

Artigo Original

Tratamento cirúrgico do adenoma hepático roto: experiência de 17 anos

Surgical treatment of ruptured hepatocellular adenoma:
17 years of experience

YURI LONGATTO BOTEON,¹ ELAINE CRISTINA ATAIDE,² ILKA DE FATIMA SANTANA FERREIRA BOIN³

RESUMO

Introdução: O adenoma hepático roto é uma complicação incomum, exigindo alta suspeita clínica devido ao risco que representa. Exige pronta investigação diagnóstica com exames radiológicos. Após reposição volêmica, seu tratamento pode envolver desde a embolização transarterial hepática até a cirurgia de urgência. **Objetivo:** Analisar fatores de risco e o tratamento cirúrgico dos adenomas hepáticos com rotura detectados em nosso serviço. **Método:** Foram avaliados retrospectivamente os prontuários de 28 pacientes com adenoma hepático operados no período de 1995 a 2012. Foram analisadas variáveis epidemiológicas e clínicas, os sinais de rotura foram categorizados como intraperitoneal ou subcapsular, o tumor classificado como único ou múltiplo. Foram avaliados o tempo cirúrgico e a perda sanguínea intraoperatória. **Resultado:** Dos 28 casos, 3 (11%) estavam rotos. Os três eram do sexo feminino, apresentaram rotura espontânea e duas faziam uso de anticoncepcional oral. Não se observou sinal de malignização em nenhum. A idade média foi de 32 anos. Foi realizado tratamento cirúrgico por hepatectomia direita em todos. Dois apresentaram rotura intraperitoneal e subcapsular e uma subcapsular apenas. O tamanho médio das lesões foi de 10 cm, sendo que, em dois casos, era única, e em uma múltipla.

Médias de sangramento foram de 1000 ml, transfusão de 4 concentrados de hemácias e tempo cirúrgico de 6 horas. Nenhuma das pacientes apresentava cirrose, consumia bebidas alcoólicas ou alteração significativa dos níveis das enzimas hepáticas. No pós-operatório, um paciente evolui com pneumonia e uma paciente apresentou insuficiência hepática, evoluindo a óbito. **Conclusão:** O adenoma hepatocelular roto é uma condição potencialmente ameaçadora à vida, associada em nossa amostra ao tamanho da lesão e ao uso de anticoncepcional oral. O tratamento cirúrgico está associado a ressecções hepáticas maiores, com necessidade de transfusão sanguínea. A experiência vivida em nosso centro demonstra que o uso da radiologia intervencionista possa ser um procedimento para reduzir esta mortalidade.

Unitermos: Adenoma, Cirurgia, Complicações, Terapia, Mortalidade.

SUMMARY

Background: Spontaneous hepatic rupture is a rare clinical event that needs to be carefully evaluated due to the high risks involved. The diagnosis is often made after abdominal imaging. Volemic resuscitation, selective

1. Médico Cirurgião Geral. **2.** Médica Cirurgiã Geral - Doutorado em Cirurgia. **3.** Professora Doutora em Cirurgia. **Endereço de correspondência:** Yuri Longatto Boteon. Rua Hermantino Coelho, 77/ Aptº 131, bloco 2. Mansões Santo Antônio, Campinas, SP. CEP: 13520-000. **Email:** yurimed43@yahoo.com.br. **Recebido em:** 09/06/2013. **Aprovado em:** 18/06/2013.

transarterial embolization or surgical resections have been used. **Aim:** The aim of this study was to describe the epidemiology, risk factors and treatment performed in our service. **Methods:** We reviewed the medical records of 28 patients from 1995 to 2012 with a diagnosis of hepatocellular adenoma. We analyzed epidemiology, clinics variables, the ruptured adenomas were divided into either intrahepatic hemorrhage or intraperitoneal bleeding categories. **Results:** Three (11%) of the 28 patients had ruptured hepatocellular adenoma. These three patients were women, had spontaneous ruptures and a background of oral contraceptive use. The mean age was 32 years old. They were submitted to right hepatectomy; two were associated with intrahepatic and intraperitoneal hemorrhage while one had only intrahepatic bleeding and none had malignant transformation. The mean diameter of the lesion was 10cm, two was unique and one was multiple. The means of bleeding loss was 1000ml, surgical time of six hours and transfusion of four red blood cells bag. No one of the patients has cirrhosis, alcoholism or significant variation of liver enzymes profile. In the postoperative period one patient had pneumonia while another had hepatic insufficiency and died. **Conclusion:** Spontaneous hepatic rupture is a potential hazard to patients associated with the size of the tumor and the potency of the oral contraceptive used. In this condition emergency surgery can be required leading to a major resection with accompanying blood transfusion. Our experience concluded that interventional radiology procedures can decrease mortality.

Keywords: Adenoma, Surgery, Complications, Therapy, Mortality.

INTRODUÇÃO

O adenoma hepatocelular (AH) é um tumor incomum e benigno, causado por uma proliferação de hepatócitos de origem incerta, ricos em glicogênio e gordura sem perda da arquitetura hepática.^{1,2,3}

Ocorre perda dos componentes biliares, sendo circundado por uma cápsula estromal pobre em mitoses. Acomete comumente mulheres jovens em uso de anticoncepcional oral (ACO)^{1,2,3} apresentando-se usualmente como nódulo único.

O quadro clínico varia de dor abdominal localizada em epigástrio e hipocôndrio direito com massa palpável a assintomático ou ainda por uma de suas complicações.^{2,3} Com frequência, este tumor é encontrado accidentalmente como achado de exames de imagem realizados por outras causas.^{1,3} Estudos sugerem aumento da incidência anual da lesão em pacientes que fazem uso de ACO de 1 por milhão para 3 a 4 por cem mil,^{1,3} além de sugerir aumento de tamanho e do número de

AH com seu uso. A descontinuidade de seu uso está associado com regressão da lesão e mesmo desaparecimento das pequenas lesões.^{2,3}

A suspeita pela ultrassonografia (US) deve ser confirmada pela tomografia computadorizada contrastada (TC). Recomenda-se a ressecção cirúrgica para adenomas com um diâmetro inicial de 5 cm ou mais em pacientes sintomáticos e todos pacientes com AH que necessitem de terapia hormonal,^{4,5,6} para prevenir a ruptura e minimizar a chance de malignização. Quando menores podem ser observados; se assintomáticos e não apresentarem crescimento,^{3,4,5,7} com seguimento vigiado, medidas dietéticas em pacientes com glicogenose e descontinuidade do uso de ACO devem ser tomadas.

AH que não regredirem com o tratamento conservador deve ser considerado para a ressecção cirúrgica eletiva. As técnicas cirúrgicas, seja ressecção local ou hepatectomia segmentar, devem preservar o máximo de parênquima hepático pois se trata de um tumor benigno.

Tratamentos menos invasivos dos AH incluem a ablação por radiofrequência (ARF) e a embolização transarterial seletiva (ETA).^{3,4,8} Todas essas modalidades mostraram-se capazes de causar regressão do tumor.^{3,4,9}

As complicações associadas ao AH são a hemorragia e a malignização para carcinoma hepatocelular, sendo essas as razões para o tratamento cirúrgico. Apesar dos avanços tecnológicos e do conhecimento na atualidade, ainda permanece incerto os fatores de risco e a etiologia para esses eventos.

Estima-se uma taxa de malignização de 4,2% de todos os adenomas,^{1,5} sendo os grupos de risco representados por pacientes com uso de contraceptivo ou andrógenos exógenos e pacientes do sexo masculino acometidos por glicogenose. Há relação com mutações no gene da β-catenina, causando desregulação da sua via, culminando com proliferação de hepatócitos desregulada e maior risco de malignização.^{1,10} A ruptura do AH se associa com grupos que faziam uso de ACO e ao tamanho do tumor.^{3,6}

Quando o adenoma está roto (AHR), o paciente pode apresentar-se com dor abdominal aguda, instabilidade hemodinâmica ou outros sinais. Há ainda relatos de rotura traumática de AH na literatura.⁹

Primeiramente realiza-se pronta ressuscitação volêmica, após se identificar a extensão e as consequências hemodinâmicas do evento. A ruptura pode levar a sangramento intra-hepático (subcapsular) ou intraperitoneal com ou sem sinais de

choque hipovolêmico.^{3,6} Devem ser realizados estudos de imagem para elucidação diagnóstica, sendo a ultrassonografia (US) o primeiro exame a detectar este tipo de lesão.

A partir daí a tomografia computadorizada (TC) passa a ser o exame recomendado por permitir elucidar o diagnóstico bem como a anatomia da lesão.^{4,6,11} Observa-se na TC uma imagem heterogênea hipervascularizada com necrose intramural ou hemorragia e a presença de cápsula ou pseudocápsula com área hipovascular na TC.^{4,6,7}

Caso o paciente se apresente instável hemodinamicamente, apesar da adequada ressuscitação volêmica, a intervenção cirúrgica imediata é necessária, sendo realizada por equipe especializada em cirurgia hepática ou pela equipe de cirurgia de plantão com a colocação de compressas, seguindo os princípios *do damage control* do trauma hepático e contato com a equipe de especialistas, objetivando a hemostasia adequada.

A heptectomia nessa situação é um procedimento associado com considerável morbidade e mortalidade, sendo esses pacientes candidatos a ressecções hepáticas maiores com necessidade de transfusão sanguínea.^{3,5,9,11}

A possibilidade de uma ressecção secundária muitas vezes não pode ser evitada. Pode ser utilizado o ultrassom intraoperatório para identificar tamanho, localização da lesão bem como sua relação com o sistema vascular.^{3,4} Podem ser usadas técnicas como o controle vascular do pedículo hepático, manobra de Pringle, clampamento da veia cava inferior ou dissecção através do parênquima hepático.⁴ As heptectomias podem ser regradas ou não regradas a depender da complexidade da hemorragia intra ou extra-hepática.³

Procedimentos menos invasivos como ETA têm sido usados em grupos selecionados e nos centros com disponibilidade de radiologista com experiência neste recurso, e tem levado à hemostasia adequada, postergando a necessidade de cirurgia de urgência;^{3,5,9} a radiofrequência não tem utilidade em AHR.

Se o paciente responde à ressuscitação inicial e permanece estável, o tratamento conservador pode ser apropriado.⁹ O uso de ACO deve ser descontinuado sempre. Dependendo do tamanho do tumor deve ser considerado em um segundo tempo a ressecção eletiva após a resolução da fase aguda com ETA.

O objetivo do presente trabalho foi analisar a epidemiologia, fatores de risco e o tratamento cirúrgico dos adenomas hepáticos com rotura detectados em nosso serviço.

MÉTODO

Foram avaliados retrospectivamente os prontuários de todos os pacientes com anatomoatopológico confirmado de AH, submetidos à cirurgia pela Equipe de Cirurgia do Fígado do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas de 1995 a 2012.

Foram avaliados 28 sujeitos sendo utilizadas como variáveis: gênero (masculino/ feminino), idade (anos), diâmetro da lesão (cm), uso de ACO (sim/não), enzimas hepáticas e canaliculares (ALT = alanina aminotransferase, AST = aspartato aminotransferase, FALC = fosfatase alcalina e GGT = gama - glutamiltransferase), coagulograma, etilismo (sim/não), fígado cirrótico (sim/não), e ainda a presença de complicações como malignização ou rotura (intraperitoneal ou intraparenquimatosa). Dos avaliados, três pacientes apresentaram quadro de adenoma hepático com sinais de rotura (AHR). Não houve casos com presença de malignização em nossa amostra.

O diagnóstico de AH foi confirmado pela histologia, sendo categorizado pela presença ou ausência de rotura pelos sinais clínicos ou achados radiológicos. Posteriormente, os sinais de rotura categorizados como peritoneal (intraperitoneal) ou hemorragia intraparenquimatosa (subcapsular). O tamanho do tumor foi medido em centímetros e ainda classificado com único ou múltiplo. Foram avaliados o tempo cirúrgico e a perda sanguínea intraoperatória. Todos os dados dos casos foram listados na tabela 1, sendo apresentados como médias e porcentagem.

Casos	1	2	3
Idade (anos/F)	27	34	36
Apresentação	Dor abdominal estável	Dor abdominal queda de hemoglobina	Dor abdominal estável
Hemorragia	Intrapерitoneal e subcapsular	Subcapsular	Intrapерitoneal e subcapsular
Tumor (cm)	11	15	6
Tratamento	HD	HD	HD + Pringle
Complicação	-	Pneumonia	Insuficiência hepática
CH (u)	3	4	6
Mortalidade	Viva	Viva	Óbito
Sangramento operatório	300 ml	2000 ml	800 ml
Tempo cirurgia	6 horas	7 horas	6 horas

Legenda: F = feminino; CH = concentrado de hemácias; HD = heptectomia direita

RESULTADO

Nos 17 anos estudados, de 1995 a 2012, foram encontrados 28 casos de AH (pelo anatomo-patológico) submetidos à cirurgia em nosso serviço; destes 3 estavam rotos (11%).

Os três casos eram do sexo feminino e apresentaram rotura espontânea. Nenhuma das pacientes fazia uso rotineiro de bebida alcoólica e duas faziam uso de anticoncepcional oral. Não foi identificada presença de doença hepática no anatomo-patológico e os exames de função hepática, bem como suas enzimas, eram normais. A idade dos sujeitos variou de 27 a 36 anos entre esses casos, sendo a média de 32 anos.

Não houve malignização em nenhum dos casos da nossa amostra e não foi realizada a ETA por indisponibilidade em nosso serviço. Dois casos apresentaram rotura intraperitoneal e subcapsular e uma subcapsular apenas.

O tamanho médio das lesões foi de 10 cm, sendo que, em dois casos, era única e uma com múltiplas lesões. O sangramento médio foi de 1000 ml, com transfusão em média de 4 concentrados de hemácias e tempo cirúrgico médio de 6 horas. Nenhuma das pacientes apresentava cirrose, fazia consumo de bebidas alcoólicas ou apresentava alteração significativa dos níveis das enzimas hepáticas.

O sujeito identificado como número 1, gênero feminino, 27 anos, foi admitida em nosso serviço com queixa de dor abdominal de início súbito em hipocôndrio direito, estável hemodinamicamente, sendo realizado ultrassonografia para investigação com diagnóstico de lesão hepática heterogênea com líquido livre em cavidade abdominal.

Na sequência realizou-se tomografia computadorizada de fígado, com presença de grande área heterogênea e hiperdensa na fase sem contraste endovenoso porém sem captação pelo contraste, sendo interrogado a presença de sangramento, acometendo os segmentos hepáticos de Couinaud IVb, V e VI de 11x7cm; no segmento VI havia presença de área de rotura do parênquima hepático e grande hematoma subcapsular, deslocando o fígado inferior e medialmente.

Foi submetida à laparotomia exploradora de urgência, com presença de lesão palpável em SV e SVIII de cerca de 6 cm com grande hematoma subcapsular, ocupando os SV, VI, VII E VIII. Presença de laceração do parênquima hepático em SVI e SVII com coágulos e sangue. Realizada hepatectomia direita com CUSA (Cavitron Ultra Sonic Aspirator, California, USA®), com ligadura prévia da artéria hepática direita, veia porta e veia hepática direita.

O tempo total de cirurgia foi de 6 horas, e o sangramento estimado foi de 300 ml com transfusão de três concentrados de hemácias. A paciente evoluiu bem no pós-operatório sem outras complicações.

O caso de número 2, gênero feminino, 34 anos, apresentou-se com quadro semelhante de dor abdominal em hipocôndrio direito, de início súbito e progressivo, sem sinais de instabilidade hemodinâmica. Na investigação ultrassonográfica e tomografia computadorizada havia lesão hiperdensa de captação heterogênea de 15 cm em lobo direito, com presença de líquido livre em moderada quantidade em cavidade abdominal.

Paciente submetida à hepatectomia direita com margem tumoral sem abertura da cápsula. Tempo total de cirurgia de 7 horas com sangramento estimado de 2000 ml e transfusão de quatro concentrados de hemácias. A paciente apresentou, como complicações pós-operatórias, quadro de pneumonia com resolução após tratamento clínico.

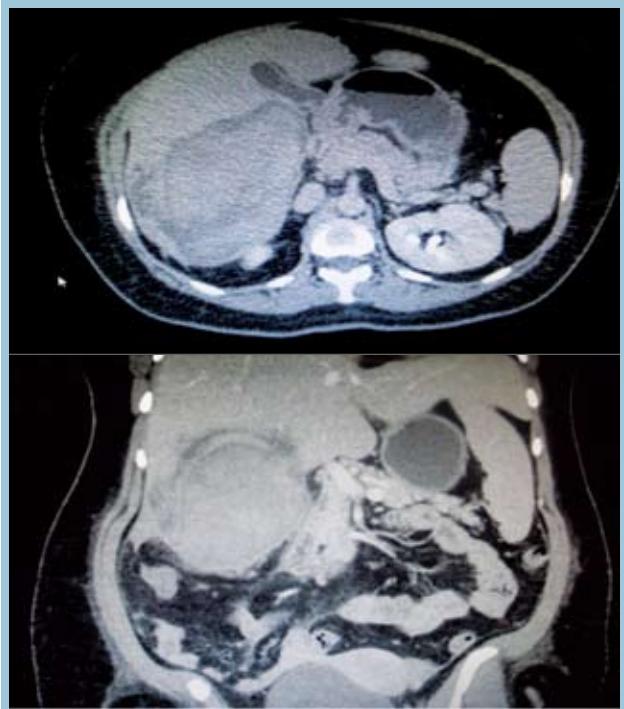
A paciente de número 3, também do gênero feminino, 36 anos, em seguimento ambulatorial por lesão hepática sugestiva de adenoma hepático, foi admitida no pronto-socorro com quadro de dor abdominal há três dias em hipocôndrio direito, evoluindo com queda dos níveis laboratoriais de hemoglobina de 14 para 8,5 com necessidade de transfusão de dois concentrados de hemácias.

Realizada tomografia computadorizada de abdome para investigação com presença de lesões esparsas hipervasculares, uma em lobo direito heterogênea sugestiva de adenoma e com irregularidade de contorno, com volumoso hematoma adjacente deformando o contorno do lobo direito em segmento VI de Couinaud de 6x4 cm com sinais de rotura e líquido livre intraperitoneal em grande quantidade (Figuras 1 e 2).

A paciente submetida à laparotomia exploradora, sendo identificada, no inventário da cavidade fígado de bordas rombas com esteatose acentuada, a presença de discreta quantidade de líquido sero-hemático livre na cavidade e presença de lesão em segmento VI com hematoma subcapsular, acometendo segmentos IV, V e VII.

Realizada hepatectomia direita regrada com manobra de Pringle intermitente (3x 15 minutos), hemostasia com eletrocautério e uso de CUSA (Cavitron Ultra Sonic Aspirator, California, USA®). O sangramento intraoperatório estimado foi de 800 ml com transfusão de 2 concentrados de hemácias. A paciente evoluiu com insuficiência hepática no pós-operatório imediato pelo fígado remanescente ser esteatótico, com choque refratário e óbito.

Figura 1 e 2: em lobo direito, área heterogênea de 16x12 cm com predomínio hiperdenso por características hemorrágicas, com interface irregular com o parênquima e associa-se à coleção subcapsular no sentido caudal.



DISCUSSÃO

O AH é uma neoplasia hepática benigna rara, com forte associação principalmente com mulheres jovens que fazem uso de ACO, apresentando, como principais complicações, o sangramento e a malignização (eventos raros).^{1,3,5,6} Muitas vezes assintomático, trata-se de achado de exames de imagem. A hemorragia pode ser explicada pelas características histológicas, sendo um tumor altamente vascularizado com suprimento arterial e pobre tecido conectivo de suporte.⁹

Devido ao fato de não possuir uma cápsula fibrosa verdadeira, apresenta, ao sangrar, facilidade para se espalhar subcapsular ou intraperitoneal.^{9,13} O AHR com sangramento costuma apresentar-se com dor abdominal associada ou não à instabilidade hemodinâmica, sendo o US e a TC métodos complementares de grande valor,^{4,6,9,11} principalmente no diagnóstico diferencial com outros nódulos hepáticos como hiperplasia nodular focal e carcinoma hepatocelular.

A dor abdominal em hipocôndrio direito foi a apresentação mais comum, variando de uma evolução e início súbito até dias. Em nossa amostra, não houve instabilidade hemodinâmica, sendo que o caso de maior gravidade se apresentou

com queda dos níveis de hemoglobina, podendo esta ser um preditor de má evolução. Todos nossos casos foram submetidos a cirurgias de urgência com necessidade de ressecção hepática e transfusão sanguínea. A US e a TC de abdome foram os dois principais exames utilizados em termos de diagnóstico e a guiar a conduta cirúrgica.

Tratavam-se de mulheres jovens em idade reprodutiva que faziam uso ou haviam feito recentemente de ACO. O tempo de uso do ACO pode ter causado um aumento no risco de sangramento do adenoma hepático, conforme preconizado por alguns autores.^{4,12} Não houve em nossa amostra alterações de função ou enzimas hepáticas. Sabe-se que a TC permite visualizar o adenoma roto como uma massa hiperdensa com captação heterogênea.⁴ Em nossos três casos, a lesão apresentou-se como massa hiperdensa de captação heterogênea associada em dois casos à presença de imagem compatível com líquido livre intraperitoneal. O diagnóstico precoce e seu tratamento são fundamentais para a sobrevida.

Adenomas maiores que 5 cm sintomáticos são candidatos à ressecção cirúrgica pelo risco de malignização e o de ruptura. Em nossa população, o tamanho médio das lesões rotas foi de 10,66 cm, variando de 6 a 15 cm, vindo ao encontro dos dados encontrados na literatura. Em uma recente revisão de literatura, Deneve *et al.* (2009), com 124 casos, identificaram o tamanho avançado do tumor e o uso recente de ACO como os principais fatores de risco associados com a ruptura, vindo ao encontro dos achados de nossa série.

Atualmente, o tratamento conservador tem sido o de escolha quando possível com a ETA, o seu grande destaque. A ETA tem sido usada para controlar a hemorragia ou para diminuir o tumor e tornar a ressecção factível ou postergá-la há um segundo tempo.⁵ Torna-se uma opção de tratamento efetiva para gestantes, tratando a fase aguda e permitindo o tratamento cirúrgico definitivo após o parto.⁵

Pacientes com tumores rotos com necessidade de cirurgia de urgência são candidatos a ressecções hepáticas maiores com necessidade de transfusão sanguínea, dados condizentes com o encontrado em nossa amostra.

O AHR é uma condição potencialmente ameaçadora à vida, sendo associado em nossa série de casos ao tamanho da lesão (diâmetro médio de 10 cm) e ao uso de ACO conforme preconizado na literatura.^{4,5} Recentemente, foi descrito a possibilidade de um tratamento individualizado, inicialmente conservador com a embolização arterial, considerado o tratamento de primeira linha para conter a hemorragia aguda^{3,9} dentre os estudos de coorte.

Em centros onde ainda não se dispõe de uma equipe de radiologia intervencionista, o tratamento cirúrgico está indicado para controlar a hemorragia e estabilizar o paciente. Na cirurgia, estes pacientes são sabidamente submetidos à transfusão sanguínea devido à perda ocorrida pela ruptura hepática.

Concluindo, mostramos a experiência vivida em nosso centro e que pode ser melhorada com o uso da radiologia intervencionista, evitando talvez a ocorrência de mortalidade.

REFERÊNCIAS

- 1.** Jan H.M.B. Stoot, Robert J.S. Coelen, Mechteld C. de Jong & Cornelis H.C. Dejong. Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: a systematic review including more than 1600 adenoma cases. HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association (Oxford). 2010 Oct;12(8):509-22.
- 2.** Rooks J.B., Ory H.W., Ishak K.G., Strauss L.T., Greenspan J.R., Hill A.P. *et al*. Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. JAMA: the journal of the American Medical Association. 1979 Aug 17;242(7):644-8.
- 3.** Volkert A.L., Huerman Alexander F.M., Schaapherder. Management of Ruptured Hepatocellular Adenoma. Digestive Surgery. 2010; 27:56-60.
- 4.** Ribeiro Junior M.A.F., Chaib E., Saad W.A., D'Albuquerque L.A.C., Cecconello I. Surgical management of spontaneous ruptured hepatocellular adenoma. Clinics 2009; 64(8):775-9.
- 5.** Deneve J.L., Pawlik T.M., Cunningham S., Clary B., Reddy S., Scog- gins C.R. Liver Cell Adenoma: A Multicenter Analysis of Risk Factors for Rupture and Malignancy. Annals of surgical oncology. 2009; 16:640-648.
- 6.** Ameriks J.A., Thompson N.W., Frey C.F., Appelman H.D., Walter J.F. Hepatic cell adenomas, spontaneous liver rupture, and oral contraceptives. Archives Surgery. 1975; 110:548-7.
- 7.** Terkivatan T., de Wilt J.H., de Man R.A., van Rijn R.R., Zondervan P.E., Tilanus H.W. *et al*. Indications and long-term outcome of treatment for benign hepatic tumors: a critical appraisal. Archives of surgery. 2001; 136:1033-8.
- 8.** Stoot J.H., van der Linden E., Terpstra O.T., Schaapherder A.F. Life-saving therapy for haemorrhaging liver adenomas using selective arterial embolization. The British journal of surgery 2007; Oct;94(10):1249-53.
- 9.** van Aalten S.M., de Man R.A., IJzermans J.N., Terkivatan T. Systematic review of haemorrhage and rupture of hepatocellular adenomas. The British journal of surgery. 2012; 99: 911-916.
- 10.** Thompson M.D., Monga S.P. WNT/beta-catenin signaling in liver health and disease. Hepatology. 2007 May;45(5):1298-305.
- 11.** Maoz D., Sharon E., Chen Y., Grief F. Spontaneous hepatic rupture: 13-year experience of a single center. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010 Aug;22(8):997-1000.
- 12.** Gordon S.C., Reddy K.R., Livingstone A.S., Jeffers L.J., Schiff E.R. Resolution of a contraceptive-steroid-induced hepatic adenoma with subsequent evolution into hepatocellular carcinoma. Ann Int Med. 1986;105:547-9.
- 13.** Hussain SM, van den Bos IC, Dwarkasing RS, Kuiper JW, den Hollander J. Hepatocellular adenoma: findings at state-of-the-art magnetic resonance imaging, ultrasound, computed tomography and pathologic analysis. Eur Radiol 2006; 16: 1873-1886.