

EASL肝脏良性肿瘤管理临床实践指南[☆]

欧洲肝脏研究学会 (European Association for the Study of the Liver, EASL)*

引言

根据1994年世界胃肠病学大会国际专家委员会的总结, 肝脏良性肿瘤是一类具有不同细胞学来源的异质性病变^[1]。随着影像学检查技术的广泛应用, 这些病变通常在影像学检查中被偶然发现, 并多为良性病程。由于某些此类病变仍具临床意义, 本指南旨在针对临床常见肝脏良性肿瘤的诊断与管理提供实用推荐建议。这些病变包括肝血管瘤、肝脏局灶性结节性增生 (focal nodular hyperplasia, FNH) 和肝细胞腺瘤 (hepatocellular adenoma, HCA)。

本指南的证据和推荐建议均遵循推荐评价的制定与评估分级系统 (grading of the recommendations assessment development and evaluation, GRADE) 进行分级^[2]。推荐强度体现了基础证据的质量水平。GRADE系统将推荐意见分为强 (1) 和弱 (2) 两个级别 (表1)。本临床实践指南中, 证据质量越高, 强推荐的可能性越大; 数值和倾向性的变异性越大, 不确定性越高, 弱推荐的可能性越大。

“肝脏结节”的基础管理

肝脏结节通常最初发现于腹部超声扫描 (ultrasound scan, US)。US的目的可能为深入评估某些症状 (如腹痛或体重减轻)、体征 (如肝脏肿大)、实验室检查结果 (如肝功能异常) 或其他不相关疾病 (如尿路感染)。患者病史应覆盖目前主诉和既往病史, 并应确定患者是否存在任何与肝脏病变相关的疾病, 包括既往癌症或全身症状 (厌食、体重减轻和乏力) 或发热 (可能与恶性肿瘤或感染相关)。若疑似存在阿米巴脓肿, 则应考虑评估国外旅行史或痢疾病史。若存在其他部位原发恶性肿瘤的症状或体征 (如排便习惯改变、乳腺肿块或皮肤病变), 则应进行全身检查。需对患者考察用药史, 尤其是存在“肝脏肿

块”的患者需要明确是否使用过口服避孕药 (oral contraceptive pill, OCP)。此外, 还应直接询问确定患者是否存在慢性肝病或肝癌的风险因素, 包括已知的病毒性肝炎或肝硬化病史、输血史、纹身、静脉注射毒品、肝病或肝脏肿瘤家族史、过度饮酒、吸烟、代谢综合征特征 (肥胖、2型糖尿病、高血压和心血管疾病) 及用药史 (可能需要确定是否使用甲氨蝶呤、他莫昔芬或雄激素等药物)。

在体格检查和基线评估 (旨在排除潜在的慢性肝病) 后, 应进行对比增强 (contrast enhanced, CE) 影像学检查以明确肿瘤特征, 可选的检查类型包括对比增强超声 (contrast enhanced ultrasound scan, CEUS)、计算机断层扫描 (computer tomography, CT) 和磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI)。若疑似存在癌症, 可采用CT扫描获得快速评估结果。MRI可基于含水量和磁学特性, 提供更多组织细节评估结果, 且无电离辐射。但检查所需时间较长, 可能增加幽闭恐惧症患者的焦虑情绪。当疑似存在良性病变时, 应首选MRI作为一线评估方案, 尤其对于年轻患者。即使基线病史、体格检查和血液检查结果均正常, 影像学检查也足以确定肝脏良性肿瘤诊断, 并为随后的管理决策提供有用信息。然而, 应确保不会将恶性肿瘤误诊。因此, 存在显著疑问时需进行活检或切除。有创操作存在一定风险, 仅应在经验丰富的多学科团队 (multidisciplinary team, MDT) 进行评估后才可实施。

肝脏良性肿瘤多学科团队

此团队应由肝脏良性病变管理的专家组成, 包括肝病科医师、肝胆外科医师、诊断和介入放射科医师以及病理科医师。每位团队成员必须接受肝脏良性病变管理相关的专科培训, 具备相关专业知识和经验。此团队不仅应具备正确处理肝脏良性病变的技能, 同时也应能管理、诊断或治疗性干预相关的已知罕见并发症。

Received 5 April 2016; accepted 5 April 2016

* Clinical Practice Guideline Panel: Massimo Colombo (Chairman), Alejandro Forner, Jan Ijzermans, Valérie Paradis, Helen Reeves, Valérie Vilgrain, Jessica Zucman-Rossi.

* Corresponding author. Address: European Association for the Study of the Liver (EASL), The EASL Building – Home of European Hepatology, 7 rue Daubin, CH 1203 Geneva, Switzerland. Tel.: +41 (0) 22 807 03 60; fax: +41 (0) 22 328 07 24. E-mail address: easloffice@easloffice.eu.



Disclaimer:

The Chinese version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

本指南总结了各种常见良性病变的流行病学数据、病理学、病理生理学和自然病程、影像学特征和诊断标准，并提出管理推荐意见。

肝血管瘤

流行病学

肝血管瘤是最常见的原发性肝脏肿瘤。普通人群中，血管瘤的患病率约为0.4%~20%，通常在非特异性腹部症状的检查期间偶然发现^[3-5]。据估计，影像学检查中血管瘤的患病率通常为5%^[6]，但在尸检中这一比例高达20%^[4,7]。血管瘤可见于所有年龄组，但30~50岁的女性中更常见。既往报道的女性和男性患病比例存在较大差异，低至1.2:1，高至6:1^[7]。肝血管瘤通常较小（直径<4 cm），且为单个病灶，但有的血管瘤直径也可达20 cm。即使是较大的血管瘤，多数患者也无症状^[4,7]。

病理生理学、自然病程和病理学

肝血管瘤属于非上皮病变，在因其他原因切除的手术标本中十分常见。直径≥10 cm的血管瘤被称为“巨大血管瘤”，可能会出现症状，包括疼痛、炎症反应综合征特征及凝血障碍[即Kasabach-Merritt综合征（Kasabach-Merritt syndrome, KMS）]。血管瘤的发病机制目前仍未完全明确，可能是一种激素依赖性的先天性疾病^[8,9]。KMS是指伴有血小板减少和消耗性凝血病以及紫癜相关的任何血管病变。尽管KMS可能是任何血管瘤的并发症，但流行病学数据显示，KMS与较大血管瘤（>5 cm）相关的可能性更大^[10,11]。特别需要指出的是，卡波西血管内皮瘤和丛状血管瘤与KMS高度相关^[11]。KMS与异常血管结构内的血小板捕获、活化和消耗相关，发病机制的核心为血小板与内皮

细胞之间的关系。在这些血管病变中，血管内皮的完整性被破坏，使内皮下的胶原蛋白和组织因子暴露，并在血小板聚集过程中堆积，最终导致凝血级联反应的激活^[10,11]。

镜检可见血管瘤边界清晰的红-蓝色扁平病变，切片中可部分塌陷。血管瘤大小不一，小的<3 cm（“毛细血管瘤”），大的可达10 cm（“海绵状或巨大血管瘤”）。既往报道，海绵状血管瘤表现为边界不规则，且在血管包块附近的肝实质部分存在多条血管瘤样血管^[12]。有时可见一定程度的纤维化、钙化和血栓形成，这些表现在较大病变中最常见。在显微镜下，血管瘤由不同宽度的纤维性隔膜和海绵样血窦组成，血窦内壁是扁平内皮细胞。小的血管瘤可能转变为完全纤维性的结构，表现为单个纤维性结节，报告提示为肝内硬化性血管瘤。这些血管瘤偶尔被误诊为恶性纤维瘤^[13]。

血管瘤的影像学检查和诊断

超声检查中，血管瘤的典型表现为均一的高回声团块，直径通常<3 cm，边界清晰，后方回声增强。当超声检查表现不典型时，需进行CE检查（CEUS、CT或MRI）（图1）。CE通常先出现外周和球状增强，随后延迟期出现中心增强^[14]。MRI是诊断肝血管瘤的关键影像学方法，注射造影剂之前的影像也可见血管瘤的典型表现（T1加权序列呈低强度信号，重T2加权序列可见高强度信号）^[15-17]。在弥散加权磁共振（magnetic resonance, MR）序列上，血管瘤的信号强度随着b值的升高而降低（b值代表用于生成弥散加权影像的梯度强度和g值），表观扩散系数（apparent diffusion coefficient, ADC）的数值较高。采用钆塞酸（肝胆MRI造影剂）成像时，血管瘤（尤其是高流量血管瘤）可能显示非典型特征：在平衡期（延迟3分钟），信号强度与周围正常肝实质相比较低。这种假洗脱效应类似于血供丰富的肝脏肿瘤，但可通过T2加权影像中观察到的非常强的信号强度，以及动脉期为主的影像中观察到的强化诊断血管瘤^[18]。

最常见的两种影像学异常表现分别是快速充盈型血管瘤和巨大血管瘤。这两种血管瘤在MRI检查时均容易诊断^[19-21]。快速充盈型血管瘤的诊断基于T2加权影像上的高信号强度、同时伴动脉期信号强化，以及延迟期持续增强。巨大血管瘤可表现为与血栓形成或纤维化相关的中心信号不均。当非增强CT发现血管瘤表现为高度衰减信号，或T1加权MRI中表现为高强度信号时，可以诊断为急性血栓形成。大血管瘤的外围部分通常具有典型表现（T2图像呈高强度信号，球形强化）。其他非典型血管瘤非常罕见，包括极慢充盈型、钙化型或玻璃样变血管瘤（也称为硬化性血管瘤）。血管瘤偶尔呈囊性、带蒂、存在液-液平面或包膜回缩。在这些极其罕见的情

表 1. 证据分级和推荐等级（改编自GRADE系统）

证据分级	
I	随机对照试验
II-1	没有随机化的对照试验
II-2	队列或病例对照分析研究
II-3	多个时间系列、明显非对照试验
III	权威机构观点、描述性流行病学数据
推荐等级	
1	强推荐：影响推荐等级的因素包括证据质量、推测的患者重要预后，以及费用
2	弱推荐：倾向性和数值有可变性或不确定，更可能列为弱推荐。推荐意见不可靠：费用更高或资源消耗更多

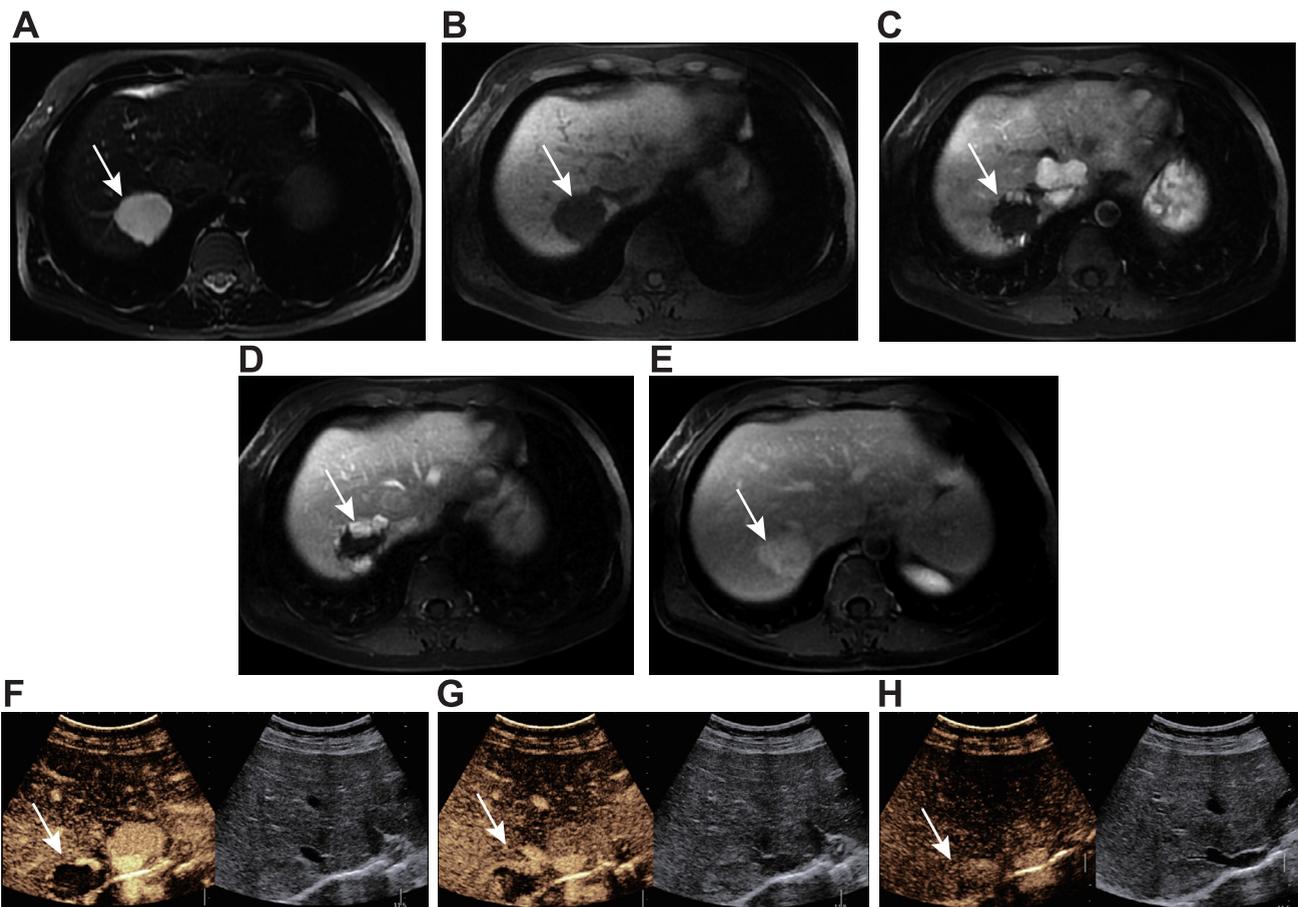


图 1. MRI和CEUS图像上FNH附近的典型血管瘤表现。(A和B) 病变(血管瘤, 白色箭头处)在T2加权影像中表现为明显的高强度信号, 在T1加权影像中表现为低强度信号。(C~E) 在造影剂增强影像中, 病变表现为外周的间断性强化, 并随后在延迟期表现为完全充盈。(F~H) CEUS中可见相同强化模式。注意: 此血管瘤邻近不包含中央瘢痕的FNH。

况下, 包括MRI在内的所有影像学检查结果的可靠性均较低。MRI诊断肝血管瘤的敏感性和特异性最高, 均超过90%^[16]。使用钆塞酸MR造影剂时, 肝血管瘤的强化模式可能会导致影像学误判^[22]。

当影像学检查无法确诊时, 需进行经皮肝组织活检。如果血管瘤边界与肝包膜之间存在正常肝实质, 可进行针刺活检, 诊断的总体准确率约为96%^[23]。

管理

血管瘤多为偶然发现的病变, 患者往往没有症状, 其大小可能在长期随访期间发生变化^[24]。血管瘤大小与并发症之间无相关性, 症状与血管瘤特征之间也几乎无相关性。对于较大血管瘤或伴轻微症状的病变, 手术治疗能否获益仍存在争议^[25,26]。目前尚无随机试验表明手术切除的效果优于保守治疗^[26]。大多数患者采用保守治疗方案即可。如果是稳定的无症状性血管瘤, 妊娠和

OCP使用不是其禁忌证。偶有报道称肝血管瘤>5 cm的女性患者在妊娠期间出现KMS^[27]。

症状性或巨大血管瘤不常见, 此类患者应请肝脏良性肿瘤MDT会诊。除非存在KMS^[10,11], 否则很少需要手术切除^[28]。可考虑经导管肝动脉栓塞治疗KMS^[10,29,30], 也可采用糖皮质激素或长春新碱进行药物治疗^[10,11,31]。极少数情况下, 对于有并发症的巨大血管瘤或广泛的、无法切除的血管瘤, 可能需要肝脏移植^[32,33]。

肝血管瘤

- 对于肝脏正常或健康的患者, 高回声病变很可能为肝血管瘤。当<3 cm病变具有典型影像学表现时(均匀高回声、边界清晰、后方回声增强、无声晕), 超声检查足以确诊(证据水平 II-2, 推荐等级 1)

肝血管瘤（接上页）

- 肿瘤患者或有基础肝病的患者，需进行造影剂增强影像学检查（CEUS、CT或MRI）（**证据水平 II -2，推荐等级 1**）
- 造影剂增强影像学诊断应基于典型的血管表现：动脉期外周和球状增强，随后在延迟期出现中心增强。MRI可提供更多信息，如T1加权和T2加权序列上的信号强度，以及弥散加权成像时的信号强度（**证据水平 II -2，推荐等级 1**）
- 由于血管瘤的病程多为良性，对典型血管瘤无需进行影像学随访（**证据水平 II -2，推荐等级 1**）
- 妊娠期和口服避孕药并非禁忌证（**证据水平 III，推荐等级 2**）
- 典型病例可以进行保守治疗（**证据水平 II -2，推荐等级 1**）
- 如患者存在KMS、病变持续增长或因受压引起症状，应请肝脏良性肿瘤MDT会诊（**证据水平 III，推荐等级 1**）

局灶性结节性增生

流行病学

FNH是肝脏第二大良性肿瘤。在未经选择的尸检系列中，FNH的发生率约为0.4%~3%，但在考虑临床意义后，此比例下降至0.03%^[34,35]。FNH存在显著的性别差异，多见于女性（女性患者比例最高达90%），就诊时的平均年龄为35~50岁。多数情况下，FNH为单发，且直径<5cm，有时也可见较大的肿瘤。约20%~30%的病例存在多发性FNH，约20%的病例合并肝血管瘤^[36-38]。FNH伴发HCA的情况较少见^[39]，相反，在确定存在腺瘤的患者中，FNH相对常见。FNH被认为是动脉发育不良引起的一种增生性细胞应答^[40]，也可能与其他以动脉损伤为特征的疾病相关，如遗传性出血性毛细血管扩张症^[41]或曾在儿童期接受过实体肿瘤治疗^[42]。妊娠或OCP使用在FNH发生或进展中的作用尚未证实^[43-45]。

病理生理学、自然病程和病理学

FNH是一种多克隆肝细胞增殖，被认为是动脉畸形

导致的增生反应。强烈支持这一理论的依据是：FNH中没有肝脏肿瘤发生过程中的体细胞突变及某些参与血管重构的基因（例如血管生成素）失调^[46]。与其他肿瘤性疾病相比，绝大多数FNH的大小随着时间推移仍保持稳定。FNH病例队列显示绝大多数FNH病例的病变保持稳定，同时多数患者没有症状，并发症罕见^[44,47]。在明确诊断的FNH患者中，病变直径偶尔缓慢增长也不必担忧。FNH通常为单发的、边界清晰、无包膜的团块，中央有纤维性瘢痕，其内包含发育异常的动脉血管。组织学检查显示，FNH由良性表现的结节状肝细胞组成，来自于中央瘢痕的纤维性间隔可在某种程度上区分这些结节。纤维间隔内可见不同程度的胆管增生和炎症细胞。除了这些典型表现，FNH还有几种非典型形态。其中，无中央瘢痕FNH是最常见的类型，通常见于<3 cm的病变。此外，还发现存在明显脂肪变性的FNH^[48]。分子水平分析显示，细胞外基质基因的上调，伴有转化生长因子β（transforming growth factor beta, TGF-β）信号通路的激活以及Wnt/β-连环蛋白靶基因的过量表达，包括编码谷氨酰胺合成酶（glutamine synthase, GS）的GLUL^[49]。此类无β-连环蛋白激活突变的β-连环蛋白活化会在接近血管的结节外周产生GS过表达的典型地图样模式^[50]。这种地图样的GS过表达模式是FNH的特异表现（图2A），因此在疑难病例的病理学诊断中，经常采用GS免疫组织化学染色^[51]。

特定临床情况下，特别是患者存在基础血管性肝脏疾病时，例如存在Budd-Chiari综合征、闭塞性门静脉病变和某些先天性疾病（包括遗传性出血性毛细血管扩张症和门静脉发育不全）时，也可见多发性FNH^[52]。

影像学检查和诊断

FNH的影像学特征（图2B~E）与其病理学所见类似。US检查中，FNH通常表现为略低回声或等回声，极少表现为高回声。在某些情况下，由于周围肝脏组织或血管受到的挤压，病变可能仅观察到假包膜。彩色多普勒检查的典型表现为动脉向中心呈轮辐状分布。无论采用何种影像学检查方法，FNH通常都有以下几种表现：i) 除中央瘢痕外，病变回声均匀，ii) US、CT或MRI未注射造影剂前，与邻近肝脏组织存在轻微差异^[53,54]，iii) 动脉期CEUS、CT或MR中有明显的均匀强化，并伴有中央血管，在门静脉期和延迟期时，与周围肝脏组织相似^[36,55,56]，iv) 中央瘢痕在MRI中显示最佳：注射造影剂前的T1加权影像中表现为低强度信号、T2加权影像中表现为明显的高强度信号；由于造影剂在纤维组织中的蓄积，采用细胞外MR造影剂时则在延迟期表现为高信号^[57,58]，v) 无包膜，通常为分叶状轮廓。FNH的诊断应基于上述全部影像学特征，其中任何一种特征对FNH来说均非完全特异性的表现。在弥散加权MRI

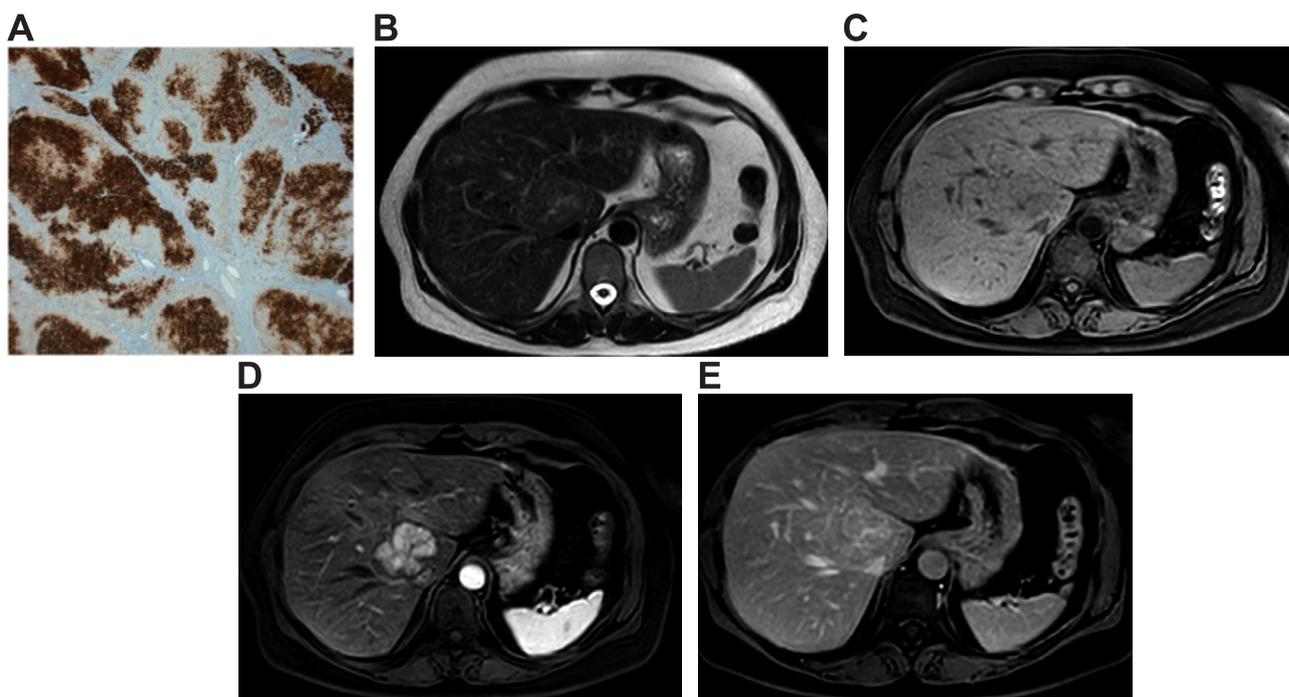


图 2. FNH的典型病例。(A) 免疫组化显示病变肝细胞内的谷氨酰胺合成酶表达呈“地图样”模式。阳性肝细胞区域通常位于肝静脉周围。(B和C) 在MRI检查中, T2和T1加权影像中几乎看不到病变。(D和E) 在造影剂增强影像中, 病变在动脉期表现为明显的均匀强化, 在门静脉期变为与肝脏等强度的信号。中央瘢痕部分在T2加权影像中表现为高强度信号, 采用细胞外造影剂时在延迟期影像中强化。

中, FNH在高b值时表现为高强度信号, 相当于轻度弥散限制。尽管如此, FNH的ADC值通常与肝脏组织非常接近^[59]。

在FNH的诊断中, MRI与US和CT相比, 具有最高的敏感度, 且特异性几乎达到100%。然而, 当其用于缺少中央瘢痕的小FNH时, 其敏感度相对较低(约为70%~80%)。在并非所有特征都符合的情况下, 应结合CEUS和MRI检查, 以实现最高的诊断准确性^[60]。当FNH直径<3 cm时, CEUS的诊断准确性优于MRI; 而当FNH较大时, MRI的准确性优于CEUS^[61,62]。

肝胆MR造影剂可突出病变的肝胆起源。多数FNH在肝胆期都是等强度信号或高强度信号, 部分病变表现为边缘强化^[63,64]。肝胆MR造影剂可使FNH的诊断敏感度升高至90%。根据肝胆期的病变信号强度, 在使用钆贝酸葡甲胺(GD-BOPTA)或钆塞酸作为造影剂时, MRI区分FNH和HCA的敏感度和特异性范围分别为92%~96.9%和91%~100%^[63,65,66]。近期一项荟萃分析证实, 肝胆期钆塞酸增强MRI用于区分FNH和HCA时具有高度准确性; 然而, 研究者也强调, 此荟萃分析纳入的研究数量较少, 质量参差不齐, 且偏倚风险较高^[67]。

脂肪变性FNH是各种FNH非典型表现中最常见的类型之一, 与HCA的表现相似。脂肪变性FNH多见于脂肪肝患者。采用特异性很高的影像学检查时, 如果病变中可见所有FNH典型影像学表现, 即可诊断为脂肪变性FNH^[48]。其他非典型表现包括T2加权影像中明显的高强度信号、与真

包膜相似的假包膜以及洗脱效应。影像学检查为非典型表现的病例, 需进行肝脏活检。

管理

目前尚无充分证据支持或反对采取择期手术治疗FNH^[68], 但由于没有症状, 且并发症很罕见, 故推荐行保守治疗。FNH与症状的相关性较低, 因此, 即使存在症状, 也很少需要治疗。仅个别病例(如带蒂病变、变大的病变或外生性病变)才需要治疗, 此时的治疗选择为手术切除。非手术治疗只用于不适合进行手术切除的病例^[69-73]。

如果患者已确诊且无症状, 则可出院且无需进行影像学随访(图3)。无需停用OCP和进行妊娠期随访。如果影像学检查未能确诊FNH, 或患者有症状(与疼痛或压迫相关), 应请肝脏良性肿瘤MDT会诊。

局灶性结节性增生

- CEUS、CT或MRI可用于诊断FNH, 在联合使用的情况下, 如果发现典型的影像学特征, 其诊断特异性接近100% (证据水平 II -2, 推荐等级1)

局灶性结节性增生 (接上页)

- MRI总体上具有最佳的诊断性能, CEUS诊断直径<3 cm的FNH具有最高的诊断准确性 (证据水平 II-2, 推荐等级1)
- 除非存在基础血管性肝病, 典型的FNH病变无需随访 (证据水平 III, 推荐等级2)
- 不推荐对FNH进行治疗 (证据水平 II-3, 推荐等级2)
- 如果影像学表现不典型, 或患者有症状, 应请肝脏良性肿瘤MDT会诊 (证据水平 III, 推荐等级1)

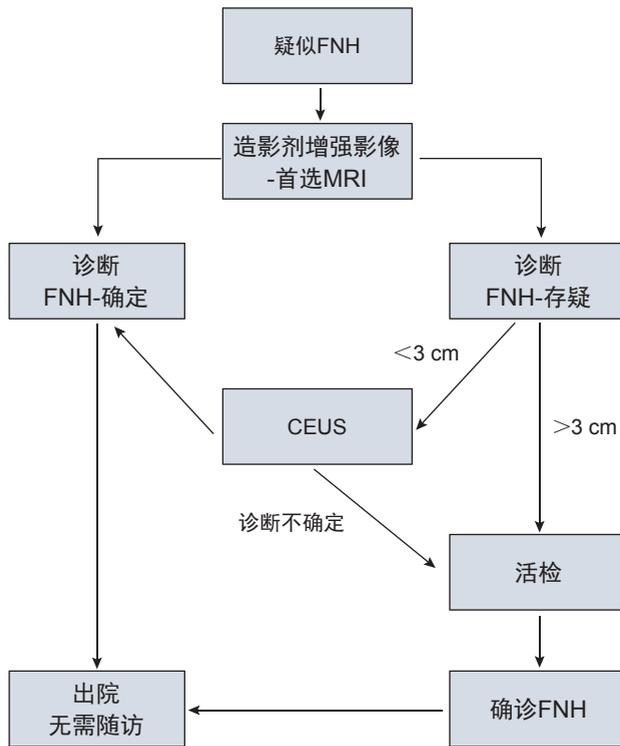


图 3. FNH管理流程图。影像学检查方法包括US、CEUS、CE-CT和CE-MRI。对于较大病变 (>3 cm), MRI敏感度较好。不同影像学检查方法可以互补, 对于<3 cm的病变, 敏感度和特异性可能较低, 建议采用其他影像学检查方法 (例如CEUS)。如果采用两种影像学方法检查之后仍有疑问, 应将患者转诊至专科中心, 可考虑经皮活检或切除活检。

肝细胞腺瘤

流行病学和病因学

HCA的发病率和患病率数据尚不明确, 既往研究中

报告的患病率约为0.001%~0.004%^[74,75]。HCA的患病率约为FNH的1/10^[75,76], 常见于35~40岁女性, 男女比例约为1:10。多项研究的结果支持性激素对HCA的发生可能有潜在作用。据推测, 长期使用OCP的女性中HCA发病率约增加30~40倍^[9,77]。女性中OCP使用与HCA风险增加的相关性随后得到进一步证实, 并发现其具有剂量相关风险比, 偶见停药后肿瘤缩小^[78-80]。值得注意的是, 运动相关合成代谢物质^[81,82], 或健美运动员使用的合成代谢类雄性激素^[83], 会增加男性中HCA的发病率^[80]。HCA与用于治疗再生障碍性贫血^[84]的雄激素或阵发性夜间血红蛋白尿^[85]相关。此外, 在内源性雄激素水平升高^[86-88]或性激素失衡 (例如多囊卵巢及克氏综合征)^[86,88]患者中, 可见散发性的HCA病例报告。HCA近期患病率的升高与肥胖及代谢综合征患病率升高相关^[89-93]。与HCA治疗有关的罕见相关性疾病包括成年发病型3型糖尿病 (maturity onset diabetes type 3, MODY3) 相关的家族性HCA、与β-地中海贫血或血色沉着症有关的铁过载^[94-97]、McCune Albright综合征^[98]以及 I、III和IV型糖原贮积病^[99]。其中糖原贮积病患者的HCA终身风险尤其高。此类HCA通常发生于20或30多岁, 其中近半数属于炎症性腺瘤 (inflammatory adenoma, I-HCA)。未见肝细胞核因子1α (hepatocyte nuclear factor 1α, HNF-1α) 失活的HCA (HCA inactivated of HNF-1α, H-HCA)。临床指南推荐此类患者在0~10岁期间每年接受1次腹部超声检查, 10岁以后, 每2年接受1次腹部超声检查。采用最佳代谢控制后, 可见HCA的肿瘤大小和/或数量减少^[100-103]。

病理生理学、自然病程和病理学

HCA由各种类型的克隆良性肝细胞增殖组成, 包括多个分子亚型。这些病变具有特定的形态学特征及显著的并发症发生风险, 并发症主要为出血和恶性转化^[104,105]。HCA通常为单发性, 有时带蒂, 病灶大小不一。HCA的大小可以从几毫米到30 cm。较大的包膜下血管镜检可见。病理切片中, 肿瘤边界清晰, 有时可见包膜, 呈肉质外观, 颜色为白色到褐色。HCA可能有坏死和/或出血构成的不均一区域。组织学检查发现, HCA由呈索状排列的增生良性肝细胞组成。整个肿瘤内可见细小血管。

与其他肝脏良性病变不同, HCA有可能发生出血和恶性转化^[106,107]。几乎所有自发性破裂或出血的病例中, 病变均≥5 cm^[108]。但对于外生性腺瘤, 即使很小的病变也存在较高的风险^[109]。恶性转化相对罕见, 但在伴β-连环蛋白激活突变的HCA病例中较常见^[104,110], 而携带HNF-1α突变的HCA病例很少发生恶性转化^[111,112]。HCA的分子分类详见下文。女性的HCA多为良性, 而男性的HCA恶性转化的风险显著升高^[113], 在一定程度上反映了分子亚型在男性和女性中的差异^[114]。

HCA分子分类

根据基因组学分析结果，目前已经明确了HCA的3种主要分子亚型，第4种亚型的特征目前尚不明确。

1. HNF-1 α 失活型HCA (HCA inactivated for HNF-1 α , H-HCA)，约占全部HCA病例的30%~40%。

H-HCA定义为HNF-1 α （一种参与肝细胞分化和代谢控制的转录因子）失活^[104,115]。在H-HCA中，多数病例为体细胞HNF-1 α 突变，但有遗传背景的腺瘤病和MODY3患者中可见HNF-1 α 的生殖系突变^[115-117]。H-HCA的形态学特征以脂肪变性为主^[104]，强度通常为重度。但是，某些H-HCA病例中可能仅有轻微脂肪变性，而其他亚组的H-HCA病例，尤其是炎症性腺瘤（inflammatory adenomas, I-HCA）中也可能有显著的脂肪变性。H-HCA的标志是肿瘤肝细胞中HNF-1 α 调控基因的表达缺失。其中包括肝型脂肪酸结合蛋白（liver fatty acid binding protein, LFABP），LFABP在非肿瘤肝细胞中高度表达^[104,118]。

2. 炎症性腺瘤 (Inflammatory Adenomas, I-HCA)，约占全部HCA病例的40%~55%。

I-HCA是一种异质性的HCA亚型，与各种不同的基因突变相关，但这些突变均会导致JAK/STAT通路的激活^[119]。实际上，目前已经确认，gp130 (IL6ST)、FRK、STAT3、GNAS和JAK1突变分别出现在65%、10%、5%、5%和2%的I-HCA病例中^[98,120-122]。这些突变几乎都是互斥的。I-HCA多见于肥胖和/或代谢综合征以及大量饮酒的患者。HCA切除后，全身性炎症反应综合征特征性的血清C-反应蛋白（C-reactive protein, CRP）和纤维蛋白原可消退。在形态学方面，I-HCA最初被描述为“毛细血管扩张型FNH”，随后又被重新归类为“毛细血管扩张型HCA”，其特征为有群集的小动脉丛，周围有细胞外基质和炎症浸润，与肝窦扩张相关。免疫组化显示，肿瘤肝细胞浆内有血清淀粉样蛋白A（serum amyloid A, SAA）和CRP表达，SAA和CRP是STAT3激活后诱导产生的两种炎症急性期蛋白。CRP免疫染色的诊断敏感度较高，但特异性较低，因为非肿瘤肝细胞在邻近的正常肝脏组织中也可能呈阳性。此外，如前所述，I-HCA可能存在一定程度的脂肪变性，同时也具有其他 β -连环蛋白突变相关的 β -连环蛋白活化型HCA (β -HCA)的特征。

3. β -连环蛋白活化型HCA (β -cateninactivated HCA, β -HCA)，约占全部HCA病例的10%~20%。

β -HCA定义为肿瘤内存在 β -连环蛋白活化。 β -连环蛋白基因（CTNNB1）的突变最初被定位于外显子3的热点，后来被定位于外显子7和8^[104,122,123]。尽管 β -连环蛋白突变与HNF-1 α 突变互斥，但它们同时伴有JAK/STAT通路

激活，被定义为I-HCA亚型；高达50%的 β -HCA也是炎性的^[119,120,122]。 β -HCA多见于男性，并且向肝细胞癌（hepatocellular carcinoma, HCC）恶性转变的风险也更高。 β -HCA的形态学特征为细胞异型性、假腺管形成和胆汁淤积。肿瘤肝细胞有特异性免疫表型特征，包括弥散性GS阳性（ β -连环蛋白靶向）及细胞核内 β -连环蛋白的表达。虽然这两种生物标志物对于检出 β -连环蛋白突变具有很好的特异性，但其敏感度不足，尤其是将 β -连环蛋白表达作为生物标志物时，因为只有极少数的细胞核为 β -连环蛋白阳性^[104]。外显子组测序分析发现，在既往被视为未分型或炎症亚型的HCA病例中，外显子7和8中也存在 β -连环蛋白突变^[122]。这些突变不仅与HNF-1 α 突变互斥，而且也与 β -连环蛋白外显子3的突变互相排斥。这些HCA的形态学特征可能并不典型，当其JAK/STAT通路激活相关时，可能表现出I-HCA的特征。这些HCA的恶性转化风险并不会增加。免疫组化显示，肿瘤肝细胞表现为微弱的斑块状GS阳性，无 β -连环蛋白细胞核染色。

4. 未分类HCA，约占全部HCA病例的5%~10%。

一小部分HCA，既未显示出任何特异性形态学特征，也无前文所述的任何一种基因突变。

HCA的分子分类对于了解肝脏肿瘤的发生机制具有重要意义。目前公认的具有临床意义的HCA临界值为5 cm，已知HCA大小与并发症（出血和HCC）风险相关，而分子亚型则与其恶性转化为HCC的风险高度相关。各种亚型中， β -HCA发生恶性转化的风险最高，包括有 β -连环蛋白和炎症双重表型的患者。 β -HCA多见于男性患者，部分解释了男性患者恶性转化风险更高的现象。目前，HCA的分子学分析方法敏感度较低，不足以大范围推广应用。然而，这些分子数据为常规进行HCA病理学评估奠定了基础，目前已经将相关抗体LFABP、GS、 β -连环蛋白和SAA/CRP联合检测纳入免疫染色分析，可以对大多数HCA进行分型。目前尚未明确HCA病例中归因于 β -连环蛋白激活的出血或恶性转化风险是否与已知的临床风险因素（性别、肿瘤大小及其变化速度）无关。因此，没有理由推荐将HCA的组织病理学检查或分子亚型鉴别应用于常规临床实践。随着风险和敏感度方面证据的积累，以及方法学的改进，这种情况在未来或许会改变。

影像学检查和诊断

影像学检查显示，HCA不再是一个独特的实体，影像学特征可体现肿瘤亚型。鉴于HCA最突出的病理学特征为存在脂肪或毛细血管扩张，因此，影像学检查应是脂肪敏感性检查，并且需要使用造影剂显示扩张的血窦。CEUS、CT

表 2. 基于分子亚型的HCA关键特征

基因改变	典型特征			
	病理学	IHC	临床	MRI**
HNF1- α 突变 (30%~40%)	广泛脂肪变性	LFABP阴性	腺瘤病 MODY3	反相位T1图像上, 弥散性、均匀的信号丢失现象
炎性 Gp130 (65%)、 GNAS (5%)、 STAT3 (5%)、 FRK (10%)、JAK1 (2%)	炎性浸润 血管丛集 血窦扩张	LFABP阳性 SAA (\pm CRP) 阳性	肥胖 饮酒	T2图像上明显的高强度信号, 采用细胞外MR造影剂时, 延迟期持续强化
β -连环蛋白突变* 外显子3 (5%~10%)	细胞异型性 假腺管形成 胆汁淤积	LFABP阳性 GS阳性 (弥散性) β -连环蛋白核阳性	男性 使用雄激素 HCC风险增加	无特异性特征。T1和T2加权影像中通常表现为不均匀信号。反相位T1图像上无信号丢失现象
β -连环蛋白突变 外显子7-8 (5%~10%)	无典型特征 或炎症表型	GS阳性 (微弱, 斑块状) β -连环蛋白核阴性		无特异性特征
未分型 (5%~10%)	无	LFABP阳性 SAA/CRP阴性 β -连环蛋白核阴性		无特异性特征

*50%的 β -连环蛋白突变型HCA同时还有炎症表型。

**使用肝脏特异性MR造影剂和肝胆序列检查时, 多数HCA表现为低强度信号, 但也有某些病变在这些序列图像上表现为等强度或高强度信号, 主要是炎性HCA。Gd-BOPA为评估延迟期和肝胆期提供了可能。

CRP, C反应蛋白; GS, 谷氨酰胺合成酶; IHC, 免疫组织化学; LFABP, 肝型脂肪酸结合蛋白; SAA, 血清淀粉样蛋白A。

或MRI均可以检测扩张的血窦。采用CEUS时, HCA通常在动脉期表现为均匀的强化, 并且在典型情况下存在快速的、完全的向心性充盈。在门静脉早期, HCA通常变为等回声, 极少数情况下仍保持略高回声。因为HCA没有中央轮辐状模式, CEUS可以对HCA与FNH进行区别, 但无法准确识别HCA的各种亚型^[124]。

HNF-1 α 失活型HCA (H-HCA) 以存在显著的脂肪变性为其病理学特征。MRI图像上表现为均匀的信号, T2序列上有可变信号: 在非脂肪抑制序列上, 表现为略高强度信号, 而在脂肪抑制T2加权序列上, 表现为等强度或低强度信号。在化学位移T1加权序列上, 其突出表现为弥散性、均匀的信号丢失^[125,126]。H-HCA通常有中等程度的丰富血供, 采用细胞外MR造影剂时, 通常表现为门静脉期和/或延迟期的洗脱效应。在高b值弥散加权MRI中, H-HCA为等强度或中等程度的高强度信号。使用化学位移T1加权序列上的弥散性均匀性的信号丢失作为判断指标时, MRI用于诊断H-HCA的敏感度和特异性范围分别为87%~91%和89%~100%^[125,126]。两个参考病例系列中分别仅纳入了50例和44例HCA。

炎性HCA在MRI图像上以毛细血管样扩张为特征。它们在T2加权影像中表现为较强的高强度信号 (与脾脏信号强度相当), 可能为弥散性, 也可能在病变外周呈高强度信号带, 表现为环礁征^[111,125,126]。在T1加权图像上, 病变信号强度在等强度到高强度信号之间变化。当存在炎性HCA时, 脂肪抑制序列和反相位序列中持续表现为高强度信号。炎性HCA有明显的丰富血供, 采用细胞外MR造影剂时表现为延迟期的持续强化。使用这两种最突出的影像学表现 (T2加权影像中强烈的高强度信号以及延迟期的持续强化) 作

为指标时, MRI在采用细胞外造影剂时, 诊断I-HCA的敏感度和特异性范围分别为85%~88%和88%~100%^[125,126]。炎性HCA有时可能含有脂肪, 但化学位移T1加权序列图像上的信号强度丢失情况不均一, 且仅为中等程度。近期研究显示, 使用Gd-BOPTA或钆塞酸作为造影剂时, 近半数炎性HCA在MR肝胆期表现为等强度或高强度信号, 与FNH的表现类似^[112,127-129]。Ba-Ssalamah等的一项研究显示, 使用钆塞酸作为造影剂时, MRI用于区别炎性HCA亚型的敏感度和特异性分别为80.9%和77.3%, 低于既往研究中报道的使用细胞外造影剂的结果。

其他两种亚型的影像学特征较不典型, 无法与HCC区分。如果病变主要表现为T2加权影像中的非均匀高强度信号, 以及T1加权序列上的低强度信号, 存在中央瘢痕但化学位移序列上无信号丢失, 则可以诊断为 β -HCA。在CE影像中, 此类病变表现为动脉增强, 并且在门静脉期表现为持续或减弱的信号强度^[129]。在Ba-Ssalamah等的研究中, 6例 β -HCA病例中有5例表现为肝胆期钆塞酸滞留。因此, 炎性HCA和 β -HCA病例中均可以观察到钆塞酸滞留, 与胆汁转运蛋白OATP1B1/B3的表达不确定或增加相关^[129]。

与其他肝细胞肿瘤相似, 未分型HCA在注射钆塞酸后存在明显的动脉期增强, 但没有延迟期增强。目前尚未发现未分型HCA的影像学特征。与其他亚型相似, 未分型HCA中也观察到了出血成分^[107,121]。

尽管MRI用于确定HCA亚型具有良好前景, 且已在某些专科中心应用于常规临床实践, 但仍需更多研究来明确和验证肝胆MR造影剂更加广泛的临床用途。

基于分子亚型的HCA关键特征见表2。

管理

鉴于HCA有可能发生出血和恶性转化，其诊断、基线评估和随访方案（总结于图4）的制定均应有肝脏良性肿瘤MDT参与。鉴于出血风险与HCA ≥ 5 cm及外生性突出相关^[108,109]，基线诊断性影像学评估中应关注其大小和外生性突出特征（如果有的话）。然而，由于发生恶性转化的风险显著更高，因此对于男性中确诊的所有HCA，无论大小如何，均推荐进行切除或根治性治疗^[113]。女性中基线影像学检查显示 < 5 cm的HCA很少发生破裂^[130]，恶性转化较为少见。对于女性患者，推荐改变生活方式，包括停止使用OCP及控制体重。

对于所有推测为HCA的患者，均建议在6个月后重复进行CE-MRI评估。对于持续 > 5 cm，或肿瘤大小持续增加（直径增加 $\geq 20\%$ ，基于RECIST实体恶性肿瘤标准^[131]）的HCA，由于存在出血风险，应考虑进行切除或根治性治疗，无论为何种分子亚型或组织学亚型。

肝脏良性肿瘤MDT可能会考虑进行活检以排除恶性肿瘤。如果可获取用于明确诊断的组织，建议对所有活化 β -连环蛋白突变型HCA均进行根治性治疗。对于 < 5 cm的HNF-1 α 亚型，或者活检提示为炎性或活化 β -连环蛋白阴性的HCA亚型，可采用保守治疗。即使改变生活方式，这些病变仍可能会逐渐增大。因此建议每6个月进行1次影像学随访，以明确肿瘤生长模式，并监测有无恶性转化。目前尚无可靠的数据确定疾病稳定的时间范围。对于稳定超过12个月的病变，可以每年进行1次随访。US最具成本效益，对于可清楚显示的病变应作为首选随访手段。如果病变超过5年仍保持稳定或缩小，则建议每2年随访1次^[132]。HCA亚型鉴别尚未对全科临床实践产生影响，但一些专科中心可能会采用HCA亚型鉴别，例如用于延长影像学随访的时间间隔。在将这些基于影像学特征的亚型信息广泛应用之前，仍需通过前瞻性研究来验证其作用。

对于较大（ > 5 cm）或持续增长的病变，推荐将切除术作为一线治疗方案，以切除整个肿瘤并完全消除恶性转化风险。可考虑采用非手术治疗手段替代手术切除，例如对于较大病变采用栓塞治疗，对于较小病变采用消融治疗，但仅为患者不适于手术治疗时的治疗选择。对于较小的、不明确的病变，不推荐在未确诊的情况下进行消融，应首先考虑进行活检。HCA内经常可见较小的局灶性出血，这并非临床干预的适应证^[89]（病例系列，证据水平4级）。如果发生临床显性出血，可以入院进行密切观察，并行CE-CT扫描。对于发生严重出血的病例，应使用血液制品复苏，并将患者转诊至具备相应条件的医疗中心进行栓塞治疗，以控制活动性出血^[133]。病情稳定后，应进一步检查，排除恶性肿瘤，确保进行适当随访。

肝细胞腺瘤

- 由于有检测脂肪和血窦的作用，MRI用于检测HCA的效果优于其他影像学检查，对HCA进行分型的可能性高达80%（**证据水平 II -2，推荐等级1**）
- MRI用于HNF-1 α HCA或炎性HCA阳性识别的特异性 $> 90\%$ 。相比之下，任何影像学技术均无法识别 β -连接蛋白活化型HCA，也无法区分这种亚型和未分型HCA及肝细胞癌（**证据水平 II -2，推荐等级1**）
- 治疗决策应基于患者性别、肿瘤大小及进展模式（**证据水平 III，推荐等级2**）
- 一旦确诊HCA，应建议患者改变生活方式，例如停用OCP和减轻体重（**证据水平 II -2，推荐等级1**）
- 男性HCA患者，无论肿瘤大小，均推荐手术切除；证实 β -连环蛋白突变的患者，任何情况下，也推荐手术切除（**证据水平 II -3，推荐等级2**）
- 对于女性患者，建议改变生活方式后，观察6个月，如果肿瘤 ≥ 5 cm，或肿瘤持续增长，需要进行手术切除（**证据水平 II -3，推荐等级2**）
- 女性患者 < 5 cm的病变应在1年后再次评估，此后每年进行1次影像学随访（**证据水平 III，推荐等级2**）
- 血流动力学不稳定的出血性HCA，应进行栓塞治疗，随访影像学检查中如发现残余活动性病变需手术切除（**证据水平 III，推荐等级2**）

对于妊娠女性中的HCA，需要密切随访，通常使用US检查（每6-12周1次），以监测肿瘤大小。如果病变增大，并伴破裂风险升高，则应与产科团队进行会诊^[134]。如果HCA < 5 cm、无外生性突出、未持续增大，尚无数据支持需要进行择期剖宫产，仍可以尝试阴道分娩。对于持续增大的病变，可以考虑栓塞治疗。在妊娠24周之前，首选手术治疗，尤其是对位于肝脏周边的小肿瘤的切除，因为放射影像学引导下的经肝动脉栓塞治疗有辐射暴露，且需静脉内使用造影剂，可能对胎儿有害^[135]。

如何管理多发性病变患者

在回顾性收集的手术患者中，半数HCA患者表现为多结节病变，多见于使用OCP及存在代谢综合征的患者，男性中较罕见^[89,91,110,136]。在一部分HCA患者中，可以检测到≥1处属于不同类别（即HCA、FNH或血管瘤）的病变^[90]。既往曾使用“肝腺瘤病”一词指代10个以上的HCA^[89]（病例系列，证据水平4级），但由于影像学检查难以对HCA进行精确计数，目前已将其用“多发性HCA”替代。在HCA广泛分布于左右肝叶的患者中，高达20%的肝脏切除组织中发现放射影像学检查未能发现的镜下腺瘤病灶^[89]。

多发性HCA患者的临床表现、出血和恶性转化的风险与单发性HCA患者没有差别，因为这些风险主要取决于最大腺瘤的直径，而非数量^[89,110]。据报道，遵循生活方式改变的建议（例如停用OCP或减轻体重），可以使大约1/3的患者肿瘤负荷下降，而HCA进展与肥胖相关^[110]。考虑到这两个重要因素，应基于最大肿瘤直径确定多发性HCA患者的管理方案。

单叶病变的患者，可以通过肝切除术进行治疗。对于HCA分布广泛的患者，可切除最大腺瘤^[137]。由于多发性HCA患者无法切除全部肿瘤，曾建议采用肝脏移植，但仅应考虑用于病变超过10处且存在基础肝病的患者^[138]。

Clinical Practice Guidelines

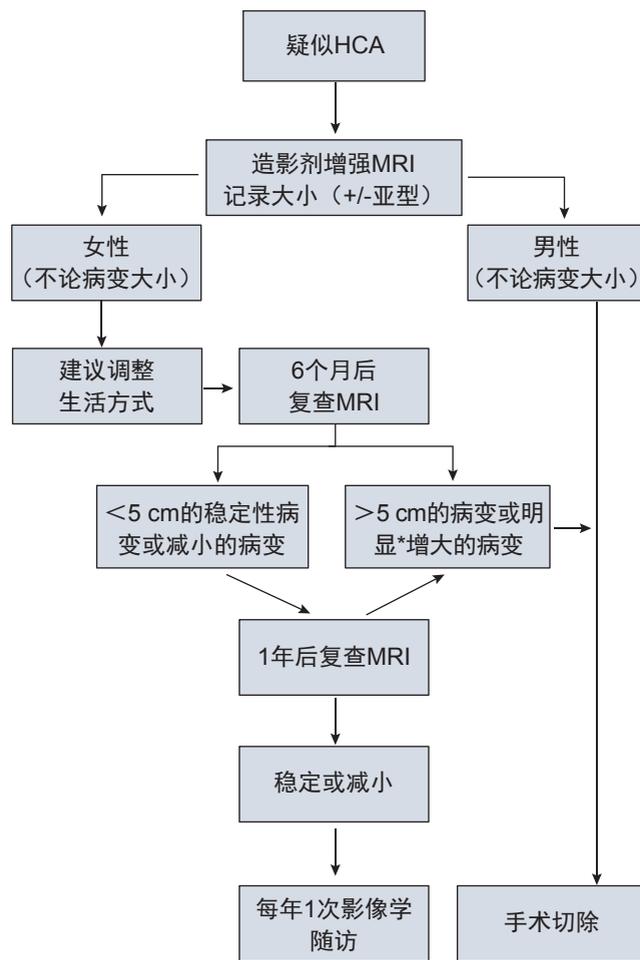


图 4. 疑似HCA病例的推荐管理方案。必须进行基线MRI检查以确诊HCA并了解其特征。对于男性患者，切除术是首选的治疗方案。对于女性患者，建议在改变生活方式后观察6个月。如果病变持续>5 cm或逐渐增大，需进行手术切除。如果病变较小，可在定期影像学随访的前提下，采用保守治疗。在采用MRI分型的专科中心，H-HCA患者可能会有更长的影像学随访间隔。活检仅用于影像学检查未能明确HCA诊断的情况，且必须排除恶性肿瘤。*≥20%直径。

多发性病变的管理

- 多发性HCA患者的管理应基于最大肿瘤的直径（**证据水平 III，推荐等级 2**）
- 单叶病变的患者，可进行肝脏部分切除术；如HCA分布较广，可切除最大腺瘤（**证据水平 III，推荐等级 2**）
- 对多发性HCA患者不推荐进行肝脏移植，存在基础肝病的患者除外（**证据水平 III，推荐等级 2**）

结节性再生性增生

肝脏结节性再生性增生是导致非肝硬化性门静脉高压的原因之一。尽管其组织学为“良性”，但临床病程和管理均与本指南介绍的良性病变不同。结节性再生性增生的诊断特征及管理已在其他文献综述^[139-143]。

利益冲突

M. Colombo receives financial support from BMS and Gilead Science, acts as an advisor for Merck, Roche, Novartis, Bayer, BMS, Gilead Science, Tibotec, Vertex, Janssen Cilag, Achillion, Lundbeck, GSK, GenSpera, Abbvie, AlfaWasserman, Jannerex and has given sponsored lectures for Tibotec, Roche, Novartis, Bayer, BMS, Gilead Science, Vertex, Merck, Janssen and Sanofi. Jessica Zucman-Rossi receives financial support from IntegraGen, acts as an advisor for IntegraGen, Astellas, Celgene, Blueprint and Pfizer and has given sponsored lectures for Bayer. A. Forner acts as an advisor and has given sponsored lectures for Bayer Healthcare. J. Ijzermans, V. Paradis, H. Reeves and V. Vilgrain declared that they do not have anything to disclose regarding funding or conflict of interest with respect to this manuscript.

致谢

We would like to thank the reviewers of this Clinical Practice Guideline for their time and critical reviewing: Carmen Ayuso, Peter Galle and Dominique Valla.

参考文献

[1] International Working P. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology* 1995;22:983–993.

[2] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–926.

[3] Reddy KR, Schiff ER. Approach to a liver mass. *Semin Liver Dis* 1993;13:423–435.

[4] Bahirwani R, Reddy KR. Review article: the evaluation of solitary liver masses. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:953–965.

[5] Rungsinaporn K, Phaisakamas T. Frequency of abnormalities detected by upper abdominal ultrasound. *J Med Assoc Thai* 2008;91:1072–1075.

[6] Horta G, Lopez M, Dotte A, Cordero J, Chesta C, Castro A, et al. Benign focal liver lesions detected by computed tomography: review of 1,184 examinations. *Rev Med Chil* 2015;143:197–202.

[7] Gandolfi L, Leo P, Solmi L, Vitelli E, Verros G, Colecchia A. Natural history of hepatic haemangiomas: clinical and ultrasound study. *Gut* 1991;32:677–680.

[8] Glinkova V, Shevah O, Boaz M, Levine A, Shirin H. Hepatic haemangiomas: possible association with female sex hormones. *Gut* 2004;53:1352–1355.

[9] 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.

[10] Hall GW. Kasabach-Merritt syndrome: pathogenesis and management. *Br J Haematol* 2001;112:851–862.

[11] O'Rafferty C, O'Regan GM, Irvine AD, Smith OP. Recent advances in the pathobiology and management of Kasabach-Merritt phenomenon. *Br J Haematol* 2015;171:38–51.

[12] Kim GE, Thung SN, Tsui WM, Ferrell LD. Hepatic cavernous hemangioma: underrecognized associated histologic features. *Liver Int* 2006;26:334–338.

[13] Wakasugi M, Ueshima S, Tei M, Tori M, Yoshida K, Tsujimoto M, et al. Multiple hepatic sclerosing hemangioma mimicking metastatic liver tumor successfully treated by laparoscopic surgery: report of a case. *Int J Surg Case Rep* 2015;8C:137–140.

[14] Quaia E, Bertolotto M, Dalla Palma L. Characterization of liver hemangiomas with pulse inversion harmonic imaging. *Eur Radiol* 2002;12:537–544.

[15] Itai Y, Ohtomo K, Furui S, Yamauchi T, Minami M, Yashiro N. Noninvasive diagnosis of small cavernous hemangioma of the liver: advantage of MRI. *AJR Am J Roentgenol* 1985;145:1195–1199.

[16] Stark DD, Felder RC, Wittenberg J, Saini S, Butch RJ, White ME, et al. Magnetic resonance imaging of cavernous hemangioma of the liver: tissue-specific characterization. *AJR Am J Roentgenol* 1985;145:213–222.

[17] Semelka RC, Brown ED, Ascher SM, Patt RH, Bagley AS, Li W, et al. Hepatic hemangiomas: a multi-institutional study of appearance on T2-weighted and serial gadolinium-enhanced gradient-echo MR images. *Radiology* 1994;192:401–406.

[18] Doo KW, Lee CH, Choi JW, Lee J, Kim KA, Park CM. "Pseudo washout" sign in high-flow hepatic hemangioma on gadoxetic acid contrast-enhanced MRI mimicking hypervascular tumor. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:W490–W496.

[19] Danet IM, Semelka RC, Braga L, Armao D, Woosley JT. Giant hemangioma of the liver: MR imaging characteristics in 24 patients. *Magn Reson Imaging* 2003;21:95–101.

[20] Coumbaras M, Wendum D, Monnier-Cholley L, Dahan H, Tubiana JM, Arrive L. CT and MR imaging features of pathologically proven atypical giant hemangiomas of the liver. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:1457–1463.

[21] Hanafusa K, Ohashi I, Himeno Y, Suzuki S, Shibuya H. Hepatic hemangioma: findings with two-phase CT. *Radiology* 1995;196:465–469.

[22] Gupta RT, Marin D, Boll DT, Husarik DB, Davis DE, Feuerlein S, et al. Hepatic hemangiomas: difference in enhancement pattern on 3T MR imaging with gadobenate dimeglumine versus gadoxetate disodium. *Eur J Radiol* 2012;81:2457–2462.

[23] Caldironi MW, Mazzucco M, Aldinio MT, Paccagnella D, Zani S, Pontini F,

et al. Echo-guided fine-needle biopsy for the diagnosis of hepatic angiodysplasia. A report on 114 cases. *Minerva Chir* 1998;53:505–509.

[24] Hasan HY, Hinshaw JL, Borman EJ, Gegios A, Levenson G, Winslow ER. Assessing normal growth of hepatic hemangiomas during long-term follow-up. *JAMA Surg* 2014;149:1266–1271.

[25] Groeschl RT, Riggler KM, Quebbeman EJ, Christians KK, Turaga KK, Tsai S, et al. Hepatectomy for hemangioma: safe, but is it successful? *Hepatogastroenterology* 2014;61:2009–2013.

[26] Miura JT, Amini A, Schmocker R, Nichols S, Sukato D, Winslow ER, et al. Surgical management of hepatic hemangiomas: a multi-institutional experience. *HPB (Oxford)* 2014;16:924–928.

[27] Ebina Y, Hazama R, Nishimoto M, Tanimura K, Miyahara Y, Morizane M, et al. Resection of giant liver hemangioma in a pregnant woman with coagulopathy: case report and literature review. *J Prenatal Med* 2011;5:93–96.

[28] Giuliante F, Ardito F, Vellone M, Giordano M, Ranucci G, Piccoli M, et al. Reappraisal of surgical indications and approach for liver hemangioma: single-center experience on 74 patients. *Am J Surg* 2011;201:741–748.

[29] Ryan C, Price V, John P, Mahant S, Baruchel S, Brandao L, et al. Kasabach-Merritt phenomenon: a single centre experience. *Eur J Haematol* 2010;84:97–104.

[30] Wang P, Zhou W, Tao L, Zhao N, Chen XW. Clinical analysis of Kasabach-Merritt syndrome in 17 neonates. *BMC Pediatr* 2014;14:146.

[31] Tlougan BE, Lee MT, Drolet BA, Frieden IJ, Adams DM, Garzon MC. Medical management of tumors associated with Kasabach-Merritt phenomenon: an expert survey. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35:618–622.

[32] Longeville JH, de la Hall P, Dolan P, Holt AW, Lillie PE, Williams JA, et al. Treatment of a giant haemangioma of the liver with Kasabach-Merritt syndrome by orthotopic liver transplant a case report. *HPB Surg* 1997;10:159–162.

[33] Toro A, Mahfouz AE, Ardiri A, Malaguarnera M, Malaguarnera G, Loria F, et al. What is changing in indications and treatment of hepatic hemangiomas. A review. *Ann Hepatol* 2014;13:327–339.

[34] Rubin RA, Mitchell DG. Evaluation of the solid hepatic mass. *Med Clin North Am* 1996;80:907–928.

[35] Marrero JA, Ahn J, Rajender Reddy K. American College of Gastroenterology clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1328–1347, quiz 1348.

[36] Brancatelli G, Federle MP, Grazioli L, Blachar A, Peterson MS, Thaete L. Focal nodular hyperplasia: CT findings with emphasis on multiphasic helical CT in 78 patients. *Radiology* 2001;219:61–68.

[37] Nguyen BN, Flejou JF, Terris B, Belghiti J, Degott C. Focal nodular hyperplasia of the liver: a comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1441–1454.

[38] Vilgrain V, Uzan F, Brancatelli G, Federle MP, Zappa M, Menu Y. Prevalence of hepatic hemangioma in patients with focal nodular hyperplasia: MR imaging analysis. *Radiology* 2003;229:75–79.

[39] Laurent C, Trillaud H, Lepreux S, Balabaud C, Bioulac-Sage P. Association of adenoma and focal nodular hyperplasia: experience of a single French academic center. *Comp Hepatol* 2003;2:6.

[40] Bioulac-Sage P, Cubel G, Balabaud C, Zucman-Rossi J. Revisiting the pathology of resected benign hepatocellular nodules using new immunohistochemical markers. *Semin Liver Dis* 2011;31:91–103.

[41] Buscarini E, Danesino C, Plauchu H, de Fazio C, Olivieri C, Brambilla G, et al. High prevalence of hepatic focal nodular hyperplasia in subjects with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ultrasound Med Biol* 2004;30:1089–1097.

[42] Bouyn CI, Leclere J, Raimondo G, Le Pointe HD, Couanet D, Valteau-Couanet D, et al. Hepatic focal nodular hyperplasia in children previously treated for a solid tumor. Incidence, risk factors, and outcome. *Cancer* 2003;97:3107–3113.

[43] Rifai K, Mix H, Krusche S, Potthoff A, Manns MP, Gebel MJ. No evidence of substantial growth progression or complications of large focal nodular hyperplasia during pregnancy. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:88–92.

[44] D'Halluin V, Vilgrain V, Pelletier G, Rocher L, Belghiti J, Erlinger S, et al. Natural history of focal nodular hyperplasia. A retrospective study of 44 cases. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:1008–1010.

[45] Ramirez-Fuentes C, Marti-Bonmati L, Torregrosa A, Del Val A, Martinez C. Variations in the size of focal nodular hyperplasia on magnetic resonance imaging. *Radiologia* 2013;55:499–504.

[46] Paradis V, Benzekri A, Dargere D, Bieche I, Laurendeau I, Vilgrain V, et al. Telangiectatic focal nodular hyperplasia: a variant of hepatocellular adenoma. *Gastroenterology* 2004;126:1323–1329.

[47] Perrakis A, Demir R, Muller V, Mulsow J, Aydin U, Alibek S, et al.

Management of the focal nodular hyperplasia of the liver: evaluation of the surgical treatment comparing with observation only. *Am J Surg* 2012;204:689–696.

- [48] Ronot M, Paradis V, Duran R, Kerbaol A, Vullierme MP, Belghiti J, et al. MR findings of steatotic focal nodular hyperplasia and comparison with other fatty tumours. *Eur Radiol* 2013;23:914–923.
- [49] Rebouissou S, Couchy G, Libbrecht L, Balabaud C, Imbeaud S, Auffray C, et al. The beta-catenin pathway is activated in focal nodular hyperplasia but not in cirrhotic FNH-like nodules. *J Hepatol* 2008;49:61–71.
- [50] Rebouissou S, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Molecular pathogenesis of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *J Hepatol* 2008;48:163–170.
- [51] Bioulac-Sage P, Laumonier H, Rullier A, Cubel G, Laurent C, Zucman-Rossi J, et al. Over-expression of glutamine synthetase in focal nodular hyperplasia: a novel easy diagnostic tool in surgical pathology. *Liver Int* 2009;29:459–465.
- [52] Sempoux C, Paradis V, Komuta M, Wee A, Calderaro J, Balabaud C, et al. Hepatocellular nodules expressing markers of hepatocellular adenomas in Budd-Chiari syndrome and other rare hepatic vascular disorders. *J Hepatol* 2015;63:1173–1180.
- [53] Vilgrain V, Flejou JF, Arrive L, Belghiti J, Najmark D, Menu Y, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver: MR imaging and pathologic correlation in 37 patients. *Radiology* 1992;184:699–703.
- [54] Buetow PC, Pantongrag-Brown L, Buck JL, Ros PR, Goodman ZD. Focal nodular hyperplasia of the liver: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1996;16:369–388.
- [55] Kim MJ, Lim HK, Kim SH, Choi D, Lee WJ, Lee SJ, et al. Evaluation of hepatic focal nodular hyperplasia with contrast-enhanced gray scale harmonic sonography: initial experience. *J Ultrasound Med* 2004;23:297–305.
- [56] Dietrich CF, Schuessler G, Trojan J, Fellbaum C, Ignee A. Differentiation of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma by contrast-enhanced ultrasound. *Br J Radiol* 2005;78:704–707.
- [57] Mortelet KJ, Praet M, Van Vlierberghe H, Kunnen M, Ros PR. CT and MR imaging findings in focal nodular hyperplasia of the liver: radiologic-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:687–692.
- [58] Kehagias D, Mouloupoulos L, Antoniou A, Hatzioannou A, Smyrniotis V, Trakadas S, et al. Focal nodular hyperplasia: imaging findings. *Eur Radiol* 2001;11:202–212.
- [59] Agnello F, Ronot M, Valla DC, Sinkus R, Van Beers BE, Vilgrain V. High-b-value diffusion-weighted MR imaging of benign hepatocellular lesions: quantitative and qualitative analysis. *Radiology* 2012;262:511–519.
- [60] Soussan M, Aube C, Bahrami S, Boursier J, Valla DC, Vilgrain V. Incidental focal solid liver lesions: diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound and MR imaging. *Eur Radiol* 2010;20:1715–1725.
- [61] Bertin C, Egels S, Wagner M, Huynh-Charlier I, Vilgrain V, Lucidarme O. Contrast-enhanced ultrasound of focal nodular hyperplasia: a matter of size. *Eur Radiol* 2014;24:2561–2571.
- [62] Roche V, Pigneur F, Tselikas L, Roux M, Baranes L, Djabbari M, et al. Differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenomas with low-mechanical-index contrast-enhanced sonography (CEUS): effect of size on diagnostic confidence. *Eur Radiol* 2015;25:186–195.
- [63] Grazioli L, Morana G, Kirchin MA, Schneider G. Accurate differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatic adenoma at gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging: prospective study. *Radiology* 2005;236:166–177.
- [64] Grieser C, Steffen IG, Seehofer D, Kramme IB, Uktolseya R, Scheurig-Muenkler C, et al. Histopathologically confirmed focal nodular hyperplasia of the liver: gadoxetic acid-enhanced MRI characteristics. *Magn Reson Imaging* 2013;31:755–760.
- [65] Grazioli L, Bondioni MP, Haradome H, Motosugi U, Tinti R, Frittoli B, et al. Hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia: value of gadoxetic acid-enhanced MR imaging in differential diagnosis. *Radiology* 2012;262:520–529.
- [66] Suh CH, Kim KW, Kim GY, Shin YM, Kim PN, Park SH. The diagnostic value of Gd-EOB-DTPA-MRI for the diagnosis of focal nodular hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2015;25:950–960.
- [67] McInnes MD, Hibbert RM, Inacio JR, Schieda N. Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma: accuracy of gadoxetic acid-enhanced MR imaging—a systematic review. *Radiology* 2015;277:413–423.
- [68] Colli A, Fraquelli M, Massironi S, Colucci A, Paggi S, Conte D. Elective surgery for benign liver tumours. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD005164.
- [69] Charny CK, Jarnagin WR, Schwartz LH, Frommeyer HS, DeMatteo RP, Fong Y, et al. Management of 155 patients with benign liver tumours. *Br J Surg* 2001;88:808–813.
- [70] Amesur N, Hammond JS, Zajko AB, Geller DA, Gamblin TC. Management of unresectable symptomatic focal nodular hyperplasia with arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:543–547.
- [71] Hedayati P, VanSonnenberg E, Shamos R, Gillespie T, McMullen W. Treatment of symptomatic focal nodular hyperplasia with percutaneous radiofrequency ablation. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21:582–585.
- [72] Terkivatan T, Hussain SM, Lameris JS, Ijzermans JN. Transcatheter arterial embolization as a safe and effective treatment for focal nodular hyperplasia of the liver. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2002;25:450–453.
- [73] Birn J, Williams TR, Croteau D, Schwartz S, Sturza S, Getzen T. Transarterial embolization of symptomatic focal nodular hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:1647–1655.
- [74] Bonder A, Afdhal N. Evaluation of liver lesions. *Clin Liver Dis* 2012;16:271–283.
- [75] Karhunen PJ. Benign hepatic tumours and tumour like conditions in men. *J Clin Pathol* 1986;39:183–188.
- [76] Cherqui D, Mathieu D, Zafrani ES, Dhumeaux D. Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma in women. Current data. *Gastroenterol Clin Biol* 1997;21:929–935.
- [77] Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, Strauss LT, Greenspan JR, Hill AP, et al. Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *JAMA* 1979;242:644–648.
- [78] Edmondson HA, Henderson B, Benton B. Liver-cell adenomas associated with use of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1976;294:470–472.
- [79] Edmondson HA, Reynolds TB, Henderson B, Benton B. Regression of liver cell adenomas associated with oral contraceptives. *Ann Intern Med* 1977;86:180–182.
- [80] Dokmak S, Belghiti J. Will weight loss become a future treatment of hepatocellular adenoma in obese patients? *Liver Int* 2015;35:2228–2232.
- [81] Creagh TM, Rubin A, Evans DJ. Hepatic tumours induced by anabolic steroids in an athlete. *J Clin Pathol* 1988;41:441–443.
- [82] Cohen C, Lawson D, DeRose PB. Sex and androgenic steroid receptor expression in hepatic adenomas. *Hum Pathol* 1998;29:1428–1432.
- [83] Socas L, Zumbado M, Perez-Luzardo O, Ramos A, Perez C, Hernandez JR, et al. Hepatocellular adenomas associated with anabolic androgenic steroid abuse in bodybuilders: a report of two cases and a review of the literature. *Br J Sports Med* 2005;39 e27.
- [84] Nakao A, Sakagami K, Nakata Y, Komazawa K, Amimoto T, Nakashima K, et al. Multiple hepatic adenomas caused by long-term administration of androgenic steroids for aplastic anemia in association with familial adenomatous polyposis. *J Gastroenterol* 2000;35:557–562.
- [85] Hernandez-Nieto L, Bruguera M, Bombi J, Camacho L, Rozman C. Benign liver-cell adenoma associated with long-term administration of an androgenic-anabolic steroid (methandienone). *Cancer* 1977;40:1761–1764.
- [86] Beuers U, Richter WO, Ritter MM, Wiebecke B, Schwandt P. Klinefelter's syndrome and liver adenoma. *J Clin Gastroenterol* 1991;13:214–216.
- [87] Grange JD, Guecho J, Legendre C, Giboudeau J, Darnis F, Poupon R. Liver adenoma and focal nodular hyperplasia in a man with high endogenous sex steroids. *Gastroenterology* 1987;93:1409–1413.
- [88] Triantafyllou M, Whittington PF, Melin-Aldana H, Benya EC, Brickman W. Hepatic adenoma in an adolescent with elevated androgen levels. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:640–642.
- [89] Dokmak S, Paradis V, Vilgrain V, Sauvanet A, Farges O, Valla D, et al. A single-center surgical experience of 122 patients with single and multiple hepatocellular adenomas. *Gastroenterology* 2009;137:1698–1705.
- [90] Paradis V, Champault A, Ronot M, Deschamps L, Valla DC, Vidaud D, et al. Telangiectatic adenoma: an entity associated with increased body mass index and inflammation. *Hepatology* 2007;46:140–146.
- [91] Bunchorntavakul C, Bahirwani R, Drazek D, Soulen MC, Siegelman ES, Furth EE, et al. Clinical features and natural history of hepatocellular adenomas: the impact of obesity. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:664–674.
- [92] Bioulac-Sage P, Taouji S, Possenti L, Balabaud C. Hepatocellular adenoma subtypes: the impact of overweight and obesity. *Liver Int* 2012;32:1217–1221.
- [93] Chang CY, Hernandez-Prera JC, Roayaie S, Schwartz M, Thung SN. Changing epidemiology of hepatocellular adenoma in the United States: review of the literature. *Int J Hepatol* 2013;2013 604860.
- [94] Cannon 3rd RO, Dusheiko GM, Long Jr JA, Ishak KG, Kapur S, Anderson KD, et al. Hepatocellular adenoma in a young woman with beta-thalassemia and secondary iron overload. *Gastroenterology* 1981;81:352–355.
- [95] Shuangshoti S, Thaicharoen A. Hepatocellular adenoma in a beta-thalassemic woman having secondary iron overload. *J Med Assoc Thai* 1994;77:108–112.
- [96] Radhi JM, Loewy J. Hepatocellular adenomatosis associated with hereditary haemochromatosis. *Postgrad Med J* 2000;76:100–102.

[97] Ozenne V, Paradis V, Vullierme MP, Vilgrain V, Leblanc T, Belghiti J, et al. Liver tumours in patients with Fanconi anaemia: a report of three cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:1036–1039.

[98] Nault JC, Fabre M, Couchy G, Pilati C, Jeannot E, Tran Van Nhieu J, et al. GNAS-activating mutations define a rare subgroup of inflammatory liver tumors characterized by STAT3 activation. *J Hepatol* 2012;56:184–191.

[99] Labrune P, Trioche P, Duvaltier I, Chevalier P, Odievre M. Hepatocellular adenomas in glycogen storage disease type I and III: a series of 43 patients and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:276–279.

[100] Visser G, Rake JP, Labrune P, Leonard JV, Moses S, Ullrich K, et al. Consensus guidelines for management of glycogen storage disease type 1b - European Study on Glycogen Storage Disease Type 1. *Eur J Pediatr* 2002;161: S120–S123.

[101] Lee PJ. Glycogen storage disease type I: pathophysiology of liver adenomas. *Eur J Pediatr* 2002;161:S46–S49.

[102] Calderaro J, Labrune P, Morcrette G, Rebouissou S, Franco D, Prevot S, et al. Molecular characterization of hepatocellular adenomas developed in patients with glycogen storage disease type I. *J Hepatol* 2013;58:350–357.

[103] Sakellariou S, Al-Hussaini H, Scalori A, Samyn M, Heaton N, Portmann B, et al. Hepatocellular adenoma in glycogen storage disorder type I: a clinicopathological and molecular study. *Histopathology* 2012;60: E58–E65.

[104] Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JT, Scoazec JY, Guettier C, Rebouissou S, et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology* 2006;43:515–524.

[105] Nault JC, Mallet M, Pilati C, Calderaro J, Bioulac-Sage P, Laurent C, et al. High frequency of telomerase reverse-transcriptase promoter somatic mutations in hepatocellular carcinoma and preneoplastic lesions. *Nat Commun* 2013;4:2218.

[106] Cho SW, Marsh JW, Steel J, Holloway SE, Heckman JT, Ochoa ER, et al. Surgical management of hepatocellular adenoma: take it or leave it? *Ann Surg Oncol* 2008;15:2795–2803.

[107] Ribeiro Junior MA, Chaib E, Saad WA, D'Albuquerque IA, Cecconello I. Surgical management of spontaneous ruptured hepatocellular adenoma. *Clinics* 2009;64:775–779.

[108] van Aalten SM, de Man RA, Ijzermans JN, Terkivatan T. Systematic review of haemorrhage and rupture of hepatocellular adenomas. *Br J Surg* 2012;99: 911–916.

[109] Bieze M, Phoa SS, Verheij J, van Lienden KP, van Gulik TM. Risk factors for bleeding in hepatocellular adenoma. *Br J Surg* 2014;101:847–855.

[110] Bioulac-Sage P, Laumonier H, Couchy G, Le Bail B, Sa Cunha A, Rullier A, et al. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience. *Hepatology* 2009;50:481–489.

[111] van Aalten SM, Thomeer MG, Terkivatan T, Dwarkasing RS, Verheij J, de Man RA, et al. Hepatocellular adenomas: correlation of MR imaging findings with pathologic subtype classification. *Radiology* 2011;261: 172–181.

[112] Thomeer MG, Willemsen FE, Biermann KK, El Addouli H, de Man RA, Ijzermans JN, et al. MRI features of inflammatory hepatocellular adenomas on hepatocyte phase imaging with liver-specific contrast agents. *J Magn Reson Imaging* 2014;39:1259–1264.

[113] Farges O, Ferreira N, Dokmak S, Belghiti J, Bedossa P, Paradis V. Changing trends in malignant transformation of hepatocellular adenoma. *Gut* 2011;60:85–89.

[114] Liu TC, Vachharajani N, Chapman WC, Brunt EM. Noncirrhotic hepatocellular carcinoma: derivation from hepatocellular adenoma? Clinicopathologic analysis. *Mod Pathol* 2014;27:420–432.

[115] Bluteau O, Jeannot E, Bioulac-Sage P, Marques JM, Blanc JF, Bui H, et al. Bi-allelic inactivation of TCF1 in hepatic adenomas. *Nat Genet* 2002;32:312–315.

[116] Bacq Y, Jacquemin E, Balabaud C, Jeannot E, Scotto B, Branchereau S, et al. Familial liver adenomatosis associated with hepatocyte nuclear factor 1alpha inactivation. *Gastroenterology* 2003;125:1470–1475.

[117] Reznik Y, Dao T, Coutant R, Chiche L, Jeannot E, Clauin S, et al. Hepatocyte nuclear factor-1 alpha gene inactivation: cosegregation between liver adenomatosis and diabetes phenotypes in two maturity-onset diabetes of the young (MODY)3 families. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1476–1480.

[118] Rebouissou S, Imbeaud S, Balabaud C, Boulanger V, Bertrand-Michel J, Terce F, et al. HNF1alpha inactivation promotes lipogenesis in human hepatocellular adenoma independently of SREBP-1 and carbohydrate-response element-binding protein (ChREBP) activation. *J Biol Chem* 2007;282: 14437–14446.

[119] Nault JC, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Hepatocellular benign tumors from molecular classification to personalized clinical care. *Gastroenterology* 2013;144:888–902.

[120] Rebouissou S, Amessou M, Couchy G, Poussin K, Imbeaud S, Pilati C, et al. Frequent in-frame somatic deletions activate gp130 in inflammatory hepatocellular tumours. *Nature* 2009;457:200–204.

[121] Pilati C, Amessou M, Bihl MP, Balabaud C, Nhieu JT, Paradis V, et al. Somatic mutations activating STAT3 in human inflammatory hepatocellular adenomas. *J Exp Med* 2011;208:1359–1366.

[122] Pilati C, Letouze E, Nault JC, Imbeaud S, Boulay A, Calderaro J, et al. Genomic profiling of hepatocellular adenomas reveals recurrent FRK-activating mutations and the mechanisms of malignant transformation. *Cancer Cell* 2014;25:428–441.

[123] Chen YW, Jeng YM, Yeh SH, Chen PJ. P53 gene and Wnt signaling in benign neoplasms: beta-catenin mutations in hepatic adenoma but not in focal nodular hyperplasia. *Hepatology* 2002;36:927–935.

[124] D'Onofrio M, Crosara S, De Robertis R, Canestrini S, Mucelli RP. Contrast-enhanced ultrasound of focal liver lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2015;205: W56–W66.

[125] 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.

[126] Ronot M, Bahrami S, Calderaro J, Valla DC, Bedossa P, Belghiti J, et al. Hepatocellular adenomas: accuracy of magnetic resonance imaging and liver biopsy in subtype classification. *Hepatology* 2011;53:1182–1191.

[127] Agarwal S, Fuentes-Orrero JM, Arnason T, Misdraji J, Jhaveri KS, Harisinghani M, et al. Inflammatory hepatocellular adenomas can mimic focal nodular hyperplasia on gadoxetic acid-enhanced MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2014;203:W408–W414.

[128] Roux M, Pigneur F, Calderaro J, Baranes L, Chiaradia M, Tselikas L, et al. Differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenoma: role of the quantitative analysis of gadobenate dimeglumine-enhanced hepatobiliary phase MRI. *J Magn Reson Imaging* 2015;42:1249–1258.

[129] Ba-Ssalamah A, Antunes C, Feier D, Bastati N, Hodge JC, Stift J, et al. Morphologic and Molecular Features of Hepatocellular Adenoma with Gadoxetic Acid-enhanced MR Imaging. *Radiology* 2015;277:104–113.

[130] van der Windt DJ, Kok NF, Hussain SM, Zondervan PE, Alwayn IP, de Man RA, et al. Case-orientated approach to the management of hepatocellular adenoma. *Br J Surg* 2006;93:1495–1502.

[131] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228–247.

[132] Chun YS, Parker RJ, Inampudi S, Ehrenwald E, Batts KP, Burgart LJ, et al. Imaging surveillance of hypervascular liver lesions in non-cirrhotic patients. *J Gastrointest Surg* 2015;20:564–567.

[133] Huurman VA, Schaapherder AF. Management of ruptured hepatocellular adenoma. *Dig Surg* 2010;27:56–60.

[134] Noels JE, van Aalten SM, van der Windt DJ, Kok NF, de Man RA, Terkivatan T, et al. Management of hepatocellular adenoma during pregnancy. *J Hepatol* 2011;54:553–558.

[135] Lazarus E, Mayo-Smith WW, Mainiero MB, Spencer PK. CT in the evaluation of nontraumatic abdominal pain in pregnant women. *Radiology* 2007;244:784–790.

[136] Furlan A, van der Windt DJ, Nalesnik MA, Sholosh B, Ngan KK, Pealer KM, et al. Multiple hepatic adenomas associated with liver steatosis at CT and MRI: a case-control study. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:1430–1435.

[137] Veteläinen R, Erdogan D, de Graaf W, ten Kate F, Jansen PL, Gouma DJ, et al. Liver adenomatosis: re-evaluation of aetiology and management. *Liver Int* 2008;28:499–508.

[138] Wellen JR, Anderson CD, Doyle M, Shenoy S, Nadler M, Turmelle Y, et al. The role of liver transplantation for hepatic adenomatosis in the pediatric population: case report and review of the literature. *Pediatr Transplant* 2010;14:E16–E19.

[139] Arvanitaki M, Adler M. Nodular regenerative hyperplasia of the liver. A review of 14 cases. *Hepatogastroenterology* 2001;48:1425–1429.

[140] Ames JT, Federle MP, Chopra K. Distinguishing clinical and imaging features of nodular regenerative hyperplasia and large regenerative nodules of the liver. *Clin Radiol* 2009;64:1190–1195.

[141] Dachman AH, Ros PR, Goodman ZD, Olmsted WW, Ishak KG. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: clinical and radiologic observations. *AJR Am J Roentgenol* 1987;148:717–722.

[142] Clouet M, Boulay I, Boudiaf M, Soyer P, Nemeth J, Kiselman R, et al. Imaging features of nodular regenerative hyperplasia of the liver mimicking hepatic metastases. *Abdom Imaging* 1999;24:258–261.

[143] Ghabril M, Vuppalanchi R. Drug-induced nodular regenerative hyperplasia. *Semin Liver Dis* 2014;34:240–245.

