

# 实性肝脏良性肿瘤诊治

张志鸿, 黄纪伟

四川大学华西医院肝脏外科, 成都 610041

**摘要:** 肝血管瘤、局灶性增生结节、肝腺瘤是最常见的实性肝脏良性肿瘤, 它们的诊治策略一直有争议。近年来对这三种肿瘤的病因、发病机制和自然转归的了解逐渐深入, 造影剂增强的MRI也使无创诊断准确性提高, 特别是在肝腺瘤分子亚型的识别上更具优势, 这些进步导致肝脏良性肿瘤的诊治策略发生了新的变化。微创肝切除的快速发展降低了手术的成本, 可能促使对肝脏良性肿瘤的过度治疗。本文总结了该领域的研究进展, 提出相关建议, 以期规范化这三种实性肝脏良性肿瘤的诊治。

**关键词:** 肝血管瘤, 局灶性增生结节, 肝腺瘤, 手术

## Clinical management of solid benign liver tumors

Zhihong Zhang, Jiwei Huang

Division of Liver Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China.

**Abstract:** Hepatic hemangioma, focal nodular hyperplasia, and hepatic adenoma are the most common solid benign liver tumors, and their diagnosis and treatment strategies remain controversial. Over the past few years, the etiology, pathogenesis, and natural history of these tumors have been gradually understood. Contrast-enhanced MRI has improved the accuracy of noninvasive diagnosis of several tumors, and especially in terms of identifying molecular subtypes of hepatic adenomas. These advances have led to changes in the diagnosis and treatment strategies for benign liver tumors. The development of minimally invasive hepatectomy has reduced the cost of surgery, which may lead to overtreatment of benign liver tumors. This paper reviews the literature in order to standardize the diagnosis and treatment of these three solid benign liver tumors.

**Keywords:** hepatic hemangioma, focal nodular hyperplasia, hepatic adenoma, surgery

良性肝脏肿瘤种类繁多, 具有不同的组织形态学、临床生物学行为和影像学表现。其中, 肝血管瘤 (hepatic hemangioma, HH)、局灶性增生结节 (focal nodular hyperplasia, FNH) 和肝细胞腺瘤 (hepatocellular adenoma, HCA) 是最常见的三种实性肝脏良性肿瘤。这些病变在人群中的准确患病率不清楚, 但尸检系列报告其发生率高达50%<sup>(1)</sup>。

超声、CT和MRI等影像学技术的广泛应用使得无症状患者中检测到肝脏肿块的机会明显增加<sup>(2)</sup>。同时, 术前无创诊断准确性不断上升, 需要穿刺、切取活检等组织学检查明确良恶性的情况愈发减少。近年来, 磁共振成像 (MRI) 与肝脏特异性造影剂的使用被证明是诊断肝脏良性肿瘤最准确、最具特异性的放射学工具, 更重要的是通

过影像学特征可获得HCA对应的分子亚型<sup>(3-5)</sup>。对大多数确定肿瘤为良性的无症状患者, 定期影像学随访的可行性和合理性似乎越来越高<sup>(1,6)</sup>。

肝脏良性肿瘤的临床管理一直具有争议, 但总的来说, 随访观察是未来的趋势<sup>(7)</sup>。然而, 随着微创肝切除的不断发展, 手术代价下降, 肝良性肿瘤存在过度治疗的可能性<sup>(8)</sup>。另外, 外科医生所需的技术培训也有潜在的影响。随着HH, FNH和HCA病因、发病机制和自然病史的研究不断深入, 这些疾病的分类更加细致, 疾病的进展和预后也可以更准确的预测<sup>(9)</sup>。新的临床、生物学和分子工具已逐渐纳入诊治流程, 可分类肝脏良性肿瘤和改善患者管理。本文总结了相关研究的进展, 以期规范化HCA, FNH和HH这三种实性肝脏良性肿瘤的诊治。

### 1. 肝血管瘤

肝血管瘤 (HH) 是最常见的实性肝脏良性肿瘤, 发病率为1-20%, 在尸检研究中的发现率达7%, 多见于女性 (女性: 男性比例 = 5:1), 平均诊断年龄约50岁<sup>(10)</sup>。HH通常是界限分明的富血管病变, 没有恶性转化的可能

收稿日期: 2023-12-22; 修回日期: 2024-1-8

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (编号: 82170621)。

通讯作者/Corresponding author: 黄纪伟/Jiwei Huang, E-mail: huangjiwei@wchscu.cn

本文编辑: 陈璐

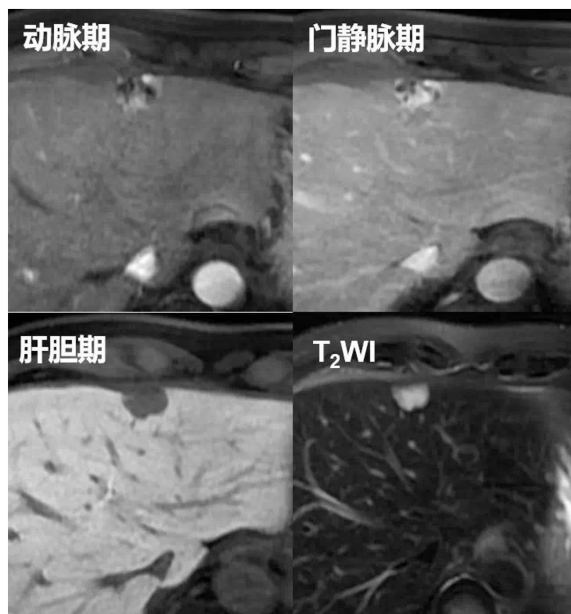


图1. HH典型MRI影像学图像，动脉期、门静脉期造影剂向心性填充，T2WI肿瘤高信号，肝胆期肿瘤低信号

性<sup>(11)</sup>。由于血管生成明确与雌激素有关，而且HH在女性患者中发病率较高，导致其与雌激素的相关性被研究。然而，研究证实HH不表达雌激素或孕激素受体，血管瘤的生长模式在男性和女性之间也没有显著差异，从而排除了雌激素与HH相关这一可能性<sup>(12)</sup>。因此，口服雌激素避孕法可以安全使用，并且怀孕不会造成风险<sup>(9)</sup>。

### 1.1. 影像学诊断

HH大多是超声偶然诊断的，其他不确定的病例在CT和MRI下也能够诊断<sup>(9,13)</sup>。一项包含151例血管瘤患者的研究指出，在10年的研究中只有4例患者在影像学上与血管瘤相关的诊断不确定，而且没有患者的术前诊断为血管瘤，而最终与病理学不一致的记录<sup>(1)</sup>。因为难以排除恶性肿瘤，从而进行肝切除的决策在HH的治疗中非常罕见。典型MRI影像学图像见图1。

建议：超声能够诊断绝大部分HH，其他患者也可通过增强CT或MRI诊断。

### 1.2. 自然转归

大部分HH都会增大，但整体生长速度缓慢，约为每年2 mm，体积增长约为每年17.4%<sup>(14)</sup>。另一项关于HH自然病史的研究显示，血管瘤生长高峰（<30岁）为每年 $0.46 \pm 0.41$  cm，50岁后生长速度明显下降，为每年 $0.21 \pm 0.40$  cm；血管瘤处于8-10 cm为另一生长高峰，增速为每年 $0.80 \pm 0.62$  cm，当血管瘤>10 cm时，增长速度迅速下降至每年 $0.47 \pm 0.91$  cm<sup>(12)</sup>。考虑到血管瘤的良性特征和较为简单的转归，观察随访将是大多数患者的适当管理方法。对有明显相关临床症状的患者进行肝切除术是必要的，但也需要仔细权衡潜在的手术风险和术后症状改善质量。

建议：HH自然转归良好，对大部分患者可采取观察随访。

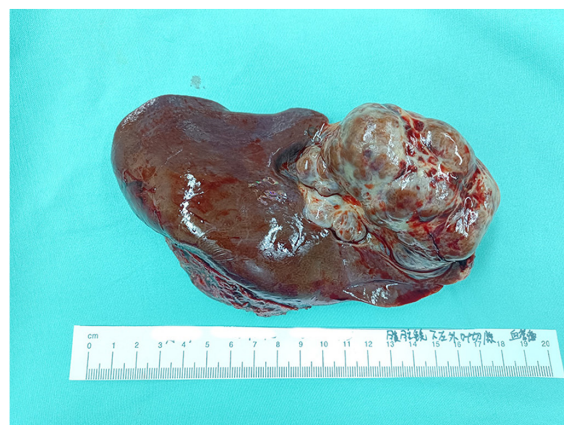


图2. 肝左外叶外生性血管瘤术后标本

### 1.3. 手术指征

HH的肿瘤大小被认为与临床症状相关，如压迫导致的腹痛、梗阻性黄疸和食欲下降等<sup>(15)</sup>。肿瘤>5 cm被认为是HH并发临床症状的预测因素<sup>(16)</sup>。因此，长期以来，肿瘤直径≥5 cm被视为HH的手术指征之一。但是将临床症状与肝血管瘤联系起来应该更加谨慎。一方面，应该排除其他导致上腹不适的常见疾病如胆结石、胃十二指肠病变等，另一方面，研究指出约25%患者接受肝切除术后症状依然存在<sup>(10,17)</sup>。所以需要综合考虑后做出手术决策。

逐渐增大的血管瘤破裂也是担忧之一，血管瘤破裂出血是强制性的手术指征。但研究指出即便是巨大的血管瘤，自发破裂出血的风险也是极低的，特别是肝脏深部的血管瘤<sup>(18)</sup>。外生性血管瘤增大后外伤性破裂机会增加，压迫其他器官引起症状的可能性也增加，特别是肝左外叶外生性血管瘤（图2），压迫胃出现临床症状。另一罕见的情况是血管瘤≥10 cm引起的Kasabach-Merritt综合征，其导致血小板减少和消耗性凝血功能障碍，也是强制性手术指征之一。当然，这些罕见的情况不应该影响常规患者的管理。总的来说，HH观察期间出现相关的严重并发症是非常罕见的，通过预先治疗避免严重并发症的策略应该慎重考虑<sup>(19)</sup>。

美国胃肠病学会实践参数委员会2014年的指南提出，只有当肝血管瘤大于10 cm并出现压迫症状或反复发作的腹痛才需要进行手术<sup>(20)</sup>。巴西肝病学会2015年的临床指南指出，只有存在压迫症状的巨大血管瘤，或是罕见的并发症如肿瘤破裂、Kasabach-Merritt综合征才考虑进行手术<sup>(21)</sup>。欧洲肝病学会2016年的临床指南指出，肿瘤持续增大，或出现压迫症状和罕见并发症如Kasabach-Merritt综合征才需要手术治疗<sup>(7)</sup>。最近两项研究也指出，对于HH仅出现严重并发症如Kasabach-Merritt综合征、自发性破裂、梗阻性黄疸、胃出口梗阻、Budd-Chiari综合征等情况才需要考虑手术干预<sup>(12,17)</sup>。

建议：当出现明确的HH相关症状时考虑手术切除。  
HH临床管理流程见图3。

### 1.4. 治疗方法

肿瘤剥除术适用于病灶表浅，肿瘤与肝脏边界清楚的患者，可以保留更多的肝实质。由于没有Glisson系统穿

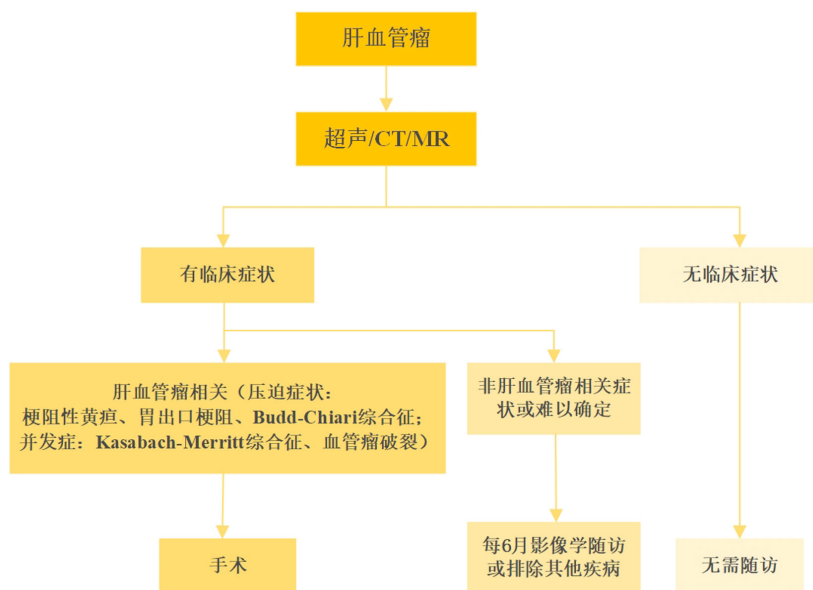


图3. 肝血管瘤诊治流程

过HH和肝实质平面，剥除术不会导致术后胆漏，出血风险也下降。不满足这一条件的应选择解剖性肝切除。经动脉化疗栓塞（transarterial chemoembolization, TACE）也被用于治疗HH，最初主要是针对于不适合肝切除术的患者，或者暂时对HH破裂的患者进行止血。最近，超选择性的TACE和博来霉素治疗巨大肝血管瘤似乎是安全有效的，一项研究纳入的所有患者临床症状均缓解，而且中期（≥3年）和长期（≥5年）随访肿瘤分别缩小85.2%和86.5%<sup>(22)</sup>。但考虑到肝血管瘤的良性特征，特别是未来保守治疗的趋势，对良性疾病使用化疗药物是否合理，需要更谨慎的探讨，栓塞带来的其他并发症也是该技术的限制。射频消融术用于治疗HH也有报道，虽然病灶消融完全，但并发症发生率较高<sup>(23,24)</sup>。所以，TACE和射频消融术治疗HH的基本原理和疗效数据尚不足以推荐作为一线治疗方案。

儿童HH是一种特殊情况。婴儿HH在第一年快速生长，随后大多数自发复发，可导致AFP升高、腹痛、动静脉分流引起的充血性心力衰竭、Kasabach-Merritt综合征或甲状腺功能减退<sup>(25,26)</sup>。对于有症状的儿童HH患者，糖皮质激素和心得安可作为一线药物治疗，TACE和肝切除术是二线治疗选择<sup>(27-29)</sup>。

建议：对需要治疗的HH，首选手术切除。

## 2. 局灶性结节增生

局灶性结节性增生（FNH）是第二常见的实性肝脏良性肿瘤，尸检时发病率为3%<sup>(5)</sup>，估计全球人群患病率约为1%，在女性中发病率较高（女性：男性 = 8:1），诊断年龄30-50岁<sup>(30)</sup>。FNH被认为是门静脉损伤导致动脉到静脉分流的形成和扩大，引起局部动脉的过度灌注和氧化应激，触发肝星状细胞的反应，产生中心疤痕，增生的发展局限于血管区域<sup>(20)</sup>。在大多数情况下FNH是孤立且小于5 cm的，约20%的患者为多灶性<sup>(7)</sup>。FNH大小稳定，几乎没有恶性转化的机会<sup>(13)</sup>。女性性激素与FNH的关联可能性很小，所以妊娠、使用口服避孕药或合成代谢类固

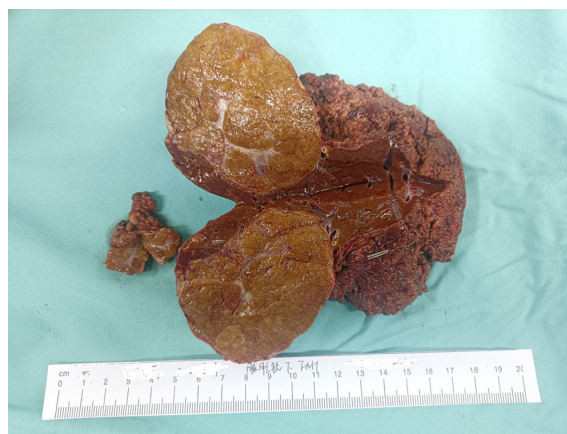


图4. 局灶性增生结节术后标本，肿瘤中央可见明显纤维性瘢痕

醇并非禁忌<sup>(30)</sup>。

### 2.1. 影像学诊断

FNH通常无症状且是偶然诊断的。肿瘤界限清晰、无包膜，以中心纤维性瘢痕为特征（图4），纤维性间隔从瘢痕中心向周围放射呈“辐条轮”式，围绕着正常的肝细胞，形成结节状外观<sup>(5)</sup>。FNH的影像学特征与上述组织学表现非常相似，无论使用超声、CT或MRI，50%左右的病例都存在星状中央瘢痕<sup>(13,20)</sup>。FNH典型MRI影像学图像见图5。含钆肝胆造影剂使得MRI可以区分FNH与HCA，因为FNH内存在胆管，会在延迟期吸收造影剂，而绝大部分HCA则不会<sup>(31)</sup>。研究报道肝胆造影剂增强MRI对FNH与HCA的鉴别灵敏度为90-96.9%，特异性为91-100%<sup>(5,13)</sup>。超声造影、CT或MRI结合典型影像学特征诊断FNH的特异性接近100%，对于经常没有中央瘢痕的小FNH（<3 cm），超声造影的诊断性能高于MRI<sup>(7)</sup>。

建议：超声、CT和MRI通过识别典型特征诊断FNH，造影剂增强MRI可更加准确地诊断FNH。

## 2.2. 自然转归

FNH的自然病史平淡无奇，急性并发症罕见，其肿瘤大小随时间的变化也不显著，没有证据表明FNH会发生恶性转化<sup>(10)</sup>。只有很少的FNH患者出现临床症状，而且很难评估临床症状与FNH的关系。需要指出，儿童肝脏肿瘤恶性比例更高，因此明确的诊断更加重要。儿童FNH也更容易产生相关症状，管理方案与成人基本一致<sup>(32)</sup>。

建议：FNH自然转归良好，关键是准确诊断FNH。

## 2.3. 手术指征

对有明确症状的患者，手术切除有明显的收益，可

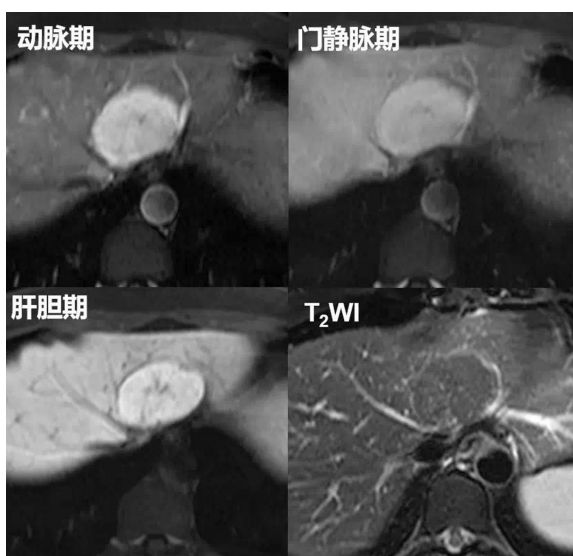


图5. FNH典型MRI影像学图像，钆喷替酸葡甲胺（Gd-DTPA）动脉期明显强化，门静脉期呈等或略高信号，中间可见明显纤维瘢痕，肝胆期呈高信号和均匀强化

显著改善患者的生活质量<sup>(33)</sup>。临床症状与肿瘤具体情况有关，例如大的FNH位于肝左叶对胃产生的压迫症状，或带蒂肿瘤急性扭转产生腹痛。有研究建议对于确定诊断的无症状FNH，无论病变大小和数量，均无需给予治疗，随访也是不必要的<sup>(20)</sup>。FNH的恶性转化，或出现急性并发症如肿瘤出血、破裂的情况也十分罕见<sup>(10)</sup>，因此研究认为预防性治疗是不必要的。当影像学检查无法判断FNH和肝细胞癌时，优先选择手术切除和病理检查，手术切除困难的可能需要肝活检，但肝活检假阴性诊断率高达30%，因此不常规推荐<sup>(13,20)</sup>。

美国胃肠病学会实践参数委员会2014年的指南提出，只有出现明确的与肿瘤相关的症状时才需考虑手术<sup>(20)</sup>。欧洲肝病学会2016年的临床指南指出，带蒂、增大或外生特征，以及存在明确的肿瘤相关症状，建议进行良性肿瘤MDT以决定是否手术<sup>(7)</sup>。其他几项研究提出的手术指征包括：有相关临床症状，随访期内肿瘤增大，影像学检查和活检不能排除恶性肿瘤，或诊断不确定且有恶性肿瘤病史<sup>(9,10,13,34)</sup>。

建议：对明确相关临床症状的FNH进行手术切除，其他复杂情况建议进行良性肿瘤MDT。

FNH临床管理流程见图6。

## 2.4. 治疗方法

在手术方式上，由于病变周围经常存在大血管，肝切除术优于肿瘤剥除术，肝切除时选择保留更多肝实质<sup>(13)</sup>。两项小型病例系列报道TACE可以减少成人和儿童FNH的大小，缓解患者的症状<sup>(35,36)</sup>，但是目前在TACE中选择何种栓塞材料还没有达成共识<sup>(37)</sup>。射频消融（RFA）也被报道为治疗症状性FNH的有效方法<sup>(38,39)</sup>。尽管TACE和经皮射频消融的应用不断增加，但目前还没有足够的证据支持其作为一线治疗手段。

建议：治疗方式首选肝切除术。

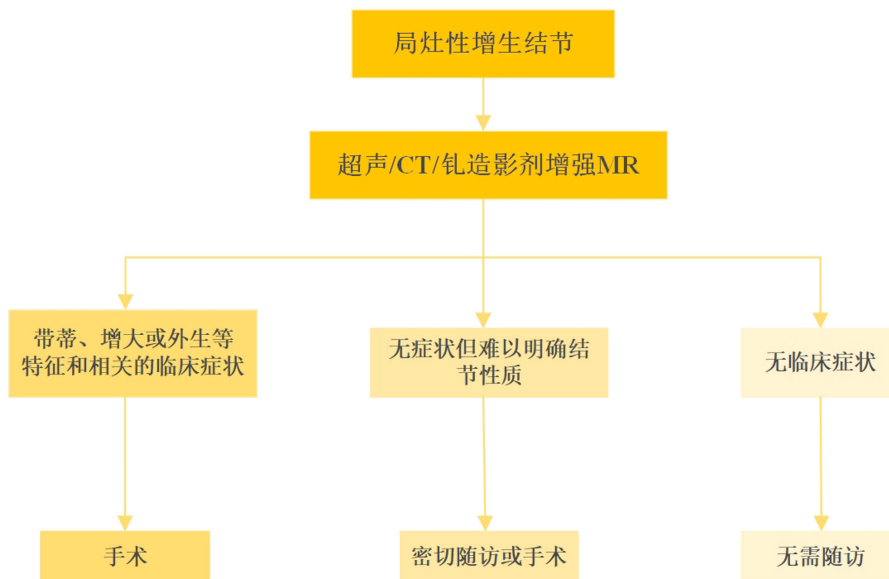


图6. 局灶性增生结节诊治流程

占比: 34-50%	占比: 30-40%	占比: 7-15%	占比: 4-10%	占比: 4%	占比: 7-10%
炎症性HCA (IHCA) (其中40-50%为混合型 $\beta^{\text{ex3}}$ -IHCA和 $\beta^{\text{ex7,8}}$ -IHCA)	肝细胞核因子1 $\alpha$ 失活型 HCA (HHCA)	$\beta$ -链蛋白激活型HCA ( $\beta^{\text{ex3}}$ - HCA) (其中15%为混合型 $\beta^{\text{ex3}}$ -IHCA)	$\beta$ -链蛋白激活型HCA ( $\beta^{\text{ex7,8}}$ - HCA) (其中10%为mixed ( $\beta^{\text{ex7,8}}$ -IHCA)	Sonic hedgehog HCA (shHCA)	未分类
病理特征: 炎症浸润; 血管窦状扩张; 无营养的动脉	病理特征: 明显脂肪变性	病理特征: 细胞异型性; 假腺体形成; 胆汁淤积; 谷氨酰胺合成酶 表达(免疫组化)	病理特征: 无或微弱谷氨酰胺合成酶表达 (免疫组化)	病理特征: 组织学出血	病理特征: 无特定
临床特征: 雌激素; 肥胖; 饮酒; 糖原储存病	临床特征: 雌激素; HNF1 $\alpha$ 相关肝腺瘤病; MODY3	临床特征: 男性; 雄激素	临床特征: 无特定	临床特征: 肥胖 雌激素	临床特征: 无特定
并发症风险: HCC (低); 出血 (低); 炎症性肿瘤综合征 (高)	并发症风险: HCC (低); 出血 (低)	并发症风险: HCC (高); 出血 (低)	并发症风险: HCC (低); 出血 (低)	并发症风险: HCC (低) 症状性出血 (高)	并发症风险: 无特定
临床管理: 随访	临床管理: 随访	临床管理: 手术	临床管理: 随访	临床管理: 手术	临床管理: 随访

图7. 不同亚型肝腺瘤的病理和临床特征、并发症风险和诊治建议

### 3. 肝腺瘤

肝腺瘤 (HCA) 是第三常见的实性肝脏良性肿瘤，在一般人群中的患病率小于0.05%，在女性中发病率较高 (女性: 男性 = 9:1) (6)，存在10个以上的HCA被称为肝腺瘤病。与HH和FNH不同的是，激素与HCA的发生发展有密切关系。近年来HCA主要危险因素从口服避孕药转向肥胖和代谢综合征(40)，雄激素水平升高、滥用类固醇、肥胖等也与HCA有关(41)。另外，几种罕见的遗传综合征与HCA的发展显著相关，如I型和III型糖原储存病，青少年发病的成人型糖尿病3型 (MODY 3) 和多发性骨纤维发育不良伴性早熟综合征 (McCune Albright syndrome) (42)。因为与HH和FNH完全不同的自然病史，之前的研究建议对所有HCA都进行手术切除和终身观察(43)。然而，随着对不同分子亚型HCA生物学行为的认识不断深入，宽泛的手术指征需要重新考虑。

#### 3.1. 病理分子分型

目前在病理分子分类的基础上，已经确定至少8种的HCA亚型，具有不同的组织病理学特征、临床特征、以及并发症和恶性转化风险，管理建议也不尽相同。最主要的几种亚型为：炎症型HCA (IHCA)，肝细胞核因子1 $\alpha$ 失活型HCA (HNF1 $\alpha$  inactivated HCA, HHCA)， $\beta$ -链蛋白激活型HCA包括 $\beta$ -catenin exon 3 mutated HCA ( $\beta^{\text{ex3}}$ -HCA) 和 $\beta$ -catenin exon 7,8 mutated HCA ( $\beta^{\text{ex7,8}}$ -HCA)，Sonic hedgehog HCA (shHCA) 和未分类的HCA(9,41,44)。

建议：临床上对HCA进行更精确的分型。

HCA分类和诊治建议见图7。

#### 3.2. 影像学诊断和分型

约35%的HCA被影像学偶然诊断(41)。MRI是诊断和分型的最佳选择，但HCA被假包膜包围，有时难以与FNH和其他富血管肝脏肿瘤鉴别，而且不同亚型的HCA影像学表现差异较大。针对脂肪和毛细血管扩张这两个病理特征，在MRI中使用造影剂能更好地进行诊断。绝大部分

肝腺瘤缺乏有机阴离子转运多肽 (OATP) 和胆小管，导致不摄取肝胆造影剂，肝胆期呈低信号。HCA典型影像学图像见图8。另外，其他MRI特征也可以帮助区分不同亚型的HCA，例如，利用环礁征和高信号区分IHCA，利用瘢痕和高信号区分 $\beta$ -HCA，利用脂肪变性和低信号区分HHCA(45)。

整体上，造影剂增强MRI诊断HHCA的灵敏度为87-91%，特异度为89-100%；诊断IHCA的敏感性为85-88%，特异性为88-100%(46)。MRI诊断不同亚型HCA的准确性还在不断上升，最近的一项研究表明钆塞酸二钠增强MRI诊断HHCA的准确性为98%，对IHCA的准确性为83%，对 $\beta$ -HCA或 $\beta$ -IHCA的准确性为95%(47)。

$\beta$ -HCA和未分类HCA在影像学上表现得不太典型，导致有时很难将其与肝细胞癌区分开来。最近一项研究指出，钆贝葡胺增强MRI中肝胆期肝脏特异性造影剂摄取与 $\beta$ -catenin信号通路的激活密切相关，依据这一特征可以更好地在MRI中区分 $\beta$ -HCA(48)。另一项病例报告也显示，钆塞酸二钠 (Gd-EOB-DTPA) 增强MRI中 $\beta$ -catenin的激活程度可能与肝胆期的肿瘤信号强度相关(49)。总的来说，MRI的优势将继续被发挥，其对HCA亚型的无创诊断仍然是未来关注的重点。超声造影对HCA的亚型也有一定鉴别价值，但是敏感度和特异性均不如MRI。

建议：通过造影剂增强MRI更精确地诊断HCA并识别具体分型。

#### 3.3. 自然转归

有并发症和恶性转化风险的HCA只占约15-20%，大部分HCA趋于稳定。一项研究对118例HCA患者进行长期MRI随访，结果显示78%的HCA长期稳定或消退(50)。当然，不同分子亚型的HCA自然病史存在区别。雌激素主要与IHCA、HHCA和shHCA亚型相关，长期以来的研究都建议HCA患者停止激素使用。然而，部分患者停止激素使用后肿瘤不消退，恶性转化风险也没有消失(51)。建议IHCA、HHCA和shHCA亚型的患者停止使用雌激素并进行影像学随访更为合理。HCA总体的恶性转化的风险约5-10%，但不同分子亚型中这一风险可以从几乎0%上升到

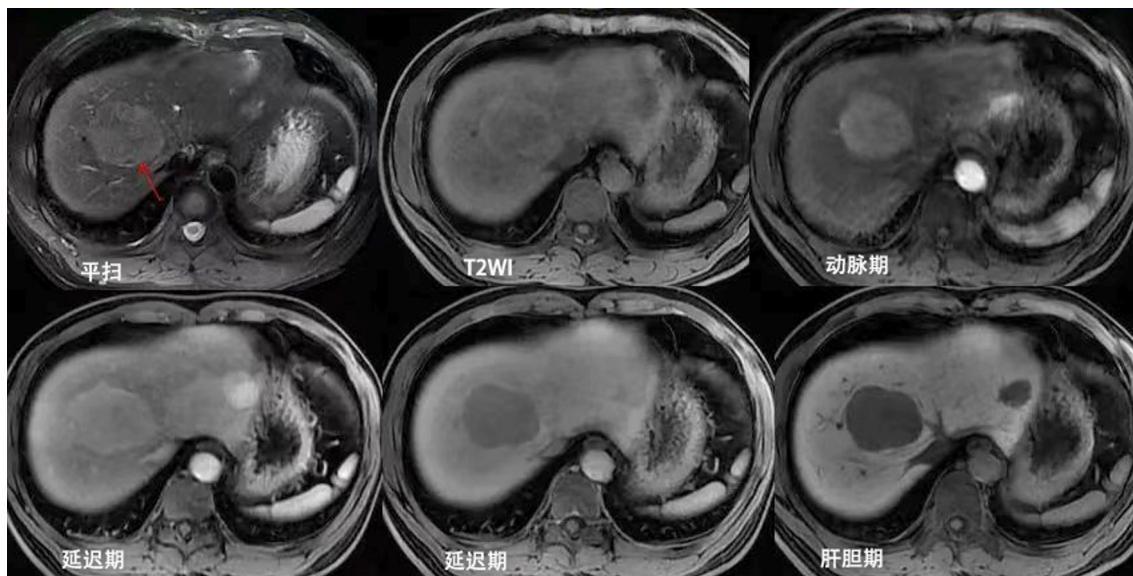


图8. HCA典型影像学图像，Gd-DTPA动脉期肿瘤明显强化，门静脉期和延迟期呈等、低或高信号，肝胆期呈明显低信号

近50% ( $\beta^{\text{ex3}}$ -HCA亚型恶性转化风险高达50%)。在男性患者中，不论肿瘤大小，均有更高的恶性转化风险（比女性高6-10倍），这与之前已经叙述的分子亚型明显相关。将有恶性转化风险的HCA视为真正的癌前病变是合理的。

HCA的出血风险也需要重点考虑。高达42%的HCA表现为自发性瘤内出血，并可出现腹膜出血和休克，出血的危险因素包括肿瘤>5 cm、IHCA、影像学可见病变动脉、左肝肿瘤和外生性生长<sup>(52)</sup>。另外，肝腺瘤病与高的出血、坏死和恶性转化风险相关<sup>(50)</sup>。在*HNF1a*相关肝腺瘤病中男女发病比例相当，男性患者出血发生率更高<sup>(53)</sup>。

妊娠期HCA中激素诱导的腺瘤生长和破裂的可能性需要特别考虑，特别是与雌激素有关的IHCA、HHCA和shHCA亚型。对怀孕期间肿瘤增大到>5 cm的HCA，目前还没有明确的建议，可能需要在怀孕期间接受治疗。

建议：对IHCA、HHCA和shHCA亚型患者停止激素使用，并进行影像学随访。合并妊娠的患者进行更密切的随访。

### 3.4. 手术指征

大部分HCA患者无需手术治疗，但是都需要随访，通常是每6个月进行影像学检查，肿瘤稳定则可以在12个月后降低随访频率。难以排除肝细胞癌的需要更频繁的MRI检查，或采用手术切除和病理活检。总体上，只有约15-20%的患者需要手术<sup>(9)</sup>。不论何种亚型，>5 cm的HCA均有更高的出血和恶性转化风险，因此研究建议对>5 cm的HCA进行手术切除<sup>(54)</sup>。但有研究指出肿瘤大小不应该成为单独的手术指征，因为在部分HCA患者中，手术或非手术减肥可以使肿瘤退缩至5 cm以下<sup>(55)</sup>。不论手术决策是基于出血风险还是恶性转化风险，结合分子亚型的个性化治疗决策更合理（图7）。

由于HCA与雌激素的相关性，需要继续使用激素的女性HCA患者可能需要更频繁的影像学检查，直到肿瘤>5 cm时接受手术<sup>(41)</sup>。因为明显升高的恶性转化风险，所有 $\beta^{\text{ex3}}$ -HCA均需要切除，shHCA需要进行MDT评估，但也倾向于手术切除。另外，所有男性患者的HCA均需要考

虑手术切除。

美国胃肠病学会实践参数委员会2014年的指南提出，肿瘤>5 cm，和 $\beta$ -HCA需要手术<sup>(20)</sup>。巴西肝病学会2015年的临床指南指出，男性患者，育龄期女性肿瘤>5 cm需要手术<sup>(21)</sup>。欧洲肝病学会2016年的临床指南指出，男性患者， $\beta$ -HCA，女性患者肿瘤>5 cm，栓塞后残余肿瘤需要进行手术<sup>(7)</sup>。需要指出的是，这几项指南受限于当时对HCA的了解。最近的几项研究提出的手术指征包括：怀疑恶性肿瘤，男性患者，肿瘤>5 cm，既往出血，出现导致生活质量受损的症状， $\beta^{\text{ex3}}$ -HCA，减肥和停止口服雌激素后肿瘤进展或仍>5 cm的女性患者<sup>(44,54)</sup>。

对于肝腺瘤病，由于难以完全切除所有肿瘤，研究建议对有症状的巨大肿瘤、占据几乎整个肝脏的肿瘤、甲胎蛋白水平显著升高、确诊恶性肿瘤、进展型肿瘤（包括既往手术切除）进行肝移植<sup>(56)</sup>。然而，肝移植预防肿瘤出血或恶性转化的益处必须与移植本身的潜在风险进行权衡。也有研究指出并发症的风险与HCA数量无关，肝腺瘤病患者无需肝移植，对于大的双侧肝脏肿瘤可分两步切除<sup>(57)</sup>。另外，研究指出71%的多发性HCA患者肿瘤属于相同分子亚型，在其余的病例中，与恶性转化风险相关的 $\beta^{\text{ex3}}$ -HCA是最大的肿瘤，因此对多发HCA中最大结节进行活检来明确是否需要手术切除可能是有价值的选择<sup>(41)</sup>。

建议：男性患者HCA、 $\beta$ -HCA、shHCA亚型接受手术切除。女性患者停止激素使用后肿瘤仍进展且>5 cm的可考虑手术切除。其他亚型患者采取随访观察。

### 3.5. 治疗方法

关于切除方法，由于存在恶性转化风险，需要保证切缘，在大多数情况下解剖性肝切除是更好的。HCA的患病率在肥胖患者中更高，这揭示了将控制肥胖作为HCA治疗策略的可能性。一项病例系列指出2例患者的HCA在减肥手术后1-2年内完全消退，另1例患者在减肥手术后2.5年内最大HCA直径减小大于50%，较小的HCA完全消退<sup>(55)</sup>。目前明确的是IHCA和shHCA亚型与肥胖相关，因此对于这些特定亚型的患者，如果存在超重，减重是必要的<sup>(58)</sup>，然

后再观察肿瘤进展情况决定下一步治疗。然而，能否采用减重手术来治疗特定亚型的HCA是具有挑战性的议题。

TACE在HCA中的应用更为频繁，因为肿瘤出血的患者可能需要紧急的动脉栓塞作为初始治疗。研究指出TACE能够使HCA部分或完全消退，从而使得45%的患者避免手术，另外，TACE也可以先将大的、双侧肝脏或多发的肿瘤缩小，再进行手术切除<sup>(59)</sup>。然而，TACE对患者症状的减轻情况，以及是否减弱或消除了肿瘤恶性转化风险仍不清楚。

射频消融术最初被推荐用于切除后残余和出现进展的HCA肿瘤，或是肿瘤<3 cm的情况<sup>(60)</sup>。最近，射频消融术被用于更多的HCA患者，似乎是终身影像学随访或选择性手术的一种潜在替代方法。与肝切除、TACE或随访观察相比，这种方法似乎具有最佳的质量调整预期寿命、终身成本和净健康效益<sup>(61)</sup>。然而，消融技术不能产生用于病理分析的标本，在诊断不确定的情况下对HCA进行消融尚难接受<sup>(61)</sup>。由于总体应用数量较少，射频消融术的适应症仍未达成共识，特别是在可治疗病变的数量、大小和定位这些方面，因此该技术在HCA治疗中的确切作用仍有待确定。

建议：治疗方法首选手术切除。超重的IHCA和shHCA亚型患者需要减重。

#### 4. 微创肝切除的角色

腹腔镜手术设备的广泛使用，以及外科医生腹腔镜肝切除技术的进步，使得手术代价被不断降低<sup>(62)</sup>。之前的研究指出肝脏良性肿瘤腹腔镜手术后的生活质量评分明显优于开放手术<sup>(33,63)</sup>。另外一项研究指出肝脏良性肿瘤术后疤痕是遗留症状的常见来源，腹腔镜手术在这一方面具有优势<sup>(64)</sup>。另外，腹腔镜还在不断地向机器人辅助腹腔镜等更具技术优势的方向发展。微创肝切除的这些优势将持续影响肝脏良性肿瘤的治疗。无论如何，肝良性肿瘤是否需要手术治疗仍然是肝外科领域需要持续关注的问题，毕竟手术不论如何微创化，都没有合理的观察所付出的代价小。

建议：对确定需要手术治疗的肝实质性良性肿瘤，优先采取微创肝切除方法。

#### 5. 总结

造影剂增强的MRI对实质性肝脏良性肿瘤的无创和准确诊断，特别是对HCA分子亚型的精准识别，是未来个体化临床管理的关键。手术指征方面，HH和FNH仅需关注与肿瘤明确相关的临床症状以及罕见的并发症，肿瘤大小并不重要。HCA的手术指征与分子亚型密切相关，男性患者、 $\beta^{\text{cat}}$ -HCA需要手术切除，shHCA需要MDT讨论，但也倾向于手术。IHCA和shHCA需要关注肥胖问题，减重可能使肿瘤缩小甚至消退。女性患者在停止雌激素使用后肿瘤仍进展或>5 cm可考虑手术切除。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

致谢：无。

作者贡献声明：无。

#### 参考文献

1. Mezhir JJ, Fourman LT, Do RK, *et al.* Changes in the management of benign liver tumours: An analysis of 285 patients. *HPB (Oxford)*. 2013;15:156-163.
2. Choi SH, Kwon HJ, Lee SY, *et al.* Focal hepatic solid lesions incidentally detected on initial ultrasonography in 542 asymptomatic patients. *Abdom Radiol (NY)*. 2016;41:265-272.
3. McInnes MD, Hibbert RM, Inácio JR, *et al.* Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma: Accuracy of gadoteric acid-enhanced MR imaging – A systematic review. *Radiology*. 2015;277:413-423.
4. Kim TH, Woo S, Ebrahimzadeh S, *et al.* Hepatic adenoma subtypes on hepatobiliary phase of gadoteric acid-enhanced MRI: Systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2023;220:28-38.
5. Belghiti J, Cauchy F, Paradis V, *et al.* Diagnosis and management of solid benign liver lesions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11:737-749.
6. Campos Amico E, de Souza IK, Grigório Trigueiro JR, *et al.* Should focal nodular hyperplasia still be operated upon? Analysis of a case series. *Dig Dis*. 2019;37:309-314.
7. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol*. 2016;65:386-398.
8. Ardito F, Aldrighetti L, Guglielmi A, *et al.* Surgical management of hepatic benign disease: Have the number of liver resections increased in the era of minimally invasive approach? Analysis from the I Go MILS (Italian Group of Minimally Invasive Liver Surgery) Registry. *J Gastrointest Surg*. 2020;24:2233-2243.
9. Nault JC, Paradis V, Ronot M, *et al.* Benign liver tumours: Understanding molecular physiology to adapt clinical management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;19:703-716.
10. Fodor M, Primavesi F, Braunwarth E, *et al.* Indications for liver surgery in benign tumours. *Eur Surg*. 2018;50:125-131.
11. Toro A, Mahfouz AE, Ardiri A, *et al.* What is changing in indications and treatment of hepatic hemangiomas. A review. *Ann Hepatol*. 2014;13:327-339.
12. Jing L, Liang H, Caifeng L, *et al.* New recognition of the natural history and growth pattern of hepatic hemangioma in adults. *Hepatol Res*. 2016;46:727-733.
13. Margonis GA, Ejaz A, Spolverato G, *et al.* Benign solid tumors of the liver: management in the modern era. *J Gastrointest Surg*. 2015;19:1157-1168.
14. Hasan HY, Hinshaw JL, Borman EJ, *et al.* Assessing normal growth of hepatic hemangiomas during long-term follow-up. *JAMA Surg*. 2014;149:1266-1271.
15. Hoekstra LT, Bieze M, Erdogan D, *et al.* Management of giant liver hemangiomas: an update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;7:263-268.
16. Maruyama S, Matono T, Koda M. Prevalence and characteristics of hepatic hemangioma associated with coagulopathy and its predictive risk factors. *J Clin Med*. 2022;11:4347.
17. Aziz H, Brown ZJ, Baghdadi A, *et al.* A comprehensive review of hepatic hemangioma management. *J Gastrointest Surg*. 2022;26:1998-2007.
18. Mocchegiani F, Vincenzi P, Coletta M, *et al.* Prevalence and clinical outcome of hepatic haemangioma with specific reference to the risk of rupture: A large retrospective cross-sectional study. *Dig Liver Dis*. 2016;48:309-314.
19. Miura JT, Amini A, Schmocker R, *et al.* Surgical management of hepatic hemangiomas: A multi-institutional experience. *HPB (Oxford)*. 2014;16:924-928.
20. Marrero JA, Ahn J, Rajender Reddy K. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1328-1347; quiz 1348.

21. Strauss E, Ferreira Ade S, França AV, *et al.* Diagnosis and treatment of benign liver nodules: Brazilian Society of Hepatology (SBH) recommendations. *Arq Gastroenterol.* 2015;52 Suppl 1:47-54.
22. Yuan B, Zhang JL, Duan F, *et al.* Medium and long-term outcome of superselective transcatheter arterial embolization with lipiodol-bleomycin emulsion for giant hepatic hemangiomas: Results in 241 patients. *J Clin Med.* 2022;11:4762.
23. Wen SQ, Wan M, Len KM, *et al.* Safety and efficacy of laparoscopic radiofrequency ablation for hepatic hemangiomas: A multicenter retrospective study. *Ann Hepatol.* 2018;17:268-273.
24. Wu S, Gao R, Yin T, *et al.* Complications of radiofrequency ablation for hepatic hemangioma: A multicenter retrospective analysis on 291 cases. *Front Oncol.* 2021;11:706619.
25. Zavras N, Dimopoulou A, Machairas N, *et al.* Infantile hepatic hemangioma: Current state of the art, controversies, and perspectives. *Eur J Pediatr.* 2020;179:1-8.
26. Wen R, Zhou ZZ, Chen WJ. Clinical and pathological features of congenital hepatic hemangioma in children: A retrospective analysis. *Fetal Pediatr Pathol.* 2023;42(2):198-206.doi:10.1080/15513815.2022.2114300
27. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, *et al.* Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics.* 2019;143:e20183475.
28. Odaman AI I, Demirağ B, Erdem M, *et al.* A retrospective analysis of clinical characteristics, treatment modalities and outcome of the patients with infantile hepatic hemangiomas: Single-center experience from turkey. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2023;45:e259-e265.
29. Macdonald A, Durkin N, Deganello A, *et al.* Historical and contemporary management of infantile hepatic hemangioma: A 30-year single-center experience. *Ann Surg.* 2022;275:e250-e255.
30. Kaltenbach TE, Engler P, Kratzer W, *et al.* Prevalence of benign focal liver lesions: Ultrasound investigation of 45,319 hospital patients. *Abdom Radiol (NY).* 2016;41:25-32.7
31. LeGout JD, Bolan CW, Bowman AW, *et al.* Focal nodular hyperplasia and focal nodular hyperplasia-like lesions. *Radiographics.* 2022;42:1043-1061.
32. Zarfati A, Chambers G, Pio L, *et al.* Management of focal nodular hyperplasia of the liver: Experience of 50 pediatric patients in a tertiary center. *J Pediatr Surg.* 2020;55:1885-1891.
33. Hau HM, Atanasov G, Tautenhahn HM, *et al.* The value of liver resection for focal nodular hyperplasia: Resection yes or no? *Eur J Med Res.* 2015;20:86.
34. Perrakis A, Vassos N, Grützmann R, *et al.* What is changing in indications and treatment of focal nodular hyperplasia of the liver. Is there any place for surgery? *Ann Hepatol.* 2017;16:333-341.
35. Crawford D, Naidu S, Patel I, *et al.* Bland embolization of benign liver tumors: Review of the literature and a single center experience. *J Clin Med.* 2021;10(4)doi:10.3390/jcm10040658
36. Yan JY, Duan F, Fu JX, *et al.* Outcomes of transarterial embolization for large symptomatic focal nodular hyperplasia in 17 pediatric patients. *Dig Liver Dis.* 2023;55:899-906.
37. Wang MQ, Duan F, Guan Y, *et al.* Long-term outcomes of transarterial embolization with lipiodol-bleomycin emulsion plus polyvinyl alcohol particles versus the particles alone for large symptomatic focal nodular hyperplasia: A propensity score-matched analysis. *Eur Radiol.* 2022;32:6840-6849.
38. Zhang DL, Chen S, Lin YC, *et al.* Ultrasound-guided thermal ablation versus laparoscopic surgery for focal nodular hyperplasia of the liver: A retrospective controlled study. *Front Oncol.* 2022;12:932889.
39. Yu X, Chang J, Zhang D, *et al.* Ultrasound-guided percutaneous thermal ablation of hepatic focal nodular hyperplasia – A multicenter retrospective study. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021;9:826926.
40. Zulfiqar M, Sirlin CB, Yoneda N, *et al.* Hepatocellular adenomas: Understanding the pathomolecular lexicon, MRI features, terminology, and pitfalls to inform a standardized approach. *J Magn Reson Imaging.* 2020;51:1630-1640.
41. Nault JC, Couchy G, Balabaud C, *et al.* Molecular classification of hepatocellular adenoma associates with risk factors, bleeding, and malignant transformation. *Gastroenterology.* 2017;152:880-894.e6.
42. Haring MPD, Peeks F, Oosterveer MH, *et al.* High childhood serum triglyceride concentrations associate with hepatocellular adenoma development in patients with glycogen storage disease type Ia. *JHEP Rep.* 2022;4:100512.
43. Cho SW, Marsh JW, Steel J, *et al.* Surgical management of hepatocellular adenoma: Take it or leave it? *Ann Surg Oncol.* 2008;15:2795-803.
44. Tse JR, Felker ER, Naini BV, *et al.* Hepatocellular adenomas: molecular basis and multimodality imaging update. *Radiographics.* 2023;43:e220134.
45. Auer TA, Fehrenbach U, Grieser C, *et al.* Hepatocellular adenomas: Is there additional value in using Gd-EOB-enhanced MRI for subtype differentiation? *Eur Radiol.* 2020;30:3497-3506.
46. Ronot M, Bahrami S, Calderaro J, *et al.* Hepatocellular adenomas: Accuracy of magnetic resonance imaging and liver biopsy in subtype classification. *Hepatology.* 2011;53(4):1182-1191.
47. Tse JR, Felker ER, Cao JJ, *et al.* Hepatocellular adenoma subtypes based on 2017 classification system: Exploratory study of gadoxetate disodium-enhanced MRI features with proposal of a diagnostic algorithm. *AJR Am J Roentgenol.* 2023;220:539-550.
48. Reizine E, Ronot M, Ghosn M, *et al.* Hepatospecific MR contrast agent uptake on hepatobiliary phase can be used as a biomarker of marked  $\beta$ -catenin activation in hepatocellular adenoma. *Eur Radiol.* 2021;31:3417-3426.
49. Minamiguchi K, Marugami N, Uchiyama T, *et al.* Imaging features of  $\beta$ -catenin-activated hepatocellular adenoma with weak  $\beta$ -catenin activation: A rare case report. *Acta Radiol Open.* 2022;11:20584601221142241.
50. Vernuccio F, Ronot M, Dioguardi Burgio M, *et al.* Long-term evolution of hepatocellular adenomas at MRI follow-up. *Radiology.* 2020;295:361-372.
51. Krause K, Tanabe KK. A shifting paradigm in diagnosis and management of hepatic adenoma. *Ann Surg Oncol.* 2020;27:3330-3338.
52. McDermott C, Ertreo M, Jha R, *et al.* Risk factors for bleeding hepatocellular adenoma in a United States cohort. *Liver Int.* 2022;42:224-232.
53. Barbier L, Nault JC, Dujardin F, *et al.* Natural history of liver adenomatosis: A long-term observational study. *J Hepatol.* 2019;71:1184-1192.
54. Haring MPD, Elfrink AKE, Oudmaijer CAJ, *et al.* A nationwide assessment of hepatocellular adenoma resection: Indications and pathological discordance. *Hepatol Commun.* 2023;7:e2110.
55. Gevers TJG, Marcel Spanier BW, Veendrick PB, *et al.* Regression of hepatocellular adenoma after bariatric surgery in severe obese patients. *Liver Int.* 2018;38:2134-2136.
56. Bellini MI, Lauro A, D'Andrea V, *et al.* Benign hepatic tumors and liver transplantation: A literature review. *Exp Clin Transplant.* 2022;20:231-236.
57. Dokmak S, Paradis V, Vilgrain V, *et al.* A single-center surgical experience of 122 patients with single and multiple hepatocellular adenomas. *Gastroenterology.* 2009;137:1698-1705.
58. Goonawardena J, Ratnayake C, Cheung KT, *et al.* Should bariatric surgery be offered for hepatocellular adenomas in obese



- patients? *Surg Obes Relat Dis.* 2020;16:2117-2124.
59. van Rosmalen BV, Coelen RJS, Bieze M, *et al.* Systematic review of transarterial embolization for hepatocellular adenomas. *Br J Surg.* 2017;104:823-835.
60. van Vledder MG, van Aalten SM, Terkivatan T, *et al.* Safety and efficacy of radiofrequency ablation for hepatocellular adenoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2011;22:787-793.
61. Laimer G, Schullian P, Scharll Y, *et al.* Stereotactic radiofrequency ablation as a valid first-line treatment option for hepatocellular adenomas. *Int J Hyperthermia.* 2022;39:780-787.
62. van Rosmalen BV, de Graeff JJ, van der Poel MJ, *et al.* Impact of open and minimally invasive resection of symptomatic solid benign liver tumours on symptoms and quality of life: A systematic review. *HPB (Oxford).* 2019;21:1119-1130.
63. Kneuert PJ, Marsh JW, de Jong MC, *et al.* Improvements in quality of life after surgery for benign hepatic tumors: Results from a dual center analysis. *Surgery.* 2012;152:193-201.
64. van Rosmalen BV, Bieze M, Besselink MG, *et al.* Long-term outcomes of resection in patients with symptomatic benign liver tumours. *HPB (Oxford).* 2016;18:908-914.
- 
- 引用本文 / Article Citation:
- 张志鸿, 黄纪伟. 实性肝脏良性肿瘤诊治. *医学新视角.* 2024;1(1):24-32. doi:10.5582/npjm.2023.01225
- Zhihong Zhang, Jiwei Huang. Clinical management of solid benign liver tumors. *The New Perspectives Journal of Medicine.* 2024;1(1):24-32. doi:10.5582/npjm.2023.01225