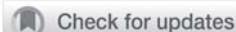




Живот | Abdomen

ISSN 1607-0763 (Print); ISSN 2408-9516 (Online)
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-2019-4-76-85>



Малигнизация гепатоцеллюлярной аденомы

© **Медведева Б.М., Хайцман Д.М.* , Лукьянченко А.Б., Мороз Е.А.**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, Российская Федерация

Гепатоцеллюлярная аденома (ГЦА) – редкая доброкачественная опухоль печени, связанная с моноклональной пролиферацией зрелых гепатоцитов. ГЦА обладают большим спектром генетических и молекулярных характеристик, которые обуславливают их биологическое поведение (в частности, потенциал озлокачествления), однако особенности МРкартины выделены только для двух подтипов (H-HCA и I-ICA). В данной статье представлено клиническое наблюдение малигнизации ГЦА на фоне динамического наблюдения аденоматоза у женщины 58 лет с гепатитом С.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная аденома, малигнизация

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Медведева Б.М., Хайцман Д.М., Лукьянченко А.Б., Мороз Е.А. Малигнизация гепатоцеллюлярной аденомы. *Медицинская визуализация*. 2019; 23 (4): 76–85.
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-2019-4-76-85>

Поступила в редакцию: 04.09.2019. **Принята к печати:** 26.09.2019. **Опубликована online:** 12.12.2019.

Malignant transformation of a hepatocellular adenoma

© **Bela M. Medvedeva, Daria M. Khaitsman*, Alexander B. Lukianchenko, Ekaterina A. Moroz**

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia; 23, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation

Hepatocellular adenoma (HCA) is the uncommon benign liver tumor, which is characterized by monoclonal proliferation of mature hepatocytes. HCAs have many genetic and molecular features that determine their natural behavior (such as malignant transformation), but MRI features are studied just for two subtypes (H-HCA and I-ICA). This article presents clinical case of 58 y.o. woman with hepatitis C, hepatic adenomatosis and malignant transformation of one of multiple HCAs.

Keywords: hepatocellular adenoma, malignant transformation

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The study had no sponsorship.

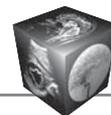
For citation: Medvedeva B.M., Khaitsman D.M., Lukianchenko A.B., Moroz E.A. Malignant transformation of a hepatocellular adenoma. *Medical Visualization*. 2019; 23 (4): 76–85.
<https://doi.org/10.24835/1607-0763-2019-4-76-85>

Received: 04.09.2019. **Accepted for publication:** 26.09.2019. **Published online:** 12.12.2019.

Введение

Гепатоцеллюлярная аденома (ГЦА) – довольно редкое доброкачественное новообразование печени, обусловленное моноклональной пролиферацией зрелых гепатоцитов [1]. В основном ГЦА наблюдаются у женщин среднего возраста (медиана – 38 лет), но изредка встречаются и у мужчин в соотношении 9:1 соответственно [1].

Всплеск заболеваемости ГЦА отмечен в 70-е годы XX века в связи с широким распространением пероральных контрацептивов в странах Запада, применение которых и по сей день является одним из основных этиологических факторов [2]. Помимо перорального приема эстроген- и прогестеронсодержащих препаратов, возникновению аденом печени могут способствовать беремен-



ность, применение анаболических стероидов, наличие сосудистой патологии печени или болезненной накопления (преимущественно гликогенозы I и III типов, тирозинемия), MODY3 [3].

Основными осложнениями ГЦА считаются спонтанные кровоизлияния и малигнизация, последняя характерна для β -катениновых аденом, которые ассоциированы с молодым возрастом, мужским полом и сосудистой патологией печени.

В данном сообщении представлено клиническое наблюдение малигнизации ГЦА у женщины 58 лет.

Клиническое наблюдение

У пациентки Е., 58 лет, при амбулаторном плановом осмотре в 2014 г. был выявлен хронический гепатит С (генотип 1а) с исходом в цирроз печени (Чайлд-Пью А) при титре антител к вирусу гепатита С = $3,52 \cdot 10^3$ мЕд/мл, при этом каких-либо жалоб она не предъявляла.

Перед началом противовирусной терапии пациентка обратилась в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина для исключения опухолевого поражения печени. Была выполнена МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием гепатотропным препаратом Gd-EOB-DTPA. Исследование проведено на высокопольном МР-томографе Siemens MAGNETOM Espree с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Применялись следующие последовательности: T2 HASTEFS (TR/TE 1300/91 мс, толщина среза 6 мм), T1 Vibe FSBH postcontrast (TR/TE 5,43/2,39 мс, толщина среза 3 мм). Диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) выполнялись с параметрами TR/TE 3912,35/84 мс, толщиной среза 3 мм при b-факторах 50, 400, 800 с/мм², на основании которых строились карты измеряемого коэффициента диффузии (ИКД-карты).

По результатам выполненного исследования установлен аденоматоз печени на фоне цирротической трансформации (рис. 1, а, б). Размеры наиболее крупного из узлов в S_{VI} (стрелки) достигали 1,9 × 1,2 см (рис. 1, в-к). При пункционной биопсии этого узла – картина ГЦА.

В последующем пациентка получала противовирусную терапию и по состоянию на 2018 г. титры антител к вирусу гепатита С перестали определяться.

В течение всего периода наблюдения пациентка ежегодно проходила контрольные МРТ-исследования органов брюшной полости, при этом картина аденоматозных изменений в печени оставалась стабильной.

В феврале 2019 г. пациентка стала отмечать слабость и дискомфорт в правом подреберье, по поводу которых она вновь обратилась в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина. При осмотре пациентка нормального питания (индекс массы тела в диапазоне нормальных значений), отмечена умеренная болезненность в правом подреберье во время глубокой пальпации. Биохимический анализ крови: АЛТ 25 ед/л, АСТ 29 ед/л,

общий билирубин 9,6 мкмоль/л, глюкоза 6,2 ммоль/л, креатинин 62 мкмоль/л, лактатдегидрогеназа 321 ед/л. Уровень альфа-фетопротеина (АФП) не превышал верхней границы референтных значений.

При очередном контрольном МРТ-исследовании органов брюшной полости с внутривенным контрастированием гепатотропным препаратом Gd-EOB-DTPA на том же высокопольном томографе Siemens MAGNETOM Espree 1,5 Т выявлено следующее (рис. 2):

1) увеличение размеров одной из наиболее крупных аденом,

2) изменение характера ее контрастирования, что выражалось в активном накоплении контрастного вещества в артериальную фазу и быстрым его вымыванием в последующие фазы,

3) появление признаков ограничения свободной диффузии молекул воды в этой опухоли, а именно гиперинтенсивность ее отображения с различными значениями b-фактора при ее гипоинтенсивности на ИКД-картах.

На основании полученных результатов высказано предположение о малигнизации этой аденомы.

В последующем пациентке дважды выполняли чрезбрюшинную core-биопсию: при первой попытке полученный материал был неинформативен (элементы крови и немногочисленные гепатоциты), при второй – заподозрено наличие высококодифференцированного гепатоцеллюлярного рака.

В марте 2019 г. выполнена резекция S_{VI} печени с лимфодиссекцией гепатодуоденальной связки. Макропрепарат опухоли представлен на рис. 3. Согласно результатам гистологического исследования, удаленный узел имел строение умеренно-дифференцированного гепатоцеллюлярного рака с участками высококодифференцированного (микропрепараты представлены на рис. 4–8).

Обсуждение

ГЦА – это сравнительно редкое доброкачественное новообразование печени, уступающее по распространенности гемангиомам и фокальной нодулярной гиперплазии. В общей популяции ГЦА наблюдается в 0,001–0,004% [4]. По данным J.V. Rooks и соавт., у женщин, длительно принимавших пероральные контрацептивы, аденомы выявляются чаще – 3,4 на 100 000 при сравнении с 1–1,3 на 100 000 женщин, их не принимавших, при этом отмечается прямая корреляция между длительностью приема упомянутых препаратов, частотой возникновения ГЦА и их клиническими проявлениями (жалобами пациентов) [5].

В 2009 г. была опубликована классификация Bordeaux group [6], согласно которой ГЦА подразделяются на 4 молекулярных фенотипа в зависимости от их мутационной вариабельности: вос-

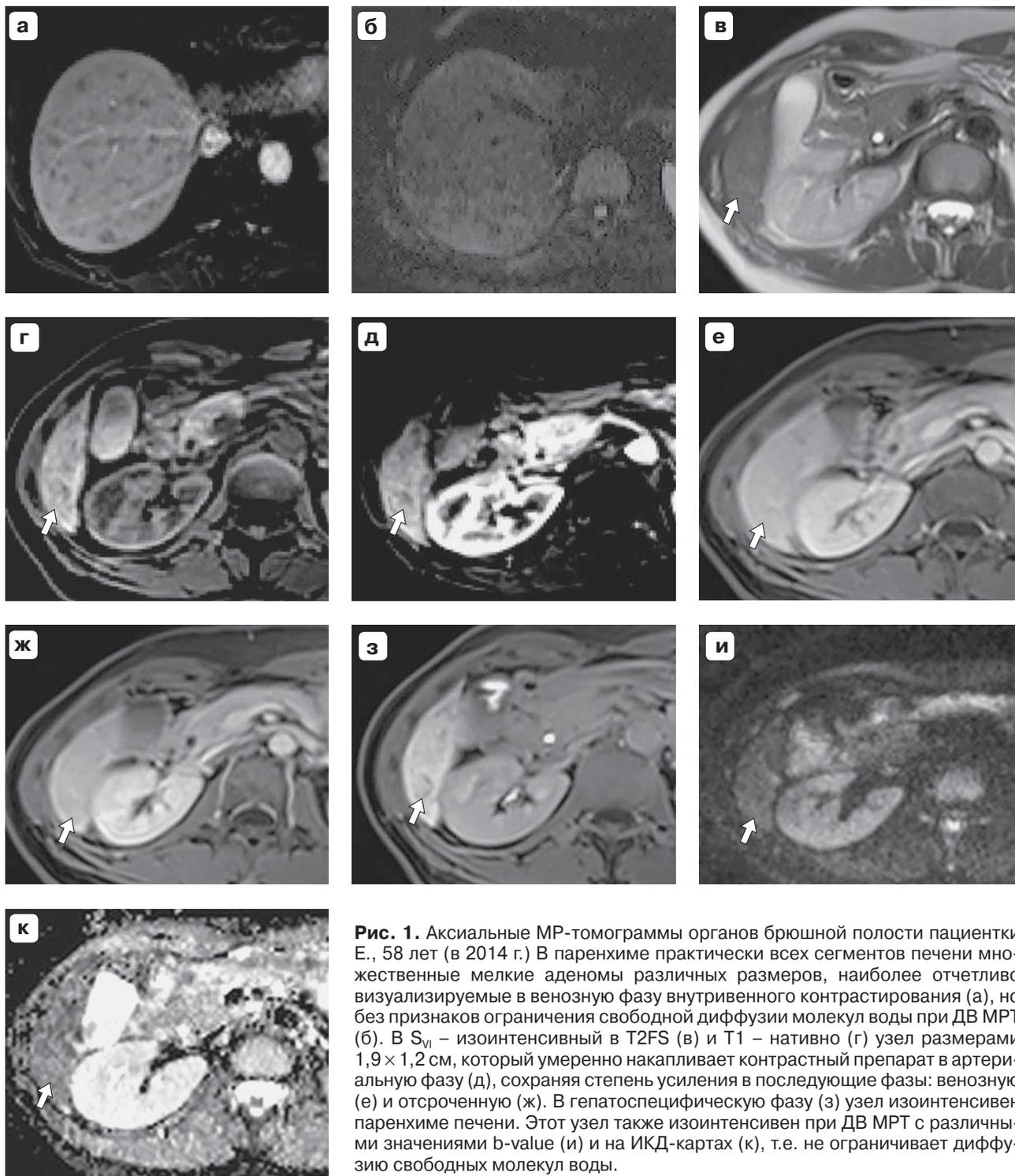


Рис. 1. Аксиальные МР-томограммы органов брюшной полости пациентки Е., 58 лет (в 2014 г.) В паренхиме практически всех сегментов печени множественные мелкие аденомы различных размеров, наиболее отчетливо визуализируемые в венозную фазу внутривенного контрастирования (а), но без признаков ограничения свободной диффузии молекул воды при ДВ МРТ (б). В S_{VI} – изоинтенсивный в T2FS (в) и T1 – нативно (г) узел размерами $1,9 \times 1,2$ см, который умеренно накапливает контрастный препарат в артериальную фазу (д), сохраняя степень усиления в последующие фазы: венозную (е) и отсроченную (ж). В гепатоспецифическую фазу (з) узел изоинтенсивен паренхиме печени. Этот узел также изоинтенсивен при ДВ МРТ с различными значениями b-value (и) и на ИКД-картах (к), т.е. не ограничивает диффузию свободных молекул воды.

Fig. 1. MR-images of the abdomen of the 58-years old woman (year 2014). There are multiple small adenomas in the parenchyma of almost all liver segments, mostly clearly visualized during the venous phase (a) without diffusion restriction (b). The lesion ($1,9 \times 1,2$ cm) of segment VI of the liver is isointense to liver on T2-WI (fatsat) (в) and on pre-contrast T1-WI (г); shows mild enhancement during the arterial phase (д), the venous phase (е) and the delay phase (ж). During the hepatobiliary phase the lesion is isointense to liver (и) and does not restrict diffusion (и, к).

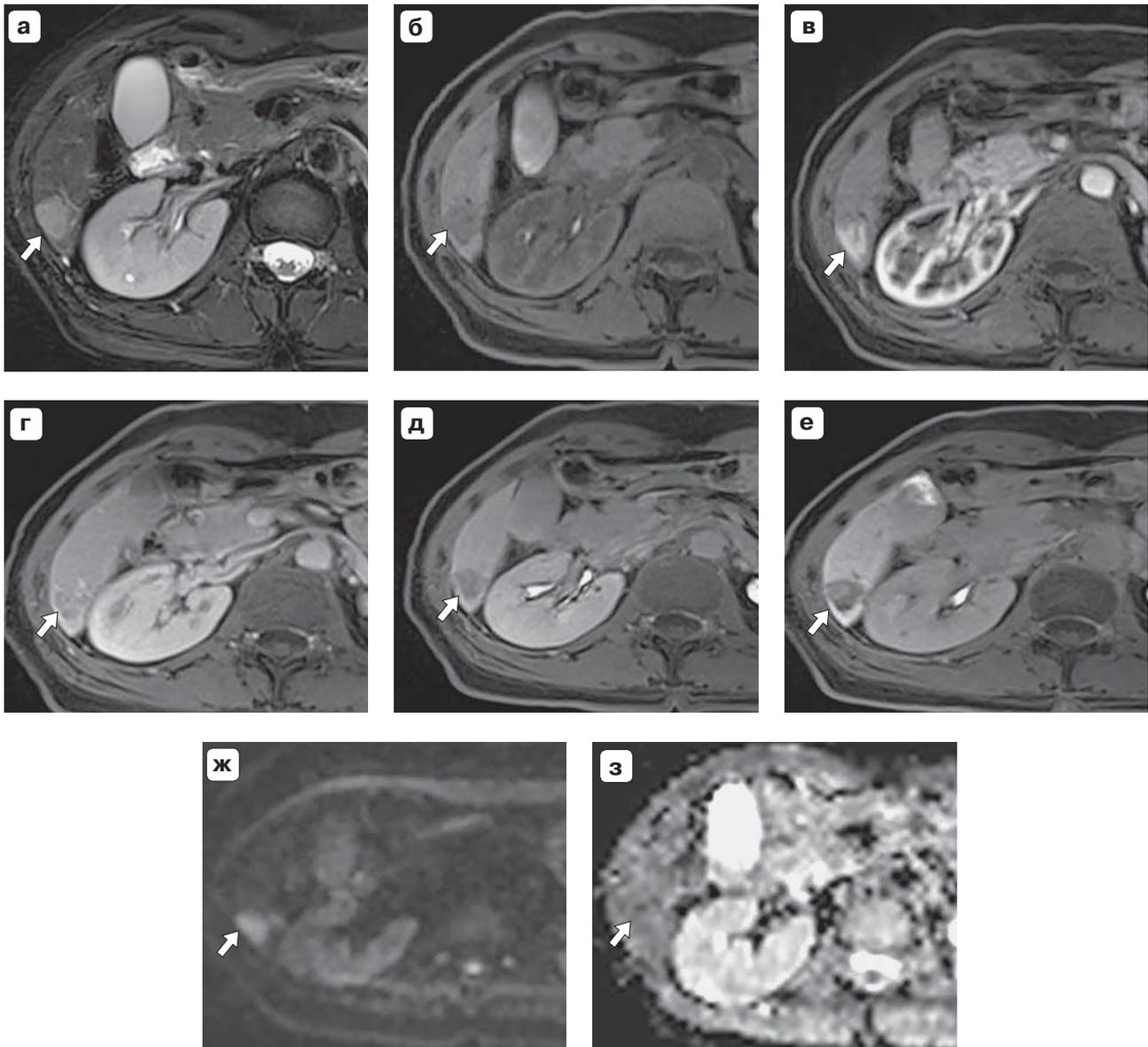


Рис. 2. МР-томограммы органов брюшной полости той же пациентки через 5 лет (в 2019 г.) В S_{VI} отчетливо визуализируется узел размерами 2,4 × 1,5 см, повышенной интенсивности в T2FS (а), гипоинтенсивный в T1-нативно (б). Узел отчетливо накапливает контрастный препарат в артериальную фазу (в) с постепенным его вымыванием к венозной (г), отсроченной (д) и гепатоспецифической (е) фазам, в последней структура очага представляется пестрой. Узел становится гиперинтенсивным при ДВ МРТ с высокими значениями b-value (ж), но гипоинтенсивным на ИКД-картах (з), т.е. ограничивает диффузию свободных молекул воды.

Fig. 2. MR-images of the abdomen of the same woman after five years (year 2019). The lesion (2.4 × 1.5 cm) of segment VI of the liver is hyperintense to liver on T2-WI (FatSat) (а) and hypointense on pre-contrast T1-WI (б); shows increased enhancement during the arterial phase (в) with wash-out during the venous phase (г) and the delay phase (д). During the hepatobiliary phase (е) it shows inhomogeneous enhancement and restricted diffusion (ж–з).



Рис. 3. Макропрепарат. Фрагмент ткани печени размерами $5 \times 3 \times 2,5$ см, на расстоянии 1 см от ближайшего края резекции в ткани печени узел белесоватого цвета с четкими границами размерами $1,5 \times 1,5$ см, частично дольчатого строения; ткань печени по периферии желтоватая однородная.

Fig. 3. The surgery specimen. The liver tissue fragment ($5 \times 3 \times 2.5$ cm) from 10 mm of the resection margin there is the whitish well-defined lesion 1.5×1.5 cm with particularly lobed structure.

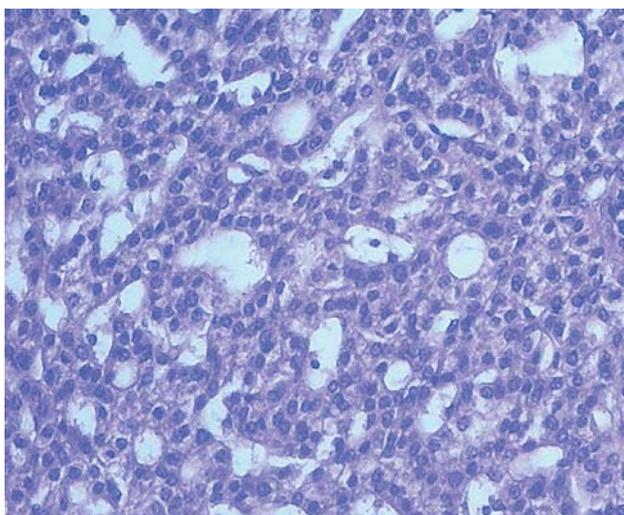


Рис. 4. Гепатоцеллюлярный рак, участки высокой степени дифференцировки. $\times 200$, окраска гематоксилином и эозином.

Fig. 4. HCC, highly differentiated spots. $\times 200$, H-E.

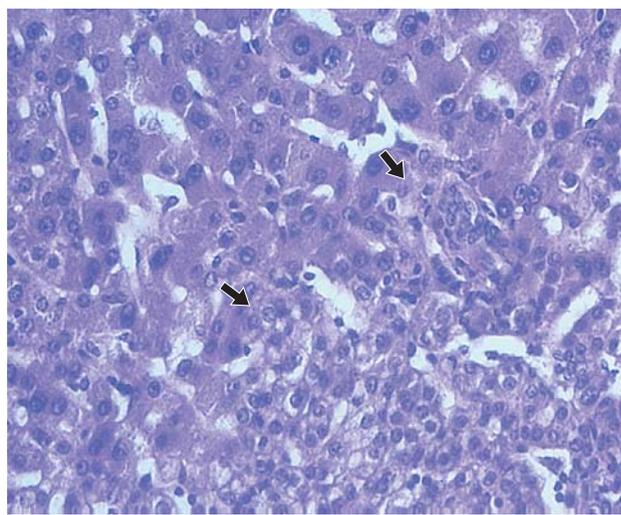


Рис. 5. Граница между опухолью (отмечена стрелками) и нормальной паренхимой печени неотчетливая. $\times 200$, окраска гематоксилином и эозином.

Fig. 5. The border between the lesion (arrows) and the normal liver tissue is not clearly seen. $\times 200$, H-E.

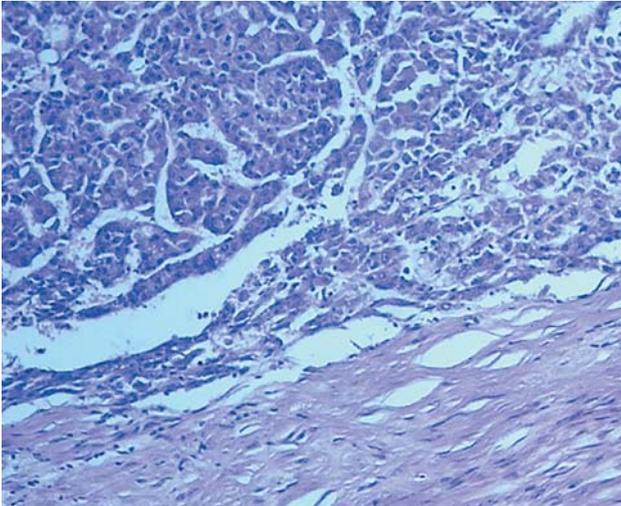


Рис. 6. Гепатоцеллюлярный рак умеренной степени дифференцировки, трабекулярный вариант, опухоль окружена соединительнотканной псевдокапсулой. ×100, окраска гематоксилином и эозином.

Fig. 6. HCC, moderately differentiated spots; the tumor is surrounded by pseudocapsule. ×100, H-E.

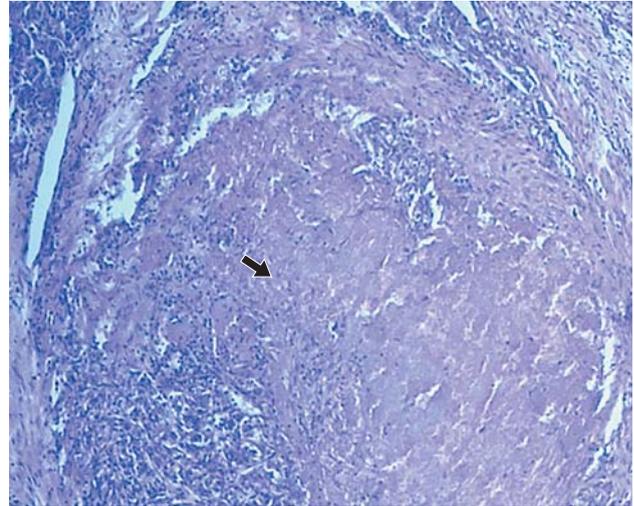


Рис. 7. Гепатоцеллюлярный рак умеренной степени дифференцировки, трабекулярный вариант, в центре – очаг некроза (отмечен стрелкой). ×100, окраска гематоксилином и эозином.

Fig. 7. HCC, moderately differentiated spots, trabecular type; the necrosis area is in the center (arrow). ×100, H-E.

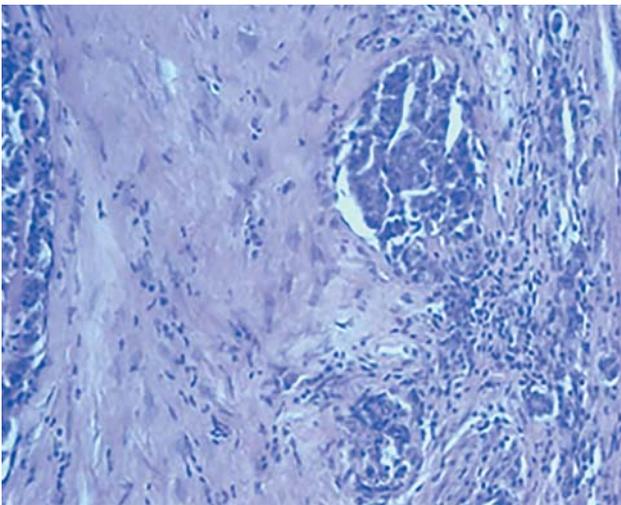
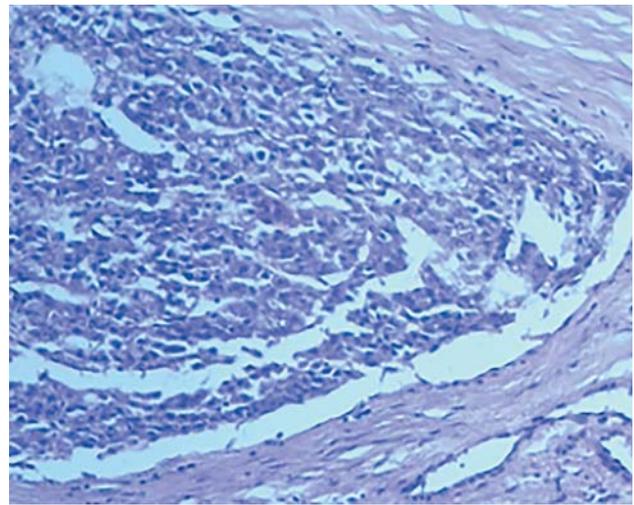


Рис. 8. В просвете сосудов (венозного типа) опухолевые эмболы. ×100, окраска гематоксилином и эозином.

Fig. 8. Blood (venous type) vessel tumor emboli. ×100, H-E.





палительные (I-HCA) и β -катениновые (β -HCA) аденомы, аденомы с мутированным ядерным фактором гепатоцитов 1- α (H-HCA) и неклассифицируемые (U-HCA). Данная классификация основана на результатах генетических, гистологических и иммуногистохимических исследований с учетом взаимосвязей с полом и возрастом пациентов, предрасполагающими заболеваниями и прогнозом болезни.

Полученные данные отражены в последней редакции Клинических рекомендаций по ведению пациентов с доброкачественными опухолями печени Европейской ассоциации по изучению болезней печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) от 2016 г. [7].

В настоящее время количество и характер молекулярных фенотипов ГЦА пересматриваются, в частности, был добавлен новый подтип "Sonic Hedgehog" (sh-HCA), а β -катениновые ГЦА подразделены на 2 категории в зависимости от того, в каком экзоне CTNNB1 (ген, кодирующий белок β -катенин) произошла мутация: в 3-м (β -catenin mutated HCA exon 3, b^{ex3}HCA) или в 7/8-м (β -catenin mutated HCA exon 7/8, b^{ex7,8}HCA). Кроме того, в литературе представлены сведения об аргининосукцинатсинтетазе 1 (ACCS1)-позитивных ГЦА (argininosuccinatesynthase 1 (ASS1)-positive HCA) [8].

По литературным данным, вероятность малигнизации ГЦА составляет от 4 до 8%. Для характеристики данных новообразований обычно используются соответствующие морфологические критерии: 1) клеточная атипия – вариабельность размера клеток и ядра, 2) увеличение количества клеточных пластин, 3) наличие псевдожелезистых структур, 4) аномальная сеть ретикулиновых волокон, 5) накопление пигмента (желчный пигмент, липофусцин) [9]. Самой высокой склонностью к малигнизации обладают b^{ex3}HCA и их комбинация с I-HCA [10].

В большинстве публикаций описания МРТ-проявлений ГЦА представлены довольно обобщенно, несмотря на различие их морфологических и иммуногистохимических характеристик. Указывается, что интенсивность отображения ГЦА на T1-и T2-томограммах зависит от наличия макроскопического жира и продуктов деградации гемоглобина. Отмечается, что характер контрастирования в артериальную фазу гомогенный или гетерогенный, но с последующим вымыванием (так называемый pseudowash-out), чаще в отсроченную фазу. При использовании гепатотропных контрастных препаратов узлы ГЦА в гепатоспецифическую фазу представляются гипоинтенсивными [11–13].

В текущий период времени в литературе не представлены особенности МРТ-отображения каждого из фенотипов ГЦА. Согласно опубликованному обобщенным данным, они выделены лишь для подтипов H-HCA и I-HCA (см. таблицу) [14, 15].

Согласно данным отдельных авторов, подтип HCA может имитировать высокодифференцированный гепатоцеллюлярный рак как по характеру контрастирования (интенсивное усиление в артериальную фазу и быстрое вымывание в венозную), так и морфологически [16].

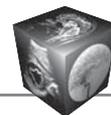
Большинство ГЦА гипоинтенсивны в гепатоспецифическую фазу (относительно окружающей паренхимы печени), однако некоторые из них могут частично удерживать гепатотропный контрастный препарат, что и было выявлено в представленном нами наблюдении.

По данным E. Reizine и соавт., подтипы I-HCA и b-HCA/b-IHCA могут сохранять свою гиперинтенсивность в гепатоспецифическую фазу. Данный феномен обусловлен гиперэкспрессией на поверхности гепатоцитов транспортного полипептидного анионного транспортера OATP1B/3, являющейся предиктором малигнизации [17–19].

Таблица. Особенности отображения подтипов ГЦА (I-HCA и I-ICA) при МРТ с внутривенным контрастированием гепатотропными контрастными препаратами

Table. The MRI features of HCAs (I-HCA and I-ICA) using hepatobiliary-specific contrast agents

Фенотип ГЦА	T1-изображения	T2-изображения	Особенности контрастирования
H-HCA	Гипоинтенсивность отображения узла в протоколах T1 out-of-phase или T1 FatSat	В протоколах FatSat – различные варианты отображения: повышенная, гипо- или изоинтенсивность	Умеренно выраженное усиление узла в артериальную фазу с последующим вымыванием (pseudo wash-out)
I-ICA	Гипоинтенсивность отображения узла в протоколах T1 out-of-phase или T1 FatSat	Выраженная гиперинтенсивность – диффузная или в виде ободка = симптом "атолла"	Выраженное усиление узла в артериальную фазу с последующим удержанием степени контрастирования



Разнообразие особенностей контрастирования разными фенотипами ГЦА может значительно затруднять их дифференциальную диагностику с другими доброкачественными новообразованиями печени, в частности с фокальной нодулярной гиперплазией, что может потребовать морфологической верификации [20].

Заключение

Гепатоцеллюлярная аденома – редкое доброкачественное новообразование печени со склонностью к спонтанным кровоизлияниям, некрозам и малигнизации. Последняя характерна для β-катениновой аденомы – молекулярного подтипа, связанного с мутацией гена, кодирующего белок β-катенин с мутацией в экзоне 3. Данный подтип чаще встречается у молодых мужчин с сосудистой патологией печени.

На сегодня МРТ-семиотические признаки, характерные для β-катениновой аденомы, в литературе не описаны, более того, этот подтип опухоли может быть представлен в комбинированном варианте с воспалительным подтипом (I-HCA), имитируя его при лучевых методах диагностики.

Как было упомянуто выше, малигнизация ГЦА наиболее характерна для молодых мужчин, однако мы наблюдали пациентку 58 лет с аденоматозом печени на фоне конкурирующего заболевания – хронического гепатита С. Несмотря на адекватное наблюдение пациентки, закрепленное в рекомендациях EASL [7], которое подразумевает частоту выполнения МРТ органов брюшной полости с контролем размеров аденомы, стоит обращать внимание и на его характеристики.

В нашем наблюдении увеличение размеров одного из ранее выявленных аденоматозных узлов, изменение особенностей его контрастирования при динамическом наблюдении и гиперинтенсивность его отображения при диффузионно-взвешенной (ДВ) МРТ (т.е. появление признаков ограничения свободной диффузии молекул воды) позволили нам заподозрить малигнизацию данного узла, что и было подтверждено морфологически.

Участие авторов

Медведева Б.М. – анализ и интерпретация полученных данных, редактирование текста, создание опубликованной работы, утверждение окончательного варианта статьи.

Хайцман Д.М. – анализ и интерпретация полученных данных, написание и редактирование текста, создание опубликованной работы, утверждение окончательного варианта статьи.

Лукиянченко А.Б. – редактирование текста, создание опубликованной работы, утверждение окончательного варианта статьи.

Мороз Е.А. – редактирование текста, создание патоморфологических иллюстрация, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' participation

Medvedeva B.M. – analysis and interpretation of the obtained data, text editing, creation of the published work, approval of the final version of the article.

Khaitzman D.M. – analysis and interpretation of the obtained data, writing text, text editing, creation of the published work, approval of the final version of the article.

Lukianchenko A.B. – text editing, creation of the published work, approval of the final version of the article.

Moroz E.A. – text editing, creation of pathomorphological pictures, approval of the final version of the article.

Список литературы

1. Nault J.C., Bioulac-Sage P., Zucman-Rossi J. Hepatocellular benign tumours – from molecular classification to personalized clinical care. *Gastroenterology*. 2013;144: 888–902. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.032>
2. Baum J.K., Bookstein J.J., Holtz F., Klein E.W. Possible association between benign hepatomas and oral contraceptives. *Lancet*. 1973; 302: 926–929. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(73\)92594-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(73)92594-4)
3. Calderaro J., Labruno P., Morcrette G., Rebouissou S., Franco D., Prévot S., Quaglia A., Bedossa P., Libbrecht L., Terracciano L., Smit G.P., Bioulac-Sage P., Zucman-Rossi J. Molecular characterization of hepatocellular adenomas developed in patients with glycogen storage disease type I. *J. Hepatol*. 2013; 58: 350–357. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.09.030>
4. Bonder A., Afdhal N. Evaluation of liver lesions. *Clin. Liver Dis*. 2012; 16: 271–283. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2012.03.001>
5. Rooks J.B., Ory H.W., Ishak K.G., Strauss L.T., Greenspan J.R., Hill A.P., Tyler C.W. Jr. Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *JAMA*. 1979; 242 (7): 644–648.
6. Bioulac-Sage P., Laumonier H., Couchy G., Le Bail B., Sa Cunha A., Rullier A., Laurent C., Blanc J.F., Cubel G., Trillaud H., Zucman-Rossi J., Balabaud C., Saric J. Hepatocellular Adenoma Management and Phenotypic Classification: the Bordeaux Experience. *Hepatology*. 2009; 50 (2): 481–489. <https://doi.org/10.1002/hep.22995>
7. EASL CPG benign liver tumours. *J. Hepatol*. 2016; 65: 386–398. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.001>
8. Choi W-T., Kakar S. Atypical Hepatocellular Neoplasms: Review of Clinical, Morphologic, Immunohistochemical, Molecular, and Cytogenetic Features. *Adv. Anat. Pathol*. 2018; 25 (4): 254–262. <https://doi.org/10.1097/PAP.000000000000189>
9. Sempoux C., Balabaud C., Bioulac-Sage P. Malignant transformation of hepatocellular adenoma. *Hepatic Oncol*. 2014; 1: 421–431. <https://doi.org/10.2217/hep.14.14>
10. Rebouissou S., Franconi A., Calderaro J., Letouzé E., Imbeaud S., Pilati C., Nault J.C., Couchy G., Laurent A., Balabaud C., Bioulac-Sage P., Zucman-Rossi J. Genotype-



- phenotype correlation of CTNNB1 mutations reveals different β -catenin activity associated with liver tumor progression. *Hepatology*. 2016; 64 (6): 2047–2061. <https://doi.org/10.1002/hep.28638>
11. Brant W.E. Brant and Helms' Fundamentals of Diagnostic Radiology 5ed. Wolters Kluwer; 2007; 2231 p.
 12. Braga L., Altun E., Armao D., Semelka RC. Abdominal-pelvic MRI. 4ed. Wiley-Blackwell; 2016; Chapter 2, 90: 92–93.
 13. Harisinghani M.G., Mueller P.R. Teaching Atlas of Abdominal Imaging. Thieme. 2009; 11,12 p.
 14. 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. <https://doi.org/10.1002/hep.22417>
 15. van Aalten S.M., Thomeer M.G., Terkivatan T., Dwarkasing R.S., Verheij J., de Man R.A., Ijzermans J.N. Hepatocellular adenomas: correlation of MR imaging findings with pathologic subtype classification. *Radiology*. 2011; 261: 172–181. <https://doi.org/10.1148/radiol.11110023>
 16. Лукьянченко А.Б., Медведова Б.М. Современные возможности лучевой диагностики гепатоцеллюлярных аденом (обзор литературы и собственные наблюдения). *Медицинская визуализация*. 2013; 1, 33–43.
 17. Dharmana H., Saravana-Bawan S., Girgis S., Low G. Hepatocellular adenoma: imaging review of the various molecular subtypes. *Clin. Radiol*. 2017; 72: 276–285. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2016.12.020>
 18. Reizine E., Ronot M., Pigneur F., Purcell Y., Mulé S., Dioguardi Burgio M., Calderaro J., Amaddeo G., Laurent A., Vilgrain V., Luciani A. Iso- or hyperintensity of hepatocellular adenomas on hepatobiliary phase does not always correspond to hepatospecific contrast-agent uptake: importance for tumor subtyping. *Eur. Radiol*. 2019; 29 (7): 3791–3801. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06150-7>
 19. Sciarra A., Schmidt S., Pellegrinelli A., Maggioni M., Dondossola D., Pasquier J., Cigala C., Tosi D., Halkic N., Bulfamante G., Viale G., Bosari S., Balabaud C., Bioulac-Sage P., Sempoux C. OATP1/B3 and MRP3 expression in hepatocellular adenoma predicts Gd-EOB-DTPA uptake and correlates with risk of malignancy. *Liver Int*. 2019; 39 (1): 158–167. <https://doi.org/10.1111/liv.13964>
 20. Guo Y., Li W., Xie Z., Zhang Y., Fang Y., Cai W., Hong G. Diagnostic Value of Gd-EOB-DTPA-MRI for Hepatocellular Adenoma: A Meta-Analysis. *J. Cancer*. 2017; 8 (7): 1301–1310. <https://doi.org/10.7150/jca.17778>
- disease type I. *J. Hepatol*. 2013; 58: 350–357. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.09.030>
4. Bonder A., Afdhal N. Evaluation of liver lesions. *Clin. Liver Dis*. 2012; 16: 271–283. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2012.03.001>
 5. Rooks J.B., Ory H.W., Ishak K.G., Strauss L.T., Greenspan J.R., Hill A.P., Tyler C.W. Jr. Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *JAMA*. 1979; 242 (7): 644–648.
 6. Bioulac-Sage P., Laumonier H., Couchy G., Le Bail B., Sa Cunha A., Rullier A., Laurent C., Blanc J.F., Cubel G., Trillaud H., Zucman-Rossi J., Balabaud C., Saric J. Hepatocellular Adenoma Management and Phenotypic Classification: the Bordeaux Experience. *Hepatology*. 2009; 50 (2): 481–489. <https://doi.org/10.1002/hep.22995>
 7. EASL CPG benignliver tumours. *J. Hepatol*. 2016; 65: 386–398. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.001>
 8. Choi W-T., Kakar S. Atypical Hepatocellular Neoplasms: Review of Clinical, Morphologic, Immunohistochemical, Molecular, and Cytogenetic Features. *Adv. Anat. Pathol*. 2018; 25 (4): 254–262. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000189>
 9. Sempoux C., Balabaud C., Bioulac-Sage P. Malignant transformation of hepatocellular adenoma. *Hepatic Oncol*. 2014; 1: 421–431. <https://doi.org/10.2217/hep.14.14>
 10. Rebouissou S., Franconi A., Calderaro J., Letouzé E., Imbeaud S., Pilati C., Nault J.C., Couchy G., Laurent A., Balabaud C., Bioulac-Sage P., Zucman-Rossi J. Genotype-phenotype correlation of CTNNB1 mutations reveals different β -catenin activity associated with liver tumor progression. *Hepatology*. 2016; 64 (6): 2047–2061. <https://doi.org/10.1002/hep.28638>
 11. Brant W.E. Brant and Helms' Fundamentals of Diagnostic Radiology 5ed. Wolters Kluwer; 2007; 2231 p.
 12. Braga L., Altun E., Armao D., Semelka RC. Abdominal-pelvic MRI. 4ed. Wiley-Blackwell; 2016; Chapter 2, 90: 92–93.
 13. Harisinghani M.G., Mueller P.R. Teaching Atlas of Abdominal Imaging. Thieme. 2009; 11,12 p.
 14. 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. <https://doi.org/10.1002/hep.22417>
 15. van Aalten S.M., Thomeer M.G., Terkivatan T., Dwarkasing R.S., Verheij J., de Man R.A., Ijzermans J.N. Hepatocellular adenomas: correlation of MR imaging findings with pathologic subtype classification. *Radiology*. 2011; 261: 172–181. <https://doi.org/10.1148/radiol.11110023>
 16. Lukianchenko A.B., Medvedeva B.M. The current approaches to the diagnosis of hepatocellular adenomas (literature review and clinical cases). *Medical Visualization*. 2013; 1: 33–43. (In Russian)
 17. Dharmana H., Saravana-Bawan S., Girgis S., Low G. Hepatocellular adenoma: imaging review of the various molecular subtypes. *Clin. Radiol*. 2017; 72: 276–285. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2016.12.020>
 18. Reizine E., Ronot M., Pigneur F., Purcell Y., Mulé S., Dioguardi Burgio M., Calderaro J., Amaddeo G., Laurent A., Vilgrain V., Luciani A. Iso- or hyperintensity of hepatocellular adenomas on hepatobiliary phase does not always correspond to hepatospecific contrast-agent uptake: importance for tumor subtyping. *Eur. Radiol*. 2019; 29 (7): 3791–3801. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06150-7>

References

1. Nault J.C., Bioulac-Sage P., Zucman-Rossi J. Hepatocellular benign tumours – from molecular classification to personalized clinical care. *Gastroenterology*. 2013;144: 888–902. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.032>
2. Baum J.K., Bookstein J.J., Holtz F., Klein E.W. Possible association between benign hepatomas and oral contraceptives. *Lancet*. 1973; 302: 926–929. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(73\)92594-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(73)92594-4)
3. Calderaro J., Labrune P., Morcrette G., Rebouissou S., Franco D., Prévot S., Quaglia A., Bedossa P., Libbrecht L., Terracciano L., Smit G.P., Bioulac-Sage P., Zucman-Rossi J. Molecular characterization of hepatocellular adenomas developed in patients with glycogen storage



19. Sciarra A., Schmidt S., Pellegrinelli A., Maggioni M., Dondossola D., Pasquier J., Cigala C., Tosi D., Halkic N., Bulfamante G., Viale G., Bosari S., Balabaud C., Bioulac-Sage P., Sempoux C. OATPB1/B3 and MRP3 expression in hepatocellular adenoma predicts Gd-EOB-DTPA uptake and correlates with risk of malignancy. *Liver Int.* 2019; 39 (1): 158–167. <https://doi.org/10.1111/liv.13964>
20. Guo Y., Li W., Xie Z., Zhang Y., Fang Y., Cai W., Hong G. Diagnostic Value of Gd-EOB-DTPA-MRI for Hepatocellular Adenoma: A Meta-Analysis. *J. Cancer.* 2017; 8 (7): 1301–1310. <https://doi.org/10.7150/jca.17778>

Для корреспонденции*: Хайцман Дарья Михайловна – 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, ФГБУ “НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина” Минздрава России. Тел.: +7-916-251-55-52. E-mail: d.khaitsman@gmail.com

Медведева Бэла Михайловна – доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник рентгенодиагностического отделения НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ “НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина” Минздрава России, Москва. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1779-003X>.

Хайцман Дарья Михайловна – ординатор лаборатории интервенционной радиологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ “НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина” Минздрава России, Москва. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3429-3708>.

Лукьянченко Александр Борисович – доктор мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник рентгенодиагностического отделения НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ “НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина” Минздрава России, Москва. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7021-6419>.

Мороз Екатерина Анатольевна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник патологоанатомического отделения отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НИИ клинической онкологии имени Н.Н. Трапезникова ФГБУ “НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина” Минздрава России, Москва. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3565-4058>.

Contact*: Daria M. Khaitzman – 115478, Moscow, Kashirskoe shosse, 24, N.N. Blokhin National Medical Research Center of oncology. Phone: +7-916-251-55-52. E-mail: d.khaitsman@gmail.com

Bela M. Medvedeva – Dr. of Sci. (Med.), lead researcher, Diagnostic Radiology department of the Research Institute of Clinical and Experimental radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of oncology, Moscow. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1779-003X>.

Daria M. Khaitzman – resident of the interventional radiology laboratory of the Research Institute of Clinical and Experimental radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of oncology, Moscow. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3429-3708>.

Alexander B. Lukianchenko – Dr. of Sci. (Med.), Professor, lead researcher, Diagnostic Radiology department of the Research Institute of Clinical and Experimental radiology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of oncology, Moscow. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7021-6419>.

Ekaterina A. Moroz – Cand. of Sci. (Med.), senior researcher, Pathology department of N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical oncology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of oncology, Moscow. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3565-4058>.