

В. А. Туманский, М. Д. Зубко

Сравнительная иммуногистохимическая характеристика гепатоцеллюлярного, холангиоцеллюлярного рака и метастазов в печень рака поджелудочной железы в пункционных трепанобиоптатах печени

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный и холангиоцеллюлярный рак, метастаз протокового рака поджелудочной железы, экспрессия иммуногистохимических маркеров.

Дифференциальные иммуногистохимические параметры первичного рака печени и метастазов в печень протокового рака поджелудочной железы (ПРПЖ) изучены в пункционных трепанобиоптатах печени 23 больных гепатоцеллюлярным раком (ГЦР), 2 больных комбинированным гепато-холангиоцеллюлярным раком (КГХР), 15 больных холангиоцеллюлярным раком (ХЦР) и 12 больных с метастазами ПРПЖ. Установлено, что ГЦР печени характеризуется высоким уровнем экспрессии HerPar-1 и альфа-фетопротеина, отсутствием экспрессии муцинов MUC1, MUC5AC и CA125, а также переменной экспрессией СК8, СК7, СК19 и СК20, зависящей от степени дифференцировки и варианта опухоли. ХЦР печени отличается выраженной десмопластической стромой, высоким уровнем экспрессии цитокератинов 7 и 19, MUC1 и MUC5AC, отсутствием экспрессии HerPar-1, а также переменной экспрессией альфа-фетопротеина, цитокератинов 8 и 20. В КГХР в солидноклеточном и трабекулярном паттернах определяется экспрессия HerPar-1, AFP и СК20, а в дуктулоподобном паттерне – СК7 и СК19. Для ХЦР и сходных по микроструктуре метастазов в печень ПРПЖ характерен одинаковый спектр экспрессируемых цитокератинов (СК7+, 19+, 20+) и муцинов (MUC1+, MUC5AC+), а также переменная экспрессия CA125 и CA19-9. Поэтому дифференциальный иммуногистохимический диагноз в трепанобиоптате между ХЦР и метастазом в печень ПРПЖ возможен только с учётом данных компьютерной томографии или прицельного ультразвукового исследования печени и поджелудочной железы.

Порівняльна імуногістохімічна характеристика гепатоцелюлярного, холангіоцелюлярного раку й метастазів у печінку раку підшлункової залози в пункційних трепанобіоптатах печінки

В. О. Туманський, М. Д. Зубко

Диференціальні імуногістохімічні параметри первинного раку печінки та метастазів у печінку протокового раку підшлункової залози (ПРПЗ) вивчені в пункційних трепанобіоптатах печінки 23 хворих на гепатоцелюлярний рак (ГЦР), 2 хворих на комбінований гепато-холангіоцелюлярний рак (КГХР), 15 хворих на холангіоцелюлярний рак (ХЦР) і 12 хворих із метастазами ПРПЗ. Встановили, що ГЦР печінки характеризується високим рівнем експресії HerPar-1 та альфа-фетопротеїну, відсутністю експресії муцинів MUC1, MUC5AC і CA125, а також варіабельною експресією СК8, СК7, СК19 і СК20, що залежить від ступеня диференціювання й варіанта пухлини. ХЦР печінки відрізняється вираженою десмопластичною стромою, високим рівнем експресії цитокератинів 7 і 19, MUC1 і MUC5AC, відсутністю експресії HerPar-1, а також варіабельною експресією альфа-фетопротеїну, цитокератинів 8 і 20. У КГХР у солидноклітинному й трабекулярному паттернах визначається експресія HerPar-1, AFP і СК20, а в дуктулоподібному паттерні – СК7 і СК19. Для ХЦР і схожих по мікроструктурі метастазів у печінку ПРПЗ є характерним однаковий спектр експресованих цитокератинів (СК7+, 19+, 20+) і муцинів (MUC1+, MUC5AC+), а також варіабельна експресія CA125 і CA19-9. Тому диференціальний імуногістохімічний діагноз у трепанобіоптаті між ХЦР і метастазом у печінку ПРПЗ можливий тільки з урахуванням даних комп'ютерної томографії або прицільного ультразвукового дослідження печінки та підшлункової залози.

Ключові слова: гепатоцелюлярний і холангіоцелюлярний рак, метастаз протокового раку підшлункової залози, експресія імуногістохімічних маркерів.

Запорізький медичний журнал. – 2015. – №5 (92). – С. 54–61

Comparative immunohistochemical characteristics of hepatocellular, cholangiocellular cancer and liver metastases of pancreatic cancer in puncture trephine biopsy of the liver

V. A. Tumanskiy, M. D. Zubko

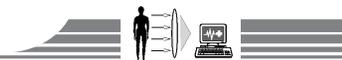
Aim. Differential immunohistochemical parameters of primary liver cancer and liver metastases of ductal pancreatic cancer (DPC) were studied in puncture trephine biopsy of the liver of 23 patients with hepatocellular carcinoma (HCC), 2 patients combined hepato-cholangiocellular cancer (CHCC), 15 patients cholangiocellular cancer (CCC) and 12 patients with metastatic DPC.

Results. It was found that HCC liver is characterized by high levels of expression of HerPar-1 and alpha-fetoprotein, the lack of expression of MUC1 mucins, MUC5AC and CA125, and variable expression of CK8, CK7, SK19 and CK20, which depends on the degree of tumor differentiation and embodiment. Cholangiocellular liver cancer differs from others expressed desmoplastic stroma, high levels of expression of cytokeratins 7 and 19, MUC1 and MUC5AC, lack expression of HerPar-1 and variable expression of alpha-fetoprotein, cytokeratin 8 and 20. In solid and trabecular patterns of CHCC expression of HerPar-1, AFP and CK20 were determined, and in ductal pattern- CK7 and CK19 were determined. CCC and liver metastases of DPC which have the similar microstructure were characterized with the same spectrum characteristic of expressed cytokeratin (SK7, + 19, + 20, +) and mucin (MUC1 + MUC5AC +), and variable expression of CA125 and CA19-9.

Conclusion. Therefore, the differential diagnosis in immunohistochemistry of liver trepanbiopate between CCC and liver metastases of DPC is only possible based on the data of computed tomography or ultrasound examination of the liver and pancreas.

Key words: Cholangiocellular and Hepatocellular Carcinoma, Metastases Pancreatic Cancer, Expression of Immunohistochemical Markers.

Zaporozhye medical journal 2015; №5 (92): 54–61



По данным глобальной статистики GLOBOCAN, опубликованной в 2015 году Международным агентством по изучению рака [1], рак печени в 2012 году занял 2 место среди причин онкологической смертности населения нашей планеты после рака лёгкого, в то время как в 2002–2008 годах он занимал в этой статистике 3 место [2]. В структуре первичного рака печени доминируют его наиболее агрессивные виды: 85% составляет гепатоцеллюлярный рак (ГЦР), в ранней стадии которого в течение года выживает 50–75% больных, и 10% – холангиокарцинома со средними сроками выживания больных в течение 18–30 месяцев [3,4]. Поэтому в настоящее время особое внимание уделяется диагностике при помощи томографии печени и прицельной трепанобиопсии опухоли под контролем УЗИ так называемого раннего рака печени, при радикальном лечении которого можно добиться 50–75% пятилетней выживаемости пациентов [5].

В классификации опухолей органов пищеварительной системы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2010 года в классическом ГЦР выделено 3 паттерна и 7 вариантов по гистоморфологии опухолевых клеток, а холангиокарцинома классифицирована как внутривнутрипечёночная/периферическая и внепечёночная, в которой выделены холангиокарцинома ворот печени (опухоль Клацкина) и дистальная холангиокарцинома внепечёночных жёлчевыводящих протоков [6,7]. Наименее изученным остаётся описанный в 1959 году внутривнутрипечёночный холангиоцеллюлярный рак (ХЦР) печени, развивающийся из мелких внутривнутрипечёночных жёлчных протоков дистальнее их второй сегментации (8) или из печёночных прогениторных клеток [7]. Выяснилось, что ХЦР и ГЦР имеют сходные по микроструктуре солидноклеточные, железистоподобные, дуктулоподобные и скirrosные (фиброзно-цирротические) паттерны [9,10].

Таким образом, при патоморфологической верификации опухоли в трепанобиоптате печени с ограниченным объёмом опухолевого материала возникает необходимость дифференциальной диагностики внутривнутрипечёночного ХЦР и ГЦР, которые имеют сходные по микроструктуре паттерны, а также метастазов злокачественных опухолей других органов, имеющих в печени солидно-клеточную, дуктулоподобную, железистоподобную микроструктуру. Проведённый нами анализ показал, что в структуре метастазов в печень рака органов брюшной полости доминируют метастазы рака поджелудочной железы (ПЖ), желудка и кишечника.

Цель работы

Разработка дифференциальных иммуногистохимических параметров гепатоцеллюлярного, холангиоцеллюлярного рака и метастазов в печень протоковой аденокарциномы поджелудочной железы в пункционных трепанобиоптатах печени.

Материалы и методы исследования

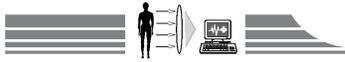
Проведены гистологические, гистохимические и иммуногистохимические (ИГХ) исследования трепанобиоптатов печени 337 пациентов, по результатам которых диагноз «первичный рак печени» был установлен у 124 (36,8%) боль-

ных, доброкачественные опухоли печени диагностированы у 56 (16,6%) пациентов, метастазы в печень злокачественной опухоли другой первичной локализации выявлены у 157 (46,6%) больных. Из 124 больных первичным раком печени по результатам комплексных патоморфологических исследований ГЦР печени был установлен у 66 (53,3%) пациентов, ХЦР печени – у 46 (37,0%) больных, комбинированный гепато-холангиоцеллюлярный рак печени – у 2 (1,6%) больных, холангиокарцинома ворот печени (опухоль Клацкина) – у 10 (8,1%) пациентов. Из 157 больных с метастатическими поражениями печени метастазы протокового рака ПЖ в печень обнаружены у 39 (24,84%) пациентов.

Иммуногистохимические исследования экспрессии *HepPar-1*, *AFP*, *CK7,8,19,20* в трепанобиоптатах опухолей выполнены у 16 больных ГЦР с фиброзом стромы, у 7 больных ГЦР с цирротическими изменениями (составившими соответственно 24,24% и 10,6% всех наблюдений ГЦР), а также у 15 больных ХЦР и у 12 больных с метастазами в печень протокового рака ПЖ. У 2 больных комбинированной гепато-холангиоцеллюлярной карциномой дополнительно изучалась экспрессия в опухоли *S100*, *TTF-1*, *CDX2*. У 12 больных ХЦР и у 12 пациентов с метастазами в печень протокового рака ПЖ выполнены ИГХ исследования в расширенной панели с определением экспрессии *MUC1*, *MUC5AC*, *CA125*, *CA19-9*.

Столбики трепанобиоптатов печени больных ГЦР и ХЦР фиксировали в забуференном 10% формалине и заливали в парафин. Серийные парафиновые срезы толщиной 3–4 мкм, изготовленные на ротационном микротоме *HM-3600* (*MICROM Laborgerate GmbH*, ФРГ), окрашивали гематоксилином и эозином по Ван Гизону и Массон-триколору, проводили ЩИК-реакцию, а также использовали для выполнения ИГХ исследований в соответствии со стандартизованными протоколами.

В парафиновых срезах ткани после температурного демаскирования антигенов и подавления активности эндогенной пероксидазы проводились ИГХ исследования с использованием соответствующих первичных антител и системы визуализации *EnVision FLEX* с диаминобензидином (*DAKO*, США). Для определения цитокератинового профиля опухолевых клеток применяли моноклональные антитела *Cytokeratine 7*, клон *OV-TL 12/30*; *Cytokeratine 8*, клон *TS1*; *Cytokeratine 18*, клон *DC 10*; *Cytokeratine 19*, клон *RCK 108*; *Cytokeratine 20*, клон *Ks20.8* (*DAKO*, США); клетки опухолей печени и метастазов маркировали с использованием моноклональных антител *HepPar-1*, клон *OCH1E5*; поликлональных антител к α -фетопротейну (*AFP*) и к *S100* (*DAKO*, США), поликлональных антител *MUC1* (*Thermo Scientific*, США); а также моноклональных антител *CA 125*, клон *M11* (*DAKO*, США); *CA 19-9*, клон *C241:5:1:4* (*Diagnostic BioSystems*, США); *MUC5AC*, клон *45M1*; *TTF-1*, клон *8G7G3/1*. Локализацию и интенсивность иммуногистохимической экспрессии соответствующих маркеров оценивали в микроскопе *Axioplan 2* (*Carl Zeiss*, ФРГ) и документировали цифровой фотокамерой *Camedia C5060WZ* (*Olympus*, Япония).

**Результаты и их обсуждение**

В ранее опубликованной нами работе [11] указано, что ГЦР отличается значительным структурным полиморфизмом, проявлявшимся наличием в одной и той же опухоли нескольких микроструктурных паттернов, среди которых преобладали солидноклеточный, трабекулярный и ацинарный (псевдожелезистый), реже в трепанобиоптатах печени диагностировался фиброзно-цирротический (скиррозный) паттерн, что соответствует патоморфологической классификации ВОЗ [6] и данным других авторов [12].

В ХЦР в трепанобиоптатах печени наиболее часто нами выявлялись железистоподобный и дуктулоподобный паттерны или их сочетание, реже наблюдался солидноклеточный паттерн. Во всех случаях между железистоподобными, протокоподобными структурами и солидными скоплениями клеток ХЦР обнаруживалась значительно выраженная фибропластическая строма. Редко в трепанобиоптатах печени наблюдались скиррозный и цирротически-тубулярный паттерны ХЦР, в которых преобладали обширные поля соединительной ткани с наличием в них немногочисленных цепочек атипичных опухолевых клеток, вытянутых или ветвящихся тубулярных структур и/или одиночных протокоподобных структур.

Выявленный нами ранее [11,13] полиморфизм экспрессии дифференциально-диагностических ИГХ маркеров в ГЦР и ХЦР, по нашему убеждению, свидетельствует о том, что при развитии первичного рака печени из стволовых клеток или клеток-предшественниц в ГЦР и ХЦР появляется разная «примесь» опухолевых клеток с гепатоцитоподобным и холангиоцитоподобным типом дифференцировки. Это положение наиболее ярко подтверждает обнаружение у двух больных комбинированного гепато-холангиоцеллюлярного рака, который характеризовался наличием солидноклеточного и трабекулярного паттернов клеток гепатоцитоподобной дифференцировки, а также дуктулоподобного паттерна в фиброзной строме из клеток холангиоцитоподобной дифференцировки. В солидноклеточном и трабекулярном паттернах комбинированной опухоли определялись HepPar-1-позитивные, AFP-позитивные и СК20-иммунопозитивные клетки, а в дуктулоподобном паттерне – СК7 и СК19-позитивные клетки (табл. 1).

Комбинированная гепатоцеллюлярно-холангиоцеллюлярная карцинома сегодня рассматривается как редкий (менее 1%) первичный рак печени со смешанным гепатоцитарным, холангиоцитарным и промежуточным (гепатоцитарно-холангиоцитарным) фенотипом, клетки которого экспрессируют некоторые гепатоцитарные и билиарные маркеры, а также вариабельный цитокиновый профиль [14,15]. В недавних исследованиях с выявлением стволовых клеток [16,17] показано, что такая комбинированная карцинома, возможно, является результатом трансформации печёночных стволовых/прогениторных клеток в бифенотипическую опухоль с наличием диффузно-гепатоцитарного и дуктулярного компарментов.

Весьма сложной является дифференциальная патоморфологическая диагностика в трепанобиоптатах печени фиброзно-цирротического варианта ГЦР, ХЦР и метастазов протокового рака ПЖ, которые отличаются выраженной фиброзной или десмопластической стромой. По данным В. McKenna, Sh. Bihlmeyer [9], цирротический ГЦР составляет от 0,2 до 4,6% всех случаев такого рака. Для дифференциальной диагностики этих опухолей мы применили ИГХ маркирование клеток гепатоцеллюлярной (HepPar-1, AFP) или панкреатической (CA19-9, CA125, CDX2) принадлежности, муцинов (MUC1, MUC5AC), а также определили цитокиновый профиль этих опухолей в минимальной панели (СК7,8,19,20). Результаты проведённой нами в трепанобиопсиях печени ИГХ диагностики ГЦР с фиброзом – циррозом стромы, ХЦР печени и метастазов в печень протокового рака ПЖ приведены в таблице 2.

Данные (табл. 2) показывают, что ГЦР отличается от ХЦР характерным иммунофенотипом HepPar-1+/ AFP+/ СК7+/-/ СК8+/СК19+/-/СК20+/-/CA125-/CA19-9+/-/ CDX2-/ MUC1-/ MUC5AC-. Полученные результаты свидетельствуют о том, что с помощью ИГХ методик в трепанобиопсиях печени надёжно распознаётся только ГЦР (по интенсивной гранулярной цитоплазматической экспрессии HepPar 1 в опухолевых клетках ГЦР и отсутствии такой экспрессии в ХЦР, а также по отсутствию экспрессии муцинов в ГЦР). Известно, что ГЦР является муцин (МОС-31)-негативной опухолью [18], а Hep Par-1, обладающий 100% чувствительностью и 92% специфичностью [19], считается наиболее адекватным ИГХ

Таблица 1

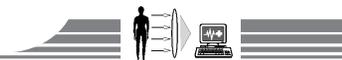
Иммуногистохимическая характеристика основных паттернов комбинированного гепато-холангиоцеллюлярного рака печени

Паттерн опухоли	Экспрессия маркера								
	HepPar-1	AFP	СК7	СК8	СК19	СК20	S100	TTF-1	CDX2
Солидно-клеточный	+	+	-	-	-	-/+	-	-/+	-
Трабекулярный	+	+	-/+	-	-/+	+	-	-	-
Дуктулоподобный	-	-	+	-/+	+	-	-	-	-

Таблица 2

Иммуногистохимическая характеристика гепатоцеллюлярного рака, холангиоцеллюлярного рака печени, а также метастазов в печень протокового рака поджелудочной железы

Тип опухоли	Экспрессия маркера										
	HepPar-1	AFP	СК7	СК8	СК19	СК20	CA125	CA19-9	CDX2	MUC1	MUC5AC
Гепатоцеллюлярный рак печени, (n=23)	+	+	+/-	+	-/+	+/-	-	-/+	-	-	-
Холангиоцеллюлярный рак печени, (n=15)	-	+/-	+	-/+	+	+/-	+	+	+/-	+	+
Метастаз протокового рака поджелудочной железы, (n=12)	-	-	+	-/+	+	-	+	+	+/-	+	+



маркером этого рака. Другие патологи также обнаружили цитоплазматическую гранулярную экспрессию HerPar-1 в 80–90% [20] и в 95,6% гепатоцеллюлярных карцином [18] при отсутствии экспрессии этого маркера в холангиокарциномах. Тем не менее другими исследователями [21,22] установлено, что низкий уровень экспрессии HerPar-1 могут иметь 16,7% холангиокарцином, около 15% других опухолей (желудочные, лёгочные, тонкокишечные, толстокишечные и панкреатические аденокарциномы, меланомы), а также их метастазы в печень. Поэтому при дифференциальной диагностике ГЦР холангиокарциномы и метастатического рака желудочно-кишечного тракта рекомендуется обращать внимание на слабый уровень экспрессии HerPar-1 в негепатоцитарных тканях и на высокий уровень гранулярной цитоплазматической экспрессии HerPar-1 в клетках ГЦР [23]. Вместе с тем в последние годы установлено, что экспрессия HerPar-1 не выявляется в 80–90% низкокодифференцированных гепатоцеллюлярных карцином [12] и в скirroзных вариантах ГЦР [24]. В таких случаях уровень дифференциальной диагностики ГЦР от метастатических карцином повышает совместное применение аргиназы-3, HerPar-1 и глипикана-3 (GPC-3), так как глипикан-3 обладает более высокой специфичностью (86%) и чувствительностью (75%) для ГЦР, а также выявляется в 89% низкокодифференцированных гепатоцеллюлярных карцином [25].

По нашим данным, меньшую значимость в дифференциальной диагностике ГЦР и ХЦР имела экспрессия альфа-фетопротеина, выявленная нами ранее [11,13] в 81,13% случаев ГЦР и в 47,22% случаев ХЦР. Сходные результаты приводят также другие авторы [20,26], установившие, что АФР-иммунопозитивными являются 15%–65%–70% гепатоцеллюлярных карцином, а АФР-негативными являются только 90% холангиокарцином. Международная консенсусная группа по гепатоцеллюлярным неоплазиям [27] в 2009 году обратила внимание на низкую (около 30%) чувствительность клеток ГЦР к альфа-фетопротеину, а сведения о том, что альфа-фетопротеин также позитивен в 97% мелких метастатических аденокарцином и в части холангиокарцином [23] подтверждают низкую дифференциально-диагностическую значимость этого маркера.

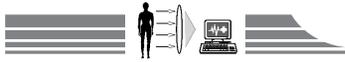
По нашим данным, для дифференциальной диагностики в трепанобиоптатах печени фиброзно-цирротических вариантов ГЦР, солидных клеточных и тубулярных ХЦР, а также метастазов в печень протоковых карцином ПЖ малоинформативными являются переменные характеристики цитокератинового профиля этих опухолей. Известно, что маркерами ХЦР были признаны СК19, обладающий в этой опухоли 83% чувствительностью и 78% специфичностью [19], и СК7, выявляемый в 90–96% этих опухолей [28], а патогномичными маркерами ГЦР признаны СК8 и СК18. ГЦР отнесён к СК20 и СК19 негативным опухолям потому, что слабая и очаговая экспрессия СК20 выявляется всего в 10–30% гепатоцеллюлярных карцином (29), а очаговая экспрессия СК19 – в 10% этих опухолей [30]. Такой цитокератиновый профиль ХЦР (СК7+/СК19+/СК20+) и ГЦР (СК8+/СК18+) подтверди-

ли С. А. Гусарев [31] и Р. В. Ищенко [26], в то время как другие исследователи приводят иные результаты. В ГЦР экспрессия СК7 определялась в 29,4%–31,3% случаев [18, 32], экспрессия СК19 – в 10,1% [32], а экспрессия СК20 обнаружена в 14,7% случаев [18]. В ХЦР уровень экспрессии СК7 и СК19 составлял 83,4% и 89,0% [32]. В 2006–2015 годах установлено, что около 28% ГЦР содержат СК19+ и СК7+ клетки билиарного типа; по мнению авторов [33,41], это свидетельствует о происхождении таких опухолей из прогениторных клеток печени. По данным А. Durnez et al. [33], 72% ГЦР были СК7 и СК19 негативными, 12% имели СК7+/СК19-профиль, 6% имели СК7-/СК19+ профиль и 10% были СК7 и СК19 позитивными.

Иммунопозитивными по СК7 и СК19 являются низкокодифференцированные ГЦР, скirroзные ГЦР и фиброламмеллярные опухоли [12]. Результаты ИГХ исследований показали более высокую экспрессию цитокератина 7 и значительно более низкую экспрессию HerPar-1 в скirroзном ГЦР в сравнении с традиционным ГЦР (34). По данным Т. Sugiki et al. [35], ГЦР во всех случаях напоминает холангиоцеллюлярную карциному меньшей инфицированностью больших вирусом гепатита С, более высокой инвазивностью жёлчных протоков (в 12–33% случаев) и лучшим прогнозом: в ИГХ исследованиях скirroзный ГЦР в 43% случаев HerPar-1 негативен.

Результаты выполненных исследований (табл. 2) показали большое сходство ИГХ характеристик солидных клеточных/тубулярных ХЦР и метастазов в печень протоковых карцином поджелудочной железы. Поэтому дифференциальная диагностика ХЦР печени и метастазов в печень протокового рака ПЖ требует дополнительного инструментального и клинико-лабораторного дообследования больных. У 5 пациентов метастаз в печень протокового рака ПЖ с выраженной десмопластической стромой был верифицирован при патоморфологическом исследовании параллельного трепанобиоптата опухоли печени и поджелудочной железы, у 17 больных наличие опухоли в поджелудочной железе подтвердили последующие компьютерно-томографические и прицельные ультразвуковые исследования. Анализ литературных данных показывает, что определение экспрессии наиболее часто применяемых муцин-ассоциированных гликопротеинов (MUC1, MUC3, MUC4, MUC5AC и MOC-31) и некоторых онкопротеинов (CA19-9 и CA125) не даёт значимой информации для дифференциальной диагностики ХЦР и метастазов в печень протоковой карциномы ПЖ. В холангиокарциномах экспрессия MUC1, MUC2, MUC5AC и MUC6 обнаружена у 65,8; 23,5; 61,1 и 14,1% пациентов (36). В протоковой аденокарциноме ПЖ позитивны MUC1, MUC3, MUC4 и MUC5AC, а также онкопротеины CA19-9 и CA125, каждый из которых не специфичен для этого типа опухоли [28].

CA 19-9 выявляется в 85% внутривисцеральных холангиокарцином [12], а также в 86% аденокарцином ПЖ. Этот антиген считается маркером карцином ПЖ, хотя он также определяется в других злокачественных гастроинтестинальных опухолях [37].



Муциноподобный гликопротеин CA125 (или MUC16) выявляется в 81,5% панкреатических протоковых карцином [38] и считается маркером аденокарциномы ПЖ [39]. Однако экспрессия CA125 (MUC16) также определяется в 20–48% внутрипечёночных холангиокарцином [40].

Кишечно-специфический транскрипционный фактор CDX2 экспрессируется не только в раке желудка и кишечника, но также во внутрипечёночных холангиокарциномах [41,42], в клетках протоковых карцином ПЖ [28,41,42] и в метастазах в печень опухолей ПЖ [43].

По современным представлениям ХЦР отличается развитой десмопластической стромой [44], а также пролиферацией ассоциированных с опухолью α -SMA-позитивных стромальных клеток и фибробластов, генерирующих десмопластическую строму опухоли [45]. Стромальные клетки ХЦР характеризуются виментин+/ α -SMA+ и СК7-/СК19- фенотипом [46]. Следует отметить, что значительно выраженной α -SMA-позитивной десмопластической стромой также отличается протоковая карцинома ПЖ и её метастазы в печень [47,48]. Поэтому ИГХ параметры десмопластической стромы ХЦР и метастазов в печень протоковой карциномы ПЖ сходны и не имеют значимой дифференциально-диагностической информации.

Таким образом, проведённые исследования показали, что дифференциальная ИГХ диагностика в трепанобиоптатах ХЦР печени и метастазов в печень протокового рака ПЖ возможна только с учётом данных компьютерной томографии или прицельного ультразвукового исследования печени и поджелудочной железы.

Выводы

1. Гепатоцеллюлярный рак печени характеризуется высо-

ким уровнем экспрессии опухолевыми клетками HerPar-1 и альфа-фетопротеина, отсутствием экспрессии муцинов (MUC1-, MUC5AC-) и онкопротеина CA125, а также вариабельной экспрессией цитокератинов (СК8, СК7, СК19, СК20), зависящей от степени дифференцировки и варианта опухоли.

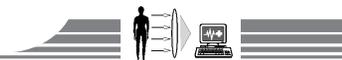
2. Холангиоцеллюлярный рак печени отличается выраженной десмопластической стромой, высоким уровнем экспрессии опухолевыми клетками цитокератинов 7 и 19, муцинов (MUC1+, MUC5AC+), отсутствием экспрессии HerPar-1, а также вариабельной экспрессией альфа-фетопротеина, цитокератинов 8 и 20.

3. В комбинированном гепато-холангиоцеллюлярном раке печени в солидноклеточном и трабекулярном паттернах определяются HerPar-1-позитивные, AFP-позитивные и СК20-позитивные клетки, а в дуктулоподобном паттерне – СК7 и СК19-позитивные клетки.

4. Для холангиоцеллюлярного рака печени и сходных по микроструктуре метастазов в печень протокового рака поджелудочной железы характерен одинаковый спектр экспрессируемых цитокератинов (СК7+,19+,20+) и муцинов (MUC1+, MUC5AC+), а также вариабельная экспрессия муциноподобного гликопротеина CA125 и онкопротеина CA19-9. Поэтому дифференциальный иммуногистохимический диагноз между холангиоцеллюлярным раком печени и метастазом в печень протокового рака поджелудочной железы возможен только с учётом данных компьютерной томографии или прицельного ультразвукового исследования печени и поджелудочной железы либо при одновременном патоморфологическом исследовании параллельного трепанобиоптата опухоли печени и поджелудочной железы.

Список литературы

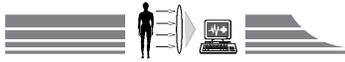
1. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 / J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit et al. // *Int J Cancer*. – 2015. – Vol. 136(5). – E359–E386.
2. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 / J. Ferlay, H.R. Shin, F. Bray et al. // *Int J Cancer*. – 2010. – Vol. 127(12). – P. 2893–2917.
3. The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective / A.P. Venook, C. Papandreou, J. Furuse, L.L. de Guevara // *Oncologist*. – 2010. – Vol. 15. – P. 5–13.
4. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects / A. Forner, M.E. Reig, C.R. de Lope, J. Bruix // *Semin Liver Dis*. – 2010. – Vol. 30. – P. 61–74.
5. Colombo M. Treatment of hepatocellular carcinoma: beyond international guidelines / M. Colombo, A. Sangiovanni // *Liver International*. – 2015. – Vol. 35. – Suppl. 1. – P. 129–138.
6. The WHO Classification of Tumours of the Digestive System (IARC WHO Classification of Tumours). – 4th ed. / Ed. F.T. Bosman, F. Carneiro, R.H. Hruban, N.D. Theise. – WHO, 2010. – 417 p.
7. Nakanuma Y. Pathologic classification of cholangiocarcinoma: New concepts / Y. Nakanuma, Y. Kakuda // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. – 2015. – Vol. 29(2). – P. 277–293.
8. Guedj N. Anatomopathologie des cholangiocarcinomes / N. Guedj, P. Bedossa, V. Paradis // *Ann Pathol*. – 2010. – Vol. 30(6). – P. 455–463.
9. McKenna B. Pathology of hepatocellular carcinoma, cholangio-
- carcinoma and combined hepatocellular-cholangiocarcinoma / B. McKenna, Sh. Bihlmeyer // *Primary Carcinomas of the Liver* / Ed. Adviser J.E. Husband: Cambridge University Press, 2010. – P. 16–32.
10. Liver Pathology. An Atlas and Concise Guide / By A.A. Suriawinata, S.N. Thung. – N. Y.: demosMEDICAL, 2011. – 260 p.
11. Туманский В.А. Гепатоцеллюлярная карцинома: особенности микроструктуры и экспрессии HerPar-1, альфа-фетопротеина, цитокератинов 7 и 20 / В.А. Туманский, М.Д. Зубко // *Патология*. – 2014. – №1(30). – С. 45–50.
12. Ferrel L. Tumors of the Liver. Biliary Tree and Gallbladder / L. Ferrel, S. Kakar // *Diagnostic histopathology of tumors* / Ed. Ch. D.M. Fletcher: ELSEVIER Saunders: Philadelphia. – 4 Ed., Vol. 4. – 2013. – P. 477–530.
13. Tumanskiy V.A. Characteristic of expression levels of HerPar-1, alpha-fetoprotein, cytokeratin 7 and 20 by cells of cholangiocellular cancer in trephine biopsy of the liver / V.A. Tumanskiy, M.D. Zubko // *Запорожский медицинский журнал*. – 2014. – №5(86). – С. 55–58.
14. Schlageter M. Histopathology of hepatocellular carcinoma / M. Schlageter, L.M. Terracciano, S. D'Angelo, P. Sorrentino // *World J Gastroenterol*. – 2014. – Vol. 20(43). – P. 15955–15964.
15. Combined hepatocellular cholangiocarcinoma originating from hepatic progenitor cells: immunohistochemical and double-fluorescence immunostaining evidence / F. Zhang, X.P. Chen, W. Zhang et al. // *Histopathology*. – 2008. – Vol. 52. – P. 224–232.
16. Rizvi S. Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Cholangiocarcinoma / S. Rizvi, G.J. Gores // *Gastroenterology*. – 2013.



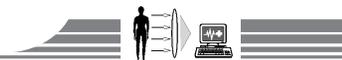
- Vol. 145. – Iss. 6. – P. 1215–1229.
17. Histological Diversity in Cholangiocellular Carcinoma Reflects the Different Cholangiocyte Phenotypes / M. Komuta, O. Govaere, V. Vandecaveye et al. // *Hepatology*. – 2012. – Vol. 55. – P. 1876–1888.
 18. Karabork A. The best immunohistochemical panel for differentiating hepatocellular carcinoma from metastatic adenocarcinoma / A. Karabork, G. Kaygusuz, C. Ekinci // *Pathol Res Pract*. – 2010. – Vol. 206(8). – P. 572–577.
 19. Значение иммуногистохимии для изучения новообразований печени: дифференциальный диагноз, прогностические маркеры / Д.А. Гранов, К.М. Пожариский, В.П. Тен и др. // *Вопросы онкологии*. – 2008. – №4. – С. 417–433.
 20. Geller S.A. Primary and Metastatic Malignant Tumors of the Liver / S.A. Geller, L.M. Petrovic // *Biopsy Interpretation of the Liver*. – 2nd ed. – Lippincott Williams & Wilkins (LWW), 2009. – 416 p.
 21. Hepatocyte paraffin 1 expression in human normal and neoplastic tissues: tissue microarray analysis on 3,940 tissue samples / A. Lugli, L. Tornillo, M. Mirlacher et al. // *Am J Clin Pathol*. – 2004. – Vol. 122. – P. 721–727.
 22. Radwan N.A. The diagnostic value of arginase-1 immunostaining in differentiating hepatocellular carcinoma from metastatic carcinoma and cholangiocarcinoma as compared to HepPar-1 / N.A. Radwan, N.S. Ahmed // *Diagn Pathol*. – 2012. – Vol. 7. – P. 149.
 23. Koehne de Gonzalez A.K. Current concepts in the immunohistochemical evaluation of liver tumors / A.K. Koehne de Gonzalez, M.A. Salomao, S.M. Lagana // *World J Hepatol*. – 2015. – Vol. 7(10). – P. 1403–1411.
 24. Immunohistochemical pitfalls and the importance of glypican 3 and arginase in the diagnosis of scirrhous hepatocellular carcinoma / G. Krings, R. Ramachandran, D. Jain et al. // *Mod Pathol*. – 2013. – Vol. 26. – P. 782–791.
 25. Mounajjed T. Glypican-3 expression in gastrointestinal and pancreatic epithelial neoplasms / T. Mounajjed, L. Zhang, T.T. Wu // *Hum Pathol*. – 2013. – Vol. 44. – P. 542–550.
 26. Іщенко Р.В. Профілактика та лікування метастатичного ураження печінки при колоректальному раку : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня д.мед.н. 14.01.07 – онкологія / Р.В. Іщенко. – Донецьк, 2012. – 38 с.
 27. The International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 49. – P. 658–664.
 28. Basturk O. Immunohistology of the Pancreas, Biliary Tract and Liver / O. Basturk, A.B. Farris III, N.V. Adsay // *Diagnostic immunohistochemistry: theranostic and genomic applications* / Ed. by D.J. Dabbs. – 3rd ed. – Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2010. – P. 541–592.
 29. Wee A. Distinction between Well-Differentiated Hepatocellular Carcinoma and Benign Hepatocellular Nodular Lesions, Using Fine-Needle Aspiration Biopsy / A. Wee // *Handbook of Immunohistochemistry and in situ Hybridization of Human Carcinomas, Vol. 3: Molecular Genetics, Liver Carcinoma, and Pancreatic Carcinoma*. – 2005. – P. 247–259.
 30. Lau S.K. Comparative immunohistochemical profile of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and metastatic adenocarcinoma / S.K. Lau, S. Prakash, S.A. Geller, R. Alsabeh // *Hum. Pathol*. – 2003. – Vol. 33. – P. 1175–1181.
 31. Гусарев С.А. Патологоанатомическая характеристика первичного и метастатического рака печени : автореф. дис. на соискание ученой степени к.мед.н. : 14.00.15 – патологическая анатомия / С.А. Гусарев. – М., 2006. – 26 с.
 32. Comparative analysis of immunohistochemical markers for differential diagnosis of hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma / H.S. Ryu, K. Lee, E. Shin et al. // *Tumori*. – 2012. – Vol. 98(4). – P. 478–484.
 33. The clinicopathological and prognostic relevance of cytokeratin 7 and 19 expression in hepatocellular carcinoma. A possible progenitor cell origin / A. Durmez, C. Verslype, F. Nevens et al. // *Histopathology*. – 2006. – Vol. 49. – P. 138–151.
 34. ‘Scirrhous’ type hepatocellular carcinomas: a special reference to expression of cytokeratin 7 and hepatocyte paraffin 1 / S. Matsuura, S. Aishima, K. Taguchi et al. // *Histopathology*. – 2005. – Vol. 47(4). – P. 382–390.
 35. Specific characteristics of scirrhous hepatocellular carcinoma / T. Sugiki, M. Yamamoto, K. Taka, M. Nakano // *Hepatogastroenterology*. – 2009. – Vol. 56(93). – P. 1086–1089.
 36. Expression of MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC6 in cholangiocarcinoma: prognostic impact / S.Y. Park, S.J. Roh, Y.N. Kim et al. // *Oncol Rep*. – 2009. – Vol. 22(3). – P. 649–657.
 37. Makoto Osanai. Expression of Carbohydrate Antigens in Pancreatic Cancer // *Handbook of Immunohistochemistry and in situ Hybridization of Human Carcinomas, Vol.3: Molecular Genetics, Liver Carcinoma, and Pancreatic Carcinoma*. – 2005. – P. 341–350.
 38. Mucin 16 (cancer antigen 125) expression in human tissues and cell lines and correlation with clinical outcome in adenocarcinomas of the pancreas, esophagus, stomach, and colon / M.M. Streppel, A. Vincent, R. Mukherjee et al. // *Human Pathology*. – 2012. – Vol. 43. – P. 1755–1763.
 39. Markers of adenocarcinoma characteristic of the site of origin: development of a diagnostic algorithm / J.L. Dennis, T.R. Hvidsten, E.C. Wit et al. // *Clin Cancer Res*. – 2005. – Vol. 11(10). – P. 3766–3772.
 40. Pathobiological implications of MUC16/CA125 expression in intrahepatic cholangiocarcinoma-mass forming type / M. Higashi, N. Yamada, S. Yokoyama et al. // *Pathobiology*. – 2012. – Vol. 79(2). – P. 101–106.
 41. CDX2, a highly sensitive and specific marker of adenocarcinomas of intestinal origin: an immunohistochemical survey of 476 primary and metastatic carcinomas / R.W. Werling, H. Yaziji, C.E. Bacchi, A.M. Gown // *Am J Surg Pathol*. – 2003. – Vol. 27(3). – P. 303–310.
 42. The homeobox intestinal differentiation factor CDX2 is selectively expressed in gastrointestinal adenocarcinomas / V. Kaimakchiev, L. Terracciano, L. Tornillo et al. // *Modern Pathology*. – 2004. – Vol. 17. – P. 1392–1399.
 43. Бабиченко И.И. Новые методы иммуногистохимической диагностики опухолевого роста / И.И. Бабиченко, В.А. Ковязин. – М., 2008. – 109 с.
 44. Suriawinata A.A. Liver pathology: an atlas and concise guide / A.A. Suriawinata, S.N. Thung. – N. Y. : demosMEDICAL, 2011. – 260 p.
 45. Cholangiocarcinoma: increasing burden of classifications / V. Cardinale, M.C. Bragazzi, G. Carpino et al. // *Hepatobiliary Surg Nutr*. – 2013. – Vol. 2(5). – P. 272–280.
 46. Isolation and characterization of biliary epithelial and stromal cells from resected human cholangiocarcinoma: a novel in vitro model to study tumor-stroma interactions / M. Massani, T. Stecca, L. Fabris et al. // *Oncol Rep*. – 2013. – Vol. 30. – P. 1143–1148.
 47. Desmoplastic Reaction in Pancreatic Cancer. Role of Pancreatic Stellate Cells / M.V. Apte, S. Park, P.A. Phillips et al. // *Pancreas*. – 2004. – Vol. 29. – P. 179–187.
 48. Туманский В.А. Количественные показатели экспрессии стромальных маркеров в поджелудочной железе при протоковой аденокарцине и хроническом панкреатите / В.А. Туманский, А.В. Евсеев, И.С. Коваленко // *Патологія*. – 2015. – №2(34). – С. 26–30.

References

1. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., et al. (2015) Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 136(5), E359–E386. doi: 10.1002/ijc.29210.



2. Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman, D., Mathers, C., Parkin, D. M., et al. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.*, 127(12), 2893–2917. doi: 10.1002/ijc.25516.
3. Venook, A. P., Papandreou, C., Furuse, J., & de Guevara, L. L. (2010) The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective. *Oncologist*, 15, 5–13. doi: 10.1634/theoncologist.2010-S4-05.
4. Forner A., Reig M.E., de Lope C.R., Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects // *Semin Liver Dis.* – 2010. – V.30. – P.61–74.
5. Colombo, M., & Sangiovanni, A. (2015) Treatment of hepatocellular carcinoma: beyond international guidelines. *Liver International.*, 35(1), 129–138. doi: 10.1111/liv.12713.
6. Bosman, F.T., Carneiro, F., Hruban, R. H., Theise, N. D. (Eds.) (2010) The WHO Classification of Tumours of the Digestive System (IARC WHO Classification of Tumours). WHO.
7. Nakanuma, Y., & Kakuda, Y. (2015) Pathologic classification of cholangiocarcinoma: New concepts. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.*, 29(2), 277–293. doi: 10.1016/j.bpg.2015.02.006.
8. Guedj, N., Bedossa, P., & Paradis, V. (2010) Anatomopathologie des cholangiocarcinomes. *Ann Pathol.*, 30(6), 455–463. doi: 10.1016/j.annpat.2010.10.004.
9. McKenna, B., & Bihlmeyer, Sh. (2010) Pathology of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma and combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *Primary Carcinomas of the Liver*. J.E. Adviser (Ed). Husband: Cambridge University Press, (p. 16–32).
10. Suriawinata, A. A., & Thung, S. N. (Eds.) (2011) Liver Pathology. An Atlas and Concise Guide. N. Y.: demosMEDICAL.
11. Tumanskiy, V. A. & Zubko, M. D. (2014) Gepatocellyulynarynaya karcinoma: osobennosti mikrostruktury i e'kspressii HepPar-1. alfa-fetoproteina. tsitokeratinov 7 i 20 [Hepatocellular carcinoma: microstructure and expression features of hepatocyte marker, alpha-fetoprotein, cytokeratins 7 and 20 in hepatocellular carcinoma and cholangiocellular carcinoma]. *Patologiya*, 1(30), 45–50. [in Ukrainian].
12. Ferrel, L., & Kakar, S. (2013) Tumors of the Liver. Biliary Tree and Gallbladder. *Diagnostic histopathology of tumors*. Ch.D.M. Fletcher (Ed.). (Vol. 4), (p. 477–530). Saunders: Philadelphia.
13. Tumanskiy, V. A., & Zubko, M. D. (2014) Characteristic of expression levels of HepPar-1, alpha-fetoprotein, cytokeratin 7 and 20 by cells of cholangiocellular cancer in trephine biopsy of the liver. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 5(86), 55–58. [in Ukrainian].
14. Schlageter, M., Terracciano, L. M., D'Angelo, S., & Sorrentino, P. (2014) Histopathology of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.*, 20(43), 15955–15964. doi: 10.3748/wjg.v20.i43.15955.
15. Zhang, F., Chen, X. P., Zhang, W., Dong, H. H., Xiang, S., Zhang, W. G., & Zhang, B. X. (2008) Combined hepatocellular cholangiocarcinoma originating from hepatic progenitor cells: immunohistochemical and double-fluorescence immunostaining evidence. *Histopathology*, 52, 224–232. doi: 10.1111/j.1365-2559.2007.02929.x.
16. Rizvi, S., & Gores, G. J. (2013) Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*, 145(6), 1215–1229. doi: 10.1053/j.gastro.2013.10.013.
17. Komuta, M., Govaere, O., Vandecaveye, V., Akiba, J., Van Steenberghe, W., Verslype, C., et al. (2012) Histological Diversity in Cholangiocellular Carcinoma Reflects the Different Cholangiocyte Phenotypes. *Hepatology*, 55, 876–1888. doi: 10.1002/hep.25595.
18. Karabork, A., Kaygusuz, G., & Ekinçi, C. (2010) The best immunohistochemical panel for differentiating hepatocellular carcinoma from metastatic adenocarcinoma. *Pathol Res Pract.*, 206(8), 572–577. doi: 10.1016/j.prp.2010.03.004.
19. Pozharisski, K. M., Granov, D. A., Ten, V. P., Kudaibergenova, A. G., Leenman, E. E., & Rasskazov, A. I. (2008) Znachenie immunogistokhimii dlya izucheniya novoobrazovaniy pecheni: differentsialnyj diafnnoz, prognosticheskie markery [The importance of immunohistochemistry in hepatic neoplasia research: differential analysis, prognostic markers]. *Voprosy onkologii*, 4, 417–433. [in Russian].
20. Geller, S. A., & Petrovic, L. M. (2009) Primary and Metastatic Malignant Tumors of the Liver. *Biopsy Interpretation of the Liver*. Lippincott Williams & Wilkins (LWW).
21. Lugli, A., Tornillo, L., Mirlacher, M., Bindi, M., Sauter, G., & Terracciano, L. M. (2004) Hepatocyte paraffin 1 expression in human normal and neoplastic tissues: tissue microarray analysis on 3,940 tissue samples. *Am J Clin Pathol.*, 122, 721–727.
22. Radwan, N. A., & Ahmed, N. S. (2012) The diagnostic value of arginase-1 immunostaining in differentiating hepatocellular carcinoma from metastatic carcinoma and cholangiocarcinoma as compared to HepPar-1. *Diagn Pathol.*, 7, 149. doi: 10.1186/1746-1596-7-149.
23. Koehne de Gonzalez, A. K., Salomao, M. A., & Lagana, S. M. (2015) Current concepts in the immunohistochemical evaluation of liver tumors. *World J Hepatol.*, 7(10), 1403–1411. doi: 10.4254/wjh.v7.i10.1403.
24. Krings, G., Ramachandran, R., Jain, D., Wu, T. T., Yeh, M. M., Torbenson, M., & Kakar, S. (2013) Immunohistochemical pitfalls and the importance of glypican 3 and arginase in the diagnosis of scirrhous hepatocellular carcinoma. *Mod Pathol.*, 26, 782–791. doi: 10.1038/modpathol.2012.243.
25. Mounajjed, T., Zhang, L., & Wu, T. T. (2013) Glypican-3 expression in gastrointestinal and pancreatic epithelial neoplasms. *Hum Pathol.*, 44, 542–550. doi: 10.1016/j.humpath.2012.06.016.
26. Ishchenko, V. G. (2012) *Profilaktyka ta likuvannia metastatichnoho urazhennia pechinky pry kolorektalnomu raku* (Avtoref. dis... dokt. med. nauk) [Prevention and treatment of metastatic liver disease in colorectal cancer. Dr. med. sci. diss.] Doneck. [in Ukrainian].
27. (2009) The International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology*, 49, 658–664. doi: 10.1002/hep.22709.
28. Basturk, O., Farris III, A. B., & Adsay, N. V. (2010) Immunohistology of the Pancreas, Biliary Tract and Liver. *Diagnostic immunohistochemistry: theranostic and genomic applications*. D.J. Dabbs (Ed), (p. 541–592). Philadelphia: Saunders/Elsevier.
29. Wee, A. (2005) Distinction between Well-Differentiated Hepatocellular Carcinoma and Benign Hepatocellular Nodular Lesions, Using Fine-Needle Aspiration Biopsy. *Handbook of Immunohistochemistry and in situ Hybridization of Human Carcinomas*, 3, 247–259.
30. Lau, S. K., Prakash, S., Geller, S. A., & Alsabeh, R. (2003) Comparative immunohistochemical profile of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and metastatic adenocarcinoma. *Hum. Pathol.*, 33, 1175–1181. doi: 10.1053/hupa.2002.130104.
31. Gusarev, S. A. (2006) *Patologoanatomicheskaya kharakteristika pervichnogo i metastaticheskogo raka pecheni* (Avtoref. dis... kand. med. nauk) [Pathologic characteristics of primary and metastatic liver cancer. Dr. med. sci. diss.]. Moscow [in Russian].
32. Ryu, H. S., Lee, K., Shin, E., Kim, S. H., Jing, J., Jung, H. Y., et al. (2012) Comparative analysis of immunohistochemical markers for differential diagnosis of hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *Tumori.*, 98(4), 478–484. doi: 10.1700/1146.12643.
33. Durnez, A., Verslype, C., Nevens, F., Fevery, J., Aerts, R., Pirenne, J., et al. (2006) The clinicopathological and prognostic relevance of cytokeratin 7 and 19 expression in hepatocellular carcinoma. A possible progenitor cell origin. *Histopathology*, 49, 138–151.
34. Matsuura, S., Aishima, S., Taguchi, K., Asayama, Y., Terasaki, T., Honda, H., & Tsuneyoshi, M. (2005) 'Scirrhous' type



- hepatocellular carcinomas: a special reference to expression of cytokeratin 7 and hepatocyte paraffin. *Histopathology*, 47(4), 382–390. doi: 10.1111/j.1365-2559.2005.02230.x.
35. Sugiki, T., Yamamoto, M., Taka, K., & Nakano, M. (2009) Specific characteristics of scirrhous hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*, 56(93), 1086–1089.
 36. Park, S. Y., Roh, S. J., Kim, Y. N., Kim, S. Z., Park, H. S., Jang, K. Y., et al. (2009) Expression of MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC6 in cholangiocarcinoma: prognostic impact. *Oncol Rep.*, 22(3), 649–657. doi: 10.3892/or.00000485.
 37. Makoto Osanai. (2005) Expression of Carbohydrate Antigens in Pancreatic Cancer. *Handbook of Immunohistochemistry and in situ Hybridization of Human Carcinomas*, 3, 341–350. doi:10.1016/S1874-5784(05)80039-X.
 38. Streppel, M. M., Vincent, A., Mukherjee, R., Campbell, N. R., Chen, S. H., Konstantopoulos, K., et al. (2012) Mucin 16 (cancer antigen 125) expression in human tissues and cell lines and correlation with clinical outcome in adenocarcinomas of the pancreas, esophagus, stomach, and colon. *Human Pathology*, 43, 1755–1763. doi: 10.1016/j.humpath.2012.01.005.
 39. Dennis, J. L., Hvidsten, T. R., Wit, E. C., Komorowski, J., Bell, A. K., Downie, I., et al. (2005) Markers of adenocarcinoma characteristic of the site of origin: development of a diagnostic algorithm. *Clin Cancer Res.*, 11(10), 3766–3772. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2236.
 40. Higashi, M., Yamada, N., Yokoyama, S., Kitamoto, S., Tabata, K., Koriyama, C., et al. (2012) Pathobiological implications of MUC16/CA125 expression in intrahepatic cholangiocarcinoma-mass forming type. *Pathobiology*, 79(2), 101–106. doi: 10.1159/000335164.
 41. Werling, R. W., Yaziji, H., Bacchi, C. E., & Gown, A. M. (2003) CDX2, a highly sensitive and specific marker of adenocarcinomas of intestinal origin: an immunohistochemical survey of 476 primary and metastatic carcinomas. *Am J Surg Pathol.*, 27(3), 303–310. doi:10.1097/00000478-200303000-00003.
 42. Kaimaktchiev, V., Terracciano, L., Tornillo, L., Spichtin, H., Stoios, D., Bundi, M., et al. (2004) The homeobox intestinal differentiation factor CDX2 is selectively expressed in gastrointestinal adenocarcinomas. *Modern Pathology*, 17, 1392–1399.
 43. Babichenko, I. I. & Kovyazin, V. A. (2008) *Novyye metody immunogistokhimicheskoy diagnostiki opukholevogo rosta [New methods of immunohistochemical diagnostic of tumor growth]*. Moscow. [in Russian].
 44. Suriawinata, A. A., & Thung, S. N. (2011) *Liver pathology: an atlas and concise guide*. N. Y.: demosMEDICAL.
 45. Cardinale, V., Bragazzi, M. C., Carpino, G., Torrice, A., Fraveto, A., Gentile, R., et al. (2013) Cholangiocarcinoma: increasing burden of classifications. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2(5), 272–780. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2013.10.02.
 46. Massani, M., Stecca, T., Fabris, L., Caratozzolo, E., Ruffolo, C., Furlanetto, A., et al. (2013) Isolation and characterization of biliary epithelial and stromal cells from resected human cholangiocarcinoma: a novel in vitro model to study tumor-stroma interactions. *Oncol Rep.*, 30, 1143–1148. doi: 10.3892/or.2013.2568.
 47. Apte, M. V., Park, S., Phillips, P.A., Santucci, N., Goldstein, D., Kumar, R. K., et al. (2004) Desmoplastic Reaction in Pancreatic Cancer. Role of Pancreatic Stellate Cells. *Pancreas*, 29, 179–187.
 48. Tumanskiy, V. A., Evseyev, A. V., & Kovalenko, I. S. (2015) Kolichestvennye pokazateli e'kspressii stromal'nykh markerov v podzheludochnoj zheleze pri protokovoj adenokartsinome i khronicheskom pankreatite [Quantitative indexes of stromal markers expression in the pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis]. *Patologiya*, 2(34), 26–30. [in Ukrainian].

Сведения об авторах:

Туманский В. А., д. мед. н., профессор, зав. каф. патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, директор Института клинической патологии человека.

Зубко М. Д., ассистент каф. патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: zubko_md@mail.ru.

Відомості про авторів:

Туманський В. О., д. мед. н., професор, зав. каф. патологічної анатомії та судової медицини, Запорізький державний медичний університет, директор Інституту клінічної патології людини.

Зубко М. Д., асистент каф. патологічної анатомії та судової медицини, Запорізький державний медичний університет, E-mail: zubko_md@mail.ru.

Information about authors:

Tumanskiy V. A., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Pathologic Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical University.

Zubko M. D., Assistant, Department of Pathologic Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: zubko_md@mail.ru.

Поступила в редакцию 06.10.2015 г.