

Клинические рекомендации EASL* по ведению пациентов с доброкачественными опухолями печени

Европейская ассоциация по изучению болезней печени
(European Association for the Study of the Liver, EASL)**

Введение

Международная группа экспертов, созданная под эгидой Всемирного конгресса гастроэнтерологии, в 1994 году пришла к выводу, что доброкачественные опухоли печени представляют собой гетерогенную группу заболеваний различного клеточного происхождения [1]. Очаги часто обнаруживаются случайно, вследствие широкого использования методов визуальной диагностики, и нередко имеют доброкачественный характер. Некоторые из этих заболеваний печени более клинически значимы, чем другие. Настоящие клинические рекомендации созданы как пособие по практической диагностике и ведению пациентов с наиболее распространенными доброкачественными опухолями: гемангиомой, фокальной нодулярной гиперплазией (ФНГ) и гепатоцеллюлярной аденомой (ГЦА).

Доказательства и рекомендации, содержащиеся в этом документе, были классифицированы согласно системе оценки, разработки и изучения рекомендаций (GRADE) [2]. Сила рекомендаций отражает качество лежащих в их основе доказательств. В системе GRADE предусмотрены 2 уровня рекомендаций: сильные (1) и слабые (2) (таблица 1). Практические клинические рекомендации, таким образом, раскрывают качество доказательств: чем выше качество доказательств, тем более вероятна достоверность сильных рекомендаций; чем больше вариативности или неопределенности в данных, тем более вероятны слабые рекомендации.

Получена 5 апреля 2016 г.; принята в печать 5 апреля 2016 г.

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

**Адрес для корреспонденции. Адрес: 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: easloffice@easloffice.eu.



Disclaimer:

The Russian 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.

Клинические рекомендации

резонансную (МР) томографию (МРТ). КТ обеспечивает быструю оценку при подозрении на рак, это исследование широко доступно. МРТ может занять больше времени, ее проведение у больных с клаустрофобией затруднено, но в отличие от КТ при МРТ не применяется ионизирующее излучение. Основываясь на содержании воды в тканях и магнитных свойствах, МРТ обеспечивает более детальную оценку тканей и поэтому является предпочтительным методом первичной оценки при подозрении на доброкачественное новообразование, особенно у молодых пациентов. При неотягощенном анамнезе обследования и анализов крови, применения методов лучевой диагностики, как правило, достаточно для установления диагноза доброкачественной опухоли печени и принятия решения о последующих действиях. Однако важно не ошибиться в диагнозе и не пропустить злокачественное новообразование. Если есть серьезные сомнения, целесообразно сделать биопсию или резекцию органа. Инвазивные процедуры связаны с риском, поэтому их следует проводить только после пересмотра данных опытной многопрофильной командой специалистов.

Многопрофильная команда специалистов по доброкачественным новообразованиям печени

Команда должна включать врачей с опытом лечения доброкачественных новообразований печени – гепатолога, хирурга, специализирующегося на гепатобилиарной системе, диагностического и интервенционного радиолога и патоморфолога. Каждый член этой команды должен пройти соответствующую подготовку, иметь необходимые знания и опыт лечения доброкачественных новообразований печени. Команда должна не только обладать навыками, необходимыми для надлежащего ведения этих пациентов, но и уметь справляться с редкими, но известными осложнениями, возникающими при проведении диагностических или терапевтических вмешательств.

Эти методические рекомендации содержат краткое изложение эпидемиологических данных, описание патологии, патофизиологии и течения заболевания, радиологические особенности и диагностические критерии, а также рекомендации относительно ведения пациентов по каждому из часто встречающихся доброкачественных новообразований.

Гемангиомы печени

Эпидемиология

Гемангиомы печени – наиболее часто встречающиеся первичные опухоли печени. Гемангиомы возникают у 0,4–20 % населения и, как правило, выявляются случайно в процессе обследования по поводу неспецифических абдоминальных жалоб [3–5]. С помощью различных методов диагностики обнаруживаются около 5 % гемангиом [6], но при аутопсии такой диагноз ставится более чем в 20 % случаев [4, 7]. Гемангиомы могут встречаться в любом возрасте, но чаще их диагностируют у женщин 30–50 лет. Согласно дан-

Таблица 1. Уровни доказательности и рекомендаций (классификация GRADE представлена здесь в адаптированном виде)

Уровни доказательности	
I	Рандомизированные контролируемые исследования
II-1	Контролируемые исследования без рандомизации
II-2	Когортные исследования или аналитические исследования «случай–контроль»
II-3	Множественные серии случаев и непредсказуемые хаотичные эксперименты
III	Мнения авторитетных ученых, описательная эпидемиология
Уровни рекомендаций	
1	Сильные рекомендации: факторы, определяющие силу рекомендаций, включают качество доказательств, предполагаемые исходы, важные для пациента, и стоимость лечения.
2	Слабые рекомендации: вариабельность предпочтений и значений, или более выраженная неопределенность: слабая рекомендация наиболее вероятна. Рекомендация с высокой степенью неопределенности; вероятны более высокая стоимость лечения и потребление излишних ресурсов.

ным литературы, соотношение женщин и мужчин с гемангиомами различается, самый низкий показатель 1,2:1, более высокий – 6:1 [7]. Гемангиомы печени чаще всего представлены солитарными образованиями небольшого размера (<4 см), но могут достигать и 20 см в диаметре. У большинства пациентов даже при таких размерах симптоматика может отсутствовать [4, 7].

Патофизиология, течение заболевания, патология

Гемангиомы печени относятся к группе неэпителиальных опухолей. Очень часто их обнаруживают при хирургической резекции, проведенной по другому поводу. Гемангиомы размером 10 см или более описываются как «гигантские гемангиомы» и могут проявляться определенной симптоматикой: болью, признаками синдрома воспалительной реакции, а также коагулопатией (синдром Казабаха–Меррита, СКМ). Патогенез гемангиом известен плохо, возможно, эта патология является врожденным, гормонально зависимым заболеванием [8, 9]. Под СКМ понимают различные сосудистые поражения, ассоциирующиеся с тромбоцитопенией, коагулопатией потребления и пурпурой. СКМ может осложнить любую гемангиому, как это описано в классическом варианте, но эпидемиологические данные позволяют предположить, что СКМ чаще всего встречается в сочетании с крупными гемангиомами (>5 см) [10, 11]. В частности, с синдромом могут быть связаны два основных вида гемангиом: капошиформная гемангиоэндотелиома и пучковая капиллярная ангиома [11]. СКМ связан с захватом тромбоцитов, активацией и потреблением в патологических сосудистых структурах. В основе патогенеза лежат отношения между тромбоцитами и эндотелиальными клетками. Среди сосудистых поражений возможно нарушение эндотелиального слоя, что приводит к оголению

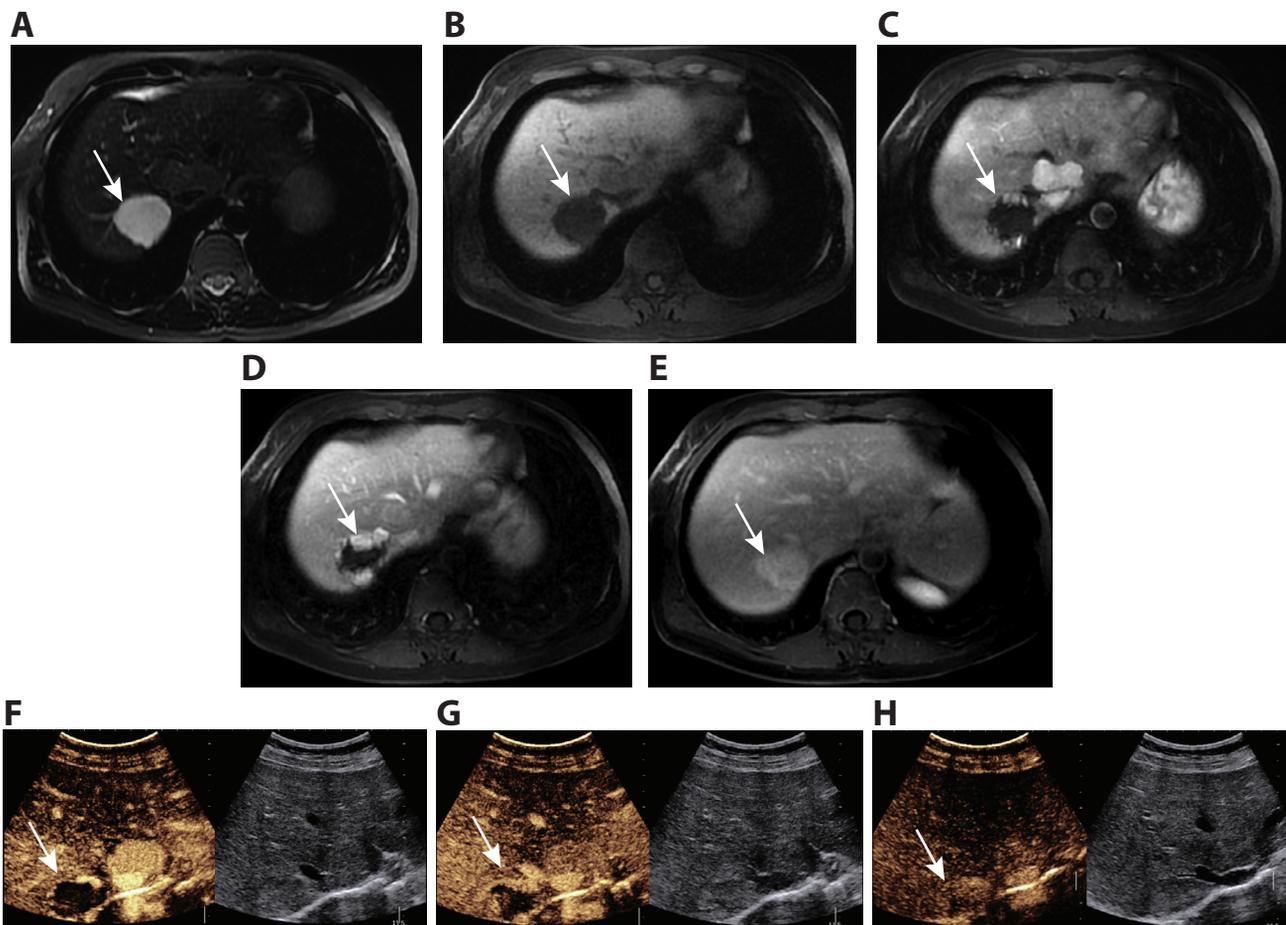


Рисунок 1. Типичная гемангиома в сравнении с ФНГ на МРТ и УЗИ с контрастированием. (А и В) Новообразование (на гемангиому указывает белая стрелка) резко гиперинтенсивно на Т2-изображениях и гипоинтенсивно на Т1-изображениях. (С-Е) На контрастно-усиленных изображениях новообразование показано с периферическими и прерывистыми усилениями, с полным наполнением в отсроченную фазу контрастирования. (F-H) Такое же усиление определяется на контрастном УЗИ. Следует обратить внимание: гемангиома по сравнению с ФНГ не содержит центрального элемента.

субэндотелиального коллагена и тканевых факторов и заканчивается агрегацией тромбоцитов и активацией коагуляционного каскада [10, 11].

Макроскопическое исследование гемангиом демонстрирует хорошо отграниченные, плоские очаги красновато-синего цвета, которые могут частично сворачиваться на секции. Размеры варьируются от <3 см (капиллярные гемангиомы) до более 10 см (кавернозные или гигантские гемангиомы). Неровные края и наличие множественных гемангиом – сосудистых образований в паренхиме печени, прилегающих к проходящим рядом сосудам, указывают на кавернозную гемангиому [12]. Наличие определенных компонентов фиброза, кальцинатов и тромбов характеризует, как правило, крупные новообразования. Микроскопически гемангиомы состоят из кавернозных сосудистых полостей, выстланных плоским эндотелием, который разграничен фиброзными перегородками различной ширины. Небольшие гемангиомы могут полностью замещаться фиброзной тканью с образованием склерозированной гемангиомы печени – солитарного фиброзного узла. Она может быть случайно принята за злокачественную фиброзную опухоль [13].

Визуализация и диагностика

Согласно ультразвуковому исследованию, классическим проявлением гемангиом является однородная гиперэхогенная масса диаметром менее 3 см, с акустическим усилением и четкими краями. Исследования с контрастированием (УЗИ с контрастированием, КТ или МРТ) (рис. 1) необходимы, когда по данным УЗИ отмечается атипичная картина. Они показывают периферическое и сферическое усиление объемного новообразования с последующим центральным усилением в отсроченную фазу [14]. МРТ является основным методом визуализации гемангиом печени и также показывает типичные находки на преконтрастном изображении (гипоинтенсивные на Т1-взвешенных изображениях и гиперинтенсивные на тяжелых Т2-взвешенных изображениях) [15–17]. На диффузно-взвешенных МРТ-снимках, где b-фактор отражает силу и время между градиентами, используемыми для генерации диффузно-взвешенных изображений, сигнал от гемангиомы поступает с повышением b-фактора. Это указывает на высокий внешний коэффициент диффузии (apparent diffusion

Клинические рекомендации

со-efficient, ADC). Гемангиомы, особенно с повышенным кровоснабжением, могут показывать нетипичные МР-симптомы при использовании гадоксетовой кислоты (контрастный препарат при гепатобилиарной МРТ) с относительно низкой интенсивностью сигнала по отношению к окружающей неизменной паренхиме печени во время равновесной фазы (3-минутная задержка). Эта псевдополость может напоминать гиперваскулярные образования печени. На T2-взвешенных изображениях гемангиомы диагностируют по гиперинтенсивному сигналу и четкой визуализации в доминантной артериальной фазе [18].

Среди атипичических гемангиом наиболее часто обнаруживают быстро накапливающие гемангиомы и гигантские гемангиомы. Оба типа гемангиом легко выявляются с помощью МРТ [19–21]. Диагностируют быстро накапливающие гемангиомы при сильном гиперинтенсивном T2-взвешенном изображении, контрастное усиление способствует визуализации артериальных структур, постоянное контрастное усиление сохраняется в отсроченную фазу исследования. Гигантские гемангиомы имеют неоднородную структуру в центре, обусловленную тромбозом или фиброзом. Острый тромбоз диагностируют при пониженной плотности гемангиомы на усиленной КТ и гиперинтенсивности на T1-взвешенном МРТ. На периферии крупных гемангиом, как правило, выявляются классические признаки (сильная гиперинтенсивность на T2-изображении и при глобулярном усилении). Другие атипичные гемангиомы встречаются очень редко и включают медленно накапливающие, кальцинированные или гиалинизированные гемангиомы (так называемые склерозированные гемангиомы). Иногда гемангиомы представлены кистозными образованиями в виде полипа на ножке, имеют уровень жидкость–жидкость или связаны с ретракцией капсулы. В этих очень редких ситуациях методы визуализации, в том числе МРТ, менее надежны. МРТ обладает наибольшей чувствительностью и специфичностью для диагностики гемангиом печени – более 90 % [16]. Усиленное контрастирование печеночных гемангиом с использованием гадоксетовой кислоты, МР-контрастного препарата, сможет снизить количество диагностических ошибок [22].

Когда диагноз не удается установить с помощью визуализации, можно использовать чрескожную биопсию. Пункционная биопсия не противопоказана и позволяет установить диагноз с общей точностью около 96 % при условии, что прослойка нормальной печеночной паренхимы расположена между капсулой печени и краями гемангиомы [23].

Ведение пациентов

Гемангиомы обычно не имеют клинических проявлений, их обнаруживают случайно, изменения размера этих новообразований возможно проследить только при длительном наблюдении [24]. Не выявлено связи между размерами гемангиом и осложнениями, существует лишь небольшая корреляция между симптомами и характеристиками гемангиом. И в случае большого новообразования, и в случае опухоли с незначительной симптоматикой вопрос о хирургическом лечении остается дискуссионным [25, 26].

Рандомизированные исследования, свидетельствующие о лучшем результате после резекции печени по сравнению с консервативным ведением таких пациентов, отсутствуют [26]. Для большинства пациентов консервативный подход является предпочтительным. Беременность и использование оральных контрацептивов не противопоказаны при стабильной бессимптомной гемангиоме. В единичных публикациях описано развитие СКМ у беременных женщин при гемангиомах печени размером более 5 см [27].

Симптоматические, или гигантские, гемангиомы встречаются нечасто, и пациентов с таким поражением следует направлять к специалистам многопрофильной группы по доброкачественным новообразованиям печени. Хирургическое лечение показано достаточно редко [28], за исключением случаев СКМ [10, 11]. Транскатетерную печеночную эмболизацию можно рассматривать как способ контроля СКМ [10, 29, 30] наравне с консервативной терапией кортикостероидами или винкристином [10, 11, 31]. Редко в случае осложненных, гигантских или обширных неоперабельных опухолей может быть показана трансплантация печени [32, 33].

Гемангиома печени

- У пациентов с неизменной или здоровой печенью гиперэхогенное новообразование, вероятнее всего, будет являться гемангиомой. При новообразовании с типичными рентгенологическими признаками (гомогенно гиперэхогенное, с четкими контурами, поздним усилением и отсутствием симптома нимба) размером менее 3 см для постановки диагноза достаточно УЗИ (**уровень доказательности II-2, уровень рекомендаций 1**).
- У онкологических пациентов или пациентов с первичным заболеванием печени требуется исследование с контрастным усилением: УЗИ с контрастированием, КТ или МРТ (**уровень доказательности II-2, уровень рекомендаций 1**).
- Диагноз, установленный с помощью методов визуализации с контрастированием, основан на описании типичного сосудистого рисунка, характеризующегося периферическим или сферическим усилением в артериальную фазу с последующим центральным усилением в отсроченную фазу. МРТ обеспечивает возможность оценки дополнительных параметров, таких как сигнал от новообразования на T1-, T2-взвешенных изображениях и диффузном изображении (**уровень доказательности II-2, уровень рекомендаций 1**).
- В связи с доброкачественной природой заболевания повторные обследования методами визуализации для подтверждения диагноза не требуются (**уровень доказательности II-2, уровень рекомендаций 1**).
- Беременность и оральные контрацептивы не противопоказаны (**уровень доказательности III, уровень рекомендаций 2**).
- Консервативное лечение приемлемо в стандартных случаях болезни (**уровень доказательности II-2, уровень рекомендаций 1**).
- Рост новообразования или симптоматика, обусловленная сдавлением, при наличии синдрома Казабаха–Меррита, требуют участия многопрофильной команды, специализирующейся на лечении доброкачественных новообразований печени (**уровень доказательности III, уровень рекомендаций 1**).

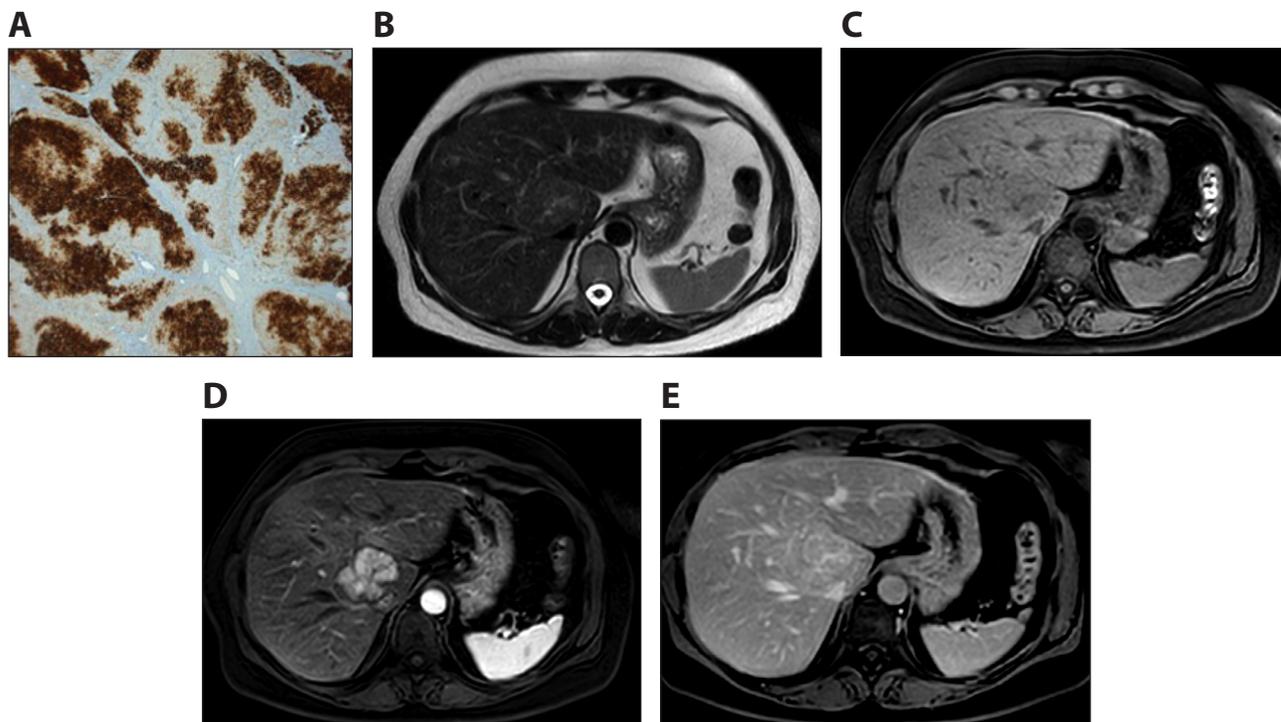


Рисунок 2. Типичный пример ФНГ. (А) Экспрессия глутаминсинтазы при иммуноокрашивании создает эффект «географической карты» в пораженных гепатоцитах. Позитивные печеночно-клеточные зоны обычно локализуются вокруг печеночных вен. (В и С) На МРТ поражения едва видны на T2- и T1-изображениях. (D и E) При контрастном усилении новообразование выглядит резко или гомогенно окрашенным в артериальную фазу и становится изоинтенсивным в портальную венозную фазу. При использовании экстраклеточного контрастного агента центральный элемент определяется как гиперинтенсивный на T2-изображении и усиливается в отсроченную фазу контрастирования.

Фокальная нодулярная гиперплазия

Эпидемиология

Фокальная нодулярная гиперплазия (ФНГ) – вторая по распространенности доброкачественная опухоль печени. В серии случайных аутопсий средняя распространенность ФНГ составляет 0,4–3 %, однако частота клинически значимых ФНГ снижается до 0,03 % [34, 35]. В популяции преобладают женщины (до 90 %), средний возраст установления диагноза – 35–50 лет. В большинстве случаев ФНГ представлена одиночным очагом, как правило, размером менее 5 см, но встречаются очаги и большего размера. Множественная ФНГ встречается в 20–30 % случаев и в 20 % случаев ассоциирована с гемангиомами печени [36–38]. Связь ФНГ с ГЦА отмечается реже [39] (хотя, наоборот, ФНГ чаще встречается у пациентов с диагностированной аденомой). Считается, что ФНГ представляет собой пролиферативный клеточный ответ на aberrантную дистрофию артерии [40] и может быть связана с другими состояниями, характеризующимися артериальными повреждениями, такими как наследственная геморрагическая телеангиэктазия [41] или ранее леченные солидные опухоли у детей [42]. Не установлено влияния беременности и приема оральных контрацептивов на развитие или прогрессирование ФНГ [43–45].

Патофизиология, течение заболевания, патология

ФНГ является поликлональным гепатоцеллюлярным пролиферативным заболеванием и считается гиперпластической реакцией на артериальные мальформации. Эта теория основана на отсутствии в ФНГ соматических мутаций, описанных в туморогенезе опухолевых поражений, и дерегуляции нескольких генов, участвующих в сосудистом ремоделировании, таких как ангиопоэтины [46]. По сравнению с другими неопластическими заболеваниями размер ФНГ в подавляющем большинстве случаев не меняется в течение долгого времени. При исследовании серии случаев ФНГ установлено, что у подавляющего числа пациентов новообразование остается стабильным, бессимптомным, а осложнения регистрировали крайне редко [44, 47]. Не часто встречающееся постепенное увеличение в размерах не должно являться причиной для беспокойства при единичном очаге ФНГ. ФНГ, как правило, представлена одиночным хорошо очерченным, неинкапсулированным узлом, с центральным фиброзным рубцом, который содержит склерозированные артериальные сосуды. Гистологически ФНГ состоит из доброкачественных гепатоцитов, формирующих узлы, частично ограниченные фиброзными перегородками, распространяющимися от центрального рубца к периферии. В фиброзных участках

Клинические рекомендации

могут наблюдаться протоковая пролиферация нескольких степеней и воспалительные клетки. Имеются несколько атипичных форм ФНГ. Среди них наиболее распространена ФНГ без центрального рубца; очень редко встречаются новообразования размером <3 см, описана ФНГ со значительным стеатозом [48]. Молекулярный анализ позволил выявить повышенную экспрессию генов внеклеточного матрикса, связанных с активацией сигнального пути трансформирующего фактора роста β (TGF- β), и гиперэкспрессию Wnt/ β -катенин таргетных генов, включая *GLUL*, кодирующего глутаминсинтазу (ГС) [49]. Так, активация β -катенина без β -катенин-активирующих мутаций приводит к гиперэкспрессии ГС (проявляется типичным рисунком, напоминающим географическую карту) в периферических лимфоузлах по ходу сосудов [50]. ГС экспрессируется в специфических очагах ФНГ и специфична для этого заболевания (рис. 2А). Иммуногистохимическое окрашивание на ГС общепринято для постановки диагноза в сложных случаях [51].

Множественные очаги ФНГ могут встречаться в специфических клинических случаях, особенно у больных с сопутствующими сосудистыми заболеваниями печени: синдромом Бадда-Киари, облитерирующей портальной венопатией и врожденными нарушениями, в том числе наследственными геморрагическими телеангиэктазиями, агенезией воротной вены [52].

Визуализация и диагностика

При визуализации ФНГ (рис. 2В–Е) очень напоминает патологическое новообразование. На УЗИ ФНГ, как правило, слегка гипо- или изоэхогенна и очень редко гиперэхогенна. Иногда поражение определяется только за счет визуализации псевдокапсулы, что обусловлено компрессией окружающих печень тканей или сосудов. Как правило, при цветовом доплеровском картировании центральные артерии имеют вид колеса со спицами. Независимо от метода визуализации обычно ФНГ характеризуется: 1) гомогенным образованием, за исключением центрального рубца; 2) отличием от прилежащих участков печени на преконтрастных изображениях УЗИ, КТ и МРТ [53, 54]; 3) сильным и гомогенным окрашиванием в артериальную фазу контрастных УЗИ, КТ и МРТ с центральным рубцом, который напоминает окружающую ткань печени в портальную или отсроченную фазу [36, 55, 56]; 4) центральным рубцом, наиболее заметным на МРТ (гипоинтенсивный на преконтрастных T1-взвешенных изображениях, гиперинтенсивный на T2-взвешенных изображениях, гиперинтенсивный в отсроченную фазу с использованием экстраклеточных МР-контрастных веществ из-за накопления контрастного вещества в фиброзных тканях [57, 58]) и 5) отсутствием капсулы с частыми дольчатыми контурами. Диагноз ФНГ основан на оценке комбинации этих черт, но ни одно из исследований не является полностью специфичным для ФНГ. На диффузионном МРТ ФНГ выглядит гиперинтенсивно с высоким b -коэффициентом, что соответствует умеренному ограничению диффузии. Тем не менее значение внешнего коэффициента диффузии для

ФНГ, как правило, близко к значениям для здоровой ткани печени [59].

МРТ – наиболее высокочувствительный метод для диагностики ФНГ по сравнению с УЗИ и КТ, с почти 100 %-ной специфичностью. Тем не менее для небольших очагов ФНГ специфичность составляет меньше 70–80 %, особенно когда центральный рубец не прослеживается. При отсутствии всех перечисленных особенностей сочетание КТ с контрастированием и МРТ дают самую высокую диагностическую точность [60]. КТ с контрастированием является более точным, чем МРТ, для ФНГ с диаметром менее 3 см, для крупных очагов ФНГ наиболее точную картину представляет МРТ [61, 62].

Для определения гепатоцеллюлярного происхождения очагов поражения могут использоваться гепатобилиарные МР-контрастные препараты. Большинство ФНГ являются изо- или гиперинтенсивными в гепатобилиарную фазу, некоторые имеют кольцевидное усиление сигнала [63, 64]. С гепатобилиарными МР-контрастными препаратами чувствительность для диагностики ФНГ повысилась до 90 %. Основываясь на интенсивности визуализации очагов в гепатобилиарной фазе, чувствительность и специфичность для дифференцировки ФНГ от ГЦА с Gd-ВОРТА или гадоксетовой кислотой при МРТ составляет от 92–96,9 % до 91–100 % соответственно [63, 65, 66]. Недавно проведенный мета-анализ подтвердил высокую диагностическую точность гепатобилиарной фазы с усилением МРТ гадоксетовой кислотой в диагностике ФНГ и ГЦА; тем не менее авторы особо отметили малочисленность, неоднородность исследований и высокий риск систематической ошибки [67].

Среди атипичных вариантов ФНГ наиболее часто встречается ФНГ со стеатозом, напоминающая ГЦА. Такой вид ФНГ чаще наблюдается у пациентов со стеатозом печени. Диагноз ФНГ со стеатозом может быть установлен методом с очень высокой специфичностью, аналогично другим типичным вариантам ФНГ [48]. К другим атипичным видам патологии, выявляемым с помощью высокогиперинтенсивного T2-взвешенного изображения, относятся псевдокапсулы, имитирующие истинную капсулу, и полость. При наличии атипичных изображений пациенту показано проведение биопсии печени.

Ведение пациентов

Данных в пользу или против планового хирургического лечения при ФНГ [68] недостаточно, при отсутствии симптомов и с учетом того факта, что осложнения развиваются редко, рекомендуется консервативное ведение таких больных. Существует незначительная корреляция между ФНГ и симптомами, следовательно, даже в случае выявления симптомов в лечении редко есть необходимость. Лечение (методом выбора является резекция печени) может быть назначено в исключительно редких случаях (например, образование на ножке, растущее или экзофитное). Нехирургические варианты лечения должны быть предусмотрены для тех пациентов, кому хирургические методы не подходят [69–73].

При бессимптомной ФНГ последующие исследования не требуются (рис. 3). Нет никаких показаний для прекращения приема противозачаточных средств, необходимость в мониторинге во время беременности отсутствует. Если диагноз ФНГ не подтвержден методами визуализации или у пациента имеются симптомы заболевания (болевого синдрома или симптомы компрессии), больного нужно направить на консультацию к группе специалистов по доброкачественным новообразованиям печени.

Фокальная нодулярная гиперплазия

- УЗИ с контрастированием, КТ или МРТ помогают диагностировать ФНГ с почти 100%-ной точностью, когда характерные особенности новообразования видны в комплексе (**уровень доказательности II-2, уровень рекомендаций 1**).
- МРТ имеет самую высокую диагностическую результативность. Самая высокая диагностическая точность с помощью контрастного УЗИ достигается при ФНГ размером менее 3 см (**уровень доказательности II-2, уровень рекомендаций 1**).
- При типичной ФНГ нет необходимости в последующих исследованиях при отсутствии в анамнезе первичного сосудистого заболевания печени (**уровень доказательности III, уровень рекомендаций 2**).
- Лечение не рекомендовано (**уровень доказательности II-3, уровень рекомендаций 2**).
- Если новообразование является нетипичным или у пациента выявляются характерные симптомы, требуется консультация многопрофильной команды специалистов по доброкачественным новообразованиям печени (**уровень доказательности III, уровень рекомендаций 1**).

Гепатоцеллюлярная аденома

Эпидемиология и этиология

Заболеваемость и распространенность ГЦА точно не установлены, сообщается о встречаемости от 0,001 до 0,004 % [74, 75]. ГЦА наблюдается примерно в 10 раз реже, чем ФНГ [75, 76], и чаще диагностируется у женщин в возрасте 35–40 лет; соотношение женщины:мужчины составляет примерно 10:1. В некоторых исследованиях обсуждается потенциальная роль половых гормонов в развитии ГЦА. У женщин, длительно принимавших оральные контрацептивы, заболеваемость ГЦА выше в 30–40 раз [9, 77]. Связь между приемом оральных контрацептивов и увеличением риска возникновения ГЦА у женщин была впоследствии подкреплена демонстрацией дозозависимого эффекта, то есть описанием регрессии опухоли после отмены препарата [78–80]. Следует отметить, что заболеваемость ГЦА увеличивалась у мужчин [80], принимающих анаболические препараты в связи с занятиями спортом [81, 82], и у бодибилдеров после применения анаболических андрогенных стероидов [83]. Лечение апластической анемии [84] или пароксизмальной ночной гемоглобинурии [85] андрогенными стероидами также может обусловить развитие ГЦА. Описаны единичные клинические

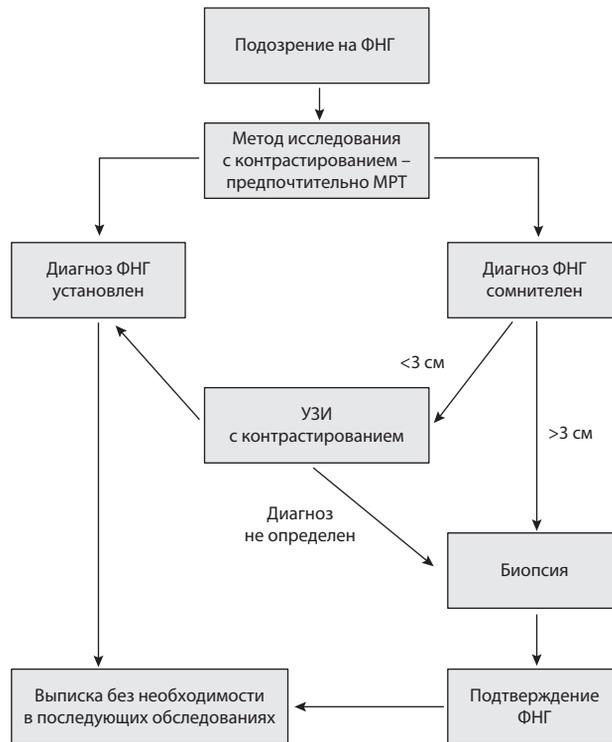


Рисунок 3. Схема ведения пациентов с ФНГ. Варианты исследований: УЗИ, УЗИ с контрастированием, КТ с контрастированием, МРТ с контрастированием. Для новообразований размером более 3 см МРТ обладает приемлемой чувствительностью. Сочетание различных методов исследования актуально для новообразований размером менее 3 см, при которых чувствительность и достоверность могут быть ниже, поэтому второй рекомендованный метод диагностики – УЗИ с контрастированием. Если после исследования двумя методами остаются сомнения, пациента нужно направить в специализированный центр для осуществления чрескожной биопсии или резекции органа с целью биопсии.

случаи возникновения ГЦА у пациентов с повышенным уровнем эндогенно продуцируемых андрогенов [86–88] или дисбалансом половых гормонов (например, с поликистозом яичников, синдромом Клайнфельтера) [86, 88]. Недавнее увеличение распространенности ГЦА заметно ассоциируется с ростом распространенности ожирения и метаболического синдрома [89–93]. Более редкие сопутствующие фоновые заболевания включают семейную форму ГЦА, связанную с диабетом зрелого возраста 3 типа (MODY3), перенасыщение железом при β-талассемии или гемохроматозе [94–97], синдром Олбрайта–МакКьюна [98], а также гликогенозы I, III и IV типов [99]. При гликогенозах пожизненный риск возникновения ГЦА достаточно высок. Опухоли часто появляются во время второго или третьего десятилетия жизни, причем почти половина классифицируется как воспалительные аденомы (I-ГЦА). Нами не обнаружено описания ГЦА с инактивацией ядерного фактора гепатоцитов 1α (HNF-1α) (H-ГЦА). Клинические руководства рекомендуют проведение ежегодного

Клинические
рекомендации

Клинические рекомендации

УЗИ брюшной полости в первые 0–10 лет и два раза в год через 10 лет после установления диагноза. Уменьшение размера и/или количества очагов может также наблюдаться при соблюдении оптимального метаболического контроля [100–103].

Патофизиология, течение заболевания, патология

ГЦА включают различные типы клональных доброкачественных новообразований, в том числе несколько молекулярных подгрупп, что обуславливает специфические морфологические признаки и существенный риск осложнений, в основном кровотечений и малигнизации [104, 105]. ГЦА, как правило, представляют собой одиночные образования, иногда располагаются на ножке и могут быть различных размеров, от нескольких миллиметров до 30 см. При макроскопическом обследовании обычно обнаруживают крупные субкапсулярные сосуды. На срезах опухоль хорошо очерчена, иногда инкапсулирована, мясистого вида от белого до коричневого цвета. ГЦА может содержать гетерогенные участки некроза и/или признаки кровотечения. Гистологически ГЦА представляет собой доброкачественную пролиферацию гепатоцитов, расположенных в печеночных балках. Маленькие тонкие сосуды обычно пронизывают всю опухоль.

В отличие от других доброкачественных поражений печени ГЦА склонны к кровоизлияниям и злокачественной трансформации [106, 107]. Почти во всех случаях спонтанного разрыва или кровоизлияния новообразование было больше или равно 5 см [108], хотя экзофитные аденомы, даже меньшего размера, обеспечивают более высокий риск [109]. Озлокачествление случается относительно редко, но чаще оно бывает при ГЦА с активирующей мутацией β -катенина [104, 110], в то время как ГЦА с HNF-1 α -мутацией подвергаются злокачественной трансформации редко [111, 112]. Молекулярная классификация ГЦА подробнее изложена ниже. С практической точки зрения природа ГЦА у женщин чаще доброкачественная, в то время как ГЦА у мужчин чаще подвергаются злокачественной трансформации [113], что, по меньшей мере частично, отражает различия в молекулярных подтипах у мужчин и женщин [114].

Молекулярная классификация ГЦА

На основе геномного анализа были четко определены три основных молекулярных подтипа ГЦА, четвертый подтип еще не охарактеризован.

1. Гепатоцеллюлярная аденома с мутированным ядерным фактором 1 α (H-ГЦА) составляет около 30–40 % всех ГЦА.

H-ГЦА характеризует инактивация HNF-1 α , фактора транскрипции, участвующего в дифференцировке гепатоцитов и контроле метаболизма [104, 115]. В H-ГЦА мутации HNF-1 α являются в большинстве случаев соматическими, в то время как герминогенные мутации наблюдаются у пациентов с аденоматозом и MODY3, в этих случаях важен семейный анамнез [115–117]. Мор-

фологически H-ГЦА характеризуются заметным стеатозом [104]. Тем не менее стеатоз может быть выражен незначительно при некоторых H-ГЦА или, наоборот, значительно в других подгруппах H-ГЦА, особенно при воспалительных формах (I-ГЦА). Отличительной чертой H-ГЦА является отсутствие экспрессии в гепатоцитах опухолевых генов, контролируемых HNF-1 α , в частности, печеночного протеина, связывающего жирные кислоты (LFABP), который, наоборот, больше экспрессируется в неопухолевых гепатоцитах [104, 118].

2. Воспалительные аденомы (I-ГЦА) составляют 40–55 % всех ГЦА.

I-ГЦА представляют собой гетерогенную подгруппу с относительно разнообразными мутациями генов. Все описанные мутации приводят к активации JAK/STAT-пути [119]. Действительно, мутации *gp130 (IL6ST)*, *FRK*, *STAT3*, *GNAS* и *JAK1* были идентифицированы в примерно 65, 10, 5, 5 и 2 % I-ГЦА соответственно [98, 120–122]. Почти все эти мутации являются взаимоисключающими. I-ГЦА чаще наблюдаются у пациентов с ожирением и/или метаболическим синдромом, а также с высоким уровнем потребления алкоголя. Синдром системного воспаления может развиваться снова после удаления опухолевого очага, о чем свидетельствует увеличение уровня С-реактивного белка (СРБ) сыворотки крови и уровня фибриногена. Морфологически I-ГЦА первоначально описана как телеангиэктатическая форма ФНГ, затем классифицирована как телеангиэктатическая ГЦА, характеризующаяся скоплением малых артерий, окруженных внеклеточным матриксом и воспалительным инфильтратом, связанным с очагами синусоидальной дилатации. По данным иммуногистохимического анализа, опухолевые гепатоциты вызывают выделение сывороточного амилоида А (САА) и СРБ из цитоплазмы – двух белков острой фазы воспаления, индуцированных активацией STAT3. Иммуное окрашивание на СРБ характеризуется большей чувствительностью, но меньшей специфичностью, поскольку неопухолевые гепатоциты в окружающей, здоровой ткани печени могут быть положительно окрашенными. Как ранее уже упоминалось, при I-ГЦА может присутствовать стеатоз, а также признаки β -ГЦА, обусловленные дополнительными мутациями β -катенина.

3. β -катенин-мутированные ГЦА (β -ГЦА) составляют 10–20 % всех ГЦА.

β -ГЦА образуются путем активации β -катенина в опухолях. Мутации гена β -катенина (*CTNNB1*) первоначально были локализованы в горячих точках в 3-м экзоне, но в последнее время чаще определяются в 7-м и 8-м экзонах [104, 122, 123]. В то время как мутации β -катенина исключают наличие HNF-1 α мутаций, они могут сочетаться с JAK/STAT-активирующими мутациями, определяющими подгруппу I-ГЦА; и до 50 % β -ГЦА также являются воспалительными [119, 120, 122]. β -ГЦА чаще обнаруживаются у мужчин и связаны с более высоким риском злокачественной трансформации в сторону гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Морфологически β -ГЦА характеризуются наличием клеточной

атипии, псевдожелезистых структур и холестаза. У опухолевых гепатоцитов имеется специфический иммунофенотипический профиль, включающий диффузную, как правило, сильную, ГС-положительную связь (мишень β -катенина) наряду с ядерной экспрессией β -катенина. Хотя оба маркера обладают очень хорошей специфичностью в отношении мутаций β -катенина, их чувствительность недостаточна, особенно для экспрессии β -катенина в качестве биомаркера, поскольку лишь малое число ядер могут быть β -катенин-положительными [104]. В последнее время экзомное секвенирование определяет дополнительные мутации β -катенина в 7-м и 8-м экзонах при ГЦА, которые ранее относились к неклассифицируемой или к воспалительной подгруппе [122]. Эти мутации являются взаимоисключающими с HNF-1 α и с мутацией β -катенина в 3-м экзоне. Морфологически эти виды ГЦА могут не выделяться или иметь черты I-ГЦА, когда они обусловлены активацией JAK/STAT. Они не ассоциируются с повышенным риском злокачественной трансформации. Иммуногистохимически опухолевые гепатоциты демонстрируют слабую, неполную ГС-позитивность без окрашивания ядер β -катенина.

4. *Неклассифицируемые ГЦА составляют 5–10 % всех ГЦА.* Меньшая часть ГЦА не обладают специфическими морфологическими особенностями и не имеют какой-либо из описанных ранее генетических мутаций.

Молекулярная классификация ГЦА внесла заметный вклад в понимание онкогенных путей, участвующих в опухолевом канцерогенезе печени. В то время как размер ГЦА (принятое клинически значимым ограничение – 5 см) коррелирует с риском развития осложнений: кровоизлияния и развитие ГЦК, некоторые молекулярные подтипы обуславливают риск развития злокачественной трансформации в ГЦК. Среди разных подгрупп β -ГЦА демонстрируют самый высокий риск малигнизации, в том числе с двойным β -катенин и воспалительным фенотипом. Фенотип β -ГЦА чаще встречается у мужчин, это может, по крайней мере частично, объяснить высокий риск злокачественной трансформации у мужской части населения. Методы молекулярного анализа ГЦА в настоящее время недостаточно чувствительны для широкого применения. Тем не менее молекулярные исследования способствовали определению алгоритма стандартной патогистологической оценки ГЦА, в настоящее время включающей иммунное окрашивание с комбинацией антител (LFABP, ГС, β -катенин, САА/СРБ), благодаря которым в большинстве случаев ГЦА удалось классифицировать по подтипам. В настоящий момент неизвестно, объясняется ли риск кровотечения или малигнизации, связанный с активацией β -катенина при ГЦА, клиническими факторами риска (пол, размер очага, скорость изменения). В связи с этим нет оснований рекомендовать гистопатологическое исследование или молекулярное фенотипирование в стандартной практике. Возможно, это положение изменится в дальнейшем – по мере накопления доказательств и улучшения методологии в отношении риска и чувствительности.

Визуализация и диагностика

ГЦА часто определяют с помощью методов визуализации, особенности изображения отражают опухолевые подтипы. В качестве наиболее яркой патогистологической характеристики выступают жировой компонент или телеангиэктазии, метод визуализации должен обладать чувствительностью к липидам. Необходимо предусмотреть возможность применения контрастных препаратов для определения дилатированных сосудистых пространств. УЗИ с контрастированием, КТ или МРТ способны обнаруживать расширенные сосудистые пространства. На УЗИ с контрастированием ГЦА обычно выглядит в виде гомогенного контрастного очага в артериальной фазе, как правило, с быстрым полным центростремительным наполнением. В раннюю портальную венозную фазу новообразование, как правило, становится изоэхогенным или, реже, остается слабо гиперэхогенным. УЗИ с контрастированием может помочь дифференцировать ГЦА от ФНГ благодаря отсутствию в центре ГЦА рисунка в виде колеса со спицами, но не является достаточно точным для определения подтипа ГЦА [124].

HNF-1 α -мутированные ГЦА характеризуются заметным стеатозом. Они проявляются гомогенными участками на МРТ и имеют переменный сигнал на T2-изображениях: обычно слабо гиперинтенсивные без подавления сигнала от жировой ткани и изо- или гипоинтенсивные с подавлением сигнала от жировой ткани на T2-взвешенных изображениях. Поразительной находкой является диффузное и гомогенное выпадение сигнала в местах химических сдвигов на T1-взвешенных изображениях [125, 126]. На них, как правило, видна умеренная гиперваскуляризация и часто пустоты в портальной и/или отсроченной фазе с использованием внеклеточных МРТ-контрастных агентов. При высоком значении b-фактора диффузии диффузионно-взвешенной МРТ новообразования также изо- или умеренно гиперинтенсивны. За счет диффузного и гомогенного выпадения сигнала с уменьшением артефакта химического сдвига на T1-взвешенных изображениях чувствительность МРТ колеблется от 87 до 91 %, а специфичность составляет от 89 до 100 % для диагностики HNF-1 α -мутированной ГЦА [125, 126]. Две контрольные серии включали только 50 и 44 случая ГЦА.

Воспалительные ГЦА характеризуются, по данным МРТ, наличием телеангиэктазий. Они дают сильный гиперинтенсивный сигнал на T2-взвешенных изображениях (такой же сильный, как сигнал от селезенки), могут быть диффузными или визуализироваться в качестве кольцевидного ободка (кольца с полосами по периферии новообразования) [111, 125, 126]. На T1-взвешенных изображениях интенсивность сигнала от новообразования варьируется от изо- к гиперинтенсивному. Гиперинтенсивность сохраняется при подавлении жира и в противофазу. Новообразование заметно гиперваскуляризовано и дает стойкое окрашивание в отсроченную фазу с использованием экстраклеточных МР-контрастных агентов. Основываясь на двух весомых доказательствах, полученных с помощью методов визуализации (сильный гиперсигнал на T2-взвешенном МРТ и интенсивное окрашивание в отсроченной фазе), можно утверждать, что чувствительность МРТ колеблется

Клинические рекомендации

Таблица 2. Основные характеристики ГЦА на основе молекулярных подтипов

Генетические альтерации	Патологоанатомическая диагностика	Иммуногистохимия	Специфические характеристики	
			клинические	МРТ
HNФ1- α -мутации (30–40%)	Распространенный стеатоз	LFABP –ve	Аденоматоз, MODY3	Диффузное и гомогенное выпадение сигнала в противофазу T1
Воспалительные <i>Gp130</i> (65%), <i>GNAS</i> (5%), <i>STAT3</i> (5%), <i>FRK</i> (10%), <i>JAK1</i> (2%)	Воспалительная инфильтрация Конгломераты сосудов Синусоидальное расширение	LFABP +ve CAA (\pm СРБ) +ve	Ожирение Потребление алкоголя	Сильный гиперинтенсивный сигнал на T2-изображениях и постоянное усиление в отсроченной фазе при использовании внеклеточных контрастных препаратов
Мутации β -катенина*, экзон 3 (5–10%)	Клеточная атипия Псевдоглангулярные новообразования Холестаз	LFABP +ve ГС +ve (диффузный) Ядерный β -катенин +ve	Мужчины Принимающие дополнительно андрогены Растущий риск возникновения ГЦК	Нет специфических методов диагностики. Частая гетерогенность на T1- и T2-изображениях. Сигнал не выпадает в противофазу T1
Мутации β -катенина, экзоны 7–8 (5–10%)	Нет специфических характеристик воспалительного фенотипа	ГС +ve (слабый и неоднородный) Ядерный β -катенин –ve		Нет специфических характеристик
Неклассифицированный вид (5–10%)	–	LFABP +ve CAA/СРБ –ve Ядерный β -катенин –ve		Нет специфических характеристик

*50% ГЦА с мутацией β -катенина также демонстрируют воспалительный фенотип.

**При применении гепатоспецифичных МР-контрастных средств и гепатобилиарных препаратов большинство ГЦА выглядят гипоинтенсивными. При этом некоторые являются изо- или гиперинтенсивными в эту фазу и в большей степени относятся к воспалительным ГЦА. Использование контрастного препарата Gd-BOPTA позволяет определить новообразование в отсроченную и гепатобилиарную фазы.

СРБ – С-реактивный белок; LFABP – печеночный протеин, связывающий жирные кислоты; ГС – глутаминсинтаза; CAA – сывороточный амилоид А.

от 85 до 88% и специфичность находится в диапазоне от 88 до 100% для диагностики воспалительной ГЦА с внеклеточными контрастирующими агентами [125, 126]. Воспалительные ГЦА иногда могут содержать жир, но подавление интенсивности сигнала при химическом сдвиге T1-взвешенного изображения гетерогенно и умеренно. Недавние исследования показали, что почти половина воспалительных ГЦА являются изо- или гиперинтенсивными в гепатобилиарной МРТ-фазе с использованием Gd-BOPTA или гадоксетовой кислоты, как и ФНГ [112, 127–129]. Исследование Ba-Ssalamah *et al.* показало чувствительность и специфичность к воспалительному подтипу ГЦА 80,9 и 77,3% с использованием гадоксетовой кислоты соответственно, что ниже, чем при использовании внеклеточных МР-контрастных препаратов.

Два других подтипа имеют меньшее количество характеристик при визуализации и не могут быть дифференцированы от ГЦК. β -катенин-ГЦА диагностируют, если новообразование по большей части проявляется гетерогенной гиперинтенсивностью на T2-взвешенных изображениях и гипоинтенсивностью на T1-взвешенных изображениях, с центральным рубцом, но без потери сигнала на серии химических сдвигов. На снимках с контрастным усилением новообразование отражается в артериальную фазу и может даже продемонстрировать постоянный уровень или снижение интенсивности сигнала в портальную венозную фазу [129]. В исследовании Ba-Ssalamah *et al.* пять из шести β -катенин-ГЦА удерживали гадоксетовую кислоту в гепатобилиарную фазу. Затем удержание гадоксетовой кислоты наблюдалось в воспалительных ГЦА и β -катенин-ГЦА и было связано с недостоверной или повышающейся экспрессией билиарных транспортеров OATP1B1/B3 [129].

Что касается других гепатоцеллюлярных опухолей, то неклассифицируемые ГЦА имеют сильное артериальное окрашивание и не отображаются в отсроченную фазу при контрастировании гадолинием. До сих пор нет специфических методов визуализации неклассифицируемых ГЦА. Подобно другим подтипам, геморрагические компоненты также изучаются [107, 121].

Поскольку изучение МРТ-подтипов является перспективным и регулярно проводится в некоторых специализированных центрах, будущие исследования помогут определить и оценить клиническую пользу наиболее широко распространенных гепатобилиарных МР-контрастных препаратов.

Ключевые особенности ГЦА на основе их молекулярного подтипа суммированы в таблице 2.

Ведение пациентов

В связи с тем, что при ГЦА есть вероятность возникновения кровотечения и злокачественной трансформации, постановка диагноза, базовая оценка и согласование последующего плана (обобщены на рис. 4) всегда осуществляются с привлечением специалиста по доброкачественным новообразованиям печени из многопрофильной группы. На базовом диагностическом визуализационном исследовании важно определить размер ГЦА, а также экзофитную характеристику новообразования, если она присутствует, с учетом риска при размере очага 5 см или более и экзофитном выпячивании [108, 109]. Вне зависимости от размера новообразования для всех мужчин с ГЦА рекомендуется резекция или консервативное лечение в связи со значительным риском малигнизации новообразования [113]. У женщин

с размером новообразования менее 5 см, по данным исходного исследования, разрывы [130] и злокачественная трансформация редки. Женщинам рекомендуется изменить образ жизни, прекратить прием пероральных противозачаточных препаратов и контролировать массу тела.

Для всех существующих вариантов ГЦА повторное МРТ с контрастированием рекомендуется проводить через каждые 6 месяцев. При ГЦА более 5 см или увеличивающейся в размерах (увеличение диаметра на $\geq 20\%$, в соответствии с критериями RECIST для солидных злокачественных опухолей [131]) следует рассматривать вариант хирургического или консервативного лечения независимо от молекулярного или гистологического подтипа ГЦА в связи с риском возникновения кровотечения.

Вопрос о проведении биопсии с целью исключения злокачественного процесса решается многопрофильной командой специалистов по доброкачественным новообразованиям печени. В случае наличия подходящих тканей для диагностических целей рекомендуется консервативное лечение ГЦА с мутацией β -катенина независимо от их размера. Пациентов с ГЦА NFN-1 α -подтипа размером <5 см, или воспалительными ГЦА или отрицательными по мутации β -катенина при биопсии, можно также лечить консервативно. Эти новообразования могут увеличиваться со временем, несмотря на изменение образа жизни. Последующие контрольные обследования с целью установления модели роста и контроля малигнизации рекомендуется проводить каждые 6 месяцев. На данный момент жесткие временные рамки для признания стабилизации заболевания не определены. При наличии очагов, остающихся неизменными после 12 месяцев, достаточно ежегодного обследования. УЗИ является экономически приемлемым методом исследования и может быть методом выбора при крупных новообразованиях. Для опухолей в состоянии стабилизации или уменьшающихся в размерах в течение 5 лет достаточно контрольного обследования каждые 2 года [132]. Исследование молекулярных подтипов ГЦА не слишком популярно в общей клинической практике, хотя, возможно, проводится в определенных специализированных центрах, например с целью установления более длительных интервалов между контрольными обследованиями. Перед внедрением для широкого применения необходимо провести проспективную оценку подтипов ГЦА на основе характеристик изображений.

В качестве лечения первой линии рекомендуется резекция печени, если новообразование более 5 см или активно растет, с целью удаления всей опухоли и исключения всех рисков малигнизации. В качестве альтернативного метода могут применяться нехирургические варианты лечения, такие как эмболизация для больших новообразований или абляция для меньших, но это методы выбора для пациентов, которым не показано хирургическое лечение. Для меньших неопределенных поражений абляция без подтверждения диагноза не рекомендуется. В этих случаях показана биопсия новообразования. Малые очаги кровоизлияний в ГЦА наблюдаются часто и не являются показанием для обязательного лечения [89] (серия случаев, уровень доказательности 4). При клинически значимом кровоизлиянии требуется тщательное наблюдение и КТ с контрастированием. В слу-

чае крупных кровоизлияний показано переливание компонентов крови и перевод пациента в центр, где может быть выполнена эмболизация сосудов для остановки активного кровотечения [133]. После стабилизации состояния следует продолжить исследования с целью исключения малигнизации и принятия последующих соответствующих мер.

ГЦА у беременных женщин требуют внимательного наблюдения с постоянным УЗИ-контролем размера опухоли (каждые 6–12 недель). При наличии признаков увеличения размера новообразования, что связано с повышенным риском его разрыва [134], необходимо поддерживать связь с акушерской бригадой. При наличии ГЦА <5 см, которые не являются экзофитными или не увеличиваются, нет данных за кесарево сечение, возможно естественное родоразрешение. При растущих новообразованиях можно прибегнуть к эмболизации сосудов печени. Если требуется небольшая резекция новообразований, расположенных на периферических участках печени, до 24 недель беременности предпочтительным методом остается хирургическое вмешательство; ионизирующее облучение и трансартериальная эмболизация с использованием внутривенных контрастных средств могут оказывать отрицательное влияние на плод [135].

Гепатоцеллюлярная аденома

- МРТ превосходит все другие методы визуализации – благодаря определению липидов и сосудистых пространств возможно определить подтипы ГЦА не менее чем в 80% случаев (**уровень доказательности II-2, уровень рекомендаций 1**).
- Положительный результат по определению NFN-1 α -мутировавшей ГЦА или воспалительной ГЦА достигается более чем с 90%-ной специфичностью. Однако в противоположность этому идентифицировать β -катенин-активированную ГЦА и ее отличия от неклассифицируемой ГЦА и гепатоцеллюлярной карциномы невозможно ни одним из существующих методов визуализации (**уровень доказательности II-2, уровень рекомендаций 1**).
- Решения по лечению пациентов основываются на гендерных различиях, размере опухоли и уровне прогрессии (**уровень доказательности III, уровень рекомендаций 2**).
- При установлении диагноза ГЦА необходимы изменения образа жизни: прекращение приема оральных контрацептивов и снижение веса (**уровень доказательности II-2, уровень рекомендаций 1**).
- Удаление ГЦА рекомендуется независимо от размера новообразования у мужчин, вне зависимости от доказанного статуса мутаций β -катенина (**уровень доказательности II-3, уровень рекомендаций 2**).
- У женщин через 6 месяцев после изменения образа жизни осуществляется резекция очагов ≥ 5 см или растущего очага (**уровень доказательности II-3, уровень рекомендаций 2**).
- Женщинам с новообразованиями менее 5 см через 1 год проводят повторное обследование, далее необходимы ежегодные визуализационные исследования (**уровень доказательности III, уровень рекомендаций 2**).
- Кровотокающую, гемодинамически нестабильную ГЦА необходимо эмболизировать. Остаточную опухоль, выявленную с помощью методов визуализации, следует удалить (**уровень доказательности III, уровень рекомендаций 2**).

Клинические рекомендации

Ведение пациентов с множественными поражениями печени

В ретроспективно собранных хирургических случаях более половины пациентов имели ГЦА в виде многоочаговых новообразований. В основном это были женщины, в анамнезе принимавшие противозачаточные средства, и пациентки с метаболическим синдромом, среди пациентов мужчины встречались исключительно редко [89, 91, 110, 136]. У части пациентов с ГЦА обнаружены одно или более новообразований, которые относились к различным подклассам, то есть ГЦА, ФНГ или гемангиомы [90]. Термин «аденоматоз печени», в прошлом означавший присутствие более чем 10 очагов ГЦА [89] (серия случаев, уровень доказательности 4), теперь заменен термином «множественная ГЦА» как признание того факта, что точный подсчет очагов ГЦА с помощью методов визуализации может быть сложной задачей. У пациентов с обширным распространением ГЦА и вовлечением обеих долей печени микроскопические аденоматозные очаги не выявляются с помощью радиологических исследований и обнаруживаются только в 20 % резецированных участков печени [89].

Клинические проявления, риск кровотечения и озлокачествления у больных с множественными ГЦА не отличаются от аналогичных показателей пациентов с солитарными очагами ГЦА, ведущим фактором является размер очагов, а не их количество [89, 110]. Уменьшение объема опухоли описано у трети пациентов, изменивших образ жизни, а именно, отказавшихся от приема пероральных противозачаточных средств или снизивших вес, в то время как прогрессия ГЦА связана с ожирением [110]. С учетом этих двух фактов при ведении пациентов с множественными ГЦА рекомендуется ориентироваться на самый крупный из имеющихся очагов.

У пациентов с поражением одной доли печени следует предпочесть резекцию органа. У пациентов с более распространенным процессом методом выбора является удаление большего из очагов [137]. Поскольку зачастую при множественной ГЦА невозможно удалить все очаги, больным может быть предложена пересадка печени, но она показана только пациентам с более чем 10 очагами и сопутствующей патологией печени [138].

Рекомендации по ведению пациентов с множественными новообразованиями печени

- Лечение пациентов с множественными очагами ГЦА должно основываться на размерах самого большого очага (**уровень доказательности III, уровень рекомендаций 2**).
- Резекция печени возможна при поражении опухолью только одной доли, при распространенном диссеминированном варианте ГЦА возможно удаление наибольшего очага (**уровень доказательности III, уровень рекомендаций 2**).
- Пересадка печени пациентам с множественными очагами ГЦА не рекомендуется, но может быть предложена больным с сопутствующим заболеванием печени (**уровень доказательности III, уровень рекомендаций 2**).

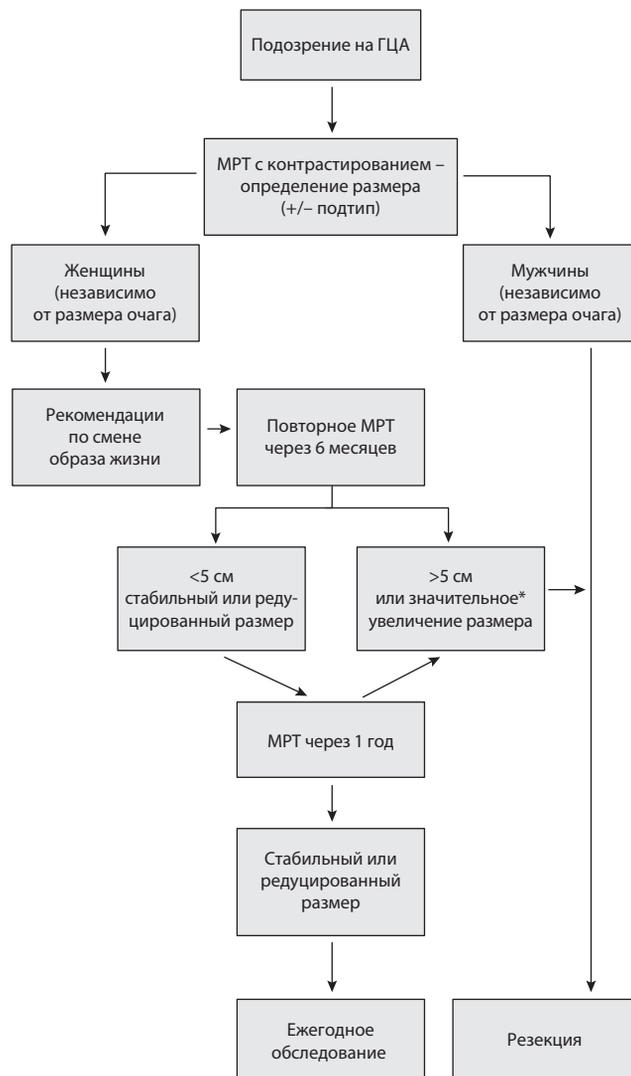


Рисунок 4. Рекомендуемая схема ведения пациентов при подозрении на ГЦА. Базовое МРТ-исследование необходимо, чтобы подтвердить диагноз ГЦА и охарактеризовать опухоль. У мужчин удаление опухоли является методом выбора. Женщинам требуется наблюдение в течение 6 месяцев после изменения образа жизни. Удаление опухоли необходимо, если размер опухоли превышает 5 см или же опухоль продолжает расти. При меньших поражениях приемлемо консервативное ведение пациента с периодическими контрольными обследованиями. В специализированных центрах определяют МРТ-подтипы, более длинные интервалы между исследованиями возможны для ГЦА с инактивацией HNF-1α. Биопсия является резервным методом для тех случаев, когда диагноз ГЦА не удается поставить с помощью методов визуального исследования и должен быть исключен злокачественный компонент. *≥20 % диаметра.

Нодулярная регенеративная гиперплазия печени

Нодулярная регенеративная гиперплазия печени является причиной нецирротической портальной гипертензии. Несмотря на то что этот процесс гистологически доброкачественный, его клиническое течение и лечение отличаются

от других доброкачественных процессов, рассматриваемых в данных клинических рекомендациях. Нодулярная регенеративная гиперплазия, ее диагностические признаки и методы лечения рассмотрены в других работах [139–143].

Конфликт интересов

М. Colombo получает финансовую поддержку от BMS и Gilead Science, является советником компаний Merck, Roche, Novartis, Bayer, BMS, Gilead Science, Tibotec, Vertex, Janssen Cilag, Achillion, Lundbeck, GSK, GenSpera, Abbve, AlfaWasserman, Jannex и выступал с лекциями при финансовой поддержке компаний Tibotec, Roche, Novartis, Bayer, BMS, Gilead Science, Vertex, Merck, Janssen и Sanofi. Jessica Zucman-Rossi получает финансовую поддержку от IntegraGen, является советником компаний IntegraGen, Astellas, Celgene, Blueprint и Pfizer и выступала с лекциями при финансовой поддержке Bayer. A. Forner является советником и выступал с лекциями при финансовой поддержке Bayer Healthcare. J. Ijzermans, V. Paradis, H. Reeves и V. Vilgrain заявили об отсутствии сведений по финансированию и конфликта интересов относительно данных рекомендаций.

Благодарности

Мы благодарим Carmen Ayuso, Peter Galle и Dominique Valla – рецензентов этих клинических рекомендаций за потраченное время и критические замечания.

Список литературы

- [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] Quaiia 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 wash-out” 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 angioma. 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, Riggle KM, Quebbeman EJ, Christians KK, Turaga KK, Tsai S, et al. Hepatectomy for hemangioma; safe, but is it successful? *Hepatology* 2014;61:2009–2013.
- [26] Miura JT, Amini A, Schmock 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] Giuliani 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] Thloun 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-

Клинические рекомендации

- 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 G. ACG 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-bvalue 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, Guechot 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 LA, 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.

Клинические рекомендации

- [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, Boulai 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-Orrago 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-Salamah 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.