DOI: https://doi.org/10.17650/2618-7019-2025-8-4-63-66

CC BY 4.0

РЕДКОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ АГРЕССИВНОЙ ГЕПАТОХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ С РАННИМИ ОТДАЛЕННЫМИ МЕТАСТАЗАМИ

Закурдаев Е. И., Чижиков Н. П., Багателия З. А., Дроздов П. А.

ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5

Контакты: Евгений Иванович Закурдаев *zakurdaevei@botkinmoscow.ru*

Гепатохолангиокарцинома является редкой злокачественной опухолью печени, для которой характерно сложное строение и агрессивное течение. Один из способов лечения – трансплантация печени, но из-за нехватки трансплантата во всем мире и поздней диагностики данной опухоли к такому шагу прибегают только в случае полной уверенности эффективности лечения, чего не стоит ожидать в случае гепатохолангиокарциномы. Есть и другие методы лечения, но они менее эффективны.

В описанном клиническом случае у женщины, 59 лет, на протяжении многих лет страдавшей циррозом печени в исходе вирусного гепатита С, в апреле 2025 г. диагностирован рак печени без морфологической верификации, в июне того же года выполнена трансплантация печени. Операционный материал исследован в отделении патологической анатомии, на основании гистологического и иммуногистохимического исследований верифицирована гепатохолангиокарцинома с ведущим агрессивным компонентом холангиокарциномы. Спустя 2 мес после трансплантации у пациентки были обнаружены отдаленные метастазы.

Ключевые слова: рак печени, гепатоцеллюлярная карцинома, холангиокарцинома, гепатохолангиокарцинома

Для цитирования: Закурдаев Е. И., Чижиков Н. П., Багателия З. А., Дроздов П. А. Редкое клиническое наблюдение агрессивной гепатохолангиокарциномы с ранними отдаленными метастазами. Онкопатология 2025;8(4):63–6. DOI: https://doi.org/10.17650/2618-7019-2025-8-4-63-66

Case report of rare aggressive hepatocholangiocarcinoma with early distant metastases

Zakurdaev E. I., Chizhikov N. P., Bagatelia Z. A., Drozdov P. A.

S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Evgeniy Ivanovich Zakurdaev *zakurdaevei@botkinmoscow.ru*

Hepatocholangiocarcinoma is a rare malignant liver tumor characterized by its structural complexity and aggression. One possible treatment option is liver transplant, but due to worldwide shortage of transplants and difficulties with early diagnosis, transplantation is an option only when successful treatment is possible, and this is not so in case of hepatocholangiocarcinoma. Other treatments are also available, but they are less effective.

In the described clinical case, a 59-year-old woman, who had suffered from cirrhosis for many years due to viral hepatitis C, has been diagnosed with liver cancer without morphological verification in April 2025. She then underwent a liver transplant in June 2025 due to verified cancer. The surgical specimen was examined in the pathology department, and histological and immunohistochemical studies confirmed intrahepatic cholangiocarcinoma with a leading aggressive cholangiocarcinoma component. Two months after the transplant, the patient was diagnosed with distant metastases.

Keywords: liver cancer, hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, hepatocholangiocarcinoma

For citation: Zakurdaev E. I., Chizhikov N. P., Bagatelia Z. A., Drozdov P. A. Case report of rare aggressive hepatocholangiocarcinoma with early distant metastases. Onkopatologiya = Oncopathology 2025;8(4):63–6. (In Russ.). DOI: https://doi.org/10.17650/2618-7019-2025-8-4-63-66

ВВЕДЕНИЕ

Гепатохолангиокарцинома является редкой злокачественной опухолью печени сложного строения, на долю которой приходится 0,4–14 % всех злокачественных опухолей печени. Она сочетает в себе как гепатоцеллюлярную карциному, так и холангиокарциному, причем последняя более агрессивная и хуже реагирует на лечение [1–4].

Один из способов лечения гепатохолангиокарциномы – резекция печени с последующей трансплантацией, дающая выживаемость даже бóльшую, чем при резекции без последующей трансплантации [4–6].

Однако помимо нехватки трансплантатов существует проблема слишком поздней диагностики гепатохолангиокарциномы, когда значительная часть пациентов уже не подлежат ни пересадке, ни резекции [5–8].

Другими способами лечения гепатохолангиокарцином являются резекция печени без трансплантации, трансартериальная химиоэмболизация, радиочастотная абляция, но они менее эффективны [5–7, 10].

С учетом нехватки трансплантатов печени и неблагоприятного прогноза гепатохолангиокарцином проведение дифференциальной диагностики с гепатоцеллюлярной карциномой приобретает первостепенное значение [4, 10].

Морфологическая диагностика рака печени зачастую осложнена малым объемом биопсийного материала, обширными некрозами опухоли, затрудняющими объективный анализ [8, 10].

В нашей онкологической практике встретилось интересное клинико-морфологическое наблюдение крайне агрессивной гепатохолангиокарциномы с ранними отдаленными метастазами, которое, на наш взгляд, интересно и поучительно как в практическом, так и в научном плане.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка, *59 лет, на протяжении многих лет страдала циррозом печени в исходе вирусного гепатита С. В апреле 2025 г. при дообследовании клинически диагностирован рак печени без морфологической верификации диагноза. Спустя короткое время, в июне 2025 г., выполнена трансплантация печени по поводу диагностированного рака.*

Операционной материал удаленной печени отправлен в патологоанатомическое отделение больницы. При макроскопическом исследовании операционного материала определены размеры печени – 29 × 18 × 12 см, на всем протяжении она была представлена мелкими желтовато-серыми узелками диаметром от 0,5 до 1 см. В правой доле печени имелось 3 крупных опухолевидных узла серо-коричневого цвета с нечеткими краями размерами 2,0 × 2,5; 3,5 × 3,0 и 3,0 × 2,5 см.

При микроскопическом исследовании ткань печени имела картину микронодулярного цирроза с многочисленными диспластическими узелками. Три крупных узла правой доли печени оказались злокачественной опухолью, один из узлов был в состоянии некроза, что затруднило проведение патоморфологической диагностики. Микроскопически опухоль имела железисто-солидное строение из атипичных клеток с обильной эозинофильной цитоплазмой и плеоморфными гиперхромными ядрами с видимыми нуклеолами, большим количеством митозов и апоптотических телец (рис. 1).

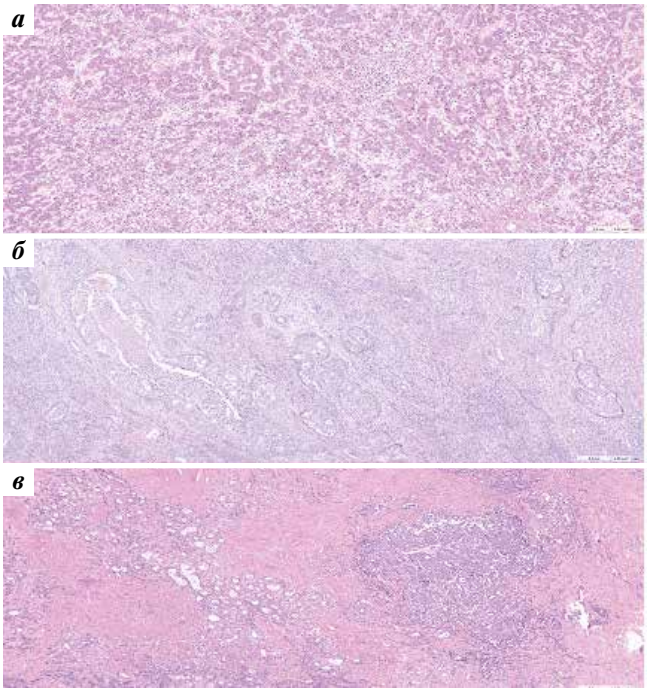


Рис. 1. *Гистологическая картина опухоли печени: а – гепатоцеллюлярная карцинома; б – холангиокарцинома; в – участок смешанного строения гепато- и холангиокарциномы. Окраска гематоксилином и эозином, ×100*

Fig. 1. *Histology of hepatic tumor: a – hepatocellular carcinoma; б – cholangiocarcinoma; в – mixed area with hepato- and cholangiocarcinoma. Hematoxylin and eosin staining, ×100*

Строма опухоли отличалась выраженной десмопластической реакцией. В ткани отмечены комедонекрозы, а также обширные некрозы с регрессом опухолевых клеток, которые в некоторых местах имели признаки организации с гиалинозом. Микроскопически обращало на себя внимание наличие многочисленных эмболов опухоли в кровеносных сосудах. Для уточнения гистогенеза выполнено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с панелью следующих антител: CK7 (sp52), CK20 (sp33), CK19 A53-B/A2.26, HepPar1 (OCH1E5), глипикан 3 (GC33), TTF1 (8G7G3/1), CDX2 (EPR2764Y), CD56 (MRQ-42), синаптофизин (sp11), хромогранин А (LK2H10), Ki-67 (30-9). Все использованные антитела произведены компанией Roche, окрашивание проводилось с помощью аппарата Ventana BenchMark ULTRA.

Результаты исследования показали: на бóльшем протяжении (90 %) опухоли ее клетки экспрессировали CK19, CK7, CK20, но не HepPar1. В 10 % опухоли

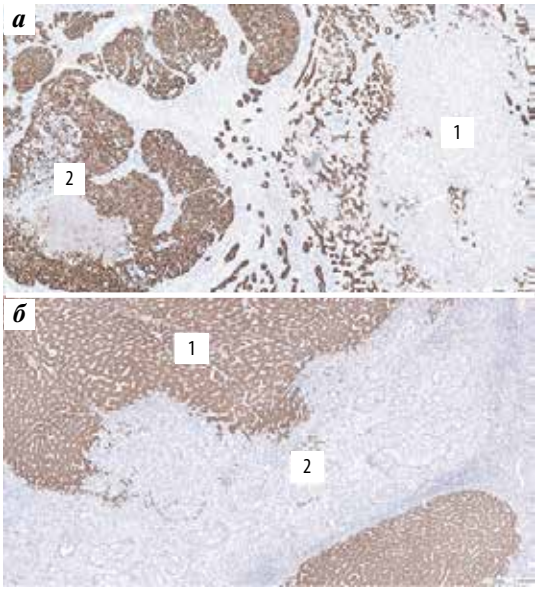


Рис. 2. *Иммунофенотип опухоли печени: а – реакция с HepPar1; б – реакция с CK19; 1 – гепатоцеллюлярная карцинома; 2 – холангиокарцинома. Иммуногистохимическое окрашивание, ×100*

Fig. 2. *Immunophenotype of hepatic tumor: a – HepPar1 stain; б – CK19 stain; 1 – hepatocellular carcinoma; 2 – cholangiocarcinoma. Immunohistochemistry, ×100*

картина была обратной: отмечена экспрессия HepPar1 при отсутствии экспрессии цитокератинов (рис. 2).

Клетки опухоли показали отрицательную реакцию с TTF1, CDX2, глипиканом 3, CD56, синаптофизином и хромогранином А. Индекс пролиферации Ki-67 опухолевых клеток составил около 25–30 %. Данный иммунофенотип соответствовал гепатохолангиокарциноме с ведущим агрессивным компонентом холангиокарциномы.

Спустя 2 мес после трансплантации печени у пациентки обнаружены метастазы в мягких тканях левого бедра и правом легком, которые имели схожий с первичной опухолью печени иммунофенотип.

ОБСУЖДЕНИЕ

Гепатохолангиокарцинома – злокачественная опухоль печени, которая имеет компоненты гепатоцеллюлярной карциномы и холангиокарциномы, при этом выраженность того или иного компонента во многом определяет прогноз заболевания [3–4, 6, 10]. Хорошо известно, что гепатохолангиокарциномы с ведущим компонентом холангиокарциномы более агрессивны и хуже реагируют на лечение [4]. В описанном клиническом наблюдении подобная опухоль уже через 2 мес после трансплантации печени рецидивировала в виде метастазов в правом легком и мягких тканях левого бедра.

Сложность патоморфологической диагностики рака печени заключается в том, что гепатоцеллюлярная карцинома может иметь псевдожелезистое строение, которое легко перепутать с холангиокарциномой. Поэтому при кажущейся простоте гистологического строения злокачественной опухоли печени целесообразно проводить ИГХ-исследование для объективизации патоморфологической диагностики [8].

Для проведения дифференциальной ИГХ-диагностики гепатоцеллюлярной карциномы с холангиокарциномой использовались антитела билиарной (CK7, CK19) и гепатоцеллюлярной дифференцировки (HepPar1, глипикан 3). Метастатическая природа опухоли печени исключалась посредством TTF1 (аденокарцинома легкого), CK20, CDX2 (аденокарцинома желудочно-кишечного тракта), CD56, синаптофизина и хромогранина А (нейроэндокринные опухоли).

Иммуногистохимическая верификация гепатохолангиокарцином затрудняется возможностью потери экспрессии маркеров гепатоцеллюлярной и холангиоцитарной дифференцировки, а также возможной их перекрестной реакцией [10]. Так, в гепатоцеллюлярной карциноме экспрессия HepPar1 может отсутствовать в 15–25 % наблюдений, аргиназы 1 – в 5–15 %, глипикана 3 – в 20–50 %, а α-фетопртеина – в 70 %. Холангиокарциномы в 5 % случаев реагируют на гепатоцитарные маркеры, а в 28 % экспрессируют CDX2 [9].

Гепатохолангиокарцинома иногда экспрессирует нейроэндокринные маркеры (CD56, синаптофизин, хромогранин А), в этом случае ее легко перепутать с нейроэндокринным раком [6]. Ранее такие опухоли классифицировались как гепатохолангиокарциномы с признаками стволовых клеток [7].

Из-за редкости заболевания молекулярный профиль гепатохолангиокарцином до конца не изучен. Немного исследованы альтерации в генах *TP53*, *ARID1A/2*, *BAP1*, *PIK3CA*, *RB1*, но о глубоком понимании биологии опухоли речи не идет [1, 4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гепатохолангиокарцинома является самым агрессивным типом рака печени. Эту опухоль часто диагностируют уже на стадии метастазов. Факторы риска – вирусный гепатит В и С, цирроз печени, злоупотребление алкоголем, хронические заболевания желчевыводящих путей. Морфологическая диагностика гепатохолангиокарцином не так проста, как кажется, и должна обязательно включать широкую диагностическую ИГХ-панель. Методами лечения гепатохолангиокарцином остаются хирургия и химиотерапия. Изучение молекулярного профиля поможет глубже понять биологию опухоли и разработать новые виды лекарственной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Choi J.H., Ro J.Y. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: an update on pathology and diagnostic approach. Biomedicines 2022;10(8):1826. DOI: 10.3390/biomedicines10081826
2. Colangelo M., Di Martino M., Polidoro M.A. et al. Management of intrahepatic cholangiocarcinoma: a review for clinicians. Gastroenterol Rep (Oxf) 2025;13:goaf005. DOI: 10.1093/gastro/goaf005
3. Terashima T., Harada K., Yamashita T. Diagnosis, clinical characteristics, and treatment of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. Jpn J Clin Oncol 2025;55(4):327–33. DOI: 10.1093/jjco/hyaf029
4. Ye L., Schneider J.S., Ben Khaled N. et al. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: biology, diagnosis, and management. Liver Cancer 2023;13(1):6–28. DOI: 10.1159/000530700
5. Mejia J.C., Pasko J. Primary liver cancers: intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma. Surg Clin North Am 2020;100(3):535–49. DOI: 10.1016/j.suc.2020.02.013
6. Guo C., He Y., Shi Z., Wang L. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma in a middle-aged patient: a case report and review of therapeutic approaches. Int J Surg Case Rep 2025;129:111165. DOI: 10.1016/j.ijscr.2025.111165
7. Verza L., Rosas C., Neves G. et al. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma with stem cell features – case report. Case Rep in Clin Med 2018;7:526–31. DOI: 10.4236/crcm.2018.710046
8. Mocan L.P., Rusu I., Melincovici C.S. et al. The role of immunohistochemistry in the differential diagnosis between intrahepatic cholangiocarcinoma, hepatocellular carcinoma and liver metastasis, as well as its prognostic value. Diagnostics (Basel) 2023;13(9):1542. DOI: 10.3390/diagnostics13091542
9. Guedj N., Beaufrère A. Combined hepatocellular carcinoma-cholangiocarcinoma. Available at: https://www.pathologyoutlines.com/topic/livertumorcombinedHCCcholangio.html
10. Vij M., Veerankutty F.H., Rammohan A., Rela M. Combined hepatocellular cholangiocarcinoma: a clinicopathological update. World J Hepatol 2024;16(5):766–75. DOI: 10.4254/wjh.v16.i5.766

Вклад авторов
Закурдаев Е. И.: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, написание статьи;
Чижиков Н. П., Дроздов П. А.: сбор и обработка материала, написание статьи;
Багателия З. А.: редактирование статьи.
Authors' contributions
Zakurdaev E. I.: study concept and design, collection and analysis of the material, article writing;
Chizhikov N. P., Drozdov P. A.: collection and analysis of the material, article writing;
Bagatelia Z. A.: article editing.

ORCID авторов / ORCID of autors
Закурдаев Е. И. / Zakurdaev E. I.: https://orcid.org/0000-0001-8613-9609
Чижиков Н. П. / Chizhikov N. P.: https://orcid.org/0009-0004-0584-8657
Багателия З. А. / Bagatelia Z. A.: https://orcid.org/0000-0001-9292-745X
Дроздов П. А. / Drozdov P. A.: https://orcid.org/0000-0001-8016-1610

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.
Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 17.12.2025. **Принята к публикации:** 18.01.2026. **Опубликована онлайн:** 30.01.2026.
Article submitted: 17.12.2025. **Accepted for publication:** 18.01.2026. **Published online:** 30.01.2026.