

Фрейд Г.Г., Живаева Е.В.

## Современная классификация опухолей и опухолеподобных заболеваний печени

ГБОУ ВПО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, г. Пермь

Freynd G.G., Zhivaeva E.V.

### Modern classification of tumors and tumor-like lesions of liver

#### Резюме

Представлена современная классификация опухолеподобных процессов, доброкачественных и злокачественных опухолей печени и желчных протоков, морфологическая характеристика, возможности иммуногистохимических исследований в их дифференциальной диагностике.

**Ключевые слова:** печень, желчные протоки, опухоли, опухолеподобные процессы, лекция

#### Summary

Modern classification of tumor-like lesions, benign and malignant liver tumors and bile ducts (Bosman F.T. et al., 2010), morphological characteristic, possibilities of immunohistochemical studies in differential diagnostics is presented in this lecture.

**Key words:** liver, biliary ducts, tumors, tumor-like lesions, lecture

#### Введение

В 2010 году опубликована новая классификация опухолей печени и внутриспеченочных желчных протоков в виде отдельной главы в Международной классификации опухолей пищеварительной системы [1]. Особое место в новом издании занимают опухолеподобные образования. В классификациях 1994 и 2000 гг. среди доброкачественных гепатоцеллюлярных процессов выделены гепатоцеллюлярная аденома, узловая регенераторная гиперплазия, фокальная узловая гиперплазия, компенсаторная гипертрофия, ассоциированная с лобулярной атрофией, и постнекротические регенераторные узлы. В группу холангиоцеллюлярных опухолей включены солитарные кисты желчных протоков, реснитчатые переднекишечные кисты, перибиллиарная железистая гамартома (аденома желчных протоков), и гепатобиллиарная цистаденома.

#### Эпителиальные опухоли: гепатоцеллюлярные

##### *Доброкачественные*

Гепатоцеллюлярная аденома 8170/0

Фокальная нодулярная гиперплазия

##### *Злокачественно-ассоциированные и предраковые образования*

Крупноклеточные изменения (формально «дисплазия»)

Мелкоклеточные изменения (формально «дисплазия»)

Диспластические узелки

Низкой степени злокачественности (grade)

Высокой степени злокачественности (grade)

##### *Злокачественные*

Гепатоцеллюлярная карцинома 8170/3

Гепатоцеллюлярная карцинома, фиброламельлярный вариант 8171/3

Гепатобластома, эпителиальный вариант 8970/3

Недифференцированная карцинома 8020/3

#### Эпителиальные опухоли: билиарные

##### *Доброкачественные*

Аденома желчных протоков (перибиллиарная гамартома и другие) 8160/0

Микрокистозная аденома 8202/0

Билиарная аденофиброма 9013/0

Предраковые поражения

Билиарная интраэпителиальная неоплазия, стадия III (БИН-3) 8148/2

Интрадуктальная папиллярная неоплазия с низкой или средней степенью интраэпителиальной неоплазии 8503/0

Интрадуктальная папиллярная неоплазия с высокой степенью интраэпителиальной неоплазии 8503/2

Муцинозная кистозная неоплазма с низкой или средней степенью интраэпителиальной неоплазии 8470/0

Муцинозная кистозная неоплазма с высокой степенью интраэпителиальной неоплазии 8470/2

##### *Злокачественные*

Внутрипеченочная холангиокарцинома 8160/3

Внутрипротоковая папиллярная неоплазма сочетанная с инвазивной карциномой 8503/3

Муцинозная кистозная неоплазма сочетанная с инвазивной карциномой 8470/3

Злокачественные образования смешанной или неясной этиологии

Эпителиальные стромальные опухоли с кальцифицирующимися очагами 8975/1

Карциносаркома 8980/3

Комбинированная гепатоцеллюлярная холангиокарцинома 8180/3

Гепатобластома, эпителиально-мезенхимальный вариант 8970/3

Злокачественная рабдоидная опухоль 8963/3

## Мезенхимальные опухоли

Доброкачественные

Ангиомиолипома (периваскулярная эпителиоидноклеточная опухоль – PEC-опухоль, ПЭКома) 8860/0

Кавернозная гемангиома 9121/0

Ювенильная гемангиома 9131/0

Воспалительная псевдоопухоль

Лимфангиома 9170/0

Лимфангиоматоз

Мезенхимальная гамартома

Солитарная фиброзная опухоль 8815/0

Злокачественные

Ангиосаркома 9120/3

Эмбриональная саркома (недифференцированная саркома) 8991/3

Эпителиоидная гемангиоэндотелиома 9133/3

Саркома Капоши 9140/3

Лейомиосаркома 8890/3

Рабдомиосаркома 8900/3

Синовиальная саркома 9040/3

Герминогенные опухоли

Тератома 9080/1

Опухоль желточного мешка (опухоль эндодермального синуса) 9071/3

Лимфомы

Вторичные опухоли

Фокальная нодулярная гиперплазия (ФНГ) является самой частой, после гемангиом, узелковой патологией печени и встречается в 0,8% случаев аутопсий взрослых [1,2]. В 80-90% случаев эта патология обнаруживается у женщин в возрасте от 30 до 40 лет, длительное время принимающих комбинированные оральные контрацептивы (КОК) [1, 3, 4]. Установлена также связь ФНГ с сосудистыми аномалиями [5, 6, 7, 2, 8].

Классическая ФНГ представлена участком белесоватой ткани до 10 см в диаметре с четкими контурами и наличием центрального звездчатого рубца с расходящимися фиброзными тяжами и одним или несколькими диспластичными артериальными сосудами. При иммуногистохимических (ИГХ) исследованиях выявляются широкие, анастомозирующие («картоподобные») участки экспрессии гепатоцитами глутаминсинтетазы, обычно прилежащие к печеночным венам [9], синусоиды вы-

стланы CD34-позитивным эндотелием. Универсальная номенклатура вариантов ФНГ нуждается в дальнейшем исследовании с помощью ИГХ и молекулярно-генетических методов [1, 10, 11, 12].

Недавние исследования показали, что экспрессия мРНК генов ангиопоэтина (ANGPT1 и ANGPT2), вовлеченных в сосудистые мутации, повреждена; уровень продукции ANGPT1 и ANGPT2 повышен по сравнению с нормальной печенью, циррозом и другими опухолями печени, что подтверждает значимость повреждений сосудов в патогенезе ФНГ [13, 14].

Гепатоцеллюлярная аденома (ГЦА) – самая частая патология для дифференциальной диагностики с ФНГ. Около 80% молодых женщин с ГЦА использовали КОКи, а длительный их прием увеличивает риск развития патологии. Большинство мужчин с ГЦА использовали стероиды для наращивания мышечной массы. В группе риска находятся и пациенты, принимающие андрогены по поводу анемии Фальконе или острой апластической анемии [15].

ГЦА представлена одиночным или множественными узлами, при наличии более 10 аденом процесс обозначается как аденоматоз печени [16, 17]. Трансформация ГЦА в гепатоцеллюлярную карциному ГЦК встречается в 7% случаев [18, 19, 20].

Типичные ГЦА – шарообразные опухоли до 20 см в диаметре, тестоватой консистенции, с выступающими сосудами, почти не содержат фиброзной капсулы. Фиброз или наличие желчных протоков, особенно в воспалительных ГЦА, затрудняют дифференциальный диагноз с ФНГ. В таких случаях полезно использование ИГХ-исследования на глутаминсинтетазу.

ГЦА – гетерогенная патология, с выделенными в недавнее время подгруппами, согласно фенотипу и генотипу. Эти подтипы имеют различные клинические, морфологические и радиологические проявления [1, 21, 22].

HNF1-альфа-инактивированные ГЦА характеризуются наличием инактивирующей мутаций гена HNF1-альфа, кодирующий ядерный фактор гепатоцитов первого типа. Подобные аденомы составляют 35-40% всех ГЦА. Признаки воспаления и атипичии ядер отсутствуют [23].

Бета-катенин-активированные ГЦА отмечаются в 10-15% случаев. Одновременно с этим нарушается и регуляция гена GLUL, кодирующего глутаминсинтетазу и являющегося мишенью для бета-катенина. Для них характерны псевдожелезистые структуры и атипизм ядер, что затрудняет их дифференциальную диагностику с высокодифференцированным ГЦК. При ИГХ-исследовании отмечается выраженная диффузная экспрессия глутаминсинтетазы, сочетающаяся с аномальной цитоплазматической или ядерной экспрессией бета-катенина. Такие ГЦА имеют повышенный риск малигнизации по сравнению с другими типами [1, 23].

Воспалительные ГЦА, также известные как телеангиэктатические аденомы, составляют более половины наблюдений ГЦА. При гистологическом исследовании отмечаются очаговая или диффузная воспалительная инфильтрация, расширение синусоидов с участками пелио-

за, а также многочисленные толстостенные артерии в соединительной ткани. ИГХ-методами в опухолевых клетках выявляется повышенная экспрессия С-реактивного белка и амфилоида А [23].

Неклассифицируемые ГЦА без явных гистологических отличий и мутаций составляют менее 10% всех случаев.

Среди злокачественных эпителиальных опухолей печени преобладает гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). Первичный рак печени является второй по распространенности опухолью в Азии и четвертой в Африке. Факторами риска развития ГЦК являются хронический гепатит В (ХГВ) или С (ХГС), цирроз печени, токсические факторы – алкоголь, табакокурение, влияние афлатоксина [1, 24, 25, 26, 27]. Наследственный гемохроматоз, дефицит альфа-1-антитрипсина, ожирение и неалкогольный стеатогепатит резко повышают риск развития ГЦК [28, 29].

Большинство новообразований представлены самостоятельными узлами; в случаях цирроза опухоль обычно заключена в фиброзную псевдокапсулу. Термин «массивный тип» используется для обозначения ГЦК, которая растет большим доминантным узлом. Другой подтип – ГЦК на ножке представляет собой опухольную массу, выходящую за пределы границ печени. Диффузный или циррозоподобный типы роста встречаются редко и представлены множеством мелких узелков, что напоминает регенераторные цирротические узелки.

По гистологическому строению выделяют четыре типа ГЦК. Трабекулярный (синусоидальный) тип характеризуется наличием трабекул из 2-3 гепатоцитов, разделенных синусоидами, выстланными эндотелиальными клетками и звездчатыми макрофагами (клетками Купфера). Иногда формируются розеткообразные структуры. При псевдожелезистом (ацинарном) типе ГЦК опухолевые клетки формируют железистоподобные структуры в виде канальцев и протоков, иногда с формированием кистозных полостей. Компактный (солидный) тип ГЦК является разновидностью трабекулярного, при этом отмечается тесное сближение трабекул, формирующих солидные структуры. При склерозном типе (склерозирующей карциноме) наблюдаются обширные участки фиброзной ткани, разделенные тяжами опухолевых клеток. Среди других вариантов гистологического строения выделяют фиброламеллярную, светлоклеточную, веретеноклеточную и плеоморфную ГЦК.

В зависимости от уровня гистологической дифференцировки различают четыре степени злокачественности ГЦК: высокодифференцированная ГЦК, когда опухолевые клетки образуют трабекулы, аналогичные нормальной печени; умереннодифференцированная ГЦК: ядра опухолевых клеток гиперхромны и крупнее нормальных, ядрышки отчетливо выражены, цитоплазма зернистая и ацидофильная, железистоподобные структуры часто заполнены желчью; низкодифференцированная ГЦК представлена одиночными опухолевыми клетками или солидными участками, изолированными от трабекул; ядра крупные и гиперхром-

ные, иногда наблюдаются гигантские многоядерные опухолевые; недифференцированная ГЦК характеризуется наличием полиморфных клеток, не формирующих тканевых структур; ядра их гиперхромные, занимают почти всю опухолевую клетку, цитоплазма базофильная, часто встречаются веретенообразные клетки.

ИГХ-профиль ГЦК отличается большим разнообразием. Клетки ГЦК в 70-90% наблюдений окрашиваются на  $\alpha$ -фетопротенин, что позволяет исключить холангиокарциному и метастазы в печень. Другим маркером гепатоцеллюлярной дифференцировки считается Her Par-1, который выявляется при всех типах ГЦК, кроме склерозирующего варианта (Таблица 1). В настоящее время в диагностике ГЦК большое внимание уделяется глипикану-3, который в норме экспрессируется в ткани печени плода, но отсутствует в клетках печени взрослых. Использование данного маркера может быть полезным для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных печеночноклеточных опухолей. Высокая экспрессия CD31 в ГЦК сопровождается большей степенью инвазии и метастазирования, которые определяют неблагоприятный исход заболевания.

Особым вариантом ГЦК является фиброламеллярная карцинома, для которой характерны скопления крупных полигональных клеток с зернистой эозинофильной цитоплазмой, напоминающих онкоциты, между которыми располагаются гиалинизированные коллагеновые волокна. Фиброламеллярный вариант ГЦК характеризуется положительной экспрессией ЦКР7 и альфа-фетопротенина.

Для низкодифференцированных форм ГЦК характерно наличие саркоматозного компонента, который часто теряет признаки эпителиальной дифференцировки и не экспрессирует эпителиальные маркеры.

Второй вариант злокачественной эпителиальной опухоли – внутривнутрипеченочная холангиокарцинома (ВХК), которая составляет от 5 до 15% первичных раков печени [33]. Может развиваться в любом отделе внутривнутрипеченочных желчных протоков [1, 30, 31, 32]. Холангиокарцинома (ХК), развившаяся из правого или левого желчных протоков рядом или в месте их слияния обозначается как опухоль Клацкина [34].

ХК ассоциирована с хроническим холангитом, первичным склерозирующим холангитом, гепатолитиазом, паразитарной инвазией, билиарными мальформациями [34, 35, 36, 39, 40, 41], а также некоторыми другими факторами риска (торотраст, инфицирования вирусом Эпштейн-Барр и наследственный гемохроматоз) [42].

Макроскопически различают три типа роста ВХК: массивный тип (МТ), перидуктальный инфильтрирующий (ПИ) и интрадуктальный рост (ИР) [30, 31]. МТ представляет собой узлы сероватого цвета, плотной консистенции. ПИ характеризуется распространением по ходу портальных трактов со стенозированием желчных протоков. ИР представлен полиповидной или папиллярной опухолью и является этапом эволюции интрадуктальной папиллярной неоплазии (ИПН).

Таблица 1. Иммуногистохимическая характеристика гепатоцеллюлярного рака. [Washington K., 2004]

Маркер	Чувствительность (%)	Примечания
<b>Небольшая диагностическая значимость</b>		
п-РЭА (каналикулярное окрашивание)	50-90	специфичность около 100%
Альфа-ФП	15-70	специфичность 90-95%
м-РЭА (ясканаликулярное окрашивание)	0-10	специфичность 60-65%
HerPar-1	80	специфичность 90% (может наблюдаться в неопухолевых гепатоцитах)
ERY-1	90	специфичность около 90% (может наблюдаться в неопухолевых гепатоцитах)
<b>Умеренная диагностическая ценность</b>		
СК8 и СК18	94-100	недостаточная специфичность
CD34	50-100	положительный в крупных ГЦК, 50% малых ГЦК являются негативными
<b>Минимальная диагностическая значимость</b>		
альфа-микроглобулин	95	специфичность 90%
альбумин	около 100	часто ложно-положительные результаты и фоновое окрашивание
ингибин	5-90	не специфичен
АТ	55-93	не специфичен
ЭМА	40	не специфичен
B72.3	5-10	не специфичен
Ber-EP4	35	не специфичен
NMFR	20	не специфичен
Cu-18	10	не специфичен
TPA	30	не специфичен
Lcu-M1/CD15	5-30	не специфичен
ферритин	45-70	не специфичен
фактор XIIIa	65-70	не специфичен
синаптофизин	5-10	не специфичен
хромогранин	5	не специфичен

Таблица 2. Иммуногистохимические характеристики ГЦК и ХЦК [Ishak K.G. et al., 1994]

Маркер	ГЦК	ХЦК
AE1/AE3	редко -	+
ЦКР7	редко +	+
ЦКР17	-	+
ЦКР19	редко +	+
РЭА (моноклональный)	редко +	+
РЭА (поликлональный)	+/-	+
CA 19.9	-	+
B72.3	редко +	+
HerPar 1	+	редко +
АФП	+	редко +
Альфа-1-АТ	+/-	редко +

Клетки опухоли малого или среднего размера, кубической или цилиндрической формы, могут быть плеоморфными, иногда напоминают бокаловидные, центральные отделы опухоли представлены обилием глинизированной стромы с кальцификатами. ВХК часто инфильтрирует портальные тракты с инвазией в лимфатические сосуды и вены, что свидетельствует о раннем метастазировании, встречаются очаги периневральной инвазии. Выделяют высоко-, умеренно- и низкодифференцированную ВХК. Редкие гистологические варианты ВХК: аденосквамозная и сквамозная карциномы, муцинозная карцинома, светлоклеточная, перстневидноклеточная, мукодермоидная, лимфоэпителиоидная и саркоматозная ВХК [1, 42, 43]. Для дифференциальной

диагностики с ГЦК и метастазами проводятся ИГХ исследования (Таблица 2).

Редкий вид рака печени – комбинированная гепатоцеллюлярная холангиокарцинома (КГХ), которая составляет менее 1% всех опухолевых поражений и содержит элементы ГЦК и ВХК. Гепатоцеллюлярный компонент может быть высоко-, умеренно- или низкодифференцированным; его наличие подтверждается при помощи ИГХ реакций с HerPar 1, anti-CD10 и РЭА [44, 45, 46]. Билиарный компонент представлен, как правило, типичной высоко-, умеренно- или низкодифференцированной аденокарциномой с обильной стромой. Положительная реакция на ЦКР 7 и 19 не может служить полноценным подтверждением билиарной дифференцировки, так как

гепатоцеллюлярные элементы также могут давать позитивную окраску [47, 48]. Особый вид опухоли – КГХ со свойствами стволовых клеток. Описано три подтипа КГХ (стволовой, промежуточный и холангиоцеллюлярный).

Первичные бластомные опухоли – гепатобластомы – характеризуются различными комбинациями эпителиальных и мезенхимальных клеточных линий [1, 49, 50]. Фетальная гепатобластома составляет около одной трети всех случаев и состоит из клеток, напоминающих гепатоциты фетальной печени. Синусоиды выстланы эндотелиальными клетками, диффузно позитивными к CD34, в отличие от фокально позитивных клеток эндотелия синусоидов нормальной печени. Основным морфологическим критерием, позволяющим дифференцировать эмбриональные и фетальные опухолевые клетки, является высокая митотическая активность при отсутствии гликогена, липидов и желчных пигментов в цитоплазме эмбриональных клеток. Характерным признаком является также высокое ядерно-цитоплазматическое отношение в эмбриональных клетках по сравнению с фетальными и нормальными гепатоцитами. В смешанном варианте гепатобластомы наряду с эпителиальным компонентом значительную часть составляет мезенхима и ее производные различной степени зрелости. Термин «переходная» гепатобластома используется для обозначения опухоли, состоящей из клеток, сходных с гепатобластами и гепатоцитами. Иммуногистохимически выявляются ЦКР 7 и 19, а также бета-катенин в ядре и цитоплазме опухолевых клеток.

Обызвествляющаяся гнездовая эпителиальная стромальная опухоль относится к редким новообразованиям, встречается преимущественно у детей и характеризуется благоприятным прогнозом. Гнезда эпителиоидных клеток напоминают незрелые гепатоидные клетки, имеющие ядерную экспрессию 13-катенина, ЭМА и ЦКР 8. Вокруг таких гнезд отмечаются веретеновидные клетки, окра-

шивающиеся на виментин и ГМА. Встречаются участки обызвествления и оссификации [1, 23].

## Заключение

В классификации опухолей печени 2010 года (Bosman F.T. et al.) представлена подробная гистологическая, иммуногистохимическая и молекулярно-генетическая характеристика опухолей и опухолеподобных процессов печени; исключены дизонтогенетические реснитчатые кисты – производные передней кишки, пересмотрены подходы к трактовке дисплазий, выделены диспластические узелки низкой и высокой степени злокачественности. В раздел предраковых поражений внесено понятие билиарной интраэпителиальной неоплазии (БИН) с расшифровкой различных её вариантов. Уточнены морфологические критерии различных вариантов гепатобластомы. В группе мезенхимальных опухолей рассматриваются опухолеподобные процессы – воспалительная псевдоопухоль и солитарная мезенхимальная гамартома. Уточнен гистогенез ангиомиолипомы, она обозначена как периваскулярная эпителиоидно-клеточная опухоль – ПЭЖома. Для дифференциальной диагностики различных вариантов опухолей и опухолеподобных процессов рекомендуется использовать иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования. ■

*Фрейнд Генриетта Герхардовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии с секционным курсом ГБОУ ВПО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, г. Пермь. Врач-патологоанатом ГУЗ Пермский крайевой клинический диспансер. Живаева Елена Викторовна, врач-ординатор кафедры патологической анатомии с секционным курсом ГБОУ ВПО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, г. Пермь; Автор, ответственный за переписку – Фрейнд Генриетта Герхардовна, 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26. Тел.: +79124891265, e-mail: gfreynd@mail.ru*

## Литература:

1. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. et al., editors. *WHO Classification of Tumors of the Digestive System*. IARC: Lyon, France: 2010.
2. Wanless I.R., Albrecht S., Bilbao J. et al. Multiple focal nodular hyperplasia of the liver associated with vascular malformations of various organs and neoplasia of the brain: a new syndrome. *Mod Pathol* 1989; 2: 456-462.
3. Giannitrapani L., Soresi M., La Spada E., Cervello M., D'Alessandro N., Montalto G. Sex hormones and risk of liver tumor. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1089: 228-236.
4. Mathieu D., Koberer H., Maison P. et al. Oral contraceptive use and focal nodular hyperplasia of the liver. *Gastroenterology* 2000; 118:560-564.
5. Libbrecht L., Cassiman D., Verslype C. et al. Clinicopathological features of focal nodular hyperplasia-like nodules in 130 cirrhotic explant livers. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2341-2346.
6. Tanaka M., Wanless I.R. Pathology of the liver in Budd-Chiari syndrome: portal vein thrombosis and the histogenesis of veno-centric cirrhosis, veno-portal cirrhosis, and large regenerative nodules. *Hepatology* 1998; 27: 488-496.
7. Wanless I.R. Bening liver tumors. *Clin Liver Dis* 2002; 6: 513-526.
8. Wanless I.R., Mawdsley C., Adams R. On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver. *Hepatology* 1985; 5: 1194-1200.
9. Bioulac-Sage P., Laumonier H., Rullier A. et al. Overexpression of glutamine synthetase in focal nodular hyperplasia: a novel easy diagnostic tool in surgical pathology. *Liver Int* 2009; 29: 459-465.
10. Bioulac-Sage P., Rebouissou S., Sa Cunha A. et al. Clinical, morphologic, and molecular features defining so-called telegiectatic focal nodular hyperplasias of

- the liver. *Gastroenterology* 2005; 128: 1211-1218.
11. Paradis V., Benzekri A., Dargere D. et al. Teleangiectatic focal nodular hyperplasia: a variant of hepatocellular adenoma. *Gastroenterology* 2003; 124: 651-659.
  12. Yan B.C., Hart J.A. Recent development in liver pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133: 1078-1086.
  13. Paradis V., Bieche I., Dargere D. et al. A quantitative gene expression study suggests a role for angiopoietins in focal nodular hyperplasia. *Gastroenterology* 2003; 124: 651-659.
  14. Rebouissou S., Bioulac-Sage P., Zucman-Rossi J. Molecular pathogenesis of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *J Hepatol* 2008; 48: 163-170.
  15. Velazquez I., Alter B.P. Androgens and liver tumors: Fanconi's anemia and non-Fanconi's condition. *Am J Hematol* 2004; 77: 257-267.
  16. Flejou J.F., Barge J., Menu Y. et al. Liver adenomatosis. An entity distinct from liver adenoma? *Gastroenterology* 1985; 89: 1132-1138.
  17. Vetelainen R., Erdogan D., de Graaf W., ten Kate F., Cohen M.B. Cytologic features of villous adenoma of the ampullary region. *Diagn Cytopathol* 1996; 14: 145-149.
  18. Bioulac-Sage P., Laumonier H., Couchy G. et al. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience. *Hepatology* 2009; 50: 481-489.
  19. Dokmak S., Paradis V., Vilgrain V. et al. A single-center surgical experience of 122 patients with single and multiple hepatocellular adenomas. *Gastroenterology* 2009; 137: 1698-1705.
  20. Michelli S.T., Vivekanandan P., Boitnott J.K., Pawlik T.M., Choti M.A., Torbenson M. Malignant transformation of hepatic adenomas. *Mod Pathol* 2008; 21: 491-497.
  21. Bioulac-Sage P., Rebouissou S., Thomas C. et al. Hepatocellular adenoma subtype classification using markers and immunohistochemistry. *Hepatology* 2007; 46: 740-748.
  22. Laumonier H., Bioulac-Sage P., Laurent C., Zucman-Rossi J., Balabaud C., Trillaud H. Hepatocellular adenomas: magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathological classification. *Hepatology* 2008; 48: 808-818.
  23. Дубова Е.А., Петров С.В., Щеголев А.И. Опухоли печени. В: Петрова С.В., Райхлина Н.Т. (ред.) Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Изд. 4ое и доп. и перераб. Казань; 2012. 53-67.
  24. Okuda K., Tabor E., editors. Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma. In: Okuda K., Tabor E. Liver cancer. N Y: Churchill Livingstone; 1997. 39-50.
  25. Peers F., Bosch X., Kaldor J., Linsell A., Pluijijmen M. Aflatoxin exposure, hepatitis B virus infection and liver cancer in Swaziland. *Int J Cancer* 1987; 39: 545-553.
  26. Qiao Z.K., Haliday M.L., Rankin J.G., Coates R.A. Relationship between hepatitis B surface antigen prevalence, per capita alcohol consumption and primary liver cancer death rate in 30 countries. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 787-792.
  27. Parkin D.M. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006; 118: 3030-3044.
  28. El-Serag H.B., Hampel H., Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 369-380.
  29. Polesel J., Zucchetto A., Montella M. et al. The impact of obesity and diabetes mellitus on the risk of hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2009; 20: 353-357.
  30. Hamilton S.R., Aaltonen L.A., editors. WHO classification of Tumors of the Digestive System. IARC: Lyon, France; 2000.
  31. Okuda K., Nakanuma Y., Miyazaki M. Cholangiocarcinoma: recent progress. Part 1: epidemiology and etiology. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 1049-1055.
  32. Patel T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology* 2001; 33: 1353-1357.
  33. Malhi H., Gores G.J. Cholangiocarcinoma: modern advances in understanding a deadly old disease. *J Hepatol* 2006; 45: 856-867.
  34. Bergquist A., Broome U. Hepatobiliary and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15: 643-656.
  35. Boberg K.M., Bergquist A., Mitchell S. et al. Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: risk factors and clinical presentation. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1205-1211.
  36. Chen M.F., Jan Y.Y., Hwang T.L., Jeng L.B., Yeh T.S. Impact of concomitant hepatolithiasis on patients with peripheral cholangiocarcinoma. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 312-316.
  37. Hamilton S.R., Aaltonen L.A., editors. WHO Classification of tumors of the Digestive system. IARC: Lyon, France; 2010.
  38. Yamasaki S. Intrahepatic cholangiocarcinoma: macroscopic type and stage classification. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003; 10: 288-291.
  39. Chen M.F., Jan Y.Y., Jeng L.B. et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma in Taiwan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999; 6: 136-141.
  40. Curado M.P., Edwards B., Shin H.R. et al., editors. Cancer Incidence in Five Continents. IARC: Lyon, France; 2007.
  41. Lim M.K., Ju Y.H., Franceschi S. et al. Clonorchis sinensis infection and increasing risk of cholangiocarcinoma in the Republic of Korea. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 75: 93-96.
  42. Chen T.C., Ng K.F., Kuo T. Intrahepatic cholangiocarcinoma with lymphoepithelioma-like component. *Mod Pathol* 2001; 14: 527-532.

43. Hsu H.C., Chen C.C., Huang G.T., Lee P.H. Clonal Epstein-Barr virus associated cholangiocarcinoma with lymphoepithelioma-like component. *Hum Pathol* 1996; 27: 848-850.
44. Papotti M., Sambataro D., Marchesa P., Negro F. A combined hepatocellular/cholangiocellular carcinoma with sarcomatoid features. *Liver* 1997; 17: 47-52.
45. Thung S.N., Gerber M.A., Samo E., Popper H. Distribution of five antigens in hepatocellular carcinoma. *Lab Invest* 1979; 41: 101-105.
46. Xiao S.Y., Wang H.L., Hart J., Fleming D., Beard M.R. cDNA arrays and immunohistochemistry identification of CD10/CALLA expression in hepatocellular carcinoma. *Am J Pathol* 2001; 159: 1415-1421.
47. Ding S.J., Li Y., Tan Y.X., Jiang M.R., Tian B., Liu Y.K. From proteomic analysis to clinical significance: overexpression of cytokeratin 19 correlates with hepatocellular carcinoma metastasis. *Mol Cell Proteomics* 2004; 3: 73-81.
48. Uenishi T., Kubo S., Yamamoto T., Shuto T., Ogawa M., Tanaka H. Cytokeratin 19 expression in hepatocellular carcinoma predicts early postoperative recurrence. *Cancer Sci* 2003; 94: 851-857.
49. Abenzoa P., Manivel J.C., Wick M.R., Hagen K., Dehner L.P. Hepatoblastoma: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Hum Pathol* 1987; 18: 1025-1035.
50. Rowland J.M. Hepatoblastoma: assessment of criteria for histologic classification. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39: 478-483.