

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЕ АДЕНОМЫ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА

Б.М. Медведева, Д.М. Хайцман, А.Б. Лукьянченко

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ.
E-mail: d.khaitsman@gmail.com

Реферат

Гепатоцеллюлярные аденомы – редко встречающиеся доброкачественные новообразования печени, которые характеризуются патоморфологическим и генетическим разнообразием, а также большим количеством этиологических факторов.

Определенные в настоящее время молекулярно-генетические корреляции позволяют стратифицировать пациентов для дальнейшего ведения, принимая во внимание патогенез и возможные осложнения того или иного подтипа этих опухолей.

В настоящем обзоре представлено обобщение последних данных о гепатоцеллюлярных аденомах.

Ключевые слова: *гепатоцеллюлярная аденома, опухоли печени, МРТ*

Введение

Гепатоцеллюлярные аденомы (ГЦА) – это гетерогенная группа образований, характеризующаяся специфическими генетическими признаками, гистологическими и канцеробиологическими особенностями [1]. В основном, ГЦА возникают у молодых женщин (около 38 лет) – примерно в 9 раз чаще, чем у мужчин [2]. Пик выявляемости ГЦА пришелся на 70-е годы XX века в странах Запада в связи с популярностью оральных контрацептивов, прием которых и по сей день является одним из основных этиологических факторов [2]. Помимо перорального приема эстрогено- и прогестероносодержащих препаратов, на возникновение аденом печени влияют беременность, прием анаболических стероидов, сосудистая патология печени, болезни накопления (преимущественно гликогенозы I и III типов, тирозинемия), MODY3 (подтип сахарного диабета взрослого типа у молодых) [3]. В настоящее время активно исследуются и пересматриваются фенотипы ГЦА, морфологические признаки и иммуногистохимические маркеры которых позволяют стратифицировать пациентов для дальнейшего ведения и лечения.

Классификация

В 2009 г. была опубликована Bordeaux group classification, которая была официально принята ВОЗ в 2010 г. [4]. В основу классификации были положены результаты анализа клинико-лабораторных данных и результаты различных исследований у 128 пациентов (116 женщин и 12 мужчин) с января 1984 по октябрь 2008 гг. Суммарно иммуногистохимическому исследованию подверглись 220 гистологически верифицированных аденом. В зависимости от полученных результатов были выделены четыре подгруппы опухолей: воспалительные гепатоцеллюлярные аденомы (I-HCA), β -катениновые (B-HCA), ГЦА с мутированным ядерным фактором 1 α (H-HCA) и неклассифицируемые аденомы, в которых не были обнаружены специфические фенотипические признаки (U-HCA). Данные подгруппы обсуждаемых новообразований включены в последние клинические рекомендации по ведению пациентов с доброкачественными опухолями печени Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL) от 2016 г. [5].

При дальнейшем углубленном изучении молекулярных фенотипов ГЦА среди β -катениновых аденом были выделены

β -катениновые с мутацией в экзоне 3 и в экзонах 7, 8; кроме того, были выделены смешанные типы воспалительных ГЦА с каждым подвидом β -катениновых, а также абсолютно новый подтип Sonic hedgehog [6], однако данная классификация в обновленном варианте еще не утверждена ВОЗ.

Характеристики подтипов

Воспалительные гепатоцеллюлярные аденомы (I-HCA)

Это самый распространенный подтип, составляющий около 40–50 % всех ГЦА и включающий в себя так называемые телеангиоэктатические аденомы. Этот подтип ассоциирован с мутацией в IL6ST (ген, отвечающий за передачу сигнала интерлейкин-6), который находится на хромосоме 5q11 и кодирует гликопротеины 130, 37, 38. Мутация гликопротеина 130 приводит к непрерывной активации передатчика сигнала янус-киназы и активации пути транскрипции, которая приводит к аномальной пролиферации гепатоцитов, вовлеченных в патогенез I-HCA.

Воспалительные ГЦА чаще всего встречаются у женщин, принимающих оральные контрацептивы или страдающих метаболическим синдромом. Клинически I-HCA могут проявляться хронической анемией, системным воспалительным ответом (лихорадка, лейкоцитоз, повышенный уровень С-реактивного белка в плазме крови). Также у этих пациентов могут быть повышенные уровни гамма-глутамил трансферазы, алкалин-фосфатазы и белков сывороточных амилоидов, в особенности при кровоизлияниях в аденому или множественных ГЦА. Из всех ГЦА именно воспалительные имеют самый высокий риск развития спонтанных кровоизлияний, наблюдаемых в 20–30 % случаев, а морфологически характеризуются значительной дилатацией синусов, аномально толстостенными артериями и участками пелиоза [7]. Озлокачествление данных опухолей наблюдается примерно в 5–10 % случаев – при на-

личии смешанного варианта воспалительной и β -катениновой аденом [7, 8].

Аденомы с мутированным ядерным фактором 1A (H-HCA)

H-HCA составляют около 35–45 % всех ГЦА и характеризуются биаллельными инактивирующими мутациями HNF1A, который кодирует транскрипцию фактора, участвующего в дифференцировке гепатоцитов и метаболическом контроле липидов (стимуляция синтеза аберрантных жирных кислот) и глюкозы (подавление глюконеогенеза, активация гликолиза) [9, 10]. Вероятно, этот подтип ассоциирован с MODY3 и семейным аденоматозом [1] и отличается самым «вялым» биологическим поведением и самым низким риском малигнизации [11]. H-HCA чаще всего асимптоматичны и являются случайной находкой при проведении визуальной диагностики.

β -катениновые ГЦА (B-HCA)/ β -катениновые+воспалительные ГЦА

Гистологически B-HCA могут быть с цитологической и/или архитектуральной атипией, иногда могут быть холестатическими. Смешанный подтип β -катениновая+воспалительная ГЦА (около 10 % от всех I-HCA) имеют морфологические и иммунохимические признаки I-HCA с дополнительной β -катениновой активацией. В B-HCA присутствует гиперэкспрессия β -катенин-таргетного гена, который называется GLUL и кодирует глутаминсинтетазу (GS). Иммуногистохимически диагноз ставится при использовании GS и β -катенинового иммуноштейна [12].

β -катениновые аденомы с мутацией в 3 экзоне характеризуются строго гомогенной цитоплазматической экспрессией глутаминсинтетазы и ядерной экспрессией β -катенина. В ГЦА с мутацией в экзонах 7 и 8 нет ядерной экспрессии β -катенина и имеется умеренное гетерогенное окрашивание на глутаминсинтетазу, преимущественно наблюдаемое вблизи печеночных вен [13, 14].

В связи с высоким риском малигнизации β -катениновых аденом с мутацией в экзоне 3 и смешанных подтипов, выявление факта окрашивания ядер на β -катенин и глутаминсинтета-

зу может играть определенную роль в клинической практике [15]. Считается целесообразным оценивать особенности аномального окрашивания на глутаминсинтетазу в каждой ГЦА: если оно выраженное и диффузное, то дальнейший молекулярный анализ может не требоваться. Однако скрининг на β -катениновые мутации посредством молекулярного анализа может быть рекомендован на замороженных препаратах и на фиксированных формалином и залитых парафином препаратах печени для выявления пациентов с высоким риском малигнизации аденом [16]. Этот подтип часто обнаруживается у мужчин и ассоциирован с сосудистой патологией печени, приемом анаболических стероидов и семейным аденоматозным полипозом [1].

Sonic-hedgehog

Данная подгруппа опухолей была выделена недавно и составляет около 4 % от всех ГЦА, характеризуется активацией одноименного сигнального пути, который участвует в метаболизме липидов и регенерации печени. Sonic-hedgehog-ГЦА характеризуется гиперэкспрессией GLI1 (человеческий ассоциированный с глиомой онкоген 1), связанный с процессом ожирения. Гистологически представлен участками кровоизлияний. Иммуногистохимические маркеры для его рутинного выявления пока не установлены. Возможность малигнизации этого типа опухолей в текущий период времени не определена, однако достоверно показано, что такие аденомы характеризуются симптоматически значимыми кровоизлияниями [6, 17].

Варианты визуализации ГЦА при МРТ-исследованиях

В литературе описаны отдельные характерные МРТ-проявления для ГЦА типов I-HCA и H-HCA.

Тип H-HCA характеризуется диффузным снижением интенсивности отображения структуры очага в протоколах T_1 out-of-phase (т.е. выраженной гипоинтенсивностью) вследствие наличия в очаге жирового субстрата. Интенсивность отображения опухоли в T_2 переменна, обычно она повышена в стандартных протоколах T_2 , а в протоколах T_2 FatSat – отображение ГЦА изо- или гипоинтенсивно. При

ДВ МРТ признаков значительного ограничения диффузии не наблюдается. При внутривенном контрастировании отмечается умеренное усиление визуализации опухоли в артериальную фазу с последующим вымыванием контрастного препарата в отсроченную фазу – так называемое «псевдовымывание» (относительная низкая интенсивность отображения образования в отсроченную фазу по сравнению с окружающей паренхимой печени) за счет включения жирового субстрата. Считается, что для аденом этого типа достаточно МРТ-диагностики без использования инвазивных методик. [1, 18–20].

Для другого типа аденом I-HCA свойственна высокая интенсивность отображения в T_2 -протоколах. В ряде случаев, по наружной части опухолевых очагов наблюдаются гиперинтенсивные участки, связанные с дилатацией синусоидов («симптом атолла»). При внутривенном контрастировании отмечается выраженное усиление изображений аденом такого типа в артериальную фазу, степень которого сохраняется в венозную и отсроченную фазы. В гепатоспецифические фазы (10 и 20 мин) опухоли становятся гипоинтенсивными. Элементы жирового субстрата (определяемые микроскопически) встречаются крайне редко, располагаясь либо на ограниченном участке, либо гетерогенно. Сочетание этих МРТ-признаков позволяет диагностировать воспалительные ГЦА с чувствительностью 85–88 % и специфичностью 88–100 % [19–21].

На рис. 1 представлен пример воспалительной аденомы из архива НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Целесообразно упомянуть, что результаты применения УЗИ с внутривенным контрастированием (CEUS) также позволяют дифференцировать ГЦА и фокальную нодулярную гиперплазию (ФНГ) [22].

МРТ-диагностика β -катениновых аденом считается крайне сложной. Внутренняя структура такого типа опухолей характеризуется смешанной интенсивностью отображения на T_2 -томограммах. При внутривенном контрастировании степень их васкуляризации становится умеренной или выраженной. По некоторым данным, в толще таких опухолей в 75 % случаях может визуализироваться «рубец», который контрастируется в позднюю порталь-

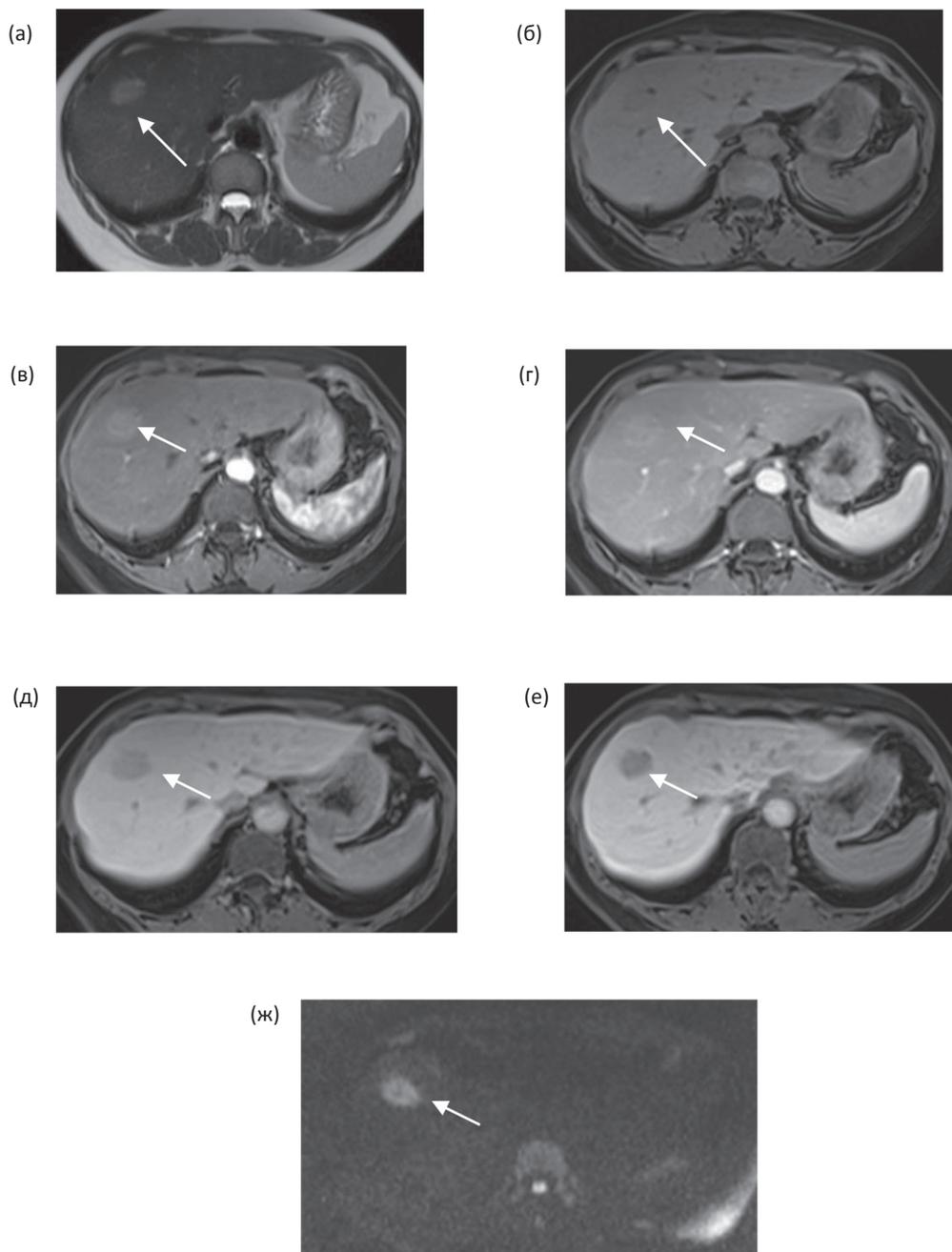


Рис. 1. Аксиальные МР-томограммы пациентки Л., 53 лет с воспалительной ГЦА. (а) T_2 -ВИ: в правой доле печени – очаговое образование с частично четкими контурами и сравнительно однородной внутренней структурой повышенной интенсивности (стрелка). (б–е) T_1 -ВИ: (б) нативная фаза: структура определяемого образования гипоинтенсивна. Выявляемое образование (стрелки) интенсивно накапливает контрастный препарат в артериальную (в) и венозную фазы (г), с последующим его вымыванием в отсроченную фазу (д). В гепатоспецифическую фазу (е) образование гипоинтенсивно. (ж) при ДВ-МРТ (при $b = 800 \text{ с/мм}^2$) определяемый очаг гиперинтенсивен (стрелка) – признак ограничения диффузии свободных молекул воды.

При пункции образования: данные за воспалительную гепатоцеллюлярную аденому. Пациентке рекомендовано динамическое наблюдение. При контрольном МРТ-исследовании (в наступившую постменопаузу) выявлено спонтанное регрессирование опухоли

ную фазу [20]. При использовании гепатотропных контрастных препаратов большая часть β -катениновых аденом представляются изо- или гиперинтенсивными в гепатоспецифическую фазу (в связи с гиперэкспрессией полипептида, транспортирующего органические анионы 1В3 (OATP1В3/OATP8), обеспечивающие поглощение гепатоцитами гепатотропных контрастных препаратов [23]. По некоторым данным, это может являться предиктором будущей малигнизации ГЦА [24]. На рис. 2 представлен пример β -катениновой аденомы из архива НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Осложнения при ГЦА

Одним из грозных осложнений, наблюдаемых при ГЦА, считается острое кровоизлияние различного объема, в том числе, с развитием гемоперитонеума, о чем необходимо помнить при определении причин спонтанного печеночного кровотечения [25, 26]. По результатам систематического обзора Van Aalten et al [26], среди 1176 пациентов с ГЦА кровоизлияния различного объема были выявлены 27,2 % случаев, в том числе с развитием гемоперитонеума в 17,5 % случаев. К основным факторам риска развития кровотечений относят: крупные размеры опухоли (более 3,5 см в диаметре), прием гормональных препаратов в последние 6 мес, наличие крупных сосудов в опухолевом узле, экзофитный (внепеченочный) рост опухоли, субкапсулярная локализация узла и расположение его в левом латеральном секторе печени (SII) [27, 28]. При активном кровотечении его остановка возможна путем ангиографической эмболизации [29]. Хирургическая резекция опухолевого узла рекомендована пациентам с эпизодом кровотечения в анамнезе, особенно при крупных размерах опухоли – более 5 см [29].

Другим серьезным осложнением является озлокачествление аденом, что отмечено в 4,2 % случаев [30]. К известным факторам такого риска, что чаще имеет место у мужчин, относят размер опухоли и β -катениновый подтип ГЦА. В частности, мужчины с ГЦА имеют более высокий десятилетний кумулятивный риск развития гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) – 60 % [31, 32]. Чаще всего малигнизация происходит в образованиях диаметром более 5 см [30]. Среди всех

подтипов ГЦА самая высокая склонность развития ГЦР отмечена у β -катенинового подтипа ГЦА – около 50 % [33]. Поэтому совершенно очевидно, что пациенты с ГЦА требуют регулярного и длительного динамического наблюдения, в особенности те, кто получает андроген-заместительную терапию, в частности, пациенты с анемией Фанкони или апластической анемией.

На сегодняшний день другие значимые факторы риска развития ГЦА, такие как прием оральных контрацептивов, болезни накопления и общее количество аденом в печени не коррелируют с риском малигнизации [31].

Ведение пациентов с ГЦА

Хирургическое лечение

Резекция предпочтительна при планировании тактики лечения симптоматических больных и при крупных ГЦА (более 5 см). Несмотря на то, что резекция печени считается безопасным хирургическим вмешательством, определенное количество возникающих осложнений и случаев периоперационной летальности доказывают необходимость тщательного отбора пациентов для хирургического лечения [34–36].

Резекция рекомендована пациентам со значительным риском развития осложнений, в частности, пациентам с растущими или крупными аденомами (более 5 см), пациентам с β -катениновыми аденомами и при выявлении признаками малигнизации, при наличии диспластических узлов и невозможности исключить развитие ГЦР, повышенном уровне альфа-фетопротеина (АФП) и лицам мужского пола [37].

Лапароскопическая резекция по эффективности сопоставима с открытым хирургическим вмешательством, при этом отличается меньшей интраоперационной потерей крови и меньшим количеством стационарных койко-дней [38].

Трансартериальная эмболизация (ТАЭ)

Трансартериальная эмболизация – метод выбора для гемодинамически стабильных пациентов с кровотечением из ГЦА. ТАЭ также применяется в качестве альтернативы хирургическим методам. Van Rosmalen et al. проанализировали обобщенные данные о 851 пациенте

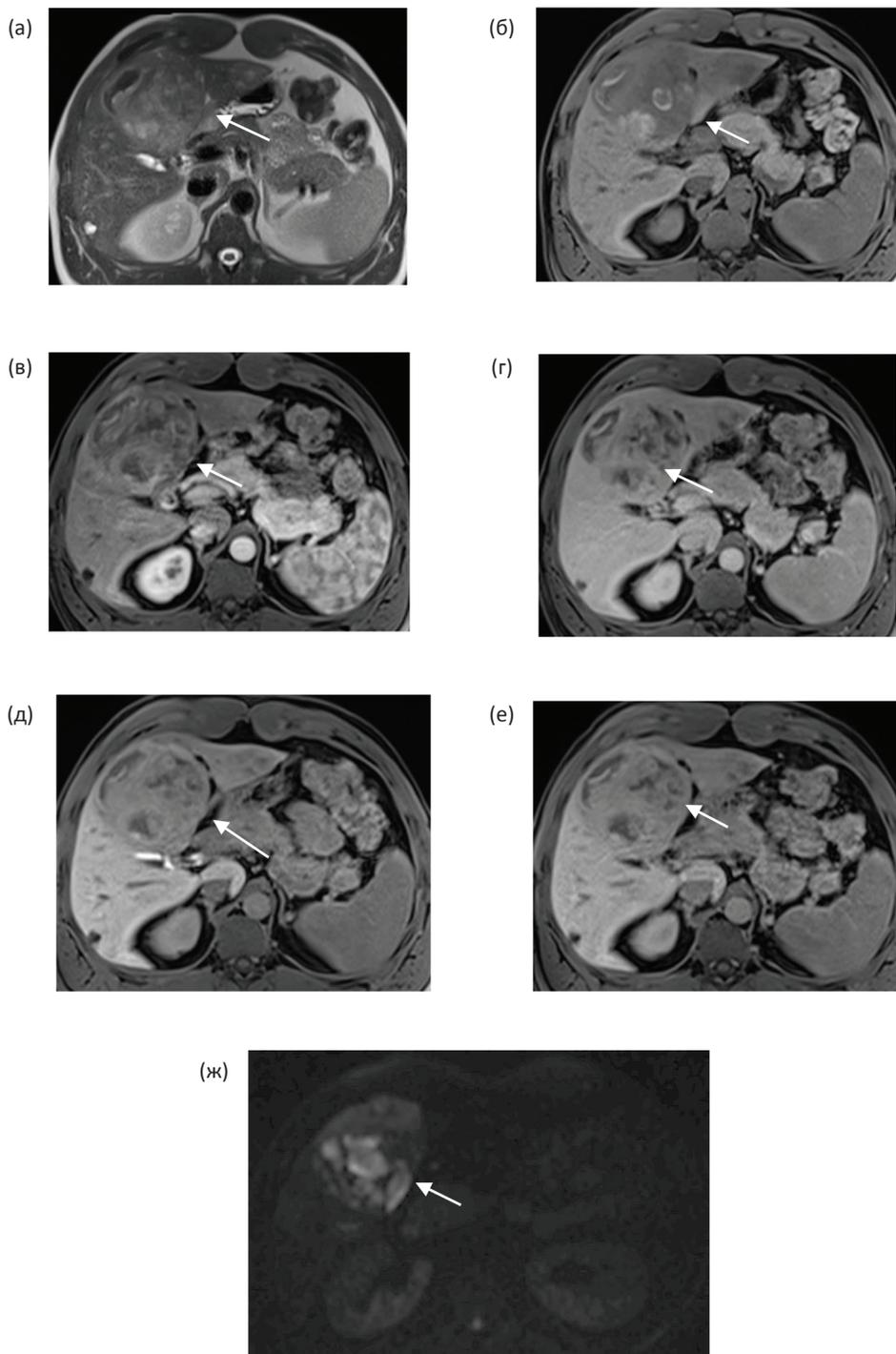


Рис. 2. Аксиальные МР-томограммы пациента К., 37 лет (более десяти лет принимавшего анаболические стероиды) с множественными β -катениновыми аденомами.
 (а) T_2 -ВИ: в SIV определяется узловое образование с ровными четкими контурами неомогенной структуры за счет гиперинтенсивных включений – некроз (стрелка). (б–е) T_1 -ВИ: б) Структура узла неомогенна за счет продуктов биodeградации гемоглобина (стрелка). Образование за счет солидного компонента прогрессивно накапливает контрастный препарат в артериальную (в), венозную (г), и отсроченную (д) фазы. В гепатоспецифическую фазу (е) образование гипоинтенсивно. (ж) при ДВ-МРТ (при $b = 800 \text{ с/мм}^2$) определяемый очаг гиперинтенсивен (стрелка) = признак ограничения диффузии свободных молекул воды

(систематический обзор) с ГЦА. Было показано, что из 151 пациента после ТАЭ уменьшение размеров аденом отмечено в 75 % случаев, полная регрессия выявлена в 10 % случаев. Таким образом, оперативного вмешательства избежали 45 % пациентов [39]. Другие авторы – Zhao et al. – также считают ТАЭ безопасным методом, альтернативным хирургической резекции [40]. Согласно полученным ими данным, полный и частичный ответ опухолей после ТАЭ отмечен в 10,6 и 71,7 % случаев соответственно, при полном отсутствии ТАЭ-ассоциированной летальности.

Аблативные методики

Аблативные методы могут быть предложены пациентам с коморбидной патологией, которые не могут быть подвергнуты хирургическому лечению, или с центрально расположенными опухолями [41, 42]. Хотя на данный момент в исследованиях роли аблативных методик в лечении ГЦА включено малое количество пациентов, пока что они хорошо себя показывают при терапии аденом диаметром меньше 5 см [43].

Единственной широко применяемой аблативной методикой является радиочастотная абляция (РЧА). К сожалению, РЧА не может применяться при расположенных рядом с образованием портальной веной и органах желудочно-кишечного тракта (например, желчный пузырь или петля кишки) в связи с тем, что их тепловое повреждение могут привести к осложнениям [44]. По данным некоторых авторов, при применении этого метода серьезные осложнения при правильной технике выявлены не были [42, 43], однако в одном из ретроспективных однорукавных исследований с участием 36 пациентов (58 ГЦА) частота осложнений в виде кровотечений составляла 4,5 % [41].

Появились сообщения об использовании микроволновой абляции при лечении ГЦА, однако применение этого метода требует дальнейших исследований [42].

Трансплантация печени

Трансплантация печени должна производиться только в исключительных случаях [43]. Главным показанием к ней считается наличие множественных образований с предполагае-

мой или верифицированной малигнизацией, которые не подлежат хирургическому лечению. Также сообщается о наличии портосистемного венозного шунта как о другом показании к трансплантации [44, 45]. В одной из самой крупных серий клинических наблюдений Chiche et al. сформулированы следующие рекомендации: один главный (ключевой) критерий (гистологически верифицированная малигнизация) и пять вспомогательных критериев (более двух жизнеугрожающих кровотечений, более двух гепатэктомий в анамнезе, β -катениновая или воспалительная аденомы, сопутствующее (фоновое) заболевание печени, например, выраженный стеатоз или сосудистая патология, кроме того, возраст пациента старше 30 лет). Пациенты, отвечающие одному основному критерию и, как минимум, трем дополнительным, должны рассматриваться как кандидаты на трансплантацию [44].

Консервативная терапия

После выявления ГЦА любая гормональная заместительная терапия (как эстрогены, так и андрогены) должна быть исключена сроком на 6 мес [46, 47]. Van Aalten et al отмечают, что из 96 пациентов, получавших гормональную терапию, отказ от оральных контрацептивов обусловил уменьшение размеров аденом в 79 % случаев, а у некоторых пациентов приводил к их полному исчезновению [48].

Консервативное лечение с регулярным динамическим наблюдением является наилучшей опцией для пациентов с асимптоматическими аденомами (менее 5 см) с доброкачественным и неосложненным течением. Консервативной терапии не препятствует и наличие множественных аденом [49].

У пациентов с ожирением должен быть рассмотрены варианты снижения массы тела, в том числе, бариатрическая хирургия, которая также влияет на регрессию размеров аденом [50, 51]. При отсутствиистораживающих признаков в визуализации аденом рекомендовано их наблюдение с помощью КТ или МРТ каждые 6 мес на протяжении первых двух лет, затем – ежегодно.

Заключение

Несмотря на формально доброкачественный характер гепатоцеллюлярных аденом, необходимо хорошо понимать их биологические проявления в связи с возможными критическими осложнениями. К сожалению, в настоящее время уточненное распознавание аденом всех подтипов с помощью различных диагностических методов невозможно, что обуславливает необходимость мультидисциплинарного подхода к выработке тактики лечения пациентов с ГЦА. Нельзя исключать того, что подходы к этим новообразованиям будут меняться с течением времени на основе результатов дальнейших исследований их молекулярных основ и поиска корреляций с результатами визуализирующих методов диагностики.

Список литературы

- Katabathina V.S., Menias C.O., Shanbhogue A.K., Jagirdar J. et al. Genetics and imaging of hepatocellular adenomas: 2011 update // *Radiographics*. 2011. Vol. 31. № 6. P. 1529–1543.
- Baum J.K., Bookstein J.J., Holtz F., Klein E.W. et al. Possible association between benign hepatomas and oral contraceptives // *Lancet*. 1973. Vol. 302. P. 926–929.
- Calderaro J., Labrune P., Morcrette G. et al. Molecular characterization of hepatocellular adenomas developed in patients with glycogen storage disease type // *J. Hepatol*. 2013. Vol. 58. P. 350–357.
- Bioulac-Sage P. et al. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience // *Hepatology*. 2009. Vol. 50. № 2. P. 481–489.
- Colombo M., Zucman-Rossi J., Forner A. et al. Клинические рекомендации EASL по ведению пациентов с доброкачественными опухолями печени // *J. Hepatol*. 2016. Vol. 65. P. 386–398.
- Nault J.C., Couchy G., Balabaud C. et al. Molecular classification of hepatocellular adenoma associates with risk factors, bleeding, and malignant transformation // *Gastroenterology*. 2017. Vol. 152. № 4. P. 880–894.
- Shanbhogue A.K., Prasad S.R., Takahashi N. et al. Recent advances in cytogenetics and molecular biology of adult hepatocellular tumors: implications for imaging and management // *Radiology*. 2011. Vol. 258. P. 673–693.
- Dokmak S., Paradis V., Vilgrain V. et al. A single-center surgical experience of 122 patients with single and multiple hepatocellular adenomas // *Gastroenterology*. 2009. Vol. 137. P. 1698–1705.
- Pelletier L., Rebouissou S., Paris A. et al. Loss of hepatocyte nuclear factor 1 alpha function in human hepatocellular adenomas leads to aberrant activation of signaling pathways involved in tumorigenesis // *Hepatology*. 2010. Vol. 51. P. 557–566.
- Rebouissou S., Imbeaud S., Balabaud C. et al. HNF1 alpha inactivation promotes lipogenesis in human hepatocellular adenoma independently of SREBP-1 and carbohydrate-response element-binding protein (ChREBP) activation // *J. Biol. Chem*. 2007. Vol. 282. P. 4437–4446.
- Ronot M., Bahrami S., Calderaro J. et al. Hepatocellular adenomas: accuracy of magnetic resonance imaging and liver biopsy in subtype classification // *Hepatology*. 2011. Vol. 53. P. 1182–1191.
- Rebouissou S., Franconi A., Calderaro J. et al. Genotype-phenotype correlation of CTNNB1 mutations reveals different β -catenin activity associated with liver tumor progression // *Hepatology* 2016. [Epub ahead of print].
- Bioulac-Sage P., Rebouissou S., Thomas C. et al. Hepatocellular adenoma subtype classification using molecular markers and immunohistochemistry // *Hepatology*. 2007. Vol. 46. P. 740–748.
- Bioulac-Sage P., Le Bail P., Castain C. et al. Different types of glutamine synthetase immunostaining in hepatocellular adenoma // *Mod Pathol*. 2016. Vol. 24. №2. P. 415–423.
- Pilati C., Letouze E., Nault J.C. et al. Genomic profiling of hepatocellular adenomas reveals recurrent FRK-activating mutations and the mechanisms of malignant transformation // *Cancer Cell*. 2014. Vol. 25. P. 428–441.
- Sempoux C., Bisig B., Couchy G. et al. Malignant transformation of a β -catenin inflammatory adenoma due to a S45 β -catenin activating mutation present 12 years before // *Hum. Pathol*. 2017. Vol. 62. P. 122–125.
- Nault J.C., Paradis V., Cherqui D. et al. Molecular classification of hepatocellular adenoma in clinical practice // *J. Hepatol*. 2017. Vol. 67. P. 1074–1083.
- Laumonier H., Bioulac-Sage P., Laurent C. et al. Hepatocellular adenomas: magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathological classification // *Hepatology*. 2008. Vol. 48. P. 808–818.
- Ronot M., Bahrami S., Calderaro J. et al. Hepatocellular adenomas: accuracy of magnetic resonance imaging and liver biopsy in subtype classification // *Hepatology*. 2011. Vol. 53. P. 1182–1191.
- van Aalten S.M., Thomeer M.G., Terkivatan T. et al. Hepatocellular adenomas: correlation of MR imaging findings with pathologic subtype classification // *Radiology*. 2011. Vol. 261. P. 172–181.
- Chang C.Y., Hernandez-Prera J.C., Roayaie S. et al. Changing epidemiology of hepatocellular adenoma in the United States: review of the literature // *Int. J. Hepatol*. 2013. Vol. 60. P. 48–60.
- Taimr P., Broker M.E.E., Dwarkasing R.S. et al. A model-based prediction of the probability of hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia based on

- characteristics on contrast-enhanced ultrasound // *Ultrasound Med Biol.* 2017. Vol. 43. № 10. P. 2144–2150.
23. Yoneda N., Matsui O., Kitao A. et al. Benign hepatocellular nodules: hepatobiliary phase of gadoxetic acid-enhanced MR imaging based on molecular background // *Radiographics.* 2016. Vol. 36. № 7. P. 2010–2027.
24. Sciarra A., Schmidt S., Pellegrinelli A. et al. OATPB1/B3 and MRP3 expression in hepatocellular adenoma predicts Gd-EOB-DTPA uptake and correlates with risk of malignancy // *Liver Int.* 2019. Vol. 39. № 1. P. 158–167.
25. Srinivasa S., Lee W.G., Aldameh A., Koea J.B. Spontaneous hepatic haemorrhage: a review of pathogenesis, aetiology and treatment // *HPB (Oxford).* 2015. Vol. 17. № 10. P. 872–880.
26. van Aalten S.M., de Man R.A., IJzermans J.N. et al. Systematic review of haemorrhage and rupture of hepatocellular adenomas // *Brit. J. Surg.* 2012. Vol. 99. № 7. P. 911–916.
27. Bieze M., Phoa S.S., Verheij J. et al. Risk factors for bleeding in hepatocellular adenoma // *Brit. J. Surg.* 2014. Vol. 101. № 7. P. 847–855.
28. Deneve J.L., Pawlik T.M., Cunningham S. et al. Liver cell adenoma: a multicenter analysis of risk factors for rupture and malignancy // *Ann. Surg. Oncol.* 2009. Vol. 16. № 3. P. 640–648.
29. Klompenhouwer A.J., de Man R.A., Thomeer M.G. et al. Management and outcome of hepatocellular adenoma with massive bleeding at presentation // *World J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 23. № 25. P. 4579–4586.
30. Stoot J.H., Coelen R.J., De Jong M.C. et al. Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: a systematic review including more than 1600 adenoma cases // *HPB (Oxford).* 2010. Vol. 12. № 8. P. 509–522.
31. Farges O., Dokmak S. Malignant transformation of liver adenoma: an analysis of the literature // *Dig. Surg.* 2010. Vol. 27. № 1. P. 32–38.
32. Bossen L., Gronbaek H., Lykke Eriksen P. et al. Men with biopsy-confirmed hepatocellular adenoma have a high risk of progression to hepatocellular carcinoma: a nationwide population-based study // *Liver Int.* 2017. Vol. 37. № 7. P. 1042–1046.
33. Zucman-Rossi J., Jeannot E., Nhieu J.T. et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC // *Hepatology.* 2006. Vol. 43. № 3. P. 515–524.
34. Newhook T.E., LaPar D.J., Lindberg J.M. et al. Morbidity and mortality of hepatectomy for benign liver tumors // *Amer. J. Surg.* 2016. Vol. 211. № 1. P. 102–108.
35. Hoffmann K., Unsinn M., Hinz U. et al. Outcome after a liver resection of benign lesions // *HPB (Oxford).* 2015. Vol. 17. № 11. P. 994–1000.
36. Liau S.S., Qureshi M.S., Praseedom R. et al. Molecular pathogenesis of hepatic adenomas and its implications for surgical management // *J. Gastrointest. Surg.* 2013. Vol. 17. № 10. P. 1869–1982.
37. Landi F., De' Angelis N., Scatton O. et al. Short-term outcomes of laparoscopic vs. open liver resection for hepatocellular adenoma: a multicenter propensity score adjustment analysis by the AFC-HCA-2013 study group // *Surg. Endosc.* 2017. Vol. 31. № 10. P. 4136–4144.
38. Agrawal S., Agarwal S., Arnason T. et al. Management of hepatocellular adenoma: recent advances // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015. Vol. 13. № 7. P. 1221–1230.
39. van Rosmalen B.V., Coelen R.J.S., Bieze M. et al. Systematic review of transarterial embolization for hepatocellular adenomas // *Brit. J. Surg.* 2017. Vol. 104. № 7. P. 823–835.
40. Zhao C., Pei S.L., Cucchetti A. et al. Systematic review: benefits and harms of transarterial embolisation for treating hepatocellular adenoma // *Aliment Pharmacol. Ther.* 2017.
41. Mironov O., Jaberi A., Beecroft R. et al. Retrospective single-arm cohort study of patients with hepatocellular adenomas treated with percutaneous thermal ablation // *Cardiovasc. Interv. Radiol.* 2018. Vol. 41. № 6. P. 935–941.
42. Smolock A.R., Cristescu M.M., Potretzke T.A. et al. Microwave ablation for the treatment of hepatic adenomas // *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2016. Vol. 27. № 2. P. 244–249.
43. Sundar Alagusundaramoorthy S., Vilchez V., Zanni A. et al. Role of transplantation in the treatment of benign solid tumors of the liver: a review of the United Network of Organ Sharing data set // *JAMA Surg.* 2015. Vol. 150. № 4. P. 337–342.
44. Chiche L., David A., Adam R. et al. Liver transplantation for adenomatosis: European experience // *Liver Transpl.* 2016. Vol. 22. № 4. P. 516–526.
45. Thapar M., Grapp O., Fisher C. Management of hepatic adenomatosis // *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2015. Vol. 17. № 3. P. 12–17.
46. Лукьянченко А.Б., Медведева Б.М. Современные возможности лучевой диагностики гепатоцеллюлярных аденом (обзор литературы и собственные наблюдения) // *Медицинская визуализация.* 2013. Т. 1. С. 33–43.
47. van Aalten S.M., Terkivatan T., de Man R.A. et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular adenoma in the Netherlands: similarities and differences // *Dig. Surg.* 2010. Vol. 27. № 1. P. 61–67.
48. van Aalten S.M., Witjes C.D., de Man R.A. et al. Can a decision-making model be justified in the management of hepatocellular adenoma? // *Liver Int.* 2012. Vol. 32. № 1. P. 28–37.
49. Sinclair M., Schelleman A., Sandhu D. et al. Regression of hepatocellular adenomas and systemic inflammatory syndrome after cessation of estrogen therapy // *Hepatology.* 2017. Vol. 66. № 3. P. 989–991.

50. Dokmak S., Belghiti J. Will weight loss become a future treatment of hepatocellular adenoma in obese patients? // *Liver Int.* 2015. Vol. 35. № 10. P. 2228–2232.
51. Khaoudy I., Rebibo L., Regimbeau J.M. Is bariatric surgery a potential new treatment for large inflammatory hepatocellular adenomas in obese patients? // *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2018. Vol. 14. № 4. P. 535–538.

COMBINED METHODS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

Hepatocellular Adenomas: The Review of Current Data**B.M. Medvedeva, D.M. Khaitsman, A.B. Lukianchenko**

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia.

E-mail: d.khaitsman@gmail.com

Abstract

Hepatocellular adenomas are rare benign liver tumors with extremely variable pathology, molecular and etiology features.

Their molecular and genetic correlations help to stratify patients for further follow-up and help to make clinical decisions because of natural behavior of different HCA's subtypes.

In the review we try to compile the last available information about hepatocellular adenomas.

Key words: *hepatocellular adenoma, liver tumors, MRI*