

Новые данные об иммуногистохимической и морфологической характеристике протоковой аденокарциномы поджелудочной железы

Ю. Ю. Ракина¹, М. В. Завьялова^{2, 3}, Н. В. Крахмаль^{2, 3}, А. П. Кошель³, С. Г. Афанасьев², С. В. Вторушин^{2, 3}, С. С. Клоков³

¹Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, Северск, Россия

²Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

³Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

Ключевые слова: протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, инвазия, MMP2, интегрины, факторы транскрипции

Введение. Рак поджелудочной железы (РПЖ) был описан в 1760-х годах Джованни Баттиста Морганьи в его классической книге «De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indigatis». И если до недавнего времени РПЖ был относительно редким заболеванием, в последние годы в большинстве развитых стран мира он выходит на первые места в общей онкологической заболеваемости и смертности среди злокачественных заболеваний органов пищеварительной системы. Согласно данным литературы, по частоте встречаемости РПЖ занимает 13-е место в мире и является одним из самых неблагоприятных злокачественных новообразований органов пищеварения. В США и Японии РПЖ входит в пятерку лидирующих в структуре онкологической заболеваемости и смертности [5, 12]. Радикальным методом лечения является хирургическое удаление опухоли, но лишь у 15–20% больных на момент установления диагноза новообразование оценивают как резектабельное. Прогноз у пациентов с РПЖ остается плохим, общая 5-летняя выживаемость не превышает 5% [5, 6, 14, 16].

К значимым прогностическим факторам относят возраст, размер первичной опухоли, состояние лимфатических узлов, наличие лимфогенных метастазов, а также степень злокачественности (Grade) новообразования [1, 5, 7–12, 15, 16].

Опухоль, клетки которой обладают высокими инвазивными и миграционными свойствами, в короткие сроки способна к образованию лимфогенных и отдаленных метастазов. Известно, что для оценки инвазивных свойств злокачественных новообразований и, возможно, для определения повышенного метастатического потенциала

необходимо исследование экспрессии различных маркеров, в том числе сигнальных белков Rac1 и RhoA, интегринов семейства $\beta 1$ и $\beta 3$ (integrin $\beta 1$, integrin $\beta 3$), матриксной металлопротеиназы 2-го и 9-го типов (MMP2 и MMP9), эпидермального фактора роста и его рецептора (EGF и EGFR) и т. д. В ткани опухоли исследуют экспрессию транскрипционных факторов Snail и Twist, которая может указывать на вероятность эпителиально-мезенхимального перехода, являющегося пусковым механизмом для развития и успешной реализации программы метастатического каскада [1, 3, 4, 13]. С этой точки зрения изучение морфологических и иммуногистохимических особенностей опухоли, ассоциированных с повышенными инвазивными свойствами, при РПЖ представляется весьма актуальным.

Цель исследования — изучить морфологические и иммуногистохимические свойства протоковой аденокарциномы поджелудочной железы.

Материал и методы. Данное исследование является ретроспективным. Изучены данные морфологического исследования 84 пациентов с РПЖ T₁₋₄N₀₋₂M₀₋₁ стадии в возрасте от 37 до 83 лет, в среднем — (61,5±10,0) года, проходившие лечение в ОГАУЗ «Медицинский центр им. Г. К. Жерлова» и ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России Медицинский центр № 2 с 2007 по 2016 г.

Среди пациентов было 43 (51%) мужчины и 41 (49%) женщина, средний возраст которых составил (58,6±9,1) года.

Распространенность опухоли определялась согласно классификации TNM (AJCC, 2010). Чаще выявлялись IV (n=44, 52,5%) и II (n=18,21%) стадии

РПЖ, реже диагностировались III (n=7, 8,5%) и I (n=3,4%) стадии.

Проводилось морфологическое исследование операционного или биопсийного материала, полученного во время радикального или паллиативного вмешательства. Во всех случаях гистотипом опухоли являлась протоковая аденокарцинома поджелудочной железы (рекомендации ВОЗ; Женева, 2010). Материал фиксировался в 10–12% растворе формалина. Проводка материала и изготовление гистологических препаратов осуществлялись по стандартной методике. Препараты окрашивались гематоксилином и эозином. Исследование выполнялось с применением светового микроскопа Axio Lab.A1 («Carl Zeiss», Германия) и гистосканера MIRAX MIDI («Carl Zeiss», Германия).

При изучении морфологии ткани первичной опухоли в инфильтративном компоненте выделяли железистоподобные, трабекулярные, солидные структуры и дискретные группы опухолевых клеток.

Железистоподобными считали структуры с просветом, представленные одним рядом относительно мономорфных клеток с нормохромными округлыми ядрами. Трабекулярными называли структуры, представляющие собой либо один ряд мелких относительно мономорфных клеток, либо структуры, состоящие из 2–3 рядов клеток средних размеров с умеренно выраженной цитоплазмой с округлыми нормохромными или гиперхромными ядрами.

Солидными считали структуры в виде различных по размеру и форме полей, состоящих или из мелких клеток с умеренно выраженной цитоплазмой и мономорфными ядрами, или из крупных клеток с обильной цитоплазмой и полиморфными ядрами.

К дискретным группам клеток относили скопления от 1 до 4 опухолевых клеток, различных по своему строению. В большинстве случаев определялось сочетание разных типов перечисленных структур. В каждом случае подсчитывали количество разных типов структур, которое варьировало от 1 до 4, соответственно. В структурах инфильтративного компонента опухоли определяли наличие такого признака, как краудинг, проявляющегося морфологически в увеличении количества опухолевых клеток в единице объема. Кроме того, в строме вокруг разных типов структур паренхиматозного компонента определяли наличие ретракции. Ретракцией считали артифициальную «щель» между клетками структур паренхиматозного компонента и окружающим матриксом. В строме опухоли оценивали выраженность фиброза и воспалительной инфильтрации по 3-балльной системе (1 балл — слабо, 2 балла — умеренно, 3 балла — резко выражен).

Иммуногистохимическое исследование выполняли по стандартной методике. Применяли антитела фирмы «Дако» к Ki67 (клон MIB-1, RTU, мышинные). Экспрессию Ki67 оценивали в процентном содержании положительно окрашенных клеток в каждом варианте структур паренхиматозного компонента первичной опухоли инвазивной карциномы неспецифического типа (в 10 полях зрения на 1000 клеток при увеличении $\times 400$). Также

применяли антитела фирмы «Abcam» Anti-EGFR antibody [EP38Y] ab52894 (кроличьи моноклональные 1:100); Anti-P-catenin antibody [E247] ab32572 (кроличьи моноклональные 1:200); Anti-Integrin beta 3 antibody [EPR2417Y] ab75872 (кроличьи моноклональные 1:250); Anti-Integrin beta 1 antibody [4B7R] ab3167 (мышинные моноклональные 1:20); Anti-MMP2 antibody [6E3F8] ab86607 (мышинные моноклональные 1:200); Anti-Snail antibody (кроличьи поликлональные 1:1600); Anti-Twist antibody [Twist2C1a] — ChIP Grade ab50887 (мышинные моноклональные 1:50). Экспрессию перечисленных маркеров в каждом из присутствующих типов структур паренхиматозного компонента первичной опухоли оценивали по следующим параметрам: наличие или отсутствие экспрессии; интенсивность экспрессии; процент опухолевых клеток с позитивной экспрессией маркера (в 10 полях зрения на 1000 клеток при $\times 400$). Обработку полученных данных выполняли с помощью программы Statistica 10.0.

Результаты и обсуждение. В 61% случаев при морфологическом исследовании встречались аденокарциномы умеренной степени дифференцировки в сравнении со случаями с высокой (15%; $p=0,0000$) и низкой степенью дифференцировки опухоли (24%; $p=0,0000$). Паренхиматозный компонент новообразований был представлен железистоподобными, трабекулярными, солидными структурами и мелкими группами опухолевых клеток.

В 88% случаев в опухолях определялись железистоподобные структуры, реже — трабекулярные (28%; $p=0,0000$), солидные структуры (19%; $p=0,0000$) и дискретные группы опухолевых клеток (28%; $p=0,0000$). Чаще наблюдалось сочетание нескольких типов структур (от 1 до 4). Встречались мономорфные опухоли (61%), представленные исключительно железистоподобными структурами.

При изучении степени выраженности клеточного полиморфизма выяснилось, что чаще встречаются опухоли с умеренно выраженным полиморфизмом клеток (51%), при этом новообразования со слабой и высокой степенью клеточного полиморфизма встречаются значительно реже (38%; $p=0,04$ и 11%; $p=0,0000$ соответственно).

Новообразования характеризовались наличием выраженной фиброзной стромы (55%), реже опухоли имели умеренную (33%; $p=0,002$) и слабую степень выраженности фиброза (12%; $p=0,0000$). Изучение выраженности воспалительной инфильтрации стромы опухоли показало, что реже встречались опухоли со слабо выраженной воспалительной инфильтрацией (10%) в сравнении со случаями, когда отмечается умеренная (45%; $p=0,0000$) или резко выраженная инфильтрация (34%; $p=0,0001$). Феномен краудинга при гистологическом исследовании был выявлен у 19 (22%) больных. Ретракция вокруг паренхиматозных структур опухоли определялась в 12 случаях (14%).

В исследовании были изучены особенности экспрессии маркеров, ассоциированных с повышенными инвазивными свойствами опухолевой ткани (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы в зависимости от наличия экспрессии изучаемых маркеров в разных структурах инфильтративного компонента опухоли

Тип структур инфильтративного компонента опухоли	Экспрессия маркеров Количество больных						
	MMP2	Snail	Twist	Integrin β 1	Integrin β 3	β -катенин	EGFR
Железисто-подобные	32/74 (43%)	34/74 (45%)	19/73 (26%)	55/74 (74%)	20/73 (27%)	51/74 (69%)	24/73 (32%)
Трабекулярные	17/20 (85%) $P_1=0,0006$ $P_3=0,001$	19/23 (82%) $P_1=0,001$ $P_3=0,005$	11/18 (61%) $P_1=0,002$ $P_3=0,004$	13/22 (59%)	10/21 (47%) $P_1=0,04$ $P_3=0,03$	10/24 (42%) $P_1=0,009$ $P_3=0,005$	15/21 (71%) $P_1=0,0009$ $P_3=0,002$
Солідные	5/16 (31%)	7/17 (41%)	2/15 (13%)	14/16 (87%)	2/13 (15%)	15/18 (83%)	4/17 (23%)
Дискретные группы клеток	17/22 (77%) $P_1=0,003$ $P_3=0,003$	20/24 (83%) $P_1=0,0008$ $P_3=0,004$	15/26 (58%) $P_1=0,002$ $P_3=0,003$	11/26 (42%) $P_1=0,003$ $P_3=0,003$	12/26 (46%) $P_1=0,03$ $P_3=0,03$	8/25 (32%) $P_1=0,0008$ $P_3=0,001$	17/24 (71%) $P_1=0,0006$ $P_3=0,002$

Относительно других структур опухолевой ткани экспрессия MMP2 значительно чаще наблюдалась в трабекулярных структурах и в дискретных группах клеток. Позитивная экспрессия интегрин β 1 в дискретных группах опухолевых клеток наблюдалась реже, чем в других структурах. Оценка интегрин β 3, EGFR, транскрипционных факторов Twist и Snail показала, что позитивная экспрессия данных маркеров чаще определялась в трабекулярных структурах (табл. 1). И, наоборот, позитивная экспрессия β -катенина реже встречалась именно в трабекулярных структурах и в группах опухолевых клеток по сравнению с другими структурами инфильтративного компонента.

Экспрессия интегрин β 1, определяемая в 1–3 балла, была ниже в трабекулярных структурах ($n=13$, $2,3\pm 0,7$) и в дискретных группах опухолевых клеток ($n=11$, $2,4\pm 0,6$) при соотношении данного показателя

в железиноподобных ($n=55$, $2,8\pm 0,4$) ($p=0,0005$ и $p=0,003$ соответственно) и солідных структурах ($n=14$, $2,9\pm 0,3$) ($p=0,003$ и $p=0,006$ соответственно). Выраженность экспрессии интегрин β 3 была высокой, во всех структурах соответствовала трём баллам и статистически значимо не различалась. Выраженность экспрессии MMP2, β -катенина, EGFR, а также транскрипционных факторов Snail и Twist не различалась в разных структурах паренхиматозного компонента опухоли.

Экспрессия изучаемых маркеров в разных структурах инфильтративного компонента протоковой аденокарциномы поджелудочной железы представлена в табл. 2. Уровень экспрессии MMP2 во всех структурах был высоким, варьировал в пределах от 92,2 до 99,0%, не различался в разных структурах паренхиматозного компонента опухоли (табл. 2).

Таблица 2

Выраженность экспрессии маркеров в разных структурах инфильтративного компонента протоковой аденокарциномы поджелудочной железы

Тип структур инфильтративного компонента опухоли	Экспрессия маркеров Количество больных						
	MMP2	Snail	Twist	Integrin β 1	Integrin β 3	β -катенин	EGFR
Железистоподобные	90,4+/- 19% ($n=32$)	94,3+/- 12,4% ($n=34$)	58,3+/- 25,2% ($n=19$)	95,2+/- 10,8% ($n=55$)	96,3+/- 6,4% ($n=20$)	88,2+/- 18,6% ($n=51$)	64,3+/- 16,4% ($n=24$)
Трабекулярные	96,7+/- 6,7% ($n=17$)	96,9+/- 4,6% ($n=19$)	61,1+/- 29,1% ($n=11$)	91,3+/- 15,6% ($n=13$) $P_3=0,04$	99,4+/- 0,9% ($n=10$)	82,5+/- 21,3% ($n=10$)	69,6+/- 16,5% ($n=15$)
Солідные	99,0+/- 1,0% ($n=5$)	96,5+/- 9,1% ($n=7$)	69,0+/- 33,9% ($n=2$)	98,9+/- 2,9% ($n=14$)	93,5+/- 6,3% ($n=2$)	89,9+/- 16,7% ($n=15$)	75,2+/- 18,7% ($n=4$)
Дискретные группы клеток	92,2+/- 23,0% ($n=17$)	95,3+/- 5,9% ($n=20$)	51,1+/- 30,5% ($n=15$)	95,0+/- 10,9% ($n=11$)	94,9+/- 6,1% ($n=12$)	69,6+/- 26,6% ($n=8$) $p_1=0,008$ $p_3=0,01$	58,5+/- 22,4% ($n=17$)

В трабекулярных структурах определялась меньшая экспрессия интегрин $\beta 1$ при сравнении с локализацией экспрессии данного маркера в солидных структурах. В свою очередь, более низкая экспрессия β -катенина определялась в дискретных группах опухолевых клеток относительно железистоподобных и солидных структур опухоли. При этом уровень экспрессии интегрин $\beta 3$, EGFR, маркеров Snail и Twist в разных структурах паренхиматозного компонента опухоли значимо не различался (табл. 2).

При изучении пролиферативной активности опухоли выяснилось, что уровень экспрессии Ki67 выше в трабекулярных структурах ($n=22$, $17,1\% \pm 6,6\%$) по сравнению с таковым в железистоподобных ($n=75$, $11,2\% \pm 7,8\%$; $p=0,0009$) и солидных структурах ($n=19$, $10,8\% \pm 8,7\%$; $p=0,006$) паренхиматозного компонента. Более высокий уровень пролиферативной активности отмечался в дискретных группах клеток ($n=24$, $19,4 \pm 7,8$) по сравнению с железистоподобными ($p=0,000$) и солидными структурами ($p=0,0007$).

Заключение. На основании этого можно сделать вывод, что протоковая аденокарцинома поджелудочной железы характеризуется морфологической неоднородностью, однако чаще

инфильтративный компонент опухоли представлен исключительно железистоподобными структурами и имеет мономорфное строение, чаще в новообразованиях отмечается умеренная степень дифференцировки, а в строме преобладает выраженный фиброз с явлениями умеренной или резко выраженной воспалительной инфильтрации. Исследование определило и гетерогенность экспрессии маркеров, ассоциированных с инвазивным ростом. Установлено, что относительно других структур опухолевой ткани экспрессия MMP2 чаще регистрируется в трабекулярных структурах и в дискретных группах клеток. Экспрессия интегрин $\beta 1$ в дискретных группах опухолевых клеток была менее позитивной по сравнению с другими структурами паренхимы опухоли. Оценка таких маркеров, как EGFR, интегрин семейства $\beta 3$, транскрипционные факторы Twist и Snail, выявила, что наряду с дискретными клетками позитивная экспрессия перечисленных молекул чаще определяется и в трабекулярных структурах по сравнению с железистоподобными и солидными структурами. Относительно экспрессии β -катенина картина была противоположной, реже она определялась именно в трабекулярных структурах и в группах опухолевых клеток.

Литература:

1. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. — М. : Медиасфера, 2002. — 312 с.
2. Alpha-enolase (ENO1) controls alpha v/beta 3 integrin expression and regulates pancreatic cancer adhesion, invasion, and metastasis / M. Principe, S. Borgoni, M. Cascione [et al.] // *J. Hematol. Oncol.* — 2017. — Vol. 10, No 1. — P. 16.
3. Anti-LRP/ LR-specific antibody IgG1-iS18 impedes adhesion and invasion of pancreatic cancer and neuroblastoma cells / T. M. Rebelo, C. J. Chetty, E. Ferreira, S. F. Weiss // *BMC Cancer.* — 2016. — Vol. 16, No 1. — P. 917.
4. Cancer invasion: patterns and mechanism / N. V. Krakhamal, M. V. Zavyalova, E. V. Denisov [et al.] // *Acta Naturae.* — 2015. — Vol. 7, No 2. — P. 17–28.
5. Clinical and pathological features of five-year survivors after pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma / K. Kimura, R. Amano, B. Nahata [et al.] // *World J. Surg. Oncol.* — 2014. — Vol. 12. — P. 360.
6. Gerry J. M. Surgical management of pancreatic cysts: a shifting paradigm toward selective resection / J. M. Gerry, G. A. Poultsides // *Dig. Dis. Sci.* — 2017. — Vol. 62, No 7. — P. 1816–1826.
7. Impact of lymph node involvement on long-term survival after R0 pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas / T. Zacharias, D. Jaeck, E. Oussoultzoglou [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* — 2007. — Vol. 11, No 3. — P. 350–356.
8. Lim J. E. Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients / J. E. Lim, M. W. Chien, C. C. Earle // *Ann. Surg.* — 2003. — Vol. 237, No 1. — P. 74–85.
9. Long-term survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: is cure possible? / T. Schnellendorfer, A. L. Ware, M. G. Sarr [et al.] // *Ann Surg.* — 2008. — Vol. 247, No 3. — P. 456–462.
10. The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer / H. Riediger, T. Keck, U. Wellner [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* — 2009. — Vol. 13, No 7. — P. 1337–1344.
11. The ratio of metastatic/resected lymph node is an independent prognostic factor in patients with node-positive pancreatic head cancer / M. Sierzega, T. Popiela, J. Kulig, K. Nowak // *Pancreas.* — 2006. — Vol. 33, No 3. — P. 240–245.
12. Siegel R. Cancer statistics, 2012 / R. Siegel, D. Nishadham, A. Jemal // *CA Cancer J. Clin.* — 2012. — Vol. 62, No 1. — P. 10–29.
13. Topalovski M. Matrix control of pancreatic cancer: new insights into fibronectin signaling / M. Topalovski, R. A. Brekken // *Cancer Lett.* — 2016. — Vol. 381. — P. 252–258.
14. Weinberg B. A. Evolving standards of care for resected pancreatic cancer / B. A. Weinberg, P. A. Philip, M. E. Salem // *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* — 2017. — Vol. 15, No 2. — P. 141–150.
15. WHO classification of tumours of the digestive system / F. T. Bosman, F. Carneiro, R. H. Hruban, N. D. Theise // *World Health Organization.* — 2010. — 417 p.
16. Zuckerman D. S. Adjuvant therapy for pancreatic cancer: a review / D. S. Zuckerman, D. P. Ryan // *Cancer.* — 2008. — Vol. 112, No 2. — P. 243–249.

УДК 616.37-006.6-091.8+576.31

RU Новые данные об иммуногистохимической и морфологической характеристике протоковой аденокарциномы поджелудочной железы

Ю. Ю. Ракина¹, М. В. Завьялова^{2,3}, Н. В. Крахмаль^{2,3},
А. П. Кошель³, С. Г. Афанасьев², С. В. Вторушин^{2,3},
С. С. Клоков³

¹Сибирский федеральный научно-клинический центр
Федерального медико-биологического агентства,
Северск, Россия

²Научно-исследовательский институт онкологии, Томский
национальный исследовательский медицинский
центр Российской академии наук, Томск, Россия

³Сибирский государственный медицинский университет,
Томск, Россия

Ключевые слова: протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, инвазия, MMP2, интегрин, факторы транскрипции

В последние годы, особенно в развитых странах, отмечается рост заболеваемости раком поджелудочной железы. При этом только у 20% пациентов на момент установления диагноза опухоль оценивается как резектабельная, но и в этих случаях прогноз заболевания неблагоприятный. Общая 5-летняя выживаемость не превышает 5%.

Рак поджелудочной железы был описан в 1760-х годах Джованни Баттиста Морганьи в его классической книге «De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indigatis». На протяжении последующих 200 лет патологи значительно усовершенствовали наше понимание макро- и микроскопических особенностей этого заболевания. Вместе с тем, морфологическое исследование оставалось основой диагностики на протяжении веков. Введение иммуногистохимических исследований в клиническую практику в конце 1970-х и начале 1980-х годов кардинально изменило наш подход к диагностике данного заболевания. Оценка морфологических особенностей, а также особенностей экспрессии маркеров, определяющих инвазивный потенциал таких новообразований, может служить в будущем фундаментальной основой в решении вопросов относительно возможных факторов прогноза при злокачественных опухолях данной локализации.

Цель исследования — изучить морфологические и иммуногистохимические свойства протоковой аденокарциномы поджелудочной железы.

Материал и методы. В исследование вошло 84 больных раком поджелудочной железы T₁₋₄N₀₋₂M₀₋₁ стадии, в возрасте от 37 до 83 лет, получивших хирургическое лечение. Проводилось морфологическое исследование операционного материала. Условием включения в исследование был гистотип опухоли, а именно протоковая аденокарцинома поджелудочной железы. Проводка материала, изготовление гистологических препаратов, окраска, иммуногистохимическое исследование осуществлялись по стандартной методике.

Результаты и заключение. Исследование позволило охарактеризовать морфологию опухоли, а также особенности экспрессии маркеров, ассоциированных с более выраженными инвазивными свойствами опухоли. Результаты данной работы могут представлять интерес в плане дальнейшего их сопоставления с параметрами различных форм прогрессирования при раке поджелудочной железы.

УДК 616.37-006.6-091.8+576.31

UA Нові дані про імуногістохімічну і морфологічну характеристику протокової аденокарциноми підшлункової залози

Ю. Ю. Ракіна¹, М. В. Зав'ялова^{2,3}, Н. В. Крахмаль^{2,3},
А. П. Кошель³, С. Г. Афанасьєв², С. В. Вторушин^{2,3},
С. С. Клоков³

¹Сибірський федеральний науково-клінічний центр
Федерального медико-біологічного агентства,
Сіверськ, Росія

²Науково-дослідницький інститут онкології, Томський
національний дослідницький медичний центр Російської
академії наук, Томськ, Росія

³Сибірський державний медичний університет, Томськ,
Росія

Ключові слова: протокова аденокарцинома підшлункової залози, інвазія, MMP2, інтегрин, фактори транскрипції

Упродовж останніх років, особливо в розвинених країнах, відзначається зростання захворюваності на рак підшлункової залози. При цьому тільки у 20% пацієнтів на момент встановлення діагнозу пухлина оцінюється як резектабельна, але і в цих випадках прогноз захворювання несприятливий. Загальна 5-річна виживаність не перевищує 5%. Рак підшлункової залози був описаний в 1760-х роках Джованні Баттіста Морганьї в його класичній книзі «De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indigatis». Протягом наступних 200 років патологи значно вдосконалили наше розуміння макро- і мікроскопічних особливостей цього захворювання. Разом з тим, морфологічне дослідження залишалося основою діагностики протягом століть. Введення імуногістохімічних досліджень в клінічну практику наприкінці 1970-х і на початку 1980-х років кардинально змінило наш підхід до діагностики даного захворювання. Оцінка морфологічних особливостей, а також особливостей експресії маркерів, що визначають інвазивний потенціал таких новоутворень, може служити в майбутньому фундаментальною основою у вирішенні питань щодо можливих факторів прогнозу при злоякісних пухлинах цієї локалізації.

Мета дослідження — вивчити морфологічні та імуногістохімічні властивості протокової аденокарциноми підшлункової залози.

Матеріал і методи. У дослідження увійшло 84 хворих на рак підшлункової залози T₁₋₄N₀₋₂M₀₋₁ стадії, у віці від 37 до 83 років, які отримали хірургічне

лікування. Проводилось морфологічне дослідження операційного матеріалу. Умовою включення в дослідження був гістотип пухлини, а саме протокова аденокарцинома підшлункової залози. Проводка матеріалу, виготовлення гістологічних препаратів, забарвлення, імуногістохімічне дослідження здійснювалися за стандартною методикою.

Результати і висновок. Дослідження дозволило охарактеризувати морфологію пухлини, а також особливості експресії маркерів, асоційованих із більш вираженими інвазивними властивостями пухлини. Результати даної роботи можуть представляти інтерес в плані подальшого їх зіставлення з параметрами різних форм прогресування при раку підшлункової залози.

EN New data on the immunohistochemical and morphological characteristics of ductal pancreatic adenocarcinoma

Y. Y. Rakina¹, M. V. Zav'yalova^{2,3}, N. V. Krakhmal^{2,3}, A. P. Kosheļ³, S. G. Afanasyev², S. V. Vtorushin^{2,3}, S. S. Klokov³

¹Siberian Federal Research and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency, Seversk, Russia

²Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

³Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Key words: ductal adenocarcinoma of the pancreas, invasion, MMP2, integrins, transcription factors

In recent years, especially in developed countries, there has been an increase in the incidence of pancreatic cancer. Only 20% of tumors at the time of diagnosis are evaluated as resectable, but in these cases, the prognosis of

the disease is unfavorable. The overall 5-year survival rate does not exceed 5%.

Pancreatic cancer was described in the 1760s by Giovanni Battista Morgagni in his classic book "De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indigatis". Over the next 200 years, pathologists significantly improved our understanding of the macro- and microscopic features of this disease. At the same time, morphological research remained the basis of diagnostics for centuries. The introduction of immunohistochemical studies into clinical practice in the late 1970s and early 1980s radically changed our approach to diagnosing this disease. Evaluation of morphological features, as well as features of expression of markers that determine the invasive potential of such neoplasms, can serve in the future as a fundamental basis in solving questions concerning possible factors of prognosis upon malignant tumors of such localization.

Aim of research is to study the morphological and immunohistochemical features of ductal pancreatic adenocarcinoma.

Materials and methods. The study included 84 patients with pancreatic cancer T1-4N0-2M0-1 stage, aged from 37 to 83, who underwent surgical treatment. Morphological study of the operating material was carried out. The condition for inclusion in the study was a histotype of the tumor, namely ductal pancreatic adenocarcinoma. Posting of the material, preparation of histological preparations, coloring, immunohistochemical examination were carried out according to a standard procedure.

Results and conclusion. The study made it possible to characterize the tumor morphology, as well as the features of expression of markers associated with more evident invasive characteristics of the tumor. The results of this work may be of interest in terms of their further comparison with the parameters of various forms of progression upon pancreatic cancer.