

Leveradenomer – ny klassifikation og anbefalinger

Luise Aamann¹, Nicolai Schultz², Eva Fallentin³, Stephen Hamilton-Dutoit⁴, Ida Vogel⁵ & Henning Grønbaek¹



STATUSARTIKEL

- 1) Medicinsk Hepato-gastroenterologisk Afdeling V, Aarhus Universitetshospital
- 2) Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling C, Rigshospitalet
- 3) Radiologisk Klinik, Rigshospitalet
- 4) Patologisk Institut, Aarhus Universitetshospital
- 5) Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger
2015;177:V07140397

Adenom i leveren (hepatocellulært adenom) er en sjælden, benign, hepatocellulær neoplasi, der udvikles i en ellers rask lever og tilhører gruppen af benigne forandringer inkl. hæmangiom, simpel levercyste og fokal nodulær hyperplasi (FNH). Adenomer varierer i størrelse og er ofte solitære [1]. Udvikling af > 10 leveradenomer defineres som adenomatose [2].

Leveradenomer er ofte asymptomatiske og tilfældige fund ved billeddiagnostik, men smerter kan opstå. Der er to væsentlige komplikationer: 1) blødning, øget risiko ved adenomer > 5 cm og 2) malign transformation til hepatocellulært karcinom (HCC), som angiveligt forekommer hos 4% af de afficerede kvinder og op til 47% af mændene. Dette er vurderet ud fra resecerede adenomer og er sandsynligvis en overestimering [3]. Risikofaktorer for malignitet inkluderer køn (mænd), størrelse (> 8 cm) og undertype, men ikke antal adenomer [4, 5].

På baggrund af nye molekylærgenetiske analyser beskrives her en ny subklassifikation af adenomer ved hjælp af både genotype og fænotype, idet vi ønsker at give en opdatering på leveradenomer og nye anbefalinger vedrørende diagnostik og behandling.

EPIDEMIOLOGI

Miljømæssige og genetiske faktorer har betydning for udvikling af leveradenomer, og i Vesten er forekomsten størst blandt kvinder i den fertile alder med et langtidsforbrug af østrogenholdig oral kontraktion. Den estimerede incidens for langtidsforbrugere af oral kontraktion (> 2 år) er 3-4 pr. 100.000/år i modsætning til 0,1 pr. 100.000/år for aldrigbrugere eller korttidsbrugere (< 2 år) [6]. Andre dispositioner er brug af anabole steroider [7], steatose og alkoholforbrug samt genetiske lidelser som *maturity-onset diabetes of the young type 3* (MODY 3), familiær adenomatøs polypose og glykogenose type I og III [8-10].

Undertyper

Et leveradenom defineres som en benign neoplastisk tumor bestående af monoklonale hepatocytter. Histologisk består adenomer af normalt differentierede leverceller med et regelmæssigt benignt udseende; der er ingen eller kun minimal nuklear atypi og oftest ingen mitoser. Tumorcellerne danner let fortykkede

plader opbygget i et trabekulært mønster. Typisk er der ingen større interlobulære galdegange og ingen normale portalrum. De neoplastiske hepatocytters størrelse er oftest uændret, og cytoplasmaet kan fremtræde normalt, steatotisk eller glykogenrigt [1].

Ud fra genetik og fænotype inddeles leveradenomer i fire nedenstående undertyper for at præcisere diagnostik, risiko for malign transformation til HCC og behandling [11].

INFLAMMATORISK LEVERADENOM

Inflammatoriske leveradenomer udgør 40-50% af leveradenomerne. Adipositas og et højt alkoholforbrug er to nybeskrevne risikofaktorer i denne gruppe, men anvendelse af oral kontraktion er fortsat en væsentlig risikofaktor [12].

Inflammatoriske adenomer er karakteriseret ved en uhensigtsmæssig aktivering af januskinase/*signal transducer and activator of transcription 3* (JAK/STAT3)-signalvejen, der medierer et inflammatorisk respons i hepatocytterne. Aktiveringen forårsages af mutationer i *interleukin 6-signal-transducer*, STAT3 og *mosaic G-protein alpha subunit*-aktiverende (GNAS) signalveje samt endnu ukendte mutationer.

Biokemisk ses et systemisk inflammatorisk respons med forhøjede koncentrationer af serum-C-reaktivt protein og amyloid A. Diagnosen stilles histologisk ved inflammatoriske celleinfiltrater, vægfortykkede og dystrofiske kar samt dilatation af sinusoider [11]. Varierende steatose forekommer i adenomet og hos 70% også i det raske leverparenkym, dog ikke i så svær grad som ved adenomer med muteret hepatocyt-nukleær faktor (HNF1 α)-gen. Serum-amyloid A-farvning synliggør de neoplastiske hepatocytter immunhistokemisk.

10% af de inflammatoriske adenomer har desuden en mutation i β -catenin-genet og derved sandsynligvis en øget risiko for malign transformation til HCC [12].

Adenomer med muteret HNF1 α -gen

HNF1 α -adenomer udgør 30-40% af leveradenomerne. De neoplastiske hepatocytter indeholder inaktiverende mutationer i begge alleler i HNF1 α -genet. Enkelte personer har en medfødt HNF1 α -genmutation i den ene allel, hvilket prædisponerer til adenomatose i leveren og MODY 3 [9, 13]. Histologisk er

det en homogen gruppe uden inflammatoriske infiltrater, men med markant steatose. Dette skyldes, at inaktiverende mutationer i begge alleler i hepatocytterne medfører metaboliske forandringer med nedsat glukoneogenese og aktivering af glykolyse samt øget syntese af fedtsyrer. Denne adenomgruppe identificeres ved immunhistokemisk farvning med manglende *liver fatty acid binding protein*-ekspression i tumor. Af endnu ukendte årsager ses den biallele mutation næsten udelukkende hos kvinder, hvorimod den nedavede disposition er kønsafhængig [12].

β-cateninaktiveret adenom

β-cateninaktiverede adenomer udgør 30-40% af leveradenomerne. Mænd får sjældent leveradenomer, men ved denne undertype er mænd overrepræsenteret, og en væsentlig risikofaktor er brug af anabole steroider [14].

Mutationer i β-cateningenet er typisk lokaliseret til hotspots i exon 3, de er opstået somatisk og afficerer kun den ene allel [15]. Mutationerne aktiverer Wnt-/β-cateninsignalvejen, der påvirker hepatocytternes differentiering og proliferation [16]. En uhenigtsmæssig aktivering af signalvejen kan være onkogen, og mutationer i β-cateningenet ses i 20-34% af alle tilfældene af HCC [12]. Hotspotmutationerne hæmmer fosforylering af β-catenin, som ophobes i tumorcellens nucleus. β-cateninimmunhistokemisk farvning medfører en diagnostisk vigtig positivitet i cytoplasma og nucleus [17]. Da kernepositivitet for β-catenin ofte kun ses i enkelte nuclei, bør der for at sikre immunfænotypisk klassificering af undertypen suppleres med immunfarvning for glutamatsyntetase (GS). Ved GS-immunfarvning ses en kraftig, diffus homogen cytoplasmatiske ekspresion i tumorceller. Histologisk forekommer steatose ikke, men der er ofte celledysplasi og pseudoacinært vækstmønster, hvilket vanskeliggør diagnostik fra et veldifferentieret HCC [14].

Uklassificerbart leveradenom

Uklassificerbare leveradenomer udgør 10% af leveradenomerne. Denne undertype mangler de ovennævnte karakteristiske immunfæno- og genotyper [11].

BILLEDDIAGNOSTIK

Mistanke om leveradenom opstår ofte ved UL-skanning eller CT af abdomen. Kontrastforstærket UL-skanning kan bestyrke mistanken, idet der ses arteriel opladning i adenomer, og de kan ofte differentieres fra FNH ved et centrifugalt eller blandet opladningsmønster uden det radierende præg, som ses ved FNH. Derudover udviser adenomer nogen kontrastudvask



LEVERADENOMER

Fire undertyper

Inflammatorisk adenom (40-50 %) – oral konception, adipositas, alkohol, januskinase-/signal transducer and activator of transcription-aktivering, amyloid A-farvning.

Adenom med muteret hæmatocyt-nukleær faktor 1-gen (30-40%) – oral konception, steatose, mutation af begge alleler i HNF1α-genet, *liver fatty acid binding protein*-farvning.

β-cateninaktiveret adenom (10-15%) – malignitetsrisiko, mænd, anabole steroider, Wnt-/β-cateninaktivering, β-catenin- og glutamatsyntetaseimmunfarvning.

Uklassificerbart adenom (10%).

Diagnostisk og behandling

Hvis indledende billeddiagnostik giver mistanke om adenom suppleres med leverspecifik MR-skanning.

< 5 cm

Biopsi af største adenom ved manglende MR-kriterier for HNF1α-genmutation

Biopsi kan tages på lokalt sygehus, men bør vurderes af specialiseret patolog fra levercenter mhp. specialundersøgelser.

Hormonpræparater seponeres.

Spontanudvikling følges.

Kirurgi anbefales ved

Blødningsrisiko:
adenomer > 5 cm eller tidligere blødning

Malignitetsrisiko:

β-cateninaktiverede adenomer,
alle adenomer hos mænd,
fortsat vækst trods ophør af brug af hormonpræparater,
adenomer > 8 cm,
adenomer med malignitetsmistanke på CT/MR-skanning.

Recidiv sjældent efter kirurgi.

Graviditet synes sikkert under regelmæssige kontroller ved adenomer < 5 cm.

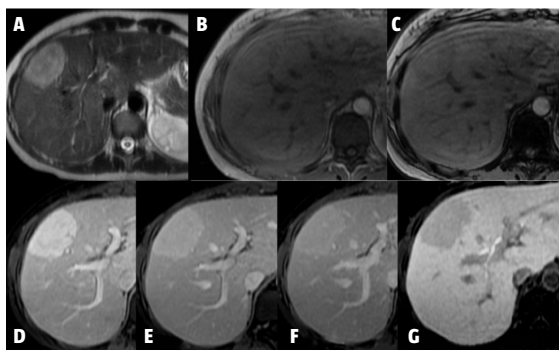
ning i venefase og sen fase [18, 19]. Nye data tyder på, at UL-skanning kan bidrage til, at man kan skelne mellem forskellige typer, idet de fedtholdige adenomer med muteret HNF1α-gen karakteristisk er homogent hyperekkoiske på *baseline*-UL-skanninger, mens inflammatoriske adenomer har centripetal kontrastfyldning i arteriefase, persisterende kontrast i periferien og central kontrastudvaskning i sen venefase [20].

CT med i.v. kontrast viser svagere arteriel opladning i adenomer end i FNH, der er ikke noget centralt ar, og kontrastudvaskning ses i venefase eller sen fase [19, 21]. Disse karakteristika ses ikke altid, og vha. CT kan man derfor ikke sikkert skelne mellem FNH, adenom eller HCC.

Ved mistanke om adenom suppleres med MR-

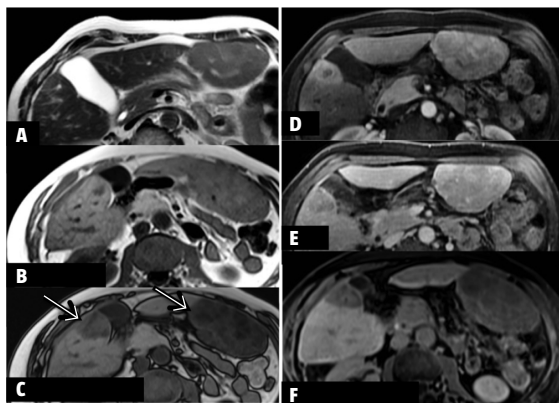
FIGUR 1

Typisk inflammatorisk adenom. A-C. Før kontrast med et højt T2-signal (A) og ingen signalændring på *chemical shift*-optagelser: *in phase* (B) og *opposed-phase* (C). D-G. På T1-vægtede billeder efter intravenøs kontrast ses homogen opladning uden udvaskning og intet optag af leverspecifik kontrast: arterie (D), vene (E), 3 min (F) og leverspecifik fase (G).



FIGUR 2

Adenom med muteret hepatocyt-nukleær faktor 1 α -gen. A-C. Før kontrast på T2-vægtet billede (A) ses et lille isointensit adenom i segment 5 tæt ved galdeblæren og et større let hyperintensit adenom i spidsen af venstre leverlap. På T1-*chemical shift*-optagelser: *in phase* (B) og *opposed-phase* (C) er der udtalt signaltab på C (pile) som udtryk for fedtindhold. D-F. Efter intravenøs kontrast (D) ses ret svag opladning og let udvaskning i venefase (E). Intet optag af leverspecifik kontrast (F).



skanning med leverspecifik kontrast – den optimale metode til fastsættelse af diagnosen adenom og inddeling i undertyper.

Ved MR-skanning før kontrast er adenomer iso- eller hyperintense på T2-vægtede billeder, og på T1-vægtede billeder kan de have alle signalintensiteter afhængigt af indhold af fedt, blødning og nekrose [19]. De udviser forskellige opladningsmønstre, og en analyse af signalintensitet og opladningsmønster muliggør differentiering mellem forskellige underty-

per: inflammatoriske adenomer (Figur 1) har et højt T2-signal med endnu højere signal i tumorperiferien, forårsaget af dilaterede sinusoider. På T1-vægtede billeder er de iso- eller lethyperintense, de er uændrede ved *chemical shift*-optagelser, da de ikke indeholder fedt og har kraftig arteriel opladning, som persisterer i venefase og sen fase.

Adenomer med muteret HNF1 α -gen (Figur 2) er iso- eller lethyperintense på T2-vægtede billeder og iso- eller hyperintense på T1-vægtede billeder med diffus signaltab på *chemical shift*-optagelser pga. intracellulær steatose. De ses ofte i en diffus steatotisk lever og har moderat opladning i arteriefase, ingen persistente opladning i senere faser, men vender hurtigt tilbage til udseendet før kontrastindgift [12, 22].

β -cateninaktiverede og uklassificerbare adenomer har ikke et specifikt udseende på en MR-skanning, men de indeholder ikke fedt, har oftest kraftig arteriel opladning med eller uden udvaskning og kan ligne HCC [22]. Vha. MR-skanning kan man således skelne de fedtholdige adenomer med muteret HNF1 α -gen fra de øvrige typer.

Fælles for alle adenomtyper er, at de i modsætning til FNH ikke indeholder galdeveje og derfor ikke optager hepatobiliær, leverspecifik MR-kontrast. Det gælder både for gadobenatdimeglumin, som er et gadoliniumkelat, hvor 5% af kontrasten optages i levercellerne og udskilles i galdevejene 1-3 timer efter indgift [23], og for gadoxetat, hvor op til 50% af kontrasten optages i levercellerne og udskilles i galdevejene efter 15 minutter [24].

BEHANDLING AF LEVERADENOMER

Ophør med oral kontraktion og anabolske steroider anbefales altid, men regression eller totalt svind af adenomer efter ophør med oral kontraktion ses hos < 10% [5, 25, 26].

Symptomgivende blødning forekommer sjældent i leveradenomer < 5 cm. Efter ophør med oral kontraktion kan kvinder med adenomer < (4)-5 cm observeres, også under graviditet, selv hvis der er tale om multiple adenomer. Derimod anbefales resektion af alle leveradenomer > (4)-5 cm og resektion af alle med tidligere blødning [4, 5, 12, 25, 26].

Da leveradenomer med muteret HNF1 α -gen har lav risiko for malignitetsudvikling, kan man MR-kontrolskanne små adenomer med typiske karakteristika for denne undertype og undlade biopsi. Dette er specielt hensigtsmæssigt ved adenomatose. Hvis der ved MR-skanning ikke ses karakteristika for HNF1 α -undertypen, bør adenomet bioperes for at udelukke β -cateninaktivering og øget malignitetsrisiko [12, 25].

Udvikling af HCC sker sjældent i adenomer < 8

cm; dog anbefales resektion af alle leveradenomer hos mænd, da disse oftest repræsenterer et β -catenin-aktiveret adenom. Hvis biopsi hos kvinder har vist β -cateninmutation, tilbydes ligeledes operation. Alfafetoprotein kan ikke anvendes som markør for malignitetsudvikling [3, 5, 25].

Der foreligger ingen evidensbaserede anbefalinger om hyppigheden af kontroller og varigheden i tilfælde, hvor man vælger observation, og dette kan individualiseres [4].

Ved akut blødning i parenkymet eller frit til peritoneum sikres hæmostase. Hos den hæmodynamisk stabile patient emboliseres den tilførende leverarteriegren, hvilket ofte reducerer adenomets størrelse. Hvis patienten er hæmodynamisk ustabil, foretages der laparotomi og om nødvendigt »pakning« af leveren [27, 28]. Efter 1-2 måneder med forventet regression af det omgivende hæmatom og optimering af almentilstanden kan adenomet fjernes. Denne metode giver færre komplikationer og kortere postoperativ indlæggelse. Kirurgisk resektion i den akutte fase betragtes som højrisikoindgreb. Ved »udpakning« af leveren efter blødning er resektion af adenomet en mulighed, som dog er forbeholdt overfladiske adenomer, der har blødt frit til peritoneum. Disse kan fjernes radikalt ved en mindre resektion. Ved blødning dybere i leverparenkymet anbefales definitiv kirurgi efter 1-2 måneder [4, 5].

Radiofrekvensablation (RFA) synes ikke at indebære nogen væsentlig recidivrisiko, hvis man følger retningslinjerne. Forud for RFA forudsættes biopsi med henblik på immunhistokemiske og molekylærbiologiske undersøgelser [4, 5].

KONKLUSION

Diagnostik, typeinddeling og behandling af leveradenomer er en kompleks klinisk problemstilling og bør håndteres af specialafdelinger. Hæmodynamisk ustabile patienter må akut laparotomeres med »pakning« af leveren inden overflytning. Billeddiagnostik, specielt MR-skanning og nye molekylære analysemetoder, muliggør en ny klassifikation af leveradenomer, hvilket differentierer β -catenin-aktiveret adenom fra de andre undertyper og muliggør resektion før eventuel malign transformation til HCC.

SUMMARY

Luise Aamann, Nicolai Schultz, Eva Fallentin, Stephen Hamilton-Dutoit, Ida Vogel & Henning Grønnebæk
Hepatocellular adenoma – new classification and recommendations
Ugeskr Læger 2015;177:V07140397

Hepatocellular adenoma (HCA) is a rare benign hepatocellular tumour developed in an otherwise healthy liver. The two main complications are bleeding from the HCA or malignant transformation to hepatocellular carcinoma (HCC). Risk factors for HCC include gender (men), size (> 8 cm) and subtype. Based on new molecular genetic analyses this review describes a new classification of adenomas using both genotype and phenotype. We want to provide an update on adenomas and give updated recommendations for diagnosis and treatment.

KORRESPONDANCE: *Henning Grønnebæk*, Medicinsk Hepato-gastroenterologisk Afdeling V, Aarhus Universitetshospital, Nørrebrogade 44, 8000 Aarhus C.
E-mail: henngroe@rm.dk

ANTAGET: 22. oktober 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 16. marts 2015

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSE: *Hendrik Vilstrup*, Medicinsk Hepatogastroenterologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospitalet, og *Peter Nørregaard Larsen*, Dansk Lever Galdevejs Cancer Gruppe, takkes for kritisk gennemgang af manuskriptet

LITTERATUR

1. Bioulac-Sage P, Balabaud C, Bedossa P et al. Pathological diagnosis of liver cell adenoma and focal nodular hyperplasia: Bordeaux update. *J Hepatol* 2007;46:521-7.
2. Flejou JF, Barge J, Menu Y et al. Liver adenomatosis. *Gastroenterology* 1985;89:1132-8.
3. Farges O, Ferreira N, Dokmak S et al. Changing trends in malignant transformation of hepatocellular adenoma. *Gut* 2011;60:85-9.
4. Deneve JL, Pawlik TM, Cunningham S et al. Liver cell adenoma: a multicenter analysis of risk factors for rupture and malignancy. *Ann Surg Oncol* 2009;16:640-8.
5. Dokmak S, Paradis V, Vilgrain V et al. A single-center surgical experience of 122 patients with single and multiple hepatocellular adenomas. *Gastroenterology* 2009;137:1698-705.
6. Rooks JB, Ory HW, Ishak KG et al. Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *JAMA* 1979;242:644-8.
7. Farrell GC, Joshua DE, Uren RF et al. Androgen-induced hepatoma. *Lancet* 1975;1:430-2.
8. Labruno P, Trioche P, Duvaltier I et al. Hepatocellular adenomas in glycogen storage disease type I and III: a series of 43 patients and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:276-9.
9. Reznik Y, Dao T, Coutant R et al. Hepatocyte nuclear factor-1 alpha gene inactivation: cosegregation between liver adenomatosis and diabetes phenotypes in two maturity-onset diabetes of the young (MODY)3 families. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1476-80.
10. Bala S, Wunsch PH, Ballhausen WG. Childhood hepatocellular adenoma in familial adenomatous polyposis: mutations in adenomatous polyposis coli gene and p53. *Gastroenterology* 1997;112:919-22.
11. Nault JC, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Hepatocellular benign tumors – from molecular classification to personalized clinical care. *Gastroenterology* 2013;144:888-902.
12. Bioulac-Sage P, Balabaud C, Zucman-Rossi J. Subtype classification of hepatocellular adenoma. *Dig Surg* 2010;27:39-45.
13. Bacq Y, Jacquemin E, Balabaud C et al. Familial liver adenomatosis associated with hepatocyte nuclear factor 1alpha inactivation. *Gastroenterology* 2003;125:1470-5.
14. Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JT et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology* 2006;43:515-24.
15. Chen YW, Jeng YM, Yeh SH et al. P53 gene and Wnt signaling in benign neoplasms: beta-catenin mutations in hepatic adenoma but not in focal nodular hyperplasia. *Hepatology* 2002;36:927-35.
16. Bioulac-Sage P, Rebouissou S, Thomas C et al. Hepatocellular adenoma subtype classification using molecular markers and immunohistochemistry. *Hepatology* 2007;46:740-8. Clevers H, Nusse R. Wnt/beta-catenin signaling and disease. *Cell* 2012;149:1192-205.
17. Dietrich CF, Sharma M, Gibson RN et al. Fortuitously discovered liver lesions. *World J Gastroenterol* 2013;19:3173-88.

18. van den Esschert JW, van Gulik TM, Phoa SS. Imaging modalities for focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *Dig Surg* 2010;27:46-55.
19. Laumonier H, Cailliez H, Balabaud C et al. Role of contrast-enhanced sonography in differentiation of subtypes of hepatocellular adenoma: correlation with MRI findings. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199:341-8.
20. Jang HJ, Yu H, Kim TK. Imaging of focal liver lesions. *Semin Roentgenol* 2009;44:266-82.
21. Katabathina VS, Menias CO, Shanbhogue AK et al. Genetics and imaging of hepatocellular adenomas: 2011 update. *Radiographics* 2011;31:1529-43.
22. Grazioli L, Morana G, Kirchin MA et al. Accurate differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatic adenoma at gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging: prospective study. *Radiology* 2005;236:166-77.
23. Bieze M, van den Esschert JW, Nio CY et al. Diagnostic accuracy of MRI in differentiating hepatocellular adenoma from focal nodular hyperplasia: prospective study of the additional value of gadoxetate disodium. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199:26-34.
24. Sempoux C, Chang C, Gouw A et al. Benign hepatocellular nodules: what have we learned using the patho-molecular classification. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37:322-7.
25. Vetelainen R, Erdogan D, de Graaf W et al. Liver adenomatosis: re-evaluation of aetiology and management. *Liver Int* 2008;28:499-508.
26. Erdogan D, van Delden OM, Busch OR et al. Selective transcatheter arterial embolization for treatment of bleeding complications or reduction of tumor mass of hepatocellular adenomas. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30:1252-8.
27. Stoot JH, van der Linden E, Terpstra OT et al. Life-saving therapy for haemorrhaging liver adenomas using selective arterial embolization. *Br J Surg* 2007;94:1249-53.