

Redaktion

M. Müller-Schilling, Regensburg
 G. Gerken, Essen



CrossMark

M.-A. Wörns · C. Labenz · J. U. Marquardt

I. Medizinische Klinik und Poliklinik/Cirrhose Centrum Mainz (CCM), Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland

Gutartige Lebertumoren

Hinführung zum Thema

Die 3 klinisch relevantesten benignen Lebertumoren und tumorartigen Leberläsionen, das (kavernöse) Hämangiom, die fokale noduläre Hyperplasie (FNH) und das Leberzelladenom (HCA), werden meistens als Zufallsbefunde im Rahmen einer abdominalen Ultraschalluntersuchung diagnostiziert. Auch wenn nur selten Komplikationen auftreten bzw. nur in einigen wenigen Fällen die Gefahr einer malignen Transformation besteht, ist eine definitive Diagnosestellung bei allen benignen Lebertumoren für das weitere Vorgehen und Follow-up essenziell.

Hintergrund

Benigne Lebertumoren sind häufig Zufallsbefunde im Rahmen einer abdominalen Ultraschalluntersuchung, wohingegen maligne Lebertumoren (insbesondere Lebermetastasen) öfter im Rahmen eines Tumorstagings bzw. durch gezielte Überwachung (z. B. hepatozelluläres Karzinoms, HCC, bei Leberzirrhose) detektiert werden. Bei einer abdominalen Ultraschalluntersuchung wird bei etwa jedem 6. Patienten ein benigner Lebertumor als Zufallsbefund entdeckt:

» Bei etwa jedem 6. Patienten wird ein benigner Lebertumor als Zufallsbefund entdeckt

Am häufigsten handelt es sich hierbei um eine fokale Minderverfettung (6,3 %), gefolgt von Leberzysten (5,8 %) und einem Leberhämangiom (3,3 %). Deutlich seltener wird die Diagnose einer fokalen nodulären Hyperplasie (0,2 %) bzw. eines

Leberzelladenoms (0,04 %) gestellt [17]. Histologisch werden die benignen Lebertumoren nach ihrem Ursprungsgewebe (z. B. epithelial oder mesenchymal) unterschieden, zudem werden die tumorartigen Leberläsionen abgegrenzt (■ Tab. 1; [13, 29]).

Die Differenzialdiagnose einer fokalen Leberläsion basiert neben Anamnese, klinischen Angaben und Risikofaktoren (Beschwerden, Geschlecht, Alter, Vorliegen einer Hepatopathie/Leberzirrhose, Einnahme einer oralen Kontrazeption/Hormonersatztherapie, frühere Tumorerkrankung) auf laborchemischen Befunden (z. B. Leberwerte, Hepatitisserologie, Entzündungsparameter, Tumormarker) und v. a. den bildgebenden Verfahren. Neben der konventionellen Sonographie kommt dem kontrastmittelverstärkten Ultraschall (CEUS) eine zunehmende Bedeutung zu. In Bezug auf die radiologische Schnittbildgebung, wie Magnetresonanztomographie (MRT)/Computertomographie (CT), mit dynamischer Kontrastmitteluntersuchung ist der Stellenwert der MRT hervorzuheben. Aufgrund des charakteristischen bildgebenden Verhaltens der meisten benignen Lebertumoren und tumorartigen Leberläsionen sowie der zusätzlichen Möglichkeit des Einsatzes eines leberspezifischen Kontrastmittels wird sie heute als bildgebender Goldstandard angesehen (zusätzlich keine Strahlenbelastung). Eine Histologiegewinnung ist daher nur noch in Ausnahmefällen notwendig [2, 6, 27].

Auch wenn nur selten Komplikationen auftreten bzw. nur in wenigen Fällen die Gefahr einer malignen Transformation (beim Leberzelladenom) besteht, ist eine definitive Diagnosestellung bei

allen benignen Lebertumoren und tumorartigen Leberläsionen für das weitere Vorgehen und Follow-up essenziell. Bei vorbekannter chronischer Hepatopathie/Leberzirrhose oder extrahepatischer maligner Erkrankung muss die Diagnose eines benignen Lebertumors zudem immer kritisch hinterfragt werden [2, 20].

» Eine Histologiegewinnung ist nur in Ausnahmefällen notwendig

Im Rahmen dieser Übersichtsarbeit wird auf die 3 klinisch relevantesten benignen Lebertumoren und tumorartigen Leberläsionen eingegangen: das (kavernöse) Leberhämangiom, die FNH und HCA. Der klinischen Bedeutung dieser 3 benignen Läsionen trägt die aktuell erschienene Leitlinie der European Association for the Study of the Liver (EASL) Rechnung [11].

(Kavernöses) Leberhämangiom

Das Hämangiom ist der häufigste benigne Lebertumor (Prävalenz etwa 3–20 %), wobei Frauen (meistens zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr) signifikant häufiger als Männer betroffen sind (bis zu 6:1; [11]). Ein Zusammenhang mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva oder einer Schwangerschaft (hormoneller Background) wird in der Literatur immer wieder diskutiert [14], ist aber bislang nicht ausreichend belegt. Ätiologisch handelt es sich bei diesem mesenchymalen Tumor um eine kongenitale vasculäre Malformation mit Proliferation von Gefäßendothelzellen. In 80 % liegt ein kavernöser Typ und in 70–80 % ein

Tab. 1 Histopathologische Einteilung der Lebertumoren und tumorartigen Leberläsionen. (Adaptiert nach [13, 29])

Benigne	Maligne
<i>Epitheliale Tumoren</i>	
Leberzelladenom (HCA)	Hepatozelluläres Karzinom (HCC) Fibrolamelläres Karzinom Karzinoid Plattenepithelkarzinom Cholangiokarzinom (CCA)
Biliäres Adenom Biliäres Zystadenom	Biliäres Zystadenokarzinom Lebermetastasen
<i>Mesenchymale Tumoren</i>	
Kavernöses Leberhämangiom Hämangioendotheliom Lymphangiom Fibrom Angiomyolipom Leiomyom Benignes Mesenchymom	Hämangiosarkom Malignes Hämangioendotheliom Lymphangiosarkom Fibrosarkom Leiosarkom Malignes Mesenchymom
<i>Gemischte Tumoren</i>	
Teratom	Malignes Teratom Hepatoblastom HCC/CCA-Mischtumor Karzinom Sarkom
<i>Tumorartige Leberläsionen</i>	
Einfache Leberzyste(n) Fokale noduläre Hyperplasie (FNH) Fokale Fettverteilungsstörungen Hamartom (von-Meyenburg-Komplexe) Zystische Echinokokkose Inflammatorischer Pseudotumor Regeneratknotten (in der Leberzirrhose) Noduläre regenerative Hyperplasie (NRH) Peliosis hepatis	

solitäres Auftreten vor. Der rechte Leberlappen ist häufiger betroffen, es kommen jedoch auch multifokale Läsionen in beiden Leberlappen vor. Die Größe kann von wenigen Millimetern bis zu 20 cm variieren, wobei die meisten Hämangiome (90 %) einen Durchmesser von <4 cm aufweisen [21]. Histopathologisch zeigt sich eine blutgefüllte kavernöse Raumforderung umgeben von einer dünnen Kapsel. Teilweise können die Läsionen auch teilthrombosiert (d. h. regressiv verändert) und/oder kalzifiziert sein. Hämangiome können im Rahmen verschiedener klinischer Syndrome, wie z. B. dem Morbus Osler-Rendu-Weber (hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie), oder zusammen mit anderen benignen Lebertumoren (FNH, Hamartome) auftreten.

Diagnose

Die Diagnose kann in den meisten Fällen bereits mittels konventioneller Sonographie (echoreiche, homogene, scharf begrenzte Läsion; evtl. echoarm bei relevanter Steatosis hepatis [12]) gesichert werden. Bei unsicherer Diagnose kommen der kontrastmittelverstärkte Ultraschall (CEUS, Irisblendenphänomen mit peripherem diskontinuierlichem nodulärem Enhancement in der arteriellen Phase, zentripetale Auffüllung in den nachfolgenden Phasen [8]) und die MRT (Ergänzung bei nicht eindeutigen Befunden, insbesondere bei regressiven Veränderungen) zum Einsatz (Abb. 1). Nach Kontrastmittelgabe von Gadoliniumdiethylenetriaminpentaacetat (Gd-DTPA) zeigt sich ein vergleichbares Verhalten wie im CEUS mit einem früharteriellen diskontinuierlichen peripheren Enhancement, einer

zunehmenden zentripetalen Auffüllung sowie einem persistierenden Enhancement in den späteren Phasen [28]. Auf das Kontrastmittelverhalten im Rahmen der radiologischen Bildgebung, auch bei atypischen Befunden, wird im Rahmen der aktuellen EASL-Leitlinie dezidiert eingegangen [11]. Eine Biopsie ist in den seltensten Fällen notwendig bzw. gerechtfertigt.

Management

Nahezu immer ist von einem unkomplizierteren Verlauf auszugehen. Die Gefahr einer Ruptur und Blutung ist zudem gering (3 % bei Befunden >4 cm [21]). Meistens sind die Befunde größenstabil [10], es besteht keine Gefahr einer malignen Transformation [11]. Bei bildgebend eindeutiger Diagnose ist kein weiteres gezieltes Follow-up notwendig (Abb. 1; [11]). Beschwerden, wie abdominelle Schmerzen, Völlegefühl oder Übelkeit, können bei Befunden ab einer Größe von 4 cm („giant haemangiomas“; 10 % der Fälle) auftreten. Große, v. a. kapselnahe Herde sollten daher über einen längeren Zeitraum hinsichtlich einer möglichen Größenzunahme mittels konventioneller Sonographie verlaufskontrolliert werden (Abb. 1).

» Beim Leberhämangiom ist die Gefahr von Ruptur und Blutung gering

Eine bestehende orale Kontrazeption kann bei Größenstabilität fortgeführt werden; eine Schwangerschaft mit vaginaler Entbindung ist auch bei großen Hämangiomen möglich [2, 7, 11]. Ein chirurgisches (Enukleation, Resektion) oder radiologisches (transarteriellen Embolisation, TAE) Vorgehen ist nur bei symptomatischen Patienten (eindeutig zuzuordnende Beschwerden nach sorgfältigem Ausschluss anderer Ursachen), Komplikationen oder unsicherer Diagnose gerechtfertigt. Beim seltenen Kasabach-Merritt-Syndrom (großes Hämangiom assoziiert mit Thrombopenie und Verbrauchskoagulopathie) muss aufgrund der hohen Mortalität eine rasche Therapie erfolgen [2, 11].

Hier steht eine Anzeige.



Fokale noduläre Hyperplasie

Die FNH ist der zweithäufigste benigne Lebertumor (Prävalenz 0,4–3 % in Autopsieserien) und der häufigste epitheliale Lebertumor [19]. Nach heutigem Verständnis birgt die FNH kein Potenzial zur malignen Transformation. Diese Einschätzung basiert auf der Tatsache, dass es sich bei diesem Tumor um eine rein polyklonale hyperplastische Antwort auf eine vaskuläre Abnormalität (Hyperperfusion) handelt [24]. Frauen sind bis zu 6- bis 8-mal häufiger betroffen als Männer; meistens wird die FNH zwischen dem 35. und 50. Lebensjahr detektiert. Wie bei Hämangiomen wird eine Assoziation mit der Einnahme von oralen Kontrazeptiva bzw. einer Schwangerschaft immer wieder diskutiert, sie ist jedoch, insbesondere für die Entstehung einer FNH, nicht ausreichend belegt [11].

» Die fokale noduläre Hyperplasie birgt kein Potenzial zur malignen Transformation

Es besteht eine Assoziation mit Hämangiomen und klinischen Syndromen, wie dem Morbus Osler-Weber-Rendu oder dem Budd-Chiari-Syndrom; in diesen Fällen treten häufiger multiple FNH auf. In 70–80 % der Fälle liegt eine solitäre Läsion vor, die in den meisten Fällen <5 cm im Durchmesser misst. Histologisch zeigt sich klassischerweise eine zentrale Narbe, eine fehlende Kapsel und multiple radiär ausgerichtete fibrotische Septen. In der zentralen Narbe befinden sich dystrophierte arterielle Gefäße, die entlang der Septen in die Peripherie ziehen. Mit den Arterien ziehen kleine proliferierende Gallengangsductuli [19, 22].

Diagnose

Differenzialdiagnostisch muss v. a. ein HCA (höhere Komplikationsrate) sowie ein fibrolamelläres Karzinom (FL-HCC) ausgeschlossen werden. Konventionell sonographisch zeigt sich gelegentlich der zentrale Narbenstern sowie in der Farbdopplersonographie eine typische Radspeichenstruktur. Die Diagnose FNH

Gastroenterologie 2016 · 11:349–358 DOI 10.1007/s11377-016-0094-4
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

M.-A. Wörns · C. Labenz · J. U. Marquardt

Gutartige Lebertumoren

Zusammenfassung

Die 3 klinisch relevantesten benignen Lebertumoren und tumorartigen Leberläsionen, das (kavernöse) Hämangiom, die fokale noduläre Hyperplasie (FNH) und das Leberzelladenom (HCA), werden meistens als Zufallsbefunde im Rahmen einer abdominalen Ultraschalluntersuchung diagnostiziert. Mittels dynamischer Kontrastmittelverstärkter Bildgebung (v. a. der Magnetresonanztomographie) lässt sich die Diagnose in den allermeisten Fällen sichern, sodass eine Histologie für die definitive Diagnosestellung nur noch in Ausnahmefällen notwendig ist. Bei vorbekannter chronischer Hepatopathie/Leberzirrhose oder extrahepatischer maligner Erkrankung muss die Diagnose – benigner Lebertumor – jedoch immer kritisch hinterfragt werden. Beim Leberhämangiom und der FNH ist fast immer von einem unkomplizierten Verlauf auszugehen; ein rein konservatives Vorgehen ohne gezieltes Langzeit-Follow-up wird daher empfohlen. Beim wesentlich selteneren HCA kommt es jedoch, insbesondere ab

einer Größe von 5 cm, zu einem Anstieg der Komplikationen. Neben der Neigung zur spontanen Ruptur und Blutung (in bis zu 30 % der Fälle) besteht in Abhängigkeit vom Wachstumsverhalten, Geschlecht und histologischen bzw. molekularem Subtyp (β-HCA) die Gefahr einer malignen Transformation in ein hepatozelluläres Karzinom (HCC). Nach Absetzen einer oraler Kontrazeption und Gewichtsreduktion ist primär ein konservatives Vorgehen unter engmaschiger Überwachung gerechtfertigt. Im Verlauf größenprogrediente Läsionen, Läsionen die weiterhin >5 cm messen und symptomatische HCA sollten jedoch konsequent reseziert werden. Bei Männern sollte aufgrund des höheren Entartungsrisikos das HCA unabhängig von der Größe reseziert werden.

Schlüsselwörter

Hämangiom · Leberzelladenom · Hepatozelluläres Karzinom · Diagnostische Bildgebung · Magnetresonanztomographie

Benign liver tumours

Abstract

The three clinically most relevant benign liver tumors and intrahepatic tumor-like lesions are (cavernous) hemangiomas, focal nodular hyperplasias (FNH) and hepatic adenomas (HCA). Most frequently, these lesions are detected as incidental findings in the context of abdominal ultrasound examinations and diagnosis can be accurately confirmed by dynamic, contrast-enhanced imaging (especially magnetic resonance imaging). Thus, liver histology is only required in rare, ambiguous cases. Importantly, the diagnosis of a benign liver lesion must be questioned and critically evaluated in all patients with pre-existing chronic liver disease, cirrhosis or known extrahepatic malignancies. Since the clinical course of hemangiomas and FNH is favorable and without complications, conservative strategies without long-term surveillance are usually recommended. However, in HCA occurrence of complications is directly related to the size of the lesion and comprises rupture

or bleeding in approximately 30 % of the cases when size exceeds 5 cm. Depending on the proliferative capacity, gender, histological as well as molecular subtype (i. e. β-HCA), risk of malignant transformation into hepatocellular carcinoma is also increased. Treatment strategies for HCAs primarily involve discontinuation of oral contraceptives, weight reduction and close monitoring of the lesions. If this approach is unsuccessful and lesions display progressive growth or cause persistent symptoms, resection should be performed. For HCA in men, resection is generally recommended regardless of the lesion size due to increased risk of malignant transformation.

Keywords

Hemangioma · Hepatocellular adenoma · Hepatocellular carcinoma · Diagnostic imaging · Magnetic resonance imaging

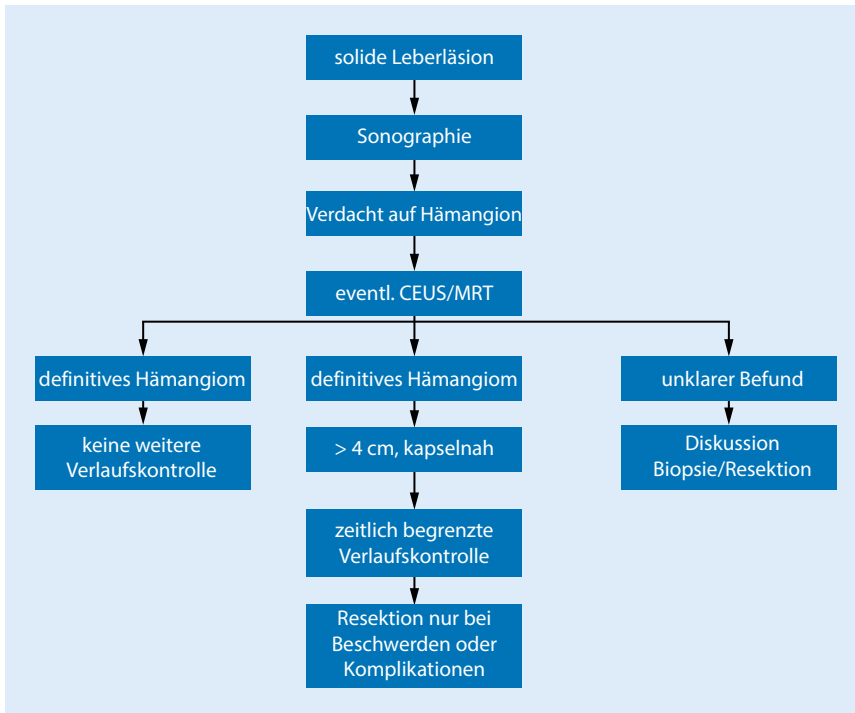


Abb. 1 ▲ Vorgehen bei Verdacht auf das Vorliegen eines Leberhämangioms. *CEUS* kontrastmittelverstärkter Ultraschall, *MRT* Magnetresonanztomographie. (Adaptiert nach [31])

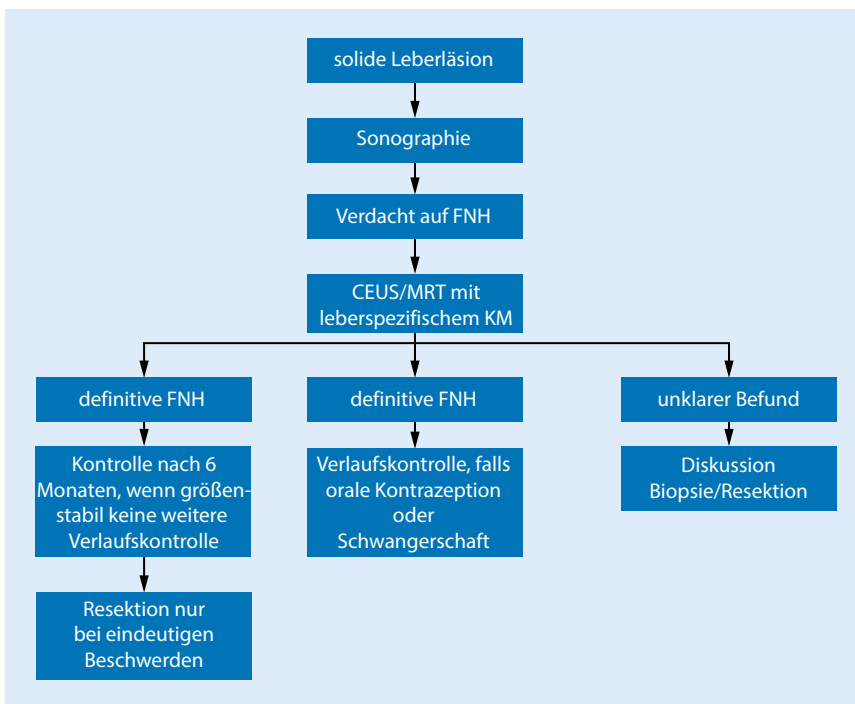


Abb. 2 ▲ Vorgehen bei Verdacht auf das Vorliegen einer fokalen nodulären Hyperplasie (FNH). *CEUS* kontrastmittelverstärkter Ultraschall, *MRT* Magnetresonanztomographie, *KM* Kontrastmittel. (Adaptiert nach [31])

lässt sich in den allermeisten Fällen mittels dynamischer Bildgebung sichern: *CEUS* (v. a. bei Läsionen <3 cm): zentrifugal ausgerichtetes homogenes Hyperenhancement in der früharteriellen Phase, erhaltenes Enhancement in der portalvenösen Phase („sustained enhancement“; [25]); *MRT*: vergleichbares Verhalten wie beim *CEUS*, zusätzlich Aufnahme eines leberspezifischen Kontrastmittels wie Gadobenatdimeglum (Gd-BOPTA) oder Gadoxetsäure (Gd-EOB-DTPA), in der hepatobiliären Phase resultierend in einer Hyperintensität gegenüber dem übrigen Lebergewebe [Abgrenzung zum HCA] [15, 22].

» In unklaren Fällen sollte die Indikation zur Resektion großzügig gestellt werden

Auf das Kontrastmittelverhalten im Rahmen der radiologischen Bildgebung wird in der aktuellen EASL-Leitlinie dezidiert eingegangen [11]. Eine Diagnosesicherung mittels Biopsie ist nur in unklaren Fällen, insbesondere zur Abgrenzung zum FL-HCC (das häufig auch eine zentrale Narbe zeigt) oder HCA, indiziert [11]. Hierbei ist jedoch zu bedenken, dass oftmals (bis zu 30 %) kein repräsentatives Material gewonnen wird [2]. Daher sollte in unklaren Fällen die Indikation zur Resektion großzügig gestellt werden.

Management

Der klinische Verlauf einer FNH ist nahezu immer unkompliziert, es besteht nur eine sehr geringe Gefahr der Ruptur oder Einblutung. Nach heutigem Verständnis besteht kein Potenzial zur malignen Transformation [22]. Bei bildgebend eindeutiger Diagnose wird daher beim asymptomatischen Patienten ein strikt konservatives Vorgehen empfohlen (▣ **Abb. 2**; [2, 11]). Eine sonographische Verlaufskontrolle hinsichtlich der Größenstabilität kann nach 6 Monaten erfolgen. Ansonsten ist kein gezieltes Langzeit-Follow-up notwendig. Die Einnahme eines oralen Kontrazeptivums kann fortgeführt werden. Allerdings wird in diesem Fall von einigen Fachgesellschaften/Experten (im

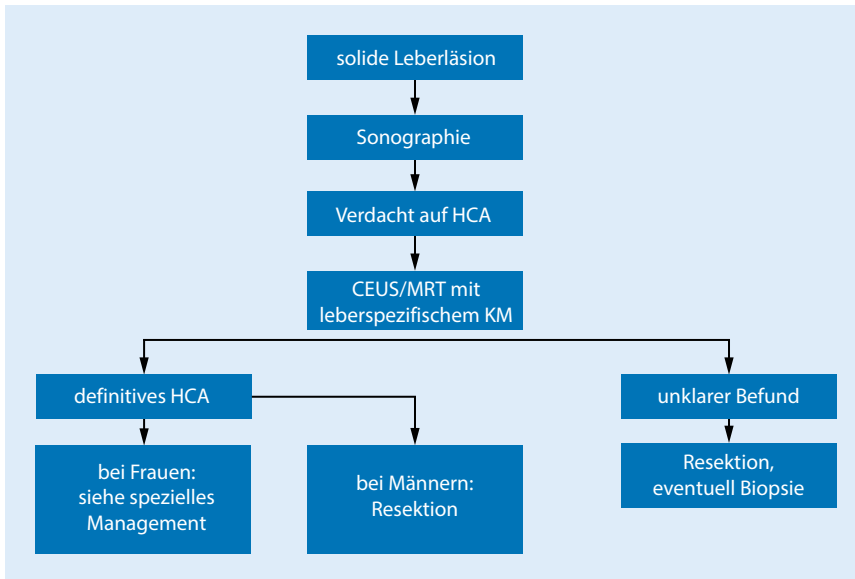


Abb. 3 ▲ Vorgehen bei Verdacht auf das Vorliegen eines Leberzelladenoms (HCA). CEUS kontrastmittelverstärkter Ultraschall, FNH fokale noduläre Hyperplasie, MRT Magnetresonanztomographie, KM Kontrastmittel. (Adaptiert nach [31])

Gegensatz zur aktuellen EASL-Leitlinie [11]) empfohlen, die Läsion in größeren Abständen mittels konventioneller Sonographie hinsichtlich einer Größenzunahme zu kontrollieren (Abb. 2; [20]). Auch im Fall einer Schwangerschaft ist in der Regel nicht mit einer erhöhten Komplikationsrate zu rechnen [30]. Ein chirurgisches Vorgehen (Enukleation bzw. Resektion) ist nur in symptomatischen Fällen mit eindeutiger Zuordnung zum Befund oder diagnostischer Unsicherheit gerechtfertigt [2, 11, 16, 22].

Leberzelladenom

Das HCA ist der dritthäufigste benigne Lebertumor (3- bis 10-mal seltener als die FNH), die Prävalenz liegt bei <0,05 % [11]. Das HCA ist ein epithelialer Tumor monoklonalen Ursprungs und tritt v. a. bei Frauen zwischen dem 20. und 45. Lebensjahr auf. Das Auftreten von HCA ist eng mit der Einnahme von oralen Kontrazeptiva vergesellschaftet, wobei die Inzidenz hierbei sowohl dosisabhängig als auch mit der Expositionsdauer ansteigt [26]. Die nachgewiesene Hormonsensitivität des Tumors führt in den aktuellen Leitlinien daher auch zur klaren Empfehlung zum Absetzen der oralen Kontrazeption/Hormonersatztherapie.

Darüber hinaus kommen Leberzelladenome in Zusammenhang mit der Einnahme von anabolen Steroiden (Bodybuilder, Fanconi-Anämie), den Glykogenspeicherkrankheiten I/III (hohes Lebenszeitrisko), dem Diabetes mellitus Typ MODY-3 („maturity-onset diabetes of the young 3“), dem Budd-Chiari-Syndrom, der Tyrosinämie, aber auch bei Übergewicht, metabolischem Syndrom und nichtalkoholischer Steatohepatitis (NASH) vor. Letztere Faktoren werden als ungünstig bewertet, sowohl was die Art des Auftretens (multiple und bilobuläre Adenome) als auch den Verlauf hinsichtlich einer Größenzunahme angehen [4]. In etwa 80 % der Fälle handelt es sich um eine solitäre Läsion (selten: Adenomatose mit >10 Herden), Befunde von wenigen Millimetern bis zu 30 cm werden detektiert.

» Ab einer Größe von 5 cm steigt das Komplikationsrisiko beim Leberzelladenom deutlich an

Histologisch besteht eine Pseudokapsel, intratumoral finden sich häufig Einblutungen, Nekrosen sowie Fett und Glykogen. Das Retikulinskelett ist erhal-

ten (Abgrenzung zum HCC). Versorgt werden die Tumoren über große, subkapsulär gelegene Arterien. Es besteht kein Anschluss an das Portalvenensystem, zudem ist der Tumor durch fehlende Gallengänge (Abgrenzung zur FNH) gekennzeichnet [19]. Histologisch und molekular sind entsprechend der Bordeaux-Klassifikation 4 Subtypen zu unterscheiden [1, 3, 11, 32]. Beim Subtyp 1 (30–40 %) kommt es zu einer inaktivierenden Mutation des HNF-1 α -Gens („hepatocyte nuclear factor 1 α “; H-HCA). Betroffen sind v. a. Frauen und Patienten mit einer Adenomatose und einem Diabetes mellitus Typ MODY-3. Das Risiko einer Blutung oder malignen Transformation ist sehr gering. Histologisch sind sie durch eine diffuse Steatose gekennzeichnet. Immunhistochemisch weisen diese Tumoren eine fehlende Expression von L-FABP („liver fatty acid-binding protein“) auf. Beim Subtyp 2 (10–20 %, β -HCA) kommt es zu einer Mutation des CTNNB1-Gens (kodiert für β -Catenin), wobei die Gefahr einer malignen Transformation bei diesem Subtyp am größten ist. Männer sind häufiger betroffen. β -HCA sind histologisch manchmal schwierig von gut differenzierten HCC zu unterscheiden. Es zeigt sich häufig ein azinöses Muster mit zytologischen Abnormalitäten und nur selten eine Steatose. Immunhistochemisch sind sie durch eine stark vermehrte Expression der Glutaminsynthetase (GS) und einem nukleären Nachweis von β -Catenin gekennzeichnet. Der 3. Subtyp (~50 %) weist Mutationen v. a. im JAK/STAT-Signalweg auf. Häufig besteht ein Inflammationssyndrom mit erhöhten Entzündungsparametern. Diese Adenome werden daher auch als inflammatorisch-teleangiektatisch bezeichnet (I-HCA). Koinzident bestehen manchmal zudem Mutationen im CTNNB1-Gen. Der Subtyp kommt häufig in Verbindung mit Übergewicht, metabolischem Syndrom und Alkoholkonsum vor, zudem bei Patienten mit Glykogenspeicherkrankheiten. Klinisch stehen Blutungen im Vordergrund, selten kommt es aber auch zu einer malignen Transformation. Immunhistochemisch sind sie durch eine vermehrte Expression von Serumamyloid A (AA2) und C-re-

Hier steht eine Anzeige.



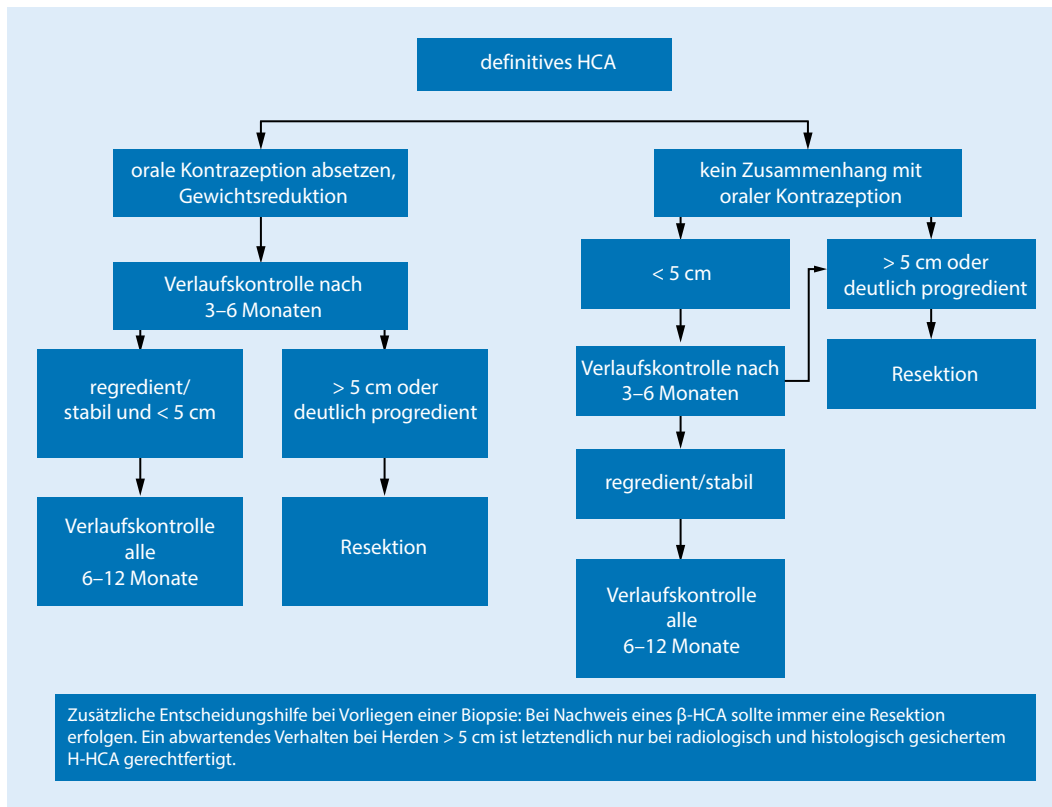


Abb. 4 ◀ Spezielles Management bei Nachweis eines Leberzelladenoms (HCA) bei Frauen. β -HCA Leberzelladenom mit einer Mutation des CTNNB1 (β -Catenin)-Gens, H-HCA Leberzelladenom mit einer inaktivierenden Mutation des HNF-1 α („hepatocyte nuclear factor 1 α “)-Gens. (Adaptiert nach [31])

aktivem Protein (CRP) gekennzeichnet. Histologisch nichtklassifizierbare Adenome (5–10 %) werden als unspezifisch bezeichnet (UHCA).

Ab einer Größe von 5 cm steigt das Komplikationsrisiko beim HCA deutlich an. Neben der Neigung zur spontanen Ruptur und Blutung (in bis zu 30 % der Fälle) besteht in etwa 5 % der Fälle die Gefahr einer malignen Transformation in ein HCC [2, 11, 20]. Eine definitive Diagnose und Abgrenzung zu anderen benignen Lebertumoren ist daher zwingend notwendig. Die Diagnose eines Leberzelladenoms hat insbesondere bei jungen Frauen weitreichende Konsequenzen sowohl was Komplikationen, Überwachung, chirurgische Eingriffe als auch den Einsatz oraler Kontrazeptiva oder eine Schwangerschaft angeht.

Diagnose

Konventionell sonographisch erscheint das HCA eher hyperechogen, oftmals bestehen Inhomogenitäten infolge von Blutungen, Nekrosen oder Kalzifikationen. In der Farbdopplersonographie zeigt sich ein zirkulär vaskuläres Muster um die Lä-

sion (Fehlen eines zentralen arteriellen Signals im Gegensatz zur FNH). Mittels dynamischer Bildgebung, wie mithilfe von CEUS: heterogenes, zentripetal gerichtetes früharterielles Hyperenhancement, zunehmendes Angleichen in der portalvenösen Phase (fehlendes Enhancement) und v. a. der MRT: keine Aufnahme von leberspezifischem Kontrastmittel in der hepatobiliären Phase, ist heute in vielen Fällen eine Diagnose-sicherung und die Abgrenzung zur FNH oder zum HCC möglich. Zudem ist in der MRT eine Unterscheidung der Subtypen H-HCA (fettsensitive Sequenzen) und I-HCA möglich (>90 % Spezifität; [1, 18]). Auf das Kontrastmittelverhalten im Rahmen der radiologischen Bildgebung wird in der aktuellen EASL-Leitlinie dezidiert eingegangen [11]. In einigen Fällen ist jedoch keine sichere Abgrenzung zum hochdifferenzierten HCC (angedeutetes „wash-out“) möglich. Zudem zeigt das β -HCA kein spezifisches Kontrastmittelverhalten. In unklaren Fällen sollte daher, falls primär keine Resektion angestrebt wird, ein Biopsie erfolgen. Insgesamt sollte in unklaren Fällen die Indikation zur

Resektion großzügig gestellt werden [1, 2, 11, 20].

Management

HCA führen, im Gegensatz zum Hämangiom und der FNH, häufiger zu leichten abdominalen Beschwerden. Allgemein gilt, dass die Einnahme bzw. Nutzung oraler Kontrazeptiva, hormoneller intrauteriner Verhütungsmethoden, einer Hormonersatztherapie oder anaboler Steroide nach Diagnose eines HCA beendet werden muss, um Komplikationen zu vermeiden. Bei Übergewicht ist eine entsprechende Gewichtsreduktion indiziert [9, 11]. Ab einer Größe von 5 cm steigt das Komplikationsrisiko deutlich an. Neben der Neigung zur spontanen Blutung besteht die Gefahr einer malignen Transformation in ein HCC. Das Risiko ist hierbei neben der Größe der Läsion auch vom Geschlecht, dem Wachstumsverhalten und dem histologischen bzw. molekularen Subtyp abhängig [1, 2, 11, 20]. Letzterer wird jedoch aktuell im klinischen Alltag noch nicht routinemäßig in den Entscheidungsprozess mit einbezogen.

Männer mit einem HCA scheinen ein bis zu 10-fach höheres Risiko einer malignen Transformation als Frauen zu haben, insbesondere bei gleichzeitig vorliegendem metabolischen Syndrom/NASH. Unabhängig von der Größe des HCA sollte daher bei Männern immer eine Resektion erfolgen (▣ Abb. 3; [2, 11, 20]).

» Bei hepatozellulärem Adenom besteht die Gefahr einer malignen Transformation

Bei asymptomatischen Frauen, die eine orale Kontrazeption/Hormonersatztherapie einnehmen, kann nach Absetzen der Medikation zunächst ein konservatives Vorgehen unter engmaschiger Überwachung (zunächst alle 3–6 Monate, am besten mittels MRT) erfolgen. Regrediente Läsionen, die im Verlauf einen Durchmesser <5 cm aufweisen, oder stabile Läsionen <5 cm können verlaufskontrolliert werden (▣ Abb. 4; alle 6–12 Monate, Intervall und Dauer individuell vom Verlauf abhängig). Kommt es nach Absetzen der oralen Kontrazeptiva/Hormonersatztherapie zu keiner Größenabnahme, sollten Herde >5 cm oder deutlich größenprogrediente Herde (z. B. >20 % [11]) reseziert werden (▣ Abb. 4). Ebenso kann bei postmenopausalen Frauen bzw. fehlendem Zusammenhang mit der Einnahme einer oralen Kontrazeption/Hormonersatztherapie bei Herden <5 cm zunächst eine engmaschige Überwachung erfolgen (▣ Abb. 4). Stabile/regrediente Läsionen können auch hier weiter verlaufskontrolliert werden (alle 6–12 Monate, Intervall und Dauer individuell vom Verlauf abhängig). Im Verlauf größenprogrediente Läsionen und Läsionen, die primär >5 cm waren, sollten reseziert werden (▣ Abb. 4; [2, 11, 20]). Ein abwartendes Verhalten bei Herden >5 cm ist letztendlich nur bei radiologisch und histologisch gesichertem H-HCA (geringstes Risiko einer Blutung oder malignen Transformation) gerechtfertigt (▣ Abb. 4; [1]).

Abgesehen von dem zuvor dargestellten Entscheidungsalgorithmus sollte unabhängig von der Herdgröße in unsicheren Fällen, falls primär keine Resektion angestrebt wird, eine Biopsie zur Festle-

gung des histologischen und molekularen Subtyps erfolgen. Bei Nachweis eines β -HCA sollte aufgrund des hohen Risikos einer malignen Transformation immer eine Resektion erfolgen (▣ Abb. 4; [11]). Gleiches gilt auch für symptomatische Fälle mit eindeutigen Bezug zum HCA. Als Alternativen zur chirurgischen Resektion stehen heute die TAE (insbesondere auch bei Blutungen) und die lokale Ablation (Radiofrequenzablation/Mikrowellenablation bei Herden <4 cm) zur Verfügung. Die Lebertransplantation hat kaum noch einen Stellenwert [1, 2, 11, 20].

Infolge der Hormonsensitivität kann es auch während einer Schwangerschaft zu einem Größenwachstum des HCA mit erhöhter Blutungsgefahr kommen; insbesondere im letzten Trimester, aber auch nach der Entbindung (rascher Abfall der Östrogenspiegel mit massiver Tumorregression). Von einer Schwangerschaft sollte jedoch auch bei einem HCA <5 cm nicht grundsätzlich abgeraten werden. Es sollte jedoch zwingend über die Risiken und eventuell notwendigen Interventionen im Verlauf der Schwangerschaft aufgeklärt werden. Eine regelmäßige Kontrolle alle 6–12 Wochen mittels Ultraschalluntersuchung an einem erfahrenen Zentrum ist Grundvoraussetzung [11]. Alternativ kann eine lokale Ablation der Läsion im Vorfeld erfolgen. Bei Frauen mit einem HCA >5 cm oder Komplikationen während einer früheren Schwangerschaft sollte eine chirurgische Resektion des HCA im Vorfeld erfolgen. Falls keine Resektion erfolgt, sollte aufgrund der zu erwartenden Komplikationsrate von einer Schwangerschaft abgeraten werden [23].

Bei Nachweis multipler HCA (Adenomatoze; Assoziation mit Übergewicht, NASH und den Glykogenosen) sollten primär die Läsionen >5 cm in den Entscheidungsprozess einbezogen werden. Die Lebertransplantation sollte auch hier ausgewählten Fällen vorbehalten sein [5, 11].

Fazit für die Praxis

- Verbesserungen in den kontrastmittelverstärkten bildgebenden

Verfahren (insbesondere CEUS und MRT) haben dazu geführt, dass bei benignen Lebertumoren nur noch in Ausnahmefällen eine Histologie für die definitive Diagnosestellung notwendig ist.

- Das Hämangiom und die fokale noduläre Hyperplasie (FNH) sind die beiden häufigsten benignen Lebertumoren. Fast immer ist von einem unkomplizierten Verlauf auszugehen; ein rein konservatives Vorgehen ohne gezieltes Langzeit-Follow-up wird daher empfohlen.
- Ab einer Größe von 5 cm steigt das Komplikationsrisiko beim Leberzelladenom (HCA) deutlich an. Neben der Neigung zur spontanen Blutung besteht die Gefahr einer malignen Transformation in ein hepatozelluläres Karzinom (HCC). Nach Absetzen einer oralen Kontrazeption und Gewichtsreduktion ist ein konservatives Vorgehen zunächst gerechtfertigt. Im Verlauf größenprogrediente Läsionen und Läsionen, die weiterhin >5 cm messen, sollten konsequent reseziert werden.

Korrespondenzadresse



PD Dr. M.-A. Wörns

I. Medizinische Klinik und Poliklinik/Cirrhose Centrum Mainz (CCM), Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Langenbeckstr. 1,
55131 Mainz, Deutschland
marcus-alexander.woerns@unimedizin-mainz.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M.-A. Wörns, C. Labenz und J. U. Marquardt geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Agrawal S, Agarwal S, Arnason T, Saini S, Belghiti J (2015) Management of hepatocellular adenoma: recent advances. *Clin Gastroenterol Hepatol* 13:1221–1230
- Belghiti J, Cauchy F, Paradis V, Vilgrain V (2014) Diagnosis and management of solid benign liver lesions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 11:737–749
- Bioulac-Sage P, Balabaud C, Bedossa P, Scoazec JY, Chiche L, Dhillon AP, Ferrell L, Paradis V, Roskams T, Vilgrain V, Wanless IR, Zucman-Rossi J, Members of the Laennec and Elves groups (2007) Pathological diagnosis of liver cell adenoma and focal nodular hyperplasia: Bordeaux update. *J Hepatol* 46:521–527
- Bunchorntavakul C, Bahirwani R, Drazek D, Soulen MC, Siegelman ES, Furth EE, Olthoff K, Shaked A, Reddy KR (2011) Clinical features and natural history of hepatocellular adenomas: the impact of obesity. *Aliment Pharmacol Ther* 34:664–674
- Chiche L, David A, Adam R, Oliverius MM, Klempnauer J, Vibert E, Colledan M, Lerut J, Mazzaferro VV, Di-Sandro S, Laurent C, Scuderi V, Suc B, Troisi R, Bachelier P, Dumortier J, Gugenheim J, Mabrut JY, Gonzalez-Pinto I, Pruvot FR, Le-Treut YP, Navarro F, Ortiz-de-Urbina J, Salame E, Spada M, Bioulac-Sage P (2016) Liver transplantation for adenomatosis: European experience. *Liver Transpl* 22:516–526
- Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, Cosgrove DO, Kudo M, Nolsoe CP, Piscaglia F, Wilson SR, Barr RG, Chammass MC, Chaubal NG, Chen MH, Clevert DA, Correas JM, Ding H, Forsberg F, Fowlkes JB, Gibson RN, Goldberg BB, Lassau N, Leen EL, Mattrey RF, Moriyasu F, Solbiati L, Weskott HP, World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology, European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (2013) Guidelines and good clinical practice recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the liver – update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultrasound Med Biol* 39:187–210
- Cobey FC, Salem RR (2004) A review of liver masses in pregnancy and a proposed algorithm for their diagnosis and management. *Am J Surg* 187:181–191
- Dietrich CF, Mertens JC, Braden B, Schuessler G, Ott M, Ignee A (2007) Contrast-enhanced ultrasound of histologically proven liver hemangiomas. *Hepatology* 45:1139–1145
- Dokmak S, Belghiti J (2015) Will weight loss become a future treatment of hepatocellular adenoma in obese patients? *Liver Int* 35:2228–2232
- Duxbury MS, Garden OJ (2010) Giant haemangioma of the liver: observation or resection? *Dig Surg* 27:7–11
- European Association for the Study of the Liver (2016) EASL clinical practice guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol* . doi:10.1016/j.jhep.2016.04.001
- Gandolfi L, Leo P, Solmi L, Vitelli E, Verros G, Colecchia A (1991) Natural history of hepatic haemangiomas: clinical and ultrasound study. *Gut* 32:677–680
- Geißler M, Kubicka S, Tannapfel A, Schlitt H (2012) Benigne Lebertumoren. In: Messmann H (Hrsg) *Klinische Gastroenterologie*. Thieme, Stuttgart, S641–652
- Glinkova V, Shevah O, Boaz M, Levine A, Shirin H (2004) Hepatic haemangiomas: possible association with female sex hormones. *Gut* 53:1352–1355
- Grazioli L, Bondioni MP, Haradome H, Motosugi U, Tinti R, Frittoli B, Gambarini S, Donato F, Colagrande S (2012) Hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia: value of gadoteric acid-enhanced MR imaging in differential diagnosis. *Radiology* 262:520–529
- Hau HM, Atanasov G, Tautenhahn HM, Ascherl R, Wiltberger G, Schoenberg MB, Morgul MH, Uhlmann D, Moche M, Fuchs J, Schmelzle M, Bartels M (2015) The value of liver resection for focal nodular hyperplasia: resection yes or no? *Eur J Med Res* 20:86
- Kaltenbach TE, Engler P, Kratzer W, Oetzuerk S, Seufferlein T, Haenle MM, Graeter T (2016) Prevalence of benign focal liver lesions: ultrasound investigation of 45,319 hospital patients. *Abdom Radiol (NY)* 41:25–32
- Laumonier H, Bioulac-Sage P, Laurent C, Zucman-Rossi J, Balabaud C, Trillaud H (2008) Hepatocellular adenomas: magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathological classification. *Hepatology* 48:808–818
- Maillette de Buy Wenniger L, Terpstra V, Beuers U (2010) Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: epidemiology and pathology. *Dig Surg* 27:24–31
- Marrero JA, Ahn J, Rajender Reddy K, Americal College of Gastroenterology (2014) ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *Am J Gastroenterol* 109:1328–1347; quiz 1348
- Mocchegiani F, Vincenzi P, Coletta M, Agostini A, Marzioni M, Baroni GS, Giovagnoni A, Guerrieri M, Marmorale C, Risaliti A, Vivarelli M (2016) Prevalence and clinical outcome of hepatic haemangioma with specific reference to the risk of rupture: a large retrospective cross-sectional study. *Dig Liver Dis* 48:309–314
- Nahm CB, Ng K, Lockie P, Samra JS, Hugh TJ (2011) Focal nodular hyperplasia – a review of myths and truths. *J Gastrointest Surg* 15:2275–2283
- Noels JE, van Aalten SM, van der Windt DJ, Kok NF, de Man RA, Terkivatan T, Ijzermans JN (2011) Management of hepatocellular adenoma during pregnancy. *J Hepatol* 54:553–558
- Paradis V, Laurent A, Flejou JF, Vidaud M, Bedossa P (1997) Evidence for the polyclonal nature of focal nodular hyperplasia of the liver by the study of X-chromosome inactivation. *Hepatology* 26:891–895
- Piscaglia F, Venturi A, Mancini M, Giangregorio F, Vidili G, Magnolfi F, Mirarchi M, Fornari F, Bolondi L (2010) Diagnostic features of real-time contrast-enhanced ultrasound in focal nodular hyperplasia of the liver. *Ultraschall Med* 31:276–282
- Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, Strauss LT, Greenspan JR, Hill AP, Tyler CW Jr. (1979) Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *JAMA* 242:644–648
- Seitz K, Bernatik T, Strobel D, Blank W, Friedrich-Rust M, Strunk H, Greis C, Kratzer W, Schuler A (2010) Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions in clinical practice (DEGUM Multicenter Trial): CEUS vs. MRI – a prospective comparison in 269 patients. *Ultraschall Med* 31:492–499
- Semelka RC, Brown ED, Ascher SM, Patt RH, Bagley AS, Li W, Edelman RR, Shoenuit JP, Brown JJ (1994) Hepatic hemangiomas: a multi-institutional study of appearance on T2-weighted and serial gadolinium-enhanced gradient-echo MR images. *Radiology* 192:401–406
- Spangenberg H, Thimme R, Blum H (2007) Der Lebertumoren. *Dtsch Arztebl* 104:2279–2288
- Weimann A, Mossinger M, Fronhoff K, Nadalin S, Raab R (1998) Pregnancy in women with observed focal nodular hyperplasia of the liver. *Lancet* 351:1251–1252
- Wörns MA, Kloekner R, Marquardt JU (2016) Gutartige Lebertumoren. *Gastroenterol Up2date* 12(1):55–71
- Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JT, Scoazec JY, Guettier C, Rebouissou S, Bacq Y, Leteurtre E, Paradis V, Michalak S, Wendum D, Chiche L, Fabre M, Mellottee L, Laurent C, Partensky C, Castaing D, Zafrani ES, Laurent-Puig P, Balabaud C, Bioulac-Sage P (2006) Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology* 43:515–524