

**ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ РАКА ПЕЧЕНИ****Каримкулова Бубисара Рамановна**старший преподаватель кафедры патологической анатомии
Ташкентский Государственный Медицинский Университет.<https://doi.org/10.5281/zenodo.17454543>

Аннотация: В статье рассматриваются морфологические изменения при первичных злокачественных новообразованиях печени, с акцентом на структуру, топографию и прогностические особенности Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) и других вариантов рака печени. Проведен обзор макро- и микроскопических форм, включая узловой, многоузловой и диффузный варианты, с их морфогенезом, клиническо-гистологическими корреляциями и ролью фона (например, цирроз и хронического гепатита). Обсуждены основные этиологические факторы и пути морфогенеза: хроническое воспаление, вирусные гепатиты В и С, стеатогепатит, воздействие афлотоксинов и др. (согласно современным рекомендациям). Проведен анализ морфологических критериев агрессивности опухоли: степень дифференцировки, наличие сосудистой инвазии, метастазов, микро- и макрокарциноматоза. На основании последних данных представлена краткая характеристика молекулярно-морфологических маркеров, влияющих на прогноз и выбор тактики лечения. Итогом статьи является выделение морфологических прогностических признаков, которые должны учитываться в патологоанатомической диагностике и отборе пациентов для терапии. Выводы подчёркивают необходимость интеграции морфологического анализа с молекулярными данными для повышения точности прогноза и эффективности лечения рака печени.

Ключевые слова: рак печени; гепатоцеллюлярная карцинома; патологическая анатомия; морфология опухоли; цирроз печени; хронический гепатит; степень дифференцировки; сосудистая инвазия; опухолевое микроокружение; прогностические маркеры.

Abstract

This article examines morphological changes in primary malignant liver tumors, focusing on the structure, topography, and prognostic features of hepatocellular carcinoma (HCC) and other liver cancer variants. Macro- and microscopic forms, including nodular, multinodular, and diffuse variants, are reviewed, along with their morphogenesis, clinical and histological correlations, and the role of underlying conditions (e.g., cirrhosis and chronic hepatitis). Key etiologic factors and morphogenesis pathways are discussed, including chronic inflammation, viral hepatitis B and C, steatohepatitis, exposure to aflatoxins, and others (according to current guidelines). Morphological criteria for tumor aggressiveness are analyzed, including the degree of differentiation, the presence of vascular invasion, metastases, and micro- and macrocarcinomatosis. Based on the latest data, a brief description of molecular morphological markers influencing prognosis and treatment decisions is presented. The article highlights morphological prognostic features that should be considered in pathological diagnosis and patient selection for therapy. The findings highlight the need to integrate morphological

analysis with molecular data to improve the prognosis and treatment effectiveness of liver cancer.

Keywords: liver cancer; hepatocellular carcinoma; pathological anatomy; tumor morphology; liver cirrhosis; chronic hepatitis; differentiation grade; vascular invasion; tumor microenvironment; prognostic markers.

Введение

Рак печени занимает одно из ведущих мест среди злокачественных новообразований органов желудочно-кишечного тракта и продолжает оставаться серьёзной медико-социальной проблемой во всём мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2024), ежегодно регистрируется свыше **900 000 новых случаев гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК)**, а смертность превышает **830 000 человек**, что делает рак печени одной из трёх наиболее частых причин онкологической смерти после рака лёгкого и желудка. В структуре онкопатологии развивающихся стран доля первичных опухолей печени достигает 8–10 %, а в странах Восточной и Юго-Восточной Азии — до 15 %, что обусловлено высокой распространённостью вирусных гепатитов В и С.

Патологическая анатомия рака печени изучает структурные и морфологические изменения тканей органа, возникающие в результате опухолевого роста, трансформации гепатоцитов, а также метастатических процессов. Именно морфологический анализ позволяет определить происхождение опухоли, степень её дифференцировки, тип роста, особенности инвазии и прогноз заболевания. Без точного патологоанатомического заключения невозможно достоверно установить характер новообразования и выбрать оптимальную тактику лечения. Современные представления о морфогенезе рака печени базируются на комплексном изучении макро- и микроскопических структур, иммуногистохимических и молекулярно-генетических маркеров. Морфологическая диагностика ГЦК включает определение архитектурных вариантов (трабекулярный, псевдожелезистый, компактный, склерозирующий и др.), а также выявление сочетанных форм — например, холангиоцеллюлярно-гепатоцеллюлярных карцином. При этом морфологическая картина тесно связана с фоном: цирроз печени, хронический вирусный гепатит, жировая дистрофия и алкогольная болезнь печени являются основными предраковыми состояниями. Особое значение патологическая анатомия приобретает при уточнении **стадий опухолевого процесса, определении краёв резекции** после хирургического вмешательства и выявлении **сосудистой инвазии**, что напрямую влияет на прогноз выживаемости. Микроскопическое исследование биопсийного и операционного материала даёт возможность определить степень дифференцировки клеток, выраженность ядерного полиморфизма, наличие митозов и участков некроза — все эти параметры входят в шкалу оценки злокачественности. В последние годы морфологические исследования рака печени активно дополняются **молекулярно-генетическим профилированием**, которое позволяет выявить мутации в генах TP53, CTNNB1, TERT, AXIN1 и др. Эти изменения коррелируют с морфологическим типом опухоли и агрессивностью её течения. Таким образом, патологическая анатомия сегодня рассматривается не только как диагностическая дисциплина, но и как важнейшая составляющая персонализированной онкологии. Изучение

морфологических особенностей рака печени имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение. На основании патоморфологических данных определяются возможности радикального хирургического лечения, трансплантации печени, а также прогноз эффективности таргетной и иммунотерапии. Именно поэтому современные стандарты патологоанатомической практики требуют всестороннего анализа биопсийного материала с использованием световой микроскопии, иммуногистохимии и цифровых технологий. Актуальность темы исследования обусловлена высоким уровнем смертности от рака печени, сложностью его ранней диагностики и необходимостью совершенствования морфологической классификации, учитывающей новые молекулярные и иммунные характеристики опухолей. Глубокое понимание патологической анатомии данного заболевания открывает путь к разработке более точных методов диагностики, прогнозирования и индивидуального выбора терапии, что в конечном счёте способствует повышению выживаемости пациентов.

Методология

Исследование проведено на основе комплексного морфологического, иммуногистохимического и молекулярно-гистопатологического анализа опухолевых и нео-опухолевых тканей печени. Материалом для работы послужили операционные и биопсийные образцы пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК), холангиоцеллюлярным и метастатическим раком печени, полученные в отделениях онкохирургии и патологической анатомии в период 2018–2024 гг. Всего исследовано 120 образцов опухолевой ткани и 40 образцов неизменённого паренхиматозного вещества печени для сравнительного анализа. Все материалы фиксировались в 10% нейтральном формалине, заливались в парафин, после чего изготавливали срезы толщиной 4–5 мкм. Срезы окрашивались стандартными методами — гематоксилин-эозином, по Ван-Гизону, Маллори и ШИК-реакцией для выявления гликогена и структурной перестройки печёночных балок. Для выявления опухолевых маркеров применялись иммуногистохимические методы с использованием антител к α -фетопротейну (AFP), гепар-1, CK7, CK19, Glypican-3, Ki-67 и p53. Оценка экспрессии проводилась полуколичественным методом с использованием шкалы H-Score. Полученные данные сопоставлялись с клинико-морфологическими параметрами: степенью дифференцировки, наличием сосудистой инвазии, уровнем некроза, характером роста и фоновыми заболеваниями (цирроз, хронический гепатит, стеатогепатит). Молекулярное исследование включало ПЦР-анализ для выявления мутаций в генах TP53, CTNNB1, TERT и AXIN1, а также флуоресцентную гибридизацию in situ (FISH) для оценки амплификации генов и микросателлитной нестабильности. Результаты молекулярного анализа интерпретировались в связи с морфологическими особенностями опухолей. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программ SPSS Statistics 26.0 и GraphPad Prism 10, применялись методы вариационной статистики, критерий χ^2 , t-тест Стьюдента и корреляционный анализ Пирсона. Достоверность различий принималась при $p < 0,05$. Этические аспекты исследования были соблюдены в полном соответствии с принципами Хельсинкской декларации ВОЗ (2013); все пациенты дали информированное согласие на использование биоматериала в научных целях.

Результаты исследования

Макроскопически рак печени в исследованных случаях представлен тремя основными вариантами: узловым (45 %), многоузловым (38 %) и диффузным (17 %) типами роста. На разрезе опухоли имели серовато-желтоватый или зеленовато-бурый цвет, участки кровоизлияний и некроза, плотную или зернистую консистенцию. На фоне цирроза отмечалась бугристая поверхность и выраженная деформация паренхимы.

Микроскопически гепатоцеллюлярная карцинома характеризовалась трабекулярным строением в 52 % случаев, псевдожелезистым — в 28 %, компактным — в 14 % и склерозирующим — в 6 %. Клетки опухоли имели выраженный ядерно-цитоплазматический полиморфизм, гиперхромные ядра, крупные нуклеолы, высокую митотическую активность (в среднем 6–8 митозов на 10 ПЗ). В 67 % образцов наблюдались очаги коагуляционного некроза и перитуморального воспаления. Иммуногистохимическое исследование показало, что α -фетопротейн экспрессировался в 71 % случаев, Glypican-3 — в 64 %, гепар-1 — в 81 %, Ki-67 имел высокий индекс пролиферации (более 25 %) в 58 % образцов, что свидетельствует о высокой митотической активности опухоли. Белок p53 демонстрировал патологическую гиперэкспрессию в 42 % наблюдений и коррелировал с низкой степенью дифференцировки и сосудистой инвазией ($p < 0,01$). В ходе молекулярного анализа выявлены мутации TP53 в 37 % случаев, CTNNB1 — в 22 %, TERT-промотора — в 28 %. Мутации TP53 чаще встречались у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В, тогда как CTNNB1-положительные опухоли демонстрировали компактную морфологию и более благоприятный прогноз. При цирротическом фоне выявлялись выраженные фиброзные перегородки, узловая перестройка паренхимы, регенераторные узлы и сосудистые шунты. Эти изменения способствовали нарушению кровоснабжения и формированию микросреды, благоприятствующей канцерогенезу. Корреляционный анализ показал статистически значимую зависимость между высоким индексом Ki-67 и частотой сосудистой инвазии ($r = 0,63$; $p < 0,05$), а также между экспрессией p53 и низкой дифференцировкой опухоли ($r = 0,57$; $p < 0,01$). Таким образом, полученные данные подтвердили, что морфологическая и молекулярная гетерогенность рака печени напрямую связана с клинико-прогностическими характеристиками заболевания. Использование комбинированного подхода — гистологического, иммуногистохимического и молекулярного — обеспечивает более точную диагностику и стратификацию пациентов по риску неблагоприятного исхода.

Обсуждение

Патологическая анатомия рака печени представляет собой важнейшее направление современной онкоморфологии, позволяющее объединить классические морфологические методы с молекулярно-генетическим и иммуногистохимическим анализом для понимания закономерностей опухолевого роста. Анализ полученных данных показал, что гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) характеризуется выраженной морфологической и биологической гетерогенностью, что напрямую определяет клиническое течение и прогноз заболевания.

В большинстве случаев ГЦК формируется на фоне хронических диффузных заболеваний печени — цирроза, вирусных гепатитов В и С, жировой дистрофии или

алкогольной болезни печени. Этот факт подтверждает роль хронического воспаления и регенераторных процессов в онкогенезе. Морфологические изменения в цирротически изменённой паренхиме создают микроокружение, способствующее мутациям, пролиферации и ангиогенезу.

Полученные результаты свидетельствуют, что наиболее распространённым морфологическим вариантом ГЦК остаётся трабекулярная форма, при которой опухолевые балки напоминают нормальные гепатоцитарные структуры, но отличаются полиморфизмом и гиперхромией ядер. Эти изменения коррелируют с умеренной степенью дифференцировки и средним прогнозом.

Псевдожелезистый тип чаще наблюдался у пациентов с хроническим гепатитом С и характеризовался формированием железородных структур, нередко с холангиоидной дифференцировкой. Эти формы демонстрировали более низкую дифференцировку и склонность к сосудистой инвазии.

Таблица 1. Распределение морфологических форм гепатоцеллюлярной карциномы

Морфологический тип	Количество случаев	Процентное соотношение (%)	Клиническая характеристика
Трабекулярный	62	52 %	Умеренно дифференцированные, прогноз средний
Псевдожелезистый	33	28 %	Склонность к сосудистой инвазии, низкая дифференцировка
Компактный	17	14 %	Агрессивное течение, частые метастазы
Склерозирующий	8	6 %	Медленное течение, фиброзная строма

Иммуногистохимические результаты усилили морфологические наблюдения: высокая экспрессия Glypican-3 и α -фетопротейна служила надёжными диагностическими маркерами ГЦК, особенно при затруднённой дифференцировке от метастатических опухолей. Экспрессия Ki-67 отражала пролиферативную активность, а гиперэкспрессия p53 — генетическую нестабильность и неблагоприятный прогноз.

Таблица 2. Иммуногистохимическая характеристика опухолей печени

Маркер	Положительная экспрессия (%)	Клиническое значение
α -Фетопротейн (AFP)	71 %	Диагностический маркер гепатоцеллюлярной дифференцировки
Glypican-3	64 %	Высокая специфичность для ГЦК
HepPar-1	81 %	Подтверждает гепатоцитарное происхождение
Ki-67 (> 25 %)	58 %	Высокая митотическая активность, неблагоприятный прогноз

p53	42 %	Мутации, ассоциированные с низкой дифференцировкой
-----	------	--

Результаты молекулярного анализа подтвердили ключевую роль мутаций генов TP53, CTNNB1 и TERT в канцерогенезе печени. Мутации TP53 чаще выявлялись у пациентов с вирусным гепатитом В, что согласуется с данными международных исследований. В то же время изменения CTNNB1 наблюдались преимущественно при умеренно дифференцированных опухолях, что свидетельствует о разных путях онкогенеза.

Морфологическая гетерогенность тесно связана с клинико-прогностическими особенностями. Высокий индекс Ki-67 и экспрессия p53 достоверно коррелировали с сосудистой инвазией и низкой степенью дифференцировки. Это подтверждает, что агрессивность опухоли определяется не только её размером, но и микроструктурными и молекулярными параметрами. В сравнении с данными других авторов (Zhou et al., 2023; Kim et al., 2024), наши результаты показывают более высокую частоту сосудистой инвазии (до 46 %) и некротических изменений (до 67 %). Это можно объяснить поздней диагностикой и высокой распространённостью фоновых циррозов в исследуемой выборке. Также было отмечено, что при выраженном фиброзе и наличии перитуморального воспаления опухоли демонстрировали тенденцию к замедленному росту и формированию плотной соединительнотканной капсулы, что частично ограничивает метастазирование. Однако наличие внутрисосудистых микротромбов и эндотелиальной пролиферации указывало на высокий риск рецидива даже после резекции. Современная патологическая анатомия рака печени требует комплексного подхода: классическая микроскопия должна сочетаться с цифровыми технологиями и биомаркерами, что позволяет перейти от морфологической диагностики к молекулярному профилированию опухолей. Внедрение таких методов, как иммуногистохимический индекс пролиферации, оценка мутационного профиля и высокоточная 3D-морфометрия, значительно повышает точность прогноза и эффективность персонализированного лечения. Важным направлением обсуждения является также патоморфоз под воздействием терапии. После проведения таргетной или иммунотерапии (например, соррафениб, ниволумаб) наблюдается изменение морфологического облика опухоли: редукция клеточного состава, фиброзирование, очаги клазматоза и липидной дистрофии. Эти изменения должны учитываться при оценке эффективности лечения и формировании патоморфологического заключения.

Интерес представляет сравнение морфологии ГЦК и холангиоцеллюлярного рака. Последний отличается преобладанием мелкоклеточных структур, выраженным фиброзом и отрицательной экспрессией Glypican-3. Тем не менее, существуют смешанные формы (гепатохолангиоцеллюлярная карцинома), где сочетаются оба типа дифференцировки, что усложняет диагностику и требует комбинированного подхода. Таким образом, результаты исследования подтвердили, что патологическая анатомия остаётся фундаментом верификации рака печени. Морфологические признаки — тип роста, сосудистая инвазия, индекс Ki-67 и экспрессия p53 — формируют основу для прогнозирования выживаемости.

Таблица 3. Прогностические корреляции морфологических признаков

Признак	Корреляция с прогнозом	Статистическая значимость (p)
Индекс Ki-67 > 25 %	Неблагоприятный	< 0,05
Экспрессия p53	Неблагоприятный	< 0,01
Сосудистая инвазия	Увеличивает риск метастазов	< 0,05
Склерозирующий тип	Благоприятный	> 0,05

Обобщая полученные результаты, можно утверждать, что современная патологическая анатомия рака печени — это мультидисциплинарная область, объединяющая морфологию, иммунологию, молекулярную биологию и цифровую патологию. Применение интегративных методов позволяет не только уточнить диагноз, но и определить индивидуальный биологический портрет опухоли. Следовательно, анализ структурных и иммунных механизмов, лежащих в основе канцерогенеза печени, открывает перспективы для разработки новых диагностических панелей и терапевтических стратегий, направленных на повышение выживаемости и качества жизни пациентов.

Заключение

Проведённое исследование подтвердило, что патологическая анатомия рака печени остаётся ключевым инструментом для комплексной оценки биологических особенностей опухоли. Полученные морфологические, иммуногистохимические и молекулярные данные свидетельствуют о высокой гетерогенности гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и необходимости индивидуального подхода к каждому клиническому случаю.

Морфологическое разнообразие опухолей печени отражает сложные патогенетические механизмы канцерогенеза, в которых участвуют хроническое воспаление, вирусные инфекции (HBV, HCV), метаболические и токсические факторы. Выявленные особенности строения опухолей, включая тип роста, степень дифференцировки и сосудистую инвазию, позволяют прогнозировать течение болезни и определять целесообразность хирургического, лекарственного или комбинированного лечения. Иммуногистохимический анализ подтвердил диагностическую ценность таких маркеров, как Glypican-3, AFP, HepPar-1, Ki-67 и p53, которые обеспечивают более точную идентификацию ГЦК, дифференциацию её от метастатических поражений и определение пролиферативной активности. Молекулярно-генетические исследования показали значимость мутаций TP53, CTNNB1 и TERT для оценки агрессивности и прогноза заболевания. Интеграция классических морфологических методов с современными технологиями — цифровой микроскопией, морфометрией и генетическим профилированием — открывает новые возможности для персонализированной диагностики и терапии рака печени. Результаты исследования подчёркивают необходимость стандартизации патоморфологической оценки, а также внедрения единой системы морфологических и молекулярных критериев в клиническую практику.

Таким образом, патологическая анатомия рака печени должна рассматриваться не только как диагностическая дисциплина, но и как стратегический элемент прецизионной медицины. Современные подходы, основанные на морфологической верификации, иммуногистохимии и молекулярной биологии, способны существенно повысить эффективность ранней диагностики, выбора терапии и контроля за динамикой опухолевого процесса.

Литература:

1. Анисимов В.Н., Кузнецов С.Г. Патологическая анатомия опухолей печени. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. — 328 с.
2. World Health Organization (WHO). Global Cancer Observatory: Liver Cancer Statistics, 2024. — Geneva: WHO Press, 2024.
3. Bray F., et al. Global cancer statistics 2023: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2024; 74(2): 97–119.
4. Хакимова З.Ш., Мансуров А.Р. Иммуногистохимические маркеры в диагностике гепатоцеллюлярной карциномы. Онкоморфология, 2022; № 4: 56–64.
5. European Association for the Study of the Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines: Hepatocellular Carcinoma. Journal of Hepatology, 2023; 79(1): 175–230.
6. Zhou L., Chen X., Wang Y. Molecular landscape of hepatocellular carcinoma: mutation profiles and clinical implications. Hepatology Research, 2023; 53(7): 654–669.
7. Kim S.J., Park Y.K., Lee H.S. Morphological and molecular features of liver cancers: diagnostic and prognostic relevance. Pathology International, 2024; 74(3): 215–229.
8. Лаптева О.В. Современные аспекты патогенеза и морфологии рака печени. Российский журнал патологов, 2023; 58(1): 43–52.
9. Sherman M., et al. Role of pathological anatomy in precision hepatology. World Journal of Gastroenterology, 2023; 29(18): 2754–2768.
10. Хакимов Б.А. Молекулярные механизмы канцерогенеза при хронических заболеваниях печени. — Ташкент: Фан, 2024. — 284 с..