

УДК 616.37-006.66-018
DOI: 10.36979/1694-500X-2025-25-1-44-55

КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ СПЕЦИФИЧЕСКИМИ ОНКОМАРКЕРАМИ СА 19-9, РЭА И ТИПОМ ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ОПУХОЛЕЙ БИЛИОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

*Ф.С. Рахимова, Б.Х. Бебезов, Э.А. Суров,
О.А. Шимкина, Т.А. Абдылдаев, Т.М. Уметалиев*

Аннотация. В структуре новообразований органов билиопанкреатодуоденальной зоны преобладающее место занимает рак периампулярной зоны, где, в свою очередь, около 90 % составляют новообразования головки поджелудочной железы. Систематическое патологическое обследование и отчетность по образцам резекции поджелудочной железы после терапии важны как для послеоперационного ведения, так и для прогнозирования для пациентов с аденокарциномой протоков поджелудочной железы. Однако патологическая оценка образцов поджелудочной железы, резецированных после неoadъювантной терапии, является сложной и трудной задачей для патологов. Цель исследования – определение частоты встречаемости патогистологического типа опухолей билиопанкреатодуоденальной зоны, корреляции между типом дифференцировки опухоли и уровнем онкомаркеров (РЭА и СА19-9). Исследование проводилось на базе клиники им. И.К. Ахунбаева при Национальном госпитале Министерства здравоохранения Кыргызской Республики и отделения патогистологии Национального центра онкологии и гематологии, г. Бишкека. За период с 2009 по 2023 г. выполнено 85 гастропанкреатодуоденальных резекций по поводу злокачественных новообразований билиопанкреатодуоденальной зоны. Операционный материал изучался макро- и микроскопически. Для гистологического исследования вырезались кусочки из наиболее измененных участков операционного материала. После гистологического исследования морфологический диагноз среди больных разделен следующим образом: аденокарцинома поджелудочной железы диагностирована у 54 больных (63,5 %), аденокарцинома двенадцатиперстной кишки – 5 больных (5,9 %), аденокарцинома Фатерова сосочка – 12 больных (14,1%), холангиокарцинома дистального отдела холедоха – 7 больных (8,2 %), нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы – 4 больных (4,7 %), солидная псевдо-папиллярная опухоль поджелудочной железы (опухоль Франца) – 2 больных (2,4 %), лимфосаркома забрюшинного пространства – 1 больной (1,2 %). Нами проверена корреляция между гистотипом опухоли, ее дифференцировки и уровнем онкомаркеров (РЭА, СА19-9). С достоверностью $P < 0,05$ ($P = 0,036$) мы отмечаем связь уровня РЭА со степенью дифференцировки опухоли, а именно: чем ниже дифференцировка, тем выше уровень РЭА. С достоверностью $P < 0,05$ ($P = 0,045$) мы отмечаем связь уровня СА 19-9 со степенью дифференцировки опухоли, а именно: чем ниже дифференцировка, тем выше уровень СА 19-9. По данным патогистологического исследования, аденокарцинома поджелудочной железы встречается в подавляющем количестве пациентов, которым произведена гастропанкреатодуоденальная резекция, а именно в 63,5 % наблюдений. Проведя корреляцию между гистологическим типом опухоли, ее дифференцировкой мы отметили, что уровень онкомаркеров коррелирует с дифференцировкой опухоли, а именно: чем выше уровень РЭА, СА 19-9, тем ниже дифференцировка опухоли ($P < 0,05$).

Ключевые слова: гастропанкреатодуоденальная резекция; опухоли билиопанкреатодуоденальной зоны; аденокарцинома поджелудочной железы; солидная псевдо-папиллярная опухоль; нейроэндокринная опухоль; РЭА; СА19-9; степень дифференцирования.

**СА 19-9 СПЕЦИФИКАЛЫК ШИШИК МАРКЕРИ, РЭА ЖАНА
БИЛИОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛДЫК ЗОНАНЫН ШИШИКТЕРИНИН
ГИСТОЛОГИЯЛЫК ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ТҮРҮНҮН ОРТОСУНДАГЫ КОРРЕЛЯЦИЯ**

*Ф.С. Рахимова, Б.Х. Бебезов, Э.А. Суров,
О.А. Шимкина, Т.А. Абдылдаев, Т.М. Уметалиев*

Аннотация. Билиопанкреатодуоденалдык зона органдарынын неоплазмаларынын структурасында периапулярдык зонанын рагы басымдуу орунду ээлейт, мында өз кезегинде уйку безинин башынын неоплазмалары 90% ке жакынын түзөт. Системалуу патологиялык экспертиза жана терапиядан кийин уйку безинин резекциясынын үлгүлөрү боюнча отчеттуулук операциядан кийинки башкаруу үчүн да, уйку безинин каналынын аденокарциномасы бар бейтаптар үчүн да маанилүү. Бирок, неоадьювант терапиясынан кийин резекцияланган уйку безинин үлгүлөрүн патологиялык баалоо патологдор үчүн кыйын жана татаал иш. Изилдөөнүн максаты-билиопанкреатодуоденалдык зонанын шишиктеринин патогистологиялык түрүнүн пайда болуу жыштыгын аныктоо, шишиктин дифференциациясынын түрү менен шишик маркерлеринин деңгээлинин ортосундагы корреляция (РЭА жана СА19-9). Изилдөө Кыргыз Республикасынын Саламаттыкты сактоо министрлигинин Улуттук госпиталынын алдындагы И.К. Ахунбаев аптындагы клиниканын базасында жана Бишкек шаарындагы Улуттук онкология жана гематология борборунун патогистология бөлүмүндө жүргүзүлгөн. 2009–2023-жылдар аралыгында билиопанкреатодуоденалдык зонанын залалдуу шишиктери боюнча 85 гастропанкреатодуоденалдык резекция аткарылган. Операциялык материал макро жана микроскопиялык жактан изилденген. Гистологиялык изилдөө үчүн операциялык материалдын эң өзгөртүлгөн жерлеринен кесимдер кесилген. Гистологиялык изилдөөдөн кийин оорулуулардын арасында морфологиялык диагноз төмөнкүчө бөлүнгөн: уйку безинин аденокарциномасы 54 оорулууда (63,5 %), он эки эли ичеге карын аденокарциномасы – 5 оорулуу (5,9 %), Ватер папилласынын аденокарциномасы – 12 оорулуу (14,1 %), жалпы өт түтүгү холангиокарциномасы – 7 оорулуу (8,2 %), уйку безинин нейроэндокриндик шишиги – 4 оорулуу (4,7 %), уйку безинин катуу псевдо-папиллярдык шишиги (Франц шишиги) – 2 оорулуу (2,4 %), ретроперитонеалдык лимфосаркома – 1 оорулуу (1,2 %). Биз шишиктин гистопипинин, анын дифференциациясынын жана шишик маркерлеринин деңгээлинин ортосундагы корреляцияны (РЭА, СА19-9) аныктадык. Ишенимдүүлүк менен $P < 0,05$ ($P = 0,036$) биз РЭА деңгээлин шишиктин дифференциациясы менен байланыштырабыз, тактап айтканда, дифференциация канчалык төмөн болсо, РЭА деңгээли ошончолук жогору болот. Ишенимдүүлүк менен $P < 0,05$ ($P = 0,045$) биз СА 19-9 деңгээлин шишиктин дифференциациясы менен байланыштырабыз, тактап айтканда, дифференциация канчалык төмөн болсо, СА 19-9 деңгээли ошончолук жогору болот. Патогистологиялык изилдөө боюнча уйку безинин аденокарциномасы өндүрүлгөн бейтаптардын басымдуу санында кездешет гастропанкреатодуоденалдык резекция, тактап айтканда, байкоолордун 63,5 %. Шишиктин гистологиялык түрүнүн ортосундагы корреляцияны жүргүзүп, анын дифференциациясы биз шишик маркерлеринин деңгээли шишиктин дифференциациясы менен байланышта экендигин, тактап айтканда, РЭА, СА 19-9 деңгээли канчалык жогору болсо, шишиктин дифференциациясы ошончолук төмөн болот ($P < 0,05$).

Түйүндүү сөздөр: гастропанкреатодуоденалдык резекция; билиопанкреатодуоденалдык зонанын шишиктери; уйку безинин аденокарциномасы; катуу псевдо-папиллярдык шишик; нейроэндокриндик шишик; РЭА; СА19-9; дифференциация даражасы.

**CORRELATION BETWEEN SPECIFIC CANCER MARKERS CA 19-9,
REA AND THE TYPE OF HISTOLOGICAL DIFFERENTIATION
OF TUMORS OF THE BILIOPANCREATODUODENAL ZONE**

*F.S. Rakhimova, B.H. Bebezov, E.A. Surov,
O.A. Shimkina, T.A. Abdylidaev, T.M. Umetaliev*

Abstract. In the structure of neoplasms of the organs of the biliopancreatoduodenal zone, cancer of the periampular zone occupies a predominant place, where, in turn, about 90 % are neoplasms of the head of the pancreas. Systematic pathological examination and reporting of pancreatic resection samples after therapy are important for both postoperative management and prognosis for patients with pancreatic duct adenocarcinoma. However, the pathological evaluation of pancreatic samples resected after neoadjuvant therapy is a complex and difficult task for pathologists. The aim of the study is to determine the frequency of occurrence of the pathohistological type of tumors of the biliopancreatoduodenal zone, the correlation between the type of tumor differentiation and the level of cancer markers (REA and CA19-9). The study was conducted on the basis of the I.K. Akhunbayev Clinic at the National Hospital of the Ministry of Health of the Kyrgyz

Republic and the Department of Pathohistology of the National Center of Oncology and Hematology, Bishkek. From 2009 to 2023, 85 gastropancreatoduodenal resections were performed for malignant neoplasms of the biliopancreatoduodenal zone. The surgical material was studied macro- and microscopically. For histological examination, pieces were cut from the most altered sections of the surgical material. After histological examination, the morphological diagnosis among the patients was divided as follows: pancreatic adenocarcinoma was diagnosed in 54 patients (63.5 %), adenocarcinoma duodenum – 5 patients (5.9 %), adenocarcinoma of the Vater papilla – 12 patients (14.1 %), cholangiocarcinoma of the OGP – 7 patients (8.2 %), neuroendocrine tumor of the pancreas – 4 patients (4.7 %), solid pseudo-papillary tumor of the pancreas (Franz tumor) – 2 patients (2.4 %), retroperitoneal lymphosarcoma – 1 patient (1.2 %). We verified the correlation between the histotype of the tumor, its differentiation and the level of cancer markers (REA, CA19-9). With a confidence of $P < 0.05$ ($P = 0.036$), we note a relationship between the level of REA and the degree of differentiation of the tumor, namely, the lower the differentiation, the higher the level of REA. With a confidence of $P < 0.05$ ($P = 0.045$), we note a relationship between the level of CA 19-9 and the degree of differentiation of the tumor, namely, the lower the differentiation, the higher the level of CA 19-9. According to the pathohistological study, pancreatic adenocarcinoma occurs in the overwhelming number of patients undergoing gastropancreatoduodenal resection, namely in 63.5 % of cases. After correlating the histological type of tumor and its differentiation, we noted that the level of cancer markers correlates with tumor differentiation, namely, the higher the level of REA, CA 19-9, the lower the tumor differentiation ($P < 0.05$).

Keywords: gastropancreatoduodenal resection; tumors of the biliopancreatoduodenal zone; pancreatic adenocarcinoma; solid pseudo-papillary tumor; neuroendocrine tumor; REA; CA19-9; degree of differentiation.

Введение. В структуре новообразований органов билипанкреатодуоденальной зоны преобладающее место занимает рак периампулярной зоны, где, в свою очередь, около 90 % составляют новообразования головки поджелудочной железы.

Рак поджелудочной железы является крайне трудно поддающейся к лечению злокачественной опухолью и является седьмой по значимости причиной глобальной смертности от рака в развитых странах [1] и четвертой по распространенности во всем мире [2]. По оценкам GLOBOCAN (ВОЗ, 2022), рак поджелудочной железы занял 12-е место среди наиболее распространенных видов рака в мире, насчитывая 510 992 новых случаев и вызывая 467 409 смертей (4,2 % всех смертей, вызванных раком) в 2022 году [1]. Заболеваемость и смертность от рака поджелудочной железы во всем мире коррелируют с увеличением возраста и несколько чаще встречаются у мужчин, чем у женщин [1]. Несмотря на прогресс в изучении потенциальных факторов риска, вызывающих рак поджелудочной железы, и появление новых инструментов для ранней диагностики, по оценкам, заболеваемость будет расти и в 2040 году будет зарегистрировано 355 317 новых случаев.

Пациенты с аденокарциномой протоков поджелудочной железы (АППЖ) имеют плохой прогноз с удручающим пятилетним показателем выживаемости приблизительно 8,5 % [1]. Было показано, что традиционный подход адьювантной терапии улучшает выживаемость пациентов

с АППЖ по сравнению с одной лишь хирургической резекцией [2–4]. Однако АППЖ часто рецидивирует после хирургической резекции, и выживаемость пациентов с АППЖ за последние 25 лет улучшилась лишь незначительно [5]. В качестве альтернативного подхода к лечению неoadьювантная терапия все чаще используется для лечения пациентов с потенциально резектабельным АППЖ [6]. В настоящее время неoadьювантная терапия является стандартом лечения, рекомендованным Национальным комплексным онкологическим сообществом для пациентов с погранично резектабельным АППЖ и пациентов высокого риска [7].

Систематическое патологическое обследование и отчетность по образцам резекции поджелудочной железы после терапии важны как для послеоперационного ведения, так и для прогнозирования для пациентов с АППЖ [8–16]. Однако патологическая оценка образцов поджелудочной железы, резецированных после неoadьювантной терапии, является сложной и трудной задачей для патологов. Эти образцы, как правило, имеют обширный фиброз, вызванный терапией, скрывающий границу между опухолью и прилегающей неопухолевым паренхимой поджелудочной железы, что делает общую идентификацию опухоли, границ опухоли и измерение размера опухоли, необходимые для стадирования, чрезвычайно сложными [17–19]. До сих пор не существует надежных маркеров, позволяющих различать десмоплазию, связанную с раком, и фиброз, вызванный терапией [20].

Наличие уже существующего фиброза, связанного с обструктивными изменениями, не связанными с неoadьювантным лечением, у части пациентов еще больше усложняет этот анализ. У пациентов, чьи опухоли имеют выраженный ответ на лечение, опухоль может быть не идентифицирована макроскопически, и может потребоваться обширный отбор проб для определения микроскопических очагов жизнеспособной карциномы [17]. В настоящее время не существует общепринятых на международном уровне рекомендаций по патологической оценке образцов после гастроэнтероуденальной резекции.

Для диагностики новообразований в преоперационный период используют показатели онкомаркеров, которые в совокупности с МРТ, МСКТ повышают показатели чувствительности и специфичности до 90 %.

Основными онкомаркерами для патологии билиопанкреатодуоденальной зоны являются РЭА и СА19-9.

РЭА – это гликопротеин с молекулярной массой 200 кДа, который в норме образуется из эмбрионального энтодермального эпителия плода и контролируется онкогенами плода, принадлежит к семейству иммуноглобулинов. Он тесно связан с различными функциями эндотелиальных клеток, включая адгезию, пролиферацию и миграцию клеток как *in vivo*, так и *in vitro*. Он присутствует на внутрипросветной стороне клеточной мембраны нормальных клеток и, как полагают, ингибирует апоптоз и, следовательно, участвует в патогенезе опухолей. У здоровых некурящих взрослых уровень РЭА считается в пределах нормы на уровне $\leq 3,0$ мкг/л, у курильщиков уровень ≤ 5 , мкг/л считается в пределах нормы.

СА 19-9 представляет собой гликопротеиновый комплекс клеточной поверхности, сиалированный антиген группы крови Льюиса. Он является основным онкомаркером при обсуждении диагностики, прогноза и рецидива протоковой аденокарциномы поджелудочной железы. Согласно разным литературным данным, комбинация СА19-9 и РЭА повышает чувствительность по сравнению с одним СА19-9 до 90 %, а специфичность – на 84 %. У здоровых взрослых

уровень СА 19-9 в норме считается в пределах от 0 до 34 Ед/мл.

Цель исследования – определить частоту встречаемости патогистологического типа опухолей билиопанкреатодуоденальной зоны, определить корреляцию между типом дифференцировки опухоли и уровнем онкомаркеров (РЭА и СА19-9).

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе клиники имени И.К. Ахунбаева при Национальном госпитале Министерства здравоохранения Кыргызской Республики и отделения патогистологии Национального центра онкологии и гематологии г. Бишкека. За период с 2009 по 2023 г. выполнено 85 ГПДР по поводу злокачественных новообразований билиопанкреатодуоденальной зоны.

Распределение по полу среди больных было следующим: мужчин было 69 (80 %), женщин – 16 (20 %). Возраст больных был в пределах от 16 до 81 года, средний возраст пациентов составил $57,8 \pm 1,5$ года. Наибольшее количество больных приходится на средний и пожилой возраст (84,7 %).

Операции по поводу опухоли головки поджелудочной железы были проведены 59 больным (70,5 %), по поводу опухоли большого дуоденального сосочка – 12 (14,2 %), по поводу опухоли дистального отдела холедоха – 7 (8,2 %), по поводу опухоли двенадцатиперстной кишки – 5 (5,9 %), по поводу лимфосаркомы забрюшинного пространства с прорастанием в двенадцатиперстную кишку – 1 (1,2 %).

Операционный материал изучался макро- и микроскопически. Для гистологического исследования вырезались кусочки из наиболее измененных участков операционного материала. Кусочки фиксировали в растворе нейтрального формалина. После стандартной спиртовой проводки кусочки заливали в парафин. На санном микротоме изготавливали срезы толщиной 6–8 мк, окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону. Гистологические препараты изучались под микроскопом Nikonclipse 50i.

Результаты исследования. После гистологического исследования морфологический диагноз среди больных разделен следующим

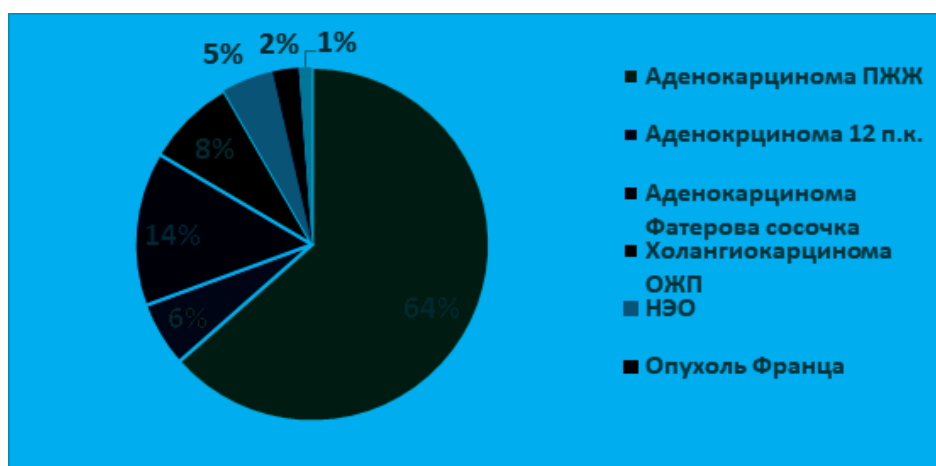


Рисунок 1 – Данные патогистологического исследования

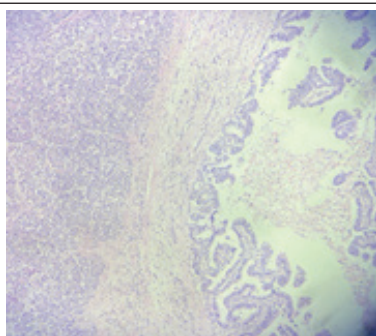


Рисунок 2 – Умеренно дифференцированная, выраженная стромальная десмоплазия. Атипичные железы, непосредственно прилежащие к артерии. Окраска гематоксилином и эозином, ×5

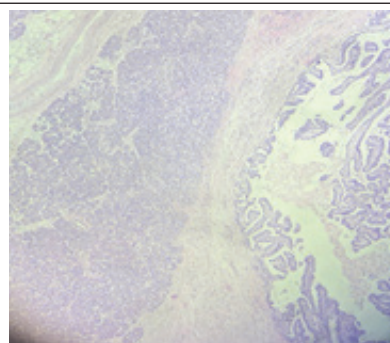


Рисунок 3 – Умеренно дифференцированная, выраженная стромальная десмоплазия, следы муцина. Окраска гематоксилином и эозином, ×5

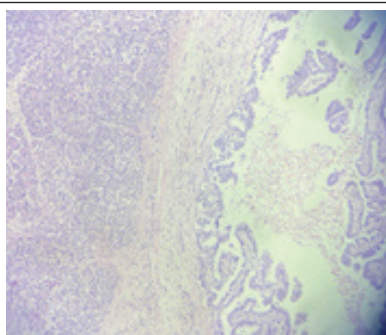


Рисунок 4 – Крупные инфильтрирующие опухолевые железы с внутрипросветными нейтрофилами и зернистым детритом. Окраска гематоксилином и эозином, ×10

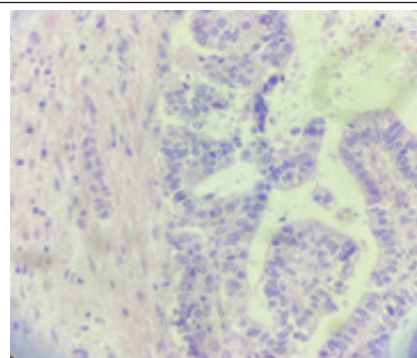


Рисунок 5 – Скопления опухолевых клеток, содержащих крупные вакуоли с решетчатой архитектурой (справа); другие опухолевые клетки с цитоплазматическими вакуолями, напоминающими перстневидные клетки. Окраска гематоксилином и эозином, ×40

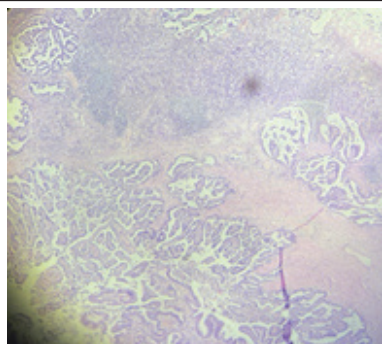


Рисунок 6 – Инфильтрирующая аденокарцинома с кишечным фенотипом и фокальной дисплазией поверхностного эпителия. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 5$

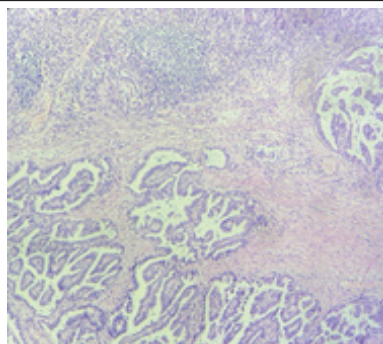


Рисунок 7 – Очаговая инвазивная аденокарцинома, возникающая из внутриампулярного папиллярно-тубулярного новообразования. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 5$

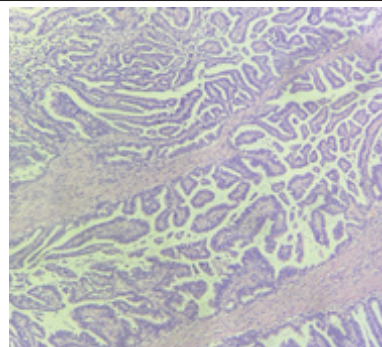


Рисунок 8 – Кубовидные клетки с плеоморфизмом, образующие мелкие железы в десмопластической строме. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$

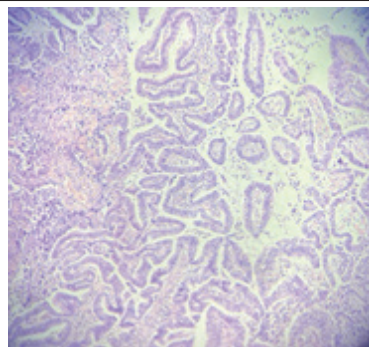


Рисунок 9 – Умеренно дифференцированная папиллярная карцинома клетки с удлинёнными псевдослоистыми ядрами с рассеянными бокаловидными клетками. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$

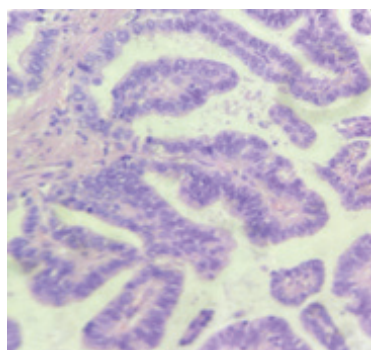


Рисунок 10 – Ампулярная протоковая карцинома, состоящая из кубовидных клеток, образующих небольшие железы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$

образом: аденокарцинома поджелудочной железы диагностирована у 54 больных (63,5 %), аденокарцинома 12-перстной кишки – у 5 больных

(5,9 %), аденокарцинома Фатерова сосочка – у 12 больных (14,1 %), холангиокарцинома отключенного желчного пузыря (ОЖП) – у 7 больных

(8,2 %), нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы – у 4 больных (4,7 %), солидная псевдо-папиллярная опухоль поджелудочной железы (опухоль Франца) – у 2 больных (2,4 %), лимфосаркома забрюшинного пространства – у 1-го больного (1,2 %).

При гистологическом исследовании – аденокарцинома поджелудочной железы при высококодифференцированном типе (G1), структурно > 95 % опухоли состоит из желез, отмечается розовая апикальная полоска, состоящая из гранул муцина, неправильной формы и распределения; десмоплазия; выраженный ядерный плеоморфизм с ядрышками; потеря полярности; небольшое количество ядер с митозом (рисунок 1). При умеренно- (G2) типе опухоль, структурно содержащая 50–95 % желез, и низкодифференцированном (G3) типе, которая содержит менее 50 % желез и встречается в большинстве случаев, отмечаются abortивные трубчатые структуры, глубоко инфильтративный характер роста, частые митозы, нерегулярное и abortивное производство муцина (рисунки 2–5).

При гистологическом исследовании карциномы 12-перстной кишки отмечаются столбчатые клетки с удлинёнными псевдослоистыми ядрами с рассеянными бокаловидными клетками и клетками Панета, а также встречаются кубовидные клетки с плеоморфизмом, образующие мелкие железы в десмопластической строме. Также по дифференцировке выделяют высококодифференцированный тип (G1), состоящий более чем на 95 % из желез, умереннокодифференцированный тип (G2), опухоль, структурно содержащую 50–95 % желез, и низкодифференцированный тип (G3), который содержит менее 50 % желез (рисунки 6–10).

При гистологическом исследовании нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы высококодифференцированный тип имеет органоидную архитектуру: твердые гнезда, трабекулы, извилины, тяжи, фестоны, ленты, железистые, тубулоацинарные; мелкие и средние клетки с эозинофильной или амфифильной и мелкозернистой цитоплазмой; ядра однородные, центральные, округлые или овальные, с солевым и перцовым (мелко пунктирным) хроматином; нет или незаметные ядрышки, богатая сосудистая сеть.

Низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы характеризуются наличием диффузных пласт или сплошных гнезд явно атипичных злокачественных клеток, солевой и перцовый хроматин теряется; обильные митозы и апоптотические тельца, часто встречается некроз. Морфология ядер может быть мелкоклеточной (ядерная гиперхроматизация) или крупноклеточной (амфифильная цитоплазма от умеренной до обильной, могут иметь выраженные ядрышки) (рисунки 11–16).

Также для данного класса опухоли в обязательном порядке проводят следующие исследования: хромогранин А и Ki-67.

Хромогранин А является универсальным маркером нейроэндокринных опухолей, отражает их секреторную активность. Хромогранин А – сложный белок, который хранится в секреторных гранулах нейроэндокринных клеток и вырабатывается совместно с гормонами, а также является предшественником некоторых биологически активных соединений. Хромогранин А – неспецифический маркер, вырабатывается независимо от типа клеток, от которых произошла опухоль, поэтому признан универсальным для первичной диагностики нейроэндокринных опухолей и динамического наблюдения. Его уровень при опухолях коррелирует с размерами опухоли и распространением процесса (метастазы) (рисунок 17).

Иммуногистохимическое исследование пролиферативной активности по экспрессии Ki-67 – маркер пролиферативной активности опухолевой клетки. Ki-67 – это белковая структура, которая находится в раковых клетках. Экспрессия Ki-67 помогает выявить раковые клетки в активной фазе клеточного цикла (G1-, S-, G2- и M-фазы). Только в период G0 отсутствует Ki-67. Активно пролиферирующие раковые клетки представляют «фракцию роста» опухоли. Пролиферативная активность является показателем определения фенотипа новообразования, определяющая скорость роста опухоли, риск метастазирования и ответ на терапию. Изменение пролиферативной активности влияет на течение и исход заболевания (рисунок 18).

Солидная псевдопапиллярная опухоль представляет собой гетерогенную опухоль,

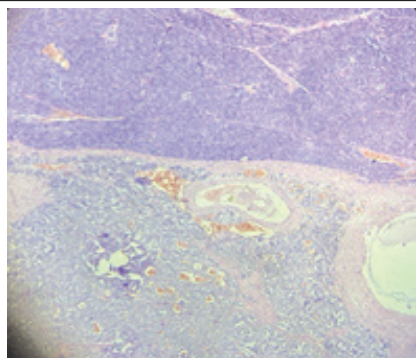


Рисунок 11 – Высокодифференцированный тип с сохраненной органоидной архитектурой. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 5$

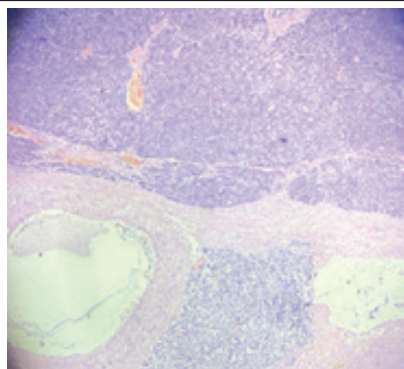


Рисунок 12 – Низкодифференцированные нейроэндокринные карциномы характеризуются наличием диффузных пласт или сплошных гнезд атипичных злокачественных клеток. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 5$

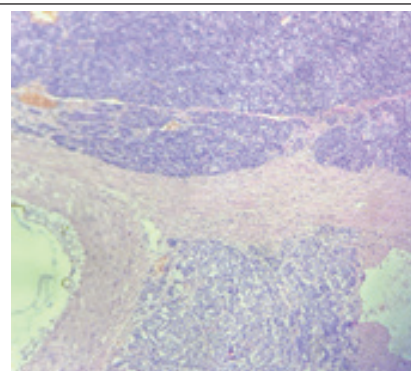


Рисунок 13 – Атипия злокачественных клеток, солевой и перцовый хроматин теряется; обильные митозы и апоптотические тельца. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$

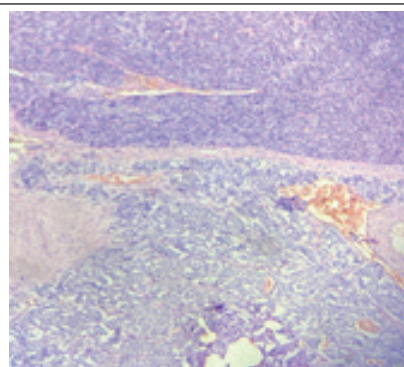


Рисунок 14 – Ядра однородные, центральные, округлые или овальные, с перцовым хроматином; незаметные ядрышки, богатая сосудистая сеть. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$

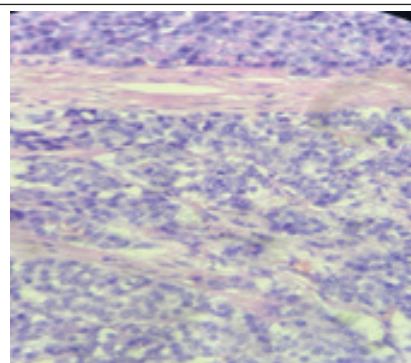


Рисунок 15 – Низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома, мелкоячеистая морфология с высоким соотношением ядрышек и клеток. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$

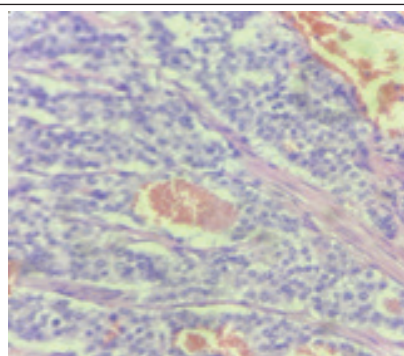


Рисунок 16 – Низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома, ядерная гиперхромазия, формирование, обильные митозы и апоптотические тельца, «перечные» ядра. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$

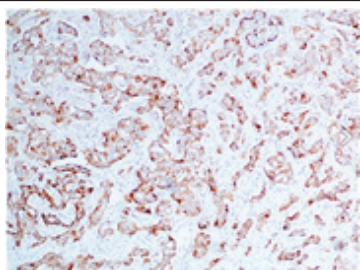


Рисунок 17 – Хромогранин А – специфический белок, используемый как маркер нейроэндокринных опухолей. Окраска хромогранинном органидной, кривриформной и слабосформированной псевдоацитарной морфологии

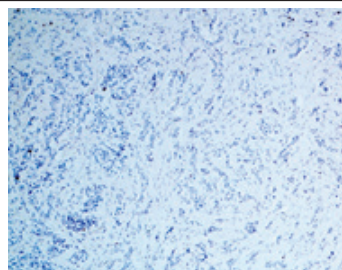


Рисунок 18 – Ki-67 – маркер пролиферативной активности опухолевой клетки. Нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы. Иммуноокрашивание Ki-67 демонстрирует ядерное окрашивание < 1 %

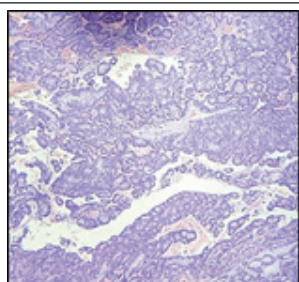


Рисунок 19 – Фото микропрепарата, окраска гематоксилином и эозин, ×5

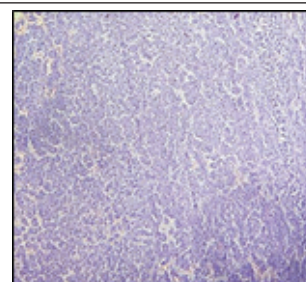


Рисунок 20 – Фото микропрепарата, окраска гематоксилином и эозином, ×5

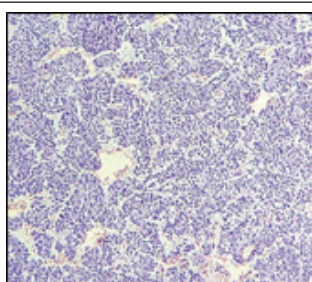


Рисунок 21 – Фото микропрепарата. Сплитные поля в виде мономорфных клеток. Окраска гематоксилином и эозином, ×10

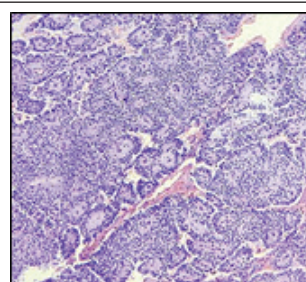


Рисунок 22 – Фото микропрепарата. Среди сплитных полей имеются сосулы капиллярного типа. Окраска гематоксилином и эозином, ×10

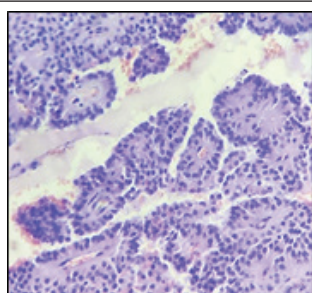


Рисунок 23 – Фото микропрепарата. Ядра однородные с тонким хромотинном. Окраска гематоксилином и эозином, ×40

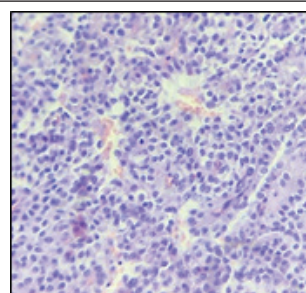


Рисунок 24 – Фото микропрепарата. Незаметные ядрышки, митозы редки. Окраска гематоксилином и эозином, ×4

состоящую из смеси солидных и псевдопапиллярных полей с кровоизлиянием и распадом опухоли. Солидные поля представлены мноморфными клетками, разделенными мелкими сосудами капиллярного типа. Псевдопапиллярные участки, образованные опухолевыми клетками, розеткообразно распределяющиеся (рисунки 19–24).

Лимфосаркома гистологически представляет собой многочисленные анастомозирующие сосудистые каналы неправильной формы, выстланные атипичными эндотелиальными клетками, с высокой инфильтративной архитектурой и плохой демаркацией. Опухолевые клетки обычно пухлые, плеоморфные и митотически активные. Они могут представлять собой веретенообразные, полигональные, эпителиоидные

и примитивные круглые клетки, образующие сосочки или сплошные гнезда в просвете сосудов (рисунки 25–27). Всем больным до операции был измерен уровень специфических онкомаркеров для опухолей билиопанкреатодуоденальной зоны, а именно: раковоэмбриональный антиген (РЭА) и СА 19-9.

Уровень РЭА был в пределах 0,1 нг/мл до 523,0 нг/мл, среднее значение $3,9 \pm 125,0$ нг/мл. Составлена таблица 1 в зависимости уровня РЭА от морфологической картины опухолей и степени ее дифференцирования.

Согласно полученным данным, мы наблюдали, что у больных с аденокарциномой Фатерова сосочка и нейроэндокринной опухолью поджелудочной железы отмечается наибольшее уровни РЭА. С достоверность $P < 0,05$

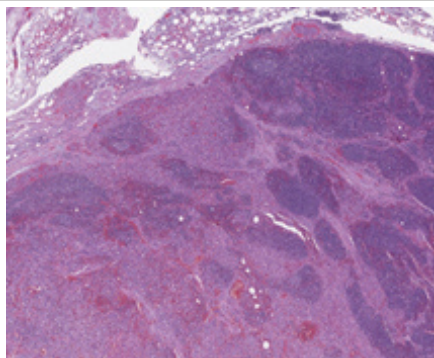


Рисунок 25 – Неравномерные коралловидные разветвленные кровеносные и лимфатические сосуды в опухоли. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 5$

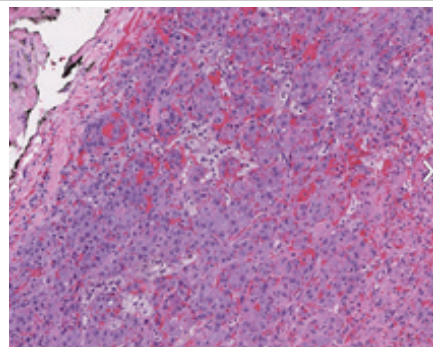


Рисунок 26 – Опухолевые клетки обычно пухлые, плеоморфные и митотически активные. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 10$

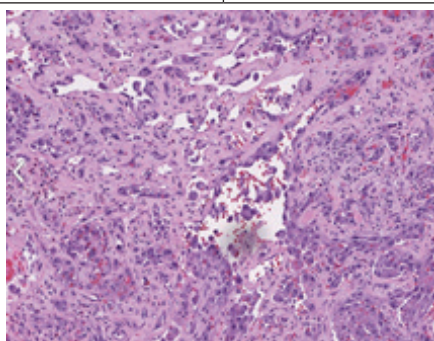


Рисунок 27 – Веретенообразные, полигональные, эпителиоидные и примитивные круглые клетки, образующие сосочки или сплошные гнезда в просвете сосудов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$

Таблица 1 – Распределение уровня РЭА от морфологической картины опухолей

Степень дифференцировки	Аденокарцинома ПЖЖ (нг/мл)	Аденокарцинома 12-перстной кишки (нг/мл)	Аденокарцинома Фатерова сосочка (нг/мл)	Холангиокарцинома дистального отдела ОЖП (нг/мл)	НЭО (нг/мл)	Солидно-псевдопапиллярная опухоль ПЖЖ (нг/мл)	Лимфосаркома (нг/мл)
Степень дифференцировки							
G1	2,2 ± 11,0	-	-	-	-	-	-
G2	5,2 ± 21,5	-	4,1 ± 8,0	-	-	-	-
G3	6,8 ± 21,5	6,2 ± 23,0	35,0 ± 18,2	3,9 ± 10,2	49,0 ± 20,7	2,05 ± 0,5	3,1
G4	-	-	-	-	-	-	-

Таблица 2 – Распределение уровня СА 19-9 от морфологической картины опухолей

Степень дифференцировки	Аденокарцинома ПЖЖ (нг/мл)	Аденокарцинома 12-перстной кишки (нг/мл)	Аденокарцинома Фатерова сосочка (нг/мл)	Холангиокарцинома дистального отдела ОЖП (нг/мл)	НЭО (нг/мл)	Солидно-псевдопапиллярная опухоль ПЖЖ (нг/мл)	Лимфосаркома (нг/мл)
Степень дифференцировки							
G1	31,7 ± 27,2	-	-	-	-	-	-
G2	65,7 ± 41,7	-	18,0 ± 12,0	-	-	-	-
G3	81,8 ± 21,5	31,6 ± 35,9	31,0 ± 15,7	19,3 ± 32,8	66,25 ± 15,5	12,0 ± 2	21,0
G4	-	-	-	-	-	-	-

($P = 0,036$) мы отмечаем связь уровня РЭА со степенью дифференцировки опухоли, а именно, чем ниже дифференцировка, тем выше уровень РЭА.

Далее при определении уровня СА 19-9 минимальный уровень СА 19-9 был 0,1 Ед/мл, максимальный – 200,0 Ед/мл, среднее значение СА 19-9 $21,3 \pm 142,9$ Ед/мл.

Проведена градация в зависимости уровня СА 19-9 от морфологической картины опухолей и степени ее дифференцирования (таблица 2).

По результатам данной таблицы, мы наблюдали, что у больных с аденокарциномой поджелудочной железы отмечаются наибольшие уровни СА 19-9. С достоверностью $P < 0,05$ ($P = 0,045$) мы отмечаем связь уровня СА 19-9 со степенью дифференцировки опухоли, а именно: чем ниже дифференцировка, тем выше уровень СА 19-9.

Заключение. По данным патогистологического исследования аденокарцинома поджелудочной железы встречается у подавляющего количества пациентов, которым проведена гастропанкреатодуоденальная резекция, а именно в 63,5 % наблюдений. Проведя корреляцию

между гистологическим типом опухоли, ее дифференцировки мы отметили, что уровень онкомаркеров коррелирует с дифференцировкой опухоли, а именно: чем выше уровень РЭА, СА 19-9, тем ниже дифференцировка опухоли ($P < 0,05$). Согласно полученным данным, на амбулаторном уровне мы можем определить дальнейший прогноз и тактику лечения и ведения для впервые обратившихся больных с патологией билиопанкреатодуоденальной зоны.

Поступила: 29.11.24; рецензирована: 13.12.24;
принята: 16.12.24.

Литература

1. Kamisawa T., Wood L.D., Itoi T. et al. Pancreatic cancer // Lancet. 2016; 388: 73–85 (дата обращения: 22.11.2024).
2. Neoptolemos J.P., Palmer D.H., Ghaneh P. et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial // Lancet. 2017; 389: 1011–1024 (дата обращения: 22.11.2024).
3. Neoptolemos J.P., Stocken D.D., Tudur Smith C. et al. Adjuvant 5-fluorouracil and folinic acid

- vs observation for pancreatic cancer: composite data from the ESPAC-1 and -3(v1) trials // *Br J Cancer*. 2009; 100: 246–250 (дата обращения: 22.11.2024).
4. *Valle J.W., Palmer D., Jackson R. et al.* Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study // *J Clin Oncol*. 2014; 32: 504–512 (дата обращения: 22.11.2024).
 5. *Rahib L., Smith B.D., Aizenberg R. et al.* Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States // *Cancer Res*. 2014; 74: 2913–2921 (дата обращения: 22.11.2024).
 6. *Youngwirth L.M., Nussbaum D.P., Thomas S. et al.* Nationwide trends and outcomes associated with neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: An analysis of 18 243 patients // *J Surg Oncol*. 2017; 116: 127–132 (дата обращения: 23.11.2024).
 7. *Tempero M.A., Malafa M.P., Al-Hawary M. et al.* NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Pancreatic adenocarcinoma (Version 1.2021). 2020 (дата обращения: 23.11.2024).
 8. *Chatterjee D., Katz M.H., Rashid A. et al.* Perineural and intraneural invasion in posttherapy pancreaticoduodenectomy specimens predicts poor prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma // *Am J Surg Pathol*. 2012; 36: 409–417 (дата обращения: 23.11.2024).
 9. *Lee S.M., Katz M.H., Liu L. et al.* Validation of a Proposed Tumor Regression Grading Scheme for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma After Neoadjuvant Therapy as a Prognostic Indicator for Survival // *Am J Surg Pathol*. 2016; 40: 1653–1660 (дата обращения: 21.11.2024).
 10. *Zhao Q., Rashid A., Gong Y. et al.* Pathologic complete response to neoadjuvant therapy in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma is associated with a better prognosis // *Ann Diagn Pathol*. 2012; 16: 29–37 (дата обращения: 21.11.2024).
 11. *Chatterjee D., Rashid A., Wang H. et al.* Tumor invasion of muscular vessels predicts poor prognosis in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma who have received neoadjuvant therapy and pancreaticoduodenectomy // *Am J Surg Pathol*. 2012; 36: 552–559 (дата обращения: 21.11.2024).
 12. *Estrella J.S., Rashid A., Fleming J.B. et al.* Post-therapy pathologic stage and survival in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma treated with neoadjuvant chemoradiation // *Cancer*. 2012; 118: 268–277 (дата обращения: 21.11.2024).
 13. *Fischer L.K., Katz M.H., Lee S.M. et al.* The number and ratio of positive lymph nodes affect pancreatic cancer patient survival after neoadjuvant therapy and pancreaticoduodenectomy // *Histopathology*. 2016; 68: 210–220 (дата обращения: 22.11.2024).
 14. *Liu L., Katz M.H., Lee S.M. et al.* Superior Mesenteric Artery Margin of Posttherapy Pancreaticoduodenectomy and Prognosis in Patients With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma // *Am J Surg Pathol*. 2015; 39: 1395–1403 (дата обращения: 22.11.2024).
 15. *Roland C.L., Yang A.D., Katz M.H. et al.* Neoadjuvant therapy is associated with a reduced lymph node ratio in patients with potentially resectable pancreatic cancer // *Ann Surg Oncol*. 2015; 22: 1168–1175 (дата обращения: 22.11.2024).
 16. *Wang J., Estrella J.S., Peng L. et al.* Histologic tumor involvement of superior mesenteric vein/portal vein predicts poor prognosis in patients with stage II pancreatic adenocarcinoma treated with neoadjuvant chemoradiation // *Cancer*. 2012; 118: 3801–3811 (дата обращения: 22.11.2024).
 17. *Nagaria T.S., Wang H., Chatterjee D. et al.* Pathology of Treated Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Its Clinical Implications // *Arch Pathol Lab Med*. 2020 (дата обращения: 22.11.2024).
 18. *Hartman D.J., Krasinskas A.M.* Assessing treatment effect in pancreatic cancer // *Arch Pathol Lab Med*. 2012; 136: 100–109 (дата обращения: 23.11.2024).
 19. *Verbeke C., Haberle L., Lenggenhager D. et al.* Pathology assessment of pancreatic cancer following neoadjuvant treatment: Time to move on // *Pancreatology*. 2018 (дата обращения: 22.11.2024).
 20. *Haeberle L., Insilla A.C., Kapp A.C. et al.* Stroma composition and proliferative activity are related to therapy response in neoadjuvant treated pancreatic ductal adenocarcinoma // *Histol Histopathol*. 2021: 18332 (дата обращения: 22.11.2024).