

## Онкологический консилиум при раке поджелудочной железы *Cancer council for pancreatic cancer*

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

DOI: 10.16931/1995-5464.2019312-21

# Ключевые моменты патологоанатомического исследования опухолей поджелудочной железы в рамках современной морфологической классификации

Паклина О.В.<sup>1,2\*</sup>, Сетдикова Г.Р.<sup>1</sup>, Ротин Д.Л.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ города Москвы; 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России; 117997, Москва ул. Большая Серпуховская, д. 27, Российская Федерация

<sup>3</sup> Больница Хаима Шибы Тель-ха-Шомер, город Рамат Ган, Израиль

Приведена современная гистологическая и молекулярная классификация опухолей экзокринной и эндокринной частей поджелудочной железы. Описан пошаговый алгоритм диссекции резецированного комплекса органов с подробными протоколами гистологического заключения.

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, рак, патологоанатомическое исследование, морфологическая диагностика, молекулярная классификация.

**Ссылка для цитирования:** Паклина О.В., Сетдикова Г.Р., Ротин Д.Л. Ключевые моменты патологоанатомического исследования опухолей поджелудочной железы в рамках современной морфологической классификации. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019; 24 (3): 12–21. DOI: 10.16931/1995-5464.2019312-21.

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

## Key moments of morphological examination of pancreatic tumors considering modern morphological classification

Paklina O.V.<sup>1,2\*</sup>, Setdikova G.R.<sup>1</sup>, Rotin D.L.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Botkin Municipal Clinical Hospital of Moscow Department of Healthcare; 5, 2-nd Botkinsky pr., Moscow, 125284, Russian Federation

<sup>2</sup> Vishnevsky Institute for Surgery, Ministry of Health of Russia; 27, Bol'shaya Serpukhovskaia str., Moscow, 117997, Russian Federation

<sup>3</sup> Haim Sheba Tel-ha-Shomer Ramat Gan Dereh Sheba Hospital, Israel

Modern histological and molecular classification of endocrine and exocrine pancreatic tumors reviewed. Step-by-step algorithm of pancreatic complex dissection and detailed histological protocols are described.

**Keywords:** pancreas, cancer, autopsy, morphological diagnosis, molecular classification.

**For citation:** Paklina O.V., Setdikova G.R., Rotin D.L. Key moments of morphological examination of pancreatic tumors considering modern morphological classification. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2019; 24 (3): 12–21. (In Russian). DOI: 10.16931/1995-5464.2019312-21.

No conflict of interests to declare.

### Гистологическая классификация

Опухоли поджелудочной железы (ПЖ) делят на опухоли экзокринной части, т.е. опухоли из эпителия крупных и мелких протоков, ацинарной ткани, стромы, и эндокринной части – опухоли из клеток островков Лангерганса, состоящих из инсулин-секретирующих В-клеток,

глюкагон-секретирующих А-клеток, соматостатин-секретирующих D-клеток и PP-клеток, секретирующих панкреатический полипептид (PP). На долю опухолей экзокринной части ПЖ приходится до 98% наблюдений, из которых 90% – протоковая аденокарцинома поджелудочной железы (ПАК ПЖ). В настоящее время

существуют отдельные классификации для опухолей экзокринной и эндокринной природы.

Согласно международной гистологической классификации опухолей экзокринной части ПЖ, все эпителиальные опухоли органа подразделены на доброкачественные, пограничные и злокачественные [1] (табл. 1).

Классификация экзокринных опухолей отчасти устарела, и на 2019 г. намечено ее обновление с учетом данных последних соглашений, а также полученных данных по геному опухолей. Касательно гистологических изменений в первую очередь будет изменена градация внутрипротоковых папиллярных муцинозных опухолей (ВПМО) и панкреатической интраэпителиальной неоплазии (ПанИН). В настоящее время рекомендуют разделять эти опухоли по низкой

и высокой степени неопластических изменений эпителия [2].

Экспертами ВОЗ за последние 40 лет были разработаны 4 классификации нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы (НЭО ПЖ). Основой этих классификаций явились исследования ведущих экспертов различных научных групп: European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS), American Joint Committee on Cancer (AJCC), North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). Наиболее актуальной является классификация, опубликованная в 2017 г. [3] (табл. 2).

Из классификации НЭО ПЖ ВОЗ 2017 г. исключены псевдоопухолевые поражения и пренеопластические процессы, поскольку развитие этих опухолей, как правило, носит спорадиче-

**Таблица 1.** Классификация экзокринных опухолей поджелудочной железы ВОЗ

**Table 1.** WHO classification of exocrine pancreatic tumors

Тип опухоли	Код
<b>Эпителиальные опухоли</b>	
<i>Доброкачественные</i>	
Серозная цистаденома	8441/0
Ацинарноклеточная цистаденома	8551/0
<i>Предзлокачественные опухоли</i>	
ПанИН, grade 3	8148/2
Внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль с легкой или умеренной дисплазией эпителия	8453/0
Внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль с тяжелой дисплазией эпителия	8453/2
Внутрипротоковая тубулопапиллярная опухоль	8503/2
Муцинозная кистозная опухоль с легкой или умеренной дисплазией эпителия	8470/0
Муцинозная кистозная опухоль с тяжелой дисплазией эпителия	8470/2
<i>Злокачественные</i>	
Протоковая аденокарцинома	8500/3
Железисто-плоскоклеточный рак	8560/3
Муцинозный некистозный рак	8480/3
Гепатоидная карцинома	8576/3
Медуллярная карцинома	8510/3
Перстневидноклеточный рак	8490/3
Недифференцированный (анапластический) рак	8020/3
Недифференцированный рак с остеокластоподобными гигантскими клетками	8035/3
Ацинарноклеточная карцинома	8550/3
Ацинарноклеточная цистаденокарцинома	8551/3
Внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль в сочетании с инвазивной карциномой	8453/3
Смешанный ацинарно-протоковый рак	8552/3
Смешанный ацинарно-эндокринный рак	8154/3
Смешанный ацинарно-эндокринный протоковый рак	8154/3
Смешанный протоково-эндокринный рак	8154/3
Муцинозная кистозная опухоль в сочетании с инвазивной карциномой	8470/3
Панкреатобластома	8971/3
Серозная цистаденокарцинома	8441/3
Солидно-псевдопапиллярная опухоль	8452/3
<b>Зрелая тератома</b>	9080/0
<b>Мезенхимальные опухоли</b>	
<b>Лимфома</b>	
<b>Вторичные опухоли</b>	

Таблица 2. Классификация НЭО ПЖ ВОЗ

Table 2. WHO classification of neuroendocrine pancreatic tumors

НЭО ПЖ	Код ICD-O	НЭО ПЖ	Код ICD-O
Нефункционалирующие (бессимптомные) нейроэндокринные опухоли Нейроэндокринная микроаденома Нефункционалирующая нейроэндокринная опухоль	8150/0 8150/3	Нейроэндокринная карцинома (низкодифференцированная нейроэндокринная неоплазия) Нейроэндокринная карцинома (низкодифференцированная НЭО) Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома	8246/3* 8041/3 8013/3
Инсулинома/ Insulinoma	8151/3	Смешанные нейроэндокринно-нейроэндокринные неоплазии Смешанная протоково-нейроэндокринная карцинома Смешанная ацинарно-нейроэндокринная карцинома	8145/3
Глюкагонома/ Glucagonoma	8152/3		
Соматостатинома/ Somatostatinoma	8156/3		
Гастронома/ Gastrinoma	8153/3		
ВИПома/ VIPoma	8155/3		
Серотонин-продуцирующая опухоль с карциноидным синдромом и без Серотонин-продуцирующая опухоль	8241/3		
АКТГ-продуцирующая опухоль с синдромом Кушинга АКТГ-продуцирующая опухоль	8158/3		

Примечание: \* – код не должен использоваться для хорошо дифференцированных опухолей G3.

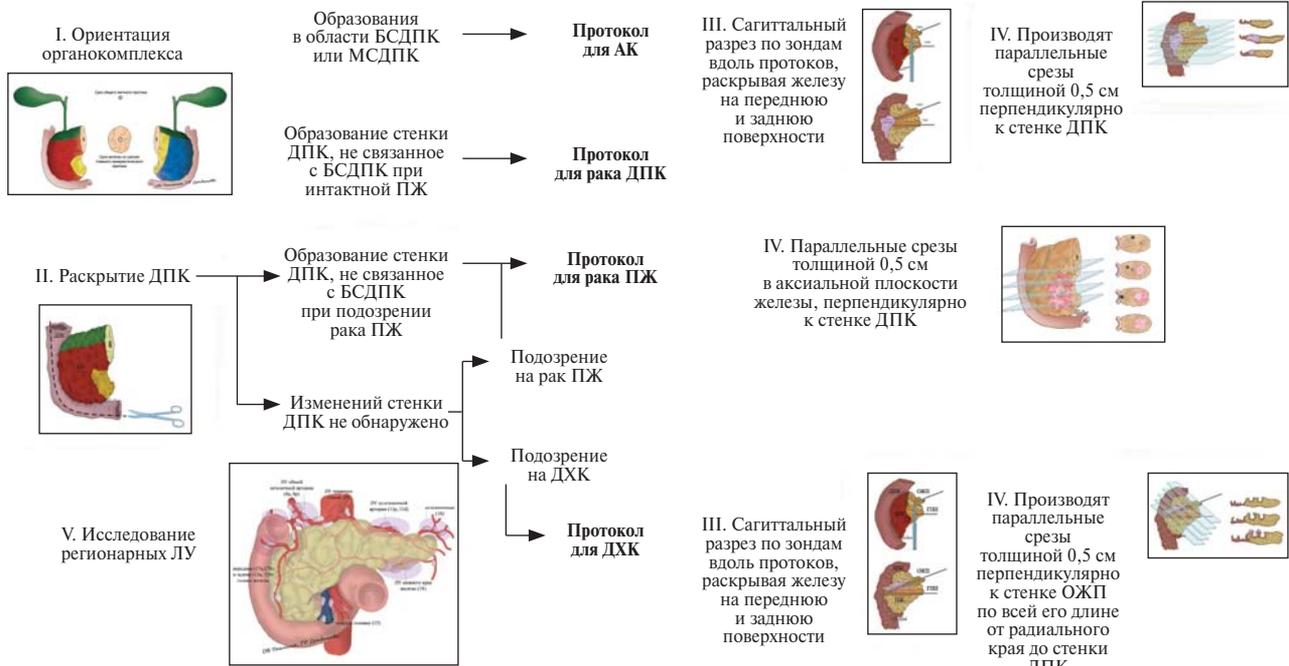
ский характер, а их пренеопластический характер описан только в составе синдромов МЭН-1, фон Хиппеля–Линдау и глюкагон-клеточной гиперплазии. В дифференцированных НЭО дополнительно выделена группа G3, а также расширено понятие смешанных нейроэндокринных-нейроэндокринных неоплазий. Введенный дополнительный критерий G3 для хорошо дифференцированных опухолей обусловлен различным прогнозом и ответом на лечение этой группы больных препаратами платины.

### Анатомическая диссекция удаленного панкреатодуоденального комплекса

В зависимости от объема оперативного вмешательства (гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР) или панкреатодуоденальная резекция (ПДР)) в первую очередь определяют проксимальный и дистальный сегменты резецированной кишечной трубки. Она, подковообразно охватывая головку ПЖ, располагается слева. При ГПДР дистальная часть желудка (привратник) лежит сверху головки ПЖ, а свободный отрезок двенадцатиперстной или тощей кишки – снизу. При ПДР в отрезке двенадцатиперстной кишки (ДПК) проксимальный сегмент всегда короче и располагается сверху, а более длинный отрезок ДПК или начальный отдел тощей кишки, т.е. дис-

тальный сегмент, находится снизу. Согласно такой ориентации комплекса органов, передняя поверхность ПЖ – более выпуклая, неровная с прилежащей жировой клетчаткой, сверху железы располагается верхняя поверхность, с противоположной стороны от передней поверхности локализуется сглаженная задняя поверхность. Медиальная поверхность – это область от крючковидного отростка железы с участком, где проходят верхняя брыжеечная артерия и вена, с частичным переходом на заднюю поверхность ПЖ.

Далее раскрытие ДПК выполняют через антиампулярное (антипанкреатическое) ребро. При макроскопическом описании общего желчного протока (ОЖП) отмечают его диаметр, затем при помощи пуговчатого зонда определяют проходимость и место впадения в ДПК. Далее находят дистальный срез ПЖ – хирургический край резекции, как правило, овальной формы, с хорошо просматривающейся тканью паренхимы железы и центрально расположенным протоком ПЖ (ППЖ). Также пуговчатым зондом определяют проходимость ППЖ, его диаметр, место впадения в ДПК. Эти два края резекции срезают до диссекции всего органоконплекса и маркируют в отдельные гистологические касеты. Этот этап особенно важен, поскольку



Примечание: БСДПК – большой сосочек двенадцатиперстной кишки; МСДПК – малый сосочек двенадцатиперстной кишки; ДХК – дистальная холангиокарцинома.

Рис. 1. Алгоритм диссекции панкреатодуоденального комплекса.

Fig. 1. Algorithm of pancreatoduodenal complex dissection.

определяет не только проходимость протоков, но и распространение опухоли на протоки, а в некоторых ситуациях – локализацию опухоли. Это актуально при нетипичном впадении ППЖ [4]. Например, при отдельном впадении ППЖ в ДПК он открывается в малый сосочек ДПК и при наличии патологических изменений в его области необходимо заподозрить карциному малого сосочка ДПК [5].

На следующем этапе выполняют маркировку поверхностей железы специальными чернилами, что помогает оценить R-статус при микроскопическом исследовании. После маркировки поверхностей железы выполняют [6, 7]:

– параллельные срезы толщиной 0,5 см в аксиальной плоскости железы, перпендикулярно к ДПК – для ПАК;

– сагиттальный разрез по зондам вдоль протоков, раскрывая железу на переднюю и заднюю поверхности, – для ампулярной карциномы, карциномы малого сосочка ДПК, внутрипротоковых опухолей и карциномы интрапанкреатической части ОЖП.

Обязательно исследуют регионарные лимфатические узлы (не менее 10) и парапанкреатическую клетчатку со всех сторон. По нашему опыту, выявление и диссекция лимфатических узлов точнее на фиксированном материале. В дальнейшем операционный материал изучают на серийных или ступенчатых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Полученные результаты фиксируют в протоколе гистологиче-

ского заключения. Алгоритм диссекции панкреатодуоденального комплекса приведен на рис. 1.

Диссекцию операционного материала после хирургического лечения НЭО проводят согласно общим правилам и протоколам макроскопического исследования и набором материалов для дальнейшего микроскопического и иммуногистохимического исследования (ИГХ). Ключевым моментом является исследование хирургических краев резекции и всех удаленных лимфатических узлов. Из первичного узла опухоли необходимо брать не менее 4–6 фрагментов из разных мест для корректного определения стадии и подсчета митозов. Обязательным является использование ИГХ-реакций с антителами к Ki-67 для градации опухоли. При затруднении гистологической верификации опухоли необходимо подтверждение нейроэндокринной природы с использованием антител к хромогранину А, синаптофизину и низкомолекулярным цитокератинам 8/18 (САМ 5.2).

Последовательный (унифицированный) алгоритм патологоанатомического исследования резецированного гастропанкреатодуоденального комплекса с соблюдением пошагового макроскопического и микроскопического анализа позволяет дифференцировать опухоли ПЖ, что влияет на дальнейший прогноз и лечение заболевания.

Макроскопический вид опухоли имеет большое диагностическое значение и является неотъемлемой частью патоморфологического исследования (рис. 2).

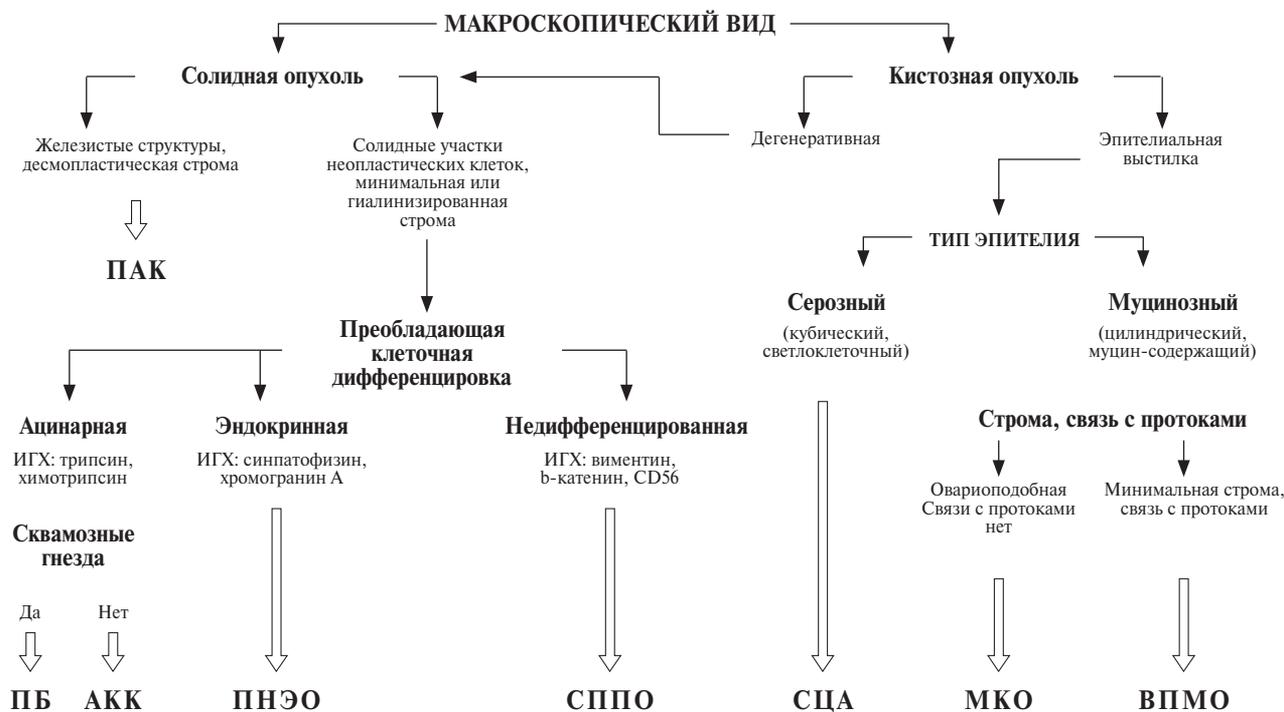


Рис. 2. Алгоритм макро- и микроскопической диагностики опухолей ПЖ.

Fig. 2. Algorithm of macro- and microscopic diagnosis of pancreatic tumors.

Для некоторых опухолей ПЖ локализация, возраст и пол пациента в 90% наблюдений позволяют предположить гистогенез опухоли до микроскопического исследования. Особенно это касается кистозных форм [8] (табл. 3).

При морфологической оценке и классификации кистозных образований ПЖ необходимо учитывать следующие критерии:

- возраст и пол пациентов;
- локализацию – головка, тело, хвост железы;
- связь с панкреатическими протоками;
- содержимое кист (серозное, слизь, детрит);
- тип эпителия (цилиндрический муцинозный, кубический гликоген-содержащий);
- гистогенез стромы, окружающей кисту.

Таблица 3. Клинико-морфологическое сопоставление новообразований ПЖ

Table 3. Clinical and morphological correlation of pancreatic neoplasms

Признак	АКЦ	НЭО	СЦА	МКО	ВПМО	СППО	ПНК
Возраст, лет	Любой	30–60	60–70	40–50	>50	Любой	Любой
Пол	Ж > М	Ж = М	Ж > М	Ж >> М	Ж = М	Ж >> М	М > Ж
Локализация в ПЖ	Г >> Т	Любая	Любая	Т >> Г	Г > Т	Г > Т	Любая
Связь с протоками	Нет	Нет	Нет	Нет	Всегда	Нет	Нет
Содержание кисты	С	С	С	М	М	ГН	ГН
Эпителиальная выстилка	Ацинарная <sup>1</sup>	Эндокринные клетки	Кубический	Цилиндрический <sup>2</sup>	Цилиндрический <sup>2</sup>	Нет	Нет
Ядрышки	++	+/-	–	–	–	–	–
Строма	Гиалинизированная	Коллагеновая	Коллагеновая	Овариоподобная	Коллагеновая	Дегенеративная	Коллагеновая
Внутриклеточный муцин	+/-	–	–	++	++	–	–
Псевдососочки	+/-	–	–	–	–	++	–

Примечание: АКЦ – ацинарноклеточная цистаденома, СЦА – серозная цистаденома, МКО – муцинозная кистозная опухоль, ВПМО – внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль, СППО – солидно-псевдопапиллярная опухоль, ПНК – постнекротическая киста; ХП – хронический панкреатит; Г – головка; Т – тело/хвост; С – серозное; М – муцинозное; ГН – геморрагическо-некротическое; <sup>1</sup> – с признаками эпителиальной гетерогенности – с фокусами протоковой, муцинозной, плоскоклеточной дифференцировки; <sup>2</sup> – муцин-продуцирующий.

**Таблица 4.** Иммуногистохимические различия кистозных новообразований ПЖ

**Table 4.** Immunohistochemical differences of pancreatic cystic neoplasms

Маркер	АКЦ	НЭО	СППО
Трипсин/химотрипсин	+	–	–
ЦК7	+/-	-/+	–
Хромогранин А	–	+	–
Синаптофизин	–	+	+
b-катенин	–	ЦП	Ядерная

*Примечание:* ЦК7 – цитокератин 7, АКЦ – ацинарноклеточная цистаденома, СППО – солидно-псевдопапиллярная опухоль; ЦП – цитоплазматическое.

Однако в некоторых ситуациях отличить ацинарноклеточную цистаденому, кистозный вариант НЭО и солидно-псевдопапиллярную опухоль с кистозной трансформацией без ИГХ-исследования не представляется возможным (табл. 4).

Протоковая дифференцировка опухолей ПЖ ясна на микроскопическом этапе исследования при рутинном окрашивании гематоксилином и эозином и, как правило, не требует дополнительного ИГХ-типирования. Низко- и недифференцированные формы рака ПЖ требуют типирования при смешанных формах, поскольку дополнительная дифференцировка опухоли ухудшает прогноз заболевания.

### Протоколы гистологического исследования

Важной частью патологоанатомического исследования является не только корректно выполненное изучение операционного материала, но и отражение всей полученной информации в протоколе для проведения полноценного онкологического консилиума по заболеванию (рис. 3, табл. 5).

ИГХ-исследование панкреатических гормонов и эктопических пептидов не позволяет диагностировать функционально активную НЭО ПЖ – глюкагоному, инсулиному, соматостатиному, гастриному, ВИПому, АКТГ-продуцирующую опухоль. Данный диагноз может быть сфор-

**ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Ф.И.О. \_\_\_\_\_

История болезни \_\_\_\_\_ № гистологии \_\_\_\_\_  
Дата операции \_\_\_\_\_

Пол  М  Ж      Возраст \_\_\_\_\_

**МАКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

Задняя *SMV* *SMA*

Первичная опухоль \_\_\_\_\_

Общий желчный проток \_\_\_\_\_  
Главный панкреатический проток \_\_\_\_\_

Добавочный/Санторини проток \_\_\_\_\_

Тип впадения  V-тип  U-тип  Y-тип  в ОЖП на расстоянии от БДС \_\_\_\_\_ см

Вариант взаимодействия протоков поджелудочной железы

A 

B1 

C 

Распространение опухоли  опухоль в пределах поджелудочной железы;  
 опухоль инфильтрирует ампулу фатерова соска или сфинктер Одди;  
 опухоль инфильтрирует стенку двенадцатиперстной кишки;  
 опухоль инфильтрирует парапанкреатические мягкие ткани; (указать локализацию)  
 опухоль инфильтрирует соседние органы и структуры; (указать локализацию)

Степень радикальности резекции  R0 \_\_\_\_\_ мм;  R1 \_\_\_\_\_ мм;  R2;

Позитивный(ые) край(я) резекции  срез общего желчного протока;  
 срез главного панкреатического протока и ткани поджелудочной железы;  
 срез задней поверхности поджелудочной железы;  
 срез передней поверхности поджелудочной железы;  
 срез верхней поверхности поджелудочной железы;  
 срез медиальной поверхности поджелудочной железы;  
 другое \_\_\_\_\_

Периневральная инвазия  интрапанкреатическая  экстрапанкреатическая  панкреатическая внеопухолевая

Регионарные лимфатические узлы  общее количество \_\_\_\_\_  позитивные \_\_\_\_\_ 0

Отдаленные метастазы  pMx  cM0  pM1 локализация \_\_\_\_\_

Стадия pT; pN;

Иммунофенотип  Муцин 1 типа  Муцин 2 типа  Муцин 5AC типа

Дополнительно:  панкреатическая интраэпителиальная неоплазия PanIn;  
 хронический панкреатит;  
 другое \_\_\_\_\_;

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

ICD-O-3 \_\_\_\_\_

**Рис. 3.** Протокол гистологического исследования при протоковой аденокарциноме ПЖ.

**Fig. 3.** Protocol of histological examination of ductal pancreatic adenocarcinoma.

Таблица 5. Протокол гистологического исследования при НЭО ПЖ

Table 5. Protocol of morphological examination of pancreatic neuroendocrine tumor

Параметр исследования	Характеристика
Размер, локализация	2–3 измерения в см
Дифференцировка	Высокая, низкая
Инвазия	Да, нет
Некрозы	Да, нет
Число опухолей	Солитарные, множественные
Лимфоузлы	pN0-1
Степень	G1 G2 G3
Митозы	<2, 2–20, >20
Ki-67	<3%, 3–20%, >20%
Периневральная инвазия	Pn0 Pn1
Сосудистая инвазия	pV0-1, pL0-1
Край резекции	R0, R1, R2
Функциональный статус опухоли	Да, нет; тип гормона
Генетический синдром	MEN1-2, VHL, NF1, CDKN1B, GNGR, TSC1, TSC2
Прогностические маркеры	PR, p53, Rb
ICD-0, МКБ-10	WHO, 2017
Стадия TNM (8-е издание)	pTpNcM

мирован только при наличии соответствующих клинических синдромов.

### Молекулярная классификация подтипов рака ПЖ

В ПАК ПЖ встречается множество разных генетических нарушений, среди которых наиболее частыми и хорошо изученными можно назвать активацию гена *KRAS*, а также потери *TP53*, *SMAD4* и *CDKN2A6*. Другие мутации встречаются с разной частотой в разных подтипах опухоли и приводят к нарушению регуляции клеточных процессов: репарации нарушенной ДНК, регуляции клеточного цикла, сигнального пути TGF- $\beta$  и др. [9]. Роль упомянутых нарушений варьирует в патогенезе заболевания. Поиск стратегии ведения ПАК ПЖ был затруднен ввиду молекулярной гетерогенности этой агрессивной опухоли. Понимание генетического разнообразия ПАК ПЖ – главная цель для развития эффективного лечения. Хотя имеются повторяющиеся генные мутации, транскрипционная сеть в опухолях со схожими генетическими профилями может существенно варьировать, на что указано в работах [9]. Данные, полученные при секвенировании РНК первичных ПАК ПЖ, способствовали созданию новой классификации ПАК ПЖ. Эта классификация выделяет четыре главных молекулярных подтипа: сквамозный (квазимезенхимальный), панкреатический классический (из клеток-предшественников), иммуногенный и аберрантно-дифференцированный экзокрино-эндокриноподобный (АДЭЭ) [9, 10]. Эти подтипы уже были описаны ранее, включая и связанные с эпителиально-мезенхимальным переходом [10]. Сквамозный подтип характери-

зуется высокой экспрессией мезенхимальных маркеров и наихудшим прогнозом среди всех подтипов. Первоначально он включал гистологически железисто-плоскоклеточный рак ПЖ [9, 10]. Сквамозные опухоли богаты мутациями гена *TP53*, отражающими активацию члена семейства p53 – *TP63 $\Delta$ N* и его транскрипционную сеть. Ген *TP63 $\Delta$ N* регулирует дифференцировку клеток многослойного плоского эпителия в противовес железистой дифференцировке эпителия протоков ПЖ. Сквамозная трансдифференцировка запускается ЕМТ-программой. Гиперметилирование генов, ответственных за апоптоз (*PDX1*, *GATA6* и *HNF1B*), способствует развитию дедифференцированного и мезенхимального характера этого подтипа. Множество других фенотипических характеристик патогномичны для сквамозного подтипа ПАК ПЖ: частые мутации гена *KDM6A*, ответственного за перестройку хроматина, метаболизма, воспаление, ответ на гипоксию, сигнальный путь TGF- $\beta$ , активацию гена *MYC* и т.д. [11]. Клеточные линии сквамозного подтипа более чувствительны к воздействию гемцитабина [9, 12].

Панкреатический классический (из клеток-предшественников) подтип характеризуется наиболее эпителиальным характером ПАК ПЖ с высоким уровнем экспрессии эпителиальных маркеров, особенно CDH1/E-cadherin [9, 11]. Данный подтип по молекулярному фенотипу подобен KRAS-зависимым клеточным линиям ПАК ПЖ [13]. Также присуща высокая экспрессия генов, способствующих развитию ПЖ (*FOXA2/3*, *PDX2*, *MNX1* и *GATA6*) и важных для окончательной дифференцировки клеток протоков. Например, *PDX2* индуцирует диффе-

ренцировку протокового, экзокринного и эндокринного эпителия. Клеточные процессы, характеризующие этот подтип, — окисление жирных кислот, биосинтез стероидных гормонов, метаболизм лекарств и метаболизм муцинов. В отличие от сквамозного, подтип происходит из клеточных линий, чувствительных к ингибитору EGFR — эрлотинибу [10, 12]. Любопытна взаимосвязь классического подтипа ПАК ПЖ с развитием “диабета молодых” (MODY) [9].

Подтип с aberrантной эндокринной-экзокринной дифференцировкой (ADEX) характеризуется одномоментной экспрессией транскрипционных программ эндокринной и экзокринной частей ПЖ. Обе эти программы обычно активируются на поздних стадиях развития органа, а дифференцировка носит в норме взаимно исключаящий характер. При таком подтипе нарушена регуляция генов, играющих роль в ацинарной и эндокринной дифференцировке, а также в процессах регенерации и при панкреатите. Также часть этих генов связана с активацией *KRAS*. ПАК ПЖ подтипа ADEX включает подкласс классического панкреатического (“предшественникового”) варианта и гистологически связана с ацинарноклеточным раком [10, 11].

Иммуногенный подтип ПАК ПЖ также демонстрирует некоторые молекулярные характеристики, схожие с панкреатическим классическим подтипом, но отличается от всех и от последнего различными иммуноассоциированными транскрипционными программами. Эти программы связаны с сигнальными путями и рецепторами В- и Т-клеток, представлением антигена и приобретенной иммунной супрессией через ключевые моменты соответствующих путей — *CTLA4* и *PD1*. Кроме того, иммуногенный подтип ПАК ПЖ демонстрирует существенное увеличение в инфильтрате В- и Т-клеток. Гистологически ПАК ПЖ этого подтипа проявляются в виде муцинозных некистозных (коллоидных) опухолей и ПАК ПЖ, происходящих из ВПМО [10, 12]. В общем, ПАК ПЖ не чувствительна к новым классам ингибиторов анти-*i*-*PD1* иммуномодуляторов (пембролизумаб). Однако ПАК ПЖ иммуногенного подтипа могут быть чувствительными к препаратам этой группы либо сами по себе, либо в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами [12].

#### Участие авторов

Паклина О.В. — концепция и дизайн исследования, написание текста.

Сетдикова Г.Р. — написание текста, ответственность за целостность всех частей статьи.

Ротин Д.Л. — написание текста.

#### Authors participation

Paklina O.V. — concept and design of the study, writing text.

Setdikova G.R. — writing text, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Rotin D.L. — writing text.

#### ● Список литературы

1. WHO Classification of tumors of the digestive system. Bosman F.T. Lyon, 2010. 417 p.
2. Basturk O., Hong S.M., Wood L.D., Adsay N.V., Albores-Saavedra J., Biankin A.V., Brosens L.A., Fukushima N., Goggins M., Hruban R.H., Kato Y., Klimstra D.S., Klöppel G., Krasinskas A., Longnecker D.S., Matthaei H., Offerhaus G.J., Shimizu M., Takaori K., Terris B., Yachida S., Esposito I., Furukawa T. Baltimore Consensus Meeting A Revised Classification System and Recommendations From the Baltimore Consensus Meeting for Neoplastic Precursor Lesions in the Pancreas. *Am. J. Surg. Pathol.* 2015; 39 (12): 1730–1741. <http://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000533>.
3. WHO Classification of Tumor of Endocrine Organs, Edited by Ricardo V. Lloyd, Robert Y. Osamura, Gunter Kloppel, Juan Rosai. WHO, Lyon, 2017. 320 p.
4. Паклина О.В., Кармазановский Г.Г., Сетдикова Г.Р. Патоморфологическая и лучевая диагностика хирургических заболеваний поджелудочной железы. М.: Видар-М, 2013. 181 с.
5. Сетдикова Г.Р., Паклина О.В. Анатомические вариации протоковой системы поджелудочной железы в нашей популяции. *Морфологические ведомости.* 2017; 4: 18–21.
6. Паклина О.В., Сетдикова Г.Р. Методология исследования операционного материала при протоковом раке поджелудочной железы. *Клиническая и экспериментальная морфология.* 2014; 1: 42–49.
7. Паклина О.В., Сетдикова Г.Р., Шабунин А.В., Бедин В.В., Тавобилов М.М. Методология исследования операционного материала при карциноме ампулярной области. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова.* 2014; 4: 22–28.
8. Сетдикова Г.Р., Паклина О.В., Шабунин А.В., Бедин В.В., Тавобилов М.М., Хатьков И.Е., Израйлов Р.Е., Лядов В.К. Истинные (первичные) внутрипротоковые опухоли поджелудочной железы. *Хирург.* 2014; 4: 58–66.
9. Bailey P., Chang D.K., Nones K., Johns A.L., Patch A.M., Gingras M.C., Miller D.K., Christ A.N., Bruxner T.J., Quinn M.C., Nourse C., Murtaugh L.C., Harliwong I., Idrisoglu S., Manning S., Nourbakhsh E., Wani S., Fink L., Holmes O., Chin V., Anderson M.J., Kazakoff S., Leonard C., Newell F., Waddell N., Wood S., Xu Q., Wilson P.J., Cloonan N., Kassahn K.S., Taylor D., Quek K., Robertson A., Pantano L., Mincarelli L., Sanchez L.N., Evers L., Wu J., Pinese M., Cowley M.J., Jones M.D., Colvin E.K., Nagrial A.M., Humphrey E.S., Chantrill L.A., Mawson A., Humphris J., Chou A., Pajic M., Scarlett C.J., Pinho A.V., Giry-Laterriere M., Rooman I., Samra J.S., Kench J.G., Lovell J.A., Merrett N.D., Toon C.W., Epari K., Nguyen N.Q., Barbour A., Zeps N., Moran-Jones K., Jamieson N.B., Graham J.S., Duthie F., Oien K., Hair J., Grützmann R., Maitra A., Iacobuzio-Donahue C.A. et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature.* 2016; 531 (7592): 47–52. <http://doi.org/10.1038/nature16965>.
10. Collisson E.A., Sadanandam A., Olson P., Gibb W.J., Truitt M., Gu S., Cooc J., Weinkle J., Kim G.E., Jakkula L., Feiler H.S., Ko A.H., Olshen A.B., Danenberg K.L., Tempero M.A., Spellman P.T., Hanahan D., Gray J.W. Subtypes of pancreatic ductal

- adenocarcinoma and their differing responses to therapy. *Nat. Med.* 2011; 17 (4): 500–503. <http://doi.org/10.1038/nm.2344>.
11. Grant T.J., Hua K., Singh A. Molecular pathogenesis of pancreatic cancer. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2016; 144: 241–275. <http://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2016.09.008>.
  12. Nomi T., Sho M., Akahori T., Hamada K., Kubo A., Kanehiro H., Nakamura S., Enomoto K., Yagita H., Azuma M., Nakajima Y. Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13 (7): 2151–2157.
  13. Singh A., Greninger P., Rhodes D., Koopman L., Violette S., Bardeesy N., Settleman J. A gene expression signature associated with “K-Ras addiction” reveals regulators of EMT and tumor cell survival. *Cancer Cell.* 2009; 15 (6): 489–500.
- pancreas ampullary carcinoma. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik im. akademika I.P. Pavlova.* 2014; 4: 22–28. (In Russian)
8. Setdikova G.R., Paklina O.V., Shabunin A.V., Bedin V.V., Tavobilov M.M., Khatkov I.E., Izrailov R.E., Lyadov V.K. True intraductal pancreatic tumors. *Khirurg.* 2014; 4: 58–66. (In Russian)
  9. Bailey P., Chang D.K., Nones K., Johns A.L., Patch A.M., Gingras M.C., Miller D.K., Christ A.N., Bruxner T.J., Quinn M.C., Nourse C., Murtaugh L.C., Harliwong I., Idrisoglu S., Manning S., Nourbakhsh E., Wani S., Fink L., Holmes O., Chin V., Anderson M.J., Kazakoff S., Leonard C., Newell F., Waddell N., Wood S., Xu Q., Wilson P.J., Cloonan N., Kassahn K.S., Taylor D., Quek K., Robertson A., Pantano L., Mincarelli L., Sanchez L.N., Evers L., Wu J., Pinese M., Cowley M.J., Jones M.D., Colvin E.K., Nagrial A.M., Humphrey E.S., Chantrill L.A., Mawson A., Humphris J., Chou A., Pajic M., Scarlett C.J., Pinho A.V., Giry-Laterriere M., Rooman I., Samra J.S., Kench J.G., Lovell J.A., Merrett N.D., Toon C.W., Epari K., Nguyen N.Q., Barbour A., Zeps N., Moran-Jones K., Jamieson N.B., Graham J.S., Duthie F., Oien K., Hair J., Grützmann R., Maitra A., Jacobuzio-Donahue C.A. et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature.* 2016; 531 (7592): 47–52. <http://doi.org/10.1038/nature16965>.
  10. Collisson E.A., Sadanandam A., Olson P., Gibb W.J., Truitt M., Gu S., Cooc J., Weinkle J., Kim G.E., Jakkula L., Feiler H.S., Ko A.H., Olshen A.B., Danenberg K.L., Tempero M.A., Spellman P.T., Hanahan D., Gray J.W. Subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma and their differing responses to therapy. *Nat. Med.* 2011; 17 (4): 500–503. <http://doi.org/10.1038/nm.2344>.
  11. Grant T.J., Hua K., Singh A. Molecular pathogenesis of pancreatic cancer. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2016; 144: 241–275. <http://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2016.09.008>.
  12. Nomi T., Sho M., Akahori T., Hamada K., Kubo A., Kanehiro H., Nakamura S., Enomoto K., Yagita H., Azuma M., Nakajima Y. Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13 (7): 2151–2157.
  13. Singh A., Greninger P., Rhodes D., Koopman L., Violette S., Bardeesy N., Settleman J. A gene expression signature associated with “K-Ras addiction” reveals regulators of EMT and tumor cell survival. *Cancer Cell.* 2009; 15 (6): 489–500.

## References

1. WHO Classification of tumors of the digestive system. Bosman F.T. Lyon, 2010. 417 p.
2. Basturk O., Hong S.M., Wood L.D., Adsay N.V., Albores-Saavedra J., Biankin A.V., Brosens L.A., Fukushima N., Goggins M., Hruban R.H., Kato Y., Klimstra D.S., Klöppel G., Krasinskas A., Longnecker D.S., Matthaei H., Offerhaus G.J., Shimizu M., Takaori K., Terris B., Yachida S., Esposito I., Furukawa T. Baltimore Consensus Meeting A Revised Classification System and Recommendations From the Baltimore Consensus Meeting for Neoplastic Precursor Lesions in the Pancreas. *Am. J. Surg. Pathol.* 2015; 39 (12): 1730–1741. <http://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000533>.
3. WHO Classification of Tumor of Endocrine Organs, Edited by Ricardo V. Lloyd, Robert Y. Osamura, Gunter Kloppel, Juan Rosai. WHO, Lyon, 2017. 320 p.
4. Paklina O.V., Karmazanovsky G.G., Setdikova G.R. *Patomorfologicheskaya i luchelevaya diagnostika khirurgicheskikh zabolovaniy podzheludochnoj zhelezy* [Morphological and radiological diagnosis of surgical diseases of the pancreas]: Moscow: Vidar-M, 2013. 181 p. (In Russian)
5. Setdikova G.R., Paklina O.V. Anatomical variations of pancreatic ductal system in our population. *Morfologicheskije vedomosti.* 2017; 4: 18–21. (In Russian)
6. Paklina O.V., Setdikova G.R. Methodology of morphological study of the pancreas in ductal pancreatic cancer. *Klinicheskaya i eksperimental'naya morfologiya.* 2014; 1: 42–49. (In Russian)
7. Paklina O.V., Setdikova G.R., Shabunin A.V., Bedin V.V., Tavobilov M.M. Methodology of morphological study of the

## Сведения об авторах [Authors info]

**Паклина Оксана Владимировна** — доктор мед. наук, профессор, заведующая отделением патологической анатомии ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ города Москвы; главный научный сотрудник лаборатории электронной микроскопии отдела патологической анатомии ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-6373-1888>. E-mail: dr.oxanapaklina@mail.ru

**Сетдикова Галия Равилевна** — канд. мед. наук, врач-патологоанатом, ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ города Москвы. <https://orcid.org/0000-0002-5262-4953>. E-mail: galiya84@mail.ru

**Ротин Даниил Леонидович** — доктор мед. наук, врач-патологоанатом, ГБУЗ Городская клиническая больница им. С.П. Боткина ДЗМ города Москвы, врач-патолог отдела патологии больницы Тель-ха-Шомер, Израиль. <https://orcid.org/0000-0003-3386-0077>. E-mail: danlerot@mail.ru

**Для корреспонденции\***: Паклина Оксана Владимировна — 125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, корп. 33, Российская Федерация. Тел.: +7-903-624-86-69. E-mail: dr.oxanapaklina@mail.ru

**Oksana V. Paklina** – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Autopsy Department of the Botkin Municipal Clinical Hospital of Moscow Department of Healthcare; Chief Research Fellow of the Laboratory of Electron Microscopy of the Autopsy Department of the Vishnevsky Institute for Surgery of Ministry of Health of Russia. <https://orcid.org/0000-0001-6373-1888>. E-mail: [dr.oxanapaklina@mail.ru](mailto:dr.oxanapaklina@mail.ru)

**Galiya R. Setdikova** – Cand. of Sci. (Med.), Pathologist of the Autopsy Department of the Botkin Municipal Clinical Hospital of Moscow Department of Healthcare, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-5262-4953>. E-mail: [galiya84@mail.ru](mailto:galiya84@mail.ru)

**Daniil L. Rotin** – Doct. of Sci. (Med.), Pathologist of the Autopsy Department of the Botkin Municipal Clinical Hospital of Moscow Department of Healthcare, Pathologist of the Autopsy Department of the Haim Sheba Tel-ha-Shomer Ramat Gan Dereh Sheba Hospital, Israel. <https://orcid.org/0000-0003-3386-0077>. E-mail: [danlerot@mail.ru](mailto:danlerot@mail.ru)

**For correspondence\***: Oksana V. Paklina – Botkin Hospital; 5, 2-nd Botkinsky pr., Moscow, 125284, Russian Federation. Phone: +7-903-624-86-69. E-mail: [dr.oxanapaklina@mail.ru](mailto:dr.oxanapaklina@mail.ru)

Статья поступила в редакцию журнала 07.05.2019.  
Received 7 May 2019.

Принята к публикации 28.05.2019.  
Accepted for publication 28 May 2019.