

КЛАССИФИКАЦИЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ

Мороз Е.А.,

С.н.с. отдела патологической анатомии опухолей человека
«НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Москва, 24 ноября

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ RUSSCO. ВЕРСИЯ 2014

Биопсия опухоли в печени необходима

- при малом размере опухоли (<2 см) и типичном для гепатоцеллюлярного рака кровотоке,
- нетипичной васкуляризации узла размером >2 см,
- расхождениях в описании и трактовке контрастных динамических исследований в сочетании с нормальным или незначительно повышенным уровнем АФП,
- выявлении любого опухолевого образования в нецирротической печени.

БИОПСИЯ НЕ НУЖНА

Биопсия локального образования в цирротически измененной печени не нужна, если:

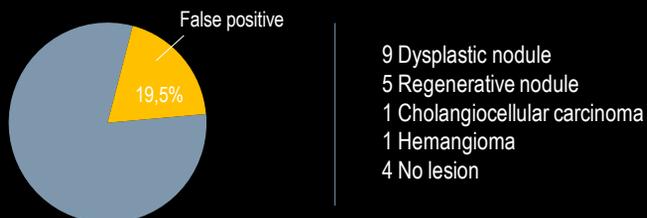
- не планируется какого-либо лечения в связи с декомпенсированным циррозом и/или другой тяжелой патологией;
- планируется резекция печени;
- при циррозе мультифазная КТ и МРТ описывают признаки (неравномерное контрастирование, затем «вымывание»), специфичные для ГЦК.

ACCURACY OF THE DIAGNOSIS WITHOUT A BIOPSY

Retrospective analysis of 102 patients transplanted for HCC

Without preoperative liver biopsy (Rennes, France)

False positive preoperative diagnosis of HCC in 20/102:



All tumors ≥ 3 cm no false positive, specificity 100%

Transplantation 2008 Oct;27:86(8):1068-76.
Liver transplantation for hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy.
Companion P1.

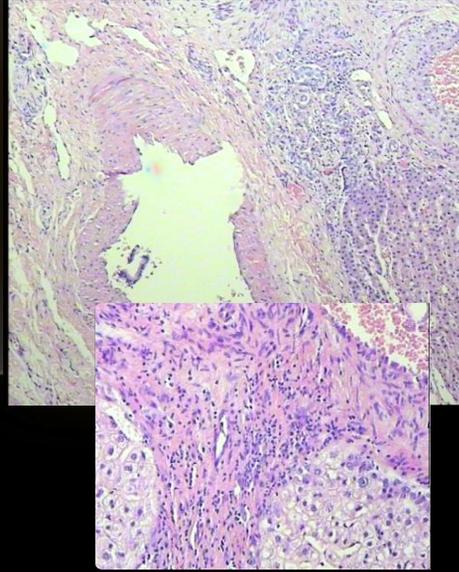
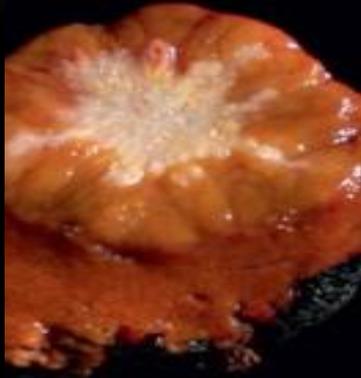
ДИАГНОЗ “ОПУХОЛЬ ПЕЧЕНИ” КАК ПОСТАВИТЬ?

- Есть ли опухоль?
- Доброкачественная или злокачественная?
- Первичный рак?
- Опухоль метастатического происхождения?

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОСНОВНЫХ ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ И ОПУХОЛЕПОДОБНЫХ ПРОЦЕССОВ ПЕЧЕНИ

- Регенераторный узел
- Диспластический очаг/ узел
- Фокальная нодулярная гиперплазия

Фокальная нодулярная гиперплазия



ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РЕГЕНЕРАТОРНОГО УЗЛА ВКЛЮЧАЯ ДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ (LGDN)

- Больше, чем обычный цирротический узел
- Размеры обычно 1-3см
- Цвет от бледно-желтого до коричневого
- Хорошо ограничен и выступает над поверхностью
- Гепатоциты образуют пласты толщиной в 1-2 слоя
- Сохранена ретикулиновая сеть
- Обычно сохранены портальные тракты с выраженной реакцией дуктул

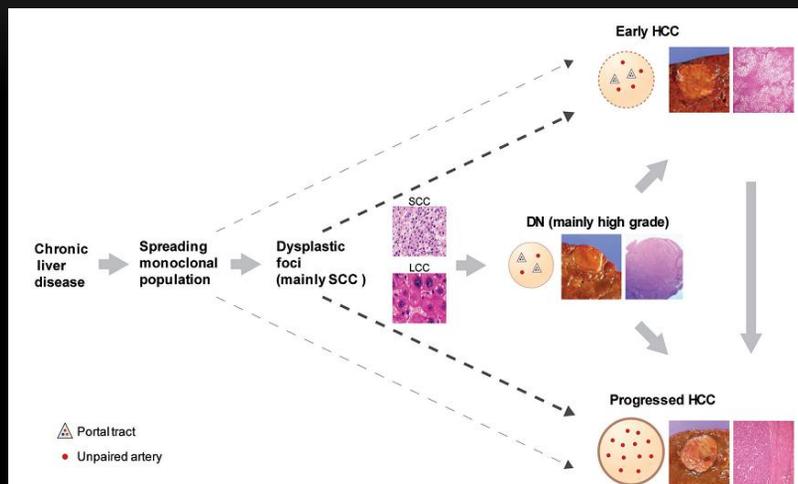


МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПРЕДРАКОВЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПЕЧЕНИ И РАННЕГО ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

- Результатом программ наблюдения является выявление очагов ГЦР все более меньших размеров, а также диспластических узлов.
- Пересмотр классификации диспластических образований и раннего ГЦР

Available from: Bruix J, Sherman M. AASLD practice guideline. Management of hepatocellular carcinoma. Last accessed November 2010.

СХЕМА УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ПРИ ГЕПАТОКАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

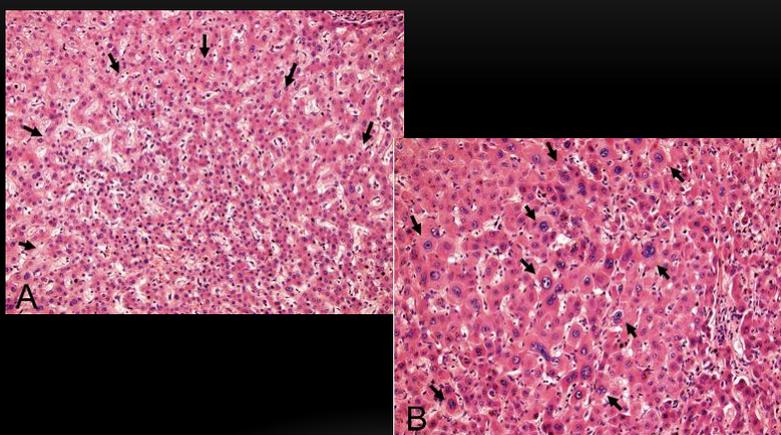


Arch Pathol Lab Med—Vol 135, June 2011

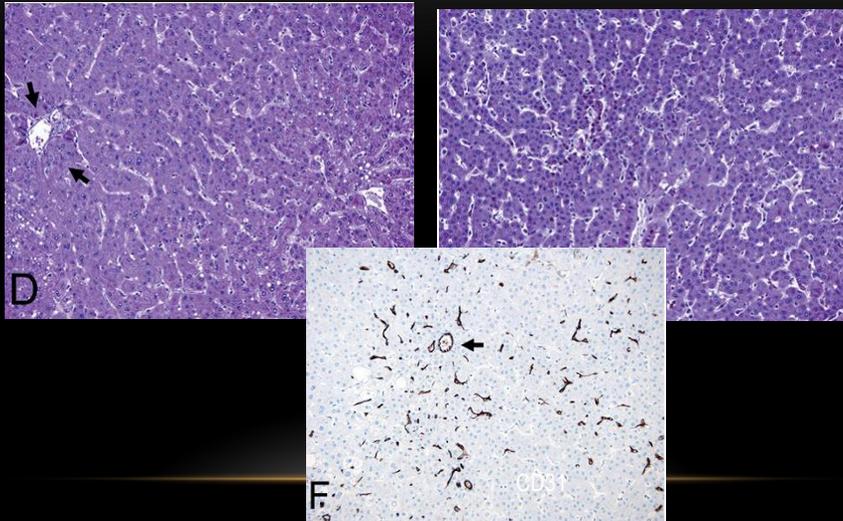
ОСНОВНЫЕ ПРЕДОПУХОЛЕВЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ

- **Диспластические фокусы (очаги)** – группа гепатоцитов < 1мм диаметром с мелко- либо крупноклеточными изменениями гепатоцитов
- **Диспластические узлы** – образования, обычно видимые макроскопически, отличающиеся от окружающей паренхимы печени цветом, размером и консистенцией, > 1см диаметром (могут быть множественными) низкой либо высокой степени злокачественности в зависимости от степени атипии гепатоцитов (мелко-крупноклеточные изменения гепатоцитов)

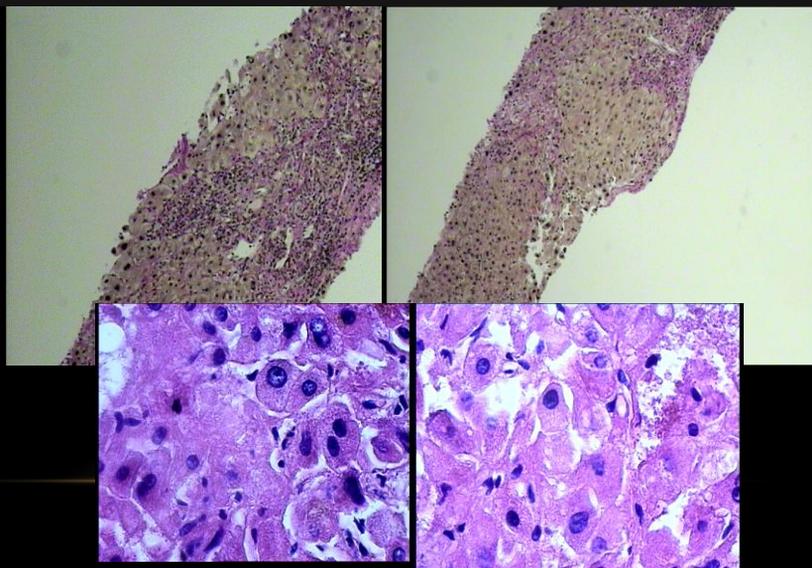
ДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ ФОКУСЫ



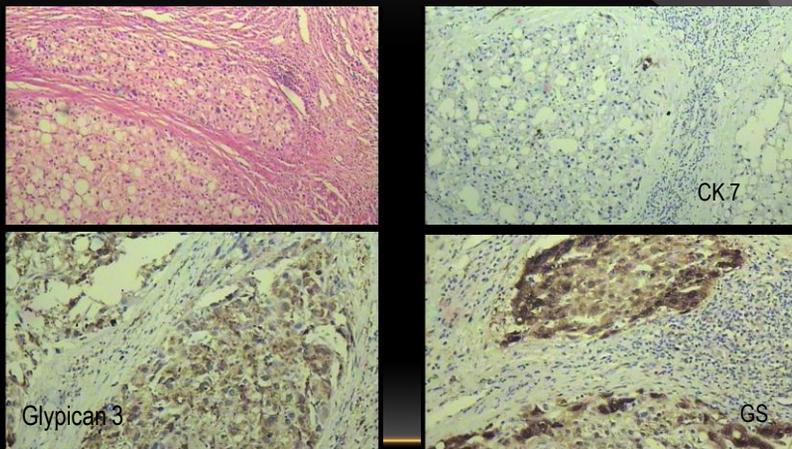
ДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ



ДИСПЛАСТИЧЕСКИЙ УЗЕЛ У ПАЦИЕНТА С МИКРО-МАКРОНОДУЛЯРНЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ



РАННИЙ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК



РАННИЙ ГЦР НА ФОНЕ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Роль иммуногистохимического метода исследования

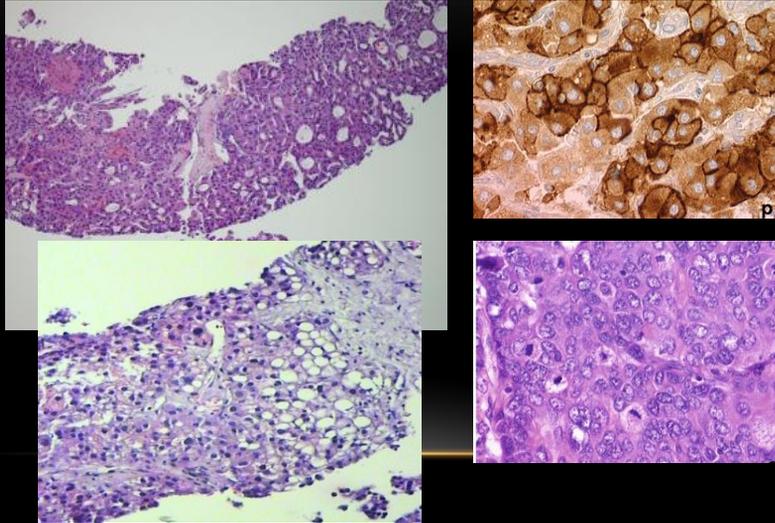
Классическая триада маркеров

- Глипикан 3, HSP 70, глутамин синтетаза
- При позитивной экспрессии ≥ 2 маркеров чувствительность 60-72%, специфичность 100%
- Tremosini, Hepatology 2014

Pre-operative liver biopsy in cirrhotic patients with early hepatocellular carcinoma represents a safe and accurate diagnostic tool for tumour grading assessment.

- [Colecchia et al., J Hepatol. 2011 Feb;54\(2\):300-5.](#)

**ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК
ОСНОВНЫЕ ВАРИАНТЫ
АЦИНАРНЫЙ, СОЛИДНЫЙ, ТРАБЕКУЛЯРНЫЙ**



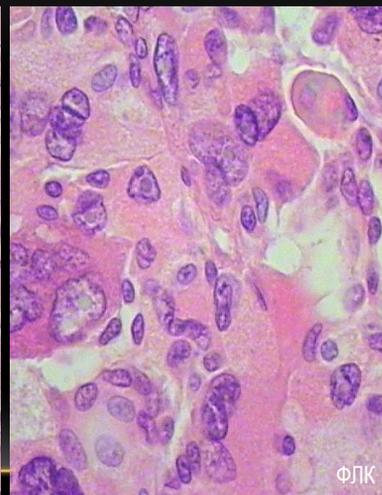
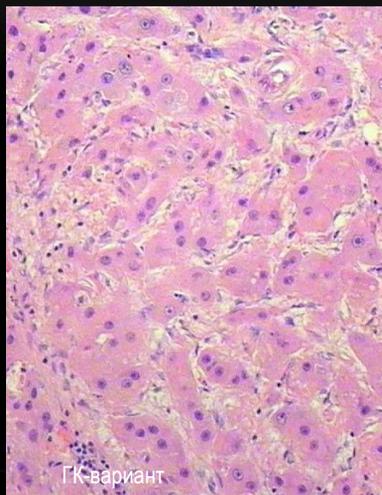
АТИПИЧНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЦР

- Псевдожелезистый (ацинарный вариант) (если он преобладает в биоптате или операционном материале) – диф. диагноз с ХЦР
- Светлоклеточный вариант- диф. диагноз с аденокортикальным раком, раком почки, Ресомы
- Скirrosный вариант- клинически и радиографически не диагностируется
- Диффузный циррозоподобный вариант

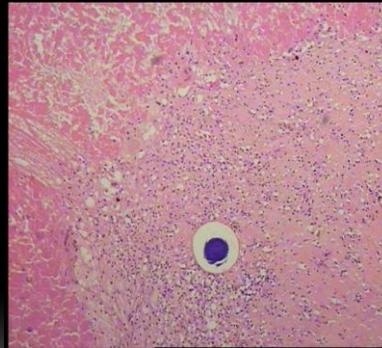
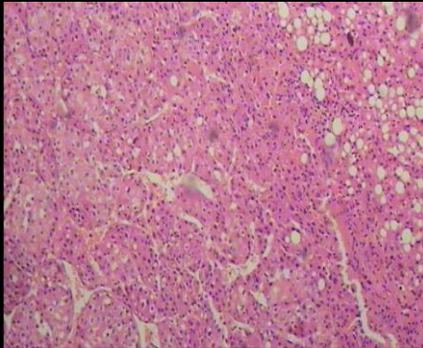
ПРОГНОСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

- Фиброламеллярный вариант
- Гигантоклеточный вариант
- Комбинированный гепатоцеллюлярный рак/холангиокарцинома (бифенотипический гепатоцеллюлярный рак) (3%)
- Гепатоцеллюлярный рак, продуцирующий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (у пожилых, в целом низкая степень дифференцировки, плохой прогноз)(1%)
- Педункулированный (на ножке) (1%)
- Аблативный (РЧА, ТАХЭ, ТАЭ с Yttrium-90 и т.д. в анамнезе)

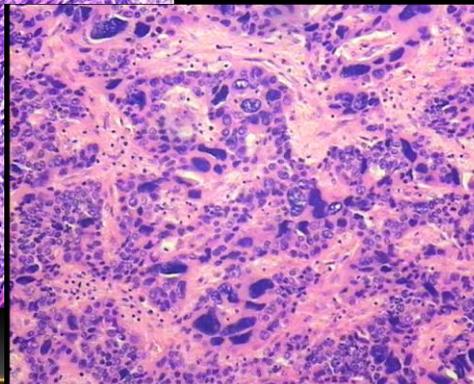
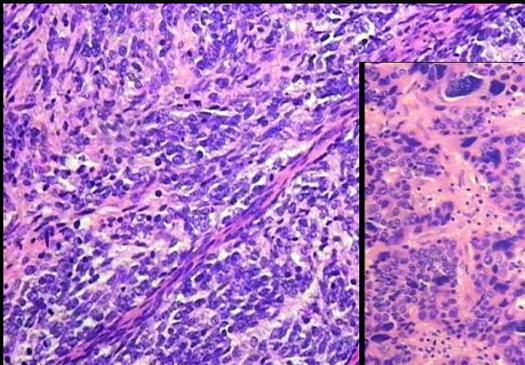
ФИБРОЛАМЕЛЛЯРНЫЙ И ГИГАНТОКЛЕТОЧНЫЙ ВАРИАНТЫ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА



АБЛАТИВНЫЙ ВАРИАНТ ГЦР



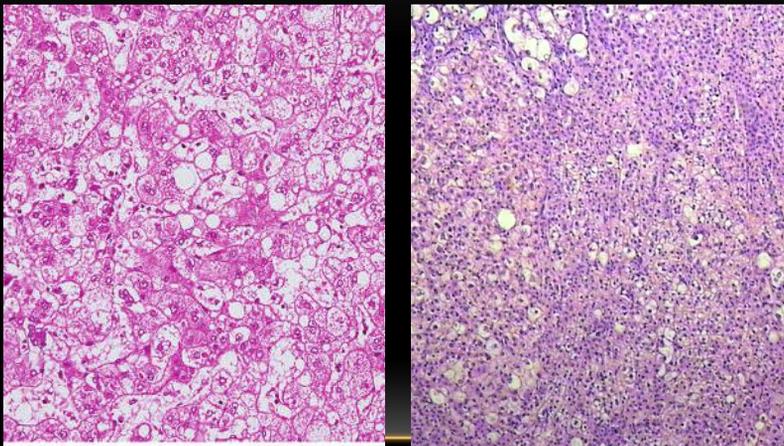
ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК, САРКОМАТОИДНЫЙ ВАРИАНТ В СОЧЕТАНИИ С ГИГАНТОКЛЕТОЧНЫМ ВАРИАНТОМ



НОВЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

- Стеатогепатитный вариант гепатоцеллюлярного рака (19%, только 50% из них при наличии неалкогольного стеатогепатита)
- Гликогенотический вариант гепатоцеллюлярного рака

СТЕАТОГЕПАТИТНЫЙ ВАРИАНТ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА



МАРКЕРЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

Часто используемые

- HerPar1
- Glypican-3
- CEA
- EPСAM
- Глутамин синтетаза

Новые маркеры

BSEP

MDR3

Аргиназа-1

Менее специфичные

- CD10
- AFP
- TTF1
- CD34
- CK7
- CK19
- CK20
- CK18

Гепатоцеллюлярная дифференцировка установлена

ГЦР vs новообразования печени гепатоцеллюлярного генеза

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ АДЕНОМА

B-CATENIN + (ТОЛЬКО B-КАТЕНИНОВАЯ)

ГЛИПИКАН 3 -

GLUT+ (MAP-LIKE)

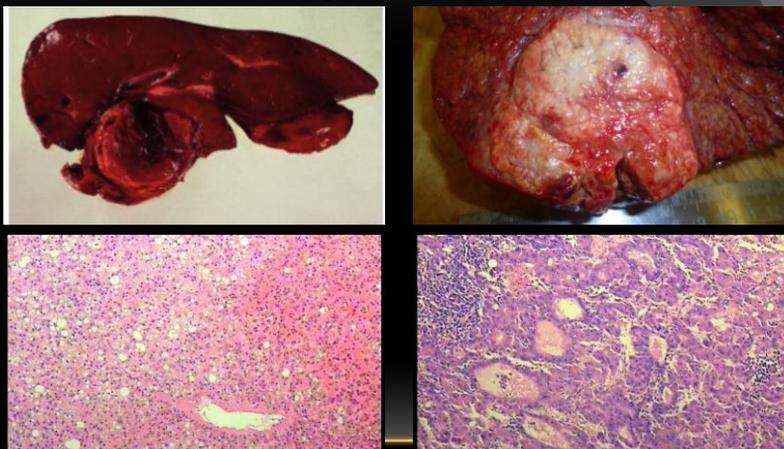
КОМБИНИРОВАННЫЙ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ
РАК/ХОЛАНГИОКАРЦИНОМА

(4 ПОДТИПА)

СК 19+ - КОМБИНИРОВАННЫЕ ОПУХОЛИ

(ПРОМЕЖУТОЧНЫЙ ВАРИАНТ) ЛИБО СК19+ ↵ ☒ ↻

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ АДЕНОМА И ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК



ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ МЕЖДУ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫМ РАКОМ И ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ АДЕНОМОЙ

Гепатоцеллюлярная аденома

- Трабекулы толщиной не более 2 пластов
- Нормальное ядерно-цитоплазматическое соотношение в клетках
- Митозы редки
- Рост опухоли в пределах капсулы образования
- Отсутствие сосудистой и лимфатической инвазии

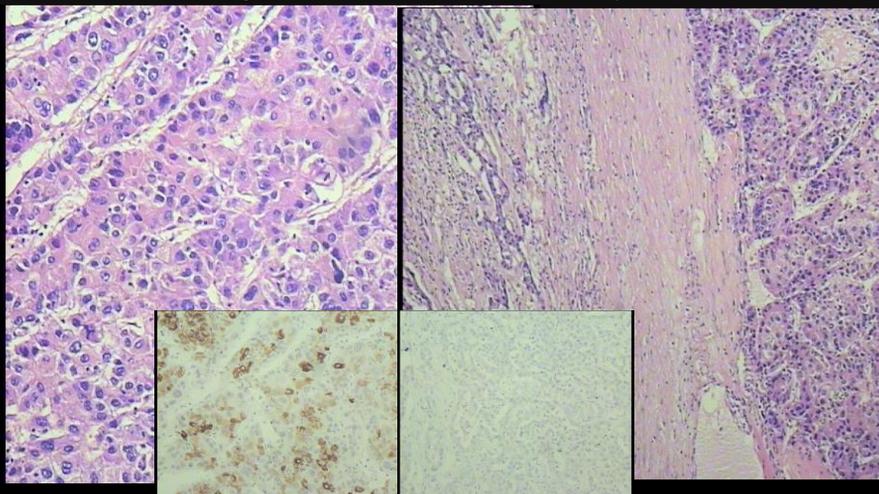
Гепатоцеллюлярный рак

- Трабекулы толщиной более, чем 2 пласта
- Повышенное ядерно-цитоплазматическое соотношение в клетках, ядерная гиперхромазия клеток и отчетливость ядрышек
- Многочисленные митозы
- Инфильтрация клетками опухоли капсулы
- Наличие сосудистой и лимфатической инвазии

ОСНОВНЫЕ МАРКЕРЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ГЦА И ГЦР

- Отсутствие ретикулина (более характерно для ГЦР)
- Ядерная экспрессия β -catenin (более характерно для ГЦР)
- Интенсивная экспрессия глутамин- синтетазы (не *map-like*), глипикана 3

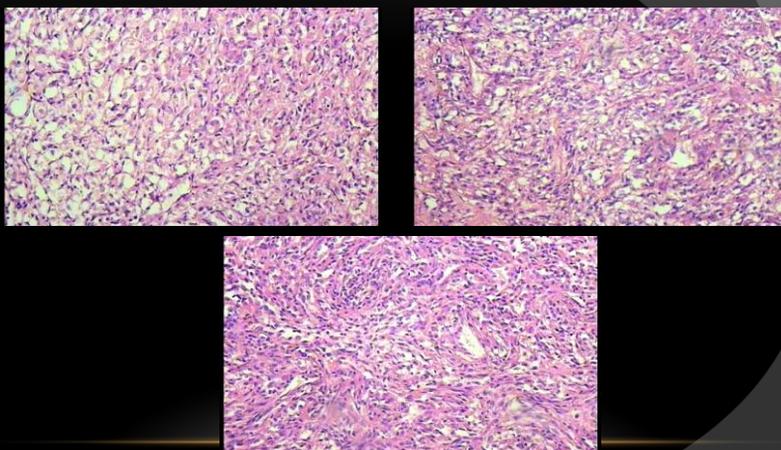
КОМБИНИРОВАННЫЙ (БИФЕНОТИПИЧЕСКИЙ) (ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК/ХОЛАНГИОКАРЦИНОМА (КЛАССИЧЕСКИЙ ВАРИАНТ)



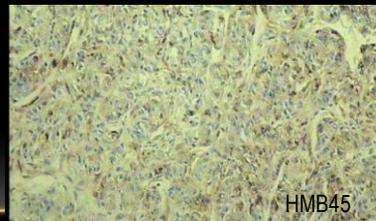
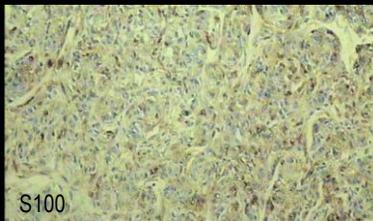
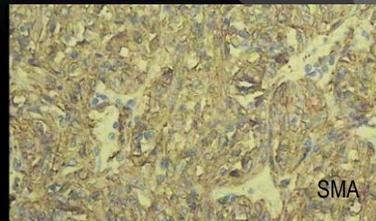
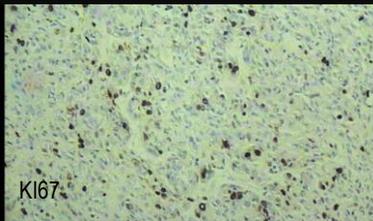
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ МЕЖДУ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫМ РАКОМ И ОПУХОЛЕВЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ, ИМИТИРУЮЩИХ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК

- Почечноклеточный светлоклеточный рак – *PAX-2, виментин*
- Адренкортикальный рак – *melan A, inhibin, calretenin*
- Меланома – *HMB 45, S100*
- Ангиомиолипома, эпителиоидный вариант - *HMB 45, SMA*
- Гастроинтестинальная опухоль, эпителиоидный вариант *CD 117*

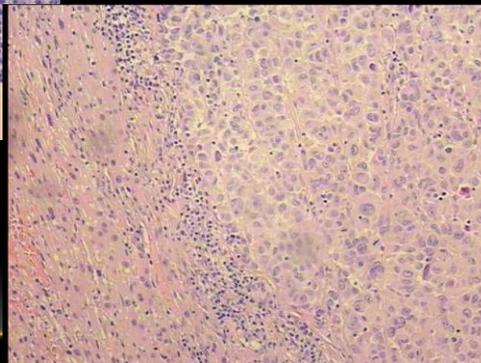
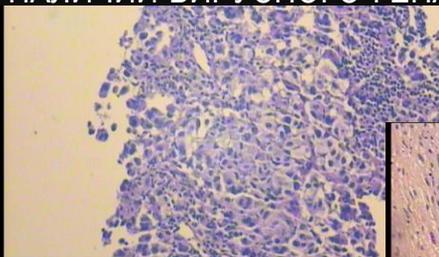
ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ АНГИОМИОЛИПОМА ПЕЧЕНИ



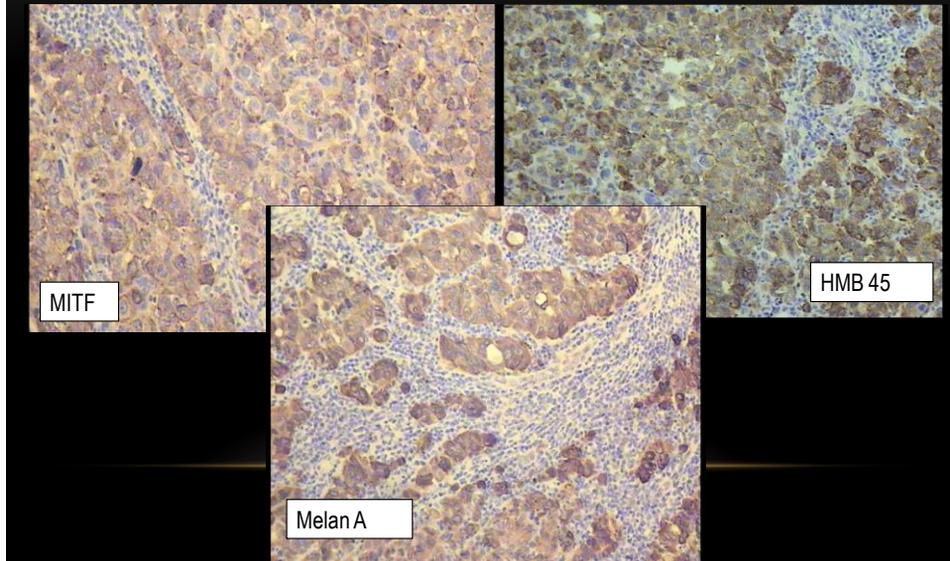
ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ АНГИОМИОЛИПОМА ПЕЧЕНИ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ



МЕТАСТАЗ МЕЛАНОМЫ В ПЕЧЕНИ ИЗ НЕВЫЯВЛЕННОГО ОЧАГА ПРИ НАЛИЧИИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В



МЕТАСТАЗ МЕЛАНОМЫ
В ПЕЧЕНИ ИЗ НЕВЫЯВЛЕННОГО ОЧАГА ПРИ НАЛИЧИИ
ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В
ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ



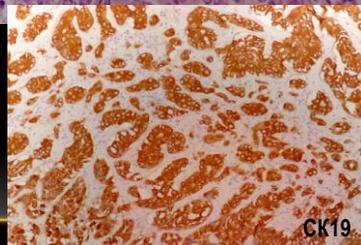
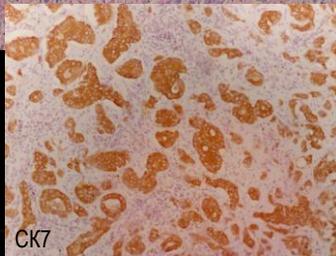
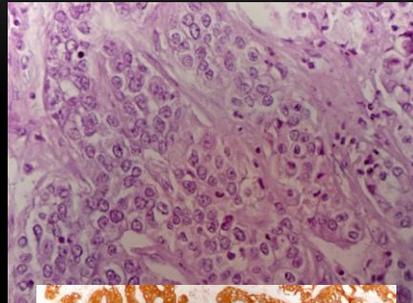
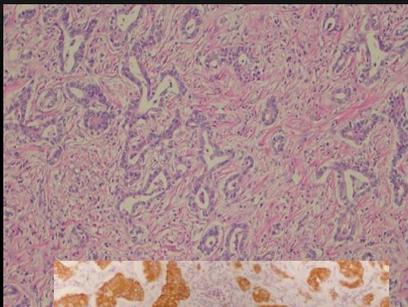
**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ МЕЖДУ
ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫМ РАКОМ И
НИЗКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМИ
ОПУХОЛЯМИ**

- **Холангиоцеллюлярный рак- муцины, цитокератин 19, раковый эмбриональный антиген (цитоплазматическое окрашивание)**
- **Нейроэндокринные опухоли - синаптофизин, хромогранин А**
- **Аденокарцинома легкого (TTF1- ядерное окрашивание)**
- **Рак молочной железы (маммоглобин, ER, PR, GCDF 15)**

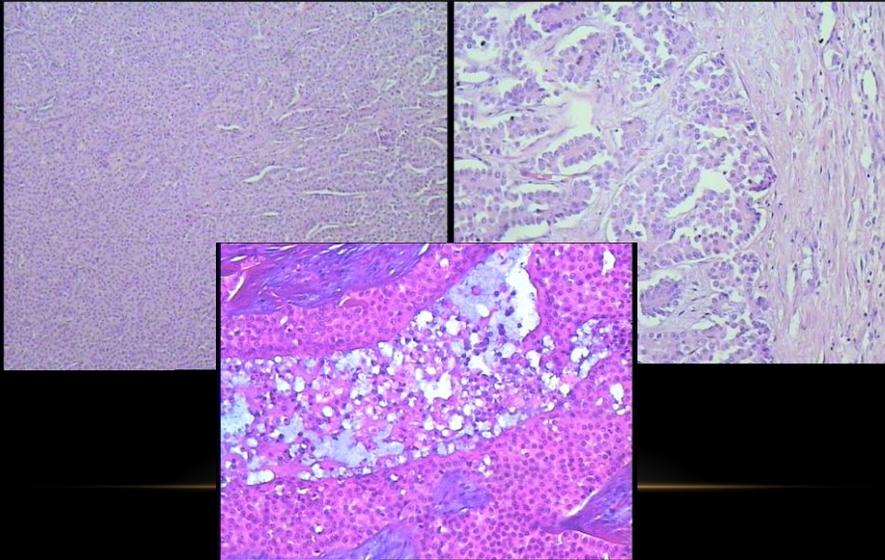
ГЦР и ХЦР: ОПУХОЛИ ОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ?

- Сходные факторы риска (цирроз, HBV HCV-инфекции, метаболический синдром)
- Единые молекулярно-генетические нарушения-добавка на хромосомах 1q, 8q, 17q или потеря плеча в 4q, 8p, 13q 17p, амплификация 11q13

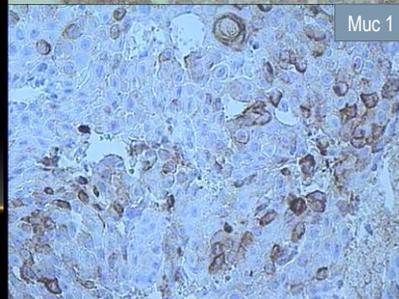
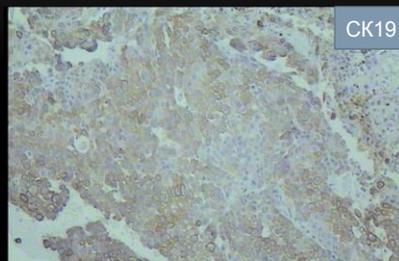
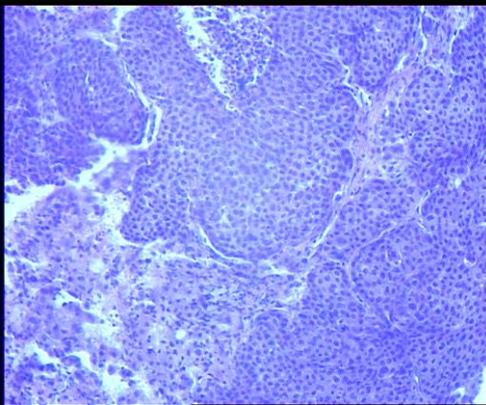
ХОЛАНГИОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК



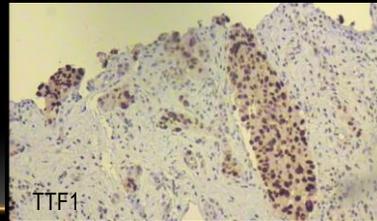
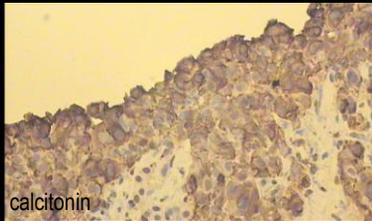
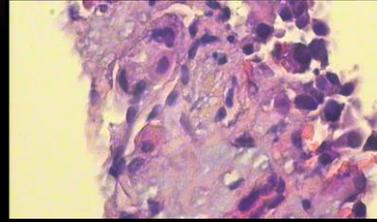
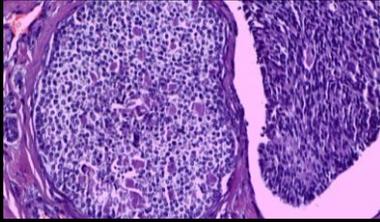
ХОЛАНГИОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК



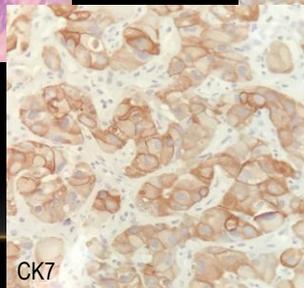
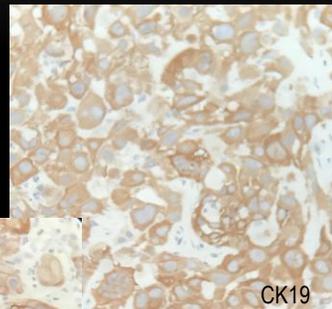
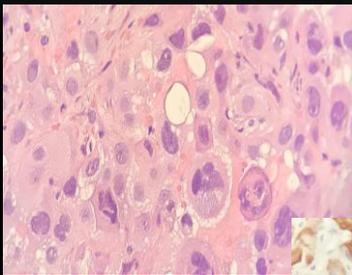
ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ ИЛИ ХОЛАНГИОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК?



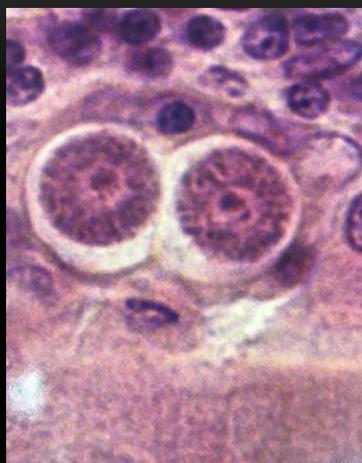
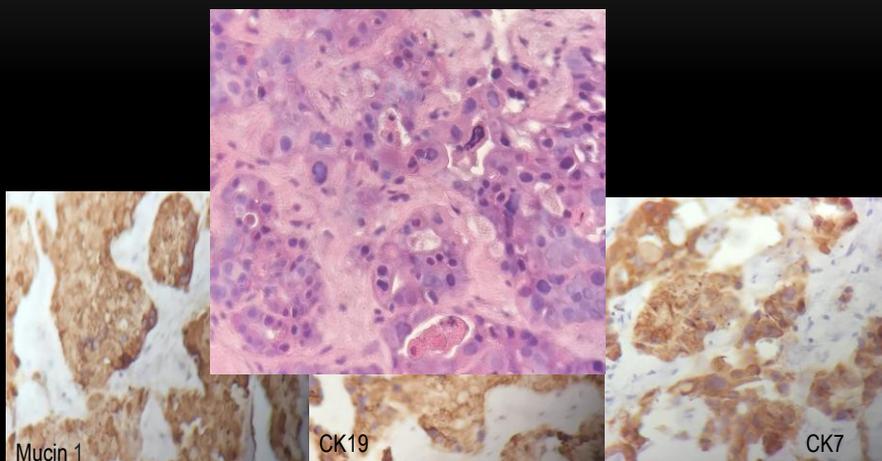
МЕТАСТАЗ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПЕЧЕНИ



НИЗКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ХОЛАНГИОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ
РАК?
НИЗКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ
РАК?



ХОЛАНГИОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ? БИФЕНОТИПИЧЕСКИЙ РАК?



БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!