

**Доброкачественные гепатоцеллюлярные опухоли и опухолеподобные заболевания печени у взрослых.  
Морфологическая диагностика.**



к.м.н., Калинин Дмитрий Валерьевич

**Опухоли ЖКТ  
3 декабря 2021 года, г. Москва**

**WHO Classification of Tumors of the Digestive System. 4th ed. IARC: Lyon, 2010**

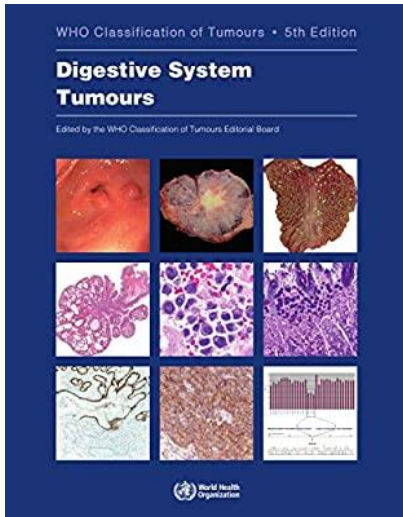
<b>Epithelial tumours: hepatocellular</b>	
<i>Benign</i>	
Hepatocellular adenoma	8170/0
Focal nodular hyperplasia	
<i>Malignancy-associated and premalignant lesions</i>	
Large cell change (formerly "dysplasia")	
Small cell change (formerly "dysplasia")	
Dysplastic nodules	
Low grade	
High grade	
<i>Malignant</i>	
Hepatocellular carcinoma	8170/3
Hepatocellular carcinoma, fibrolamellar variant	8171/3
Hepatoblastoma, epithelial variants	8970/3
Undifferentiated carcinoma	8020/3

**Доброкачественные гепатоцеллюлярные опухоли и опухолеподобные процессы:**

гепатоцеллюлярная аденома -  
**M8170/0**

очаговая (фокальная) узловая гиперплазия  
код ICD-O отсутствует

**WHO Classification of Tumours: Digestive System Tumours, 5th ed, WHO Classification of Tumours Editorial Board (Ed), International Agency for Research on Cancer, Lyon 2019.**



**WHO classification of tumours of the liver and intrahepatic bile ducts**

<b>Benign hepatocellular tumours</b>		<b>Benign biliary tumours and precursors</b>	
8170/0	Hepatocellular adenoma	8160/0	Bile duct adenoma
	<i>HNF1A</i> -inactivated hepatocellular adenoma	9013/0	Adenofibroma NOS
	Inflammatory hepatocellular adenoma	8148/0	Biliary intraepithelial neoplasia, low grade
	B-catenin-activated hepatocellular adenoma	8148/2	Biliary intraepithelial neoplasia, high grade
	B-catenin-activated inflammatory hepatocellular adenoma	8503/0	Intraductal papillary neoplasm with low-grade intraepithelial neoplasia
		8503/2	Intraductal papillary neoplasm with high-grade intraepithelial neoplasia
		8503/3	Intraductal papillary neoplasm with associated invasive carcinoma
		8470/0	Mucinous cystic neoplasm with low-grade intraepithelial neoplasia
		8470/2	Mucinous cystic neoplasm with high-grade intraepithelial neoplasia
		8470/3	Mucinous cystic neoplasm with associated invasive carcinoma
<b>Malignant hepatocellular tumours and precursors</b>		<b>Malignant biliary tumours</b>	
8170/3	Hepatocellular carcinoma NOS	8160/3	Cholangiocarcinoma
8171/3	Hepatocellular carcinoma, fibrolamellar		Large duct intrahepatic cholangiocarcinoma
8172/3	Hepatocellular carcinoma, scirrhous		Small duct intrahepatic cholangiocarcinoma
8174/3	Hepatocellular carcinoma, clear cell type	8020/3	Carcinoma, undifferentiated, NOS
	Hepatocellular carcinoma, steatohepatic	8160/3	Combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma
	Hepatocellular carcinoma, microtrabecular massive	8240/3	Neuroendocrine tumour NOS
	Hepatocellular carcinoma, chromophobe	8240/3	Neuroendocrine tumour, grade 1
	Hepatocellular carcinoma, neutrophil-rich	8249/3	Neuroendocrine tumour, grade 2
	Hepatocellular carcinoma, lymphocyte-rich	8249/3	Neuroendocrine tumour, grade 3
8970/3	Hepatoblastoma NOS	8046/3	Neuroendocrine carcinoma NOS
		8013/3	Large cell neuroendocrine carcinoma
		8041/3	Small cell neuroendocrine carcinoma
		8154/3	Mixed neuroendocrine–non-neuroendocrine neoplasm (MNEN)

These morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology, third edition, second revision (ICD-O-3.2) [1375A]. Behaviour is coded /0 for benign tumours, /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour, /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia, /3 for malignant tumours, primary site, and /6 for malignant tumours, metastatic site. Behaviour code /6 is not generally used by cancer registries.

This classification is modified from the previous WHO classification, taking into account changes in our understanding of these lesions.

**Очаговая (фокальная) узловая гиперплазия** – гиперпластический ответ гепатоцитов в ответ на локализованную сосудистую аномалию/мальформацию. Не истинная неоплазия (!) поскольку представляет собой поликлональную пролиферацию фенотипически зрелых и незрелых гепатоцитов (частью в состоянии метаплазии).

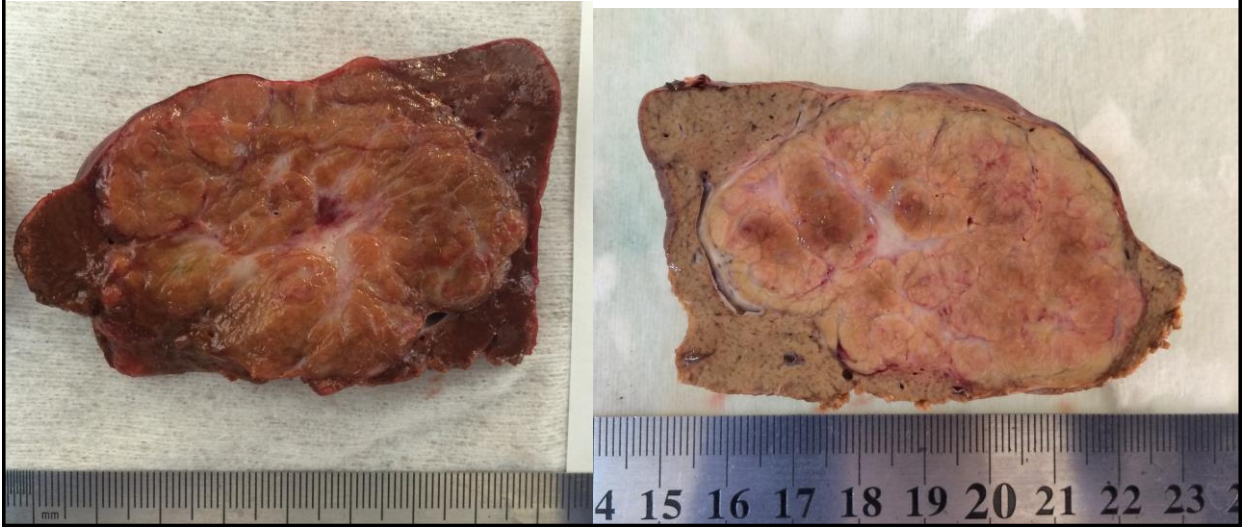
Второе наиболее частое доброкачественное узловое образование печени (после гемангиомы). М:Ж=8-9:1 (в основном женщины 30-40 лет, почти у всех в анамнезе приём оральных гормональных контрацептивов, однако достоверной связи между дозой и продолжительностью приёма препаратов не установлено).

В 2/3 случаев это солитарный узел, чаще всего обнаруживаемый на аутопсии.

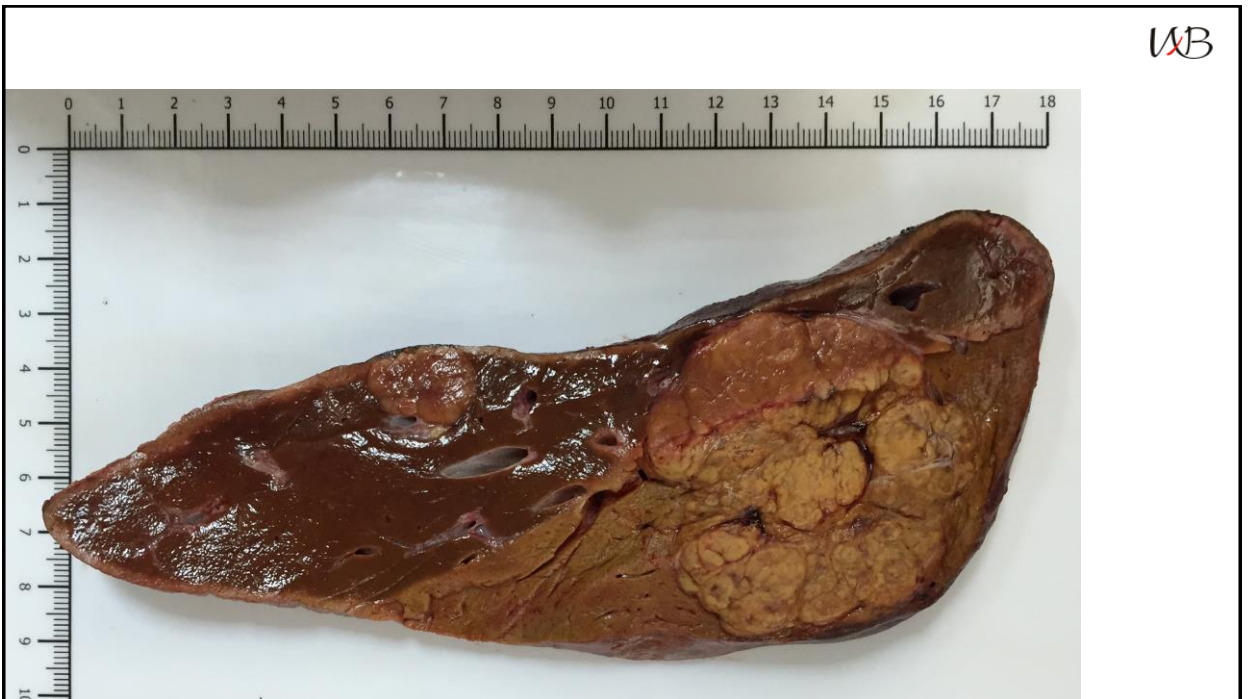
Крупные опухоли клинически могут манифестировать болью в животе или признаками компрессии соседних органов.

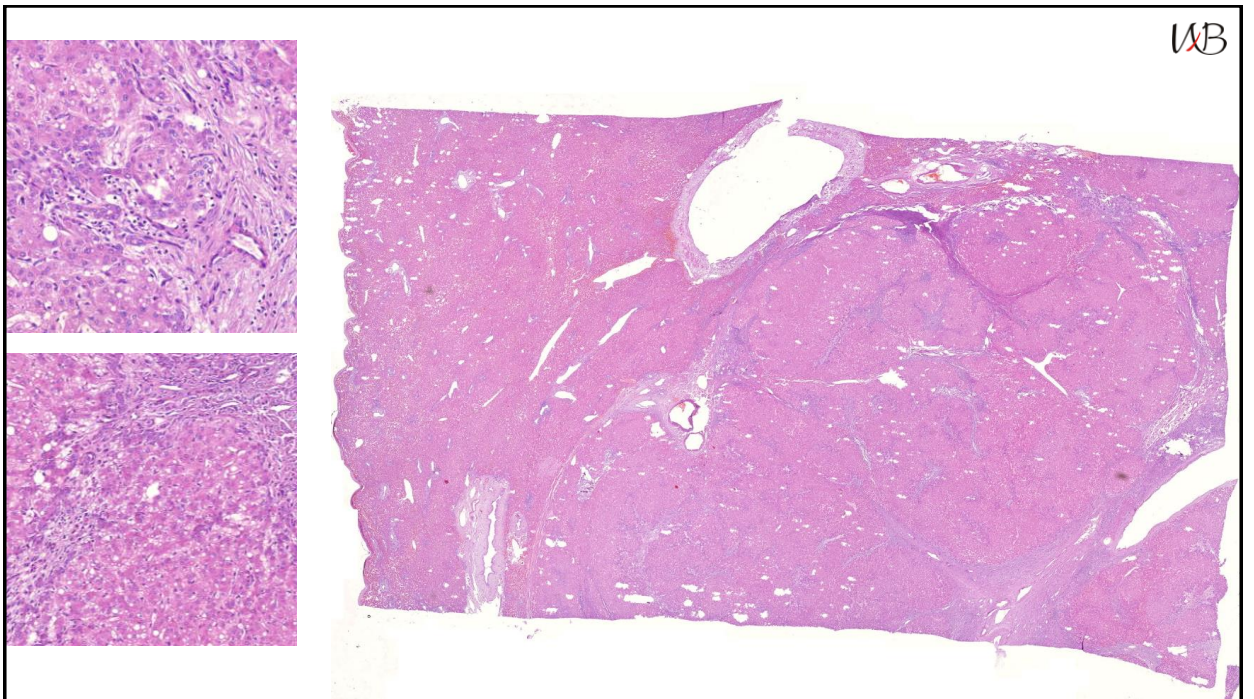
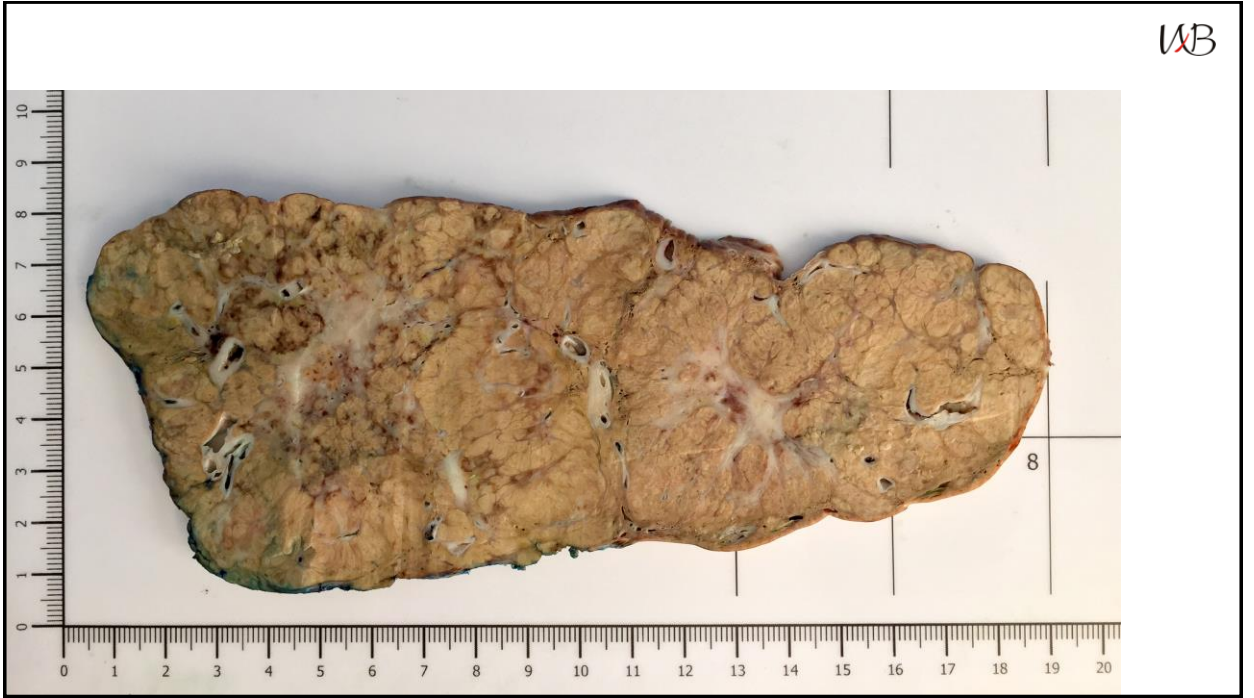
Окружающая паренхима печени как правило без особенностей.  
В 20% ассоциированы с гемангиомами печени.

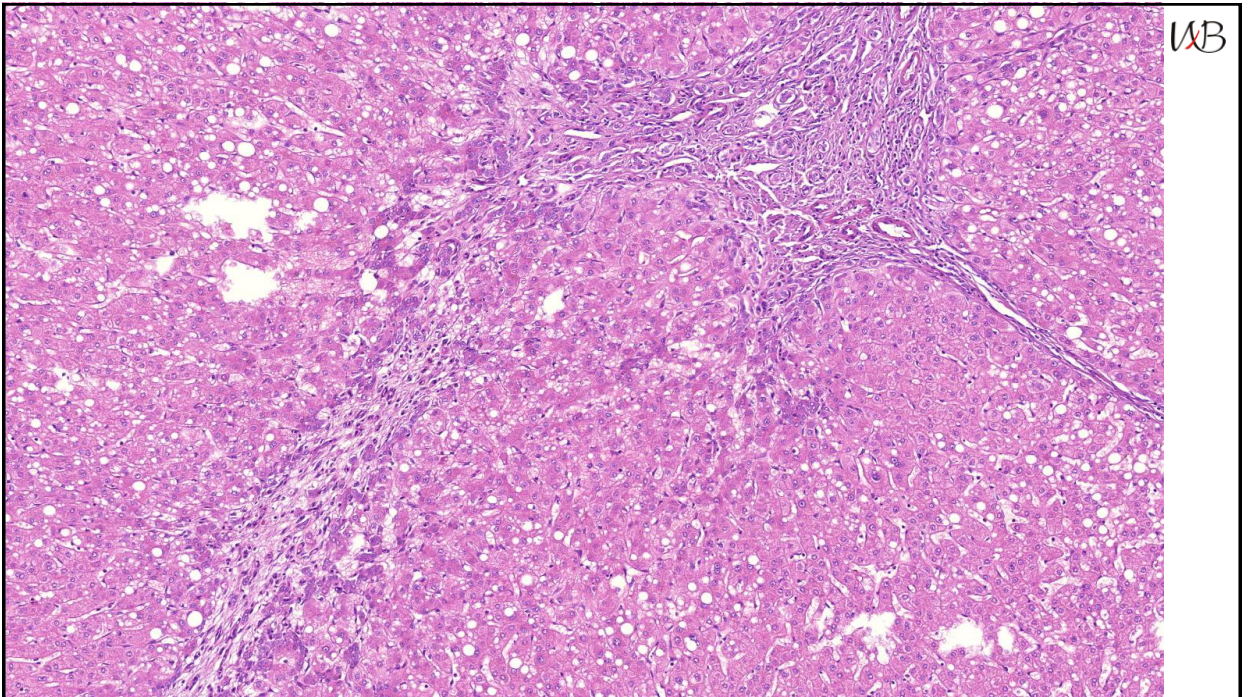
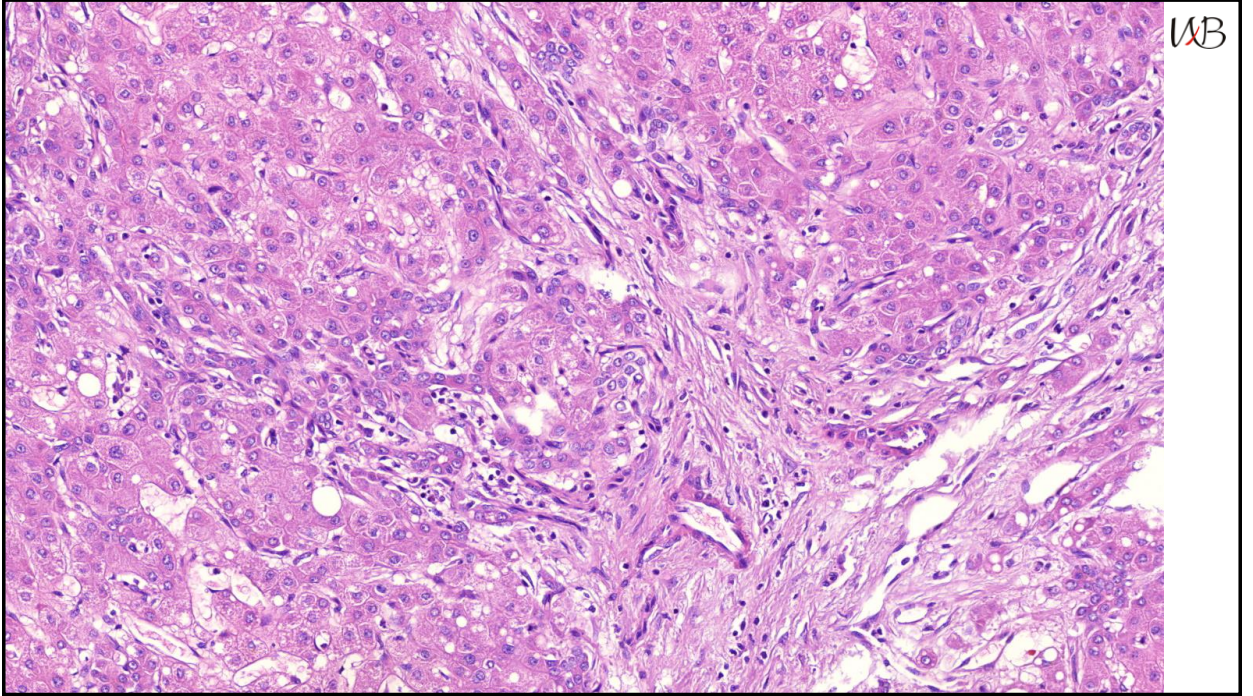
WB

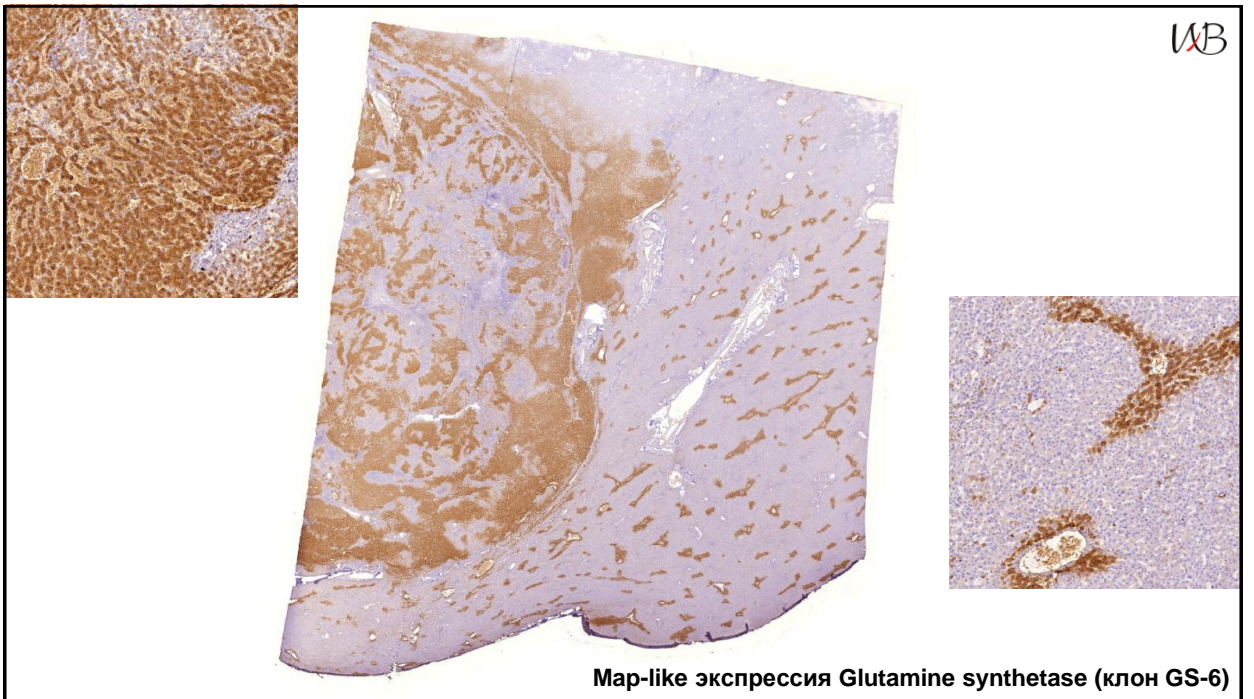
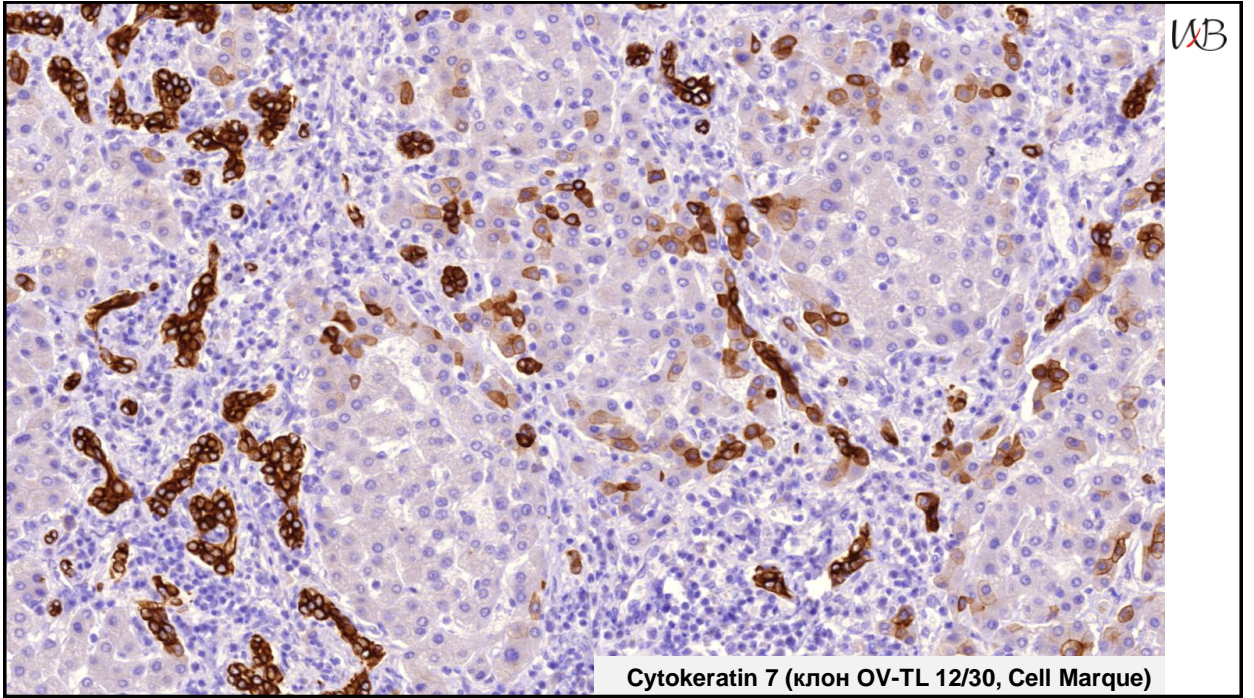


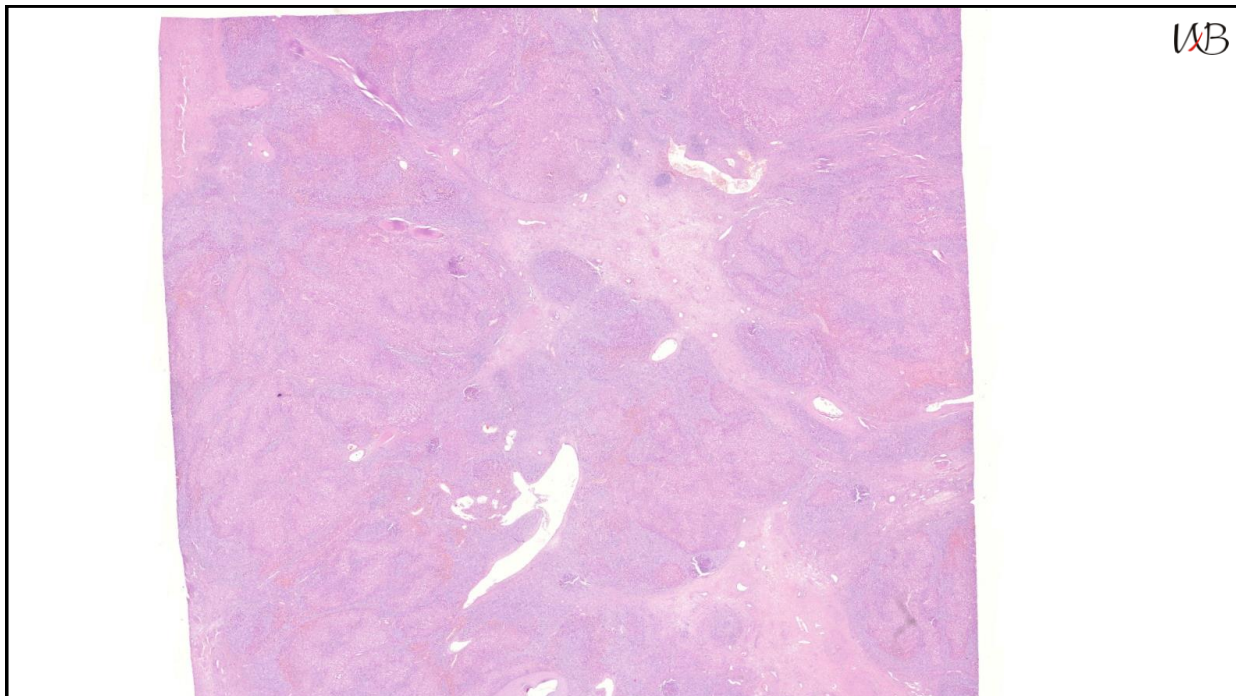
WB











WB

**При толстоигольной пункции обязательно взятие биопсии из образования и окружающей ткани печени (!), в ряде случаев диагноз на основе морфологических критериев просто невозможен (!).**

**Гистологический диагноз очаговой узловой гиперплазии базируется на главных критериях:**

1. Образование должно состоять из абсолютно доброкачественного вида гепатоцитов (с нормальным ядерно-цитоплазматическим соотношением, без митозов и без ядерного полиморфизма, окружающая паренхима печени без цирроза) и
2. Образование должно сопровождаться измененными портальными трактами.

Необходимо дифференцировать с гепатоцеллюлярной аденомой (ГЦА) – истинной доброкачественной опухолью из гепатоцитов.

ГЦА чаще всего обнаруживаются у молодых женщин, принимающих ОК на фоне относительного здоровья и неизменной печени. Реже у мужчин после андрогенной терапии.

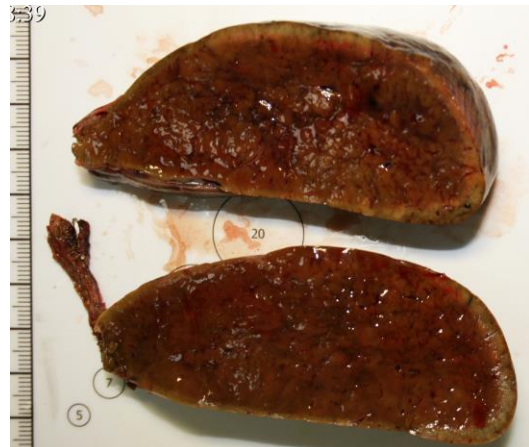
WB

## Базовые гистологические критерии дифференциальной диагностики очаговой узловой гиперплазии и гепатоцеллюлярной аденомы

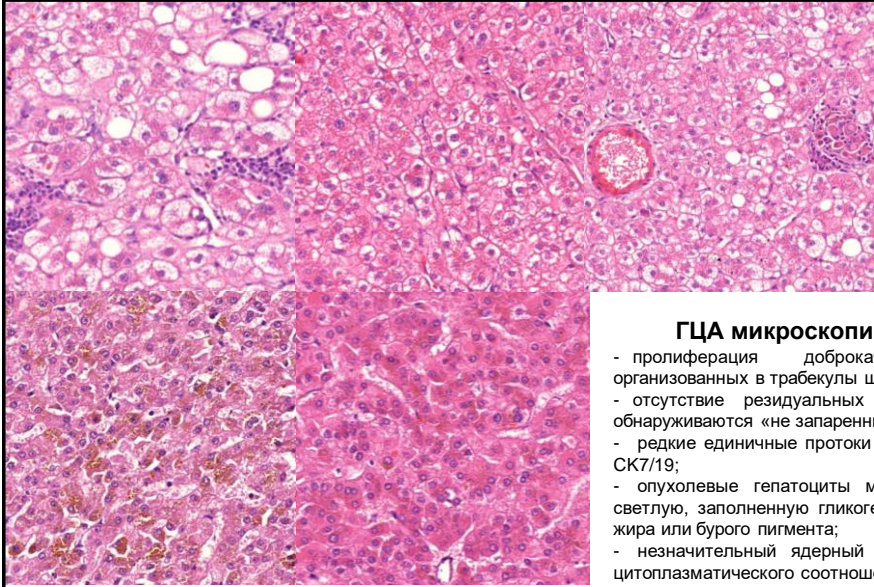
	Очаговая узловая гиперплазия	Гепатоцеллюлярная аденома
Центральный рубец	Присутствует	Отсутствует
Фиброзные тяжи	Обычно присутствует	Обычно отсутствует
Нодулярная архитектура	Присутствует	Отсутствует
Проточковая реакция	Обычно резко выражена	Отсутствует
Клональность гепатоцитов	Поликлональные	Моноклональные

### ГЦА макроскопические характеристики:

- хорошо очерченный узел переменных размеров (до 30 см);
- может быть интраорганным и экзорганым («на ножке»);
- по поверхности может иметь крупные субкапсулярные сосуды;
- на срезе чаще всего однородного яркого цвета (от коричневого до желтого);
- встречаются опухоли гетерогенного вида с очаговыми некрозами и кровоизлияниями;
- важной особенностью является отсутствие фоновых изменений в печени.







**ГЦА микроскопические характеристики:**

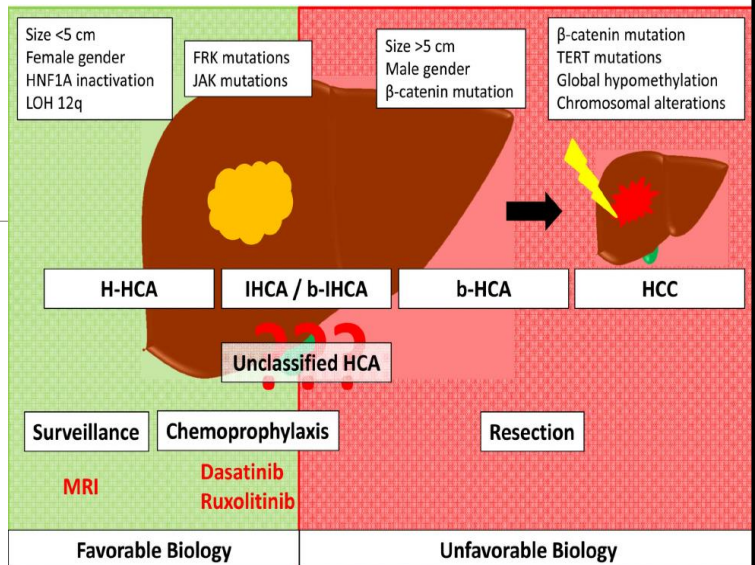
- пролиферация доброкачественного вида гепатоцитов, организованных в трабекулы шириной не более 1-2 клеток;
- отсутствие резидуальных портальных трактов, однако часто обнаруживаются «не запаренные» артерии во всей структуре опухоли;
- редкие единичные протоки могут быть обнаружены по экспрессии CK7/19;
- опухолевые гепатоциты могут иметь нормальную цитоплазму, светлую, заполненную гликогеном цитоплазму или содержать капли жира или буроуго пигмента;
- незначительный ядерный полиморфизм и увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения может быть обнаружено, особенно у женщин, длительное время принимавших ОКГ;
- наличие признаков дисплазии (мелкоклеточные и крупноклеточные изменения) должно настораживать в отношении ГРЦ.

**Genotype-Phenotype Correlation in Hepatocellular Adenoma: New Classification and Relationship With HCC**

Jessica Zucman-Rossi,<sup>1</sup> Emmanuelle Jeannot,<sup>1</sup> Jeanne Tran Van Nhieu,<sup>2</sup> Jean-Yves Scoazec,<sup>3</sup> Catherine Guettier,<sup>4</sup> Sandra Reboussou,<sup>1</sup> Yannick Bacq,<sup>5</sup> Emmanuelle Leteurre,<sup>6</sup> Valérie Paradis,<sup>7</sup> Sophie Michalak,<sup>8</sup> Dominique Wendum,<sup>9</sup> Laurence Glüche,<sup>10</sup> Monique Fabre,<sup>11</sup> Lucille Mellotte,<sup>1</sup> Christophe Laurent,<sup>12</sup> Christian Partensky,<sup>3</sup> Denis Castaing,<sup>4</sup> Elie Serge Zafrani,<sup>2</sup> Pierre Laurent-Puig,<sup>13</sup> Charles Balabaud,<sup>12,14</sup> and Paulette Bioulac-Sage<sup>14,15</sup>

Hepatocellular adenomas are benign tumors that can be difficult to diagnose. To refine their classification, we performed a comprehensive analysis of their genetic, pathological, and clinical features. A multicentric series of 96 liver tumors with a firm or possible diagnosis of hepatocellular adenoma was reviewed by liver pathologists. In all cases, the gene coding for hepatocyte nuclear factor 1 $\alpha$  (HNF1 $\alpha$ ) and  $\beta$ -catenin were sequenced. No tumors were mutated in both HNF1 $\alpha$  and  $\beta$ -catenin enabling tumors to be classified into 3 groups, according to genotype. Tumors with HNF1 $\alpha$  mutations formed the most important group of adenomas (44 cases). They were phenotypically characterized by marked steatosis ( $P < 10^{-5}$ ), lack of cytological abnormalities ( $P < 10^{-6}$ ), and no inflammatory infiltrates ( $P < 10^{-4}$ ). In contrast, the group of tumors defined by  $\beta$ -catenin activation included 13 lesions with frequent cytological abnormalities and pseudo-glandular formation ( $P < 10^{-5}$ ). The third group of tumors without mutation was divided into two subgroups based on the

Hepatology. 2006 Mar;43(3):515-24.



## ГЦА: генетическая классификация

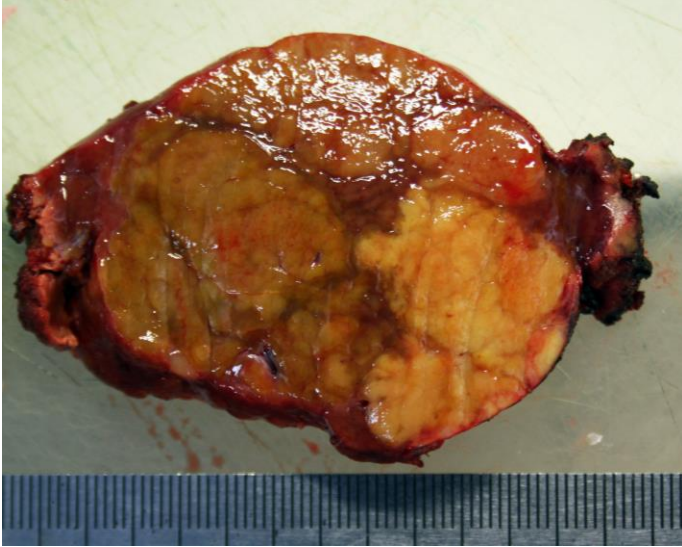
	<u>HNF-1<math>\alpha</math></u> инактивированная ГЦА - 12р делеция в семейных случаях аденом	<u><math>\beta</math>-catenin</u> активированная ГЦА - Небольшая серия наблюдений в литературе	Негативная по наличию мутаций ГЦА - HNF-1 $\alpha$ или $\beta$ - catenin мутаций не обнаружено
Женщины	около 90%	около 60%	около 90%
Стеатоз	Почти у всех	1/4	1/2
Цитологические признаки атипии	редко	часто	1/4
Ассоциация с ГЦР	Редко	1/2	Скорее исключение
Воспаление	Скорее исключение	1/4	1/2

## Hepatocellular Adenoma Subtype Classification Using Molecular Markers and Immunohistochemistry

Paulette Bioulac-Sage,<sup>\*1,2</sup> Sandra Rebouissou,<sup>\*3,4</sup> Cristel Thomas,<sup>3,4</sup> Jean-Frédéric Blanc,<sup>2,5</sup> Jean Saric,<sup>6</sup> Antonio Sa Cunha,<sup>6</sup> Anne Rullier,<sup>1,2</sup> Gaëlle Cubel,<sup>2</sup> Gabrielle Couchy,<sup>3,4</sup> Sandrine Imbeaud,<sup>7</sup> Charles Balabaud,<sup>2,5</sup> and Jessica Zucman-Rossi<sup>3,4</sup>

Hepatocellular adenomas (HCA) with activated  $\beta$ -catenin present a high risk of malignant transformation. To permit robust routine diagnosis to allow for HCA subtype classification, we searched new useful markers. We analyzed the expression of candidate genes by quantitative reverse transcription polymerase chain reaction QRT-PCR followed by immunohistochemistry to validate their specificity and sensitivity according to hepatocyte nuclear factor 1 alpha (HNF1 $\alpha$ ) and  $\beta$ -catenin mutations as well as inflammatory phenotype. Quantitative RT-PCR showed that *FABP1* (liver fatty acid binding protein) and *UGT2B7* were downregulated in HNF1 $\alpha$ -inactivated HCA ( $P \leq 0.0002$ ); *GLUL* (glutamine synthetase) and *GPR49* overexpression were associated with  $\beta$ -catenin-activating mutations ( $P \leq 0.0005$ ), and *SAA2* (serum amyloid A2) and *CRP* (C-reactive protein) were upregulated in inflammatory HCA ( $P = 0.0001$ ). Immunohistochemistry validation confirmed that the absence of liver-fatty acid binding protein (L-FABP) expression rightly indicated HNF1 $\alpha$  mutation (100% sensitivity and specificity), the combination of glutamine synthetase overexpression and nuclear  $\beta$ -catenin staining were excellent predictors of  $\beta$ -catenin-activating mutation (85% sensitivity, 100% specificity), and SAA hepatocytic staining was ideal to classify inflammatory HCA (91% sensitivity and specificity). Finally, a series of 93 HCA was unambiguously classified using our 4 validated immunohistochemical markers. Importantly, new associations were revealed for inflammatory HCA defined by SAA staining with frequent hemorrhages ( $P = 0.003$ ), telangiectatic phenotype ( $P < 0.001$ ), high body mass index, and alcohol intake ( $P \leq 0.04$ ). Previously described associations were confirmed and in particular the significant association between  $\beta$ -catenin-activated HCA and hepa-

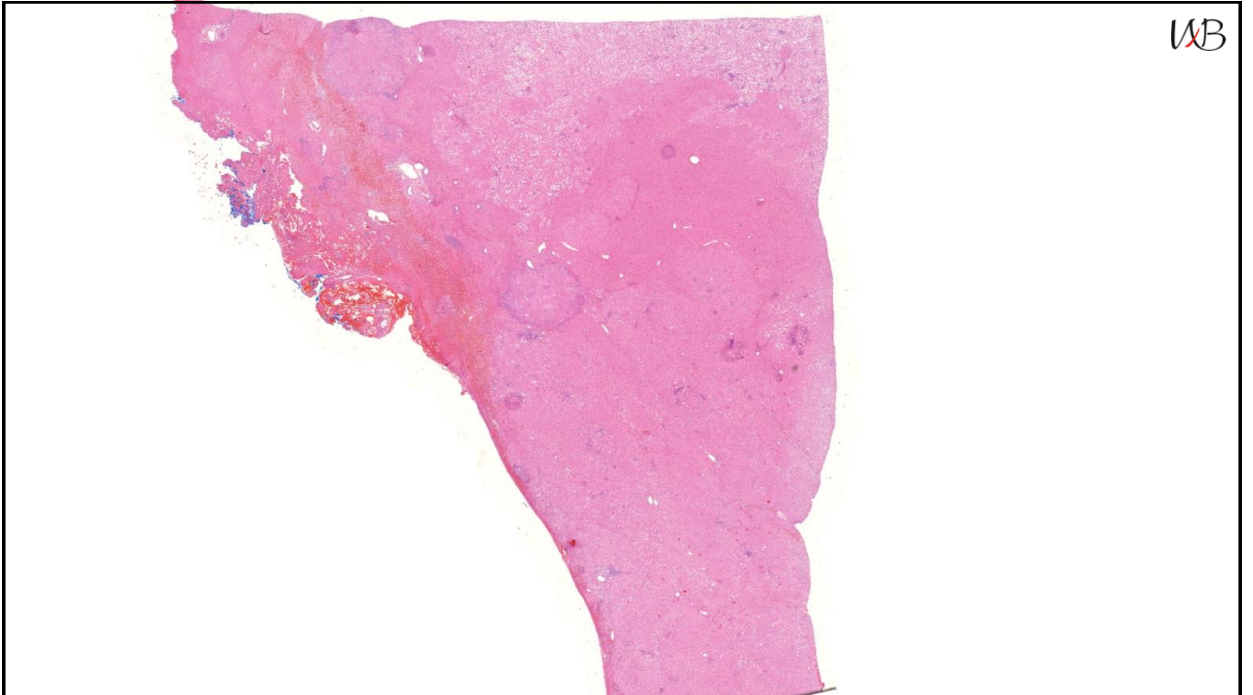
WB

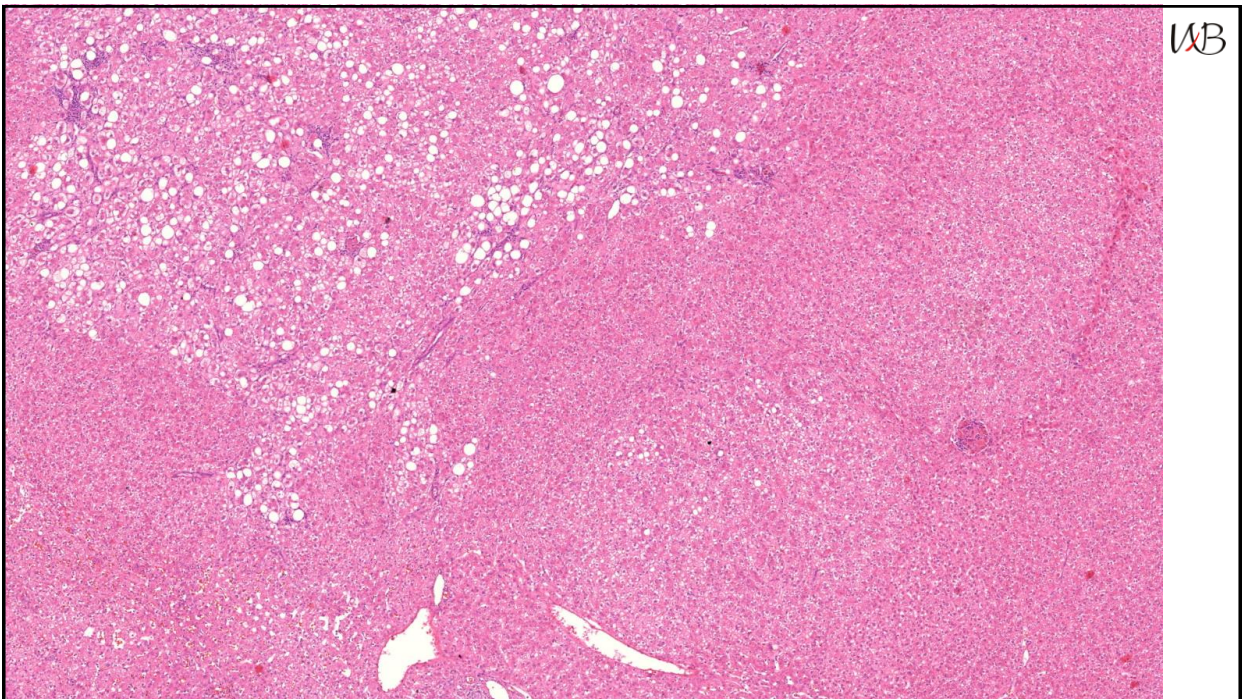
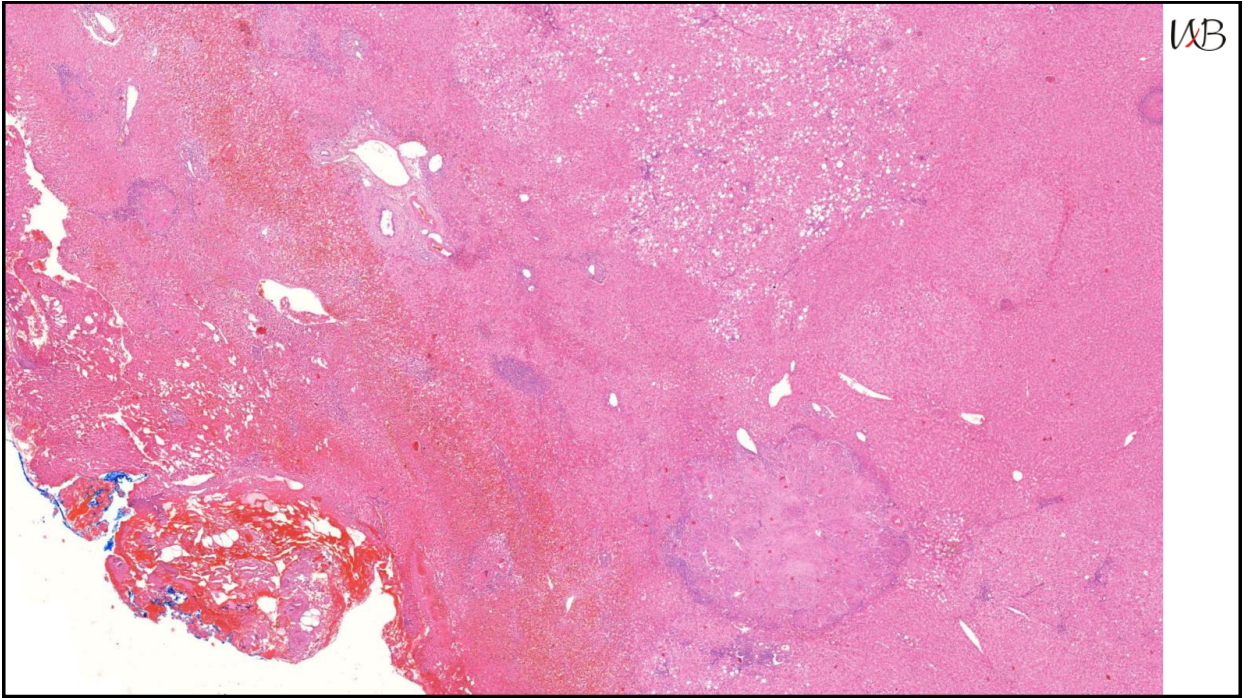


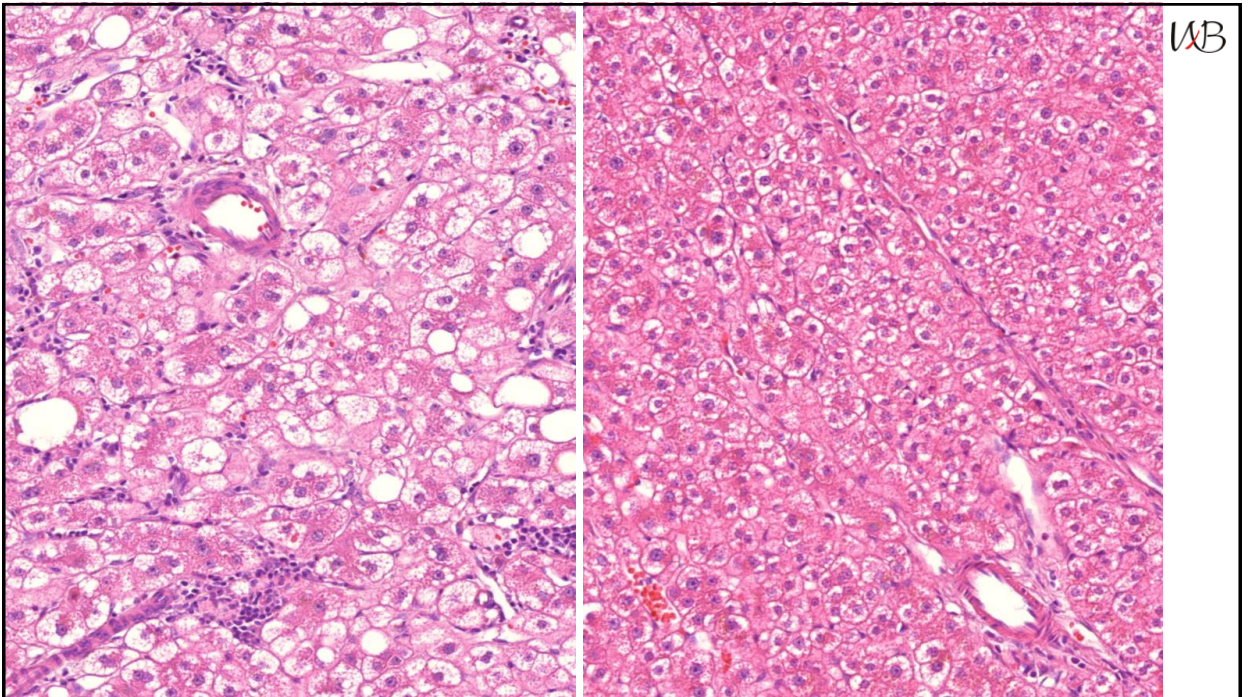
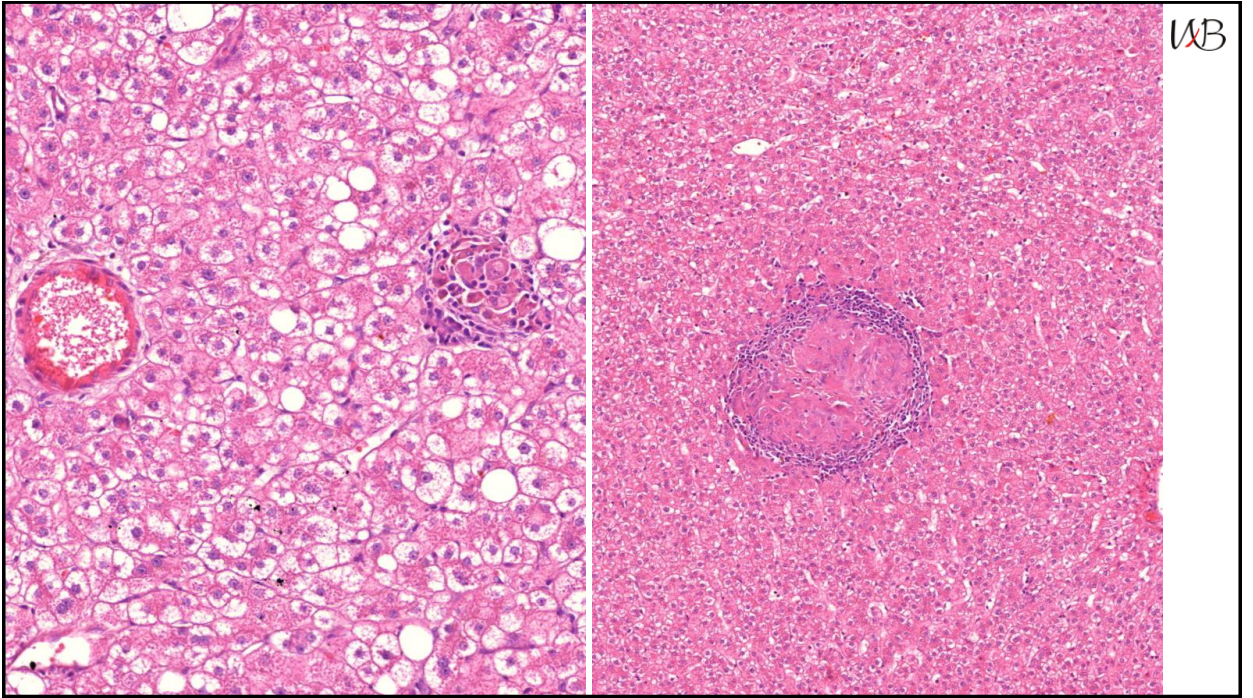
**Воспалительный тип ГЦА** (ранее телеангиэктатическая фокальная нодулярная гиперплазия, Т-ГЦА) связан с мутацией в генах *IL6ST* (гликопротеина gp130), *FRK*, *STAT3*, *GNAS*, *JAK1*. Встречается в **35–40% случаев ГЦА**.

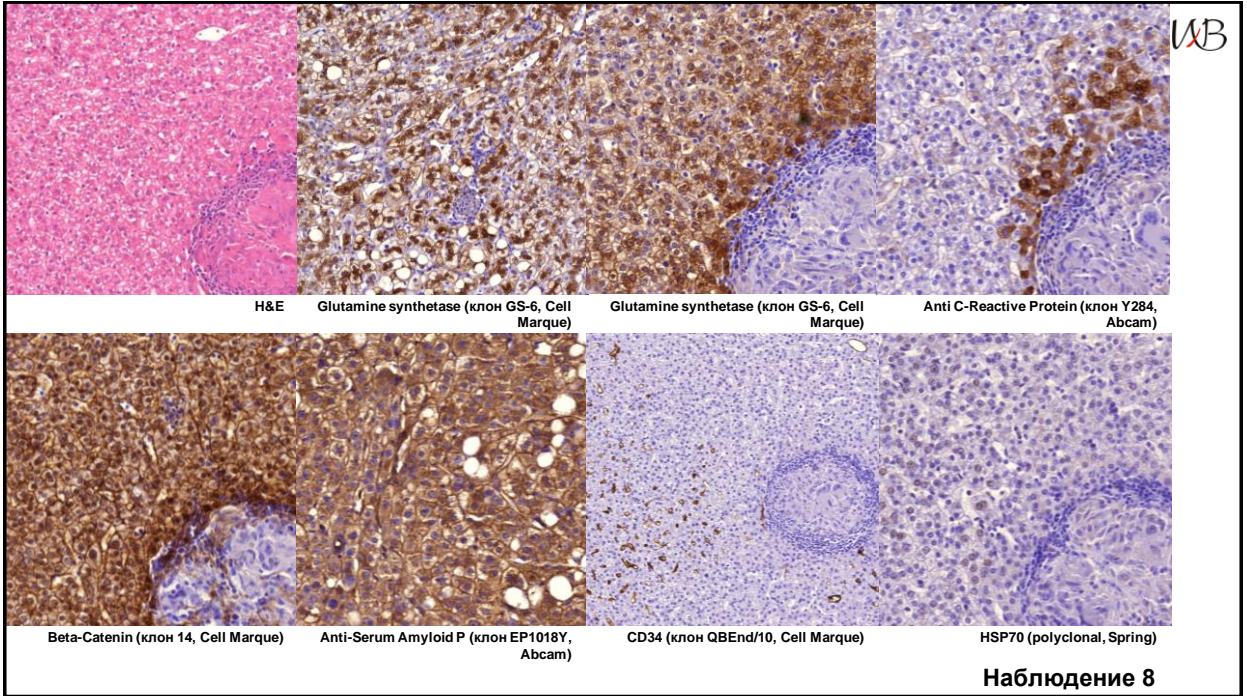
К факторам риска относят прием **алкоголя и ожирение**. Т-ГЦА характеризуются воспалением, телеангиэктазиями, дуктальными реакциями. В опухоли может встречаться **стеатоз**, однако в отличие от стеатоза в Т-ГЦА он имеет **менее выраженный и неравномерный** характер. При ИГХ: отмечается **положительная реакция с сывороточным амилоидом А (SAA) и С-реактивным белком**.

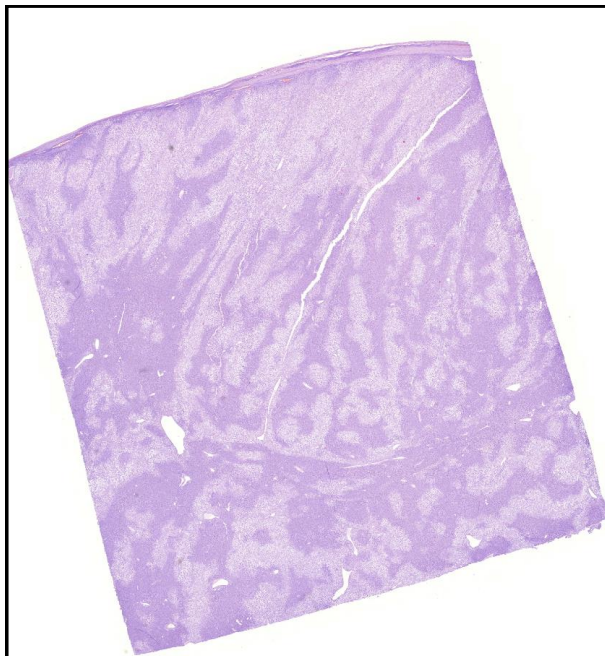
WB



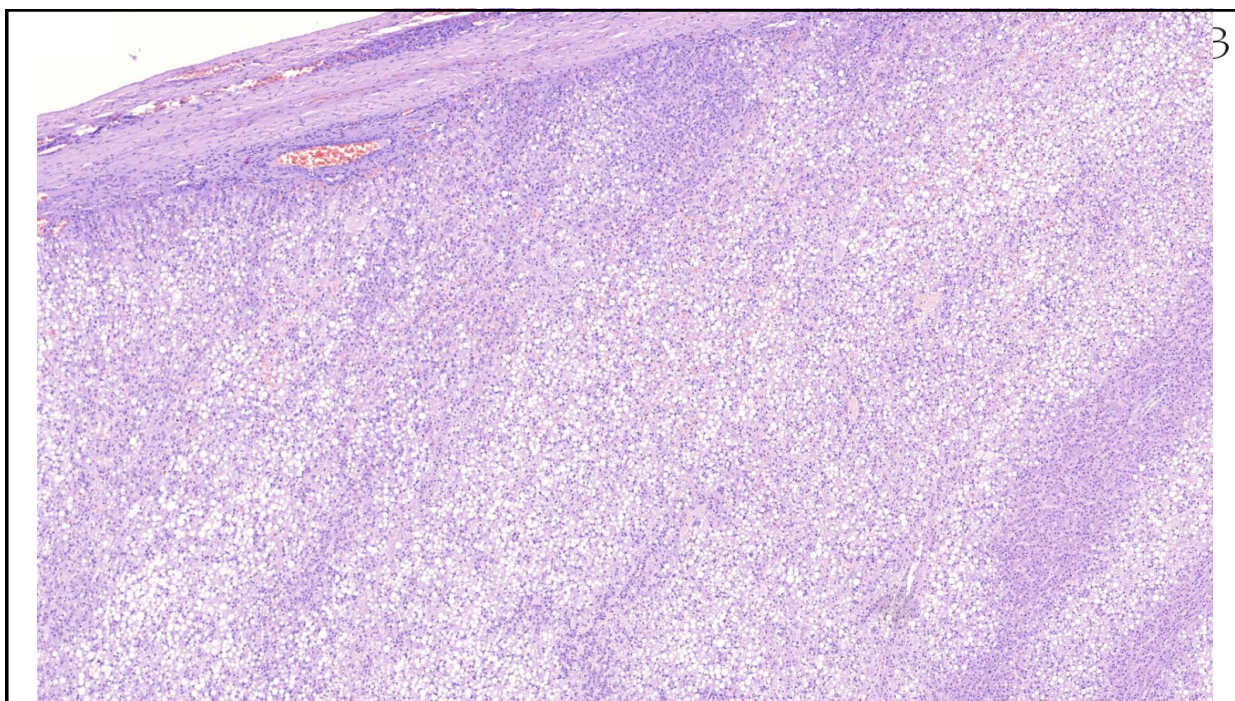


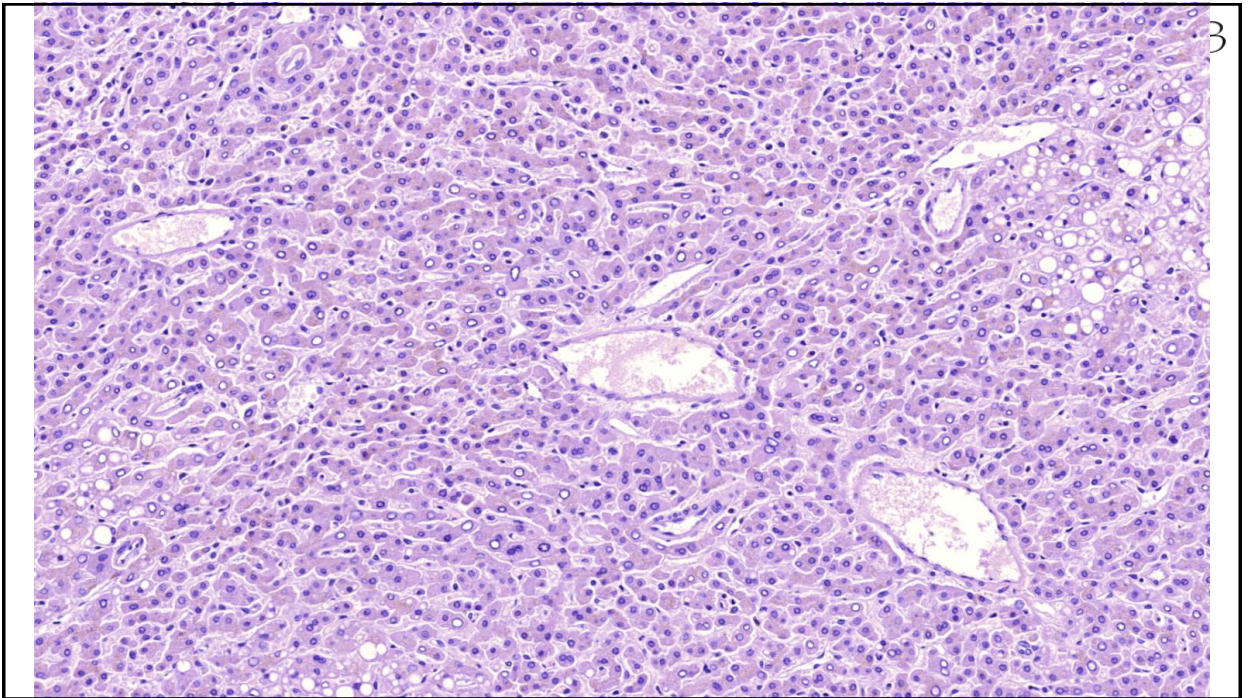
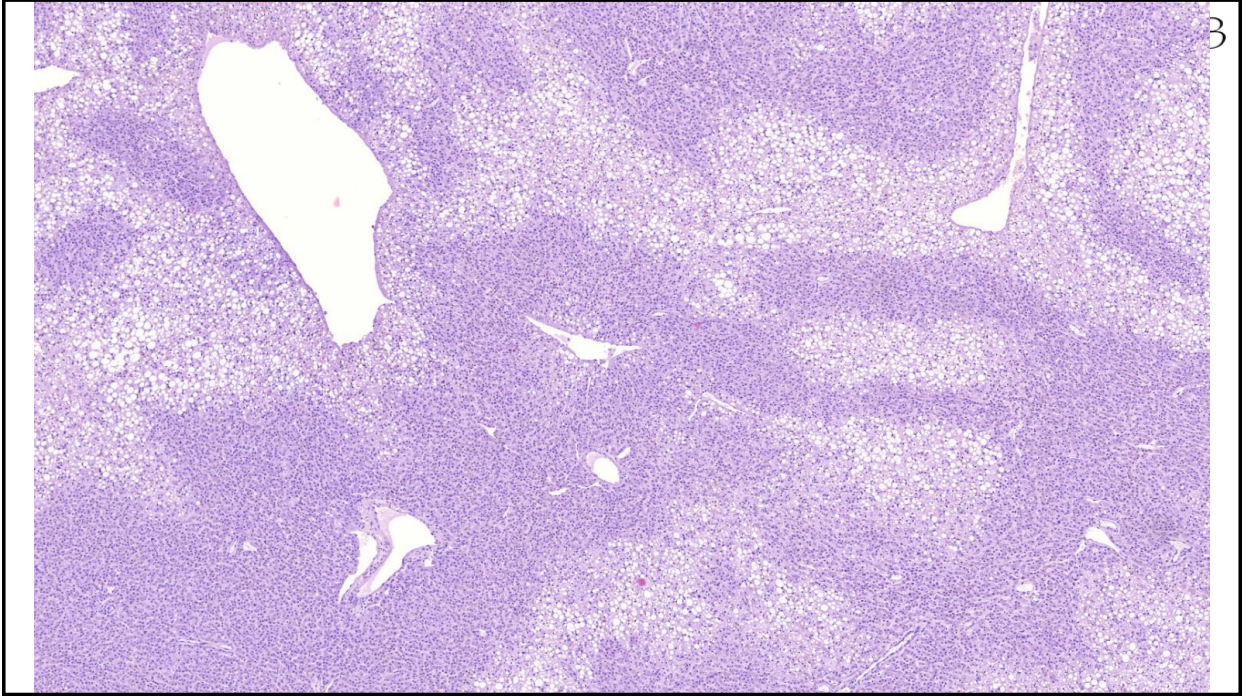




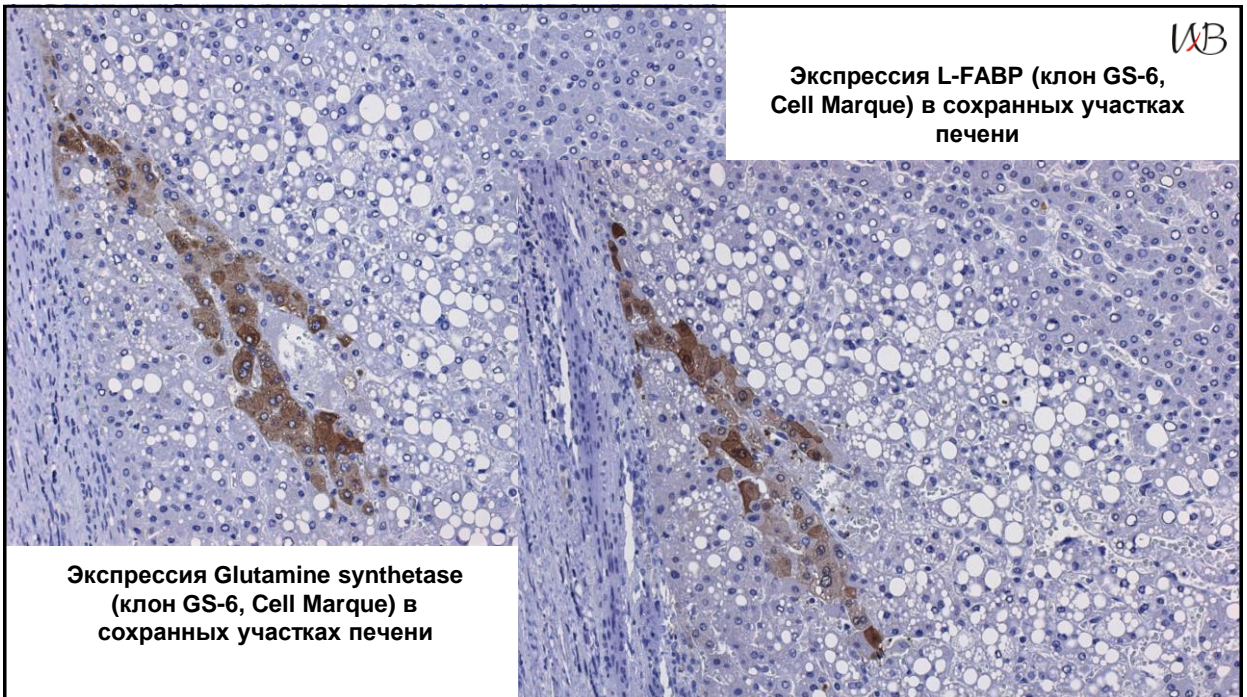


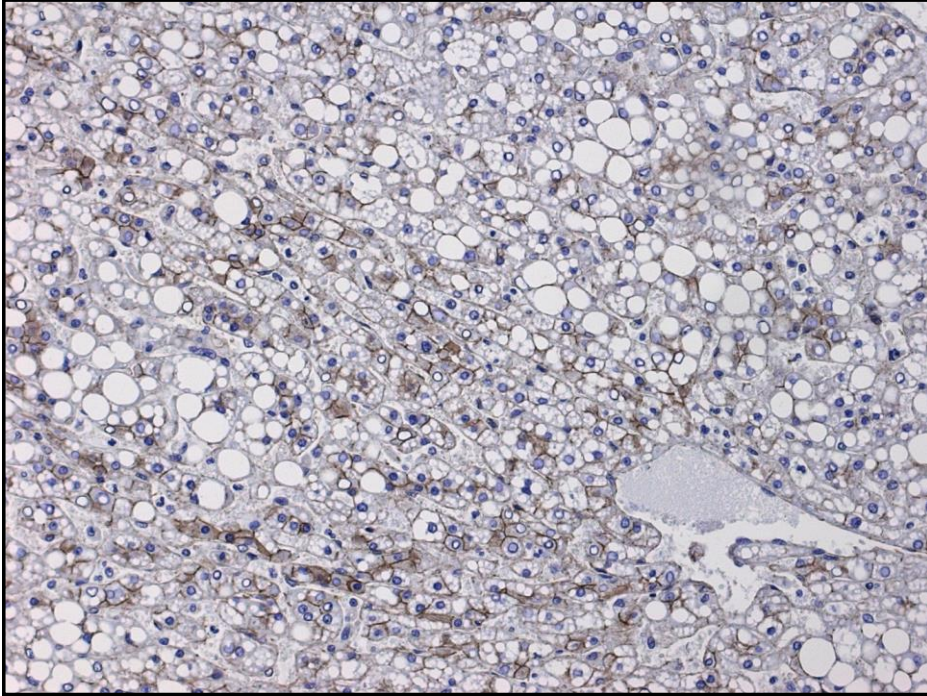
**ГЦА, ассоциированные с инактивацией HNF1 $\alpha$**  (ядерный фактор гепатоцитов 1-альфа, hepatocyte nuclear factor 1 alpha) (Н-ГЦА). Составляют **35–40% случаев ГЦА**, развиваются на фоне мутации в гене *HNF1A*. Инактивация *HNF1 $\alpha$*  приводит к **отсутствию экспрессии печеночной формы белка, связывающего жирные кислоты** (liver-type fatty acid-binding protein, L-FABP), в результате чего в опухоли накапливается большое количество жира. Для Н-ГЦА характерны множественность узлов, **выраженный стеатоз диффузного характера, отсутствие клеточной атипии и воспалительной реакции, балонная дистрофия гепатоцитов**. Данный тип опухоли чаще встречается у женщин и имеет низкий риск озлокачествления. Н-ГЦА могут сочетаться с такими генетическими заболеваниями, как сахарный диабет взрослого типа у молодых подтипа 3 (MODY-3) и семейный аденоматозный полипоз. **При ИГХ: выявляют отсутствие экспрессии L-FABP в опухоли; GS6 – отсутствие экспрессии, перивенулярная экспрессия или экспрессия в отдельных клетках.**





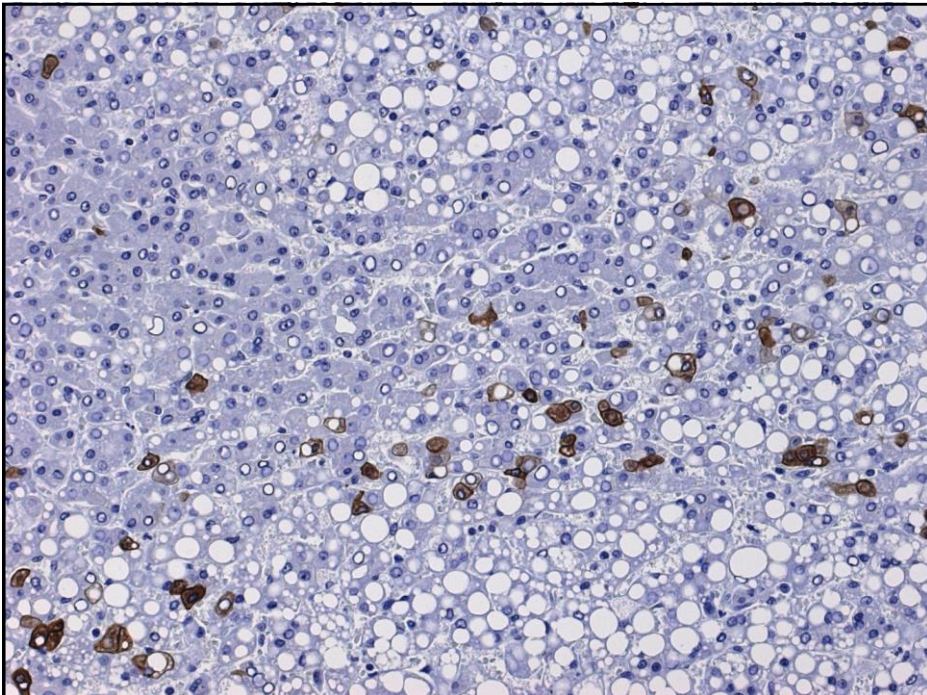






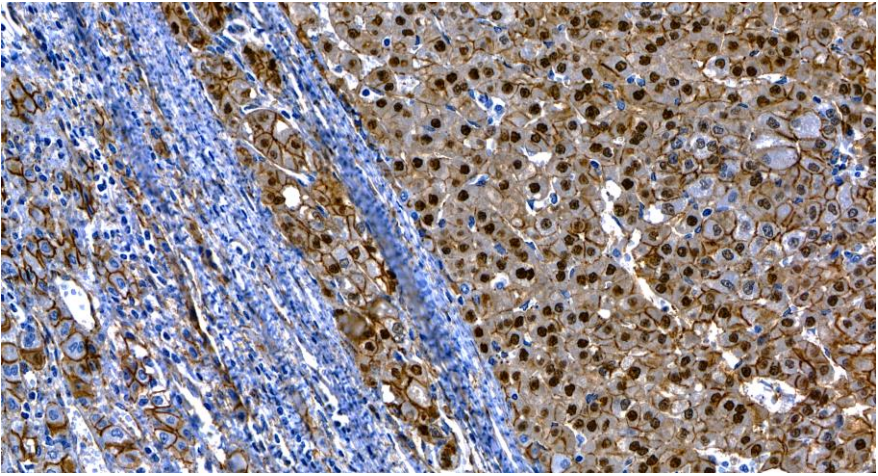
WB

**Мембранная  
экспрессия Beta-  
Catenin (клон 14,  
Cell Marque)  
клетками опухоли**



WB

**Экспрессия  
Cytokeratin 7 (клон  
OV-TL 12/30, Cell  
Marque)  
гепатоцитами в  
состоянии  
метаплазии и  
минимальная  
проточковая  
реакция**

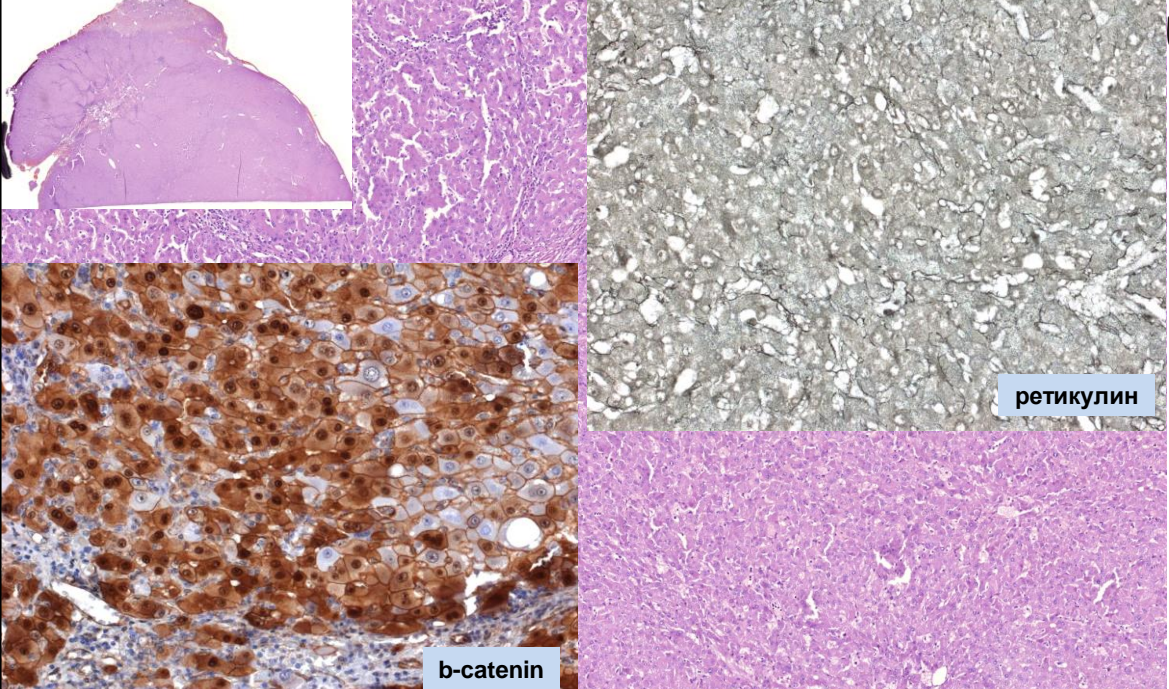


**Гиперэкспрессия GS6:**

- Экзон 3 (кроме S45): обычно диффузное гомогенное окрашивание (и часто ядерное  $\beta$ -катенин)
- Экзон 3 S45: диффузное гетерогенное окрашивание, рисунок звездного неба (мало или нет ядерного  $\beta$ -катенина)
- Экзон 7/8: слабая, с периваскулярным характером окрашиванием или без него (без ядерного  $\beta$ -катенина)

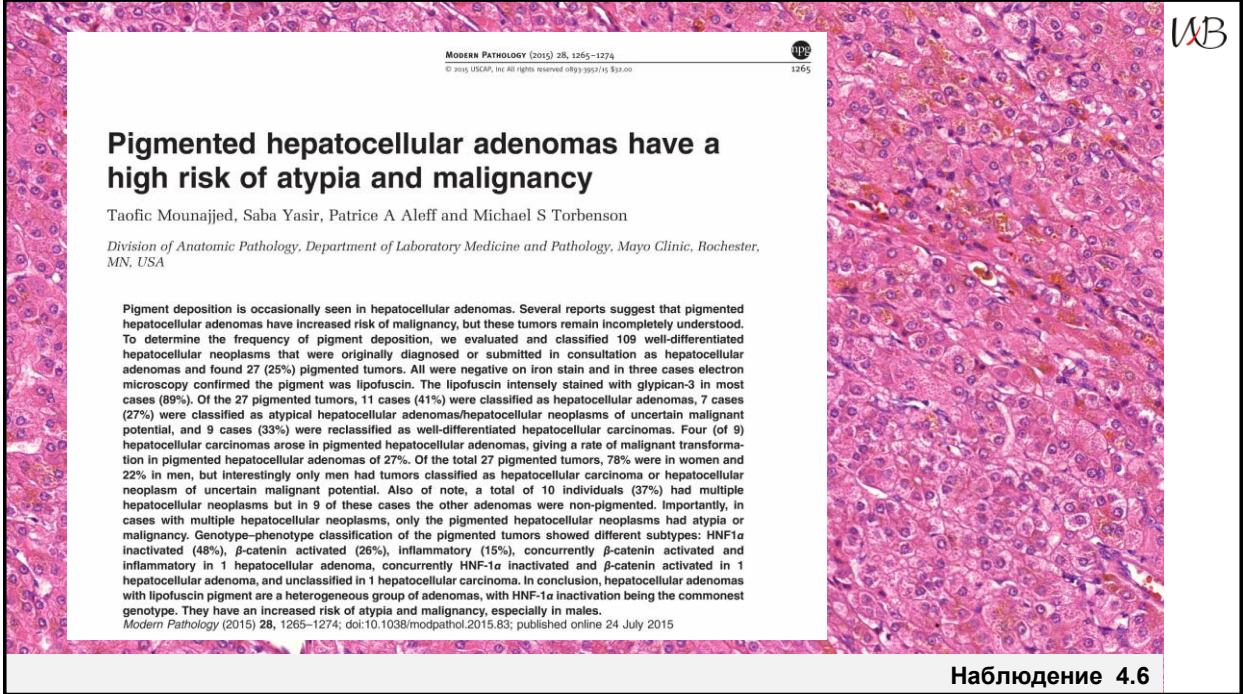
В S45 и экзоне 7/8: часто GS6+ и пограничная или диффузная экспрессия CD34

**$\beta$ -Катенин активированные аденомы ( $\beta$ -ГЦА) (10% от всех ГЦА)** возникают в результате мутации в гене *CTNNB1*, кодирующем  $\beta$ -катенин. Данный тип опухоли часто встречается у мужчин, имеет цитологические признаки атипии, высокий риск озлокачествления. При иммуногистохимическом исследовании отмечается диффузная экспрессия GS, ядерная и цитоплазматическая экспрессия  $\beta$ -катенина. Примерно в 10-15% Т-ГЦА обнаруживают **активирующие  $\beta$ -катенин мутации**, в связи с чем они имеют повышенный риск малигнизации.



reticulin

b-catenin



**MODERN PATHOLOGY** (2015) 28, 1265–1274  
© 2015 USCAP, Inc. All rights reserved. 0893-3952/15 \$33.00

**Pigmented hepatocellular adenomas have a high risk of atypia and malignancy**

Taofic Mounajjed, Saba Yasir, Patrice A Aleff and Michael S Torbenson

*Division of Anatomic Pathology, Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA*

Pigment deposition is occasionally seen in hepatocellular adenomas. Several reports suggest that pigmented hepatocellular adenomas have increased risk of malignancy, but these tumors remain incompletely understood. To determine the frequency of pigment deposition, we evaluated and classified 109 well-differentiated hepatocellular neoplasms that were originally diagnosed or submitted in consultation as hepatocellular adenomas and found 27 (25%) pigmented tumors. All were negative on iron stain and in three cases electron microscopy confirmed the pigment was lipofuscin. The lipofuscin intensely stained with glycican-3 in most cases (89%). Of the 27 pigmented tumors, 11 cases (41%) were classified as hepatocellular adenomas, 7 cases (27%) were classified as atypical hepatocellular adenomas/hepatocellular neoplasms of uncertain malignant potential, and 9 cases (33%) were reclassified as well-differentiated hepatocellular carcinomas. Four (of 9) hepatocellular carcinomas arose in pigmented hepatocellular adenomas, giving a rate of malignant transformation in pigmented hepatocellular adenomas of 27%. Of the total 27 pigmented tumors, 78% were in women and 22% in men, but interestingly only men had tumors classified as hepatocellular carcinoma or hepatocellular neoplasm of uncertain malignant potential. Also of note, a total of 10 individuals (37%) had multiple hepatocellular neoplasms but in 9 of these cases the other adenomas were non-pigmented. Importantly, in cases with multiple hepatocellular neoplasms, only the pigmented hepatocellular neoplasms had atypia or malignancy. Genotype-phenotype classification of the pigmented tumors showed different subtypes: HNF1 $\alpha$  inactivated (48%),  $\beta$ -catenin activated (26%), inflammatory (15%), concurrently  $\beta$ -catenin activated and inflammatory in 1 hepatocellular adenoma, concurrently HNF-1 $\alpha$  inactivated and  $\beta$ -catenin activated in 1 hepatocellular adenoma, and unclassified in 1 hepatocellular carcinoma. In conclusion, hepatocellular adenomas with lipofuscin pigment are a heterogeneous group of adenomas, with HNF-1 $\alpha$  inactivation being the commonest genotype. They have an increased risk of atypia and malignancy, especially in males.

*Modern Pathology* (2015) 28, 1265–1274; doi:10.1038/modpathol.2015.83; published online 24 July 2015

**Наблюдение 4.6**

**Подтипы ГЦА (классификация ВОЗ 2019)**

<b>HNF-1<math>\alpha</math> инактивированная ГЦА</b>	<b>Воспалительная ГЦА</b>	<b><math>\beta</math>-catenin активированная ГЦА</b>
30-35%	35-40%	10% и 10-15%
Женщины, принимающие оральные гормональные контрацептивы, мужчины редко	Женщины, принимающие оральные гормональные контрацептивы, мужчины Диабет, ожирение	40% мужчин Болезни накопления гликогена
Выраженный стеатоз, атипия	Воспаление, расширение синусоидов, протоковая реакция	Псевдожелезистые структуры, мелкоклеточные изменения гепатоцитов
ГЦР редко	ГЦР редко	ГЦР у 40%
FABP негативные	SAA позитивные CRP позитивные	Ядерная экспрессия $\beta$ -catenin Диффузная экспрессия GS-6
<b>Неклассифицированная ГЦА (5-10%): нет признаков, позволяющих достоверно отнести к одному из вариантов.</b>		

## Подтипы ГЦА: иммуногистохимические особенности

	L-FABP	SAA CRP	$\beta$ -catenin	GS-6
HNF-1 $\alpha$ инактивированная ГЦА	негативны	негативны	мембранная	периваскулярная
Воспалительная/телеангиоэктатическая ГЦА	цитоплазматическая	позитивны	мембранная	периваскулярная
$\beta$ -catenin активированная ГЦА	цитоплазматическая	негативны	ядерная	диффузная
Неклассифицированная ГЦА	цитоплазматическая	негативны	мембранная	периваскулярная

**Спасибо за внимание!**





- ГЦА, ассоциированные с инактивацией HNF1 $\alpha$  (ядерный фактор гепатоцитов 1-альфа, hepatocyte nuclear factor 1 $\alpha$ ) (Н-ГЦА). Составляют 35–40% случаев ГЦА, развиваются на фоне мутации в гене HNF1A. Инактивация HNF1 $\alpha$  приводит к отсутствию экспрессии печеночной формы белка, связывающего жирные кислоты (liver-type fatty acid-binding protein, L-FABP), в результате чего в опухоли накапливается большое количество жира. Для Н-ГЦА характерны множественность узлов, выраженный стеатоз диффузного характера, отсутствие клеточной атипии и воспалительной реакции. Данный тип опухоли чаще встречается у женщин и имеет низкий риск озлокачествления. Н-ГЦА могут сочетаться с такими генетическими заболеваниями, как сахарный диабет взрослого типа у молодых подтипа 3 (MODY-3) и семейный аденоматозный полипоз. При иммуногистохимическом исследовании выявляют отсутствие экспрессии L-FABP в опухоли, отсутствие экспрессии, перивенулярная экспрессия или экспрессия отдельными клетками GS6.
- $\beta$ -Катенин активированные аденомы ( $\beta$ -ГЦА) (10–15% от всех ГЦА) возникают в результате мутации в гене CTNNB1, кодирующем  $\beta$ -катенин. Данный тип опухоли часто встречается у мужчин, имеет цитологические признаки атипии, высокий риск озлокачествления. При иммуногистохимическом исследовании отмечается диффузная экспрессия GS, ядерная и цитоплазматическая экспрессия  $\beta$ -катенина.
- Воспалительный тип ГЦА (ранее называли телеангиэктатической фокальной нодулярной гиперплазией, Т-ГЦА) связан с мутацией в генах IL6ST (гликопротеина gp130), FRK, STAT3, GNAS, JAK1 [13, 15]. Встречается в 40–55% случаев ГЦА. К факторам риска относят прием алкоголя и ожирение. Т-ГЦА характеризуются воспалением, телеангиэктазиями, дуктальными реакциями. В опухоли может встречаться стеатоз, однако в отличие от стеатоза в Т-ГЦА он имеет менее выраженный и неравномерный характер. Примерно в 10% Т-ГЦА обнаруживают активирующие  $\beta$ -катенин мутации, в связи с чем они имеют повышенный риск малигнизации. При иммуногистохимическом исследовании отмечается положительная реакция с сывороточным амилоидом А (SAA) и С-реактивным белком.
- Неклассифицируемый тип (5–10%). Отсутствуют отличительные признаки.



ИГХ ХАРАКТЕРИСТИКА	ДИАГНОЗ	Комментарии
GS-6: Marlike SAA: Негативная или очаговая слабая	Очаговая узловая гиперплазия	
GS-6: периваскулярная и/или неоднородная, не marlike SAA: позитивная	Воспалительная/телеангиэктатическая ГЦА	Расширения синусоидов, очаговое воспаление почти во всех случаях
GS-6: выраженная и диффузная, не marlike SAA: позитивная	Воспалительная/телеангиэктатическая ГЦА с активацией beta-catenin	Расширения синусоидов, очаговое воспаление и ядерная экспрессия beta-catenin почти во всех случаях
GS-6: выраженная и диффузная, не marlike SAA: негативная	$\beta$ -catenin активированная ГЦА или ГЦР	Аккуратно и тщательно оценивайте морфологию и окраску на ретикулин, ядерная экспрессия beta-catenin почти во всех случаях
GS-6: периваскулярная и/или неоднородная, не marlike SAA: негативная	HNF-1 $\alpha$ инактивированная ГЦА	Выраженный стеатоз и отсутствие экспрессии L-FABP



**Table 8.02** Genotypic/phenotypic characteristics of the main hepatocellular adenoma (HCA) subtypes: *HNFTA*-inactivated HCA (H-HCA), inflammatory HCA (IHCA),  $\beta$ -catenin-activated HCA (b-HCA), and  $\beta$ -catenin-activated HCA (b-HCA)

Characteristics	HCA subtype		
	H-HCA	IHCA	b-HCA and b-HCA*
Relative frequency	30–35%	35–40%	b-HCA: 10%; b-HCA: 10–15%
Molecular findings	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biallelic inactivating mutations of <i>HNFTA</i></li> <li>Somatic mutations: 90%, mainly in women</li> <li>Germine mutations: 10% (<i>MODY3</i>)</li> <li><i>CYP1B1</i> mutations may predispose to H-HCA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IL-6/JAK/STAT activation due to mutations: <i>IL6ST</i> coding gp130 (60%); <i>FRK</i> (10%); <i>STAT3</i> (5%); <i>GNAS</i> (5%); <i>JAK1</i> (3%); unknown (20%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>CTNNB1</i> activating mutations/deletions leading to different levels of <math>\beta</math>-catenin pathway activation:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Exon 3 (other than S45): high level</li> <li>Exon 3 S45: moderate to weak level</li> <li>Exon 7/8: weak level</li> </ul> </li> </ul>
MRI characteristics	<ul style="list-style-type: none"> <li>Typical (massive fat component):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Diffuse and homogeneous signal dropout on T1-weighted images</li> <li>Usually moderate arterial enhancement, not persistent during the delayed phase</li> <li>Atypical if no steatosis</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Typical:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Hyperintense on T2, diffuse or predominant at the periphery (abul sign)</li> <li>Usually strong arterial enhancement, persistent in the delayed phase</li> </ul> </li> </ul>	No specific features
Clinical context	<ul style="list-style-type: none"> <li>Females, childbearing</li> <li>Males (rare)</li> <li><i>MODY3</i> (both sexes, familial form)</li> <li>Solitary, multiple, adenomatosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Females, childbearing</li> <li>Males (rare)</li> <li>Obesity, metabolic syndrome, alcohol</li> <li>Steatosis in background liver</li> <li>Solitary, multiple, adenomatosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Females</li> <li>Males (more common than with other subtypes)</li> <li>Male hormones; metabolic diseases</li> <li>Solitary, rarely multiple</li> </ul>
Histological features	<ul style="list-style-type: none"> <li>Typical: lobulated contours, diffuse microsteatosis/microadenomas, ballooned, clear cells, a few pseudoglands</li> <li>Often: microadenomas in background liver</li> <li>Non-typical: no (or minor) steatosis; myxoid stroma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Typical: sinusoidal distention, congestion, foci of lymphocytic inflammation, thick arteries, ductular reaction, pseudoportal tracts</li> <li>Occasional: focal steatosis, fibrotic bands, nodular architecture (remodelling)</li> <li>Non-typical: lack of one or several features</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exon 3 mutation: often cytoarchitectural atypia, pseudoglands, pigments (lipofuscin, bile), focally decreased reticulin<sup>†</sup></li> </ul>
Immunomarkers (useful in practice)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Liver fatty-acid binding protein: absent in tumour (cytoplasmic staining in normal liver)</li> <li>GS: absent or positive around veins, or scattered patchy staining</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>C-reactive protein / serum amyloid A positivity: usually diffuse, with sharp demarcation from adjacent liver (adjacent liver can be locally or diffusely positive in some cases – haemorrhage, general inflammation, previous embolization, etc.)</li> <li>GS: absent or positive around veins, mainly at the periphery of nodule, or scattered patchy staining</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>GS overexpression<sup>‡</sup>, depending on the mutation type:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Exon 3 (other than S45): typically diffuse homogeneous staining (and often nuclear <math>\beta</math>-catenin)</li> <li>Exon 3 S45: diffuse heterogeneous staining, starry-sky pattern (little or no nuclear <math>\beta</math>-catenin)</li> <li>Exon 7/8: faint, with or without some perivascular staining (no nuclear <math>\beta</math>-catenin) in S45 and exon 7/8: often GS+ border and diffuse CD34 (except the border)</li> </ul> </li> </ul>
Risk of complications	<ul style="list-style-type: none"> <li>All subtypes: low risk of HCC</li> <li>haemorrhage risk if &gt; 5 cm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Low risk of HCC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exon 3 mutation: high risk of HCC</li> <li>Exon 7/8 mutation: low risk of HCC</li> </ul>

GS,  $\gamma$ -glutamine synthetase; HCC, hepatocellular carcinoma; *MODY3*, maturity-onset diabetes of the young type 3.  
<sup>†</sup>Associated features of b-HCA and b-HCA. <sup>‡</sup>Also referred to as borderline lesion or atypical hepatocellular neoplasm (not sufficient for the diagnosis of HCC). <sup>§</sup>In non-tumoural liver, GS is restricted to a few rows of perivenular hepatocytes; the pattern of GS staining often correlates well with mutation type, but exceptions can occur.

**WHO Classification of Tumours: Digestive System Tumours, 5th ed, WHO Classification of Tumours Editorial Board (Ed), International Agency for Research on Cancer, Lyon 2019.**