

INDICAÇÃO E TRATAMENTO DOS TUMORES BENIGNOS DO FÍGADO

Indication and treatment of benign hepatic tumors

Júlio Cezar Uili **COELHO**, Christiano M.P. **CLAUS**, Priscilla **BALBINOT**,
Rodrigo **NITISCHE**, Victor Mamoru **HAIDA**

Trabalho realizado na Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Departamento de Cirurgia do Setor de Ciências da Saúde e Serviço de Transplante Hepático do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

RESUMO - Introdução – Os tumores hepáticos benignos ocorrem em 9% da população. A grande maioria dessas neoplasias é diagnosticada em pacientes assintomáticos durante a realização de exames de imagem de rotina. **Objetivo** - Apresentar os principais aspectos das indicações e tratamento dos tumores hepáticos benignos. **Métodos** - Foi realizada revisão de literatura baseada em pesquisa no PubMed, Bireme e Scielo cruzando os descritores neoplasia hepática, hemangioma, adenoma e hiperplasia nodular focal. Foram selecionados, estudos de técnicas cirúrgicas e acrescentada a experiência dos autores. O hemangioma é o tumor hepático mais comum, sendo identificado entre 5% e 7% das necropsias. É mais comum nas mulheres entre as 3ª e 5ª décadas da vida e pode aumentar de tamanho na gravidez e com a administração de estrogênios. Apesar de não estabelecida, a sua causa está relacionada com os hormônios sexuais. As complicações incluem inflamação, coagulopatia, sangramento e compressão de estruturas vizinhas. Ruptura espontânea é excepcional, com somente 35 casos descritos na literatura internacional. O adenoma e a hiperplasia nodular focal predominam no sexo feminino e na faixa etária de 20 a 40 anos. Enquanto o primeiro requer ressecção hepática pelo risco de sangramento e malignização, o segundo deve ter conduta expectante. **Conclusões** - Os tumores hepáticos benignos mais comuns são em ordem decrescente de frequência o hemangioma, hiperplasia nodular focal e o adenoma. A diferenciação entre tumores benignos e malignos é geralmente realizada com segurança com base nos dados clínicos e nos exames de imagem. O hemangioma e a hiperplasia nodular focal geralmente tem conduta expectante, enquanto que o adenoma requer ressecção pelo risco de hemorragia e de transformação em carcinoma.

DESCRIPTORIOS - Neoplasia hepática.
Hemangioma. Adenoma.

Correspondência:

Júlio Cezar Uili Coelho,
e-mail: coelhojcu@yahoo.com.br

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 18/01/2011
Aceito para publicação: 22/04/2011

ABSTRACT - Background – Benign hepatic tumors occur in 9% of the population.

The majority is diagnosed in asymptomatic patients during routine imaging exams. **Aim** – To present the main aspects of indications and treatment of benign hepatic tumors. **Methods** - A review was conducted based on literature search in PubMed, Scielo and Bireme crossing the headings liver cancer, hemangioma, adenoma and focal nodular hyperplasia. Was selected studies of surgical techniques and added the experience of the authors. Hemangioma is the most common hepatic tumor. It is identified in 5% to 7% of the autopsies. It is more common between the 3rd and 5th decades of the life and in female. This tumor may increase in size during pregnancy and with administration of sexual hormones. Although the etiology is not known, it is related with sexual hormones. Complications include inflammation, coagulopathy, bleeding and compression of neighboring organs. Spontaneous rupture is exceptional, with only 35 cases described in the literature. Adenoma and focal nodular hyperplasia are more common in young women, aged 20 to 40 years. Adenomas are treated by hepatic resection due to the risk of malignant transformation and bleeding. Focal nodular hyperplasia does not require treatment. **Conclusions** – The most common benign hepatic tumors are hemangioma, focal nodular hyperplasia, and adenoma. The differentiation between benign and malign tumors is usually based on clinical data and imaging exams. Hemangioma and focal nodular hyperplasia usually do not need treatment, while adenoma requires hepatic resection due to the risk of malignant transformation and bleeding.

HEADINGS - Hepatic neoplasia. Hemangioma.
Adenoma.

INTRODUÇÃO

Os tumores do fígado são muito comuns ocorrendo em 9% da população; mas, felizmente, a maioria é benigna, assintomática e constitui achado de exame de imagem^{1,2,3,4,5}. Entretanto, os tumores malignos são graves e estão aumentando em incidência. Apesar de sua elevada mortalidade pelo diagnóstico tardio, a taxa de cura é elevada quando o diagnóstico é estabelecido precocemente.

Os tumores hepáticos são divididos em benignos e malignos. Os tumores benignos mais comuns são o hemangioma, o adenoma e a hiperplasia nodular focal^{6,7,8,9,10,11,12}. A neoplasia maligna mais frequente é o hepatocarcinoma, seguido do colangiocarcinoma. A Tabela 1 mostra a classificação dos tumores benignos do fígado^{13,14,15,16,17}.

TABELA 1 - Classificação histológica dos tumores benignos do fígado

ORIGEM EPITELIAL	TUMOR
Hepatócito	Adenoma hepatocelular
	Adenomatose múltipla
	Hiperplasia nodular focal
	Hiperplasia nodular regenerativa
Células Biliares	Adenoma ducto biliar
	Hamartoma biliar (Complexo Von Meyenburg)
ORIGEM NÃO-EPITELIAL	
Mesenquimal	Hemangioma
	Angiomiolipoma
	Lipoma; mielolipoma
Outros	Pseudotumor inflamatório

Com o uso rotineiro de exames de imagem abdominais, os tumores hepáticos benignos estão sendo identificados com maior frequência^{18,19,20,21,22,23}. A diferenciação entre tumores benignos e malignos é essencial e geralmente pode ser feita com segurança com base nos dados clínicos e de exames de imagem^{24,25,26,27}. A biópsia hepática é raramente necessária para diferenciar tumores benignos de malignos. O objetivo deste trabalho é apresentar os principais aspectos das indicações e tratamento dos tumores hepáticos benignos.

Hemangioma

O hemangioma é o tumor hepático mais comum, sendo identificado entre 5% a 7% das necropsias. Incide entre a 3ª e 5ª décadas da vida e nas mulheres e pode aumentar de tamanho na gravidez e com a administração de estrogênios.

A causa desta neoplasia ainda não está esclarecida. Especula-se o papel de hormônios sexuais, devido às seguintes observações: 1) presença de receptores estrogênicos em alguns hemangiomas; 2) prevalência maior nas mulheres, em uma proporção de 4:1 a 6:1; 3) Aumento de tamanho ocorre mais frequentemente na puberdade, gravidez, uso de anticoncepcionais orais

ou hormônios sexuais (estrogênios e androgênios).

A maioria dos hemangiomas é único e mede < 4 cm em diâmetro. Somente 10% são múltiplos e podem alcançar dimensões de até 27 cm de diâmetro. Hemangioma gigante é definido como aquele de ≥ 4 cm de diâmetro. O tamanho da grande maioria dos hemangiomas permanece inalterado com o tempo.

A grande maioria dos hemangiomas é assintomática, mas lesões grandes podem causar desconforto ou dor abdominal. Complicações ocorrem raramente e incluem: 1) inflamação²⁴; 2) coagulopatia; 3) sangramento; 4) compressão das estruturas vizinhas.

Rotura de hemangioma hepático com consequente sangramento é excepcional. Até 2009, no PubMed Medline existiam somente 35 casos de rotura espontânea de hemangioma hepático^{5,12,23,26}. Considerando a elevada prevalência deste tumor, a possibilidade raríssima de rotura espontânea, mesmo nas lesões gigantes, não deve ser considerada na indicação de tratamento. Os tumores hepáticos com maior possibilidade de sangramento são o adenoma e o hepatocarcinoma.

Crescimento do tumor ou trombose pode causar manifestações clínicas mais intensas. Raramente ocorre a síndrome de Kasabach-Merritt, que se caracteriza por trombocitopenia e coagulopatia de consumo.

O diagnóstico é geralmente estabelecido com segurança com os exames de imagem. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética geralmente estabelecem o diagnóstico, se o padrão típico de impregnação nodular, periférico e descontínuo com aumento gradual da impregnação e tendência a homogeneização nas fases tardias for observado. Além disso, na ressonância magnética, o hemangioma tipicamente apresenta um alto sinal, ou seja, é brilhante, nas sequências ponderadas em T2. A cintilografia com hemácias marcadas apresenta elevada precisão para hemangiomas > 2 cm, mas raramente é necessária.

A grande maioria dos hemangiomas não necessita tratamento, mesmo os grandes. Não existe suporte científico para interromper o uso de anticoncepcionais hormonais ou evitar a gravidez nos pacientes com hemangioma hepático, inclusive nos gigantes. Uma vez estabelecido o diagnóstico de hemangioma, também não existe indicação de realização de exames periódicos de acompanhamento.

As complicações relacionadas à hemangioma hepático são muito mais frequentes após o tratamento cirúrgico do que a conduta expectante. Apesar das taxas de complicações das hepatectomias terem sido reduzidas acentuadamente nas últimas décadas, principalmente em centro especializadas, fístulas biliares, hemorragia, coleções abdominais, complicações sistêmicas (tromboembolismo, pneumonia) e mortalidade de 0,5% a 1% são relatadas nas grandes séries. Estas complicações operatórias tornam a indicação rotineira de hepatectomia inaceitável nos pacientes com hemangioma (doença

benigna com mínima sintomatologia ou complicações), exceto em casos bastante selecionados.

A ressecção de hemangioma está indicada nos casos raros de impossibilidade de excluir neoplasia maligna e na presença de manifestações clínicas importantes, crescimento significativo ou síndrome de Kasabach-Merritt. A ressecção geralmente pode ser feita por enucleação do hemangioma, mas ocasionalmente ressecções anatômicas do fígado podem ser indicadas. Estudos comparativos de enucleação e ressecção anatômica sugerem que a enucleação é associada à menor taxa de complicações abdominais, principalmente fistula biliar. Uma possível explicação para esta diferença é que o hemangioma comprime o tecido hepático adjacente, fazendo com que a enucleação dentro do espaço fibroso causado pelo tumor evite lesão de ductos biliares e vasos.

Apesar de excepcional, a rotura espontânea de hemangioma hepático é associada à elevada mortalidade, variando de 60% a 75%. Em revisão recente da literatura, Corigliano et al relataram a taxa de mortalidade de 36,4% dos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico. A excisão cirúrgica é o tratamento mais frequentemente utilizado⁵. A embolização arterial do vaso roto também tem sido utilizada com sucesso^{12,26}.

Adenoma

É tumor benigno incomum do fígado, que predomina no sexo feminino (90% dos casos) entre as idades de 20 e 40 anos. O seu tamanho varia de milímetros a massas que ocupam quase todo o fígado. O adenoma tem elevada propensão a sangramento, que pode ser intratumoral ou para a cavidade abdominal. Alguns adenomas podem transformar-se em hepatocarcinomas (< 10%).

Esta neoplasia era muito rara, mas após a introdução de anticoncepcionais hormonais orais na década de 1960, vários casos passaram a serem descritos. Atualmente, se aceita que a sua causa está relacionada à ingestão de hormônios, principalmente anticoncepcionais hormonais. A incidência anual de adenomas hepáticos é de cerca de 1 por 1 milhão nas mulheres que nunca usaram anticoncepcionais orais, comparado a 30 a 40 por milhão em mulheres que utilizam estes medicamentos por tempo prolongado²². Também pode ocorrer em homens que recebem androgênios. Alguns casos são associados a condições de metabolismo anormal de carboidratos, tais como diabetes melito familiar, doença de acúmulo de glicogênio tipo I e III e galactosemia. A incidência de adenomas hepáticos é de 50% nos pacientes com doença de acúmulo do glicogênio tipo I e de 25% no tipo III. Estes adenomas são mais comuns em homens antes da 3ª década da vida¹⁴.

A maioria dos adenomas hepáticos é achado incidental, durante a realização de exames de imagem de rotina. Manifestações clínicas são comuns e incluem

dor abdominal e hipotensão arterial secundária a hemorragia intrabdominal (choque hipovolêmico) por rotura do adenoma. O risco de sangramento é maior na gravidez, história de uso prolongado de anticoncepcionais orais, adenomas múltiplos e lesões grandes e de localização subcapsular. Ao exame físico, pode-se palpar o fígado aumentado de volume ou o tumor.

Os exames laboratoriais são geralmente normais, mas podem elevar-se em pacientes com lesões muito grandes ou que apresentaram hemorragia. A alfa-fetoproteína é normal, mas pode elevar-se em casos de malignização.

A tomografia e a ressonância evidenciam rápida impregnação do material de contraste pelo tumor na fase arterial, seguida da rápida lavagem do material de contraste nas fases portal e de equilíbrio. Estes achados são similares à hiperplasia nodular focal. Entretanto, o adenoma pode apresentar sinal aumentado de gordura na RM, quando comparado com a hiperplasia nodular focal. Além do mais, ¼ das hiperplasias nodulares focais apresentam uma cicatriz central característica na TC e RM.

O tratamento consiste em suspensão dos anticoncepcionais hormonais e ressecção dos tumores ≥ 4 cm pela possibilidade de sangramento e transformação maligna.

Lesões < 4 cm podem ser observadas inicialmente devido ao baixo índice de sangramento e malignização. Estes pacientes não devem mais utilizar hormônios sexuais, principalmente anticoncepcionais e devem evitar gravidez. Apesar de alguns estudos evidenciarem regressão de poucos adenomas, a maioria não evidencia regressão da lesão após a suspensão de anticoncepcionais orais. Estes pacientes devem ser submetidos a exames de imagem de controle periodicamente.

O procedimento cirúrgico deve ser realizado conforme a localização e o tamanho do tumor e pode ser: enucleação, ressecção hepática segmentar ou anatômica. Na maioria dos pacientes, a melhor opção é ressecção segmentar ou anatômica, que pode ser realizado por via aberta ou quando disponível, por via laparoscópica. Apesar de ocorrer malignização em até 10% dos adenomas, não há necessidade de margem de ressecção extensa, devido ao fato das células malignas serem limitadas ao tumor na grande maioria dos casos. Entretanto, na evidência de neoplasia maligna mais extensa, o tratamento deve ser similar ao do hepatocarcinoma.

O transplante hepático pode ser indicado raramente nos casos de doença do acúmulo de glicogênio e de adenomatose hepática.

Adenomatose hepática

Foi descrita pela primeira vez por Flegou et al.⁸ em 1985 como uma entidade distinta, que se caracteriza pela presença de 10 ou mais adenomas disseminados

no parênquima hepático^{8,11}. Exceto pela presença dos adenomas, o parênquima hepático é normal, inclusive com ausência de doença de acúmulo do glicogênio.

Alguns autores sugerem que o diagnóstico de adenomatose hepática deve ser estabelecido quando o número de adenomas for ≥ 4 ou ≥ 5 , já que raramente os pacientes com adenoma hepático apresentam mais do que quatro nódulos¹¹.

A grande maioria dos casos ocorre em mulheres jovens (90%), na 3ª e 4ª décadas da vida. Entretanto, casos esporádicos têm sido descritos em adolescentes de 13 anos e idosos com mais de 60 anos de idade²⁵. A metade das mulheres utiliza anticoncepcionais orais²⁵.

A etiologia permanece obscura e vários fatores predisponentes foram descritos. Apesar de vários autores terem observado associação de adenomatose hepática com anormalidade da circulação hepática, está hipótese carece de comprovação científica. Alguns autores sugeriram que aumento ou redução no fluxo hepático portal ou arterial poderia causar hiperplasia do hepatócito e subsequentemente formação de nódulos hepáticos.

Apesar de receptores de estrogênios terem sido identificados em hepatócitos normais e em adenomas, o papel exato de hormônios sexuais no tumorogênese e evolução dessas lesões permanece desconhecido. Ribeiro et al.²¹ realizaram análise imunoistoquímica de receptores de estrogênio e progesterona em oito casos de adenomatose hepática. Seis deles tinham adenoma tanto com receptores negativos como positivos para estrogênio e progesterona. Entretanto, tamoxifeno (terapia antiestrogênio) e oforectomia não foram efetivos no tratamento dos adenomas.

Vários estudos mais recentes demonstram associação da adenomatose hepática com diabete, sugerindo causa genética, pelo menos em alguns pacientes.

Os pacientes podem ser completamente assintomáticos e o diagnóstico estabelecido através de exame de imagem incidental. Entretanto, a maioria dos pacientes descritos apresenta complicações como dor abdominal aguda ou crônica devido à hepatomegalia, hemorragia intratumoral ou necrose tumoral. Alguns pacientes podem apresentar hemorragia intraperitoneal devido à ruptura de um dos adenomas, causando choque hipovolêmico associado à dor abdominal. Na literatura, a taxa de sangramento intratumoral e intraperitoneal varia de 46% a 63% dos casos descritos²⁵. Sangramento intraperitoneal foi reportado em 24% dos pacientes dos pacientes sintomáticos. Entretanto, a prevalência real de hemorragia é difícil de ser determinada, uma vez que os pacientes sintomáticos são mais prováveis de procurar atenção médica, podendo causar um viés estatístico.

Transformação em carcinoma pode ocorrer em até 10% dos pacientes. O diagnóstico pode ser suspeitado por elevação de alfa-fetoproteína ou pelo aumento do tumor em exames de imagem. Não existem fatores

estabelecidos que predisponham a transformação maligna.

O diagnóstico é estabelecido por exames de imagem, geralmente tomografia ou ressonância magnética. Exame histológico é geralmente necessário para confirmar o diagnóstico. Os exames laboratoriais são geralmente normais ou a fosfatase alcalina e a glutamyltranspeptidase são levemente ou moderadamente elevadas devido à presença de várias lesões no parênquima hepática.

Ainda não existe consenso no tratamento. As opções terapêuticas são indicadas pela probabilidade de desenvolvimento de complicações. Apesar desta condição ser geralmente benigna, complicações fatais com choque hipovolêmico e transformação em carcinoma podem ocorrer. Hemorragia ocorre em metade a 2/3 dos casos descritos na literatura. A transformação maligna ocorre em menos do que 10% dos casos.

Apesar do papel dos hormônios sexuais na evolução da adenomatose hepática ser controverso, é prudente suspender a administração dessas substâncias. Terapia antiestrogênio (tamoxifeno e oforectomia) parece ser inefetiva e não deve ser indicada.

Ressecção hepática em pacientes com adenomatose pode apresentar elevado risco de complicações devido ao elevado número de lesões difusas que necessitam ressecção. De uma maneira geral, a ressecção está indicada em pacientes que apresentam sintomatologia intensa, complicações e nos com lesões ≥ 5 cm, independente da presença de sintomatologia ou complicações.

Devido ao risco de complicações, inclusive de sangramento e malignização, ser diretamente relacionado com o tamanho do adenoma, todos com ≥ 5 cm devem ser ressecados. Ribeiro et al. relatou que o risco de re-sangramento é menor em pacientes com adenomas ≥ 5 cm que foram submetidos à ressecção do tumor²¹. Assim, esses autores recomendam que tumores ≥ 5 cm sejam ressecados, mesmo em pacientes assintomáticos para reduzir a possibilidade de sangramento e desenvolvimento de sintomas ou outras complicações.

Em pacientes com tumores ≥ 5 cm bilaterais, a ressecção deve ser realizada em duas etapas. Inicialmente, são ressecados os tumores ≥ 5 cm de um lobo, seguido após algumas semanas por ressecção de tumores ≥ 5 cm do lobo remanescente. Não há necessidade de ressecção de tumores menores. Após a ressecção, os pacientes devem ser avaliados periodicamente com dosagem de alfa-fetoproteína e exame de imagem para certificar-se que os adenomas pequenos não apresentem crescimento significativo ou transformem-se em carcinoma.

Nos pacientes que apresentam hemorragia intraperitoneal está indicado arteriografia seletiva da artéria hepática com embolização do vaso sangrante ou ressecção do nódulo hemorrágico, dependendo

da idade do paciente, experiência do serviço e disponibilidade de arteriografia.

Transplante hepático com doador vivo ou falecido está indicado em casos raros em que o paciente apresente uma complicação, que não pode ser tratada com ressecção hepática. Outra indicação é o paciente com doença extensa bilateral que apresenta limitação importante na sua qualidade de vida, principalmente em mulheres jovens que desejam a gravidez⁴. O transplante não está indicado para prevenir hemorragia e o desenvolvimento de carcinoma. Recorrência tumoral pode ocorrer no fígado transplantado. No Brasil, os pacientes com adenomatose hepática também podem ser submetidos a transplante hepático. Quando indicado o transplante, estes pacientes recebem a pontuação do MELD (Model for End-stage Liver Disease) de 20. Se não forem transplantado em três meses, a pontuação passa automaticamente para 24 e após seis meses para 29.

Hiperplasia nodular focal

Como o nome indica, esta condição não é neoplasia e sim hiperplasia nodular focal do fígado. É o 2º tumor benigno mais comum do fígado e, apesar de ser mais comum em mulheres na idade reprodutiva, a sua causa não é relacionada com o uso de anticoncepcionais hormonais. A grande maioria das lesões é assintomática.

A importância desta lesão é sua diferenciação de adenomas ou, mais raramente, de tumores malignos. A maioria das lesões pode ser diagnosticada pela RM ou TC. A presença de cicatriz central com as características de apresentar alto sinal em T2 na RM, não apresentar realce na fase arterial e apresentar realce nas fases de equilíbrio ou tardia após a administração endovenosa de contraste é sugestiva, mas não está presente na maioria das lesões. Ocasionalmente, a cintilografia com enxofre ou estanho coloidal pode ser útil, pois este tumor contém células de Kúpffer, que podem captar (50% das lesões) o radiofármaco. As neoplasias benignas não contêm células de Kúpffer e, portanto, não captam o enxofre ou estanho coloidal.

Por não causar sangramento e não haver risco de malignização, a indicação de ressecção limita-se às massas sintomáticas, que estão crescendo ou na dúvida diagnóstica.

Angiomiolipoma hepático

É neoplasia mesenquimal benigna rara, descrito inicialmente por Ishak em 1976¹⁹. Este tumor é composto de porções variáveis de três componentes: tecido gorduroso, células de músculo liso e de vasos sanguíneos. Esta neoplasia ocorre frequentemente no rim e raramente no fígado e não tem potencial de malignização.

Ocorre predominantemente em mulheres de qualquer idade entre 26 a 86 anos de idade. A maioria das lesões diagnosticadas é > 5 cm de diâmetro, é bem circunscrita e é identificada incidentalmente em exame

de imagem. Apesar da grande maioria das lesões serem assintomáticas, tumores grandes podem causar sintomas devido ao efeito massa com compressão de estruturas vizinhas. Rotura do tumor é muito rara.

Quando o diagnóstico é estabelecido com segurança, o tratamento é geralmente expectante. A ressecção hepática está indicada nos casos de manifestações clínicas significativas, crescimento da lesão e dúvida diagnóstica.

CONCLUSÕES

A maioria dos tumores hepáticos é benigna, sendo que ocorrem em 9% da população. Os tumores hepáticos benignos mais comuns são em ordem decrescente de frequência o hemangioma, hiperplasia nodular focal e o adenoma. A diferenciação entre tumores benignos e malignos é geralmente realizada com segurança com base nos dados clínicos e nos exames de imagem. Entretanto, em alguns casos, o diagnóstico definitivo é estabelecido somente após a ressecção da massa hepática. O hemangioma e a hiperplasia nodular focal geralmente têm conduta expectante, enquanto que o adenoma normalmente requer ressecção pelo risco de hemorragia e de transformação em carcinoma.

REFERÊNCIAS

1. Bahirwani R, Reddy KR. Review article: the evaluation of solitary liver masses. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:953-965.
2. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Laurent C. Hepatocellular adenoma: what is new in 2008. *Hepatology* 2008;48:316-321.
3. Buell JF, Cherqui D, Geller DA. The international position on laparoscopic liver surgery. *The Louisville Statement*, 2009. *Ann Surg* 2009;250:825-830.
4. Chiche L, Thong D, Salame E. Liver adenomatosis: reappraisal, diagnosis, and surgical management. *Ann Surg*. 2000;23:74-81.
5. Corigliano N, Mercantini P, Amodio PM. Hemoperitoneum from a spontaneous rupture of a giant hemangioma of liver: Report of a case. *Surg Today* 2003;33:459-463.
6. Di Sandro S, Slim AO, Lauterio A. Liver adenomatosis: a rare indication for living donor liver transplantation. *Transplant Proc*. 2009;41:1375-1357.
7. Ercolani G, Grazi GL, Pinna AD. Liver transplantation for benign hepatic tumors: a systematic review. *Dig Surg*. 2010;27:68-75.
8. Flejou JF, Barge J, Menu Y. Liver adenomatosis. An entity distinct from liver adenoma? *Gastroenterology* 1985;89:1132-1138.
9. Fonseca-Neto OCL. Transplante de fígado clínico sem desvio venovenoso. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2011;24(1): 164-167
10. Gibbs JF, Litwin AM, Kahlenberg MS. Contemporary management of benign liver tumors. *Surg Clin N Am* 2004;84:463-480.
11. Greaves WO, Bhattacharya B. Hepatic adenomatosis. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:1951-1955.
12. Jain V, Ramachandran V, Garg R. Spontaneous rupture of a giant hepatic hemangioma - sequential management with transcatheter arterial embolization and resection. *Saudi J Gastroenterol* 2010;16:116-119
13. Kobayashi S, Sakaguchi H, Takatsuka M. Two cases of hepatocellular adenomatosis treated with transcatheter arterial embolization. *Hepatology* 2009;3:416-20.
14. Labrune P, Trioche P, Duvaltier I. 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;24:276-281.

15. Lordan JT, Worthington TR, Quiney N, Fawcett W, Karanjia ND. Early postoperative outcomes following hepatic resection for benign liver disease in 79 consecutive patients. *HPB (Oxford)* 2009;11:321-5.
16. Maillette de Buy Wenniger L, Terpstra V, Beuers U. Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: epidemiology and pathology. *Dig Surg* 2010;27:24-31.
17. Mortele KJ, Ros PR. Benign liver neoplasms. *Clin Liver Dis* 2002;6:119-145.
18. Nguyen KT, Gamblin TC, Geller DA. World review of laparoscopic liver resection- 2,804 patients. *Ann Surg* 2009;250:831-841.
19. Petrolla AA, Xin W. Hepatic angiomyolipoma. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:1679-1682.
20. Prasad SR, Sahani DV, Mino-Kenudson M. Benign hepatic neoplasms: an update on cross-sectional imaging spectrum. *J Comput Assist Tomogr* 2008;32:829-840.
21. Ribeiro A, Burgart LJ, Nagorney DM, Gores GJ. Management of liver adenomatosis: results with a conservative surgical approach. *Liver Transpl Surg* 1998;4:388-398.
22. Rooks JB, Ory HW, Ishak KG. Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *JAMA* 1979;242:644-651.
23. Santos-Rodrigues AL, Silva-Santana AC, Carvalho-Araújo K. Spontaneous rupture of giant hepatic hemangioma: a rare source of hemoperitoneum. Case report. *G Chir* 2010;31:83-85.
24. Takayasu K. Computed tomography of a rapidly growing hepatic hemangioma. *J Comput Assist Tomogr* 1990;14:143-145.
25. Veteläinen R, Erdogan D, De Graaf W. Liver adenomatosis: re-evaluation of aetiology and management. *Liver Intern* 2008;28:499-508.
26. Vokaer B, Kothonidis K, Delatte P. Should ruptured liver haemangioma be treated by surgery or by conservative means? A case report. *Acta Chir Belg* 2008;108:761-764.
27. Wellen JR, Anderson CD, Doyle M. The role of liver transplantation for hepatic adenomatosis in the pediatric population: Case report and review of the literature. *Pediatr Transplant* 2009 (In press).