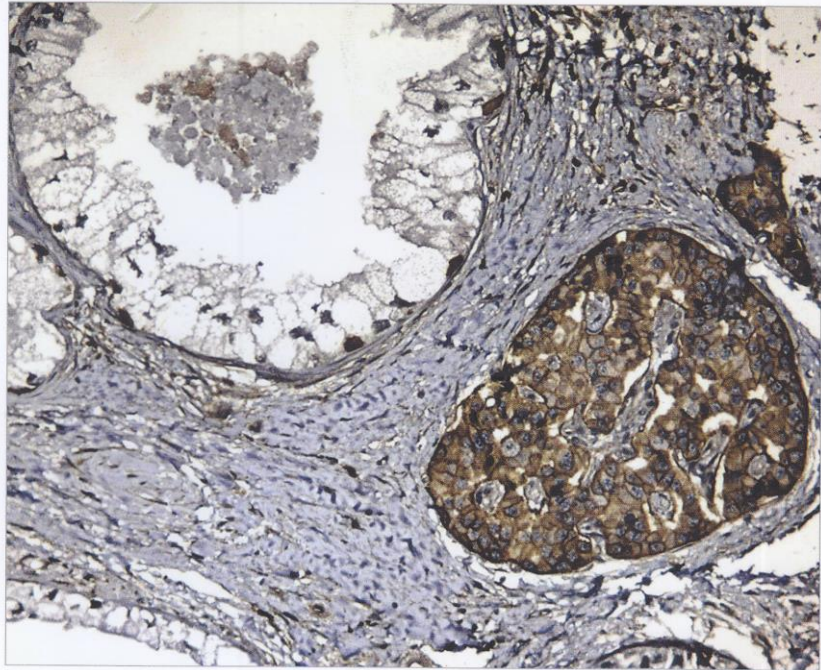


9-84

ISSN 0004-1955 (Print)  
ISSN 2309-1266 (Online)

# АРХИВ ПАТОЛОГИИ ARHIV PATOLOGII



**5**

2014 Том 76

Основан в 1935 г.

МЕДИА  СФЕРА

УДК 616.37-006-091.8

## Клинико-морфологическая характеристика, особенности иммунофенотипа, проблемы диагностики солидно-псевдопапиллярных опухолей поджелудочной железы

Л.Е. ГУРЕВИЧ<sup>1</sup>, И.А. КАЗАНЦЕВА<sup>1</sup>, И.Н. СОКОЛОВА<sup>2</sup>, Н.А. КОРСАКОВА<sup>1</sup>, Е.И. КУЗОВЛЕВА<sup>7</sup>,  
О.А. ЧИСТЯКОВА<sup>2</sup>, Ю.В. АВЕРЬЯНОВА<sup>3</sup>, А.В. ЕГОРОВ<sup>4</sup>, Т.А. БРИТВИН<sup>1</sup>, А.А. ДОЛЖИКОВ<sup>5</sup>,  
В.И. ЕГОРОВ<sup>6</sup>

<sup>1</sup>ГБУ «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; <sup>2</sup>ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН; <sup>3</sup>ФГБУ «РДКБ» Минздрава России; <sup>4</sup>ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»; <sup>5</sup>ОГУЗ особого типа «Белгородское патологоанатомическое бюро»; <sup>6</sup>клиническая городская больница №5 Мосгорздрава; <sup>7</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №36», Москва, Российская Федерация

### Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: Clinical and morphological characteristics, specific features of their immunophenotype, and diagnostic problems

L.E. GUREVICH<sup>1</sup>, I.A. KAZANTSEVA<sup>1</sup>, I.N. SOKOLOVA<sup>2</sup>, N.A. KORSKOVA<sup>1</sup>, I.E. KUZOVLEVA<sup>7</sup>, O.A. CHISTYAKOVA<sup>2</sup>,  
YU.V. AVERYANOVA<sup>3</sup>, A.V. EGOROV<sup>4</sup>, T.A. BRITVIN<sup>1</sup>, A.A. DOLZHIKOV<sup>5</sup>, V.I. EGOROV<sup>6</sup>

<sup>1</sup>M.F. Vladimirov Moscow Regional Research Clinical Institute; <sup>2</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences; <sup>3</sup>Russian Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia; <sup>4</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; <sup>5</sup>Special Type Belgorod Pathological Anatomy Bureau; <sup>6</sup>City Clinical Hospital Five, Moscow Healthcare Department, <sup>7</sup>City Clinical Hospital Thirty-Six, Moscow

**Цель исследования** — проанализировать 60 случаев солидно-псевдопапиллярных опухолей (СППО) поджелудочной железы (ПЖ), выявить их наиболее характерные клинико-морфологические особенности и изучить возможный гистогенез. **Материал и методы.** Проведено клинико-морфологическое и иммуногистохимическое исследование 60 случаев СППО ПЖ, группу сравнения составили 86 опухолей ПЖ иного гистогенеза. **Результаты.** Впервые показано, что для СППО характерна ядерная экспрессия клаудина 3 и цитоплазматическая экспрессия клаудина 7. Установлено также, что уникальной особенностью этих опухолей является aberrантная перинуклеарная (dot-like-типа) экспрессия CD99. **Заключение.** СППО ПЖ отличаются разнообразием клинических проявлений и морфологических особенностей, но обладают уникальным иммунофенотипом, что позволяет дифференцировать их от других типов опухолей ПЖ.

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, солидно-псевдопапиллярные опухоли, иммунофенотип, экспрессия CD99, клаудинов 3 и 7.

**Objective** — to analyze 60 cases of solid pseudopapillary tumors (SPTs) of the pancreas, to reveal their most characteristic clinical and morphological features, and to study their possible histogenesis. **Material and methods.** Sixty cases of SPTs of the pancreas underwent clinical, morphological, and immunohistochemical (IHC) examinations; a comparison group consisted of 86 pancreatic tumors of other histogenesis. **Results.** It has been shown for the first time that SPTs are characterized by the nuclear expression of claudin 3 and the cytoplasmic expression of claudin 7. It has been also ascertained that the aberrant perinuclear (dot-like) expression of CD99 is a unique feature of these tumors. **Conclusion.** SPTs of the pancreas are distinguished by a diversity of clinical manifestations and morphological features, but have a unique immunophenotype, which can differentiate them from other types of pancreatic tumors.

**Key words:** pancreas, solid pseudopapillary tumors, immunophenotype, expression of CD99 and claudins 3 and 7.

Солидно-псевдопапиллярные опухоли (СППО) поджелудочной железы (ПЖ) впервые были описаны V. Frantz в 1959 г. По разным данным, эти опухоли составляют 1—5% всех опухолей ПЖ и 2—21% кистозных образований этого органа. У лиц мужского пола СППО встречаются значительно реже, чем у женского (1:5—15), средний возраст пациентов 20—40 лет (2—87) [1—3]. Чаще всего это достаточно крупные кистозные образования

средним размером до 10 см, которые могут возникать в разных отделах ПЖ. В ряде случаев из-за очень большого размера опухолей, растущих в брюшную полость и тесно спаянных с окружающими анатомическими структурами, точно определить их первичную локализацию не удается, и их расценивают как забрюшинные опухоли, опухоли кишечника, печени, брыжейки ободочной кишки, почки. Однако тщательное исследование позволяет в большин-

В большинстве случаев обнаружить непосредственную связь опухоли с недостаточными структурами ПЖ [4–7]. Чаще всего СППО дифференцируют с нефункционирующими нейроэндокринными опухолями, реже с другими опухолями ПЖ — кистами или кистозными, ацинарно-клеточными, аденокарциномами и другими [1–3, 8–14].

СППО посвящено уже очень много работ, но до сих пор их гистогенез неясен и остается предметом дискуссий. Цель настоящего исследования — проанализировать 60 случаев СППО, имевшихся в нашем распоряжении, выявить их наиболее характерные клинико-морфологические особенности, изучить возможный гистогенез.

## Материал и методы

### Клинические данные

Мы проанализировали клинико-морфологические особенности 60 СППО ПЖ, выявленных у 52 женщин и 8 мужчин (6,5:1) в возрасте от 9 до 77 лет (средний возраст 26,9 года). Пациенты до 30 лет составили 70%, до 18 лет — 33%. Средний размер опухолей составил 7,6 см (2,5–25). В 52,7% случаев СППО локализовались в головке ПЖ, в 21,8% — в хвосте, в 25,4% — в теле-хвосте и в теле ПЖ. В 8 случаях эти опухоли были выявлены у молодых женщин при обследовании по поводу беременности, в 7 манифестации опухоли предшествовала травма живота, рецидив возник в 4 случаях, в 2 наблюдалась спонтанная регрессия опухоли. В 59% случаев СППО росли бессимптомно, в остальных их рост сопровождался неспецифическими абдоминальными симптомами, чаще всего болевым синдромом.

В качестве группы сравнения исследовали 86 опухолей ПЖ: 50 нейроэндокринных (НЭО); 30 опухолей протокового происхождения (ОПП); 20 аденокарцином (АК), 7 муцинозно-кистозных (МКО), 3 внутрипротоковых муцинозно-кистозных (ВПМКО); 2 ацинарно-клеточные (АЦКО), 4 анапластические, недифференцированные опухоли (АПО).

**Цитологическое исследование.** В 12 случаях при подзрении на СППО проводили дооперационную цитологическую диагностику. Материал для цитологического исследования был получен при пункции тонкой иглой под контролем УЗИ. Мазки фиксировали по Лейшману, затем препараты окрашивали азур-эозиновой смесью.

**Гистологическое исследование.** Ткань фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине (рН 7,4), заключали в парафин, готовили серийные срезы толщиной 3–5 мкм, которые депарафинировали по стандартной схеме и окрашивали гематоксилином и эозином.

**Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование.** Серийные срезы толщиной 3–4 мкм депарафинировали по стандартной схеме. Для ИГХ-исследования срезы инкубировали 5 мин с 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, подвергали высокотемпературной обработке в цитратном буфере с рН 6,0 или 9,0 (для каждого антигена в соответствии с рекомендуемым протоколом) в микроволновой печи (2 раза по 5 мин при мощности 690 Вт с перерывом 2 мин). В последние годы депарафинацию и ИГХ-реакцию проводили с использованием автостейнера. Список использованных антигенов приводится в табл. 1. Инкубацию с первичными антителами проводили 40–60 мин при комнатной температуре или в автостейнере ThermoFisher, а в более ранних исследова-

Таблица 1. Использованные антитела

Антитела	Клон	Производитель	Разведение	Источник
α-Антитрипсин		DAKO Cytomation	1:800	Rabbit/p
β-Катенин	β-катенин	Cell Marque	1:100	Mouse
CD10	56C6	Cell Marque	1:20	"
CD31	JC/70A	DAKO Cytomation	1:40	"
CD34	QBEnd/10	Cell Marque	1:50	"
CD56	123C3.D5	Cell Marque	1:50	"
CD68	KP1	DAKO Cytomation	1:100	"
CD99	12E7	DAKO Cytomation	1:50	"
CD99	MIC-2	Thermo Scientific	1:100	Rabbit/p
CD117	p145 (c-kit)	DAKO Cytomation	1:400	"
DOG-1	SP31	Cell Marque	1:100	Rabbit/m
Хромогранин А	LK2H10	Cell Marque	1:50	Mouse
Синаптофизин	27G12	Cell Marque	1:100	"
Галектин-3	9C4	Cell Marque	1:50	"
Цитокератины широкого спектра	AE1/AE3	DAKO Cytomation	1:50	"
Цитокератин 7	OV-TL	Cell Marque	1:100	"
Цитокератин 18	DC-10	Cell Marque	1:50	"
Цитокератин 19	RCK 108	DAKO Cytomation	1:100	"
Цитокератин 20	EPRIQ2Y	Cell Marque	1:50	"
Ki-67	MIB-1	DAKO Cytomation	1:75	"
Рецепторы к эстрогену	SP1	Thermo Scientific	1:200	Rabbit/m
Рецепторы к прогестерону	SP2	Thermo Scientific	1:100	"
Виментин	V9	DAKO Cytomation	1:100	Mouse
Клаудин 3	N/A	Spring Bioscience	1:100	"
Клаудин 7	N/A	Spring Bioscience	1:200	"

Примечание. Rabbit/p — поликлональные; rabbit/m — моноклональные кроличьи.

ниях — при 4 °С в течение ночи. В качестве вторичных в разные годы использовали универсальные системы EnVision (Cytomation, США; UltraVision, США или HistoFine, Япония). Срезы инкубировали в течение 20—40 мин (в зависимости от протокола). Для визуализации реакции использовали диаминобензидин-3,3' (DAB+) («DAKO Cytomation», США). Срезы докрашивали гематоксилином Майера. Использовали позитивные и негативные контроли (соответствующие нормальные ткани, инкубация с буфером вместо первичных антител). Иммунореактивность оценивали по локализации в клетках как цитоплазматическое, ядерное, мембранное окрашивание. Процент ядер, окрашенных антителами к Ki-67 и к рецепторам к прогестерону, выражались в виде индекса меченых как число меченых ядер опухолевых клеток на 100 учтенных при подсчете не менее 500—1000 клеток опухоли.

## Результаты

### *Клинические особенности СППО*

Время с момента выявления СППО до операции у разных пациентов варьировало от 1,5 мес до 40 лет. Поскольку число наблюдений достаточно большое (60 наблюдений), приводим описание нескольких, представляющих особый интерес.

Максимальный срок наблюдения составил 16 лет и был отмечен у девочки, которой опухоль размером 16 см удалили в 11 лет. По месту жительства ей был поставлен диагноз: ангиосаркома забрюшинного пространства.

Максимально прослеженный дооперационный анамнез был у пациента 77 лет, его в течение 40 лет наблюдали по поводу кисты ПЖ, которую за это время многократно дренировали. На операции у него была обнаружена гигантская кистозная опухоль диаметром 25 см каменистой плотности (за счет петрификации капсулы) с толщиной стенок кист 1—3 см, которая исходила из ПЖ, занимала пространство от ворот печени до ворот селезенки, была спаяна с задней стенкой желудка, корнем брыжейки поперечной ободочной кишки и нижней полой веной. Была произведена резекция только свободной части образования с участком прилежащей паренхимы ПЖ (пациент умер в раннем послеоперационном периоде от осложнения).

У мальчика 13 лет окулист обратил внимание на желтушность склер, его обследовали и обнаружили в брюшной полости гигантскую опухоль (диаметр 25 см), на передней поверхности которой были распластаны антральный отдел желудка, двенадцатиперстная и поперечная ободочная кишка, опухоль была спаяна с аортой, а общий желчный проток и печеночные сосуды замурованы в ее толще. Опухоль расценили как нерезектабельную, и пациент получил 5 курсов полихимиотерапии по протоколу нерезектабельных нейробластом. Затем была выполнена биопсия образования, проведено гистологическое и ИГХ-исследование и поставлен диагноз СППО (через несколько месяцев мальчик был успешно прооперирован в Мюнхене, где и наблюдается последние 15 лет).

У пациентки 28 лет при обследовании по поводу беременности обнаружили опухоль ПЖ, которую удалили через 4 мес после рождения ребенка. Хотя этой пациентке по месту жительства был сразу поставлен правильный диагноз СППО ПЖ, ей необоснованно назначили и провели 4 курса химиотерапии по схеме аденокарцином ПЖ.

Позднее у нее обнаружили очаговые изменения в легких, которые расценили как метастазы СППО (что достаточно типично, если у больной в анамнезе уже имелось новообразование). После консультации в МОНКИ пациентку направили на обследование в специализированное лечебное учреждение, где ей поставили диагноз: саркомоз легких.

С точки зрения изучения гистогенеза СППО особый интерес представляет следующее наблюдение. Пациентке 31 года в МОНКИ удалили кистозное образование хвоста ПЖ размером 7,5 см, которое при макроскопическом исследовании имело вид простой многокамерной кисты с гладкими фиброзными стенками и коричневым замазкообразным содержимым (рис. 1, а). При микроскопическом исследовании стенки кисты были выполнены волокнистой соединительной тканью, лишенной эпителиальной выстилки, но в одном участке имелись комплексы светлых клеток, очень напоминавшие эндокринные островки (см. рис. 1, б). При ИГХ-исследовании иммунофенотип клеток этих комплексов соответствовал СППО, при этом рядом выявлялись и скопления эндокринных клеток.

Рецидивы опухолевого роста были отмечены в 2 наблюдениях через 6 мес и 5 лет после операции, что в соответствии с имевшимися клиническими данными могло быть связано с недостаточным объемом выполненной операции. В литературе имеются единичные публикации о возможности спонтанной регрессии СППО [15]. Наши наблюдения являются еще одним аргументом в пользу подобной возможности: у 2 пациенток (25 и 17 лет) при микроскопическом исследовании мы обнаружили только отдельные типичные псевдопапиллярные структуры, преимущественно расположенные по периферии крупного кистозного образования, которое было заполнено некротическим детритом. Причины и условия, при которых возможна спонтанная регрессия СППО, еще не исследованы. Возможно, в реальности подобные случаи встречаются чаще, чем мы думаем, но их расценивают как кисты ПЖ неопухолевого происхождения.

*Цитологическое исследование.* Дооперационное цитологическое исследование проведено в 12 случаях (О.В. Чистякова, РОНЦ им. Н.Н. Блохина). Предварительный диагноз СППО был поставлен в 11 из 12 случаев, в 1 случае была диагностирована НЭО. Клетки пунктатов были мономорфными, округлыми или вытянутыми, со светлой, часто вакуолизированной цитоплазмой, овальными ядрами и нежным хроматином. Они образовывали солидные или псевдопапиллярные структуры, реже формировали железистые или ациноподобные структуры. Именно наличие псевдопапиллярных структур и гиалинизированной стромы в большинстве случаев позволило поставить диагноз СППО.

*Морфологическая характеристика.* Большинство СППО представляли собой крупные кистозные образования, окруженные плотной фиброзной капсулой или уплотненной паренхимой ПЖ, на разрезе их цвет варьировал от ржаво-коричневого до желтого. Участки солидного строения с более плотной консистенцией чередовались с более рыхлыми участками кистозного строения, из мелких или крупных кист (до 3—3,5 см в диаметре), которые были заполнены кровью или детритом, часто встречались обширные кровоизлияния. СППО небольшого размера имели обычно однородную плотную или рыхлую консистенцию и по макроскопическим характеристикам

не отличались от НЭО ПЖ (см. рис. 1, в). В большинстве наблюдений (63,6%) первый диагноз был ошибочным: в 47,1% (16 случаев) НЭО или карциноид, в 17,1% (9) аденома, кистозная опухоль или цистаденома, в 5,7% (2) аденома, в остальных 20% (7 случаев) опухоль ПЖ, опухоль брюшинного пространства, ангиосаркома, аденокарцинома, параганглиома.

Выявление на светооптическом уровне характерных для СППО псевдопапиллярных структур обычно позволяет сразу поставить правильный диагноз (см. рис. 1, г). Однако большинство СППО неоднородны по гистологическому строению: в них чередуются участки солидного, папиллярного, трабекулярного, микрокистозного строения (см. рис. 1, д–з), встречаются скопления светлых («баллонных») клеток с пенистой цитоплазмой, холестероловые кристаллы, гигантские гранулемы с многоядерными клетками рассасывания инородных тел и кальцификаты. Необходимо учитывать, что в некоторых НЭО, особенно с кистозным компонентом, встречаются структуры, имитирующие псевдопапиллярные. При этом распространенной ошибкой является взятие на гистологическое исследование небольших фрагментов СППО, что может легко привести к ошибкам в трактовке этих редких и сложных опухолей. Опухоли небольшого размера с солидным типом строения, а также такие варианты этих опухолей, как светлоклеточный (см. рис. 1, и) [16], веретеноклеточный, рабдоидный (см. рис. 1, к), в которых отсутствуют псевдопапиллярные структуры, часто ошибочно принимают за НЭО или карциноид.

При очень большом размере СППО растут в брюшную полость и их часто расценивают как опухоли брюшинного пространства. Важный вывод, который мы сделали, анализируя наш материал, состоит в том, что СППО небольшого размера обладают способностью к обширной инвазии окружающей паренхимы ПЖ (см. рис. 1, л, 2, а и б), что в ряде случаев трактуют в пользу их злокачественного биологического потенциала. Мы полагаем, что именно благодаря этому СППО обладают способностью к экстраорганному распространению и могут достигать гигантских размеров, что отличает их от опухолей ПЖ эпителиального происхождения.

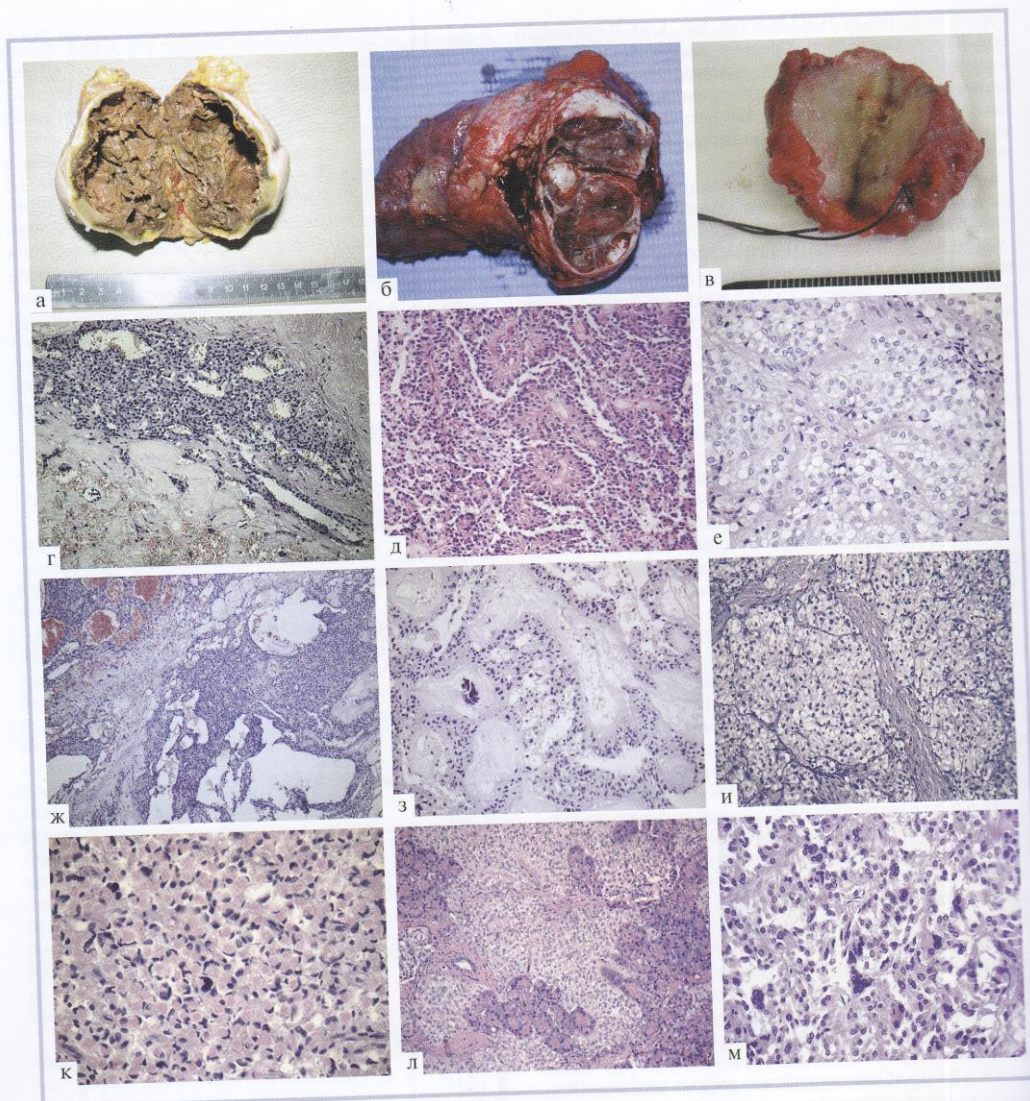
Ни в одном случае не было выявлено метастазов. Минимальные гистологические признаки злокачественности имелись в 4 из 60 наблюдений: в 2 встречались участки из клеток с выраженным ядерным и клеточным полиморфизмом (см. рис. 1, м), среди которых встречались клетки с гигантскими уродливыми ядрами и многоядерные клетки, еще в 2 мы наблюдали инвазию сосудов капсулы. Однако пока нет убедительных данных, позволяющих трактовать эти гистологические особенности СППО как факторы неблагоприятного прогноза.

**Имунофенотипическая характеристика СППО.** ИГХ-исследование проведено в 52 случаях, когда имелся качественный и репрезентативный материал (табл. 2). Во всех изученных случаях в клетках СППО наблюдалась интенсивная цитоплазматическая экспрессия виментина, причем часто имелось распространение опухоли по междольковой строме (см. рис. 2, а–в, м), мембранная экспрессия CD56, в ядрах или в ядрах и цитоплазме — β-катенина (см. рис. 2, г), в ядрах клеток — рецепторов к прогестерону (см. рис. 2, д), диффузно или очагово — α<sub>1</sub>-антитрипсина и α<sub>1</sub>-антихимотрипсина (ААТ и АХТ). Экспрессия хромограна А (ХрА) отсутствовала во всех случаях (см. рис. 2, е), экспрессия синаптофизина наблюда-

Таблица 2. Характеристика иммунофенотипа опухолей ПЖ

Тип опухоли	Виментин	CD99	ХрА	Син	ЦКш/ЦК8/18	β-Катенин	CD56	PR	CD10	Гал-3	Кл-3	Кл-7
СППО:	ЦО	ПН/DLS	ЦО	ЦО	ЦО	ЯО/ЯЦ	МО	ЯО	ЦО/DLS	ЦО	ЯО	ЦО
n=52	52	51	2	28	8	52	52	52	38/47	16/44	19/22	19/20
%	100	98,1	9,6	53,8	15,4	100	100	100	80,8%	36,4	86,4	95
ВД НЭО:	0	МО	ЦО	ЦО	ЦО	МО	МО	ЯО	0	0	МО	МО
n=50	0	50	50	50	50	42	45	20/20	0	0	13/14	22/25
%	0	100	100	100	100	84	90	100	0	0	92,8	88
ОПП (АК+МКПО+ВПО):	0	0	0	0	ЦО	МО+ЦО	0	0	0	ЦО	Нд	Нд
n=30	0	0	0	0	30	30	0	0	0	30	Нд	Нд
%	0	0	0	0	100	100	0	0	0	100	Нд	Нд
АЦКО:	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	Нд	Нд
n=2	0	0	0	0	100	100	0	0	0	0	Нд	Нд
%	0	0	0	0	100	100	0	0	0	0	Нд	Нд
АПО:	4	0	0	0	4	0	0	0	0	0	Нд	Нд
n=4	100	0	0	0	100	0	0	0	0	0	Нд	Нд
%	100	0	0	0	100	0	0	0	0	0	Нд	Нд

Примечание. ЦО — цитоплазматическое окрашивание; МО — мембранное окрашивание; ЯО — ядерное окрашивание; ПН (DLS) — перинуклеарное или dot-like-тип окрашивания; Кл-3, Кл-7 — клаудины 3 и 7.

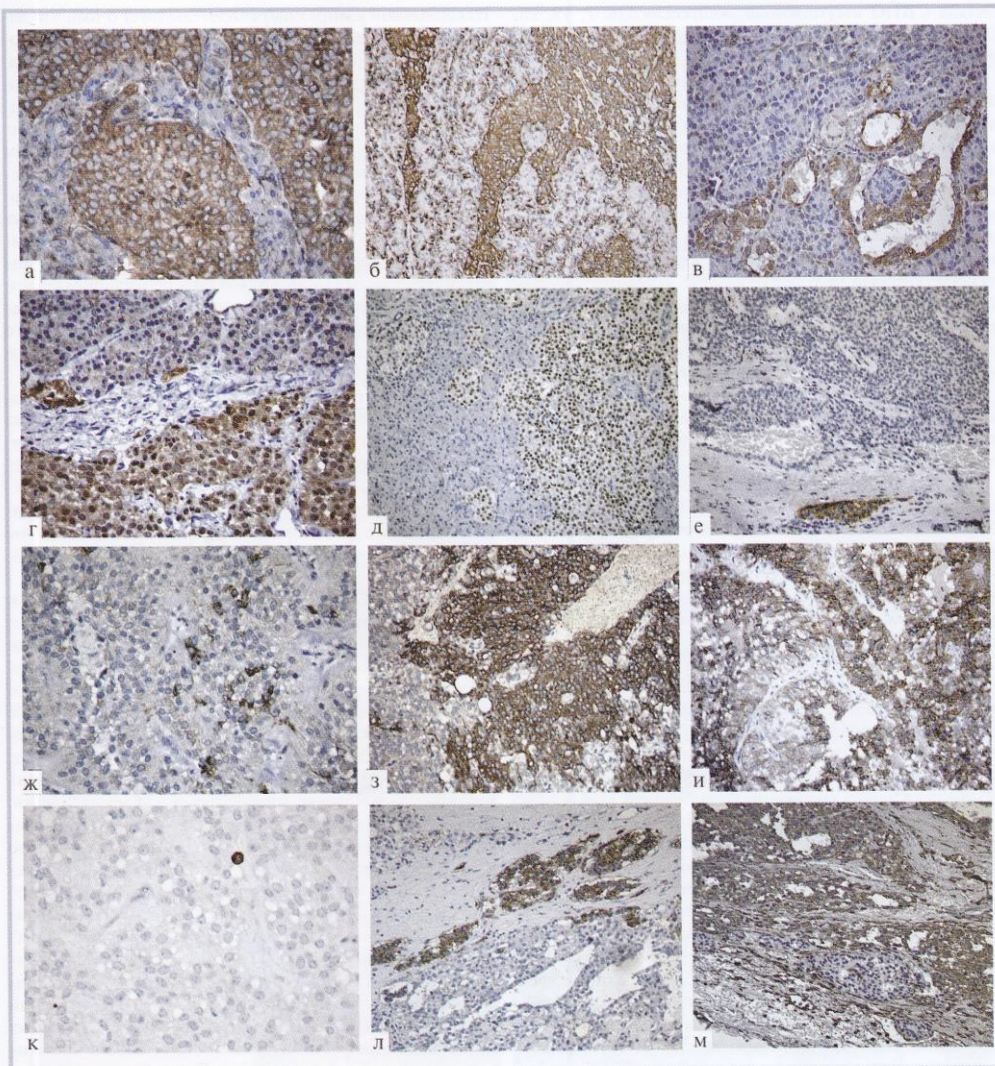


**Рис. 1.** Макропрепараты (а—в).

а — многокамерная киста с замазкообразным содержимым; б — СППО кистозного строения; в — СППО небольшого размера (3 см) без кистозного компонента. Микрофотографии (г—м) препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином: г — комплексы СППО в стенке кисты; д — псевдопапиллярные структуры; е — псевдопапиллярные структуры из светлых обызвествления. Светлоклеточный з — участок опухоли с преобладанием гиалинизированной стромы, в которой имеются участки обызвествления. Светлоклеточный вариант СППО (и—м): и — солидные комплексы имитируют НЭО; к — участок в опухоли из клеток с «рабдоидной» морфологией; л — обрастание паренхимы ПЖ комплексами опухоли; м — участок выраженного ядерного и клеточного полиморфизма: клетки с увеличенными ядрами.

лась в 28 (53,8%) из 52 опухолей, но была очаговой, а не диффузной, как в НЭО (см. рис. 2, ж, з). Экспрессия CD10 была выявлена в 38 (80,8%) из 47 случаев в виде диффузно-цитоплазматического или гранулярного (dot-like) типа окрашивания (см. рис. 2, и). Экспрессия галектина 3

была очаговой и наблюдалась в 16 (36,4%) из 40 случаев, в остальных случаях этот маркер экспрессировали только неопухольевые элементы — макрофаги, пенстые и многоядерные клетки рассасывания инородных тел. Экспрессия всех перечисленных маркеров наблюдалась в различ-



**Рис. 2. Иммунофенотип СППО (а—в).**

Экспрессия виментина в структурах СППО: инвазия паренхимы ПЖ (а и б) и формирование кистозных структур (в). Ядерная экспрессия  $\beta$ -катенина в СППО (внизу) и мембранная — в клетках ацинарной ткани ПЖ (г). Экспрессия рецепторов к прогестерону в большинстве ядер опухоли (справа) и их отсутствие в ацинарных клетках (слева) (д). Экспрессия хромогранина А в клетках эндокринных островков (внизу) и негативная реакция в клетках СППО (сверху) (е). Экспрессия синаптофизина. Отдельные клетки, экспрессирующие синаптофизин (ж), участок с нейроэндокринной дифференцировкой (з). Экспрессия CD10 в цитоплазме большинства клеток опухоли (и). Очень низкая пролиферативная активность клеток опухоли — в поле зрения только одно окрашенное ядро (к). Формирование СППО в стенке кисты (внизу) и ассоциированные эндокринные островки, клетки которых экспрессируют синаптофизин (л); экспрессия виментина в клетках опухоли и отсутствие реакции в клетках эндокринных островков (в центре) (м).

ных по строению гистологических структурах СППО. Индекс Ki-67 (см. рис. 2, к) практически не зависел от размера опухоли, был низким и составил в среднем 1,85% (0,7—4%). Очаговая неравномерная реакция с цитокератинами (ЦК) широкого спектра (клон AE1/AE3) и ЦК 8/18 на-

блюдалась в 28 (15,4%) из 52 опухолей (см. рис. 2, л), причем для последних она была более интенсивной, в остальных случаях экспрессия ЦК отсутствовала. Эти особенности экспрессии ЦК в СППО делают спорным эпителиальное происхождение таких опухолей. Во всех случаях в

клетках СППО отсутствовала экспрессия ЦК 7, 19, 20, CD31, CD34, CD68, CD117, DOG-1 и рецепторов к эстрогену.

Очень специфичной, но мало известной особенностью иммунофенотипа СППО, которую мы обнаружили уже несколько лет назад и подтвердили на большом материале, в том числе методом слепого тестирования, является aberrантная экспрессия CD99. Такая экспрессия наблюдалась при использовании моноклональных антител клона 12E7 («ДАКО»), при этом иммунореактивный материал в виде крупной гранулы локализовался возле одного из полюсов клеточного ядра. Такой тип экспрессии, который получил название «dot-like staining» (DLS), наблюдался во всех исследованных нами СППО (рис. 3, а, б) в отличие от всех других типов опухолей ПЖ группы сравнения (см. рис. 3, в, г). В случае применения поликлональных антител к CD99 или антител клона MIC-2 («Thermo Scientific») реакция либо вообще отсутствовала, либо имелось окрашивание отдельных фрагментов мембраны. Подобные результаты были получены и другими исследователями [18].

Исследование экспрессии адгезивных молекул плотных контактов клаудинов 3 и 7 проводили на материале 22 СППО и 20 НЭО. Впервые были получены данные о том, что еще одной специфической особенностью иммунофенотипа СППО является ядерная экспрессия в их клетках клаудина 3 (см. рис. 3, д, е) и цитоплазматическая — клаудина 7, что также существенно отличает их от НЭО ПЖ, с которыми их чаще всего и путают.

*Характеристика иммунофенотипа опухолей ПЖ группы сравнения.* Все полученные результаты представлены в табл. 2. Независимо от типа использованных антител (поли- или моноклональных) в 79,2% НЭО ПЖ и эпителиальных структурах окружающей ткани ПЖ — клетках эндокринных островков и ацинарных клетках паренхимы — наблюдалась четко выраженная мембранная экспрессия CD99 в отличие от опухолей ПЖ протокового происхождения и ацинарно-клеточных, где экспрессия этого маркера вообще отсутствовала. Экспрессия CD10 во всех опухолях ПЖ, кроме СППО, отсутствовала; экспрессия виментина в сочетании с ЦК наблюдалась в клетках анапластических карцином; мембранная экспрессия CD56 выявлялась в 87,5% НЭО ПЖ, мембранная (а не ядерная) экспрессия β-катенина — в высоко- и умереннодифференцированных аденокарциномах; ядерная экспрессия рецепторов к прогестерону — во всех высокодифференцированных НЭО; ЦК широкого спектра, ЦК 7, 8/18 и 19 экспрессировали клетки всех типов опухолей ПЖ протокового происхождения; большинство высокодифференцированных НЭО ПЖ — ЦК широкого спектра и ЦК8/18, а ЦК19 — выявлялась только в 11 (22%) из 50 опухолей.

## Обсуждение

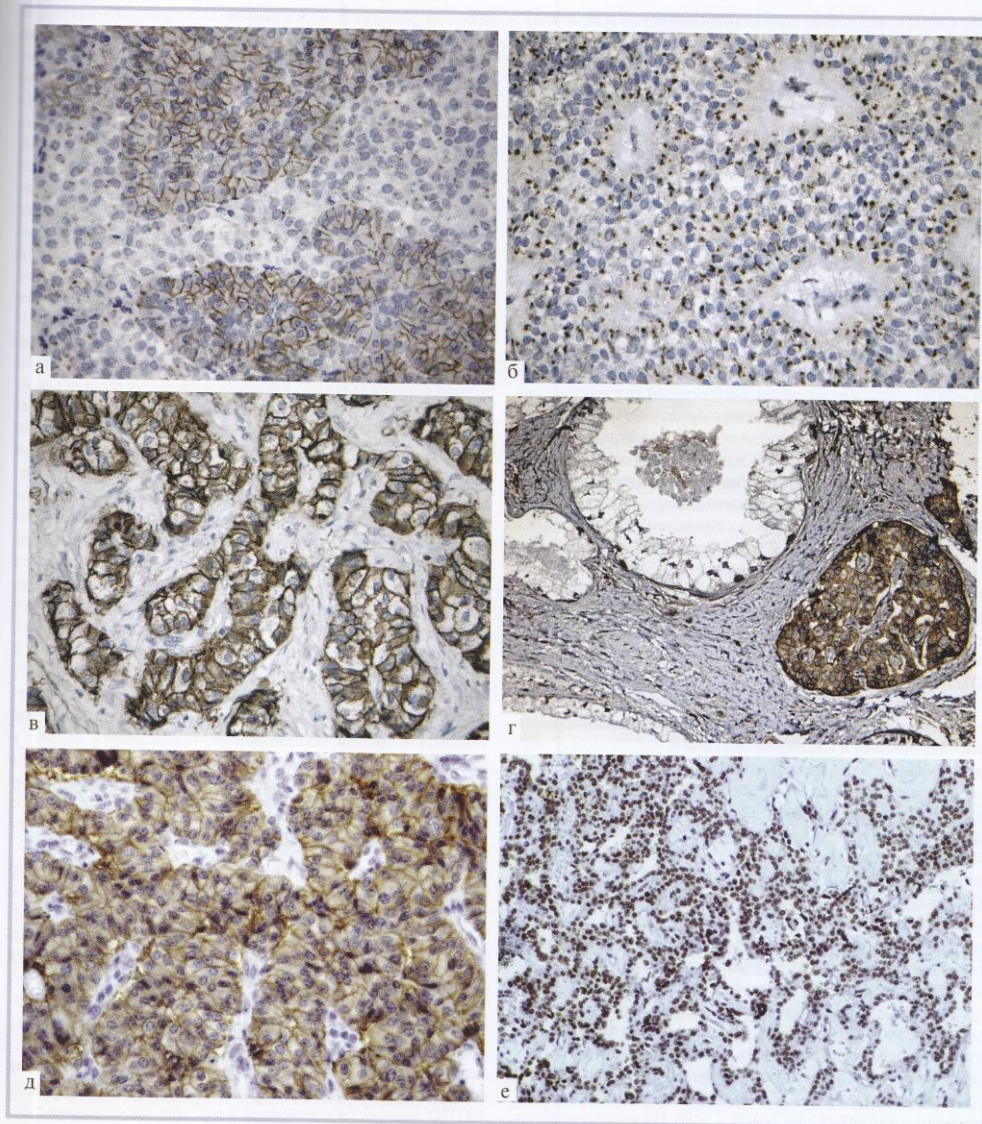
В России, как и в других странах, пока не существует данных о реальной частоте СППО в популяции. Это объясняется как редкостью этих новообразований, так и тем, что часто, особенно в прежние годы, эти опухоли по ошибке попадали в другие нозологические группы. В нашей стране этим опухолям посвящен целый ряд публикаций [8–18], одна из первых принадлежит И.Н. Соколовой и соавт. [10]. СППО растут долго и бессимптомно, иногда достигают гигантских размеров, поэтому даже приблизительно определить время их возникновения невозможно.

Накопленный в мире опыт свидетельствует о том, что даже очень большой размер СППО не является противопоказанием к операции и при радикальной резекции опухоли прогноз обычно хороший: 2-летняя выживаемость составляет 97%, а 5-летняя — 95% [1–3, 19–22]. В последние годы все чаще эти опухоли стали выявлять на ранних стадиях, когда их размер не превышает 2–3 см. По нашим данным, на ранних стадиях роста СППО имеют чаще всего солидное строение и обладают способностью к обширной инвазии ПЖ. Это противоречит выводам некоторых исследователей [17] об интактности окружающей паренхимы ПЖ при росте СППО. Способность к обширной инвазии паренхимы ПЖ может служить противопоказанием к удалению даже небольших по размеру опухолей энуклеацией и другими щадящими методами хирургического вмешательства и может объяснить возникновение в ряде случаев локальных рецидивов.

Документированных случаев смерти от прогрессирования СППО описано мало, поэтому еще не выработаны четкие гистологические критерии их прогноза. Считают, что злокачественном потенциале СППО может свидетельствовать высокий индекс Ki-67 [20, 21], описаны также случаи с экспрессией маркеров меланоцитарной дифференцировки, но возможно существует проблема не только гипо-, но гипердиагностики этих редких новообразований.

Рецидивы СППО наблюдают редко, через 3–16 лет и более после операции, что в ряде случаев можно объяснить продолженным ростом и недостаточно радикальным удалением опухоли, особенно в случаях первичной множественности или многоузловой типа их роста. По разным данным, метастазы СППО могут возникать в 10–15% случаев, чаще всего это множественные метастазы в печени (в 68,2%), реже — в регионарных лимфатических узлах. Однако даже в этих случаях опухоли прогрессируют очень медленно — в течение многих лет и даже десятилетий. В наших наблюдениях гистологические признаки злокачественности имелись только в 4 (6,9%) наблюдениях, но ни в одном случае не было выявлено метастазов, что можно объяснить отсутствием данных о дальнейшей судьбе пациентов или недостаточным сроком наблюдения. В литературе описаны случаи спонтанной регрессии СППО [15], что мы наблюдали у 2 больных. Данные о чувствительности СППО к химиотерапии и облучению единичны и противоречивы [22, 23]. В одном из наших наблюдений мальчику с СППО гигантского размера провели 4 полных курса полихимиотерапии, после чего отметили положительную динамику, выразившуюся в уменьшении размера опухоли. Однако этот эффект мог быть обусловлен эвакуацией содержимого многочисленных кист, в результате чего опухоль уплотнилась и стала четче визуализироваться. Дооперационная диагностика СППО не всегда успешна. При малом размере СППО их очень трудно отличить от НЭО. По данным Ю.А. Степановой и соавт. [12], сочетание результатов пред- и интраоперационного обследования позволяет разделить СППО на 2 группы: опухоли размером 2,5–5 см, в структуре которых преобладает солидный компонент, и опухоли диаметром более 5 см, в структуре которых преобладает кистозный компонент. Именно у пациентов 1-й группы диагноз СППО поставить затруднительно. При лучевых методах исследования (УЗИ, КТ, МРТ) с учетом женского пола и молодого возраста пациентов, кистозного строения, большого размера опухоли, наличия кальцификатов вплоть до массивного





**Рис. 3.** Экспрессия CD99 (а—г) и клаудина 3 (д, е).

Dot-like-тип экспрессии CD99 в солидных структурах СППО и мембранный — в клетках ацинарной паренхимы ПЖ (а). Dot-like-тип экспрессии в псевдопапиллярных структурах СППО (б). Мембранный, частично цитоплазматический тип экспрессии CD99 в нейроэндокринной опухоли (инсулиноме) (в). Мембранно-цитоплазматическая экспрессия CD99 в клетках эндокринного островка и отсутствие реакции в структурах аденокарциномы (вверху) (г). Мембранная экспрессия клаудина 3 в клетках нейроэндокринной опухоли (д). Ядерная экспрессия клаудина 3 в клетках СППО (е).

обызвестления преимущественно в периферических участках опухоли можно с большой долей вероятности предположить СППО [11, 12]. Иногда эти опухоли манифестируют неспецифическими абдоминальными симпто-

мами, а при локализации в головке ПЖ могут вызывать механическую желтуху с обтурацией протоков и желтушностью склер (как у мальчика в нашем наблюдении), что бывает причиной ошибочного диагноза аденокарциномы

ПЖ. СППО хвоста ПЖ иногда рецидивируют в виде множественных узлов, которые могут прорасти в левую почку, имитируя соответствующую первичную карциному. Один из наших пациентов с СППО размером 25 см в течение 40 лет наблюдался по поводу кисты ПЖ, которую многократно дренировали, но не удаляли [11]. Аналогичные наблюдения имеются и в литературе, когда пациенты много лет наблюдались по поводу кисты ПЖ [24]. У одной нашей пациентки мы обнаружили комплексы СППО в стенке многокамерной кисты, что можно интерпретировать и как одну из ранних стадий формирования опухоли, и как результат ее спонтанной регрессии. Только дальнейшие наблюдения и анализ большого количества прослеженных в течение многих лет и хорошо документированных случаев СППО смогут подтвердить или опровергнуть гипотезу о возможности возникновения по крайней мере некоторых опухолей в стенках длительно существующих кист ПЖ, а также установить конкретный тип клеток, который может давать начало этим опухолям. Исходя из изложенного, необходимо более тщательно обследовать пациентов с кистами ПЖ, часть из которых может оказаться СППО на сравнительно ранних стадиях формирования. У наших 8 пациентов СППО были обнаружены при беременности, у 7 — после травмы брюшной полости. Хотя иногда рост подобных новообразований связывают с предшествовавшей травмой брюшной полости, но с учетом их медленного роста логичнее было бы предположить, что травма провоцирует манифестацию уже заложено до этого существующих образований. Данные о наличии наследственной предрасположенности к образованию СППО отсутствуют.

Гистогенез СППО до сих пор остается одним из самых неясных и дискуссионных вопросов онкоморфологии. Экспрессия в СППО виментина и нейрогенных маркеров (NSE, CD56, иногда синаптофизина) может свидетельствовать о гистогенетической связи этих опухолей и с полипотентными предшественниками. Это могут быть клетки стромального происхождения с низким потенциалом злокачественности, которые, по гипотезе D. Сао и соавт. [25], аналогичны предшественникам GIST — клеткам Кахала. Подобные клетки описаны во всех отделах ЖКТ, в том числе ПЖ [26, 27]. Сейчас ясно, что клетки-пейсмекеры, функционально подобные, но не идентичные клеткам Кахала, образующие синаптические контакты с иммунореактивными клетками, имеются не только в полых органах, но и в строме молочной железы, мочевыводящего тракта, маточных труб, миометрии. Фенотип таких клеток очень изменчив и зависит от их функций и локализации: они могут экспрессировать виментин, CD117, CD34, рецептор нейрокина (NK1), нестин, кавеолы 1 и 2, гладкомышечный актин, S-100, CD68. На ультраструктурном уровне основными клеточными органеллами таких клеток, как и клеток СППО, являются митохондрии [10]. Подобные клетки-пейсмекеры с нейромезенхимальной дифференцировкой могут представлять собой мультипотентные стромальные клетки, которые участвуют в аутокринно-паракринной регуляции и передаче нервных сигналов. Одним из аргументов в пользу этой точки зрения является внеорганный, внутрибрюшинный тип роста СППО, их способность достигать очень большого размера без инвазии и метастазирования, чем они скорее напоминают GIST, чем эпителиальные опухоли ПЖ, которые, как известно, включая НЭО, имеют тенденцию к внутриорганным распространению. Учитывая уникальность

ПЖ как двойного эндокринно-экзокринного органа и СППО, аналогов которым нет в других органах, можно предположить возможность происхождения этих опухолей от каких-то стромальных регуляторов, координирующих дифференцировку функционально различных клеточных популяций этого органа. Нельзя полностью исключить происхождение СППО и от немногочисленной популяции стромальных звездчатых клеток ПЖ (stellate cells), которые редко пролиферируют, экспрессируют мало клеточно-специфических маркеров, располагаются на межклеточных мембранах ацинарных клеток ПЖ и участвуют в регуляции процессов дифференцировки клеток эпителия [28].

Самой важной характеристикой СППО является их уникальный иммунофенотип. Такие особенности иммунофенотипа, как экспрессия во всех случаях виментина и отсутствие экспрессии или очаговая ЦК в СППО, убедительно свидетельствуют об особом гистогенезе этих опухолей и делают спорным их эпителиальное происхождение. Как полагают, важной особенностью таких опухолей является нарушение межклеточной адгезии и аномалии генов E-кадгерина и  $\beta$ -катенина [29–32]. В СППО наблюдается ядерная и цитоплазматическая экспрессия адгезивных молекул  $\beta$ -катенина, а мутации генов, кодирующих эти молекулы, отводят важную роль в патогенезе этих опухолей. Однако подобная ядерно-цитоплазматическая экспрессия  $\beta$ -катенина наблюдается в разных типах доброкачественных и злокачественных мягкотканых опухолей — солитарных фиброзных, синовиальных саркомах, липосаркомах, некоторых светлоклеточных саркомах и ряде других опухолей, и эту особенность иногда используют при дифференциальной диагностике этих новообразований. Экспрессия CD10 из всех типов опухолей ПЖ, изученных в нашем исследовании, наблюдалась только в СППО [13, 14], а экспрессия рецепторов к прогестерону в ядрах клеток этих опухолей, как и в высокодифференцированных НЭО ПЖ [18, 33], характеризует опухоли этого органа как наиболее благоприятные по клиническому течению.

СППО отличаются от других типов опухолей ПЖ и по экспрессии адгезивных молекул семейства клаудинов — компонентов плотных клеточных контактов [34–36]. В СППО мы впервые обнаружили aberrантную ядерную экспрессию клаудина 3, аналогичную экспрессии  $\beta$ -катенина, а экспрессия клаудина 7 была цитоплазматической или вовсе отсутствовала. В высокодифференцированных НЭО ПЖ, ацинарных и протоковых клетках окружающей паренхимы экспрессия этих молекул была исключительно мембранной, что характерно для клеток эпителия. Ранее F. Compre и соавт. [34] не выявили в СППО экспрессии клаудина 3 и 7, что противоречит нашим данным. Авторы также обнаружили мембранную экспрессию клаудина 5 в СППО в отличие от НЭО ПЖ, где экспрессия этих молекул отсутствовала. Все эти данные являются дополнительным доказательством особого происхождения СППО и еще одним дифференциально-диагностическим признаком таких опухолей.

В настоящей работе мы сравнивали особенности экспрессии CD99 в СППО и других типах опухолей ПЖ (см. табл. 2). CD99 представляет собой трансмембранный протеин, кодируемый геном *MIC2*, который в норме экспрессируют Т-клетки и незрелые лимфоциты, гранулоциты, кортикальные тимоциты, CD34-положительные клетки костного мозга, эндокринные клетки ПЖ, клетки Лейди-

га и Сертоли, эпителии желудка и легких, фибробласты, гладкомышечные и некоторые другие клетки. Экспрессия этих молекул на клеточной мембране способствует стабилизации их актинового цитоскелета и транспорту трансмембранных протеинов. Мембранная экспрессия CD99 характерна для клеток сарком Юинга и PNET, что широко используется при их дифференцировке от других типов мелкоклеточных круглоклеточных опухолей, но экспрессия этого маркера наблюдается и в других типах опухолей — в НЭО, опухолях яичников, желудка, гепатоцеллюлярных карциномах, солитарных фиброзных опухолях, GIST, рабдомиосаркомах, некоторых злокачественных меланомах, остеосаркомах, мезенхимальных хондросаркомах и в некоторых других. Данные об экспрессии CD99 в СППО и НЭО ПЖ единичны [37–39]. Наши данные свидетельствуют о том, что aberrantный (dot-like) тип экспрессии CD99, который наблюдается при применении моноклональных антител клона 12E7 («ДАКО»), является очень специфичным и стабильным признаком иммунофенотипа СППО, который отличает их от опухолей ПЖ эпителиального происхождения. Подобные данные получены не так давно при исследовании экспрессии в СППО и другого клона CD99 (клон O13, «Signet», Германия) [37]. Нормальную мембранную экспрессию молекул CD99 независимо от типа использованных антител мы наблюдали в НЭО ПЖ, ацинарных и эндокринных клетках неопухолевой ткани ПЖ. Изучение экспрессии адгезивных молекул E-кадгерина в СППО показало, что aberrantный (ядерный или цитоплазматический) тип экспрессии этих молекул зависит от типа использованных антител к экстрацеллюлярному или цитоплазматическому домену [29].

Таким образом, перинуклеарный (dot-like) тип экспрессии CD99 в СППО является важной особенностью иммунофенотипа, позволяющей легко отличить их от других типов опухолей ПЖ.

## Заключение

Знание клинических особенностей и уникального иммунофенотипа СППО, которые отличают их от всех опухолей поджелудочной железы эпителиального происхождения, позволяет дифференцировать эти опухоли от других типов опухолей этого органа. Диагностическая панель должна включать, кроме уже известных маркеров, CD99 и клаудин 3. Правильно поставить диагноз СППО крайне важно, поскольку эти опухоли имеют благоприятный прогноз, а пациенты чаще всего дети или очень молодые люди, у которых необходимы органосохраняющие вмешательства и длительное наблюдение, а не использование различных схем химиотерапии. Следует помнить, что, несмотря на достаточно благоприятное клиническое течение и медленный рост СППО, они могут со временем достигать гигантских размеров и представлять угрозу для жизни, когда их радикальное удаление уже невозможно.

Конфликт интересов отсутствует.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Л.Е.Г., И.А.К.

Сбор и обработка материала: Л.Е.Г., И.Н.С., Н.А.К., О.А.Ч., А.В.Е., Т.А.Б., А.А.Д., В.И.Е., Ю.В.А.

Написание текста: Л.Е.Г., О.А.Ч.

Редактирование: И.А.К.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Adsay N.Y.* Cystic lesions of the pancreas. *Mod. Pathol.* 2007; 20 (Suppl. 1): S71–93.
2. *Klimstra D.S.* Nodular neoplasms of the pancreas. *Mod. Pathol.* 2007; 20 (Suppl. 1): S94–112.
3. *Kloppel G., Luttges J., Klimstra D. et al.* Solid-pseudopapillary neoplasm. In: Hamilton S.R., Aaltonen L.A., eds. *World Health Organization Classification of tumors: pathology and genetic of tumors of the digestive system.* Lyon; 2000: 246–8.
4. *Geers C., Mouline P., Gigot J.-F. et al.* Solid and Pseudopapillary tumor of the pancreas — review and new insights into pathogenesis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006; 30 (10): 1243–9.
5. *Papavramidis T., Papavramidis S.* Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in English literature. *J. Am. Coll. Surg.* 2005; 200 (6): 965–72.
6. *Yu P.F., Hu Z.H., Wang X.B. et al.* Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: a review of 553 cases in Chinese literature. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16 (10): 1209–14.
7. *Yang F., Jin C., Long J. et al.* Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: a case series of 26 consecutive patients. *Am. J. Surg.* 2009; 198 (2): 210–5.
8. *Гуревич Л.Е., Казанцева И.А.* Солитно-псевдопапиллярные опухоли поджелудочной железы. *Архив патологии.* 2010; 2: 52–6.
9. *Дубова Е.Л., Шеголев Л.И., Мишнев О.Д., Егоров В.И.* Солитно-псевдопапиллярная опухоль поджелудочной железы. *Архив патологии.* 2008; 1: 49–52.
10. *Соколова И.Н., Перевоицков А.Г., Овчинников Л.С.* Папиллярные опухоли поджелудочной железы. *Архив патологии.* 1995; 5: 53–7.
11. *Сташук Г.А., Гуревич Л.Е., Мокин М.В.* Солитно-псевдопапиллярные опухоли поджелудочной железы (два клинических наблюдения). *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2006; 3: 52–8.
12. *Степанова Ю.Л., Шеголев Л.И., Кармазановский Г.Г. и др.* Солитно-псевдопапиллярные опухоли поджелудочной железы: диагностика и лечение. *Хирургия.* 2009; 9: 29–40.
13. *Klimstra D., Matha B., Ralph H., Hruban H.* An algorithmic approach to the diagnosis of pancreatic neoplasms. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2009; 133: 454–64.
14. *Serra S., Chetty R.* Revision 2: an immunohistochemical approach and evaluation of solid pseudopapillary tumors of the pancreas. *J. Clin. Pathol.* 2008; 61: 1153–9.
15. *Nakahara K., Kobayashi G., Fujita N., Noda Y., Ito K., Horaguchi J. et al.* Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas showing a remarkable reduction in size over the 10-year follow-up period. *Intern. Med.* 2008; 47: 1335–9.
16. *Alboreo-Saavedra J., Simpson K.W., Bilello S.J.* The clear variant of solid pseudopapillary tumors of the pancreas: a previously unrecognized pancreatic neoplasm. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006; 30 (30): 1237–42.
17. *Кригер А.Г., Кармазановский Г.Г., Горин А.С. и др.* Непосредственные и отдаленные результаты лечения солитно-псевдопапиллярных опухолей поджелудочной железы. *Хирургия.* 2012; 1: 19–24.
18. *Старосветская Н.А., Гуревич Л.Е., Болтовская М.Н. и др.* Экспрессия гликоделина в опухолях поджелудочной железы. Клиническая и экспериментальная морфология. 2013; 2: 23–7.

19. Hassan I., Celik I., Niels C. *et al.* Successful treatment of solid-pseudopapillary tumor of the pancreas with multiple liver metastases. *Pancreatology*. 2005; 5: 289–94.
20. Kang C.M., Kim K.S., Choi J.S. *et al.* Solid pseudopapillary tumor of the pancreas suggesting malignant potential. *Pancreas*. 2006; 32: 276–80.
21. Tang L.H., Aydin H., Brennan M.F., Klimstra D.S. Clinically aggressive solid pseudopapillary tumors of the pancreas: a report of two cases with components of undifferentiated carcinoma and a comparative clinicopathologic analysis of 34 conventional cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005; 29 (4): 512–9.
22. Vollmer C.M., Dixon E., Grant D.R. Management of a solid pseudopapillary tumor of the pancreas with liver metastases. *HPB*. 2003; 5 (4): 264–7.
23. Zauls J.A., Dragun A.E., Sharma A.K. Intensity-modulated radiation therapy for unresectable solid pseudopapillary tumor of the pancreas. *Am. J. Clin. Oncol.* 2006; 29 (6): 639–40.
24. Bishop M.D., Devis J.C., Nguyen J.H., Krishna M. Solid pseudopapillary pancreatic tumor remains asymptomatic for 30 years. *Surg. Rounds*. 2006; 12: 570–5.
25. Cao D., Antonescu C., Wong G. *et al.* Positive immunohistochemical staining of KIT in solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas is not associated with KIT/PDGFR mutations. *Mod. Pathol.* 2006; 133: 1157–63.
26. Popescu L.M., Hinescu M.E., Ionescu N. *et al.* Interstitial cells of Cajal in pancreas. *J. Cell. Mol. Med.* 2005; 9 (1): 169–90.
27. Popescu L.M., Gherghiceanu M., Cretoiu D., Radu E. The connective connection: interstitial cells of Cajal (ICC) and ICC-like cells establish synapses with immunoreactive cells. *Electron microscope study in situ*. *J. Cell. Mol. Med.* 2005; 9 (3): 714–30.
28. Means A.L. Pancreatic stellate cells: small cells with a big role in tissue homeostasis. *Lab. Invest.* 2013; 93: 4–7.
29. Chetty R., Serra S. Membrane loss and aberrant nuclear localization of E-cadherin are consistent features of solid pseudopapillary tumors of the pancreas. An immunohistochemical study using two antibodies recognizing different domains of the E-cadherin molecule. *Histopathology*. 2008; 52: 325–30.
30. Kim M.-J., Jang S.-J., Yu E. Loss of E-cadherin and cytoplasmic-nuclear expression of  $\beta$ -catenin are the most useful immunoprofiles in the diagnosis of solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas. *Hum. Pathol.* 2008; 39 (2): 251–8.
31. Serra S., Salahshor S., Fagih M. *et al.* Nuclear expression of E-Cadherin in the solid pseudopapillary tumors of the pancreas. *JOP. J. Pancreas (Online)*. 2007; 8 (3): 296–303.
32. Tang W.W., Steler A.A., French S. *et al.* Loss of cell-adhesion molecule complexes in solid pseudopapillary tumors of pancreas. *Mod. Pathol.* 2007; 20: 509–13.
33. Viale G., Doglioni C., Gambacorta M. *et al.* Progesterone receptor immunoreactivity in pancreatic endocrine tumors. *Cancer*. 1992; 70: 2268–77.
34. Comper F., Antonello D., Beghelli S. *et al.* Expression pattern of claudins 5 and 7 distinguishes solid-pseudopapillary from pancreaticoblastoma, acinar cell and endocrine tumors of the pancreas. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009; 33 (5): 768–74.
35. Hewitt Kyle J., Agarwal R., Morin P.J. The claudin gene family: expression in normal and neoplastic tissues. *BMC Cancer*. 2006; 6: 1–8.
36. Singh A.B., Sharma A., Dhawan P. Claudin family of proteins and cancer: an overview. *J. Oncol.* 2010; 2010: 541957.
37. Goto A., Niki T., Terado Y. *et al.* Prevalence of CD99 protein expression in pancreatic endocrine tumours (PETs). *Histopathology*. 2004; 45: 384–92.
38. Guo Y., Yan F., Deng H. *et al.* Paranuclear Dot-like immunostaining for CD99: a unique staining pattern for diagnosing solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas. *Am. J. Surg. Pathol.* 2011; 35: 799–806.
39. Pelosi G., Fraggetta F., Sonzogni A. *et al.* CD99 immunoreactivity in gastrointestinal and pulmonary neuroendocrine tumours. *Virchows Arch.* 2000; 437(3): 270–4.

Поступила 18.02.2014