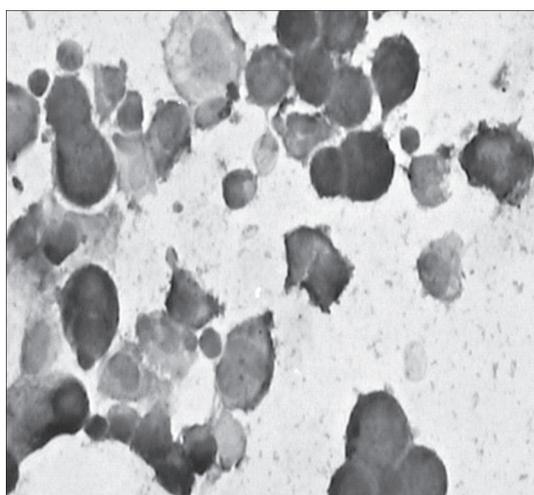


Рис. 5. Позитивная реакция на ЦК5/6, выраженная в клетках эпителиоидной мезотелиомы и слабая в клетках реактивного мезотелия. Плевральная жидкость. Иммунопероксидазный метод, докраска гематоксилином. $\times 400$.

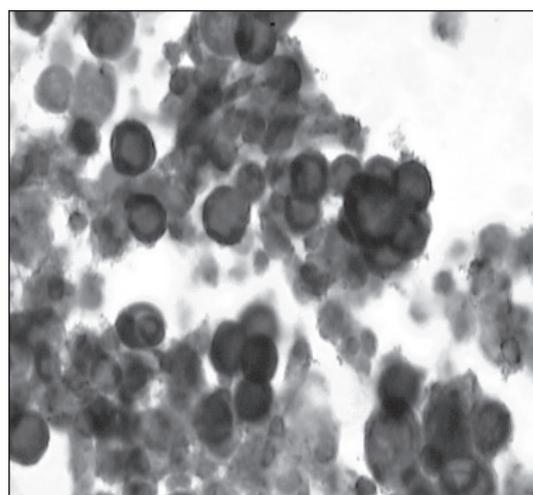


Рис. 6. Позитивная реакция на ЦК18, выраженная в клетках эпителиоидной мезотелиомы и умеренная в клетках реактивного мезотелия. Плевральная жидкость. Иммунопероксидазный метод, докраска гематоксилином. $\times 400$.

тастозов аденокарциномы независимо от локализации первичного образования (рис. 3). Реакция на ЦК18 позитивная также и при злокачественной эпителиоидной мезотелиоме. При дифференциальной диагностике аденокарциномы и эпителиоидной мезотелиомы, а также клеток реактивно измененного мезотелия иммунореактивность ЦК не может являться надежным признаком без использования других маркеров [15].

Cytokeratin 20 (ЦК20) выявляется исключительно в клетках кишечника и желудочных крипт, муцинозных типах рака яичника, переходно-клеточных карциномах, а также в клетках Меркеля кожи [16].

Во всех наблюдениях рака легкого и серозного рака яичников в плевральной и асцитической жидкости отмечена негативная реакция на ЦК20, позитивная реакция отмечена во всех наблюдениях рака желудка (рис. 4), кишечника и рака поджелудочной железы (см. табл. 1, 2). При диагностике эпителиоидной мезотелиомы ЦК20 не использовали.

Реакция на пан-ЦК дублировала реакцию на описанные выше ЦК.

В жидкостной среде скопления опухолевых клеток, как и скопления пролиферирующего мезотелия, приобретают форму плавающих тел. При использовании иммуноцитохимических исследований в плевральной и асцитической жидкости следует помнить, что клетки мезотелиального происхождения — реактивный мезотелий и клетки эпителиоидной мезотелиомы — экспрессируют и низко-, и высокомолекулярные кератины. В отличие от них аденокарциномы экспрессируют только низкомолекулярные кератины. Реакция на ЦК 5/6 отсутствует в аденокарциноме. Однако при эпителиоидной мезотелиоме на ЦК 5/6 окрашивается практически весь клеточный состав препарата, кроме иммунокомпетентных клеток. Отличие клеток эпителиоидной мезотелиомы от клеток реактивного мезотелия отмечено лишь в выражении окрашивания. В опухолевых клетках эпителиоидной мезотелиомы реакция на ЦК5/6 выраженная, в клетках пролиферирующего мезотелия слабая или умеренная (рис. 5). Также отмечена выраженная позитивная реакция на ЦК18 при злокачественной эпителиоидной мезотелиоме (рис. 6). Учитывая данный факт, использовать реакцию на ЦК при дифференциальной диагностике различных опухолевых процессов, а также для уточнения неопухолевого характера клеток необходимо использование мезотелиальных и эпителиальных маркеров (калретинин, мезотелин, тромбомодулин и эпителиальный антиген).

Таким образом, при дифференциальной диагностике метастаза аденокарциномы и эпителиоидной мезотелиомы плевры, а также для уточнения принадлежности клеток к реактивному мезотелию использование ЦК5/6, 7, 18 и 20 может помочь в определении первичной локализации с одновременным использованием других диагностических маркеров в наборе, что более информативно, чем использование пан-ЦК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глузман Д.Ф., Скляренко Л.М., Надгорная В.А., Крячок И.А. Диагностическая иммуноцитохимия опухолей. Киев: Морин; 2003: 32—5.
2. Петров С.В., Райхлин Н.Т. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Казань; 2004: 302—9.
3. Listrin M.B., Dalton L.W. Comparison of keratin monoclonal antibodies MAК-6, AE1/AE3 and CAM — 5.2. Am. J. Clin. Pathol. 1987; 88: 297.
4. Report of normal tissue immunohistochemical testing using DacoCytomation Mouse Anti-Human Cytokeratin, Clone AE1/AE3. DacoCytomation. June 1998.
5. Prieto V.G., McNutt N.S., Shea C.R., Lugo J. Expression of cytokeratin 10, 17 and 18 in normal and pathological skin as detected by the monoclonal antibody MNF 116. J. Invest Dermatol. 1993; 100: 547.

6. Waish C.B., Hamilton V., Curran B., Leader M. Diagnostic application of the cytokeratin MNF 116 in a wide range of sarcomas, carcinomas, and lymphomas. J. Pathol. 1993; 167 (Suppl.): 148A.
7. Gabris S., Kern L. Two color immunostaining of pleural effusions with Ber-EP4 and CK5/6. Cytopathology. 2004; 15 (Suppl. 2): 14.
8. Shield P.W., Koivurinne K. The value of calretinin and cytokeratin 5/6 as markers for mesothelioma in cell block preparations of serous effusions. Cytopathology. 2008; 19(4): 218—23.
9. Мельник М.М. Иммуногистохімічні технології діагностики метастазів анонімної пухлини. Світ медицини та біології. 2008; 2: 48—56.
10. Dejmeck A. CK5/6 in effusions: no difference between mesothelioma and pulmonary and nonpulmonary adenocarcinoma. Acta Cytol. 2008; 52(5): 579—83.
11. Pu R.T., Pang Y., Michael C.W. Utility of WT-1, p63, MOC31, mesothelin, and cytokeratin (K903 and CK5/6) immunostains in differentiating adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, and malignant mesothelioma in effusions. Diagnostic Cytopathology. 2008; 36 (1): 20—5.
12. Chu P.G., Weiss L.M. Expression of cytokeratin 5/6 in epithelial neoplasms: An immunohistochemical study of 509 cases. Mod. Pathol. 2002; 15: 6—10.
13. Chu P. G., Wu E., Weiss L. Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression in epithelial neoplasms: a survey of 435 cases. Mod. Pathol. 2000; 13(9): 962—72.
14. Tot T. Cytokeratins 20 and 7 as biomarkers usefulness in discriminating primary from metastatic adenocarcinoma. Eur. J. Cancer. 2002; 38(6): 758—63.
15. Fetsch P.A., Abati A. Immunocytochemistry in effusion cytology: a contemporary review. Cancer. 2001; 93(5): 293—308.
16. Tot T. The value of cytokeratins 20 and 7 in discriminating metastatic adenocarcinomas from pleural mesotheliomas. Cancer. 2001; 92(10): 2728—32.

REFERENCES

1. Gluzman D.F., Sklyarenko L.M., Nadgornaya V.A., Kryachok I.A. Diagnostic immunocytochemistry of tumours. Kiev: Morion; 2003: 32—5 (in Russian).
2. Petrov S.V., Raikhlina N. T. Manual for immunohistochemical diagnosis of human tumors. Kazan; 2004: 302—9 (in Russian).
3. Listrin M.B., Dalton L.W. Comparison of keratin monoclonal antibodies MAК-6, AE1/AE3 and CAM - 5.2. Am. J. Clin. Pathol. 1987; 88—297.
4. Report of Normal Tissue immunohistochemical testing using DacoCytomation Mouse Anti-Human Cytokeratin, Clone AE1/AE3. DacoCytomation. June 1998.
5. Prieto V.G., McNutt N.S., Shea C.R., Lugo J. Expression of cytokeratin 10, 17 and 18 in normal and pathological skin as detected by the monoclonal antibody MNF 116. J. Invest Dermatol. 1993; 100—547.
6. Waish C.B., Hamilton V., Curran B., Leader M. Diagnostic application of the cytokeratin MNF 116 in a wide range of sarcomas, carcinomas, and lymphomas. J. Pathol. 1993; 167 (Suppl.): 148A.
7. Gabris S., Kern L. Two color immunostaining of pleural effusions with Ber-EP4 and CK5/6. Cytopathology. 2004; 15 (Suppl. 2): 14.
8. Shield P.W., Koivurinne K. The value of calretinin and cytokeratin 5/6 as markers for mesothelioma in cell block preparations of serous effusions. Cytopathology. 2008; 19(4): 218—23.
9. Melnik M.M. Immunohistochemical technique in diagnostics of metastases. World of medicine and biology. 2008; 2: 48—56 (in Ukrainian).
10. Dejmeck A. CK5/6 in effusions: no difference between mesothelioma and pulmonary and nonpulmonary adenocarcinoma. Acta Cytol. 2008; 52(5): 579—83.
11. Pu R.T., Pang Y., Michael C.W. Utility of WT-1, p63, MOC31, mesothelin, and cytokeratin (K903 and CK5/6) immunostains in differentiating adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, and malignant mesothelioma in effusions. Diagnostic Cytopathology. 2008; 36(1): 20—5.
12. Chu P.G., Weiss L.M. Expression of cytokeratin 5/6 in epithelial neoplasms: An immunohistochemical study of 509 cases. Mod. Pathol. 2002; 15: 6—10.
13. Chu P. G., Wu E., Weiss L. Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression in epithelial neoplasms: a survey of 435 cases. Mod. Pathol. 2000; 13(9): 962—72.
14. Tot T. Cytokeratins 20 and 7 as biomarkers usefulness in discriminating primary from metastatic adenocarcinoma. Eur. J. Cancer. 2002; 38(6): 758—63.
15. Fetsch P.A., Abati A. Immunocytochemistry in effusion cytology: a contemporary review. Cancer. 2001. 93(5): 293—308.
16. Tot T. The value of cytokeratins 20 and 7 in discriminating metastatic adenocarcinomas from pleural mesotheliomas. Cancer. 2001; 92(10): 2728—32.