



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 5 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

УДК 616.37-006-076.5:576.3

**Ошқозон ости беи аденокарциномаси ва нейрозндокрин ўсмаларида Ki-67 ва p53
экспрессиясининг қиёсий тавсифи.**



Иноятова Нафосат Нишонбой қизи

Урганч давлат тиббиёт институти “ИКП ва Эндокринология” кафедраси ассистенти

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6958-8934>

Email: inoyatovanafosat@gmail.com

Аннотация. Тадқиқотда ошқозон ости беи аденокарциномаси ва нейрозндокрин ўсмаларида Ki-67 ва p53 оқсиллари экспрессияси қиёсий баҳоланди. Оролбўйи минтақасида (Хоразм вилояти) истиқомат қилувчи беморлардан олинган 40 та морфологик жиҳатдан репрезентатив ҳолат ўрганилди: 20 та аденокарцинома ва 20 та нейрозндокрин ўсма. Иммуногистокимёвий реакция Leica Bond иммуногистопротессорида, 4 мкм қалинликдаги парафин кесмаларда, DAB-хромоген ёрдамида қўйилди. Экспрессия позитив ўсма ҳужайралари улушига кўра паст (<30%), ўрта (30–60%) ва юқори (>60%) даражаларга ажратилди. Ki-67 нинг юқори экспрессияси аденокарциномаларнинг 40,0 фоизиди, нейрозндокрин ўсмаларнинг эса 10,0 фоизиди аниқланди. Паст экспрессия улуши мос равишда 20,0% ва 50,0% ни ташиқил қилди ($p=0,052$). p53 нинг юқори ядровий экспрессияси фақат аденокарциномаларда (40,0%) қайд этилди, нейрозндокрин ўсмаларда эса паст экспрессия устун бўлди (70,0%; $p=0,002$). Олинган маълумотлар p53 экспрессия профили икки гистологик гуруҳни ишончли фарқлашини кўрсатди. Аденокарциномаларда юқори пролифератив фенотипга мойиллик кузатилди, бироқ Ki-67 бўйича фарқ чегаравий аҳамиятга эга бўлди.

Калит сўзлар: ошқозон ости беи, аденокарцинома, нейрозндокрин ўсма, Ki-67, p53, иммуногистокимё, Оролбўйи.

Аннотация. Проведена сравнительная оценка экспрессии Ki-67 и p53 в аденокарциноме и нейрозндокринных опухолях поджелудочной железы. Изучены 40 морфологически репрезентативных случаев у жителей Приаралья (Хорезмская область): 20 аденокарцином и 20 нейрозндокринных опухолей. Иммуногистохимическое исследование выполнено на иммуногистостейнере Leica Bond на парафиновых срезах толщиной 4 мкм с визуализацией DAB-хромогеном. По доле позитивных опухолевых клеток выделяли низкую (<30%), умеренную (30–60%) и высокую (>60%) экспрессию. Высокая экспрессия Ki-67 выявлена в 40,0% аденокарцином и лишь в 10,0% нейрозндокринных опухолей. Низкая экспрессия составила 20,0% и 50,0% соответственно ($p=0,052$). Высокая ядерная экспрессия p53 встречалась только в аденокарциномах (40,0%), тогда как в нейрозндокринных опухолях преобладала низкая экспрессия (70,0%; $p=0,002$). Полученные данные показывают, что профиль экспрессии p53 достоверно различает две гистологические группы. Для



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 5 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

аденокарцином отмечена тенденция к высокому пролиферативному фенотипу, однако различие по Ki-67 находится на границе статистической значимости.

Ключевые слова: поджелудочная железа, аденокарцинома, нейроэндокринная опухоль, Ki-67, p53, иммуногистохимия, Приаралье.

Abstract. This study compared Ki-67 and p53 expression in pancreatic adenocarcinoma and pancreatic neuroendocrine tumours. Forty morphologically representative cases from residents of the Aral Sea region (Khorezm province, Uzbekistan) were examined: 20 adenocarcinomas and 20 neuroendocrine tumours. Immunohistochemistry was performed on 4 µm paraffin sections using a Leica Bond automated stainer with DAB visualisation. Expression was graded by the proportion of positive tumour cells as low (<30%), intermediate (30–60%) or high (>60%). High Ki-67 expression was found in 40.0% of adenocarcinomas and in only 10.0% of neuroendocrine tumours. Low expression accounted for 20.0% and 50.0%, respectively ($p=0.052$). High nuclear p53 expression occurred only in adenocarcinomas (40.0%), whereas low expression predominated in neuroendocrine tumours (70.0%; $p=0.002$). These findings show that the p53 expression profile reliably separates the two histological groups. Adenocarcinomas tended towards a highly proliferative phenotype, although the difference in Ki-67 was of borderline significance.

Keywords: pancreas, adenocarcinoma, neuroendocrine tumour, Ki-67, p53, immunohistochemistry, Aral Sea region.

Мавзунинг долзарблиги. Ошқозон ости беги саратони аниқланган вақтда кўпинча радикал даволаш имкони чекланган босқичда бўлади. Шу сабабли дунё бўйича унинг ўлим кўрсаткичи касалланиш кўрсаткичига деярли тенг бўлиб қолмоқда [1]. Касаллик узок вақт белгисиз кечади, ўсма эса эрта босқичдаёқ инвазия ва метастаз беришга мойил [2].

Аъзода ривожланадиган хавфли ўсмалар бир хил эмас. Уларнинг асосий қисмини проток эпителийсидан келиб чиқадиган аденокарцинома ташкил этади; у десмопластик строма ва инфильтратив ўсиш билан тавсифланади [3]. Нейроэндокрин ўсмалар эса бошқа гистогенезга, органоид тузилишга ва кўп ҳолларда секинроқ кечишга эга. ЖССТ таснифида уларнинг градиацияси бевосита пролифератив фаолликка — митозлар сони ва Ki-67 индексига таянади [4, 5].

Амалиётда бир хил гистологик турдаги ўсмалар ҳам биологик жиҳатдан турлича фаол бўлиши мумкин. Шунинг учун стандарт гистологик текширувни хужайра пролиферацияси ва хужайра цикли назоратини акс эттирувчи маркерлар билан тўлдириш мақсадга мувофиқ. Ki-67 — хужайра циклининг G0 дан бошқа барча фазаларида ифодаланадиган ядровий оксил, p53 эса ДНК шикастланишига жавобан хужайра циклини тўхтатиб, апоптозни ишга туширадиган ўсма-супрессор оксилдир.

Молекуляр даражада ҳам икки гуруҳ кескин фарқ қилади. Проток аденокарциномасининг асосий драйвер генлари қаторида KRAS, CDKN2A, SMAD4 билан бирга TP53 ҳам туради [2, 8, 9]. Яхши дифференцияланган нейроэндокрин ўсмаларда эса MEN1, DAXX/ATRX ва mTOR йўли генлари кўпроқ зарарланади, TP53 мутацияси камдан-кам учрайди [11, 12]. Бироқ ушбу фарқларнинг оддий иммуногистокимёвий (ИГХ) текширувда қандай намоён бўлиши, айниқса Оролбўйи минтақаси аҳолисидан олинган материалда, деярли ўрганилмаган.

Тадқиқот мақсади — Оролбўйи минтақаси аҳолисида аниқланган ошқозон ости беги аденокарциномаси ва нейроэндокрин ўсмаларида Ki-67 ва p53 экспрессиясини қиёсий ўрганиш ва уларнинг ўсма фенотипини баҳолашдаги аҳамиятини аниқлаш.



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 5 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

Материал ва усуллар.

Тадқиқот ретроспектив тарзда РОваРИАМ Хоразм филиалида архив материаллари асосида 2021-2025 йиллар давомида олиб борилди. Ошқозон ости беши ўсмаси ташхиси қўйилган 98 нафар бемордан парафин блоки сифатли, ўсма тўқимаси етарли ва морфологик ташхиси аниқ бўлган 40 та ҳолат ИГХ текширувга танланди. Икки гуруҳ тенг ҳажмда шакллантирилди: 20 та аденокарцинома ва 20 та нейроэндокрин ўсма. Бошқа аъзолардан келиб чиққан ўсмалар ва безга иккиламчи тарқалган жараёнлар тадқиқотга киритилмади.

Кесмалар парафин блоклардан 4 мкм қалинликда тайёрланди. ИГХ реакция Leica Bond автоматлаштирилган иммуногистопротекторидида бажарилди, реакция DAB-хромоген билан визуаллаштирилиб, ядролар гематоксилин билан қўшимча бўялди. Бирламчи антитаналар: Ki-67 ва p53. Мусбат ва манфий назорат сифатида қўлланилди.

Иккала маркер учун фақат ўсма хужайралари ядросининг жигарранг бўйлиши позитив деб ҳисобланди. Позитив хужайралар улуши репрезентатив майдонларда аниқланди; Ki-67 учун энг фаол соҳалар («қайноқ нуқталар») танланди. Экспрессия уч даражага ажратилди: паст (<30% позитив хужайралар), ўрта (30–60%) ва юқори (>60%).

Ушбу чегаралар икки гуруҳни бир шкалада таққослаш учун танланган ишчи тоифалардир. Улар нейроэндокрин ўсмаларнинг ЖССТ бўйича G1, G2, G3 градациясига (Ki-67 <3%, 3–20%, >20%) мос келмайди ва унинг ўрнини босмайди [4, 5].

Статистик таҳлилда гуруҳлар бўйича тақсимот 2×3 жадвалларда солиштирилди. Айрим катакчаларда кутилган частота 5 дан ошмагани учун асосий мезон сифатида Фишер–Фриман–Холтон аниқ тести қўлланилди, Пирсон χ^2 мезони қўшимча келтирилди. Фарқ $p<0,05$ да ишончли деб қабул қилинди.

Олинган натижалар.

Иккала маркер ҳам барча 40 та ҳолатда малум даражада позитив реакция берди, негатив натижа қайд этилмади. Аммо экспрессия даражасининг тақсимоти ўсманинг гистологик турига қараб аниқ фарқ қилди (1-жадвал).

1-жадвал. Ошқозон ости беши ўсмаларида Ki-67 ва p53 экспрессия даражасининг тақсимоти, n (%)

Маркер ва даража	Нейроэндокрин ўсмалар (n=20)	Аденокарциномалар (n=20)	p (аниқ тест)
Ki-67			0,052
Паст (<30%)	10 (50,0)	4 (20,0)	
Ўрта (30–60%)	8 (40,0)	8 (40,0)	
Юқори (>60%)	2 (10,0)	8 (40,0)	
p53			0,002
Паст (<30%)	14 (70,0)	6 (30,0)	
Ўрта (30–60%)	6 (30,0)	6 (30,0)	
Юқори (>60%)	0 (0,0)	8 (40,0)	

Изоҳ: p — Фишер–Фриман–Холтон аниқ тести; Пирсон мезони бўйича Ki-67 учун $\chi^2=6,17$ ($p=0,046$), p53 учун $\chi^2=11,20$ ($p=0,004$).

Ki-67 экспрессияси.

Нейроэндокрин ўсмаларнинг яримида Ki-67 паст даражада ифодаланди, юқори экспрессия фақат икки ҳолатда учради. Шунга қарамадан, ўрта ва юқори даражали ўсмалар биргаликда гуруҳнинг иккинчи ярмини ташкил қилди. Бу морфологик жиҳатдан бир хил кўринган нейроэндокрин ўсмалар пролифератив фаоллиги бўйича бир жинсли эмаслигини кўрсатади.

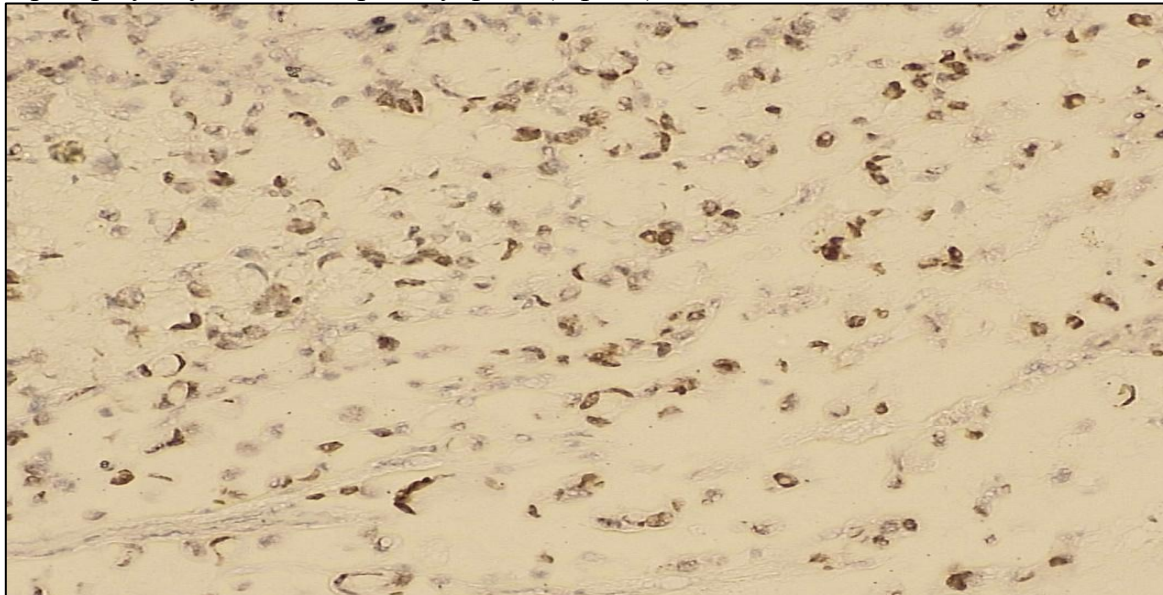


URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 5 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

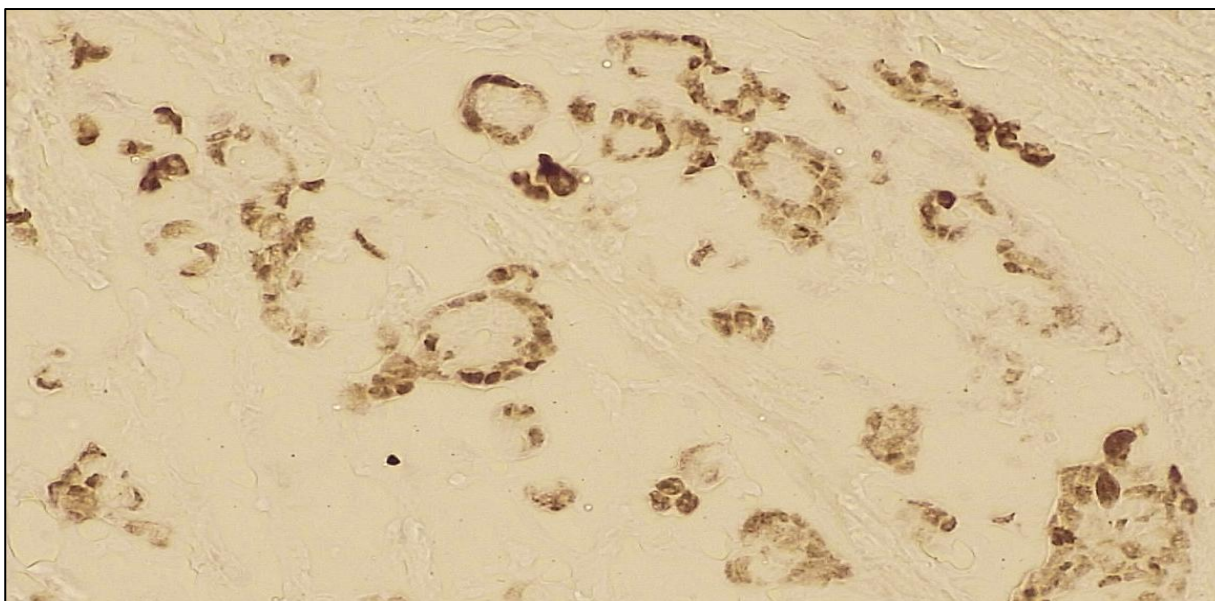
Микроскопик текширувда позитив ядролар ўсма бўйлаб нотекис тарқалган эди. Айрим сохаларда улар зич тўпланиб, «қайноқ нуқталар» ҳосил қилди, улар билан ёнма-ён бўялмаган хужайралар кўп бўлган жойлар ҳам учради (1-расм).



1-расм. Ошқозон ости безининг нейроэндокрин ўсмаси. Ki-67 нинг гетероген, пастдан ўрта даражагача бўлган ядровий экспрессияси. ИГХ, DAB-хромоген. $\times 400$.

Аденокарциномаларда манзара бошқача бўлди: ҳолатларнинг 80,0 фоизида ўрта ёки юқори экспрессия аниқланди. Юқори пролифератив фенотип бу гуруҳда нейроэндокрин ўсмаларга қараганда тўрт баравар кўп, паст экспрессия эса 2,5 баравар кам учради. Ўрта даражали экспрессия иккала гуруҳда бир хил (40,0%) бўлгани учун асосий фарқ четки даражалар ҳисобига шаклланди.

Позитив ядролар асосан нотўғри шаклли безсимон комплекслар деворида жойлашган, десмопластик строма эса деярли реакция бермади (2-расм). Гуруҳлараро фарқ кўзга яққол бўлса-да, аниқ тест бўйича у чегаравий даражада қолди ($p=0,052$).





URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

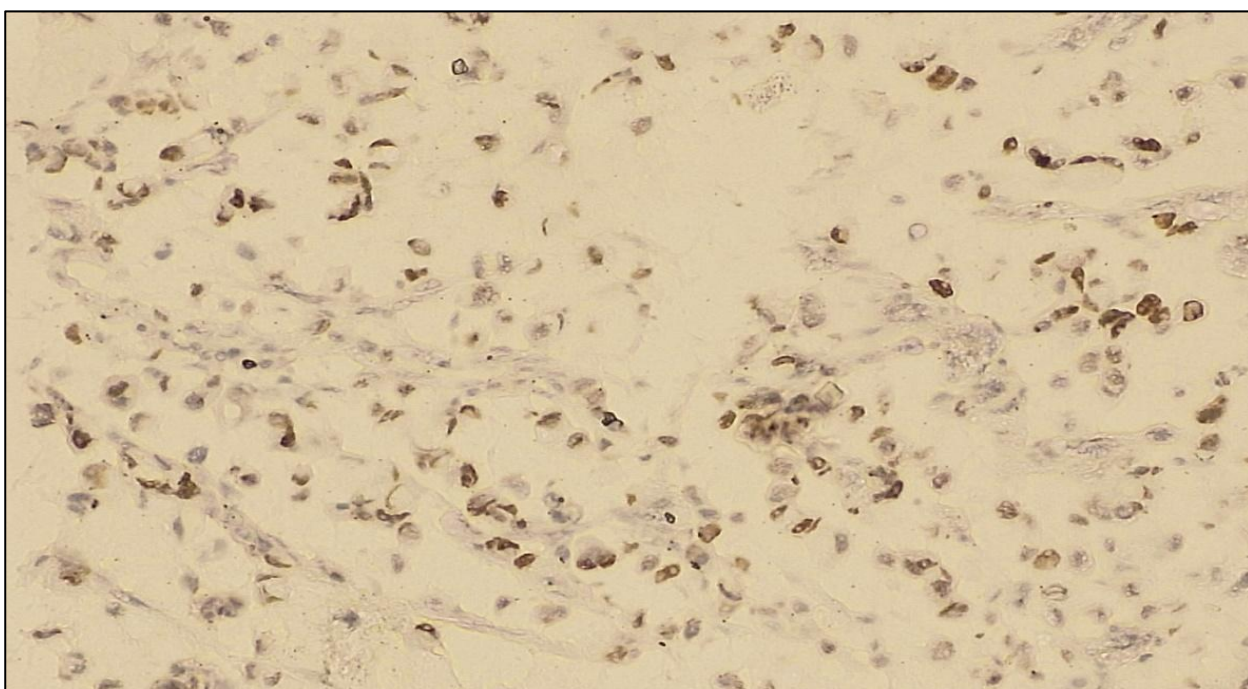
2 - TOM, 5 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

2-расм. Ошқозон ости беи аденокарциномаси. Безсимон комплекслар хужайраларида Ki-67 нинг юкори даражали ядровий экспрессияси. ИГХ, DAB-хромоген. $\times 400$.

p53 экспрессияси.

p53 бўйича гуруҳлар орасидаги фарқ Ki-67 га қараганда кескинроқ бўлди ва статистик жиҳатдан ишончли чиқди ($p=0,002$). Нейроэндокрин ўсмаларнинг 70,0 фоизида реакция паст даражада бўлди, юкори экспрессия бирор ҳолатда ҳам учрамади. Ўрта даражали ҳолатларда ҳам позитив ядролар ўчоқли жойлашиб, реакция интенсивлиги хужайрадан хужайрага ўзгариб турди (3-расм).



3-расм. Ошқозон ости беининг нейроэндокрин ўсмаси. p53 нинг ўчоқли, интенсивлиги турлича бўлган ядровий экспрессияси. ИГХ, DAB-хромоген. $\times 400$.

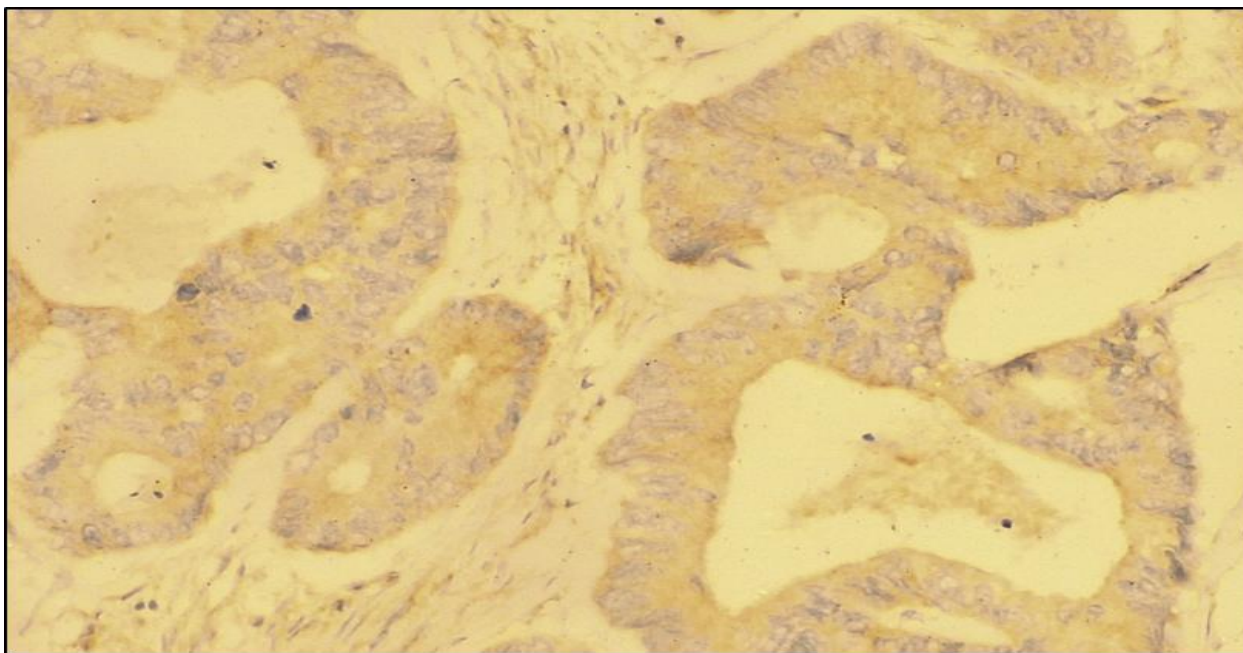
Аденокарциномаларда учта даража деярли тенг тақсимланди, юкори экспрессия эса етакчи оринда турди (40,0%). Бундай ҳолатларда безсимон тузилмаларни қоплаган ўсма хужайраларининг кўпчилик ядролари диффуз ва тўқ жигарранг бўялган, строма хужайралари эса реакция бермаган (4-расм). Шунини таъкидлаш лозимки, p53 бўйича юкори экспрессияли саккизта ҳолатнинг барчаси аденокарцинома гуруҳига тўғри келди.



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 5 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740



4-расм. Ошқозон ости беи аденокарциномаси. Ўсма безлари эпителийсида p53 нинг юқори даражали диффуз ядровий экспрессияси. ИГХ, DAB-хромоген. $\times 400$.

Икки маркер натижалари бир йўналишда кетди: аденокарциномаларда ҳам Ki-67, ҳам p53 тақсимооти юқори даража томон силжиган, нейроэндокрин ўсмаларда эса паст даража устун бўлган.

Олинган натижалар муҳокамаси.

Олинган маълумотлар ошқозон ости безининг икки асосий хавфли ўсмаси турли иммунофенотипга эга эканини кўрсатди. Аденокарциномаларда юқори Ki-67 ва юқори p53 кўпроқ учради, нейроэндокрин ўсмаларда эса паст экспрессия устунлик қилди. Бу натижа ўсмаларнинг гистогенези ва молекуляр асосидаги маълум фарқларга мос келади [3, 8, 11].

Аденокарциномаларда Ki-67 нинг ўрта ва юқори даражада ифодаланиши тадқиқотимиздаги морфологик манзара билан уйғун. Дифференциация даражаси аниқ кўрсатилган 28 та аденокарциноманинг 23 таси (82,1%) G2–G3 шаклларга тегишли эди. Бу мувофиқлик гуруҳ даражасида кузатилди: Ki-67 ва градация орасидаги индивидуал боғлиқлик алоҳида корреляцион таҳлилни талаб қилади.

Ki-67 бўйича фарқнинг чегаравий бўлиши ($p=0,052$) кўп жиҳатдан танланма ҳажми билан изоҳланади. Ҳар бир гуруҳда 20 тадан ҳолат бўлганда бир-икки кузатувнинг бошқа тоифага ўтиши p қийматини сезиларли ўзгартиради. Бундан ташқари, аденокарцинома морфологик жиҳатдан гетероген бўлиб [7], Ki-67 ни баҳолаш натижаси ҳужайраларни санаш усулига ҳам боғлиқ: Reid ва ҳаммуаллифлар кўз билан чамалаш ва фотосурат бўйича санаш натижалари нейроэндокрин ўсма градасини ўзгартириб юбориши мумкинлигини кўрсатган [6]. Шу сабабли натижани аденокарциномаларда юқори пролифератив фенотипга мойиллик сифатида талқин қилиш тўғрироқ.

Нейроэндокрин ўсмаларда ҳар ўнта ҳолатдан бирида юқори, деярли ҳар иккинчисида ўрта Ki-67 аниқлангани амалий аҳамиятга эга. ЖССТ таснифига кўра, Ki-67 индекси 20% дан ошган ўсмалар G3 га киради, улар орасида етук нейроэндокрин ўсма ва нейроэндокрин карциномани морфологик жиҳатдан ажратиш зарур [4, 5]. Бизнинг ишчи чегараларимизда «паст» тоифа 30% гача бўлгани учун унга кирган айрим ўсмалар ҳам расмий таснифда G2 ёки G3 бўлиши мумкин. Демак, амалий хулосада Ki-67 индекси аниқ фоизда кўрсатилиши керак.



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 5 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

p53 бўйича аниқланган ишончли фарқ молекуляр-генетик маълумотлар билан яхши мос келади. TP53 проток аденокарциномасида энг кўп зарарланадиган генлардан бири [8, 9], яхши дифференцияланган нейроэндокрин ўсмаларда эса унинг мутацияси амалда учрамайди [11, 12]. TP53 ва RB1 даги ўзгаришлар асосан кам дифференцияланган нейроэндокрин карциномаларга хос [13]. Танланмаиздаги нейроэндокрин ўсмаларда юқори p53 нинг учрамагани уларнинг асосий қисми дифференцияланган шакллар эканидан далолат бериши мумкин.

Oshima ва ҳаммуаллифлар резекция қилинган проток аденокарциномасида CDKN2A/p16, TP53 ва SMAD4 оксилларининг ИГХ профили беморларнинг яшовчанлигини башорат қилишини кўрсатган [10]. Бизнинг материалда юқори p53 нинг G2–G3 шакллар ва юқори Ki-67 билан бир гуруҳда тўпланиши ҳам аденокарциномаларнинг агрессив биологик хулқини акс эттиради.

Шу билан бирга, p53 нинг ИГХ даги кучли экспрессияси TP53 мутациясининг бевосита исботи эмас. Миссенс-мутацияларда мутант оксил ядрога тўпланади, нонсенс- ва силжиш мутацияларида эса реакция умуман бўлмаслиги мумкин. Шунинг учун замонавий ёндашувда «абберант» намуна сифатида кучли диффуз реакция ҳам, ички назорат мавжудлигида тўлиқ неготивлик ҳам баҳоланади [14]. Мазкур тадқиқотда фоизли шкала қўлланилгани сабабли p53 натижалари хужайра цикли назорати бузилишининг билвосита иммуноморфологик белгиси сифатида талқин қилинди.

Тадқиқотнинг чекловлари ҳам бор. Танланма кичик ва ретроспектив, ИГХ учун ҳолатлар мақсадли танланган, клиник оқибат ва яшовчанлик маълумотлари таҳлилга киритилмаган. Кейинги ишларда Ki-67 индексини аниқ фоизда қайд этиш, p53 ни абберант/ёввойий тур бўйича баҳолаш ва натижаларни ҳар бир бемор кесимида клиник маълумотлар билан боғлаш мақсадга мувофиқ.

Хулосалар.

1. Ошқозон ости беги аденокарциномалари ва нейроэндокрин ўсмаларида Ki-67 ҳамда p53 экспрессияси барча ҳолатларда аниқланди, бироқ унинг даражаси гистологик турга қараб фарқ қилди.
2. Аденокарциномаларда Ki-67 нинг юқори экспрессияси нейроэндокрин ўсмаларга нисбатан тўрт барабар кўп (40,0% ва 10,0%) учради; фарқ чегаравий аҳамиятга эга ($p=0,052$) ва юқори пролифератив фенотипга мойиллик сифатида баҳоланади.
3. p53 нинг юқори ядровий экспрессияси фақат аденокарциномаларда (40,0%) кузатилди, нейроэндокрин ўсмаларда паст экспрессия устун бўлди (70,0%); фарқ ишончли ($p=0,002$).
4. p53 ИГХ экспрессияси ошқозон ости беги аденокарциномаси ва нейроэндокрин ўсмаларининг биологик фаоллигини фарқлашда қўшимча мезон бўлиб хизмат қилиши мумкин. Ki-67 эса аниқ фоизда, ЖССТ мезонлари асосида баҳоланиши лозим.

Фойдаланилган адабиётлар.

1. Bray F., Laversanne M., Sung H. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J Clin. – 2024. – Vol. 74, №3. – P. 229–263.
2. Kamisawa T., Wood L.D., Itoi T., Takaori K. Pancreatic cancer // Lancet. – 2016. – Vol. 388, №10039. – P. 73–85.
3. Haeberle L., Esposito I. Pathology of pancreatic cancer // Transl Gastroenterol Hepatol. – 2019. – Vol. 4. – P. 50.
4. Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D. et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system // Histopathology. – 2020. – Vol. 76, №2. – P. 182–188.



URGANCH DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

2 - TOM, 5 - SON. 2026

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

5. Rindi G., Mete O., Uccella S. et al. Overview of the 2022 WHO classification of neuroendocrine neoplasms // *Endocr Pathol.* – 2022. – Vol. 33, №1. – P. 115–154.
6. Reid M.D., Bagci P., Ohike N. et al. Calculation of the Ki67 index in pancreatic neuroendocrine tumors: a comparative analysis of four counting methodologies // *Mod Pathol.* – 2015. – Vol. 28, №5. – P. 686–694.
7. Szymoński K., Milian-Ciesielska K., Lipiec E., Adamek D. Current pathology model of pancreatic cancer // *Cancers (Basel).* – 2022. – Vol. 14, №9. – P. 2321.
8. Waddell N., Pajic M., Patch A.M. et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer // *Nature.* – 2015. – Vol. 518, №7540. – P. 495–501.
9. Bailey P., Chang D.K., Nones K. et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer // *Nature.* – 2016. – Vol. 531, №7592. – P. 47–52.
10. Oshima M., Okano K., Muraki S. et al. Immunohistochemically detected expression of 3 major genes (CDKN2A/p16, TP53, and SMAD4/DPC4) strongly predicts survival in patients with resectable pancreatic cancer // *Ann Surg.* – 2013. – Vol. 258, №2. – P. 336–346.
11. Jiao Y., Shi C., Edil B.H. et al. DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors // *Science.* – 2011. – Vol. 331, №6021. – P. 1199–1203.
12. Scarpa A., Chang D.K., Nones K. et al. Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours // *Nature.* – 2017. – Vol. 543, №7643. – P. 65–71.
13. Yachida S., Vakiani E., White C.M. et al. Small cell and large cell neuroendocrine carcinomas of the pancreas are genetically similar and distinct from well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors // *Am J Surg Pathol.* – 2012. – Vol. 36, №2. – P. 173–184.
14. Köbel M., Piskorz A.M., Lee S. et al. Optimized p53 immunohistochemistry is an accurate predictor of TP53 mutation in ovarian carcinoma // *J Pathol Clin Res.* – 2016. – Vol. 2, №4. – P. 247–258.