Redaktion

C. Röcken, Kiel
T. Rüdiger, Karlsruhe

CrossMark

3 Punkte sammeln auf...

**springermedizin.de/
eAkademie**

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildungseinheit steht Ihnen
als e.CME und e.Tutorial in der Springer
Medizin e.Akademie zur Verfügung.

- e.CME: kostenfreie Teilnahme im
Rahmen des jeweiligen Zeitschriften-
abonnements
- e.Tutorial: Teilnahme im Rahmen des
e.Med-Abonnements

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-
Punkten zertifiziert von der Landesärzte-
kammer Hessen und der Nordrheinischen
Akademie für Ärztliche Fort- und Weiter-
bildung und damit auch für andere Ärzte-
kammern anerkennungsfähig.

Hinweis für Leser aus Österreich

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Pro-
gramm (DFP) der Österreichischen Ärzte-
kammer werden die in der e.Akademie
erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als
fachspezifische Fortbildung anerkannt.

Kontakt und weitere Informationen

Springer-Verlag GmbH
Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

D. Goltz · H.-P. Fischer

Institut für Pathologie, Universität Bonn, Bonn, Deutschland

Hepatozelluläre Tumoren im nichtzirrhotischen Lebergewebe

Zusammenfassung

Angestoßen durch neue molekularchathologische Erkenntnisse hat sich die morphologische Diagnostik hepatozellulärer Tumoren in den letzten Jahren bedeutend weiterentwickelt. Bildgebende Verfahren filtern insbesondere kleine Tumoren und radiologisch unklare Herde zur bioptischen Abklärung heraus. Das Spektrum dieser Tumoren umfasst im nichtzirrhotischen Lebergewebe hepatozelluläre Karzinome, hepatozelluläre Adenome, fokale noduläre Hyperplasien und makroregeneratorische Knoten. Primär sollte bei der histopathologischen Analyse dieser Läsionen die Dignität festgelegt werden. Im 2. Schritt sind nach Ausschluss von Malignität, einer fokalen nodulären Hyperplasie und makroregeneratorischer Knoten hepatozelluläre Adenome auf der Basis immunhistochemischer/molekularchathologischer Kriterien entsprechend der WHO-Klassifikation der Lebertumoren aus dem Jahr 2010 zu subklassifizieren. Die Subtypisierung liefert wesentliche Zusatzinformationen hinsichtlich der Prognose und der Therapieindikation dieser Läsionen.

Schlüsselwörter

Adenome · Hyperplasie · Neoplasien · Molekularchathologie · Klassifikation

Gutartige hepatozelluläre Läsionen der Leber treten in der Regel bei Patientinnen mittleren Alters ohne Zirrhose auf

Insbesondere kleine Tumoren oder Tumoren mit atypischem Perfusionsverhalten sollten bioptisch abgeklärt werden

Lernziele

Nach der Lektüre dieses Beitrags

- überblicken Sie das differenzialdiagnostische Spektrum hochdifferenzierter hepatozellulärer Raumforderungen im nichtzirrhotischen Lebergewebe;
- sind Sie in der Lage, durch histochemische Standardfärbungen die Dignität dieser Läsionen näher einzugrenzen;
- wissen Sie, wie hepatozelluläre Adenome subtypisiert werden;
- wissen Sie, welche zusätzlichen molekularpathologischen Untersuchungen zur Dignitätsbestimmung einer hepatozellulären Läsion hilfreich sein können.

Hintergrund

Die weit überwiegende Mehrzahl hepatozellulärer Karzinome (HCC) entsteht in Leberzirrhosen bei meist bekannter chronischer Grunderkrankung der Leber. Ihr differenzialdiagnostisches Spektrum und ihre Vorläuferläsionen in Zirrhosen, die dysplastischen Knoten, sind nicht Thema dieser Übersicht. Im Folgenden wird die Differenzialdiagnose hepatozellulärer Knoten im nichtzirrhotischen Lebergewebe dargestellt. Der Begriff „nichtzirrhotisches Lebergewebe“ ist dem klinischen Sprachgebrauch entlehnt und charakterisiert Lebergewebe ohne oder mit chronischer progredienter Fibrosierung, der ein breites Spektrum hepatischer Erkrankungen zugrunde liegt; so repräsentieren auch hepatozelluläre Tumoren, die im nichtzirrhotischen Lebergewebe entstehen, ein sehr facettenreiches Kollektiv. Zu ihnen zählen Läsionen, die *nicht* in Zirrhosen entstehen, das **hepatozelluläre Adenom** (HCA) und die **fokale noduläre Hyperplasie** (FNH), wie auch Läsionen, die *auch* in nichtzirrhotisch fibrosiertem Lebergewebe auftreten können, das **hepatozelluläre Karzinom** (HCC) und die makroregenerativen Knoten (MRK).

Aus den klinischen Angaben, den bildgebenden Befunden wie auch aus der Beschaffenheit des nichttumorösen Lebergewebes (Matrixdiagnose nach [1]) lassen sich wesentliche differenzialdiagnostische Hinweise ableiten. Gutartige hepatozelluläre Läsionen der Leber treten in der Regel bei Patientinnen mittleren Alters ohne Zirrhose auf. Hepatozelluläre Tumoren bei Männern sind auch im nichtzirrhotischen Lebergewebe häufiger maligne [2]. HCC entstehen auch im nichtzirrhotischen Lebergewebe häufig auf dem Boden einer chronisch-progredienten Lebererkrankung, die sich im Restlebergewebe widerspiegeln kann.

Für die **leitliniengerechte Diagnostik** hepatozellulärer Tumoren nehmen die bildgebenden Verfahren eine zentrale Stellung ein [3]. Während die Dignität von Tumoren > 2 cm bei typischem Perfusionsverhalten allein mittels bildgebender Techniken mit einer hinreichenden Treffsicherheit vorhergesagt werden kann, sollten insbesondere kleine Tumoren oder Tumoren mit atypischem Perfusionsverhalten bioptisch abgeklärt werden [3]. Bei Tumoren mit einem Durchmesser ≤ 2 cm ohne charakteristische Kontrastmittelanreicherung erreicht die histologische Diagnostik die höchst-

Hepatocellular tumours in noncirrhotic liver tissue

Abstract

In recent years, the spectrum of tissue-based diagnostics of hepatocellular tumours has changed due to novel molecular pathological findings. Innovative radiographics filter out small lesions and ambiguous tumours for bioptical sampling. The spectrum of these tumours includes hepatocellular carcinoma, hepatocellular adenomas, focal nodular hyperplasia and macroregenerative nodules. Primarily, morphological analysis should identify the dignity of a lesion. After exclusion of HCC and reactive liver cell nodules, hepatocellular adenomas should be further subclassified based on immunohistochemical/molecular pathological criteria according to the WHO classification of liver tumours. This procedure provides significant additional information regarding the prognosis and therapeutic implications of hepatocellular adenomas.

Keywords

Adenomas · Hyperplasia · Neoplasms · Molecular pathology · Classification

Abb. 1 ▲ Immunhistochemische Färbung der Glutaminsynthetase. Im normalen Lebergewebe werden wenige Zellbalken in der Zone 3 angefärbt (a). In der fokalen nodulären Hyperplasie entsteht aufgrund der veränderten Hämodynamik ein landkartenartiges Expressionsmuster (b)

te Spezifität und sollte zur Abklärung eines Lebertumors eingesetzt werden [3]. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass zunehmend kleine hochdifferenzierte hepatozelluläre Tumoren einer histologischen Abklärung zugeführt werden [4]. Eine Sonderstellung unter den lebereigenen Tumoren nimmt die FNH ein, die bei fehlenden Symptomen keiner Therapie bedarf und somit bei charakteristischen bildgebenden Befunden nicht punktiert werden sollte [5]. Mittels bildgebender Verfahren lässt sich die FNH zuverlässig mit einer Sensitivität von 84 % und einer Spezifität von 100 % identifizieren [6]. Die klassische FNH wird damit zunehmend seltener der histomorphologischen Diagnostik zugeführt.

Fokale noduläre Hyperplasie

Die FNH ist eine regenerativ-hyperplastische Leberläsion und keine Neoplasie [7]. Ihr liegt ein umschriebenes Ungleichgewicht der Leberperfusion zugrunde, bei der die **arteriohepatische Durchblutung** gegenüber der portovenösen überwiegt. Die FNH ist scharf begrenzt, jedoch nicht umkapselt. Histologisch bestimmt der Gefäßbezug der **Parenchymproliferate** ihre Architektur. Ausgehend von einer zentralen Narbe durchziehen portalfeldähnliche radiärstrahlige Septen die Läsion. Sie enthalten Arterien mit myointimaler Hyperplasie. Die Septen sind frei von Gallengängen, aber von Neoduktuli gesäumt. Die hieran angrenzenden Hepatozyten sind basophiler und kleiner als die des restlichen Nodulusgewebes. Der Aufbau der Läsion kann in der Biopsie eine Leberzirrhose und bei entsprechenden Sekundärveränderungen eine cholangitische Reaktion, eine Hepatitis oder Steatohepatitis vortäuschen. In Zweifelsfällen kann die **Glutaminsynthetase (GS)-Reaktion** sehr hilfreich sein. Während der GS-Antikörper im normalen Lebergewebe nur einen schmalen Parenchymsaum in unmittelbarer Nachbarschaft um Zentralvenen hervorhebt, markiert er in der FNH weitläufige Parenchymareale in einer landkartenartigen Felderung ([8]; ■ Abb. 1). Die früher als teleangiektatische FNH geführten Läsionen werden im Zuge der Reklassifizierung den HCA zugerechnet [7, 9]. Differenzialdiagnostisch ist der **makroregenerative Knoten (MRK)** von der FNH abzugrenzen. Für diese primär zirkulatorisch induzierte arteriell hyperperfundierte Läsion sind Verschlüsse größerer Portal- oder Zentralvenen verantwortlich (■ Abb. 2). Im Gegensatz zur FNH entstehen MRK im vorgeschädigten Lebergewebe als Ersatz für untergegangenes Leberparenchym. Somit ist auch die morphologische Analyse des Lebergewebes außerhalb des Herds diagnostisch entscheidend (Matrixdiagnose).

Hepatozelluläre Adenome

HCA sind seltene lebereigene Tumoren, die definitionsgemäß in nichtzirrhotischem Lebergewebe auftreten [2]. Sie finden sich weltweit deutlich gehäuft bei Frauen mittleren Alters und sind ätiologisch mit einer langjährigen Einnahme **oraler Kontrazeptiva** assoziiert; aber auch Adipositas, Kreis-

Die fokale noduläre Hyperplasie bedarf bei fehlenden Symptomen keiner Therapie und sollte somit bei charakteristischen bildgebenden Befunden nicht punktiert werden

Der fokalen nodulären Hyperplasie liegt ein umschriebenes Ungleichgewicht der Leberperfusion zugrunde

Ausgehend von einer zentralen Narbe durchziehen portalfeldähnliche radiärstrahlige Septen die Läsion

Makroregenerative Knoten entstehen im vorgeschädigten Lebergewebe als Ersatz für untergegangenes Leberparenchym

Beim hepatozellulären Adenom reicht das Manifestationsspektrum vom bildgebenden Zufallsbefund bis hin zu plötzlichen Massenblutungen

Ungepaarte Arterien beweisen das Vorliegen einer hepatozellulären Neoplasie

Immunhistochemische Untersuchungen haben eine Subtypisierung der hepatozellulären Adenome nach den WHO-Kriterien zum Ziel

Die Abschwächung der Fettsäurebindeproteinexpression im Tumor ist wichtiges immunhistochemisches Merkzeichen der H-HCA

Abb. 2 ◀ Große fokale noduläre Hyperplasie mit vielen sternförmigen Narben, zirrroseartigem Umbau in unauffälligem Restparenchym (a). Multiple makroregenerative Knoten in hochpathologisch atrophem Lebergewebe bei Budd-Chiari-Syndrom (b)

lauferkrankungen, die therapeutische/„lifestyleassoziierte“ Einnahme anaboler Präparate, Alkoholmissbrauch sowie syndromale Erkrankungen zählen zu den Risikofaktoren für HCA [7, 10].

Das Manifestationsspektrum reicht vom bildgebenden Zufallsbefund bis hin zu plötzlichen Massenblutungen. Insgesamt liegt das Blutungsrisiko mit 29 % deutlich über dem einer malignen Entartung mit 4,2 % [11, 12].

Da in einer Leberbiopsie nur ein winziger Ausschnitt aus dem Tumorgewebe zur Beurteilung vorliegt, kann die Differenzialdiagnose zum HCC schwerfallen. Vororientierend sind die Sichtung klinischer Befunde und die histologische Analyse des tumortragenden Lebergewebes (Matrixdiagnose) hilfreich (■ Tab. 1).

Histologisch sind die HCA umschriebene, nicht umkapselte Läsionen. In der Biopsie können die Tumoren leicht mit normalem Lebergewebe verwechselt werden, jedoch beweisen ungepaarte Arterien das Vorliegen einer hepatozellulären Neoplasie. Ihre ein- bis zweilagigen Hepatozytenbälkchen sind von einem feinen **Retikulinfasergerüst** umschlossen. In Regressionsbereichen ist ein Verlust von Retikulinfasern möglich. Mitosefiguren sind extrem selten [15]. Das mikrovaskuläre Gefäßbett lässt sich meist in CD34-positive kapilläre Zustromareale und CD34-negative sinusoidale Abstrombereiche untergliedern [15].

Angeschlossene immunhistochemische Untersuchungen haben eine Subtypisierung der HCA nach den WHO-Kriterien zum Ziel [7]. Die WHO definiert 4 Untergruppen von HCA (■ Tab. 2; [7]).

Aufbauend auf den bereits genannten klinischen und histomorphologischen Befunden und ergänzt durch den gezielten Einsatz der Immunhistochemie kann ein HCA auch an kleinen Gewebeproben mit hinreichender Sicherheit diagnostiziert werden.

HNF1 α -inaktivierte hepatozelluläre Adenome

HNF1 α -inaktivierte (H-)HCA machen etwa 35 % der HCA aus und zeigen zumeist biallelische inaktivierende Mutationen des *HNF1 α* -Gens [7]. Der daraus resultierende Verlust von HNF1 α führt zu einem Ausfall von Fettsäurebindeprotein (FABP). Die Abschwächung der FABP-Expression im Tumor (im Vergleich zum Normalgewebe) ist wichtiges immunhistochemisches Merkzeichen der H-HCA [7]. Aufgrund einer Spezifität und Sensitivität von jeweils 100 % bei Ausfall von FABP (bei

Tab. 1 Vergleich klinischer Befunde und der Beschaffenheit des tumortragenden Lebergewebes bei hepatozellulärem Adenom und hepatozellulärem Karzinom

Hepatozelluläres Adenom	Hepatozelluläres Karzinom
Meist bei Frauen bis zu einem Alter von 50 Jahren	Bei sehr jungen Patientinnen < 15 Jahren und bei Patientinnen über 50 Jahren [13]
Bei Männern generell eine Ausnahme	Männer, insbesondere ab einem Alter von 50 Jahren
(Nahezu) normales Restlebergewebe	Chronisch-progrediente Lebererkrankung
Genetische Faktoren (z. B. MODY3) und Umweltfaktoren (z. B. Einnahme von Kontrazeptiva)	Virale Hepatitis, insbesondere hochreplikative Hepatitis-B-Virusinfektion [14], α_1 -Antitrypsin-Mangel, Hämochromatose
Tumordurchmesser < 5 cm [12]	Tumordurchmesser > 5 cm

MODY3 Altersdiabetes des juvenilen Typs 3.

Tab. 2 Definition der Untergruppen des hepatozellulären Adenoms (HCA) gemäß WHO [7]

Subgruppe	Mutierte Gene	Immunhistochemie	Umweltfaktoren	Assoziierte Syndrome
HNF1 α -inaktivierte HCA (H-HCA)	<i>HNF1a</i>	Ausfall von FABP ^b	Kontrazeptiva	MODY3, FAP, <i>CYP1B1</i> -Keimbahnmutationen
Inflammatorische HCA (IHCA) ^a	<i>IL6ST</i> , <i>FRK</i> , <i>STAT3</i> , <i>GNAS</i> , <i>JAK1</i>	Überexpression von CRP und SAA	Alkohol, Tabak, metabolisches Syndrom, Kontrazeptiva	McCune-Albright, Glykogenose Typ 1a (insbesondere Mischtyp ^a)
β -Catenin aktivierte HCA ^a	<i>CTNNB1</i> ^c Exon 3, Exon 7/8	Diffus GS positiv ^c	Androgenhaltige Präparate	Glykogenose Typ 1a (insbesondere Mischtyp ^a)
Unspezifizierte HCA (UHCA)	Unbekannt	GS, CRP/SAA negativ, FABP positiv		

^aMischtypen sind β -Catenin-aktivierte inflammatorische HCA (biHCA).

^bSpezifität 100 %, Sensitivität 100 % für den Ausfall des *HNF1a*-Gens.

^cSpezifität 100 %, Sensitivität 75 % für diffuse GS-Positivität.

CRP C-reaktives Protein, FABP Fettsäurebindepotein, GS Glutaminsynthetase, SAA Serumamyloid A, *CYP1B1* Cytochrom 4501B1; FAP familiäre adenomatöse Polyposis, MODY3 Altersdiabetes des juvenilen Typs 3.

positiver interner Kontrolle) kann bei der Diagnose eines H-HCA auf eine molekularpathologische Zusatzuntersuchung gänzlich verzichtet werden [16]. Histomorphologisch weisen die typischerweise kleinen Tumoren unregelmäßige Konturen und eine **plurivesikuläre Steatose** auf, ein Bild, das der überragenden Bedeutung von HNF1 α für einen physiologischen Glukose- und Fettsäurestoffwechsel in Hepatozyten geschuldet ist ([16]; ■ Abb. 3).

Die allermeisten H-HCA entstehen spontan. Eine besondere Prädisposition besteht in der Patientengruppe mit Altersdiabetes des juvenilen Typs 3 (**MODY3**; [17]). Interessanter Weise zeigen alle Männer mit H-HCA einen MODY3 als prädisponierende Erkrankung [2].

Bei Frauen mit erblicher Fehlfunktion des steroidmetabolisierenden **Cytochrom P4501B1** sind H-HCA eng mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva verknüpft [18]. Insgesamt scheint die genotoxische Aktivität von Östrogenmetaboliten bei der Entwicklung der H-HCA auch bei Frauen ohne Stoffwechselstörungen eine herausragende Rolle zu spielen [17]. H-HCA treten niemals in Verbindung mit einer Glykogenose (GSD) auf; des Weiteren ist ein H-HCA bei *CTNNB1*-Mutationen wie auch bei einem inflammatorischen Phänotyp ausgeschlossen [16]. Eine maligne Entartung von H-HCA tritt ausgesprochen selten auf und erlaubt bei kleinen Tumoren eine klinische Beobachtung [16].

Inflammatorische hepatozelluläre Adenome

Einen entzündlich überlagerten Phänotyp zeigen 45 % der HCA; sie werden unter der heterogenen Gruppe der IHCA zusammengefasst [19]. Unter den IHCA sind 60 % durch somatische Gain-of-function-Mutationen im *Interleukin-6-signal-transducer* (*IL6ST*)-Genlocus gekennzeichnet, der für das onkogene **gp130-Protein** codiert, für seltenere Mutationen siehe ■ Tab. 2; [10, 20, 21].

Alle tabellarisch aufgeführten genomischen Veränderungen aktivieren den **JAK-STAT-Signalweg**. Folge ist der markante Phänotyp des IHCA mit entzündlichen Infiltraten, dysplastischen Arterien

Die genotoxische Aktivität von Östrogenmetaboliten scheint bei Frauen eine herausragende Rolle bei der Entwicklung der H-HCA zu spielen

Unter den IHCA sind 60 % durch somatische Gain-of-function-Mutationen im *Interleukin-6-signal-transducer* (*IL6ST*)-Genlocus gekennzeichnet

Abb. 3 ◀ HNF1 α -inaktiviertes hepatozelluläres Adenom (H-HCA). Der abgebildete Ausschnitt aus einer Biopsie kann leicht mit steatotisch verändertem Lebergewebe verwechselt werden. Diagnostisch ist die zentral im Bild verlaufende ungepaarte Arterie. Der hohe Fettgehalt ist für H-HCA charakteristisch.

Abb. 4 ◀ Inflammatorisches hepatozelluläres Adenom (IHCA). Der Phänotyp eines IHCA mit ungepaarten Arterien, stummelförmiger Neoduktulusreaktion und entzündlichen Infiltraten ist im oberen Bildausschnitt dargestellt (a). Die CRP-Reaktion (b) bestätigt die Aktivierung des JAK-STAT-Signalwegs in einem Areal mit ausgeprägter Sinusdilata-tion. In-trasinusoidale Megakaryozyten, wie im oberen Bildausschnitt, werden häufig beobachtet.
CRP C-reaktives Protein

Eine neoduktuläre Reaktion peri-septaler Tumorzellen wird oft erst in der Keratin-7-Immunhistochemie deutlich

Bei IHCA mit *IL6ST*-Genmutationen ist die Intensität der CRP-Färbung weniger relevant als die gleichförmige CRP-Expression im Tumor

und sinusoidaler Dilatation, die bereits in der Übersicht das morphologische Bild prägen kann und auf die ein erhöhtes Rupturrisiko zurückzuführen ist ([22]; ■ Abb. 4a). Die ungepaarten Arterien können von einem relativ breiten Fasersaum begleitet werden, die den Eindruck portalfeldartiger Septen erwecken können. Eine neoduktuläre Reaktion periseptaler Tumorzellen wird oft erst in der Keratin-7-Immunhistochemie deutlich.

Die Aktivierung des JAK-STAT-Signalwegs als molekulare Grundlage der IHCA findet ihr immunhistochemisches Korrelat in einer homogenen, „nicht mosaikartigen“ Überexpression von C-reaktivem Protein (CRP) oder Serumamyloid A (SAA) in den Tumorzellen im Vergleich zum Normalgewebe ([7]; ■ Abb. 4b). Nach Beobachtungen der Autoren zu den immunhistochemischen Färbeargebnissen von IHCA mit *IL6ST*-Genmutationen ist die Intensität der CRP-Färbung weniger relevant als die gleichförmige CRP-Expression im Tumor. Insbesondere bei kleinen Biopsien ohne umliegendes Lebergewebe kann dies von diagnostischer Bedeutung sein. Histomorphologisch können sich gewisse Ähnlichkeiten zwischen dem IHCA und der jungen FNH mit noch unreifer zentraler Narbe ergeben. In schwierigen Fällen hilft ein rationeller Einsatz der CRP- und GS- Immun-

histochemie: FNH: GS landkartenartig, CRP negativ oder fleckig; IHCA: GS entweder negativ oder diffus positiv (■ **Tab. 2**, siehe unten), CRP homogen überexprimiert.

β-Catenin-aktivierte hepatozelluläre Adenome

Das β-Catenin-aktivierte (b)HCA nimmt eine Sonderstellung unter den HCA ein, denn es tritt häufiger als jeder andere Subtyp des HCA bei Männern auf [16]. Es ist durch somatische Mutationen im β-Catenin-codierenden **CTNNB1-Gen** charakterisiert und zeichnet sich durch eine besonders hohe Rate an maligner Progression aus [23, 24, 25]. Das in der Folge meist trunkierte β-Catenin kann nicht phosphoryliert werden und entgeht der anschließenden Ubiquitinierung [26]. β-Catenin wird im Zytosol angereichert, transloziert in den Kern und wirkt dort als Kotranskriptionsfaktor, indem es den Wnt/β-Catenin-Signalweg aktiviert [27].

Mutationen in Exon 3 von **CTNNB1** sind die klassischen **Hotspotmutationen** in HCA und HCC [27]. Jüngste Daten zeigen, dass Substitutionen in Exon 7 und 8 ebenfalls mit Wnt/β-Catenin-Aktivierung einhergehen, wenngleich in geringerer Intensität [21]. Die Relevanz von **CTNNB1**-Exon-7/8-Mutationen ist unklar: Selten zeigen HCC eine **CTNNB1**-Exon-7/8-Mutation [28]; funktionelle In-vitro-Daten legen aber nahe, dass **CTNNB1**-Exon-7/8-Mutationen für die maligne Entartung von Lebertumoren von untergeordneter Bedeutung sind [21]. Der **CTNNB1**-Mutationsstatus spiegelt sich in der Intensität des immunhistochemischen Färbeergebnisses mit dem GS-Antikörper wider: **CTNNB1**-Exon-3-Mutationen führen zu einer intensiven und diffusen tumoralen GS-Färbung, während **CTNNB1**-Exon-7/8-Mutationen nur schwache und lückenhafte Färbeergebnisse zeigen [21, 29]. In der gegenwärtigen Praxis wird eine intensive und diffuse Expression von GS wahlweise in Verbindung mit einer nukleären/zytoplasmatischen β-Catenin-Färbung genutzt [30], um bHCA mit hohem Risiko einer malignen Transformation zu identifizieren (■ **Abb. 5**). Nur bei diffuser Expression ist die GS als **Surrogatmarker** für eine **CTNNB1**-Mutation anzusehen, da eine heterogen ausgebildete GS-Überexpression auch durch pathologische Leberperfusion oder durch Veränderungen des Gallestoffwechsels induziert sein kann [29]. In Zweifelsfällen sollte auch an der Biopsie ein molekularer Ansatz gewählt werden, um **CTNNB1**-Mutationen nachzuweisen. Bei aktivierender β-Catenin-Mutation wird grundsätzlich eine chirurgische Resektion empfohlen.

Histologisch bestehen die Tumoren aus **Neohepatozyten** variabler Größe, regelrecht von versilberbaren Fasern umspinnenden Leberzelltrabekeln, weisen gelegentlich eine braune Pigmentierung und regelhaft keine Verfettung auf [31]. Geringgradige **zelluläre Atypien**, manchmal in Form einer kleinzelligen Veränderung, manchmal einhergehend mit großen Zelleibern und Kernhyperchromasie, sind in umschriebenen Arealen möglich, solange das Ausmaß 5 % des Tumormaterials nicht überschreitet [13]. Das Operationspräparat sollte rigoros hinsichtlich des Ausmaßes struktureller und zellulärer Atypien, stromaler Invasionsherde oder anderer Kennzeichen der malignen Transformation untersucht werden, bevor die Diagnose eines bHCA gestellt wird (■ **Tab. 3**). Dabei ist zu beachten, dass die Prävalenz von Malignität bei betroffenen Männern im Vergleich zu Frauen um den Faktor 10 höher ist [2].

■ **Abb. 5a** zeigt die Stanzbiopsie eines Tumors mit intaktem Gitterfaserwerk. Der Surrogatmarker GS zeigt das für eine **CTNNB1**-Exon-3-Mutation charakteristische Bild (■ **Abb. 5b**). Da in der Biopsie oft nur ein winziger Ausschnitt des Tumorgewebes erfasst ist, kann hieran nur die Diagnose eines hochdifferenzierten hepatozellulären Tumors mit β-Catenin-Aktivierung gestellt werden. Rein bioptisch ist ein HCC auch bei negativen ergänzenden immunhistochemischen Färbungen nicht auszuschließen.

Etwa die Hälfte aller bHCA zeigt neben einer Aktivierung des Wnt/β-Catenin-Signalwegs einen inflammatorischen Phänotyp und wird daher im doppelten Sinne als β-Catenin-aktiviertes inflammatorisches HCA klassifiziert (bIHCA; [21]). Im Gegensatz hierzu sind β-Catenin-aktivierende Mutationen in H-HCA nicht zu finden [16, 34].

Aktuell diskutieren Spezialisten weltweit über die Dignität hochdifferenzierter β-Catenin-aktiverter Lebertumoren mit kleinherdiger Atypie und Gitterfaserverlust (ausgelöst durch [30]). Bedossa et al. haben für genetisch atypische (β-Catenin-aktivierte) und umschrieben mikroskopisch atypische, hochdifferenzierte Neoplasien mit atypischer klinischer Manifestation den Terminus „gut differenziertes hepatozelluläres Neoplasma mit unbestimmtem malignen Potenzial (HUMP)“ vorgeschlagen [13], jedoch scheint die sprachliche Neuschöpfung nicht vollständig akzeptiert zu sein [32].

Das bHCA zeichnet sich durch eine besonders hohe Rate an maligner Progression aus

Der **CTNNB1**-Mutationsstatus spiegelt sich in der Intensität des immunhistochemischen Färbeergebnisses mit dem GS-Antikörper wider

Bei aktivierender β-Catenin-Mutation wird grundsätzlich eine chirurgische Resektion empfohlen

Rein bioptisch ist ein hepatozelluläres Karzinom auch bei negativen ergänzenden immunhistochemischen Färbungen nicht auszuschließen

Die Dignität hochdifferenzierter β-Catenin-aktiverter Lebertumoren mit kleinherdiger Atypie und Gitterfaserverlust wird diskutiert

Abb. 5 ▲ β -Catenin-aktivierte hepatozelluläre Tumoren. Das durchgängige Retikulinfasergerüst unterstreicht die erhaltene Bälchenarchitektur eines β -Catenin-aktivierten hepatozellulären Adenoms (bHCA; **a**). In der Glutaminsynthetasereaktion (**b**) kommt es im bHCA zu einer durchgängigen diffusen Positivität im Knotengewebe, das sich deutlich vom normalen Muster und dem für die fokale noduläre Hyperplasie typischen Muster (**Abb. 2**) unterscheidet. Die unteren Bildausschnitte (**c**) und (**d**) zeigen Befunde, die über die Diagnose eines bHCA hinausgehen („hepatozellulärer Tumor mit unklarem malignem Potenzial (HUMP)“; hepatozelluläres Karzinom?)

■ **Abb. 5c und d** zeigen Veränderungen, die (wenn ausgedehnt nachweisbar) über das beim HCA beobachtete Maß hinausgehen. Allerdings kann sich die Bewertung der Dignität eines Tumors bei nur geringer Ausprägung innerhalb der Läsion sehr schwierig gestalten oder unmöglich sein.

In Fällen diagnostischer Unklarheit könnte wiederum eine molekulare Analyse hilfreich sein: Jüngste Daten legen nahe, dass *CTNNB1*-Mutationen ohne begleitende Atypie sehr frühe Ereignisse in der malignen Transformation von Lebertumoren sind. Erst eine zusätzliche Mutation im **Telomerase-reverse-transkriptase (*TERT*)-Promotor** wird von Balabaud et al. als Ausdruck einer molekularen Malignisierung angesehen [32].

Hochdifferenzierte hepatozelluläre Karzinome

Von den HCC entwickeln sich 14 % im nichtzirrhotischen Lebergewebe [12]. Betroffene Patienten zeigen dasselbe Alterspektrum wie Patienten mit Zirrhose bei ausgeglichenerem Geschlechterverhältnis (Ratio Mann/Frau: 2,7:1; [1]). Die **syndromalen Prädispositionsfaktoren** decken sich weitgehend mit denen der HCA (**Tab. 2**), zusätzlich sind die Hämochromatose, der α_1 -Antitrypsinmangel und die virale Hepatitis B/C, insbesondere die hochreplikative Hepatitis B ohne Zirrhose, zu nennen [5, 14, 35, 36]. Distinkt noduläre HCC sind gegenüber der Umgebung abgekapselt, frei von Portalfeldern und besitzen ein durchgehend CD34-positives kapillarisiertes Gefäßbett. Frühe HCC sind sehr hoch differenzierte Tumoren in frühem Progressionsstadium. Sie besitzen eine vage noduläre Kontur ohne Kapsel, können wenige Portalfelder enthalten wie auch ein partiell CD34-negatives sinusoidales Gefäßbett. Infiltratives Wachstum in intratumorales Stroma ist ein in der Biopsie verwertbares Malignitätskriterium.

Infiltratives Wachstum in intratumorales Stroma ist ein in der Biopsie verwertbares Malignitätskriterium

Tab. 3 Malignitätskriterien hepatozellulärer Tumoren nach [15, 32]

- Hohe Kern-Zytoplasma-Ratio auch bei nicht atypischen Kernen
- Grobtrabekuläres und pseudoglanduläres Wuchsmuster, Knoten-in-Knoten-Phänomen
- Retikulinfaserverlust^a
- Gefäßinvasion
- Höhere Ki-67-Proliferationsindizes^b
- CD34-positives mikrovaskuläres Gefäßbett (häufiger in HCC, aber auch möglich in HCA)

^aHochdifferenzierte HCC können ohne Retikulinfaserverlust einhergehen, auch in nicht neoplastischer Leber kann es zu einem Retikulinfaserverlust kommen [33].

^bKein Cut-off etabliert, manche HCC bleiben Ki-67 negativ.

HCC hepatozelluläres Karzinom.

Zu beachten ist, dass sich die immunhistochemischen Marker und die molekularen Analysen, die bei der Subtypisierung der IHCA und H-HCA genutzt werden, in keiner Weise für die Differenzialdiagnose zwischen einem benignen und einem malignen Leberzelltumor eignen: (CRP exprimierende HCC sind häufig, ein Verlust des FABP wird in 11 % der HCC beobachtet [37, 38]). Die Diagnose eines HCC setzt die histomorphologisch basierten Malignitätskriterien (■ Tab. 3) voraus, ggf. ergänzt durch im Folgenden aufgeführte immunhistochemische Marker. Angesichts der im HCC häufig anzutreffenden *CTNNB1*-Mutationen verdient die GS-Färbung eine besondere Erwähnung. Der kombinierte immunhistochemische Nachweis des onkofetalen Proteoglykans **Glypican-3** (GPC3) und des Hitzeschockproteins 70 (HSP70) im Tumorgewebe (■ Abb. 5d) gibt bei der Diagnose eines HCC zusätzliche immunhistochemisch gestützte Sicherheit: Im nichtzirrhotischen Lebergewebe erzielt der immunhistochemische Einsatz von GPC3- und HSP70-Antikörpern eine Sensitivität von 43 % respektive 46 % und eine Spezifität von jeweils 100 % für die Sicherung eines HCC. Im Gegensatz hierzu sind HCA in der Regel gänzlich negativ für GPC3 und HSP70 [39].

Fazit für die Praxis

- Alter, Geschlecht und Beschaffenheit des Restlebergewebes (Matrixdiagnose) liefern erste diagnostische Hinweise zur Dignität eines hepatozellulären Tumors. Die für HCC in Zirrhosen bekannten Risikofaktoren gelten auch für das HCC im nichtzirrhotischen Lebergewebe. Die sehr seltenen HCA betreffen insbesondere Frauen jüngeren bis mittleren Lebensalters.
- Die histomorphologische Diagnose eines HCC basiert auf rein morphologischen Malignitätskriterien, ggf. ergänzt durch zusätzliche immunhistochemische Färbungen (GPC3, HSP70).
- Die Subklassifikation von HCA stützt sich derzeit auf 3 immunhistochemische Färbungen: FABP, GS und CRP oder SAA.
- HCA-Subtypen unterscheiden sich in ihrem Entartungsrisiko, wobei insbesondere die Unterscheidung zwischen bHCA und HCC diagnostische Schwierigkeiten bereiten kann.
- Es wird empfohlen, jedes HCA mit GS zu färben, um Tumoren mit hohem Entartungsrisiko zu identifizieren, dies sind bHCA und blHCA.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. H.-P. Fischer
 Institut für Pathologie
 Universität Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, 53127 Bonn
 hans-peter.fischer@ukb.uni-bonn.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H.-P. Fischer und D. Goltz geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access Dieser Artikel unterliegt den Bedingungen der Creative Commons Attribution License. Dadurch sind die Nutzung, Verteilung und Reproduktion erlaubt, sofern der/die Originalautor/en und die Quelle angegeben sind.

Literatur

- Schirmacher P, Prange W, Dries V et al (2001) Hochdifferenzierte hepatozelluläre Tumoren. *Pathologe* 22:407–416
- Bioulac-Sage P, Sempoux C, Possenti L et al (2013) Pathological diagnosis of hepatocellular cellular adenoma according to the clinical context. *Int J Hepatol* 2013:253261. doi:10.1155/2013/253261
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032–053OL. <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>. Zugriffen: 17. September 2015
- Kenmochi K, Sugihara S, Kojiro M (1987) Relationship of histologic grade of hepatocellular carcinoma (HCC) to tumor size, and demonstration of tumor cells of multiple different grades in single small HCC. *Liver* 7:18–26
- Tannapfel A, Dienes HP, Lohse AW (2012) Indikationen zur Leberbiopsie. *Dtsch Arztebl Int* 109:7
- Grazioli L, Bondioni MP, Haradome H et al (2012) Hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia: value of gadoteric acid-enhanced MR imaging in differential diagnosis. *Radiology* 262:520–529
- Bioulac-Sage P, Balabaud C, Wanless IR (2010) Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theisse ND (Hrsg.) *World Health Organisation classification of tumors*. WHO Press, Lyon
- Bioulac-Sage P, Cubel G, Balabaud C et al (2011) Revisiting the pathology of resected benign hepatocellular nodules using new immunohistochemical markers. *Semin Liver Dis* 31:91–103
- Balabaud C, Al-Rabih WR, Chen PJ et al (2013) Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma around the world viewed through the scope of the immunopathological classification. *Int J Hepatol* 2013:268625. doi:10.1155/2013/268625
- Nault JC, Fabre M, Couchy G et al (2012) GNAS-activating mutations define a rare subgroup of inflammatory liver tumors characterized by STAT3 activation. *J Hepatol* 56:184–191
- Cho SW, Marsh JW, Steel J et al (2008) Surgical management of hepatocellular adenoma: take it or leave it? *Ann Surg Oncol* 15:2795–2803
- Stoot JH, Coelen RJ, De Jong MC et al (2010) Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: a systematic review including more than 1600 adenoma cases. *HPB* 12:509–522
- Bedossa P, Burt AD, Brunt EM et al (2014) Well-differentiated hepatocellular neoplasm of uncertain malignant potential: proposal for a new diagnostic category. *Hum Pathol* 45:658–660
- Fattovich G, Olivari N, Pasino M et al (2008) Long-term outcome of chronic hepatitis B in Caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut* 57:84–90
- Goodman ZD, Terracciano L, Wee A (2012) Tumours and tumour-like lesions of the liver. In: Burt AD, Portmann B, Ferrell LD (Hrsg) *MacSween's pathology of the liver*. Churchill Livingstone Elsevier, Edinburgh, S 761–851
- Nault JC, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J (2013) Hepatocellular benign tumors-from molecular classification to personalized clinical care. *Gastroenterology* 144:888–902
- Jeannot E, Mellotée L, Bioulac-Sage P et al (2010) Spectrum of HNF1 α somatic mutations in hepatocellular adenoma differs from that in patients with MODY3 and suggests genotoxic damage. *Diabetes* 59:1836–1844
- Jeannot E, Poussin K, Chiche L et al (2007) Association of CYP1B1 germ line mutations with hepatocyte nuclear factor 1 α -mutated hepatocellular adenoma. *Cancer Res* 67:2611–2616
- Rebouissou S, Amessou M, Couchy G et al (2009) Frequent in-frame somatic deletions activate gp130 in inflammatory hepatocellular tumours. *Nature* 457:200–204
- Pilati C, Amessou M, Bihl MP et al (2011) Somatic mutations activating STAT3 in human inflammatory hepatocellular adenomas. *J Exp Med* 208:1359–1366
- Pilati C, Letouze E, Nault JC et al (2014) Genomic profiling of hepatocellular adenomas reveals recurrent FRK-activating mutations and the mechanisms of malignant transformation. *Cancer cell* 25:428–441
- Fabre A, Audet P, Vilgrain V et al (2002) Histologic scoring of liver biopsy in focal nodular hyperplasia with atypical presentation. *Hepatology* 35:414–420
- Bioulac-Sage P, Laumonier H, Couchy G et al (2009) Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience. *Hepatology* 50:481–489
- Sempoux C, Balabaud C, Bioulac-Sage P (2014) Malignant transformation of hepatocellular adenoma. *Hepat Oncol* 1:421–431
- Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JT et al (2006) Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology* 43:515–524
- Clevers H, Nusse R (2012) Wnt/ β -catenin signaling and disease. *Cell* 149:1192–1205
- Chen YW, Jeng YM, Yeh SH et al (2002) P53 gene and Wnt signaling in benign neoplasms: β -catenin mutations in hepatic adenoma but not in focal nodular hyperplasia. *Hepatology* 36:927–935
- Guichard C, Amaddeo G, Imbeaud S et al (2012) Integrated analysis of somatic mutations and focal copy-number changes identifies key genes and pathways in hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 44:694–698
- Balabaud C, Bioulac-Sage P (2014) Glutamine synthetase interpretation in hepatocellular adenoma. *Virchows Arch* 465:495–496
- Shafizadeh N, Genrich G, Ferrell L et al (2014) Hepatocellular adenomas in a large community population, 2000 to 2010: reclassification per current World Health Organization classification and results of long-term follow-up. *Hum Pathol* 45:976–983
- Fonseca S, Hoton D, Dardenne S et al (2013) Histological and immunohistochemical revision of hepatocellular adenomas: a learning experience. *Int J Hepatol* 2013:398308. doi:10.1155/2013/398308
- Balabaud C, Bioulac-Sage P, Ferrell L et al (2015) Well-differentiated hepatocellular neoplasm of uncertain malignant potential. *Hum Pathol* 46:634–635
- Singhi AD, Jain D, Kakar S et al (2012) Reticulin loss in benign fatty liver: an important diagnostic pitfall when considering a diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Am J Surg Pathol* 36:710–715
- Nault JC, Zucman-Rossi J (2013) Molecular classification of hepatocellular adenomas. *Int J Hepatol* 2013:315947
- Evert M, Dombrowski F (2008) Hepatozelluläre Karzinome in nicht-zirrhischen Lebern. *Pathologe* 29:47–52
- Lok AS, Seeff LB, Morgan TR et al (2009) Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 136:138–148
- Shin JH, Kim CJ, Jeon EJ et al (2015) Overexpression of C-reactive Protein as a Poor Prognostic Marker of Resectable Hepatocellular Carcinomas. *J Pathol Transl Med* 49:105–111
- Inoue M, Takahashi Y, Fujii T et al (2014) Significance of downregulation of liver fatty acid-binding protein in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 20:17541–17551
- Lagana SM, Salomao M, Bao F et al (2013) Utility of an immunohistochemical panel consisting of glycican-3, heat-shock protein-70, and glutamine synthetase in the distinction of low-grade hepatocellular carcinoma from hepatocellular adenoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 21:170–176

CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Teilnahme nur online unter: springermedizin.de/eAkademie
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

? Tumorbiopsie einer 28-jährigen Frau mit langjähriger Einnahme oraler Kontrazeptiva. Der Tumor ist durch ausdifferenzierte Hepatozyten gekennzeichnet. Das Zytoplasma der Tumorzellen eosinophil, keine Atypien. Zahlreiche kleine ungepaarte Arteriolen mit schmalem Fasersaum und begleitendem entzündlichen Infiltrat. Fokal sieht man stummelförmige Neoduktuli. Die Zellbalken sind überwiegend 1–2 Zellbalken stark. Fokal zeigt der Tumor regressive Veränderungen mit Hämorrhagie und Bälkchenatrophie. Das Gitterfasergewebe ist in diesen Arealen vermindert. Welche Aussage zu molekularpathologischen Eigenschaften und der Diagnose des beschriebenen Tumors trifft zu?

- ☐ Der fokale Gitterfaserverlust lässt die Diagnose eines HCC zu.
- ☐ Der histomorphologische Phänotyp weist darauf hin, dass der Tumor eine im Vergleich zum Umgebungsgewebe vermehrte Expression von SAA zeigen könnte.
- ☐ Ein *CTNNB1*-Mutationsnachweis ist nicht indiziert, weil Tumoren dieses Phänotyps selten mit einer β -Catenin-Aktivierung vergesellschaftet sind.
- ☐ Aus der Beschreibung geht hervor, dass es sich in erster Linie um eine fokale noduläre Hyperplasie handelt.
- ☐ Der beschriebene Tumortyp hat sich bislang einer molekularpathologischen Charakterisierung entzogen.

? Welche Aussage zu einer *CTNNB1*-Mutation trifft zu?

- ☐ Als Surrogatmarker für eine *CTNNB1*-Mutation ist in der Diagnostik hepatozellulärer Adenome allein die nukleäre β -Catenin-Reaktion empfohlen.
- ☐ Klassische β -Catenin-aktivierende *CTNNB1*-Exon-3-Mutationen kommen ausschließlich in hepatozellulären Karzinomen vor.
- ☐ HNF1 α -inaktivierte hepatozelluläre Adenome weisen eine hohe Frequenz von *CTNNB1*-Mutationen auf.
- ☐ Eine negative Glutaminsynthetasereaktion schließt eine *CTNNB1*-Exon-3-Mutation quasi aus.
- ☐ *CTNNB1*-Mutationen schließen die Diagnose eines „hepatozellulären Tumors mit unklarem malignen Potenzial (HUMP)“ aus.

? Für lebereigene Tumoren entstanden in nichtzirrhotischem Lebergewebe bei männlichen Patienten gilt bezüglich Epidemiologie, Genetik und Diagnostik:

- ☐ Männer zeigen im Vergleich zu gleichaltrigen Frauen eine deutlich höhere Prävalenz benigner Leberläsionen.
- ☐ Die S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms“ (2013) sieht in jedem Fall eine biopsische Diagnostik vor.
- ☐ *CTNNB1*-Mutationen stellen beim Mann bei hochdifferenzierten hepatozellulären Leberläsionen eine Rarität dar.

- ☐ Die Diagnose eines hepatozellulären Adenoms ist auch bei *CTNNB1*-mutierten Tumoren mit negativer Glypikan-3-Reaktion an der Biopsie mit hinreichender Sicherheit möglich.
- ☐ Eine ausführliche histologische Untersuchung reichlich eingebetteten Tumorgewebes inklusive einer Faserfärbung wird empfohlen.

? Für die histologische Subtypisierung eines hepatozellulären Adenoms gilt am ehesten:

- ☐ Die Glutaminsynthetasereaktion in Kombination mit einer Glypikan-3-Immunhistochemie ist als Basisausstattung zur Beurteilung leberzeleigener Läsionen zu empfehlen.
- ☐ Auf immunhistochemische Zusatzfärbungen bei der Subtypisierung hepatozellulärer Adenome kann verzichtet werden, da alle Subentitäten einen charakteristischen morphologischen Phänotyp aufweisen.
- ☐ Der Ausfall einer FABP-Färbung charakterisiert Tumoren mit einer besonders hohen malignen Entartungsrate.
- ☐ Eine positive Glutaminsynthetasereaktion macht das Vorliegen eines hepatozellulären Karzinoms unwahrscheinlich.
- ☐ Eine positive CRP-Reaktion in einer Stanzbiopsie macht das Vorliegen eines hepatozellulären Karzinoms unwahrscheinlich.

Für Zeitschriftenabonnenten ist die Teilnahme am e.CME kostenfrei

? Bei einem 35-jährigen Mann mit anamnestisch bekannter Einnahme anaboler Steroide wird ein 5 cm messender solitärer Lebertumor in nichtzirrhotischem Lebergewebe ohne Lebergrunderkrankung extirpiert. Der hoch differenzierte Lebertumorzell zeigt fokale mäßige Zellatypien, in etwa 5% eine Rarefizierung des Retikulinfasergerüsts und eine kräftige diffuse Expression der Glutaminsynthetase. Wie ist der Tumor zu klassifizieren?

- ☐ Der Befund erfüllt alle Kriterien eines hepatozellulären Adenoms vom Typ eines bHCA.
- ☐ Es handelt sich um ein hochdifferenziertes hepatozelluläres Karzinom.
- ☐ Der Befund entspricht gemäß dem Vorschlag von Bedossa et al. (2014) einer „gut differenzierten hepatozellulären Neoplasie mit unbestimmtem malignem Potenzial (HUMP)“.
- ☐ Es handelt sich am ehesten um ein hepatozelluläres Adenom vom Typ eines bHCA mit *CTNNB1*-Exon-7/8-Mutation.
- ☐ Die Diagnose kann nur mittels ergänzender molekularpathologischer Untersuchungen gestellt werden.

? Welches histomorphologische Malignitätskriterium von lebereigenen Tumoren in nichtzirrhotischem Lebergewebe ist ohne Ausnahme gültig?

- ☐ Fokaler Retikulinfaserverlust.
- ☐ Durchgehend kapillarisiertes mikrovaskuläres Tumorgefäßbett.
- ☐ Gefäßinvasion.
- ☐ Ein erhöhter Ki-67-Proliferationsindex.
- ☐ Kleinzellige Veränderungen.

? Für die molekulare Subspezifizierung der hepatozellulären Adenome gilt

- ☐ Eine *HNF1α*-Mutationsanalyse ist ein wichtiges diagnostisches Werkzeug, da *HNF1α*-inaktivierende Mutationen immunhistochemisch schwer zugänglich sind.
- ☐ Eine negative oder flauere Glutaminsynthetasereaktion schließt eine *CTNNB1*-Mutation weitgehend aus.

- ☐ Wenn die *IL6ST*-Mutationsanalyse negativ verläuft, sollte die Diagnose eines inflammatorischen hepatozellulären Adenoms auch bei entsprechendem Phänotyp revidiert werden.
- ☐ Wenn eine *IL6ST*-Mutation molekularpathologisch gesichert ist, kann auf eine weiterführende Diagnostik hinsichtlich einer β -Catenin-Aktivierung verzichtet werden.
- ☐ Eine *TERT*-Promotor-Mutation ist bei einem hepatozellulären Adenom ohne Zeichen maligner Transformation nach aktuellem Stand der Literatur nicht beschrieben.

? Für eine fokale noduläre Hyperplasie gilt bezüglich histologischer Diagnostik, Risikobewertung und Therapie:

- ☐ Radiologisch diagnostizierte symptomlose klassische fokale noduläre Hyperplasien sollten bioptisch abgesichert werden.
- ☐ Bei Männern mit fokaler nodulärer Hyperplasie sollte eine Resektion im Gesunden erfolgen.
- ☐ Fokale noduläre Hyperplasien zeigen eine diffuse Anfärbung in der Glutaminsynthetasereaktion.
- ☐ Eine fokale noduläre Hyperplasie ist nach WHO-Klassifikation der Lebertumoren (2010) als hepatozelluläre Neoplasie zu verstehen.
- ☐ Fokale noduläre Hyperplasien können eine zentrale radiärstrahlige Narbe vermissen lassen.

? Welche Aussage zu Tumorsyndromen trifft im Zusammenhang mit hepatozellulären Tumoren in nichtzirrhotischem Lebergewebe zu?

- ☐ Das McCune-Albright-Syndrom zeigt eine Prädisposition für ein inflammatorisches hepatozelluläres Adenom.
- ☐ Eine Glykogenose prädisponiert für ein *HNF1α*-inaktiviertes hepatozelluläres Adenom.
- ☐ Die familiäre adenomatöse Polyposis ist mit dem Subtyp des β -Catenin-aktivierten hepatozellulären Adenoms assoziiert.

- ☐ β -Catenin aktivierte hepatozelluläre Adenome entstehen nicht bei Patienten mit Glykogenose.
- ☐ Patientinnen mit *CYP1B1*-Mutation entwickeln nach langjähriger Einnahme oraler Kontrazeptiva typischerweise hepatozelluläre Adenome vom inflammatorischen Subtyp.

? Es handelt sich um ein Leberresektat einer 8 cm messenden steatotischen Raumforderung im linken Leberlappen eines 37-jährigen Mannes. Histologisch findet sich ein nicht umkapselter expansiver Knoten mit sehr homogenem histologischem Aspekt. Der Knoten wird von ungepaarten Arterien durchzogen. Atypien, Zonen mit Retikulinfaserverlust und eine stromale Tumordinfiltration finden sich nicht. Das mikrovaskuläre Gefäßbett ist nur stellenweise kapillarisiert. Immunhistochemisch stellt sich ein Verlust des FABP dar. Welche Aussage zur hier vorliegenden Tumorentität trifft zu?

- ☐ Es ist eine molekularpathologische Untersuchung zum Ausschluss einer *CTNNB1*-Mutation zu empfehlen.
- ☐ Es handelt sich um ein *HNF1α*-inaktiviertes hepatozelluläres Adenom. Der Patient sollte hinsichtlich einer Glukosestoffwechselstörung untersucht werden.
- ☐ Bei immunhistochemisch nachgewiesenem Verlust des FABP hätte auf eine Faserfärbung verzichtet werden können.
- ☐ Die beschriebene Konstellation tritt typischer Weise sporadisch auf.
- ☐ Die beschriebene Läsion zeigt wahrscheinlich eine positive Glutaminsynthetasereaktion.

Diese zertifizierte Fortbildung ist 12 Monate auf springermedizin.de/eAkademie verfügbar.

Dort erfahren Sie auch den genauen Teilnahmeschluss. Nach Ablauf des Zertifizierungszeitraums können Sie diese Fortbildung und den Fragebogen weitere 24 Monate nutzen.