Focal Nodular Hyperplasia and Hepatic Adenoma

고신대학교 의과대학 내과학교실

윤 병 철

Liver tumors are often asymptomatic. The widespread use of high-resolution imaging modalities has increased the detection of liver lesions. Although some of these incidentally detected masses are malignant, most are benign and must be included in the differential diagnosis. Focal nodular hyperplasia (FNH) and hepatic adenoma (HA) represent the most frequent non-vascular benign liver tumors. The management of these benign tumors ranges from conservative to aggressive, depending on the nature of the lesions. Deciding on the most adequate management requires a reliable diagnosis, and also demands good understanding in the etiology of the disorder and its pathological behavior. In this paper focuses on the epidemiology, natural history and management of FNH and HA.

Key words: Focal nodular hyperplasia; Hepatic adenoma; Benign liver tumor

서 론

간종양은 흔히 무증상이거나 증상이 거의 없으므로 우연하게 발견되는 경우가 흔하다. 최근 건강 검진의 증가와 영상의학 기술의 발달로 간결절의 발견 빈도가 증가되고 있다. 이러한 간결절은 악성 종양이나 전암성 병변, 양성 결절일 수 있다. 이 결절들에 대하여 적절한 치료를 결정하기 위해서는 정확하게 진단뿐만 아니라 이 질환에 대한 발생 원인과 병리학적 성질에 대한 적절한 이해가 필요하다. 악성 종양과 양성 종양을 구분하는 것도 중요하지만 다양한 양성 병변을 정확하게 구분하는 것은 적절한 치료를 선택하는 것에 중요하다.

이 연제에서는 양성 간종양 중 국소결절과형성(FNH, Focal nodular hyperplasia)와 간샘종(HA, Hepatic adenoma)의 역학, 자연경과 및 치료 등에 중점을 두어 임상적 관점에서 설명하고자 한다.

국소결절과형성

1. 역학

FNH는 간혈관종 다음으로 흔한 양성 간종양으로 전체 원발성 간종양 중 8%를 차지한다. FNH는 간

샘종에 비하여 3-10배 정도 흔하며 유병률은 성인에서 0.4-2.6%로 알려져 있다.^{1,2} 남녀 구분 없이 모든 연령에서 발생가능하나 20-50세의 여자에서 가장 흔하게 발견된다. 여자에서 흔하게 발생하나 남녀비의 보고는 연구 방법에 따라 2:1에서 12:1까지 다양하게 보고되고 있다.³⁻⁵

성인을 대상으로 한 영상 연구에서 단독 병변은 주로 우측간에 위치하며 약 20%에서 2-5개의 결절이 발견되었다.⁴ 크기는 다양하여 1-190 mm까지 보고되고 있으나 진단 당시 평균 크기는 40-50mm로 알려져 있다.^{4,6}

국내에서 보고된 FNH에 대한 연구에서 진단 당시 연령은 재태기간 36주에서 67세로 전 연령층에서 발견되었으며 대부분(76.3%)이 20-50대 연령층으로 평균발생 연령은 34세이었다. 총 38예의 환자 중 남자 21명, 여자 17명으로 남녀 성비는 1.2:1로 국내 보고에서는 남성이 더 많이 보고되었다. 이는 보고된 논문들을 분석한 연구로 FNH는 여자에서 호발하는 것으로 알려져 있어 남자에서 발생하는 경우 증례 보고가 더 활발했기 때문이라 판단하였다.⁶

2. 발생기전

FNH의 발생 기전은 아직 명확히 알려져 있지 않지만 병소 중심에 발생한 동맥기형으로 인하여 국소적인 과다 혈류가 발생하고 이로 인한 간세포의 과증식 반응으로 보고 있다.⁵ FNH의 면역조직화학 분석을 시행한 연구에서 동맥혈의 과관류에 의해서 과산소 상태가 발생하고 이로 인해 간성상세포가 활성화되어 중심 반흔이 형성되는 것으로 보고하였고 증가된 산소분압에 의해 활성화된 혈관내피성장인자가 비정상적인 혈관의 증식에 관여할 것이라고 설명하였다.⁷

에스트로겐이나 프로게스테론이 FNH의 발생이나 증식에 관여하는 역할에 대하여는 아직 논란이 있다. FNH의 발생에 경구 피임제의 역할에 대한 의견은 다양하다. 경구 피임제의 복용이 FNH의 발생과 밀접한 관계가 있고 경구피임제의 복용 시 결절 크기가 더 커지고 출혈 경향이 증가한다고 생각하였으나 2000년대 이후 보고들에서는 이전의 결과와는 상이한 결과를 보였다. 최근 경구피임제가 FNH의 크기 및 개수에 관련이 없으며 추적 관찰 시 크기의 변화도 없었다는 보고들이 있다.^{8,9} 이는 1980년대 이전의 경구피임제는 현재에 비하여 매우 높은 에스트로겐(>50mcg) 용량이 포함된 것과 관계가 있을 것으로 생각되나 현재까지의 연구들로는 FNH에 대한 경구피임제의 영향은 결론을 내리기 힘들다. 현재는 FNH가 있는 환자는 경구피임제를 복용하지 않도록 하는 것이 안전할 것으로 생각된다.

3. 병리 소견

전형적인 FNH의 육안 소견은 피막을 형성하지 않고 주위의 정상 간과 명확한 경계를 가지는 종괴를

보이는 것이 일반적이다. 이 종괴는 중심 반흔에서 방사상으로 뻗어나간 섬유격막에 의해 여러 개의 결절로 나뉘어져 있다. FNH는 전형적인 형태(70-80%)와 비전형적인 형태(20-30%)로 나눌 수 있다.¹⁰ 전형적인 형태는 비정상적인 결절 구조를 가지며 기형 혈관과 쓸개세관 증식이 있는 것이 특징이다. 비전형적인 형태는 쓸개세관의 증식은 보이나 결절 구조나 기형혈관이 동반되지 않으며 중심 반흔이 보이지 않는 것을 특징으로 한다. 간세포판이 위축되면서 굴모양혈관(Sinusoid)의 심한 확장을 보이는 혈관확장형(Telangiectatic), 간세포 샘종과 비슷한 소견이 동반되는 혼합증식 샘종형과 결절내 대세포 형성 이상이 있는 비정형세포를 동반하는 FNH 등 3가지 아형으로 나눌 수 있다.

최근 FNH의 발생기전에 대한 클론분석에 집중한 분자 수준의 연구들이 시행되었다. 대부분의 연구들은 FNH는 과형성으로 발생한 병변으로 다클론 기원이라고 보고된다. 비전형적 FNH의 아형 중 혈관확장형 FNH(tFNH, telangiectatic FNH)은 간 샘종과 유사하게 100%에서 단클론 기원을 보인다는 보고가 있다.^{11,12}

4. 임상 증상 및 진단

FNH는 증상이 없는 환자에서 우연히 발견하는 경우가 일반적이다. 혈청 간기능 검사의 이상을 보이는 경우는 12-13% 정도에서 보고되고 있고 혈청 α -fetoprotein은 정상 범위이다. 증상을 보이는 경우는 흔하지 않으며 2-4% 환자에서 복부 종괴로 촉진되며 1% 이하의 환자에서 간비대와 발열 등이 관찰된다.¹⁰

FNH의 영상 진단은 초음파, CT, MRI에서 특징적인 소견을 보이는 경우 진단을 할 수 있는데 MRI는 높은 민감도(~70%)와 특이도(98-100%)를 보인다.¹³ 많은 환자가 가임기의 여성이므로 진단에 CT보다 방사선 노출을 피할 수 있는 MRI가 선호된다. MRI는 대부분의 경우에서 FNH와 다른 간의 국소 병변을 적절하게 구분할 수 있다. 최근 조영 증강 초음파가 진단에 유용하게 이용되고 있으나 아직 임상에서 광범위하게 사용하는 것에는 한계점이 있다.

임상적이나 혈청학적으로 간질환의 증거가 없는 젊은 환자에서 영상 진단이 불분명한 경우에는 간조직 검사를 시행한다.

5. 자연경과 및 치료

FNH와 간세포암종이 동시에 발견된 산발적인 증례 보고 외에는 조직학적으로 확인된 FNH 환자에서 악성 변화의 발생은 보고된 경우가 없다. 조직학적으로 확인된 FNH 환자의 장기 추적 연구들에서도 악성 변화는 없다고 알려져 있다. 30명의 FNH 환자에서 초음파를 이용하여 평균 42개월 기간 동안 추적

관찰한 연구에서 71% 병변에서 크기 변화가 없었고 27% 병변은 크기가 감소하였고 3% 병변만이 직경이 30%이상 증가하였다.¹⁴ 다른 연구에서도 추적 관찰 중 80%의 병변이 크기 변화가 없었고 7%의 병변은 크기가 감소하였다.¹⁵ 대부분의 FNH은 크기 변화가 없거나 연령이 증가할수록 크기가 감소되는 것으로 악성화 가능성은 거의 없으며 출혈이나 파열 등의 합병증의 위험도는 매우 낮은 것으로 알려져 있다.

대부분의 FNH는 양성 경과를 보이므로 특징적인 방사선학적 소견을 보이는 무증상의 FNH 환자는 특별한 치료가 필요 없다. 일부 환자는 여러가지 영상 검사(초음파, CT, MRI, 핵의학 검사) 등을 시행해도 양성 결절인 것 같으나 FNH의 비전형적인 소견을 보이는 경우가 있다. 이런 경우는 호르몬 환경이 변동되는 폐경기에 가까운 40대의 여성에서 흔히 발생한다. 고령의 여성에서는 FNH가 발견되지 않은 것은 흥미로운 사실로 폐경기 이후에 많은 수의 FNH 병변이 소실될 수 있다. 비전형적이지만 양성의 방사선학적 특징을 가진 환자의 경우는 다른 위험한 소견이 동반되지 않은 경우는 3-4개월 간격으로 주기적인 관찰이 합당하며 관찰 기간 동안 영상의 변화가 있거나 크기가 증가하거나, 증상이 나타나는 경우는 진단 및 치료의 목적으로 외과적 치료를 시행한다. 대부분의 FNH 환자는 무증상이나 병변의 크기가 크거나 피막하에 위치하는 경우 증상이 나타날 수 있고 이런 환자는 수술적 절제가 필요하다. 비전형적인 방사선학적 특징을 가지며 악성화를 완전히 배제하지 못하는 병변은 즉시 수술적 제거를 시행하여야 한다.

저용량의 경구피임제 복용과 FNH 발생의 상관관계에 대한 자료가 한정되어 있으나 FNH가 진단된 환자는 경구피임제 복용을 중단하여야 한다. 임신부나 임신을 원하는 FNH 환자는 병변의 제거가 필요하지 않고 대부분의 환자는 임신 기간 동안 조심스럽게 초음파를 시행하면서 관찰할 수 있다.

간샘종

1. 역학

HA는 주로 경구피임약을 복용하는 젊은 여자에서 진단되며 여러 보고들에서 유병률은 다양하여 100만명당 1명에서 1% 정도로 보고되고 있으나^{4,16} 정확한 발생률과 유병률은 알려져 있지 않다. 경구피임제를 장기간 사용하는 경우 HA의 연간 발생률이 10만명당 3-4명으로 발생률이 30-40배 증가하는 것으로 알려져 있다.¹⁷ FNH가 HA에 비하여 3-10배 흔하게 발생한다.¹ 남자에서는 HA는 아주 드물게 보고된다.

2. 발생기전

여성과 남성 호르몬의 복용이 HA의 발생과 연관된 확실한 발병인자로 알려져 있다. HA는 1960대에

경구피임제가 사용되기 전에는 아주 드물게 발생하였으나 경구피임제의 사용 후부터 발생이 증가하기 시작하였다. 정확한 기전은 아직 명확하지 않으나 경구피임제의 용량, 복용 기간에 비례하여 HA의 발생률과 샘종의 크기가 증가한다고 알려져 있다. 운동선수들과 재생불량성 빈혈 환자에게 단백동화스테로이드를 복용하는 것 같이 남성호르몬제를 복용하는 경우 HA가 발생하는 것이 보고되었다.^{18,19}

정확한 발생 기전은 알려져 있지 않으나 당원병과 HA의 발생과는 연관되어 있다. 당원병 I형과 III형에서 환자의 50%와 25%에서 다발성 HA가 발생하는 것으로 보고되고 있으며 특히 당원병 I형에서 발생하는 HA에서는 악성 변화 위험이 현저하게 증가하는 것으로 보고된다.²⁰

3. 병리소견

대부분의 HA는 단독 병변(70-80%)으로 나타나며 진단 시 종양의 크기는 1cm 미만부터 15-20cm 이상까지 다양하다. HA는 피막이 없거나 불완전하게 존재하여 경계를 알 수 없는 경우가 있고 이 특징으로 종양 내에서 출혈이 발생하면 주위 간조직이나 복막강으로 쉽게 퍼지는 것을 설명할 수 있다. 조직학적으로는 굴모양혈관에 의해 나뉜 간세포의 판이 3개의 층 이상으로 구성된 cord로 구성되어 있다. 문맥이 없어 간동맥으로부터 혈액을 공급 받으며 쓸개세관이 없어 담즙을 배출할 수 없다.²¹ 중심 반흔, 문맥, 쓸개세관이 없는 것으로 FNH와 구분된다.

유전자 검사 등을 시행하여 HA를 HNF1 α activated, Inflammatory, β -catenin activated HA 등 크게 3개의 소그룹으로 나눌 수 있다.²² 이 분류에 따르면 HA의 90-95%가 이 3군의 소그룹에 속하며 이 분류에 따라 합병증의 발생을 평가할 수 있다(Table 1).

4. 임상증상 및 치료

복부 불쾌감이 30-40%에서 나타나는 흔한 증상이며 2-4% 환자에서는 복부 종괴가 만져지기도 한다. 7% 정도에서 혈청 간기능 검사의 이상이 나타나며 혈청 α -fetoprotein 같은 종양표지자 검사는 정상 범위이다.¹⁵ 출혈과 악성 변화가 중요 합병증으로 종양의 파열에 의한 출혈은 약 30%에서 나타난다.²³ HA의 악성 변화 위험성에 대해서는 아직 논란이 있으나 5%로 보고된다.²³ 종양의 크기가 크거나 다발성인 경우 악성화 가능성이 높을 것으로 추정된다.

진단은 CT나 MRI의 특징적인 소견으로 진단할 수 있다. 침생검에 의한 조직 검사는 출혈의 위험과 진단을 위한 충분한 양의 조직을 얻지 못하는 경우가 있어 진단에 한계점을 가진다. HA와 유사한 FNH를 구분하기 위해서는 외과적 절제 후 조직을 관찰하는 것이 필요할 수도 있다.

Table 1. Epidemiological, Clinical, Pathological, and Imaging Features of 3 Major Subtypes of Hepatic adenoma

	Inflammatory HA (I-HCA)	HA With HNF-1 α Gene Mutation	HA With β -Catenin Activation
Epidemiology	40-55% of HAs; majority are women; rarely seen in men. History of OC use in >90% cases.	35-50% of HAs; almost exclusively in women. History of OC use in >90% cases.	10-18% of HAs. Affects men and women.
Clinical features	Increased risk of bleeding and small risk of malignant transformation. Associated with obesity, alcohol abuse, and inflammatory syndrome.	May bleed; no risk of malignant transformation. Tend to develop familial adenomatosis and MODY-3 diabetes mellitus	Definite increased risk of malignancy. Associated with androgen therapy and glycogen storage disease
Pathological features	Marked sinusoidal dilatation/peliosis, polymorphous inflammatory infiltrates, thick tortuous arteries. Less extensive and variable steatosis. Prominent ductular reaction. Previously misclassified as telangiectatic FNHs. No cytologic and nuclear atypia. Strong expression of serum amyloid-associated protein A2 (SAA-2) and CRP on immunohistochemistry	No inflammatory infiltrates or significant peliosis. Excessive lipid accumulation within the tumor hepatocytes. No portal tract elements. No cytologic and nuclear atypia. Lack of expression of liver fatty acid binding protein on immunohistochemistry.	No significant peliosis or steatosis. No portal tract elements. Cytological and nuclear atypia may be seen (in malignant HCA). Strong diffuse overexpression of glutamine synthetase and nuclear A-catenin staining on immunohistochemistry.
Imaging features			
MDCT/MRI	Hyperintense on T2-weighted image; intense arterial enhancement that persists on venous and delayed phases	Diffuse steatosis within the lesion; arterial enhancement that does not persist into the venous phase	Arterial enhancement with portal venous washout.
CEUS	Arterial hypervascularity with centripetal filling; peripheral rim of sustained enhancement with delayed central washout	Homogeneously hyperechoic on grayscale imaging with mild to moderate arterial hypervascularity; becomes isoechoic on the portal venous phase.	

J Comput Assist Tomogr 2011;35:159.

5. 치료

HA의 치료 지침은 종양의 숫자보다 조직학적 소그룹의 형태와 크기에 따라 결정된다. 종양의 크기가 5 cm 이상이면 출혈의 위험이 있고 8 cm 이상이며 악성화 가능성이 있다.²⁴ 악성화 위험성은 당원병에 동반된 종양이나 남자에서 발생한 경우에 높다. HNF1 α activated HA는 악성화 가능성은 없으나 출혈이 발생할 수 있다.

출혈은 종양 내에 국한되거나 피막하 혈종 또는 복강내로 출혈될 수 있다. 흔하지 않지만 종양이 파열된 경우 혈액학적 불안정성이 발생할 수 있고 이런 경우 간동맥 색전술을 시행하는 것만으로 혈액학적 안정성을 회복할 수 있고 종양의 크기를 감소시킬 수 있다.²⁵

5 cm 이하의 HA는 출혈과 악성 변화의 위험이 낮으므로 특별한 조치를 하지 않고 주기적으로 영상 검사를 시행할 수 있다.²⁶ 영상 감시 검사의 적절한 기간과 간격은 명확하게 정해져 있지 않으나 폐경기까지 매년 CT 또는 MRI를 시행하는 것이 적절하다고 알려져 있다.²⁷

현재 치료의 지침은 종양의 크기가 5 cm 이상, 유발하는 약제를 중단한 후에도 종양이 감소되지 않는 경우, 악성화 가능성이 있는 경우, β -catenin activated HA, 남자에서 발생한 HA는 수술적 치료가 권장된다. 최근 수술적 치료 외에도 경동맥 색전술과 고주파열파괴술을 시행하기도 한다.

HA 환자는 임신이 금기는 아니지만 임신 기간 중 종양의 크기가 증가할 수 있고 출혈의 위험이 증가한다. HA를 가진 젊은 여자는 더 적극적인 치료가 필요하고 5 cm 미만의 종양이라도 임신을 원하는 경우는 조기에 치료를 하는 것을 생각해야 한다.

Table 2. Characteristics of focal nodular hyperplasia and Hepatic Adenoma

	Focal nodular hyperplasia	Hepatic adenoma
Age	All ages	2nd to 5th decade
Gender	Female > male	Nearly exclusively female
Prevalence	4–26/1,000	3–4/100,000
Clinical presentation	Asymptomatic	Abdominal pain or asymptomatic
Laboratory	Normal or non-remarkable Normal AFP	Normal or non-remarkable Normal AFP
Imaging	Spokes of wheel vascular pattern	Circular vascular pattern around lesion
Pathological mechanism	Hyperplastic reaction to vascular abnormality	Uncontrolled growth Possibly estrogen-induced
Histopathological features	Central scar Ductular reaction Fibrosis	Liver cell plates No bile ducts (with the exception of 'inflammatory type') No fibrosis
Mutation analysis	Polyclonal	Monoclonal
Gene expression	β -Catenin pathway activation Ang-1/Ang-2 mRNA ratio elevated	HNF-1 α inactivation β -Catenin pathway activation Ang-1/Ang-2 mRNA ratio normal
Complications	None	Bleeding Hepatocellular carcinoma
Treatment of choice	Classic FNH: expectative Diagnosis doubtful: consider excision	Withdrawal of estrogen treatment Excision/partial liver resection

요 약

FNH와 HA는 혈관종 다음으로 흔한 양성 간종양이다. 최근 의학의 발달로 인한 유전자 검사 등으로 이 종양들의 병태생리에 대한 이해가 더 향상되었으나 아직 발생 원인과 역학 등이 명확하게 밝혀지지 않았다. 이 종양들은 특징적으로 여자에서 호발하며 발생에 여성호르몬 등이 관여하는 등 많은 부분에서 유사점을 가지고 있으나 종양에 대한 치료는 같지 않다. 영상 또는 조직학적 특징적인 소견으로 적절하게 감별하여 환자에게 적절한 치료를 시행해야 하겠다(Table 2).

참고 문헌

1. Wanless IR. Micronodular transformation (nodular regenerative hyperplasia) of the liver: a report of 64 cases among 2,500 autopsies and a new classification of benign hepatocellular nodules. *Hepatology* 1990;11:787-797.
2. Wanless IR, Albrecht S, Bilbao J, Frei JV, Heathcote EJ, Roberts EA, Chiasson D. Multiple focal nodular hyperplasia of the liver associated with vascular malformations of various organs and neoplasia of the brain: a new syndrome. *Mod Pathol* 1989;2:456-462.
3. Luciani A, Kobeiter H, Maison P, Cherqui D, Zafrani ES, Dhumeaux D, Mathieu D. Focal nodular hyperplasia of the liver in men: is presentation the same in men and women? *Gut* 2002;50:877-880.
4. 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.
5. Wanless IR, Mawdsley C, Adams R. On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver. *Hepatology* 1985;5:1194-1200.
6. Kang HY, La SS, Kong JH, Lee SS, Baek DS, Lim SS, et al. Clinical, radiological and pathological exploration of focal nodular hyperplasia of liver reported in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2008;52:376-383.
7. Sato Y, Harada K, Ikeda H, Fijii T, Sasaki M, Zen Y, Nakanuma Y. Hepatic stellate cells are activated around central scars of focal nodular hyperplasia of the liver--a potential mechanism of central scar formation. *Hum Pathol* 2009;40:181-188.
8. Kapp N, Curtis KM. Hormonal contraceptive use among women with liver tumors: a systematic review. *Contraception* 2009;80:387-390.
9. Mathieu D, Kobeiter H, Maison P, Rahmouni A, Cherqui D, Zafrani ES, Dhumeaux D. Oral contraceptive use and focal nodular hyperplasia of the liver. *Gastroenterology* 2000;118:560-564.
10. 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.
11. Bioulac-Sage P, Rebouissou S, Sa Cunha A, Jeannot E, Lepreux S, Blanc JF, et al. Clinical, morphologic, and molecular features defining so-called telangiectatic focal nodular hyperplasias of the liver. *Gastroenterology* 2005;128:1211-1218.
12. 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.
13. Cherqui D, Rahmouni A, Charlotte F, Boulahdour H, Metreau JM, Meignan M, et al. Management of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma in young women: a series of 41 patients with clinical,

- radiological, and pathological correlations. *Hepatology* 1995;22:1674-1681.
14. Kuo YH, Wang JH, Lu SN, Hung CH, Wei YC, Hu TH, et al. Natural course of hepatic focal nodular hyperplasia: a long-term follow-up study with sonography. *J Clin Ultrasound* 2009;37:132-137.
 15. Weimann A, Ringe B, Klempnauer J, Lamesch P, Gratz KF, Prokop M, et al. Benign liver tumors: differential diagnosis and indications for surgery. *World J Surg* 1997;21:983-990; discussion 990-981.
 16. Karhunen PJ. Benign hepatic tumours and tumour like conditions in men. *J Clin Pathol* 1986;39:183-188.
 17. Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, Strauss LT, Greenspan JR, Hill AP, Tyler CW, Jr. Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *JAMA* 1979;242:644-648.
 18. 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.
 19. Socas L, Zumbado M, Perez-Luzardo O, Ramos A, Perez C, Hernandez JR, Boada LD. 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.
 20. Labruno 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.
 21. Maillette de Buy Wenniger L, Terpstra V, Beuers U. Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: epidemiology and pathology. *Dig Surg*;27:24-31.
 22. Shanbhogue A, Shah SN, Zaheer A, Prasad SR, Takahashi N, Vikram R. Hepatocellular adenomas: current update on genetics, taxonomy, and management. *J Comput Assist Tomogr*;35:159-166.
 23. 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.
 24. 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.
 25. Stoot JH, van der Linden E, Terpstra OT, Schaapherder AF. Life-saving therapy for haemorrhaging liver adenomas using selective arterial embolization. *Br J Surg* 2007;94:1249-1253.
 26. 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.
 27. 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.