

Sylvia Kreimeyer  
Dr. med.

## **MR-Morphologie von hepatozellulären Adenomen unter Verwendung von leberspezifischem Kontrastmittel.**

Promotionsfach: Radiologie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Lars Grenacher

Fokal noduläre Hyperplasien und hepatozelluläre Adenome sind typische benigne Leberläsionen eines ähnlichen Patientenkollektivs, welches vorwiegend junge Frauen im gebärfähigen Alter betrifft.

Die Nomenklatur der adenomatösen Läsionen war in der Vergangenheit einem stetigen Wandel unterzogen, bei dem das 2006 von einer französischen Arbeitsgruppe neu veröffentlichte Klassifikationssystem einen neuen Standard darstellt. Orientiert an histopathologischen Merkmalen werden 3 Adenom-Subtypen sowie eine unklassifizierbare Untergruppe unterschieden, denen unterschiedliche Entartungstendenzen und somit divergierende Therapieansätze zugeschrieben werden können. Diese Einteilung legt neue Maßstäbe an die Bildgebung und die bildbasierte Diagnosestellung, da hierdurch invasive Eingriffe wie interventionelle Punktionen oder prophylaktische operative Resektionen reduziert werden können. Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Herausarbeitung MR-morphologisch valider Kriterien zur Differenzierung von FNH und HCA als Hauptgruppe und die MRT-gestützte Unterscheidung der einzelnen Adenom-Subgruppen untereinander sowie im Vergleich zur FNH unter Verwendung des leberspezifischen Kontrastmittels Gd-EOB-DTPA. Studien mit entsprechender Fragestellung sind bisher in der Literatur rar. Eingeschlossen wurden die MRT-Untersuchungen von 28 Patienten mit histologisch gesicherten FNH oder HCA, die insgesamt 67 Läsionen der beiden Entitäten aufwiesen (39 HCA + 28 FNH). Von den 39 HCA konnten 34 dem Subtyp inflammatorisches HCA und 5 dem Subtyp HNF1 $\alpha$  Adenom zugeordnet werden. Reine  $\beta$ -Catenin mutierte Adenome, und damit dem 3. Subtyp entsprechende Läsionen, fanden sich im vorliegenden Kollektiv nicht. Es erfolgte eine qualitative Auswertung des Intensitätsmusters jeder Läsion unter Verwendung einer 5-Werte-Ordinalskala, bei der jeder Läsion, sowohl in der nativen Phase als auch in den kontrastmitteldynamischen Sequenzen, ein Wert von -2 (entspricht deutlich hypointens im Vergleich zum übrigen Lebergewebe) bis +2 (entspricht deutlich hyperintens im Vergleich zum übrigen Lebergewebe) zugeordnet wurde. In einer quantitativen Analyse erfolgte die Berechnung des Läsion-Leber-Kontrasts (LLC) sowie der Signalintensitäts-Ratio (SI-Ratio) jeder Läsion in entsprechenden Phasen mittels einer Region of interest, die in den Läsionen platziert wurden. Sowohl in der qualitativen als auch in der quantitativen Analyse wurden die Ergebnisse aller Gruppen untereinander verglichen und auf statistisch signifikante Unterschiede untersucht.

Das untersuchte Patientenkollektiv umfasst 95,8% weibliche und 4,2% männliche Patienten bei einem Durchschnittsalter von 37,1 Jahren und entspricht damit dem in der Literatur beschriebenen typischen Klientel der beiden Läsionsentitäten. Bei Betrachtung der beiden Hauptgruppen HCA vs. FNH ergeben sich für beide Entitäten charakteristische Morphologien: das Vorliegen einer zentralen Narbe sowie eines zuführenden arteriellen Gefäßes findet sich typischerweise bei der FNH, Einblutungen oder lipomatöse Einschlüsse können den Adenomen zugeschrieben werden. Schlüsselsequenz zur Unterscheidung zwischen HCA und FNH ist die hepatobiliäre Phase, in der typischerweise FNH das leberspezifische Kontrastmittel Gd-EOB-DTPA anreichern und somit hyper- bis isointens imponieren, die HCA jedoch hypointens erscheinen. Der Gruppe der FNH kann als typisches Merkmal eine Hyperarterialisierung sowie ein vorwiegend hyperintensives Signalverhalten in der venösen Phase zugeschrieben werden.

Der Vergleich der FNH mit hepatozellulären Adenomen als Gesamtgruppe erscheint nach Kenntnis der vorliegenden Ergebnisse dieser Arbeit für die Adenomsgruppen und bei Kenntnis der spezifischen Zusammensetzung der Adenomentitäten nur mit Einschränkung sinnvoll, da sich konsekutiv für die Adenomgesamtgruppe sehr heterogene Signalintensitäten ergeben. Beim Vergleich adenomatöser Läsionen mit Leberläsionen anderer Entitäten sollten daher die Adenome nur noch entsprechend ihrer Subtypisierung betrachtet werden, wie es im zweiten Teil dieser Arbeit herausgearbeitet wurde.

Unter Berücksichtigung der qualitativen und quantitativen Ergebnisse scheinen zur Differenzierung zwischen dem Subtyp inflammatorisches HCA und dem Subtyp HNF1 $\alpha$  Adenom die native T1 Sequenz sowie die venöse Kontrastmittelpphase diagnostisch valide. Typisch ist ein vorwiegend iso- bis hyperintenses Signalverhalten der inflammatorischen Adenome in der nativen T1fs Sequenz sowie ein venös isointenses Signalverhalten nach KM-Gabe. Die HNF1 $\alpha$  Adenome imponieren aufgrund ihres typischen Fettgehaltes in der T1 fs Sequenz hypointens und zeigen ein venöses Wash-Out mit bereits Hypointensität 50-60s post injectionem. Eine Signifikanz, die sich lediglich in der qualitativen Auswertung ergibt, ist die Hyperarterialisierung der IHCA im Vergleich zu HNF1 $\alpha$  Adenomen, die eher isointens erscheinen. Der seltene Subtyp der  $\beta$ -Catenin mutierten Adenome fand sich in unserem Kollektiv nicht, sodass über etwaige typische MR-Morphologien keine Aussage gemacht werden kann.

Die Differenzierung der einzelnen Adenomsgruppen zur FNH ist anhand der oben beschriebenen typischen Merkmale der Entitäten gleichermaßen möglich. Zwar ergeben sich rein rechnerisch sowohl in der qualitativen als auch in der quantitativen Auswertung Signifikanzen für alle Kontrastmittelphasen, empfehlenswert für die klinische Routine ist die Analyse der leberspezifischen Phase zur Unterscheidung HCA – FNH sowie die Analyse des venösen Wash-out oder Fetteinschlüssen zur Differenzierung zwischen IHCA und HNF1 $\alpha$  Adenom.

Insgesamt stellt die MRT unter Verwendung von leberspezifischem Kontrastmittel GD-EOB-DTPA eine zuverlässige Methode dar, um adenomatöse Leberläsionen von fokal nodulären Hyperplasien zu unterscheiden und um den Subtyp inflammatorisches versus HNF1 $\alpha$  Adenom zu identifizieren. Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich unter den genannten Fragestellungen um die erste systematische Studie mit einem Patientenkollektiv dieser Größe. Weitere Studien sollten folgen, um die Ergebnisse zu verifizieren bzw. zu ergänzen.