

**КЛИНИЧЕСКАЯ МОРФОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ: ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ**

Прокопчик Н. И. (prokopni@mail.ru), Цыркунов В. М. (tvm111@mail.ru)

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

*Введение.* Среди очаговых поражений печени более точный учет имеет место только при злокачественных опухлях печени (ЗОП). По данным ВОЗ, ЗОП являются пятыми по частоте формами рака у мужчин и седьмыми – у женщин, занимая третье место среди причин смерти от злокачественных новообразований в мире.

*Цель* – представить морфологическую характеристику ЗОП, диагностируемых в Гродненском регионе.

*Материал и методы.* Объектом исследования были биоптаты печени, полученные путем проведения аспирационной биопсии печени у пациентов с подозрением на опухолевый процесс, фрагменты печени, иссеченные при оперативном вмешательстве, а также секционный материал.

*Результаты.* Представлена Международная классификация ЗОП. Согласно классификации приведено описание наиболее часто диагностируемых ЗОП в Гродненском регионе. Представлены примеры (фотографии) основных представителей ЗОП: первичных и вторичных, эпителиального и мезенхимального происхождения. Более подробно дана характеристика гепатоцеллюлярного и холангиоцеллюлярного рака печени. Указаны морфологические признаки опухолей, необходимые при проведении дифференциальной диагностики.

*Выводы.* Качественная диагностика ЗОП, отличающихся значительным разнообразием, возможна при осуществлении комплексного морфологического исследования, проведенного опытными специалистами методами гистологического, иммуногистохимического, нередко ультраструктурного анализа. Знание структурных особенностей ЗОП будет способствовать повышению роли ультразвуковой и лучевой диагностики на ранних стадиях ЗОП.

**Ключевые слова:** печень, злокачественные опухоли, диагностика, морфология.

Опухоли печени представляют собой новообразования доброкачественного и злокачественного характера, исходящие из паренхимы, желчных протоков или сосудов печени [1, 2]. В соответствии с Международной гистологической классификацией (2000) опухоли печени подразделяются на следующие виды [3]:

1. Эпителиальные опухоли:
  - 1.1 доброкачественные:
    - 1.1.1 гепатоцеллюлярная аденома (8170/0);
    - 1.1.2 аденома внутрипеченочных желчных протоков (8160/0);
    - 1.1.3 цистаденома внутрипеченочных желчных протоков (8161/0);
    - 1.1.4 билиарный папилломатоз (8264/0);
    - 1.1.5 фокальная нодулярная гиперплазия.
  - 1.2 злокачественные:
    - 1.2.1 гепатоцеллюлярная карцинома (рак) 8170/31;
    - 1.2.2 холангиокарцинома (рак внутрипеченочных желчных протоков – 8160/3);
    - 1.2.3 цистаденокарцинома желчных протоков (8161/3);
    - 1.2.4 смешанная гепатохолангиокарцинома (рак – 8180/3);
    - 1.2.5 гепатобластома (8970/3);
    - 1.2.6 недифференцированная карцинома (рак – 8020/3).
2. Неэпителиальные опухоли:
  - 2.1 доброкачественные:
    - 2.1.1 ангиомиолипома (8860/0);
    - 2.1.2 лимфангиома и лимфангиоматоз (9170/0);
    - 2.1.3 гемангиома (9120/0);
    - 2.1.4 инфантильная гемангиоэндотелиома (9130/0)
  - 2.2 злокачественные:
    - 2.2.1 эпителиоидная гемангиоэндотелиома

- (9133/1);
    - 2.2.2 ангиосаркома (9120/3);
    - 2.2.3 эмбриональная саркома (недифференцированная саркома – 8991/3);
    - 2.2.4 рабдомиосаркома (8900/3) и прочие
  3. Прочие редкие опухоли:
    - 3.1 солитарная фиброзная опухоль (8815/0);
    - 3.2 тератома (9080/1);
    - 3.3 опухоль желточного мешка (9071/3);
    - 3.4 карциносаркома (8980/3);
    - 3.5 саркома Капоши (9140/3);
    - 3.6 рабдоидная опухоль (8963/3) и прочие.
  4. Опухоли кроветворной и лимфоидной ткани.
    5. Метастатические опухоли.
    6. Эпителиальные поражения:
      - 6.1 дисплазия печеночных клеток (крупно- и мелкоклеточный тип);
      - 6.2 диспластические узелки:
        - 6.2.1 аденоматозная гиперплазия низкой степени;
        - 6.2.2 атипичная аденоматозная гиперплазия (высокой степени).
    7. Поражение желчных протоков:
      - 7.1 гиперплазия эпителия протоков и перидуктальных желез;
      - 7.2 дисплазия эпителия протоков и перидуктальных желез;
      - 7.3 интраэпителиальный рак (8500/2.1).
    8. Прочие редкие поражения:
      - 8.1 мезенхимальная гамартома;
      - 8.2 нодулярная трансформация (нодулярная регенераторная гиперплазия);
      - 8.3 воспалительная псевдоопухоль.
- Примечание:* номерами обозначен морфологический код Международной классификации болезней в онкологии (ICDO) и систематизированной номенклатуры в медицине (SNOMED).

Статистическая отчетность по опухолям в печени в Республике Беларусь свидетельствует, что среди очаговых поражений более точный учет имеет место только при злокачественных опухолях печени (ЗОП). По данным ВОЗ, ЗОП являются пятыми по частоте формами рака у мужчин и седьмыми – у женщин, занимая третье место среди причин смерти от злокачественных новообразований в мире. Основной вклад в заболеваемость вносят страны Юго-Восточной Азии и юга Африки, где ЗОП составляют более 40% в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями [4].

Самым объективным методом диагностики опухолей является морфологический метод, позволяющий идентифицировать все параметры опухолевого процесса [5]. Свойствами опухолей, отличающими их от других форм роста и определяющими их сущность, являются: органогенность, атипизм, беспредельность роста, нецелесообразность, относительная автономность, прогрессия [6].

**Цель исследования** – представить морфологическую характеристику ЗОП, диагностируемых в Гродненском регионе.

#### **Материал и методы**

Объектом исследования были биоптаты печени, полученные путем проведения аспирационной биопсии печени у пациентов с подозрением на опухолевый процесс, фрагменты печени, иссеченные при оперативном вмешательстве, а также секционный материал.

Биоптаты и кусочки печени, предназначенные для световой микроскопии, фиксировали 10% раствором формалина, после проводки заливали в парафин. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксин по Ван-Гизону, по Перлсу – на железо.

#### **Результаты и обсуждение**

Беларусь входит в группу стран с относительно низкой заболеваемостью, имеет один из низких показателей отношения смертности к заболеваемости (77,8%). В 2014 г. в структуре заболеваемости всеми злокачественными новообразованиями в Беларуси (включая гемобласты) частота ЗОП составила 0,8% (1,1% – среди мужчин, 0,6% – среди женщин). Динамика показателей заболеваемости за 25 лет имела тенденцию к снижению в 1990–2002 гг. и рост в 2003–2014 гг. За последние 12 лет первичная заболеваемость увеличилась с 3,1 до 4,1 на 100 тыс. населения, преимущественно среди мужчин и городских жителей [7].

Анализ 16478 протоколов патологоанатомических вскрытий, произведенных в Гродненской области в 2012–2017 гг., показал, что частота ЗОП в структуре причин смерти составила 0,81%, среди умерших вследствие новообразований – 6,0%, в трудоспособном возрасте – 0,9 и 2,34%, соответственно. Соотношение мужчин и женщин составило 6,8:1. Расхождение патологоанатомического и клинического диагнозов отмечено в 24,1% случаев, в трудоспособном возрасте – в 24,2% наблюдений.

Известно, что среди всех первичных опухолей печени 95% приходится на долю ЗОП, чаще эпителиального, реже – мезенхимального происхождения [1]. В биопсийном и аутопсийном материале чаще встречались рак печени и метастазы рака из разных органов.

Гепатоцеллюлярный рак (С22.0, ГЦР) – наиболее распространенная форма в структуре ЗОП. Выделяют 3 основные макроскопические формы: узловую (нодулярную), предстательную одним или несколькими узлами; массивную, занимающую значительную часть печени; диффузную или мультифокальную. К особым формам относят педункулярный рак (на ножке) и маленький рак, к которым относят опухоли размером менее 2 см [1, 8–10].

По оценкам экспертов, рост заболеваемости ГЦР возрастёт до 95374 новых случаев к 2020 г. [11]. Вероятность развития ГЦР увеличивается при инфицировании HBV и HCV [12]. Среди других факторов выделяют цирроз печени, паразитарные поражения, гематохроматоз, сифилис, алкоголизм, воздействие химических соединений и другие причины [13].

При анализе секционного материала нами установлено, что в 55,3% случаев ГЦР был диффузным, в 23,4% – узловатым, в 21,3% – массивным. Классификация ГЦР печени по TNM и клиническим стадиям представлена в таблицах 1 и 2.

**Таблица 1.** – TNM-классификация ГЦР (7-е изд., 2009 г.)

<b>T</b>	Первичная опухоль: T <sub>x</sub> – недостаточно данных для оценки первичной опухоли; T <sub>0</sub> – первичная опухоль не определяется; T <sub>1</sub> – солитарная опухоль без сосудистой инвазии; T <sub>2</sub> – солитарная опухоль с сосудистой инвазией или множественные опухоли ≤ 5 см; T <sub>3a</sub> – множественные опухоли более 5 см; T <sub>3b</sub> – одиночная или множественные опухоли с инвазией крупных ветвей воротной и печеночных вен; T <sub>4</sub> – опухоль с прямой инвазией в соседние органы, исключая желчный пузырь, или прорастание висцеральной брюшины
<b>N</b>	Регионарные лимфатические узлы (исследование не менее 3-х узлов: N <sub>x</sub> – недостаточно данных для оценки поражения лимфоузлов; N <sub>0</sub> – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов; N <sub>1</sub> – есть поражение регионарных лимфатических узлов (ворот печени, вдоль НПВ, вдоль общей печеночной артерии)
<b>M</b>	Отдаленные метастазы: M <sub>0</sub> – нет отдаленных метастазов; M <sub>1</sub> – есть метастазы

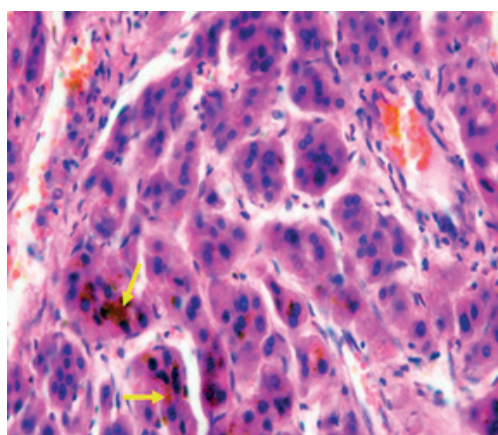
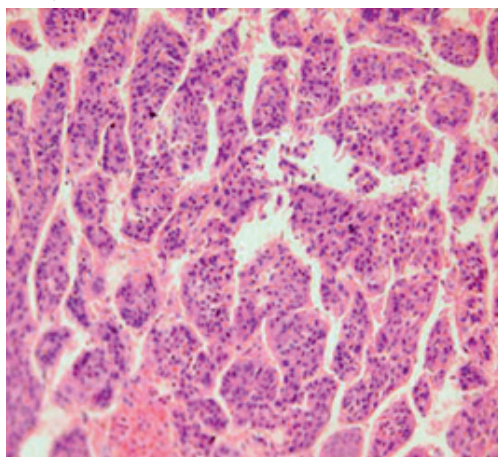
В TNM-классификацию ГЦР печени включен также фактор F (степень фиброза печени): склерозирование портальных трактов с формированием или без формирования фиброзных септ оценивается в 1 балл; замещение фиброзной тканью большинства портальных трактов – 2 балла; замещение фиброзной тканью большинства портальных трактов с единичными мостовидными

порто-портальными септами – 3 балла; обширный фиброз портальных зон с формированием мостовидных порто-портальных и порто-центральных септ – 4 балла; неполный септальный цирроз – 5 баллов; цирроз печени – 6 баллов.

**Таблица 2.** – Группировка ГЦР по клиническим стадиям

Стадия I	T1	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия IIIA	T3a	N0	M0
Стадия IIIB	T3b	N0	M0
Стадия IIIC	T4	N0	M0
Стадия IVA	Любая T	N1	M0
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1

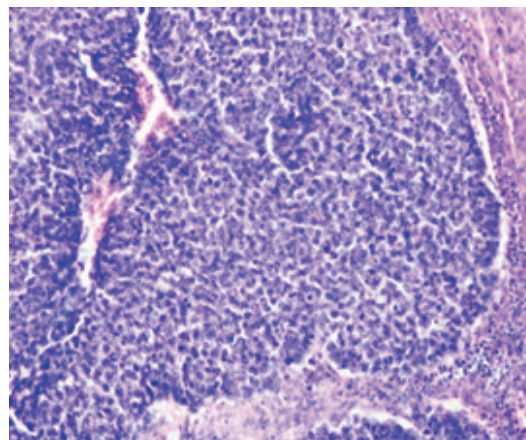
При патогистологическом исследовании ГЦР следует руководствоваться гистологической классификацией новообразований печени (ВОЗ, 2000) [3]. Выделяют следующие варианты гистологического строения ГЦР: трабекулярный (наиболее частый), солидный, тубулярный, псевдопапиллярный, ацинарный, скirrosный (рис. 1-4).



**Рисунок 1.** – ГЦР, трабекулярный вариант: опухоль состоит из трабекул и тяжей с множеством слоев опухолевых клеток; между трабекулами определяются синусоиды; на стрелке – желчь.

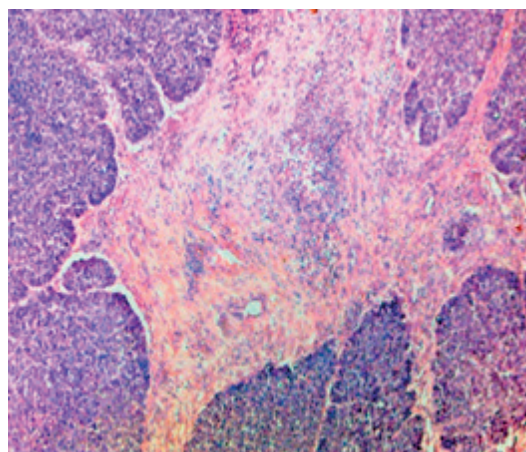
Окр.: гематоксилином и эозином.  $\times 100$  (а),  $\times 200$  (б)

При трабекулярном варианте опухолевые клетки отчетливо напоминают гепатоциты, но они более крупные, цитоплазма хорошо выражена, эозинофильная. Клетки образуют трабекулы разной ширины, разделенные синусоидами.



**Рисунок 2.** – ГЦР, солидный (или компактный) вариант: опухолевые клетки образуют пласти, синусоиды почти незаметны.

Окр.: гематоксилином и эозином.  $\times 200$



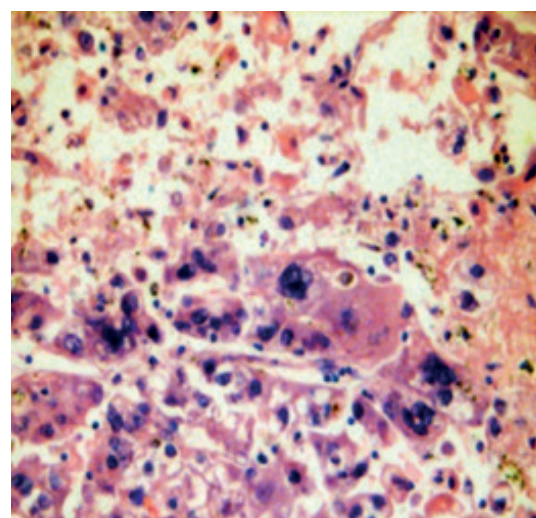
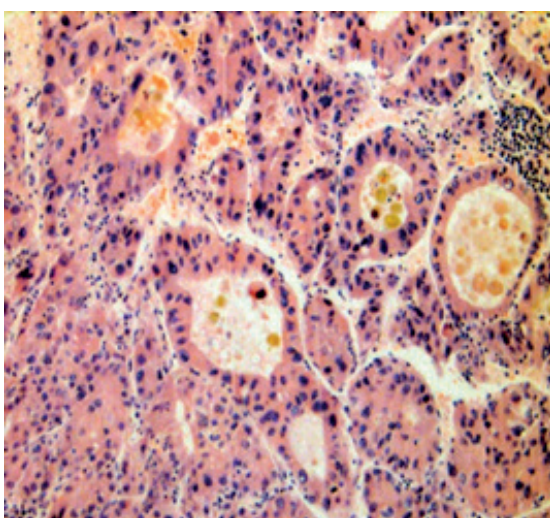
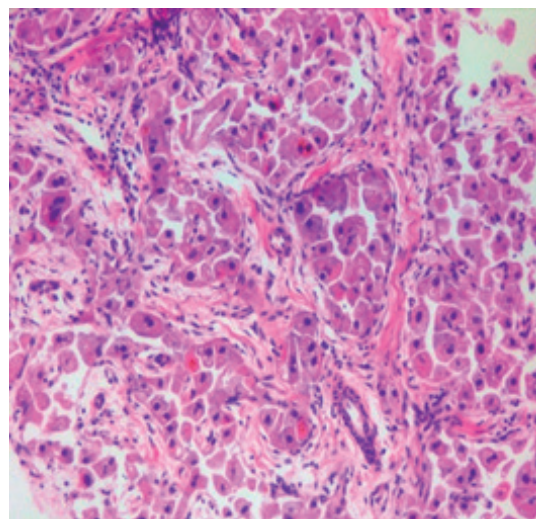
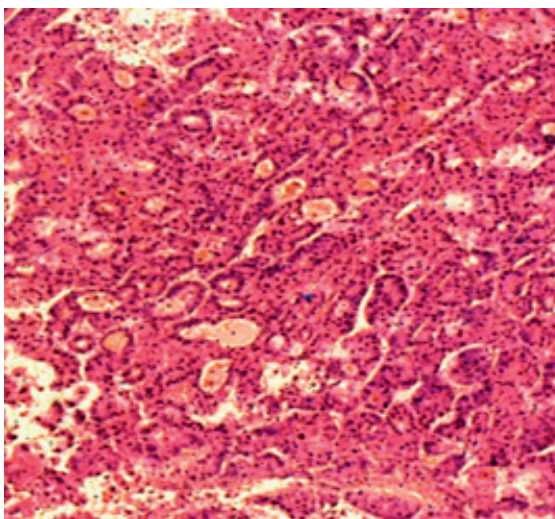
**Рисунок 3.** – ГЦР, скirrosный вариант: тяжи опухолевых клеток расположены в фиброзной строме.

Окр.: гематоксилином и эозином.  $\times 100$

Однако клинически значимым вариантом строения ГЦР является только фиброламеллярный вариант (рис. 5).

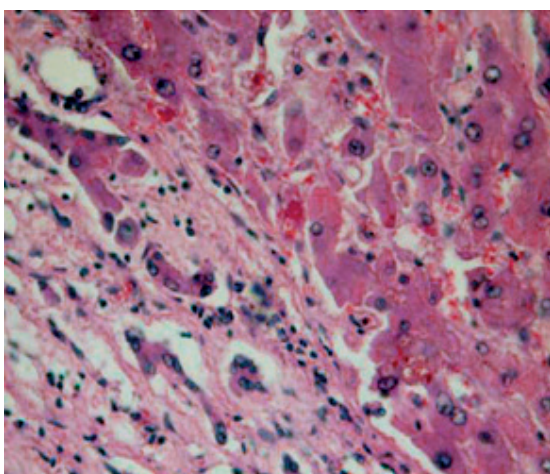
Фиброламеллярная карцинома экспрессирует небольшое количество  $\alpha$ -фетопротейна,  $\alpha 1$ -антитрипсина, имеет ряд синонимов: полигонально-клеточный рак с фиброзной стромой, онкоцитарная гепатоцеллюлярная опухоль, эозинофильный гепатоцеллюлярный рак с фиброзом [14, 15]. Метастазы отмечаются в регионарных и забрюшинных лимфатических узлах, брюшине, легких, реже – в головном мозге [16].

К цитологическим типам ГЦР относятся: светлоклеточный, веретенноклеточный, плеоморфный (рис. 6), с остеокластоподобными клетками.



**Рисунок 4.** – ГЦР, ацинарный, или псевдожелезистый, вариант: опухолевые клетки формируют железистоподобные структуры.  
Окр.: гематоксилином и эозином.  $\times 100$  (а),  $\times 200$  (б)

**Рисунок 6.** – ГЦР, плеоморфный вариант: опухолевые клетки разобщены, с полиморфными, гиперхромными ядрами, определяются многоядерные клетки.  
Окр.: гематоксилином и эозином.  $\times 200$

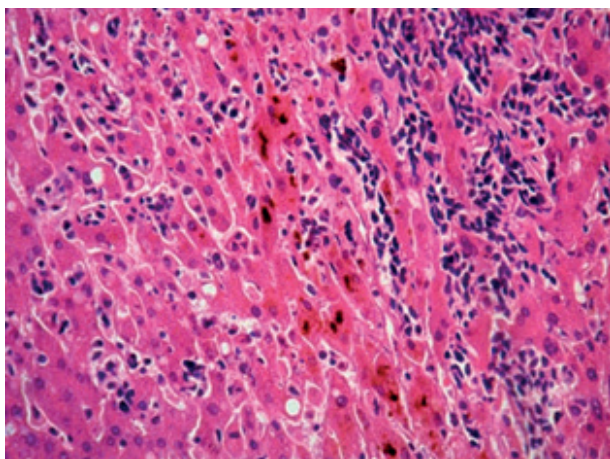


**Рисунок 5.** – ГЦР, фиброламеллярный вариант: опухоль состоит из крупных клеток с эозинофильной цитоплазмой, расположенных в виде групп и тяжей среди фиброзной ткани.  
Окр.: гематоксилином и эозином.  $\times 400$

Редко встречается лимфоэпителиомоподобный ГЦР и рак с нейроэндокринной дифференцировкой. Плеоморфный вариант характеризуется выраженным полиморфизмом опухолевых клеток и их ядер, наличием гигантских многоядерных клеток с гиперхромными ядрами. Иногда могут встречаться остеокластоподобные гигантские клетки с участками оссификации [17].

При светлоклеточном варианте опухолевые мноморфные клетки полигональной формы имеют пенистую, оптически светлую цитоплазму из-за содержания гликогена и липидов. Данный вариант ГЦР необходимо дифференцировать с метастазами рака почек, надпочечников, яичников.

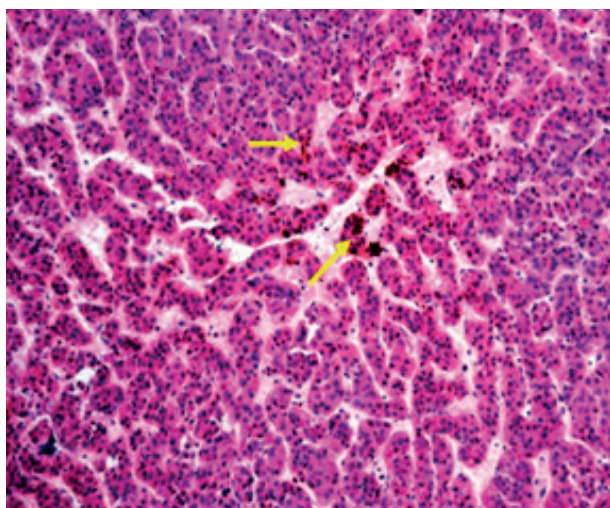
Саркоматоидный (веретенноклеточный, псевдосаркоматозный) вариант строения встречается в 1-9% наблюдений. Представлен веретенообразными клетками и напоминает фибросаркому или злокачественную фиброгистиоцитому (рис. 7) [18].



**Рисунок 7. – ГЦР, веретенноклеточный вариант:**  
опухоль состоит из однотипных по форме  
клеток веретеновидной формы.  
Окр.: гематоксилином и эозином. ×200

Определение степени злокачественности ГЦР основано на сравнении опухолевой ткани с тканью нормальной печени [1, 3, 8, 18].

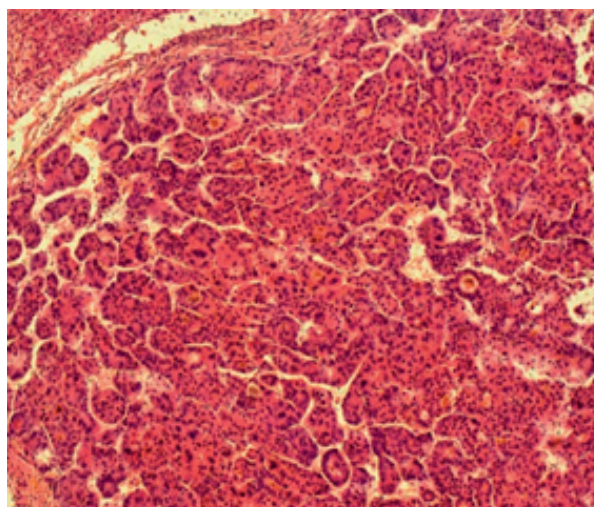
Различают 4 степени дифференцировки ГЦР. G1 – высокая степень дифференцировки: опухолевые клетки напоминают гепатоциты, но более крупные, цитоплазма выражена, эозинофильная. Клетки образуют трабекулы разной ширины, разделенные синусоидами, состоящие из трех и более слоев опухолевых клеток (в норме трабекулы представлены одним или двумя рядами гепатоцитов). Характерно уменьшение числа клеток Купффера. При электронной микроскопии (ЭМ) клетки сохраняют ультраструктурную организацию, характерную для гепатоцитов (рис. 8).



**Рисунок 8. – ГЦР, трабекулярный вариант, G1** (на стрелке – желчь). Окр.: гематоксилином и эозином. ×200

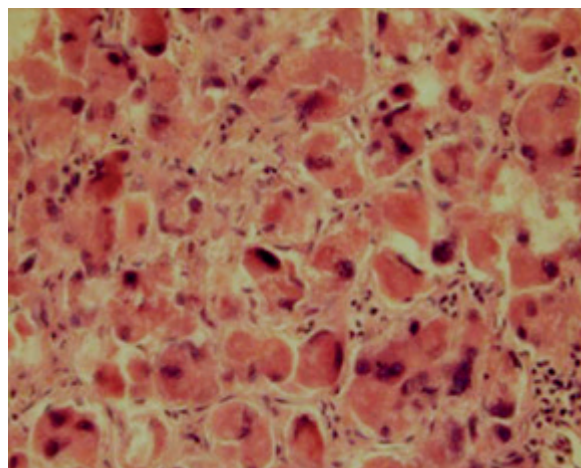
G2 – умеренная дифференцировка: клетки напоминают гепатоциты, но с более крупными гиперхромными ядрами, увеличенным ядерно-цитоплазматическим соотношением, ядрыш-

ки более выражены, цитоплазма гранулярная, ацидофильная. Характерен трабекулярный или ацинарный вариант строения; в просвете ацинусов желчь или белковоподобные массы. Опухолевые клетки имеют разную степень дифференцировки (рис. 9).



**Рисунок 9. – ГЦР, тубулярно-ацинарный вариант, G2.**  
Окр.: гематоксилином и эозином. ×100

G3 – низкая степень дифференцировки: опухолевые клетки имеют крупные гиперхромные ядра с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, иногда наблюдаются гигантские опухолевые клетки с аномальными гиперхромными ядрами; цитоплазма зернистая, желчных пигментов нет; трабекулярные и железисто-подобные структуры не определяются; определяются одиночно расположенные опухолевые клетки или их группы, изолированные от трабекул (рис. 10).



**Рисунок 10. – ГЦР, G3.**  
Окр.: гематоксилином и эозином. ×200

G4 – недифференцированная (анапластическая) карцинома: характерен резко выраженный полиморфизм опухолевых клеток; ядра гиперхромные, выполняют всю клетку, цитоплазма базофильная; встречаются гигантские и веретенообразные клетки. Опухоль чаще имеет

солидное строение, обладает выраженным инвазивным ростом (рис. 6, 11).

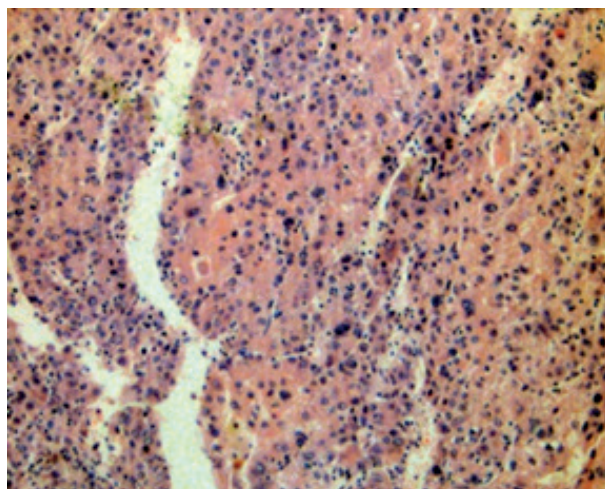


Рисунок 11. – ГЦР, G4.

Окр.: гематоксилином и эозином. ×100

Синусоидные сосуды не определяются, но при использовании эндотелиальных маркеров (CD31, CD34) выявляются деформированные синусоиды. Изменяются количество, размеры и форма внутриклеточных образований (ядер, митохондрий, эндоплазматической сети, лизосом). При этом разрушение межклеточного матрикса, базальной мембраны сосудов, уменьшение контактов между опухолевыми клетками с прикреплением последних к истонченной сосудистой стенке лежит в основе локальной инвазии и метастазирования новообразования (рис. 12-13).

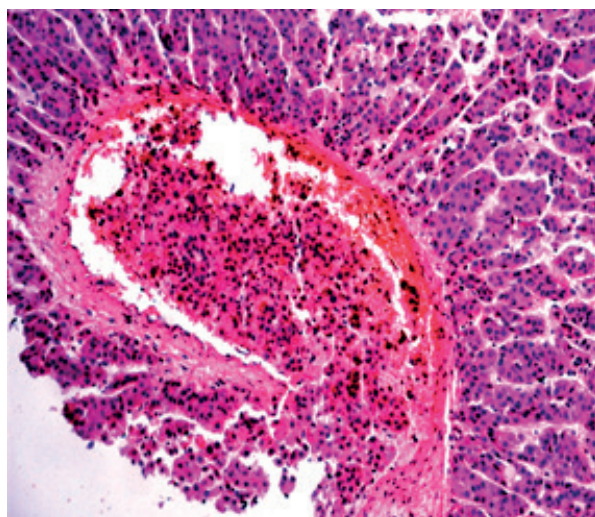


Рисунок 12. – ГЦР (G2): инвазия опухоли в стенку сосуда. Окр.: гематоксилином и эозином. ×200

Рак внутрипеченочных желчных протоков (C22.1, холангиокарцинома, холангиоцеллюлярный рак, ХЦР) – вторая по частоте встречаемости первичная ЗОП. Внутрипеченочный ХЦР составляет 10% от всех первичных опухолей печени и в большинстве случаев опухоль встречается у мужчин в возрасте от 30 до 81 года (средний возраст – 62 года) [2]. По данным Националь-

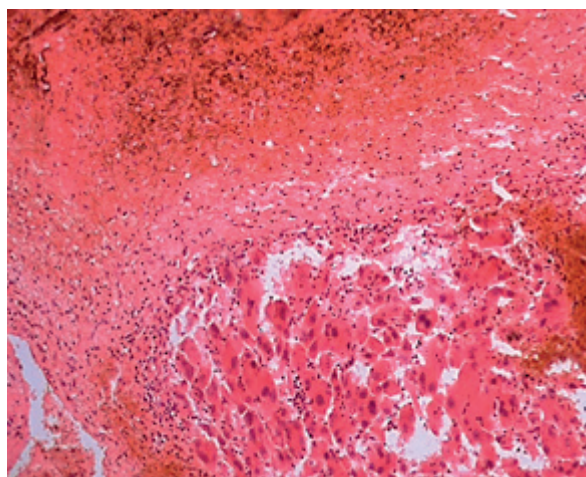


Рисунок 13. – ГЦР (G4): вращание опухоли в стенку воротной вены с образованием красного тромба. Окр.: гематоксилином и эозином. ×200

ного Института рака, он составил 19,1% от всех гистологически верифицированных первичных раков печени за период с 1973 по 1987 г. [19]. На аутопсийном материале ХЦР наблюдается в 0,01-0,5% вскрытий [20]. По нашим данным, ХЦР наблюдался в 0,1% вскрытий, а его частота среди первичных ЗОП составила 14,9%. При этом показатель расхождения патологоанатомического и клинического диагнозов составил 10,5%.

По классификации Bismuth-Corlette [21] различают 4 типа ХЦР: тип 1 – рак общего печеночного протока, тип 2 – рак в зоне слияния печеночных протоков, тип 3а – рак правого печеночного протока, тип 3б – рак левого печеночного протока, тип 4 – рак обоих печеночных протоков. Группа по исследованию рака печени Японии [22, 23] внутрипеченочный ХЦР разделяет на три типа: массивный, перипротоковый инфильтрирующий и внутрипротоковый с папиллярным ростом (рис. 14-16).

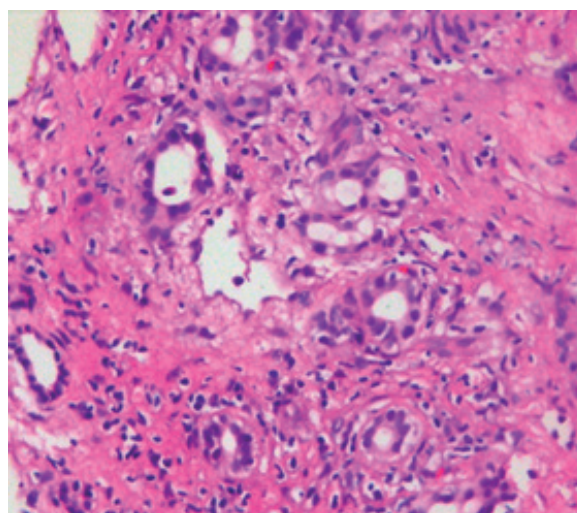
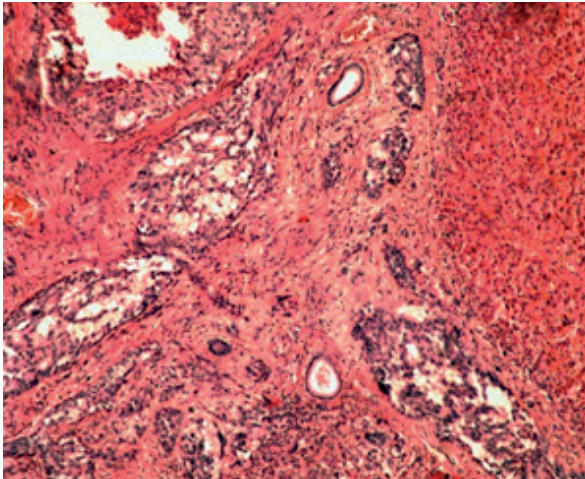
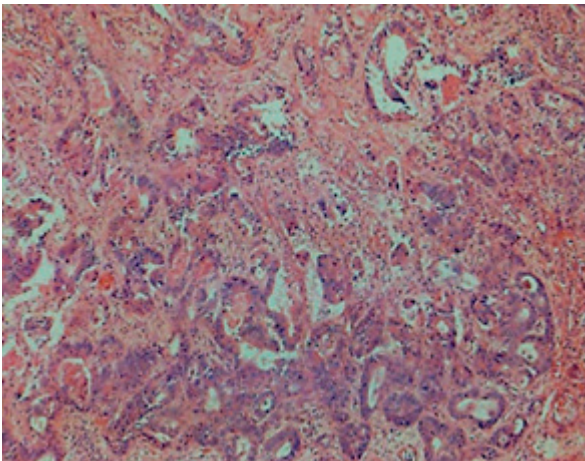


Рисунок 14. – ХЦР: высокодифференцированная аденокарцинома с умеренно развитой стромой; рост преимущественно перипротоковый инфильтрирующий. Окр.: гематоксилином и эозином. ×200



**Рисунок 15.** – ХЦР: умеренно дифференцированная аденокарцинома с хорошо развитой стромой; перипротоковый инфильтрирующий рост.  
Окр.: гематоксилином и эозином.  $\times 100$

Микроскопически ХЦР чаще всего имеет строение аденокарциномы разной степени дифференцировки: высоко-, умеренно- и низкодифференцированной (рис. 14-16). Чаще встречается высокодифференцированная аденокарцинома с хорошо или умеренно выраженной стромой. Железы выстланы кубическим, цилиндрическим или уплощенным эпителием; характерно слизеобразование. В ряде случаев слизеобразование может быть резко выраженным, с образованием перстневидно-подобных клеток [1, 3, 8].



**Рисунок 16.** – ХЦР: умеренно дифференцированная аденокарцинома с хорошо развитой стромой; диффузный рост.  
Окр.: гематоксилином и эозином.  $\times 200$

Дифференциальный диагноз ХЦР с метастазами ГЦР основан на обнаружении при ХЦР слизи и отсутствии внутриклеточных скоплений желчного пигмента.

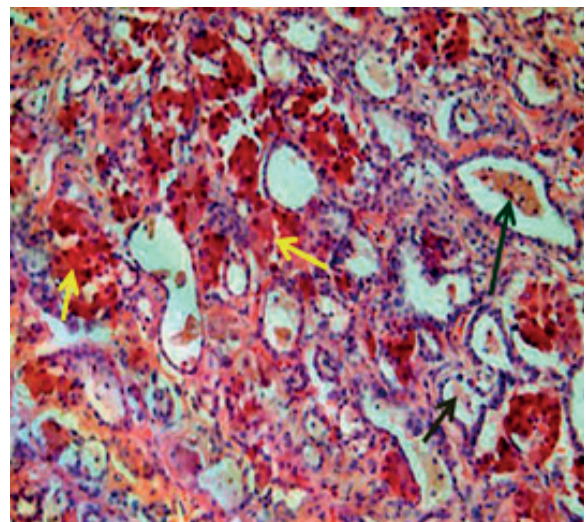
Более редкими вариантами ХЦР являются железисто-плоскоклеточный, плоскоклеточный и муцинозный рак, а также – светлоклеточная, веретенноклеточная и лимфоэпителиомоподобная карциномы [1, 3]. Указания на особую холангиоцеллюлярную карциному, развивающуюся

из каналов Геринга (Hering) [24], не нашло поддержки у большинства исследователей.

В TNM-классификации ХЦР подразделяют: Tis – внутрипротоковая опухоль; T1 – одиночный узел без сосудистой инвазии; T2a – одиночный узел с сосудистой инвазией; T2б – множественные узлы с сосудистой инвазией или без таковой; T3 – опухоль прорастает в висцеральную брюшину или соседние органы или структуры; T4 – опухоль с перипротоковой инвазией [3].

Цистаденокарцинома желчных протоков (гепатобилиарная цистаденокарцинома) составляет около 1% от всех первичных ЗОП, с одинаковой частотой у мужчин и женщин до 60 лет [25]. Большая часть цистаденокарцином возникает через 20 лет из мультифокусной гепатобилиарной цистаденомы, в 97% из эпителия внутрипеченочных протоков и лишь в 3% – внепеченочных желчных протоков. Помимо типичной цистаденокарциномы выделяют опухоли с солидными и тубулярными структурами, напоминающими ХЦР [26]. Описаны железисто-плоскоклеточный рак, развившийся из цистаденокарциномы [26], цистаденокарцинома с псевдосаркоматозными участками [27] или онкоцитарной дифференцировкой [28]. В этом случае при микроскопии в клетках отмечалась зернистая эозинофильная цитоплазма, при электронной микроскопии – большое количество близко расположенных митохондрий.

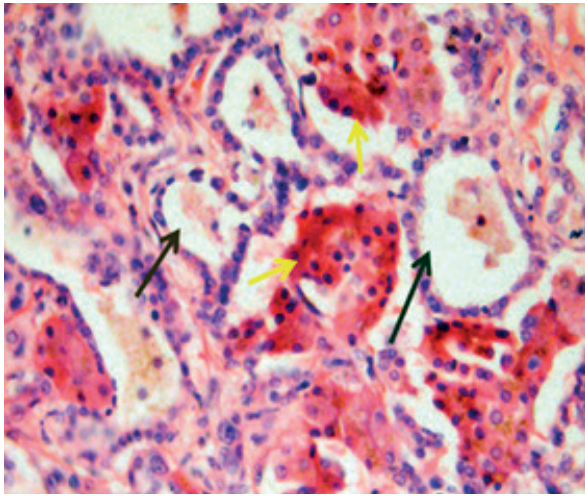
Смешанный гепатохолангиоцеллюлярный рак (ГХР) – редкая форма ЗОП, содержащая элементы как ГЦР, так и ХЦР. Для верификации диагноза наряду с поиском характерных структур обеих опухолей необходимо выявление продукции желчи и слизи (рис. 17-18).



**Рисунок 17.** – Смешанный гепатохолангиоцеллюлярный рак печени: ГЦР (желтая стрелка), ХЦР с образованием слизи (черная стрелка).  
Окр.: гематоксилином и эозином.  $\times 200$

Различают три типа подобных опухолей: наличие отдельных узлов ГЦР и ХЦР, соприкосновение узлов ГЦР и ХЦР, узел со смешанным строением [29]. Дифференциальная диагностика

требует применения дополнительного использования моноклональных антител к кератиновым полипептидам [30].



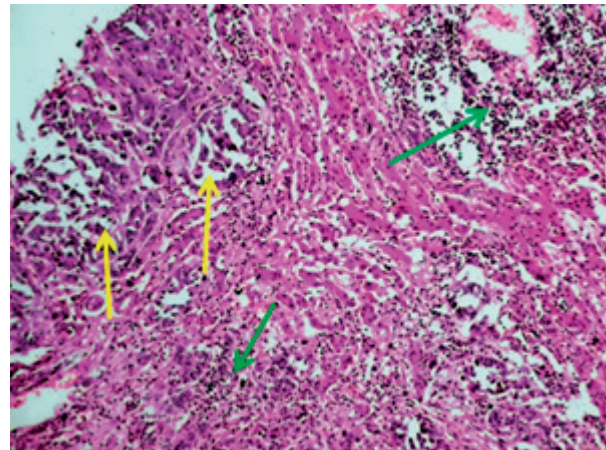
**Рисунок 18.** – Смешанный гепатохолангиоцеллюлярный рак печени: ГЦР с продукцией желчи (желтая стрелка), ХЦР с образованием слизи (черная стрелка). Окр.: гематоксилином и эозином.  $\times 400$

Гепатобластома (ГБ) – злокачественная дисонтогенетическая опухоль, содержащая клетки от фетальных и эмбриональных гепатоцитов до различных мезенхимальных элементов, вплоть до остеидоподобных структур [31]. ГБ – редкая опухоль, поражающая детей до 4-летнего возраста независимо от пола, составляет 27% от общего числа ЗОП у детей, в США встречается с частотой 0,2 на 100000 детей [32]. При гистологическом исследовании выделяют эпителиальный и эпителиально-мезенхимальный варианты, реже – анапластический мелкоклеточный, макротрабекулярный, тератоидный и миксоидный. Эпителиальный вариант подразделяют на фетальный, эмбриональный, макротрабекулярный и мелкоклеточный типы, а смешанный – с наличием тератоидного компонента или без такового [1, 8, 33].

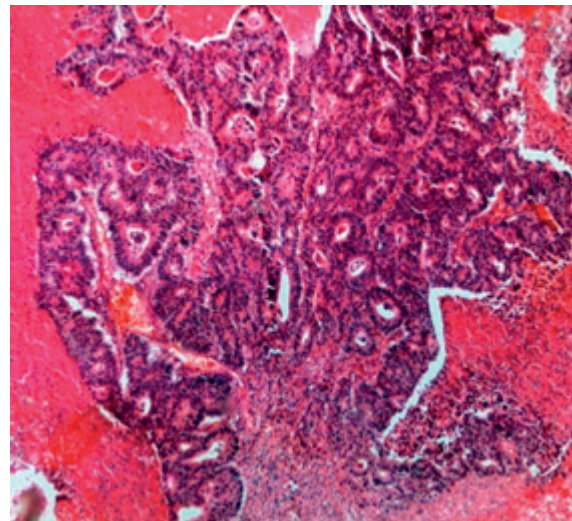
В ряде случаев в печени могут возникнуть первично-множественные опухоли (синхронные и метасинхронные). На рисунке 19 представлено сочетание низкодифференцированной ХЦР и хронического миелоидного лейкоза с поражением печени.

**Метастатический рак.** Вторичные опухоли печени встречаются в 20 раз чаще, чем первичные, что связано с фильтрацией в печени крови, идущей от разных органов, и гематогенным заносом опухолевых клеток. Чаще в печень метастазируют опухоли желудка, кишечника, легких, молочной железы (рис. 20, 21).

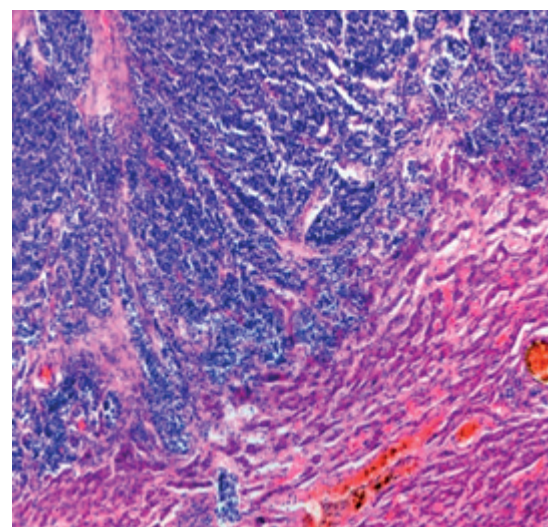
Макроскопически печень увеличена, имеет бугристую поверхность. На разрезе паренхима замещена опухолевыми узлами разной величины. Развитие осложнений и их характер зависят от локализации в печени метастатических узлов. Нередко даже при замещении до 75% печени опухолевой тканью печеночно-клеточная недостаточность не возникает.



**Рисунок 19.** – Первично-множественная опухоль печени: ХЦР (желтые стрелки) в сочетании с инфильтрацией лейкоцными клетками миелоидного ряда (зеленые стрелки). Окр.: гематоксилином и эозином.  $\times 100$



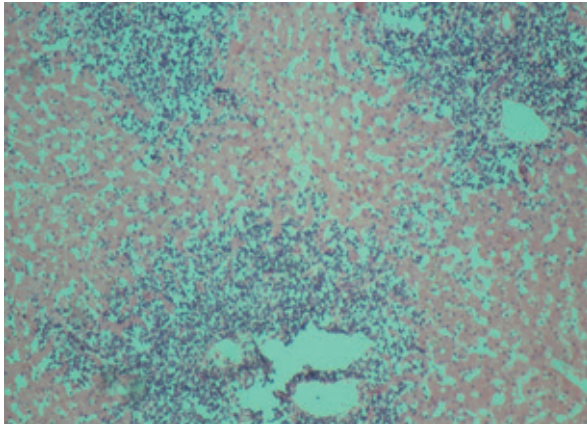
**Рисунок 20.** – Метастазы аденокарциномы поджелудочной железы в печень; массивные кровоизлияния и некрозы опухоли. Окр.: гематоксилином и эозином.  $\times 100$



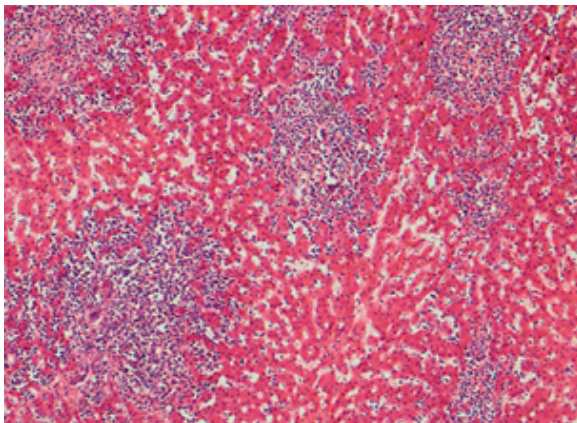
**Рисунок 21.** – Метастазы мелкоклеточного рака легких в печень. Окр.: гематоксилином и эозином.  $\times 100$



Опухоли кроветворной и лимфоидной ткани. При лейкозах и лимфомах печень закономерно вовлекается в патологический процесс. Опухолевая инфильтрация в печени может быть диффузной или узловой, что в значительной степени определяется фенотипом опухолевых клеток. Так, например, при лейкозах миелоцитарного происхождения лейкозная инфильтрация обычно наблюдается по ходу синусоидов, значительно реже она видна в портальных трактах и капсуле. При лейкозах лимфоцитарного происхождения и лимфомах инфильтрация происходит главным образом по ходу портальных трактов (рис. 22 и 23).



**Рисунок 22.** – Хронический лимфолейкоз: лейкозные клетки лимфоидного ряда с образованием «лимфом» в печени. Окр.: гематоксилином и эозином. ×100

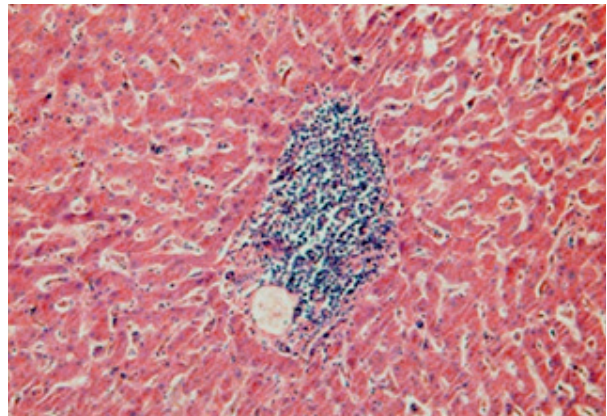


**Рисунок 23.** – Хронический лимфолейкоз с поражением печени: лейкозная инфильтрация преимущественно портальных трактов. Окр.: гематоксилином и эозином. ×100

### Литература

1. Морфологическая диагностика заболеваний печени / С. М. Секамова [и др.] ; под ред. В. В. Серова, К. Лапиша ; Академия медицинских наук СССР. – Москва : Медицина, 1989. – 340 с.
2. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований. Клинические протоколы // Онкологический журнал. – 2013. – Т. 7, № 1. – С. 6-506.
3. Tumours of the Liver and Intrahepatic Bile Ducts [Electronic resource] // WHO histological classification of tumors of the liver and intrahepatic bile ducts / WHO. – 2000. – Chap. 8. – P. 153-202. – URL: <https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb2/bb2-chap8.pdf>.
4. Nordenstedt, H. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma / H. Nordenstedt, D. L. White, H. B. El-Serag // Digestive and Liver Disease. – 2010. – Vol. 42, suppl. 3. – P. 206-214. – doi: 10.1016/S1590-8658(10)60507-5.
5. Щеголев, А. И. Классификация и морфологическая характеристика опухолей печени: злокачественные эпителиальные опухоли : (лекция) / А. И. Щеголев,

Первичная печеночная лимфома гистопатологически относится к группе неходжкинских лимфом, а наиболее распространенным подтипом является диффузная большая В-клеточная лимфома (рис. 24) [34].



**Рисунок 24.** – В-клеточная лимфома печени: инфильтрация опухолью портального тракта. Окр.: гематоксилином и эозином. ×200

Макроскопически печень представляется увеличенной в размерах. В ряде случаев, особенно при хроническом миелоидном лейкозе, масса печени может достигать 5-6 кг. Одновременно выявляются резко увеличенные в размерах лимфатические узлы и селезенка.

### Выводы

Качественная диагностика ЗОП, отличающихся значительным разнообразием, возможна при осуществлении комплексного морфологического исследования, проведенного опытными специалистами методами гистологического, иммуногистохимического, нередко ультраструктурного анализа. Знание структурных особенностей ЗОП будет способствовать повышению роли ультразвуковой и лучевой диагностики на ранних стадиях ЗОП.

- И. О. Тинькова, О. Д. Мишнев // Медицинская визуализация. – 2005. – № 4. – С. 11-26.
6. Suh, S. W. Predictors of Micrometastases in Patients with Barcelona Clinic Liver Cancer Classification B Hepatocellular Carcinoma / S. W. Suh, Y. S. Choi // *Yonsei Medical Journal*. – 2017. – Vol. 58 (4). – P. 737-742. – doi: 10.3349/ymj.2017.58.4.737.
  7. 25 лет против рака. Успехи и проблемы противораковой борьбы в Беларуси за 1990-2014 годы [Электронный ресурс] / А. Е. Океанов [и др.]; под ред. О. Г. Суконко; РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова. – Минск: ГУ РНМБ, 2016. – 415 с. – URI: <http://rep.med.by/handle/data/127>.
  8. Tumors of the hepatobiliary system // *Diagnostic Histopathology of Tumors* / ed. by C. D. M. Fletcher. – 2nd ed. – Edinburg [etc.]: Churchill Livingstone, 2000. – Vol. 1. – P. 411-460.
  9. Pedunculated hepatocellular carcinoma / Y. Horie [et al.] // *Cancer*. – 1999. – Vol. 57 (1). – P. 23-28.
  10. Terminology of nodular hepatocellular lesions / International Working Party // *Hepatology*. – 1995. – Vol. 22 (3). – P. 983-993.
  11. Chacko, S. Hepatocellular carcinoma / S. Chacko, S. Samanta // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2016. – Vol. 84. – P. 1679-1688. – doi: 10.1016/j.biopha.2016.10.078.
  12. Haddock, R. L. Viral hepatitis and liver cancer on the Island of Guam / R. L. Haddock, Y. C. Paulino, R. Bordallo // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. – 2013. – Vol. 14 (5). – P. 3175-3180.
  13. Kim, B. N. Epidemiology of liver cancer in South Korea / B. N. Kim, J. W. Park // *Clinical and Molecular Hepatology*. – 2017. – doi: 10.3350/cmh.2017.0112.
  14. Fibrolamellar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinicopathologic features / J. R. Craig [et al.] // *Cancer*. – 1980. – Vol. 46 (2). – P. 372-379. – doi: 10.1002/1097-0142(19800715)46:2<372::AID-CNCR2820460227>3.0.CO;2-S.
  15. Baithun, S. I. Oncocytic hepatocellular tumor / S. I. Baithun, D. J. Pollock // *Histopathology*. – 1983. – Vol. 7 (1). – P. 107-112.
  16. Intracranial metastasis in fibrolamellar hepatocellular carcinoma / W. J. Hammond [et al.] // *Pediatric Blood & Cancer*. – 2017. – doi: 10.1002/pbc.26919.
  17. Edmondson, H. A. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies / H. A. Edmondson, P. E. Steiner // *Cancer*. – 1954. – Vol. 7 (3). – P. 462-503.
  18. Spindle cell hepatocellular carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 15 cases / T. Maeda [et al.] // *Cancer*. – 1996. – Vol. 77 (1). – P. 51-57.
  19. Carriaga, M. T. Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and pancreas / M. T. Carriaga, D. E. Henson // *Cancer*. – 1995. – Vol. 75 (1). – P. 171-190.
  20. Blumgart, L. H. Surgery of the liver and biliary tract / L. H. Blumgart, Y. Fong // *Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas* / W. V. Saunders. – 3rd ed. – London, 2000. – Chap. 51. – P. 953.
  21. A modified Jarnagin-Blumgart classification better predicts survival for resectable hilar cholangiocarcinoma / G. Ding [et al.] // *World Journal of Surgical Oncology*. – 2015. – Vol. 13. – P. 99. – doi: 10.1186/s12957-015-0526-5.
  22. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: mode of spread and choice of surgical treatment / A. Sasaki [et al.] // *British Journal of Surgery*. – 1998. – Vol. 85 (9). – P. 1206-1209.
  23. Report of the 15th follow-up survey of primary liver cancer [Electronic resource] / I. Ikai [et al.] // *Hepatology Research*. – 2004. – Vol. 28, iss. 1. – P. 21-29. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.hepres.2003.08.002>.
  24. Higginson, J. Definition and classification of malignant epithelial neoplasms of the liver / J. Higginson, P. E. Steiner // *Acta: Unio Internationalis Contra Cancrum*. – 1961. – Vol. 17. – P. 593-603.
  25. Devaney, K. Hepatobiliary cystadenoma and cystadenocarcinoma. A light microscopic and immunohistochemical study of 70 patients / K. Devaney, Z. D. Goodman, K. G. Ishak // *The American journal of surgical pathology*. – 1994. – Vol. 18 (11). – P. 1078-1091.
  26. Adenosquamous carcinoma of the liver arising in biliary cystadenocarcinoma: clinical, radiologic, and pathologic features with review of the literature / S. Moore [et al.] // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 1984. – Vol. 6 (3). – P. 267-275.
  27. Unger, P. D. Pseudosarcomatous cystadenocarcinoma of the liver / P. D. Unger, S. N. Thung, M. Kaneko // *Human Pathology*. – 1987. – Vol. 18 (5). – P. 521-523.
  28. Wolf, H. K. Oncocytic differentiation intrahepatic biliary cystadenocarcinoma / H. K. Wolf, J. A. Garcia, E. H. Bossen // *Modern Pathology*. – 1992. – Vol. 5 (6). – P. 665-668.
  29. Allen, R. A. Combined liver cell and bile duct carcinoma / R. A. Allen, J. R. Lisa // *American Journal of Pathology*. – 1949. – Vol. 25 (2). – P. 647-655.
  30. Evidence for a hepatocellular lineage in a combined hepatocellularcholangiocarcinoma of transitional type / H. P. Fischer [et al.] // *Virchows Archiv. B, Cell pathology including molecular pathology*. – 1988. – Vol. 56 (2). – P. 71-76.
  31. Шабанов, М. А. Гистогенез и классификация первичных опухолей печени у детей / М. А. Шабанов // *Архив патологии*. – 1983. – Т. 45, № 5. – С. 55-60.
  32. Stocker, J. T. Tumor and pseudotumors of the liver / J. T. Stocker, R. Conran, D. Selby // *Pathology of solid tumors in children* / eds.: J. Stokers, F. Askin. – London: Chapman & Hall, 1998. – P. 83-110.
  33. A case of hepatoblastoma occurring in an adult / K. Sugino [et al.] // *The Japanese journal of surgery*. – 1989. – Vol. 19 (4). – P. 489-493.
  34. Primary hepatic lymphoma: an infrequent cause of focal hepatic lesion / C. Balduzzia [et al.] // *Acta Gastroenterologica Latinoamericana*. – 2010. – Vol. 40 (4). – P. 361-366.

### References

1. Serov VV, Lapish K, Sekamova S, Beketova TP; USSR Academy of Medical Sciences Morfologicheskaja diagnostika zabolevanij pecheni [Morphological diagnosis of liver diseases]. Moscow: Meditsina, 1989. 336 p. (Russian).
2. Algoritmy diagnostiki i lechenija zlokachestvennyh novoobrazovanij. Klinicheskie protokoly [Algorithms for diagnosis and treatment of malignant neoplasms. Clinical protocols]. *Onkologicheskij zhurnal* [Oncological journal]. 2013;7(1):6-506. (Russian).
3. WHO. WHO histological classification of tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. 2000. Chap. 8, Tumours of the Liver and Intrahepatic Bile Ducts; p. 153-202. URL: <https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb2/bb2-chap8.pdf>.
4. Nordenstedt H, White DL, El-Serag HB. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma.

- Digestive and Liver Disease*. 2010;42(3):206-214. doi: 10.1016/S1590-8658(10)60507-5.
5. Shchegolev AI, Tinkova IO, Mishnev OD. Klassifikacija i morfolozičeskaja karakteristika opuholej pečeni: zlokachestvennye jepitelialnye opuholi: (lekcija) [Classification and Morphological Description of Liver Tumors: Malignant Epithelial Tumors: (lecture)]. *Meditsinskaya vizualizatsiya* [Medical Visualization]. 2005;4:11-26. (Russian).
  6. Suh SW, Choi YS. Predictors of Micrometastases in Patients with Barcelona Clinic Liver Cancer Classification B Hepatocellular Carcinoma. *Yonsei Medical Journal*. 2017;58(4):737-742. doi: 10.3349/ymj.2017.58.4.737.
  7. Okeanov AE, Moiseyev PI, Evmenenko AA, Alexandrov NN; National Cancer Centre of Belarus; Sukonko OG, ed. 25 let protiv raka. Uspėhi i problemy protivorakovoj borby v Belarusi za 1990-2014 gody [25 years contrary cancer. The successes and challenges of cancer control in Belarus for the years 1990-2014]. Minsk: Republican Scientific Medical Library; 2016. 415 p. URL: <http://rep.med.by/handle/data/127>. (Russian).
  8. Tumors of the hepatobiliary system. In: Fletcher CDM, ed. *Diagnostic Histopathology of Tumors*. 2th ed. Vol. 1. Edinburg [etc.]: Churchill Livingstone; 2000. p. 411-460.
  9. Horie Y, Shigoku A, Tanaka H, Tomie Y, Maeda N, Hoshino U, Koda M, Shiota G, Yamamoto T, Kato S, Murawaki Y, Suou T, Kawasaki H. Prognosis for pedunculated hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 1999;57(1):23-28.
  10. International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology*. 1995;22(3):983-993.
  11. Chacko S, Samanta S. Hepatocellular carcinoma. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2016;84:1679-1688. doi: 10.1016/j.biopha.2016.10.078.
  12. Haddock RL, Paulino YC, Bordallo R. Viral hepatitis and liver cancer on the Island of Guam. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2013;14(5):3175-3180.
  13. Kim BN, Park JW. Epidemiology of liver cancer in South Korea. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2017. doi: 10.3350/cmh.2017.0112.
  14. Craig JR, Peters RL, Edmondson HA, Omata M. Fibrolamellar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinicopathologic features. *Cancer*. 1980;46(2):372-379. doi: 10.1002/1097-0142(19800715)46:2<372::AID-CNCR2820460227>3.0.CO;2-S.
  15. Baithun SI, Pollock DJ. Oncocytic hepatocellular tumor. *Histopathology*. 1983;7(1):107-112.
  16. Hammond WJ, Lalazar G, Saltsman JA, Farber BA, Danzer E, Sherpa TC, Banda CD, Andolina JR, Karimi S, Brennan CW, Torbenson MS, La Quaglia MP, Simon SM. Intracranial metastasis in fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Pediatric Blood & Cancer*. 2017. doi: 10.1002/pbc.26919.
  17. Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer*. 1954;7(3):462-503.
  18. Maeda T, Adachi E, Kajiyama K, Takenaka K, Sugimachi K, Tsuneyoshi M. Spindle cell hepatocellular carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 15 cases. *Cancer*. 1996;77:51-57.
  19. Carriaga MT, Henson DE. Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and pancreas. *Cancer*. 1995;75(1):171-190.
  20. Saunders WV. Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas. 3rd ed. London, 2000. Chap. 51, Blumgart LH, Fong Y. Surgery of the liver and biliary tract; p. 953.
  21. Ding G, Yang Y, Cao L, Chen W, Wu Z, Jiang G. A modified Jarnagin-Blumgart classification better predicts survival for resectable hilar cholangiocarcinoma. *World Journal of Surgical Oncology*. 2015;13:99. doi: 10.1186/s12957-015-0526-5.
  22. Sasaki A, Aramaki M, Kawano K, Morii Y, Nakashima K, Yoshida T, Kitano S. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: mode of spread and choice of surgical treatment. *British Journal of Surgery*. 1998;85(9):1206-1209.
  23. Ikai I, Itai Y, Okita K, Omata M, Kojiro M, Kobayashi K, Nakanuma Y, Futagawa S, Makuuchi M, Yamaoka Y. Report of the 15th follow-up survey of primary liver cancer. *Hepatology Research*. 2004;28(1):21-29. URL: <https://doi.org/10.1016/j.hepres.2003.08.002>.
  24. Higginson J, Steiner PE. Definition and classification of malignant epithelial neoplasms of the liver. *Acta: Unio Internationalis Contra Cancrum*. 1961;17:593-603.
  25. Devaney K, Goodman ZD, Ishak KG. Hepatobiliary cystadenoma and cystadenocarcinoma. A light microscopic and immunohistochemical study of 70 patients. *The American journal of surgical pathology*. 1994;18(11):1078-1091.
  26. Moore S, Gold RP, Lebwohl O, Price JB, Lefkowitz JH. Adenosquamous carcinoma of the liver arising in biliary cystadenocarcinoma: clinical, radiologic, and pathologic features with review of the literature. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 1984;6(3):267-275.
  27. Unger PD, Thung SN, Kaneko M. Pseudosarcomatous cystadenocarcinoma of the liver. *Human Pathology*. 1987;18(5):521-523.
  28. Wolf HK, Garcia JA, Bossen EH. Oncocytic differentiation intrahepatic biliary cystadenocarcinoma. *Modern Pathology*. 1992;5(6):665-668.
  29. Allen RA, Lisa JR. Combined liver cell and bile duct carcinoma. *American Journal of Pathology*. 1949;25(2):647-655.
  30. Fisher HP, Doppl W, Osborn M, Altmannberger M. Evidence for a hepatocellular lineage in a combined hepatocellularcholangiocarcinoma of transitional type. *Virchows Archiv. B, Cell pathology including molecular pathology*. 1988;56(2):71-76.
  31. Shabanov MA. Gistogenez i klassifikacija pervichnyh opuholej pečeni u detej [Histogenesis and classification of primary liver tumors in children]. *Arhiv patologii* [Archive of Pathology]. 1983;45(5):55-60. (Russian).
  32. Stocker J, Conran R, Selby D. Tumor and pseudotumors of the liver. In: Stocker J, Askin F, eds. *Pathology of solid tumors in children*. London: Chapman & Hall; 1998. p. 83-110.
  33. Sugino K, Dohi K, Matsuyama T, Asahara T, Yamamoto M. A case of hepatoblastoma occurring in an adult. *The Japanese journal of surgery*. 1989;19(4):489-493.
  34. Balduzzi C, Yantorno M, Mosca I, Apraiz M, Velázquez MJ, Puente MC, Moragrega V, Ligorria R, Ottino A, Belloni R, Barbero R, Jmelniztky A, Chopita N. Primary hepatic lymphoma: an infrequent cause of focal hepatic lesion. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. 2010;40(4):361-366.

## CLINICAL MORPHOLOGY OF LIVER: MALIGNANT TUMORS

Prokopchik N. I., Tsyркunov V. M.

Educational Institution "Grodno State Medical University", Grodno, Belarus

*Background.* Among focal lesions of the liver, malignant liver tumors (MLTs) are recorded precisely. According to the WHO, MLTs are the fifth most frequent forms of cancer in men and the seventh in women and rank third among the causes of death from malignant neoplasms in the world.

*The goal is to present the morphological characteristics of MLT diagnosed in the Grodno region.*

*Material and methods.* The object of the study was liver biopsy samples obtained by performing aspiration liver biopsy in patients with suspected tumor process, liver fragments excised during surgery, and also - sectional material.

*Results.* The international classification of MLT is presented. According to the classification, the most frequently diagnosed MLT in the Grodno region is described. The examples (pictures) of the main representatives of MLT are presented: primary and secondary, those of epithelial and mesenchymal origin. More detailed characteristics of hepatocellular and cholangiocellular liver cancer are given. Morphological signs of the tumors are indicated when performing differential diagnostics.

*Conclusions.* Qualitative diagnostics of MLT, which is distinguished by a considerable variety, is possible when performing a complex morphological study carried out by experienced specialists using the methods of histological, immunohistochemical, and often ultrastructural analysis. Knowledge of the structural features of MLT will help increase the role of ultrasound and radiation diagnostics in the early stages of MLT.

**Keywords:** liver, malignant tumors, diagnostics, morphology.

Поступила: 03.01.2018

Отрецензирована: 10.01.2018



Экстрагенитальная патология и беременность : пособие для студентов лечебного (специальность 1-79 01 01 "Лечебное дело"), педиатрического (специальность 1-79 01 02 "Педиатрия"), медико-психологического (специальность 1-79 01 05 "Медико-психологическое дело"), медико-диагностического (специальность 1-79 01 04 "Медико-диагностическое дело") факультетов и факультета иностранных учащихся с русским языком обучения (специальность 1-79 01 01 "Лечебное дело") / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет", Кафедра акушерства и гинекологии ; [Л. В. Гутикова, Т. Ю. Егорова, Е. Л. Савоневич, А. Р. Плоцкий, Е. П. Ганчар, Ю. В. Кухарчик, Т. С. Милош, Н. А. Смолей, Н. В. Хворик, Д. Э. Станько]. – Гродно : ГрГМУ, 2017. – 159 с. : рис., схема. – ISBN 978-985-558-869-7.

В пособии изложена тактика ведения беременности и родов при различных экстрагенитальных заболеваниях. Представлена система наблюдения за беременными в «критические сроки» для каждого патологического процесса, выделены группы и степени риска беременности и родов для женщин и плода. В пособии наиболее адекватные способы родоразрешения при различной экстрагенитальной патологии, представлены средства лекарственной и медикаментозной терапии, не оказывающие влияния на развитие плода и здоровье новорожденного.