ПРОТОКОЛ МАКРОСКОПИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПЕЧЕНИ, ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ, ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ,

ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения Красноярское краевое патолого-анатомическое бюро

Заведующий лабораторией электронной микроскопии

Гаппоев С.В.©

**Пункционная биопсия печени**

Основным показанием для выполнения пункционной биопсии печени является диагностика и стадирование диффузных заболеваний её паренхимы — гепатитов различной этиологии, цирроза, аутоиммунных поражений, метаболических изменений, реакций отторжения трансплантата. Реже биопсия выполняется по поводу очаговых заболеваний печени — опухолей и опухолеподобных процессов.

Поскольку клинические данные играют важнейшую роль в постановке диагноза, документы, сопровождающие биоптат должны содержать самую полную информацию о больном: анамнез заболевания; полный спектр выполненных лабораторных исследований; дифференциальный диагностический ряд, выстроенный врачом клинической специальности, направившим препарат на исследование. В направлении биопсии, взятой из очагового поражения печени, должны быть данные об имеющихся у больного в анамнезе злокачественных заболеваниях, результатах предыдущих гистологических исследований и данные инструментальных методов исследования.

Глубина исследования биоптата напрямую зависит от диагноза, по поводу которого выполнена биопсия. Препараты, полученные для стадирования хронических заболеваний печени, в большинстве своём нуждаются лишь в гистологическом исследовании с применением ряда гистохимических окрасок. Биоптаты, забранные с целью диагностики опухолевых заболеваний, зачатую требуют проведения иммуногистохимического исследования. В свою очередь для диагностики тезаурисмозов необходимо приготовление криостатных срезов и электронно-микроскопическое исследование.

Для проведения гистологического исследования биоптаты фиксируют согласно классической методике, в 10% нейтральном забуференном формалине. Этот фиксатор при последующей гистологической обработке позволит получить широкий спектр гистохимических окрасок, необходимых для всесторонней оценки гепатобиоптата. Вследствие своего малого размера, полученный при пункционной биопсии материал, крайне чувствителен к высыханию, поэтому должен быть погружен в фиксирующую жидкость сразу после забора.

Исследование начинается с описания присланного материала. Количество фрагментов, а также размер каждого из них описывается в протоколе исследования. Для диагностики диффузных заболеваний печени идеальным считается биоптат длиной 3 см, полученный иглой G16. (AASLD POSITION PAPER 2009 Liver Biopsy. Don C. Rockey, Stephen H. Caldwell, Zachary D. Goodman, Rendon C. Nelson, and Alastair D. Smith.) Биопсия, забранная для диагностики очаговых поражений печени, не имеет рекомендованных размеров. Она считается адекватной, если получена опухолевая ткань необходимая для постановки диагноза. Биопсии, полученные от больных циррозом печени часто подвержены выраженной фрагментации. Для морфологического исследования следует забрать все, даже самые мелкие фрагменты. Нормальный цвет биоптата – красно-коричнневый, изменение его цвета говорит о наличии патологии. Желтый цвет может указывать на стеатоз, белый – на наличие опухоли, зеленый – на выраженный холестаз, тёмно-коричневый – на перегрузку ткани железом.

Методики гистологической окраски препаратов могут отличаться в разных лабораториях, в зависимости от предпочтений. Рутинная окраска гематоксилином и эозином дополняется одной из окрасок визуализирующих соединительную ткань — трихромной окраской по Массону или Ван-Гизон. Для выявления ретикулиновых волокон выполняется импрегнация срезов солями серебра. Окраска срезов PAS позволяет визуализировать базальные мембраны желчных протоков, что особенно полезно при заболеваниях сопровождающихся их деструкцией, таких как первичный билиарный цирроз. Также PAS визуализирует скопления в цитоплазме гепатоцитов сложных углеводов, окрашивает фибрин, патогенные грибы и амебы. Окраска PAS после обработки срезов диастазой позволяетвыявить в цитоплазме перипортальных гепатоцитов характерные глобулы,появляющихся в печени при недостатке альфа-1-антитрипсина.

В ряде случаев — исходя из клинических данных и результатов исследования рутинных окрасок — требуется применение специфических окрасок. Для выявления скопления в ткани печени меди производится окраска орсеином, для идентификации железа — окраска по Перлсу, отложения амилоида окрашивают Конго красным, микобактерии туберкулеза — по Циль-Нильсену. Эти окраски следует производить параллельно с заведомо положительным внешним контролем.

При наличии у больного клинической картины острой печеночной недостаточности или нарушении работы трансплантата результат гистологического исследования клиническому врачу должны быть представлен в кротчайшие сроки. В таких случаях лаборант готовит несколько стекол со срезами, но в первую очередь окрашивает одно из них гематоксилином и эозином. Окрашенное стекло незамедлительно передается патологу для первичной оценки. Только после этого продолжается работа с дополнительными окрасками.

Биопсии, полученные от больных с очаговыми поражениями печени, исследуются иным образом. Из препарата первоначально получают несколько срезов окрашенных гематоксилином и эозином. С биопсией следует работать крайне аккуратно, не выполняя лишних срезов, сберегая его для возможных дальнейших исследований. Если в представленных первоначально срезах опухоль не обнаружена, производится выполнение серийных срезов, пока она не будет найдена. При этом необходимо учитывать вероятность того, что биопсия получена из доброкачественной опухоли или гиперпластического псевдоопухолевого процесса, мало отличимого от нормальной ткани печени. При полном отсутствии опухоли в препарате – следует поставить вопрос о проведении повторной биопсии.

Если опухоль обнаружена, может потребоваться проведение специфических гистохимических окрасок или иммуногистохимического исследования. Иммуногистохимическое исследование применяется для дифференциальной диагностики гепатоцеллюлярной карциномы от холангиокарциномы, отличия первичных злокачественных опухолей печени от опухолей метастатического характера, а также определения очага первичного опухолевого роста при метастатическом поражении.

Исследование препаратов полученных методом окраски криостатных срезов не применяется в общей практике оценки гепатобиопсий, поскольку эти препараты, имеют худшее гистологическое качество, чем приготовленные путем классической проводки. Это связано с артифициальными изменениями, наблюдающимися в препаратах после заморозки материала. Однако имеется несколько показаний для проведения данного исследования. Во-первых, это диагностика патологических процессов, сопровождающиеся отложением в тканях липидов. Выявление жиров в препаратах прошедших классическую гистологическую проводку невозможно, поскольку спирты и ксилол являются для этих веществ растворителями и полностью удаляют их из тканей. Потому липиды принято визуализировать методом окраски криостатных срезов суданом или шарлахом.

Этот метод следует применять в диагностике таких, угрожающих жизни больного состояний, как синдром Рейе у детей, и острый жировой гепатоз беременных. Гистологически эти синдромы проявляющиеся картиной диффузного микровезикулярного стеатоза. Кроме того исследования криостатных срезов окрашенных для выявления липидов проводится для диагностики тезаурисмозов сопровождающиеся накоплением в ткани печени жиров или порфиринов. Оценка криостатных срезов окрашенных гематоксилином и эозином применяется при срочном исследование состояния печени донора и при интраоперационном исследовании поражения печени.

Для проведения исследования криостатных срезов необходимо сразу после получения биоптата поместить его на смоченную изотоническим раствором салфетку, расположенную в контейнере, плотно закрыть крышку и незамедлительно доставить материал в лабораторию.

Электронная микроскопия имеет ограниченную роль в исследовании гепатобиоптатов. Основным её применением является диагностика заболеваний обмена веществ с поражением печени (болезнь Фабри, гликогенозы II и IV типов, болезнь Гоше, синдром Дабина-Джонса). Чаще всего это исследование необходимо в педиатрической патологии. Для этого часть биоптата длиной 1-2 мм должна быть отделена от нефиксированного, только что полученного фрагмента печени, и помещена в специальный фиксирующий раствор — 4%глютаральдегид. ***(LIVER PATHOLOGY An Atlas and Concise Guide Arief A. Suriawinata, MD Swan N. Thung, MD)***

Из образцов ткани печени фиксированных в формалине и даже залитых в парафин возможно проведение исследования количественного содержания меди, при подозрении на болезнь Уилсона, а также количественное определение железа при заболеваниях сопровождающихся его накоплением. Эти исследования выполняются в специализированных лабораториях.

**Вариант макроскопического описания макропрепарата полученного при гепатобиопсии.**

**Пример №1.**

*На исследование доставлен биоматериал в пластиковом контейнере, наполненном 10% нейтральным забуференным формалином с соответствующей маркировкой и направлением на исследование в которых обозначены номер истории болезни, Ф.И.О. Пациента, входящий диагноз «Хронический вирусный гепатит С». Препарат представлен двумя фрагментами ткани, получеными методом пункционной биопсии, длиной 1,2 см и 0,5 см, диаметром около 0,1 мм. Биоптаты красно-коричневого цвета. Материал полностью забран для проведения гистологического исследования.*

**Пример №2.**

*На исследование доставлен биоматериал в пластиковом контейнере, наполненном 10% нейтральным забуференным формалином с соответствующей маркировкой и направлением на исследование в которых обозначены номер истории болезни, Ф.И.О. Пациента, входящий диагноз : «Гепатит неясной этиологии? Болезнь Фабри?». Препарат представлен фрагментом ткани, полученым методом пункционной биопсии, длиной 1,1 см, диаметром около 0,1 мм. Биоптат желтого цвета. Поскольку входящий диагноз предпологает заболевание обмена веществ, для электронно-микроскопического исследования от присланного препарата отделен фрагмент длинной 0,2 см. Оставшийся материал полностью забран для проведения гистологического исследования.*

**Пример №3.**

*На исследование доставлен биоматериал в пластиковом контейнере, наполненном 10% нейтральным забуференным формалином с соответствующей маркировкой и направлением на исследование в которых обозначены номер истории болезни, Ф.И.О. пациента. Препарат представлен пятью мелкими фрагментами ткани, получеными методом пункционной биопсии, длиной от 0,2 до 0,5 см, диаметром около 0,1 мм. Биоптаты бело-серого цвета. Материал полностью забран для проведения гистологического исследования.*

**Краевая биопсия печени.**

Краевая биопсия печени — обычно небольшой фрагмент ткани печени, полученный с диагностической целью при лапараскопическом или лапаротомическом оперативном вмешательстве. Количество и размер препаратов присланных на исследование описываются в протоколе исследования. При достаточной величине фрагмента проводят его вырезку — выполняются серийные срезы перпендикулярно поверхности капсулы, толщиной 0,2-0,3 см.

**Частичная резекция печени.**

Частичная резекция печени выполняется по поводу её очаговых поражений — первичных опухолей или метастазов, непаразитарных и паразитарных кист, абсцессов и гематом. Степень резекции при частичной гепатэктомии сильно варьирует — материал может быть представлен образцами малого размера, полученными методом краевой резекции, либо крупными фрагментами — целыми сегментами и долями печени. Препарат может быть получен путем типичной (анатомической) или атипичной (неанатомической) резекции.

В основе анатомической резекции печени лежат особенности строения желчного дерева и кровоснабжения органа. Эти особенности были описаны в 1953 году французским анатомом и хирургом Клодом Куино, а после изучены и дополнены множеством других исследователей. Согласно анатомическому принципу печень разделена на сегменты, каждый из которых имеет независимую систему оттока желчи и замкнутую систему кровоснабжения. Удаление участка печени по границам обозначенных сегментов не приводит к нарушению кровотока и дренирования желчи в оставшейся ткани. (Surg Clin N Am 84 (2004) 543–561 Segment-oriented approach to liver resection K.H. Liau, L.H. Blumgart, R.P. DeMatteo)

Терминалогия в анатомическом строении и названиях оперативных вмешательств в США и Европе долгое время была различна. В России использывалась Европейская классификация операций на печени, основанная на антомической классификации Куино. В 2000 году Терминологическим Комитетом Международной ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов (IHРВА) была разработана единая классификация строения и анатомических резекций печени. Она учитывает анатомическое деление печени на сегменты как на основе архитектуры желчных протоков и ветвей печеночной артерии, так и альтернативное деление, основанное на анатомии воротной вены. (2) Возможные варианты анатомических резекций печени включают различные вариации от сегментэктомий и бисегментэктомий, до удаления целых долей печени — гемигепатэтомий. **(J Hepatobiliary Pancreat Surg (2005) 12:351–355 Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system Steven M. Strasberg)**

Неанатомическая резекция печени — удаление части печени, выполняемое не по границам сегментов. В данное время этот вид оперативного вмешательства не имеет четко установленной классификации. К неанатомическим резекциям относятся, например: частичное удаление сегмента печени, периопухолевая резекция, краевая и клиновидная резекция, в литературе также можно встретить такие термины как кавальная и портальная резекция печени.

Рядом авторов было доказано преимущество анатомической резекции над неанатомической при удалении опухолевых поражений печени, как первичной так и метастатической природы. Эти преимущества заключаются в меньшей частоте обнаружения опухолевого роста в крае резекции после анатомических резекций. Также анатомическая резекция обеспечивает удаление потенциальных микрометастазов, поскольку удаляется относительно замкнутая зонакровоснабжения опухоли.

Перед началом работы с материалом патологу следует ознакомиться с содержанием документации, сопровождающей образец. Направление на патологоанатомическое исследование должно содержать полный спектр информации, необходимой для проведения корректного исследования:

* Диагноз, по поводу которого был удален фрагмент печени, а также информация о сопутствующих заболеваниях.
* Название оперативного вмешательства, данные о том, какие сегменты были удалены. Если операция имела какие-либо особенности необходимо предоставить протокол операции, возможно зарисовывание схемы оперативного вмешательства, в особых случаях может понадобится непосредственное участие в вырезке препарата оперирующего хирурга.
* Данные дополнительных инструментальных методов исследования, описывающих локализацию или характер патологического процесса.
* Информацию о любых оперативных вмешательствах выполненных ранее на печени, результаты гистологического исследования удаленного ранее материала.
* Информацию о проведенном до оперативного вмешательства лечении — радиочастотной абляции, трансартериальной химиоэмболизации, эмболизации воротной вены или адъювантной химиотерапии.
* Удаленные лимфатические узлы разных групп должны быть маркированы соответственно их анатомической локализации и присланы отдельно от основного препарата.

Вырезку препарата можно производить как в нативном, так и фиксированном виде, в зависимости от предпочтения лаборатории и необходимой скорости гистологического заключения. Образцы, длительно фиксированные в формалине уплотняются, что способствует большей точности вырезки, однако формалин проникает в ткань печени плохо, и если прислан большой фрагмент печени, то центр препарата останется нефиксированным даже после длительного нахождения его в формалине.

Работа с препаратом начинается с измерения присланного фрагмента в трех проекциях, а также взвешивания образца. При наличии в образце внепеченочных желчных протоков измеряется их длина и диаметр. При наличии желчного пузыря указывается его размер, толщина стенки и все обнаруженные в нем изменения.

Прежде чем начать вырезку необходимо правильно ориентировать препарат. Для этого необходимо определить поверхность образца покрытую капсулой — она, как правило, гладкая и блестящая.

Все изменения, найденные на капсуле, заносятся в протокол исследования. Выбухания или западения на поверхности печени могут помочь локализовать интрапаренхиматозно расположенные опухоли. Мелкобугристая поверхность говорит о наличие цирроза печени. На капсуле могут быть обнаружен налет фибрина, утолщения, кровоизлияния, дефекты после ранений и травм. Особое внимание следует уделять наличию тканей, спаянных с капсулой — в препарате может определятся фрагмент диафрагмы или сальника, удаленный вместе с участком печени.

Поверхность препарата, представленная паренхимой печени является краем хирургической резекции. Край резекции отличается от капсулы шероховатой неровной поверхностью, имеет кровоизлияния и очаги каутеризации. Морфологически, при применении современных методов диссекции тканей, край резекции представлен смесью бесструктурного детрита, фрагментов клеток, разрушенной соединительной ткани и ректических кровоизлияний. Ультразвуковая и радиочастотная диссекция характеризуется широкой зоной коагуляционного некроза.(МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ, 2012, № 3 Сравнительная морфофункциональная оценка различных способов диссекции печеночной ткани Д.И. Скорый.)

Все поверхности препарата не покрытые капсулой, включая внепеченочные желчные протоки и любые ткани сращенные с капсулой, должны быть маркированы чернилами для индикации в гистологических срезах. Прежде чем наносить чернила поверхность краев резекции необходимо отмыть от крови и тщательно просушить бумажным полотенцем.

Во время вырезки препарата нож нужно ориентировать перпендикулярно краю резекции. Производить параллельные серийные разрезы с длиной шага до одного сантиметра. Если опухоль определяется макроскопически, то первый разрез следует проводить по её центру, а затем от него разрезать препарат к периферии. Поверхность каждого разреза нужно изучить.

**Описывая опухоль в протоколе исследования необходимо отразить:**

* локализацию опухоли (подкапсульная либо интрапаренхиматозная),
* размеры опухоли в трех проекциях, или её диаметр,
* границу опухоли с окружающей тканью печени (опухоль может иметь капсулу, либо не иметь её, граница может быть четкой или нечеткой),
* измерить ближайшее расстояние от края опухоли до края резекции,
* отметить наличие некроза, кровоизлияния или очагов фиброза в опухоли,
* описать цвет опухоли на разрезе,
* определить имеется ли прорастание опухолью сосудов и желчных протоков.

Если образований несколько, необходимо определить их число, затем подобным образом описать каждое из них. При наличии нескольких опухолей следует прибегать к схематичной зарисовке места положения опухолевых узлов и их пространственного отношения друг к другу, к краям резекции, капсуле и воротам печени. Альтернативой схематичной зарисовке является макрофотосъёмка во время препарирования образца. Также следует описать состояние неопухолевой паренхимы печени — её цвет и структуру. Нередко гепатоцелюлярный рак развивается на фоне цирроза печени, в таком случае паренхима органа будет уплотнена, поверхность органа будет бугристой, на разрезе будет представлена множеством узелков разного диаметра.

При вырезке блоков из опухолевого узла следует забрать не менее трех фрагментов для гистологического исследования. Предпочтительно вырезать блоки с периферии опухолевого узла, на границе с неопухолевой тканью печени, поскольку центр опухоли часто имеет некрозы. К тому же периферические отделы узла дают представление о характере роста опухоли, позволяют определить зоны микросокопической инвазии. Если опухоль имеет неоднородную макроскопическую картину, необходимо вырезать блоки из участков различного вида, поскольку опухоль в них может иметь различное гистологическое строение и уровень диференцировки. Эти данные важны — они определяют прогноз течения заболевания.

При метастатическом поражении печени удаленный перпарат часто имеет несколько опухолевых узлов одинакового макроскопического вида. В таком случае нужно забрать по одному блоку из каждого очага опухоли.

Необходимо определить зону максимально близкого расположения опухоли к краю резекции. Если опухоль расположена достаточно близко к краю резекции, необходимо вырезать блок так, чтобы в него попала и опуоль, и маркированный край. Но даже если опухоль далеко от края резекции и макроскопически нет данных за рост опухоли в нем, следует забрать материал из ближайшей к опухоли области края, для исключения микроскопической инвазии.

Если опухоль расположена субкапсулярно и макроскопически имеются признаки её инвазии в капсулу (сращение с капсулой окружающих тканей, нарушение целостности капсулы), из этого участка также должны быть вырезаны блоки. Макроскопически неизмененную, гладкую и блестящую капсулу печени, забирать для гистологического исследования не нужно.

Если макроскопически определяется вростание опухоли в ложе желчного пузыря, из этой области необходимо забрать материал для гистологического исследования. Также нужно вырезать фрагмент стенки желчного пузыря при её макроскопическом изменении. Вырезка блоков из неизмененного желчного пузыря не обязательна.

Участки, в которых имеется макроскопическое подозрение на инвазию опухоли в сосуд или желчный проток должны быть также забраны для исследования. Особенное внимание этому пункту следует уделить при локализации опухоли в области ворот печени. В данном случае необходимо произвести забор блоков из края резекции крупных сосудов и желчных протоков и маркировать их соответсвенно. Также необходимо вырезать блок из края резекции внепеченочных желчных протоков если они имеются в препарате.

Необходимо тщательно исследовать паренхиму печени окружающую опухоль на наличие дополнительных образований, сосуды в ней — на наличие опухолевых эмболов. Следует вырезать не менее двух блоков из неопухолевой паренхимы печени, для всестороннего изучения её состояния. Фрагменты нужно забирать как можно дальше от опухоли, поскольку ткань, расположенная по её периферии часто сдавлена, показывает повышенную степень фиброза и атрофии. Соблюдение этого условия не всегда возможно, поскольку количество неопухолевой паренхимы в препарате зависит от возможности или необходимости хирургической резекции — она может определяться лишь в виде небольшого ободка, окружающего опухоль.

Тщательное исследование лимфатических узлов необходимо для правильной постановки стадии заболевания согласно классификации TNM. Все обнаруженные регионарные лимфатические узлы, даже те, в которых макроскопически не определяется метастатичского поражения, должны быть забраны для гистологического исследования с целью выявления микрометастазов. Лимфатические узлы должны быть маркированы группами, соответственно их анатомической локализации: лимфатические узлы ворот печени, области воротной вены, печеночной артерии, холедоха или пузырного протока.

Количество лимфатических узлов в каждой анатомической локализации должно быть занесено в протокол исследования. Крупные лимфатические узла, из которых получено более 1 блока должны быть маркированы собственным номером и располагаться на отдельном стекле. Это необходимое условие, поскольку окончательное патологоанатомическое заключение должно содержать общее число лимфатических узлов и количество узлов с метастатическим поражением. Отдаленные лимфатические узлы (периаортальные, перидуаденальные) обычно присылают отдельно от основного препарата. Они исследуется также как регионарные лимфатические узлы.

**Ключевые моменты, которые должны быть отражены в патологоанатомическом исследовании при частичной гепатэктомии:**

После макроскопического исследования:

1. Наличие всех органов и частей органов присланных для исследования. Размер и вес препарата.
2. Количество опухолей или неопухолевых поражений. Их размеры, место положения в препарате. Для проксимальной холангиокарциномы указать желчный проток, в котором она расположена, длину поражения.
3. Описать какие структуры вовлечены в опухолевый рост – сосуды и протоки, капсула печени, желчный пузырь, окружающие ткани.
4. Расстояние от края опухоли до ближайшего края резекции.
5. Наличие и количество лимфатических узлов.

После микроскопического исследования:

1. Указать гистологический тип опухоли и степень дифференцировки.
2. Наличие микроскопической инвазии в сосуды, капсулу печени, участки периневрального роста.
3. Наличие или отсутствие метастазов в лимфатические узлы. Указывается общее количество лимфатических узлов и количество узлов имеющих метастазы.
4. Наличие или отсутствие инвазии в краях резекции.
5. Результаты абляции или неоадъювантной терапии, если они проводились до операции.
6. Описать неопухолевую паренхиму печени.

**Вариант макроскопического описания макропрепарата полученного при частичной резекции печени.**

***Пример №1.***

*На исследование доставлен биоматериал в пластиковом контейнере, наполненном 10% нейтральным забуференным формалином с соответствующей маркировкой и направлением на исследование в которых обозначены номер истории болезни, Ф.И.О. пациента. Препарат представлен фрагментом ткани печени, исходя из представленных в направлении данных — выполнена анатомическая резекция печени, удалены VI-VII сегмент. Входящий диагноз «Множественные образования правой доли печени».*

*Размер фрагмента печени 12х10х7 см, масса — 470 г. Край резекции представлен тканью печени тёмно-коричневого цвета, с кровоизлияниями. Край резекции маркирован черной тушью. Капсула печени гладкая, блестящая. На поверхности капсулы определяется возвышение диаметром 1,5 см, белесо-серого цвета, капсула в этой области не изменена. Произведены серийные разрезы присланного препарата перпендикулярно поверхности капсулы. В ткани печени были обнаружены три образования округлой формы. Первое расположено субкапсулярно, диаметром 3,2 см, два расположены интрапаренхиматозно, имеют диаметр 1,8 и 1,5 см. Образования неправильно-округлой формы, эластической концистенции, белесо-серо-розового цвета, имеют четкие границы с окружающей тканью печени но не имеют заметной капсулы. Нет очевидного прорастания опухолью желчных протоков или сосудов. Из образований забраны блоки для гистологического исследования, маркированы: субкапсулярное образование диаметром 3,2 см —* ***№1*** *(3 блока); интрапаренхиматозные образования 1,8 см —* ***№2*** *(1 блок) и 1,5 см —* ***№3*** *(1 блок). Ближайший к краю резекции опухолевый узел расположен на расстоянии 2,5 см. Из этой области края резекции вырезан блок, маркирован* ***№4*** *(1 блок). Окружающая паренхима ткани печени красно-коричневого цвета. Из неопухолевой паренхимы забраны два блока, отдаленно от опухолевых узлов, маркированы* ***№5****.*

***Пример №2.***

*На исследование доставлен биоматериал в пластиковом контейнере, наполненном 10% нейтральным забуференным формалином с соответствующей маркировкой и направлением на исследование в которых обозначены номер истории болезни, Ф.И.О. пациента. Препарат представлен фрагментом ткани печени с желчным пузырем и участком желчного протока, исходя из представленных в направлении данных — выполнена неанатомическая резекция печени, удалена часть правой доли печени. Входящий диагноз – «Опухоль правой доли печени».*

*Размер фрагмента печени — 17х14х10 см, масса — 1290 г. В препарате читается анатомия печени — хорошо определяется нижняя поверхность, на которой расположен желчный пузырь и часть правого общего желчного протока. Главный правый желчный проток маркирован хирургом узлом нити. Поверхность печени мелкобугристая, капсула печени блестящая, без налета. Край резекции расположен на боковой поверхности препарата, он представлен тканью печени тёмно-коричневого цвета, с кровоизлияниями. Правый желчный проток и край резекции маркированы черной тушью.*

*Желчный пузырь размером 7х3х3 см. Серозная оболочка гладкая, блестящая. Без отделения от ткани печени произведено вскрытие желчного пузыря — в его полости определяется 30 мл желчи тёмно-оливкового цвета. Слизистая оболочка желчного пузыря бархатистого вида, пропитана желчью. Толщина стенки желчного пузыря — 0,2 см.*

*Произведены серийные разрезы присланного препарата перпендикулярно краю резекции. В ткани печени обнаружено интрапаренхиматозное опухолевидное образование неправильной формы, размером 9х6х5 см, плотное, белесо-серого цвета, с нечеткими границами от окружающей ткани печени и не имеющее капсулы. Забраны блоки из различных зон макроскопического строения опухоли, из границ опухолевого роста, маркированы* ***№1*** *(3 блока). В центре опухоли определяется формирующееся полостное образование неправильной формы, размером 1,5х1,2х1 см, с жидким мутным содержимым. Для гистологического исследования забран блок из стенки полостного образования, маркирован* ***№2*** *(1 блок). Имеются зоны макросопическески подозрительные в отношении врастания опухоли в кровеносные сосуды и желчные протоки. Из этих зон забраны блоки, маркированы* ***№3*** *(2 блока). Опухоль также растет в непосредственной близости от желчного пузыря, забран материал, маркирован* ***№4*** *(1 блок).*

*Край опухоли расположен от края резекции на расстоянии 1,2 см. Из этой области вырезаны блоки, маркированы* ***№5*** *(3 блока).*

*Длина правого общего желчного протока 1,2 см, диаметр 0,6 см. Забран край резекции протока, маркирован* ***№6*** *(1 блок). Далее проток исследован путем серийных срезов перпендикулярно длине. Просвет протока пуст, стенка протока толщиной до 0,1 см.*

*Окружающая паренхима ткани печени уплотнена, на разрезе «зернистого» вида, от серо-белесого до серо-красного цвета. Из неопухолевой паренхимы забраны два блока, отдаленно от опухолевых узлов, маркированы* ***№7.***

*В области шейки желчного пузыря найден лимфатический узел размером 1,4х,7х0,5 см, забран для исследования, маркирован* ***№8.***

*Отдельно присланы лимфатические узлы ворот печени – три лимфатических узла: 1) размером 2,1х1,4х1,2 см; 2) диаметром 0,9 см; 3) диаметром 0,5 см. Забраны для гистологического исследования, маркированы соответственно –* ***Л/у №1, Л/у № 2, Л/у №3.***

**TNM классификация гепатоцеллюлярного рака печени.**

T – Первичная опухоль.

TX – первичная опухоль не может быть оценена

T0 – отсутствуют признаки первичной опухоли

T1 – единичная опухоль без инвазии в сосуды.

T2 – единичная опухоль с инвазией в сосуды или множественные опухоли, не более чем 5 см по наибольшему размеру.

T3 – множественные опухоли размером 5 см или более, или опухоль вовлекающая крупную ветвь портальной или печеночной вены.

T3a – множественные опухоли размером 5 см или более

T3b – опухоль вовлекающая крупную ветвь портальной или печеночной вены.

T4 – опухоль (либо опухоли) с инвазией соседнего органа, не считая желчного пузыря или с перфорацией висцерального брюшина.

N – регионарные лимфатические узлы. \*

NX – оценка регионарных лимфатических узлов невозможна.

N0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах.

N1 – есть метастазы в регионарных лимфатических узлах.

M – отдаленные метастазы. \*\*

M0 – нет отдаленных метастазов (клиническая характристика).

M1 – есть отдаленные метастазы (должна быть подтверждена гистологически).

\* - для печени регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы ворот печени, печеночные (по ходу собственной печеночной артерии), перипортальные (по ходу портальной вены), лимфатические узлы расположенные по ходу абдоминальной части нижней полой вены, выше уровня впадения в нее почечных вен (за исключением нижних диафрагмальных узлов).

Гистологическое исследование регионарных лимфатических узлов должно включать исследование 3 или более обнаруженных лимфатических узлов. Если все исследованные лимфатические узлы не содержат метастазов, но их число менее 3-х, случай все равно классифицируется как pN0.

\*\* - в патологоанатомическом ответе указывается стадия pM1 – только если отдаленный метастаз доказан гистологическим исследованием. Значения рМ0 или рМх в патологоанатомических заключениях не применяются.

**TNM классификация периферической (внутрипеченочной) холангиокарциномы.**

T – Первичная опухоль.

TX – первичная опухоль не может быть оценена

T0 – отсутствуют признаки первичной опухоли

Tis – карцинома in situ

T1 – единичная опухоль без инвазии в сосуды

T2а – единичная опухоль с инвазией в сосуды

T2b – множественные опухоли с или без инвазией в сосуды

T3 – опухоль перфорирующая висцеральную брюшину или имеет инвазивный рост в соседние внепеченочные структуры.

T4 – опухоль с перидуктальным типом роста.

N – регионарные лимфатические узлы. \*

NX – оценка регионарных лимфатических узлов невозможна.

N0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах.

N1 – есть метастазы в регионарных лимфатических узлах.

M – отдаленные метастазы. \*\*

M0 – нет отдаленных метастазов (клиническая характристика).

M1 – есть отдаленные метастазы (должна быть подтверждена гистологически).

\* Для внутрипеченочной холангиокарциномы правой доли печени регионарными являются лимфатические узлы ворот печени (печеночные? хилярные) (расположенные по ходу общего желчного протока, печеночной артерии, портальной вены и протока желчного пузыря), перидуоденальные и перипанкреатические лимфатические узлы.

Для внутрипеченочной холангиокарциномы левой доли печени регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы ворот печени и желудочно**-печеночные** лимфатические узлы.

Для внутрипеченочной холангиокарциномы распространение в чревные (*расположены по ходу чревного ствола*), периаортальные или **кавальные** лимфатические узлы (*расположены вокруг нижней полой вены*), считается отдаленными метастазами – (М1).

Гистологическое исследование регионарных лимфатических узлов должно включать исследование 3 или более обнаруженных лимфатических узлов. Если все исследованные лимфатические узлы не содержат метастазов, но их число менее 3-х, случай все равно классифицируется как pN0.

\*\* - в патологоанатомическом ответе указывается стадия pM1 – только если отдаленный метастаз доказан гистологическим исследованием. Значения рМ0 или рМх в патологоанатомических заключениях не применяются.

**Гепатэктомия**

Гепатэктомия — полное удаление печени — выполняется в клиниках, где производят операции по пересадке органов. Общие принципы исследования препарата полностью удаленной печени при наличии в ней опухоли соответствуют ранее описанным принципам исследования частично удаленного фрагмента. При отсутствии опухолевого поражения препарат исследуется для подтверждения патологических изменений, которые привели к печеночной недостаточности.

Исследование следует начать с измерения и взвешивания образца. После необходимо тщательно исследовать структуры ворот печени: желчные протоки и сосуды печени. Просветы сосудов нужно проверить на наличие тромбов. Желчные протоки описать — длину и диаметр протоков, изменения их стенки (кистозное расширение или стеноз), содержимое просвета (желчь или конкременты). Все обнаруженные лимфатические узлы забирать на гистологическое исследование. После вырезать блок из области ворот печени, перпендикулярно плоскости ворот. Если в препарате присудствует желчный пузырь — его удаляют и исследуют как после холецистэктомии.

Только после того как исследованы все структуры ворот печени необходимо начать исследование паренхимы.

В протоколе исследования необходимо описать вид паренхимы - цвет, концистенцию и все видимые изменения. При обнаружении очагового образования печень исследуется по протоколам исследования препарата с опухолью. Фрагменты для исследования нужно забирать из обеих долей, особенно обращая внимание на участки отличающиеся от окружающей ткани макроскопически. Общее количество фрагментов забранных из паренхимы печени не имеющей опухолевой патологии должно быть не менее восьми.

**Ключевые моменты, которые должны быть отражены в патологоанатомическом исследовании при полной гепатэктомии:**

1. Наличие органов присланых для исследования. Вес и размер печени.
2. Заболевание которое привело к развитию печеночной недостаточности.
3. Наличие тромбов в просвете сосудов печени.
4. При наличии желчного пузыря — изменения в нем.
5. При наличии опухоли — её гистологический тип, дифференцировка, размер и расположение, инвазия в сосуды и окружающие ткани, вовлечение в опухолевый рост краев резекции и лимфатических сосудов.

**Внепеченочные желчные протоки.**

Билиарная система представляет собой систему протоков, по которым производящаяся гепатоцитами желчь транспортируется в желчный пузырь и двенадцатиперстную кишку. Гепатоциты секретируют желчь в мельчайшие желчные канальцы, они сливаются в междольковые желчные протоки, которые соединяясь, образуют крупные внутрипеченочные протоки. Левый и правый печеночный протоки выходят из печени в области её ворот, где соединяются между собой, образуя общий печеночный проток. К общему печеночному протоку справа подходит проток желчного пузыря. В дистальном отделе общий желчный проток соединяется с протоком поджелудочной железы, а затем вместе они впадают в двенадцатиперстную кишку. Архитектура и длина внепеченочных желчных протоков очень вариабельны. Длина общего печеночного протока колеблется от 1 до 5 см, пузырного протока от 2 до 6 см, общего желчного протока от 5 до 10 см. Диаметр пузырного протока обычно от 4 до 5 мм, общего желчного протока от 5 до 7 мм.

**Проксимальная холангиокарцинома.**

Термин — проксимальная (термин встречающийся в рус. лит по оперативной хир, **(перихилярная? хилусная? – англ. ‘Perihilar CC’)** холангиокарцинома печени используется для обозначения аденокарциномы, возникающей в главных правом и левом желчном протоке, месте их сочленения, а также в общем желчном протоке, выше уровня пузырного протока. Одной из представителей опухолей этой группы является опухоль Клацкина. При удалении проксимальной холангиокарциномы, вместе с желчными протоками часто также удаляется фрагмент печени, расположенный анатомически близко к поражению. (Surg Clin N Am 84 (2004) 543–561 Segment-oriented approach to liver resection K.H. Liau, L.H. Blumgart, R.P. DeMatteo)

Перед началом вырезки препарата необходимо определить края резекции желчных протоков. Маркировка этих краев хирургом во время оперативного вмешательства, например узлом цветной нити, в значительной степени облегчает работу патологоанатома с препаратом. Индикация вовлечения в опухолевый рост главных левой и правой воротной вены или печеночной артерии является важным условием для постановки TNM стадии опухолевого процесса. Если данные структуры присутствуют в удаленном препарате это должно быть отражено в направлении на гистологическое исследование. В препарате вышеназванные сосуды должны быть маркированы нитью во время оперативного вмешательства. Края резекции желчных протоков и все окружающие желчные протоки ткани должны быть обработаны красящим веществом, для индикации возможного инвазивного роста опухоли сквозь них.

При вырезке подобного препарата, необходимо тщательное исследование желчных протоков и окружающих их тканей. Возможны два варианта исследования билиарного дерева. Первый вариант – продольное вскрытие протоков от края резекции к периферии. Преимущество этого метода заключается в том, что он позволяет исследовать слизистую оболочку желчного протока на протяжении и более точно описать площадь поражения опухолью слизистой оболочки протока. Однако ряд авторов отмечает отрицательные стороны данного метода — возможность повреждения браншей ножниц слизистой оболочки желчного протока и нежных внутрипротоковых опухолевых структур. Второй метод исследования предпочтителен, он заключается в использовании серийных срезов поперечно ходу желчного протока. Шаг среза не должен превышать 2-3 миллиметра. Этот метод позволяет более тщательно изучить ткани окружающие желчные протоки, что важно при перипортальном росте опухоли и инвазии в окружающие структуры.

В некоторых случаях внепеченочные желчные протоки в представленном на исследование препарате отыскать сложно. Для их идентификации нужно сделать разрез ткани печени на один сантиметр выше уровня ворот. Разрез должен быть направлен параллельно плоскости ворот печени. В разрезе отыскать желчный проток и ввести в него тонкий зонд. Провести зонд проксимально, к краю резекции.

В случае исследования препарата с проксимальной аденокарциномой необходимо забрать на исследование блок из места отсечения желчного протока, блоки непосредственно из области опухолевого роста, забрать блоки из места прорастания опухолью окружающих тканей, сосудов или врастания опухоли в ткань печени.

**Вариант макроскопического описания макропрепарата полученного при резекции желчных протоков и участка печени при проксимальной холангиокарциноме.**

***Пример №1.***

*На исследование доставлен биоматериал в пластиковом контейнере, не фиксированным сразу после выполнения оперативного вмешательства. Материал соответствующе маркирован и имеет направление на исследование в котором обозначен номер истории болезни, Ф.И.О. пациента. Препарат представлен фрагментом ткани печени, желчных протоков и желчного пузыря. Входящий диагноз: «Опухоль правого главного желчного протока с распространением на правую долю печени. Правосторонняя трисекторэктомия, резекция гепатикохоледоха, холецистэктомия».*

*Размер присланного фрагмента печени — 12х9х6 см, масса — 980 г.*

*В препарате читается анатомия печени — хорошо определяется нижняя поверхность, на которой расположен желчный пузырь. В области ворот определяются расположенные среди жировой ткани внепеченочные желчные протоки. Узлами нити хирург маркировал: дистальный край общего желчного протока, край резекции левого печеночного протока, край резекции правой ветви портальной вены.*

*Общая длинавнепеченочных желчных путей от выхода из печени правого печеночного протока до дистального края резекции общего желчного протока — 5,2 см. Протоки расположены среди жировой ткани. Жировая ткань, окружающая протоки маркирована черной тушью по всей длине. Для гистологического исследования забран дистальный край резекции общего желчного протока (маркирован* ***№1****) и край резекции левого печеночного протока (маркирован* ***№2****). Затем произведены серийные разрезы первпендикулярно ходу протоков. Стенка протока дистального края резекции 0,1 см, макроскопически не изменена. На 1,3 см от дистального края определяется слияние общего печеночного протока с протоком желчного пузыря. На 1,7 см от дистального края определяется неравномерное утолщение стенки до 0,5 см, сужение просвета протока до 0,1-0,3 см на протяжении 3 см, с распространением на область бифуркации общего печеночного протока, на правый и левый печеночный проток. Макроскопически прорастания окружающих тканей не определяется. Из измененных желчных протоков забраны 4 фрагмента из разных участков (маркированы* ***№3)****.*

*Желчный пузырь размером 6х3х3 см. Серозная оболочка гладкая, блестящая. Без отделения от ткани печени произведено вскрытие желчного пузыря — в его полости определяется 10 мл желчи тёмно-оливкового цвета. Слизистая оболочка желчного пузыря бархатистого вида, пропитана желчью. Толщина стенки желчного пузыря — 0,2 см (забран фрагмент из области шейки желчного пузыря, маркирован* ***№4****).*

*Поверхность печени ровная, капсула печени блестящая, без налета. Край резекции расположен на боковой поверхности препарата, он представлен тканью печени серо-красного цвета, с единичными кровоизлияниями. По длине вскрыта правая ветвь воротной вены, макроскопически вростания опухоли в вену не определяется (забран фрагмент, маркирован* ***№5****).*

*Произведены серийные разрезы ткани печени параллельноплоскости ворот печени. Макроскопически в области ворот печени стенки желчных протоков также утолщены, ткань печени в данной области уплотнена (забрано 4 фрагмента на разных уровнях, фрагмент, маркированы* ***№6****).*

*Макроскопически нет явных признаков роста опухоли в крае резекции печени. Из края вырезаны блоки, маркированы* ***№7*** *(3 блока из различных отделов).*

*Паренхима ткани печени расположенная отдаленно от ворот печени на разрезе зеленоватого цвета, уплотнена. Забраны два блока, маркированы* ***№8.***

*В жировой клетчатке расположенной по ходу желчных протоков обнаружены четыре лимфатических узла, диаметром от 0,5 до 0,9 см, белесо-розового цвета. Забраны для исследования, маркированы* ***№9.***

**TNM-классификация проксимальной (перихилярной? хилусной?) карциномы желчных протоков**

**(опухоль правого или левого главных желчных протоков, их сочленения, главного желчного протока до уровня впадения в него пузырного протока)**

T – Первичная опухоль.

TX – первичная опухоль не может быть оценена.

T0 – отсутствуют признаки первичной опухоли.

Tis — карцинома in situ.

T1 – опухоль ограничивается желчным протоком, с распростронением до мышечной оболочки или перифибромускулярных тканей.

T2a — опухоль прорастает границу стенки желчного протока, в жировую ткань окружающую проток.

T2b — опухоль прорастает прилегающую печеночную паренхиму.

T3 – опухоль прорастает одну из главных ветвей портальной вены или печеночной артерии.

T4 – опухоль прорастает ствол портальной вены или обе её главные ветви; или ствол общей печеночной артерии; билатеральное прорастание опухолью желчных путей второго порядка; или одностороннее прорастание опухолью желчных протоков второго порядка с контралатеральным вовлечением портальной вены или печеночной артерии.

N – регионарные лимфатические узлы. \*

NX – оценка регионарных лимфатических узлов невозможна.

N0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах.

N1 – есть метастазы в регионарных лимфатических узлах.

M – отдаленные метастазы. \*\*

M0 – нет отдаленных метастазов (клиническая характристика).

M1 – есть отдаленные метастазы.

\* - Региональными лимфатическими узлами считаются лиматические узлы ворот печени и лимфатические узлы расположенные по периферии холедоха и гепатодуоденальной связки.

Гистологическое исследование регионарных лимфатических узлов должно включать исследование 15 или более обнаруженных лимфатических узлов. Если все исследованные лимфатические узлы не содержат метастазов, но их число менее 15-ти, случай все равно классифицируется как pN0.

\*\* - в патологоанатомическом ответе указывается стадия pM1 – только если отдаленный метастаз доказан гистологическим исследованием. Значения рМ0 или рМх в патологоанатомических заключениях не применяются.

**Холангиокарцинома дистальных желчных протоков.**

Дистальные внепеченочные желчные протоки чаще всего удаляются не отдельно, а в комплексе, путем панкреатодуоденальной резекции. Сегментарная резекция желчных протоков менее распространена, но может выполняться в некоторых случаях опухолей, стриктурах или кистах.

Препарат, удаленный методом сегментарной резекции, представляет собой фрагмент желчного протока, размер его зависит от необходимости резекции, однако в большинстве случаев это участок небольшого размера. В первую очередь следует правильно ориентировать образец. Это возможно если оперирующий хирург во время проведения вмешательства маркировал дистальный или проксимальный край препарата. Если препарат удаляется вместе с желчным пузырем, он может служить ориентиром для правильного положения образца. В протоколе исследования необходимо описать состояние внешней поверхности резецированных желчных протоков, длину и диаметр каждой части желчного дерева, которое имеется в препарате. Адвентициальные оболочки или окружающие желчные протоки ткани — должны быть маркированы тушью, для визуализации в гистологических препаратах.

Не следует производить вскрытие протоков по длине, поскольку так можно повредить небольшие папиллярные образования слизистой оболочки. Необходимо проводить исследования производя серийные срезы направленные перпендикулярно длиннику препарата, с шагом 0,2-0,3 см. Таким образом, препарат должен быть исследован на всю длину. Необходимо вырезать блоки из проксимального и дистального краев резекции желчных протоков и маркировать их соответственно.

Затем следует изучить каждый срез на наличие каких-либо изменений. Необходимо быть внимательным, поскольку злокачественные опухоли желчных протоков часто имеют мультифокальный рост. При наличии в препарате опухолевого роста в протоколе исследования описать локализацию опухоли, измерив расстояние от её видимого края до края иссечения желчного протока. Также отметить: продолжительность роста опухоли в протоке; макроскопический вид опухоли; характер роста; глубину прорастания опухоли в стенку протока или окружающие ткани.

Рак желчных протоков может имитировать неопухолевые стриктуры или развиваться в предсуществующих кистах протоков, поэтому препараты, удаленные по поводу этих патологий исследуется согласно тем же принципам, что и материал с опухолью.

Если обнаружена стриктура, необходимо описать её расположение — на каком расстоянии от края резекции она находится, её длину, и оставшийся после сужения протока просвет. Также необходимо отметить диаметр желчных протоков выше и ниже сужения. В препаратах удаленных по поводу кист протоков необходимо отметить положение, размеры и форму полостного образования. Затем вскрыть кисту, удалить её содержимое. Описать содержимое — гной, желчь, серозное или геморрагическое содержимое. Описать толщину стенки кисты и состояние внутренней поверхности. Особо следует отметить разрастание папиллярных структур в просвете кисты, или рост в стенке кисты ткани, макроскопически отличающейся от окружающих тканей. Такие фрагменты должны быть описаны в протоколе исследования. Необходимо описать или зарисовать схематично их положение, размеры, цвет, консистенцию. Данные участки должны быть забраны для гистологического исследования полностью.

**Вариант макроскопического описания макропрепарата полученного при резекции участка желчных протоков при стенозе протока, подозрении на дистальную холангиокарциному.**

***Пример.***

*На исследование доставлен биоматериал в пластиковом контейнере, наполненном 10% нейтральным забуференным формалином с соответствующей маркировкой и направлением на исследование в которых обозначены номер истории болезни, Ф.И.О. пациента. Препарат представлен фрагментом желчного протока. Желчный пузырь прислан отдельно. Входящий диагноз: «Стеноз общего желчного протока. Удаление участка общего желчного протока, холецистэктомия».*

*Желчный проток длиной 3,7 см, диаметром 0,8см, стенка толщиной 0,1-0,2 см. По периферии протока определяется жировая ткань. Для визуализации в гистологических препаратах окружающие ткани маркированы черной тушью по всей длине. Для гистологического исследования забран дистальный край резекции общего желчного протока (маркирован* ***№1****) и проксимальный край резекции (маркирован* ***№2****). Затем произведены серийные разрезы по ходу протока. На 1,4 см от дистального края определяется сужение просвета протока до 0,1-0,2 см, на протяжении 0,5 см, проксимальный участок протока расположенный после стеноза расширен до 1,3 см. Стенка в области стеноза утолщена и уплотнена, макроскопически убедительного роста опухолевой ткани не определяется (забраны фрагменты из области стеноза, маркированы* ***№3****). В жировой ткани, окружающей желчный проток найден 1 лимфатический узел диаметром 0,7 см, забран для гистологического исследования (маркирован №4).*

**TNM-классификация опухолей дистальных желчных протоков**

**(опухоль общего желчного протока после впадения в него пузырного протока, до уровня ампулы общего желчного протока, а также пузырный проток).**

T – Первичная опухоль.

TX – первичная опухоль не может быть оценена.

T0 – отсутствуют признаки первичной опухоли.

Tis — карцинома in situ.

T1 – опухоль ограничивается желчным протоком.

T2 — опухоль прорастает границу стенки желчного протока.

T3 — опухоль прорастает в желчный пузырь, печень, поджелудочную железу, двенадцатиперстную кишку и другие соседние органы.

T4 – опухоль прорастает в чревный ствол или верхнюю брызжеечную артерию.

N – регионарные лимфатические узлы. \*

NX – оценка регионарных лимфатических узлов невозможна.

N0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах.

N1 – есть метастазы в регионарных лимфатических узлах.

M – отдаленные метастазы. \*\*

M0 – нет отдаленных метастазов (клиническая характристика).

M1 – есть отдаленные метастазы.

\* - Региональными лимфатическими узлами считаются лиматические узлы ворот печени и лимфатические узлы расположенные по периферии холедоха и гепатодуоденальной связки.

Гистологическое исследование регионарных лимфатических узлов должно включать исследование 15 или более обнаруженных лимфатических узлов. Если все исследованные лимфатические узлы не содержат метастазов, но их число менее 15-ти, случай все равно классифицируется как pN0.

\*\* - в патологоанатомическом ответе указывается стадия pM1 – только если отдаленный метастаз доказан гистологическим исследованием. Значения рМ0 или рМх в патологоанатомических заключениях не применяются.

**Желчный пузырь.**

Желчный пузырь – один из самых часто удаляемых органов, чему способствует бурное развитие эндоскопической хирургии. Самым частым показанием для удаления желчного пузыря является желчекаменная болезнь и различные формы холецистита. Опухоли желчного пузыря — не часты, злокачественные опухоли и вовсе, редки.

Желчный пузырь представляет собой полый орган грушевидной формы, расположенный на висцеральной поверхности правой доли печени. Свободная поверхность желчного пузыря покрыта брюшиной, которая переходит на него с поверхности печени. Верхняя стенка желчного пузыря прикреплена к печени посредством рыхлой соединительной ткани и холецистодуоденальной связки. Желчный пузырь имеет дно, тело и шейку. Нормальный размер желчного пузыря у взрослого человека: длина 6-10 см, ширина и толщина до 5 см, объем 40-100 мл, нормальная толщина стенки 1-4 мм. Средняя длина пузырного протока — 3 см. В области шейки желчного пузыря, часто определяется мешковидное выпячивание, известное как мешок Гартмана. На данный момент полагают, что это образование является результатом хронического воспаления стенки, а не нормальной анатомической структурой.

Встречается множество аномалий расположения желчного пузыря, он может быт погружен в ткань печени полностью, или напротив, не иметь соединения с печенью — так называемый «блуждающий желчный пузырь». Может наблюдаться удвоение или аномальное расположение протока желчного пузыря, различные вариации его кровоснабжения. Все особенности строения органа должны быть отмечены оперирующим хирургом в направительных документах.

Работа с препаратом начинается с его описания в протоколе исследования. Указываются его размеры и внешний вид. Сторона желчного пузыря покрытая брюшиной (свободная поверхность), обычно выглядит гладкой и блестящей. При наличии в стенке воспалительных изменений серозная оболочка будет инъецирована сосудами, при выраженном воспалении на ней будет определяться налет фибрина серого цвета.

Другая сторона желчного пузыря представлена адвентициальной оболочкой, которая обычно прилежит к печени. После того как адвентиция отсепарована от ложа, эта поверхность выглядит шероховатой, на ней могут определяться кровоизлияния, очаги каутеризации и фрагменты ткани печени.

Если желчный пузырь был вскрыт хирургом до поступления в лабораторию, или препарат был фрагментирован во время оперативного вмешательства, это следует отразить в протоколе исследования. Если желчный пузырь не был вскрыт его вскрытие начинают от дна и продолжают к шейке продольно, по поверхности покрытой серозной оболочкой. Разрезать желчный пузырь следует ножницами, аккуратно, стараясь не повредить слизистую оболочку. Особо аккуратным следует быть в области шейки и протока желчного пузыря, поскольку там могут определяться мелкие камни, закрывающие проток.

Нельзя начинать вскрытие желчного пузыря со стороны протока, поскольку в протоке и шейке пузыря могут находится мелкие камни, закрывающие просвет. Их наличие следует отразить в протоколе исследования.

Затем следует описать содержимое желчного пузыря — желчь или конкременты. Часто содержимое представлено тёмно-зеленой тягучей желчью. При острых холециститах в желчи имеется примесь гноя.

Камни в полости желчного пузыря — частая находка. В протоколе исследования необходимо описать количество конкрементов и их размеры. Если камней очень много, следует записать их примерное количество, размер самых больших, самых малых и средний размер конкрементов. Необходимо отметить расположение камней — расположены они в просвете пузыря, либо закрывающих просвет протока или шейки желчного пузыря. Описать внешний вид камней — округлые, многогранные или неправильной формы. Отметить их цвет. Затем следует разрезать несколько камней пополам, чтобы описать поверхность разреза — цвет на разрезе, имеется ли структурность, слоистость.

Традиционная классификация камней желчного пузыря предполагает их деление по содержанию в них холестерина на холестериновые (содержат более 70% холестерина), пигментные (содержат менее 30% холестерина) и смешанные (содержат от 30 до 70% холестерина). Недавние исследования с применением инфракрасной спектрометрии и сканирующей электронной микроскопии позволили разделить конкременты на восемь типов, в том числе отличающихся друг от друга макроскопически. Исследователи выделили следующие виды желчных камней: холестериновые камни; пигментные камни; камни из карбоната кальция; фосфатные камни; камни из стеарата кальция; белковые камни; цистеновые камни; смешанные.

Холестериновые камни имеют цвет от коричневато-желтого до черного, мягкую или несколько плотноватую консистенцию, форму округлую или многогранную. Поверхность их может быть как гладкой и глянцевой так и шероховатой. На разрезе они желтые, коричневато-желтые или белые, радиального или слоистого строения, имеют более темное ядро. Пигментные камни – мелкие, аморфные, гранулярные, могут быть черного, темно-серого или серовато-коричневого цвета. Камни из карбоната кальция черные коралловидные, зеленые глинистой консистенции или черные в виде аморфных гранул. Фосфатные камни имеют гладкую поверхность, хрупкие, чёрного или пепельного цвета. Камни из стеарата кальция хрупкие, имеют вид неправильных зерен, кирпично-красного и серого цвета, на разрезе кирпично-красные. Белковые камни жесткие по текстуре, зеленого цвета,. Цистеновые камни, очень мелкие, янтарного цвета, до 1 мм размером. Смешанные камни могут иметь самую разную форму и цвет.

**(PLOS ONE October 2013 | Volume 8 | Issue 10 | e74887 The Systematic Classification of Gallbladder Stones. Tie Qiao, Rui-hong Ma, Xiao-bing Luo, Liu-qing Yang, Zhen-liang Luo, Pei-ming Zheng)**

После вскрытия пузыря необходимо измерить толщину стенки и исследовать слизистую оболочку. В норме слизистая оболочка желчного пузыря бархатистого вида, блестящая, окрашена желчью.

При отсутствии в желчном пузыре каких-либо выраженных изменений необходимо забрать из него три фрагмента: первый из области дна, второй из области границы тела и шейки пузыря, третий — поперечный срез из области края резекции протока желчного пузыря.

Желчнокаменная болезнь и хроническое воспаление зачастую проявляются атрофическими изменениями слизистой оболочки. При атрофии её складки сглаживаются, стенка уплотняется за счет явлений склероза. В месте прилежания к стенке пузыря камней могут образовываться изъязвления слизистой оболочки, которые часто осложняются перфорациями. Наличие, локализация и глубина язв и перфораций должны быть описаны в протоколе исследования, фрагмент стенки из данной области должен быть забран для гистологического исследования.

Полиповидные образования в желчном пузыре обнаруживаются в 5% препаратов. Большинство этих образований носит воспалительный псевдоопухолевый характер. Наиболее частым представителем данного вида поражений являются холестериновые полипы. Они имеют небольшие размеры (в среднем 0,3-0,5 см), папиллярную поверхность, желтый цвет, крепятся к стенке желчного пузыря тонкой ножкой. Часто их большое количество, расположены они могут быть по всей поверхности слизистой оболочки. Однако эти образования не имеют никакого злокачественного потенциала и все их не следует забирать для гистологического исследования. Насторожено в отношении малигнизации следует относиться к полиповидным образованиям размером более 1 см, сидящим на широком основании. Такие полипы должны быть забраны для гистологического исследования полностью. **(Acta clin Croat, Vol. 40, No. 1, 2001 Management of gallbladder polyps an optimal strategy proposed. Neven Ljubi, Mario Zovak, Marko Doko, Milan Vrkljan and Lana Videc).**

Рак желчного пузыря — сравнительно редкое заболевание, часто диагностируется на поздних стадиях и ассоциируется с плохим прогнозом. С развитием эндоскопической хирургии участились случаи удаления раннего рака желчного пузыря, ограниченного слизистой оболочкой. Эти стадии обнаруживаются, как правило, только после гистологического исследования материала.

Изменения в стенке желчного пузыря при наличии в ней опухоли проявляются утолщением и уплотнением стенки, изменением слизистой оболочки. Поверхность слизистой оболочки может быть бугристой вплоть до образования полиповидных разрастаний.

При описании опухоли желчного пузыря в протоколе исследования необходимо отметить:

* Локализацию опухоли — в области дна, тела или шейки желчного пузыря расположена опухоль. Большая часть раков желчного пузыря локализуется в области дна (60%), реже в области тела (30%), и только небольшое количество в области шейки (10%). **(Gut and Liver, Vol. 6, No. 2, April 2012, pp. 172-187Stinton LM, et al: Epidemiology of Gallbladder Disease: Cholelithiasis and Cancer).** Также важно на какой стороне желчного пузыря расположена опухоль — печеночной или свободной.
* Количество опухолевых узлов.
* Размер опухоли в трех проекциях.
* Вид опухоли: полиповидный, узловой, инфильтрирующий ткани без четкого основного очага.
* Макроскопически указать видимую глубину прорастания опухоли толщу стенки желчного пузыря, или рост в окружающие ткани. При инвазивном росте опухоли в ткань печени — измерить глубину инвазии.

При любом подозрении на наличие в препарате опухоли, высказанным клиническими врачами, либо обнаруженном в процессе макроскопического исследования, необходимо маркировать края резекции препарата. Краями резекции для препарата, удаленного методом холецистэктомии, является поверхность препарата, которая имела соединение с тканью печени и края резекции желчного протока. При расположении образования со стороны свободной поверхности желчного пузыря маркировать тушью серозную оболочку в области опухолевого роста. В зависимости от места расположения опухоли вырезку следует производить перпендикулярно краю резекции или серозной оболочки. Это позволяет оценить глубину инвазии опухоли.

Если злокачественный процесс был диагностирован клинически, желчный пузырь удаляют вместе с фрагментом ткани печени в области его ложа. Однако, если рак желчного пузыря является случайной находкой после гистологического исследования, расширенная гепатэктомия из области ложа пузыря проводится повторным оперативным вмешательством. К моменту удаления ткани печени, в месте проведенной ранее операции начинаются явления организации с формированием рубца. При макроскопическом исследовании соединительную ткань сложно отличить от продолженного роста опухоли. Необходимо тщательно исследовать область операционного вмешательства, производя серийные срезы, перпендикулярные области послеоперационного вмешательства, оценить область ложа удаленного желчного пузыря и окружающую паренхиму печени, а затем забрать для гистологического исследования все подозрительные на опухолевый рост участки.

При прорастании рака желчного пузыря в воротную вену, печеночную артерию или соседние органы в большинстве случаев опухоль считается неоперабельной.

Региональными лимфатическими узлами для желчного пузыря считаются лимфатические узлы ворот печени: области шейки желчного пузыря и пузырного протока, а также определяющиеся вдоль общего желчного протока, печеночной артерии, воротной вены. В препаратах удаленных методом холецистэктомии практически всегда можно обнаружить лимфатические узлы, расположенные по периферии шейки желчного пузыря и желчного протока. Метастазы опухоли в целиарные (по периферии чревного ствола), перидуоденальные, перипанкреатические лимфатические узлы и лимфоузлы по периферии верхней брыжеечной артерии считаются отдаленными метастазами.

**Вариант описания макропрепарата желчного пузыря удаленного по поводу желчнокаменной болезни.**

*На исследование доставлен биоматериал в пластиковом контейнере, наполненном 10% нейтральным забуференным формалином с соответствующей маркировкой и направлением на исследование в которых обозначены номер истории болезни, Ф.И.О. пациента. Препарат – желчный пузырь. Входящий диагноз: «Желчекаменная болезнь. Хронический калькулезный холецистит».*

*Желчный пузырь размером 9х4х3 см. Серозная оболочка гладкая, блестящая. Произведено вскрытие желчного пузыря — в его полости определяется 60 мл желчи тёмно-оливкового цвета, множество свободно расположенных в полости конкрементов от светло-желтого до желто-коричневого цвета (примерно 20 конкрементов размерами от 0,5 до 0,8 см). Часть конкрементов имеет округлую форму, другие имеют вид многогранника. Они плотноватые при пальпации, крошатся при разрезании, на разрезе желтого цвета, слоистого строения. Стенка желчного пузыря утолщена до 0,3-0,5 см, уплотнена. Слизистая оболочка окрашена желчью, атрофична – складки сглажены. В области шейки желчного пузыря определяется плотно стоящий в её просвете конкремент диаметром 1,3 см. Конкремент убран из полости – в месте его стояния определяется дефект слизистой оболочки равный его размеру. По периферии дефекта стенка уплотнена, утолщена. Конкремент желто-черного цвета, плотный при пальпации, на разрезе с черным ядром, желтовато-белесой периферией. Забран один фрагмент из области дна и тела желчного пузыря, один из шейки желчного пузыря в области стояния конкремента, один фрагмент из края резекции пузырного протока.*

**Вариант описания макропрепарата желчного пузыря с участком печени, удаленного по поводу опухоли.**

*На исследование доставлен биоматериал в пластиковом контейнере, наполненном 10% нейтральным забуференным формалином с соответствующей маркировкой и направлением на исследование в которых обозначены номер истории болезни, Ф.И.О. пациента. Препарат – фрагмент печени и прилежащий к нему желчный пузырь. Входящий диагноз: «Рак желчного пузыря. Резекция желчного пузыря, резекция участка правой доли печени».*

*Фрагмент печени размером 11х8х5 см, на одной из строн препарата определяется желчный пузырь размерами 8х4х4 см. Серозная оболочка гладкая, блестящая. При пальпации определяется уплотнение в области дна желчного пузыря. Серозная оболочка пузыря и пузырного протока до края резекции маркирована черной тушью. Без отделения желчного пузыря от ткани печени произведено его вскрытие от дна к шейке. В просвете желчного пузыря определяется 70 мл желто-зеленой желчи, конкрементов не обнаружено. На слизистой оболочке желчного пузыря в области дна и тела, на печеночной поверхности, с переходом на свободную поверхность, определяется разрастание серо-розовой ткани папиллярного вида, 6х4 см размером. Слизистая оболочка вне опухолевого роста окрашена желчью, бархатистого вида. В области шейки стенка желчного пузыря толщиной 0,1-0,2 см, макроскопически не изменена. На гистологическое исследование забран край резекции пузырного протока, маркирована* ***№1****. Произведены серийные разрезы препарата через желчный пузырь перпендикулярно его длиннику начина от шейки. На срезах определяется прорастание опухоли сквозь стенку желчного пузыря в ткань печени на расстояние до 0,8 см. Из опухоли забраны блоки: один в области максимального прорастания опухоли в ткань печени, маркирован* ***№2****; один из области, макроскопически подозрительной на врастание опухоли в сосуд, маркирован* ***№3****; два из области границ роста опухоли и слизистой оболочки, маркированы* ***№4.***

*Поверхность печени ровная, капсула блестящая, гладкая. Край резекции печени представлен её тканью серо-красного цвета, с кровоизлияниями. Ткань печени на разрезе розово-красная, эластической концистенции. Дополнительных опухолевых образований в ткани печени не найдено. Из ткани печени забраны два блока, маркированы* ***№5.***

*В области шейки желчного пузыря определяется лимфатический узел размером 1,6х1х0,8 см. На разрезе серо-розового цвета. Забран для гистологического исследования, блоки маркированы* ***№6.***

**TNM-классификация опухолей желчного пузыря.**

T – Первичная опухоль.

TX – первичная опухоль не может быть оценена.

T0 – отсутствуют признаки первичной опухоли.

Tis — карцинома in situ.

T1 – опухоль вовлекает собственную пластинку слизистой оболочки или мышечную оболочку.

T1a — опухоль вовлекает собственную пластинку слизистой оболочки

T1b — опухоль вовлекает мышечную оболочку

T2 – опухоль прорастает мышечную оболочку но не прорастает границу серозной оболочки или в ткань печени.

T3 – опухоль прорастает серозную оболочку (висцеральный листок брюшины) и/или прорастает в в ткань печени и/или один другой соседний орган или структуру, такие как желудок, двенадцатиперстую кишку, толстую кишку, поджелудочную железу, сальник, внепеченочные желчные пути.

T4 – опухоль прорастает портальную вену или печеночную артерию или прорастает два или более внепеченочных органа или структуры.

N – регионарные лимфатические узлы. \*

NX – оценка регионарных лимфатических узлов невозможна.

N0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах.

N1 – есть метастазы в регионарных лимфатических узлах.

M – отдаленные метастазы. \*\*

M0 – нет отдаленных метастазов (клиническая характристика).

M1 – есть отдаленные метастазы (должна быть подтверждена гистологически).

\* Гистологическое исследование регионарных лимфатических узлов должно включать исследование 3 или более обнаруженных лимфатических узлов. Если все исследованные лимфатические узлы не содержат метастазов, но их число менее 3-х, случай все равно классифицируется как pN0.

\*\* - в патологоанатомическом ответе указывается стадия pM1 – только если отдаленный метастаз доказан гистологическим исследованием. Значения рМ0 или рМх в патологоанатомических заключениях не применяются.

**Ключевые моменты, которые должны быть отражены в патологоанатомическом исследовании:**

* Наличие всех органов и частей органов присланных для исследования. Размер препарата.
* Содержимое желчного пузыря, желчного протока или кисты. Наличие конкрементов, их количество и размеры, внешний вид и локализация.
* Наличие и характер воспалительного процесса.
* Наличие предопухолевых изменений в слизистой оболочке желчного пузыря.
* Наличие опухоли или опухолевидного процесса. Их размеры, место положения в препарате, глубина инвазии в толще стенки или окружающие ткани.
* Наличие и количество лимфатических узлов.

**Литература:**

1. Arch Pathol Lab Med—Vol 134, April 2010 Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Distal Extrahepatic Bile Ducts Washington et al.
2. Surgical Pathology Dissection *An Illustrated Guide. Second Edition.* William H. Westra, M.D. Ralph H. Hruban, M.D. Timothy H. Phelps, M.S. Christina Isacson, M.D.
3. The Royal College of Pathologists. Standards and datasets for reporting cancers. Dataset for histopathology reporting of liver resection specimens (including gall bladder) and liver biopsies for primary and metastatic carcinoma (2nd edition). Dr Judy Wyatt, Professor Stefan Hübscher, Professor Robert Goldin.
4. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma of the Distal Extrahepatic Bile Ducts.Mary Kay Washington, MD, PhD; Jordan Berlin, MD; Philip A. Branton, MD
5. PLOS ONE October 2013 | Volume 8 | Issue 10 | e74887 The Systematic Classification of Gallbladder Stones. Tie Qiao, Rui-hong Ma, Xiao-bing Luo, Liu-qing Yang, Zhen-liang Luo, Pei-ming Zheng
6. Gut and Liver, Vol. 6, No. 2, April 2012, pp. 172-187Stinton LM, et al: Epidemiology of Gallbladder Disease: Cholelithiasis and Cancer
7. *Annals of Surgery* • Volume 243, Number 1, January 2006 “Anatomic” Right Hepatic Trisectionectomy (Extended Right Hepatectomy) With Caudate Lobectomy for Hilar Cholangiocarcinoma. *Masato Nagino, MD, Junichi Kamiya, MD, Toshiyuki Arai, MD, Hideki Nishio, MD, Tomoki Ebata, MD, and Yuji Nimura, MD*
8. Biopsy Interpretation of the Liver, 2nd ed. 2009 Geller, Stephen A.; Petrovic, Lydia M.
9. AASLD POSITION PAPER 2009 Liver Biopsy. Don C. Rockey, Stephen H. Caldwell, Zachary D. Goodman, Rendon C. Nelson, and Alastair D. Smith.
10. The New England Journal of Medicine Vol. 344, No. 7 February 15, 2001 LIVER BIOPSY. ARTURO A. BRAVO, M.D., SUNIL G. SHETH, M.D., AND SANJIV CHOPRA, M.D.
11. J Hepatobiliary Pancreat Surg (2005) 12:351–355 Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the Brisbane 2000 system Steven M. Strasberg
12. Surg Clin N Am 84 (2004) 543–561 Segment-oriented approach to liver resection K.H. Liau, L.H. Blumgart, R.P. DeMatteo
13. The Royal College of Pathologists. Tissue pathways for liver biopsies for the investigation of medical disease and for focal lesions. Dr Judy Wyatt, Professor Stefan Hubscher, Dr Christopher Bellamy.
14. МЕЖДУНАРОДНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ, 2012, № 3 Сравнительная морфофункциональна оценка различных способов диссекции печеночной ткани Д.И. Скорый.