

Multimodale Bildgebung von hepatischen PEComen

Einleitung

Bei „Perivaskulären epitheloiden Zell-Tumoren“ (PEComen) handelt es sich um seltene mesenchymale Tumoren, ausgehend vom perivaskulären, glattmuskulären Zellen mit epitheloidem Ursprung [Kanazawa A et al. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 12]. Die genaue Ätiologie von PEComen ist nicht vollständig bekannt, jedoch ist eine Assoziation mit Tuberöser Sklerose (TS) bekannt. Sie sind der Familie der mesenchymalen Neoplasien zuzuordnen. Zu den Unterformen der PEComen gehören u. a. Angiomyolipome, Lymphangioliomyomatose (LAM), sowie PEComa-NOS und klarzellige pulmonale Tumoren (CCST) [Ameurtesse H et al. *Diagn Pathol* 2014; 9: 149]. Die WHO definiert PEComen als „mesenchymale Tumoren, histologisch und immunhistochemisch aus perivaskulären epitheloiden Zellen bestehend“ [Celik H et al. *Turk Patoloji Derg* 2014; 1–5]. Die Tumoren leiten sich aus perivaskulären Zellen und Zellen von Gefäßwänden ab. Die Primärlokalisationen können vielfältig sein und von Retroperitoneum, inneren Genitalien (u. a. Endometrium, Cervix, Vagina) über Lunge, Niere oder Gastrointestinaltrakt ausgehen. Primärmanifestationen der Leber sind eine Rarität und nur vereinzelt in der Literatur beschrieben, die 1. davon 2000 von Yamasaki et al. [*Histopathology* 2000; 36: 451–456].

Klinik

Klinisch handelt es sich bei PEComen oftmals um Zufallsbefunde. Die Patienten sind in der Regel asymptomatisch, die Laborparameter einschließlich der Leberwerte und Tumormarker (wie z. B. Alpha-Fetoprotein) unauffällig. Bei Manifestationen der Leber ist eine Oberbauchbetonte Schmerzsymptomatik möglich. Eine krankheitsspezifische Stadieneinteilung für PEComen gibt es aktuell nicht, die klinisch verwendete Einteilung orientiert sich an der Einteilung der Weichgewebssarkome. Eine Metastasierung ist bei einem malignen Verlauf möglich und kann Lymphknoten, Lunge und Knochen betreffen.

Genetik und Pathogenese

Eine Assoziation mit TSC und damit verbundenen Angiomyolipomen liegt laut Literatur bei 6–9%. Eine gemeinsame Inaktivierung der beiden Tumorsuppressorgene TSC 1 und TSC 2 bei TS ist als möglicher Zwischenschritt zur Entwicklung von PEComen bewiesen [Folpe AL, Kwiatkowski DJ. *Hum Pathol* 2010; 41: 1–15]. Diese Proteine regeln die Aktivität der mTOR-Kinase, sodass ein Verlust beider Tumorsuppressorgene zu einer unregulierten Aktivierung führt. Therapieansätze mit mTOR-Inhibitoren wie Sirolimus oder Temsirolimus zeigen bei einigen Patienten mit hepatischen Manifestationen eine partielle Remission [Bergamo F et al. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 46].

Meist wird die abschließende Diagnose nach histologischer Aufarbeitung durch biopsische Sicherung mittels Feinnadelbiopsie oder Laparoskopie gestellt. Wegweisend ist, dass es immunhistochemisch zu einer Koexpression von melanozytären (HMB-45 und /oder melan-A) und glatten Muskelzellmarkern (Actin und /oder Desmin) kommt (Abb. 1). In den meisten Fällen sind PEComen gegenüber Melanomen und klarzelligen Sarkomen aufgrund ihrer starken S-100 Expression und ihren Muskelzellmarkern sicher abgrenzbar. Histologisch müssen gastrointestinale Strumatumoren (GIST) abgegrenzt werden, die ebenfalls ein spindelzelliges und epitheloides Erscheinungsbild zeigen können. Eine Abgrenzung gegenüber Angiomyolipomen ist durch die fehlenden Fettzellen (Adipozyten) möglich.

Differenzialdiagnostik

Differenzialdiagnostische Abwägungen sind meist schwierig. Aufgrund der Seltenheit werden PEComen meist nicht bei Raumforderungen der Leber bedacht. Es werden meist zunächst leberreife Tumoren wie z. B. ein hepatozelluläres Karzinom, aber auch fokale noduläre Hyperplasien (FNH) in Betracht gezogen. Bei einer abweichenden Bildgebung einer solitären Leberraumforderung in mehrerer Modali-

täten muss immer an ein mögliches PEComen gedacht werden. Hierbei ist auf die fehlenden Stigmata der Leberzirrhose bei PEComen zu achten. Ferner muss bei der bildmorphologisch starken Vaskularisierung immer eine Metastase eines malignen Melanoms bedacht werden.

Ist die Diagnose eines PEComens gesichert, empfehlen Folpe et al. eine Klassifizierung in gutartig, potenziell maligne und maligne [Am J Surg Pathol 2005; 29: 1558–

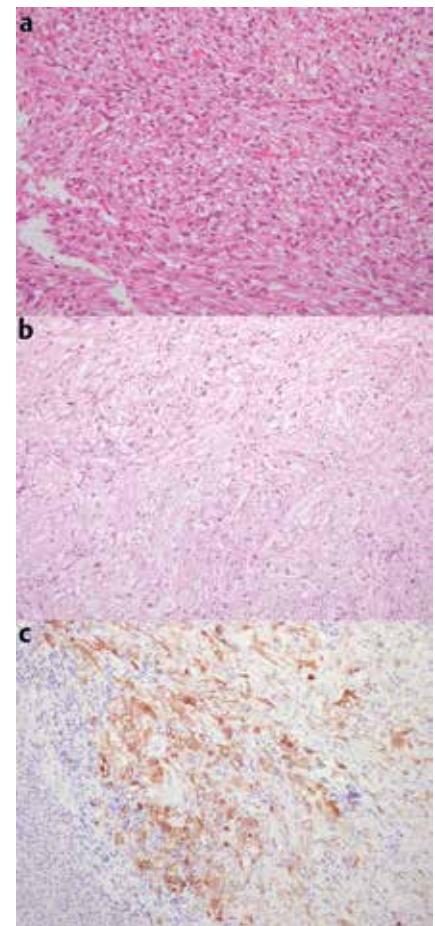


Abb. 1 a-c Histologische und immunhistochemische Bilder eines hepatischen PEComens. Histologisch weisen PEComen heterogene Muster auf (stromareich und kompakt mit anteilsmäßig geringerer hellzelliger epitheloider Komponente [H&E100, a] bzw. dominantes hellzelliges und faserärmeres Strukturmodell [H&E100, b]). Die quantitativ unterschiedlich entwickelte klarzellige Komponente von PEComen exprimiert die melanozytären Marker HMB45 [c] und MelanA.



Abb. 2 a-b In der B-Mode-Sonografie (a) kommt das PECOM als leicht heterogene, vorwiegend hypoechogene Läsion zur Darstellung. Im Farbdoppler lassen sich lediglich punktuelle, randliche Flussignale erkennen. In der CEUS (b) zeigt sich eine deutliche Arterialisierung (nicht gezeigt) sowie ein rasches KM-Auswaschen.



Abb. 3 a-b Axiale Leber-CECT in der arteriellen (a) und portal-venösen Phase (b). Das PECOM kommt arterialisiert zur Darstellung (großer Pfeil). Eine Abgrenzung zu einer FNH (kleiner Pfeil, in diesem Fall koexistierend) ist schwierig.



Abb. 4 Axiale Leber-CECT. In der portal-venösen Phase erscheint das PECOM hypodens zum Lebergewebe als Ausdruck einer schnellen KM-Auswaschung.

1575]. Als Kriterien für eine maligne Genese werden Tumorgröße (>5 cm), eine hohe Mitoserate (1/50 hpf (high power field)), Nekrosen, erhöhte Zellkernzahl und invasives Wachstum genannt, jedoch sind diese Kriterien nicht auf jede Manifestationsform anwendbar. Es sind keine diagnostisch wegweisenden Blutbildveränderungen oder Tumormarker bekannt.

Bildgebung

Es gibt zahlreiche Möglichkeiten zur Bildgebung von PECOMen, die sich allesamt

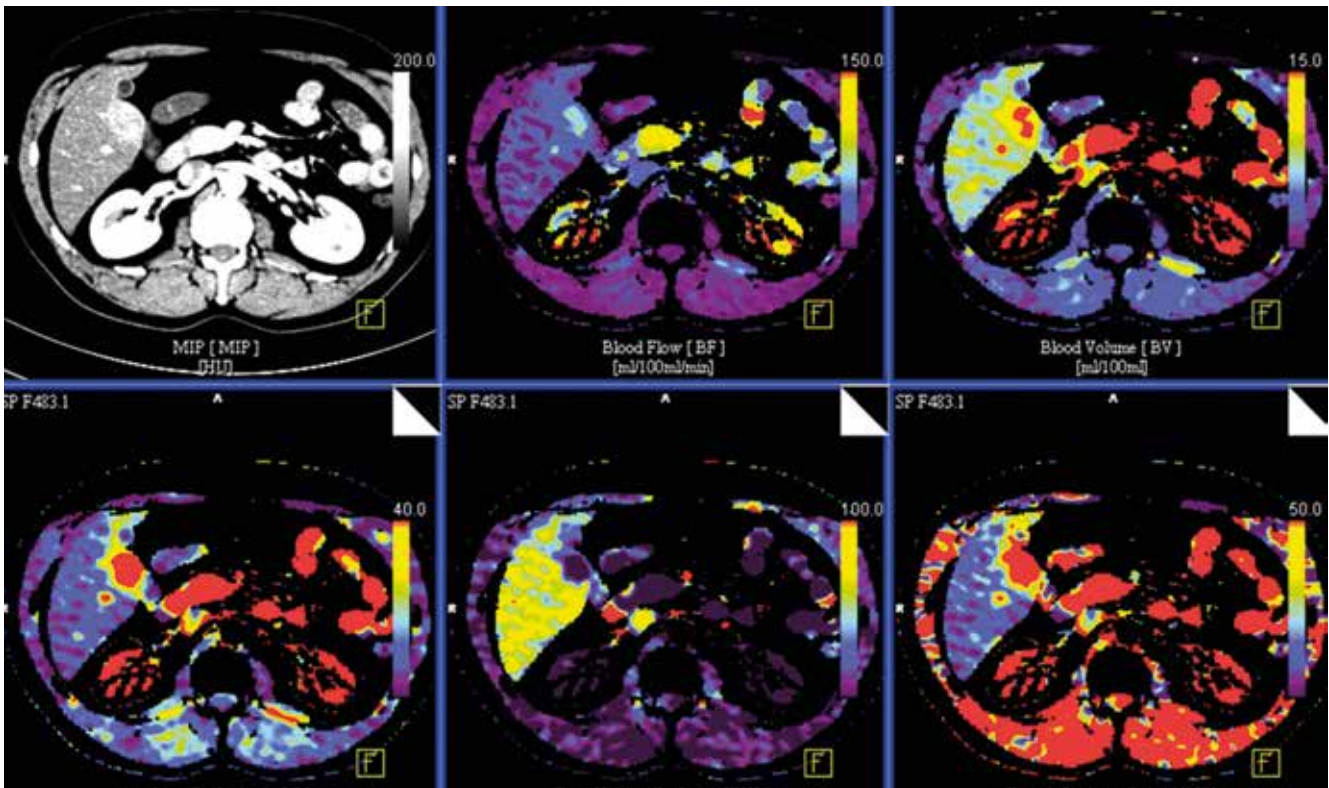


Abb. 5 In der VPCT zeigt sich ein erhöhter Blutfluss und ein erhöhtes Blutvolumen im PECOM. Zugleich erweist sich das PECOM als ausschließlich arterialisiert mit einem 100% hepatischen Perfusionsindex (HPI) und einem entsprechenden Defektbild in der portal-venösen Leberperfusionsdarstellung (PVP).

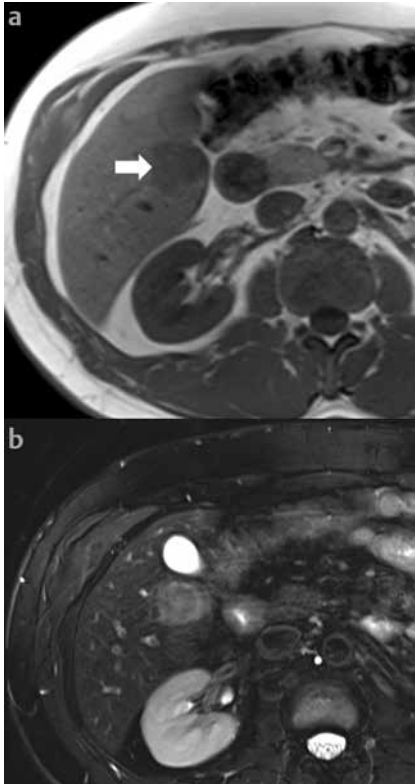


Abb. 6 a-b Axiale Leber-MRT. T1-gewichtet (a) sowie T2-gewichtet (b). Das PECOM stellt sich T1w-hypo- (Pfeil), T2w-hyperintens zum Leberparenchym dar.

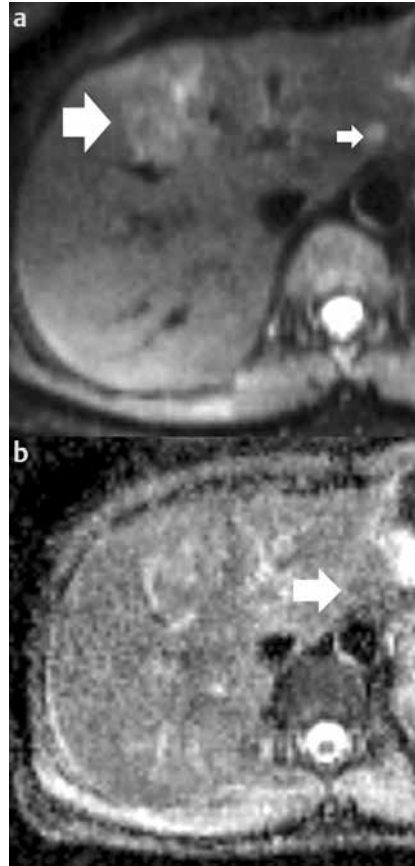


Abb. 7 a-b Die zu **Abb. 9** korrespondierende DWI- (a) und die dazugehörige ADC-Aufnahme (b) weisen eine eingeschränkte Wasserdiffusion des PECOMS (Pfeil, b) nicht jedoch der FNH auf.

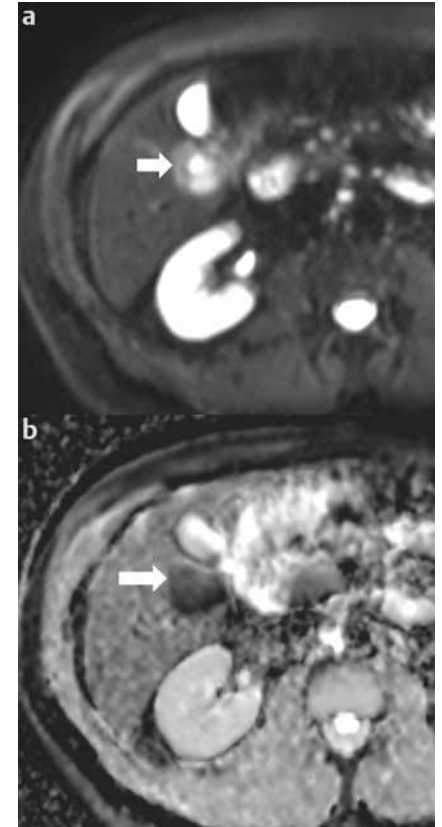


Abb. 8 a-b Kräftige Diffusionsseinschränkung des PECOMS (Pfeil) im Lebersegment 6.

gegenseitig ergänzen. Meist sind PECome perivaskulär angeordnet mit radiären Ausläufern zu und um die anliegenden Gefäße. Meist findet die Primärdiagnostik mittels Sonografie statt, aufgrund des hohen Verbreitungsgrads und der einfachen Verfügbarkeit. Hier imponiert der Tumor als inhomogene, echoarme bis isoechogene Raumforderung mit teils unscharf abgrenzbarem Randsaum (◉ **Abb. 2 a**). Die Dopplersonografie zeigt eine starke randliche Vaskularisierung. In der kontrastverstärkten Sonografie (CEUS) zeigen PECome eine deutliche Gefäßmehrzeichnung radiär betont mit einem raschen früharteriellen Anfluten und einer schnellen venösen Drainage (◉ **Abb. 2 b**).

In der Computertomografie, die sich meist als diagnostische Maßnahme anschließt, imponieren PECome als hypodense, randlich arterialisierbare Läsionen (◉ **Abb. 3**). Generell ist eine deutliche Arterialisierung der PECOMS zu erkennen (◉ **Abb. 4**). Die Abgrenzung zum restlichen Lebergewebe ist scharf abgrenzbar. Die Perfusions-CT zeigt die deutliche Hypervaskularisierung

von PEComen mit einer ausschließlich arteriellen Versorgung (◉ **Abb. 5**).

In der MRT-Untersuchung kommen PECome hypointens in der T1-Wichtung (◉ **Abb. 6a**) und stark hyperintens in der T2-Wichtung zur Darstellung (◉ **Abb. 6b**). Eine out-of-phase-Wichtung ist nicht wegweisend, aufgrund des geringen Fettanteils des Tumors, sodass es zu keiner signifikanten Änderung kommt. Dies ist diagnostisch relevant, da so eine Abgrenzung zu möglichen Angiomyolipomen möglich ist. Es zeigt sich wie in der Sonografie und der kontrastangehobenen CT eine randliche Hyperperfusion. In der funktionellen Bildgebung der diffusionsgewichteten Sequenzen zeigt sich eine unterschiedlich stark ausgeprägte Diffusionsseinschränkung (◉ **Abb. 7, 8**) in Abhängigkeit von dem histologischen Subtyp der vorliegt, sodass ein großes Spektrum an Variabilität vorliegt (◉ **Abb. 9, 10**). Die PECome nehmen kein hepato-spezifisches Kontrastmittel auf und sind dadurch sicher gegenüber einer möglichen FNH abgrenzbar (◉ **Abb. 11**). In einzelnen Fallbe-

richten ist keine Traceranreicherung in der ^{18}F -FDG-PET/CT bei PEComen beschrieben.

Therapie

Ein Großteil der PECome zeigt einen milden Verlauf. Maligne Verläufe sind bekannt mit invasivem Wachstum und möglicher Fernmetastasierung. Ein dezidiertes Therapieverfahren bei hepatischen PEComen ist nicht festgelegt, eine operative Therapie wird bevorzugt aufgrund des Risikos einer malignen Entartung. Vor allem bei großen hepatischen Manifestationen ist ein tumorfreier Absetzungsrand relevant. Insgesamt sind Lokalrezidive möglich, jedoch ebenfalls selten. Neoadjuvante Radiochemotherapie ist von therapeutischem Nutzen, kann jedoch alleine kein vollständiges Therapieansprechen erzielen. Erste Therapieansätze mit mTOR-Inhibitoren zeigen bei einigen Patienten mit hepatischen Manifestationen eine partielle Remission.

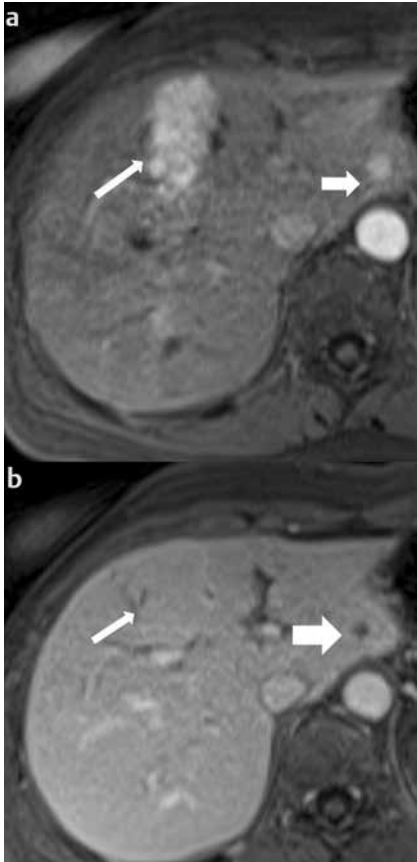


Abb. 9 a-b Axiale T1-gewichtete fettgesättigte post-Gd-Aufnahmen in der arteriellen (a) und portalvenösen (b) Phase zeigen ein ähnliches KM-Verhalten wie in **Abb. 3**. In der Spätphase post-Gd, nach Gabe von einem hepatozellulären KM isointense Darstellung der FNH (kleiner Pfeil) zum umgebenden Leberparenchym nicht jedoch auch in dem kleineren PECO (großer Pfeil).

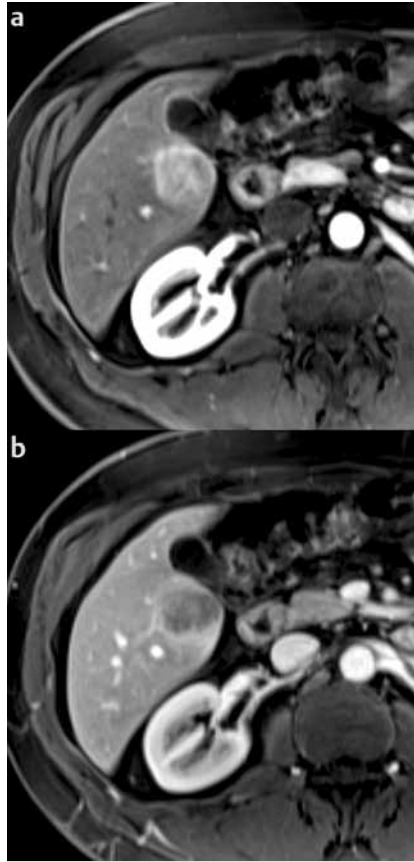


Abb. 10 a-b Axiale Leber-MRT. T1-gewichtet fettgesättigt post-Gd mit Darstellung eines PECOMs in der arteriellen (a) und portal-venösen (b) Phase. Nachweis eines typischen KM-Verhaltens (positives wash-in / wash-out Phänomen).

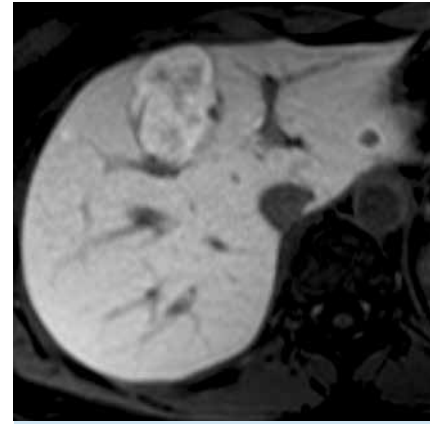


Abb. 11 Axiale Leber-MRT. T1w post-Gd (Spätphase) nach IV-Gabe von hepatozellulärem Kontrastmittel. Nachweis eines typischen KM-Poolings in der FNH nicht jedoch im PECO.

Zusammenfassung

PEComs sind eine Seltenheit, insbesondere die hepatischen Primärmanifestationen. Die Diagnose kann unter Berücksichtigung multimodaler Bildgebung sichergestellt werden und ist bei solitären Lebertumoren zu berücksichtigen. Die Therapie der Wahl stellt bei der Gefahr einer Entartung ein chirurgisches Vorgehen dar. Es gibt erste Therapieansätze mit mTOR-Inhibitoren bei einigen Patienten mit hepatischen Manifestationen.

C. Kloth, B. Boozari, H. Bösmüller, M. Haap, M. Horger; Tübingen