

В.О. Кабаченко

Запорізький державний медичний університет,
Запоріжжя



Надійшла: 07.10.2021

Прийнята: 15.11.2021

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.4.62-70>

УДК: 616.37-006.6-074/078

ПРОТОВА АДЕНОКАРЦИНОМА ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ: АНАЛІЗ ПЕРВИННОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПУХЛИНИ

Kabachenko V.O.   **Ductal adenocarcinoma of the pancreas: analysis of primary diagnosis and immunohistochemical features of the tumor.**


ABSTRACT. Background: Today, pancreatic cancer (PC) ranks 11th worldwide among other cancers. Ranks 5th in terms of mortality. The incidence rate is increasing every year. The reason for the high mortality rate is late diagnosis of pancreatic cancer. **Objective:** analysis of primary diagnosis and determination of characteristic microscopic and immunohistochemical features of pancreatic ductal adenocarcinoma. **Methods:** the analysis of statistical data on the cancer registry of Ukraine 2015-2019r and a comprehensive pathohistological and immunohistochemical study of 45 cases (surgical material of patients with ductal adenocarcinoma of the pancreas). **Results:** According to the Ukrainian Cancer Register in Ukraine, pancreas cancer (PCa) is diagnosed at stages II and III, in Zaporozhye and in the Zaporozhye region, PCa is diagnosed at stage IV of tumor development. Microscopic examination revealed that PDAC consists of a cancerous glandular-ductal compartment and a significant volume of stromal compartment, which makes up 67.61 84.24% of the total tumor area. Immunohistochemical study (IHC) using primary antibodies against α -SMA, vimentin, CK7, CK18, desmin, fibronectin. According to the results of the IHC study, it was found that the cytoplasmic expression of CK7 (M = 13.03% (Q1 = 8.40%; Q3 = 19.52%)) and CK18 (M = 8.54%) is determined in the cancer epithelium of ductulo-like and glandular-like structures. (Q1 = 5.99%; Q3 = 10.23%). In the stromal compartment in fibroblasts and fusiform cells, the expression of vimentin is determined (M = 16.49% (Q1 = 10.64%, Q3 = 23.82%)), and around the ductulo-glandular cancer structures in pancreatic stellate cells, the expression of α -SMA (17.55% (Q1 = 11.43%, Q3 = 22.13%)). Significant expression of fibronectin and less expressive expression of desmin (M = 76.10% (Q1 = 70.23%; Q3 = 82.02%) and M = 24.01% (Q1 = 21.11 %; Q3 = 27.31%)). **Conclusions:** CK-7 is the optimal marker for the determination of the cancerous glandular ductal compartment of the PDAC. A well-developed fibroplastic stroma plays a significant role in the aggressive course of PDAC.


Key words: ductal adenocarcinoma, pancreas, desmoplastic stroma, immunohistochemistry, alpha-SMA, vimentin, desmin, fibronectin, CK7, CK18.

Citation:

Kabachenko VO. [Ductal adenocarcinoma of the pancreas: analysis of primary diagnosis and immunohistochemical features of the tumor]. *Morphologia*. 2021;15(4):62-70. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.4.62-70>

 **Kabachenko V.O.** 0000-0002-7219-6634

 leranaumenkokabachenko@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Рак підшлункової залози (РПЗ) посідає 11-те місце у світі в списку найбільш розповсюджених пухлинних захворювань та 4-е місце в США і 8-ме в Європі серед причин смерті онкологічних хворих [1]. За прогнозами GLOBOCAN-2018 захворюваність на РПЗ до 2040 року збільшиться на 77,7 %, смертність на 79,9 % [1]. Біля 90% всіх пухлин підшлункової залози у дорослих складає протокова аденокарцинома підшлункової залози (ПАПЗ) [2], яка відрізняється вкрай несприятливим прогнозом з однорічною виживаністю 18%

хворих на всіх стадіях захворювання [3]. У більшості пацієнтів пухлина діагностується на IV стадії при наявності метастазів і загальна 5-річна виживаність хворих складає всього 3% [4].

Сьогодні дослідниками всього світу вивчаються найбільш характерні патоморфологічні параметри, які обумовлюють агресивний перебіг ПАПЗ [5]. Особливістю ПАПЗ є наявність основних ракових залозистоподібних та протоковоподібних структур, а також наявність значного об'єму фібропластичної [6] або десмопластичної [7,8,9] стромы, яка приймає ак-

тивну участь у прогресуванні ПАПЗ та сприяє її агресивному перебігу [6,5,9]. Для ранньої діагностики ПАПЗ використовують ультразвукові дослідження, комп'ютерну томографію, магнітно-резонансну томографію, але «золотим» стандартом для уточнення діагнозу залишається патоморфологічне та імуногістохімічне дослідження трепанобіоптату пухлини. Якщо уявлення про патоморфологічні особливості епітеліально-ракового компартменту ПАПЗ на сьогоднішній час сформовані [1,7], то склад стромального компартменту ПАПЗ та його патоморфологічні зміни при прогресуванні пухлини вивчені недостатньо.

Мета роботи: аналіз первинної діагностики та визначення характерних мікроскопічних і імуногістохімічних особливостей протокової аденокарциноми підшлункової залози.

Матеріали та методи

Проведено аналіз первинної діагностики РПЗ в Україні, Запоріжжі і Запорізькій області в 2015-2019 роках за даними Національного канцер-реєстру України [10-14], а також комплексне патоморфологічне і імуногістохімічне (ІГХ) дослідження ПАПЗ в операційному матеріалі 45 пацієнтів віком 39-83 роки. В групі контролю вивчено аутопсійний матеріал підшлункової залози 10 померлих хворих віком 56-73 років, які за клініко-патологоанатомічними даними не страждали захворюваннями підшлункової залози. Шматочки тканини ПЗ фіксували в 10% забуференому формаліні, і заливали в парафін. На прецезійному ротаційному мікромомі HM 3600 («MICROM Laborgerate GmbH» Німеччина) виготовляли серійні зрізи товщиною 4-5 мкм, які забарвлювали гематоксиліном і еозином, за Ван-Гізона, методом Массон-трихром та ШИК-алциановий синій для визначення наявності муцинів в апікальній цитоплазмі клітин ракових проток та в стромі пухлини. ІГХ дослідження виконували в серійних парафінових зрізах товщиною 4-5 мкм, розміщених на адгезивних предметних скельцях «SUPER FROST PLUS» («DAKO», Данія).

При ІГХ дослідженні після депарафінізації і регідратації зрізів виконували високотемпературне демаскування антигенів нагріванням зрізів на скельцях на водяній бані в Трис-ЕДТА (pH=9,0) буфері, пригнічували активність ендогенної пероксидази 3 % розчином перекису водню та наносили блокуючу сироватку. Інкубацію з первинними антитілами проводили згідно інструкцій фірм-виробників. Використовували первинні антитіла проти гладеньком'язового актину α -SMA (Mo Alpha Smooth Muscle Actin, *Clone 1A4*, «DAKO», Данія), виментину (Mo a Hu Vimentin Ab-2, «Thermo Scientific», США), цитокератину 7 (Mo a Hu Keratine 7, *Clone OV-TL 12/30*, «Thermo Scientific», США), цитокератину 18 (Mo a-Hu Cytokeratine 18, *Clone*

DC10, «DAKO», Данія), десміну (a-Hu Desmin, *Clone D33*, RTU («DAKO», Данія), фібронектину (Rb Fibronectin, RTU («DAKO», Данія). Результати ІГХ-реакції візуалізували з використанням систем детекції UltraVision Quanto HRP + DABSystem ("Thermo Scientific", США). Зрізи дозбарвлювали гематоксиліном Майєра та заключали в канадський бальзам. Результати ІГХ дослідження оцінювали в мікроскопі Ахіорплан 2 («Carl Zeiss», Німеччина), зрізи фотографували цифровою фотокамерою «Canon EOS 1000D» (Японія) в 5 полях стандартизованого поля зору мікроскопа (СПЗМ) при збільшенні x200 (окуляр x 10, об'єктив x 20).

З використанням медичної програми обробки цифрового зображення ImageJ [13] в кожному випадку проводилося морфометричне вимірювання площі експресії епітеліальних і стромальних імуногістохімічних маркерів та площі стромального компартменту пухлини (при гістохімічному забарвленні зрізів Массон-трихром) в 5 полях стандартизованого поля зору мікроскопа (СПЗМ) при збільшенні x200 (окуляр x 10, об'єктив x 20). У відфільтрованому DAB-каналі цифрового зображення встановлювали стандартизований поріг чутливості (інструмент «Threshold»), усі пікселі цифрового зображення сегментували на білі (не забарвлені) і чорні (позитивно забарвлені) та обчислювали відносну площу позитивно забарвлених структур, як відсоткове співвідношення кількості пікселів цифрового зображення позитивно забарвлених структур до загальної кількості пікселів в зображенні. Відносну площу позитивно забарвлених структур в пухлині градували на низьку (показник відносної площі позитивних структур складав від 0 до 25 %), помірну (відносна площа позитивних структур від 26 % до 75 %) та високу (відносна площа позитивних структур дорівнювала від 76 % до 100 %).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері в програмі «STATISTICA 13.0» (StatSoft Inc., license No. JPZ804I382130ARC10-J). Обчислювали медіану (Me), нижній і верхній квартилі (Q1; Q3). Для кореляційного аналізу використовували коефіцієнт Пірсона. Результати вважалися статистично достовірними при значенні $p < 0,05$.

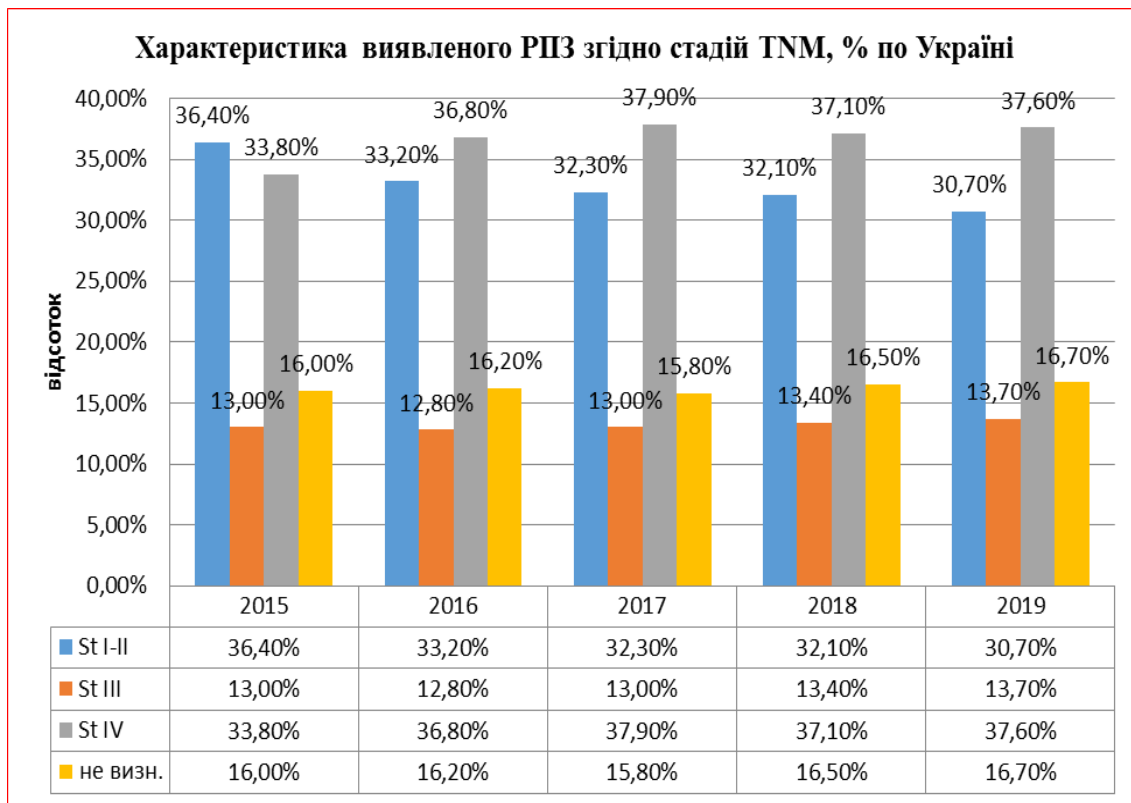
Результати дослідження

Виконаний аналіз даних Національного канцер-реєстру [10-14] показав, що протягом 2015-2019 років в Україні відмічається тенденція до збільшення числа хворих на РПЗ, серед яких переважають особи старше 70 років, а показник захворюваності на РПЗ в Запоріжжі і Запорізькій області залишається на стабільно високому рівні. В Україні має низький рівень ранньої діагностики РПЗ (табл.1). З 2015 року по 2019 рік частота діагностики ранніх стадій РПЗ знизилась

з 36,40% до 30,70%, частота діагностики РПЗ третьої та невизначеної стадії залишалась на низькому рівні (13,18±0,37 % і 16,24±0,36 %,

відповідно), а частота діагностики занедбаного РПЗ IV стадії, навпаки, зросла з 33,80% до 37,60%.

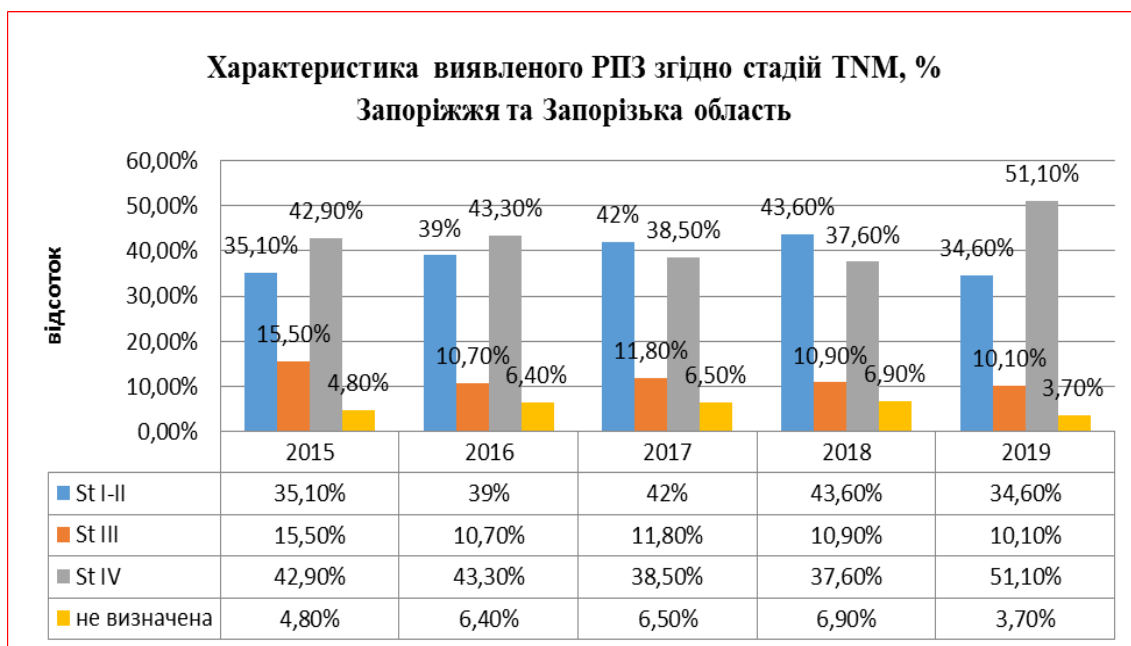
Таблиця 1



В Запоріжжі та Запорізькій області протягом 2015-2019 рр частота діагностики РПЗ першої та другої стадії складала 35,10 % і 43,60 %, відповідно, (зі зниженням цього показника до

34,60 % в 2019 році) та була нижчою, ніж частота виявлення РПЗ четвертої стадії, яка коливалася від 42,90 % в 2015 році до 51,10% в 2019 році (табл.2).

Таблиця 2



В Україні, в Запоріжжі і Запорізькій області реєструється висока смертність від РПЗ, яка за останні п'ять років склала 76,88 82,27 % від загальної кількості хворих на цю патологію. П'ятирічна виживаність реєструється усього у 3-5,1% хворих на РПЗ [10-14].

Проведені мікроскопічні дослідження операційного матеріалу ПАПЗ показали, що в пухлині визначається раковий залозисто-протоковий компартмент та значний за об'ємом стромальний компартмент, які добре диференціюються при забарвленні гематоксиліном і еозином та методом Массон-трихром. Раковий залозисто-протоковий компартмент являє собою залозистоподібні структури, дрібні скупчення ракових клітин та атипові гілкуваті трубчасті структури округлої та грушоподібної форми, які нагадують дуктули ПЗ середнього та дрібного калібру. Залозистоподібні і дуктулоподібні структури вистелені одним ша-

ром атипових ракових клітин кубічної або сплющеної форми, з слабо еозинфільною рожовою цитоплазмою, в апікальній частині якої в 5% випадків відмічається наявність крупних та середніх крапель слизу. Характерним є значний поліморфізм ядер, які містять хроматин різної щільності та чіткі ядерця. Кількість мітотичних фігур коливається від 1 до 10 в СПЗМ. Атипові залозистоподібні і дуктулоподібні структури замуровані в рясну фіброзну або фібропластичну строму (рис.1А), в якій визначаються дрібні мікросудини, веретеноподібні фібробластоподібні клітини, панкреатичні зірчасті клітини, макрофаги, нечисельні лімфоцити, інколи домішок лейкоцитів, а також колагенові волокна та складні сполуки міжклітинного молекулярного матриксу. Саме вони і складають стромальний компартмент ПАПЗ.

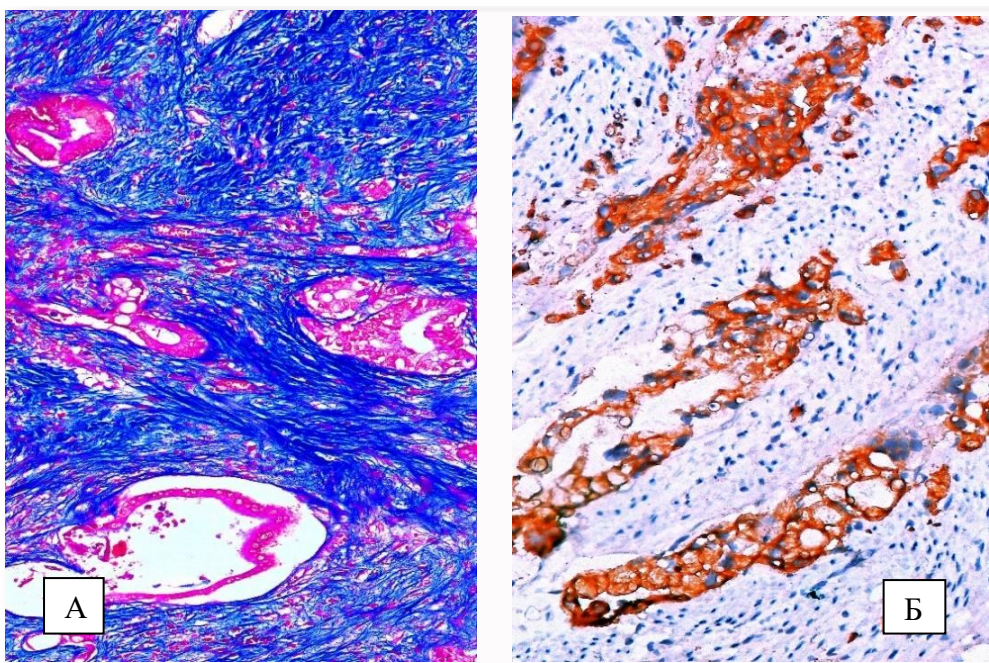


Рис. 1 А.Б Протокова аденокарцинома підшлункової залози: А- дуктулоподібні структури в рясній фібропластичній стромі; Б цитоплазматична експресія СК7 в клітинах залозисто- дуктулоподібних структур ПАПЗ. Забарвлення: А- Массон-трихром, Б Мо а Hu Keratine 7, Clone OV-TL 12/30. ×200.

За результатами цифрової морфометрії мікропрепаратів ПАПЗ, забарвлених за Массон-трихром, встановлено, що медіана відносної площі стромального компартменту складає 78,22 % (Q1=76,86 %; Q3=79,92 %) СПЗМ гістологічного зрізу пухлини; мінімальний показник відносної площі становить 67,61 %, а максимальний показник 84,24 %. Медіана відносної площі атипових залозисто-дуктулоподібних структур дорівнює 21,78 % (Q1=20,07 %; Q3=23,14 %) СПЗМ зрізу пухлини. Показник співвідношення між відносною пло-

щею стромі та атиповими залозисто-дуктулоподібними структурами дорівнює 3,59. Тобто унікальною відмінністю ПАПЗ від більшості інших видів раку є величезна площа пухлинної стромі, яка займає майже 80 % зляканої епітеліальної пухлини.

Проведені ІГХ дослідження довели, що для клітин ракового залозисто-протокового компартменту ПАПЗ притаманна різної інтенсивності цитоплазматична експресія цитокератинів простого епітелію: СК7, 8, 18, 19. Оптимальним маркером протоково-ракового компартменту

ПАПЗ є СК7, цитоплазматична експресія якого спостерігається в клітинах атипових залозистоподібних і дуктулоподібних структур, у відокремлених ракових клітинах та їх скупченнях в пухлині (Рис. 1Б), а також в епітелії нормальних проток ПЗ. В той же час, цитоплазматична експресія СК8, 18, 19 визначається як у клітинах раково-протокового компартменту ПАПЗ, так і в ацинарних клітинах ПЗ.

За результатами цифрової морфометрії медіана відносної площі СК7-позитивних ракових залозисто-дуктулоподібних структур ПАПЗ складає 13,03 % (Q1=8,40 %; Q3=19,52 %) СПЗМ зрізу пухлини, а медіана відносної площі СК18-позитивних залозисто-дуктулоподібних структур ПАПЗ дорівнює 8,54 % (Q1=5,99 %; Q3=10,23 %) (табл.1). Між медіанами площі експресії СК7-позитивних атипових залозисто-дуктулоподібних структур та площі Масон-трихром-позитивної

строми ПАПЗ встановлено прямий зв'язок помірного ступеню (коефіцієнт Пірсона $r=0,34$, $p>0,05$).

Результати ІГХ дослідження показали, що в фіброзній/фібропластичній стромі ПАПЗ виявляється експресія віментину, гладенько-м'язового актину (α -SMA), десміну і фібронектину. Цитоплазматична експресія віментину визнаного маркера мезенхімальних клітин, визначається в фібробластах та веретеноподібних клітинах стромального компартменту ПАПЗ (Рис.2А), а експресія α -SMA, в нормі притаманна зірчастим клітинам підшлункової залози, спостерігається в зірчастих та фібробластоподібних клітинах (Рис.2Б). В міжклітинному фібрилярно-молекулярному матриці стромального компартменту ПАПЗ визначається експресія фібронектину і десміну (Рис. 3 А.Б)

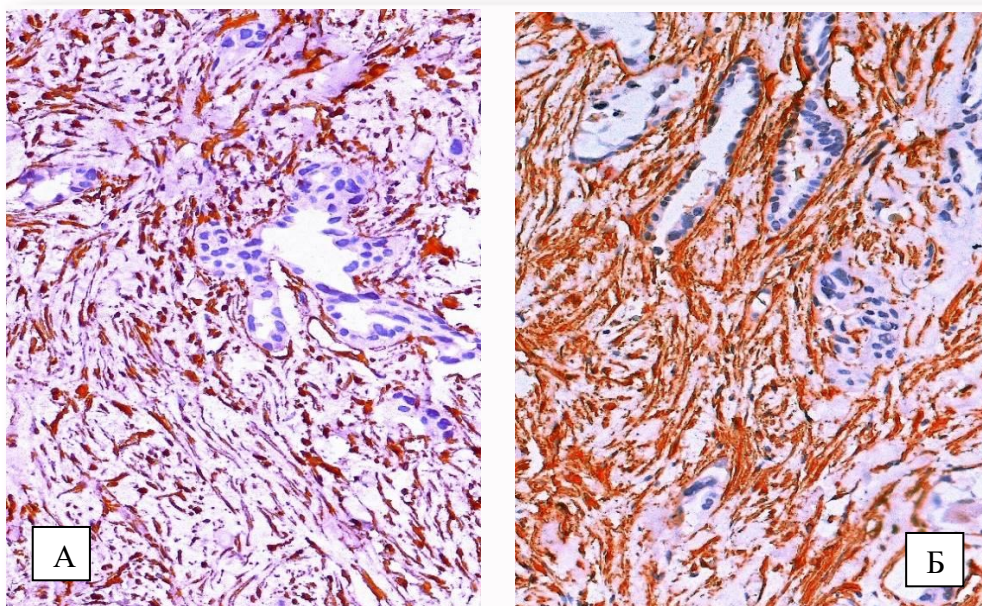


Рис. 2 А.Б. Експресія віментину (А) і гладенько-м'язового актину (Б) в клітинах стромі протокової аденокарциноми підшлункової залози. А Мо а Hu Vimentin Ab-2; Б Мо Alpha Smooth Muscle Actin, Clone 1A4. $\times 200$.

За даними цифрової морфометрії медіана відносної площі експресії віментин-позитивних клітин в стромальному компартменті ПАПЗ складає 16,49 % (Q1=10,64 %, Q3=23,82 %), а медіана відносної площі експресії α -SMA-позитивних клітин дорівнює 17,55 % (Q1=11,43 %, Q3=22,13 %). (табл.3).

Медіана відносної площі експресії фібронектину в фібрилярно-молекулярному матриці стромального компартменту ПАПЗ сягає 76,10 % (Q1=70,23 %; Q3=82,02 %) СПЗМ стромі пухлини. Мінімальний показник відносної площі експресії фібронектину складає 61,12 %, максимальний 86,02 %. Медіана відносної площі експресії десміну в фібрилярно-молекулярному матриці стромі ПАПЗ дорівнює

24,01 % (Q1=21,11 %; Q3=27,31 %). При цьому мінімальний показник відносної площі експресії десміну становить 9,00 %, а максимальний 31,01 %. Таким чином, в міжклітинному фібрилярно-молекулярному матриці стромального компартменту ПАПЗ визначається значна експресія фібронектину і низька десміну.

Обговорення отриманих результатів

Результати проведеного аналізу Національного канцер-реєстру України показали, що в Україні, Запоріжжі і Запорізькій області має місце низький рівень ранньої діагностики раку підшлункової залози, через виявлення раку на 3-4 стадії п'ятирічна виживаність реєструється усього у 3-5,1% хворих. В США показник п'ятирічної виживаності хворих на РПЗ складає

8 %, в країнах Європи дорівнює 4,5 % [15]. Причинами низької виживаності хворих є пізня діагностика РПЗ (виявлення на 3-4 стадії), неможливість радикального хірургічного вида-

лення пухлини через її розповсюдження в прилеглі органи (шлунок, дванадцятипалу кишку, порожнисту вену, печінку) та нечутливість пухлини до хіміотерапії [15].

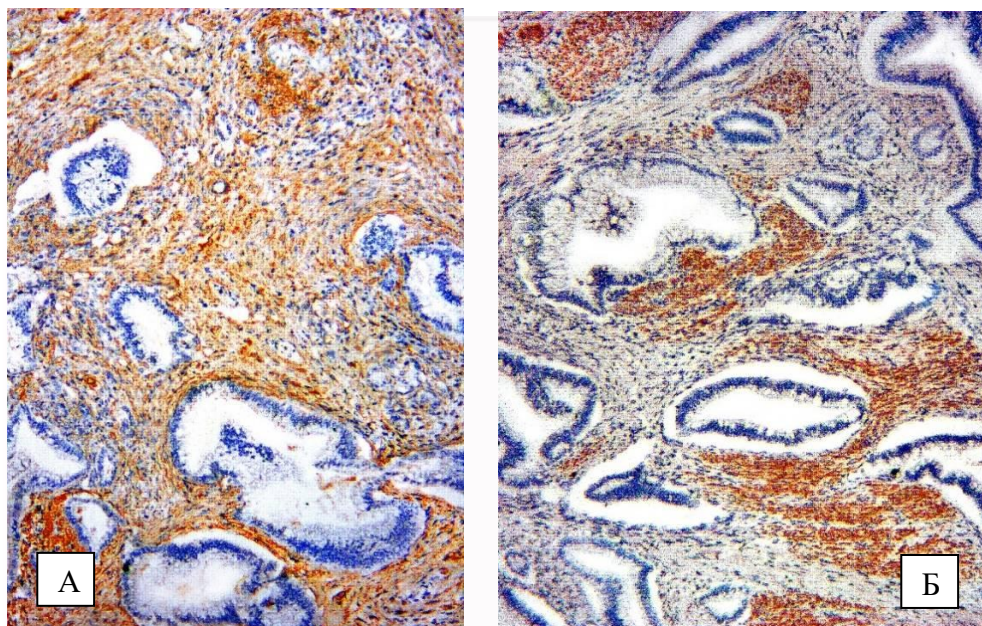


Рис. 3 А,Б. Експресія десміну (А) і фібронектину (Б) в міжклітинному молекулярному матриці стромі протокової аденокарциноми підшлункової залози. А a-Hu Desmin, Clone D33; Б Bb Fibronectin, RTU. ×200.

Таблиця 3
Характеристика відносної площі експресії імуногістохімічних маркерів ракового залозисто-протокового і стромального компартментів протокової аденокарциноми підшлункової залози Me (Q1; Q3), %

	СК7 (n=45)	СК18 (n=45)	Віментин (n=45)	α-SMA (n=45)	Фібронектин (n=10)	Десмін (n=10)
Me	13,03	8,54	16,49	17,55	76,10	24,01
(Q1; Q3)	(8,40; 19,52)	(5,99; 10,23)	(10,64; 23,82)	(11,43; 22,13)	(70,23; 82,02)	(21,11; 27,31)

Нами встановлено, що характерною морфологічною особливістю протокової аденокарциноми підшлункової залози є наявність в пухлині, крім ракового залозисто-протокового компартменту, також значного стромального компартменту, який складає від 67,61 %, до 84,24 % загальної площі пухлини. Визначено, що оптимальним маркером протоково-ракового компартменту ПАПЗ є СК7, експресія якого спостерігається в клітинах атипичних залозисто-протокових і дуктулоподібних структур, у відокремлених ракових клітинах та їх скупченнях в пухлині, а також в епітелії нормальних протоків підшлункової залози. Крім цього, в клітинах раково-протокового компартменту ПАПЗ, а також в ацинарних клітинах підшлункової залози визначається також експресія СК8, 18 і 19. Це співпадає з літературними даними [15,16], за якими в ПАПЗ

визначається імунореактивність до цитокератинів 7, 8, 18, 19, 20, рідше до цитокератину 4. Крім цього, в нормі СК7 та СК18 може давати позитивну реакцію з клітинами епітелію шлунково-кишкового тракту, слинних залоз, жовчогінних шляхів, легень, жіночих статевих шляхів, збірних протоків нирок, а також з перехідним епітелієм, мезотеліальними клітинами і фолікулярними клітинами щитоподібної залози [16].

Результати ІГХ дослідження показали, що в фіброзній/фібропластичній стромі, яка складає стромальний компартмент ПАПЗ, в фібробластах та веретеноподібних клітинах виявляється цитоплазматична експресія віментину, а в фібробластах та веретеноподібних клітинах експресія гладенько-м'язового актину (α-SMA). Значний розвиток десмопластичної стромі ПАПЗ обумовлений, за даними літератури [17],

мезенхімальними стовбуровими клітинами та активованими панкреатичними зірчастими клітинами. В нормальній підшлунковій залозі визначається до 4 % перидуктальних α -SMA-позитивних панкреатичних зірчастих клітин, які активуються та кількісно збільшуються у кілька разів при аденокарциномі підшлункової залози. Мезенхімальні стовбурові клітини диференціюються у канцер-асоційовані фібробласти під впливом трансформуючого фактору росту β (TGF β), що секретується в екзосомах ПАПЗ в позаклітинний матрикс [17]. За даними одних дослідників [18] зростання рівня експресії віментину має сприятливий прогностичний ефект і розглядається в якості терапевтичного фактору. За іншими даними [19,9] має місце зв'язок між зростанням віментин-позитивних клітин в пухлинній стромі і прогресією злоякісного процесу, агресивною інвазією та хіміорезистентністю, а також з активацією фактору транскрипції Slug, який бере участь в ініціації епітеліально-мезенхімальної трансформації. Припускається [18,19], що експресія віментину відповідає за агресивну реакцію десмопластичної строми та за міграцію клітин (за рахунок взаємодії віментину з мікротрубочками цитоскелету клітин та асоційованими моторними білками).

Нами встановлено, що в міжклітинному фібрилярно-молекулярному матриксі стромального компартменту ПАПЗ визначається значна експресія фібрoneктину і низька десміну.

Висновки

1. За результатами аналізу Національного канцер-реєстру в Україні протягом 2005-2019 років визначається тенденція до збільшення захворюваності на рак підшлункової залози, а діаг-

ностика його ранніх стадій залишається на низькому рівні.

2. Характерною особливістю протокової аденокарциноми підшлункової залози є наявність в пухлині, крім ракового залозисто-протокового компартменту, також значного стромального компартменту, який складає від 67,61 %, до 84,24 % загальної площі пухлини.

3. Оптимальним маркером для визначення ракового залозисто-протокового компартменту протокової аденокарциноми підшлункової залози є CK-7, експресія якого чітко визначає залозисто-подібні і протоковоподібні пухлинні структури, а також відокремлені ракові клітини та їх скупчення в пухлині.

4. Медіана відносної площі стромального компартменту складає 78,22 % (Q1=76,86 %; Q3=79,92 %) стандартизованого поля зору гістологічного зрізу протокової аденокарциноми підшлункової залози. Значну частку стромального компартменту пухлини складають віментин-позитивні і α -SMA-позитивні клітини, медіана відносної площі яких дорівнює 16,49 % (Q1=10,64 %, Q3=23,82 %) і 17,55 % (Q1=11,43 %, Q3=22,13 %), відповідно. В фібрилярно-молекулярному матриксі стромального компартменту протокової аденокарциноми підшлункової залози визначається значна експресія фібрoneктину, медіана відносної площі експресії якого сягає 76,10 % (Q1=70,23 %; Q3=82,02 %), а також помірна експресія десміну, медіана відносної площі експресії якого дорівнює 24,01 % (Q1=21,11 %; Q3=27,31 %).

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Літературні джерела References

1. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors./ Prashanth Rawla, Tagore Sunkara, Vinaya Gaduputi World J Oncol. 2019. Vol 10(1). P.10-27- PMID: PMC6396775 PMID: 30834048 doi: 10.14740/wjon1166

2. Tumors of the pancreas Gill A.J., Klimstra D.S., Lam A.K., Washington M.R. In: WHO Classification of Tumours 5th Edition. Vol. 1: Digestive System Tumours. Editorial Board, 2019. P. 295-372. ISBN 978-92-832-4499-8

3. Addressing the challenges of pancreatic cancer: future directions for improving outcomes. Hidalgo M., Cascinu S., Kleeff J., Labianca R., Lohr J.M., Neoptolemos J., Real F.X., Van Laethem J.L., Heinemann V. Pancreatology. 2015. Vol.15(1)/ P.8-18. DOI: 10.1016/j.pan.2014.10.001

4. Pancreatic ductal adenocarcinoma: State-of-

the-art 2017 and new therapeutic strategies. M.Chiaravalli, M. Reni E. M. O'Reilly Cancer Treat Rev. 2017.Vol.60. P.32-43. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.08.007.

5. Morphological Changes in the Cells of the Ductal Adenocarcinoma of the Pancreas at Epithelial-Mesenchymal Transition T. N. Sotnikova, G. R. Setdikova, O. V. Paklina, V. P. Shubin, M. V. Mnikhovich, A. S. Tsukanov, A. A. Karpov, M. M. Tavobilov, S. S. Lebedev, D. S. Ozerova. Journal of anatomy and histopathology. 2019; 8(3): 59-65. DOI: 10.18499/2225-7357-2019-8-3-59-65

6. Targeting Epithelial Mesenchymal Plasticity in Pancreatic Cancer: A Compendium of Preclinical Discovery in a Heterogeneous Disease James H. Monkman, Erik W. Thompson and Shivashankar H. Nagaraj Cancer 2019. Vol. 11(11) P.1745-1757 doi:10.3390/cancers11111745]

7. Epithelial-Mesenchymal Transition in Pancreatic Cancer: A Review Shuai W., Shuai H., and Yu L.S. *Biomed Res Int.* 2017. Vol.5.– P.1-10 doi: 10.1155/2017/2646148
8. Pathology of pancreatic cancer Lena Haeberle, Irene Esposito *Translational Gastroenterology and Hepatology* 2019 Vol. 4(50) P.1-12 doi: 10.21037/tgh.2019.06.02
9. Desmoplasia in pancreatic ductal adenocarcinoma: insight into pathological function and therapeutic potential Andrew Cannon, Christopher Thompson, Bradley R Hall, Maneesh Jain, Sushil Kumar, Surinder K Batra *Genes Cancer.* 2018 Mar;9(3-4):78-86. doi: 10.18632/genesandcancer.171
10. Bulletin of the National Cancer Registry No. 21 "Cancer in Ukraine, 2018-2019"
11. Bulletin of the National Cancer Registry № 17 "Cancer in Ukraine, 2014-2015"
12. Bulletin of the National Cancer Registry № 18 "Cancer in Ukraine, 2015-2016"
13. Bulletin of the National Cancer Registry № 19 "Cancer in Ukraine, 2016-2017"
14. Bulletin of the National Cancer Registry № 20 "Cancer in Ukraine, 2017-2018"
15. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Its Precursor Lesions Histopathology, Cytopathology, and Molecular Pathology Bing Ren, Xiaoying Liu, and Arief A. Suriawinata *The American Journal of PATHOLOGY Discoveries in Basic and Translational Pathobiology* 2019 Jan;189(1):9-21. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2018.10.004>
16. Muin Sami Ahmad Tuffaha, Sergey Gichka, Hans Lother Guido Guski, Immunohistochemical diagnosis of tumors. Kyev, 2013. 224p.
17. Cancer stem cells and mesenchymal stem cells in pancreatic ductal adenocarcinoma V. O. Tumanskyi, I. S. Kovalenko *Pathologia.* Volume 16. No. 1, January April 2019, 131-138p. DOI: 10.14739/2310-1237.2019.1.166476
18. The vimentin intermediate filament network restrains regulatory T cell suppression of graft-versus-host disease C. McDonald-Hyman et al. *The Journal of Clinical Investigation.* 2018. Vol. 128. Issue 10. P. 4604- 4621. <https://doi.org/10.1172/JCI95713>
19. Vimentin Diversity in Health and Disease F. Danielsson et al. *Cells.* 2018. Vol. 7. Issue 10. P. 147. <https://doi.org/10.3390/cells7100147>

Кабаченко В.О. Протокова аденокарцинома підшлункової залози: аналіз первинної діагностики та імуногістохімічні особливості пухлини.

РЕФЕРАТ. Актуальність: На сьогодні рак підшлункової залози (РПЗ) займає 11-ту позицію в усьому світі серед інших онкологічних хвороб. Посідає 5-те місце за показником смертності. С кожним роком рівень захворюваності зростає. Причиною високої смертності є пізня діагностика РПЗ. **Мета:** аналіз первинної діагностики та визначення характерних мікроскопічних і імуногістохімічних особливостей протокової аденокарциноми підшлункової залози. **Методи:** проведено аналіз статистичних даних за канцер реєстром України 2015-2019рр та комплексне патогістологічне та імуногістохімічне дослідження 45 випадків (операційний матеріал хворих на протокову аденокарциному підшлункової залози). **Результати:** За даними канцер-реєстру України в Україні РПЗ діагностують на II та III стадіях, в Запоріжжі і в Запорізькій області діагностика РПЗ відбувається на IV стадії розвитку пухлини. При мікроскопічному дослідженні встановили, що ПАПЗ складається з ракового залозисто-протокового компартменту та значного за об'ємом стромального компартменту, який складає 67,61 84,24 % загальної площі пухлини. Імуногістохімічне дослідження (ІГХ) з використанням первинних антитіл проти α -SMA, віментину, СК7, СК18, десміну, фібронектину. За результатами ІГХ дослідження встановлено, що в раковому епітелії дуктулоподібних та залозистоподібних структур визначається цитоплазматична експресія СК7 (M=13,03 % (Q1=8,40 %; Q3=19,52 %)) та СК18 (M=8,54 % (Q1=5,99 %; Q3=10,23 %)). В стромальному компартменті в фіброблестах та веретеноподібних клітинах визначається експресія віментину (M=16,49 % (Q1=10,64 %, Q3=23,82 %)), а навколо дуктуло-залозистоподібних ракових структур в панкреатичних зірчастих клітинах визначається експресія α -SMA (17,55 % (Q1=11,43 %, Q3=22,13 %)). У фібрилярно-молекулярному матриці ПАПЗ спостерігається значна експресія фібронектину та менш виразна експресія десміну (M=76,10 % (Q1=70,23 %; Q3=82,02 %) та M=24,01 % (Q1=21,11 %; Q3=27,31 %)). **Висновки:** Оптимальним маркером для визначення ракового залозисто-протокового компартменту ПАПЗ є СК-7. В агресивному перебігу ПАПЗ значну роль відіграє добре розвинена фібропластична строма.

Ключові слова: протокова аденокарцинома, підшлункова залоза, десмопластична строма, імуногістохімія, α -SMA, віментин, десмін, фібронектин, СК7, СК18.

Кабаченко В.А. Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы: анализ первичной диагностики и иммуногистохимические особенности опухоли.

РЕФЕРАТ. Актуальность: Сегодня рак поджелудочной железы (РПЖ) занимает 11-ю позицию во

всем мире среди других онкологических заболеваний. Занимает 5-е место по показателю смертности. С каждым годом уровень заболеваемости растет. Причиной высокой смертности является поздняя диагностика рака поджелудочной железы. **Цель:** анализ первичной диагностики и определение характерных микроскопических и иммуногистохимических особенностей протоковой аденокарциномы поджелудочной железы. **Методы:** проведен анализ статистических данных по канцер реестру Украины 2015-2019pp и комплексное патогистологическое и иммуногистохимическое исследование 45 случаев (операционный материал больных протоковой аденокарциномой поджелудочной железы). **Результаты:** По данным канцер-реестра Украины в Украине РПЖ диагностируют на II и III стадиях, в Запорожье и в Запорожской области диагностика рака поджелудочной железы происходит на IV стадии развития опухоли. При микроскопическом исследовании установили, что ПАПЗ состоит из ракового железисто-протокового компартмента и значительного по объему стромального компартмента, который составляет 67,61 84,24% общей площади опухоли. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) с использованием первичных антител против α -SMA, виментина, СК7, СК18, десмина, фибронектина. По результатам ИГХ исследования установлено, что в раковом эпителии дуктулоподобных и железистоподобных структур определяется цитоплазматическая экспрессия СК7 (M = 13,03% (Q1 = 8,40%; Q3 = 19,52%)) и СК18 (M = 8,54% (Q1 = 5,99%; Q3 = 10,23%)). В стромальном компартменте в фибробластах и веретенообразных клетках определяется экспрессия виментина (M = 16,49% (Q1 = 10,64%, Q3 = 23,82%)), а вокруг дуктуло-железистоподобных раковых структур в панкреатических звездчатых клетках определяется экспрессия α -SMA (17,55% (Q1 = 11,43%, Q3 = 22,13%)). В фибриллярно-молекулярном матриксе ПАПЗ наблюдается значительная экспрессия фибронектина и менее выразительная экспрессия десмина (M = 76,10% (Q1 = 70,23%; Q3 = 82,02%) и M = 24,01% (Q1 = 21,11 %; Q3 = 27,31%)). **Выводы:** Оптимальным маркером для определения ракового железисто-протокового компартмента ПАПЖ является СК-7. В агрессивном течении ПАПЖ значительную роль играет хорошо развитая фибропластическая строма.

Ключевые слова: протоковая аденокарцинома, поджелудочная железа, десмопластическая строма, иммуногистохимия, α -SMA, виментин, десмин, фибронектин, СК7, СК18.