

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2016

УДК 616.37-006.327-06:616.37-002-036.1]-091.8

## ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ ИЛИ ПРОТОВОКАЯ АДЕНОКАРЦИНОМА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ?

*О.В. Паклина<sup>1,2</sup>, Г.Р. Сетдикова<sup>1</sup>, И.А. Чекмарева<sup>2</sup>*

ГКБ им. С.П. Боткина, г. Москва (1)

ФГБУ Минздрав РФ Институт хирургии им. А.В. Вишневского, г. Москва (2)

**На основании комплексного гистологического, иммуногистохимического и ультраструктурного исследования авторы разработали критерии гистологической дифференциальной диагностики между хроническим панкреатитом и протоковой аденокарциномой поджелудочной железы полезные в сомнительных случаях, особенно при толстоигольных биопсиях и криостатных срезах, а также для начинающих врачей патологоанатомов.**

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, протоковая аденокарцинома, толстоигольная биопсия, криостатный срез.

Диагностика рака поджелудочной железы является одной из сложнейших областей хирургической патологии для морфологов, так как различные типы хронического панкреатита (ХП) (алкогольный, наследственный, аутоиммунный, парадуоденальный) имитируют протоковую аденокарциному поджелудочной железы (ПАК ПЖ) [3, 6, 8]. Особенно трудна дифференциальная диагностика новообразований ПЖ при толсто-игольных биопсиях (core-biopsy) за счет ограниченности поля исследования и выраженности фиброза железы (до 80% объема всего биоптата), который, как правило, хорошо развит как при ХП, так и при ПАК ПЖ [6]. Также сложны для интерпретации криостатные срезы (frozen sections) железы, поскольку с одной стороны при их изготовлении проявляется гиперхромазия и увеличение ядер клеток без визуализации хроматина и ядрышек – эффект «раздавленного ядра», а с другой стороны ПАК ПЖ зачастую ассоциирована с хроническим или обструктивным панкреатитом для которых характерна атрофия паренхимы, фиброзные и реактивные измене-

ния, в виде формирующихся тубуло-островковых и тубуло-ацинарных комплексов. При ХП фиброзная ткань замещает ацинарную ткань ПЖ, искажая общую архитектонику железы, с формированием мелких протоковых структур, напоминающих атипичные железы при высокодифференцированных вариантах ПАК (grade 1) [1, 2, 4, 5].

Безусловно, в мировой литературе имеются работы по гистологической дифференциальной диагностике этих двух нозологий, но, несмотря на это в повседневной практике это остается наиболее сложным, а иногда и неразрешимым вопросом для врачей-патологоанатомов [6, 7, 8, 10, 11].

Цель данной работы – выделить наиболее значимые клинико-морфологические критерии в дифференциальной диагностике ХП и ПАК на основании исследования операционного материала для дальнейшего их использования при гистологическом исследовании толсто-игольных биопсий (core-biopsy) и/или криостатных срезов (frozen sections) поджелудочной железы.

## Материалы и методы

Работа основана на операционном материале, полученном от 178 больных головчатым ХП и 249 больных ПАК головки ПЖ находившихся в учреждениях г. Москвы. Дополнительно, для исследования были изучены 57 толсто-игольных биопсий от больных с хроническим панкреатитом и протоковой аденокарциномой, и 25 криостатных срезов, полученных при срочном гистологическом исследовании хирургической линии резекции при раке головки поджелудочной железы.

Материал фиксировали в 10% забуференном растворе формалина, затем заливали в парафин по обычной методике. Серийные парафиновые срезы толщиной 3 мкм депарафинировали по стандартной схеме, затем окрашивали гематоксилином и эозином.

Иммуногистохимическое исследование проводили на серийных парафиновых срезах толщиной 2 мкм по стандартной методике с применением следующей панели поли- и моноклональных антител: метастин, p16, p53, Ki-67, E-кадгерин, коллаген I, III, IV и V типов, гладкомышечный актин (Dako, Lab Vision Flex). Интенсивность пероксидазной метки для каждого плазматического или мембранного маркера оценивали полуколичественным методом с учетом интенсивности окрашивания и количества антиген-позитивных клеток. Иммуногистохимическая реакция оценивалась как негативная («-» – нет реакции), слабопозитивная («+» – <10% окрашенных клеток), умеренная («++» – >10% клеток средней интенсивности окраски) и выраженная («+++» – >50% клеток высокой интенсивности окраски).

Для проведения электронно-микроскопического исследования кусочки ткани фиксировали 2,5% раствором глутарового альдегида на 0,15М фосфатном буфере, затем 1% раствором OsO<sub>4</sub> на 0,15М фосфатном буфере. Обезвоживали материал в спиртах возрастающей концентрации (50, 70, 96 и 100%), затем в пропилен оксиде и заливали в аралдит. С каждого блока для свето-микроскопической ориентации готовили сначала полутонкие срезы тол-

щиной 1,5-2 мкм окрашенные толуидиновым синим. Под контролем светооптического микроскопа на полутонких срезах выбирали участки для дальнейшего электронно-микроскопического исследования. Ультратонкие срезы (100–200Å) окрашивали раствором уранил-ацетата и цитратом свинца по Reynolds (1969). Готовые препараты просматривали в электронном микроскопе Philips CM 10 в трансмиссионном режиме при ускоряющем напряжении 80 Кв.

Силу и значимость связи между анализируемыми признаками оценивали с помощью корреляционного-регрессионного анализа. Для количественных признаков вычисляли корреляционный коэффициент Пирсона. За уровень статистической значимости принимали  $p < 0,05$ . Для анализа выживаемости (по методу Каплана-Мейера) использовали регрессионную модель пропорциональных интенсивностей Кокса. Достоверность различий между кривыми выживаемости подтверждали с помощью логрангового теста, критериями Гехана и F-критерия Кокса, с использованием пакета программ Statistica для Microsoft Windows версия 6.0.

## Результаты и их обсуждение

### 1. Клинические признаки

Среди больных ХП преобладали мужчины (3:1), возраст варьировал от 25 до 75 лет (средний возраст 45 лет). Возраст женщин колебался в пределах от 28 до 73 лет, средний возраст 47 лет.

Среди больных ПАК соотношение мужчин и женщин было иным и составило 1,1:1. Возраст колебался то 35 до 80 лет. Средний возраст мужчин – 56 лет, женщин – 57 лет.

Как видно из рисунка 1 пол не является фактором, определяющим частоту ПАК, таким фактором скорее является возраст. Так, для ПАК наиболее характерен возраст в диапазоне от 41 до 70 лет, при этом в возрастной группе 41-50 лет мужчин больных ПАК практически в два раза больше. Если посмотреть на тот же возрастной диапазон 41-50 лет среди больных ХП, мужчин в три раза больше, чем женщин ( $r=0,25$   $p=0,005$ ).

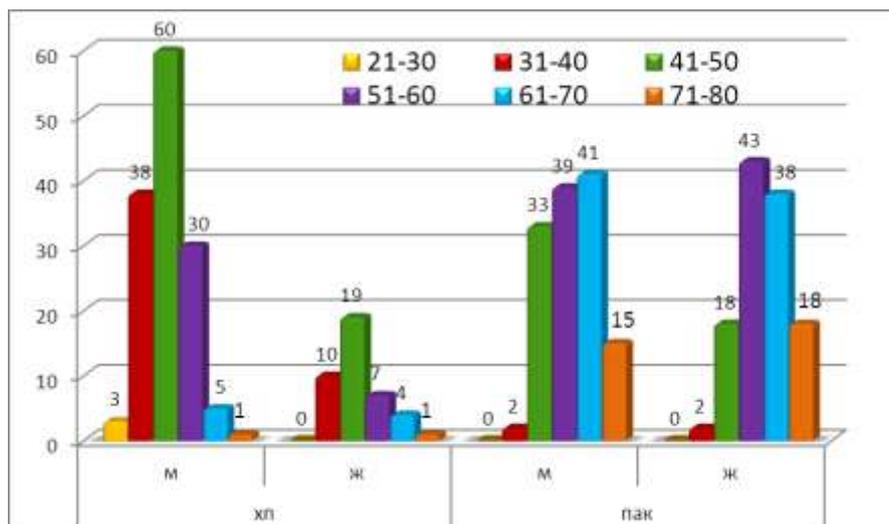


Рис. 1. Распределение материала ХП по полу и возрасту

### 2. Макроскопические признаки

Макроскопические признаки ХП и ПАК сгруппированы в таблице 1.

### 3. Микроскопические признаки

«Золотым стандартом» для оконча-

тельного диагноза является патологоанатомическое исследование, поэтому более подробно остановимся на гистологических, иммуногистохимических и электронных признаках двух нозологий.

Таблица 1

### Макроскопические признаки ХП и ПАК

Признак	ХП (рис. 2)	ПАК (рис. 3)
Макроскопический вид	Железа не имеет четкого строения, паренхима замещена фиброзной и жировой тканью	Узел неправильной формы без четких границ, как правило, размерами от 2-5 см
Цвет	Белесовато-глянцевый, блестящий	Белесовато-матовый, тусклый
Консистенция	Плотно-эластическая	Каменистая
ГПП	Деформирован за счет участков сужения и расширения просвета, как правило, проходим зондом	Престенотическое расширение, часто не проходим зондом
Дегенеративные изменения	Кальцинаты	Очаги распада с формированием полостей неправильной формы
Дополнения	В 22% в просвете протоков – обтурирующие камни. В 26% обнаружены постнекротические кисты	Инвазия в ДПК, ОЖП

Примечание: ХП – хронический панкреатит, ПАК – протоковая аденокарцинома, ГПП – главный панкреатический проток, ДПК – двенадцатиперстная кишка, ОЖП – общий желчный проток

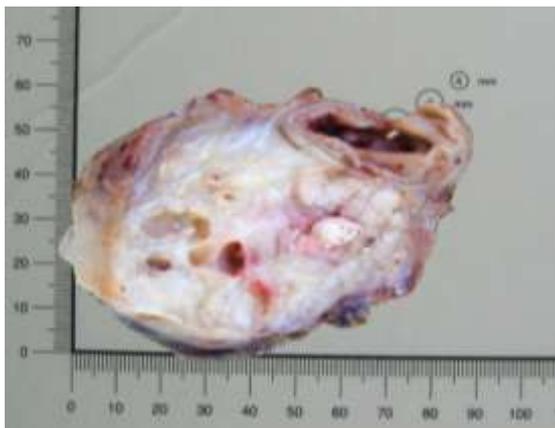


Рис. 2. Резецированная головка ПЖ. В просвете расширенных протоков видны желтоватого цвета камни, паренхима железы полностью замещена фиброзной тканью



Рис. 3. Резецированная головка железы, аксиальный срез с опухолевым узлом

#### *Гистологические признаки*

При ХП гистологические изменения носили неравномерный характер и были весьма вариабельны в разных дольках. В одних срезах отмечался перидуктальный и перилобулярный фиброз, в других также наблюдали интралобулярный, но при этом просматривается архитектура ПЖ в виде долек, замещенных фиброзом в различной степени. И только в далеко зашедших стадиях отмечали полное исчезновение ацинарной ткани, и лишь скопление мононуклеаров указывало на разрушенную дольку. Окруженные фиброзом междольковые протоки были расширены и выстланы кубическим или метаплазированным эпителием. Мелкие протоки деформированы и расширены с наличием в просвете эозинофильного секрета – белковые пробки. В полях фиброза и вокруг

крупных протоков отмечалась очаговая инфильтрация лимфоцитов, встречались лимфоидные фолликулы. Следует отметить, что при тяжелых формах ХП воспалительная инфильтрация была минимальной и носила очаговый характер.

При ХП менялась структура протоковой системы. В паренхиме из ацинарной ткани формировались тубуло-островковые и тубуло-ацинарные комплексы, имитирующие высокодифференцированные формы ПАК (grade 1). Также обнаружена цилиндрическая метаплазия протокового эпителия – панкреатическая интраэпителиальная неоплазия – ПанИн 1-2. Поражение нервных стволов ПЖ при ХП наблюдали в виде пери- и интраневральной инфильтрации зрелыми лимфоцитами, а также отека и набухания миелиновых волокон, разрастания фиброзной ткани в виде муфт.

Микроскопически ПАК в большинстве случаев 83,1% (207/249) представлена железистыми структурами неправильной формы, состоящими из опухолевых клеток с различным содержанием муцина, выраженной десмопластической реакцией стромы, как правило, занимающей большей процент площади опухолевой массы (от 50-80%). Однако, в 16,9% (42/249) случаев в классическом гистологическом варианте ПАК ПЖ в опухоли наряду с железистыми структурами обнаружен анапластический (саркомоподобный) компонент, представленный крупными полиморфными или веретенообразными клетками, иногда двух- или трех-ядерными, с гиперхромными ядрами и с минимальной стромой между опухолевыми клетками. Объем анапластического

компонента различия и составлял от 5 до 20% общей массы опухоли, но во всех случаях не являлся преобладающим.

Отличительной чертой ПАК считается распространение опухоли по протокам и периневральным пространствам. В изученном нами операционном материале периневральная инвазия обнаружена в 83% случаев. Безусловно, наличие периневральной инвазии и/или умеренно- или плохо-дифференцированных форм ПАК или анапластического компонента, не вызывает трудности в их диагностике. Проблемы возникали при дифференциальной диагностике между высокодифференцированной формой ПАК (grade 1) и ХП с наличием тубулярных комплексов и/или очагов ПанИн 1-2. Сравнительная характеристика ПАК и ХП приведена в таблице 2.

Таблица 2

**Сравнительная микроскопическая характеристика ПАК и ХП**

<i>Признак</i>	<i>ХП</i>	<i>ПАК</i>
<i>Железистая архитектура</i>	<i>Дольковая</i> - пери- и интралобулярный фиброз - просматривается архитектура железы - железы правильной формы - пролиферирующие протоки (тубуло-островковые и тубуло-ацинарные) структуры в виде трубочек с кубическим эпителием округлыми ядрами	<i>Рассеянная</i> - хаотичное расположение атипичных желез в строме - архитектура железы стерта - крупные неправильной формы железы со светлым муцин-продуцирующим эпителием, атипией ядер - неполные железы - выраженный апикулярный эозинофильный бордюр
<i>ПанИн</i>	- ПанИн 1-2 - цилиндрический муцин-продуцирующий эпителий с округлыми базально-расположенными ядрами	- ПанИн 2-3
<i>Инвазия</i>	Отсутствует Редко – пери и интраневральная инфильтрация эндокринными клетками Периневральная инфильтрация воспалительными клетками	Периневральная, сосудистая
<i>Строма</i>	Коллагеновая	Десмопластическая

Каменистая плотность ПАК при макроскопическом исследовании объяснялась характерной для нее десмопластической реакцией стромы. Однако и при ХП железа имела плотную консистенцию, что обусловлено развитием фиброза. При сравнении стромального компонента при ПАК и ХП

нами обнаружилось различия, как при окраске срезов гематоксилином и эозином, так и с использованием иммуногистохимических реакций и электронной микроскопии.

*Имуногистохимические признаки*

Различия в иммуногистохимических реакциях при ПАК и ХП просматривают-

ся как в железистом, так и в стромальном компонентах.

*Железистый компонент*

При ХП, как в неизмененных, так и метаплазированных протоках и тубуло-островковых и/или тубуло-ацинарных комплексах отмечалась выраженная экспрессия (+++) метастина в цитоплазме клеток, экспрессия белка p16 расценена тоже как интенсивная (>75%), а реакции с антителами к p53 не превышали 5%. Индекс мечения с Ki-67 < 3%.

Следует отметить, что при ПАК в низкодифференцированных формах экспрессия гена p16 резко падала и присутствовала лишь в единичных ядрах. В умеренно-дифференцированных формах экспрессия онкобелка p16 не превышала 25%. Выявленная экспрессия гена p53 наблюдалась в 57% случаев (141/249), а в 4,8% случаев (12/249) носила отрицательный характер. Экспрессия метастина в

большинстве случаев расценена как слабо- и умеренно-выраженная. По мере падения дифференцировки опухолевых клеток экспрессия метастина уменьшалась, вплоть до полного исчезновения, однако в неизмененных протоках его экспрессия оставалась высокой.

Большинство ПАК ПЖ экспрессировали муцин 1 типа, но выраженность ИГХ реакции различалась. Самая интенсивная экспрессия муцина 1 типа присутствовала в опухолях с grade 2. Следует отметить, что в окружающих опухоль неизмененных протоках при ПАК ПЖ экспрессия муцина 1 типа выявлена только в апикальной части, как и в неизменной панкреатической ткани и при ХП, напротив, в опухолевых клетках экспрессия распространялась на всю цитоплазму с окрашиванием стромы, а выраженность реакции была в несколько раз сильнее. Сравнительная характеристика железистого компонента приведена в таблице 3.

Таблица 3

**Сравнительная характеристика железистого компонента при ПАК и ХП**

<i>Маркер</i>	<i>ХП</i>	<i>ПАК</i>
<i>Ki-67</i>	≤ 3%	10-75%
<i>p53</i>	-/+	+++
<i>p16</i>	>75%	25%
<i>Metastin</i>	+++	+/-
<i>Муцин 1</i>	По апикальной поверхности	Экспрессия распространялась на всю цитоплазму, с выходом в строму, и выраженность реакции была в несколько раз сильнее

Также при раке поджелудочной железы происходила редукция и изменение полярности экспрессии белка Е-кадгерина, а именно исчезновение мембранного окрашивания и появление цитоплазматического с разной степенью интенсивности. В опухолевых клетках железистых структур ПАК в 68,7% (171 из 249 случаев) наблюдалась умеренно-выраженная (++) цитоплазматическая экспрессия данного белка; в 30,1% (75/249) – выраженная цитоплазматическая (+++). Мембранная реакция наблюдалась только в 3,2% (8/249) случаев. В анапластическом компоненте во всех случаях отмечена отрицательная как мембранная, так и цитоплазматическая экспрессия белка Е-кадгерина. Напротив, при

ХП во всех неизмененных и метаплазированных протоках отмечено мембранное окрашивание данного онкобелка. В некоторых тубуло-островковых комплексах отмечалось появление цитоплазматического окрашивания

*Стромальный компонент*

Стромальный компонент при ХП представлен фибриллярными коллагенами. Однако, при легкой степени фиброзных изменений (ФИ) (наличие только перилобулярного фиброза) отмечалось усиление экспрессии коллагена III типа (+++), по сравнению с неизменной тканью, а при выраженной степени ФИ его активность наоборот снижалась (++) . Коллаген V типа повторял рисунок экспрессии коллагена III типа,

но его выраженность при легкой степени фиброза была меньше (++). Так же, по мере нарастания склеротических изменений в строме железы заметно накапливался коллаген I типа, как в перилобулярных, так и в интралобулярных соединительнотканых прослойках, который более характерен для цирротических изменений и старых рубцов.

При ПАК ПЖ отмечена выраженная экспрессия коллагенов I, III и IV типов (++++) в стромальном компоненте. Однако при наличии анапластического компонента отмечали не только выраженную экспрессию типов коллагенов, но и увеличение площади окрашенных ими структур, за счет окрашивания не только клеток стромы, но и крупных анапластических опухолевых клетках. Также в строме ПАК, как и при хроническом панкреатите, сохранялась экспрессия гладкомышечного актина- $\alpha$  (ГМА). В опухолях с анапластическим компонентом также отмечена выраженная положительная реакция с ГМА, выявленная как в гладкомышечных волокнах, так и в единичных крупных анапластических опухолевых клетках. Помимо этого, как в строме, так и в эпителиальном анапластическом компоненте отмечена выраженная диффузная реакция с виментином (+++), отсутствующая в железистых структурах.

*Ультраструктурные признаки*

При электронно-микроскопическом исследовании стромы при ХП в строме поджелудочной железы с прогрессированием фиброза увеличивается количество и зрелость коллагеновых волокон: от незначительного количества отдельных беспорядочно расположенных коллагеновых фибрилл до массивных зрелых пучков. Клеточный состав претерпевает как количественные, так и качественные изменения. При легкой и средней степени фиброзных изменений строма многоклеточная и представлена фибробластами, макрофагами, лимфоцитами, тучными и плазматическими клетками. С прогрессированием фиброза клеточная насыщенность стромы уменьшается, изменялась функциональная активность фибробластов: при легких фиброзных изменениях – это были молодые пролиферирующие фибробласты, при умеренных – зрелые функционально активные коллаген-продуцирующие фибробласты; при выраженной степени – зрелые коллаген-продуцирующие фибробласты и фиброциты (малоактивные клетки) замурованные в толще коллагеновых волокон. Сосудистые изменения связаны с нарастанием дистрофических изменений в эндотелиальных клетках и уменьшением количества микрососудов при выраженных фиброзных изменениях в поджелудочной железе.

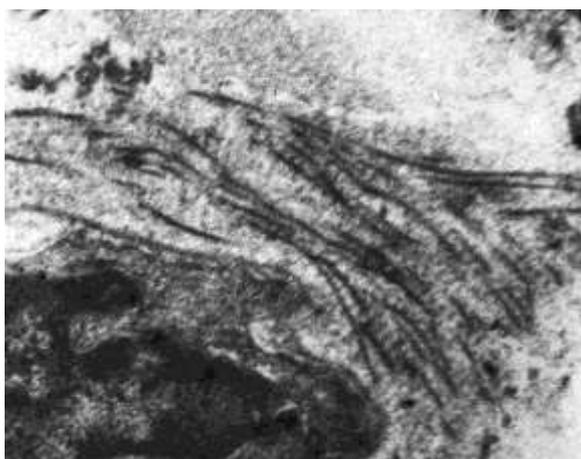


Рис. 4. Зебровидный коллаген. Электронная микроскопия. Ув. 28000

При протоковой аденокарциноме поджелудочной железы строма представлена зрелыми пучками коллагеновых волокон с участками дефектного фибрилло-

генеза (зебровидный коллаген), представленных поперечно исчерченными филаментарными агрегатами (зебровидные тельца), состоящими из несовершенных

форм фибрилл (рис. 4). Фибробласты, фиброциты, миофибробласты замурованы в коллаген. Сосудистые клетки находились в разной степени деструкции. Ядра эндотелиоцитов крупные с просветленной нуклеоплазмой и мелкими глыбками в нуклеоплазме, хроматин располагался вдоль нуклеолеммы. Перикапиллярное пространство расширено, базальный слой, включающий базальную мембрану и перипиты, изменен. Базальная мембрана на-

бухшая, неровная, фрагментированная. Перипиты в состоянии деструкции. Формирование сосудов происходит в тесной и взаимообусловленной связи с десмоплазией стромы.

Huylанд с коллегами в 1981 г. на основе исследования 64 проспективных образцов выработали гистологические критерии для криостатных срезов края резекции железы при ПДР, разделив их на большие и малые [9] (табл. 4).

Таблица 4

**Гистологические критерии протоковой аденокарциномы ПЖ на криостатных срезах**

<i>Большие критерии</i>	<i>Малые критерии</i>
Увеличение ядра	Выраженные ядрышки
Неполные железы	Некротические обломки в просвете атипичных желез
Хаотичная архитектура	Митозы
	Не типичное расположение желез (мышечный слой при периапулярных биопсиях)
	Периневральная инвазия

Мы считаем, что гистологические критерии, разработанные Huylанд можно применить и к толсто-игольным биопсиям, поскольку, как и при криостатных срезах имеется ограничение поля исследования. Применяв эти критерии на 28 ретроспективно изученных толсто-игольных биоптатах с заведомо известной патологией, мы пришли к выводу, что данные критерии необходимо расширить и дополнить, при этом, не разделяя на малые и большие критерии:

1. железистая архитектура – дольковая, рассеянная;
2. форма железы – правильная, не правильная/уродливая; полная, неполная;
3. эозинофильный бордюр в железах – есть, нет;
4. некротические обломки в просвете желез – есть, нет;
5. периневральная инвазия – есть, нет;
6. сосудистая инвазия – есть, нет;
7. фигуры митоза – есть, нет;
8. гиперхромные ядра – есть, нет;
9. стромальный компонент – упорядочный, не упорядочный (хаотичный);

При исследовании 57 проспективных толстоигольных биоптатов с применением

вышеописанных критерием в 36,8% (21 из 57) диагноз ПАК не вызывал сомнений, поскольку большую часть столбика занимала опухолевая масса и в 9 из 21 случая обнаружена периневральная инвазия. Сосудистая инвазия не выявлена ни в одном случае. Однако, достоверная эффективность периневральной инвазии в толсто-игольных биоптатах в 5 раз меньше, чем в резецированных панкреато-дуоденальных комплексах. В 8,8% (5/57) случаев столбики представлены только фиброзной тканью. В оставшихся 31/57 случае биоптаты вызвали трудности диагностики, поскольку были представлены фиброзной тканью с единичными железами, отсутствовала периневральная и/или сосудистая инвазия. В первую очередь, вызывали сомнения тубуло-ацинарные комплексы, имитирующие дифференцированную протоковую аденокарциному ПЖ. Кроме того, при ХП эндокринные клетки в результате разрушения ацинарной и эндокринной ткани могут быть тесно связаны с нервными пучками или даже в некоторых случаях иметь пери- или интраневральную локализацию, что в свою очередь также имитирует протоковый рак ПЖ. При более

детальном рассмотрении в 8 случаях из 31 просматривалась дольковая архитектура желез, в 13/31 случае архитектура хаотичная и в 10/31 – «сомнительная». В биоптатах с просматривающейся архитектурой в 4/8 случаев обнаружены очаги панкреатической интраэпителиальной неоплазии 1 степени. Однако, учитывая

правильную форму желез, отсутствие фигур митозов и неполных желез, не нарушенное ядерно-цитоплазматическое отношение, диагноз сформулирован как хронический панкреатит.

Морфологическая характеристика биоптатов с сомнительной архитектурой приведена в таблице 5.

Таблица 5

**Морфологическая характеристика биоптатов с сомнительной архитектурой**

<i>Форма железы</i>	<i>Эозинофильный бордюры</i>	<i>Фигуры митоза</i>	<i>Стромальный компонент</i>	<i>n (n=10)</i>	<i>Диагноз</i>
<i>Правильная, полная</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>	<i>оформленный</i>	<i>1</i>	<i>ХП</i>
<i>Правильная, полная</i>	<i>есть</i>	<i>нет</i>	<i>оформленный</i>	<i>1</i>	<i>ХП</i>
<i>Уродливая, полная</i>	<i>нет</i>	<i>есть</i>	<i>разбросанный</i>	<i>4</i>	<i>ПАК</i>
<i>Уродливая, не полная</i>	<i>нет</i>	<i>нет</i>	<i>разбросанный</i>	<i>2</i>	<i>ПАК</i>
<i>Уродливая, полная</i>	<i>есть</i>	<i>нет</i>	<i>разбросанный</i>	<i>2</i>	<i>ПАК</i>

Как видно из таблицы 5 в 2/10 случаев с сомнительной архитектурой поставлен диагноз хронический панкреатит. Поскольку железы правильной формы, располагались в непосредственной близости с ацинарными и эндокринными структурами. При полном разрушении ацинарной ткани (дольки), т.е. при выраженных фиброзных изменениях (пери- и интралобулярный фиброз), протоки располагались около разрушенных эндокринных островков или мононуклеаров, сохраняя при этом правильные пропорции организации. Следует также отметить, что даже в таких случаях, когда четко не просматривалась архитектура желез и долька полностью разрушена, стромальный компонент концентрически окружал скопления мононуклеаров, тубуло-ацинарные и/или тубуло-островковые структуры, как бы сближая их. Поэтому в таких случаях мы считали стромальный компонент упорядоченным. Железы выстланы кубическим эпителием, в некоторых железах отмечаются явления метаплазии, в виде панкреатической интраэпителиальной неоплазии (ПанИн) 1 или 2 степени.

Остальные 8/10 случаев с сомнительной архитектурой и 13/13 случаев с отсутствующей архитектурой трактовали как протоковая аденокарцинома поджелудочной железы. Протоковые струк-

туры неправильной формы, разбросаны без связи с ацинарной или эндокринной тканью, за счет не упорядоченной (хаотичной) десмопластической стромы, которая придает неправильную форму архитектонике желез. Опухолевые протоки «грубые», ломанной формы с плотной эозинофильной цитоплазмой эпителия, в ряде случаев выражен апикальный эозинофильный бордюры, нарушено ядерно-цитоплазматическое соотношение.

При проведении множественной регрессии выявлено, что достоверными критериями дифференциальной диагностики между ХП и ПАК являются: архитектура, форма желез, стромальный компонент, фигуры митоза. Данные приведены в таблице 6.

При изучении 25-криостатных срезов с учетом выше описанных критериев трудность в диагностике возникала, как правило, при наличии тубуло-ацинарных комплексов, имитирующие рост протоковой аденокарциномы поджелудочной железы. Образец ткани, используемый для криостатного среза, в дальнейшем обязательно отправлялся на плановое гистологическое исследование для контроля результатов. Диагностическая точность критериев при использовании их на криостатных срезах составила 100%, диагностическая специфичность – 90%, диагно-

Таблица 6

**Сводная таблица по достоверным критериям дифференциальной диагностики между ХП и ПАК**

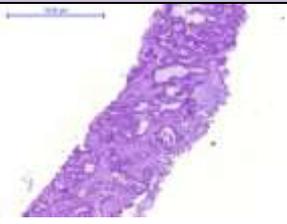
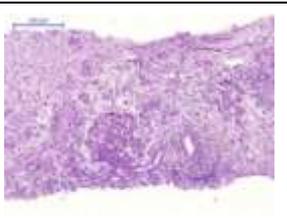
	<i>БЕТА</i>	<i>Стд.Ош. БЕТА</i>	<i>В</i>	<i>Стд.Ош. В</i>	<i>t(21)</i>	<i>p-уров.</i>
Св.член			-0,574733	0,253536	-2,26687	0,034081
Архитектоника	0,182798	0,089724	0,151086	0,155360	1,92280	0,036591
Форма	0,100773	0,097914	0,099127	0,096314	1,02920	0,315094
Железы	0,191343	0,111555	0,218008	0,127101	1,71523	0,001023
Эоз. бордюры	0,036943	0,079189	0,042092	0,090224	0,46652	0,645646
Строма	0,581183	0,108034	0,565184	0,105060	5,37961	0,000025
Некротические осколки	0,125879	0,081973	0,202201	0,131674	1,53561	0,139564
Митозы	0,264459	0,123360	0,278100	0,129723	2,14380	0,043911
Гиперхромные ядра	0,090078	0,086864	0,088607	0,085445	1,03700	0,311530

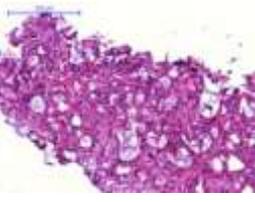
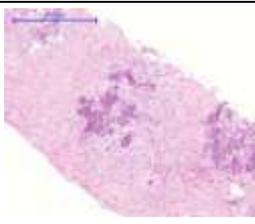
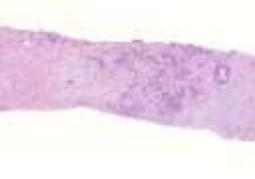
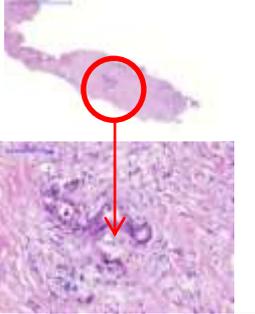
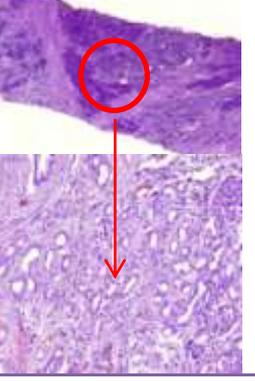
стическая эффективность – 95%. Дополнительно для объективной оценки – работы выработанных нами критериев были привлечены врачи-патологоанатомы со стажем работы более 5 лет в исследовании хирургической патологии ПЖ для

верификации 10 толсто-игольных биоптатов ПЖ. Исследование провели в 2 этапа: 1 этап – без применения выше разработанных критериев; 2 этап – с применением критериев.

Таблица 7

**Распределение вариантов ответов при диагностике толсто-игольных биопсий**

<i>№</i>	<i>Микро-</i>	<i>Описание</i>	<i>Правильный диагноз</i>	<i>Ответ (Э1), n</i>	<i>Ответ (Э2), n</i>
1.		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Объемное образование поджелудочной железы.</li> <li>✓ Женщина 56 лет.</li> <li>✓ Симптомы билиарной обструкции</li> </ul>	Рак	Рак – 10	Рак -10
2.		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Объемное образование поджелудочной железы.</li> <li>✓ Мужчина 61 год.</li> <li>✓ Симптомы билиарной обструкции</li> </ul>	Фиброзная ткань	Не видно – 2 Фиброз – 8	Фиброз – 10
3.		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Объемное образование поджелудочной железы.</li> <li>✓ Мужчина 47 лет.</li> <li>✓ Симптомы билиарной обструкции</li> </ul>	ХП	ХП- 8 Рак – 2	ХП – 10

4.		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Объемное образование поджелудочной железы.</li> <li>✓ Мужчина 69 лет.</li> <li>✓ Симптомы билиарной обструкции</li> </ul>	Рак (коллоидный)	Рак ПКР	Рак -9 ПКР-1
5.		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Объемное образование поджелудочной железы.</li> <li>✓ Женщина 72 года.</li> <li>✓ Симптомы билиарной обструкции</li> </ul>	ХП	ХП – 9 Рак – 1	ХП-10
6.		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Объемное образование поджелудочной железы.</li> <li>✓ Мужчина 50 лет.</li> <li>✓ Симптомы билиарной обструкции</li> </ul>	ХП	ХП – 7 Рак – 3	ХП – 9 Рак – 1
7.		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Объемное образование поджелудочной железы.</li> <li>✓ Женщина 65 лет.</li> <li>✓ Симптомы билиарной обструкции</li> </ul>	Ретенционная киста	ХП – 8 Киста – 1 СЦА – 1	ХП – 8 СЦА – 2
8.		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Объемное образование поджелудочной железы.</li> <li>✓ Женщина 54 года.</li> <li>✓ Симптомы билиарной обструкции</li> </ul>	СЦА	Рак – 10	Рак – 10
9.		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Объемное образование поджелудочной железы.</li> <li>✓ Мужчина 71 год.</li> <li>✓ Симптомы билиарной обструкции</li> </ul>	Рак	Рак – 9 ХП- 1	Рак – 10
10.		<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Объемное образование поджелудочной железы.</li> <li>✓ Мужчина 46 лет.</li> <li>✓ Симптомы билиарной обструкции</li> </ul>	ХП	Пролиферация протоков – 2 ХП – 5 Рак – 3	Пролиферация протоков – 2 ХП – 8

Как видно из таблицы 7 наибольшие трудности вызвали образцы под №№ 8, 9, 10. Серозную цистаденому ПЖ (образец 8) не диагностировали ни в одном случае. В 9-ти случаях на первом этапе отмечалась гипердиагностика в сторону аденокарциномы, при этом процент гипердиагностики ПАК в самой подгруппе разнился от 10 до 30%. На втором этапе гипердиагностика ПАК отмечалась только в 1-ом случае, при этом процент завышения диагноза в самой подгруппе не превышал 10%. Данные критерии позволяют более объективно и унифицировано подойти к исследованию биоптатов ПЖ, тем самым уменьшая процент гипер- или гиподиагностики ПАК ПЖ.

#### **Заключение**

Таким образом, использование в повседневной практике критериев гистологической дифференциальной диагностики между хроническим панкреатитом и протоковой аденокарциномой поджелудочной железы, особенно в сомнительных случаях, повышает точность патологоанатомического диагноза. Периневральная или сосудистая инвазия, т.е. критерии наиболее достоверно подтверждающие диагноз рака поджелудочной железы зачастую отсутствуют при толсто-игольных биопсиях и криостатных срезах, поэтому патологоанатом должен ориентироваться непосредственно на соотношение железистого и стромального компонента в толстоигольном биоптате или криостатном срезе. Достоверными признаками являются: архитектура, форма желез, упорядоченность стромального компонента, фигуры митоза, однако следует помнить, что все критерии должны быть учтены в комбинации.

#### **Литература**

1. Паклина О.В. Морфогенез хронического панкреатита и протоковой аденокарциномы поджелудочной железы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / О.В. Паклина. – М., 2009.
2. Паклина О.В., Сетдикова Г.Р. Методология исследования операционного материала при протоковом раке поджелудочной железы // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2014. – №1(9). – С. 42-50.
3. Паклина О.В., Сетдикова Г.Р., Шабунин А.В., Бедин В.В., Тавобиллов М.М., Хатьков И.Е. и др. Морфологическая оценка распространенности протоковой аденокарциномы поджелудочной железы // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2015. – № 1. – С. 130-136.
4. Паклина О.В., Чекмарева И.А., Туманова Е.Л., Сетдикова Г.Р. Характеристика фиброза при хроническом панкреатите // Архив патологии. – 2009. – № 3. – С. 7-12.
5. Чекмарева И.А., Никитин П.Н., Паклина О.В., Захарова О.А., Сетдикова Г.Р. Структурно-функциональное состояние стромы и капилляров при хроническом панкреатите // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2013. – № 4. – С. 34-37.
6. Adsay N.V., Bandyopadhyay S., Basturk O., Othman M., Cheng J.D., Klöppel G. et al. Chronic pancreatitis or pancreatic ductal adenocarcinoma? // Semin Diagn Pathol. – 2004. – Vol. 21. – P. 268-276.
7. DelMaschio A., Vanzulli A., Sironi S., Castrucci M., Mellone R., Staudacher C. et al. Pancreatic cancer versus chronic pancreatitis: diagnosis with CA 19-9 assessment, US, CT, and CT-guided fine-needle biopsy // Radiology. – 1991. – Vol. 178, №1. – P. 95-99.
8. Hruban R.H., Pitman M.B., Klimstra D.S. Tumors of the Pancreas / American Registry of Pathology in collaboration with the Armed Forces Institute of Pathology. – Washington, DC, 2007. Atlas of Tumor Pathology; 4th series, fascicle 6. – 417 P.
9. Hyland C., Kheir S.M., Kashlan M.B. Frozen section diagnosis of pancreatic carcinoma: a prospective study of 64 biopsies // Am J Surg Pathol. – 1981. – Vol. 5, № 2. – P. 179-191.
10. Klöppel G., Adsay N.V. Chronic Pancreatitis and the Differential Diagnosis Versus Pancreatic Cancer // Archives of

- Pathology & Laboratory Medicine. – 2009. – Vol. 3. – P. 382-387.
11. Liggett T., Melnikov A., Yi Q.L., Replogle C., Brand R., Kaul K. et al. Differential methylation of cell-free circulating DNA among patients with pancreatic cancer versus chronic pancreatitis // Cancer. – 2010. – Vol. 116, № 7. – P. 1674-1680.

## CHRONIC PANCREATITIS OR PANCREATIC DUCTAL ADENOCARCINOMA?

*O.V. Paklina, G.R. Setdikova, I.A. Chekmareva*

**Based on a comprehensive histological, immunohistochemical and ultrastructural study, the authors have developed criteria of histologic differential diagnosis between chronic pancreatitis and pancreatic ductal adenocarcinoma useful in doubtful cases, especially in core- biopsies and cryostat sections, as well as for novice doctors pathologists.**

**Keywords:** *chronic pancreatitis, ductal adenocarcinoma, core-biopsy, cryostat sections.*

Паклина О.В. – д.м.н., зав. патологоанатомическим отделением ГКБ им. С.П. Боткина, профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии №2 ПФ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва.

E-mail: dr.oxanapaklina@mail.ru

Сетдикова Г.Р. – к.м.н., врач патологоанатомического отделения ГКБ им. С.П. Боткина, г. Москва.

E-mail: dr.setdikova@mail.ru

Чекмарева И.А. – д.б.н., зав. лабораторией электронной микроскопии Института хирургии им. А.В. Вишневского, г. Москва.