

В. А. Туманский<sup>1,2</sup>, А. В. Евсеев<sup>1</sup>

## Сравнительная оценка экспрессии ростовых рецепторов семейства ErbB, Ki-67 и E-кадгерина клетками протоковой аденокарциномы поджелудочной железы

<sup>1</sup>Запорожский государственный медицинский университет<sup>2</sup>Институт клинической патологии человека, г. Запорожье**Ключевые слова:** рак поджелудочной железы, рецепторы факторов роста.

С целью определения уровней экспрессии молекул ростовых рецепторов семейства ErbB и прогностических маркеров рака проведено иммуногистохимическое исследование биопсийного и послеоперационного материала 120 больных протоковой аденокарциномой поджелудочной железы. Определена позитивная экспрессия EGFR опухолевыми клетками 87,5% больных протоковой аденокарциномой, одновременно 77,5% таких больных имели негативный, а 13,33% пациентов – сомнительный HER-статус. Экспрессия Ki-67 клетками протокового рака установлена у 74,17% больных, при этом наблюдались различия в экспрессии данного маркера в пределах одной опухоли. Снижение экспрессии E-кадгерина отмечено у 28,33% больных протоковой аденокарциномой, оно было достоверно более выраженным в участках инвазии опухоли в стенку двенадцатиперстной кишки. У больных протоковой аденокарциномой отмечена прямая средней силы корреляционная связь между уровнями экспрессии клетками опухоли EGFR и HER-2/neu, EGFR и Ki-67, Ki-67 и HER-2/neu, обратная сильная связь между уровнем экспрессии EGFR и E-кадгерина, обратная средней силы связь между уровнем экспрессии HER-2/neu и E-кадгерина, а между уровнем экспрессии Ki-67 и E-кадгерина установлена обратная слабая связь.

### Порівняльне оцінювання експресії ростових рецепторів сімейства ErbB, Ki-67 та E-кадгерину клітинами протокової аденокарциноми підшлункової залози

В. О. Туманський, А. В. Євсєєв

З метою визначення рівнів експресії молекул ростових рецепторів сімейства ErbB і прогностичних маркерів раку здійснили імуногістохімічне дослідження біопсійного і післяопераційного матеріалу 120 хворих на протокову аденокарциному підшлункової залози. Визначили позитивну експресію EGFR пухлинними клітинами 87,5% хворих на протокову аденокарциному, одночасно 77,5% таких хворих мали негативний, а 13,33% пацієнтів – сумнівний HER-статус. Експресія Ki-67 клітинами протокового раку відзначена у 74,17% хворих, при цьому спостерігали відмінності в експресії цього маркера в межах однієї пухлини. Зниження експресії E-кадгерину встановили у 28,33% хворих на протокову аденокарциному, воно було вірогідно більш виразним у ділянках інвазії пухлини у стінку дванадцятипалої кишки. У хворих на протокову аденокарциному відзначений прямий середньої сили кореляційний зв'язок між рівнями експресії клітинами пухлини EGFR і HER-2/neu, EGFR і Ki-67, Ki-67 і HER-2/neu, зворотний сильний зв'язок між рівнем експресії EGFR і E-кадгерину, зворотний середньої сили зв'язок між рівнем експресії HER-2/neu і E-кадгерину, а між рівнем експресії Ki-67 і E-кадгерину встановлений зворотний слабкий зв'язок.

**Ключові слова:** рак підшлункової залози, рецептори факторів росту.**Патологія.** – 2014. – №3 (32). – С. 55–59

### Comparative estimation of ErbB family growth receptors, Ki-67 and E-cadherin expression in pancreatic ductal adenocarcinoma cells

V. A. Tumanskiy, A. V. Evseyev

**Aim.** In immunohistochemical research of biopsy and postoperative material of 120 patients with the pancreatic ductal adenocarcinoma the levels of growth receptors of ErbB family and cancer prognostic markers expression were determined.

**Methods and results.** Positive expression of EGFR by the tumour cells is determined in 87,5% of patients with ductal adenocarcinoma, simultaneously 77,5% of such patients had negative, and 13,33% of patients – doubtful HER-status. Expression of Ki-67 in ductal carcinoma cells was found in 74,17% of patients, there were distinctions in expression of this marker within one tumour. The decline of expression of E-cadherin was marked in 28,33% of patients with ductal adenocarcinoma, it was significantly more expressed in the areas of tumour invasion into the wall of duodenum.

**Conclusion.** In patients with ductal adenocarcinoma direct correlation of medium strength between the levels of EGFR and HER-2/neu, EGFR and Ki-67, Ki-67 and HER-2/neu expression by the tumour cells is marked, inverse strong correlation between the level of EGFR and E-cadherin expression, inverse correlation of medium strength between the level of expression of HER-2/neu and E-cadherin, and between the level of Ki-67 and E-cadherin expression there is weak inverse correlation.

**Key words:** Pancreatic Cancer, Growth Factor Receptors.**Pathologia.** 2014; №3 (32): 55–59

Современная патоморфологическая диагностика опухолей требует не только верификации гистологического варианта и степени дифференцировки злокачественного новообразования, но также оценки прогноза течения болезни и возможности назначения таргетной терапии. В этом отношении чрезвычайно важ-

ным является определение не только иммунофенотипа рака, но и профиля иммуногистохимической экспрессии его прогностических маркеров. К числу последних относятся маркеры пролиферации, апоптоза, различные онкопротеины, молекулы ростовых рецепторов и межклеточной адгезии.

К семейству ростовых рецепторов ErbB принадлежат рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) и группа человеческих эпидермальных рецепторов (HER) – HER-2/neu, HER-3, HER-4. Все рецепторы этого семейства являются трансмембранными белками и содержат два участка, богатых цистеином в экстрацеллюлярном домене и тирозинкиназный домен в цитоплазматическом фрагменте [4,6]. EGFR или рецептор эпидермального фактора роста 1 (ErbB-1) – трансмембранный гликопротеин, который определяется в нормальных тканях человека, а также экспрессируется в опухолевых клетках у 30–95% больных раком поджелудочной железы (ПЖ) [6]. EGFR – белок массой 170 кДа, состоит из внеклеточной площадки, гидрофобного трансмембранного домена и внутриклеточного терминала С с тирозинкиназной активностью. Связывание лиганда с внеклеточным участком EGFR приводит к его активации, что вызывает гомо- или гетеродимеризацию рецепторов и активирует пути передачи сигнала в ядро клетки. EGFR играет роль в клеточной пролиферации, адгезии (через регуляцию E-кадгерина), влияет на ангиогенез и способность опухоли к инвазии. Ген *c-erbB-2*, ответственный за синтез белка HER-2/neu, локализуется на хромосоме 17q21.2, и при его амплификации происходит сверхэкспрессия белка HER-2/neu, которая наблюдается во многих солидных новообразованиях, включая рак молочной железы, яичников, толстой кишки, легкого, слюнных желез. В исследованиях Bruckner H.W. et al. (2005) была показана сверхэкспрессия HER-2/neu при раке поджелудочной железы и положительная корреляция возрастания экспрессии этого маркера в панкреатической интраэпителиальной неоплазии (PanIN) в зависимости от её степени [1].

В литературе имеются противоречивые данные о прогностической роли рецепторов эпидермальных факторов роста семейства ErbB у больных протоковой аденокарциномой (ПА) ПЖ.

#### Цель работы

Определение уровня экспрессии клетками протоковой аденокарциномы поджелудочной железы ростовых рецепторов EGFR и HER-2/neu, Ki-67 и E-кадгерина, а также взаимосвязей между ними.

#### Материалы и методы исследования

Патогистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследования проведены на биопсийном и послеоперационном материале 120 пациентов в возрасте от 51 до 68 лет, больных ПА ПЖ. Кусочки ткани из опухоли фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине и заливали в парафин. При микроскопии гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, по методу Ван Гизон и Масон-триколор, определяли гистологический вариант и степень дифференцировки ПА ПЖ, наличие периневральной инвазии, анализировали глубину и распространенность инвазии опухоли в ткань ПЖ и соседние органы.

ИГХ исследование проводили по стандартной методике [3] с использованием первичных антител против EGFR, Clone SP9 (NeoMarkers, США), *c-erbB-2*

Oncoprotein (HER-2/neu), Polyclonal rabbit (Diagnostic BioSystems, США), Ki-67 Antigen, Clone MIB-1 и E-Cadherin, Clone NCH-38 (DAKO, США). Для этого парафиновые срезы помещали на адгезивные предметные стекла SuperFrost Plus (Menzel-Gläser, ФРГ), после депарафинации и высокотемпературной демаскировки антигенов в Трис-ЭДТА буфере с pH=9 проводили инкубацию с первичными антителами согласно рекомендациям фирмы-производителя и визуализацию ИГХ-реакции с помощью системы детекции EnVision FLEX с диаминобензидином (DAKO, США). Срезы докрашивали гематоксилином Майера и заключали в балзам. Оценку результатов ИГХ-реакции проводили в микроскопе AxioPlan 2 (Carl Zeiss, ФРГ) с фотодокументацией цифровой фотокамерой Camedia C5060WZ (Olympus, Япония).

Мембранную экспрессию рецепторов эпидермального фактора роста EGFR и HER-2/neu оценивали с использованием балльной шкалы, разработанной компанией DAKO и одобренной USFDA, в которой 0 – полное отсутствие продукта реакции или выявление его на мембранах менее чем 10% клеток опухоли, (+) – незначительное количество продукта реакции на части мембраны более чем 10% клеток опухоли, (++) – умеренное количество продукта реакции на мембранах более чем 10% клеток опухоли, (+++) – наличие ярко выраженного продукта реакции на протяжении всей мембраны более чем 10% клеток опухоли. Микроскопическую оценку проводили с использованием объектива 10x и лишь в пограничных случаях (+/++) – объектива 20x. Пролиферативную активность панкреатических клеток определяли по ядерной экспрессии Ki-67, которую оценивали полуквантитативным методом в баллах по B. Risberg et al. (2002): 0 баллов = 0–5% клеток с иммунопозитивными ядрами, 1 балл = 6–25%, 2 балла = 26–50%, 3 балла = 51–75%, 4 балла = 76–100% клеток с иммунопозитивными ядрами. При этом 0 и 1 балл соответствует низкому уровню экспрессии Ki-67, 2 и 3 балла – умеренному, а 4 балла – высокому уровню экспрессии этого маркера клеточной пролиферации. Оценку межклеточной адгезии по мембранной экспрессии E-кадгерина проводили полуквантитативным методом в баллах по R. Colvin et al. (1995): 0 баллов – полное отсутствие экспрессии, 1 балл = <10% иммунопозитивных клеток опухоли, 2 балла = 11–50%, 3 балла = 51–100% иммунопозитивных опухолевых клеток.

Результаты исследования статистически обрабатывали при помощи статистического пакета «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., лицензия № AXXR712D833214FAN5). Вычисляли среднее значение (M), среднее квадратическое отклонение ( $\sigma$ ), стандартную ошибку репрезентативности среднего значения (m), рассчитывали 95% доверительный интервал среднего значения. Корреляционную связь определяли с расчетом коэффициента Пирсона (для непараметрических данных). Результаты считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Патогистологические исследования показали, что в ПА ПЖ обнаруживается несколько гистоархитектонических компартментов: злокачественные протокоподобные (дуктулярные) структуры, заключенные в десмопластическую строму; железистые, тубулярные, папиллярные и решетчатые структуры; плоскоклеточные, веретенклеточные или анапластические солидные пласты, гнезда и очаги опухолевых клеток. В соответствии с международной классификацией опухолей пищеварительной системы ВОЗ (2000 г.), дуктулярные, железистые, тубулярные, папиллярные и решетчатые структуры типичны для высоко- и умереннодифференцированных ПА, в то время как солидные пласты и гнезда уплощенных, веретенообразных и анапластических опухолевых клеток характерны для низкодифференцированных ПА [9]. В исследованном нами биопсийном и операционном материале ПЖ в ПА наиболее часто определяется дуктулярный и железистый компартменты в большом количестве десмопластической стромы (рис. 1, цв. вкладка 1).

При ИГХ анализе установлено, что мембранная экспрессия EGFR определяется в нормальных (дифференцированных) клетках панкреатических протоков и в опухолевых клетках злокачественных протокоподобных, железистых, тубулярных и папиллярных структур ПА ПЖ. Позитивное иммуноокрашивание EGFR клеток ПА ПЖ установлено у 87,5% больных. При этом у 15,83% пациентов экспрессия EGFR отмечена на части мембраны незначительного количества опухолевых клеток (+), у 44,17% больных – умеренный уровень экспрессии этого маркера (++) , у 27,5% пациентов – высокий уровень экспрессии EGFR раковыми клетками ПА ПЖ (+++). Таким образом, выраженная экспрессия (+++/+++ ) данного рецептора отмечена в 71,67% случаев ПА ПЖ, которые расценены как EGFR-позитивные; у 28,33% больных уровень экспрессии этого маркера в опухоли был оценен как низкий (0/+), и такие случаи считали EGFR-негативными.

Известно, что HER-2/neu – тирозинкиназный трансмембранный рецептор из семейства ErbB, состоящий из четырех функционально связанных рецепторных молекул, играющих важную роль в клеточной дифференцировке, пролиферации, апоптозе. Под действием лигандов HER-2/neu образует гетеродимеры с другими рецепторами данного семейства и регулирует работу соответствующих сигнальных каскадов [8]. HER-2/neu экспрессируется в небольшом количестве и в клетках нормальных тканей, но в процессе злокачественного роста происходит его гиперэкспрессия и/или амплификация кодирующего его гена c-erbB-2, что доказывается только специальными методами исследования (ISH – гибридизацией *in situ*) [4]. Другие исследователи установили, что онкопротеин c-erbB-2 определяется в 17–58% случаев ПА ПЖ [7]; E. Tsiambas et al. указывают на сверхэкспрессию этого маркера в 20% случаев инвазивного рака ПЖ [5].

Установлено, что в ПА ПЖ характерная экспрессия HER-2/neu определяется на плазматической мембране опухолевых клеток злокачественных протокоподобных и железистых структур (рис. 2, цв. вкладка 1); в высокодифференцированных ПА специфическое HER-2/neu-иммунопозитивное окрашивание также выявляется на мембранах апикальной поверхности опухолевых клеток, выстилающих протокоподобные структуры. В то же время в солидноклеточных участках панкреатической ПА HER-2/neu-позитивные опухолевые клетки не определяются. При оценке результатов экспрессии онкопротеина HER2/neu мы учитывали только мембранное окрашивание и не принимали во внимание цитоплазматическое окрашивание, которое может быть связано как с ошибками подготовки материала или постановки реакции, так и с нарушением процессов транспорта и формирования рецепторов на плазматической мембране опухолевых клеток.

HER-статус, оцененный как 0 и +, считается негативным, т.е. сверхэкспрессия белка HER-2/neu и амплификация гена c-erbB-2 отсутствуют. HER-статус, оцененный как «+++», является позитивным, т.е. гиперэкспрессия белка и амплификация гена имеются. При HER-статусе «++» (сомнительный) по экспрессии белка на основании ИГХ реакции нельзя уверенно судить об амплификации гена, поэтому в соответствии с международным консенсусом для подтверждения HER-позитивного статуса опухоли требуется исследование, прямо определяющее наличие или отсутствие амплификации – ISH. В нашем исследовании позитивное иммуноокрашивание HER-2/neu клеток ПА ПЖ отметили у 9,17% (+++) и 13,33% (++) больных, HER-статус которых расценен как позитивный и сомнительный соответственно. При этом у 25,83% пациентов экспрессия определена в незначительном количестве на части плазмолеммы более 10% опухолевых клеток (+), у 51,67% больных позитивное иммуноокрашивание клеток опухоли отсутствует либо отмечено на мембранах менее чем 10% клеток опухоли (0), и такие случаи считали HER-негативными.

В ИГХ исследованиях выяснено, что экспрессия маркера клеточной пролиферации Ki-67 определяется в клетках всех компартментов ПА ПЖ у 74,17% больных. Паттерн распределения иммунопозитивных клеток в разных участках мог значительно отличаться в пределах одной и той же опухоли в зависимости от её гистоархитектонического компонента. Так, для злокачественных дуктулярных структур в обильной десмопластической строме характерен наиболее низкий индекс клеточной пролиферации ( $0,88 \pm 0,06$ ); пролиферативная активность клеток железистых, тубулярных и папиллярных структур была достоверно выше ( $1,96 \pm 0,24$ ,  $p < 0,05$ ), а наибольший уровень клеточной пролиферации отмечен в солидноклеточных участках опухоли ( $3,12 \pm 0,42$ ) (рис. 3, цв. вкладка 1). В нашем исследовании у 57,5% больных отмечен низкий уровень экспрессии Ki-67 клетками ПА ПЖ ( $0,55 \pm 0,50$  балла), у 40,83% – умеренный уровень экспрессии ( $2,45 \pm 0,50$  балла), в 2 случаях (1,67%) –

**Корреляционные взаимосвязи между уровнями экспрессии ростовых рецепторов семейства ErbB, показателями клеточной пролиферации и межклеточной адгезии в протоковой аденокарциноме поджелудочной железы**

Характеристика уровня экспрессии	Ростовые рецепторы		Прогностические маркеры	
	EGFR (A)	HER-2/neu (B)	Ki-67 (C)	E-cadherin (D)
Средний уровень экспрессии, баллы	1,87±0,96	0,8±0,69	1,38±1,11	2,56±0,78
$\rho$	<0,05			
$\Gamma_{A-B}$	+0,48			
$\Gamma_{A-C}$	+0,42			
$\Gamma_{A-D}$	-0,79			
$\Gamma_{B-C}$				+0,32
$\Gamma_{B-D}$				-0,56
$\Gamma_{C-D}$				-0,29

высокий уровень экспрессии Ki-67 клетками ПА ПЖ (4 балла). Ki-67-позитивные клетки распределялись в структурах опухоли мозаично, их количество варьировало в различных опухолевых компонентах. Статистически достоверного увеличения индекса клеточной пролиферации в инвазивном компоненте опухоли мы не установили.

E-кадгерин (эпителиальный) – представитель семейства трансмембранных гликопротеинов – посредников межклеточной адгезии, играющих ключевую роль в обеспечении целостности и полярности эпителия [2]. По результатам проведенных ИГХ исследований, экспрессия E-кадгерина отмечается у 98,33% больных ПА ПЖ. Нормальная экспрессия E-кадгерина в клетке ограничена мембраной, паттерн иммуноокрашивания резко очерченный. Наличие сохранной экспрессии этого маркера опухолевыми клетками (более 50% иммунопозитивных клеток – 3 балла) определяется у 71,67% больных, сниженный уровень экспрессии E-кадгерина (1,44±0,61 балла) обнаруживается у 28,33% больных (0, 1 и 2 балла в 2, 15 и 17 случаях соответственно). Снижение интенсивности мембранного окрашивания по сравнению с нормальным или полное его отсутствие свидетельствует об ослаблении межклеточной адгезии и потенциальной способности таких клеток к инвазии и метастазированию. Статистически достоверное снижение уровня экспрессии E-кадгерина в злокачественных эпителиальных структурах ПА по сравнению с основной тканью опухоли в ПЖ (1,28±0,53 и 2,44±0,52 балла соответственно,  $p < 0,05$ ) установили в зоне инвазии опухоли в стенке двенадцатиперстной кишки. ИГХ исследование разных участков опухоли в поджелудочной железе не выявило статистически достоверных различий между экспрессией E-кадгерина в основной ткани первичной опухоли, в участках ее удаленного инвазивного роста в поджелудочной железе и в зонах ее периневральной инвазии на территории ПЖ (рис. 4, цв. вкладка 1).

Корреляционный анализ (табл. 1) показал, что у больных ПА ПЖ определяется прямая средней силы

связь между уровнем экспрессии клетками опухоли EGFR и HER-2/neu, EGFR и Ki-67 (коэффициент Пирсона  $r = +0,48$  и  $+0,42$  соответственно). Между уровнем экспрессии EGFR и E-кадгерина клетками протокового рака определяется обратная сильная связь (коэффициент Пирсона  $r = -0,79$ ), а между уровнем экспрессии HER-2/neu и E-кадгерина – обратная средней силы связь (коэффициент Пирсона  $r = -0,56$ ), что отражает потенциальные возможности раковых клеток к инвазии и метастазированию вследствие снижения уровня межклеточной адгезии при сверхэкспрессии рецепторов ростовых факторов.

Между уровнем экспрессии клетками опухоли Ki-67 и HER-2/neu определяется прямая средней силы связь (коэффициент Пирсона  $r = +0,32$ ), а между уровнем экспрессии Ki-67 и E-кадгерина – обратная слабая связь (коэффициент Пирсона  $r = -0,29$ ).

#### Выводы

1. У 87,5% больных протоковой аденокарциномой поджелудочной железы отмечена мембранная экспрессия EGFR опухолевыми клетками; высокий уровень экспрессии EGFR клетками опухоли установлен у 27,5% пациентов, умеренный уровень экспрессии этого маркера – у 44,17% больных, низкий уровень экспрессии EGFR клетками протокового рака поджелудочной железы – у 15,83% пациентов.

2. У 9,17% больных протоковой аденокарциномой поджелудочной железы отмечена позитивная мембранная экспрессия HER-2/neu клетками протокового рака, у 77,5% больных HER-статус опухоли был негативным, у 13,33% пациентов HER-статус был расценен как сомнительный, требующий дополнительного проведения *in situ* гибридизации.

3. Неравномерно выраженная в разных участках опухоли ядерная экспрессия Ki-67 клетками протоковой аденокарциномы поджелудочной железы отмечена у 74,17% больных: у 57,5% пациентов определен низкий уровень экспрессии этого маркера клетками протокового рака, у 40,83% – умеренный уровень экспрессии, у 1,67% – высокий уровень экспрессии Ki-67 опухолевыми клетками протоковой карциномы.

4. Экспрессия E-кадгерина клетками протоковой аденокарциномы поджелудочной железы определена у 98,33% больных; наличие экспрессии этого маркера более чем в 50% опухолевых клеток установлено у 71,67% пациентов, у 28,33% больных отмечена сниженная экспрессия E-кадгерина, составляющая  $1,44 \pm 0,61$  балла. Статистически достоверно пониженный уровень межклеточной адгезии определен в участках инвазии опухоли в стенке двенадцатиперстной кишки в сравнении с первичной опухолью в поджелудочной железе ( $1,28 \pm 0,53$  и  $2,44 \pm 0,52$  балла соответственно,  $p < 0,05$ ).

5. У больных протоковой аденокарциномой отмечена прямая средней силы корреляционная связь между уровнями экспрессии клетками опухоли EGFR и HER-2/neu, EGFR и Ki-67, Ki-67 и HER-2/neu (коэффициент Пирсона  $r = +0,48$ ,  $+0,42$  и  $+0,32$  соответственно). Между уровнем экспрессии EGFR и E-кадгерина определена обратная сильная связь (коэффициент Пирсона  $r = -0,79$ ), между уровнем экспрессии HER-2/neu и E-кадгерина – обратная средней силы связь (коэффициент Пирсона  $r = -0,56$ ), а между уровнем экспрессии Ki-67 и E-кадгерина – обратная слабая связь (коэффициент Пирсона  $r = -0,29$ ).

#### Список литературы

1. Bruckner H.W. Bevacizumab as treatment for chemotherapy-resistant pancreatic cancer / H.W. Bruckner, V.R. Hreacorovich, H.S. Sawhney // *Anticancer Res.* – 2005. – Vol. 25. – P. 3637–3639.
2. Chetty R. Nuclear E-cadherin immunoeexpression: from biology to potential applications in diagnostic pathology / R. Chetty, S. Serra // *Adv. Anat. Pathol.* – 2008. – Vol. 15. – P. 234–240.
3. Dabbs D.J. *Diagnostic Immunohistochemistry* / D.J. Dabbs. – 3rd ed. – New York : Ch. Livingstone, 2010. – 941 p.
4. HER2 testing: a review of detection methodologies and their clinical performance / J. Laudadio, D.I. Quigley, R. Tubbs, D.J. Wolff // *Expert Rev. Mol. Diagn.* – 2007. – Vol. 7. – №1. – P. 53–64.
5. HER2/neu expression and gene alterations in pancreatic ductal adenocarcinoma: a comparative immunohistochemistry and chromogenic in situ hybridization study based on tissue microarrays and computerized image analysis / E. Tsiambas, A. Karameris, C. Dervenis et al. // *Journal Of Pancreas.* – 2006. – Vol. 7. – №3. – P. 283–294.
6. Oliveira-Cunha M. Epidermal growth factor receptor in pancreatic cancer / M. Oliveira-Cunha, W.G. Newman, A.K. Siriwardena // *Cancers.* – 2011. – Vol. 3. – P. 1513–1526.
7. *Pancreatic Cancer* / eds. J.P. Neoptolemos, R. Urrutia, J.L. Abbruzzese, M.W. Büchler. – Springer Science+Business Media, LLC, 2010. – 1390 p.
8. Role of HER2/neu in tumor progression and therapy / S. Ménard, P. Casalini, M. Campiglio et al. // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2005. – Vol. 61. – №23. – P. 2965–2978.
9. *Tumours of the exocrine pancreas* / G. Klöppel, R.H. Hruban, D.S. Longnecker et al. // *World Health Organization Classification of Tumours-Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System* / S. Hamilton, L.A. Aaltonen (eds.). – Lyon : IARC Press, 2000. – P. 219–305.

#### References

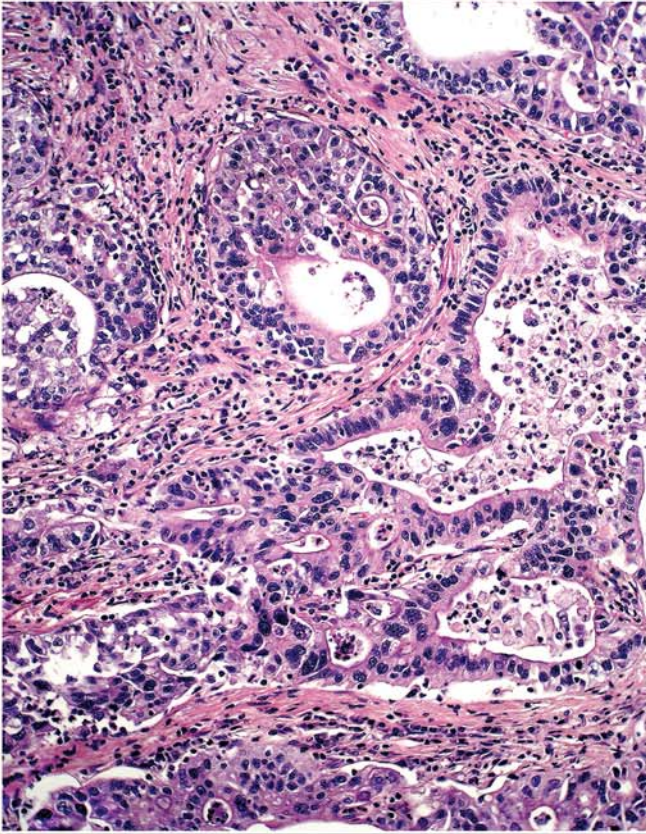
1. Bruckner, H. W., Hreacorovich, V. R., & Sawhney, H. S. (2005). Bevacizumab as treatment for chemotherapy-resistant pancreatic cancer. *Anticancer Res.*, 25, 3637–3639.
2. Chetty, R., & Serra, S. (2008). Nuclear E-cadherin immunoeexpression: from biology to potential applications in diagnostic pathology. *Adv. Anat. Pathol.*, 15, 234–240.
3. Dabbs, D. J. (2010). *Diagnostic Immunohistochemistry* (3rd ed.). New York: Ch. Livingstone.
4. Laudadio, J., Quigley, D. I., Tubbs, R., & Wolff, D. J. (2007). HER2 testing: a review of detection methodologies and their clinical performance. *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 7(1), 53–64.
5. Tsiambas, E., Karameris, A., Dervenis, C., Lazaris, A.C., Giannakou, N., Gerontopoulos, K., & Patsouris, E. (2006). HER2/neu expression and gene alterations in pancreatic ductal adenocarcinoma: a comparative immunohistochemistry and chromogenic in situ hybridization study based on tissue microarrays and computerized image analysis. *Journal Of Pancreas*, 7(3), 283–294.
6. Oliveira-Cunha, M., Newman, W. G., & Siriwardena, A. K. (2011). Epidermal growth factor receptor in pancreatic cancer. *Cancers*, 3, 1513–1526.
7. Neoptolemos, J. P., Urrutia, R., Abbruzzese, J. L., & Büchler, M. W. (eds.). (2010). *Pancreatic Cancer*. Springer Science+Business Media, LLC.
8. Ménard, S., Casalini, P., Campiglio, M., Pupa, S.M., & Tagliabue, E. (2005). Role of HER2/neu in tumor progression and therapy. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2005, 61(23), 2965–2978.
9. Klöppel, G., Hruban, R.H., Longnecker, D.S., et al. (2000) *Tumours of the exocrine pancreas*. Hamilton, S., Aaltonen, L.A. (eds.). *World Health Organization Classification of Tumours-Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. (p. 219–305). Lyon: IARC Press.

#### Сведения об авторах:

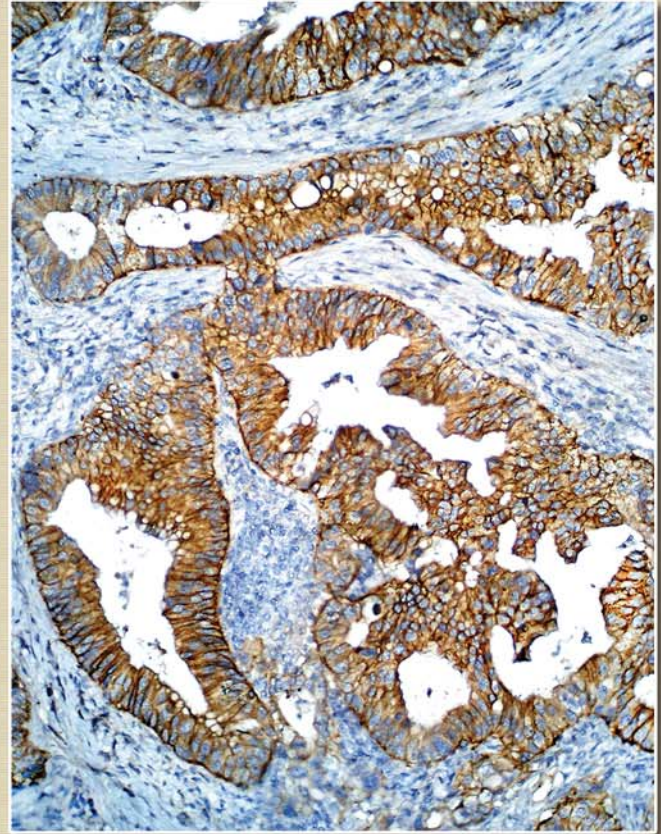
Туманский В. А., д. мед. н., профессор, зав. каф. патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, директор Института клинической патологии человека.

Евсеев А. В., к. мед. н., ассистент каф. патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: evseevanton@ukr.net.

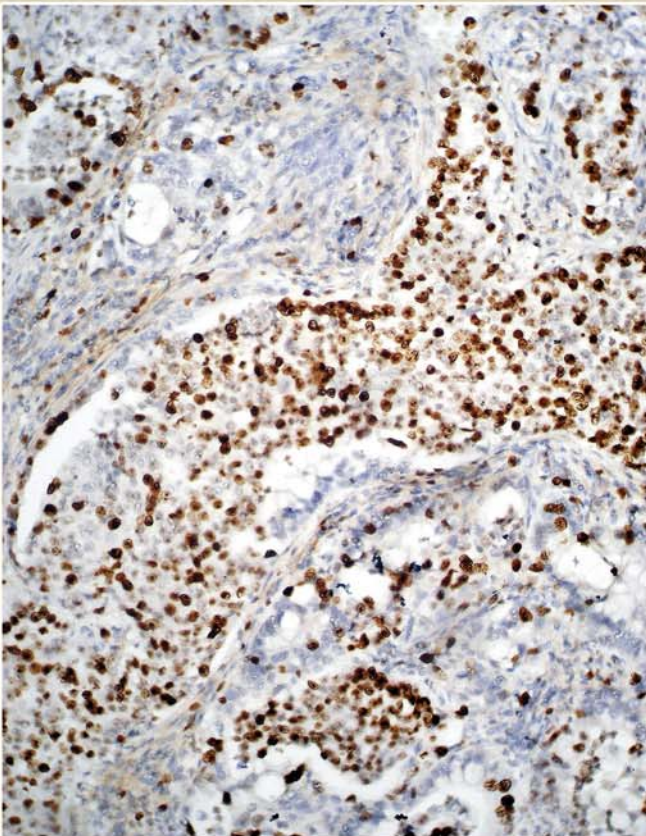
Надійшла в редакцію 29.10. 2014 р.



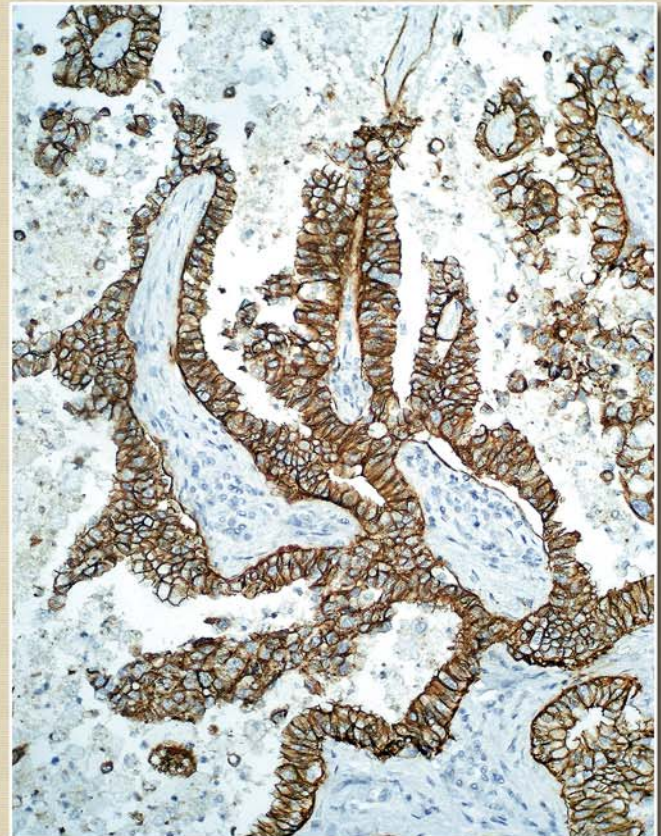
*Рис. 1.* Дуктулярный и железистый компартменты протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, клеточный полиморфизм, десмопластическая реакция стромы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x200.



*Рис. 2.* Экспрессия HER-2/неи (+++) в железах протоковой аденокарциномы поджелудочной железы. Rb a-Hu c-erbB-2 Oncoprotein, система визуализации DAKO EnVision FLEX, DAB+. Ув. x200.



*Рис. 3.* Выраженная экспрессия Ki-67 клетками солидного компонента протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, умеренная и низкая экспрессия в дуктулоподобных и железистых структурах. Мо a-Hu Ki-67 Antigen, система визуализации DAKO EnVision FLEX, DAB+. Ув. x200.



*Рис. 4.* Высокая экспрессия E-кадгерина раковыми клетками в зоне периневральной инвазии протоковой аденокарциномы. Мо a-Hu E-Cadherin, система визуализации DAKO EnVision FLEX, DAB+. Ув. x200.

**(Рис. 1–4 к статье В. А. Туманского, А. В. Евсеева «Сравнительная оценка экспрессии ростовых рецепторов семейства ErbB, Ki-67 и E-кадгерина клетками протоковой аденокарциномы поджелудочной железы», с. 55–59)**