



Онкоцитарный вариант внутрипротоковой папиллярной опухоли желчного протока

Шабунин А.В., Паклина О.В., Сетдикова Г.Р., Тавобиллов М.М.,
Араблинский А.В., Лебедев С.С., Греков Д.Н.

ГБУЗ "Городская клиническая больница им. С.П. Боткина", Москва, Россия

Intraductal Oncocytic Papillary Tumors of the Bile Duct

Shabunin A.V., Paklina O.V., Setdikova G.R., Tavobilov M.M.,
Arablinsky A.V., Lebedev S.S., Grekov D.N.

S.P. Botkin Clinical Hospital, Moscow, Russia

Внутрипротоковые папиллярные опухоли желчного протока (ВПО ЖП) – это собирательный термин, используемый для обозначения папиллярных опухолей желчных протоков, муцинпродуцирующих опухолей желчных протоков и кистозных опухолей желчных протоков. По аналогии с внутрипротоковыми папиллярными муцинозными опухолями поджелудочной железы выделены 4 гистологических типа ВПО ЖП на основании различий в экспрессии муцинов. В статье приведен редкий случай ВПО ЖП опухоли желчного протока, онкоцитарный вариант. Прогноз ВПО ЖП не ясен, несомненно, у пациентов без инвазивного компонента прогноз более благоприятный по сравнению с ВПО ЖП в сочетании с инвазивной карциномой.

Ключевые слова: желчные протоки, внутрипротоковая опухоль, муцины, компьютерная томография.

Intraductal papillary neoplasms of the bile duct (IPNBs) is a collective term for such neoplasms and bile-duct mucin-

producing and cystic tumors. Similar to intraductal papillary mucinous tumors of pancreas, authors identify 4 histologic types of IPNB based on mucin expression differences. We describe a rare case of intraductal oncocytic papillary neoplasms of the bile duct. Prognosis for IPNB is unclear; however, no doubt, it is more favourable for patients without an invasive component compared with IPNB combined with invasive carcinoma.

Key words: bile ducts, intraductal tumor, mucins, computer tomography.

Внутрипротоковые папиллярные опухоли желчного протока (ВПО ЖП) – это собирательный термин, используемый для обозначения папиллярных опухолей желчных протоков, муцинпродуцирующих опухолей желчных протоков и кистозных опухолей желчных протоков. Как правило, данный тип

Для корреспонденции: Сетдикова Галия Равиловна – 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5. Городская клиническая больница им. С.П. Боткина. Тел. 8-926-904-95-68 (моб). E-mail: dr.setdikova@mail.ru

Шабунин Алексей Васильевич – доктор мед. наук, профессор, главный врач ГKB им. С.П. Боткина; **Паклина Оксана Владимировна** – доктор мед. наук, заведующая патологоанатомическим отделением ГKB им. С.П. Боткина; **Сетдикова Галия Равиловна** – канд. мед. наук, врач патологоанатомического отделения ГKB им. С.П. Боткина; **Тавобиллов Михаил Михайлович** – канд. мед. наук, заведующий отделением хирургии печени и поджелудочной железы ГKB им. С.П. Боткина; **Араблинский Андрей Владимирович** – доктор мед. наук, профессор, заведующий отделом лучевой диагностики ГKB им. С.П. Боткина; **Лебедев Сергей Сергеевич** – канд. мед. наук, врач-хирург отделения хирургии печени и поджелудочной железы ГKB им. С.П. Боткина; **Греков Дмитрий Николаевич** – канд. мед. наук, врач-хирург отделения хирургии печени и поджелудочной железы ГKB им. С.П. Боткина.

Contact: Setdikova Galiya Ravilevna – 125284, Moscow, 2nd Botkinsky pas., 5. S.P. Botkin Clinical Hospital. Phone: 8-926-904-95-68 (mob.). E-mail: dr.setdikova@mail.ru

Shabunin Alexey Vasilevich – professor, Ch. doctor of S.P. Botkin Clinical Hospital; **Paklina Oxana Vladimirovna** – doct. of med. sci., Head of the Pathology department of S.P. Botkin Clinical Hospital; **Setdikova Galiya Ravilevna** – cand. of med. sci., Physician of the Pathology Department of S.P. Botkin Clinical Hospital; **Tavobilov Mikhail Mikhailovich** – cand. of med. sci., Head of the surgery department of S.P. Botkin Clinical Hospital; **Arablinsky Andrey Vladimirovich** – doct. of med. sci., professor, Head. department of radiation diagnostics of S.P. Botkin Clinical Hospital; **Lebedev Sergey Sergeevich** – cand. of med. sci., Surgeon of the Department of Surgery of the liver and pancreas of S.P. Botkin Clinical Hospital; **Grekov Dmitri Nikolaevich** – cand. of med. sci., Surgeon of the Department of Surgery of the liver and pancreas of S.P. Botkin Clinical Hospital.

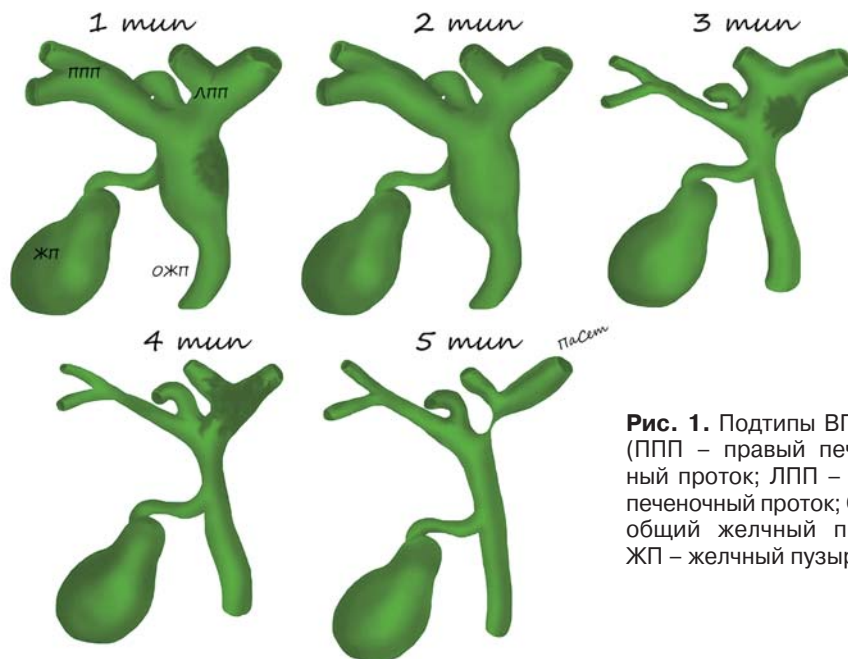
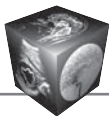


Рис. 1. Подтипы ВПО ЖП (ППП – правый печеночный проток; ЛПП – левый печеночный проток; ОЖП – общий желчный проток; ЖП – желчный пузырь).

опухолей характеризуется преимущественным внутрипротоковым папиллярным ростом и обнаруживается в любом месте вдоль желчных протоков. До недавнего времени для обозначения опухолей такого рода использовали термин “билиарный папилломатоз” [1]. Однако в мировой литературе для ВПО ЖП применимы следующие синонимы: муцинпродуцирующая холангиокарцинома, муцин-гиперсекретирующая опухоль желчных протоков, и внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль желчных протоков по аналогии с таковыми в поджелудочной железе [2–4]. Впервые ВПО ЖП выделены только в последней редакции гистологической классификации опухолей желудочно-кишечного тракта (ВОЗ, 2010) и отнесены к группе предзлокачественных опухолей [5]. Эпидемиологически наиболее характерны для дальневосточных стран (Тайвань, Япония, Корея). Имеются различия по частоте встречаемости от пола в зависимости от страны проживания, так, в Тайване отношение М : Ж = 1 : 2, в Японии 1 : 1 и в Корее и западных странах 2 : 1. Возраст варьирует в пределах от 50 до 70 лет, средний возраст 59 лет [6].

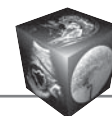
Специфические клинические симптомы отсутствуют, как правило, больные жалуются на абдоминальную боль, тошноту, рвоту, повторные эпизоды острого холангита и желтуху. Онкомаркеры в пределах нормы [7].

Данные стандартного УЗИ не являются специфичными при диагностике внутрипротоковой опухоли желчного протока. К примеру, выявленное утолщение стенки может быть вызвано IgG4-

ассоциированным склерозирующим холангитом [8] и не имеет самостоятельного диагностического значения без гистологической верификации. Применение гармонической эндоскопической ультрасонографии с контрастным усилением с препаратами II поколения и использованием широкополосного датчика позволяет выявить участки повышенного накопления контрастного препарата и осуществить количественную оценку перфузии [9]. Данная методика является новой и малоизученной, особенно с учетом того, что регистрация контрастных препаратов для УЗИ на территории РФ произошла в 2014 г. и широкого внедрения в практику еще не получила. Применение ультрасонографии также помогает в оценке вовлеченности регионарных лимфатических узлов и соответственно стадировании опухоли. Точность тонкоигльной аспирационной биопсии как метода морфологической верификации под ультразвуковым контролем также повышается при применении контрастного усиления [9].

При компьютерно-томографическом исследовании для ВПО ЖП характерны протоковая дилатация – от протоковой эктазии до кистозной дилатации и наличие внутрипротоковых масс [10]. При болюсном контрастировании данные массы накапливают контрастный препарат в наибольшей степени в конце артериальной фазы, становясь изо- или гиперденстными по сравнению с нормальной печеночной паренхимой [11].

Некоторые авторы при визуализации выделяют 5 подтипов ВПО ЖП (рис. 1) [12, 13]:



Фенотип ВПО ЖП в зависимости от экспрессии типов муцинов

Фенотип	Муцин 1	Муцин 2	Муцин 5AC	Муцин 6
Панкреатобиллиарный	+	-	+	+
Кишечный	-	+	-	-
Желудочный	-	-	+	-/+
Онкоцитарный	+/-	-	-/+	+

тип 1: диффузная эктазия протока с макроскопически видимыми папиллярными массами;

тип 2: диффузная эктазия протока без макроскопически видимых папиллярных масс;

тип 3: внутрипротоковые полиповидные массы в пределах дилатированной части протока;

тип 4: внутрипротоковые массы, заполняющие и повторяющие форму протока в виде слепка;

тип 5: очаговые стриктуры с умеренным расширением проксимальной части протока.

Проведение МРТ дает представление о макроскопической структуре образования: могут выявляться как папиллярные, так и плоскостные образования, встречающиеся реже. Следует отметить, что ограничением для МРТ являются желчные камни в тяжелых случаях желчнокаменной болезни и малый размер образования. Видимые образования выглядят гипоинтенсивными на T1-взвешенных изображениях (ВИ) и гиперинтенсивными на T2ВИ. При динамическом контрастном усилении выявляется слабое или, реже, умеренное накопление контрастного препарата в артериальную фазу контрастирования. Во всех случаях также отмечалось умеренное отсроченное усиление. На диффузионно-взвешенных изображениях во всех случаях наблюдалось повышение интенсивности сигнала, а значение ADC пораженных тканей – достоверно ниже такового здоровых тканей [14].

Большинство ВПО ЖП сочетается с инвазивной тубулярной карциномой или коллоидным раком. По аналогии с внутрипротоковыми папиллярными муцинозными опухолями поджелудочной железы некоторые авторы выделяют 4 гистологических типа ВПО ЖП на основании различий в экспрессии муцинов: панкреатобиллиарный, кишечный, желудочный и онкоцитарный (таблица) [10].

В мировой литературе мы встретили только 10 описанных случаев онкоцитарного варианта ВПО ЖП [15–24]. В отечественной литературе описаний данной опухоли не выявлено.

В связи с редкостью онкоцитарного варианта ВПО ЖП приводим клиническое наблюдение.

Пациентка Ш., 56 лет, поступила в ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина (Москва) 12.02.2014 г. жалобами на желтушность кожи и слизистых, потемнение мочи, светлый кал.

Из анамнеза. Около недели назад на фоне полного здоровья отметила потемнение мочи. На 3-и сутки от начала заболевания отметила желтуху. Обратилась в поликлинику, откуда была экстренно госпитализирована в ГКБ им. С.П. Боткина. Болей в животе не отмечала. Повышения температуры тела за время болезни также отмечено не было.

Обследование. Общий анализ крови: лейкоциты – $5,18 \cdot 10^9/\text{л}$, эр. – $4,68 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Нв – 132 г/л, тромбоциты – $342 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ – 30 мм/ч. Общий анализ мочи: цвет – темно-желтый, отн. плотность – 1016, эр. – незн., лей. – 2–3 в п/з, переходный эпителий – незн. Биохимический анализ крови: общий билирубин – 188 ммоль/л; прямой билирубин – 113 ммоль/л, непрямого билирубина – 75 ммоль/л, глюкоза – 5,3 ммоль/л, общий белок – 75 г/л, мочевины – 5,4 ммоль/л, креатинина – 111 ммоль/л, АЛТ – 467.

Онкомаркеры: Ca 19-9, РЭА – в пределах нормы.

При УЗИ брюшной полости: картина билиарной гипертензии, блок на уровне средней трети гепатикохоледоха на фоне увеличенных лимфатических узлов. Диффузные изменения печени и поджелудочной железы.

При КТ органов брюшной полости. В средней трети печеночного протока, в области впадения пузырного протока определяется локальный участок утолщения стенки размерами $40 \times 20 \times 20$ мм. Данный участок имеет нативную плотность 53 ед.Н (рис. 2, а), повышает плотность в артериальную (рис. 2, б) и венозную фазы контрастирования (рис. 2, в) до 70 и 88 ед.Н соответственно. Переход между утолщенной и неизменной стенкой протока плавный, постепенный, четкой границы не определяется (рис. 3). Окружающая клетчатка почти не изменена, наружные контуры измененной стенки протока достаточно четкие.

В парапанкреатической клетчатке в области головки поджелудочной железы, в печеночно-двенадцатиперстной связке вдоль воротной вены определяются увеличенные лимфатические узлы размером до 16 мм (рис. 4).

Заключение: внутрипротоковая опухоль желчного протока, тип 3–4.

С целью разрешения желтухи 18.02.2014 г. выполнены видеоЭГДС, ретроградная холангиография, стентирование холедоха.

21.02.2014 г. – видеоЭГДС. Выявлен блок верхней трети холедоха, генез которого требует уточнения (опухоль Клацкина? Механическая желтуха. ЭРХГ. Гнойный

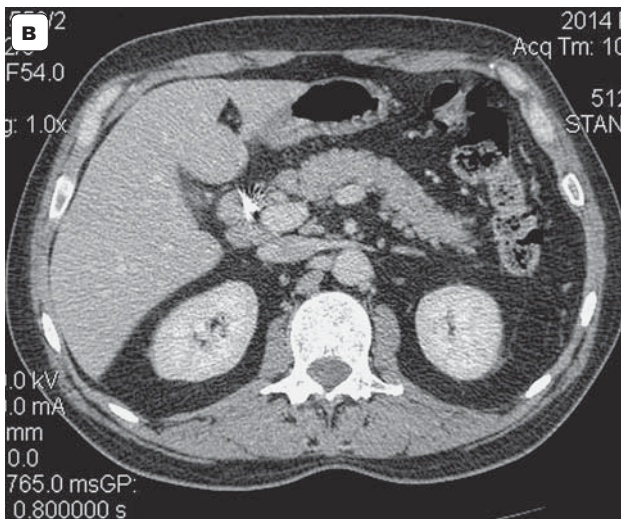
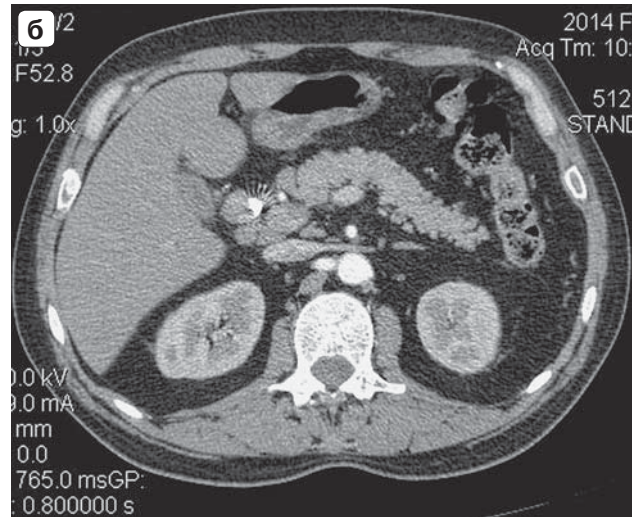
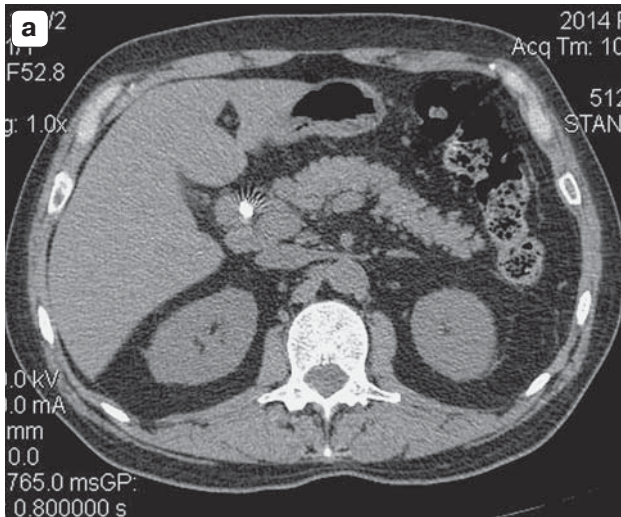


Рис. 2. КТ-изображения органов брюшной полости. а – нативная фаза исследования, в средней трети печеночного протока, в области впадения пузырного протока определяется локальный участок утолщения стенки, имеющий рентгеновскую плотность 53 ед.Н; б – артериальная фаза, участок утолщения стенки протока с повышенной плотностью до 70 ед.Н; в – венозная фаза, участок утолщения стенки протока с повышенной плотностью до 70 ед.Н.

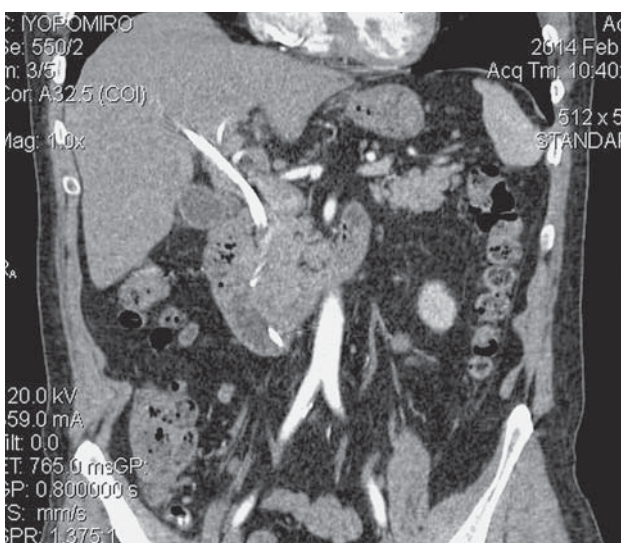


Рис. 3. КТ-изображение, нет четкой границы между утолщенной и неизменной стенкой протока.

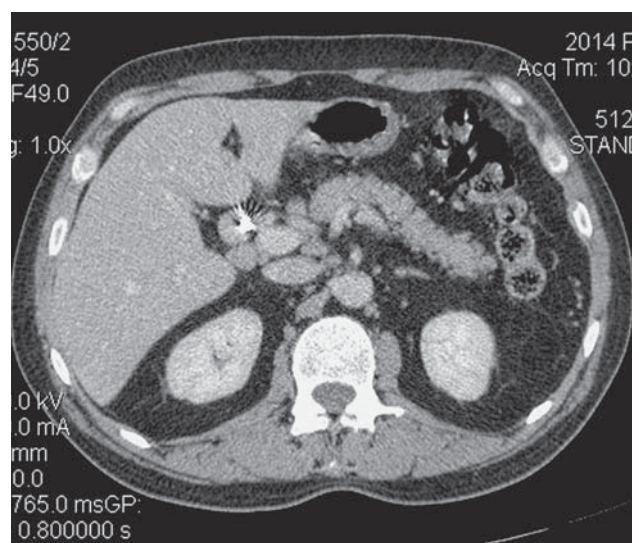


Рис. 4. КТ-изображение, в парапанкреатической клетчатке в области головки поджелудочной железы, в печеночно-двенадцатиперстной связке вдоль воротной вены определяются увеличенные лимфатические узлы.



холангит. 2-е параллельное стентирование холедоха. Хронический гастродуоденит, сдавление желудка извне.

УЗИ брюшной полости от 11.04.2014 г. УЗ-признаков билиарной гипертензии не выявлено. Состояние после билиодуоденального стентирования. Диффузные изменения печени и поджелудочной железы.

На основании клинической картины заболевания и результатов комплексного лучевого исследования установлен **диагноз**: опухоль Клацкина, I тип.

Выполнено оперативное вмешательство (15.04.2014 г.). Во время операции при ревизии органов брюшной полости печень обычных размеров, цвета и консистенции, в области V сегмента определяется единственный плотный белесоватый очаг до 5 мм в диаметре. Желчный пузырь размерами 10 × 8 × 6 см, не напряжен. В области гепатохоледоха, сразу ниже конfluence, определяется плотная опухоль диаметром до 2 см, заканчивающаяся на уровне впадения пузырного протока (рис. 5). При дополнительной ревизии какой-либо патологии не выявлено. Выполнена холецистэктомия, резекция описанного сегмента в пределах здоровых тканей.

Макропрепарат представлен фрагментом холедоха длиной 3,5 см, диаметром до 1,5 см. На разрезе, отступя по 1 см от краев резекции, обнаружены полиповидные разрастания в виде “цветной капусты” розовато-красноватого цвета с изъязвленной поверхностью, мягкоэластичной консистенции на широком основании размерами 1,5 × 1,7 см, полностью обтурирующие просвет протока.

Гистологическое исследование. В просвете желчного протока определяются разрастания с изъязвленной поверхностью и сдавлением стенки протока, состоящее из онкоцитоподобных клеток, местами формирую-

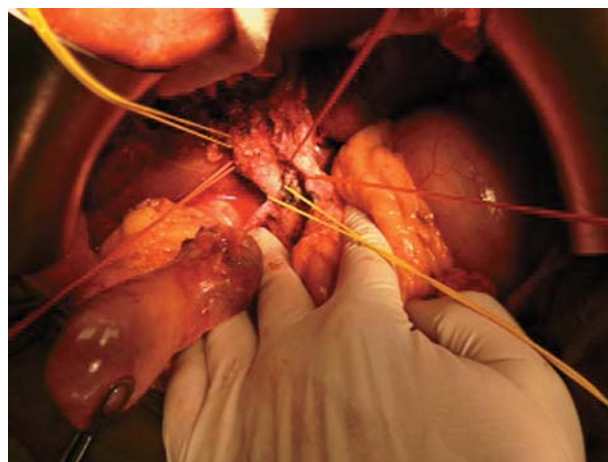


Рис. 5. Интраоперационное фото. Представлен этап операции после выделения элементов печечно-двенадцатиперстной связки: в области общего печечно-го протока визуализируется округлое опухолевидное образование.

щих сосочки (рис. 6). В краях резекции общего желчного и главного панкреатического протоков элементов опухоли нет (R0). В 5 исследованных парапанкреатических лимфатических узлах метастазов нет (N₀). При иммуногистохимическом исследовании отмечена выраженная положительная реакция с муцином 5AC (рис. 7) и 6 типов (рис. 8), цитокератином 7 и 19, общим цитокератином (рис. 9) (+++). Отрицательная реакция с цитокератином 20, муцинами 1 и 2 типов. Индекс меченения с Ki-67 – 30%.

Заключение. ВПО ЖП, онкоцитарный вариант. Опухоль ограничена стенкой желчного протока (pT₁). В краях резекции опухолевого роста нет (R₀). В 10 ис-

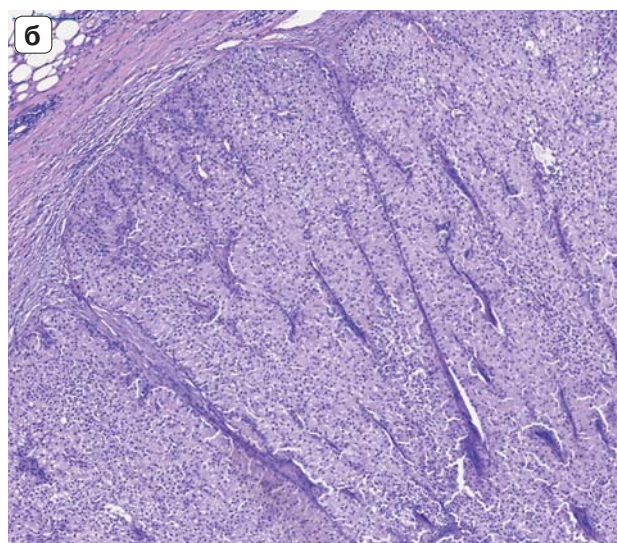
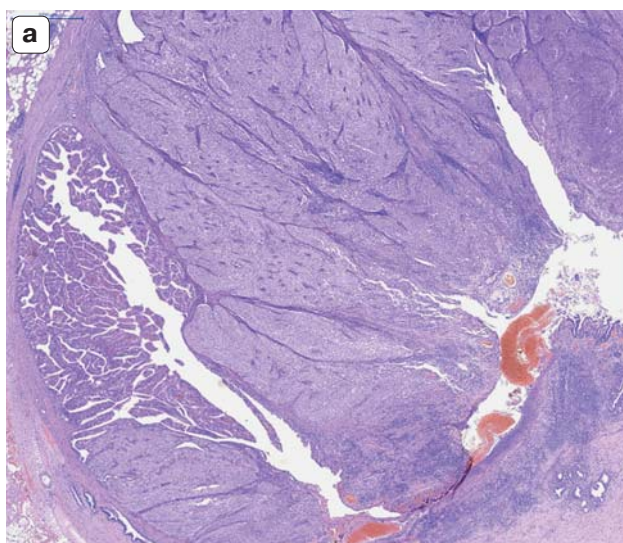


Рис. 6. Гистологические препараты, окраска гематоксилином и эозином. а – ×100, в просвете протока определяют папиллярные разрастания; б – ×200, при большем увеличении просматривается онкоцитарная дифференцировка опухолевых клеток.

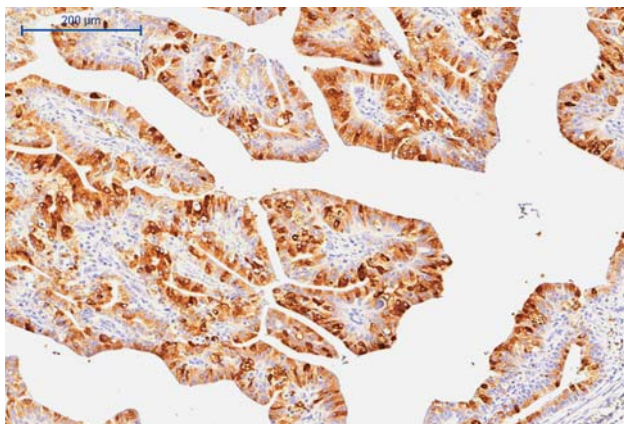
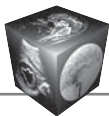


Рис. 7. Иммуногистохимический препарат, $\times 400$, положительная экспрессия муцина 5AC типа.

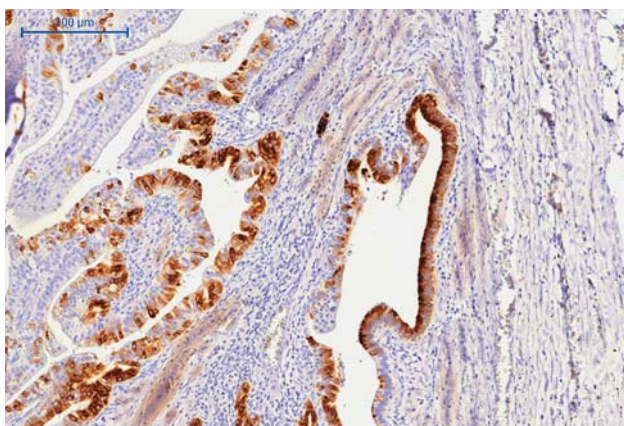


Рис. 8. Иммуногистохимический препарат, $\times 200$, положительная экспрессия муцина 6 типа.

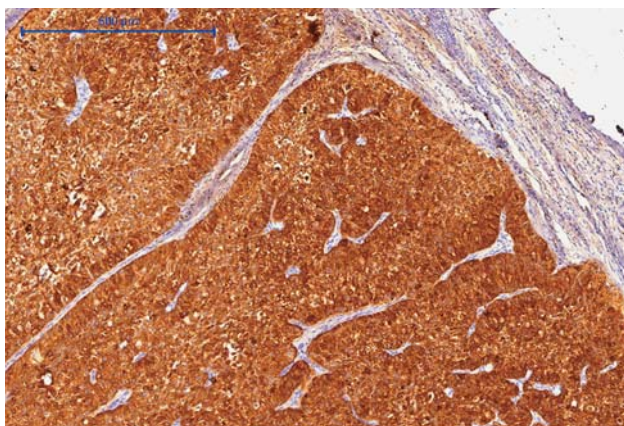


Рис. 9. Иммуногистохимический препарат, $\times 200$, выраженная диффузная реакция с общим цитокератином.

следованных лимфатических узлах (парапанкреатические) метастазов рака нет (pN_0). Стадия IA.

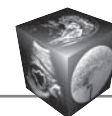
Больная выписана с рекомендацией наблюдения у онколога и проведения химиотерапии.

Дифференциальную диагностику ВПО ЖП следует проводить с гнойным холангитом, холангиокарциномой и билиарными муцинозными кистозными опухолями (МКО) [2, 5, 9]. Для ВПО ЖП и рецидивирующего гнойного холангита характерны неполная обструкция желчных протоков и внутрипросветные массы. В таких случаях необходимо проведение холангиоскопии. Холангиокарцинома часто представлена в виде единичного опухолевого узла с расширением верхней части протока. ВПО ЖП обычно представлена как мультифокальное папиллярное поражение с обоими концами желчного протока с его дилатацией с или без видимой продукции муцина. Подавляющее большинство пациентов с МКО составляют женщины; 90% случаев опухоли гистологически доброкачественная с обязательным наличием овариоподобной стромы.

Прогноз ВПО ЖП не ясен, несомненно, у пациентов без инвазивного компонента прогноз более благоприятный по сравнению с ВПО ЖП в сочетании с инвазивной карциномой.

Список литературы / References

1. Terada T., Mitsui T., Nakanuma Y. et al. Intrahepatic biliary papillomatosis arising in nonobstructive intrahepatic biliary dilatations confined to the hepatic left lobe. *Am. J. Gastroenterol.* 1991; 86 (10): 1523–1526.
2. Shibahara H., Tamada S., Goto M. et al. Prognostic features of mucin-producing bile duct tumors. Two histopathologic categories as counterparts of pancreatic intraductal papillary-mucinous neoplasms. *Am. J. Surg. Pathol.* 2004; 28 (3): 327–338.
3. Kuo C., Changchien C., Wu K. et al. Mucin-producing cholangiocarcinoma: clinical experience of 24 cases in 16 years. *Scand. J. Gastroenterol.* 2005; 40 (4): 455–459.
4. Yeh T., Tseng J., Chiu C. et al. Cholangiographic spectrum of intraductal papillary mucinous neoplasm of the bile ducts. *Ann. Surg.* 2006; 244 (2): 248–253.
5. Bosman F.T. WHO Classification of tumors of the digestive system. Lyon, 2010. 417 p.
6. Rocha F.G., Lee H., Katabi N. et al. Intraductal papillary neoplasm of the bile duct: a biliary equivalent to intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas? *Hepatology.* 2012; 56 (4): 1352–1360.
7. Wan X.-S., Xu Y.-Y., Qian J.-Y. Intraductal papillary neoplasm of the bile duct. *Wld J. Gastroenterol.* 2013; 19 (46): 8595–8604.
8. Kuwatani M., Kawakami H., Zen Y. et al. Difference from bile duct cancer and relationship between bile duct wall thickness and serum IgG/IgG4 levels in IgG4-related sclerosing cholangitis. *Hepato-Gastroenterology.* 2014; 61: 1852–1856.



9. Kitano M., Kamata K., Imai H. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for pancreatobiliary diseases. *Dig. Endosc.* 2015; 27: 60–67.
10. Lee S.S., Kim M., Lee S.K. et al. Clinicopathologic review of 58 patients with biliary papillomatosis. *Cancer.* 2004; 100 (4): 783–793.
11. Yoon H.J., Kim Y.K., Jang K.T. et al. Intraductal papillary neoplasm of the bile ducts: description of MRI and added value of diffusion-weighted MRI. *Abdom. Imaging.* 2013; 38 (5): 1082–1090.
12. Chung Y.E., Kim M.J., Park Y.N. et al. Varying appearances of cholangiocarcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2009; 29: 683–700.
13. Kim K.M., Lee J.K., Shin J.U. et al. Clinicopathologic features of intraductal papillary neoplasm of the bile duct according to histologic subtype. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107: 118–125.
14. Song F., Zhou J., Shi Y. et al. Value of MR imaging in the diagnosis of intraductal papillary neoplasm of the bile duct. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2015; 37: 57–62.
15. Wolf H.K., Garcia J.A., Bossen E.H. Oncocytic differentiation in intrahepatic biliary cystadenocarcinoma. *Mod. Pathol.* 1992; 5: 665–668.
16. Martin R.C., Klimstra D.S., Schwartz L. et al. Hepatic intraductal oncocytic papillary carcinoma. *Cancer.* 2002; 95: 2180–2187.
17. Spector S.A., Bejarano P.A., Amortegui J.D. et al. Intraductal oncocytic papillary neoplasm of the extrahepatic biliary tree: first report. *Am. Surg.* 2004; 70 (1): 55–58.
18. Terada T., Taniguchi M. Intraductal oncocytic papillary neoplasm of the liver. *Pathol. Internat.* 2004; 54: 116–123.
19. Tabibian J.H., Lassman C.R., Margolis D.J. et al. Intraductal oncocytic papillary neoplasm of the liver: case and review of a rare variant. *Ann. Hepatol.* 2008; 7: 168–173.
20. Lee S., Kim Y.S., Lee W.J. et al. Intraductal oncocytic papillary neoplasm of the bile duct: ultrasonography and CT findings with pathological correlations. *Clin. Radiol.* 2009; 64: 841–844.
21. Nakanishi Y., Zen Y., Hirano S. et al. Intraductal oncocytic papillary neoplasm of the bile duct: the first case of peribiliary gland origin. *J. Hepatobil. Pancreat. Surg.* 2009; 16: 869–873.
22. Tanaka M., Fukushima N., Noda N. et al. Intraductal oncocytic papillary neoplasm of the bile duct: clinicopathologic and immunohistochemical characteristics of 6 cases. *Hum. Pathol.* 2009; 40: 1543–1552.
23. Cocieru A., Kesha K., El-Fanek H. et al. Hepatic intraductal oncocytic papillary carcinoma. *Am. J. Surg.* 2010; 199: e57–58.
24. Watanabe A., Suzuki H., Kubo N. An Oncocytic Variant of Intraductal Papillary Neoplasm of the Bile Duct that Formed a Giant Hepatic Cyst. *Rare Tumors.* 2013; 5 (3): e30.