

## Морфологічна характеристика пухлин великого сосочка дванадцятипалої кишки

О. Ю. Усенко, В. О. Кропельницький, В. П. Шкарбан, К. П. Тумасова, О. О. Підпригора  
Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України, м. Київ

## Morphological characteristics of the duodenal papilla magna tumors

O. Yu. Usenko, V. O. Kropelnytskyi, V. P. Shkarban, K. P. Tumasova, O. O. Pidopryhora  
Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Kyiv

### Реферат

**Мета.** Вивчення морфологічних характеристик злоякісних пухлин великого сосочка дванадцятипалої кишки на власному матеріалі відділу патологічної анатомії та цитології Національного інституту хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова.

**Матеріали і методи.** В дослідження включили 82 пацієнти, яким було виконано панкреатодуоденектомію з приводу злоякісного новоутворення великого сосочка дванадцятипалої кишки за період 2019 – 2021 рр. з наступним проведенням морфологічного аналізу видаленого матеріалу. Середній вік пацієнтів становив  $(61,1 \pm 8,1)$  року.

**Результати.** Виявлено 8 різних гістологічних типів пухлин. Найбільш часто (84%) зустрічалися аденокарциноми панкреатобіліарного й інтестинального типів. Ці два варіанти були порівняні. За віком та статтю пацієнтів обидва типи зазначених пухлин статистично значущо не відрізнялися ( $p > 0,05$ ). Водночас за ступенем гістологічного диференціювання та розповсюдженістю первинної пухлини між ними виявлена статистично значуща різниця:  $p = 0,039$  та  $p = 0,003$  відповідно. Так, серед аденокарцином панкреатобіліарного типу в 1,9 разу частіше виявлено пухлини з низьким рівнем гістологічного диференціювання (G3), ніж серед аденокарцином інтестинального типу: 22,9 і 11,8%, та у 2,8 разу частіше виявлено пухлини з більш розповсюдженим процесом (pT3a–T3b): 65,7 і 23,5% відповідно. Також у пацієнтів з аденокарциномами панкреатобіліарного типу частіше виявляли позитивний статус регіонарних лімфатичних вузлів – 57,1%, ніж у пацієнтів з аденокарциномами інтестинального типу – 44,1%.

**Висновки.** Злоякісні новоутворення великого сосочка дванадцятипалої кишки – це гетерогенна група пухлин. Найбільш часто зустрічаються аденокарциноми панкреатобіліарного та інтестинального типів. Панкреатобіліарна аденокарцинома як гістологічний тип більш агресивна, ніж інтестинальна аденокарцинома.

**Ключові слова:** злоякісні новоутворення великого сосочка дванадцятипалої кишки; ампулярна аденокарцинома; імуногістохімія; аденокарцинома панкреатобіліарного типу; аденокарцинома інтестинального типу.

### Abstract

**Objective.** Studying of morphological characteristics of the duodenal papilla magna malignant tumors on the own material of the Division of Pathological Anatomy and Cytology of the Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology.

**Materials and methods.** Into the investigation 82 patients were included, to whom pancreaticoduodenectomy was performed for duodenal papilla magna malignant tumors in 2019 – 2021 yrs with further conduction of morphological analysis of the specimen excised. The average age of the patients have constituted  $(61.1 \pm 8.1)$  yrs old.

**Results.** There were revealed 8 histological types of the tumors, most frequent of them – adenocarcinomas of pancreatobiliary and intestinal types. These two variants were compared. They did not differ for the age and gender ( $p > 0,05$ ), but statistically significantly differed for the histological differentiation degree and tumoral spread:  $p = 0,039$  and  $p = 0,003$ , accordingly. Thus, in the pancreatobiliary type of adenocarcinoma the tumors with low differentiation level (G3) were in 1.9 times more frequent, than in adenocarcinomas of intestinal type: 22.9 and 11.8%, and in 2.8 times more frequently the more spread tumors were revealed (pT3a–T3b): 65.7 and 23.5%, accordingly. As well, in the patients with adenocarcinomas of pancreatobiliary type a positive status of regional lymph nodes was revealed more frequently – in 57.1%, than in patients with adenocarcinomas of intestinal type – 44.1%.

**Conclusion.** Duodenal papilla magna malignant tumors – a heterogeneous group of tumors. Adenocarcinomas of pancreatobiliary and intestinal types are the most prevalent. Pancreatobiliary adenocarcinoma, as a histological type, is more aggressive, than intestinal adenocarcinoma.

**Keywords:** duodenal papilla magna malignant tumors; ampullar adenocarcinoma; immunohistochemistry; adenocarcinoma of pancreatobiliary type; adenocarcinoma of intestinal type.

Злоякісні новоутворення великого сосочка дванадцятипалої кишки (ВСДК) становлять 0,2% всіх пухлин органів травлення та 6 – 9% всіх пухлин панкреатодуоденальної зони [1, 2]. За даними літератури приблизно у 15 – 17% пацієнтів панкреатодуоденектомію (ПДЕ) виконують з при-

воду пухлин ВСДК. За даними програми «Виживаність, епідеміологія та результати (The Surveillance, Epidemiology, and End Results – SEER, США) захворюваність на злоякісні новоутворення ВСДК становить 0,59 на 100 тис. населення [3]. Згідно з Національним канцер-реєстром України

за 2019 р. виявлено 220 нових хворих із злоякісними новоутвореннями ВСДК [4]. Незважаючи на відносно невелику кількість пацієнтів із пухлинами ВСДК, вони становлять окрему групу з огляду на особливості перебігу пухлинного процесу цієї локалізації.

Зона ВСДК – це складне анатомічне утворення, що включає в себе стінку дванадцятипалої кишки, дистальну частину спільної жовчної протоки, дистальну частину головної протоки підшлункової залози та безпосередньо інтраампулярну частину ВСДК. Різні складові зони ВСДК мають слизову оболонку різної гістологічної будови, що зумовлює гетерогенність пухлинних процесів, які виникають у цій зоні.

За даними літератури найбільш часта гістологічна форма злоякісного процесу в зоні ВСДК – аденокарцинома. В залежності від типу будови виділяють аденокарциноми панкреатобіліарного, інтестинального та змішаного типів [5]. Також трапляються рідкісні форми злоякісних пухлин, такі як залозисто–плоскоклітинна, плоскоклітинна, дискохезивна карцинома, нейроендокринні пухлини, змішані нейроендокринні і ненейроендокринні неоплазії (MiNEN). Окрім відмінностей у гістологічній будові, різні типи пухлин ВСДК мають свої імуногістохімічні особливості.

Пухлини різних гістологічних типів мають відмінності за агресивністю, чутливістю до різних схем хімотерапії та прогнозами щодо виживаності [6, 7]. Відповідно встановлення точного гістологічного типу пухлини є основним фактором планування подальшого спостереження та лікування. Також потрібно відмітити, що за даними літератури прогноз при пухлинах ВСДК кращий, ніж при протоковій аденокарциномі підшлункової залози [8, 9], що зумовлює необхідність більш ретельного дослідження препаратів пухлин панкреатодуоденальної зони для встановлення чіткої анатомічної локалізації процесу.

Мета дослідження: вивчення морфологічних характеристик злоякісних пухлин ВСДК на власному матеріалі відділу патологічної анатомії та цитології Національного інституту хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова (НІХТ).

### Матеріали і методи дослідження

За період 2019 – 2021 рр. у відділі патологічної анатомії та цитології НІХТ досліджено матеріал, отриманий при 405 ПДЕ, із них 365 (90,1%) були виконані з приводу злоякісних процесів. Серед останніх виявлено 87 (21,4%) злоякісних пухлин ВСДК, із яких у 82 (94,2%) – інвазивний процес, решта була представлена аденомами ВСДК з ділянками аденокарциноми *in situ*, і вони не були включені в дослідження.

Морфологічне дослідження складалося з макроскопічного та безпосередньо гістологічного. Макроскопічне дослідження видаленого органокomплексу проводили за спеціальним алгоритмом: опис, пошук лімфатичних вузлів за групами, оцінка країв резекції, розсічення головки підшлункової залози та стінки дванадцятипалої киш-

ки із встановленням чіткої локалізації процесу у ВСДК. Підготовку до гістологічного дослідження проводили стандартно: після фіксації фрагментів тканини у нейтральному забуференому 10% розчині формаліну їх опрацьовували за загальноприйнятою гістологічною методикою для отримання парафінових блоків. З отриманих парафінових блоків готували тканинні зрізи товщиною 5 мкм і забарвлювали їх гематоксиїном і еозином за стандартною процедурою.

Оцінка морфологічної структури базувалася на виявленні атипичних клітинних структур, притаманних різним типам злоякісних новоутворень ВСДК. Для панкреатобіліарного типу пухлин характерні залозисті структури округлої або сплющеної, кутастої форми, переважно дрібні та середнього розміру, побудовані з кубічного або циліндричного епітелію з округлим ядром, світлою або світло-еозинофільною цитоплазмою. Інтестинальний тип аденокарциноми характеризується залозистими структурами дещо більшого розміру, побудованими з псевдостратифікованого атипичного епітелію з овальним або витягнутим ядром, більш насиченою еозинофільною цитоплазмою. Внаслідок цих ядерно–цитоплазматичних особливостей загальну будову аденокарциноми інтестинального типу зазвичай описують як «темноклітинну».

Окрім встановлення типу первинної пухлини, оцінювали додаткові показники, такі як ступінь гістологічного диференціювання (G), наявність лімфоваскулярної та периневральної інвазії, розповсюдженість первинної пухлини (pT), статус регіонарних лімфатичних вузлів (pN) та країв резекції (R). Ступінь гістологічного диференціювання встановлювали в залежності від розміру пухлинних комплексів та наявності ділянок солідного росту. Лімфоваскулярну інвазію оцінювали як наявність клітин пухлини у просвіті судин мікроциркуляторного русла, периневральну – як наявність клітин пухлини у периневральних просторах навколо інтра– та екстрапанкреатичних нервів. Розповсюдженість первинної пухлини та статус регіонарних лімфатичних вузлів встановлювали згідно з 8–ю редакцією правил TNM–стадіювання для пухлин ВСДК [10]. Для матеріалу, видаленого при ПДЕ, оцінювали такі краї резекції: по перешийку підшлункової залози, по спільній жовчній протоці, по ложу верхніх брижових артерії та вени. Якщо пухлину виявляли на відстані менше ніж 1 мм від краю, останній вважали позитивним.

Враховуючи наявність видалених органокomплексів з морфологічно неоднозначною будовою, були використані імуногістохімічний метод, антитіла CDX2 (клон DAK–CDX2, Dako), Cytokeratin 7 (клон OV–TL 12/30, Dako), Cytokeratin 20 (клон KS20.8, Dako), EMA (клон E29, Dako), MUC2 (клон BSB–45, Bio SB), MUC5AC (клон 45M1, Dako) та система візуалізації Dako EnVision Flex. Для панкреатобіліарної аденокарциноми більш притаманний імунофенотип CK7+/EMA+, для інтестинальної – CK20+/CDX2+/MUC2+. Змішані імунофенотипи класифікували як переважно панкреатобіліарний або переважно інтестинальний тип [11].

Таблиця 1. Розподіл хворих за гістологічним типом пухлини

Гістологічний тип	Число хворих	
	абс.	%
Панкреатобіліарна аденокарцинома	35	42,7
Інтестинальна аденокарцинома	34	41,5
Залозисто-плоскоклітинна карцинома	3	3,7
Дискохезивна карцинома	2	2,4
Світлоклітинна аденокарцинома	2	2,4
Плоскоклітинна незроговіла карцинома	1	1,2
Високодиференційована нейроендокринна пухлина	3	3,7
Змішана нейроендокринна і ненеуроендокринна неоплазія	2	2,4

Таблиця 2. Клініко-патологоанатомічні характеристики двох основних типів аденокарцином ВСДК

Показник	Аденокарцинома				p	$\chi^2$	
	панкреатобіліарна		інтестинальна				
	абс.	%	абс.	%			
Кількість хворих	35	42,7	34	41,5			
Вік, роки ( $\bar{x} \pm SD$ )	61,9 $\pm$ 6,9		60,4 $\pm$ 9,4		0,42		
Стать	ж	17	48,6	13	38,2	0,39	0,75
	ч	18	51,4	21	61,8		
G	1	1	2,9	6	17,6	0,039	
	2	26	74,3	24	70,6		
	3	8	22,9	4	11,8		
pT	1	6	17,1	11	32,4	0,003	
	2	6	17,1	15	44,1		
	3	23	65,7	8	23,5		
pN	N0	15	42,9	19	55,9	0,28	
	N1-N2	20	57,1	15	44,1		

Для статистичного опрацювання результатів використано пакет програм Statistica 13. Результати описового аналізу кількісних параметрів наведені як оцінка вибіркового середнього (Mean) і стандартного відхилення (SD), а також як медіана (Median), верхній і нижній квартилі [Q1–Q3]. Статистичну значущість відмінностей оцінювали за допомогою t–критерію Ст'юдента або непараметричного U–критерію Манна–Вітні для незалежних вибірок, урахувавши розподіл даних. Різницю за якісними ознаками оцінювали за допомогою критерію  $\chi^2$  Пірсона. Відмінності вважали статистично значущими, якщо значення p перевищували 0,05.

### Результати

Серед 82 хворих, включених у дослідження, чоловіків було 42, жінок – 40. Середній вік хворих становив (61,1  $\pm$  8,1) року.

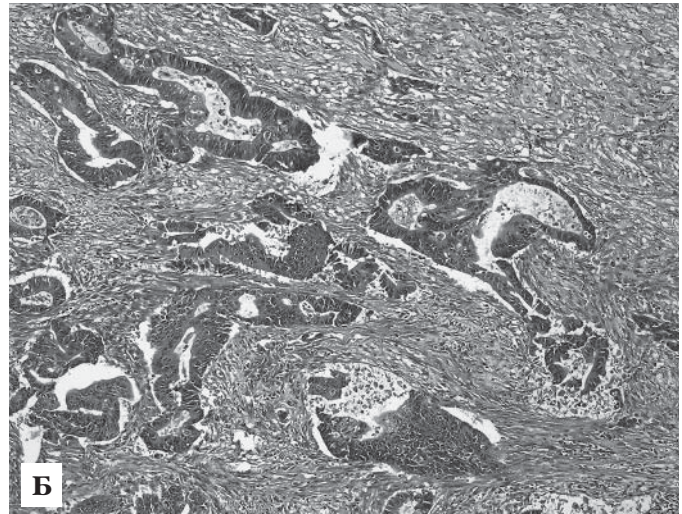
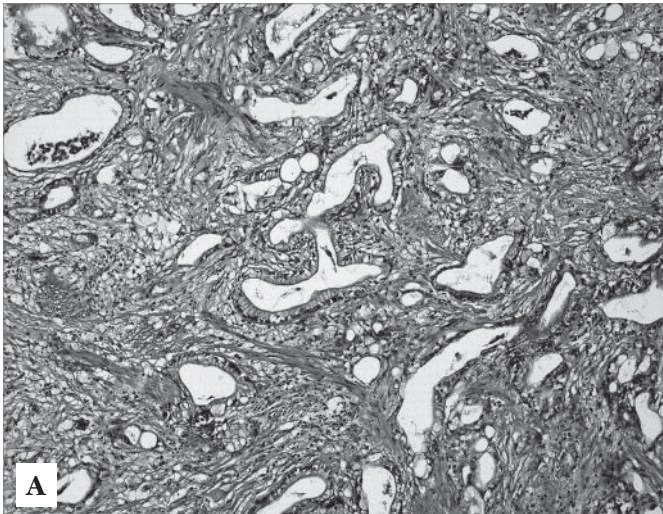
Парафінових блоків на 1 хворого виготовлено у середньому (12,1  $\pm$  3,4), у 25% хворих – менше 10 парафінованих блоків на одного хворого, у 75% – більше 15 парафінованих блоків на одного хворого.

Лімфатичних вузлів у 1 хворого досліджено у середньому (15,1  $\pm$  6,6), у 25% хворих – менше 10 лімфатичних вузлів у одного хворого, у 75% – більше 18 лімфатичних вузлів у одного хворого.

У залежності від гістологічної будови виявлено 8 різних гістологічних типів пухлин (табл. 1). Загалом частота аденокарцином панкреатобіліарного й інтестинального типів (див. рисунок) становила 84%: 42,7 і 41,5% відповідно.

Проведено аналіз клініко–патологоанатомічних характеристик аденокарцином панкреатобіліарного й інтестинального типів, які виявляли найчастіше (табл. 2).

Досліджені типи аденокарцином статистично значущо не відрізнялися за віком та статтю хворих ( $p > 0,05$ ). Водночас за ступенем гістологічного диференціювання та розповсюдженістю первинної пухлини між цими типами аденокарцином спостерігалась статистично значуща різниця ( $p < 0,05$ ). Серед аденокарцином панкреатобіліарного типу у 1,9 разу частіше виявляли пухлини з низьким рівнем гістологічного диференціювання (G3), ніж серед аденокарцином інтестинального типу – 22,9 і 11,8% відповідно, та у 2,8 разу частіше виявляли пухлини з більш розповсюдженим процесом (pT3a–T3b) – 65,7 і 23,5% відповідно. Також у пацієнтів з аденокарциномами панкреатобіліарного типу у 1,3 разу частіше, ніж у пацієнтів з аденокарциномами інтестинального типу, виявляли позитивний статус регіонарних лімфатичних вузлів – 57,1 і 44,1% відповідно, проте різниця за цим показником була статистично незначуща.



*Мікрофото.*

*Гістологічна будова аденокарциноми панкреатобіліарного (А) і інтестинального (Б) типів. Забарвлення гематоксилином і еозинном. ×200.*

### Обговорення

Згідно з даними літератури 15 – 17% ПДЕ виконують з приводу пухлин ВСДК. Ми отримали дещо більший показник виконаних ПДЕ з приводу пухлин ВСДК – 21,4%. Цілком ймовірно, що частота виявлення пухлин ВСДК більша загальноприйнятої в літературі. Частина пухлин цієї локалізації при місцево–розповсюджені процесі клінічно маскується під рак головки підшлункової залози. Навіть у разі виконання ендоскопічної біопсії не завжди, коли базуватися тільки на даних морфології, можна встановити, чи то пухлина ВСДК, чи то пухлина головки підшлункової залози. Це пов'язано з тим, що один із двох найчастіших гістологічних типів раку ВСДК, а саме панкреатобіліарний тип, гістологічно й імуногістохімічно подібний до протокової аденокарциноми підшлункової залози. Це пов'язано також із тим, що панкреатобіліарна аденокарцинома ВСДК розвивається з кінцевих відділів головної протоки підшлункової залози у зоні ампули ВСДК і, таким чином, біологічно подібна до протокової аденокарциноми підшлункової залози.

Ураховуючи ці морфологічні складнощі встановлення діагнозу, потрібно брати до уваги всі можливі клінічні подробиці: ендоскопічну, рентгенологічну картину, особливості морфологічної будови. Якщо мова йде про оцінку матеріалу, видаленого під час ПДЕ, дуже важливу роль відіграє макроскопічна оцінка резектованого органокмплексу. На цьому етапі дуже важливо за чітким алгоритмом проводити дослідження, для того щоб чітко виявити анатомічну локалізацію онкологічного процесу та взяти для подальшого гістологічного дослідження найбільш інформативні фрагменти тканини.

Отримані дані щодо розподілу пухлин ВСДК за гістологічним типом дають підставу для того, щоб виділити дві великі групи хворих: з панкреатобіліарними та інтестинальними аденокарциномами. У нашому дослідженні кількісно ці групи були майже однакові, а загалом таких пацієнтів було 84%. Диференціальна діагностика цих двох

гістологічних типів пухлин важлива, оскільки вони мають різний прогноз щодо перебігу захворювання та потребують різних схем хіміотерапії. Якщо дані морфологічного дослідження сумнівні, окрім гістологічного дослідження, може бути використане імуногістохімічне.

Потрібно знати, що, крім двох найбільш частих гістологічних типів пухлин ВСДК, зустрічаються рідкісні форми. Залозисто–плоскоклітинна та суто плоскоклітинна карциноми займають особливе місце. По–перше, сам факт виникнення плоскоклітинної карциноми у незвичному місці, по–друге, у разі необхідності призначення хіміотерапії на метастатичний плоскоклітинний компонент має бути використана відповідна схема. Дискохезивна карцинома так само рідкісна форма раку ВСДК, морфологічно подібна до дискохезивної карциноми шлунка, може імітувати фіброз та запальний процес. Світлоклітинна аденокарцинома – це пухлина, що складається із залозистих структур, які побудовані з клітин із дуже рясною оптично порожньою цитоплазмою, скоріше за все вона відноситься до панкреатобіліарного типу, адже аденокарциноми з подібною будовою зустрічаються у підшлунковій залозі. Нейроендокринні та змішані нейроендокринні і ненейроендокринні пухлини (MiNEN) характеризуються нейроендокринним компонентом різного ступеня злоякісності і потребують відповідних протоколів спостереження та хіміотерапевтичного лікування.

Дуже важливо, щоб із гістологічним матеріалом, отриманим із пухлин панкреатобіліарної зони, працювали лікарі–патологоанатоми, які мають достатній досвід роботи з даним типом патології. Це буде запорукою значного підвищення точності діагностики.

### Висновки

1. Злоякісні новоутворення ВСДК – це гетерогенна група пухлин.
2. Найбільш часто зустрічаються аденокарциноми панкреатобіліарного й інтестинального типів.

3. Панкреатобіліарна аденокарцинома являє собою більш агресивний гістологічний тип, ніж інтестинальна аденокарцинома.

**Етичне твердження.** Всі процедури, до виконання яких були залучені учасники дослідження, відповідали етичним стандартам інституційного дослідницького комітету Національного інституту хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова, а також Гельсінській декларації 1964 р. із змінами та доповненнями або порівнянним етичним стандартам.

**Фінансування.** Зовнішні джерела фінансування і підтримки не залучались. Гонорари або інші компенсації не виплачувались.

**Внесок авторів.** Всі автори зробили однаковий внесок у цю роботу.

**Конфлікт інтересів.** Автори, які взяли участь у цьому дослідженні, заявили, що у них немає конфлікту інтересів щодо цього рукопису.

**Згода на публікацію.** Всі автори прочитали і схвалили остаточний варіант рукопису та дали згоду на його публікацію.

## References

1. Rizzo A, Dadduzio V, Lombardi L, Ricci AD, Gadaleta-Caldarola G. Ampullary Carcinoma: An Overview of a Rare Entity and Discussion of Current and Future Therapeutic Challenges. *Curr Oncol*. 2021 Sep 1;28(5):3393–402. doi: 10.3390/curroncol28050293. PMID: 34590592; PMCID: PMC8482111.
2. Ahn DH, Bekaii-Saab T. Ampullary cancer: an overview. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014:112–5. doi: 10.14694/EdBook\_AM.2014.34.112. PMID: 24857067; PMCID: PMC4966534.
3. Ramai D, Ofosu A, Singh J, John F, Reddy M, Adler DG. Demographics, tumor characteristics, treatment, and clinical outcomes of patients with ampullary cancer: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) cohort study. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2019 Jun;65(2):85–90. doi: 10.23736/S1121–421X.18.02543–6. Epub 2018 Nov 27. PMID: 30488680.
4. Fedorenko ZP, Hulak LO, Mykhailovych YuY, Horokh YeL, Ryzhov AY, Sumkina OV, Kutsenko LB. Cancer in Ukraine, 2019–2020. Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics. *Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine*. [Internet]. 2021;22. Available from: [http://ncru.inf.ua/publications/BULL\\_22/index\\_e.htm](http://ncru.inf.ua/publications/BULL_22/index_e.htm). Ukrainian.
5. Lokuhetty D, White VA, Watanabe R, Cree IA, editors. *Digestive System Tumours: WHO Classification of Tumours (Medicine)*. 5th Edition, vol. 1. Lyon, France: WHO press; 2019. 635 p. ISBN 978–9283244998.
6. Reid MD, Balci S, Ohike N, Xue Y, Kim GE, Tajiri T, et al. Ampullary carcinoma is often of mixed or hybrid histologic type: an analysis of reproducibility and clinical relevance of classification as pancreatobiliary versus intestinal in 232 cases. *Mod Pathol*. 2016 Dec;29(12):1575–85. doi: 10.1038/modpathol.2016.124. Epub 2016 Sep 2. PMID: 27586202.
7. Zhou Y, Li D, Wu L, Si X. The histopathologic type predicts survival of patients with ampullary carcinoma after resection: A meta-analysis. *Pancreatology*. 2017 Mar–Apr;17(2):273–8. doi: 10.1016/j.pan.2017.01.007. Epub 2017 Jan 20. PMID: 28131524.
8. Duan Z, Zhang Y, Tang Y, Gao R, Bao J, Liang B. Adjuvant therapy for periampullary carcinoma and the significance of histopathological typing: A systematic review. *Transl Oncol*. 2022 Jun;20:101414. doi: 10.1016/j.tranon.2022.101414. Epub 2022 Apr 6. PMID: 35397420; PMCID: PMC9006738.
9. Bronsert P, Kohler I, Werner M, Makowiec F, Kuesters S, Hoepfner J, et al. Intestinal-type of differentiation predicts favourable overall survival: confirmatory clinicopathological analysis of 198 periampullary adenocarcinomas of pancreatic, biliary, ampullary and duodenal origin. *BMC Cancer*. 2013 Sep 22;13:428. doi: 10.1186/1471–2407–13–428. PMID: 24053229; PMCID: PMC3849372.
10. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer; 2017. 1032 p. ISBN 978–3–319–40617–6.
11. Manohar KM, Sasikala M, Anuradha S, Ramji C, Sashidhar RB, Rao GV, et al. MUC1, CK20, and CDX2 immunohistochemical markers can subclassify periampullary carcinomas into pancreaticobiliary, intestinal, and mixed subtypes. *Indian J Pathol Microbiol*. 2021 Oct–Dec;64(4):693–701. doi: 10.4103/IJPM.IJPM\_726\_20. PMID: 34673588.

Надійшла 05.05.22