

Для цитирования: Ракина Ю.Ю., Завьялова М.В., Крахмаль Н.В., Кошель А.П., Афанасьев С.Г., Вторушин С.В. Морфологические и экспрессионные особенности протоковой аденокарциномы поджелудочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (4): 26–31. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-26-31.

For citation: Rakina Yu. Yu., Zavyalova M. V., Krakhmal N. V., Koshel A. P., Afanasyev S. G., Vtorushin S. V. Morphological and expression features of ductal pancreatic adenocarcinoma. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (4): 26–31. – DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-26-31.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ЭКСПРЕССИОННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОТОВОЙ 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}

ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», г. Северск, Россия¹

634003, г. Северск, ул. Мира, 4. E-mail: tomichca5055@mail.ru¹

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия²

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: krakhmal@mail.ru²

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия³

634050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: krakhmal@mail.ru³

Аннотация

Рак поджелудочной железы является одним из самых неблагоприятных злокачественных новообразований. Лишь у относительно небольшого числа пациентов (около 20 %) на момент постановки диагноза новообразование оценивается как резектабельное, но и в этих случаях прогноз заболевания остается плохим, общая 5-летняя выживаемость не превышает 5 %. 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 особенности протоковой аденокарциномы поджелудочной железы.

Материал и методы. В исследование включено 84 больных раком поджелудочной железы T1–4N0–2M0–1 стадии, в возрасте от 37 до 83 лет, получившие хирургическое лечение. Проводилось морфологическое исследование операционного материала. Во всех случаях гистотип опухоли соответствовал протоковой аденокарциноме поджелудочной железы. Проводка материала, изготовление гистологических препаратов, окраска, иммуногистохимическое исследование осуществлялись по стандартной методике. **Результаты и заключение.** Данное исследование позволило определить особенности морфологии опухоли, а также особенности экспрессии маркеров, ассоциированных с более выраженными инвазивными свойствами опухоли. Результаты данной работы могут быть интересны в плане дальнейшего их сопоставления с параметрами различных форм прогрессирования при раке поджелудочной железы.

Ключевые слова: протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, инвазия, MMP2, Integrin β 1, Integrin β 3, факторы транскрипции.

Рак поджелудочной железы (РПЖ) является одним из самых неблагоприятных злокачественных новообразований, занимая в мире 13-е место по частоте встречаемости и 6-е место в структуре онкологической смертности. В США и Японии РПЖ входит в лидирующую пятёрку в структуре онкологической заболеваемости и смертности [1, 2]. Единственным радикальным методом лечения таких пациентов является хирургическое удаление опухоли, однако лишь у 15–20 % больных на

момент постановки диагноза новообразование оценивают как резектабельное. Однако даже в этом случае прогноз у пациентов с РПЖ остается плохим, общая 5-летняя выживаемость не превышает 5 % [1, 3–5]. К значимым прогностическим факторам относят возраст, размер первичной опухоли, состояние лимфатических узлов, наличие лимфогенных метастазов, а также степень злокачественности (Grade) новообразования [1–3, 6–12].

За последние годы значительно увеличилось количество публикаций, посвященных оценке инвазивных свойств опухоли. Известно, что опухоль, клетки которой обладают высокими инвазивными и миграционными свойствами, в короткие сроки способна к образованию лимфогенных и отдаленных метастазов. В литературе отмечается, 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 рассматривают экспрессию транскрипционных факторов Snail и Twist, которое могут указывать на вероятность эпителиально-мезенхимального перехода, являющегося пусковым элементом для развития и успешной реализации программы метастатического каскада [13–16]. С этой точки зрения изучение морфологии опухоли и особенностей экспрессии маркеров, ассоциированных с повышенными инвазивными свойствами, при раке поджелудочной железы представляется весьма актуальным.

Цель исследования – изучить морфологические и иммуногистохимические особенности протоковой аденокарциномы поджелудочной железы.

Материал и методы

В ретроспективное исследование было включено 84 больных раком поджелудочной железы T1–4N0–2M0–1 стадии в возрасте от 37 до 83 лет, в среднем – $61,5 \pm 10,0$ лет. Пациенты находились на специализированном лечении в ОГАУЗ «Медицинский центр им. Г.К. Жерлова» и ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России Медицинский центр № 2 с 2007 по 2016 г. Большую часть пациентов представляли мужчины – 43 (51 %) человека, средний возраст которых составил $58,6 \pm 9,1$ года. Распространенность опухоли определялась согласно классификации TNM (AJCC, 2010 г.). 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, удаленного во время радикального или паллиативного вмешательства. Во всех случаях гистотип опухоли соответствовал протоковой аденокарциноме поджелудочной железы (рекомендации ВОЗ; Женева, 2010). Материал фиксировался в 10–12 % растворе нейтрального формалина. Проводка материала и изготовление гистологических препаратов осуществлялись по стандартной методике. Препараты окрашивались гематоксилином и эози-

ном. Исследование выполнялось с применением светового микроскопа «Axio Lab.A1» (Carl Zeiss, Германия) и гистосканера MIRAX MIDI (Carl Zeiss, Германия).

При морфологическом исследовании 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 строении вокруг разных типов структур паренхиматозного компонента определяли наличие ретракции. Ретракцией считали артефициальную «щель» между клетками структур паренхиматозного компонента и окружающим матриксом. В строении опухоли оценивали выраженность фиброза и воспалительной инфильтрации по 3-балльной системе (1 балл – слабо, 2 балла – умеренно, 3 балла – резко выражен).

Иммуногистохимическое исследование осуществляли по стандартной методике. Применяли антитело фирмы «Dako» к Ki67 (клон MIB-1, RTU, мышиные). 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 $\times 400$). Кроме того, применяли антитела фирмы Abcam Anti-EGFR antibody [EP38Y] ab52894 (кроличьи моноклональные 1:100); Anti- β -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 (мышиные 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

При морфологическом исследовании чаще (61 %) 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. Наиболее часто в опухолях определялись железистоподобные структуры (88 %), реже – трабекулярные (28 %; $p=0,0000$), солидные структуры (19 %; $p=0,0000$) и дискретные группы опухолевых клеток (28 %; $p=0,0000$). В каждом конкретном случае в паренхиматозном компоненте опухоли чаще наблюдалось сочетание нескольких типов структур (от 1 до 4). Чаще встречались мономорфные опухоли (61 %), представленные исключительно железистоподобными структурами.

Изучение степени выраженности клеточного полиморфизма показало, что чаще выявляются 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 поджелудочной железы чаще 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 встречаются 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 %) пациентов. Ретракция вокруг паренхиматозных структур опухоли определялась в 12 (14 %) наблюдениях.

В исследовании изучены особенности экспрессии маркеров, ассоциированных с повышенными инвазивными свойствами опухолевой ткани (табл. 1). Отчетливо видно, что относительно других структур опухолевой ткани экспрессия MMP2 значимо чаще наблюдалась в трабекулярных структурах и в дискретных группах клеток. Позитивная экспрессия интегрин $\beta 1$ в дискретных группах опухолевых клеток наблюдалась реже, чем в других структурах. Оценка интегрин $\beta 3$, EGFR, транскрипционных факторов Twist и Snail показала, что наряду с дискретными клетками позитивная экспрессия данных маркеров чаще определялась и в трабекулярных структурах по сравнению с локализацией экспрессии в железистоподобных и солидных структурах (табл. 1). И, напротив, позитивная экспрессия β -катенина реже встречалась именно в трабекулярных структурах и в группах опухолевых клеток по сравнению с другими структурами инфильтративного компонента.

Интенсивность экспрессии интегрин $\beta 1$, определяемая 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 сопоставлении данного показателя в железисто-

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	Наличие экспрессии маркеров						
	Количество больных						
	MMP2	Snail	Twist	Integrin $\beta 1$	Integrin $\beta 3$	β -катенин	EGFR
Железистоподобные	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 %) $p_1=0,0009$ $p_3=0,002$
Солидные	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 %) $p_1=0,0006$ $p_3=0,002$

Таблица 2

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

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

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

Уровень экспрессии изучаемых маркеров в разных структурах инфильтративного компонента протоковой аденокарциномы поджелудочной железы представлен в табл. 2. Уровень экспрессии MMP2 во всех структурах был высоким, варьировался в пределах от 92,2 до 99,0 %, не различался в разных структурах паренхиматозного компонента новообразования (табл. 2). Кроме того, в трабекулярных структурах определялась меньшая экспрессия интегрин β 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 железиноподобных и солидных структур опухоли. При этом уровень экспрессии интегрин β 3, EGFR, маркеров Snail и Twist в разных структурах паренхиматозного компонента опухоли значимо не различался (табл. 2).

Изучение пролиферативной активности опухоли показало, что уровень экспрессии Ki67 выше в трабекулярных структурах (n=22, 17,1 \pm 6,6 %) по сравнению с таковым в железиноподобных (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 железиноподобными (p=0,000) и солидными структурами (p=0,0007).

Таким образом, установлено, что протоковая аденокарцинома поджелудочной железы характеризуется морфологической неоднородностью, однако чаще инфильтративный компонент опухоли представлен исключительно железиноподобными 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. Отмечено, что относительно других структур опухолевой ткани экспрессия MMP2 значимо чаще регистрируется в трабекулярных структурах и в дискретных группах клеток. Экспрессия интегрин β 1 в дискретных группах опухолевых клеток значимо реже была позитивной по сравнению с другими структурами паренхимы опухоли. Оценка таких маркеров, как EGFR, интегринов семейства β 3, транскрипционных факторов Twist и Snail выявила, что наряду с дискретными клетками позитивная экспрессия перечисленных молекул чаще определяется и в трабекулярных структурах по сравнению с железиноподобными и солидными структурами. Противоположная картина была отмечена относительно экспрессии β -катенина, реже она определялась именно в трабекулярных структурах и в группах опухолевых клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kimura K., Amano R., Nahata B., Yamazoe S., Hirata K., Murata A., Miura K., Nishio K., Hirakawa T., Ohira M., Hirakawa K. Clinical and pathological features of five-year survivors after pancreatotomy for pancreatic adenocarcinoma. *World J Surg Oncol.* 2014 Nov 27; 12: 360. doi: 10.1186/1477-7819-12-360.

2. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012 Jan-Feb; 62 (1): 10–29. doi: 10.3322/caac.20138.

3. Zuckerman D.S., Ryan D.P. Adjuvant therapy for pancreatic cancer: a review. *Cancer.* 2008 Jan 15; 112 (2): 243–9.

4. Gerry J.M., Poultides G.A. Surgical Management of Pancreatic Cysts: A Shifting Paradigm Toward Selective Resection. *Dig Dis Sci.* 2017 Jul; 62 (7): 1816–1826. doi: 10.1007/s10620-017-4570-6.

5. Weinberg B.A., Philip P.A., Salem M.E. Evolving standards of care for resected pancreatic cancer. Clin Adv Hematol Oncol. 2017 Feb; 15 (2): 141–150.

6. Riediger H., Keck T., Wellner U., zur Hausen A., Adam U., Hopt U.T., Makowiec F. The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer. J Gastrointest Surg. 2009 Jul; 13 (7): 1337–44. doi: 10.1007/s11605-009-0919-2.

7. Sierzega M., Popiela T., Kulig J., Nowak K. The ratio of meta-static/resected lymph node is an independent prognostic factor in patients with node-positive pancreatic head cancer. Pancreas. 2006 Oct; 33 (3): 240–5.

8. Zacharias T., Jaeck D., Oussoultzoglou E., Neuville A., Bachellier P. Impact of lymph node involvement on long-term survival after R0 pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas. J Gastrointest Surg. 2007 Mar; 11 (3): 350–6.

9. Lim J.E., Chien M.W., Earle C.C. Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients. Ann Surg. 2003 Jan; 237 (1): 74–85.

10. Schnelldorfer T., Ware A.L., Sarr M.G., Smyrk T.C., Zhang L., Qin R., Gullerud R.E., Donohue J.H., Nagorney D.M., Farnell M.B. Long-term survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: is cure possible? Ann Surg. 2008 Mar; 247 (3): 456–62. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181613142.

11. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. World Health Organization. 2010; 417.

12. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера. 2002; 312.

13. Principe M., Borgoni S., Cascione M., Chattaragada M.S., Ferri-Borgogno S., Capello M., Bulfamante S., Chapelle J., Di Modugno F., Defilippi P., Nisticò P., Cappello P., Riganti C., Leporatti S., Novelli F. Alpha-enolase (ENO1) controls alpha v/beta 3 integrin expression and regulates pancreatic cancer adhesion, invasion, and metastasis. J Hematol Oncol. 2017; 10 (1): 16. doi: 10.1186/s13045-016-0385-8.

14. Rebelo T.M., Chetty C.J., Ferreira E., Weiss S.F. Anti-LRP/LR-specific antibody IgG1-iS18 impedes adhesion and invasion of pancreatic cancer and neuroblastoma cells. BMC Cancer. 2016 Nov 24; 16 (1): 917.

15. Krakhmal N.V., Zavyalova M.V., Denisov E.V., Perelmuter V.M., Vtorushin S.V. Cancer invasion: patterns and mechanism. Acta Naturae. 2015 Apr-Jun; 7 (2): 17–28.

16. Topalovski M., Brekken R.A. Matrix control of pancreatic cancer: New insights into fibronectin signaling. Cancer Lett. 2016 Oct 10; 381 (1): 252–8. doi: 10.1016/j.canlet.2015.12.027.

Поступила 26.04.17

Принята в печать 26.06.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ракина Юлия Юрьевна, врач-хирург хирургического отделения № 3 Медицинского центра № 2, Сибирский федеральный научно-клинический центр ФМБА России (г. Северск, Россия). E-mail: tomichca5055@mail.ru.

Завьялова Марина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет; ведущий научный сотрудник отделения патологической анатомии и цитологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: zavyalovamv@mail.ru. SPIN-код: 1229-0323.

Крахмаль Надежда Валерьевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет; врач-патологоанатом отделения патологической анатомии и цитологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: krakhmal@mail.ru. SPIN-код: 1543-6546.

Кошель Андрей Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия). E-mail: petrovichi001@mail.ru. SPIN-код: 3403-0894.

Афанасьев Сергей Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник торако-абдоминального отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9206-3037.

Вторушин Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет; ведущий научный сотрудник отделения патологической анатомии и цитологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: vtorushin@rambler.ru. SPIN-код: 2442-4720.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

MORPHOLOGICAL AND EXPRESSION FEATURES OF DUCTAL PANCREATIC ADENOCARCINOMA

Yu.Yu. Rakina¹, M.V. Zavyalova^{2,3}, N.V. Krakhmal^{2,3}, A.P. Koshel², S.G. Afanasyev³, S.V. Vtorushin^{2,3}

Siberian Federal Scientific-Clinical Center of the Federal Medical-Biological Agency, Seversk, Tomsk region, Russia¹

4, Mira Str., 634003-Seversk, Tomsk region, Russia. E-mail: tomichca5055@mail.ru¹

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²

2, Moskovsky tract, 634050-Tomsk, Russia. E-mail: krakhmal@mail.ru²

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia³

5, Kooperativny Str., 634009-Tomsk, Russia. E-mail: krakhmal@mail.ru³

Abstract

Pancreatic cancer is one of the most unfavorable malignancies. Approximately 20 % of patients with pancreatic cancer have resectable disease at the time of diagnosis, however the prognosis of the disease in these patients remains poor, and the overall 5-year survival rate is only 5 %. The evaluation of morphological features, as well as features of the expression of markers that determine the invasive potential of such neoplasms, can serve in the future as a fundamental basis in solving problems concerning prognostic factors in pancreatic cancer. **The purpose of the study** was to evaluate morphological and immunohistochemical features of pancreatic ductal adenocarcinoma. **Material and methods.** The study included 84 patients with stage T1–4N0–2M0–1 pancreatic cancer. The age range was from 37 to 83 years. Surgery was the main treatment option. Morphological examination of surgical specimens showed that the tumor histotype corresponded to pancreatic ductal adenocarcinoma. The preparation of histological specimens and immunohistochemical staining were carried out according to standard procedures. **Results and conclusion.** This study allowed us to determine the features of tumor morphology, as well as the features of expression of markers associated with more pronounced invasive properties of the tumor. The results of this study may be of interest in terms of their further comparison with the parameters of various forms of progression in pancreatic cancer.

Key words: pancreatic ductal adenocarcinoma, invasion, MMP2, Integrin β 1, Integrin β 3, transcription factors.

REFERENCES

1. Kimura K., Amano R., Nahata B., Yamazoe S., Hirata K., Murata A., Miura K., Nishio K., Hirakawa T., Ohira M., Hirakawa K. Clinical and pathological features of five-year survivors after pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma. *World J Surg Oncol.* 2014 Nov 27; 12: 360. doi: 10.1186/1477-7819-12-360.
2. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012 Jan-Feb; 62 (1): 10–29. doi: 10.3322/caac.20138.
3. Zuckerman D.S., Ryan D.P. Adjuvant therapy for pancreatic cancer: a review. *Cancer.* 2008 Jan 15; 112 (2): 243–9.
4. Gerry J.M., Poultides G.A. Surgical Management of Pancreatic Cysts: A Shifting Paradigm Toward Selective Resection. *Dig Dis Sci.* 2017 Jul; 62 (7): 1816–1826. doi: 10.1007/s10620-017-4570-6.
5. Weinberg B.A., Philip P.A., Salem M.E. Evolving standards of care for resected pancreatic cancer. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2017 Feb; 15 (2): 141–150.
6. Riediger H., Keck T., Wellner U., zur Hausen A., Adam U., Hopt U.T., Makowiec F. The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg.* 2009 Jul; 13 (7): 1337–44. doi: 10.1007/s11605-009-0919-2.
7. Sierzega M., Popiela T., Kulig J., Nowak K. The ratio of metastatic/resected lymph node is an independent prognostic factor in patients with node-positive pancreatic head cancer. *Pancreas.* 2006 Oct; 33 (3): 240–5.
8. Zacharias T., Jaeck D., Oussoultzoglou E., Neuville A., Bachellier P. Impact of lymph node involvement on long-term survival after R0 pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Surg.* 2007 Mar; 11 (3): 350–6.
9. Lim J.E., Chien M.W., Earle C.C. Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients. *Ann Surg.* 2003 Jan; 237 (1): 74–85.
10. Schnelldorfer T., Ware A.L., Sarr M.G., Smyrk T.C., Zhang L., Qin R., Gullerud R.E., Donohue J.H., Nagorney D.M., Farnell M.B. Long-term survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: is cure possible? *Ann Surg.* 2008 Mar; 247 (3): 456–62. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181613142.
11. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. World Health Organization. 2010; 417.
12. Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. The use of STATISTICA software. Moscow, 2002; 312. [in Russian]
13. Principe M., Borgoni S., Cascione M., Chattaragada M.S., Ferri-Borgogno S., Capello M., Bulfamante S., Chapelle J., Di Modugno F., Defilippi P., Nisticò P., Cappello P., Riganti C., Leporatti S., Novelli F. Alpha-enolase (ENO1) controls alpha v/beta 3 integrin expression and regulates pancreatic cancer adhesion, invasion, and metastasis. *J Hematol Oncol.* 2017; 10 (1): 16. doi: 10.1186/s13045-016-0385-8.
14. Rebelo T.M., Chetty C.J., Ferreira E., Weiss S.F. Anti-LRP/LR-specific antibody IgG1-iS18 impedes adhesion and invasion of pancreatic cancer and neuroblastoma cells. *BMC Cancer.* 2016 Nov 24; 16 (1): 917.
15. Krakhmal N.V., Zavyalova M.V., Denisov E.V., Perelmutter V.M., Vtorushin S.V. Cancer invasion: patterns and mechanism. *Acta Naturae.* 2015 Apr-Jun; 7 (2): 17–28.
16. Topalovski M., Brekken R.A. Matrix control of pancreatic cancer: New insights into fibronectin signaling. *Cancer Lett.* 2016 Oct 10; 381 (1): 252–8. doi: 10.1016/j.canlet.2015.12.027.

Received 26.04.17
Accepted 26.06.17

ABOUT THE AUTHORS

Rakina Yulia Yu., MD, Surgery Department, Siberian Federal Scientific-Clinical Center of the Federal Medical-Biological Agency (Seversk, Russia). E-mail: tomichca5055@mail.ru.

Zavyalova Marina V., MD, Professor, Head of Pathological Anatomy Department of Siberian State Medical University; Senior Researcher of the Department of Pathological Anatomy and Cytology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: zavyalovamv@mail.ru. SPIN code: 1229-0323.

Krakhmal Nadezhda V., MD, PhD, Pathological Anatomy Department, Siberian State Medical University, Department of Pathological Anatomy and Cytology (Tomsk, Russia). E-mail: krakhmal@mail.ru. SPIN-code: 1543-6546.

Koshel Andrey P., MD, Professor, Head of the Department of surgery with the course of mobilization training and medicine of accidents, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: petrovichio01@mail.ru. SPIN-code: 3403-0894.

Afanasyev Sergey G., MD, DSc., Leading Researcher, Thoracic and Abdominal Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Medical Science (Tomsk, Russia). E-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9206-3037.

Vtorushin Sergey V., MD, Professor, Pathological Anatomy Department, Siberian State Medical University; Senior Researcher of the Department of Pathological Anatomy and Cytology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Medical Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: wtorushin@rambler.ru. SPIN-code: 2442-4720.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests