

ХІРУРГІЯ

УДК 616.36-006.6-091.8
DOI 10.11603/2415-8798.2016.2.6695

©Н. Ю. Бордік

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ПЕРВИННІ НОДУЛЯРНІ ЕПІТЕЛІАЛЬНІ НОВОУТВОРЕННЯ ПЕЧІНКИ У ЗВ'ЯЗКУ ІЗ СУЧАСНИМИ НАУКОВИМИ ДАНИМИ ПРО СТРУКТУРУ І ФУНКЦІЮ ЦЬОГО ОРГАНА

ПЕРВИННІ НОДУЛЯРНІ ЕПІТЕЛІАЛЬНІ НОВОУТВОРЕННЯ ПЕЧІНКИ У ЗВ'ЯЗКУ ІЗ СУЧАСНИМИ НАУКОВИМИ ДАНИМИ ПРО СТРУКТУРУ І ФУНКЦІЮ ЦЬОГО ОРГАНА – Основною метою дослідження є визначення інформативних патоморфологічних критеріїв розмежування нодулярних гепатоцелюлярних аденом і карцином на підставі оцінки якісних та кількісних показників їх морфологічної структури для об'єктивізації диференціального морфологічного діагнозу. Було обстежено хворих із доброякісними і злоякісними новоутвореннями печінки, із них у 26 з гепатоцелюлярною аденомою (ГЦА) і 87 випадків із гепатоцелюлярною карциномою не мали специфічних проявів і були відносно варіабельними. Всі основні види патології, яку вивчали, такі, як ГЦА та ГЦК, об'єднують те, що проліферуючий атипичний епітеліальний компонент супроводжується порушеннями стратифікації шарів, вертикальної анізоморфності, дозрівання і диференціювання епітеліальних клітин різного ступеня.

ПЕРВИЧНЫЕ НОДУЛЯРНЫЕ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ В СВЯЗИ С СОВРЕМЕННЫМИ НАУЧНЫМИ ДАННЫМИ О СТРУКТУРЕ И ФУНКЦИИ ЭТОГО ОРГАНА – Основная цель исследования – определить информативные патоморфологические критерии разграничения нодулярных гепатоцелюлярных аденом и карцином на основании оценки качественных и количественных показателей их морфологической структуры для объективизации дифференциального морфологического диагноза. Были обследованы больные с доброкачественными и злокачественными новообразованиями печени, из них в 26 с гепатоцелюлярной аденомой (ГЦА) и 87 случаев гепатоцелюлярной карциномой не имели специфических проявлений и были относительно вариабельными. Все основные виды изучаемой патологии, такие, как ГЦА и ГЦК, объединяет то, что пролиферирующий атипичный эпителиальный компонент сопровождается разной степени нарушениями стратификации слоев, вертикальной анизоморфности, нарушением созревания и дифференцировки эпителиальных клеток.

PRIMARY NODULAR EPITHELIAL NEOPLASMS DUE TO MODERN SCIENTIFIC DATA ON THE STRUCTURE AND FUNCTIONS OF THE BODY – The main objective of the study is to determine informative pathologic criteria of differentiation nodular hepatocellular adenomas and carcinomas based on an assessment of qualitative and quantitative indicators of their morphological structure for objectification morphological differential diagnosis. We examined patients with benign and malignant tumors of the liver, 26 of whom were with hepatocellular adenoma (GCA) and 87 cases of hepatocellular carcinoma had no specific symptoms and were rather variable. All major types studied the pathology, such as GCA and HCC in common is that proliferating atypical epithelial component is accompanied by varying degrees of impairment of stratification layers, vertical anisomorphi, violation of maturation and differentiation of epithelial cells.

Ключові слова: нодулярні епітеліальні новоутворення печінки, морфологічна діагностика.

Ключевые слова: нодулярные эпителиальные новообразования печени, морфологическая диагностика.

Key words: nodular epithelial liver tumors, morphological diagnosis.

ВСТУП Первинні нодулярні епітеліальні новоутворення печінки у більшості країн Європи та США належать до досить рідкісних захворювань. Разом з тим, у деяких регіонах Азії та Південної Африки деякі епітеліальні пухлини печінки, зокрема гепатоми, складають половину всіх карцином людини [1]. У багатьох країнах світу в останні десятиліття спостерігається зростання захворюваності на злоякісні новоутворення печінки [2].

Відзначається у ряді робіт, що упродовж ХХ ст. мало місце постійне зростання частоти ГЦК. Так, у 1910 році при аутопсії рак печінки діагностували у 0,04 % випадків, у 1930 році – в 0,13 %, в 1970 році – у 0,6 %, а в 1986 році – вже в 1 %, тобто майже за 80-річний період кількість хворих на рак печінки виросла в 25 разів [3]. На сьогодні тільки комплексне дослідження з використанням морфологічних, імуногістохімічних методів дозволяє забезпечити достовірну діагностику. Все вищезазначене дозволило сформулювати основну мету – визначити інформативні патоморфологічні критерії розмежування нодулярних гепатоцелюлярних аденом і карцином на підставі оцінки якісних та кількісних показників їх морфологічної структури для об'єктивізації диференціального морфологічного діагнозу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Клінічні прояви у 104 пацієнтки із доброякісними і злоякісними новоутвореннями печінки, із них у 26 з гепатоцелюлярною аденомою (ГЦА) і 87 випадків з гепатоцелюлярною карциномою не мали специфічних проявів і були відносно варіабельними.

Середній вік хворих при гепатоцелюлярній аденомі у жінок в середньому (36±4,2) року, в чоловіків – (49±5,4) року та гепатоцелюлярних карциномах у чоловіків – (51±4,9) року, в жінок – (47±3,6) року. Міжгрупових достовірних відмінностей вікового аспекту пацієнтів ми не встановили (p>0,005).

Ми провели комплексний морфологічний порівняльний аналіз якісних і кількісних показників морфологічної структури епітеліального компонента та строми доброякісних та злоякісних первинних новоутворень печінки. Для якісної характеристики неоплазій ми використали загальногістологічні методики, гістохімічні, імуногістохімічні з використанням моноклональних антитіл до панцитокератинів (для підтвердження епітеліальної природи диспластичних і пухлинних клітин), ядерного антигену проліферації (Ki-67, p53). Для проведення аналізу отриманих результатів проведеного дослідження використовували статистичні пакети "MedStat" і "MedCalc" (MedCalc Software, 1993–2012). Для представлення кількісних ознак розраховували і наводили у таблицях середнє арифметичне (X) за вибіркою значення та стандартне відхилення (s) або помилка середнього (m). Для якісних ознак розраховували частоту прояву його значень (%) і стандартну помилку (m%). Для розрахунку 95 % вірогідного інтервалу (VI) використовували метод кутового перетворення Фішера.

Для проведення порівняння розподілів значень окремих ознак було використано відповідні параметричні

й непараметричні методи, так при порівнянні середніх використовували критерій Стьюдента (у випадку нормального закону розподілу) або критерій Вілкоксона (у випадку закону розподілу відмінного від нормального). Для порівняння розподілів якісних ознак використовували критерій χ^2 . У всіх випадках розходження вважалися статистично значимими при рівні значимості $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Макроскопічно як ГЦА, так і ГЦК у досліджуваному матеріалі мали вигляд чітко оконтурованого округлого вузла, виступаючого над поверхнею капсули печінки, щільно-еластичної консистенції, діаметром від 4,5 см до 8,0 см, складаючи в середньому при ГЦА (5,6±1,9) см, при ГЦК – (6,7±2,4) см, однак різниця в показниках була статистично не достовірною і судити за розмірами пухлини про її доброякісний або злоякісний характер не представлялося можливим. Пухлини чітко відмежовані від тканини печінки, однак вираженого прошарку сполучної тканини не мали. Поверхня зрізу однорідна, зі слабовираженою дрібною зернистістю. Всі основні види патології, яку вивчали, такі, як ГЦА та ГЦК, об'єднує те, що проліферуючий атипичний епітеліальний компонент супроводжується різного ступеня порушеннями стратифікації шарів, вертикальної анізоморфності, порушенням дозрівання і диференціювання епітеліальних клітин.

Проведений порівняльний аналіз клітинної проліферативної активності показав, що розміри ядра, зокрема середня довжина перетину ядер та показники ядерно-цитоплазматичного відношення є важливими морфометричними параметрами при оцінці ступеня катаплазії новоутворень печінки. Збільшення площі перетину ядра пухлинної клітини корелює з погіршенням прогнозу. Недивлячись на візуально відзначений клітинний поліморфізм, показники середньої довжини перетину ядер в клітинах знаходяться в діапазоні (4,59±0,41) мкм (ГЦА) та не мають вірогідних групових відмінностей ($p \geq 0,005$) і відповідають I ступеню ядерного поліморфізму за методикою градування ядер гепатобластів за Edmondson. Показники середньої довжини перетину ядер у клітинах гепатокарцином знаходяться в діапазоні від (6,74±0,34) мкм і відповідають II–IV степеням ядерного поліморфізму. Результати проведеного аналізу свідчать про прогресуючий ріст показника ядерно-цитоплазматичного відношення (ЯЦВ) як при доброякісній, так при злоякісній патології печінки. Показники ЯЦВ не мають статистично вірогідних відмінностей ($p \geq 0,005$), тому не може бути використаний як самостійний діагностичний критерій.

Сумарний індекс проліферації складає в середньому при ГЦА – (4,58±0,18) ‰. У всіх спостереженнях ГЦА в ядрах гепатоцитів було відмічено наявність позитивної імунореактивності. Відсоток клітин із позитивною реакцією до Ki-67 в ГЦА коливався в межах від 13 до 18 % і в середньому склав (16±2,7) %. В тканині ГЦК індекс накопичення в пухлинних ядрах білка p53 і Ki-67 коливався від 31 до 42 %, складаючи в середньому для p53 – (33±4,7) %, для Ki-67 – (38±5,2) %. Важливо відмітити, що в ділянках скопичення гепатобластів із високим індексом накопичення в пухлинних ядрах білка p53 і Ki-67 виявляються деструкція стінок судин синусоїдного типу, порушення кровообігу від сладж-феномена до змішаних тромбів, з перифокальними діapedезними крововиливами, вогнищами ослизнення, коагуляційного некрозу. В просвіті окремих лімфатичних і кровоносних судин відзначено наявність пухлинних емболів, представлених пластами пухлинних клітин, добре структурованих та імунопозитивних до Her Par1.

Суттєвою диференційно-діагностичною ознакою епітеліальних комплексів гепатокарцином є інтенсивне накопичення в клітинах рівня білка p53, Ki-67, що слугує морфологічним проявом пухлинної прогресії; розпушення, розволокнення, базофілія, метакромазія.

ВИСНОВОК Проведене комплексне морфологічне дослідження якісних і кількісних стромально-паренхіматозних взаємовідношень при доброякісних та злоякісних новоутвореннях печінки показало, що окремо взятий морфологічний параметр не може відобразити все різноманіття структурної організації патологічних процесів, які вивчають, і лише комплексна оцінка структурних показників сумарного індексу проліферації, накопичення в епітеліальних клітинах рівня білка p53, Ki-67 із врахуванням питомого об'єму мікрогемодиркуляторного русла, вогнищ некрозу та імуноклітинних інфільтратів може бути доцільною для використання у практиці патологоанатомічних відділень і в спеціалізованих імуногістохімічних лабораторіях для постановки об'єктивного діагнозу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Albiin N. MRI of Focal Liver Lesions / N. Albiin // Curr. Med. Imaging Rev. – 2012. – Vol. 8, No. 2. – P. 107–116.
2. Diagnostic accuracy of MRI in differentiating hepatocellular adenoma from focal nodular hyperplasia: prospective study of the additional value of gadoxetate disodium / M. Bieze, J. W. van den Esschert, C. Y. Nio [et al.] // AJR Am J Roentgenol. – 2012. – Vol. 199, No. 1. – P. 26–34.
3. Гранов А. М. Первинний рак печінки / А. М. Гранов, М. М. Петровічев. – Л. : Медицина, 1977. – 224 с.

Отримано 24.03.16