

М.Б. Мунгиева, Э.Э. Норжилова, Е.А. Дубова, К.А. Павлов

ФИБРОЛАМЕЛЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА ПЕЧЕНИ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Мунгиева Майя Батырбековна: mungieva.maiya@yandex.ru

Резюме

Фиброламеллярная карцинома печени – редкий и плохо изученный вариант гепатоцеллюлярной карциномы с особыми морфологическими и молекулярно-биологическими характеристиками. В статье приведены данные литературы и описано собственное наблюдение фиброламеллярной карциномы у пациента 29 лет. Показаны трудности предоперационной диагностики образования, представлены критерии гистологической и иммуногистохимической диагностики и дифференциальной диагностики данной опухоли с другими образованиями печени.

Ключевые слова: фиброламеллярная карцинома, печеночноклеточная карцинома, печень

Для цитирования: Мунгиева М.Б., Норжилова Э.Э., Дубова Е.А., Павлов К.А. Фиброламеллярная карцинома печени: клиническое наблюдение и обзор литературы // Клинический вестник ФМБЦ им. А.И. Бурназяна 2023. №2. С. 34–37. DOI: 10.33266/2782-6430-2023-2-34-37

M. B. Mungieva, E. E. Norzhilova, E.A. Dubova, K.A. Pavlov

Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma: Case Report and Literature Review

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Mungieva Maiya Batirbekovna: mungieva.maiya@yandex.ru

Abstract

Fibrolamellar carcinoma of liver – rare and poorly understood variant of hepatocellular carcinoma with unique morphology and molecular biology. Here we present a literature review and a case report of fibrolamellar carcinoma in a 29 y.o. male. Problems of a preoperative diagnosis are shown and morphological criteria are given together with differentials.

Keywords: fibrolamellar carcinoma, hepatocellular carcinoma, liver

For citation: Mungieva MB, Norzhilova EE, Dubova EA, Pavlov KA. Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma: Case Report and Literature Review. A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Clinical Bulletin. 2023.2:34-37. (In Russian) DOI: 10.33266/2782-6430-2023-2-34-37

Фиброламеллярная карцинома (ФЛК) печени – редкий и плохо изученный вариант гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), который составляет около 1-16% от общего числа всех гепатоцеллюлярных карцином [1, 2, 3, 4]. Несмотря на то, что ВОЗ определяет фиброламеллярную карциному печени как подтип ГЦК, некоторые исследователи предполагают, что ФЛК является отдельной нозологической единицей с уникальными клиническими, морфологическими и молекулярными особенностями [1, 5, 6]. Впервые ФЛК описал в 1956 году Н.А. Edmondson, определив её как «взрослый» тип рака печени у 14-летней девочки, у которой не имелось сопутствующего фонового заболевания печени. Опухоль получила свое название из-за типичной гистологической картины, для которой характерны разрастающиеся коллагеновых волокон в виде параллельных пластинчатых полос, окружающих злокачественные клетки с обильной эозинофильной цитоплазмой и крупными полиморфными ядрами [1, 7].

ФЛК встречается преимущественно у детей и молодых людей европеоидной расы в возрасте от 10 до 35 лет (средний возраст – 23,8 лет вне зависимости от пола) [2, 4, 8]. Этиология заболевания неизвестна. В отличие от «классической» ГЦК, ФЛК возникает у больных без фоновых заболеваний печени (цирроз, вирусные гепатиты и т.д.) и не сопровождается повышением уровня альфа-фетопротеина в сыворотке крови [1, 2, 9]. ДНК вируса гепатита В при ФЛК является случайной находкой, а данные о роли этого вируса в этиологии этого заболевания отсутствуют [10]. Также нет четкой связи ФЛК с приемом оральных контрацептивов [1].

Опухоль характеризуется медленным прогрессированием. Клинические симптомы обычно неспецифичны и могут включать тошноту, ощущение дискомфорта в животе, потерю веса, усталость и ночную потливость [2, 11]. Иногда ФЛК может сочетаться с очаговой узловой гиперплазией печени [1].



Рис. 1. Макроскопический вид фиброламеллярной карциномы печени

Fig. 1. Fibrolamellar carcinoma

Основным методом диагностики опухоли является компьютерная томография, в том числе с контрастным усилением. При КТ-исследовании опухоль представляет собой гетерогенное четко очерченное образование больших размеров с центральным звездчатым рубцом и дольчатым контуром [8, 11, 12]. В большинстве случаев наблюдается участки обызвествления рубца [9].

В отличие от ГЦК фиброламеллярная карцинома чаще метастазирует в регионарные лимфатические узлы, при этом чаще всего метастазы обнаруживаются в лимфатических узлах ворот печени и гепатодуоденальной связки [1, 2, 10]. Отдаленные метастазы чаще обнаруживаются в легких [12].

Приводим собственное наблюдение.

Мужчина, 29 лет, был госпитализирован в 1-е хирургическое отделение ФГБУ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна для планового оперативного лечения в связи с выявлением при КТ-исследовании очагового образования в левой доле печени, а также увеличения забрюшинных лимфатических узлов. В анамнезе у пациента рак левого яичка pT2cN3M0 S1 ПС, (гистологическая картина «смешанной» опухоли с участками эмбрионального рака и опухоли желточ-

ного мешка), орхофуникулоэктомия слева, 8 курсов ПХТ по схеме ЕР. Было заподозрено метастатическое поражение печени. На момент поступления пациент не предъявлял активных жалоб. Данные физикального осмотра и результаты лабораторных исследований были в пределах нормы. Сопутствующих и фоновых заболеваний у пациента не имелось. При проведении рентгенографии грудной клетки в передней прямой и левой боковой проекциях, а также в проекции 5 межреберья справа по среднеключичной линии выявлена среднеинтенсивная очаговоподобная тень до 0,5 см, также подозрительная в отношении метастатического поражения. По данным КТ-исследования органов брюшной полости, выполненного в ФГБУ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, было подтверждено наличие образования в S2 печени размерами 83x62 мм, имеющего неравномерную структуру, неоднородно накапливающего контраст с наличием участков пониженной плотности в центральных отделах; выявлено увеличение парааортальных внутрибрюшных лимфатических узлов.

Пациенту была проведена анатомическая резекция S2-S3 левой доли печени, забрюшинная лимфаденэктомия и удаление межаortoкавальных лимфатических узлов.

На патоморфологическое исследование был прислан фрагмент печени размерами 9,5x9x3,5 см, частично рассеченный; при проведении серийных поперечных срезов было выявлено многоузловое образование максимальным размером 7,5 см, желто-коричневого цвета, со звездчатым очагом фиброза (рис. 1).

При гистологическом исследовании препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, определяется ткань печени с ростом многоузловой опухоли, представленной трабекулами, пластами и тяжами из крупных атипичных клеток с обильной эозинофильной цитоплазмой с четкими клеточными мембранами, полиморфными ядрами с хорошо различимыми ядрышками. Отмечаются крупные участки коллагеновых волокон среди опухолевой ткани (рис. 2). Признаков сосудистой инвазии не вы-

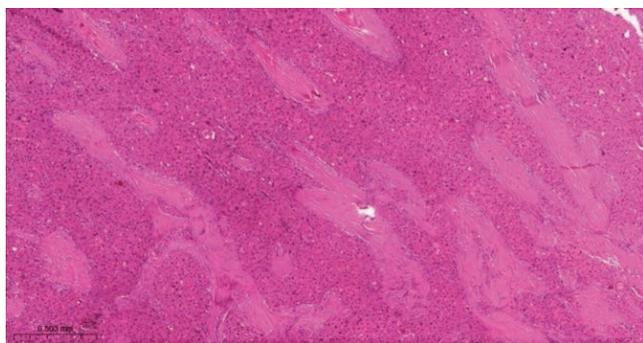


Рис. 2 а

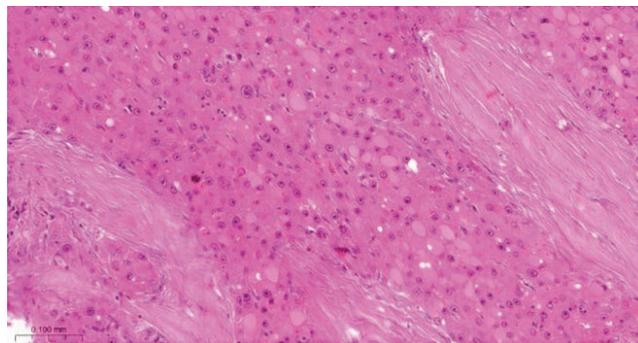


Рис. 2 б

Рис. 2. Морфологическая картина фиброламеллярной карциномы печени: а – трабекулы, пласты и тяжи опухолевых клеток, разделенных пучками толстых коллагеновых волокон, х50; б – крупные опухолевые клетки с обильной эозинофильной цитоплазмой, полиморфными ядрами, х200. Окраска гематоксилином и эозином

Fig. 2. Fibrolamellar carcinoma: a - trabecula, sheets and cords of tumor cells in a background of dense collagen bundles, x50, b – large tumor cells with abundant eosinophilic cytoplasm and polymorphous nucleoli, x200; H&E

явлено. В крае резекции печени опухолевого роста нет. Ткань печени вне опухоли без патологических изменений. При иммуногистохимическом исследовании в клетках опухоли определяется экспрессия СК7, СК8/18, HepPar-1, CD68 (рис. 3). Индекс пролиферативной активности опухолевых клеток Ki-67 – 50%. Метастазов в исследованных 13 регионарных лимфатических узлах обнаружено не было.

На основании макро- и микроскопической картины, а также данных иммуногистохимического исследования была диагностирована фиброламеллярная карцинома печени максимальным размером 7,5 см, без признаков сосудистой инвазии, без вовлечения хирургического края резекции, без метастазов в 13 регионарных лимфатических узлах (pT1b pN0 R0).

В послеоперационном периоде состояние пациента оставалось удовлетворительным, через 8 суток после операции он был выписан под наблюдение специалистов по месту жительства.

Согласно данным литературы, в большинстве наблюдений ФЛК макроскопически имеет вид желто-коричневого, четко очерченного одиночного образования с участками некроза, лежащего среди нормальной паренхимы печени. Размер опухоли варьирует от 1 до 30 см и в среднем составляет 10 см [1, 2, 8, 12]. Центральный звездчатый рубец, образовавшийся в результате слияния пластинчатых «полос» фиброза, а также выраженная волокнистость структуры выявляются в 75 % опухолей [8, 13].

При микроскопическом исследовании опухоль представлена полигональными опухолевыми клет-

ками с обильной эозинофильной цитоплазмой, с крупными везикулярными ядрами и заметными ядрышками. Эти клетки сгруппированы в тяжи и окружены пучками коллагеновых волокон. В метастазах опухоли коллагеновые волокна могут быть расположены бессистемно, в виде так называемых «спутанных волокон». Могут обнаруживаться внутрицитоплазматические тельца и отложения меди. В окружающей ткани печени отсутствуют цирротические изменения, но часто определяется воспалительная инфильтрация мононуклеарами и лимфоцитами, имеющая неспецифический характер [1, 2, 13].

Иммуногистохимически опухоль характеризуется положительной мембранной экспрессией низкомолекулярных цитокератинов, таких как СК7, СК8/18 (CAM 5.2), СК19; положительным цитоплазматической экспрессией HepPar1, glypican-3, а также высоким индексом пролиферативной активности Ki-67; положительной экспрессией pCEA, ЕМА [14]. Патогномоничной является экспрессия опухолевыми клетками CD68 [10]. Дифференциальная диагностика ФЛК проводится с такими доброкачественными поражениями печени, как гепатоцеллюлярная аденома и очаговая узловая гиперплазия, а также с другими вариантами ГЦК. При этом в дифференциальной диагностике важную роль играет иммуногистохимическое исследование. Так, сочетание экспрессии СК7, СК19, CD68 и ЕМА не характерно для других подтипов ГЦК, при этом в ФЛК отсутствует экспрессия АФР, типичная для «классической» ГЦК [1, 2, 14].

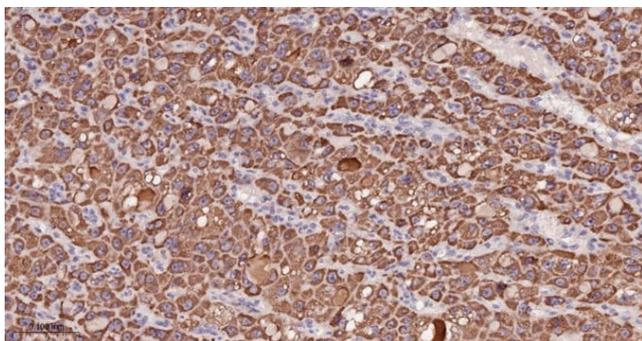


Рис. 3 а

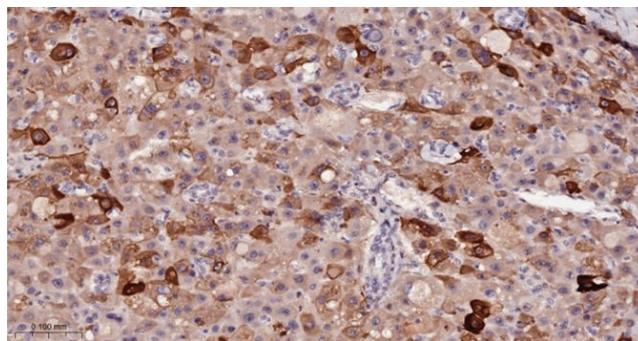


Рис. 3 б

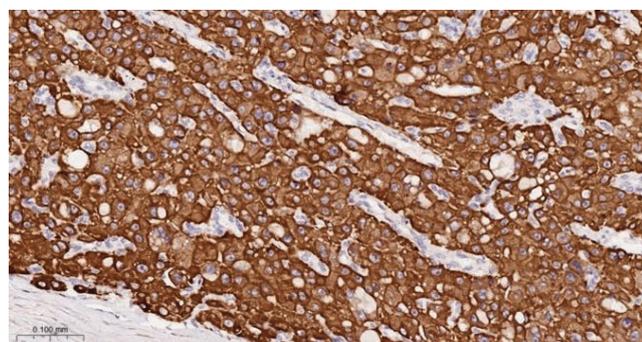


Рис. 3 в

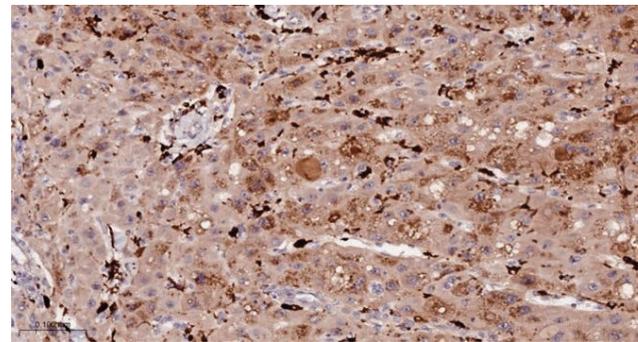


Рис. 3 г

Рис. 3. Иммуногистохимическая характеристика фиброламеллярной карциномы печени: а – экспрессия HepPar-1, б – СК8/18, в – СК7, г – CD68 в цитоплазме клеток опухоли, x200. Иммуногистохимический метод.

Fig. 3. Immunofenotype of fibrolamellar carcinoma: а – HepPar1 positivity, б – СК8/18, в – СК7, г – CD68 expression in tumor cells, x200

В настоящее время имеются данные о том, что ФЛК и ГЦК имеют разные молекулярно-генетические механизмы развития. В большинстве наблюдений ФЛК ведущим генетическим дефектом является слияние генов DNAJB1 и PRKACA с формированием химерного гена DNAJB1-PRKACA [3, 15]; значительно реже ведущей мутацией является амплификация PRKAR1A. Как правило, этот тип мутации связан с наследственным синдромом – комплексом Карни [3]. За развитие других подтипов ГЦК ответственны другие генетические мутации [7].

Стадия заболевания и возможность проведения оперативного лечения являются важными прогностическими факторами, но некоторые ретроспек-

тивные исследования показали противоречивые результаты: у большей части пациентов после полноценной резекции опухоли наблюдается высокая 10-летняя выживаемость; однако существует группа пациентов, у которых даже несмотря на радикальное хирургическое вмешательство, развивается рецидив заболевания, приводящий к летальному исходу [2, 9, 11, 12].

Таким образом, фиброламеллярная карцинома – редкий вид злокачественной опухоли печени, встречающийся преимущественно у молодых людей без сопутствующих поражений печени. ФЛК обязательно необходимо включать в дифференциально-диагностический ряд при наличии у пациента очагового поражения печени.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Abdelhamed W., El-Kassas M. Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma: A Rare But Unpleasant Event. *World J. Gastrointest Oncol.* 2022;14;6:1103-1114. doi: 10.4251/wjgo.v14.i6.1103.
2. Шавочкина Д.А., Кустова И.Ф., Лазаревич Н.Л. Фиброламеллярная карцинома как отдельный подтип гепатоцеллюлярного рака: молекулярно-генетические особенности, диагностика, перспективы лечения // Злокачественные опухоли. 2017. Т.7, № 3. С. 71–80. doi:10.18027/2224-5057-2017-7-3-71-80. [Shavochkina D.A., Kustova I.F., Lazarevich N.L. Fibrolamellar Carcinoma as a Distinct Subtype of Hepatocellular Carcinoma: Molecular Genetics Features, Diagnostics And Treatment Prospects. *Zlokachestvennyye Opuholi = Malignant Tumoursis.* 2017;3:71–80. doi: 10.18027/2224-5057-2017-7-3-71-80 (In Russ.).]
3. Bauer J., Köhler N., Maringer Y., Bucher P., Bilich T., Zwick M., Dicks S., Nelde A., Dubbelaar M., Scheid J., Wacker M., Heitmann J.S., Schroeder S., Rieth J., Denk M., Richter M., Klein R., Bonzheim I., Luibrand J., Holzer U., Ebinger M., Brecht I.B., Bitzer M., Boerries M., Feucht J., Salih H.R., Rammensee H.G., Hailfinger S., Walz J.S. The Oncogenic Fusion Protein DNAJB1-PRKACA Can Be Specifically Targeted by Peptide-Based Immunotherapy in Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma. *Nat. Commun.* 2022;13;1:6401. doi: 10.1038/s41467-022-33746-3.
4. Polychronidis G., Feng J., Murtha-Lemekhova A., Heger U., Mehrabi A., Hoffmann K. Factors Influencing Overall Survival for Patients with Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma: Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *Int. J. Gen. Med.* 2022;15:393-406. doi: 10.2147/IJGM.S338066.
5. Cornella H., Alsinet C., Sayols S., Zhang Z., Hao K., Cabellos L., Hoshida Y., Villanueva A., Thung S., Ward S.C., Rodriguez-Caruncho L., Vila-Casadesús M., Imbeaud S., Lachenmayer A., Quaglia A., Nagorney D.M., Minguez B., Carrillo F., Roberts L.R., Waxman S., Mazzaferro V., Schwartz M., Esteller M., Heaton N.D., Zucman-Rossi J., Llovet J.M. Unique Genomic Profile of Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 2015;148;4:806-818.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2014.12.028.
6. Graham R.P., Yeh M.M., Lam-Himlin D., Roberts L.R., Terracciano L., Cruise M.W., Greipp P.T., Zreik R.T., Jain D., Zaid N., Salaria S.N., Jin L., Wang X., Rustin J.G., Kerr S.E., Sukov W.R., Solomon D.A., Kakar S., Waterhouse E., Gill R.M., Ferrell L., Alves V.A., Nart D., Yilmaz F., Roessler S., Longrich T., Schirmacher P., Torbenson M.S. Molecular Testing for the Clinical Diagnosis of Fibrolamellar Carcinoma. *Mod. Pathol.* 2018;31;1:141-149. doi: 10.1038/modpathol.2017.103.
7. Calderaro J., Couchy G., Imbeaud S., Amaddeo G., Letouze E., Blanc J.F., Laurent C., Hajji Y., Azoulay D., Bioulac-Sage P., Nault J.C., Zucman-Rossi J. Histological Subtypes of Hepatocellular Carcinoma Are Related to Gene Mutations and Molecular Tumour Classification. *J. Hepatol.* 2017;67;4:727-738. doi: 10.1016/j.jhep.2017.05.014.
8. Tanaka H., Hijioka S., Iwaya H., Mizuno N., Kuwahara T., Okuno N., Ito A., Kuraoka N., Matsumoto S., Obata M., Kurita Y., Yasuda M., Shimizu Y., Kuroda H., Sato Y., Haneda M., Sasaki E., Yatabe Y., Hara K. Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma with Multiple Lung Metastases Treated with Multidisciplinary Therapy. *Intern. Med.* 2018;57;24:3537-3543. doi: 10.2169/internalmedicine.1243-18.
9. Chakrabarti S., Tella S.H., Kommalapati A., Huffman B.M., Yadav S., Riaz I.B., Goyal G., Mody K., Borad M., Cleary S., Smoot R.L., Mahipal A. Clinicopathological Features and Outcomes of Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma. *J. Gastrointest Oncol.* 2019;10;3:554-561. doi: 10.21037/jgo.2019.01.35.
10. Ross H.M., Daniel H.D., Vivekanandan P., Kannangai R., Yeh M.M., Wu T.T., Makhlof H.R., Torbenson M. Fibrolamellar Carcinomas Are Positive for CD68. *Mod. Pathol.* 2011;24;3:390-395. doi: 10.1038/modpathol.2010.207.
11. Ang C.S., Kelley R.K., Choti M.A., Cosgrove D.P., Chou J.F., Klimstra D., Torbenson M.S., Ferrell L., Pawlik T.M., Fong Y., O'Reilly E.M., Ma J., McGuire J., Vallarapu G.P., Griffin A., Stipa F., Capanu M., Dematteo R.P., Venook A.P., Abou-Alfa G.K. Clinicopathologic Characteristics and Survival Outcomes of Patients with Fibrolamellar Carcinoma: Data from the Fibrolamellar Carcinoma Consortium. *Gastrointest Cancer Res.* 2013;6;1:3-9.
12. Ganeshan D., Szklaruk J., Kaseb A., Kattan A., Elsayes K.M. Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma: Multiphasic CT Features of the Primary Tumor on Pre-Therapy CT and Pattern of Distant Metastases. *Abdom Radiol (NY).* 2018;43;12:3340-3348. doi: 10.1007/s00261-018-1657-2.
13. Wahab M.A., El Hanafy E., El Nakeeb A., Ali M.A. Clinicopathological Features and Surgical Outcome of Patients with Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma (Experience with 22 Patients over a 15-Year Period). *World J. Gastrointest Surg.* 2017;9;2:61-67. doi: 10.4240/wjgs.v9.i2.61.
14. Ward S.C., Huang J., Tickoo S.K., Thung S.N., Ladanyi M., Klimstra D.S. Fibrolamellar Carcinoma of the Liver Exhibits Immunohistochemical Evidence of Both Hepatocyte and Bile Duct Differentiation. *Mod. Pathol.* 2010;23;9:1180-1190. doi: 10.1038/modpathol.2010.105.
15. Honeyman J.N., Simon E.P., Robine N., Chiaroni-Clarke R., Darcy D.G., Lim I.I., Gleason C.E., Murphy J.M., Rosenberg B.R., Teegan L., Takacs C.N., Botero S., Belote R., Germer S., Emde A.K., Vacic V., Bhanot U., LaQuaglia M.P., Simon S.M. Detection of a Recurrent DNAJB1-PRKACA Chimeric Transcript in Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma. *Science.* 2014;343;6174:1010-1014. doi: 10.1126/science.1249484.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 28.04.2023. **Принята к публикации:** 20.05.2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 28.04.2023. **Accepted for publication:** 20.05.2023