



Значение морфологических исследований в диагностике билиарной интраэпителиальной неоплазии при непаразитарных кистах печени*

Громова Е. В., Фрейнд Г. Г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Петропавловская, д. 26, г. Пермь, 614990 Россия)

Для цитирования: Громова Е. В., Фрейнд Г. Г. Значение морфологических исследований в диагностике билиарной интраэпителиальной неоплазии при непаразитарных кистах печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;214(6): 153–156. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-153-156

✉ Для переписки:

Громова

Елена Викторовна

zhivaeva.e@bk.ru

Фрейнд Генриетта Герхардовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии с секционным курсом; Врач-патологоанатом

Громова Елена Викторовна, ассистент кафедры патологической анатомии с секционным курсом

Резюме

* Иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал (стр. I).

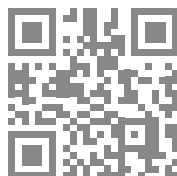
Билиарная интраэпителиальная неоплазия (БилиИН), по современным представлениям, рассматривается в качестве облигатного предрака желчных протоков. В ходе прогрессирования БилиИН развивается холангиокарцинома, характеризующаяся низким процентом пятилетней выживаемости.

Целью данной работы является описание морфологических характеристик БилиИН в эпителии непаразитарных кист печени.

Описан материал после первичных и повторных ряде случаев хирургических вмешательств у 99 пациентов.

Изучены морфологические проявления интраэпителиальной неоплазии при непаразитарных дизонтогенетических кистах печени, установлена их роль в развитии холангиокарциномы печени.

EDN: VSHYZO



Ключевые слова: билиарная неоплазия, непаразитарные кисты печени, холангиокарцинома

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-214-6-153-156>

Significance of morphological studies in the diagnostics of biliary intraepithelial neoplasia in nonparasitic liver cysts*

E. V. Gromova, G. G. Freynd

Perm State Medical University n.a. E. A. Wagner of the Ministry of Health of the Russian Federation, (26 Petropavlovsk str., Perm, 614990, Russia)

For citation: Gromova E. V., Freynd G. G. Significance of morphological studies in the diagnostics of biliary intraepithelial neoplasia in nonparasitic liver cysts. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;214(6): 153–156. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-214-6-153-156

✉ **Corresponding author:**

Elena V. Gromova
zhivaeva.e@bk.ru

Genrietta G. Freynd, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy with a sectional course

Elena V. Gromova, assistant of the department of pathological anatomy with a sectional course

Summary

Biliary intraepithelial neoplasia (BilIN) according to modern data is considered as an obligate precancer of the bile ducts. As BilIN progresses, cholangiocarcinoma often develops, characterized by a low five-year survival rate.

The aim of this work is to describe the morphological characteristics of BilIN in the epithelium of nonparasitic liver cysts.

The material is described after primary and repeated (15) surgical interventions in 99 patients.

The morphological manifestations of intraepithelial neoplasia in non-parasitic dysontogenetic liver cysts were studied, their role in the development of liver cholangiocarcinoma was established.

Keywords: biliary neoplasia, non-parasitic liver cysts, cholangiocarcinoma

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal (p. I).

Введение

Дисплазия эпителия характеризуется нарушением его пролиферации и дифференцировки. В последние годы предложен и широко используется термин «интраэпителиальная неоплазия» – этот процесс рассматривается как прекурсор злокачественной трансформации эпителия. Морфологические проявления неоплазии различной степени тяжести описаны в шейке матки, эндометрии, желудке, кишечнике, легких, предстательной железе. В единичных работах представлены сведения о данной патологии в структурах билиарного дерева, но недостаточно изучена роль внутриспеченочных кист в развитии неоплазии и холангиокарциномы печени [1, 2].

При билиарной интраэпителиальной неоплазии (БилИН) и внутрипротоковой папиллярной неоплазии внепеченочных желчных протоков высок риск развития холангиокарциномы [3–10]. В классификации ВОЗ (2019) в числе прекурсоров рассматриваются также муцинозная кистозная неоплазия и внутрипротоковая тубулярная и тубулопапиллярная неоплазия [1]. При БилИН в эпителии крупных желчных протоков морфолог обнаруживает характерные микроскопические изменения, отражающие нарушения процессов пролиферации

и дифференцировки, стимулирующим фактором которых, как и в других органах, является хроническое воспаление [11]. Опубликованы клинические наблюдения развития БилИН на фоне хронических гепатитов В, С, алкогольном циррозе, склерозирующем холангите, описторхозе печени. [12–14]. Рассматривается вероятность обнаружения БилИН при болезнях печени без поражения магистральных желчных протоков. Например, при идиопатическом циррозе описаны случаи неопластической трансформации билиарного эпителия [15].

«Изолированной» от магистральных протоков патологией являются также непаразитарные кисты печени. Эта группа заболеваний является гетерогенной по этиологии и морфологической структуре, но характеризуется сходными клиническими проявлениями при неосложненном течении. Различают солитарные кисты печени и поликистоз, поражающий только печень, иногда с вовлечением почек, поджелудочной железы или селезенки. Описаны также реснитчатые переднекишечные печеночные кисты (РПКП), которые впервые включены в классификацию полостных образований печени в 2007 году [16].

Материалы и методы

Исследован материал после первичных и повторных оперативных вмешательств, выполненных 99 больным в хирургических отделениях Пермской краевой клинической больницы и Медико-санитарной части № 1 города Перми, по поводу непаразитарных кист печени. Повторные оперативные вмешательства проводились по поводу клинически значимых рецидивов кист 15 больным. Исследован материал стенок кист и участков окружающей ткани печени.

Результаты и обсуждение

В представленном материале были обнаружены солитарные кисты (61) и поликистоз (38). Согласно клиническим данным, солитарные кисты локализовались преимущественно в VII сегменте печени (15), поликистоз обнаружен в обеих долях (35), унилобарное поражение выявлено у 2-х пациентов в левой доле, у 1-го – в правой доле.

Кубический (49) и однослойный цилиндрический (41) эпителий были преимущественными видами выстилки кист, в двух случаях отмечался многорядный эпителий с фокусами плоскоклеточной метаплазии. В случаях использования химических агентов и физических факторов для дезэпителизации кист с последующей их резекцией эпителий на большем протяжении отсутствовал, сохранялись лишь небольшие очаги клеток эпителиальной выстилки. Все типы эпителия давали резко положительную окраску с антителами к ЕМА. Капсулы кист были представлены соединительной тканью, иногда с очагами гиалиноза или кальциноза, с тонкими перегородками при поликистозе. Содержимое кист было в основном серозным (41) или муцинозным (36). В небольшом количестве случаев оно было представлено желчью (13), что свидетельствовало о сообщении кисты с билиарным деревом. В 7 случаях кисты содержали гной, у двух пациентов в полости кисты обнаружена кровь. В двух наблюдениях эпителиальная выстилка кист содержала реснитчатые клетки, под эпителием располагалась рыхлая соединительная ткань, затем пучки гладкомышечных клеток с положительной реакцией на гладкомышечный актин, что позволило идентифицировать данные кисты как РППК.

Эндотелиоциты в диспластичных сосудах венозного и артериального типов, формировавших конгломераты, положительно реагировали с антителами к CD34. Нередкой находкой в очагах ангиоматоза были очаги кровоизлияний и скопления гранул гемосидерина. В стенках кист обнаруживались гепатоциты, расположенные группами или поодиночке, которые не формировали дольковых структур и давали умеренно положительное окрашивание с антителами к альфафетопротеину. Положительную реакцию с антителами к CK7 давали не только тяжи и комплексы билиарного эпителия, но и малодифференцированные клетки.

В прилежащей к стенкам кист ткани печени дольки были мелкими, центральные вены располагались эксцентрично, стенки их нередко были утолщены за счет фиброза. Гепатоциты в основном

препараты готовили по стандартным методикам и окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону. Иммуногистохимические реакции выполняли в автоматизированном режиме (аппарат фирмы “Dako”, детекционная система Envision фирмы “Dako”) с моноклональными антителами к гладкомышечному актину, CK7, CK8, S100, CD34, ЕМА, альфафетопротеину. Затем срезы докрашивали гематоксилином.

находились в состоянии белковой и очаговой жировой дистрофии, отмечались признаки внутриклеточного холестаза. В портальных трактах встречались билиарные микрогаммарты, двухслойные тяжи билиарного эпителия, (комплексы фон Мейенбурга), которые давали умеренно положительную реакцию с антителами к CK7 и CK8.

При исследовании материала после повторных хирургических вмешательств по поводу рецидивов кист (15) в эпителиальной выстилке кист 8 пациентов были обнаружены изменения, которые расценены как БилиИН различной степени тяжести: низкой (low-grade- 5 случаев), высокой (high-grade- 3 случая). Low-grade БилиИН характеризовалась очаговыми минимальными изменениями цитоархитектоники в виде псевдостратификации клеток, увеличения размеров ядер и умеренной гиперхромазии, отчетливо выраженных ядрышек (рис. 1). В трех наблюдениях обнаружены сосочковые структуры, потеря полярности эпителия, выраженная атипия ядер, единичные митозы. Эти изменения были расценены как БилиИН высокой степени – high-grade.

В одном из случаев в полости солитарной кисты были обнаружены дополнительные полостные структуры, заполненные серовой зернистой тканью с сосочковыми разрастаниями. При микроскопическом исследовании в эпителии выстилки кисты выявлена high-grade БилиИН. Ткань опухоли была представлена сосочковыми и солидными структурами, состоящими из атипичных клеток с выраженным полиморфизмом ядер. Отмечалось обилие митозов, высокий ядерно-цитоплазматический индекс. Данные изменения были расценены как холангиокарцинома на фоне непаразитарной дизонтогенетической кисты печени (рис. 2).

У большинства пациентов холангиокарцинома диагностируется на поздних стадиях развития заболевания. В таких случаях пятилетняя выживаемость больных составляет лишь 10% [17]. Описана взаимосвязь между холангиокарциномой и некоторыми дизонтогенетическими заболеваниями панкреатобилиарной системы. К «группе риска» относят кистозное расширение общего желчного протока, дивертикул внепеченочного протока, множественные внепеченочные кисты и болезнь Кароли. В настоящее время описаны единичные случаи развития холангиокарциномы в непаразитарных солитарных кистах печени [18] и при

аутосомно-доминантном варианте поликистозной болезни печени [19].

Таким образом, непаразитарные кисты печени целесообразно рассматривать как предраковые заболевания с недостаточно изученным потенциалом малигнизации. Морфологические исследования свидетельствуют об их дизонтогенетической

природе. Заслуживают внимания рецидивирующие кисты, при морфологическом исследовании которых наряду с персистенцией незрелых билиарных структур и микрогамартомами может обнаруживаться билиарная интраэпителиальная неоплазия различной степени выраженности, являющаяся прекурсором холангиокарциномы.

Литература | References

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours, Digestive System Tumours, 5th ed.; International Agency for Research on Cancer: Lyon, France, 2019; pp. 1–635.
2. Grizzle W.E., Srivastava S., Manne U. The biology of incipient, pre-invasive or intraepithelial neoplasia. *Cancer Biomark.* 2010;9(1–6):21–39. doi: 10.3233/CBM-2011–0172.
3. Nakanuma Y., Sudo Y. Biliary tumors with pancreatic counterparts. *Semin Diagn Pathol.* 2017 Mar;34(2):167–175. doi: 10.1053/j.semdp.2016.12.013.
4. Nakanuma Y., Basturk O., Esposito I., Limstra D.S., Komuta M., Zen Y. Intraductal papillary neoplasm of the bile ducts. In The WHO Classification of Tumours Editorial Board, WHO Classification of Tumours of Digestive System, 5th ed.; IARC: Lyon, France, 2019; pp. 279–282.
5. Basturk O., Aishima S., Esposito I. Biliary intraepithelial neoplasia. In The WHO Classification of Tumours Editorial Board, WHO Classification of Tumours of Digestive System, 5th ed.; International Agency for Research on Cancer: Lyon, France, 2019; pp. 273–275.
6. Hucl T. Precursors to Cholangiocarcinoma. *Gastroenterol Res Pract.* 2019 Nov 13;2019:1389289. doi: 10.1155/2019/1389289.
7. Aishima S., Kubo Y., Tanaka Y., Oda Y. Histological features of precancerous and early cancerous lesions of biliary tract carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014 Jul;21(7):448–52. doi: 10.1002/jhbp.71.
8. Yoon K.C., Yu Y.D., Kang W.H., Jo H.S., Kim D.S., Kim J.Y. Prevalence and Clinical Significance of Biliary Intraepithelial Neoplasia (BilIN) in Cholangiocarcinoma. *Am Surg.* 2019 May 1;85(5):511–517. PMID: 31126365.
9. Chen T.C., Nakanuma Y., Zen Y., et al. Intraductal papillary neoplasia of the liver associated with hepatolithiasis. *Hepatology.* 2001 Oct;34(4 Pt 1):651–8. doi: 10.1053/jhep.2001.28199.
10. Schlitter A.M., Born D., Bettstetter M., et al. Intraductal papillary neoplasms of the bile duct: stepwise progression to carcinoma involves common molecular pathways. *Mod Pathol.* 2014 Jan;27(1):73–86. doi: 10.1038/modpathol.2013.112.
11. Rizvi S., Gores G.J. Molecular pathogenesis of cholangiocarcinoma. *Dig Dis.* 2014;32(5):564–9. doi: 10.1159/000360502.
12. Zen Y., Quaglia A., Heaton N., Rela M., Portmann B. Two distinct pathways of carcinogenesis in primary sclerosing cholangitis. *Histopathology.* 2011 Dec;59(6):1100–10. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.04048.x.
13. Aishima S., Kubo Y., Tanaka Y., Oda Y. Histological features of precancerous and early cancerous lesions of biliary tract carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014 Jul;21(7):448–52. doi: 10.1002/jhbp.71.
14. Zen Y., Sasaki M., Fujii T., Chen T.C., Chen M.F., Yeh T.S., Jan Y.Y., Huang S.F., Nimura Y., Nakanuma Y. Different expression patterns of mucin core proteins and cytokeratins during intrahepatic cholangiocarcinogenesis from biliary intraepithelial neoplasia and intraductal papillary neoplasm of the bile duct – an immunohistochemical study of 110 cases of hepatolithiasis. *J Hepatol.* 2006 Feb;44(2):350–8. doi: 10.1016/j.jhep.2005.09.025.
15. Wu T.T., Levy M., Correa A.M., Rosen C.B., Abraham S.C. Biliary intraepithelial neoplasia in patients without chronic biliary disease: analysis of liver explants with alcoholic cirrhosis, hepatitis C infection, and non-cirrhotic liver diseases. *Cancer.* 2009 Oct 1;115(19):4564–75. doi: 10.1002/cncr.24471.
16. Russo P. Liver including tumors, gallbladder, and biliary tree. In: Gilbert-Barnes E, editor. Potter's pathology of the fetus, infant and child. Salt Lake City (Utah). *Mosby Elsevier.* 2007;1207–68.
17. Hucl T. Precursors to Cholangiocarcinoma. *Gastroenterol Res Pract.* 2019 Nov 13;2019:1389289. doi: 10.1155/2019/1389289.
18. Ackerholm P., Benediktsdottir K., Lundell L., Thulin A. Cholangiocarcinoma in a patient with biliary cysts. *Acta Chir Scand.* 1981;147(7):605–7. PMID: 6285652.
19. Matsuoka M., Komuro T., Yamao M., et al. [A case of cholangiocellular carcinoma associated with autosomal dominant polycystic kidney disease]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi.* 2005 Nov;102(11):1434–8. Japanese. PMID: 16318385.

К статье

Значение морфологических исследований в диагностике билиарной интраэпителиальной неоплазии при непаразитарных кистах печени (стр. 153–156)

To article

Significance of morphological studies in the diagnostics of biliary intraepithelial neoplasia in nonparasitic liver cysts (p. 153–156)

Рисунок 1. Билиарная интраэпителиальная неоплазия-1 (low-grade) в эпителиальной выстилке непаразитарной солитарной кисты. Положительная реакция эпителиоцитов с антителами к EMA. Докраска гематоксилином, $\times 400$.

Figure 1. Biliary intraepithelial neoplasia-1 (low-grade) in the epithelial lining of a nonparasitic solitary cyst. Positive reaction of epitheliocytes with antibodies to EMA. Finishing with hematoxylin, $\times 400$.

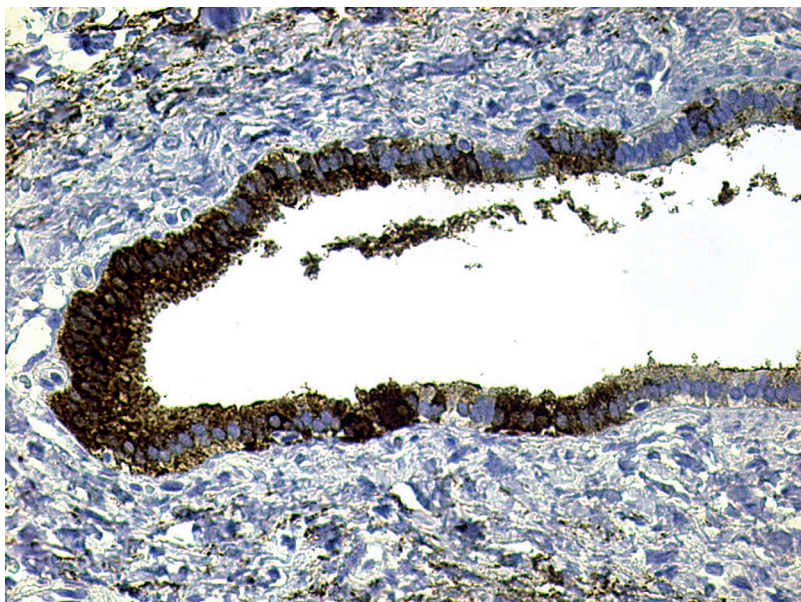


Рисунок 2. Холангиокарцинома. Полости содержат железисто-сосочковые структуры с резко выраженным клеточным полиморфизмом и гиперхромией ядер, окруженные полями фиброзной ткани. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

Figure 2. Cholangiocarcinoma. The cavities contain glandular-papillary structures with pronounced cellular polymorphism and hyperchromia of the nuclei, surrounded by fields of fibrous tissue. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 100$.

