

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

## Сравнительный анализ иммуногистохимических параметров первичного рака печени и метастазов в печень злокачественных опухолей солидно-трабекулярной, тубулярно-железистой структуры в пункционных трепанобиоптатах

<sup>1</sup>Запорожский государственный медицинский университет,<sup>2</sup>Запорожское областное патологоанатомическое бюро

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярный рак, холангиоцеллюлярный рак, метастазы опухолей в печень, иммуногистохимия.

В пункционных трепанобиоптатах печени изучены дифференциальные иммуногистохимические (ИГХ) параметры гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) у 30 больных, холангиоцеллюлярного рака (ХЦР) печени у 15 больных, а также метастазов в печень злокачественных опухолей солидно-трабекулярной структуры (меланомы [12], рака молочной железы [10], нейроэндокринной опухоли [12], рака предстательной железы [2]) и тубулярно-железистой структуры (протокового рака поджелудочной железы [12], аденокарциномы желудка [10], колоректального рака [17], почечно-клеточного рака [6], рака лёгкого [4]). Установлено, что метастазы меланомы в печень солидно-трабекулярной микроструктуры, в отличие от ГЦР, характеризуются экспрессией S100, HMB45, тирозиназы, а также отсутствием экспрессии гепатоцитарных маркеров (HerPar-1,  $\alpha$ -FTP). Метастазы в печень нейроэндокринных опухолей солидно-трабекулярной микроструктуры имеют ИГХ профиль S100+/ChG+/Syn+/CD56+, отличающий их от первичного ГЦР и ХЦР, а также от метастазов в печень других опухолей. С учётом УЗИ и клинично-лабораторных данных метастазы рака молочной железы идентифицированы по иммунофенотипу CK7+/CK20-/Er+/Mgl+, метастазы рака предстательной железы – по иммунофенотипу CK7-/CK20-/Andr+/PSA+. Метастазы в печень аденокарциномы желудка и колоректального рака тубулярной и железисто-ацинарной структуры имеют сходный ИГХ профиль экспрессии CK20, CDX2, CA 19-9 и муцинов CA 125, MUC2 и MUC5AC, дифференциальное значение имеет отсутствие экспрессии CK7 в метастазах колоректального рака и её наличие в метастазах аденокарциномы желудка. Для дифференциальной диагностики в трепанобиоптатах печени сходных по ИГХ профилю метастазов протокового рака поджелудочной железы, аденокарциномы желудка и колоректального рака необходимы дополнительные данные клинично-инструментальных исследований пациентов (УЗИ, компьютерной томографии, гастроскопии и колоноскопии).

## Порівняльний аналіз імуногістохімічних параметрів первинного раку печінки і метастазів у печінку злоякісних пухлин солідно-трабекулярної та тубулярно-залізистої структури в пункційних трепанобіоптатах

В. О. Туманський, М. Д. Зубко, В. Г. Максименко

У пункційних трепанобіоптатах печінки вивчили диференціальні імуногістохімічні (ІГХ) параметри гепатоцелюлярного раку (ГЦР) у 30 хворих, холангіоцелюлярного раку (ХЦР) печінки у 15 хворих, а також метастазів у печінку злоякісних пухлин солідно-трабекулярної структури (меланоми [12], раку молочної залози [10], нейроендокринної пухлини [12], раку передміхурової залози [2]) і тубулярно-залізистої структури (протокового раку підшлункової залози [12], аденокарциноми шлунка [10], колоректального раку [17], нирково-клітинного раку [6], раку легень [4]). Встановили, що метастази меланоми в печінку солідно-трабекулярної мікроструктури, на відміну від ГЦР, характеризуються експресією S100, HMB45, тирозинази, а також відсутністю експресії гепатоцитарних маркерів (HerPar-1,  $\alpha$ -FTP). Метастази в печінку нейроендокринних пухлин солідно-трабекулярної мікроструктури мають ІГХ профіль S100 + / ChG + / Syn + / CD56 +, котрий відрізняє їх від первинного ГЦР і ХЦР, а також від метастазів у печінку інших пухлин. З урахуванням УЗД і клініко-лабораторних даних метастази раку молочної залози ідентифіковані за імунофенотипом CK7 + / CK20- / Er + / Mgl +, метастази раку передміхурової залози – за імунофенотипом CK7- / CK20- / Andr + / PSA +. Метастази в печінку аденокарциноми шлунка та колоректального раку тубулярної та залізисто-ацинарної структури мають подібний ІГХ профіль експресії CK20, CDX2, CA 19-9 і муцинів CA 125, MUC2 і MUC5AC, диференціальне значення має відсутність експресії CK7 у метастазах колоректального раку і її наявність в метастазах аденокарциноми шлунка. Для диференціальної діагностики у трепанобіоптатах печінки подібних за ІГХ профілем метастазів протокового раку підшлункової залози, аденокарциноми шлунка та колоректального раку є необхідними додаткові дані клініко-інструментальних досліджень пацієнтів (УЗД, комп'ютерної томографії, гастроскопії й колоноскопії).

**Ключові слова:** гепатоцелюлярний рак, холангіоцелюлярний рак, метастази пухлин в печінку, імуногістохімія.

*Патологія.* – 2015. – №3 (35). – С. 53–60

## The comparative analysis of immunohistochemical parameters of primary liver cancer and liver metastases of malignant tumors of solid, trabecular, tubular-glandular structure in puncture trephine biopsy

V. A. Tumanskiy, M. D. Zubko, V. G. Maksimenko

**Aim.** In puncture trephine biopsy of the liver differential immunohistochemical (IHC) parameters of hepatocellular carcinoma (HCC) in 30 patients, cholangiocellular cancer (CC) of the liver in 15 patients, and liver metastases of malignant tumors of solid, trabecular structure [melanoma (12), breast cancer (10), neuroendocrine tumors (12), prostate cancer (2)] and tubuloglandular structure [ductal carcinoma of the pancreas (12), adenocarcinoma of the stomach (10), colorectal cancer (17), RCC (6), cancer lung (4)] were studied.

**Methods and results.** It is established that melanoma metastases of solid-trabecular microstructure in the liver, as opposed to HCC, are characterized by expression of S100, HMB45, tyrosinase and lack of the expression of hepatocyte markers (HepPar-1,  $\alpha$ -FTP). Liver metastases of neuroendocrine tumors of solid, trabecular microstructure have the IHC profile S100 + / ChG + / Syn + / CD56 +, to distinguish them from primary HCC and CC as well as liver metastases of other tumors. In view of the ultrasound and clinical-laboratory data of mammary (breast) cancer metastases were identified by CK7 + / CK20- / Er + / Mgl + immunophenotype, metastases of prostate cancer - by CK7- / CK20- / Andr + / PSA + immunophenotype. Liver metastases of adenocarcinoma of the stomach and colorectal cancers of tubular and glandular-acinar structure have the similar IHC expression profile of CK20, CDX2, CA 19-9, and CA 125 mucin, MUC2 and MUC5AC, the differential value has no CK7 expression in metastases of colorectal cancer and its presence in metastases of adenocarcinoma of the stomach.

**Conclusions.** For the differential diagnosis in trephine biopsy of the liver which have the similar IHC profile of metastases of ductal pancreatic cancer, gastric adenocarcinoma and colorectal cancer, additional clinical data and instrumental studies of patients (ultrasound, computed tomography, gastroscopy and colonoscopy) are necessary

**Key words:** *Hepatocellular Carcinoma, Cholangiocellular Carcinoma, Tumors Liver Metastases, Immunohistochemistry.*

**Pathologia. 2015; №3 (35): 53–60**

Первичный рак печени представлен гепатоцеллюлярным раком, холангиокарциномой и комбинированной гепато-холангиоцеллюлярной карциномой, которые отличаются скоротечным, агрессивным ростом и высокой летальностью больных [1,2,3,4]. В структуре первичного рака печени 85% составляет гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) [3], развивающийся из стволовых/прогениторных клеток печени или путем малигнизации гепатоцитов [5, 6]. Наименее изученным остаётся внутривнутрипечёночный (периферический) холангиоцеллюлярный рак печени (ХЦР), описанный в 1959 году по аналогии с гепатоцеллюлярным раком [7], который может развиваться из мелких внутривнутрипечёночных желчных протоков дистальнее их второй сегментации [8], а также из печёночных прогениторных клеток или из прогениторных клеток холангиоцитов [9,10]. ГЦР и ХЦР имеют как характерные микроскопические паттерны роста (в ГЦР – трабекулярный и ацинарный; в ХЦР – тубулярный и железистый) [2,11], позволяющие дифференцировать эти опухоли, так и сходные по микроструктуре паттерны (тубулярный, солидно-клеточный, гнездно-клеточный, железистоподобный) [2,6], по которым различить эти типы рака печени методами рутинной микроскопии практически невозможно.

Известно, что в печень гематогенным путём метастазируют злокачественные опухоли другого гистогенеза и первичной локализации, которые в печени также могут иметь солидно-клеточную, гнездно-клеточную, дуктулоподобную, трабекулярную, тубулярную, железистую и железистоподобную микроструктуру. На большом материале более чем 94 тысяч аутопсий онкобольных в США было показано, что в конце 20 века метастатические опухоли печени обнаруживались в 18–41 раз чаще, чем первичные опухоли печени. При этом в структуре метастазов в печень доминировали метастазы рака желчного пузыря, поджелудочной железы и толстой кишки, а метастазы в печень опухолей неизвестной первичной локализации в гепатобиоптатах составляли 57% [12,13]. В последние годы, по данным Z. D. Goodman [14], H. U. Kasper et al. [15], соотношение метастатических поражений печени и первичного рака печени составляет 30 к 1, при этом в нецирротической печени доминируют метастазы рака лёгкого, поджелудочной железы, желудка, толстой кишки, молочной железы, а метастазы нейроэндокринных опухолей составляют 16%. Таким

образом, при скрининговой патоморфологической идентификации опухоли в трепанобиоптатах печени с ограниченным объёмом опухолевого материала возникает необходимость дифференцировать первичный ХЦР и ГЦР печени от метастазов в печень злокачественных опухолей неуточнённой первичной локализации, имеющих в печени сходную микроструктуру. Для дифференциальной диагностики широко используются иммуногистохимические (ИГХ) методики [16], обладающие разной чувствительностью и дающие нередко разноречивые результаты. Оптимальной ИГХ панели для дифференциальной диагностики в пункционных трепанобиоптатах печени ГЦК, ХЦК, метастатических солидно-трабекулярных и тубулярно-железистых злокачественных опухолей неуточнённой первичной локализации пока не разработано.

#### **Цель работы**

Оптимизация иммуногистохимической панели для дифференциальной диагностики в пункционных трепанобиоптатах печени гепатоцеллюлярного, холангиоцеллюлярного рака и солидно-трабекулярных, тубулярно-железистых метастатических опухолей неуточнённой первичной локализации.

#### **Материалы и методы исследования**

Проведен сравнительный анализ гистологических, гистохимических, ИГХ исследований трепанобиоптатов печени 355 пациентов, у которых по результатам комплексного патоморфологического изучения первичный рак печени был определён у 124 больных (ГЦР – у 66 (53,3%) пациентов, ХЦР – у 46 (37,0%) больных, другие виды рака печени – у 12 (9,7%) больных), доброкачественные опухоли печени выявлены у 56 пациентов, метастазы в печень злокачественной опухоли другой первичной локализации диагностированы у 175 больных. Из 175 больных с метастатическим поражением печени у 85 пациентов метастазы в печень имели солидно-трабекулярную структуру (36 больных, 42,4%) или тубулярно-железистую микроструктуру (49 больных, 57,6%).

Столбики трепанобиоптатов печени фиксировали в забуференном 10% формалине и заливали в парафин. Серийные парафиновые срезы толщиной 3–4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван Гизон и Массон-триколор, а также, после температурного демаскирования антигенов и подавления активности эндогенной пероксидазы, использовали для выполнения ИГХ

исследований с соответствующими первичными антителами и системы визуализации EnVision FLEX с диаминобензидином (ДАКО, США). Клетки опухолей печени и метастазов маркировали с использованием моноклональных антител *HepPar-1* (клон OCH1E5); *Melanosome* (клон HMB45); *Tyrosinase* (клон T311); *S100 Protein* (клон 4C4.9); *Synaptophysin* (клон SY38); *CD56* (клон T199); *Estrogen Receptor Alpha* (клон SP1); *Mammaglobin* (клон 304-1A5); *PSA* (клон ER-PR8); *CDX2* клон (DAK-CKX2); *CA 125* (клон M11), *Cytokeratine 7* (клон OV-TL 12/30); *Cytokeratine 20* (клон Ks20.8); *CA 19-9* (клон C241.5:1:4); *MUC1* (клон S.854.6); *MUC2* (клон MS3); *MUC5AC* (клон 45M1); *TTF-1* (клон 8G7G3/1), поликлональных антител к  $\alpha$ -фетопротеину (*AFP*), к *Androgen Receptor* и к *Chromogranin A*. Локализацию и интенсивность иммуногистохимической экспрессии соответствующих маркеров оценивали в микроскопе AxioPlan 2 (Carl Zeiss, ФРГ) и документировали цифровой фотокамерой Camedia C5060WZ (Olympus, Япония).

### Результаты и их обсуждение

Проведённые патоморфологические исследования пункционных трепанобиоптатов печени показали, что солидно-клеточную и трабекулярную микроструктуру в трепанобиоптатах печени имел ГЦР (30 наблюдений), метастазы меланом (12 пациентов), метастазы рака молочной железы (10 женщин), нейроэндокринной опухоли (12 больных), рака предстательной железы (2 мужчин). Следует отметить, что выделенные N. Shafizadeh, S. Kakar [17] классические гистоморфологические особенности ГЦР (хорошо выраженная васкуляризация опухоли, широкие трабекулы из более чем 3 клеток, выраженный ацинарный паттерн, наличие мелких клеток с цитологической атипией, наличие митозов, сосудистая инвазия, отсутствие клеток Купфера и утрата ретикулиновой сети) в полной мере не определяются в пункционном трепанобиоптате печени с ограниченным объёмом опухолевой ткани. Поэтому важное диагностическое значение приобретают дополнительные ИГХ исследования. Ранее нами [18] и другими авторами [19,20] опубликованы данные о том, что наиболее надёжным ИГХ маркером ГЦР является *HepPar-1*, цитоплазматическая гранулярная экспрессия которого в опухолевых клетках определяется у 80–92–100% больных. Моноклональное антитело *HepPar-1*, которое реагирует с ферментом цикла мочевины митохондрий печени, не является специфическим антигеном печени и реагирует также с митохондриями эпителия канальцев почек, кишечного

эпителия, выявляется при кишечной метаплазии в желудке и пищеводе [21]. В последние годы *HepPar-1* иммунореактивность разного уровня (в среднем 15%) также описана в клетках рака лёгкого, поджелудочной железы, желудка, пищевода, желчного пузыря, тонкой кишки, надпочечников, мочевого пузыря, в меланоме и параганглиоме [6]. Поэтому при дифференциальной диагностике рекомендуется учитывать, что высокий уровень цитоплазматической гранулярной экспрессии *HepPar-1* характерен для клеток ГЦР, в то время как в негепатоцитарных тканях уровень экспрессии *HepPar-1* более слабый и не всегда гранулярный [19,22]. Учитывая данные L. L. Ferrel, S. Kakar (2013) [19] о том, что экспрессия *HepPar-1* отсутствует в 80–90% низкодифференцированных ГЦР, а также то, что процент  $\alpha$ -FTP-позитивных клеток возрастает по мере снижения дифференцировки ГЦР [23], целесообразно в дифференциально-диагностическую панель параллельно включать определение  $\alpha$ -AFP, экспрессия которого наблюдается в клетках ГЦР у 81,13% больных [18]. При окончательной оценке результатов ИГХ следует учитывать низкую (около 30%) чувствительность  $\alpha$ -AFP в ГЦР [24]. Уровень дифференциальной диагностики ГЦР и метастазов в печень других карцином повышает совместное применение *HepPar-1*, аргиназы-3 и глипикана-3 (*GPC-3*), так как глипикан-3 выявляется в 89% низкодифференцированных ГЦР [25]. В последние годы сообщается, что митохондрии зрелых гепатоцитов и клеток ГЦР окрашиваются не только *HepPar-1*, но и *TTF-1* (антителом к транскрипционному тиреоидному фактору 1), при этом в клетках ГЦР в трепанобиоптатах печени обнаруживается гранулярная цитоплазматическая экспрессия *TTF-1* [26,27,28]. Исследования показали, что экспрессия других маркеров (*S100*, *HMB 45*, *Tir*, *ChG*, *Syn*, *CD56*, *ER*, *Mgl*, *Andr*, *PSA*), характерных для злокачественных опухолей другой первичной локализации, в ГЦР не выявляется (табл. 1).

Сравнительный ИГХ анализ показал, что цитокератиновый профиль может быть полезен для диагностики первичных и метастатических опухолей в печени, имеющих трабекулярную и солидно-клеточную микроструктуру, но сам по себе он не определяет окончательного диагноза вследствие неоднозначного уровня экспрессии цитокератинов в первичной опухоли печени опухолевыми производными прогениторных клеток холангио- и гепатоцеллюлярной дифференцировки, а также клетками метастазов других злокачественных опухолей. Данные о дифференциальном значении экспрессии цитокератинов первичными и метастатическими опухолями печени

Таблица 1

### Иммунофенотип гепатоцеллюлярного рака печени и метастазов в печень других опухолей и солидно-трабекулярной микроструктуры

Тип опухоли	Экспрессия маркера													
	<i>Hep Par-1</i>	$\alpha$ -FTP	CK7	CK20	S100	HMB 45	Tir	ChG	Syn	CD56	ER	Mgl	PSA	Andr
Гепатоцеллюлярный рак печени (n=30)	+	+	+/-	+/-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Метастаз меланомы (n=12)	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+/-	-	-	-	-
Метастаз рака молочной железы (n=10)	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-
Метастаз нейроэндокринной опухоли (n=12)	-	-	+	-	+/-	-	-	+	+	+	-	-	-	-
Метастаз рака предстательной железы (n=2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+



очень противоречивы. Считается, что гепатоциты и ГЦР позитивны для СК8 и СК18 [29], а также негативны для СК7 и СК20; однако оказалось, что ГЦР во многих случаях СК7 и СК20 позитивен, а также может проявлять СК19-позитивные билиарные свойства [30]. Считается, что цитокератины СК7 и СК19 являются маркерами билиарного эпителия и холангиокарцином [31]. Тем не менее в ГЦР экспрессия СК7 выявлена в 75,0% случаев, СК19 – в 22,1% случаев [20], при этом обращается внимание на то, что цитокератин 7 и 19 позитивны только низкодифференцированные и скirrosные ГЦР, а также фиброламеллярные карциномы [19]. В наших исследованиях экспрессия СК7 клетками ГЦР выявлена у 37,74% больных, а экспрессия СК20 – у 30,13% больных [18], экспрессия СК7 клетками ХЦР обнаружена у 97,22% больных, а экспрессия СК20 – у 45,29% больных [32]. В то же время другие авторы экспрессию СК7 выявляют у 29,4% больных ГЦР, а экспрессию СК20 обнаруживают у 14,7% пациентов с ГЦР [26]. Несмотря на это, в диагностических руководствах последних лет постулируется, что обычно ГЦР СК20 негативен, а метастатические аденокарциномы СК7, 19, 20 позитивны [19].

Патоморфологическая диагностика метастазов в печень пигментсодержащей меланомы (2 наблюдения) легко осуществляется по наличию в клетках меланина в препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином. Большие затруднения возникают в диагностике метастазов беспигментной (ахроматической) меланомы (10 наблюдений), которые в печени составляют солидно-клеточный или трабекулярный опухолевый паттерн из монотонных клеток с обильной цитоплазмой вокруг полиморфных ядер с радиарным расположением хроматина и выраженным ядрышком. Метастазы меланомы составляют ориентировочно 2,2% всех метастатических поражений печени [33]. Выполненные ИГХ исследования показали, что в печёночных метастазах меланомы определяется экспрессия белкового антигена S-100, CD56, меланосомального гликопротеина HMB45 и фермента тирозиназы, участвующей в синтезе меланина (табл. 1). Клетки метастазов меланомы не экспрессируют маркеры ГЦР, такие как HerPar-1 и  $\alpha$ -FTP. Это полностью совпадает с данными других авторов [16, 19, 34], указывающих на экспрессию в метастазах меланомы S-100, Mart-1 (melan A) и тирозиназы, а также отсутствие экспрессии цитокератинов, HerPar-1,  $\alpha$ -FTP, поликлонального карциноэмбрионального антигена (pCEA). Некоторыми авторами [28] отмечается, что примерно в 3% метастазов меланомы в печени определяется экспрессия AE1/AE3 цитокератинов. Для оптимизации диагностики всех видов меланом и её метастазов предлагается применение смеси антител к меланоме (HMB45, MART-1/Мелан А и тирозиназы) [35].

Результаты наших ИГХ исследований показали, что в метастазах в печень рака молочной железы определяется экспрессия СК7, рецепторов эстрогенов (ER), маммаглобина (MgI), клетки метастазов не экспрессировали СК20, гепатоцитарные, меланоцитарные и нейроэндокринные маркеры (табл. 1). Это совпадает с данными других ав-

торов [19, 28, 34, 36], некоторые из которых подчеркнули высокую специфичность экспрессии эстрогеновых рецепторов и низкую чувствительность экспрессии прогестероновых рецепторов в метастазах рака молочной железы в печень [37], а также то, что коэкспрессия СК7 и СК20 отмечается только в печёночных метастазах папиллярного и муцинозного рака молочной железы [36].

Метастазы нейроэндокринных опухолей в печени имели вид солидно-клеточных опухолей из относительно мономорфных клеток с умеренной цитоплазмой и округлыми ядрами с мелкозернистым хроматином и плохо различимыми ядрышками, с наличием сосудов синусоидального типа и неразвитой стромой. В опухолевых клетках метастазов обнаруживалась разная интенсивность экспрессия хромогранина, синаптофизина и CD56 (редко – S-100), они не экспрессировали цитокератины 7 и 20, рецепторы эстрогена и андрогенов, гепатоцитарные и меланоцитарные маркеры (табл. 1). На аналогичные ИГХ признаки метастазов нейроэндокринных опухолей указывают и другие патологи [19, 34], отмечая, что в зависимости от первичной локализации нейроэндокринной опухоли в её метастазах в некоторых случаях наблюдается экспрессия CK AE1/AE3 [28] или СК7 [19].

Метастазы рака предстательной железы в печени имели солидно-трабекулярную микроструктуру. В избранной нами минимальной ИГХ панели они отличались экспрессией рецепторов андрогенов и простатспецифического антигена (PSA), не экспрессировали цитокератины 7 и 20, а также гепатоцитарные, меланоцитарные и нейроэндокринные маркеры (табл. 1). Это совпадает с данными других патологов [19, 34, 38], рекомендующих дополнительно исследовать экспрессию простатической кислой фосфатазы (PAP).

По результатам проведённых нами патоморфологических исследований, тубулярную или железисто-ацинарную структуру в трепанобиоптатах печени имел ХЦР (31 больной), метастазы протокового рака поджелудочной железы (39 наблюдений), метастазы аденокарциномы желудка (39 больных), колоректального рака (17 пациентов), метастазы почечно-клеточного рака (6 наблюдений) и рака лёгкого (4 больных). Иммуногистохимические характеристики этих опухолей у 64 больных приведены в таблице 2.

В ранее опубликованном нами исследовании [32] указано, что из 36 больных ХЦР у 47,22% пациентов в опухолевых клетках обнаружена экспрессия  $\alpha$ -фетопротеина, у 97,22% больных выявлена экспрессия клетками ХЦР СК7, у 45,29% пациентов – экспрессия СК20. Сравнительные иммуногистохимические характеристики ХЦР и метастазов протокового рака поджелудочной железы детально обсуждены нами в недавно вышедшей статье [39].

Результаты иммуногистохимического анализа метастазов в печень аденокарциномы желудка, которая в 10 наблюдениях была подтверждена при гастроскопии и УЗИ, показали, что опухолевые клетки иммунопозитивны по цитокератином 7 и 20, экспрессируют кишечного-специфический транскрипционный фактор CDX2, карбогидратный онкопротеин CA19-9, муцин CA125

**Иммунофенотип холангиоцеллюлярного рака печени и метастазов в печень опухолей тубулярной и железисто-ацинарной структуры**

Тип опухоли	Экспрессия маркера										
	Hep Par-1	$\alpha$ -FTP	CK7	CK 20	CDX2	CA 19-9	CA 125	MUC 1	MUC 2	MUC 5AC	TTF-1
Холангиоцеллюлярный рак печени (n=15)	-	+/-	+	+/-	-	+	+	+	-	+	-
Метастаз протокового рака поджелудочной железы (n=12)	-	-	+	-	+	+	+	+	-	+	-
Метастаз аденокарциномы желудка (n=10)	-	-	+	+	+	-	-/+	+	+	+	-
Метастаз колоректального рака (n=17)	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+	-
Метастаз почечно-клеточного рака (n=6)	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Метастаз рака лёгкого (n=4)	-	-	+	-	-	-	-	-/+	-	-	+

(MUC16), а также муцины MUC1, MUC2, MUC5AC (табл. 2). Опухолевые клетки метастазов аденокарциномы желудка не экспрессируют TTF-1 и гепатоцитарные маркеры HepPar-1 и  $\alpha$ -FTP. Аналогичные результаты по коэкспрессии цитокератинов и негативной реакции с HepPar-1 и TTF-1 в метастазах рака желудка отмечены другими патологами [19], а данные по коэкспрессии в метастазах рака желудка муцинов, CDX2 и CK20 описаны J. L. Dennis с соавт. [40], по экспрессии CA19-9 – Makoto Osanai [41] и A. S. Sawan [42].

Во многом сходный иммуногистохимический профиль также имели метастазы в печень колоректального рака: CK20+/CDX2+/CA19-9+/CA125+/ MUC2+/MUC5AC+ (табл. 2). Опухолевые клетки этих метастазов были также иммунонегативны по TTF-1 и по гепатоцитарным маркерам HepPar-1,  $\alpha$ -FTP (табл. 2). Одновременно с этим, опухолевые клетки метастазов в печень колоректального рака отличались отсутствием экспрессии цитокератина 7 и мембрано-ассоциированного муцина MUC1 от метастазов в печень аденокарциномы желудка. На то, что профиль CK7-/CK20+/CDX2+ характерен для колоректального рака, а профиль CK+/CK20+/CDX2+ характерен для аденокарциномы желудка, обращают также внимание другие патологи [34,36,40, 43].

Наши исследования подтвердили данные R. T. Miller и В. А. Centeno [36,38] о том, что клетки метастазов в печень почечно-клеточного рака обычно не экспрессируют CK7 и CK20. Однако для диагностики таких метастазов необходимо применять более характерные маркеры почечно-клеточной карциномы (RCC) и транскрипционный фактор PAX-2 [16,19], а также использовать данные компьютерной томографии, подтверждающей наличие опухоли почки.

Немногочисленные наблюдения метастазов рака лёгкого в печень совпали с данными других авторов о том, что метастазы этого рака TTF-1 и CK7 иммунопозитивны, опухолевые клетки метастазов не экспрессируют CK20, CDX2 и CA125 [34,36,40].

Таким образом, проведённые исследования показали, что патоморфологическая дифференциальная диагностика в трепанобиоптатах печени первичного рака печени и метастазов злокачественных опухолей солидно-трабекулярного и тубулярно-железистого строения требует использования вначале общепринятой скрининговой ИГХ панели из 4-х антител (пан-цитокератин, общий лейкоцитарный антиген, виментин, S100), а также допол-

нительных ИГХ панелей из гепатоцитарных (HepPar-1,  $\alpha$ -FTP, глипикана-3), цитокератиновых (CK7, CK20), меланоцитарных (HMB45, тирозиназа), нейроэндокринных (ChG, Syn, CD56), рецепторно-гормональных (ER, Andr, PSA), маммаглобина, муцинозных (MUC1, MUC2) и транскрипционных (CDX2, TTF-1) маркеров, применяемых с учётом гистологической структуры выявленной опухоли.

**Выводы**

1. В отличие от гепатоцеллюлярного рака, метастазы меланомы в печень солидно-трабекулярной микроструктуры характеризуются экспрессией S100, HMB45, тирозиназы, а также отсутствием экспрессии гепатоцитарных маркеров (HepPar-1,  $\alpha$ -FTP).

2. Метастазы в печень нейроэндокринных опухолей солидно-трабекулярной микроструктуры имеют иммуногистохимический профиль S100+/ChG+/Syn+/ CD56+, отличающий их от первичного гепатоцеллюлярного и холангиоцеллюлярного рака, а также от метастазов в печень других опухолей.

3. Выявление в трепанобиоптате печени опухоли солидно-трабекулярной структуры с иммунофенотипом CK7+/CK20-/Er+/mammaglobin+ может свидетельствовать о метастазе рака молочной железы, CK7-/CK20-/Andr+/PSA+ опухоли – о метастазе рака предстательной железы; окончательная диагностика проводится с учётом УЗИ, клинико-лабораторных данных или при исследовании трепанобиоптата первичной опухоли.

4. Метастазы в печень аденокарциномы желудка и колоректального рака тубулярной и железисто-ацинарной структуры имеют сходный иммуногистохимический профиль экспрессии CK20, CDX2, CA 19-9 и муцинов CA 125, MUC2 и MUC5AC, дифференциальное значение имеет отсутствие экспрессии CK7 в метастазах колоректального рака и её наличие в метастазах аденокарциномы желудка.

5. Для дифференциальной диагностики в трепанобиоптатах печени сходных по иммуногистохимическому профилю метастазов протокового рака поджелудочной железы, аденокарциномы желудка и колоректального рака, имеющих тубулярную и железисто-ацинарную микроструктуру, необходимы дополнительные данные клинико-инструментальных исследований пациентов (УЗИ, компьютерной томографии, гастроскопии и колоноскопии).

**Список литературы**

1. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 / J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit et al. // *Int J Cancer*. – 2015. – Vol. 136(5). – P. E359–E386.
2. Intrahepatic cholangiocarcinoma: new insights in pathology / C. Sempoux, G. Jibara, S.C. Ward et al. // *Seminars in Liver Disease*. – 2011. – Vol. 31(1). – P. 49–60.
3. The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective / A.P. Venook, C. Papandreou, J. Furuse, L.L. de Guevara // *Oncologist*. – 2010. – Vol. 15. – P. 5–13.
4. Colombo M. Treatment of hepatocellular carcinoma: beyond international guidelines / M. Colombo, A. Sangiovanni // *Liver International*. – 2015. – Vol. 35. – Suppl. 1. – P. 129–138.
5. Joo I. Cancer Stem Cells in Primary Liver Cancers: Pathological Concepts and Imaging Findings / I. Joo, H. Kim, J.M. Lee // *Korean J Radiol*. – 2015. – Vol. 16(1). – P. 50–68.
6. Histopathology of hepatocellular carcinoma / M. Schlageter, L.M. Terracciano, S. D'Angelo, P. Sorrentino // *World J Gastroenterol*. – 2014. – Vol. 20(43). – P. 15955–15964.
7. Stainer P.E. Cholangiocellular carcinoma of the liver / P.E. Stainer, J. Haggins // *Cancer*. – 1959. – Vol. 12. – P. 753–759.
8. Guedj N. Anatomopathologie des cholangiocarcinomes / N. Guedj, P. Bedossa, V. Paradis // *Ann Pathol*. – 2010. – Vol. 30. – Issue 6. – P. 455–463.
9. Nakanuma Y. Pathologic classification of cholangiocarcinoma: New concepts / Y. Nakanuma, Y. Kakuda // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. – 2015. – Vol. 29(2). – P. 277–293.
10. Rizvi S. Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Cholangiocarcinoma / S. Rizvi, G.J. Gores // *Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 145. – Iss. 6. – P. 1215–1229.
11. McKenna B. Pathology of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma and combined hepatocellular-cholangiocarcinoma / B. McKenna, Sh. Bihlmeyer // In: *Primary Carcinomas of the Liver*. Ed. Adviser J.E. Husband: Cambridge University Press. – 2010. – P. 16–32.
12. Pickren J.W. Liver metastasis: analysis of autopsy data / J.W. Pickren, Y. Tsukada, W.W. Lane // *Liver Metastasis* / Weiss L, Gilbert HA (eds). – Boston, 1982. – P. 2–18.
13. Graig J.R. Tumors of the Liver and Intrahepatic Bile Ducts / J.R. Graig, R.L. Peters, H.A. Edmondson. – 2nd series. – Vol 26. – Washington, DC: AFIP, 1989. – 280 p.
14. Goodman Z.D. Neoplasms of the liver / Z.D. Goodman // *Modern Pathology*. – 2007. – Vol. 20. – S49–S60.
15. Kasper H.U. Liver metastases: incidence and histogenesis / H.U. Kasper, U. Drebber, V. Dries, H.P. Dienes // *Z. Gastroenterol*. – 2005. – Vol. 43(10). – P. 1149–1157.
16. Туффаха М.С.А. Иммуногистохимическая диагностика опухолей / М.С.А. Туффаха, С.Г. Гичка, Г.Л. Гуски. – К.: Ингермед, 2013. – 223 с.
17. Shafizadeh N. Diagnosis of well-differentiated hepatocellular lesions: role of immunohistochemistry and other ancillary techniques / N. Shafizadeh, S. Kakar // *Adv Anat Pathol*. – 2011. – Vol. 18. – P. 438–445.
18. Туманский В.А. Гепатоцеллюлярная карцинома: особенности микроструктуры и экспрессии HepPar-1, альфа-фетопротеина, цитокератинов 7 и 20 / В.А. Туманский, М.Д. Зубко // *Патология*. – 2014. – №1(30). – С. 45–50.
19. Ferrel L.L. Tumors of the Liver, Biliary Tree and Gallbladder / L.L. Ferrel, S. Kakar // *Diagnostic Histopathology of Tumors* / Ed.: Ch.D.M. Fletcher. – 4 Ed. – Vol. 1. – ELSEVIER Saunders. Philadelphia. – 2013. – P. 477–530.
20. Immunohistochemical study of hepatocyte, cholangiocyte and stem cell markers of hepatocellular carcinoma / M. Shibuya, F. Kondo, K. Sano et al. // *J Hepato-Biliary-Pancre Science*. – 2011. – Vol. 18. – P. 537–543.
21. Hepatocyte paraffin 1 expression in human normal and neoplastic tissues: tissue microarray analysis on 3,940 tissue samples / A. Lugli, L. Tornillo, M. Mirlacher et al. // *Am J Clin Pathol*. – 2004. – Vol. 122. – P. 721–727.
22. Koehne de Gonzalez A.K. Current concepts in the immunohistochemical evaluation of liver tumors / A.K. Koehne de Gonzalez, M.A. Salomao, S.M. Lagana // *World J Hepatol*. – 2015. – Vol. 7(10). – P. 1403–1411.
23. Immunoreactivity of HepPar-1 in hepatic and extrahepatic tumors and its correlation with albumin in situ hybridization in hepatocellular carcinoma / S. Kakar, T. Muir, L.M. Murphy et al. // *Am J Clin Pathol*. – 2003. – Vol. 119. – P. 361–366.
24. The International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia / International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 49. – P. 658–664.
25. Mounajjed T. Glypican-3 expression in gastrointestinal and pancreatic epithelial neoplasms / T. Mounajjed, L. Zhang, T.T. Wu // *Hum Pathol*. – 2013. – Vol. 44. – P. 542–550.
26. Karabork A. The best immunohistochemical panel for differentiating hepatocellular carcinoma from metastatic adenocarcinoma / A. Karabork, G. Kaygusuz, C. Ekinci // *Pathol Res Pract*. – 2010. – Vol. 206(8). – P. 572–577.
27. Carcinoma of unknown primary: check the liver... thanks to TTF-1 / M. Mishra, V. Morgan, A.K. Hamati, M. Al-Abbadi // *Tenn Med*. – 2012. – Vol. 105(1). – P. 35–36.
28. Primary and Metastatic Tumours of the Liver: Expanding Scope of Morphological and Immunohistochemical Details in the Biopsy / I. Strumfa, J. Vilmanis, A. Vanags et al. // *Liver biopsy – indications, procedures, results* / Ed. Nobumi Tagaya. – Rijeka, Croatia. – P. 115–159.
29. Гусарев С.А. Патологоанатомическая характеристика первичного и метастатического рака печени : автореф. дис. на соискание ученой степени к.мед.н. : 14.00.15 – Патологическая анатомия / С.А. Гусарев. – М., 2006. – 26 с.
30. 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.
31. Wee A. Diagnostic utility of immunohistochemistry in hepatocellular carcinoma, its variants and their mimics / A. Wee // *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. – 2006. – Vol. 14(3). – P. 266–272.
32. Туманский В.А. Характеристика экспрессии уровней HepPar-1, альфа-фетопротеина, цитокератина 7 и 20 у клеток холангиоцеллюлярной карциномы в трепхине биопсии печени / В.А. Туманский, М.Д. Зубко // *Запорожский медицинский журнал*. – 2014. – №5(86). – С. 55–58.
33. Tumors of the Liver and Intrahepatic Bile Ducts / K. Ishak, Z. Goodman, J. Stocker (eds.). – 3rd series. – Vol. 31. – Washington, DC: AFIP, 2001. – 356 p.
34. 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.
35. Orchard G. Evaluation of melanocytic neoplasms: application of a pan-melanoma antibody cocktail / G. Orchard // *Br J Biomed Sci*. – 2002. – Vol. 59. – P. 196–202.
36. Miller T. Immunohistochemistry in the diagnosis of metastatic carcinoma of unknown primary origin (American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology Annual Meeting) / T. Miller. – San Juan, Puerto Rico, 2011. – 58 p.
37. Nash J.W. The utility of estrogen receptor and progesterone receptor immunohistochemistry in the distinction of metastatic breast carcinoma from other tumors in the liver / J.W. Nash, C. Morrison, W.L. Frankel // *Arch Pathol Lab Med*. – 2003. – Vol. 127(12). – P. 1591–1595.



38. Centeno B.A. Pathology of Liver Metastases / B.A. Centeno // *Cancer Control*. – 2006. – Vol. 13. – №1. – P. 13–26.
39. Туманский В.А. Сравнительная иммуногистохимическая характеристика гепатоцеллюлярного, холангиоцеллюлярного рака и метастазов в печень рака поджелудочной железы в пункционных трепанобиоптатах печени / В.А. Туманский, М.Д. Зубко // *Запорожский медицинский журнал*. – 2015. – №5(92). – С. 54–61.
40. Markers of adenocarcinoma characteristic of the site of origin: development of a diagnostic algorithm / J.L. Dennis, T.R. Hvidsten, E.C. Wit et al. // *Clin Cancer Res*. – 2005. – Vol. 11(10). – P. 3766–3772.
41. Makoto Osanai. Expression of Carbohydrate Antigens in Pancreatic Cancer / Makoto Osanai // *Handbook of Immunohistochemistry and in situ Hybridization of Human Carcinomas*. – 2005. – Vol. 3: Molecular Genetics, Liver Carcinoma, and Pancreatic Carcinoma. – P. 341–350.
42. Sawan A.S. The Diagnostic Value of Immunohistochemistry in the Diagnosis of Primary and Secondary Hepatic Carcinomas / A.S. Sawan // *JKAU: Med. Sci.* – 2009. – Vol. 16. – №4. – P. 37–48.
43. Іщенко Р.В. Профілактика та лікування метастатичного ураження печінки при колоректальному раку : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня д.мед.н. : 14.01.07 – онкологія / Р.В. Іщенко. – Донецьк, 2012. – 38 с.
- References**
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., et al. (2015) Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 136(5), E359–E386. doi: 10.1002/ijc.29210.
  - Sempoux, C., Jibara, G., Ward, S. C., Fan, C., Qin, L., Roayaie, S. et al. (2011) Intrahepatic cholangiocarcinoma: new insights in pathology. *Seminars in Liver Disease*, 31(1), 49–60. doi: 10.1055/s-0031-1272839.
  - Venook, A. P., Papandreou, C., Furuse, J., & de Guevara, L. L. (2010) The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective. *Oncologist*, 15, 5–13. doi: 10.1634/theoncologist.2010-S4-05.
  - Colombo, M., & Sangiovanni, A. (2015) Treatment of hepatocellular carcinoma: beyond international guidelines. *Liver International*, 35(1), 129–138. doi: 10.1111/liv.12713.
  - Joo, I., Kim, H., & Lee, J. M. (2015) Cancer Stem Cells in Primary Liver Cancers: Pathological Concepts and Imaging Findings. *Korean J Radiol.*, 16(1), 50–68. doi: 10.3348/kjr.2015.16.1.50.
  - Schlageter, M., Terracciano, L. M., D'Angelo, S., & Sorrentino, P. (2014) Histopathology of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 20(43), 15955–15964. doi: 10.3748/wjg.v20.i43.15955.
  - Stainer, P. E., & Hagginson, J. (1959) Cholangiolocellular carcinoma of the liver. *Cancer*, 12, 753–759.
  - Guedj, N., Bedossa, P., & Paradis, V. (2010) Anatomopathologie des cholangiocarcinomes. *Ann Pathol.*, 30(6), 455–463. doi: 10.1016/j.annpat.2010.10.004
  - Nakanuma, Y., & Kakuda, Y. (2015) Pathologic classification of cholangiocarcinoma: New concepts. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 29(2), 277–293. doi: 10.1016/j.bpg.2015.02.006.
  - Rizvi, S., & Gores, G. J. (2013) Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*, 145(6), 1215–1229. doi: 10.1053/j.gastro.2013.10.013.
  - McKenna, B., & Bihlmeyer, Sh. (2010) Pathology of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma and combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *Primary Carcinomas of the Liver*. J.E. Adviser (Ed), (P. 16–32). Husband: Cambridge University Press.
  - Pickren, J. W., Tsukada, Y., & Lane, W. W. (1982) Liver metastasis: analysis of autopsy data. *Liver Metastasis*. L. Weiss, H.A. Gilbert (Eds), (P. 2–18). GK Hall: Boston.
  - Graig, J. R., Peters, R. L., Edmondson, H. A. (1989) *Tumors of the Liver and Intrahepatic Bile Ducts*, (Vol 26). Washington, DC: AFIP.
  - Goodman, Z. D. (2007) Neoplasms of the liver. *Modern Pathology*, 20, S49–S60. doi:10.1038/modpathol.3800682.
  - Kasper, H. U., Drebber, U., Dries, V., & Dienes, H. P. (2005) Liver metastases: incidence and histogenesis. *Z. Gastroenterol*, 43(10), 1149–1157.
  - Tuffakha, M. S. A., Gichka, S. G., & Guski, G. L. (2013) *Immunogistokhimicheskaya diagnostika opukholej [Immunohistochemical diagnosis of tumors]*. Kyiv: Intermed. [in Ukrainian].
  - Shafizadeh, N., & Kakar, S. (2011) Diagnosis of well-differentiated hepatocellular lesions: role of immunohistochemistry and other ancillary techniques. *Adv Anat Pathol.*, 18(6), 438–445. doi: 10.1097/PAP.0b013e318234abb4.
  - Tumanskij, V.A., & Zubko, M. D. (2014) Gepatoцеллюлярная карцинома: osobennosti mikrostruktury i ekspressii HepPar-1, alfa-fetoproteina, tsitokeratinov 7 i 20 [Hepatocellular carcinoma: microstructure features and expression HepPar-1, alpha-fetoprotein, cytokeratin 7 and 20]. *Patolohiia*, 30, 45–50. [in Ukrainian].
  - Ferrel, L. L., & Kakar, S. (2013) Tumors of the Liver, Biliary Tree and Gallbladder. *Diagnostic Histopathology of Tumors*. Ch.D.M. Fletcher (Ed.), (Vol. 1), (P. 477–530). Philadelphia.
  - Shibuya, M., Kondo, F., Sano, K., Takada, T., & Asano, T. (2011) Immunohistochemical study of hepatocyte, cholangiocyte and stem cell markers of hepatocellular carcinoma. *J Hepato-Biliary-Pancre Science.*, 18, 537–543. doi: 10.1007/s00534-010-0365-2.
  - 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. *Am J Clin Pathol.*, 122, 721–727. doi: 10.1309/KC09-YTF2-M4DL-UYQ6.
  - Koehne de Gonzalez, A. K., Salomao, M. A., & Lagana, S. M. (2015) Current concepts in the immunohistochemical evaluation of liver tumors. *World J Hepatol*, 7(10), 1403–1411. doi: 10.4254/wjh.v7.i10.1403.
  - Kakar, S., Muir, T., Murphy, L. M., Lloyd, R.V., & Burgart, L. J. (2003) Immunoreactivity of HepPar-1 in hepatic and extrahepatic tumors and its correlation with albumin in situ hybridization in hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Pathol.*, 119, 361–366. doi: 10.1309/8L872RPHEJRK5F5J.
  - International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia The International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. (2009) The International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology*, 49, 658–664. doi: 10.1002/hep.22709.
  - Mounajjed, T., Zhang, L., & Wu, T. T. (2013) Glypican-3 expression in gastrointestinal and pancreatic epithelial neoplasms. *Hum Pathol*, 44, 542–550. doi: 10.1016/j.hum-path.2012.06.016.
  - Karabork, A., Kaygusuz, G., & Ekinci, C. (2010) The best immunohistochemical panel for differentiating hepatocellular carcinoma from metastatic adenocarcinoma. *Pathol Res Pract.*, 206(8), 572–577. doi: 10.1016/j.prp.2010.03.004.
  - Mishra, M., Morgan, V., Hamati, A. K., & Al-Abbadi, M. (2012) Carcinoma of unknown primary: check the liver... thanks to TTF-1. *Tenn Med.*, 105(1), 35–36.
  - Strumfa, I., Vilmanis, J. Vanags A. et al. (2012) Primary and Metastatic Tumours of the Liver: Expanding Scope of Morphological and Immunohistochemical Details in the

- Biopsy. *Liver biopsy – indications, procedures, results*. Nobumi Tagaya (Ed.), (P. 115–159). Rijeka.
29. Gusarev, S. A. (2006) *Patologoanatomicheskaya kharakteristika pervichnogo i metastaticheskogo raka pecheni* (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [Pathologic characteristics of primary and metastatic liver cancer] (Extended abstract of candidate's thesis). Moscow. [in Russian].
30. Durnez, A., Verslype, C., Nevens, F., Fevery, J., Aerts, R., Pirenne, J., et al. (2006) The clinicopathological and prognostic relevance of cytokeratin 7 and 19 expression in hepatocellular carcinoma. A possible progenitor cell origin. *Histopathology*, 49, 138–151.
31. Wee, A. (2006) Diagnostic utility of immunohistochemistry in hepatocellular carcinoma, its variants and their mimics. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.*, 14(3), 266–272. doi: 10.1097/00129039-200609000-00003.
32. Tumanskiy, V. A., & Zubko, M. D. (2014) Characteristic of expression levels of HepPar-1, alpha-fetoprotein, cytokeratin 7 and 20 by cells of cholangiocellular cancer in trephine biopsy of the liver. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 5(86), 55–58.
33. Ishak, K., Goodman, Z., Stocker, J. (Eds.) (2001) *Tumors of the Liver and Intrahepatic Bile Ducts*, (Vol. 31). Washington, DC: AFIP.
34. 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.), (P. 541–592). Philadelphia: Saunders/Elsevier.
35. Orchard, G. (2002) Evaluation of melanocytic neoplasms: application of a pan-melanoma antibody cocktail. *Br J Biomed Sci.*, 59, 196–202.
36. Miller, R. T. (2011) *Immunohistochemistry in the diagnosis of metastatic carcinoma of unknown primary origin* (*American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology Annual Meeting*). San Juan, Puerto Rico.
37. Nash, J. W., Morrison, C., & Frankel, W. L. (2003) The utility of estrogen receptor and progesterone receptor immunohistochemistry in the distinction of metastatic breast carcinoma from other tumors in the liver. *Arch Pathol Lab Med.*, 127(12), 1591–1595. doi: 10.1043/1543-2165(2003)127<1591:TUOE RA>2.0.CO;2.
38. Centeno, B. A. (2006) Pathology of Liver Metastases. *Cancer Control.*, 13(1), 13–26.
39. Tumanskiy, V. A., & Zubko, M. D. (2015) Sravnitel'naya immunogistokhimicheskaya kharakteristika gepatocellyulyarnogo, kholangiocellyulyarnogo raka i metastazov v pechen' raka podzheludochnoj zhelezy v punkcionnykh trepanobiotatah pecheni [Comparative immunohistochemical characteristics of hepatocellular, cholangiocellular cancer and liver metastases of pancreatic cancer in the bone marrow trephine biopsy of the liver puncture]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 5(92), 54–61.
40. Dennis, J. L., Hvidsten, T. R., Wit, E. C., Komorowski, J., Bell, A. K., Downie, I. et al. (2005) Markers of adenocarcinoma characteristic of the site of origin: development of a diagnostic algorithm. *Clin Cancer Res*, 11(10), 3766–3772. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2236.
41. Makoto, Osanai. (2005) Expression of Carbohydrate Antigens in Pancreatic Cancer. *Handbook of Immunohistochemistry and in situ Hybridization of Human Carcinomas*, (Vol. 3), (P. 341–350).
42. Sawan, A. S. (2009) The Diagnostic Value of Immunohistochemistry in the Diagnosis of Primary and Secondary Hepatic Carcinomas. *JKAU: Med. Sci.*, 16(4), 37–48.
43. Ischenko, R. V. (2012) *Profilaktyka ta likuvannia metastatichnoho urazhennia pechinky pry kolorektalnomu raku* (Avtoref. dis... dokt. med. nauk) [Prevention and Treatment of metastatic liver lesions in colorectal cancer Dr. med. sci. diss.]. Donetsk. [in Ukrainian].

**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.

Зубко М. Д., ассистент каф. патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: zubko\_md@mail.ru.

Максименко В. Г., зав. патологоанатомическим отделением №5, Запорожское областное патологоанатомическое бюро.

**Відомості про авторів:**

Туманський В. О., д. мед. н., професор, зав. каф. патологічної анатомії та судової медицини, Запорізький державний медичний університет, директор Інституту клінічної патології людини.

Зубко М. Д., асистент каф. патологічної анатомії та судової медицини, Запорізький державний медичний університет, E-mail: zubko\_md@mail.ru.

Максименко В. Г., зав. патологоанатомічного відділення №5, Запорізьке обласне патологоанатомічне бюро.

**Information about authors:**

Tumanskiy V. A., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Pathologic Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical University.

Zubko M. D., Assistant, Department of Pathologic Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: zubko\_md@mail.ru.

Maksimenko V. G., Head of the Autopsy Department №5, Zaporizhzhia Regional Autopsy Byuro.

Надійшла в редакцію 04.11.2015 р.