

Петкау В.В.¹, Тарханов А.А.¹, Томенко К.Н.¹,
Шахбазян Р.Т.¹, Дружин С.А.¹

Биопсия образований печени в клинической практике

¹ Свердловский областной онкологический диспансер, г. Екатеринбург

Petkau V.V., Tarkhanov A. A., Tomenko K.N., Shachbazjan R.T., Drugin S.A.

Biopsy of the liver tumors in clinical practice

Резюме

Проведен анализ результатов 112 чрескожных трепан-биопсий и 179 чрескожных тонкоигольных аспирационных биопсий опухолей печени, выполненных под УЗИ контролем. Сопоставлены результаты цитологических и гистологических заключений с данными УЗИ, КТ, МРТ. Наиболее часто на верификацию направлялись пациенты с подозрением на метастазы аденокарциномы, метастазы низкодифференцированного рака, ГЦР, ХЦР. Совпадение диагноза по результатам морфологического исследования и данным инструментальных методов – 47,5% при ГЦР, 20% при ХЦР и НЭО.

Ключевые слова: трепан-биопсия, тонкоигольная биопсия, образования печени, гепатоцеллюлярный рак, холангиоцеллюлярный рак

Summary

The results of 112 percutaneous multifocal US-guided core-biopsies and 179 percutaneous US-guided fine-needle biopsies were analyzed. Cytology and histology conclusions were compared with the radiological data (US, CT, MRI). Metastases of adenocarcinoma or undifferentiated cancer, hepatocellular (HCC) or cholangiocellular carcinoma (CCC) were identified in the majority of cases. Coincidence of morphology and conclusions of instrumental methods was 47.5% in case of HCC and 20% in case of CCC or neuroendocrine tumors.

Key words: core-biopsy, fine-needle biopsy, liver biopsy, liver tumors, hepatocellular carcinoma, cholangiocellular carcinoma

Введение

Показания к выполнению биопсий образований печени постоянно пересматриваются (для метастазов расширяются, а для ГЦК сужаются). Во-первых, существующие методы неинвазивной диагностики образований печени не обладают стопроцентной чувствительностью и специфичностью [1]. Во-вторых, увеличиваются хирургические и терапевтические опции для данной группы пациентов, что приводит к расширению группы пациентов, подлежащих специализированному противоопухолевому лечению. В-третьих, морфологическая верификация онкологического диагноза зафиксирована в нормативной документации и требуется до начала лечения [2]. В-четвертых, полученный биопсийный материал востребован для иммуногистохимического и молекулярно-генетического анализа [3].

Наиболее часто злокачественные новообразования (ЗН) цирротической печени представлены гепатоцеллюлярным раком (ГЦР), а нецирротической – метастазами солидных опухолей [4]. Источником метастазирования в печень у мужчин в 35-40% случаев служит колоректальный рак, в 10-12% – рак поджелудочной железы, 10-11% – рак легкого; у женщин в 25-30% – рак молочной железы, в 25-30% – колоректальный рак, в 9-10% – рак поджелудочной железы [5, 6].

ГЦР – единственное ЗН печени, диагноз которого, в соответствии с современными клиническими рекомендациями, можно установить, не прибегая к пункционной биопсии, учитывая только данные КТ / МРТ с контрастным усилением у пациентов с циррозом печени [7]. Повышенный уровень АФП (>400 МЕ/мл), учитываемый ранее, в настоящее время не является маркером, однозначно указывающим на диагноз ГЦР. Проведенный нами ранее анализ всех случаев постановки на учет пациентов с первичными ЗН печени выявил ошибочную установку диагноза в 3% случаев [8]. При этом чувствительность метода пункционной биопсии печени по данным литературы варьирует от 74% до 93%, так как данная методика является оператор зависимой [9].

Материалы и методы

Ретроспективно изучены истории болезни, амбулаторные карты и записи в Региональной онкологической системе «ОНКОР» всех пациентов, которым в 2018 г. в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГАУЗ СО «СООД» были выполнены биопсии образований печени. Произведено сопоставление данных неинвазивных методов исследования (УЗИ, КТ, МРТ) с морфологическими заключениями (цитология, гистология, иммуногистохимия).

Выполнена 291 манипуляция 258 пациентам: 112 чрескожных трепан-биопсий опухоли печени и 179 чрескожных тонкоигольных аспирационных биопсий. Повторные инвазии делались при неинформативности материала или недостаточности материала для дифференциальной диагностики методом иммуногистохимии или молекулярной генетики. Все больные давали информированное добровольное согласие. Манипуляции выполнялись в асептических условиях под ультразвуковым контролем, под местной анестезией. Тонкоигольные аспирационные биопсии выполнялись, как правило, в амбулаторных условиях, а трепан биопсии – в стационарных (госпитализация на 2-3 дня).

Распределение пациентов по полу: мужчины - 135, женщины – 123. Средний возраст больных составил 61,2+11,4 лет (от 25 до 83 лет). Показанием к манипуляции являлось наличие подозрения на злокачественные новообразования печени (первичной опухоли или метастазов других солидных опухолей), отсутствие других более доступных для биопсии очагов, необходимость гистологической верификации конкретного очага (для подтверждения или исключения вторичного характера поражения печени). Абсолютными противопоказаниями к выполнению пункционной биопсии очаговых образований печени были: тромбоцитопения менее $50 \times 10^9/\text{л}$, выраженные нарушения гемостаза (по данным коагулограммы), невозможность получения информированного согласия, тяжелое состояние ECOG III-IV, отсутствие технической возможности выполнения пункции.

До выполнения биопсии пациентам проводили лабораторные исследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма), определение маркеров вирусных гепатитов, и инструментальные методы обследования: фиброгастродуоденоскопия, фиброколоноскопия или ирригоскопия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, рентгенография грудной клетки, компьютерная томография брюшной полости с контрастированием, при наличии доступной для верификации опухоли – патоморфологическое исследование.

Результаты и обсуждение

Самым частым заключением цитологии после чрескожных тонкоигольных полифокальных аспирационных биопсий были метастазы аденокарциномы (41,3%) и метастазы недифференцированного рака (10,1%). На первичные опухоли печени пришлось 17,3%: ГЦР – 12,8%, холангиоцеллюлярный рак (ХЦР) – 4,5%. По данным гистологического исследования после трепан-биопсий опухоли печени метастазы аденокарциномы составили 33,9%, метастазы недифференцированного рака 8,0%, ГЦР – 8,9%, ХЦР – 5,4%. Распределение цитологических и гистологических заключений представлено в таблице 1.

Трепан-биопсия позволяет получить достаточное количество материала для гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований, что открывает возможность для более точного определения гистогенеза опухоли. ИГХ было выполнено в 32,1% случаев и позволило подтвердить следующие диагнозы: нейроэндокринные опухоли (НЭО), гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО), лимфомы и др. В 14 из 38 случаев метастазов аденокарциномы в печень установлено первичное происхождение злокачественного новообразования. При выявлении метастазов рака при пункционных биопсиях цитологическое исследование не позволяет определить гистогенез опухоли. Из гистологического материала выполнялись молекулярно-генетические исследования: во всех случаях колоректального рака определяли мутации в генах KRAS, NRAS, BRAF и MSI, меланомы – мутации в генах BRAF.

В процессе наблюдения за пациентами в послеоперационном периоде осложнение было выявлено только у одного пациента – субкапсулярная гематома, которое было купировано консервативно.

Количество неинформативных исследований (отсутствие материала, кровь) было минимальным: 3,6% при трепан-биопсиях и 1,1% при тонкоигольных биопсиях. Однако данных за злокачественный процесс (атипичных клеток) не было получено в 17,9% и 22,3% случаев соответственно. При наличии КТ или МРТ признаков злокачественного новообразования это приводило к необходимости повторных биопсий, или переходу от пункций

Таблица 1. Результаты (по заключениям гистологического и цитологического исследований) биопсий образований печени

Заключение	Гистология	Цитология
Гепатоцеллюлярный рак	10 (8,9%)	23 (12,8%)
Холангиоцеллюлярный рак	6 (5,4%)	8 (4,5%)
Нейроэндокринные опухоли	10 (8,9%)	2 (1,1%)
Гастроинтестинальные стромальные опухоли	3 (2,7%)	1 (0,6%)
Метастаз аденокарциномы	38 (33,9%)	74 (41,3%)
Метастаз недифференцированного рака	9 (8,0%)	18 (10,1%)
Метастаз плоскоклеточного рака	3 (2,7%)	5 (2,8%)
Метастаз мелкоклеточного рака	3 (2,7%)	-
Метастаз меланомы	2 (1,8%)	3 (1,7%)
Метастаз саркомы	2 (1,8%)	-
Лимфома	2 (1,8%)	3 (1,7%)
Данных за ЗН не получено (без атипичии)	20 (17,9%)	40 (22,3%)
Неинформативное исследование	4 (3,6%)	2 (1,1%)
Итого	112 (100%)	179 (100%)

Таблица 2. Сопоставление заключений гистологического и цитологического исследований с данными КТ и МРТ брюшной полости

	Подтверждение по Гистологии / Цитологии, но нет признаков по КТ /МРТ	Подтверждение по Гистологии / Цитологии, и есть признаки по КТ /МРТ	Признаки по КТ /МРТ, но не подтверждено по Гистологии / Цитологии
Гепатоцеллюлярный рак	4	29	28
Хolangиоцеллюлярный рак	9	5	11
Нейроэндокринные опухоли	9	3	3

к трепан-биопсии. Чувствительность метода аспирационной биопсии составила 76,5%, трепан-биопсий – 78,6%.

У 70 пациентов (27,1%) в анамнезе были злокачественные новообразования другой локализации; самые частые: рак молочной железы – 13, колоректальный рак – 9, рак предстательной железы – 5, рак кожи – 5. Длительность анамнеза от установления первичной опухоли до выявления метастазов была более 1 года. У 32 из 70 больных подтвердились метастазы ранее существовавших опухолей, у остальных процесс расценен как первично-множественный. Таким образом, получение морфологического материала позволило в одном случае выполнить иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое типирование нового клона ранее существовавшей опухоли, а во втором – провести дифференциальную диагностику и убедиться в наличии второй опухоли.

Сопоставление заключений гистологического и цитологического исследований с данными КТ и МРТ брюшной полости с контрастным усилением, в которых высказывалось предположение о гистогенезе опухоли, выявило максимальное совпадение при ГЦР: у 29 из 61 больных (47,5%). НЭО подтверждались морфологически без специфичных признаков по КТ / МРТ наиболее часто: 9 из 15 (60%). Ложноположительные указания на морфологический вариант при КТ / МРТ встретились в 46% ГЦР, 44% ХЦР, 20% НЭО. Закономерно, что все случаи ГЦР на фоне цирроза печени попали в группу совпадения морфологии и КТ. Расхождения были только у пациентов с нецирротической печенью. Данные свидетельствуют о недостаточной частоте встречаемости патогномичных ультразвуковых и томографических признаков НЭО и ХЦР, а также ГЦР в неизменной печени. Результаты сопоставления морфологии и инструментальных данных представлены в таблице 2.

Заключение

Чрескожные трепан-биопсии и тонкоигольные аспирационные биопсии печени – эффективный и до-

статочно безопасный инструмент для получения морфологической верификации злокачественного процесса с чувствительностью метода до 78,6%. При этом только трепан-биопсии позволяют получить достаточно материала для определения гистогенеза опухоли и проведения достаточного количества иммуногистохимических молекулярно-генетических исследований. Отдельно стоит отметить, что данные методы верификации являются инвазивными и могут приводить к тяжелым осложнениям, вплоть до летального исхода, так что их назначение должно выполняться строго в соответствии с показаниями.

Отказаться от биопсии печени и морфологического подтверждения возможно лишь при типичной для ГЦР картине КТ / МРТ у пациентов с циррозом печени. Большая частота расхождений цитологии / гистологии с данными КТ / МРТ при ХЦР и НЭО не позволяет отказаться от инвазивных вмешательств у этой группы больных. ■

Петкау В.В., к.м.н., доцент кафедры онкологии и медицинской радиологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург. **Тарханов А.А.**, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГАУЗ СО Свердловский областной онкологический диспансер, г. Екатеринбург. **Томенко К.Н.**, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГАУЗ СО Свердловский областной онкологический диспансер, г. Екатеринбург. **Шахбазян Р.Т.**, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГАУЗ СО Свердловский областной онкологический диспансер, г. Екатеринбург. **Дружин С.А.**, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГАУЗ СО Свердловский областной онкологический диспансер, г. Екатеринбург. Автор, ответственный за переписку — Петкау Владислав Владимирович, +7 (343) 356-17-26, vpetkau@yandex.ru

Литература:

1. Лучевая диагностика (МРТ, КТ, УЗИ, ОФЭКТ и ПЭТ) заболеваний печени: Руководство для врачей / Под ред. Г.Е. Труфанова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 264 с.
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 915н от 15 ноября 2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Онкология»»
3. Lang H, Baumgart J, Heinrich S et al. Extended Molecular Profiling Improves Stratification and Prediction of

- Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases* // *Ann Surg.* 2019 Nov;270(5):799-805.
4. Parker SL, Tong T, Bolden S et al. Cancer statistics // *CA Cancer. J. Clin.* – 1997. – Vol. 47. – P.5–27.
 5. Sibio G, French SW. Metastatic Patterns of Cancers: Results From a Large Autopsy Study // *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132:931–939.
 6. Riihimäki M, Thomsen H, Sundquist K et al. Clinical landscape of cancer metastases // *Cancer Med.* 2018 Nov;7(11):5534-5542.
 7. Бредер В.В., Балахнин П.В., Вирике Э.Р. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению гепатоцеллюлярного рака // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO №3s2, 2018 (том 8).* С. 371–384.
 8. Петкау В.В., Бессонова Е.Н., Шабунина Л.А. Первичные злокачественные новообразования печени: результаты наблюдения за пациентами, поставленными на учет в Свердловской области в 2016 году. // *Злокачественные опухоли.* 2018;8(1):61-65.
 9. Kumar VS, Sudhakar G Study of fine needle aspiration cytology (FNAC) for diagnosis of lesions of liver diseases guided by ultra sound // *J. of Dental and Medical sciences.* 2016, vol.15, no. 7, pp. 1–7.
 10. ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С: ОБЗОР СОВРЕМЕННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ. Чернов В.С., Козлов К.В., Патлусов Е.П., Кузнецов П.Л. *Уральский медицинский журнал.* 2019. № 9 (177). С. 85-93.
 11. ПУНКЦИОННАЯ БИОПСИЯ ПЕЧЕНИ - ПРОШЛОЕ ИЛИ НАСТОЯЩЕЕ? Патлусов Е.П., Колесник В.В., Чернов В.С., Медведев М.И., Юлчури Р.К. *Уральский медицинский журнал.* 2019. № 3 (171). С. 77-82.