

УДК 616.36–006

## КЛАССИФИКАЦИЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫХ УЗЕЛКОВЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

<sup>1,2</sup>Щеголев А.И., <sup>1</sup>Туманова У.Н., <sup>2</sup>Мишнёв О.Д.

<sup>1</sup>ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, e-mail: ashegolev@oparina4.ru

Приведены данные литературы, посвященные морфологическим изменениям клеток при гепатоканцерогенезе. Согласно международному консенсусу выделяют следующие узелковые образования: диспластические фокусы, диспластические узелки, а также ранний рак и прогрессирующий рак, – отражающих прогрессирующие этапы онкогенеза при циррозе печени. Представлены морфологические особенности клеток, нарушений архитектоники и васкуляризации, лежащие в основе дифференциальной диагностики узелковых образований. Диспластические фокусы и диспластические узелки низкой степени являются проявлением реактивных (регенеративных) изменений. Характерным признаком диспластических узелков считается развитие непарных артерий на фоне уменьшения количества ветвей воротной вены. Диспластические узелки высокой степени, характеризующиеся наличием признаков тканевого и клеточного метаболизма, недостаточных для постановки диагноза рак, следует трактовать как предопухолевые изменения с обязательным указанием в морфологическом заключении.

**Ключевые слова:** печень, гепатоканцерогенез, предопухолевые поражения, диспластический фокус, диспластический узелок, ранний рак

## CLASSIFICATION AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HEPATOCELLULAR NODULAR LESIONS IN LIVER

<sup>1,2</sup>Shchegolev A.I., <sup>1</sup>Tumanova U.N., <sup>2</sup>Mishnev O.D.

<sup>1</sup>Academician V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow;

<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, e-mail: ashegolev@oparina4.ru

Given the literature data on the morphological changes of cells during hepatocarcinogenesis. According to the international consensus, there are a number of nodular formations: dysplastic foci, dysplastic nodules, and early carcinoma and progressed carcinoma that reflect the progression of stages of oncogenesis in liver cirrhosis. It is shown morphological features of cells, violation of the architectonics and vascularization of underlying the differential diagnosis of nodular lesions. Dysplastic foci and dysplastic nodules of low degree are a manifestation of reactive (regenerative) changes. The characteristic feature of dysplastic nodules is the development of unpaired arteries on the background of reducing the number of the portal vein branches. Dysplastic nodules of high degree, which are characterized by the presence of signs of tissue and cell metabolism, but is not sufficient for the diagnosis of cancer, should be interpreted as precancerous changes with obligatory indication in the morphological conclusion.

**Keywords:** liver, hepatocarcinogenesis, preneoplastic lesions, dysplastic focus, dysplastic nodule, early carcinoma

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является одним из наиболее частых онкологических заболеваний во всем мире с высокими показателями летальности. Наиболее высокие показатели заболеваемости ГЦК отмечаются в странах Азии и Африки. В России на конец 2015 года на учет находилось 7360 пациентов с ГЦК, летальность составила 43,6% [1].

Чаще всего ГЦК развивается на фоне хронических заболеваний печени, в частности, цирроза [7]. При этом одной из основных причин смерти больных, страдающих циррозом печени, является ГЦК.

Согласно данным литературы [12], развитие ГЦК на фоне цирроза печени представляет собой многоступенчатый процесс

в виде прогрессирования процессов тканевого и клеточного атипизма гепатоцитов, а также изменений васкуляризации новообразованных узелков. В этой связи актуальной задачей является выяснение морфологических особенностей предопухолевых узелковых образований печени, необходимых для их дифференциальной диагностики и определения прогноза заболевания.

**Цель работы:** анализ терминологии и описаний морфологических характеристик узелковых гепатоцеллюлярных образований печени.

Основные определения и морфологические критерии диагностики были опубликованы Международной рабочей группой по изучению узелковых образований в пече-

ни в 1995 году [13]. В дальнейшем эти определения и диагностические возможности неоднократно уточнялись и расширялись. Так, в 2002 году в Японском городе Куруме была создана специальная группа исследователей, так называемая «International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia (ICGHN)», по уточнению гистологических критериев диспластических узелков и ранней карциномы печени. В настоящее время данная группа ICGHN, включающая в себя 34 патологоанатомов и 2 врачей-клиницистов из 13 стран, продолжает работать. Согласно современным представлениям, морфологическими образованиями, отражающими этапы гепатоканцерогенеза, являются диспластические изменения (фокусы и узелки) и маленькие, не более 2 см в диаметре, опухолевые образования (ранняя ГЦК и маленькая прогрессирующая ГЦК) (табл. 1) [12].

#### Диспластические фокусы

Диспластические фокусы (или очаги) развиваются при хронических заболеваниях печени, особенно при циррозе, и представляют собой микроскопические (размером менее 1 мм) скопления диспластических гепатоцитов. Данный термин был введен международным консенсусом в 1995 году [13]. Критериями размеров фокусов явилось то, что они отмечаются, как правило, в пределах одной печеночной дольки или одного узелка при циррозе печени. В этой связи диспластические фокусы выявляются лишь при микроскопическом исследовании биопсийного или операционного материала.

**Таблица 1**  
Классификация гепатоцеллюлярных узелковых образований печени

Диспластический фокус	мелкоклеточный
	крупноклеточный
Диспластический узелок	низкой степени
	высокой степени
Ранняя карцинома	ранняя
	маленькая прогрессирующая

В зависимости от преобладающего вида составляющих клеток диспластические фокусы подразделяют на мелкоклеточные, крупноклеточные фокусы, а также фокусы с отсутствием железа. При этом диспластические гепатоциты представляют мелкоклеточные изменения или крупноклеточные изменения.

Мелкоклеточные изменения, первоначально называемые как мелкоклеточная дис-

плазия [20], характеризуются уменьшенным размером гепатоцитов, повышенным ядерно-цитоплазматическим отношением, слабо выраженным полиморфизмом и гиперхромностью ядер и базофилией цитоплазмы.

Подобные мелкоклеточные изменения клеток сопровождаются более высокими показателями пролиферативной активности по сравнению с окружающими нормального вида гепатоцитами. При этом в диспластических гепатоцитах отмечается укорочение теломер, повышенное образование микроядер, свидетельствующее о хромосомной нестабильности, а также потеря или увеличение хромосом [18]. Подобные мелкоклеточные изменения расценивались как предопухолевые. В пользу чего также свидетельствовали выявления аналогичных изменений клеток при ГЦК.

В то же время, диффузные мелкоклеточные изменения отражают процессы регенерации, а не дисплазии гепатоцитов [22]. Поскольку дифференциальная диагностика предопухолевых и регенеративных мелкоклеточных изменений очень затруднена, то остается неоднозначной и их роль в развитии ГЦК: одни исследователи указывают на их связь с ГЦК, другие ее не поддерживают [16].

Крупноклеточными изменениями клеток, первоначально называемыми клеточной дисплазией печени [8], обозначали скопления гепатоцитов с увеличенным объемом и ядра и цитоплазмы (вследствие этого ядерно-цитоплазматическое отношение не изменялось), полиморфизмом и гиперхромностью ядер, иногда с наличием многоядерных гепатоцитов.

К сожалению, единого мнения о биологической роли крупноклеточных изменений так и не достигнуто. В пользу того, что крупноклеточные изменения отражают реактивные процессы при хроническом повреждении или старении, свидетельствуют показатели низкой пролиферативной активности и повышенный апоптоз, отсутствие их в наблюдениях ГЦК [15] и, наоборот, появление при холестазах [17].

Вместе с тем, в таких гепатоцитах выявлено повышенное количество ядрышковых организаторов по сравнению с окружающими нормальными клетками, ненормальное содержание ДНК [10], хромосомные aberrации и потери хромосом [22], что трактуется как предопухолевые изменения. Кроме того, крупноклеточные изменения, наблюдающиеся при крупноузловом циррозе печени, характеризуются моноклональностью, что характерно для гепатоканцерогенеза.

Интересным фактом служат данные Н. Kim с соавт. [14] об укорочении теломер,

повышении индекса пролиферации и увеличении повреждения ДНК в крупноклеточных изменениях при циррозе печени, вызванном вирусным гепатитом В, и отсутствие таких поражений при крупноклеточных изменениях на фоне хронического холестаза. Подобные сведения свидетельствуют, видимо, о том, что крупноклеточные изменения бывают двух типов: один тип является отражением реактивных (регенераторных) процессов и не связан с онкогенезом, а второй относится к предопухолевым изменениям (дисплазии), являясь звеном гепатоканцерогенеза.

Вместе с тем, по мнению ряда исследователей, выявление крупноклеточных изменений при циррозе печени, развившемся на фоне вирусного гепатита В или С, является фактором риска для последующего развития ГЦК. В то же время укорочение теломер, хромосомная нестабильность и повреждение ДНК выражены в большей степени при мелкоклеточных изменениях по сравнению с крупноклеточными на фоне хронических болезней печени и максимальны при ГЦК [18]. То есть крупноклеточные изменения при вирусном гепатите В или С могут рассматриваться в качестве первого предопухолевого этапа, а мелкоклеточные изменения как последующего, второго.

#### Диспластические узелки

Диспластические узелки (ДУ) обнаруживаются в основном при циррозе печени, хотя иногда встречаются и при других хронических болезнях печени [12]. ДУ пред-

ставляют собой более или менее четкое узелковое образование диаметром до 1 см, отличающееся от окружающей паренхимы печени цветом, внешним видом, размером. Они могут быть единичными и множественными (обычно менее 10) [11].

Согласно международному консенсусу [13], в зависимости от морфологических изменений и прогноза их течения все ДУ подразделяются на два вида: диспластические узелки низкой степени и высокой степени (табл. 2).

При микроскопическом исследовании диспластические узелки низкой степени (ДУНС) характеризуются однотипностью изменений с окружающей паренхимой с незначительным увеличением (не более чем 1,3 раза) плотности клеток по сравнению с окружающей паренхимой. ДУНС отличает также клональность клеток в виде диффузного отложения железа или меди, а также признаков стеатоза при отсутствии жировой дегенерации клеток печени. Клеточный атипизм выражен слабо. Могут встречаться крупноклеточные изменения. При этом отсутствуют псевдожелезистые образования гепатоцитов.

В диспластических узелках высокой степени (ДУВС) отмечаются признаки тканевого и клеточного атипизма, но недостаточные для постановки диагноза карциномы. Чаще всего наблюдается увеличение плотности клеток в 1,3–2 раза по сравнению с окружающей тканью печени. Достаточно часто определяются и вышеописанные мелкоклеточные изменения.

**Таблица 2**

Морфологические характеристики гепатоцеллюлярных узелковых образований печени

Признак	Тип узелка			
	РУ	ДУНС	ДУВС	ВДГЦК
Мелкоклеточные изменения	-	-	+	+
Крупноклеточные изменения	±	±	±	-
Признаки стеатоза	-	±	+	+
Не менее 3 слоев клеток в трабекуле	-	-	-	+
Увеличение плотности клеток	-	-	1,3–2 раза	>2 раза
Псеждо железистые образования	-	-	±	+
Узелок в узелке	-	-	±	±
Портальные тракты	+	+	+	±
Непарные артерии	-	±	±	+
Капилляризация синусоидов	-	±	±	+
Стромальная инвазия	-	-	-	+

Примечания: РУ – регенеративный узелок, ДУНС – диспластический узелок низкой степени, ДУВС – диспластический узелок высокой степени, ВДГЦК – высоко дифференцированная гепатоцеллюлярная карцинома, – – отсутствие признака, ± – наличие в ряде наблюдений, + – наличие.

Характерным признаком диспластических узелков считается уменьшение количества ветвей воротной вены и соответственно притока венозной крови. Одновременно с этим активируются процессы неоангиогенеза в виде развития так называемых непарных (нетриадных) артерий [5]. Выявление и анализ последних рекомендуется проводить на иммуногистохимических препаратах с гладко-мышечным актином альфа. Установлено, что количество непарных артерий прогрессивно увеличивается в ряду регенеративный узелок (1,8±1,4) – ДУНС (2,8 ±1,8) – ДУВС (10,7±5,7) – ГЦК (11,0±2,8) [19]. Аналогичным образом отмечаются и признаки капилляризации синусоидов [6]. При количественном анализе иммуногистохимических препаратов с антителами к CD34 было показано, что количество выявленных сосудов в ДУВС (45,4±19,5) превышает соответствующие значения в ДУНС (13,5±9,1) и регенеративных узелках (16,3±10,8) [19].

Такие изменения неоангиогенеза отражаются и на лучевых характеристиках: ДУ обычно выглядят как изо- или гиповаскулярные образования, ГЦК же имеет характеристики гиперваскулярности в артериальную фазу исследования [11]. При этом следует учитывать, что лучевые характеристики выраженной ГЦК зависят также от размеров опухолевого узла [4] и степени гистологической дифференцировки [2, 3].

По мнению большинства исследователей, ДУ относятся к предопухолевым изменениям. В пользу такого заключения свидетельствуют данные о частом их сочетании с ГЦК, а также о выявлении признаков ГЦК в ДУ по типу узелок в узелке. Действительно, внутренним узелком в ДУВС может быть карцинома, имеющая четкие границы и строение высоко дифференцированной ГЦК. В качестве дифференциально-диагностического признака ДУВС и ранней карциномы используется оценка стромальной инвазии, характерная для ГЦК. В сомнительных случаях в качестве уточняющего метода рекомендуется иммуногистохимическое выявление цитokerатинов 7 и 19: наличие положительной реакции в протоках свидетельствует о псевдоинвазии и не требует верификации ГЦК.

В обстоятельном исследовании 90 пациентов с циррозом печени М. Borzio с соавт. [9], установили повышенный риск развития ГЦК только при наличии ДУВС: в 2,4 раза в течение 33 месяцев. Отношение шансов малигнизации регенеративных узелков, ДУНС и ДУВС составило 1,0, 2,96 и 16,8 соответственно при среднем периоде наблюдения 2,8 года. Считается, что наиболь-

шее значение в отношении малигнизации ДУ имели следующие признаки: повышенная клеточность, наличие светлых клеток и признаки стеатоза.

По данным молекулярно-генетических исследований образцы тканей ГЦК и прилежащих к ней ДУ имели сходные изменения. Более того, ДУ особенно высокой степени характеризуются высокой активностью теломеразы, укорочением теломер, повышением хромосомной нестабильности, что делает их более уязвимыми для генетических нарушений в плане злокачественной трансформации.

То есть, определение типа гепатоцеллюлярного узелкового поражения имеет большое значение для прогноза течения заболевания. К сожалению, на гистологических препаратах, особенно биоптатов печени, не всегда удается провести дифференциальную диагностику между ДУНС и регенеративными узелками. Тем не менее, по мнению участников Консенсуса это не имеет существенного значения в связи с практически одинаковым клиническим течением и прогнозом.

Следовательно, гепатоцеллюлярные узелковые образования отражают этапы онкогенеза при циррозе печени. Диспластические фокусы являются проявлением реактивных изменений. Диспластические узелки высокой степени следует трактовать как предопухолевые изменения с обязательным указанием в морфологическом заключении.

#### Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. – 236 с.
2. Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Дубова Е.А., Щеголев А.И. Сравнительный анализ степени васкуляризации гепатоцеллюлярного рака и очаговой узловой гиперплазии печени по данным компьютерно-томографического и морфологического исследований // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – № 12. – С. 9–15.
3. Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И. Денситометрические характеристики гепатоцеллюлярного рака при спиральной компьютерной томографии // Медицинская визуализация. – 2012. – № 6. – С. 42–49.
4. Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Яшина Н.И., Щеголев А.И. Диагностическая значимость компьютерно-томографических характеристик узлов гепатоцеллюлярного рака в зависимости от размера // REJR. – 2016. Т. 6. № 4. – С. 44–55.
5. Туманова У.Н., Щеголев А.И. Ангиогенез при гепатоцеллюлярном раке // Успехи современной биологии. – 2015. – Т. 135. № 2. – С. 164–176.
6. Туманова У.Н., Щеголев А.И. Васкуляризация гепатоцеллюлярного рака // Архив патологии. – 2015. – № 2. – С. 50–55.
7. Щеголев А.И., Мишнев О.Д. Онкоморфология печени. – М.: Изд-во РГМУ, 2006. – 252 с.

8. Anthony P.P., Vogel C.L., Barker L.F. Liver cell dysplasia: a premalignant condition // *J. Clin. Pathol.* – 1973. – V. 26. – P. 217–223.
9. Borzio M., Fargion S., Borzio F. et al. Impact of large regenerative, low grade and high grade dysplastic nodules in hepatocellular carcinoma development // *J. Hepatol.* – 2003. – V. 39. – P. 208–214.
10. El-Sayed S.S., El-Sadany M., Tabll A.A. et al. DNA ploidy and liver cell dysplasia in liver biopsies from patients with liver cirrhosis // *Can. J. Gastroenterol.* – 2004. – V. 18. – P. 87–91.
11. Hytiroglou P., Park Y.N., Krinsky G., Theise N.D. Hepatic precancerous lesions and small hepatocellular carcinoma // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* – 2007. – V. 36. – P. 867–887.
12. International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia // *Hepatology.* – 2009. – V. 49. – P. 658–664.
13. International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions // *Hepatology.* – 1995. – V. 22. № 3. – P. 983–993.
14. Kim H., Oh B.K., Roncalli M. et al. Large liver cell change in hepatitis B virus-related liver cirrhosis // *Hepatology.* – 2009. – V. 50. – P. 752–762.
15. Lee R.G., Tsamandas A.C., Demetris A.J. Large cell change (liver cell dysplasia) and hepatocellular carcinoma in cirrhosis: matched case-control study, pathological analysis, and pathogenetic hypothesis // *Hepatology.* – 1997. – V. 26. – P. 1415–1422.
16. Libbrecht L., Craninx M., Nevens F. et al. Predictive value of liver cell dysplasia for development of hepatocellular carcinoma in patients with non-cirrhotic and cirrhotic chronic viral hepatitis // *Histopathology.* – 2001. – V. 39. – P. 66–73.
17. Natarajan S., Theise N.D., Thung S.N. et al. Large-cell change of hepatocytes in cirrhosis may represent a reaction to prolonged cholestasis // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1997. – V. 21. – P. 312–318.
18. Plentz R.R., Park Y.N., Lechel A. et al. Telomere shortening and inactivation of cell cycle checkpoints characterize human hepatocarcinogenesis // *Hepatology.* – 2007. – V. 45. – P. 968–976.
19. Roncalli M., Roz E., Coggi G. et al. The vascular profile of regenerative and dysplastic nodules of the cirrhotic liver: implications for diagnosis and classification // *Hepatology.* – 1999. – V. 30. – P. 1174–1178.
20. Watanabe S., Okita K., Harada T. et al. Morphologic studies of the liver cell dysplasia // *Cancer.* 1983. – V. 51. – P. 2197–2205.
21. Zhao M., Zhang N.X., Du Z.Y. et al. Three types of liver cell dysplasia (LCD) in small cirrhotic nodules are distinguishable by karyometry and PCNA labelling, and their features resemble distinct grades of hepatocellular carcinoma // *Histol. Histopathol.* – 1994. – V. 9. – P. 73–83.
22. Zondervan P.E., Wink J., Alers J.C. et al. Molecular cytogenetic evaluation of virus-associated and non-viral hepatocellular carcinoma: analysis of 26 carcinomas and 12 concurrent dysplasias // *J. Pathol.* – 2000. – V. 192. – P. 207–215.