

Adenoma hepatocelular con captación de 18 flúor deoxiglucosa en PET-TC SCAN. Una “mini-review” e informe de un nuevo caso.

18-fluoro-deoxyglucose uptake on PET-CT in hepatocellular adenoma. A mini review with a new case report

Gustavo A. Nari^{1,3} , Alesio López¹ , Alina Corrado² , Eugenia De Elias¹ , Flavia López¹ , Estefano Díaz Witschel¹ 

1. Servicio de Cirugía General. Hospital Tránsito Cáceres de Allende. Córdoba. Argentina.
2. Servicio de Patología. Hospital Tránsito Cáceres de Allende. Córdoba. Argentina.
3. Unidad de Cirugía Oncológica. Sanatorio La Cañada. Córdoba. Argentina.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Conflicts of interest
None declared.

Correspondencia
Correspondence:
Gustavo A. Nari
E-mail: gusnari@hotmail.com

RESUMEN

La captación de 18 FDG en PET-TC por un adenoma hepatocelular (HCA) es poco frecuente. Esta situación genera dudas en cuanto a los diagnósticos diferenciales y tratamiento. El objetivo de este artículo fue realizar una mini revisión de los últimos 37 años de HCA con avidéz por el 18FDG y presentar un nuevo caso. Sobre la base de un estudio realizado por otros autores entre 1984 y 2014, se amplía la búsqueda utilizando las mismas palabras clave hasta el año 2021. Se analizan los datos relevantes. Entre 1984 y 2021 detectamos 38 casos en 37 años. Fue más frecuente en mujeres en edad reproductiva. Los subtipos H-HCA e I-HCA fueron los más frecuentes. El tratamiento quirúrgico fue el más empleado. La diferenciación celular y los trastornos metabólicos de la glucosa y de los lípidos favorecerían la captación de 18FDG. La resección hepática ofrecería mayores garantías permitiendo el estudio completo de la lesión.

■ **Palabras clave:** adenoma hepatocelular, PET, F-18 fluorodesoxiglucosa, carcinoma hepatocelular, hiperplasia nodular focal.

ABSTRACT

Hepatocellular adenoma (HCA) uptake of 18FDG uptake on PET-CT is rare. This situation poses doubts about the differential diagnoses and treatment. The aim of this article is to perform a mini review of 18FDG avid HCA over the past 37 years and to describe a new case presentation. Based on a study conducted by other authors between 1984 and 2014, we extended the search until 2021 using the same keywords. The relevant data were analyzed. Between 1984 and 2021 we detected 38 cases in 37 years. HCAs were more common in women of childbearing age. The most common types were H-HCA and I-HCA. Surgical resection was the treatment most used. Cell differentiation and glucose and lipid metabolic diseases would favor 18FDG uptake. Liver resection provides better outcomes, allowing for a complete examination of the lesion.

■ **Keywords:** hepatocellular adenoma, PET, F18 fluorodeoxyglucose, hepatocellular carcinoma, focal nodular hyperplasia.

Recibido | Received
23-06-22
Aceptado | Accepted
18-01-23

ID ORCID: Gustavo A. Nari, 0000-0002-2559-5704; Alesio López, 0000-0001-8412-6266; Alina Corrado, 0000-0003-4937-1745; Eugenia De Elias, 0000-0003-4619-4149; Flavia López, 0000-0003-2125-175X; Estefano Díaz Witschel, 0000-0001-7460-5836.

Introducción

El adenoma hepatocelular (HCA) es un tumor benigno poco frecuente ^{1,2}; cuando su número supera las 10, se considera como adenomatosis hepatocelular (HCAs) ¹. Afecta principalmente a mujeres y está asociado al consumo de anticonceptivos orales ^{1,4-7}. El diagnóstico diferencial debe realizarse con otros tumores benignos tales como la hiperplasia nodular focal (FNH), los angiomas, etc. y con tumores malignos, primordialmente el carcinoma hepatocelular ⁸. El HCA se asocia a complicaciones hemorrágicas y su transformación maligna no es nada desechable ⁹. Existe una guía terapéutica actualizada al respecto ¹⁰. El 18 FDG PET-TC (18 fluorodesoxyglucose positron emission tomography) es un estudio que se basa en el incremento de consumo de glucosa por las células, que es una característica distintiva de los tumores malignos y se utiliza básicamente en el seguimiento y control de este tipo de lesiones ⁸. El HCA es un tumor benigno y raramente tiene captación en el 18 FDG PET-TC. En un estudio amplio realizado entre 1984 y 2014 donde se pesquisaron pacientes con HCA que captaban en el 18 FDG PET-TC, tan solo se encontraron 19 casos ⁸. De todos ellos, solo 1 fue un hombre ^{9,11-17}. El objetivo de este trabajo fue extender la revisión iniciada por dichos autores ⁹ hasta la actualidad, a instancias de un caso muy poco frecuente de HCA con avidéz por el 18 FDG en un PET-TC en un hombre con una HCAs.

Material y métodos

Tomando como referencia el trabajo publicado por Lee y cols. ⁹ realizamos una búsqueda bibliográfica desde julio de 2014 hasta el 31 de diciembre de 2021 y de esta manera completamos hasta esa fecha los casos de HCA 18 FDG PET-TC captantes iniciado por dichos autores en 1984. La búsqueda bibliográfica fue realizada entre trabajos en inglés en la base de datos MEDLINE (PubMed) y con los mismos Medical sub-group headings (MeSH) términos, combinados con los Boolean operators que utilizaron dichos autores (Positron Emission Tomography [PET], [18 F] Fluorodeoxyglucose [FDG], Hepatic adenomas, Hepatocellular adenomas, false positive, inflammatory, hepatocyte nuclear factor 1Alfa mutated [HNF1-alfa] y Beta-catenina mutated). Atendiendo a que nuestro paciente tenía un HCA captante en un escenario de HCAs, también incluimos este último término entre los criterios de búsqueda en el lapso comprendido entre 2014 y 2021. Los trabajos encontrados en el período de búsqueda fueron analizados por uno de los autores (GN) con el objetivo de detectar los nuevos casos y cualquier otra información que fuera relevante. Los casos previamente descriptos más los encontrados en el período de la búsqueda fueron volcados en una base de datos donde se incluyeron los siguientes datos individuales: género y edad, el motivo

por el cual se arribó al diagnóstico, el uso de tratamiento hormonal, la localización en los segmentos hepáticos acorde con la clasificación de Couinaud, captación SUV máx., los tratamientos empleados y el diagnóstico patológico de las diferentes variantes.

Por último, se realiza una presentación breve del caso atendido por nuestro grupo de trabajo. El subtipo de HCA fue clasificado acorde con la clasificación propuesta por Bioulac-Sage y cols. ¹⁸.

Resultados

En el período de búsqueda se encontraron 155 trabajos con los criterios empleados por los autores mencionados anteriormente y 42 trabajos más que hacían referencia a HCAs. De los 155 artículos (papers) revisados, solo 5 informaron HCA captantes y, de los 42 que informaban adenomatosis, tan solo en 2 existían adenomas captantes que –sumados a nuestro caso y uno de la serie anterior– alcanzarían 4 en total (Tabla 1). La suma de los casos referidos hasta 2014 más los revisados por nosotros desde esa fecha en adelante arroja un total de 38 casos en 37 años, casi un caso por año (Tabla 2).

Caso clínico: hombre de 23 años, operado de un glioblastoma multiforme encefálico. Se le realiza PET-TC como parte del seguimiento oncológico, donde se objetivan 4 lesiones hepáticas captantes, la mayor en segmento III de 6 cm de diámetro, otra en segmento VI y dos más en el VIII. Se decide resección de las lesiones por vía abierta, durante la cual se objetivan, además de las mencionadas en el PET-TC, otras lesiones distribuidas en los otros segmentos hepáticos. Se procede a resecar las lesiones captantes. El paciente es dado de alta al tercer día de posoperatorio. La anatomía patológica informa adenomas hepáticos con diferentes patrones morfológicos y arquitecturales (tipos inflamatorio, esteatósico y telangiectásico), HNF1- α mutado y β -catenina negativa. En la figura 1 se puede observar la tomografía computarizada (TC), el PET-TC y la pieza operatoria de mayor tamaño. En la figura 2 se observa la microscopia con sus diferentes tipos.

Discusión

La mayoría de los HCA se dan en mujeres, con una relación hombre-mujer de 1:8, mayoritariamente en edad reproductiva. La ingesta de contraceptivos orales se encuentra asociada a un incremento de su presentación, como lo demuestra la serie analizada ^{9,16}. Por otra parte, el embarazo no parece tener ninguna injerencia en el crecimiento o aumento de las complicaciones de los HCA ^{6,7}.

Si bien la clasificación patológica más utilizada es la propuesta por Bioulac-Sage y cols. ¹⁸, otros autores refieren algún otro subtipo ¹⁹. Los subtipos más frecuen-

TABLA 1

Revisión bibliográfica con datos epidemiológicos, tratamiento y patología de los HCA y HCAs con captación de 18 FDG

Autor	Género/ Mediana de edad en años	Diagnóstico	Uso de hormona (AO, Testosterona)	Localización (Segmento de Couinaud)	SUV max	Tratamiento	Anatomía patológica
Lee SY (2016)	8 F 1 M / 46,3	8 durante seguimiento 1 incidental	8 F usaron AO 1 M testosterona 1 año	Segmento IV: 4 Segmento VI :4 Segmento II: 1	Mediana: 7,26. No informado en 1 paciente	Laparoscópico: 4. Abierta.: 3 Biopsia guiada: 2	HNF1- α mutado con cambios esteatósicos: 8 HCA cambio esteatósicos, β catenina negativo):1
Patel PM (1997)	F 41	Durante seguimiento	No informado	Segmento V	4,2	Cirugía abierta	HCA sin detalles
Magini G (2009)	4 de 5 pacientes fueron FDG captantes. No informado	No informado	No informado	No informado	6	No informado	HCA. Sin detalles
Buc E (2010)	F/ 65	Durante seguimiento	Uso AO	Segmento VI	No informado	Cirugía abierta	HNF 1- α y β - catenina negativo. Altamente vascularizado y esteatósico
Stepheson JA (2011)	F/34	Durante seguimiento	No informado	Segmento II-III	3,9	Biopsia laparoscópica guiada por ecografía	HCA. Sin detalles
Sanli Y (2012)*	F/ 52	Incidental	No informado	Múltiple. Segmentos II, III and IV	4,09-9,8	Hepatectomía izquierda	Adenomatosis hepática
Sumiyoshi T (2012)	F/ 37	Incidental	No informado	Segmento V	5	Resección limitada abierta	β - catenina negativo. Significantes cambios grasos
Fosse P (2013)	F/ 44	Durante seguimiento	No informado	Segmentos II-III	6,2	Biopsia hepática	HCA microesteatosis y microvascular
Lim D (2013)	F / 44	Durante seguimineto	No informado	Segmento IV	7,9	Cirugía abierta	HNF1- α con cambios esteatósicos
Ozaki K (2016)	F 3 /47,6	No informado	No utilizado	1 lesión en S5 2 lesiones S3	Media: 6,6	Resección quirúrgica	HNF1- α con cambios esteatósicos
García García-Esquinas M (2016)*	F / 41	Hallazgo de lesiones por ecografía	No informado	Múltiples	7,7	Resección laparoscópica con biopsia previa no concluyente	No informado
Liu W (2017)	F/ 38	Durante seguimiento	No informado	Segmento I	9,3	Resección laparoscópica	HCA inflamatorio
Sureka B (2018)	M / 77	Ecografía investigando dolor abdominal	No utilizado	Segmento VII	9,7	Biopsia hepática- rechaza cirugía	β - catenina negativo. HA inflamatorio
Oz A (2018) *	F / 35	Ecografía investigando dolor abdominal	Lactante	Múltiples No informan segmentos	7,6	Biopsia percutánea	HNF1- α mutado. Todas lesiones
Young J (2021)	9 F / 48,5	No informado	4 pacientes con uso de AO	No informado	Media: 5,9	Biopsia percutánea	HNF1- α mutado: 4 Inflamatorio: 3 Sin clasificar:2
Presente caso (2021) *	M / 23	Durante seguimiento	No utilizado	Múltiple. Segmentos III, IV, V and VI	Media 7,6	Resección abierta	HNF1- α mutado. β - catenina negativo. Inflamatorio - Esteatósico
Prabhu M (2021)	M 81	Durante investigación de masa primaria	No utilizado	Segmento VIII	6,4	Biopsia hepática- TACE	HA inflamatorio

* Pacientes con HCA dentro de una HCAs. AO: anticonceptivos orales; HNF1: hepatocyte nuclear factor 1.

tes son el inflamatorio (40-50%), que muestra un gran patrón inflamatorio asociado a hipervascularización y se forma por la activación de STAT3, se presenta más en obesos y consumidores de alcohol; el H1NF α (30-40%) se caracteriza por la acumulación de lípidos dentro de los hepatocitos debido a la activación de la lipogénesis dando un fenotipo esteatósico sin infiltrado inflamatorio. El subtipo β -catenina, que presenta una mutación

en el exón 3 de CTNNB1, presenta patrones colestásicos, atipia y displasia y es, entre todos, el que mayormente puede degenerar hacia la malignidad. El subtipo Sonic-Hedgehog activated posee en alrededor del 5% una activación del transcriptor GLI1 (family zinc finger 1) y, como consecuencia, se objetiva una sobreexpresión de la prostaglandina D2 sintetas; este subtipo se observa primordialmente en obesos. La combinación de

los subtipos β -catenina e inflamatorio se observa en alrededor del 10% de los casos y, por último, aquellos considerados inclasificados se observan en el 7% de los casos¹⁹. La complicación más común es la hemorragia, que la mayoría de las veces es intratumoral; esta se presentaría en alrededor del 27% y cada adenoma tendría un riesgo de sangrado de alrededor del 15%²⁰. Se ha asociado un aumento del riesgo de sangrado al aumento del tamaño del adenoma y a la ingesta de contracep-

tivos orales²⁰. También se menciona la realización de punción-biopsia como factor de sangrado. Otra de las posibles complicaciones es la transformación maligna, que se informa en alrededor del 4-8%; los factores de riesgo son el subtipo β -catenina, un tamaño mayor de 5 cm y la ingesta de contraceptivos orales²⁰. Se han comunicado tan solo 3 casos de transformación en carcinoma hepatocelular (HCC) de adenomas menores de 5 cm. El sexo masculino tiene un riesgo más elevado que el femenino (47% vs. 4%)^{20,21}.

La captación de 18FDG en el PET-TC es poco frecuente. En nuestra búsqueda encontramos 19 casos más dentro de un total de 192 artículos (155 HCA, 42 HCAs) revisados^{2-5, 22-25}; esto eleva la casuística iniciada por Lee y cols.⁹ a 38 casos de HCA captantes de 18 F-FDG PET-TC en 37 años revisados.

Es importante el diagnóstico diferencial principalmente con la hiperplasia focal nodular (FNH) y el HCC bien o moderadamente diferenciado, en estos últimos debido a que sus células son muy parecidas a las de los hepatocitos normales y son isometabólicos con el tejido normal. Esta diferenciación es importante básicamente por las implicaciones terapéuticas^{8, 12, 26, 27}. Múltiples métodos diagnósticos han sido propuestos para realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías, así como para diferenciar los distintos subtipos de HA^{3, 8, 12, 19, 20, 26-29}. De todos ellos, la literatura coincide en que la IRM con un agente de contraste específico para hígado es la que mayor sensibilidad y especificidad presenta para hacer el diagnóstico y la diferenciación de subtipos^{3, 20}, principalmente en el tipo H-HCA. La utilización de la contrast-enhanced ultra sonography (CEUS) asociada a microburbujas rellenas con gas inerte

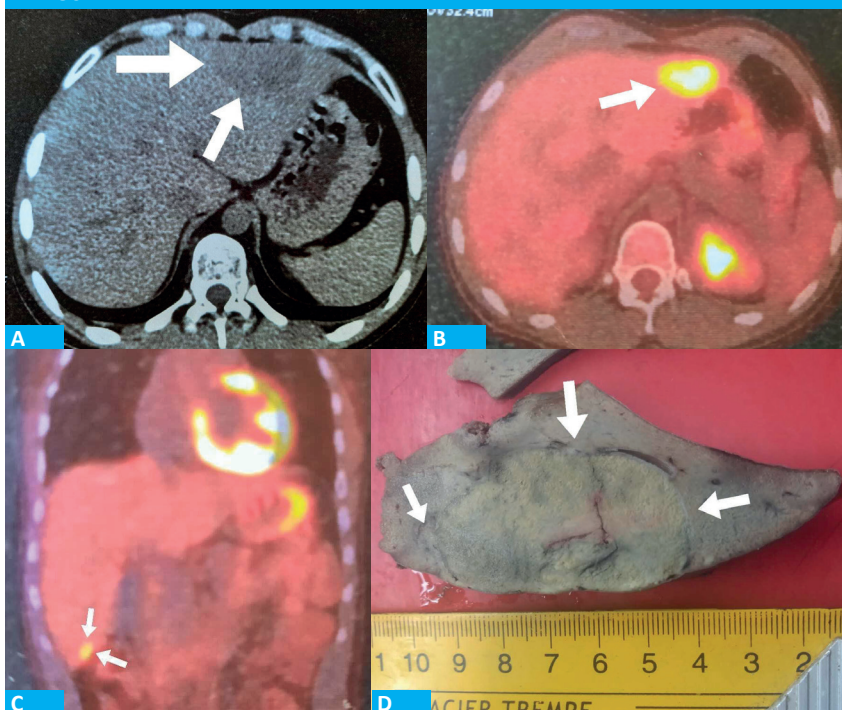
■ TABLA 2

Resumen de los datos epidemiológicos, tratamiento y patología de los HCA y HCAs con captación de 18 FDG

Variables	
Género n (%)	Masculino 4 (10,5) Femenino 30 (79) No informado 4 (10,5)
Edad en años promedio (rango)	47 (23-81) No informada en 4
Diagnóstico n (%)	Seguimiento oncológico 15 (39,4) Incidental/ síntomas digestivos 7-(18,5) No informado 16 (42,1)
Uso de Hormonas n (%)	Contraceptivos orales 13 (38,2) Testosterona 1 (2,6) Lactancia 1(2,6) No usaba 11(28,8) No informado 12(31,5)
Tratamiento n (%)	Cirugía 18 (47,3) (9 abierta-6 laparoscópica-3 desconocido) Biopsia 16 (42,1) (1 paciente TACE) No informado 4 (10,5)
Patología n (%)	H-HCA 16 (42,1) I-HCA 6 (15,7) Estatotósico 6 (15,7) Inclasificados 2 (5,2) No informado 5 (13,1)

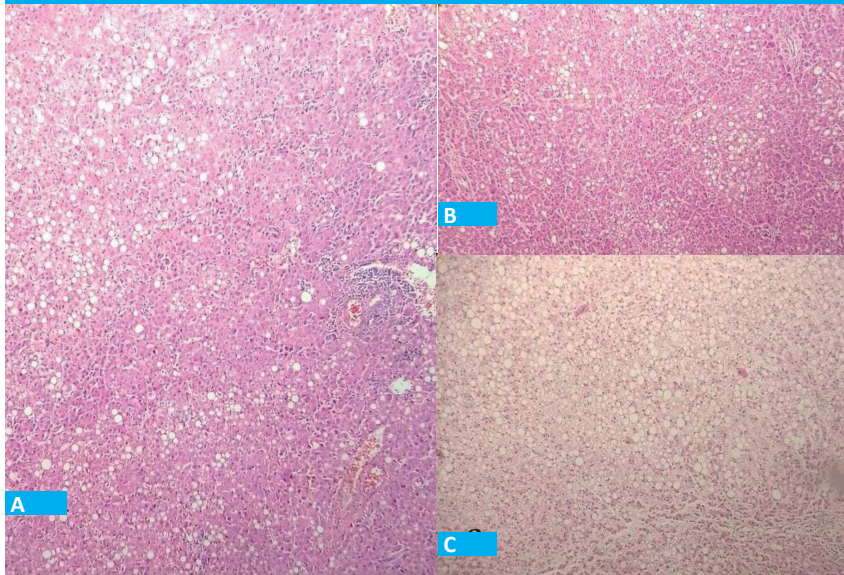
TACE: trans arterial chemo embolization; H-HCA: HNF1- α mutated hepatocellular adenoma; I-HCA: inflammatory hepatocellular adenoma

■ FIGURA 1



Se pueden apreciar en la TC (A) y PET-TC la lesión de mayor tamaño (B) y otra más pequeña (C) y un corte de la pieza de resección (D).

■ FIGURA 2



A: patrón arquitectural mixto, en un parénquima hepático, conservado. B y C: patrón arquitectural esteatósico. (Tinción con hematoxilina-eosina. Magnificación: 20x)

de sulfur hexafluoride o palmitic acid shell ha demostrado tener resultados similares a la IRM; en la FNH, el CEUS muestra un realce en fase arterial que se inicia en un vaso central y posteriormente se dirige hacia la periferia de manera radiada (Spok and Wheel), mientras que en el HCA lo realiza desde la periferia hacia el centro. Estas conductas –centrífuga y centrípeta– de ambas lesiones se repite en alrededor del 86-90% de los casos y es por eso que se propone el uso de computadoras para evaluar los patrones de transporte de las microburbujas^{27,28}. También se refiere que la CEUS ha sido de utilidad para diferenciar entre los tipos H-HCA e I-HCA, ya que en este último existiría la característica de un lavado retardado. Por otro lado, se ha propuesto el uso de la elastografía²⁶, que mostraría diferencias importantes entre el HCA y la FNH (12,08 Kpa y 46,99 Kpa, respectivamente), aunque ha mostrado dificultades cuando hay un patrón telangiectásico y se recomienda su asociación al CEUS²⁶.

La utilización del 18 FDG PET-Scan apunta principalmente al seguimiento de enfermedades malignas diagnosticadas debido a la avidéz de las células neoplásicas por el 18 FDG. La mayoría de los casos de HA captantes se ha revelado durante este seguimiento: son lesiones benignas no captadoras de 18 FDG. Los diferentes subtipos con mayor tendencia a la captación son el H-HCA y el I-HCA, de los cuales los primeros son los más frecuentes, mientras que no se han hallado informes de HCA β -catenina con avidéz por el 18 FDG^{4,8,9}. El tipo H-HCA favorece la acumulación excesiva de lípidos intratumorales²³. La avidéz por el 18 FDG más allá del metabolismo glucídico puede deberse a diferenciación celular, infiltración inflamatoria, aumento de la densidad celular y como respuesta a la acumulación grasa²³. Se han sugerido anomalías metabólicas que activarían la glucólisis, el citrato y la síntesis de ácidos grasos;

todos ellos aumentan la lipogénesis e inhibición de la gluconeogénesis²³. Las células expresan bajos niveles de glucosa-6-fosfatasa ocasionando un atrapamiento intracelular de la FDG-6-fosfatasa que causa aumento de la acumulación de 18 FDG dentro del tumor. Por otro lado, habría también isoenzimas e isoformas de transportadores de glucosa y hexoquinasas que pueden favorecer la avidéz por el FDG²³. Se sospecha que el incremento en la captación de este, básicamente en el subtipo H-HCA, radicaría en una inactivación de la glucose-6-phosphate transporter 1 (G6PT1), que es regulada por el HNF1- α ²³. La FNH tiene menos captación que el HCA por la simple razón de que las células de esta son células hepáticas policlonales como consecuencia de una respuesta hiperplásica de los hepatocitos a una anomalía vascular, mientras que el HCA tiene una conducta neoplásica que queda demostrada por la mutación monoclonal de oncogenes y anti oncogenes¹².

El agregado de C-11 acetato al 18 FDG PET-TC no ha demostrado aportar beneficios a la hora de diferenciar la FNH del HCA¹².

Si las imágenes son insuficientes para arribar a un diagnóstico de certeza, algunos autores realizan la punción-biopsia³⁰. Pero estos autores han reconocido que no ha sido de utilidad, siendo negativa, y que el diagnóstico definitivo lo realizaron con la pieza de resección. Otros autores recomiendan la punción-biopsia solo en pacientes donde existen dudas o para identificar el subtipo de HA, principalmente el tipo β -catenina mutado o I-HCA, que son los que implican riesgos de malignización^{19,20}. Por otro lado, la punción-biopsia elevaría el riesgo de hemorragia²⁰. En lo particular, creemos que, si la lesión es resecable, no se debería realizar biopsia sino la resección como en nuestro caso. Consideramos que la biopsia solo sería de utilidad si es positiva y se está en condiciones de garantizar que en el

resto de la lesión no existe un nicho de células de HCC. En cuanto al tratamiento se recomienda la resección de lesiones con un diámetro mayor de 5 cm, si existen signos de carcinoma hepatocelular o displasia focal, mutación de la β -catenina activada, valores séricos elevados de alfa-fetoproteína, adenomas en pacientes de sexo masculino y HCA que aparecen en pacientes con enfermedades con trastorno del almacenamiento de glucógeno¹⁰. Dokmak y cols.²¹, sobre 122 resecciones de HA, no tuvieron mortalidad a los 90 días y la morbilidad mayor fue del 15%, lo que expresa la seguridad de la resección hepática en grupos dedicados a cirugía de hígado. La supresión de contraceptivos orales también se informó como un tratamiento eficaz³¹.

Cuando el HCA captante de 18FDG se da en el contexto de una HCAs, como en nuestro caso, la decisión terapéutica suele ser más difícil; la HCAs ha sido clasificada de acuerdo con su comportamiento morfológico en multifocal y difusa^{32,33}. El uso del trasplante ortotópico de hígado en Europa se utilizó en el 0,03% de ellas³²; tal vez las mejores indicaciones de este tratamiento radiquen en la HCAs difusa con complicaciones

de sangrado o donde existe la fuerte sospecha de HCC. Otros autores³³ recomiendan con diagnóstico cierto de HCAs el manejo conservador en lesiones menores de 3 cm, la utilización de TACE en las complicaciones hemorrágicas, también el uso de la radiofrecuencia que implica varias sesiones y el trasplante hepático cuando existe sospecha o confirmación de HCC³³.

En conclusión y coincidiendo con Lee y cols.⁹, este estudio presenta como principal debilidad un número pequeño de casos recolectados de manera no controlada. La avidéz del HCA en el 18 FDG PET-Scan es inusual; esta avidéz está asociada a varios factores tales como inflamación y aumento de depósito lipídico. La avidéz no representa en absoluto transformación maligna, lo que queda demostrado en la ausencia de captación en aquellos con mutación de la β -catenina. Los criterios de indicación de cirugía estarían basados en el diámetro, sexo masculino, riesgo de sangrado o malignización, presencia de la mutación del subtipo β -catenina y pacientes con enfermedades con trastorno del almacenamiento de glucógeno. El 18 FDG PET-TC no es un estándar de seguimiento de los HCA o HCAs.

ENGLISH VERSION

Introduction

Hepatocellular adenomas (HCAs) are rare benign hepatic tumors^{1,2}, while hepatic adenomatosis (HA) is a clinical entity characterized by 10 or more HCAs¹. They are more common in women and are associated with oral contraceptive use^{4,7}. The differential diagnosis should be made with other benign tumors as focal nodular hyperplasia (FNH), angiomas, etc., and with malignant tumors, mainly hepatocellular carcinoma⁸. Hepatocellular adenomas are associated with bleeding events and their malignant transformation is non-negligible⁹. An updated guideline for the management of this tumor has been published¹⁰. Positron emission tomography computed tomography (PET-CT) using 18-fluoro-deoxyglucose (18FDG) is an imaging modality based on increased glucose uptake, a hallmark feature of cancer cells, and is mainly used as part of the workup or surveillance for other cancers⁸. Hepatocellular adenomas are benign tumors and 18FDG uptake on PET-CT is rare. In a large study conducted between 1984 and 2014 which screened patients with HCA and 18FDG uptake on PET-CT, only 19 cases were found⁸. Only one of these cases corresponded to a male patient^{9,11-17}. The aim of this paper was to continue the review initiated by these authors⁹, based on a very rare case of male patient with 18FDG avid HA on PET-CT.

Material and methods

Taking the work published by Lee et al.⁹ as a reference, we conducted a literature search from July 2014 to December 31, 2021, completing up to that date the cases of 18FDG-avid HCA initiated by them in 1984. A literature search was performed in MEDLINE (PubMed) of articles published in English using the same medical subgroup headings (MeSH) terms combined with Boolean operators used by those authors: (Positron Emission Tomography [PET], [18 F] Fluorodeoxyglucose [FDG], Hepatic adenomas, Hepatocellular adenomas, false positive, inflammatory, hepatocyte nuclear factor 1Alpha mutated [HNF1-alpha] and Beta-catenin mutated). As our patient had FDG-avid HCA in a setting of HA, we also included the latter term among the search criteria in the period from 2014 to 2021. The articles identified during the search period were analyzed by one of the authors (GN) to detect the new cases and any other relevant information. The cases previously described, along with those found during the search period, were entered in a database where the following individual data were included: sex and age, how the diagnosis was made, use of hormone therapy, tumor location according to Couinaud classification of hepatic segments, maximum SUV uptake (SUV_{max}), treatments used and the

pathology report of the different variants of the disease.

Finally, we describe a brief presentation of the case managed by our work group. The HCA subtype was classified according to the classification proposed by Bioulac-Sage et al.¹⁸.

Results

During the search period, 155 articles were identified with the criteria used by the Lee et al., and other 42 additional articles dealt with HA. Of the 155 articles reviewed, only 5 reported FGD-avid HCA and of the 42 that reported HA, only 2 had avid adenomas, which - added to our case and to one from the previous series - would represent a total of 4 (Table 1). The sum of the cases found until 2014 plus those reviewed by us from that date onwards results in 38 cases in 37 years, almost one case per year (Table 2).

Case report: a 23-year-old man, underwent surgery for glioblastoma multiforme. On a PET-CT performed as part of cancer surveillance, 4 avid lesions were observed in the liver, the largest one in segment III with a diameter of 6 cm, another one in segment VI and two in segment VIII. Open resection of the lesions was decided. During the procedure, other lesions were found in the other liver segments in addition to those mentioned in the PET-CT. The avid lesions were resected and the patient was discharged on postoperative day 3. The pathology report described hepatic adenomas with different morphologic and architectural patterns (with inflammatory, steatotic and telangiectatic changes), HNF1- α mutated and β -catenin negative. Figure 1 shows the computed tomography (CT) scan, PET-CT and the largest surgical specimen. The different microscopic types are seen in Figure 2.

Discussion

Most HCAs occur in women of childbearing age with a male to female ratio of 1:8. The use of oral contraceptives is associated with higher incidence, as evidenced in the series analyzed^{9,16}. Pregnancy does not seem to play any role in the size or complications of HCAs^{6,7}.

Although the pathology classification most used is the one described by Bioulac-Sage et al.¹⁸, other authors mention some other subtypes¹⁹. The inflammatory subtype is the most common variant (40-50%) with a large inflammatory pattern associated with hypervascularization and is due to activation of by STAT3 pathway. This subtype is more frequent in obese patients and is associated with alcohol use. HNF1 α HCA (30-40%) is characterized by lipid accumulation within the hepatocytes due to activation of lipogenesis, resulting in a steatotic phenotype without inflammatory infiltrate. The β -catenin subtype,

which presents a mutation in CTNNB1 exon 3, shows patterns of cholestasis, atypia and dysplasia and is the one most likely to develop malignant transformation. The Sonic-Hedgehog activated subtype occurs in 5% due to activation of the transcription factor GLI1 (family zinc finger 1) which leads to overexpression of prostaglandin D2 synthase; this subtype is most often seen in obese patients. Mixed beta-catenin-inflammatory subtype occurs in about 10% of cases and, finally, those considered unclassified account for 7% of HCAs¹⁹. Hemorrhage is the most common complication, most often intratumoral, and occurs in about 27% of patients; the risk of bleeding for each adenoma is about 15%²⁰. Increasing tumor size, oral contraceptives and use percutaneous needle biopsy have been associated with higher risk of bleeding²⁰. Malignant transformation is another possible complication, which is reported in about 4-8%; risk factors are β -catenin subtype, a tumor size > 5 cm, and use of oral contraceptives²⁰. Only 3 cases of adenomas < 5 cm have been reported with malignant transformation to hepatocellular carcinoma (HCC); men have higher risk than women (47% vs. 4%)^{20,21}.

18FDG avidity in PET-CT is rare. In our search, we identified 19 additional cases in 192 articles (155 HCAs, 42 HA) reviewed^{2-5,22-25}; this raises the case series initiated by Lee et al.⁹ to 38 cases of 18FDG-avid HCAs on PET-CT over the 37 years reviewed.

The differential diagnosis with focal nodular hyperplasia (FNH) and well or moderately differentiated HCC is important. Cancer cells in well or moderately differentiated HCC are very similar to those of normal hepatocytes and have the same metabolic profile of normal tissue. This differentiation is basically important because of the therapeutic implications^{8,12,26,27}. Multiple diagnostic methods have been proposed to make the differential diagnosis with other conditions, and to differentiate the different subtypes of HA^{3,8,12,19, 20, 26-29}. Of these, the literature agrees that MRI with a liver-specific contrast agent has the highest sensitivity and specificity for the diagnosis and differentiation of subtypes^{3, 20}, mainly in the H-HCA type. The use of contrast-enhanced ultra sonography (CEUS) associated with microbubbles with the inert gas sulfur hexafluoride and a palmitic acid shell has demonstrated similar results to MRI. The diagnostic criteria for FNH are a hyperenhancing lesion in the arterial phase with rapid centrifugal filling from a central vessel and radial vascular branches (the "spoke and wheel" sign) while in HCAs the enhancement pattern commences peripherally and exhibits rapid centripetal filling. As these filling patterns, centrifugal and centripetal, of both lesions occur in 86-90% of the cases, computer-assisted methods have been suggested to evaluate the microbubble transport patterns^{27,28}. CEUS has proved to be useful in differentiating between H-HCA and I-HCA types, as I-HCA is characterized by delayed washout. The use of elastography²⁶ has been proposed, as it has

■ TABLE 1

Literature review with epidemiological data, treatment and pathology of FDG-avid HCA and HA

Author	Sex/ median age in years	Diagnosis	Hormone therapy (OC, testosterone)	Location (Couinaud segment)	SUV _{max}	Treatment	Pathology report
Lee SY (2016)	8 F 1 M / 46.3	8 during surveillance 1 incidentally detected	8F used OC 1 M testosterone 1 year	Segment IV: 4 Segment VI :4 Segment II: 1	Median: 7.26. Not reported in 1 patient	Laparoscopic: 4. Open: 3 Guided biopsy: 2	HNF1- α mutated with steatotic change: 8 HCA with steatotic change (b-catenin negative): 1
Patel PM (1997)	F 41	During surveillance	Not reported	Segment V	4.2	Open surgery	HCA; no other details reported
Magini (2009)	G 4 of 5 patients had FDG avidity. Not reported	Not reported	Not reported	Not reported	6	Not reported	HCA. No other details reported
Buc E (2010)	F/ 65	During surveillance	Use of OC	Segment VI	Not reported	Open surgery	HNF 1- α and β - catenin negative. Highly vascularization and with steatotic changes
Stepheson JA (2011)	F/34	During surveillance	Not reported	Segment II-III	3.9	Laparoscopic ultrasound-guided biopsy	HCA. No other details reported
Sanli (2012)*	Y F/ 52	Incidentally detected	Not reported	Multiple Segments II, III and IV	4.09-9.8	Left liver resection	Hepatic adenomatosis
Sumiyoshi T (2012)	F/ 37	Incidentally detected	Not reported	Segment V	5	Open partial hepatectomy	β -catenin negative. Significant fatty changes
Fosse (2013)	P F/ 44	During surveillance	Not reported	Segments II-III	6,2	Liver biopsy	HCA with microsteatosis and microvascular status
Lim D (2013)	F / 44	During surveillance	Not reported	Segment IV	7.9	Open surgery	HNF1- α with steatotic changes
Ozaki (2016)	K F 3 /47.6	Not reported	Not used	1 lesion in S5 2 lesions in S3	Mean: 6,6	Surgical resection	HNF1- α with steatotic changes
García García-Esquinas M (2016)*	F / 41	Lesions found by ultrasound	Not reported	Multiple	7,7	Laparoscopic resection with previous biopsy with non-conclusive findings.	Not reported
Liu W (2017)	F/ 38	During surveillance	Not reported	Segment I	9.3	Laparoscopic resection	HCA with inflammatory changes
Sureka (2018)	B M / 77	Detected by ultrasound as part of abdominal pain workup	Not used	Segment VII	9,7	Liver biopsy - rejected surgery	β -catenin negative. HA with inflammatory changes
Oz (2018)*	A F / 35	Detected by ultrasound as part of abdominal pain workup	Lactation	Multiple Segments not reported	7,6	Percutaneous biopsy	HNF1- α mutated. All lesions
Young J (2021)	9 F / 48.5	Not reported	4 patients with use of OC	Not reported	Mean: 5.9	Percutaneous biopsy	HNF1- α mutated: 4 Inflammatory changes: 3 Unclassified: 2
Our case report (2021)*	M / 23	During surveillance	Not used	Multiple Segments III, IV, V and VI	Mean: 7.6	Open resection	HNF1- α mutated. β -catenin negative. Inflammatory and steatotic changes
Prabhu (2021)	M M 81	During primary mass workup	Not used	Segment VIII	6.4	Liver biopsy - TACE	HA with inflammatory changes

*Patients with HCA as part of HA. OC: oral contraceptives; HNF1: hepatocyte nuclear factor 1.

demonstrated important differences between HCA and FNH (12.08 Kpa and 46.99 Kpa, respectively). However, as it has showed difficulties in cases of telangiectatic pattern, its association with CEUS is recommended²⁶.

The use of 18 FDG PET-CT is mainly indicated for the surveillance of malignant diseases already

diagnosed due to the avidity of neoplastic cells for 18FDG. Most of the cases of avid HA have been detected during cancer surveillance: they are benign lesions without 18FDG uptake. H-HCA is the most avid subtype for 18FDG followed by I-HCA, but there are no reports on 18FDG avidity in the β -catenin subtype^{4,8,9}.

The H-HCA type favors excessive accumulation of intratumoral lipids²³. High 18FDG uptake may be due to some reasons other than enhanced glucose metabolism, as degree of differentiation, inflammatory cell infiltration, increased cellular density and a response to fat accumulation²³. Metabolic abnormalities including activation of glycolysis, citrate and fatty acid synthesis have been suggested, resulting in increased lipogenesis and suppressed gluconeogenesis²³. Cells express low levels of glucose-6-phosphatase, trapping FDG-6-phosphate inside the cell and causing increased 18FDG accumulation in the tumor. In addition, several isoforms/isozymes of glucose transporter and hexokinases have been identified favoring FDG avidity²³. The high uptake mainly in the H-HCA subtype would be due to inactivation of glucose-6-phosphate transporter 1 (G6PT1), which is regulated by HNF1- α ²³. Uptake is lower in FNH than in HCA for the simple reason that FNH cells are polyclonal and represent the reactive hyperplastic response of hepatocytes to local vascular abnormality, whereas HCA has a neoplastic nature that is demonstrated by the monoclonal mutations of both oncogenes and oncosuppressor genes¹².

The addition of C-11 acetate to 18FDG PET-CT has not provided any benefit for differentiating FNH from HCA¹².

If the imaging tests do not help to reach a definitive diagnosis, some authors perform percutaneous needle biopsy³⁰; yet these authors admitted that the results were not useful, negative, and that the definitive diagnosis was made with the surgical

specimen. Other authors recommend percutaneous needle biopsy only in patients with lesions of diagnostic uncertainty to identify the HA subtype, mainly the mutated β -catenin type or I-HCA, which have higher risk of malignant transformation^{19,20}. Percutaneous

■ TABLE 2

Summary of epidemiologic data, treatment and pathology of FDG-avid HCA and HA

Variable	
Sex n (%)	Male 4 (10.5) Female 30 (79) Not reported 4 (10.5)
Age in years Mean (range)	47 (23-81) Not reported in 4 patients
Diagnosis n (%)	Cancer surveillance 15 (39.4) Incidental finding/gastrointestinal symptoms 7 (18.5) Not reported 16 (42.1)
Hormone therapy n (%)	Oral contraceptives 13(38.2), Testosterone 1(2.6) Lactation 1 (2.6) Not used 11 (28.8) Not reported 12 (31.5)
Treatment n (%)	Surgical resection 18 (47.3) (9 open-6 laparoscopic-3 unknown) Biopsy 16 (42.1) (TACE in 1 patient) Not reported 4 (10.5)
Pathology n (%)	H-HCA 16 (42.1) I-HCA 6 (15.7) Steatotic changes 6 (15.7) Unclassified 2 (5.2) Not reported 5 (13.1)

TACE: transarterial chemoembolization; H-HCA: HNF1- α mutated hepatocellular adenoma; I-HCA: inflammatory hepatocellular adenoma



CT scan (A) and PET-CT showing the largest lesion (B), a smaller lesion (C), and a cross-section of the surgical specimen (D).



A: Mixed pattern in preserved liver parenchyma. B and C: steatotic architecture. Section stained with haematoxylin and eosin (x20).

needle biopsy increases the risk of hemorrhage²⁰. We believe that, if the lesion is resectable, resection rather than biopsy should be performed, as in our case. We believe that biopsy would only be useful if it is positive, and one can ensure that there are no HCC cells remain in the rest of the lesion. Surgical resection is recommended for lesions with a diameter > 5 cm, if there are signs of hepatocellular carcinoma or focal dysplasia, activated β -catenin mutation, elevated serum values of alpha-fetoprotein, adenomas in male patients and HCA occurring in patients with glycogen storage diseases¹⁰. In the study by Dokmak et al.²¹ none of the 122 patients undergoing surgical resection of HA died after 90 days and major morbidity was 15%, indicating that liver resection is safe in when performed by groups dedicated to liver surgery. Cessation of oral contraception has also been reported to be efficient³¹.

In HCA with 18FDG avidity in the context of HA, as in our case, the therapeutic decision is usually more difficult. HA has been classified in two forms, multifocal and massive, according to its morphologic pattern^{32,33}. Orthotopic liver transplantation was

performed 0.03% of patients in Europe³²; perhaps the best indication for this treatment is massive HA with bleeding complications or when HCC is strongly suspected. Other authors³³ recommend conservative management in lesions < 3 cm, use of TACE for bleeding complications, several sessions of radiofrequency and liver transplantation when HCC is suspected or has been confirmed³³.

In conclusion, and in agreement with Lee et al.⁹, the main weakness of this study is the small number of cases collected in an uncontrolled fashion. Avidity of HCA for 18FDG on PET-CT is unusual and is associated with several factors as inflammation and increased lipid accumulation. Avidity does not at all represent malignant transformation, which is demonstrated by the absence of uptake in β -catenin mutation. The criteria for indicating surgery include tumor diameter, male sex, risk of bleeding, risk for malignant transformation, β -catenin subtype mutation, and patients with glycogen storage diseases. 18FDG PET-CT is not a standard for surveillance of HCAs or HA.

Referencias bibliográficas /References

1. Barthelmes L, Tait IS. Liver celladenoma and liver cell adenomatosis. *HPB (Oxford)* 2005;7:186-96.
2. Liu W, Delwaide J, Bletard N, Delvenne P, Meunier P, et al. 18-Fluoro-deoxyglucose uptake in inflammatory Hepatic adenoma: A case report. *World J Hepatol* 2017; 9:562-6. DOI: 10.4254/wjh.v9.i11.562
3. Oz A, Koyuncu Sokmen B, Inan N, Balci NC, Takat Y. Incidentally detected PET-avid liver adenomatosis: MRI and 18F-FDG PET-CT findings. *Turk J Gastroenterol* 2018;29:623-4. DOI: 10.5152/tjg.2018.17783
4. Sureka B, Rastogi A, Mukund A, Sarin SK. False-positive ¹⁸F Fluorodeoxyglucose positron emission Tomography-avid benign Hepatic tumor: Previously unreported in a male. *Indian J Radiol Imaging* 2018;28:200-4. DOI: 10.4103/ijri:IJRI_170_17
5. Young J, Graham R, Venkatesh S, Kendi A. ¹⁸F- FDG PET/CT of hepatocellular adenoma subtypes and review of literatura. *Abdom Radiol* 2021;46(4):2604-9. <https://doi.org/10.1007/s00261-021-02968-2>
6. Gaspersz M, Klompenhouwer A, Broker M, Thomeer M, van Aalten S, et al. Growth of hepatocellular adenoma during pregnancy: a prospective study. *J Hepatol* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.09.011>
7. Haring M, Spijkerboer Ch, Cuperus F, Duiker E, de Jong K, et al. Behavior and complications of hepatocellular adenoma during pregnancy and puerperium: a retrospective study and systematic review. *HPB* 2021;23(8):1152-63. <https://doi.org/10.1016/j>

- hpb.2021.04.019
8. Sarikaya I, Schierz JH, Sarikaya A. Liver: glucose metabolism and 18F-deoxyglucose PET finding in normal parenchyma and diseases. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2021; 11:233-49.
 9. Lee SY, Kinham P, LaGratta M, Jessurum J, Cherqui D, et al. PET-avid hepatocellular adenomas: incidental findings with HNF1- α mutated lesions. *HPB* 2016;18:42-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.hpb.2015.07.001>
 10. Vijay A, Elaffandi A. Hepatocellular adenoma: an update. *World J Hepatol* 2015, 7(25):2603-9.
 11. Patel PM, Alibazoglu H, Ali A et al. False-positive uptake of FDG in a Hepatic adenoma. *Clin Nucl Med* 1997;22:490-1.
 12. Magini G, Farsad M, Frigerio M, et al. C-11 acetate does not enhance sensitivity of F-18 FDG PET/CT in differentiating between focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma. *Clin Nucl Med* 2009;34:659-65.
 13. Buc E, Dupre A, Goffier C, et al. Positive PET-CT scan in hepatocellular adenoma with concomitant benign liver tumors. *Gastroenterol Clin Biol* 2010;34:338-41.
 14. Stephenson J, Kapasi T, Al-Taani O, Dennison A. Uptake of ¹⁸F FDG by a Hepatic adenoma on positron emission Tomography. *Case Rep Hepatol* 2011; 2011:276402. doi: 10.1155/2011/276402
 15. Sanli Y, Bakir B, Kuyumcu S, et al. Hepatic adenomatosis may mimic metastatic lesions of liver with 18F-FDG PET-CT. *Clin Nucl Med* 2012;37:697-8.
 16. Sumiyoshi T, Moriguchi M, Kanemoto H, et al. Liver-specific contrast agent-enhanced magnetic resonance and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission Tomography findings of hepatocellular adenoma: report of a case. *Surg Today* 2012;42:200-4.
 17. Fosse P, Girault S, Hoareau J, et al. Unusual uptake of 18 FDG by a Hepatic adenoma. *Clin Nucl Med* 2013;38:135-6.
 18. Bioulac-Sage P, Sempoux Ch, Balabaud Ch. Hepatocellular adenoma: Classification, variants and clinical relevance. *Semin Diagn Pathol* 2017;34:112-25. <http://dx.doi.org/10.1053/j.semdp.2016.12.007>
 19. Klompenhouwer A, de Man R, Dioguardi Burgio M, Vilgrain V, Zucman-Rossi J, et al. New insights in the management of hepatocellular adenoma. *Liver Int* 2020;40:1529-37.
 20. Krause K, Tanabe K. A shifting paradigm in diagnosis and management of Hepatic adenoma. *Ann Surg Oncol* 2020. 27(9):3330-8. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08580-w>
 21. Dokmak S, Paradis V, Vilgrain V, Sauvanet A, Farges O, et al. A single-center surgical experience of 122 patients with single and multiple hepatocellular adenoma. *Gastroenterology* 2009;137:1698-705. Doi:10.1053/j.gastro.2009.07.061
 22. Lim D, Lee SY, Lim KH, Chan CY. Hepatic adenoma mimicking a metastatic lesion on computed tomography-positron emission tomography scan. *World J Gastroenterol* 2013;19:4432-6.
 23. Ozaki K, Harada K, Terayama N, Matsui O, Saitoh S, et al. Hepatocyte nuclear factor 1 alpha-inactivated hepatocellular adenomas exhibit high (18) F-fluorodeoxyglucose uptake associated with glucose-6-phosphate transporter inactivation. *Br J Radiol* 2016; 89:1063. doi:10.1259/bjr.20160265.
 24. García García-Esquinas M, Ortega-Candil A, Méndez R, Díaz del Arco C, Arrazola García J, et al. Multiple liver adenomatosis with (18) F-FDG uptake: a rare manifestation of an infrequent entity. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2016;35:279-80.
 25. Prabhu M, Passah A, Kansotiv, Singh S. 18-F fluorodeoxyglucose Positron emission tomograph/computed Tomography of a large onflammatory-hepatocellular adenoma. *Indian J Nucl Med* 2021;36:95-6.
 26. Brunel T, Guibal A, Boularan C, Ducerf Ch, Mabrut JY, et al. Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma: the value of shear wave elastography for differential diagnosis. *Eur J Radiol* 2015;84(11):2059-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.07.029>
 27. Broker M, Taimr P, de Vries M, Braun L, de Man R, et al. Performance of contrast-enhanced sonography versus MRI with a liver specific contrast agent for diagnosis of hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia. *AJR* 2020;214:1-9.
 28. Senneville BD, Frulio N, Laumonier H, Salut C, Lafitte L, et al. Liver contrasted-enhanced sonography: computer-assisted differentiation between focal nodular hyperplasia and inflammatory hepatocellular adenoma by reference to microbubble transport patterns. *Eur Radiol* 2020;30:2995-3003. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06566-1>
 29. Laumonier H, Cailliez H, Balabaud Ch, Possenti L, Zucman-Rossi J, et al. Role of contrast-enhanced sonography in differentiation of subtypes of hepatocellular adenoma: correlation with MRI findings. *AJR* 2012;199(2):341-8. DOI:10.2214/AJR.11.7046
 30. Tomihara H, Hashimoto K, Ishikawa H, Terashita D, Gakuhara A, et al. Successful resection of a huge hepatocellular adenoma. *Clin J Gastroenterol* 2021;14(5):1544-9. <https://doi.org/10.1007/s12328-021-01486-4>
 31. Sinclair MSchelleman A, Sandhu D, Angus P. Regression of hepatocellular adenoma and systemic inflammatory syndrome after cessation of estrogen therapy. *Hepatology* 2017;66(3):989-91. doi:10.1002/hep.29151.
 32. Chiche L, David A, Adam R, Oliverius M, Klempnauer J, et al. Liver transplantation for adenomatosis: European experience. *Liver Transplant* 2016; 22:516-26. DOI 10.1002/lt.24417.
 33. Meyer C, Lisker-Melman M. Treatment of Hepatic adenomatosis. *Curr Hepatol Rep* 2015;14:139-43. Doi:10.1007/s11901-015-0265-7.