

Плоскоклеточная карцинома поджелудочной железы: два клинических наблюдения

Е.А. Дубова, М.А. Шехтер, К.А. Павлов

ФГБУ Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

Резюме. Первичная плоскоклеточная карцинома поджелудочной железы – редкая агрессивная опухоль экзокринной части поджелудочной железы протокового происхождения с плохим ответом на существующие варианты терапии и высокой летальностью. В статье описаны два собственных наблюдения плоскоклеточной карциномы поджелудочной железы.

Ключевые слова: плоскоклеточная карцинома, поджелудочная железа, клинический случай

Для корреспонденции: Мария Александровна Шехтер. E-mail: shehter@pathologeek.ru

Для цитирования: Дубова Е.А., Шехтер М.А., Павлов К.А. Плоскоклеточная карцинома поджелудочной железы: два клинических наблюдения. Клинический эксперимент. морфология. 2024;13(3):79–84. DOI: 10.31088/CEM2024.13.3.79-84.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 25.09.2023. Получена после рецензирования 14.12.2023. Принята в печать 01.04.2024.

Squamous cell carcinoma of the pancreas: two case reports

E.A. Dubova, M.A. Shehter, K.A. Pavlov

Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

Abstract. Primary squamous cell carcinoma of the pancreas is an extremely rare and aggressive subtype of pancreatic cancer of ductal origin. It is associated with a poor prognosis, and there is currently no optimal treatment strategy for it. The article gives literature review and describes two case reports of squamous cell carcinoma of the pancreas.

Keywords: squamous cell carcinoma, pancreas, case report

Corresponding author: Maria A. Shehter. E-mail: shehter@pathologeek.ru

For citation: Dubova E.A., Shehter M.A., Pavlov K.A. Squamous cell carcinoma of the pancreas: two case reports. Clin. exp. morphology. 2024;13(3):79–84 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2024.13.3.79-84.

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Received 25.09.2023. **Received in revised form** 14.12.2023. **Accepted** 01.04.2024.

Введение

Первичная плоскоклеточная карцинома (ПКК) поджелудочной железы (ПЖ) – редкая злокачественная опухоль экзокринной части ПЖ протокового происхождения с плохим прогнозом. Она составляет примерно 1% всех злокачественных опухолей ПЖ и от 0,5 до 5% экзокринных карцином этого органа. Прежде чем ставить диагноз «первичная плоскоклеточная карцинома поджелудочной железы», необходимо тщательно исследовать материал и исключить как другие первичные новообразования ПЖ, так и первичные плоскоклеточные опухоли иных локализаций с метастазами в ПЖ, особенно в тех случаях, когда новообразование имеет исключительно плоскоклеточную дифференцировку [1–3].

Подавляющее большинство опухолей ПЖ происходит из клеток протоков и представлено протоковыми аденокарциномами [2]. Плоскоклеточные формы рака для карцином ПЖ нетипичны и обычно развиваются в составе традиционной протоковой аденокарциномы. Если плоскоклеточный компонент опухоли составляет не менее 30%, новообразования классифицируются как железисто-плоскоклеточный рак. Железисто-плоскоклеточный рак встречается в 1–4% наблюдений экзокринных опухолей ПЖ [1]. Истинная плоскоклеточная карцинома ПЖ встречается не более чем в 5% наблюдений экзокринных опухолей ПЖ, однако и эта цифра может быть завышена, так как железисто-плоскоклеточную карциному часто ошибочно принимают за истинную плоскоклеточную карциному [2].

Патофизиологические механизмы возникновения ПКК ПЖ пока до конца не ясны. Существует несколько теорий, объясняющих возможное происхождение этой опухоли: 1) злокачественная трансформация мультипотентных стволовых клеток-предшественниц, способных к дифференцировке как в железистый, так и в плоский эпителий, 2) плоскоклеточная трансформация предсуществующей аденокарциномы, 3) злокачественная трансформация аберрантных или эктопированных клеток плоского эпителия, 4) злокачественная трансформация участков плоскоклеточной метаплазии, возникших вследствие хронического панкреатита [2, 4, 5]. Плоскоклеточная метаплазия протоков ПЖ при хроническом воспалении связана с дифференцировкой стволовых клеток-предшественниц в сторону плоского эпителия и является частой находкой у пациентов с хроническим панкреатитом. С другой стороны, плоскоклеточная метаплазия встречается довольно часто, а ПКК ПЖ очень редко, что говорит о потенциальной роли какого-то другого, вероятно не единственного, патологического фактора, способствующего развитию этого типа опухоли [5].

Специфические факторы риска для ПКК ПЖ неизвестны. Факторы риска, характерные для протоковой аденокарциномы ПЖ, по всей видимости, играют роль и в развитии ПКК ПЖ. Клиническая картина мало отличается от проявлений протоковой аденокарциномы и включает боль в животе, спине, желтуху, анорексию [2]. ПКК ПЖ чаще встречается у пожилых людей. Возраст пациентов варьирует от 39 до 93 лет, а средний возраст составляет 69 лет. 78% наблюдений приходится на пациентов старше 60 лет. Опухоль одинаково часто встречается как у мужчин, так и у женщин. Ранее считалось, что в равной степени поражаются как головка, так и тело и хвост, но, по данным W.X. Qin et al. [2], в 42,9% наблюдений поражена головка железы, в 13,4% тело и в 17,9% хвост. Опухоль может быть многоузловой и вовлекать сразу несколько отделов железы [2, 3]. В большинстве случаев она обнаруживается случайно уже на поздних стадиях. Так, в 2019 году при анализе национальной базы данных пациентов онкологического профиля (2004–2015) S.H. Tella et al. выявили 515 случаев ПКК ПЖ, что составило всего 0,28% от всех опухолей ПЖ за данный период, при этом у 14% пациентов диагноз был установлен на III стадии, а у 62% на IV стадии, для которой характерны метастазы в печени (32%) и легких (6%) [3]. Почти у 95% пациентов обнаруживаются отдаленные или местные метастазы, при этом, как правило, поражаются регионарные лимфатические узлы, печень, легкие и кости [2].

Клиническое наблюдение № 1

Женщина 68 лет поступила в плановом порядке для лечения псевдокисты хвоста ПЖ. При поступлении жалобы активно не предъявляла. Из анамнеза известно, что два года назад у пациентки развилась клиническая картина острого панкреатита с панкреонекрозом и ис-

ходом в гигантскую кисту. Киста была трижды дренирована. При поступлении в центр при ультразвуковом исследовании в проекции хвоста ПЖ определено тонкостенное кистозное образование размерами 9,3×8,2×9,6 см с четкими волнистыми контурами и анэхогенным содержимым. При КТ исследовании по нижней поверхности ПЖ на границе хвоста и тела в парапанкреатической клетчатке определена киста размерами 5,5×3,8×4,9 см, связанная с протоковой системой. Вирсунгов проток не расширен. По результатам лабораторных данных выявлен лейкоцитоз до 20,5×10⁹/л. По результатам инструментальных и лучевых исследований, а также консультаций специалистов были исключены другие источники плоскоклеточной карциномы.

Пациентке выполнены корпорокаудальная резекция ПЖ, спленэктомия.

На патоморфологическое исследование присланы тело и хвост поджелудочной железы размерами 8,5×4,3 см с прилежащим кистозным образованием размерами 7,5×4×2,5 см и селезенкой размерами 13,0×8,0×5,0 см. На разрезе стенка кисты толщиной 0,2 см, внутренняя поверхность гладкая, блестящая, сероватого цвета, в просвете жидковатое содержимое сероватого цвета. В прилежащей к кисте ткани ПЖ расширенные протоки, плотные участки беловато-сероватого цвета (рис. 1 А). Для гистологического исследования материал ПЖ с образованием в работу взят тотально.

При гистологическом исследовании в ткани хвоста ПЖ определяются разрастания фиброзной ткани с грануляциями, выраженной лимфоплазмодитарной с примесью нейтрофилов и макрофагов инфильтрацией, участками кровоизлияний, формированием мелких псевдокисты, стенки которых представлены грануляционной тканью с очагами абсцедирования. На этом фоне в части протоков железы обнаружены явления слабой дисплазии эпителия (low-grade PanIN), а также выраженное кистозное расширение периферических протоков, частью с формированием ретенционных кист, стенки которых представлены фиброзной тканью, выстланной одним слоем уплощенных, кубических и призматических клеток панкреато-билиарного тракта. В самой крупной кисте выявлена очаговая плоскоклеточная метаплазия эпителия выстилки с участками инвазивного роста опухоли в стенку кисты и прилежащей ткани железы в виде пластов крупных атипичных полигональных клеток с различимыми межклеточными контактами, обильной эозинофильной цитоплазмой, выраженно полиморфными ядрами и большим количеством митозов. Отмечаются признаки патологического ороговения в виде формирования роговых жемчужин (рис. 1 В). При иммуногистохимическом исследовании в цитоплазме опухолевых клеток выявлена положительная реакция на цитокератин 5/6 (CK5/6) (рис. 1 С), в ядрах – реакция на p40 (protein 40) (рис. 1 D). Отмечаются многочисленные участки периневральной инвазии опухоли, признаки лимфосудистой инвазии не выявлены. Максимальный размер

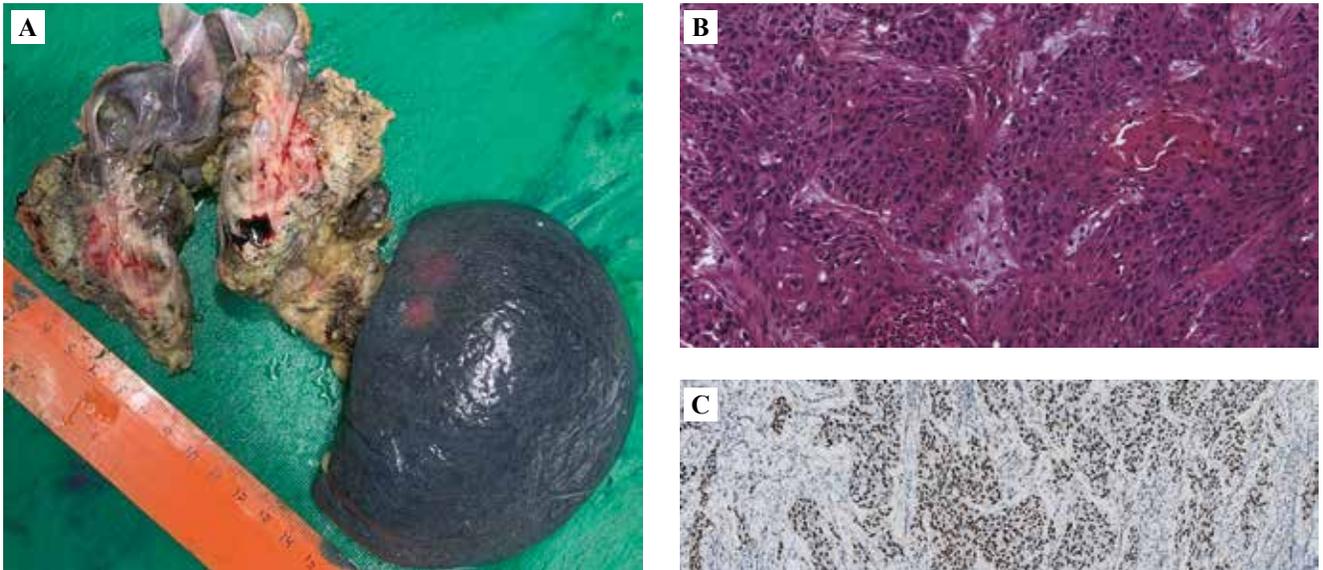


Рис. 1. Плоскоклеточная карцинома хвоста поджелудочной железы у женщины 68 лет.
 А – макроскопический вид на разрезе удаленного образования поджелудочной железы. В – солидные пласты с формированием роговых жемчужин. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$. С – экспрессия CK5/6 в клетках опухоли. Иммуногистохимический метод, $\times 100$. D – экспрессия p40 в ядрах клеток опухоли. Иммуногистохимический метод, $\times 100$

Fig. 1. Squamous cell carcinoma of the pancreas in the woman, 68 y.o.
 A – gross specimen after pancreatic resection.
 B – histological findings showed sheets of squamous cells with keratin pearls. H&E stain, $\times 200$. C – CK5/6 expression in tumor cells. IHC assay, $\times 100$. D – p40 nuclear expression in tumor cells. IHC assay, $\times 100$

опухоли 1,5 см. Новообразование ограничено тканью ПЖ. В крае резекции ПЖ признаки опухолевого роста не обнаружены. Признаки опухолевого роста в отдельно присланном лимфатическом узле не выявлены.

На основании проведенного морфологического исследования диагностирован плоскоклеточный ороговевающий рак хвоста ПЖ максимальным размером 1,5 см, ограниченный тканью ПЖ, с признаками периневральной инвазии, без признаков опухолевого роста в крае резекции ПЖ, без признаков лимфосудистой инвазии, без метастаза в одном исследованном лимфатическом узле, pT1c pN0 R0.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Через 13 дней после вмешательства пациентка выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение хирурга и онколога по месту жительства.

Клиническое наблюдение № 2

Мужчина 67 лет поступил в плановом порядке для оперативного лечения. Пациент предъявлял жалобы на общую слабость, пожелтение склер и кожных по-

кровов, снижение веса. Из анамнеза известно, что при амбулаторном обследовании по данным УЗИ выявлено образование головки ПЖ. При КТ исследовании в панкреатодуоденальной области определено образование размерами 4,3 \times 4,6 \times 6,6 см, вовлекает нисходящий отдел двенадцатиперстной кишки и головку ПЖ, структура неоднородная, просвет двенадцатиперстной кишки деформирован. Образование контактирует с конfluence портальной вены. Отмечен стеноз чревного ствола до 2,5 мм между ножками диафрагмы. По данным лабораторных методов исследования отмечено нарастание уровня билирубина (общий до 271,3 мкмоль/л, прямой до 203,8 мкмоль/л), в связи с чем пациенту установлена разгрузочная холицистостома. По результатам инструментальных и лучевых исследований, а также консультаций специалистов были исключены другие источники плоскоклеточной карциномы.

Пациенту выполнена операция в объеме пилоросохраняющей панкреатодуоденальной резекции, холецистэктомии, забрюшинной лимфаденэктомии,

чревно-мезентериальной нейродиссекции, лимфаденэктомии гепатодуоденальной связки, резекции конfluence передней поверхности правой почечной и нижней полой вен с аутопластикой, а также формированием панкреатикоэнтеро-, холедохоэнтеро-, дуоденоэнтеро- и энтероэнтероанастомозов на петле по Ру в условиях временного дренирования через подвешную энтеростому.

На морфологическое исследование прислан панкреатодуоденальный комплекс с желчным пузырем. Двенадцатиперстная кишка длиной 13,0 см, диаметром 2,5 см. Прилежит головка ПЖ размерами 7,6×6,0 см. В просвете двенадцатиперстной кишки свежие красные свертки крови. В области большого дуоденального сосочка распадающиеся массы красновато-розового цвета. На разрезе в ткани ПЖ определяется опухолевидное образование, представленное мягкоэластической консистенции массами белесовато-желтоватого цвета размерами 6,5×4,5 см, прорастающее всю толщину стенки прилежащей двенадцатиперстной кишки. Холедох проходим, диаметром 2,5 см. Главный панкреатический проток непроходим. В области крючковидного отростка прилежит фрагмент стенки сосудов размерами 1,5×0,7 см. Материал ПЖ в работу взят тотально.

При гистологическом исследовании в ПЖ определяется инвазивный рост опухоли, представленной пластами и гнездыми скоплениями крупных атипичных клеток с выраженной зоинофильной цитоплазмой, хорошо различимыми клеточными мембранами с межклеточными мостиками. Ядра клеток выражено полиморфные с различимыми ядрышками, большим количеством митозов (рис. 2 А). Встречаются клетки

с гигантскими и уродливыми ядрами, а также многоядерные клетки. В части клеток выявлены признаки секреции кератина в виде плотных зоинофильных включений в цитоплазме. Имеются участки патологического ороговения (роговые жемчужины). В части скоплений опухолевых клеток отмечаются акантолитические изменения с формированием мелких межклеточных полостей. Признаки железистой дифференцировки не выявлены. При иммуногистохимическом исследовании в клетках опухоли обнаружена положительная реакция на p40 (рис. 2 В) в ядрах и реакция на CK5/6 – в цитоплазме (рис. 2 С). Строма опухоли десмопластическая с умеренно выраженной лимфолейкоцитарной инфильтрацией. Обширные участки некроза ткани опухоли. Определяются многочисленные участки лимфососудистой и периневральной инвазии опухолевых структур. Структуры новообразования врастают в стенку двенадцатиперстной кишки до слизистой оболочки с образованием участков изъязвления, стенку интрапанкреатической части холедоха до слизистой оболочки, а также в окружающую железу жировую клетчатку. В краях резекции двенадцатиперстной кишки, холедоха, ПЖ признаки опухолевого роста не выявлены. Структуры опухоли тесно прилегают (в пределах 1 мм) к краю резекции крючковидного отростка ПЖ, но не вовлекают его. Отмечается вовлечение в перипухолевый фиброзный процесс стенки прилежащего фрагмента крупного венозного сосуда, однако непосредственного прорастания клеток опухоли в его стенку нет. В стенке желчного пузыря диффузная лимфоцитарная инфильтрация, признаки опухолевого роста не выявлены. В прилежащей околопанкреатической клетчатке обнаружено и исследовано 16 лимфати-

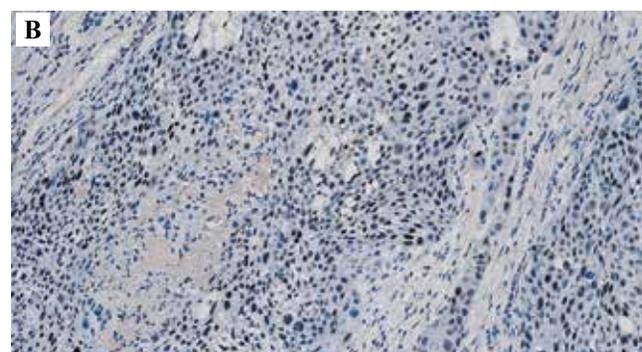
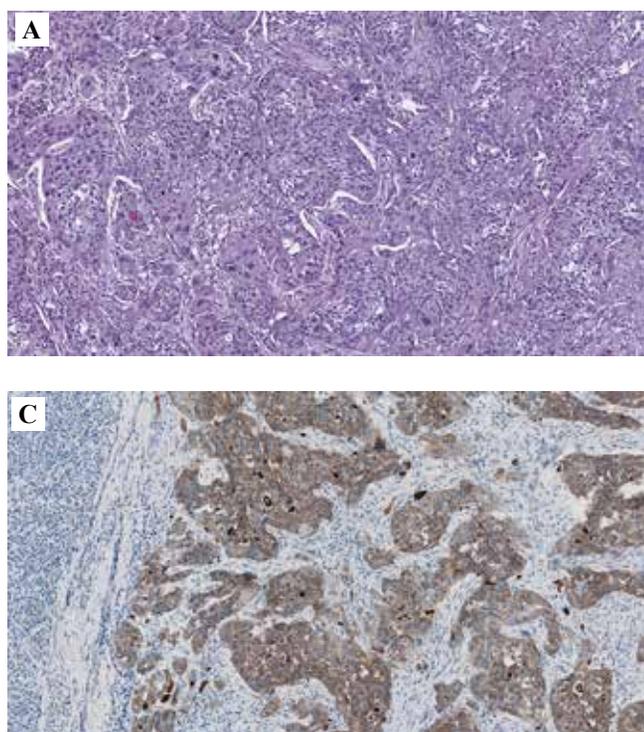


Рис. 2. Плоскоклеточная карцинома хвоста поджелудочной железы у мужчины 67 лет.

А – гистологическая картина. Окраска гематоксилином и эозином, ×100. В – экспрессия p40 в ядрах клеток опухоли. Иммуногистохимический метод, ×100.
С – экспрессия CK5/6 в клетках опухоли. Иммуногистохимический метод, ×100

Fig. 2. Squamous cell carcinoma of the pancreas in the man, 67 y.o.

А – histological findings. H&E stain, ×100. В – p40 nuclear expression in tumor cells. IHC assay, ×200.
С – CK5/6 expression in tumor cells. IHC assay, ×100

ческих узлов, в трех из которых выявлены метастазы опухоли.

В результате проведенного морфологического исследования у пациента диагностирован плоскоклеточный ороговевающий рак головки ПЖ максимальным размером 6,0 см, прорастающий в стенку двенадцатиперстной кишки, интрапанкреатическую часть холедоха, прилежащую перипанкреатическую клетчатку, без признаков опухолевого роста в крае резекции ПЖ, с участками периневральной и лимфососудистой инвазии, с метастазами в трех из 16 лимфатических узлов, pT3 pN1 R0.

В удовлетворительном состоянии через 18 дней после операции пациент выписан под наблюдение онколога, хирурга и гастроэнтеролога по месту жительства.

Обсуждение

Первичная плоскоклеточная карцинома поджелудочной железы является диагнозом исключения и устанавливается после того как опровергнут диагноз других первичных опухолей ПЖ и метастазов плоскоклеточной карциномы иных локализаций (например, легких, щитовидной железы или пищевода). В наших наблюдениях другие источники плоскоклеточной карциномы были исключены при инструментальных и лучевых методах исследования на дооперационном этапе. Тонкоигольная биопсия под контролем УЗИ получила широкое распространение для выявления солидных образований ПЖ и отличается высокой чувствительностью и специфичностью [6], однако в наших наблюдениях данное исследование выполнено не было.

Большинство плоскоклеточных карцином характеризуется инфильтративным ростом, на разрезе твердые, от серого до желтовато-белого цвета. Часто наблюдаются центральные некрозы и кистозная дегенерация [1]. Что касается наших случаев, то в первом, у женщины 68 лет, плоскоклеточный рак, наиболее вероятно, развился из стенки ретенционной кисты, о чем свидетельствуют участки плоскоклеточной метаплазии эпителия выстилки кисты. Во втором наблюдении образование было представлено солидными массами бело-желтого цвета.

Истинная плоскоклеточная карцинома характеризуется исключительной плоскоклеточной дифференцировкой без железистого компонента и без признаков слизееобразования [1, 5, 7]. В наших наблюдениях при микроскопическом исследовании плоскоклеточная дифференцировка опухоли подтверждалась наличием солидных участков и полей полигональных клеток с четкими границами, хорошо различимыми межклеточными контактами (мостиками), обильной эозинофильной цитоплазмой, различного размера гиперхромными ядрами с маленькими ядрышками, признаками кератинизации вплоть до формирования роговых жемчужин. Отмечалась выраженная десмопластическая реакция стромы. Железистый компонент опухоли был исключен путем тотального исследования срезов ново-

образования, окрашенных гематоксилином и эозином. При иммуногистохимическом исследовании клетки опухоли экспрессировали CK5/6, p63, p40 [1, 5]. В обоих наших наблюдениях в клетках опухоли определялась экспрессия CK5/6 и p40, что также подтверждало плоскоклеточный характер дифференцировки.

Основные сложности патоморфологической диагностики плоскоклеточных карцином ПЖ заключаются в тотальном исследовании материала образования для исключения возможного наличия железистого компонента. Кроме того, для окончательной верификации плоскоклеточной дифференцировки опухоли необходимо проведение иммуногистохимического исследования, особенно в случаях неороговевающих плоскоклеточных карцином.

Заключение

Плоскоклеточная карцинома поджелудочной железы – редкая агрессивная опухоль с плохим ответом на лечение и высокой летальностью. Клинические проявления и диагностический подход не отличаются от таковых при других опухолях поджелудочной железы. Требуется обязательное исключение метастазов в поджелудочную железу первичных плоскоклеточных карцином иных локализаций. Часто на момент постановки диагноза стадия заболевания высокая. Оптимальной схемы лечения этой опухоли нет, однако при отсутствии противопоказаний рекомендуется проводить хирургическое лечение. Обнаружение плоскоклеточной карциномы поджелудочной железы на ранних стадиях улучшает прогноз заболевания, однако для увеличения продолжительности жизни пациентов необходимо разработать новые схемы лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. The WHO Classification of Tumours Editorial Board (eds.). WHO classification of tumours. Digestive system tumours. V. 1. 5th ed. Lyon: IARC, 2019. 635 p.
2. Qin WX, Wu Y, Liu J, Qin BD, Liu K, Jiao XD et al. Primary squamous cell carcinoma of pancreas: a population-based study. *Gland Surg.* 2021;10(3):1029–37. DOI: 10.21037/gs-20-317.
3. Tella SH, Kommalapati A, Yadav S, Bergquist JR, Truty MJ, Durgin L et al. Survival and prognostic factors in patients with pancreatic squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45(9):1700–5. DOI: 10.1016/j.ejso.2019.05.011.
4. Alajlan BA, Bernadt CT, Kushnir VM. Primary squamous cell carcinoma of the pancreas: a case report and literature review. *J Gastrointest Cancer.* 2019;50(1):130–3. DOI: 10.1007/s12029-017-9982-1.
5. Wahab A, Gonzalez JJ, Devarkonda V, Saint-Phard T, Singh T, Adekolujo OS. Squamous cell carcinoma – a rare pancreatic exocrine malignancy. *Cancer Biol Ther.* 2019;20(5):593–6. DOI: 10.1080/15384047.2018.1539291.

6. Qiu X, Meng Y, Lu M, Tian C, Wang M, Zhang J. Primary squamous cell carcinoma of the pancreas with a large pseudocyst of the pancreas as the first manifestation: a rare case report and literature review. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):208. DOI: 10.1186/s12876-021-01804-7.
7. Zhang G, Cheng ZZ, Xu GH, Jiang X, Wang XX, Wang QF. Primary squamous cell carcinoma of the pancreas with effective comprehensive treatment: a case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(41):e12253. DOI: 10.1097/MD.000000000012253.

Информация об авторах

Елена Алексеевна Дубова – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологии с курсом судебной медицины Медико-биологического университета инноваций и непрерывного медицинского образования Федерального медицинского биофизического центра имени А.И. Бурназяна ФМБА России.

Мария Александровна Шехтер – ординатор второго года кафедры патологической анатомии и клинической патологии с курсом судебной медицины Медико-биологического университета инноваций и непрерывного медицинского образования Федерального медицинского биофизического центра имени А.И. Бурназяна ФМБА России.

Константин Анатольевич Павлов – кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом, исполняющий обязанности заведующего кафедрой патологической анатомии и клинической патологии с курсом судебной медицины Медико-биологического университета инноваций и непрерывного медицинского образования Федерального медицинского биофизического центра имени А.И. Бурназяна ФМБА России.

Author information

Elena A. Dubova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pathology with Forensic Medicine Course, Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency.
<https://orcid.org/0000-0002-7115-538X>

Maria A. Shehter – 2nd-year Resident, Department of Pathology with Forensic Medicine Course, Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency.
<https://orcid.org/0000-0002-4409-2459>

Konstantin A. Pavlov – Cand. Sci. (Med.), Pathologist, Acting Head of the Department of Pathology with Forensic Medicine Course, Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency.
<https://orcid.org/0000-0002-9076-8907>