

Морфометричний аналіз «панцитокератин-позитивних» неопластичних уражень лімфатичних вузлів шиї

О. В. Пославська, І. С. Шпонька, П. О. Гриценко, О. А. Алексєєнко

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

Метастази раку в лімфатичні вузли шиї з невідомим первинним джерелом є гістологічним діагнозом метастатичної карциноми без іншої клінічної маніфестації злочасного процесу. Крім ротоглотки та носоглотки метастаз у лімфатичні вузли шиї може виходити з будь-якого місця голови та шиї, а також іншого органа. Такі раки найчастіше діагностуються між п'ятим і сьомим десятиліттям із піком захворюваності в шостому та залишаються актуальною діагностичною проблемою.

Мета роботи – дослідити комплекс морфологічних, морфометричних та імуногістохімічних характеристик елементів панцитокератин-позитивної пухлинної тканини метастатичного походження в лімфатичних вузлах шиї для вдосконалення діагностичних алгоритмів.

Матеріали та методи. Здійснили ретроспективне дослідження 41 випадку неопластичних уражень лімфатичних вузлів шиї без інших клінічних маніфестацій первинної локалізації за період із серпня 2016 по липень 2017 р. Середній вік пацієнтів становив $47,68 \pm 16,41$ року (медіана 46).

Результати. Плоскоклітинні карциноми голови та шиї мають доступну візуалізацію та рідкісні фенотипи, що продукують метастатичні клітини раніше за збільшення первинного вогнища (тільки 2 з 41), тому не повинні підпадати під шифри раків невідомої первинної локалізації. Але кількість спостережень метастатичних уражень лімфатичних вузлів шиї 3 категорії «підтверджений рак невідомої первинної локалізації» нашого регіону істотно перевищує показники світової статистики внаслідок неповного обстеження пацієнтів на «добіопсійному» етапі.

Висновки. У діагностиці Cytokeratin, Pan AE1/AE3 (+) метастатичних уражень лімфатичних вузлів доцільно використовувати поряд із первинною панеллю ІГХ маркерів (Cytokeratin, Pan AE1/AE3, Vimentin, CD45, S100) об'єктивні параметри ядер пухлинних клітин (площа, периметр, коефіцієнт «круглості»), порівнюючи їх із розмірами звичайних лімфоцитів. Це зменшує суб'єктивність оцінювання та суттєво допомагає визначити діагностичний алгоритм другого етапу ІГХ дослідження.

Ключові слова: раки невідомої первинної локалізації, лімфатичні вузли шиї, ImageJ.

Патологія. – 2017. – Т. 14, № 3(41). – С. 287–292

DOI: 10.14739/2310-1237.2017.3.118730

E-mail: alexandra.poslavskaya@gmail.com

Морфометрический анализ «панцитокератин-позитивных» неопластических поражений лимфатических узлов шеи

А. В. Пославская, И. С. Шпонька, П. А. Гриценко, А. А. Алексеевко

Метастаз рака в лимфатические узлы шеи из неизвестного первичного источника является гистологическим диагнозом метастатической карциномы без другой клинической манифестации злокачественного процесса. Кроме ротоглотки и носоглотки метастаз в лимфатические узлы шеи может исходить из любого места головы и шеи, а также иного органа. Такие раки чаще диагностируются между пятым и седьмым десятилетием с пиком заболеваемости в шестом и остаются актуальной диагностической проблемой.

Цель работы – исследовать комплекс морфологических, морфометрических и иммуногистохимических характеристик элементов панцитокератин-позитивной опухолевой ткани метастатического происхождения в лимфатических узлах шеи для усовершенствования диагностических алгоритмов.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 41 случая неопластических поражений лимфатических узлов шеи без других клинических манифестаций первичной локализации за период с августа 2016 по июль 2017 г. Средний возраст пациентов составил $47,68 \pm 16,41$ года (медіана 46).

Результаты. Плоскоклеточные карциномы головы и шеи имеют доступную визуализацию и редкие фенотипы, продуцирующие метастатические клетки ранее увеличения первичного очага (только 2 из 41), поэтому не должны подпадать под шифры раков неизвестной первичной локализации. Но количество наблюдаемых метастатических поражений лимфатических узлов шеи 3 категории «подтвержденный рак неизвестной первичной локализации» нашего региона значительно превышает показатели мировой статистики в результате неполного обследования пациентов на «добіопсійном» этапе.

Выводы. В диагностике Cytokeratin, Pan AE1/AE3 (+) метастатических поражений лимфатических узлов целесообразно использовать наряду с первичной панелью ІГХ маркеров (Cytokeratin, Pan AE1/AE3, Vimentin, CD45, S100) объективные параметры ядер опухолевых клеток (площадь, периметр, коэффициент «округлости»), сравнивая их с размерами обычных лимфоцитов. Это уменьшает субъективность оценки и существенно помогает определить диагностический алгоритм второго этапа ІГХ исследования.

Ключевые слова: раки неизвестной первичной локализации, лимфатические узлы шеи, ImageJ.

Патология. – 2017. – Т. 14, № 3(41). – С. 287–292

Morphometric analysis of “pancitokeratin-positive” neoplastic lesions of the lymph nodes of the neck

O. V. Poslavska, I. S. Shponka, P. A. Hritsenko, O. A. Alekseenko

Cancer metastasis to the lymph nodes of the neck from an unknown primary source is a histological diagnosis of metastatic carcinoma without another clinical manifestation of the malignant process. In addition to the oropharynx and nasopharynx,

Key words: neoplasms, lymph nodes, ImageJ.

Pathologia 2017; 14 (3), 287–292

metastasis to the lymph nodes of the neck can come from anywhere in the head and neck, as well as another organ. Such cancers are more often diagnosed between the fifth and seventh decades with a peak incidence in the sixth and remain an actual diagnostic problem.

The aim of the work was to investigate the complex of morphological, morphometric and immunohistochemical characteristics of elements of pancitokeratin-positive tumor tissue of metastatic origin in the lymph nodes of the neck for the improvement of diagnostic algorithms.

Materials and methods. A retrospective analysis of 41 cases of neoplastic lesions of the lymph nodes of the neck was made without other clinical manifestations of primary localization during the period August 2016 – July 2017. The mean age of the patients was 47.68 ± 16.41 years (median 46).

Results. Squamous cell carcinomas of the head and neck have an accessible visualization and rare phenotypes that produce metastatic cells before the increase in the primary focus (only 2 of 41), therefore should not fall under the ciphers of cancers of unknown primary localization. But the number of observations of metastatic lesions of the lymph nodes in the neck of category 3 “confirmed cancer of unknown primary localization” of our region is much higher than the world statistics, as a result of incomplete examination of patients at the “pre-biopsy stage”.

Conclusions. In the diagnosis of Cytokeratin, PAN AE1 / AE3 (+) metastatic lesions of the lymph nodes, it is advisable to use objective parameters of the nuclei of tumor cells (area, perimeter, roundness coefficient) along with the primary panel of IGH markers (Cytokeratin, PAN AE1 / AE3, Vimentin, CD45, S100), comparing them with the size of conventional lymphocytes. This reduces the subjectivity of the evaluation and significantly helps to determine the diagnostic algorithm of the second stage of the IHC study.

Рак із невідомою первинною локалізацією (РНПЛ) визначається як метастатичний рак без відомої ділянки походження. Національним інститутом із догляду за здоров'ям (National Institute for Health and Care Excellence (NICE)) на підставі визначення рівня діагностичних заходів відокремлені три різні підгрупи РНПЛ. У першій категорії («злоякісні новоутворення невідомого походження») пацієнти отримували діагноз на підставі тільки клінічного обстеження. У другій категорії («попередній РНПЛ») пацієнти проходили, принаймні, рутинні морфологічні дослідження, тобто метастатичний рак був підтверджений цитологічно або гістологічно, але походження залишилось невідомим. У третій категорії («підтверджений РНПЛ») метастатичний рак підтверджений гістопатологічно, та всі відповідні спеціалізовані дослідження (наприклад ІГХ) не змогли визначити місце походження. Частота цих підтипів РНПЛ невідома, але, за даними різних авторів, 3 категорія – саме «підтверджений РНПЛ» – є рідкістю. Але різні фактори можуть впливати на діагностичний пошук, запобігаючи виконанню повного алгоритму необхідних діагностичних заходів, наприклад, серед людей похилого віку до 50 % онкологічних захворювань можуть бути класифіковані як «злоякісні новоутворення невідомого походження» [1–3].

Підвищення частоти захворюваності на РНПЛ за останні десятиріччя спостерігалась у розвинутих країнах, і це пов'язано з досягненнями в діагностичних заходах. За останні роки показники смертності таких осіб трохи знизились, але все одно залишаються надто високими, і більшість пацієнтів мають поганий прогноз [4–6].

Метастази раку в лімфатичні вузли шиї з невідомим первинним джерелом є гістологічним діагнозом метастатичної карциноми без іншої клінічної маніфестації злоякісного процесу. Крім ротоглотки та носоглотки, метастаз у лімфатичні вузли шиї може виходити з будь-якого місця голови та шиї, а також іншого органа. Такі раки найчастіше діагностуються між п'ятим і шостим десятиліттям із піком захворюваності в шостому десятилітті та залишаються актуальною діагностичною проблемою [7,8].

Мета роботи

Дослідити комплекс морфологічних, морфометричних та імуногістохімічних характеристик елементів панцитокератин-позитивної пухлинної тканини метастатичного походження в лімфатичних вузлах шиї для вдосконалення діагностичних алгоритмів.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили ретроспективне дослідження 41 випадку неопластичних уражень лімфатичних вузлів шиї (ЛВШ) (у 4 випадках поєднане з надключичною ділянкою) без інших клінічних маніфестацій первинної локалізації, тобто належали до першої категорії «злоякісні новоутворення невідомого походження» (пацієнти отримали діагноз на підставі проведення лише клінічного обстеження).

Всі зразки були доставлені в морфологічний відділ лікувально-діагностичного центру ТОВ «Аптеки медичної академії» (м. Дніпро) після первинного морфологічного дослідження для ІГХ диференційної діагностики за період із серпня 2016 по липень 2017 р. Середній вік пацієнтів становив $47,68 \pm 16,41$ року (медіана 46).

Морфометричний метод. Камерою для мікроскопа Zeiss Primo Star – AxioCam ERc 5s із ліцензованим програмним забезпеченням ZEN 2 (blue edition) інформативні поля зору зафіксовані в форматі JPG та опрацьовані у програмі ImageJ із визначенням периметра, площі та круглості ядер (рис. 1) згідно з методикою, що описана в публікаціях [9,10].

Імуногістохімічний метод. ІГХ дослідження здійснили згідно з протоколами компанії ThermoScientific (TS), (США). У зрізах завтовшки 4 мкм використовували систему візуалізації Lab Vision Quanto (TS, США) з виявленням білкового ланцюга за допомогою DAB Quanto Chromogen (TS, США). Характеристики моноклональних антитіл занесені в *таблицю 1*.

Статистичний аналіз. Показники розмірів площин, периметрів і коефіцієнта круглості клітин зазначали статистичного опрацювання у програмах

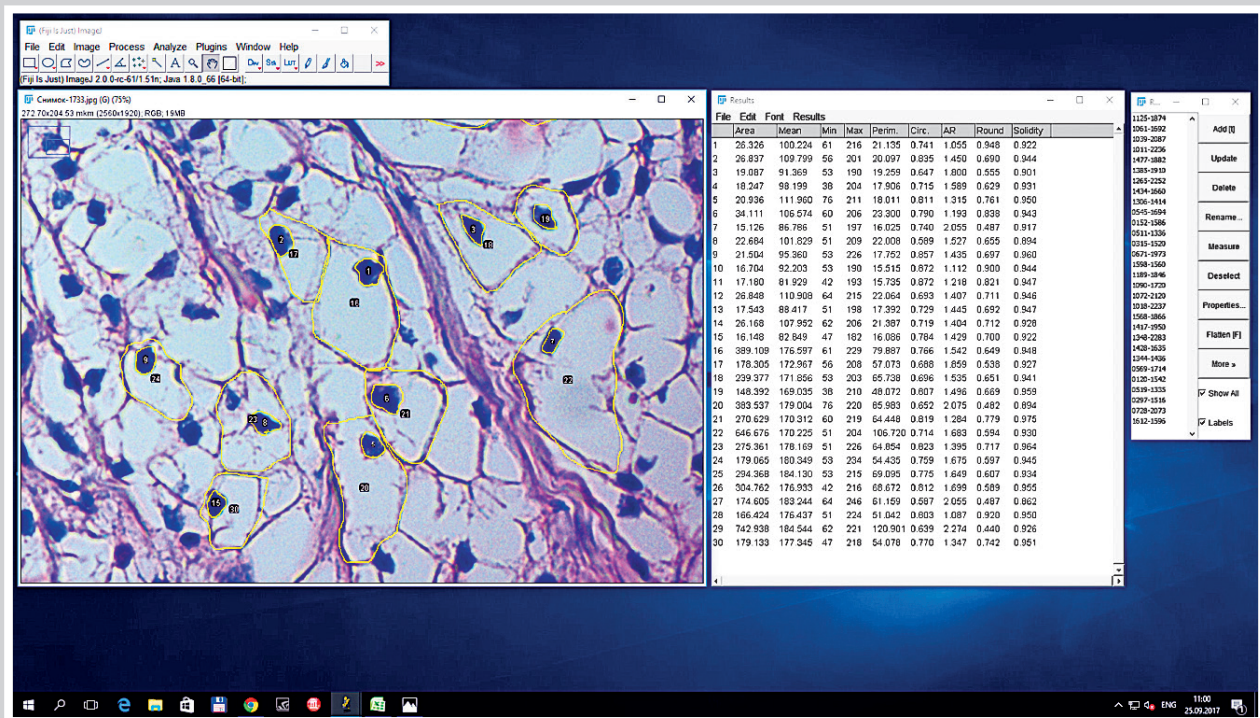


Рис. 1. Визначення параметрів клітин та їхніх ядер метастазу світлоклітинного раку в лімфатичні вузли шиї програмою ImageJ.

ImageJ і Microsoft Excel із розрахунком мінімального, максимального, медіани, середнього арифметичного та стандартного відхилення.

Результати та їх обговорення

Для розрахунку еталона розмірів звичайної лімфоїдної тканини в мікрофотографіях зрізів ЛВШ із кортикальною гіперплазією (без непластичного ушкодження) у програмі ImageJ визначені морфометричні параметри звичайних лімфоцитів для дальшого порівняння їхніх розмірів із параметрами непластичних клітин (табл. 2). Окрім площі та периметра об'єктів ця програма дає можливість розрахувати коефіцієнти «круглості», що надає більшу інформацію про варіант відмінності пухлинних клітин порівняно з лімфоїдною тканиною (рис. 2 А).

Показники таблиці 2 демонструють невеликі за площею $16,738 \pm 2,693$ мкм² (від 11,708 до 23,028 мкм²) і периметром $15,993 \pm 1,541$ мкм (від 13,127 до 19,008 мкм), здебільшого однакові (невеликі стандартні відхилення), помірної круглості ($0,746 \pm 0,098$) клітини, що були відібрані як еталони оцінювання параметрів для неопластичних клітин.

Для встановлення лінії детермінації РБПЛ використана первинна панель ІГХ маркерів до проміжних філаментів Cytokeratin, Pan AE1/AE3 (епітеліальне походження), загального лейкоцитарного антигена CD45 (гемопоетичне), Vimentin (мезенхімальне), S100 (меланоцитарне). Окрім позитивності на ці маркери (для зменшення суб'єктивності оцінювання) ми розраховували середні розміри ядер неопластичних клітин у програмі ImageJ.

Таблиця 1. Первинні моноклональні антитіла

| Первинні антитіла | Клон (розведення) | Локалізація специфічної реакції |
|-------------------|-------------------|---------------------------------|
| Cytokeratin, Pan | AE1/AE3 (1:200) | Цитоплазма |
| Vimentin | V9 (1:250) | Цитоплазма |
| CD45 | Ab-3 (1:200) | Мембрана |
| S100 | Ab-1 (1:100) | Цитоплазма |

Таблиця 2. Показники морфометричного дослідження звичайних лімфоцитів лімфатичних вузлів шиї у програмі ImageJ, мкм², мкм

| Показники морфометрії лімфоцитів ЛВШ | Площа (мкм ²) | Периметр (мкм) | Коефіцієнт «круглості» (параметр ImageJ) |
|--------------------------------------|---------------------------|----------------|--|
| Середнє значення | 16,738 | 15,993 | 0,746 |
| Стандартне відхилення | 2,693 | 1,541 | 0,098 |
| Мінімальне значення | 11,708 | 13,127 | 0,514 |
| Максимальне значення | 23,028 | 19,008 | 0,927 |

Перша ланка ІГХ дослідження (Cytokeratin, Pan AE1/AE3; Vimentin; CD45, S100) виявила 5 доволі різних фенотипів метастатичних уражень:

- 10 із 41 (24,39 %) Cytokeratin, Pan AE1/AE3 – позитивних (+); Vimentin – строго негативних (-), CD45 (-) – негативних, S100 (-) – негативних;
- 4 з 41 (9,8 %) Cytokeratin, Pan AE1/AE3 – позитивних (+); Vimentin – позитивних (+); CD45 (-) – негативних; S100 (-) – негативних;
- 23 з 41 (56,10 %) Cytokeratin, Pan AE1/AE3 – негативних (-); Vimentin – частково позитивних (+/-), CD45 (+) – позитивних; S100 (-) – негативних;
- 2 з 41 (4,88 %) Cytokeratin, Pan AE1/AE3 – негативних (-); Vimentin – строго позитивних (+); CD45 (-) – негативних, S100 (+) – позитивних;

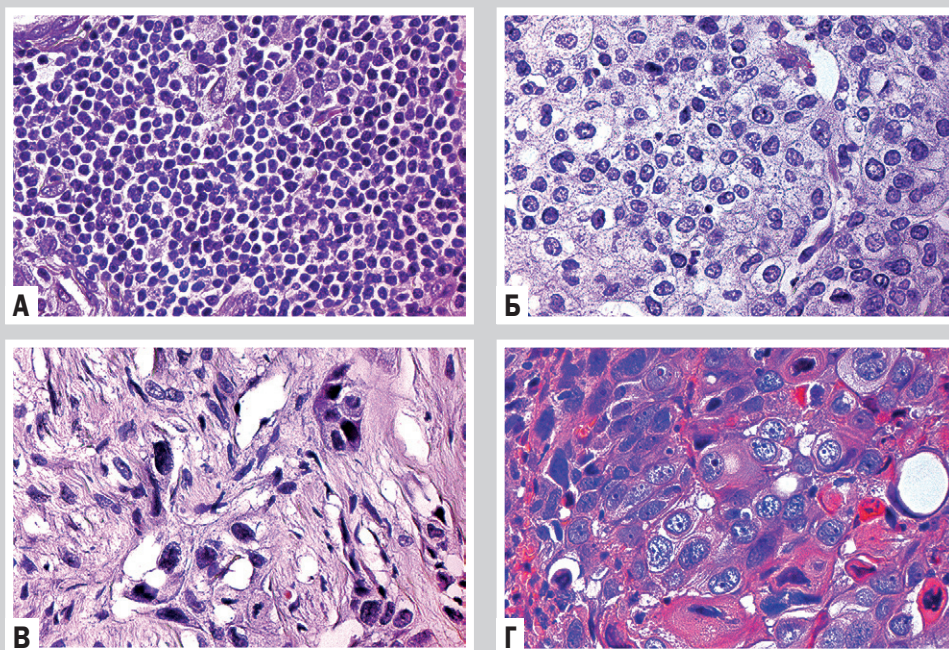


Рис. 2.
А. Лімфоцити лімфатичного вузла шиї, забарвлення Г-Е, (×400).

Б. Поліморфноядерні клітини середнього розміру та помірно круглості з фенотипом Cytokeratin, Pan (+), Vimentin (-), CD45 (-), S100 (-), Г-Е, (×400).

В. Поодинокі анапластичні Cytokeratin, Pan (+), Vimentin (-) клітини серед фіброзної тканини, Г-Е, (×400).

Г. Метастаз помірно диференційованого плоскоклітинного раку легенів із крупними клітинами, фенотип Cytokeratin, Pan (+), Vimentin (-), CD45 (-), S100 (-), Г-Е, (×400).

– 2 з 41 (4,88 %) Cytokeratin, Pan AE1/AE3 – негативних (-); Vimentin – строго позитивних (+); CD45 (-) – негативних, S100 (-) – негативних.

Перші два фенотипу, Cytokeratin, Pan AE1/AE3 «+» ушкоджень (14 із 41, 34,15 %) характеризувались «епітеліоїдною» формою (круглі або овальні клітини), що мали розташування «гніздами» та десмопластичну реакцію строми із судинами, які підтримували трофіку та розділяли пухлинну тканину на групи однорідних клітин. Вони поділялися на Vimentin – строго негативні (-) та Vimentin позитивні (+), і таким чином будуть проаналізовані далі.

За середніми розмірами ядер клітин із фенотипу Cytokeratin, Pan AE1/AE3 – позитивних (+); Vimentin – строго негативних (-), CD45 (-) – негативних, S100 (-) – негативних (всього 10) можна було виділити 3 підгрупи.

1.1 Підгрупа (1 із 10 спостережень) характеризувалась невеликими розмірами ядер, які тільки в 1,5 раза перевищували звичайні лімфоцити ЛВШ. Пухлинна тканина складалась із поліморфноядерних клітин ($26,611 \pm 10,182 \text{ мкм}^2$ і $22,684 \pm 7,902 \text{ мкм}$), що мали форму ближчу до овальної ($0,615 \pm 0,099$). Діагноз, який відповідав такому розміру, був метастазом помірно диференційованої інфільтруючої протокової аденокарциноми молочної залози.

1.2 Розміри ядер другої підгрупи (6 із 10 спостережень) варіювали від $32,423$ до $41,138 \text{ мкм}^2$ за площею та від $23,283$ до $25,014 \text{ мкм}$ за периметром (тобто в 2,5–3 рази більші, ніж нормальні лімфоцити (рис. 2 Б), коефіцієнт круглості змінювався за формою: від овальних до круглих клітин (від 0,690 до 0,754). Діагнози другого етапу ІГХ у цій підгрупі відзначились втратою ступеня диференціювання та здебільшого відповідали низькодиференційованим формам раку та інколи являли собою лише окремі групи клітин серед фіброзної тканини (рис. 2 В) (у 3 випадках вдалося встановити напрям аденогенного диференціювання (СК7(+)) раки,

але тільки одна аденокарцинома експресувала органоспецифічний антиген яєчників), в 1 – напрям плоскоклітинного (НМВ(+)) спостереження), інші 2 виявилися зовсім недиференційованими раками).

1.3 Третя підгрупа з великими ядрами (в 3,5–4,5 рази більші за звичайні лімфоцити) представлена 2 плоскоклітинними раками та нейроендокринним варіантом (3 з 10): розміри ядер коївались від $48,184$ до $62,725 \text{ мкм}^2$ за площею та від $27,696$ до $32,903 \text{ мкм}$ за периметром; цікавою виявилася зміна коефіцієнта круглості зі збільшенням розміру (чим менші клітини, тим цей показник був «кругліший» (від 0,745 до 0,687). Але лише в 1 випадку вдалося припустити органоспецифічне диференціювання – плоскоклітинний рак легенів (рис. 2 Г).

Фенотип Cytokeratin, Pan AE1/AE3 – позитивний (+); Vimentin – позитивний (+), CD45 (-) – негативний, S100 (-) – негативний представлений чотирма різними варіантами пухлинного процесу.

Перший (1 із 14 спостережень, 7,41 %) представлений світлим поліморфними клітинами великих розмірів з оптично пустою цитоплазмою та чіткими межами (площа $150,886 \pm 70,252 \text{ мкм}^2$ і периметр $49,956 \pm 11,324 \text{ мкм}$, коефіцієнт круглості 0,618 (показник значно менше одиниці в наслідок поліморфізму), а також корявими ядрами середніх розмірів (площа $20,164 \pm 7,386 \text{ мкм}^2$ і периметр $18,398 \pm 5,654 \text{ мкм}$, коефіцієнт круглості 0,633) щодо звичайних лімфоцитів ЛВШ (рис. 1). Діагноз після другої панелі ІГХ виявився метастазом світлоклітинного нирковоклітинного раку.

Другий представник такого фенотипу (1 із 14 спостережень, 7,41 %) мав подібні параметри ядер середнього розміру (1,5 раза більше лімфоцитів), як-от: площа $27,738 \pm 8,373 \text{ мкм}^2$ і периметр $21,596 \pm 5,753 \text{ мкм}$, коефіцієнт круглості 0,629, але істотно менші клітини зі скудною еозинофільною цитоплазмою, що після другої ланки ІГХ відповідало метастазу папілярного раку щитоподібної залози.

Наступні варіанти Cytokeratin, Pan AE1/AE3 (+); Vimentin (+), CD45 (-), S100 (-) фенотипу (2 з 14 спостережень, 14,29 %) мали у 2,5–3 рази більші, ніж лімфоцити, круглі ядра (площа $41,138 \pm 5,447$ мкм² і периметр $25,014 \pm 2,353$ мкм, коефіцієнт круглості 0,754) і відповідали метастазам недиференційованого раку аденогенного походження.

Аналізуючи процеси метастазування в лімфатичні вузли шиї для РБПЛ різних літературних джерел [1–5], спостерігали тенденцію до абсолютної більшості серед метастатичних процесів саме плоскоклітинних варіантів диференціювання. У нашому дослідженні за рік ми отримали тільки 3 плоскоклітинні карциноми з 14 Cytokeratin, Pan AE1/AE3 «+» ушкоджень (21,43 %), а інші аденогенні або недиференційовані карциноми. Із цих трьох тільки в одному випадку органоспецифічна локалізація встановлена з певною вірогідністю (легені). На підставі цього вважаємо: плоскоклітинні карциноми голови та шиї мають доступну візуалізацію та, вірогідно, вкрай рідкі фенотипи, котрі продукують метастатичні клітини раніше, збільшення первинного вогнища, що висувається як одна з теорій розвитку РБПЛ.

Звертаючись до класифікації NICE [7], що розподіляє всі РБПЛ на 3 категорії за ступенем верифікованості, можна підсумувати: за рік дослідження 41 біоптату пацієнтів із збільшеними лімфатичними вузлами шиї без іншої клінічної маніфестації, тобто ті пухлини, що мали 1 категорію РБПЛ «злюкисні новоутворення невідомого походження», після 1 етапу ІГХ розподілились на 2 підгрупи:

1) інші «не раки» (27 із 41; 65,85 %) з фенотипами Cytokeratin, Pan AE1/AE3 (-); Vimentin (+/-) або (+), CD45 (+) або (-), S100 (-) або (+): а саме: 23 лімфоми, 2 меланоми, 2 саркоми;

2) категорія 2 «попередній РНПЛ» (14 із 41; 34,15 %) із фенотипами Cytokeratin, Pan AE1/AE3 (+); Vimentin (-) або (+), CD45 (-), S100 (-).

Після другого етапу ІГХ із 14 спостережень «попередніх РНПЛ» 9 (64,29 %) залишилось без встановленої точної первинної локалізації з діагнозами: метастаз недиференційованого раку, метастаз помірно або низькодиференційованої аденокарциноми, метастаз помірно або низькодиференційованого плоскоклітинного раку без реакцій з органоспецифічними маркерами, метастаз недиференційованого аденогенного раку. До того ж тільки 2 спостереження з цієї когорти попали у список «сприятливих фенотипів» як плоскоклітинна карцинома, що вражає лімфатичні вузли шиї. Треба відзначити, більшість пацієнтів тільки після такого «незрозумілого» заключення ІГХ аналізу біоптатів спеціалісти направляють «на пошук локалізації» – КТ, МРТ тощо, навівно розраховуючи на відповідь морфолога, забуваючи про клініко-морфологічний підхід до формування діагнозу. Як результат, такі випадки потрапляють у категорію 3 «підтверджений РНПЛ», спотворюючи показники світової статистики.

Висновки

1. У діагностиці Cytokeratin, Pan AE1/AE3 (+) метастатичних уражень лімфатичних вузлів доцільно

використовувати поряд із первинною панеллю ІГХ маркерів (Cytokeratin, Pan AE1/AE3, Vimentin, CD45, S100) морфометричні параметри ядер пухлинних клітин (площа, периметр, коефіцієнт «круглості»), порівнюючи їх із розмірами звичайних лімфоцитів. Опрацювання цифрових мікрофотографій зрізів у програмі ImageJ, що у вільному доступі, не потребує додаткових економічних витрат, зменшує суб'єктивність оцінювання та суттєво допомагає визначити діагностичний алгоритм другого етапу ІГХ дослідження.

2. Плоскоклітинні карциноми голови та шиї мають доступну візуалізацію та рідкісні фенотипи, що продукують метастатичні клітини раніше за збільшення первинного вогнища (тільки 2 з 41 спостереження збільшення лімфатичних вузлів без інших клінічних маніфестацій), тому не повинні підпадати під шифри раків невідомої первинної локалізації.

2. Кількість спостережень метастатичних уражень лімфатичних вузлів шиї 3 категорії «підтверджений рак невідомої первинної локалізації» нашого регіону значно перевищує показники світової статистики внаслідок неповного обстеження пацієнтів на «добіопсійному» етапі.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні фенотипів неопластичних уражень лімфатичних вузлів інших локалізацій щодо раків без встановленої первинної локалізації, порівнянні даних наших досліджень зі світовими показниками та аналізі можливих факторів впливу.

Фінансування. Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри патологічної анатомії і судової медицини ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» «Розробка діагностичних та прогностичних критеріїв новоутворень різних локалізацій з урахуванням біологічних показників активності пухлинного процесу» (номер державної реєстрації 0116U002827, термін виконання 2016–2018).

Список літератури

- [1] Cancer of unknown primary (CUP) presenting as a Spigelian hernia: a case report / A. Carollo, T. Rosenkranz, D.J. Smith // *J Surg Case Rep.* – 2017. – Vol. 2017. – №4. – P. rjw218.
- [2] Carcinoma of Unknown Primary Site: Outcomes in Patients with a Colorectal Molecular Profile Treated with Site Specific Chemotherapy / F.A. Greco, W.J. Lenington, D.R. Spigel et al. // *Journal of Cancer Therapy.* – 2012. – Vol. 3. – P. 37–43.
- [3] Health service utilisation and investigations before diagnosis of cancer of unknown primary (CUP): A population-based nested case-control study in Australian Government Department of Veterans' Affairs clients / C.M. Vajdic, A.L. Schaffer, T.A. Dobbins et al. // *Cancer Epidemiol.* – 2015. – Vol. 39. – №4. – P. 585–592.
- [4] Lin F. Immunohistochemistry in Undifferentiated Neoplasm / Tumor of Uncertain Origin / F. Lin, H. Liu // *Arch Pathol Lab Med.* – 2014. – Vol. 138. – P. 1583–1610.
- [5] Molecular assignment of tissue of origin in cancer of unknown primary may not predict response to therapy or outcome: a systematic literature review / G. Pentheroudakis, F.A. Greco, N. Pavlidis // *Cancer Treat Rev.* – 2009. – Vol. 35. – №3. – P. 221–227.
- [6] Performance and clinical evaluation of the 92-gene real-time PCR assay for tumor classification / M.G. Erlander, X.-J. Ma, N.C. Kesty et al. // *The Journal of Molecular Diagnostics.* – 2011. – Vol. 13. – №5. – P. 493–502.
- [7] Vajdic C.M. Cancer of unknown primary site / C.M. Vajdic, D. Goldstein // *Aust Fam Physician.* – 2015. – Vol. 44. – №9. – P. 640–643.
- [8] Varadhachary G.R. Cancer of unknown primary site / G.R. Varadhachary, M.N. Raber // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371. – P. 757–765.
- [9] Пославська О.В. Методологія використання програмного забезпечення для аналізу цифрових мікро-фотографій на базі курсу патоморфології з метою підвищення професійного рівня студентів, аспірантів, здобувачів вищих медичних закладів / О.В. Пославська // *Морфологія.* – 2015. – Т. 9. – №3. – С. 122–126.

- [10] Пославська О.В. Визначення лінійних розмірів та площ окремих морфологічних об'єктів на мікрофотографіях за допомогою програми ImageJ / О.В. Пославська // Морфологія. – 2016. – Т. 10. – №3. – С. 377–381.

References

- [1] Carollo, A., Rosenkranz, T., & Smith, D. J. (2017) Cancer of unknown primary (CUP) presenting as a Spigelian hernia: a case report. *J Surg Case Rep*, 2017(4), rjw218. doi: 10.1093/jscr/rjw218.
- [2] Greco, F. A., Lenington, W. J., Spigel, D. R., Varadhachary, G. R., & Hainsworth, J. D. (2012) Carcinoma of Unknown Primary Site: Outcomes in Patients with a Colorectal Molecular Profile Treated with Site Specific Chemotherapy. *Journal of Cancer Therapy*, 3, 37–43. doi: 10.4236/jct.2012.31005.
- [3] Vajdic, C. M., Schaffer, A. L., Dobbins, T. A., Ward, R. L., Er, C. C., & Pearson, S. A. (2015) Health service utilisation and investigations before diagnosis of cancer of unknown primary (CUP): A population-based nested case-control study in Australian Government Department of Veterans' Affairs clients. *Cancer Epidemiol*, 39(4), 585–592. doi: 10.1016/j.canep.2015.02.006.
- [4] Lin, F., & Haiyan, Liu. (2014) Immunohistochemistry in Undifferentiated Neoplasm / Tumor of Uncertain Origin. *Arch Pathol Lab Med.*, 138, 1583–1610. doi: 10.5858/arpa.2014-0061-RA.
- [5] Pentheroudakis, G., Greco, F. A., & Pavlidis, N. (2009) Molecular assignment of tissue of origin in cancer of unknown primary may not predict response to therapy or outcome: a systematic literature review. *Cancer Treat Rev.*, 35(3), 221–227. doi: 10.1016/j.ctrv.2008.10.003.
- [6] Erlander, M. G., Ma, X. J., Kesty, N. C., Bao, L., Salunga, R., & Schnabel, C. A. (2011) Performance and clinical evaluation of the 92-gene real-time PCR assay for tumor classification. *The Journal of Molecular Diagnostics*, 13(5), 493–502. doi: 10.1016/j.jmoldx.2011.04.004.
- [7] Vajdic, C. M., & Goldstein, D. (2015) Cancer of unknown primary site. *Aust Fam Physician*, 44(9), 640–643.
- [8] Varadhachary, G. R., & Raber, M. N. (2014) Cancer of unknown primary site. *N. engl. J. Med.*, 371, 757–765. doi: 10.1056/NEJMra1303917.
- [9] Poslavskaya, O. V. (2015) Metodolohiia vykorystannia prohramnoho zabezpechennia dlia analizu tsyfrovyykh mikrofotohrafii na bazi kursu patomorfologii z metoiu pidvyshchennia profesiinoho rivnia studentiv i naukovtsiv [Methodology for the use of software for the analysis of digital micrographs on the base of pathomorphology course in order to increase the professional level of students and scientists]. *Morpholohiia*, 9(3), 122–6. [in Ukrainian].
- [10] Poslavskaya, O. V. (2016) Vyznachennia liniinykh rozmiriv ta ploschch okremykh morfologichnykh ob'ektiv na mikrofotohrafiiakh za dopomohoiu prohramy ImageJ [Determination of linear dimensions and square surfaces areas of morphological objects on micrographs using ImageJ software]. *Morpholohiia*, 10(3), 377–81. [in Ukrainian].

Відомості про авторів:

Пославська О. В., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної анатомії і судової медицини, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Шпонька І. С., д-р мед. наук, професор каф. патологічної анатомії і судової медицини, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Грищенко П. О., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної анатомії і судової медицини, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Алексеєнко О. А., канд. мед. наук, зав. каф. патологічної анатомії і судової медицини, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Сведения об авторах:

Пославская А. В., канд. мед. наук, доцент каф. патологической анатомии и судебной медицины, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Шпонька И. С., д-р мед. наук, профессор каф. патологической анатомии и судебной медицины, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Грищенко П. А., канд. мед. наук, доцент каф. патологической анатомии и судебной медицины, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Алексеенко О. А., канд. мед. наук, зав. каф. патологической анатомии и судебной медицины, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Information about authors:

Poslavska O. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, State Establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipro, Ukraine.

Shponka I. S., MD, PhD, DSc, Professor, Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Prorector of State Establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipro, Ukraine.

Hritsenko P. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, State Establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipro, Ukraine.

Alekseenko O. A., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, State Establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipro, Ukraine.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 25.10.2017

Після доопрацювання / Revised: 31.10.2017

Прийнято до друку / Accepted: 02.11.2017