

ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ И ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ПЕЧЕНИ

Подготовила:
студентка 5 курса лечебного факультета
Лаврова Анастасия Михайловна

Очаговая узловая гиперплазия

Определение:

Очаговая узловая гиперплазия (ОУГ) - это не истинное новообразование, а регенерирующий гиперпластический ответ гепатоцитов вторичный по отношению к локализованным сосудистым нарушениям.

Очаговая узловая гиперплазия

Эпидемиология:

- Является вторым по распространённости после гемангиомы узловым образованием печени;
- По данным аутопсии встречается у 0,8% умерших среди взрослых;
 - 80-90% приходится на женщин в возрасте 30-40 лет;
- 3/4 женщин с ОУГ длительно принимали оральные контрацептивы, однако, их прием не коррелируется с количеством и размерами;
 - Также встречается у мужчин и детей обоих полов.

Очаговая узловая гиперплазия

Патогенез:

- Полностью не установлен, но выявлена связь с состояниями, при которых имеются сосудистые аномалии;
- Наличие необычно крупных сосудов в очагах поражения привело к убеждению, что ОУГ является ответом на локальное увеличение тока крови;
 - Наличие очаговой обструкции печеночной вены и связь с синдромом Бадда-Киари предполагают, что основополагающая роль принадлежит затруднению оттока венозной крови;
- В настоящее время гипотеза заключается в том, что первичным является нарушение венозного оттока, а вторичное застойное повреждение приводит к коллапсу паренхимы и фиброзу, артериовенозному шунтированию и потере портальных вен и протоков;
- Последовательная потеря портальных вен и протоков и замена застойной ткани фибротической объясняют спектр гистологических проявлений.

Очаговая узловая гиперплазия

Макроскопически:

- На поперечном разрезе представляет из себя бледную, плотную массу;
 - Размеры от нескольких миллиметров до >5 см;
 - Края хорошо отграничены, дольчатые, капсула отсутствует;
- Образование состоит из узлов размером 2-3 мм, разделенных зонами атрофии, придающих многоузловой вид;
- Большинство поражений имеют «центральный фиброзный рубец», который состоит из фиброваскулярной ткани, а не из плотного коллагена;
 - Центральный рубец может отсутствовать, особенно при поражениях менее 1;
- Как правило, имеет центральный или эксцентричный звездчатый рубец с отходящими от него расширениями, которые частично окружают некоторые узелки.

Очаговая узловая гиперплазия

Макроскопически:



Хорошо очерченная опухоль с узловой структурой, центральным рубцом и паренхимой от коричневого до светло-коричневого цвета

Очаговая узловая гиперплазия

Микроскопически:

- Классическая ОУГ состоит из доброкачественных гепатоцеллюлярных узелков, расположенных в балках толщиной не более двух клеток;
 - Стеатоз обычно очаговый;
- Центральный рубец содержит один или несколько крупных дистрофических сосудов и множество мелких артериол;
 - Крупные сосуды имеют нерегулярное, волокнистое утолщение интимы. Внутренняя эластичная пластинка плохо сформирована и продублирована.
 - Центральные вены отсутствуют;
- Ветви рубца содержат структуры, похожие на портальные тракты, с артериями, которые не сопровождаются венами или протоками

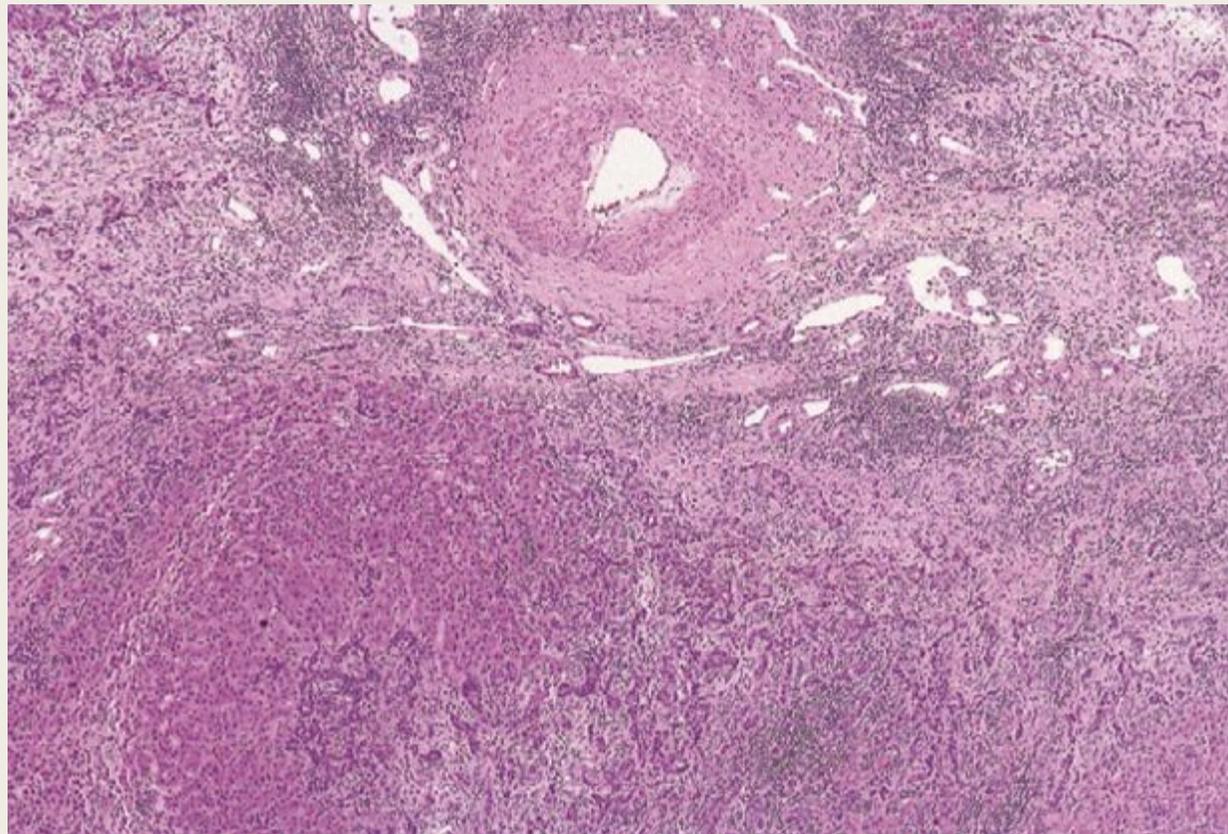
Очаговая узловая гиперплазия

Микроскопически:

- Стромальные воспалительные инфильтраты, лимфоцитарные или смешанные, встречаются часто;
- На границе стромы и паренхимы часто обнаруживаются стаз желчи и/или протоковые реакции;
- Синусоиды, прилегающие к артериальным источникам, выстланы CD34-положительным эндотелием;
 - Иммуноокрашивание раскрывает анастомозирующие («картоподобные») участки (гепатоцеллюлярной) экспрессии глютаминсинтетазы, часто прилегающие к печеночным венам.

Очаговая узловая гиперплазия

Микроскопически:



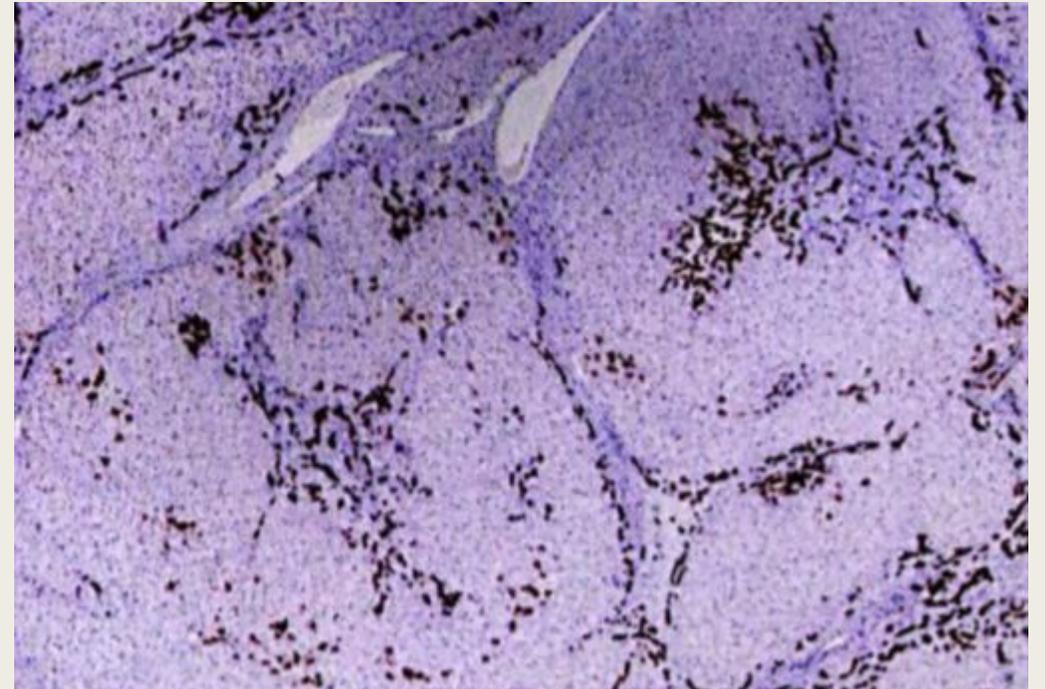
Узелковый гепатоцеллюлярный компонент с толстостенной артерией и желчной протоковой реакцией в фиброваскулярной строме

Очаговая узловая гиперплазия

Микроскопически:



ИГХ. Глутамат-синтетаза.
«Картоподобное» окрашивание



ИГХ. Кератин 7. Протоковая реакция

Гепатоцеллюлярная аденома

Эпидемиология:

- Заболеваемость составляет около 3-4 случаев на 100тыс. населения в Европе и Северной Америке, меньше в Азии;
 - 85% случаев ГЦА приходится на женщин репродуктивного возраста;
 - Дети, мужчины и пожилые болеют редко.

Гепатоцеллюлярная аденома

Этиология:

- Наиболее значимый фактор риска - употребление эстрогенов и андрогенов;
 - 80% женщин с ГЦА принимали оральные контрацептивы;
- Риск возникновения ГЦА прямо пропорционален длительности приема оральных контрацептивов;
- ГЦА часто редуцирует после отмены оральных контрацептивов или при наступлении менопаузы;
 - Большинство мужчин с ГЦА принимали анаболические стероиды;
- Пациенты, принимающие андрогены для анемии Фанкони и приобретенных апластических анемий, также входят в группу риска;

Гепатоцеллюлярная аденома

Этиология:

■ К негормональным факторам риска относятся:

наследственная предрасположенность, сахарный диабет, ожирение, синдром Клайнфельтера, гликогенозы типа 1 и 3, галактоземия, тирозинемия.

Важность диагностики заключается в:

- Легко спутать с ГЦК;
- Подкапсульные аденомы потенциально склонны к разрыву;
- Редко возможна трансформация в карциному.

Гепатоцеллюлярная аденома

Макроскопически:

- ГЦА часто выпуклые на разрезе;
- Размеры варьируются от микроскопических до 20 см в диаметре;
- Обычно светлее и мягче, чем окружающая ткань, но возможно присутствие очагов кровоизлияний, некроза и фиброза;
- Аденомы с обширными жировыми изменениями светлее, чем окружающая ткань;
- Воспалительные формы темнее;
- Возможна пигментация опухоли желчью и липофусцином, в последнем случае аденома называется черной;
- Наличие капсулы не обязательно, часто она может быть неполной.

Гепатоцеллюлярная аденома

Макроскопически:



Гепатоцеллюлярная аденома, воспалительный вариант

Гепатоцеллюлярная аденома

Микроскопические проявления общие для всех подтипов:

- ГЦА состоят из относительно однородной популяции гепатоцитов, расположенных в балках толщиной от одной до трех клеток;
 - Печеночные балки нерегулярные и нелинейные;
- Ключевой особенностью является то, что ретикулярные элементы не изменены и сходны с такими же в нормальной печеночной ткани;
 - Размер опухолевых клеток такой же или меньше, чем неизмененных гепатоцитов;
 - Ядерно-цитоплазматическое отношение в норме;
 - Цитоплазма опухолевых клеток может содержать жировые включения, желчь или липофусцин;

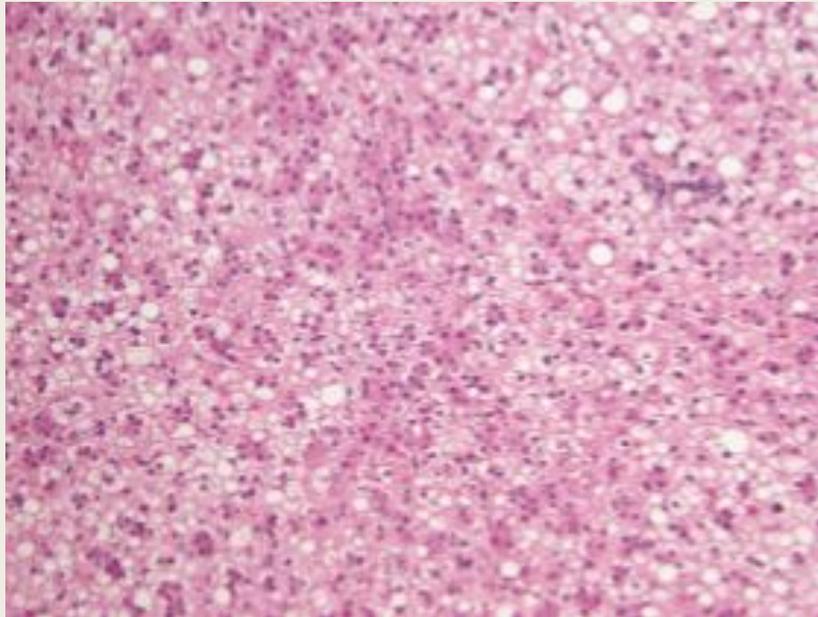
Гепатоцеллюлярная аденома

Микроскопические проявления общие для всех подтипов:

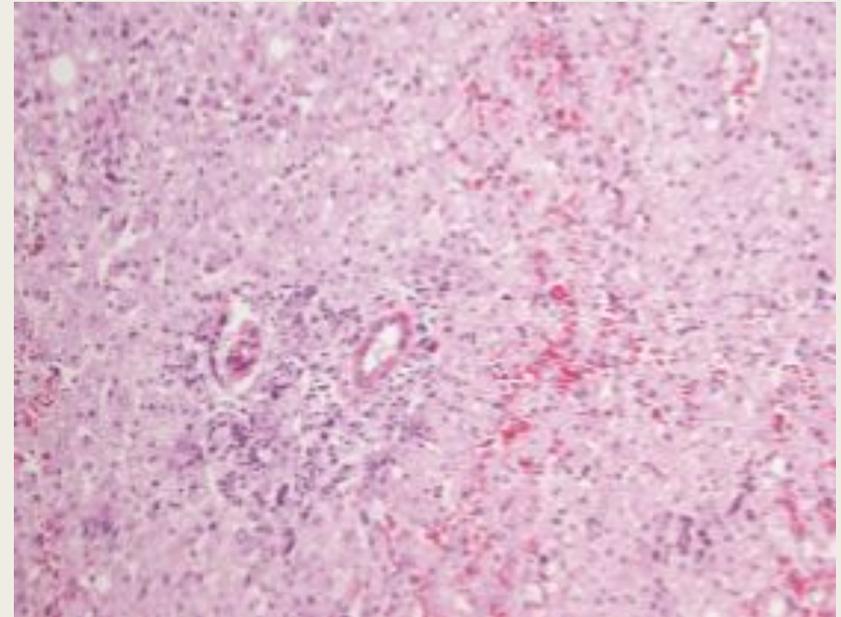
- Митозы отсутствуют или очень редки;
- Могут быть обнаружены изменения в архитектонике ткани с образованием ацинусов, содержащих желчь;
 - Возможно сдавление или, наоборот, дилатация синусоидов вплоть до пелиоза;
 - Часто встречаются инфаркты и кровоизлияния;
- Количество клеток Купфера снижено, по сравнению с нормальной тканью печени;
- «Голые артериолы» являются типичным признаком ГЦА (присутствие артериол без сопровождения желчными протоками в окружении скудного количества соединительной ткани);

Гепатоцеллюлярная аденома

Микроскопические проявления общие для всех подтипов:



Гепатоцеллюлярная аденома с выраженными жировыми изменениями



Гепатоцеллюлярная аденома, воспалительный вариант

Гепатоцеллюлярная аденома

Классификация:

- 1,4-HNF-1 α -инактивированная ГЦА, или 1 тип;
 - β -катенин-активированная ГЦА, или 2 тип;
 - Воспалительная ГЦА;
- Неклассифицируемая ГЦА.

Гепатоцеллюлярная аденома

1,4-HNF-1 α -инактивированная ГЦА:

- Включает 35-40% от всех ГЦА;
- Представляет из себя гомогенную группу опухолей с дольчатым строением, диффузным стеатозом, типичными маркерами, отсутствием воспаления и ядерной атипии;
- Патогенетически связана с соматической (90%) или зародышевой (10%) мутацией в 1,4-HNF-1 α ;
 - Ген FABP1, кодирующий L-FABP (белок, связывающий жирные кислоты печени), и регулируемый HNF1A, экспрессируется в нормальной ткани печени и явно подавляется в этом подтипе ГЦА;
- Иммуногистохимически наблюдается почти полное отсутствие окрашивания L-FABP, в отличие от неопухолевой окружающей ткани печени, которая выглядит однородно, хотя и слабо окрашена;
 - Следовательно, отсутствие экспрессии L-FABP является отличным диагностическим аргументом для 1,4-HNF-1 α -инактивированной ГЦА;
- Кроме того, снижение уровня L-FABP может способствовать развитию жирового фенотипа за счет нарушения обмена жирных кислот;

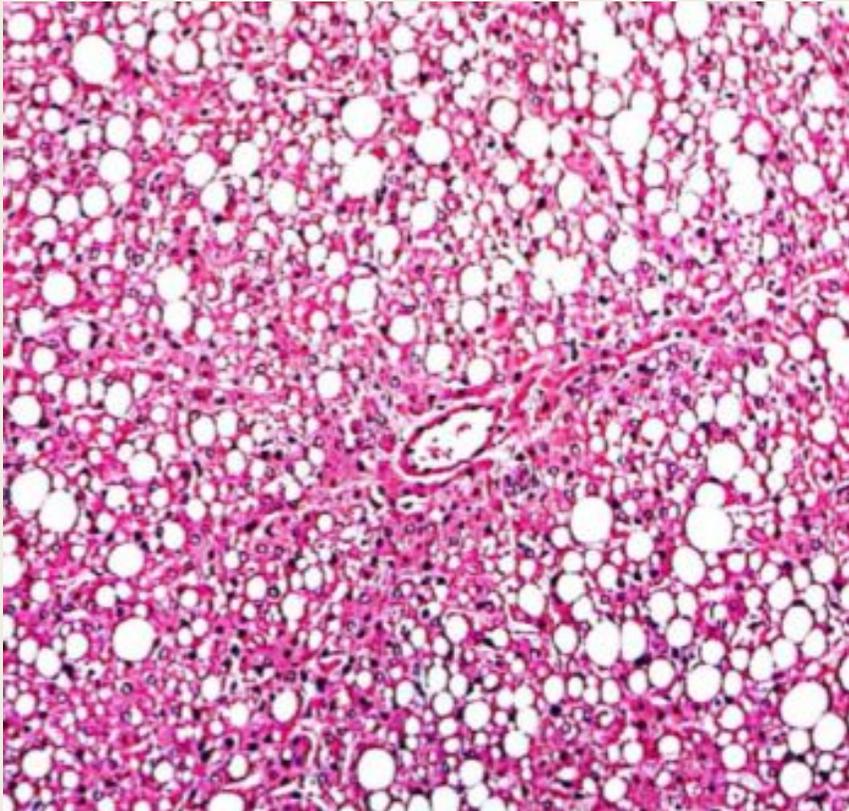
Гепатоцеллюлярная аденома

1,4-HNF-1 α -инактивированная ГЦА:

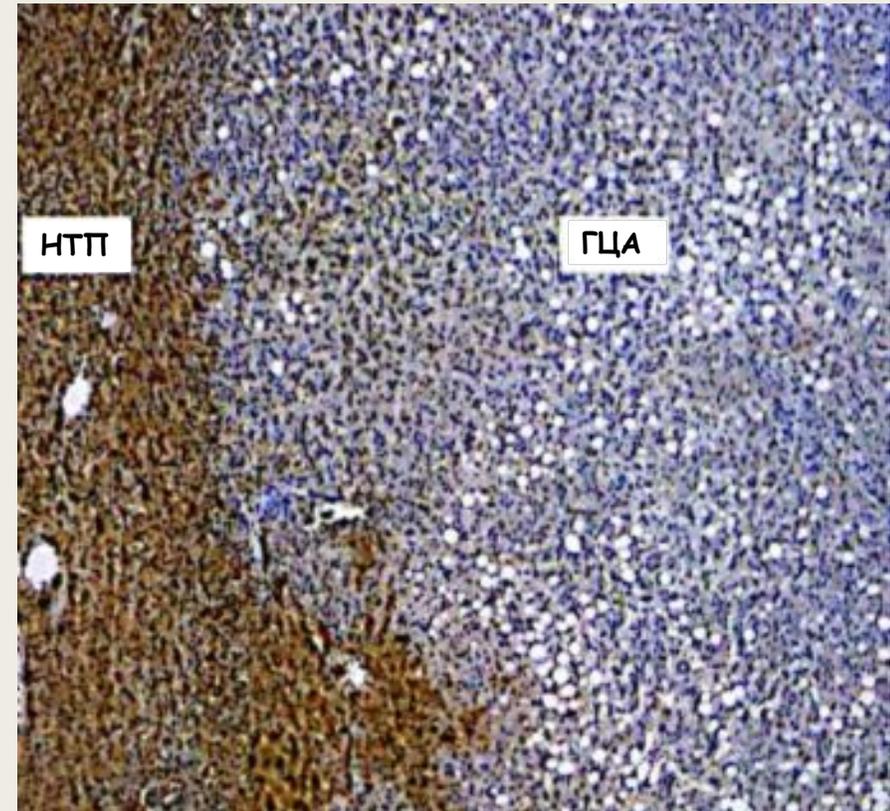
- ГЦА, ассоциированный с мутацией 1,4-HNF-1 α , встречается почти исключительно у женщин;
 - Опухолевые узлы могут быть единичными или множественными;
 - Большинство аденоматозов представлены данным типом опухоли;
 - Может быть ассоциирована с сахарным диабетом MODY-3;
- Возможно развитие в результате мутации CYP1B1, ведущей к инактивации 1,4-HNF-1 α .

Гепатоцеллюлярная аденома

1,4-HNF-1 α -инактивированная ГЦА:



Гепатоциты с жировыми включениями смешиваются с изолированными тонкостенными артериями



В опухолевых гепатоцитах с и без жировых включений наблюдается дефицит нормальной экспрессии L-FABP

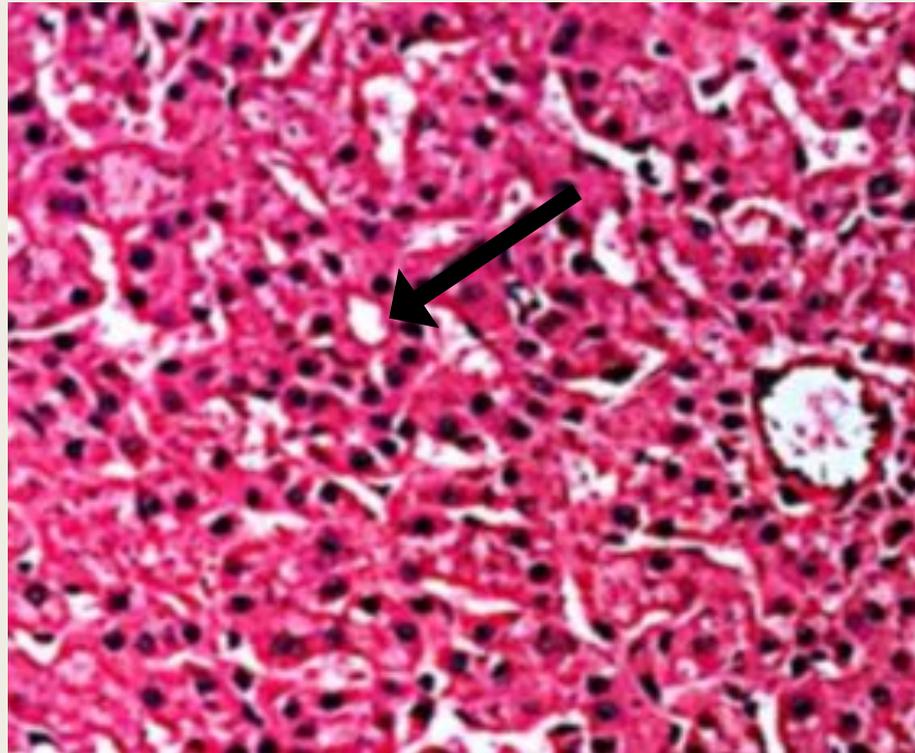
Гепатоцеллюлярная аденома

β -катенин-активированная ГЦА:

- Активирующая мутация в β -катенине встречается в 10-15% случаев ГЦА;
- *GLUL* - ген, кодирующий глутаминсинтетазу и являющийся мишенью катенина, также активируется;
- Этот подтип ГЦА часто связан со специфическими состояниями (то есть гликогеноз, введение мужских гормонов) и мужским полом;
 - Поражения, как правило, одиночные и имеют повышенный риск злокачественной трансформации по сравнению с другими подтипами;
 - Стеатоз и воспаление обычно отсутствуют;
- Поскольку при данном подтипе часто встречаются ядерная атипия и псевдожелезистый рост, отличить β -катенин-активированную ГЦА от хорошо дифференцированной ГЦК может быть очень сложно;
 - При иммуногистохимическом исследовании отмечается выраженная экспрессия глутаминсинтетазы и β -катенина.

Гепатоцеллюлярная аденома

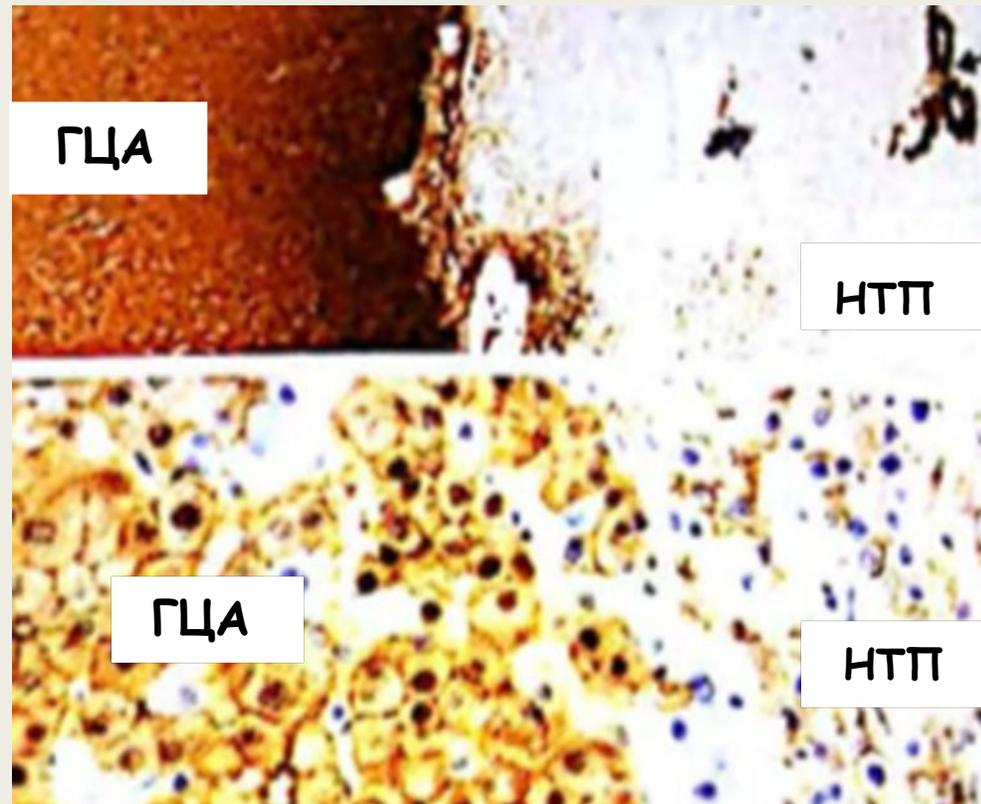
β -катенин-активированная ГЦА:



Умеренные цитологические и архитектурные аномалии, в том числе редкие псевдожелезы (стрелка)

Гепатоцеллюлярная аденома

β -катенин-активированная ГЦА:



- Сильная и диффузная сверхэкспрессия глутаминсинтетазы, контрастирующая с нормальным уровнем экспрессии в центрилобулярных гепатоцитах (стрелка) неопухолевой печени.
- Наблюдается aberrantная цитоплазматическая и нуклеарная экспрессия β -катенина в опухолевых гепатоцитах

Гепатоцеллюлярная аденома

Воспалительная ГЦА:

- Воспалительная ГЦА, также известная как телеангиэктатическая аденома, составляет более половины случаев ГЦА;
 - Характеризуется повышенной экспрессией белков, связанных с воспалением, таких как амилоид А (SAA) и С-реактивный белок (CRP), как на уровне мРНК, так и на уровне белка;
 - Около 60% этих аденом имеют мутации *gp130*;
 - В 10% воспалительных ГЦА мутации β -катенина сочетаются с мутацией *gp130*;
 - Большинство пациентов с подтипом - женщины;
 - Ожирение и жировые заболевания печени нередки;
- В 50% случаев сывороточные уровни СРБ повышены, СОЭ повышена, в редких случаях, в связи с лихорадкой и анемией, эти признаки могут регрессировать после резекции;
 - Узелки могут быть единичными или множественными.

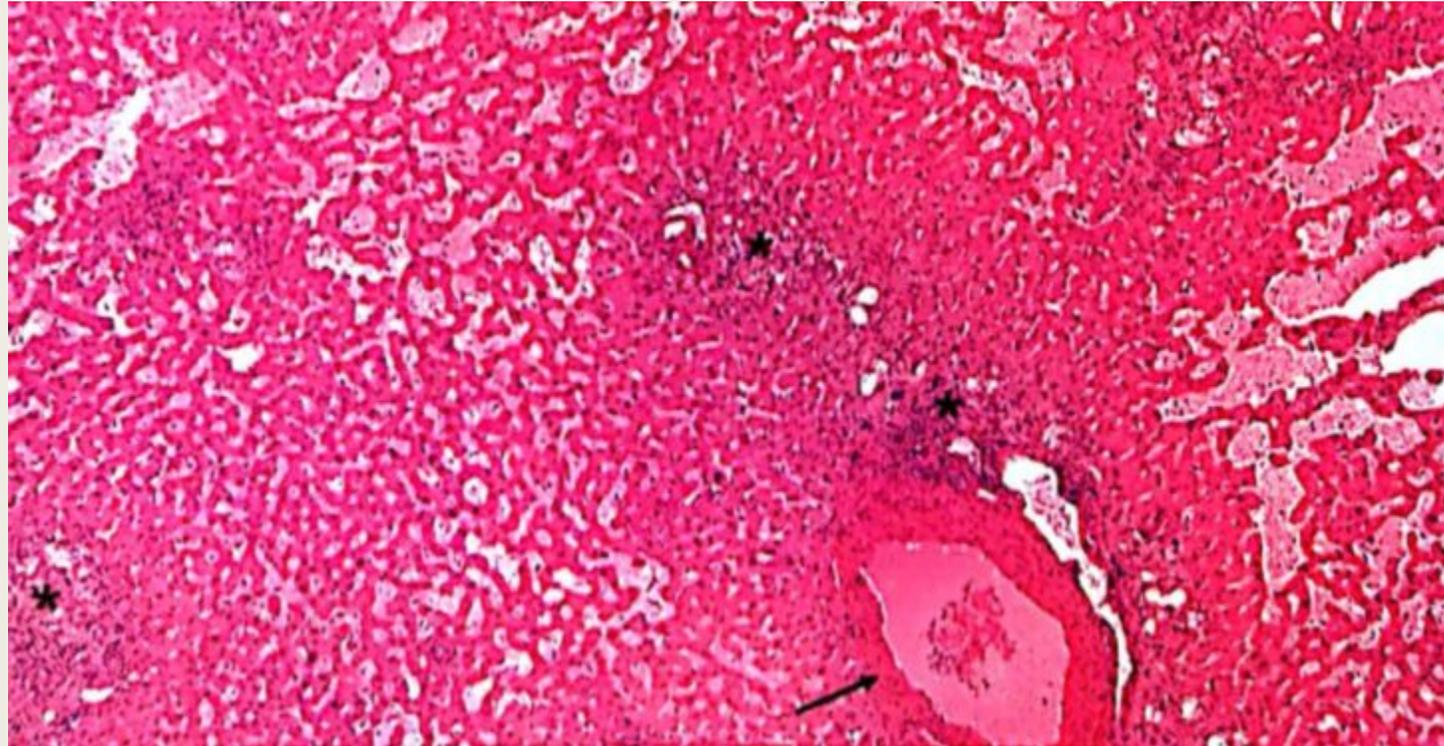
Гепатоцеллюлярная аденома

Воспалительная ГЦА:

- Гистологически воспалительная ГЦА обычно характеризуется очаговым или диффузным воспалением, дилатацией синусоидов, многочисленными толстостенными артериями, лежащими в небольшом количестве соединительной ткани;
 - Возможен очаговый стеатоз;
 - Иммуногистохимически выявляется сильную экспрессию SAA и CRP в опухолевых гепатоцитах;
 - Микроузелки также могут быть обнаружены путем иммуноокрашивания на SAA и CRP в паренхиме печени, вне основных опухолей;
 - Существует риск злокачественной трансформации, особенно в случаях, когда β -катенин также является мутантным.

Гепатоцеллюлярная аденома

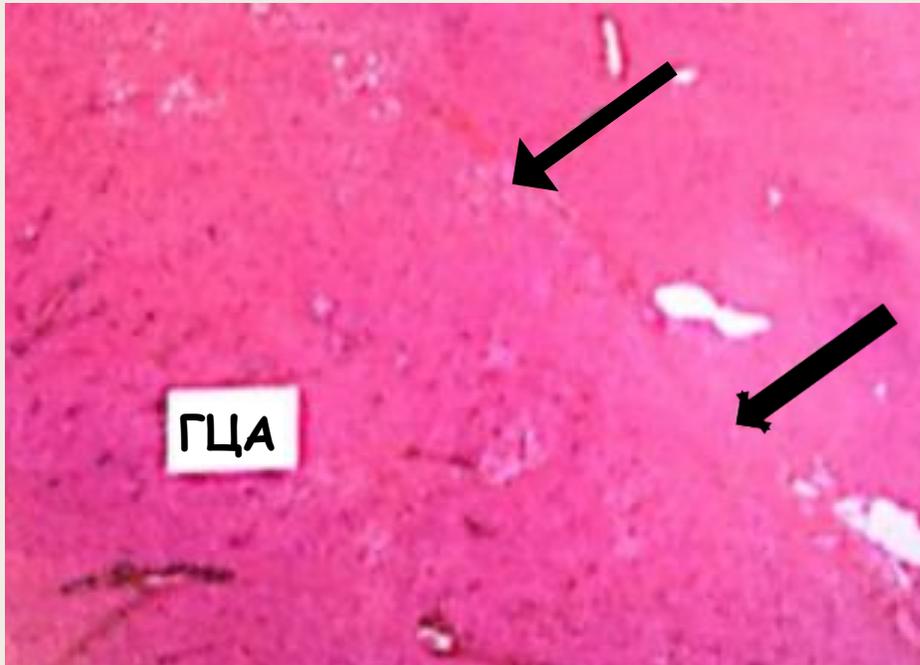
Воспалительная ГЦА:



Выраженная дилатация синусоидов, воспалительные инфильтраты (звездочки) и толстостенную артерию (стрелка).

Гепатоцеллюлярная аденома

Воспалительная ГЦА:



Плохо определяемые границы опухоли (стрелки)



Сильно выраженная экспрессия SAA опухолевыми гепатоцитами, четко ограничен от нормальной ткани печени (стрелки).

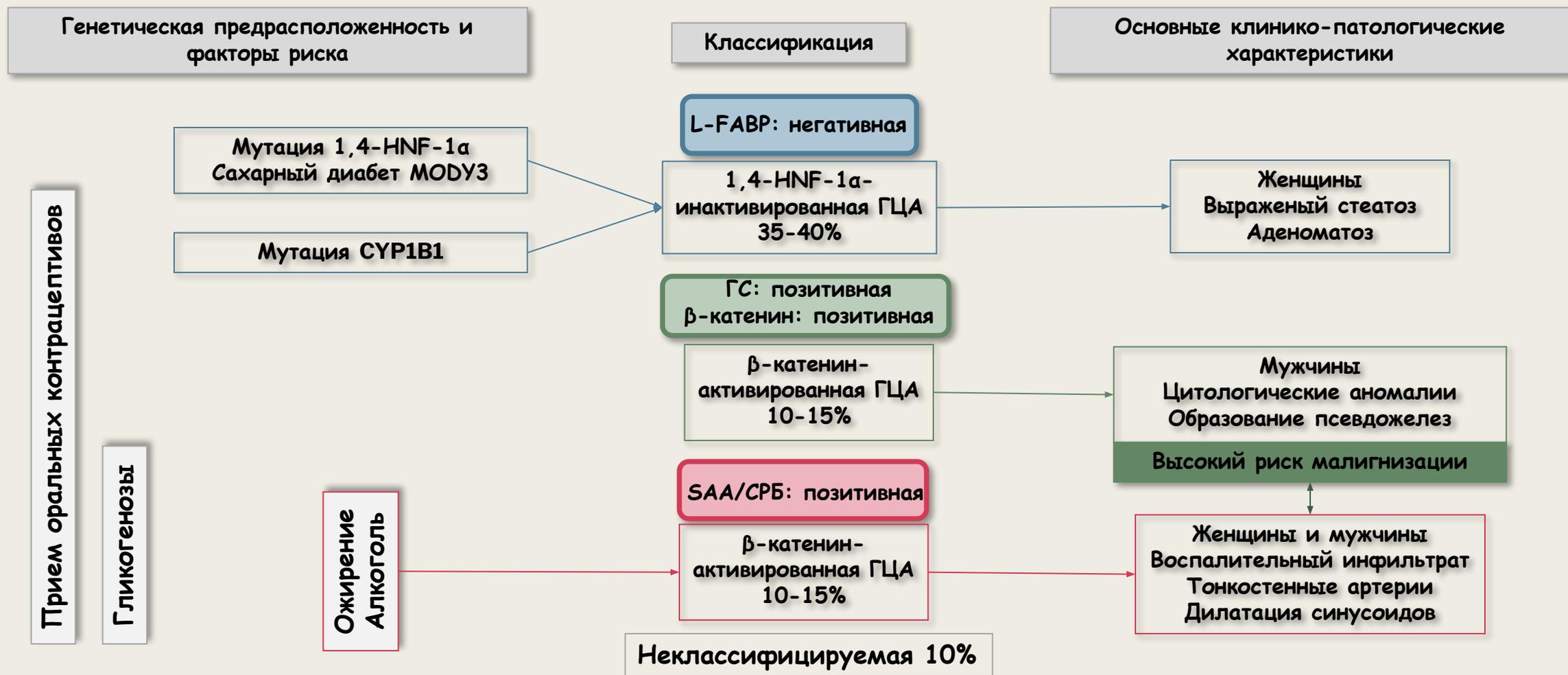
Гепатоцеллюлярная аденома

Неклассифицируемая ГЦА:

- ГЦА без отличительных гистологических признаков и без известных мутаций составляют <10% всех случаев.

Гепатоцеллюлярная аденома

Классификация ГЦА по генотипу и фенотипу:



Гепатоцеллюлярная аденома

Гистологические проявления различных подтипов ГЦА:

Гистологическое проявление	1,4-HNF-1 α -инактивированная ГЦА	β -катенин-активированная ГЦА	Воспалительная ГЦА (a)	Неклассифицируемая ГЦА
Стеатоз	Часто +++ Редко + Очень редко -	-	От - до ++	+/-
Диалатация синусоидов, пелиоз	От - до +	От - до +/-	От - до +++	От - до ++
Протоковая реакция	-	-	От +/- до +++	-
Толстостенные артерии	-	-	От + до ++	От - до +/-
Воспалительная реакция	От - до +/-	-	От + до +++	-/+
Цитологические аномалии	-	+	-(b)	-
Ремоделирование (некроз, кровоизлияния, фиброз)	От - до +/-	От - до +/-	От - до ++	От - до +/-

-, отсутствует; +, слабый; ++, умеренный; +++, выраженный;

a - возможно наличие мутации β -катенина; b - ожидается при мутации β -катенина;

Гепатоцеллюлярная аденома

Иммуногистохимические проявления различных подтипов ГЦА:

Гистологическое проявление	1,4-HNF-1 α -инактивированная ГЦА	β -катенин-активированная ГЦА	Воспалительная ГЦА (a)	Неклассифицируемая ГЦА
L-FABP (c)	-	+	+	+
Глутамин-синтетаза (d)	-	+	-(b)	-
β -катенин	-	+	-(b)	-
SAA/СРБ (e)	-	-	От + до +++	-

-, отсутствует; +, слабый; ++, умеренный; +++, выраженный;

a - возможно наличие мутации β -катенина; b - ожидаемо при мутации β -катенина; c - в норме экспрессируется в печени; d - глутамин синтетаза иногда экспрессируется на периферии и вокруг вен любой ГЦА без мутации β -катенина; e - редко выражается только один; иногда оба могут быть сверхэкспрессированы в неопухолевой печени как общее воспалительное действие.

Дифференциальная диагностика ГЦА и ОУГ:

Морфологические проявления:

Признак	Очаговая узловая гиперплазия	Гепатоцеллюлярная аденома
Капсула	Отсутствует	Может присутствовать
Число	Обычно одиночные, иногда множественные	Единичные или множественные >10 аденоматоз
Центральный рубец	Присутствует	Отсутствует
Кровоизлияния или некроз	Редко	Распространены в большинстве подтипов
Паренхима	Узловая с фиброзными перегородками	Однородная
Желчь	Обычно отсутствует	Может присутствовать
Стеатоз	Переменно, обычно не выражен	Наиболее выражен при 1,4-HNF-1a-инактивированная ГЦА
Протоковая реакция	Присутствует, обычно выражена	Присутствует в воспалительном подтипе
Междольковые желчные протоки	Отсутствуют, кроме периферии	Отсутствуют, кроме периферии
Сосуды	Аберрантные артериолы с миоинтимальным утолщением присутствуют в фиброзной строме	«Голые» артериолы без желчных протоков сопровождаются скудной стромой
Печеночные балки	Толщина 1-3 клетки, редко до 5	Толщина 1-3 клетки
Клетки Купфера	Присутствуют	Количество снижена или отсутствуют
Ядерная атипия	Типично не представлено, но может быть	Отсутствует или минимальна
Ядерно-цитоплазматическое отношение	Нормальное	Нормальное
Ядрышки	Различные	Различные
Митозы	Отсутствуют	Отсутствуют

Дифференциальная диагностика ГЦА и ОУГ:

Иммуногистохимические проявления:

Признак	Очаговая узловая гиперплазия	Гепатоцеллюлярная аденома
CD34+ эндотелий синусоидов	Может быть положительный, но чаще неоднородный	Часто положительный, неоднородный или диффузный
Глутамат-синтетаза	«Картоподобное» окрашивание	Разнообразно, обычно перивенозное окрашивание
SAA	Локально, в основном отсутствует	Положительно в воспалительном подтипе
β -катенин	Отсутствует	Положительно при наличии мутации

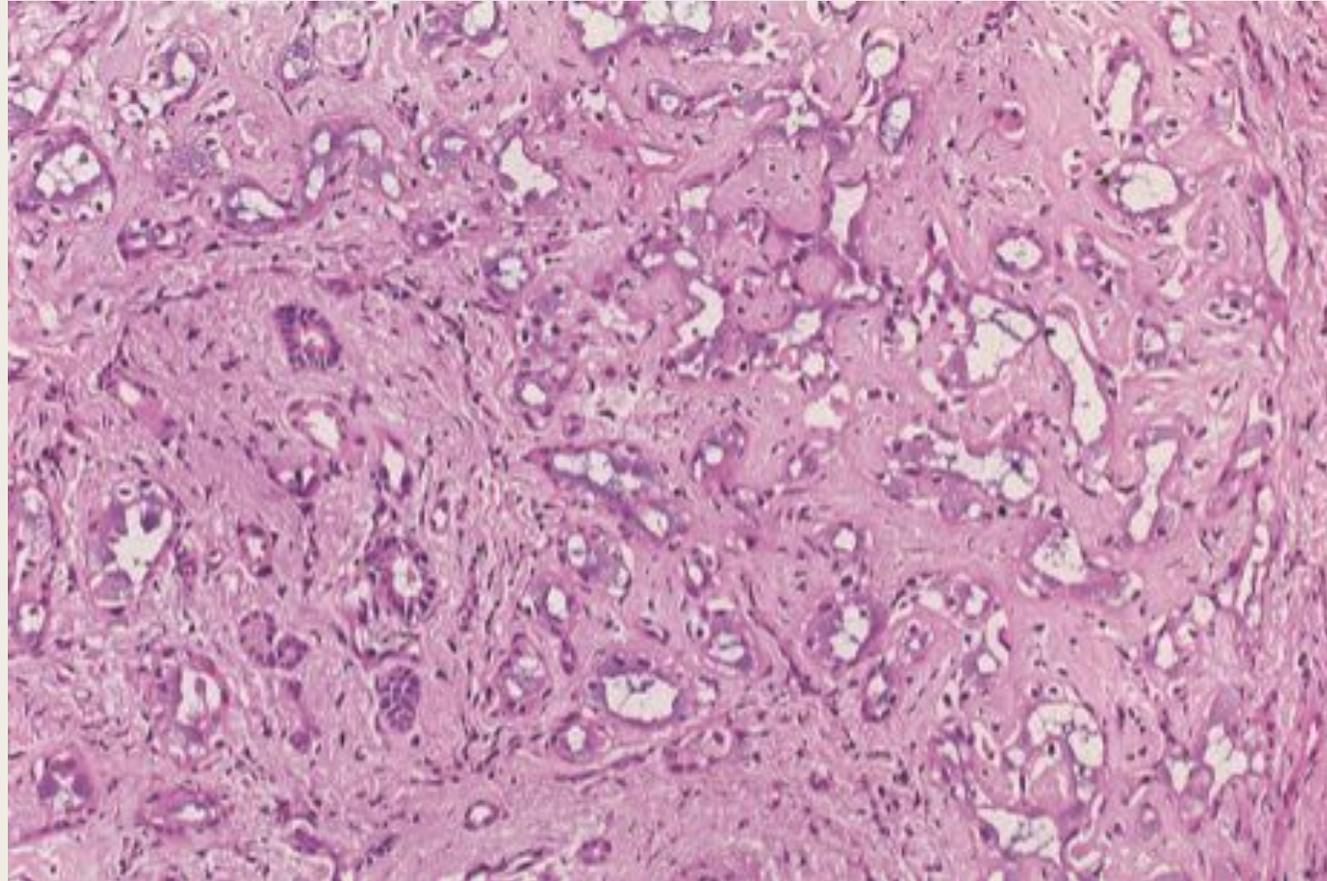
Аденома внутрипеченочных желчных протоков

Патоморфологические проявления:

- Как правило, представляет из себя маленький узел до 2 см;
 - Твердый, серо-белый, хорошо ограничен;
 - Может быть единичным и множественным;
- Протоки имеют круглые очертания и выстланы кубическим эпителием без митотической активности;
- Желчи нет, а протоки не связываются с желчным деревом;
 - Иммуногистохимически профиль похож на нормальные желчные протоки.

Аденома внутрипеченочных желчных протоков

Патоморфологические проявления:



Однородные круглые протоки в небольшом количестве фиброзной стромы

Цистаденома внутрипеченочных желчных протоков

Макроскопически:

- Представляет из себя 5-15-сантиметровые многоячеистые цистаденомы с гладкой или слегка трабекулированной внутренней поверхностью;
 - Цистаденомы относительно немногочисленны, но имеют тенденцию быть больших размеров;
- Содержат жидкость различного характера, включая серозную, слизистую, желатиновую, иногда геморрагическую или даже гнойную;
 - Никакой связи между цистаденомой и желчным деревом нет;
- Наличие больших полиповидных выступов или твердых масс в стенке цистаденомы наводит на мысль об аденокарциноме.

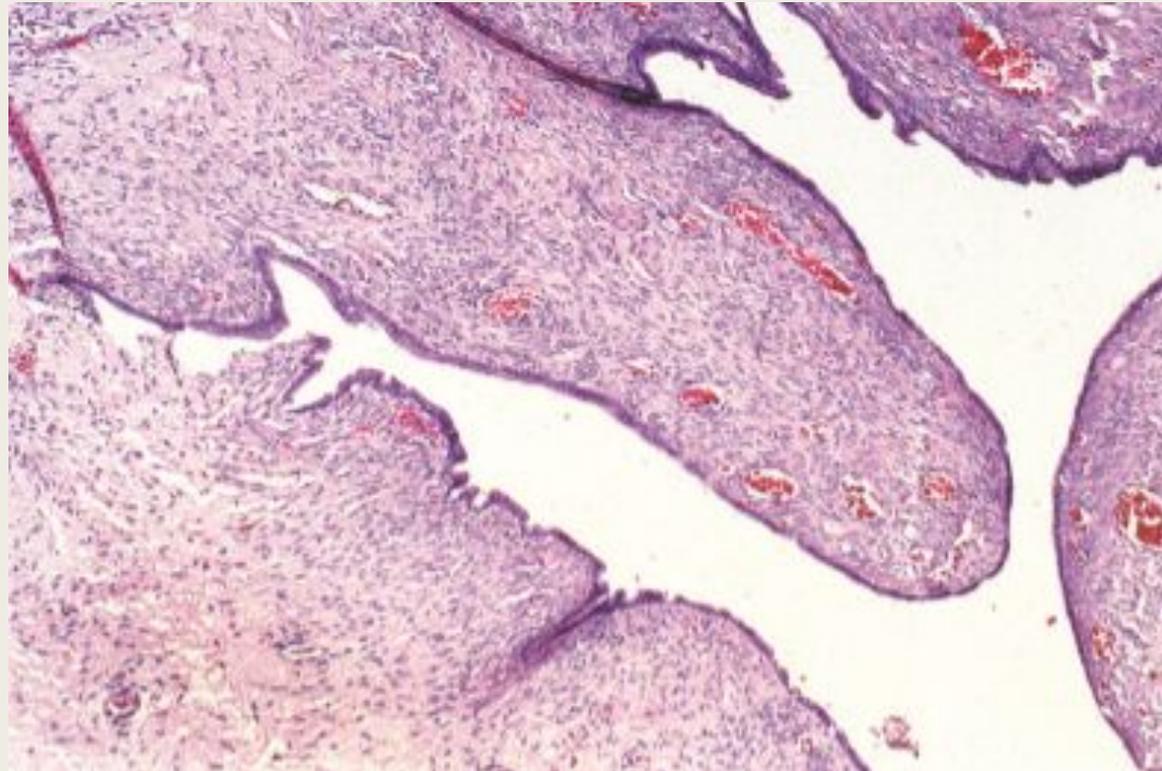
Цистаденома внутрипеченочных желчных протоков

Микроскопически:

- Выстланы одним слоем муцинозных эпителиальных клеток, и могут присутствовать небольшие папиллярные пучки;
- Эпителиальные ядра базально расположены без митотической активности;
 - У женщин по существу всегда связаны с клеточным мезенхимальным компонентом, напоминающим строму яичника.
- В стенке цистаденомы может присутствовать кальцификация или рубцовая ткань;
 - Ядерный плеоморфизм, потеря полярности, фигуры митоза и многослойность эпителия, могут присутствовать и предполагают повышенный риск злокачественной трансформации;
 - Иммуногистохимически отмечают наличие кератина, СЕА (канцероэмбриональный антиген).

Цистаденома внутрипеченочных желчных протоков

Микроскопически:



Опухоль выстлана кубическим эпителием.
Строма напоминает строму яичника

Папилломатоз внутрипеченочных желчных протоков (билиарный папилломатоз)

Определение:

Билиарный папилломатоз (БП) — редкое заболевание, которое характеризуется разрастанием клеток эпителия внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков с формированием папиллярных выростов, заполняющих просвет протока и препятствующих оттоку желчи.

Папилломатоз внутрипеченочных желчных протоков (билиарный папилломатоз)

Морфологические проявления:

- Макроскопически БП характеризуется наличием в просветах желчевыводящих путей рыхлых крошащихся тканевых масс желтовато-серого цвета;
 - Микроскопически в просвете желчных протоков выявляются множественные, беспорядочно расположенные папиллярные образования, состоящие из тонкой, хорошо васкуляризированной соединительнотканной основы, выстланной эпителиальными клетками;
- В промежутках между папиллярными структурами могут присутствовать скопления слизи, слущенные клетки эпителия и клетки воспалительного инфильтрата;
 - При наличии обструкции желчных протоков можно увидеть картину дилатации их просветов.

Папилломатоз внутрипеченочных желчных протоков (билиарный папилломатоз)

Морфологические проявления:

- По иммунофенотипу эпителиальных клеток выделяют четыре типа БТ: панкреатобилиарный, кишечный, желудочный и онкоцитарный;
- Клетки панкреатобилиарного иммунофенотипа экспрессируют MUC1, но негативны по MUC2;
- Клетки кишечного фенотипа экспрессируют MUC2 и MUC5AC, но негативны по MUC1;
 - Клетки желудочного фенотипа напоминают клетки фовеолярного эпителия пилорических желез, они экспрессируют MUC5AC, но негативны по MUC1 и MUC2;
- Клетки онкоцитарного иммунофенотипа наряду с MUC5AC могут экспрессировать как MUC1, так и MUC2;
- Чаще всего встречается панкреатобилиарный фенотип, реже — онкоцитарный.

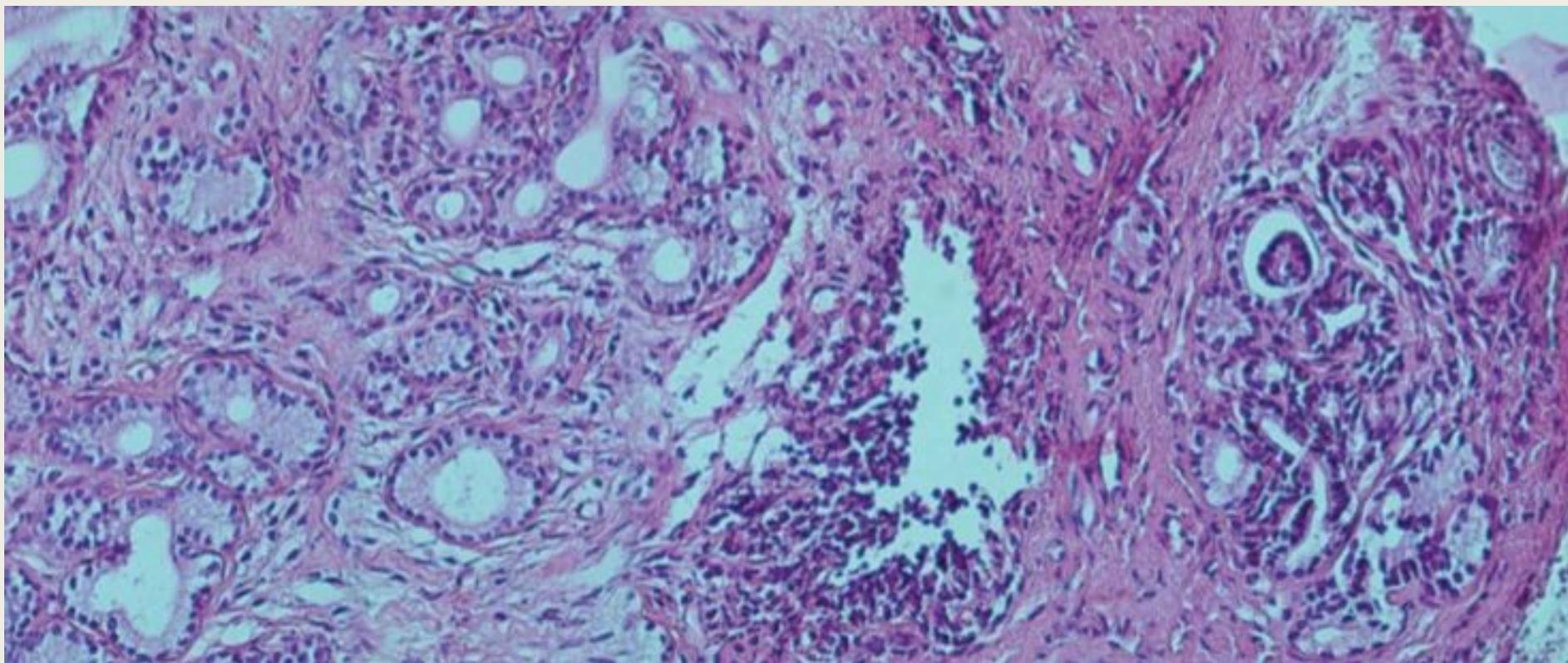
Папилломатоз внутрипеченочных желчных протоков (билиарный папилломатоз)

Морфологические проявления:

- По выраженности дисплазии и глубине инвазии выделяют четыре стадии заболевания: слабую, умеренновыраженную и выраженную дисплазию и внутрипротоковую холангиокарциному;
- Слабовыраженная дисплазия проявляется в некоторой атипии клеточных ядер и наличии участков их многорядности;
 - При умеренновыраженной дисплазии явления атипии клеточных ядер и их многорядность усиливаются, появляются криброзные структуры;
- Выраженная дисплазия характеризуется тяжелой ядерной атипией, гиперхромией и плеоморфизмом ядер, появляются атипичные митозы, однако нет картин инвазивного роста. Эта стадия может быть охарактеризована как карцинома *in situ*.

Папилломатоз внутрипеченочных желчных протоков (билиарный папилломатоз)

Морфологические проявления:



Папиллярными разрастаниями билиарного эпителия.
Гиперплазия перибилиарных желез