

**ΕΠΙΛΕΓΟΜΕΝΟ ΜΑΘΗΜΑ ΗΠΑΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΑΘΗΝΩΝ**

Καλοήθεις όγκοι ήπατος

Χαρά Κρανιδιώτη

Παθολόγος – Ηπατολόγος

Β' Παν. Παθολογική Κλινική ΓΝΑ «Ιπποκράτειο»

Εισαγωγή

Καλοήθεις όγκοι ήπατος → ετερογενής ομάδα «αλλοιώσεων» διαφορετικής κυτταρικής προέλευσης

- Συνήθως τυχαίο εύρημα (εστιακή βλάβη) σε απεικόνιση του ήπατος
 - US
 - CT
 - **MRI** → Υψηλή **διαγνωστική αξία** (ανάδειξη, εντόπιση, χαρακτηρισμός βλάβη, ανταπόκριση σε παρεμβάσεις)

Στόχος: Να μη «χάσουμε» έναν κακοήθη όγκο ήπατος

➤ Η **πρακτική σημασία** της γνώσεως & διάγνωσης αυτών των «ηπατικών αλλοιώσεων»

1. Χειρισμός (management) σπάνιων, αλλά σημαντικών **επιπλοκών**: αιμορραγία & κακοήθης εξαλλαγή
2. **Διαφοροδιάγνωση κακοήθειας**

Βασική διερεύνηση εστιακής ηπατικής βλάβης

- Απεικονιστικό εύρημα (US) → **Ιστορικό αθενούς**
 - Γιατί έγινε η εξέταση (τυχαία?, συμπτώματα?, μη φυσιολογικά εργαστηριακά?, ηπατικό νόσημα?, κίρρωση?, άλλο νόσημα?, ιστορικό κακοήθειας?)
 - Κοινωνικό ιστορικό
 - Ταξίδι (δυσεντερία, αμοιβαδικό απόστημα)
 - Φάρμακα (οιστρογόνα, αντισυλληπτικά, ανδρογόνα)
 - Κλινική εξέταση
- **Επί αμφιβολίας MRI / βιοψία ήπατος**
- **Εξεικευμένη ιατρική ομάδα (MDT)**

*Multi Disciplinary
Team Meeting*



Επιπολασμός καλοήθων εστιακών βλαβών ήπατος

Δεκαετής αναδρομική υπερηχογραφική μελέτη (45.319 άτομα)

<input type="checkbox"/> Ηπατική κύστη	2,5 -18 %
<input type="checkbox"/> Αιμαγγείωμα	3,3 %
<input type="checkbox"/> Εστιακή οζώδης υπερπλασία (FNH)	0,2%
<input type="checkbox"/> Ηπατοκυτταρικό αδένωμα	0,04 %

Ηπατικές κύστεις

- Απλές ηπατικές κύστεις
- Σύνθετες ηπατικές κύστεις (κίνδυνος αιμορραγίας/φλεγμονής)
- Βλεννώδεις κυστικές βλάβες
- Πολυκυστική νόσος ήπατος (> 10 απλές κύστεις ηπατικού παρεγχύματος)
- Νόσος/σύνδρομο Caroli

EASL guidelines on the management of cystic liver diseases, Journal of Hepatology 2022

Απλές ηπατικές κύστεις

- Τυχαίο εύρημα στην απεικόνιση
- **1^η επιλογή το U/S για διάγνωση → «υποηχογενής» βλάβη**
- Ο αριθμός και η αρχιτεκτονική καθορίζουν το είδος της κύστης
- **Δεν απαιτείται η επιτήρηση τους με U/S σε ασυμπτωματικούς ασθενείς**
- Σε συμπτωματικούς → διαδερμική ή χειρουργική παρέμβαση



Αιμαγγείωμα ήπατος

Επιδημιολογία

- Ο **συχνότερος** καλοήθης όγκος ήπατος
(0.4 – 20% στον γενικό πληθυσμό)
- Τυχαίο εύρημα σε απεικονιστικό έλεγχο
- Άνδρες / Γυναίκες: 1 / 1.2 - 6
- Σε όλες τις ηλικίες / Συνήθως: **Γυναίκες 30-50 ετών**
- Συχνά μικρά <4cm / μονήρη & **ασυμπτωματικά**

Παθολογοανατομία



Μακροσκοπικά:

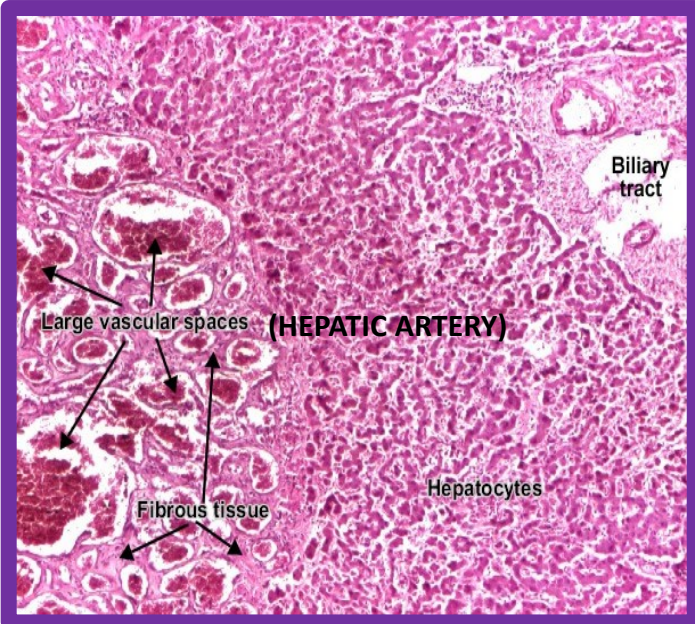
- περιγεγραμμένη αγγειοβριθής μάζα (κόκκινο/μπλε)
- <4cm-capillary, <10cm-μεσαία, >10cm-γιγαντιαία/cavernous.
- Κάποιου βαθμού ίνωση, αποτιτανώσεις ή θρομβώσεις μπορεί να παρατηρηθούν στα μεγαλύτερα

Μικροσκοπικά:

Σηραγγώδεις αγγειακοί χώροι, διαχωριζόμενοι από λεπτό ενδοθήλιο και ινώδη μεμβράνη ποικίλου πάχους

* μικρά αιμαγγείωματα μπορούν να γίνουν τελείως ινωτικά:

«σκληρωτικό αιμαγγείωμα» Δ/Δ με κακοήθη όγκο



Παθοφυσιολογία – φυσική ιστορία

- Μη επιθηλιακοί όγκοι
- Παθογένεια (?): πιθανά συγγενή ή /& ορμονικά αίτια
- Γιγαντιαία: πόνο

Σύνδρομο Kassabach-Merritt (σχετίζεται με κάθε μεγάλο αιμαγγείωμα, φλεγμονώδης αντ/ση με θρομβοπενία, καταναλωτικού τύπου βλάβη πηκτικότητας, πορφύρα)

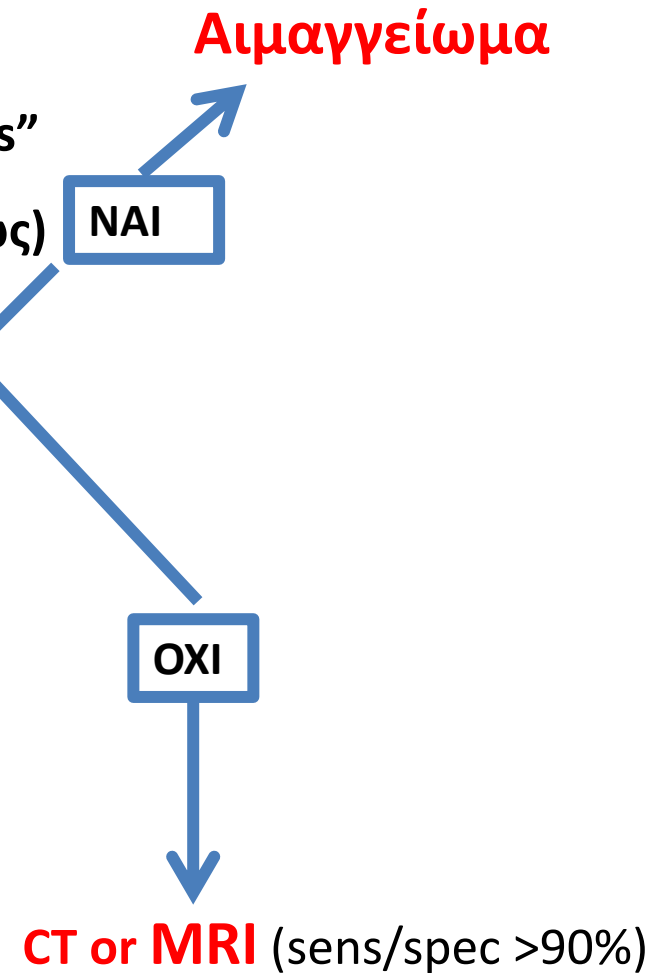
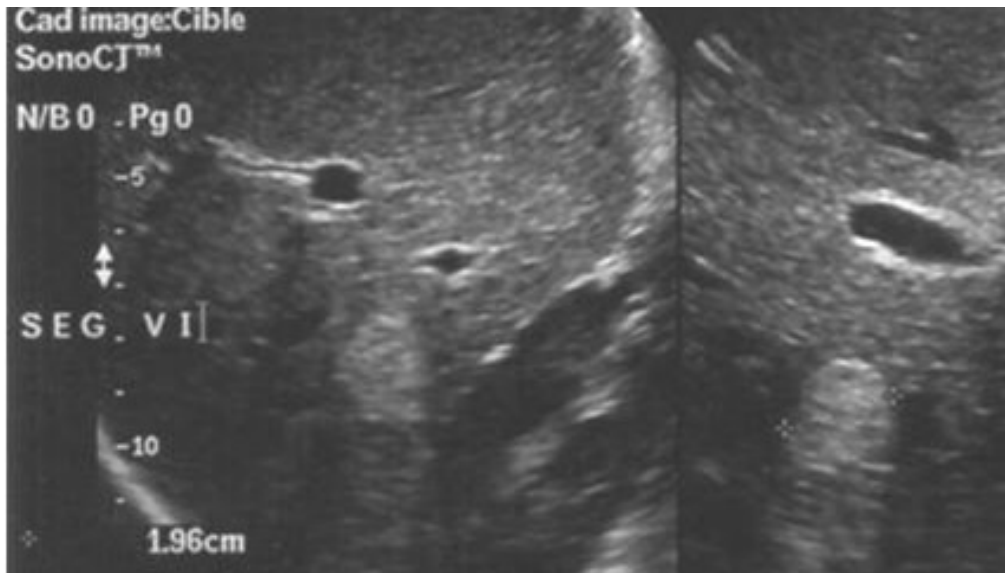
- Πιθανότητα ρήξης: <1% (>5εκ / πλάγια θέση)

Διάγνωση

US Διάγνωση

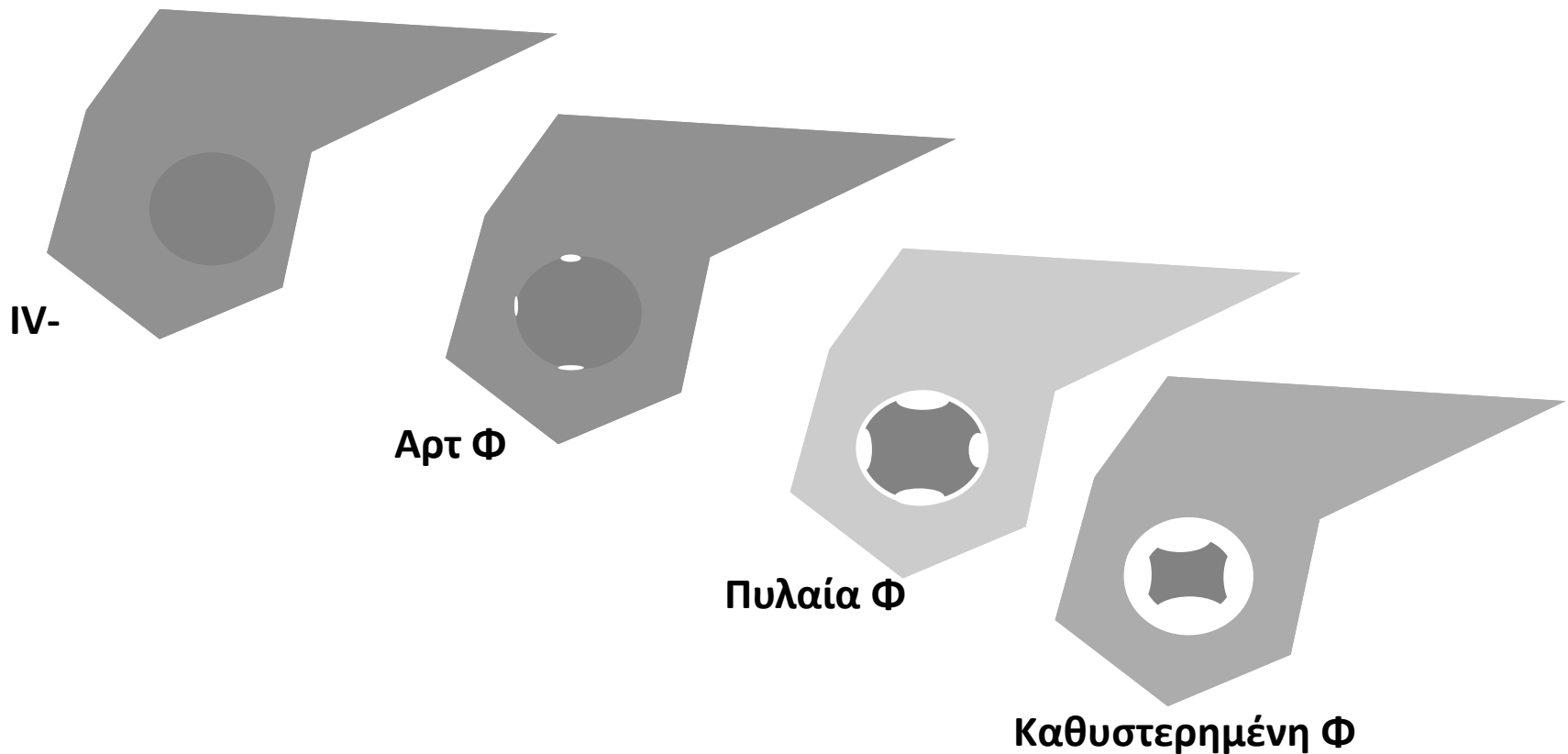
Στην πράξη:

- . US χαρακτηριστική απεικόνιση “hyperechoic mass” (περιγεγραμμένη, ομοιογενής, αυξημένης εντάσεως)
- . Όχι υποψία νεοπλασματικής νόσου
- . Φυσιολογικός εργαστηριακός έλεγχος



CT /MRI: το παθογνωμονικό σημείο του **σηραγγώδους αιμαγγειώματος:**

περιφερική, οζώδης σκιαγράφιση, μη συνεχής ενίσχυση και προοδευτικό ολοκληρωτικό γέμισμα σε καθυστερημένες λήψεις / ακολουθεί την ένταση σήματος του αίματος (μικρά τριχοειδή – ομοιογενή πρώιμη πρόσληψη (flash filling) / σκληρυντικά – χαμηλής έντασης σήματος)



Αιμαγγείωμα

Παρακολούθηση - Αντιμετώπιση

- Πλειονότητα ασθενών: **Συντηρητικά** (EL: II-2, GR: 1)
- **Τυπική μορφή <3εκ: μόνο US για διάγνωση** ((EL: II-2, GR: 1)
- Λόγω καλοήθους πορείας δε χρειάζεται παρακολούθηση σε τυπική μορφή (EL: II-2, GR: 1)
- Εγκυμοσύνη & OCPs: **OXI** αντένδειξη (EL: III, GR: 2)
- **Χειρουργείο:** ένδειξη σε KMS (αλλά και **εμβολισμός, κορτικοστεροειδή / vincristine**), αύξηση μεγέθους, συμπτωματολογία (EL: III, GR: 1)

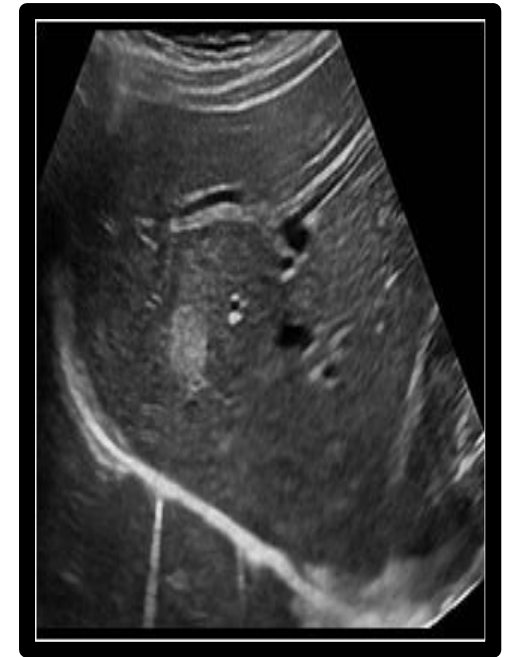
Γυναίκα, 30 ετών, ασυμπτωματική.

US άνω κοιλίας: αιμαγγείωμα 3εκ δεξιού λοβού.

Η ασθενής πρόκειται να λάβει αντισυλληπτική αγωγή.

Τι θα συμβουλέψετε την ασθενή σας?

1. Παρακολούθηση με υπερηχογράφημα σε 1 έτος
2. Δε χρειάζεται περαιτέρω παρακολούθηση
3. Συμπληρωματικό έλεγχο με MRI τομογραφία
4. Αντενδείκνυται η λήψη αντισυλληπτικών
5. Το 1 & 4



Γυναίκα, 30 ετών, ασυμπτωματική.

US άνω κοιλίας: αιμαγγείωμα 3εκ δεξιού λοβού.

Η ασθενής πρόκειται να λάβει αντισυλληπτική αγωγή.

Τι θα συμβουλέψετε την ασθενή σας?

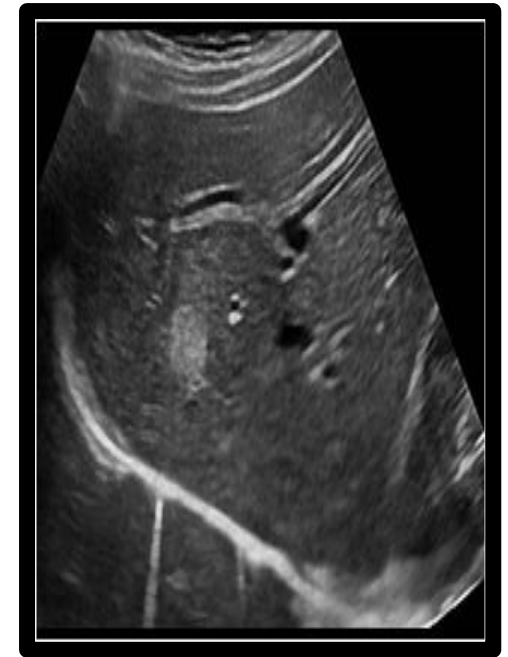
1. Παρακολούθηση με υπερηχογράφημα σε 1 έτος

2. **Δε χρειάζεται περαιτέρω παρακολούθηση**

3. Συμπληρωματικό έλεγχο με MRI τομογραφία

4. Αντενδείκνυται η λήψη αντισυλληπτικών

5. Το 1 & 4



**Εστιακή οζώδης υπερπλασία
(Focal Nodular Hyperplasia, FNH)**

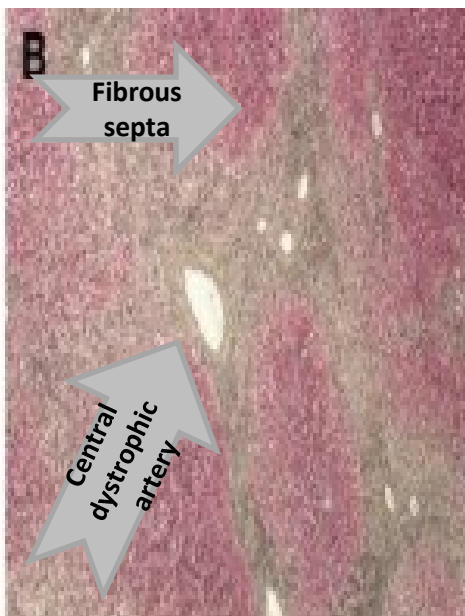
Επιδημιολογία (FNH)

- 2η σε συχνότητα καλοήθης όγκος (0.4 – 3% στο γενικό πληθυσμό)
- Συνήθως μονήρης (πολλαπλές 20 - 30%) & μικρή (<5εκ)
- Συνυπάρχει με αιμαγγείωμα (20%), σπάνια με αδένωμα
- Παρουσία και άλλων αγγειογενετικών βλαβών (O-W-R, Budd-Chiari, αγενεσία πυλαίας κ.α.)
- Γυναίκες / Άνδρες: 6 / 1, 35 – 50 έτη
- Εγκυμοσύνη & OCPs: δε συσχετίζονται

Παθοφυσιολογία – φυσική ιστορία (FNH)

- Υπερπαλστική αντίδραση - πολυκλωνικός πολ/σμός ηπατοκυττάρων, σε αγγειακή δυσπλασία (ή άλλη αρτηριακή βλάβη: συγγενής αιμορραγική τηλαγγειεκτασία ή ΧΜΘ σε παιδική ηλικία)
 - Απουσία σωματικών μεταλλάξεων
 - Απορρύθμιση γονιδίων σχετικών με αγγειακή αναδιαμόρφωση (ANGPT)
- Σταθερή σε μέγεθος, ασυμπτωματική, σπάνιες επιπλοκές
- Τυπική μορφή: κεντρική τροφική αρτηρία (60%) – ουλή (εξ. <3εκ)
- Άτυπες μορφές: *telangiectatic, steatotic, pseudocapsule, χωρίς ουλή*

Παθολογοανατομία (FNH)



- Περιγεγραμμένος όζος, χωρίς διακριτή κάψα
- Κεντρική ινώδης ουλή
- Δυστροφικά αγγεία μέσα στην ουλή
- Ακτινωτά ινώδη διαφραγμάτια
- Όζοι από φυσιολογικά ηπατοκύτταρα
- Ανοσοιστοχημεία: glutamine synthetase (GS+), “map-like pattern”



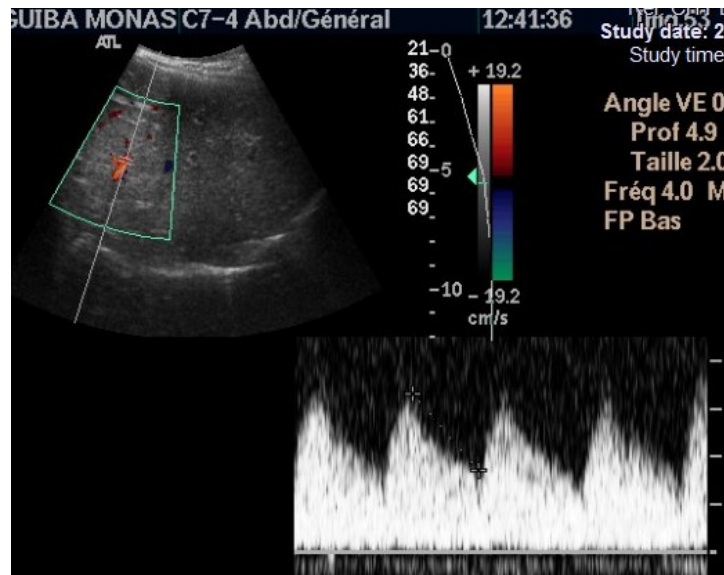
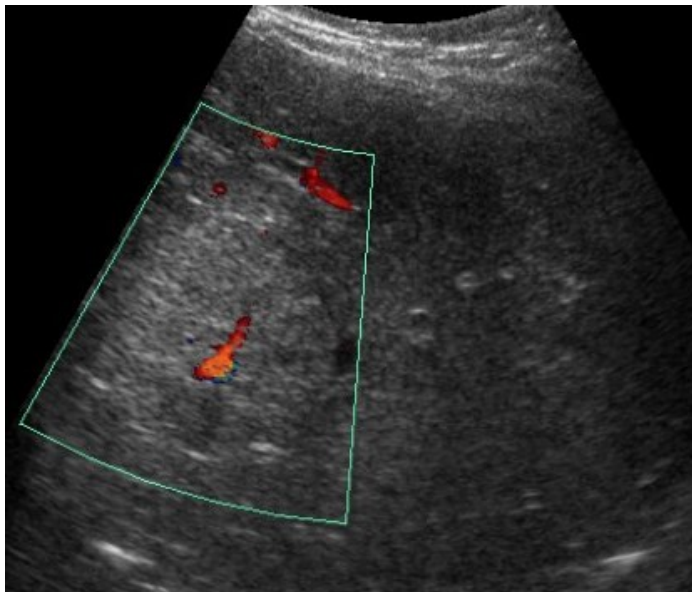
Μοριακή ανάλυση: Υπερέκφραση γονιδίων που σχετίζονται με TGF- β pathway ή με Wnt/ β catenin target genes (GLUL \rightarrow GS)

Διάγνωση (FNH)

Διάγνωση:

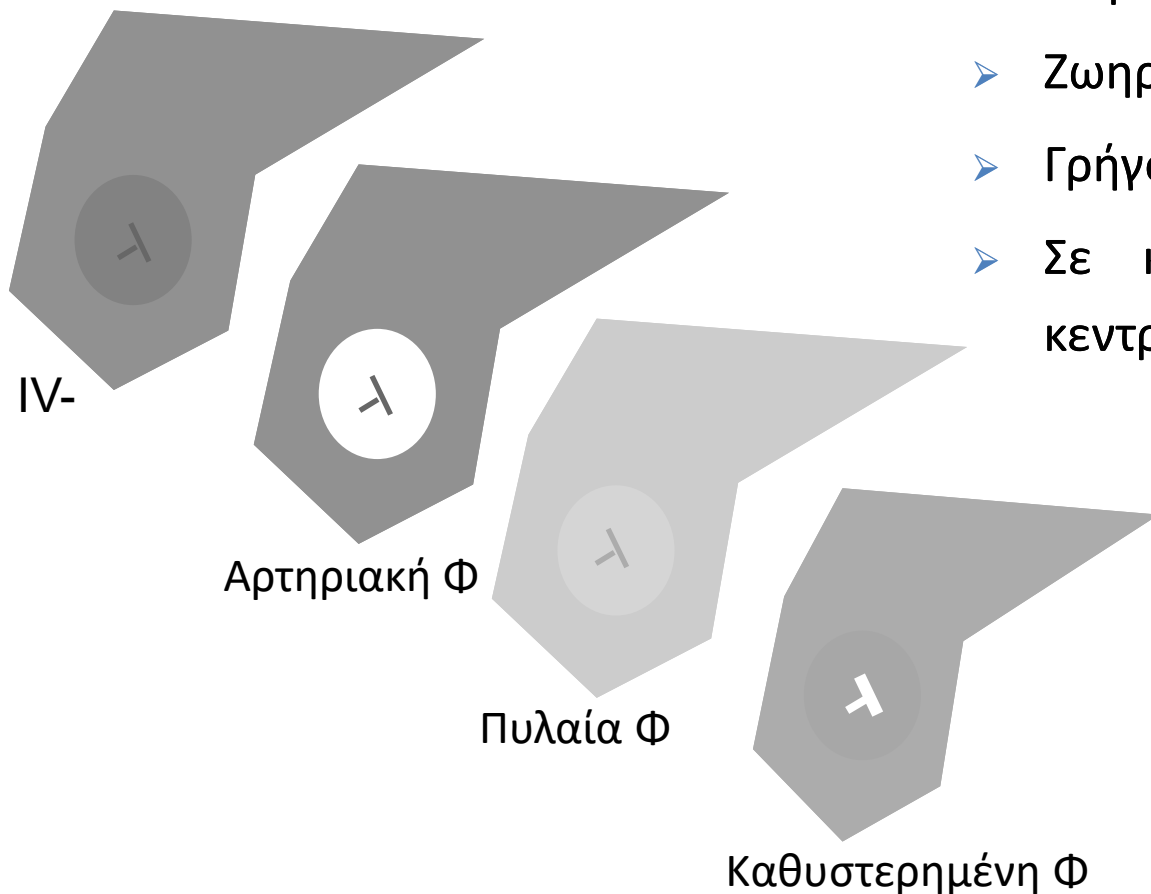
US: όζος με διαφόρων μορφών
ηχογένεια

Color Doppler imaging μπορεί να δείξει
αγγεία στο κέντρο



Διάγνωση (FNH)

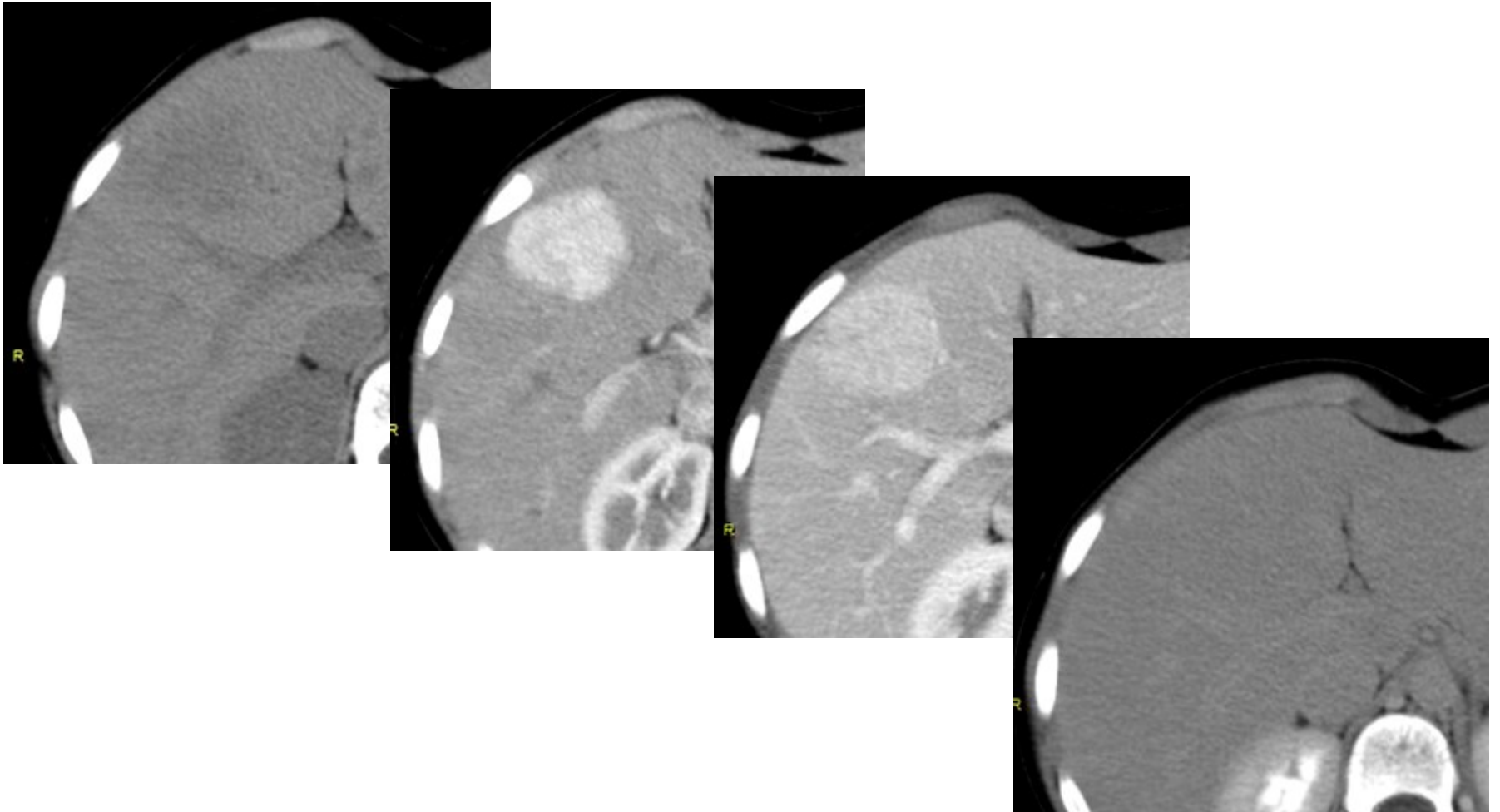
Διάγνωση : CT



- Κεντρική ουλή
- Καλά περιγεγραμμένο
- Χωρίς κάψα
- Ζωηρή **ομοιογενής** ενίσχυση
- Γρήγορη ομοιογενοποίηση
- Σε καθυστερημένες φάσεις η κεντρική ουλή παραμένει

Διάγνωση (FNH)

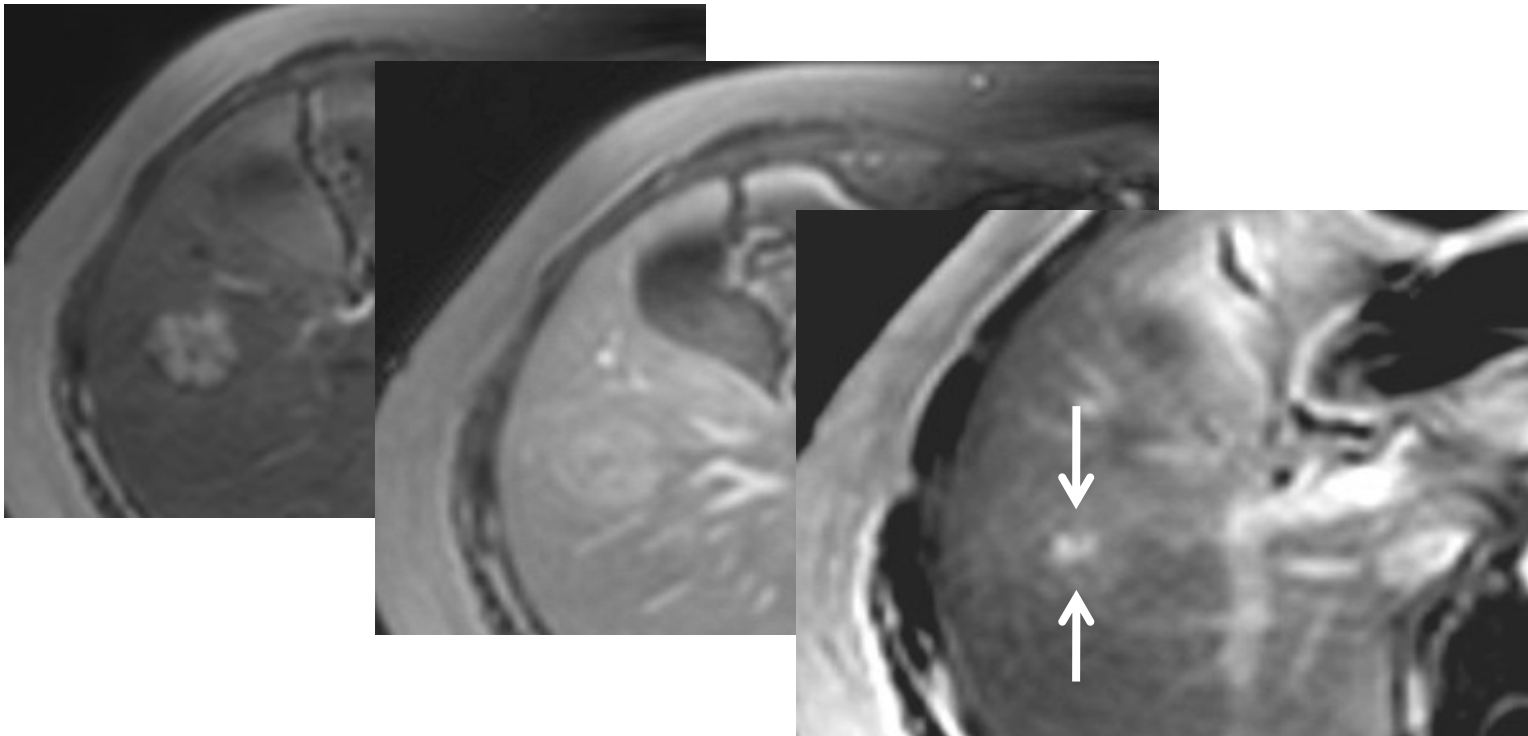
Διάγνωση: CT



Διάγνωση (FNH)

Διάγνωση: MRI τυπικά ευρήματα

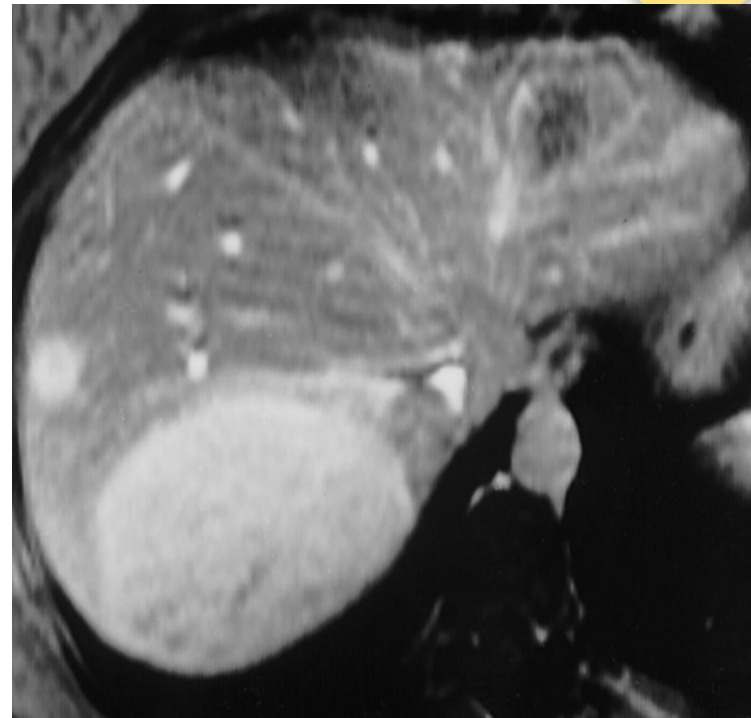
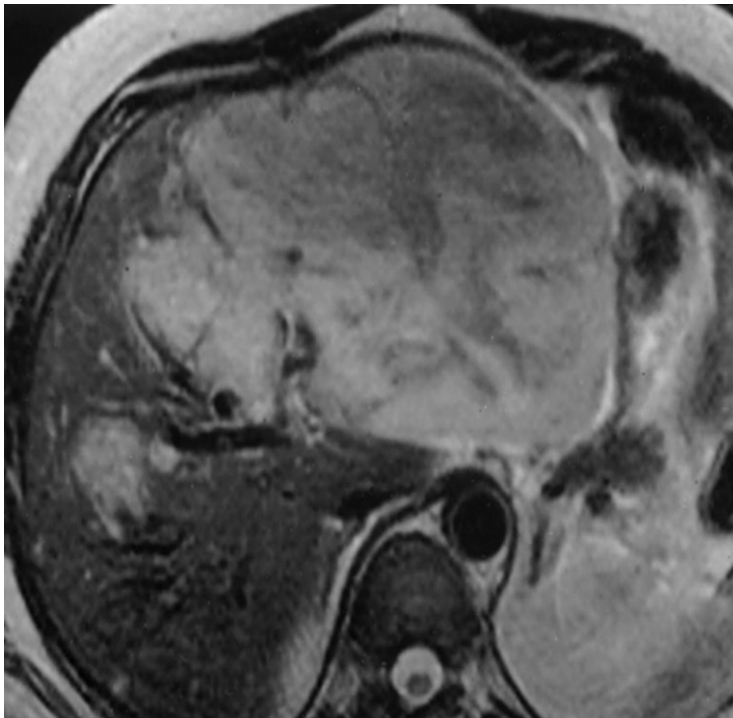
- . Ισόηχογηνής – υποηχογηνής στην T1-weighted απεικόνιση
- . Ελαφρώς υπερηχογηνής προς ισοηχογηνής στην T2-weighted απεικόνιση
- . Ζωηρή ομοιογηνής ενίσχυση
- . Καθυστερημένη ενίσχυση της κεντρικής ουλής



Διάγνωση (FNH)

20% των περιπτώσεων FNH είναι μη τυπικές – Βιοψία

Important



Παρακολούθηση – θεραπεία (FNH)

- Χειρουργική εκτομή **ΔΕΝ** ενδείκνυται (EL: II-3, GR: 2)
- **ΔΕ** χρειάζεται παρακολούθηση (EL: III, GR: 2)
- **ΔΕ** χρειάζεται διακοπή OCPs ή παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (!ACG: ετήσιο US σε OCPs για 2-3έτη)
- CEUS, CT, MRI: spe 100% (EL: II-2, GR: 1)
- FNH <3cm CEUS προσφέρει την μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια (EL: II-2, GR: 1)
- Σε αβέβαιη διάγνωση απαιτείται **βιοψία** της βλάβης

Γυναίκα, 35 ετών, ασυμπτωματική.

US άνω κοιλίας: ασαφώς περιγεγραμμένος όζος 4εκ ΔΕ λοβού

Ποια είναι η επόμενη διαγνωστική εξέταση?

- 1. Αξονική τομογραφία με σκιαγραφικό**
- 2. Μαγνητική τομογραφία με σκιαγραφικό**
- 3. Υπερηχογράφημα με σκιαγραφικό**
- 4. Ελαστογραφία ήπατος**
- 5. Πρόκειται για καλοήγη βλάβη και δε χρήζει περαιτέρω έλεγχο**



Γυναίκα, 35 ετών, ασυμπτωματική.

US άνω κοιλίας: ασαφώς περιγεγραμμένος όζος 4εκ ΔΕ λοβού

Ποια είναι η επόμενη διαγνωστική εξέταση?

1. Αξονική τομογραφία με σκιαγραφικό
2. **Μαγνητική τομογραφία με σκιαγραφικό**
3. Υπερηχογράφημα με σκιαγραφικό
4. Ελαστογραφία ήπατος
5. Πρόκειται για καλοήθη βλάβη και δε χρήζει περαιτέρω έλεγχο



Ηπατοκυτταρικό Αδένωμα (Hepatocellular Adenoma, HCA)

Επιδημιολογία ΗCA

- Σπάνιος όγκος: 0.001-0.004%
(10 φορές λιγότερο συχνός από την FNH)
- Α/Γ: 1/10 (γυναίκες 35-40 ετών)
- Τυχαίο εύρημα: 50%
- Συνήθως μονήρες (70%)
- >10 ΗCA = Πολλαπλά ΗCA [Αδενωμάτωση (παλαιότερος όρος)]
- Συνήθως δεξιός λοβός (70%)

Παράγοντες κινδύνου (1)

Διαταραχή ισορροπίας ορμονών

- **Αντισυλληπτικά δισκία (OCPs)**
 1. Αύξηση κινδύνου με τη δοσολογία
 2. Αύξηση κινδύνου με τη χρονική διάρκεια χορήγησης (>11 έτη → 25 φορές ↑κινδύνου)
 3. Υποστροφή με τη διακοπή θεραπείας
- **Αναβολικά / ανδρογόνα σε αθλητές (↑συχνότητας σε άνδρες)**

Παράγοντες κινδύνου (2)

Διαταραχή ισορροπίας ορμονών

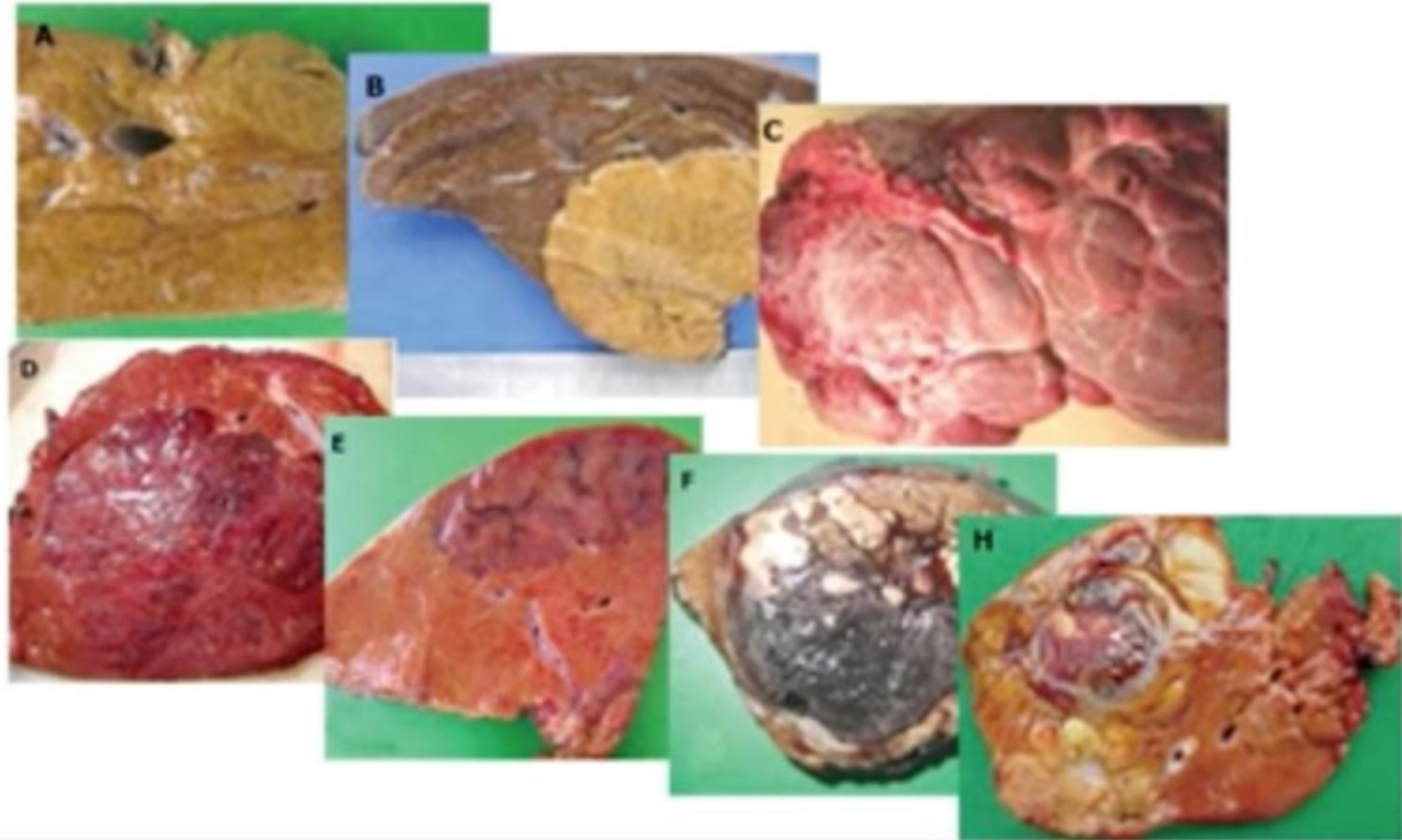
(Σπάνια)

- **Οικογενή HCA**
 - MODY 3
 - ↑ σιδήρου (β-θαλασσαιμία ή αιμοχρωμάτωση)
 - Γλυκογονιώσεις (↑κίνδυνος): παρακολούθηση με US
- Klinefelter syndrome, πολυκυστικές ωοθήκες (αναφορές)
- **Παχυσαρκία – μεταβολικό σύνδρομο**

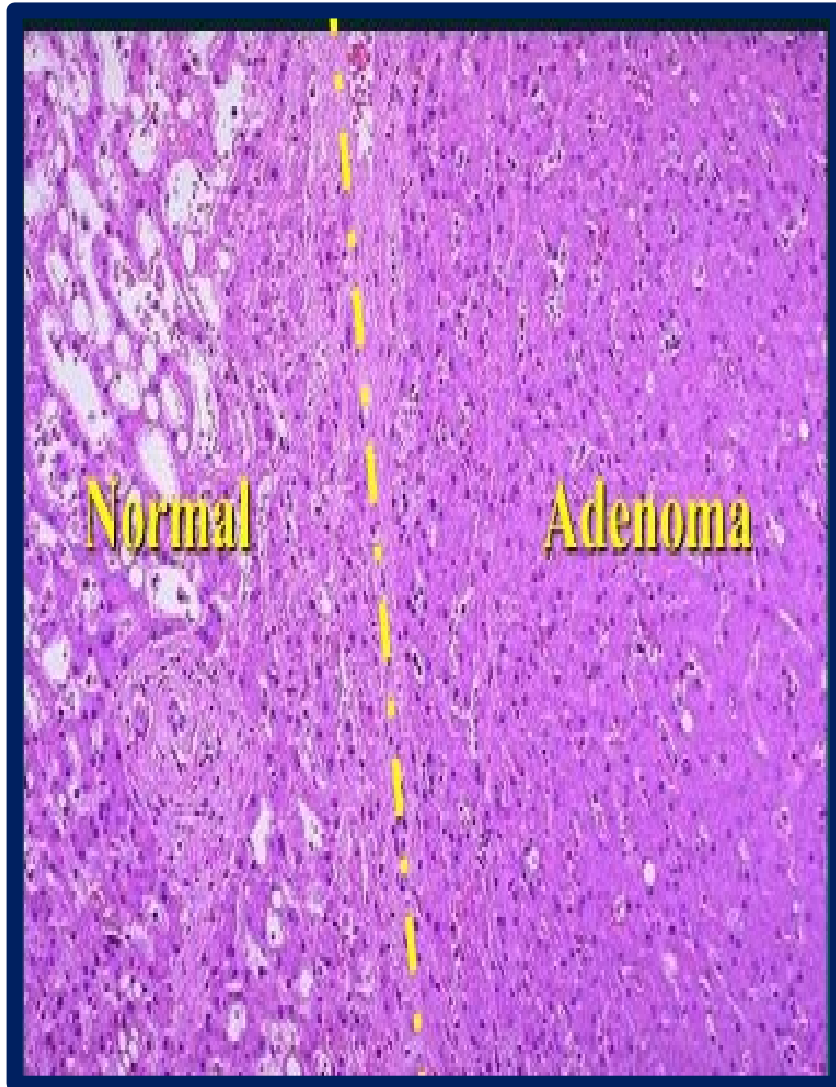
Παθοφυσιολογία – φυσική ιστορία

- **Κλωνικός πολλαπλασιασμός από φυσιολογικά ηπατοκύτταρα**
- Μέγεθος: mm – 30cm (>10cm 30%)
- Συμπτωματικό: 40% (ήπιο άλγος, πυρετός (1/3))
- **Επιπλοκές:**
 - 1.αυτόματη ρήξη ή αιμορραγία (30%, >5cm ?, εξωφυτικά, εγκυμοσύνη, ορμόνες)
 - 2. κακοήθη εκτροπή (5%, άνδρες, >5cm, β-catenin)
- **Μοριακή ταξινόμηση** (μεταλλάξεις σε ογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά γονίδια
(διακριτά ιστολογικά, μοριακά, απεικονιστικά και κλινικά χαρακτηριστικά))

Μορφολογικά χαρακτηριστικά

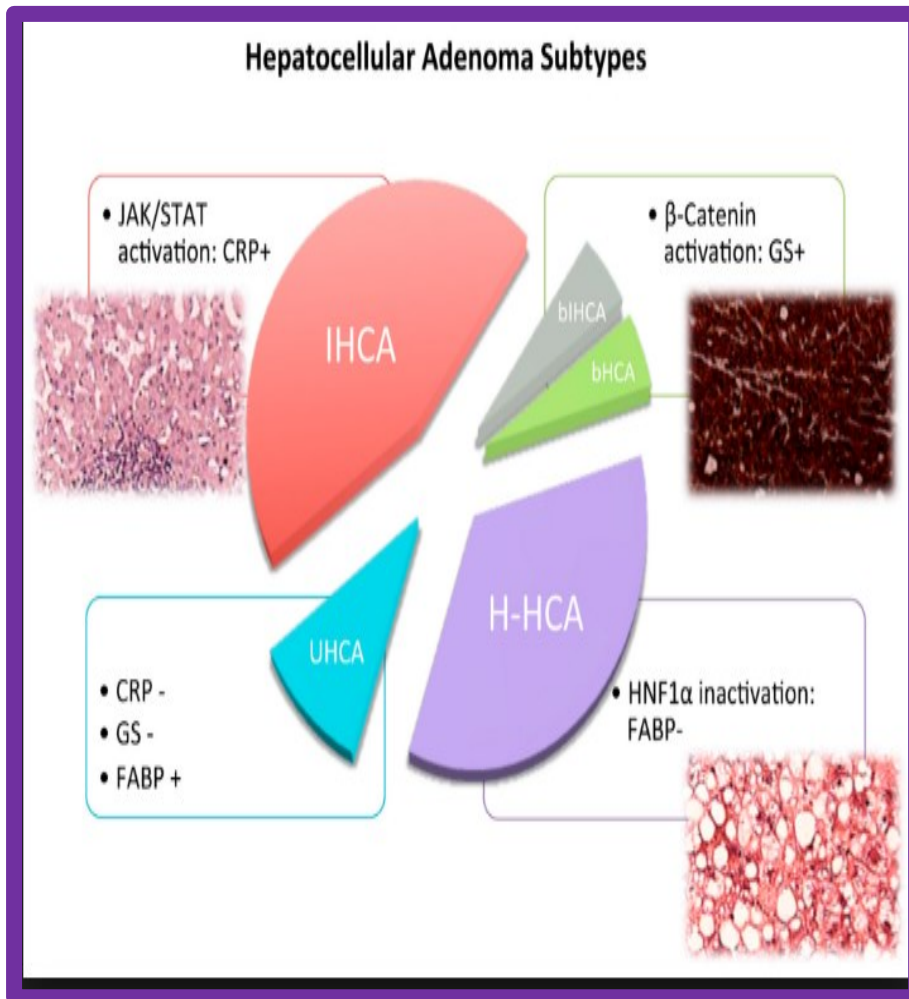


Παθολογοανατομία



- \pm ινώδη κάψα
- Νέκρωση – αιμορραγία
- Καλοήθη ηπατοκύτταρα σε δικτυωτούς σχηματισμούς
- **Απουσία χολαγγείων (Δ/Δ FNH)**
- Απουσία πυλαίων διαστημάτων
- Απουσία ίνωσης
- Περιφερικά μικρά τροφοφόρα αγγεία
- Αυξημένο ενδοκυττάριο λίπος (στεάτωση)

Μοριακή ταξινόμηση HCA



1. H-HCAs:
καταστολή του HNF-1α
(*hepatocyte nuclear factor*)

2. I-HCAs: φλεγμονώδη

β catenin HCAs:

3. b^{ex3} HCA

4. $b^{ex7,8}$ HCA

5. Αταξιλόγητα HCAs

6. *sh*HCAs

H-HCA (30-40%)

Καταστολή HNF1α

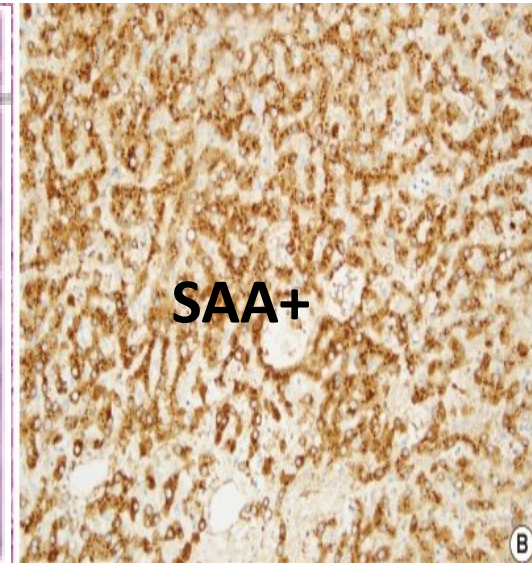
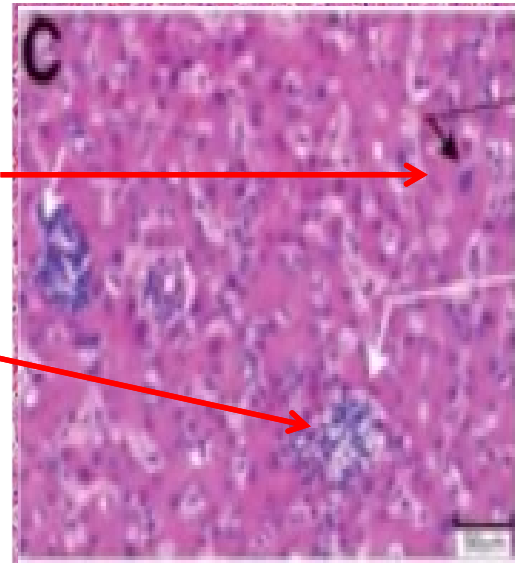
Μεταγραφικός παράγοντας που εμπλέκεται στη διαφοροποίηση των ηπατοκυττάρων & στον έλεγχο του μεταβολισμού της γλυκόζης, της χοληστερόλης & των λιπαρών οξέων

- ✓ Σωματική μετάλλαξη (συνήθως)
- ✓ Γαμετικές μεταλλάξεις (*αδενωμάτωση, MODY3*)

Κλινικά: συνήθως γυναίκες, συσχέτιση με OCPs
όχι επιπλοκές (αιμορραγία/κακοήθεια)

I-HCA: ιστολογία

- ομάδες μικρών αρτηριών
- κυτταρική ατυπία
(υπερχρωματικό πυρήνα)
- φλεγμονώδεις διηθήσεις
- διάταση κολλοειδών
- συχνά στεάτωση
- **CRP (+)** αυξημένη ευαισθησία vs χαμηλά ειδικότητα, **SAA(+)**



I-HCA: επιπλοκές

- Αιμορραγία (++++)
- Κακοήθους εξαλλαγή (?)
- **SOS! mixed tumor b^{ex3} IHCA**
mixed tumor $b^{ex7,8}$ IHCA

β-catenin activated HCA (10 - 20%)

- **β^{ex3}HCA (10-15%): CTNNB1 (exon 3)**
 - Συχνότερο σε άνδρες
 - Παράγοντας κινδύνου: **ανδρογόνα**, οιστρογόνα +/-
 - **Συχνότερη εξέλιξη σε κακοήθεια**
- **β^{ex7,8}HCA (5-10%): CTNNB1 (exon 7/8)**
 - ΔΕ συσχετίζονται με κακοήθη εξαλλαγή
 - Οιστρογόνα +/-

50% συνυπάρχουν μεταλλάξεις JAK/STAT - ΔΕΝ υπάρχουν μεταλλάξεις HFN1α

Διάγνωση HCA

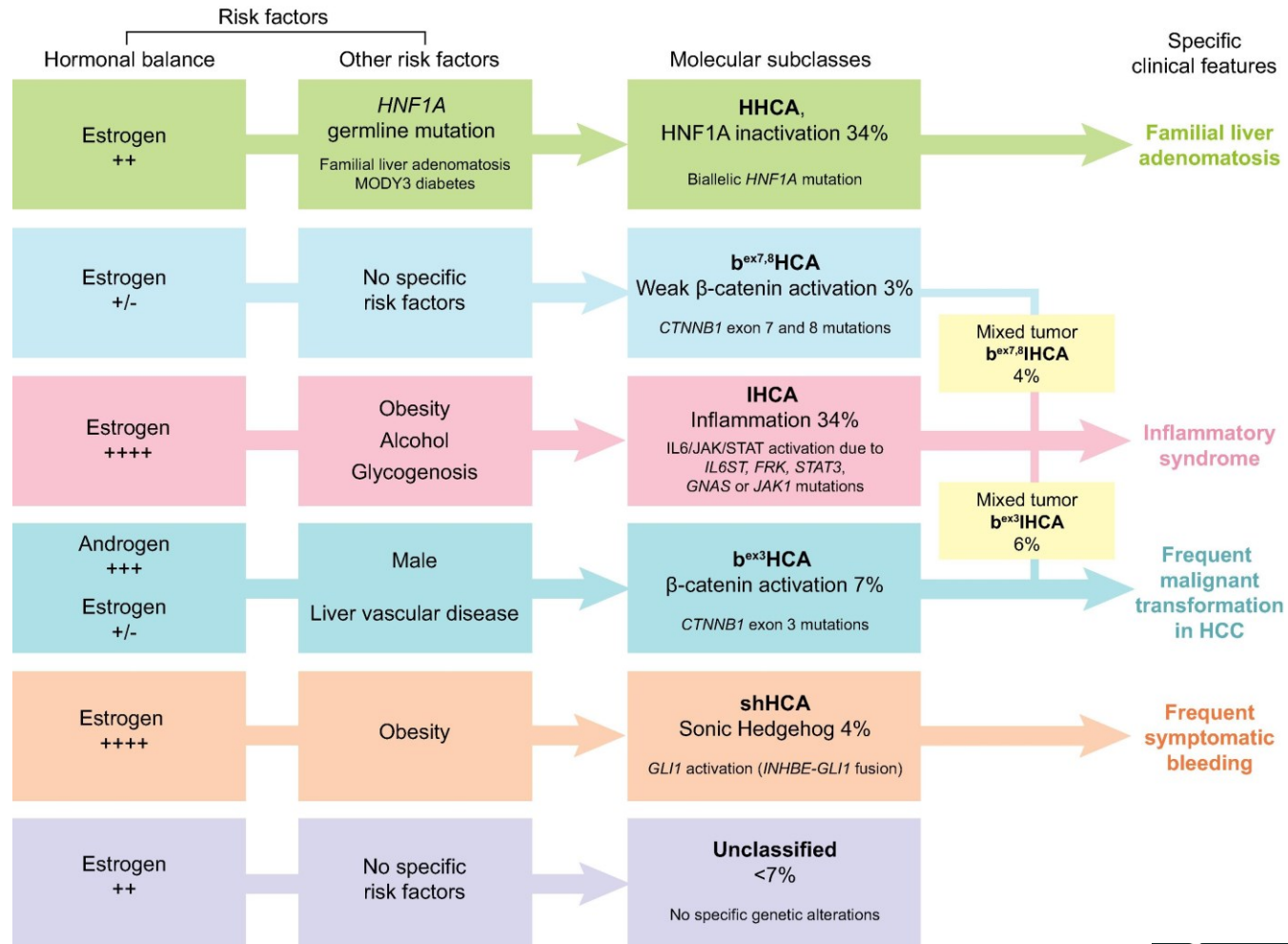
Βασικός στόχος → δ/δ *εστιακή οζώδης υπερπλασία

*πρώιμο ΗΚΚ σε μη κίρρωτικό

Εργαλεία

- ✓ Απεικόνιση: CEUS, CT 4 φάσεων, MRI με ηπατοειδικό σκιαγραφικό – διάγνωση υποτύπων
 - Η-HCA λίπος, Ι-HCA αγγειακές δομές, b-HCA & αταξινόμητα χωρίς συγκεκριμένα χαρακτηριστικά
- ✓ Ιστολογία, ανοσοιστοχημεία, προσδιορισμός γονοτύπου
- ✓ Ρόλος της βιοψίας??

Μοριακοί υπότυποι & παράγοντες κινδύνου – κλινικά χαρακτηριστικά – κίνδυνος επιπλοκών



Ηπατικό αδένωμα & εγκυμοσύνη

Προ εγκυμοσύνης:

HCA<5cm : Διακοπή OCPs, συνήθως υποστροφή, παρακολούθηση)

HCA>5cm : Αναβολή εγκυμοσύνης

Χειρουργική εκτομή

Εναλλακτικά TAE - RFA

Κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης:

HCA<5cm : Διατήρηση κύησης

Παρακολούθηση με u/s ανά μήνα

HCA>5cm : Διατήρηση κύησης

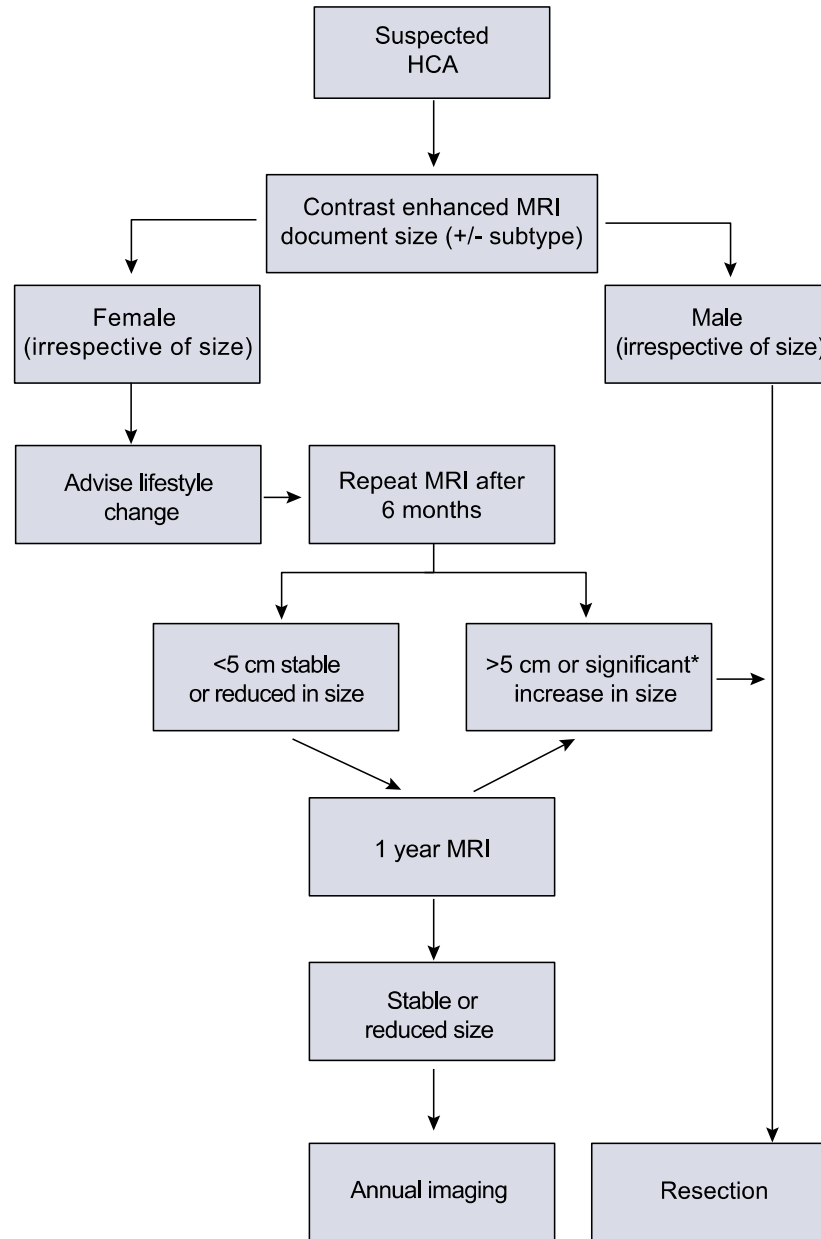
Χειρουργική εκτομή στο 2^ο τρίμηνο

Εναλλακτικά TAE - RFA

Παρακολούθηση / Θεραπεία

- **MRI**: απεικονιστική μέθοδος εκλογής, ταξινόμηση 80% αδενωμάτων, 90% ειδικότητα για H-HCA & I-HCA, όχι β-HCA & U-HCA (EL:II-2, GR:1)
- Lifestyle συστάσεις σε όλους (απώλεια ΣΒ, αντισυλληπτικά) (EL:II-2, GR:1)
- **Χειρουργική εκτομή**: σε όλους τους άνδρες ανεξαρτήτως μεγέθους, και σε β-catenin μετάλλαξη (EL:II-3, GR:2)
- **Γυναίκες**: 6 μήνες επανέλεγχος
 - >5εκ ή αύξηση: εκτομή (EL:II-3, GR:2)
 - <5εκ: επανέλεγχος σε ετήσιως (EL:III, GR:2)
- **Αιμορραγία με αιμοδυναμική αστάθεια**: εμβολισμός (EL:III, GR:2)

EASL CPGs 2016: Management of benign liver tumors



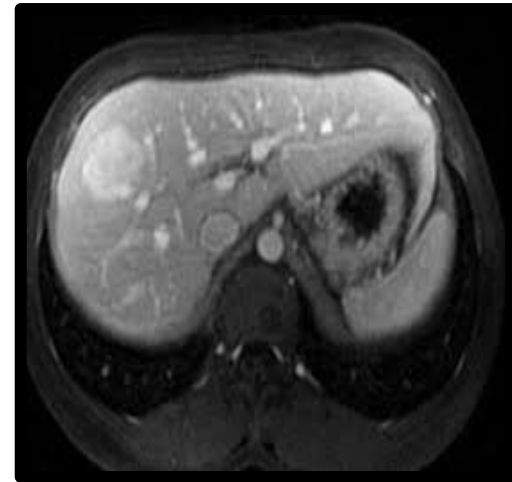
Άνδρας, 40 ετών, γυμναστής, BMI 28

US: εστιακή βλάβη ήπατος 4 cm

MRI: εικόνα συμβατή με αδένωμα δεξιού λοβού 4 cm

Τι θα συστήσετε στον ασθενή σας;

1. Επανάλεγχο σε 6 μήνες με υπερηχογράφημα
2. Απώλεια ΣΒ
3. Βιοψία της βλάβης
4. Χειρουργική εκτομή
5. Πρόκειται για καλοήγη βλάβη και δε χρήζει περαιτέρω ελέγχου



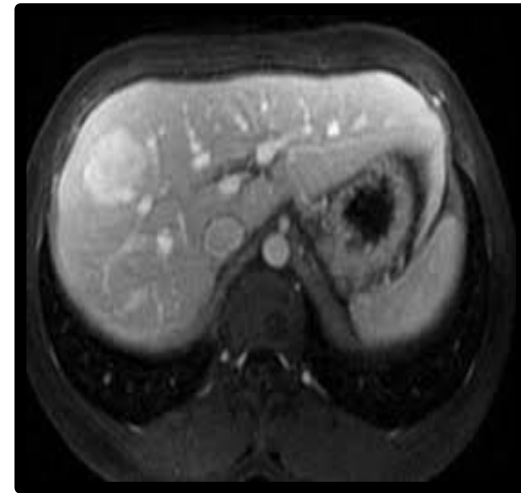
Άνδρας, 40 ετών, γυμναστής, BMI 28

US: εστιακή βλάβη ήπατος 4 cm

MRI: εικόνα συμβατή με αδένωμα δεξιού λοβού 4 cm

Τι θα συστήσετε στον ασθενή σας;

1. Επανελέγχο σε 6 μήνες με υπερηχογράφημα
2. Απώλεια ΣΒ
3. Βιοψία της βλάβης
4. Χειρουργική εκτομή
5. Πρόκειται για καλοήγη βλάβη και δε χρήζει περαιτέρω ελέγχου



Σύνοψη

- Οι **απλές ηπατικές κύστεις** είναι συχνό απεικονιστικό εύρημα και δεν χρήζουν επιτήρηση
- Το **αιμαγγείωμα** είναι ο συχνότερος καλοήθης ηπατικός όγκος
 - Δε χρειάζεται παρακολούθηση ή θεραπεία / Εκτός από τα γιγαντιαία συμπτωματικά αιμαγγειώματα ή σε παρουσία KMS.
- Η **FNH** είναι ο δεύτερος σε συχνότητα καλοήθης όγκος
 - Δε χρειάζεται παρακολούθηση ή θεραπεία, ή διακοπή των OCPs.
 - Σημαντική η δ/δ από το αδένωμα (MRI)
- Το **ηπατοκυτταρικό αδένωμα** είναι σπάνιος καλοήθης ηπατικός όγκος, που συσχετίζεται με τα οιστρογόνα/ανδρογόνα
 - Δυνητικές επιπλοκές: αιμορραγία και κακοήθης εξαλλαγή
 - Διακρίνονται 6 πλέον μοριακοί υπότυποι με διακριτά κλινικά, απεικονιστικά, μοριακά και ιστολογικά χαρακτηριστικά.

Βιβλιογραφία

- European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol*. 2016;65(2):386-98.
- Marrero JA, Ahn J, Rajender Reddy K, Americal College of G. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(9):1328-47; quiz 48.
- Colombo M, Sangiovanni A, and Lencionni R. Benign Liver Tumors. In: Sanyal AJ, Boyer T, Terrault N, Lindor KD. (eds) *Zakim and Boyer's hepatology: a textbook of liver disease*. 7th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p. 720-735
- International Working P. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology*. 1995;22(3):983-93.
- Kaltenbach TE, Engler P, Kratzer W, Oeztuerk S, Seufferlein T, Haenle MM, et al. Prevalence of benign focal liver lesions: ultrasound investigation of 45,319 hospital patients. *Abdom Radiol (NY)*. 2016;41(1):25-32.
- 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(2):197-202.
- Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Della Pina C, Bartolozzi C. Magnetic resonance imaging of liver tumors. *J Hepatol*. 2004;40(1):162-71.
- Bioulac-Sage P, Cubel G, Taouji S, Scoazec JY, Leteurtre E, Paradis V, et al. Immunohistochemical markers on needle biopsies are helpful for the diagnosis of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma subtypes. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(11):1691-9.
- Edmondson HA, Henderson B, Benton B. Liver-cell adenomas associated with use of oral contraceptives. *N Engl J Med*. 1976;294(9):470-2.
- Nault JC, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Hepatocellular benign tumors-from molecular classification to personalized clinical care. *Gastroenterology*. 2013;144(5):888-902.
- Nault JC, Couchy G, Balabaud C, Morcrette G, Caruso S, Blanc JF, et al. Molecular Classification of Hepatocellular Adenoma Associates With Risk Factors, Bleeding, and Malignant Transformation. *Gastroenterology*. 2017;152(4):880-94 e6.