

PATHOLOGIE der LEBER III.

Andras Kiss dr. med., D.Sc.

Semmelweis Universität,
Budapest
II. Institut für Pathologie

den 20. Februar 2017

Extrahepatische Gallenwege und Gallenblase

- **Entwicklungsfehler: Gallengangsatresie:**
Angeborener Verschluss der Gallenwege: Stauungs-
ikterus, biliäre Zirrhose
- **Hypoplasie der extrahepatischen Gallengänge:**
englumige Gänge aber die Lichtung ist erhalten.
- **Gallengangsektasie: Choledochuszysten. zystisch**
Erweiterte Gallengänge.

Akute Cholezystitis und Cholangitis

Frauen über 40 Jahre, Adipositas, Diabetes und Gravidität.

Cholezystitis: es entsteht in 95 % durch eine mechanische Abflussstörung. Andere Ursachen: Sepsis, schweres Trauma, Salmonella Typhii Infektionen
Eitrige Cholangitis: E. Coli, Enterobakterien, Enterokokken,
englumige Gänge aber die Lichtung ist erhalten.

Entzündung der extrahepatischen Gallenwege:

Extrahepatische Cholangitis: durch Abflussbehinderung und Besiedlung mit Bakterien: ERCP !! , Papillotomie !! Parasiten: Spulwurm, Ascaris lumbricoides

Akute Cholezystitis und Cholangitis

Gallenblase ist vergrößert, Serosa ist gerötet, die Wand ist ödematös verdickt. Fibrinöse Exsudat an der Serosa.

Serofibrinös, ulzerös (Entzündungsinfiltrat) oder gangränös-nekrotisierend (Wandnekrose nach Gefäßverschluss) .

Gallenkolik in der Anamnese: nach dem Essen

CHARCOT Trias: persistierender Schmerz im rechten Oberbauch, Fieber, Ikterus + Leukozytose

Differenzialdiagnose: Magengeschwür

Komplikationen: Empyem (40 %) , Perforation, Fistelbildung, Peritonitis, Sepsis, und Pankreatitis !!!

Chronische Cholezystitis

Gallensteine sind die Hauptursache für chronische Cholezystitis, die 3-8mal häufiger vorkommt als die Akute Form.

**Die Gallenblasewand ist verdickt, starr und zeigt eine atrophische (mit Denudation) oder hyperplastische Schleimhaut. Bei bakterieller Besiedlung: Ulzerationen
Im Lumen: Steine oder Gries.**

Alle Wandschichten zeigen chronische Entzündungs-Infiltrate.

Bei Abflussstörung: Gallenblasehydrops

**Entzündliche Schrumpfung und Verkalkung der Wand:
Porzellangallenblase !!**

Therapie: Cholezystektomie (Laparoskopie !!)

Cholelithiasis

Frauen sind häufiger betroffen !

Risikofaktor: Adipositas, Schwangerschaft

5 F (female, forty, fat, fertile, fair (hellhäutig))

Missverhältnis zwischen Cholesterin↑, Bilirubin↑, Gallensalzen↓ und Lecithin ↓ und die Mucinproduktion der Gallengangsepithelien, die das Cholesterin zum Ausfällen bringen. Hypomotilität der Gallenblase.

Häufigste Steine: Cholesterinsteine, gelbe Farbe, weich, Cholesteringehalt über 50 % !

Pigmentsteine: multipel, kleiner als 1 cm,

Unkonjugierter Bilirubingehalt: braune-schwarze Farbe

Braune Pigmentsteine: häufiger in den intra- und extrahepatischen Gallengängen als in der Gallenblase, mit bakterieller Cholangitis assoziiert (E. coli)

Cholelithiasis

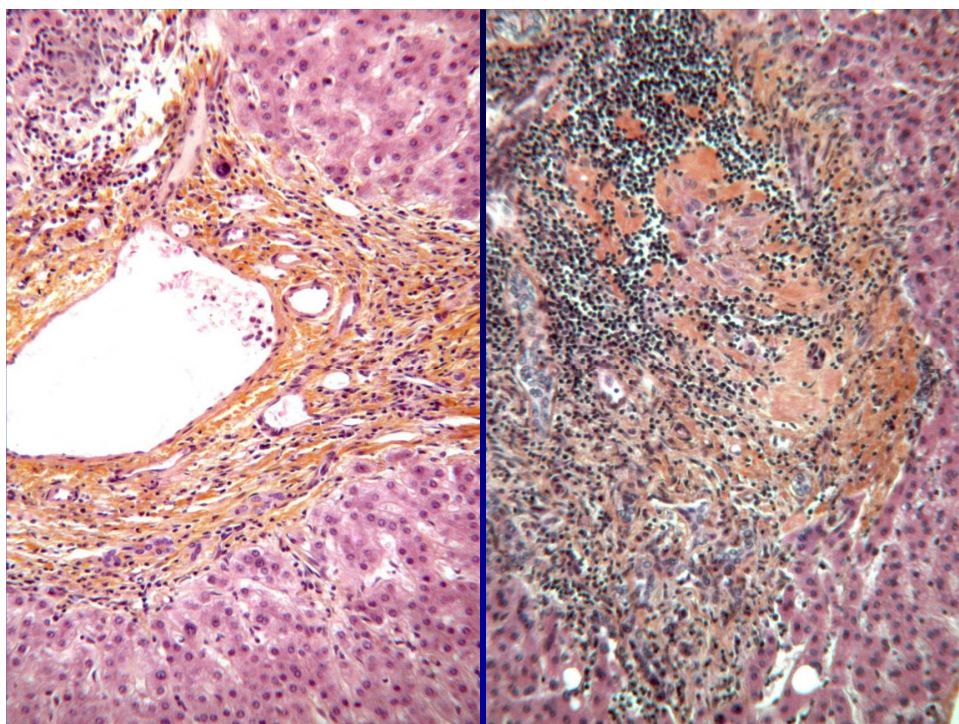
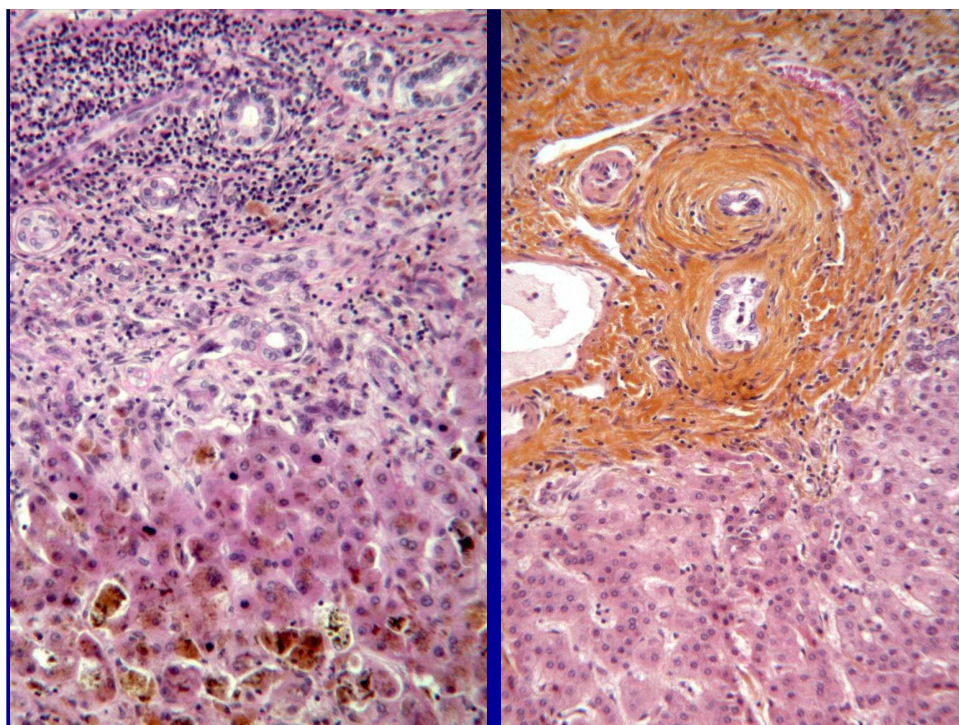
**Oftmal asymptomatischer Verlauf !
Verlegung eines extrahepatischen Gallenganges durch
Einen Stein: Gallenkolik ! Krampfartige Schmerzen !**

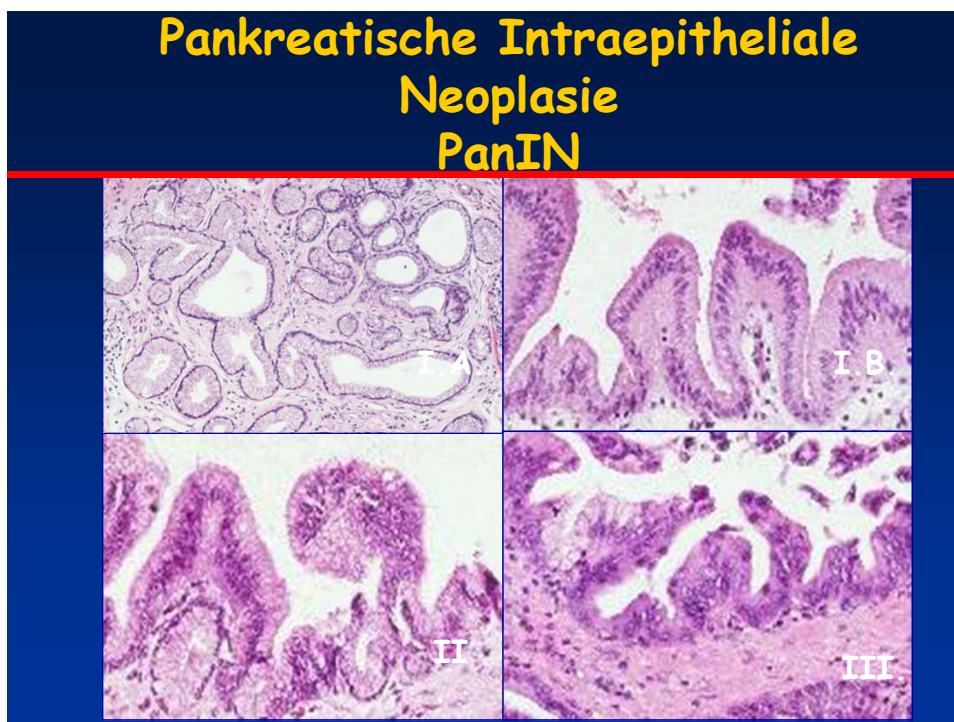
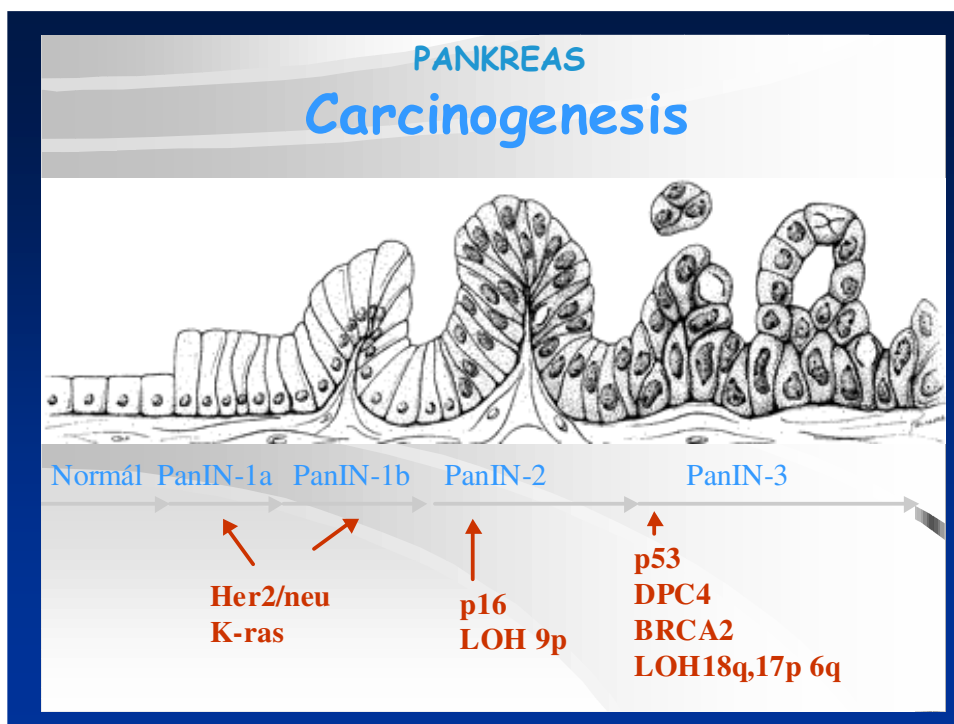
**Komplikationen: eine Cholezystitis, einer Gallenblasen-
hydrops, (Mukozele), einer Gallensteinileus, eine
Pankreatitis und eine biliäre Zirrhose**

PSC

- **Stadium I.: periduktuläre Entzündung und Fibrose in den Portalfelder. Gallengänge sind normal !!**
- **Stadium II.: Motenfrassnekrosen, Fibrose um die Gallengänge, Fibröse Septen in dem Parenchym. subkapsulär !!**
- **Stadium III.: sekundär biliäre Zirrhose mit schwerer Hyperbilirubinämie und Hypercholesterinämie**
- **Überlebenszeit im Durchschnitt: 6 Jahre
10 % der Patienten entwickeln Chlonagiokarzinom**

LEBERTRANSPLANTATION !!







Contents lists available at SciVerse ScienceDirect
Best Practice & Research Clinical
Gastroenterology



9

Precancerous lesions of the bil

Günter Klöppel^{a,*}, Volkan Adsay^b, Björn
Jörg Kleeff^c, Anna Melissa Schlitter^a, Il

^a Department of Pathology, TU Munich, Ismaningerstraße 22, 81675

^b Department of Pathology, Emory School of Medicine, Atlanta, USA

^c Department of Surgery, TU Munich, München, Germany

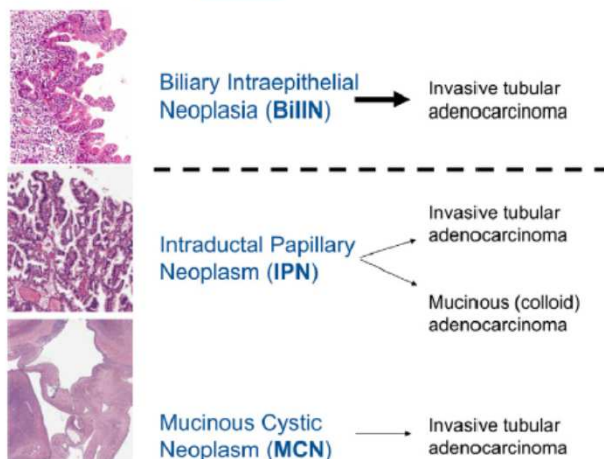


Fig. 1. Precursor lesions to biliary adenocarcinomas.

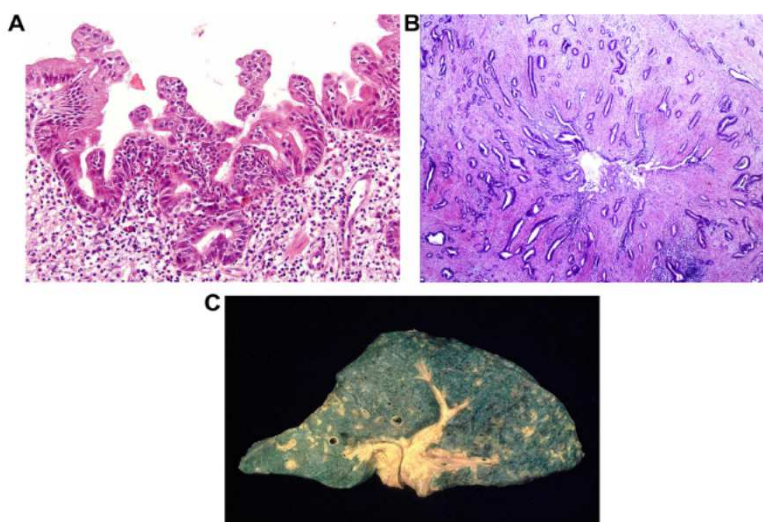


Fig. 2. Biliary intraepithelial neoplasia (BilIN) and invasive bile duct carcinoma: A. BilIN-grade 3 (high grade dysplasia). B. Bile duct cross section with invasive tubular adenocarcinoma. C. Bile duct adenocarcinoma of the liver hilus with jaundice of the liver ('Klatskin tumor').

Practice Points:

- There are two main types of precursor lesions in the biliary tree: non tumour-forming (flat lesions, BilIN) and tumour-forming (tubulo-papillary; IPNB, IAPN, ICPN). Only tumour-forming precursors are clinically detectable.
- Tubulo-papillary precursor lesions display different histological subtypes (intestinal, pancreatobiliary, gastric and oncocytic). In contrast to pancreatic IPMN, a prognostic relevance of the histological subtypes has not yet been established.
- Classical tubular adenocarcinoma of the bile ducts originates from BilIN.
- tubulo-papillary lesions can be non-invasive or associated with invasive carcinoma, usually of tubular type, although other subtypes (e.g. mucinous) may be encountered.
- Non-invasive tubulo-papillary precursor lesions are cured by surgical resection. Follow-up, however, is needed for early detection of recurrences due to metachronous multifocality.
- In some series cholangiocarcinomas originating from tubulo-papillary precursors have been shown to bear a better prognosis than those deriving from BilINs.

Research Agenda:

- The prognostic relevance of histological subtypes of tubulo-papillary precursors has to be determined in large series.
- A systematic characterization of the adenoma-carcinoma sequence of biliary precursors is needed to identify relevant biomarkers for patients' stratification and risk assessment.

Int J Clin Exp Pathol 2014;7(6):3112-3122
www.ijcep.com / ISSN:1936-2625/IJCEP0000497

Original Article

Clinicopathological characterization of so-called “cholangiocarcinoma with intraductal papillary growth” with respect to “intraductal papillary neoplasm of bile duct (IPNB)”

Yasuni Nakanuma^{1,2}, Yasunori Sato¹, Hidenori Ojima³, Yae Kanai³, Shinji Shun-ichi Ariizumi⁴, Toru Furukawa⁵, Hiroki Hayashi⁷, Michiaki Unno⁷, Tetsion of Intractable Hepatobiliary Diseases Study Group of Japan (Chairman)

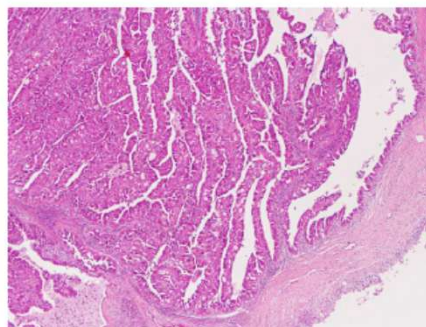
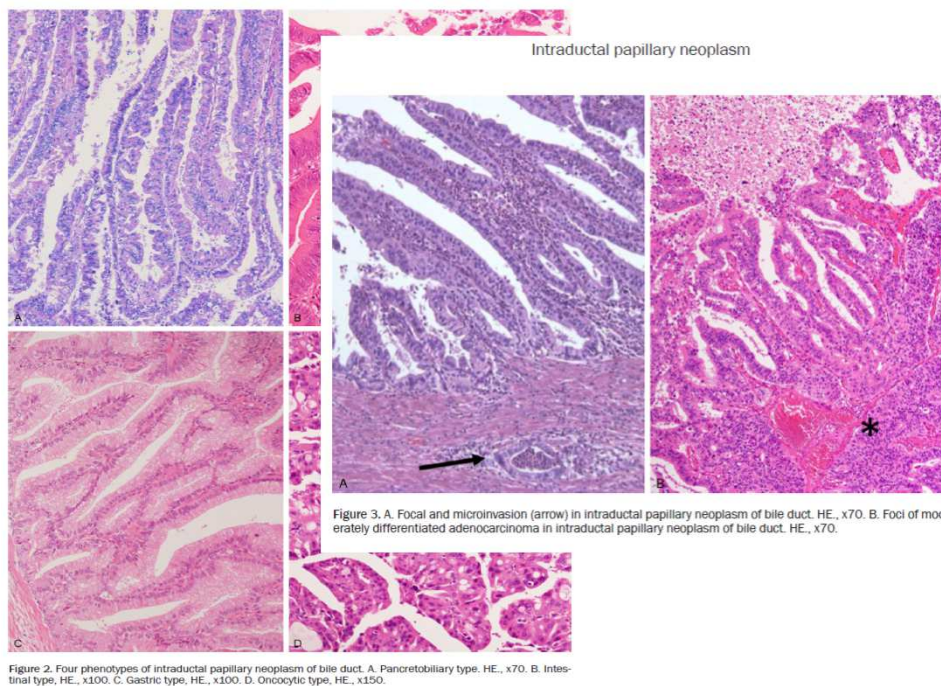


Figure 1. Intraductal papillary neoplasm of the intra-hepatic large bile duct of the left lobe. HE., x30.



Tumoren der Gallenwege und Gallenblase

intraheptisch, portalbereich oder extrahepatisch

Gallengangsadenom, gutartig: Cholangiom

Gallengangskarzinom, Adenokarzinom, bösartig:

Cholangiokarzinom

Tubulopapilläre Strukturen, Wandverdickungen

Extrahepatische tu.-n sind seltener als Gallenblasekarzinom

strenge Assoziation mit Colitis ulcerosa und Parasiten

(Clonorchis sinensis). Meistens sitzt der Tumor im

Ductus Choledochus. Tumor in dem Kranialen

Bereich des Ductus choled. Oder im Hepaticusgabel:

In Hepaticusgabel: früher KLATSKIN Tu. genannt

Tumoren der Gallenwege und Gallenblase

Gallenblasenkarzinom: am häufigsten ein infiltrierend
•wachsendes, gut differenziertes Adenokarzinom.

Frauen häufiger, chronische Cholezystitis, Cholelithiasis
Lymphogene Metastasierung erfolgt früh !! Es
erfolgt eine hämatogene Streuung und direkte Aus-
breitung (per continuitatem) in die Leber (Gallen-
blasebett).

Manifestation: spät – schlechte Prognose 5 Jahre
Überlebensrate ist unter 3 % !!

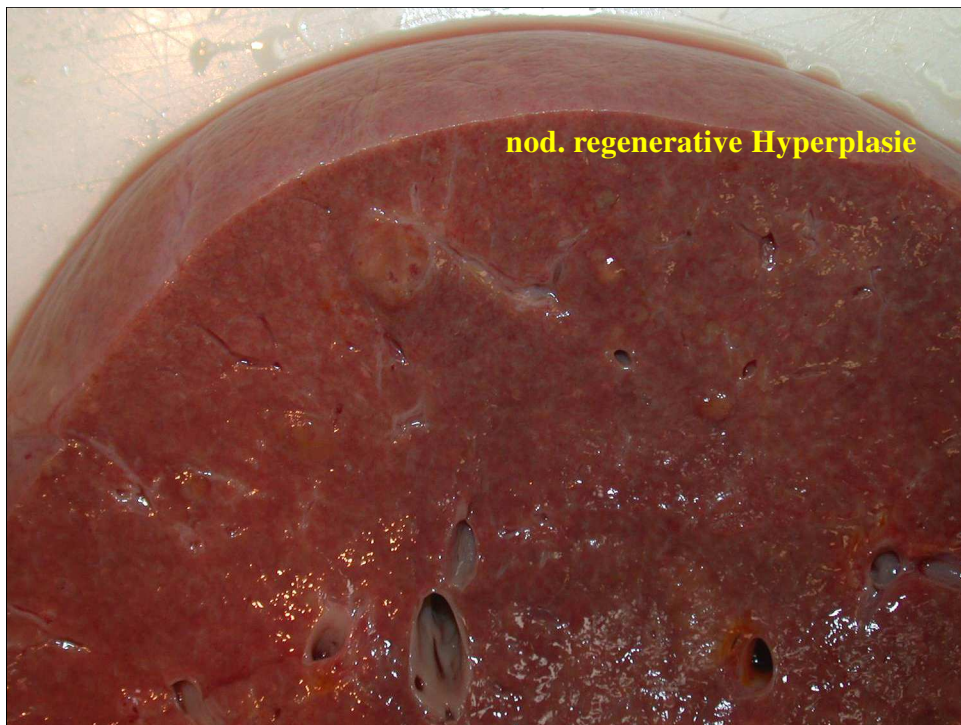
Papillenkarzinom: (von Papilla duodeni major –
Papilla Vateri oder vom Pankreaskopf oder vom Duodenum)
Es kann Blutungen, Cholangitis, Pankreatitis, Ikterus
verursachen . Prognose ist besser als Gallenblasekarz.

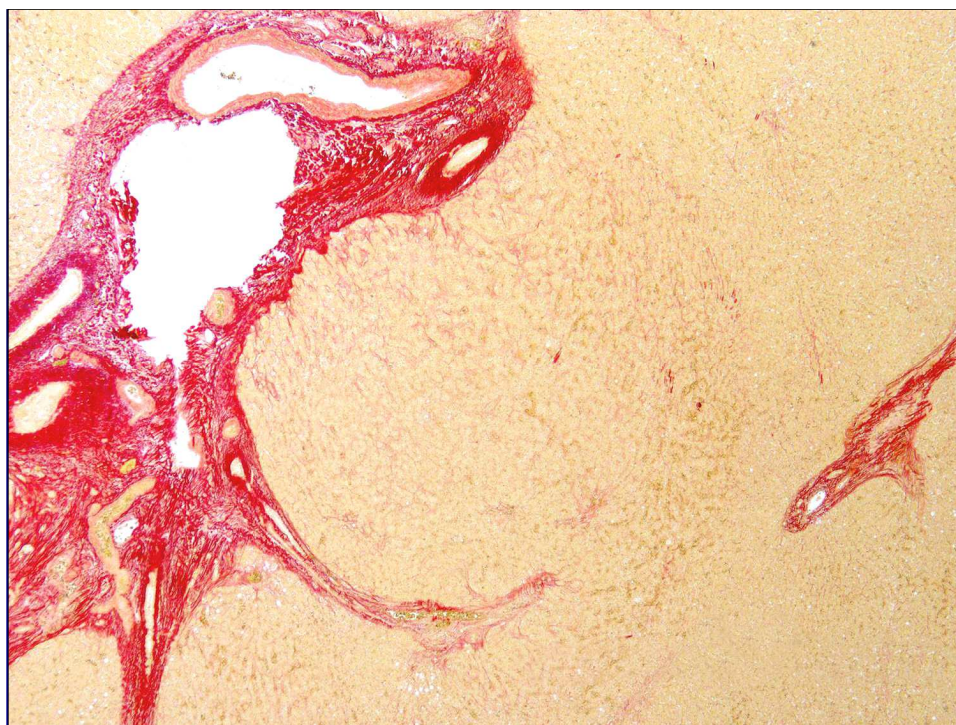


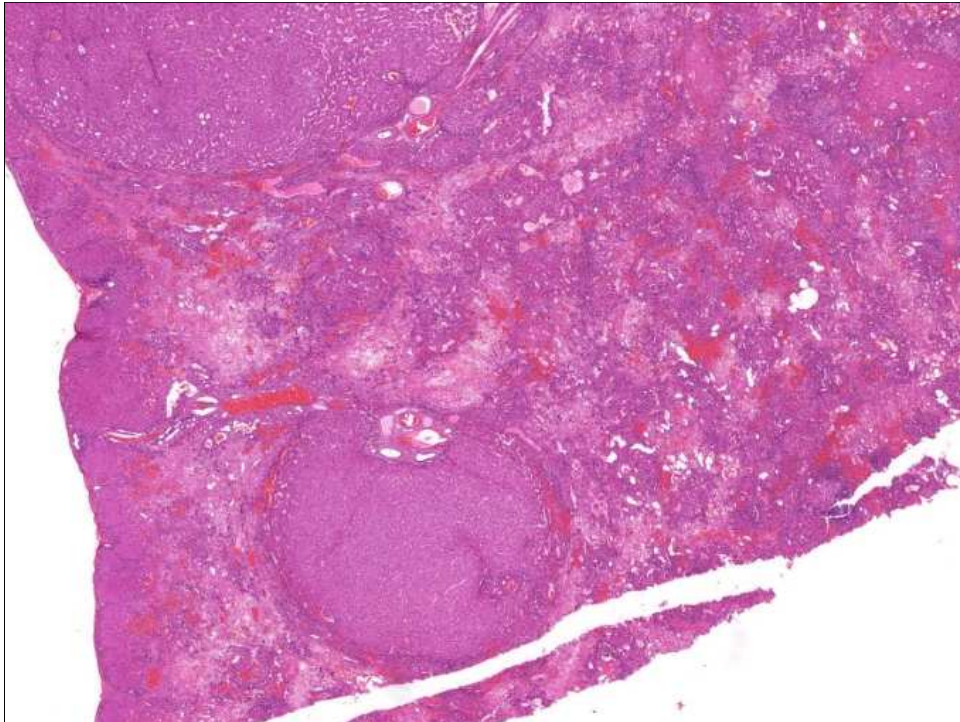


Tumoren der Gallenwege und Gallenblase

- **Cholangiokarzinom oder Hepatozelluläres Karzinom**
- **perihilares Cholangiozelluläres Karzinom**
- **Es liegt hilusnah oder peripher in den Lobuli**
meist bei Menschen über 60 Jahren
langsames Wachstum, aber frühe hämatogene und
lymphogene Metastasierung
- **Die Symptome treten spät auf**
- **Curvoisier-Zeichen** (Ikterus mit tastbarer schmerzloser
Gallenblase - Differenzialdiagnose: Pankreas Kopf Karzinom)
- **Wachstum: sklerosierend, in der Gallengangswand oder**
papillär







Gutartige Lebertumoren

- **Leberzelladenom**

Jüngere Frauen, eine Assoziation mit Kontrazeptiva, Scharf von dem gesunden Leber abgrenzbar, fehlende Sinusoiden, fehlende Portalfeldern, Zelltrabekel, die nicht Lobulär angeordnet sind.

- **Cholangiom: Gallengangsadenom: meist solitär, verzweigte Gallengänge, einreihiges Zylinderepithel**
Differenzialdiagnose: Von-Meyenburg Komplex

- **Kavernöses Hämangiom: HÄUFIGSTER BENIGNER TUMOR DER LEBER !!!**

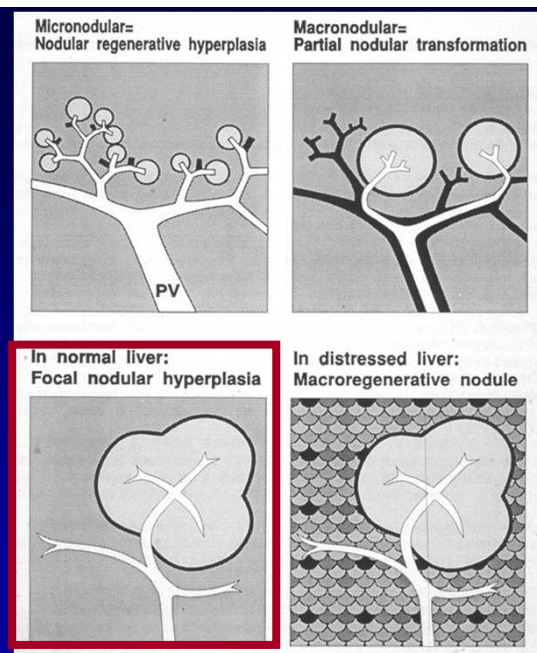
- **meist solitär, subkapsulär, grosse, mit Endothel Ausgekleidete Hohlräume. Neigung zu Blutungen, Abdominelle Symptomen, Thrombotisierung**

Gutartige Lebertumoren

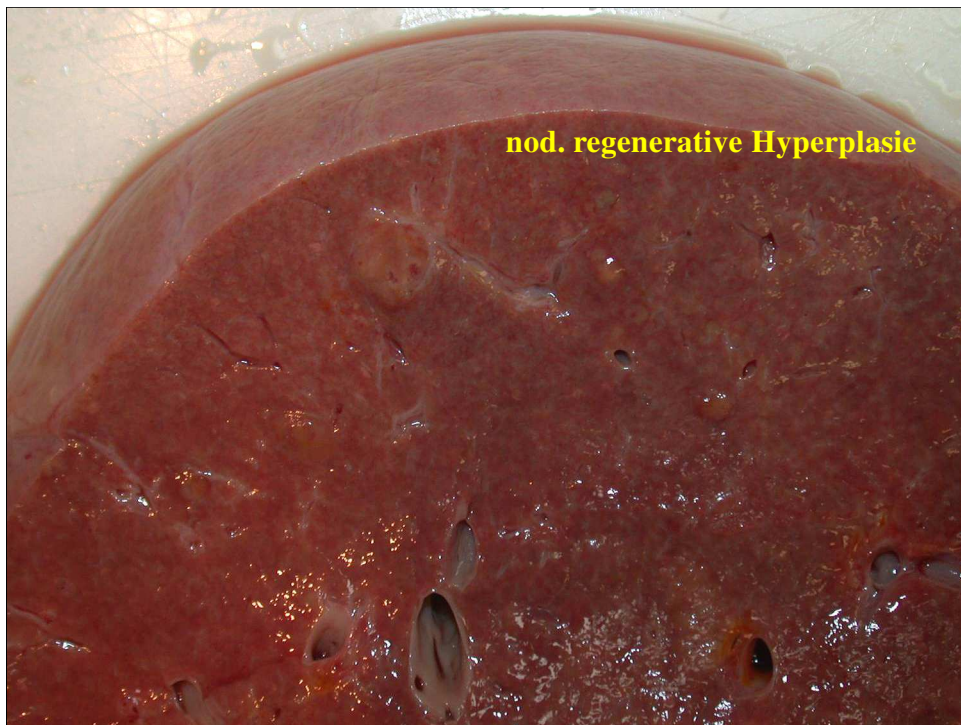
- Fokal-noduläre Hyperplasie (FNH)

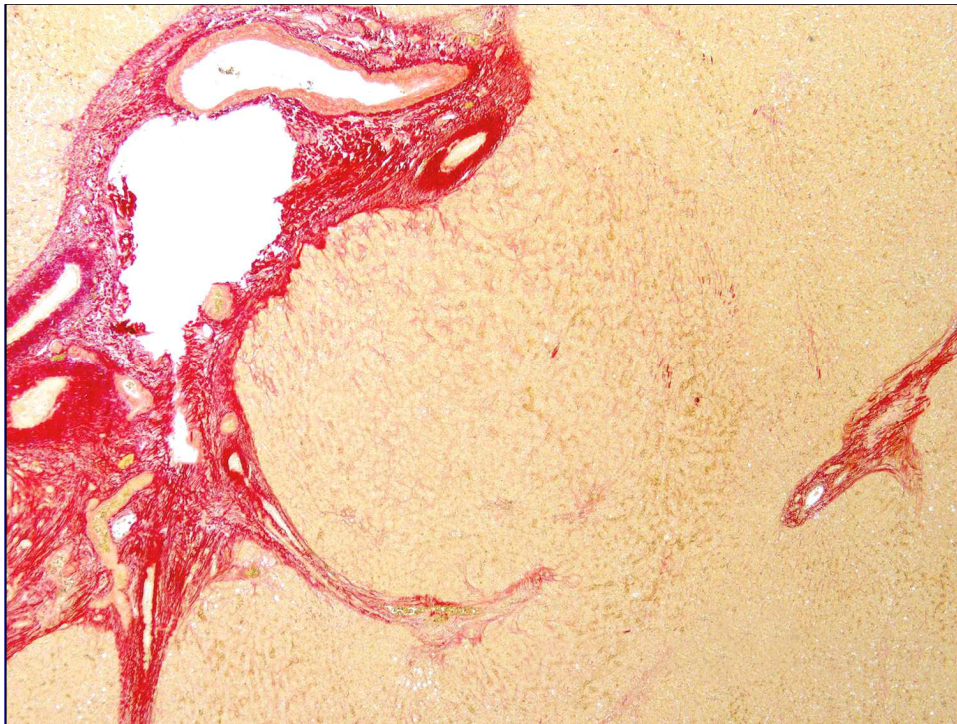
Tumorartige Hyperplasie: scharf abgegrenzt, zentrale, sternförmige Narbe, von der Bindegewebssepten Ausstrahlen. Keine Kapsel.

Die Septen sind lymphozytär infiltriert, die Lobuläre Architektur fehlt. Der Glykogen und Fettgehalt der Zellen ist erhöht. Farbe ist blass, eingeblutet oder fettig



mod. a. Wanless et al., *Hepatology* 1985, 5;1194
(Schirmacher 2006)





Fokale Nodulare Hyperplasie

Gut umgeschrieben

Keine Kapsel

Umliegende Leber ist NICHT
zirrhotisch

ZENTRALE NARBE

Vaskuläre Anomalien

Histologie:

Hepatozyten: "normal"

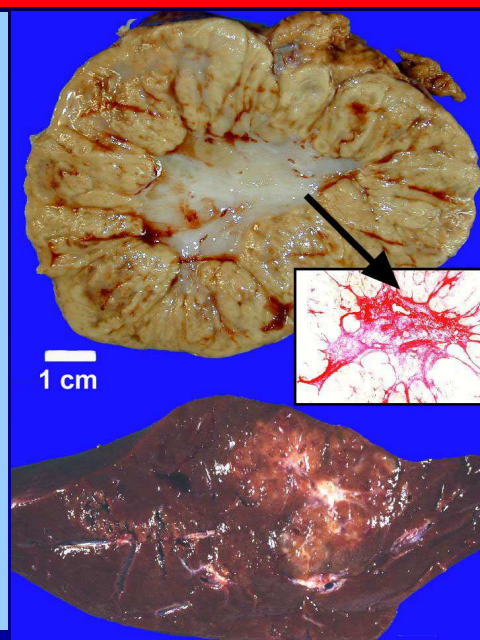
Gallengang Proliferation

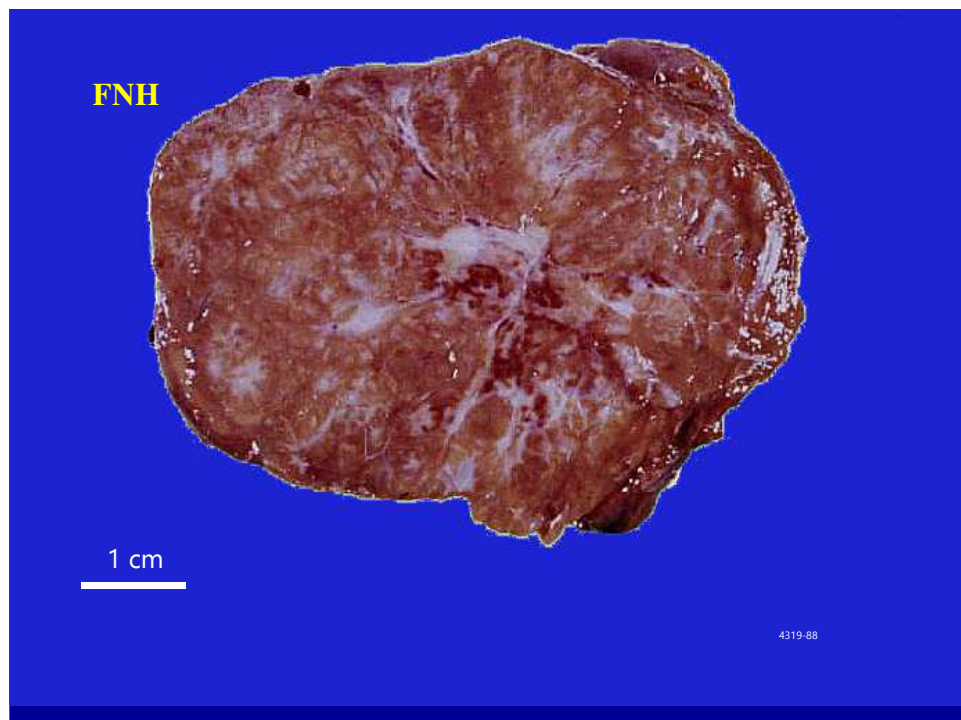
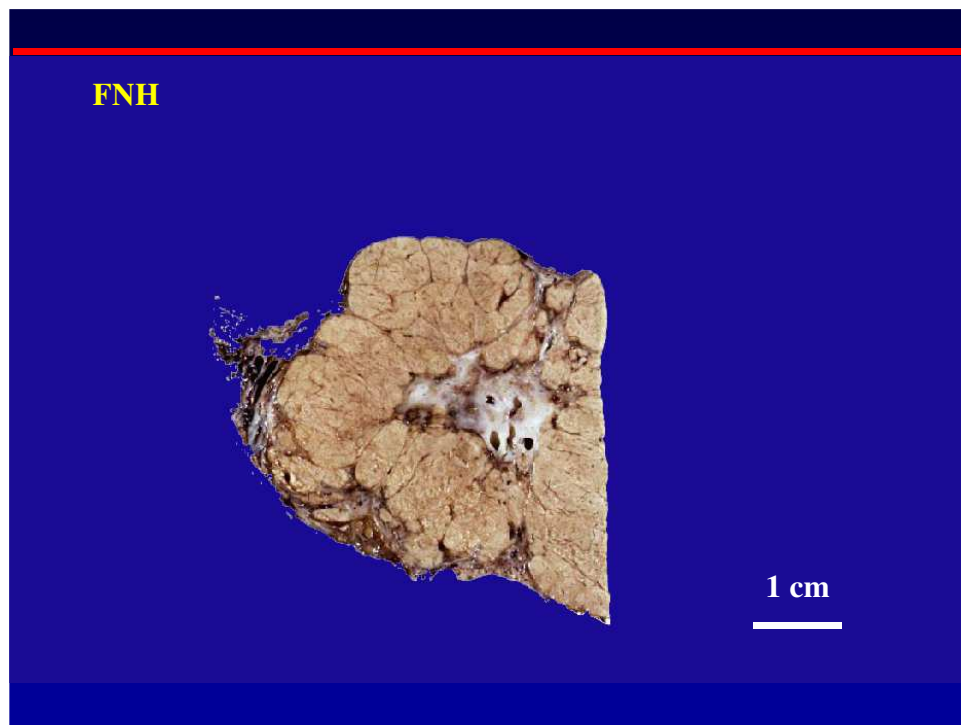
Hemorrhagie, Ruptur ist häufig
(?)

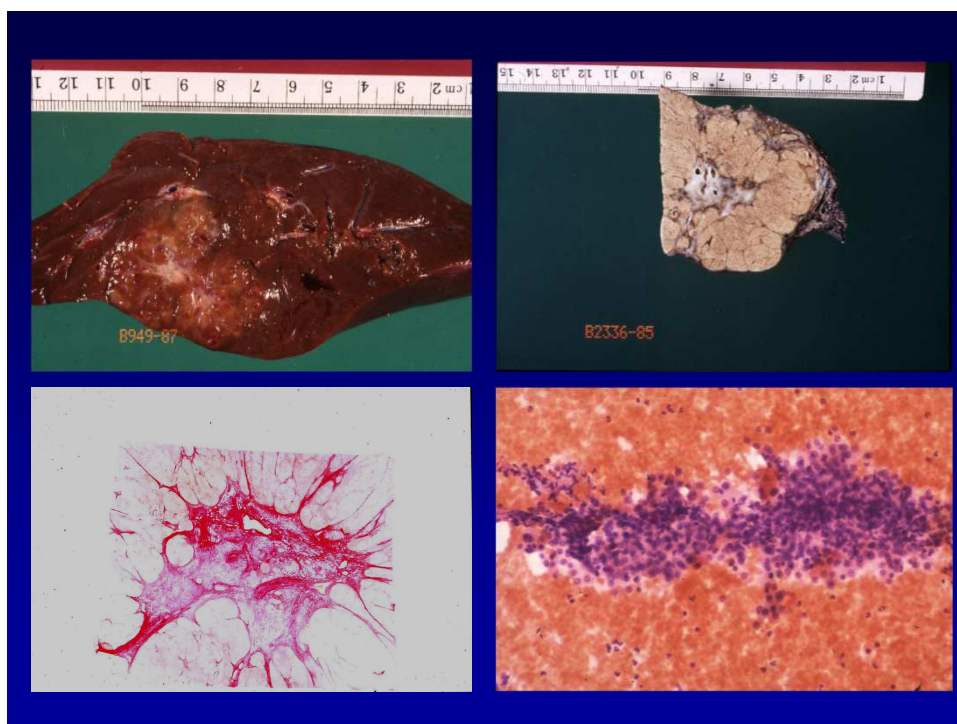
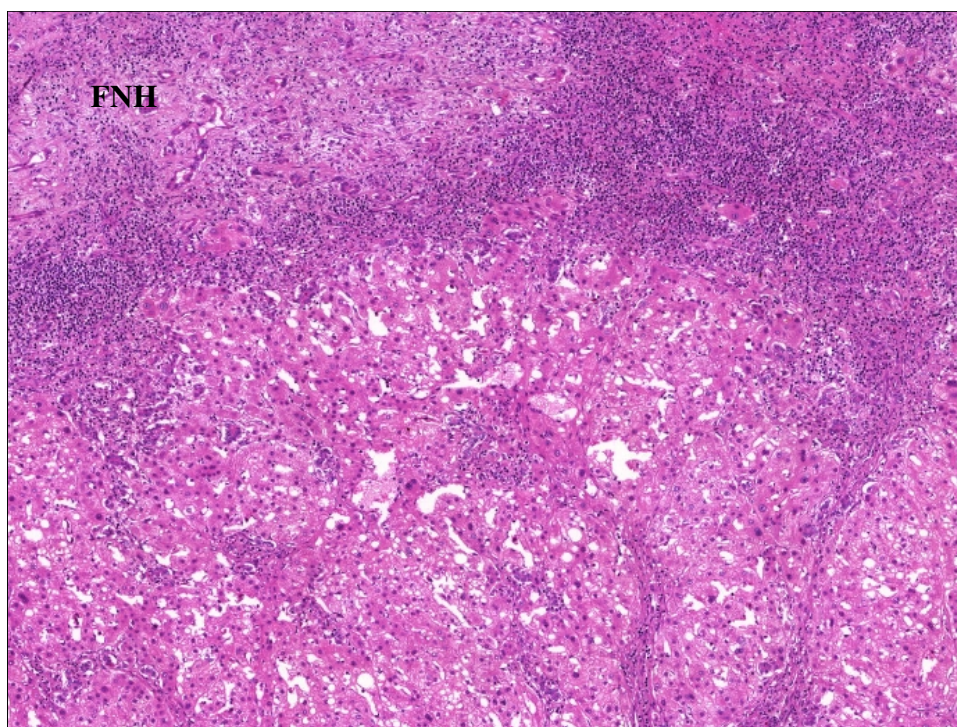
Solitar/multiplex

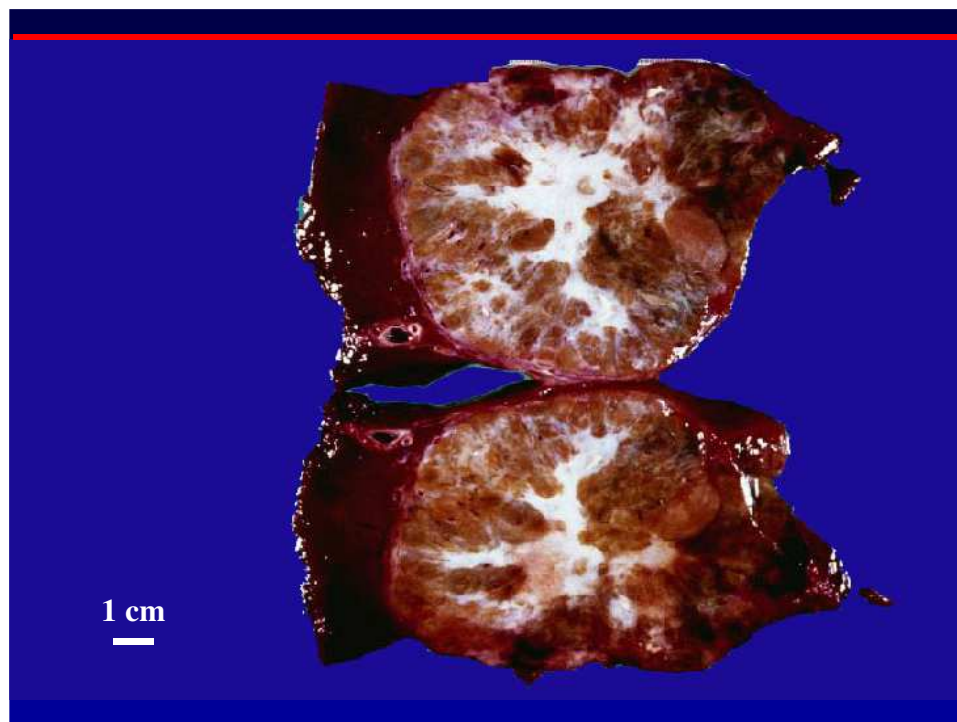
Es kann mit anderen
Lebertumoren vorkommen

Keine maligne Entartung









Formen der Fokale Nodulare Hyperplasie

- Klassisches Variant
- „Nicht klassische” Variante
 - Teleangiektatisches
 - Gemischtes hiperplastisches-adenomatöses
 - Cytologische Atypie

Wanless et al. Lancet 351:1251-2 1998

Paradis et al. Gastroenterology 126:1323-9, 2004

Bioulac-Sage et al. J.Hepatol. 46:521-527, 2007: „Bordeaux classification”

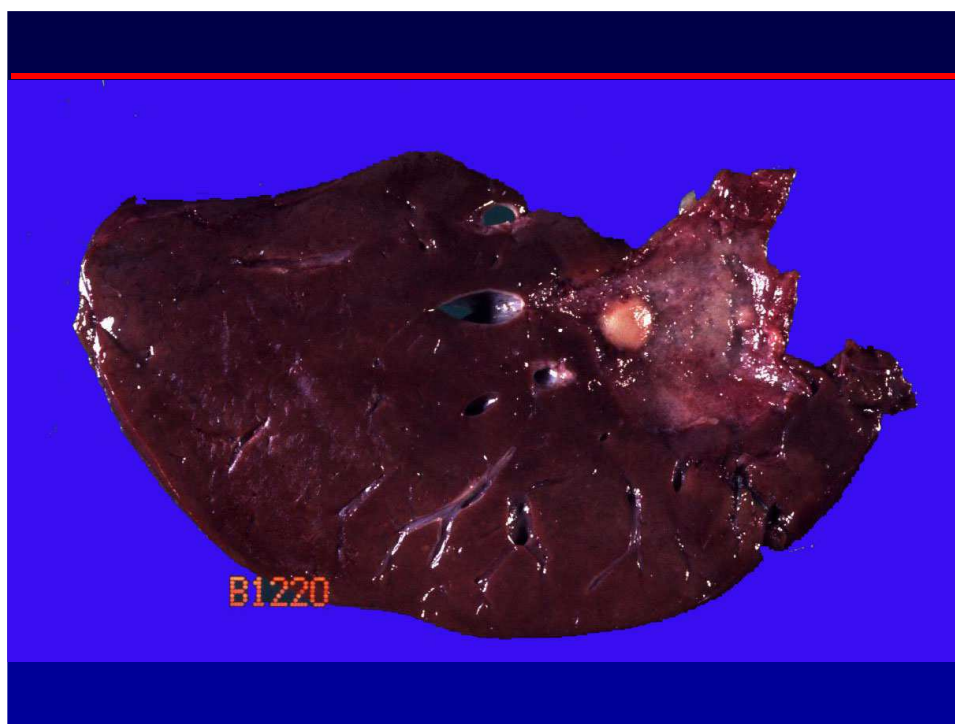
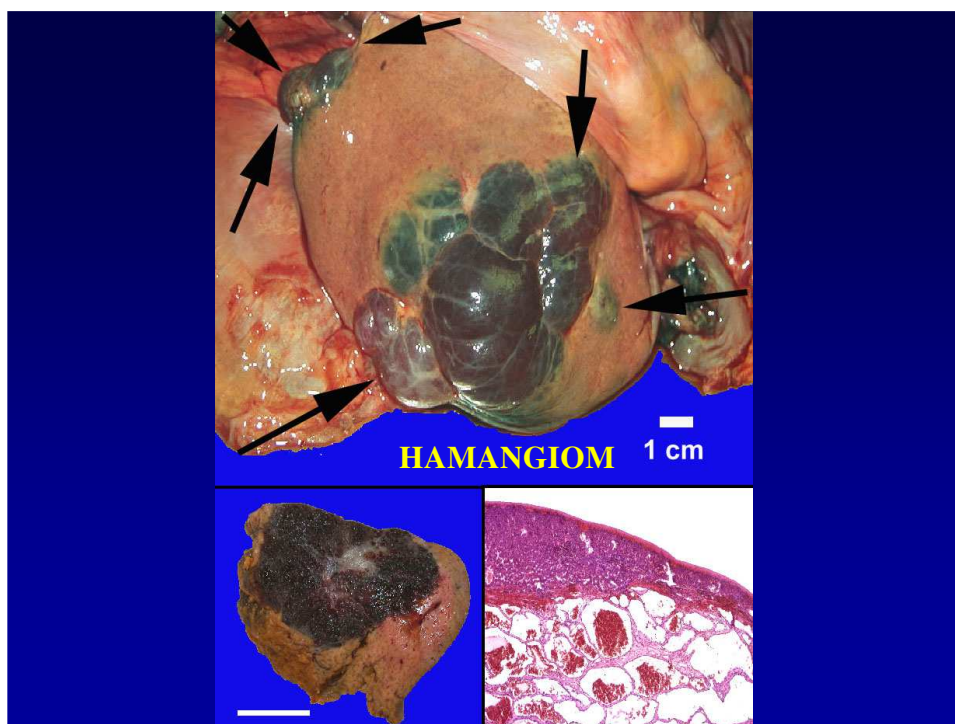
Fokale Nodulare Hyperplasie, Klassischer Typ

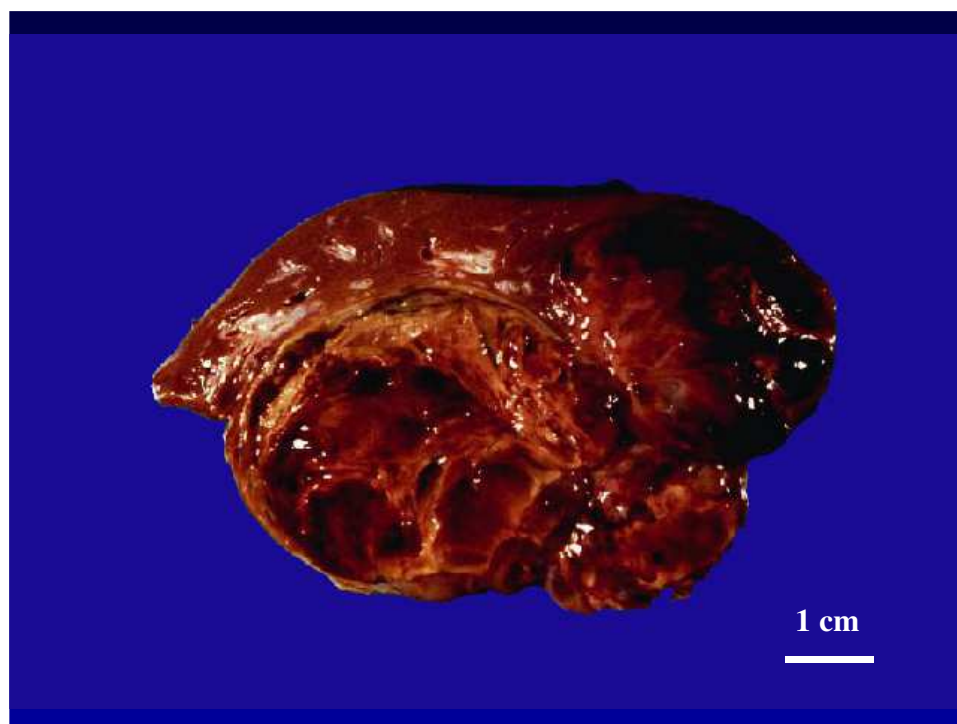
- Zentrale Narbe mit radiantent Septen
- Keine Kapsel
- Atypische Gefasse (dicke, vielfaltige Formen)
- Septales entzündliches Infiltrat
- Bedeutende Gallengansproliferation an der grenzende Platte

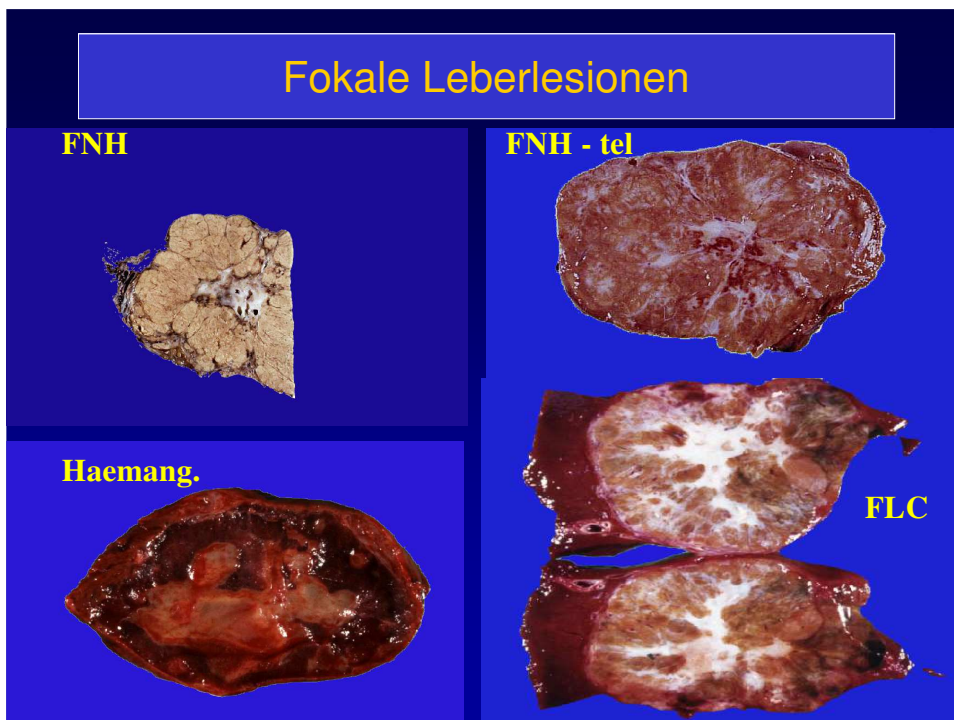
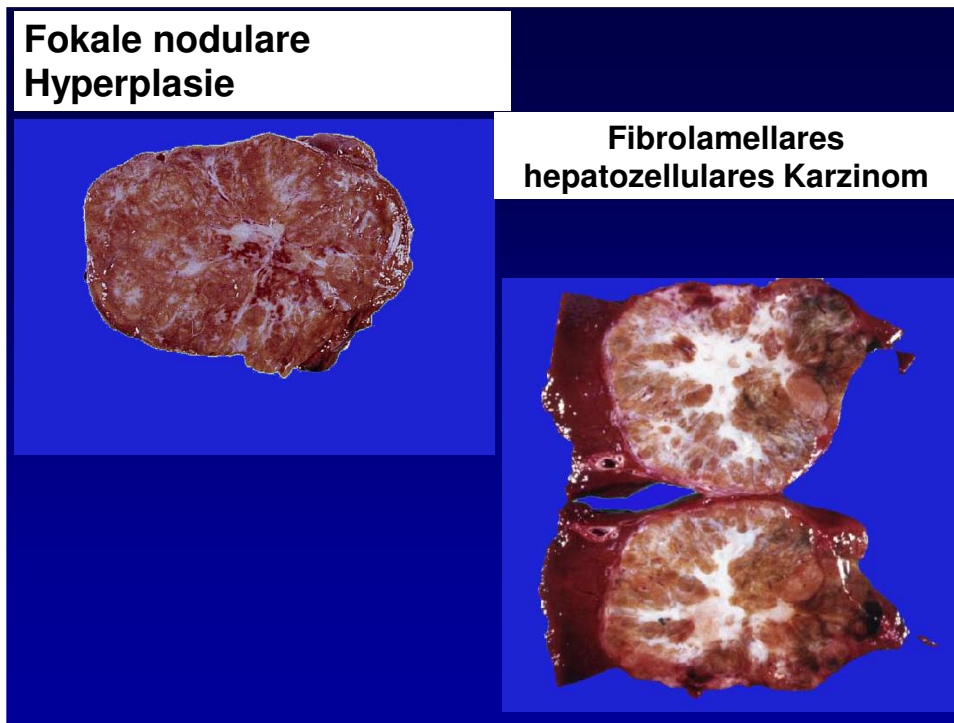
Fokale Nodulare Hyperplasie, teleangiektatischer Typ

- Keine Kapsel
- Central, abnorm dilatierter, dünne Gefasse
- Schmale bindegewebige Septen, ohne zentrale Narbe
- Minimale Gallengansproliferation und Entzündung
- **Klonales Ursprung ermöglicht, dass tFNH ist einer Variant von HCA**

Bioulac-Sage et al. J.Hepatol. 46:521-527, 2007

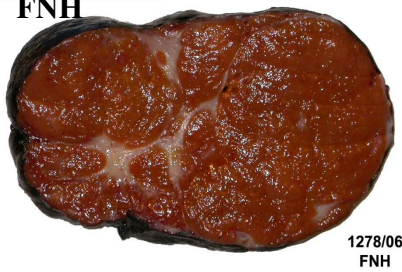






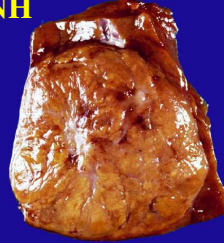
Fokale Leberlesionen

FNH



1278/06
FNH

FNH

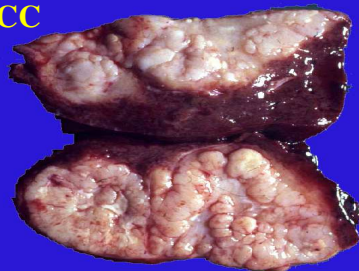


Haemang.

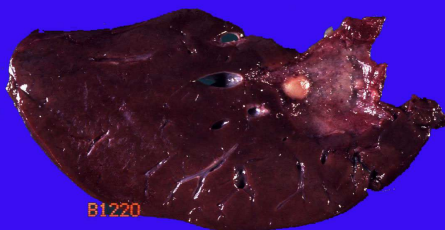


7654/06
haemangioma

HCC



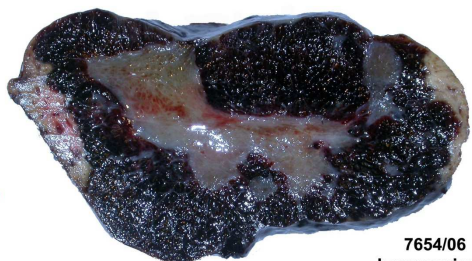
Fokale Leberlasionen (Haemangiomen)



B1220



45368/04
haemangioma



7654/06
haemangioma

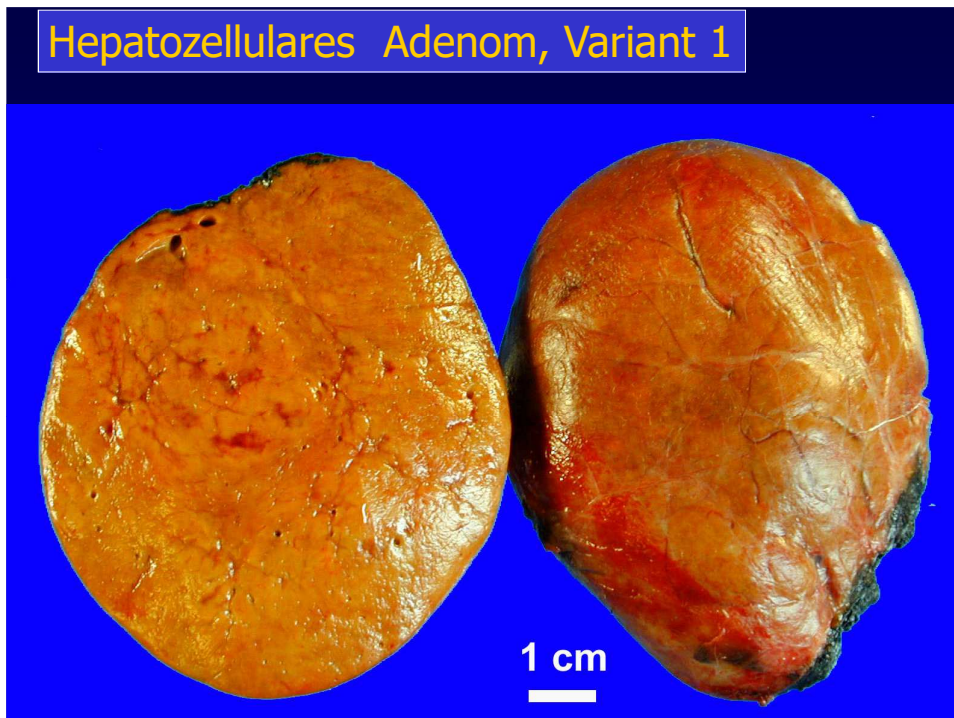


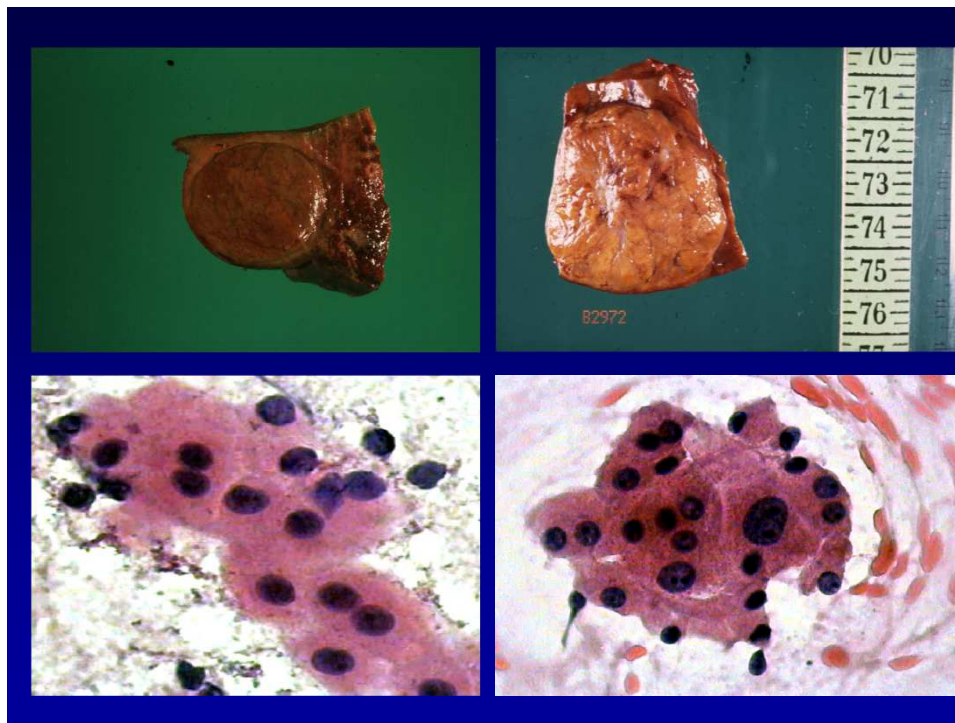
11290/04
haemangioma

Hepatozelluläres Adenom

- scharf abgegrenzt
- Kapsel
- homogene Struktur
- Fett
- keine Gallengänge

Hepatozelluläres Adenom, Variant 1



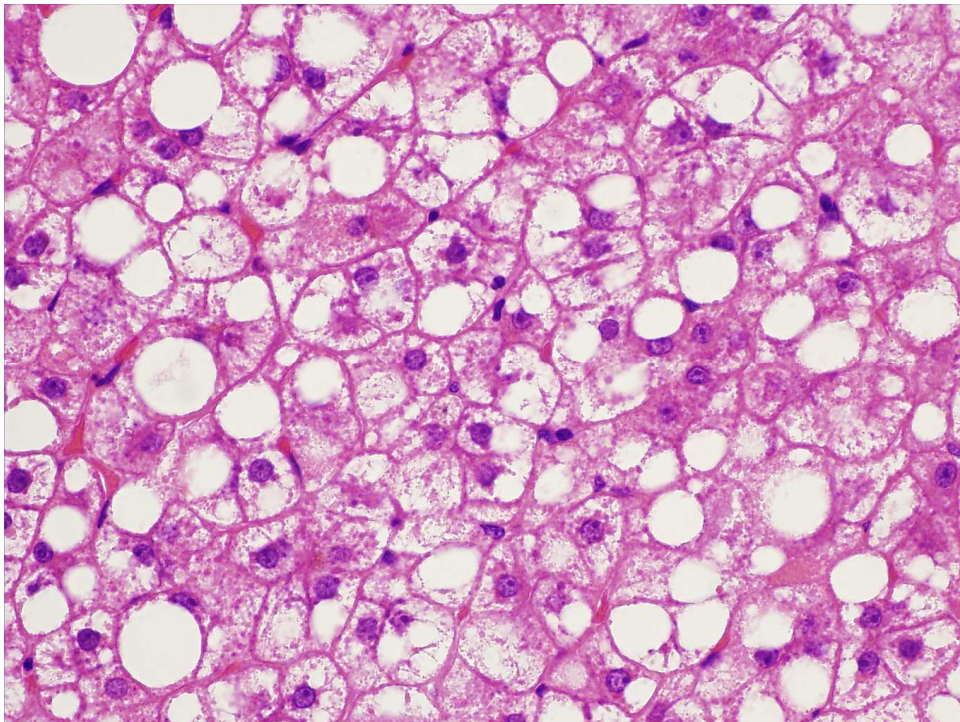


Eigenschaften des HCAs

- Weich, rund, gut umgeschrieben
- Fibröse Kapsel (+/-) (nicht anwesend oder schmal)
- Homogen, keine (oder minimale) Fibrose
- Farbe: heller von der umgebenden Leber, fettig. ABER: Nekrose, Haemorrhagien, grau/schwarz (Lipofuscin)

Differenzialdiagnostik des HCAs

- Fokale nodulare Hyperplasie
- Gut differenziertes hepatozelluläres Karzinom
- Nodulare regenerative Hyperplasie
- Angiomyolipom



Klassifikation des HCAs

(HNF1 α und β -catenin Mutationene, Histologie/Entzündung)

- „Archeotypic” (classic)
 - Monoclonal, no mutation
 - Minimal atypia, no ductular formations,
 - No inflammation
- **Variant 1**
 - Mutation of HNF1 α gens (40-50%, somatic)
 - Steatosis, no atypia, no inflammation
 - Germ cell mutation of HNF1 α (younger, with or without diabetes)
 - Association with liver adenomatosis and MODY 3-diabetes
- **Variant 2**
 - β -catenin gene mutation (<10% of HCA)
 - More common in males, mild atypia, acinar pattern, less frequently steatotic
 - „borderline lesions”
- **Variant 3** (no mutation)
 - Monoclonal, previously called „teleangiectatic FNH”, BDs

Bioulac-Sage et al. Hepatology 46:740-748, 2007
Bioulac-Sage et al. J.Hepatol. 46:521-527, 2007

Zucman-Rossi et al. Hepatology 43:515-524 2006
Bioulac-Sage et al. Gastroenterology 128:1211-18 2005

Hepatozellulares Adenom

(Genotyp-Phenotyp Korrelation)

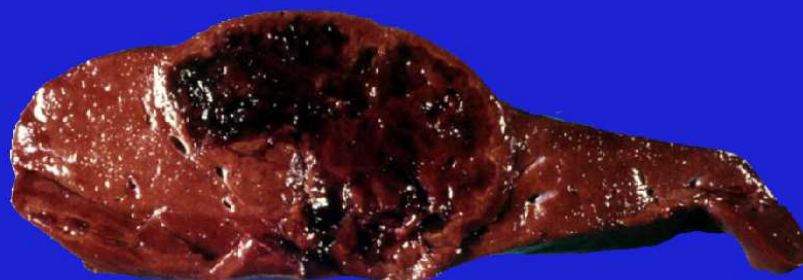
Mutation	Frequency (%)	Morphology (%)	Malignant Transformation
HNF-1 α (Variant 1)	46	Steatosis (93), normal cytology (98), pseudoglands (20), inflammation (5)	very low
β -Catenin (Variant 2)	13	Steatosis (23), abnormal cytology (69), pseudoglands (69), inflammation (23)	frequent (50%)
None (Classic, Variant 3,4)	41	Steatosis (56), abnormal cytology (31, more dystrophic than premalignant), pseudoglands (5), inflammation (44: „Inflammatory adenomas”)	very low

Zucman-Rossi et al., *Hepatology* 2006;43;515

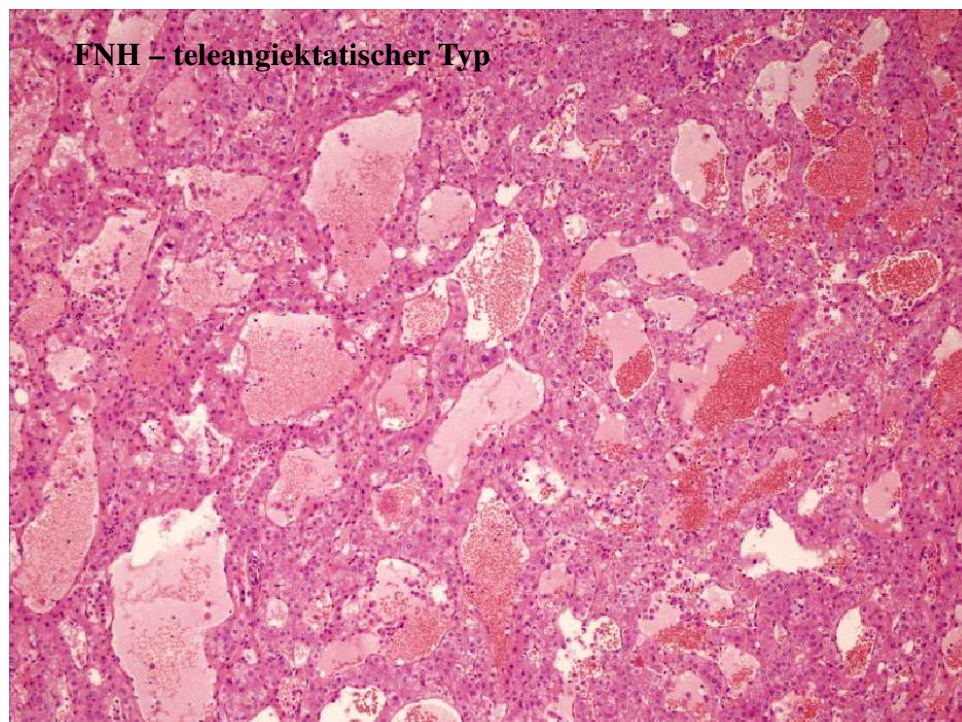
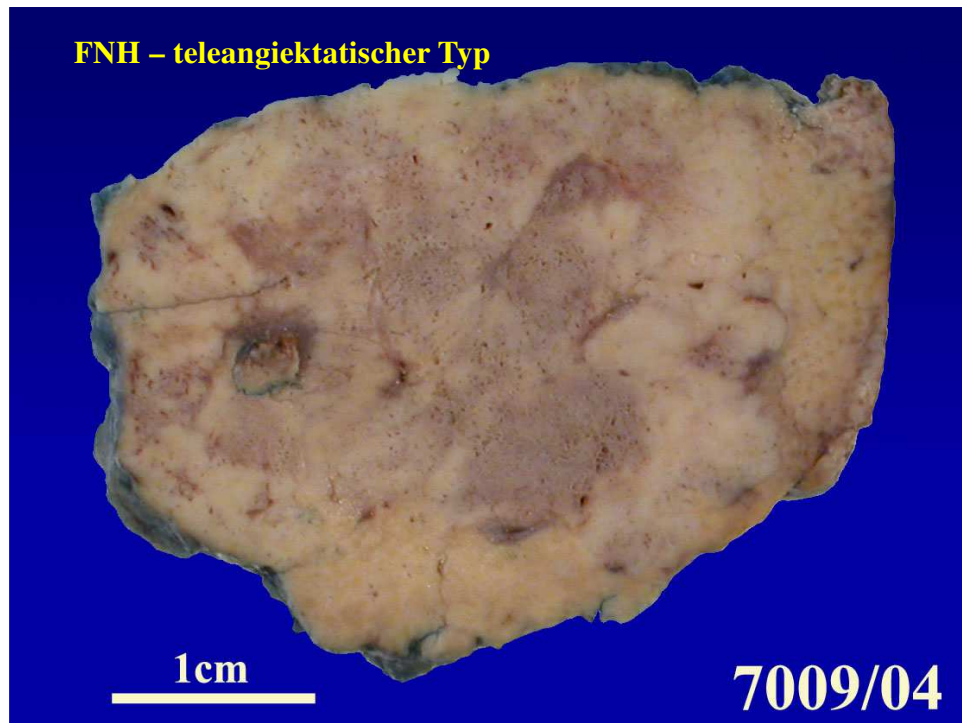
HCA: Variant 3 „teleangiektatisches“

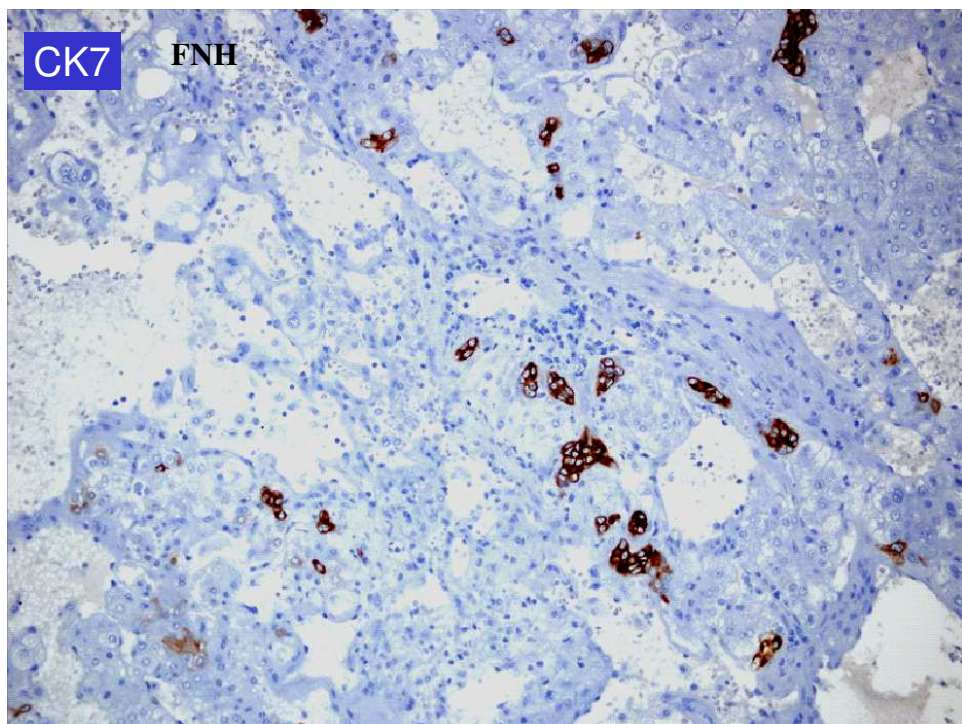
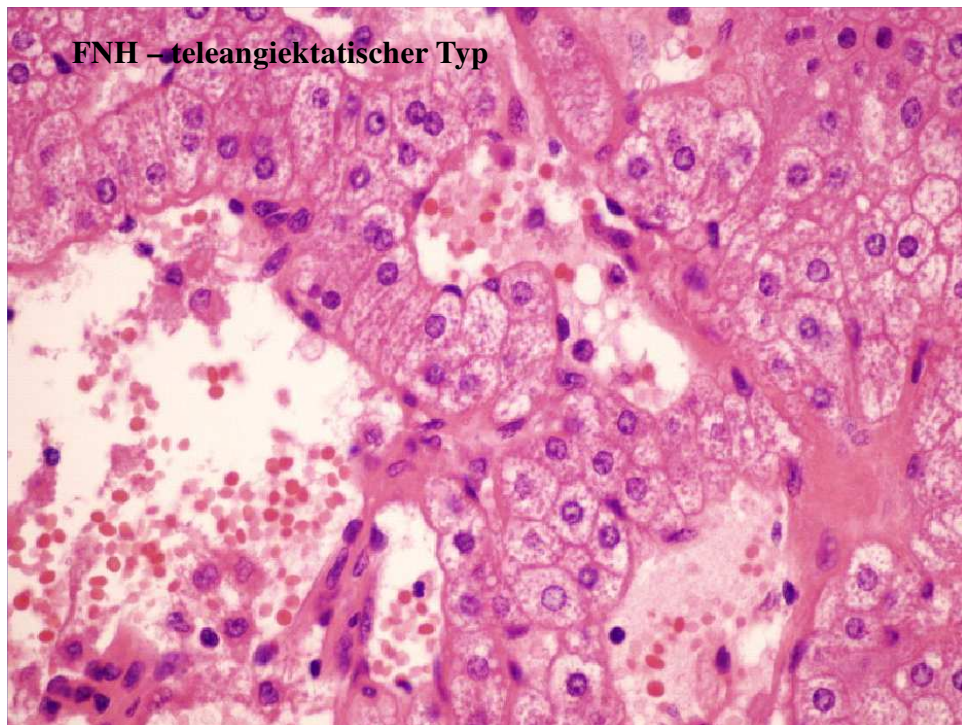
- Monoklonal
- Dilatierte Gefasse
- Haemorrhagien
- Wenigere oder keine Steatose
- Gallengänge (niedrige Nummer)

HCA Variant 3

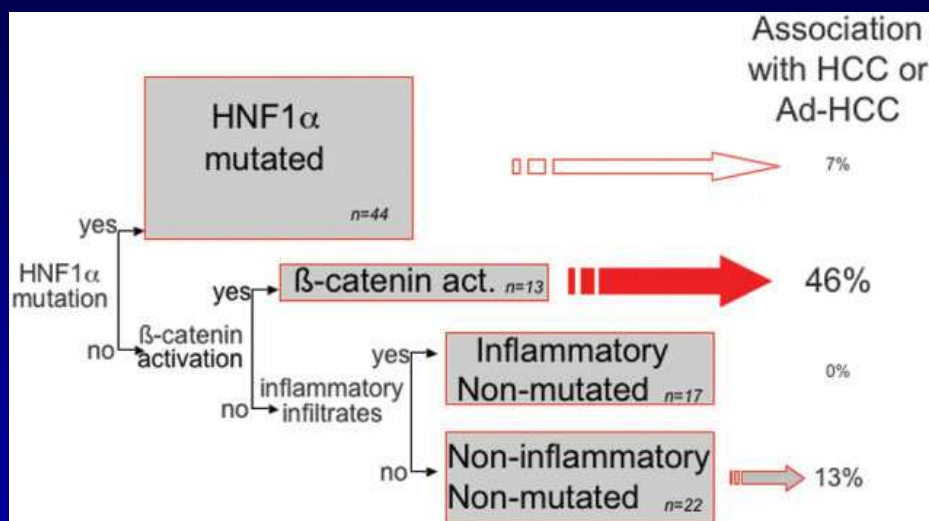


10 cm

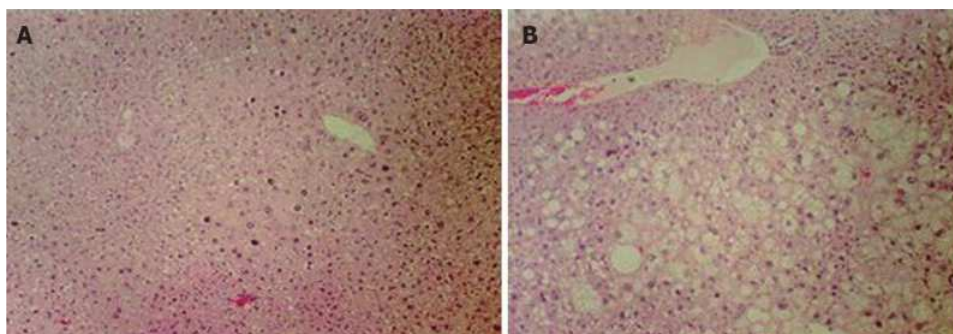




Klassifikation des hepatozellularen Adenomen: Assoziation mit HCC oder borderline Lesion



Zucman-Rossi et al., *Hepatology* 2006;43:515



Malignancy in:	1993-1995	1997-2000	2001-2004	2005-2008
Single HCA male	1	0	5	10
Single HCA female	0	2	1	1
Multiple HCA female	1	1	0	1

Figure 1 Evolution of the numbers of female and male patients with benign and malignant hepatocellular adenoma seen over the study period divided into several time intervals (abscissa). Numbers in the table refer to patients with malignancy occurring in single and multiple hepatocellular adenoma. Only the 23 patients managed at our institution were included.

Gut 2011;60:85–89. doi:10.1136/gut.2010.222109

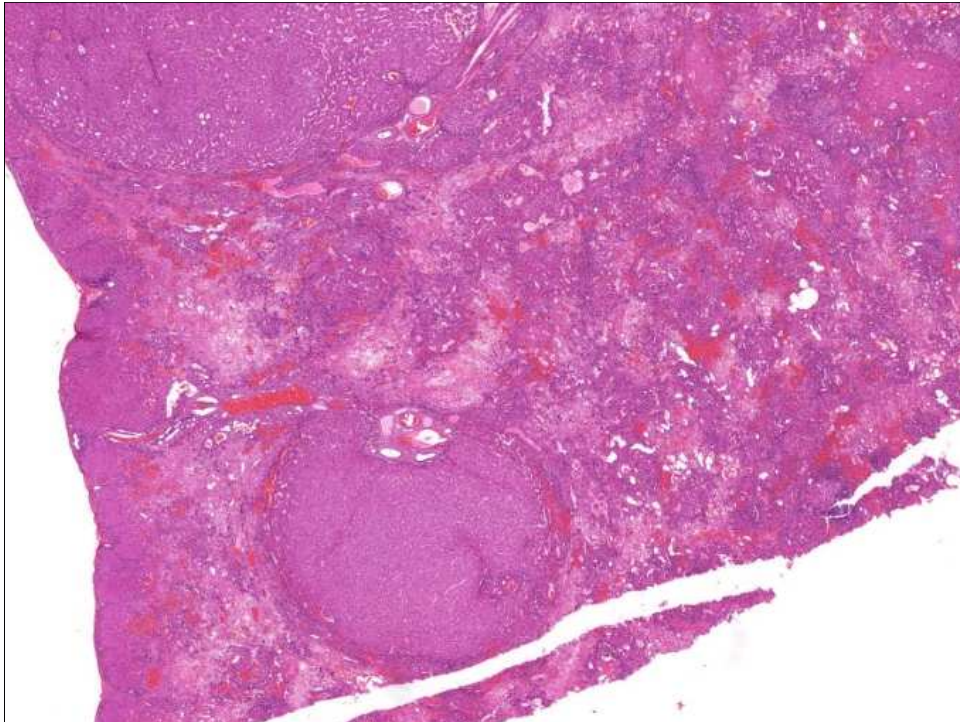
A transzformált esetek összességének két-harmada β-catenin mutációt/aktivációt mutatott és egy-harmad része mutatott citológiai atípiát. Mindkét jelenség gyakrabban fordult elő férfiakban.
A malignusan transzformált HCA esetek medián átmérője 10 cm volt, a 23 HCC transzformált esetből csak 3 volt 5 cm alatt.

Farges O, Ferreira N, Dokmak S, et al. Changing trends in malignant transformation of hepatocellular adenoma. *Gut* 2011;60:85-9.

„Lesionen in zirrhotischer Liver“

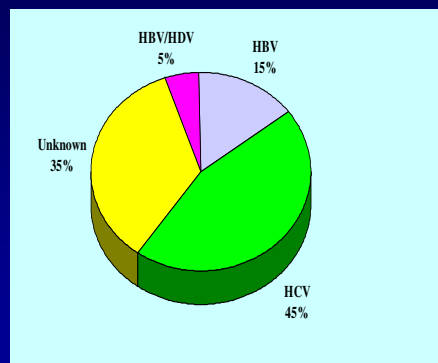
- Large Regenerative Nodule (LRN) (Macroregenerative nodule, MRN)
- Low-grade Dysplastic Nodule (LGDN)
- High-grade Dysplastic Nodule (HGDN)
- Hepatocellular Carcinoma (HCC)



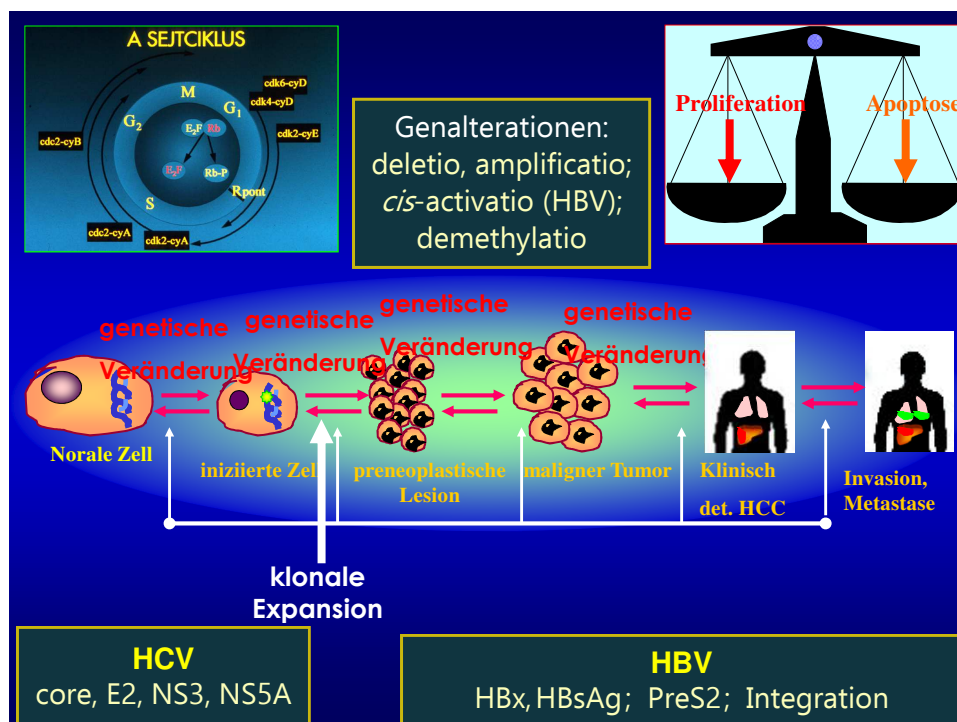
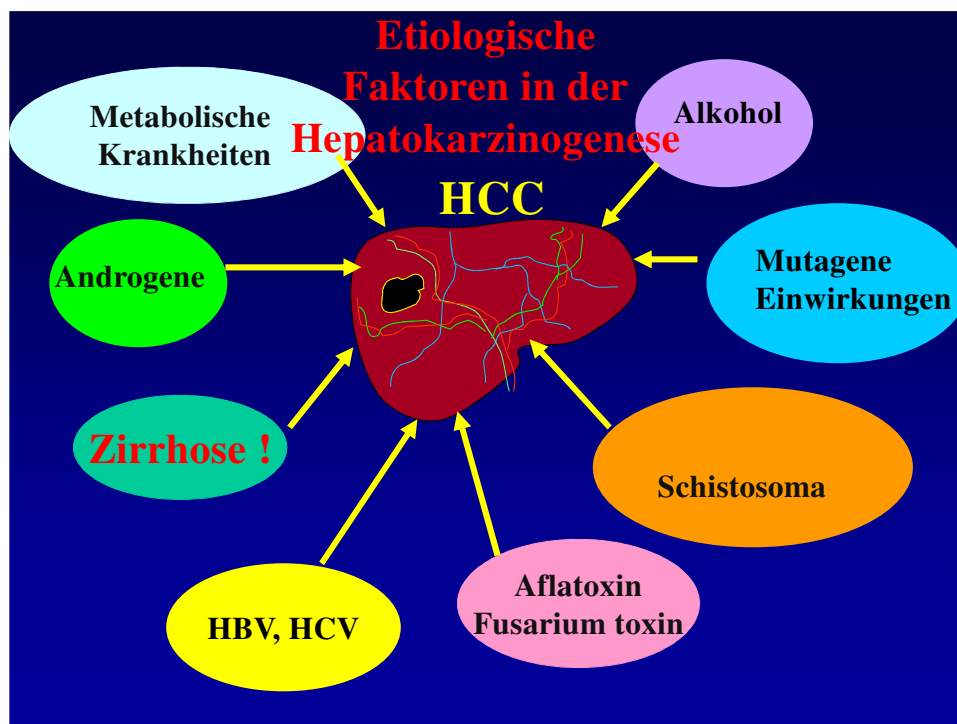


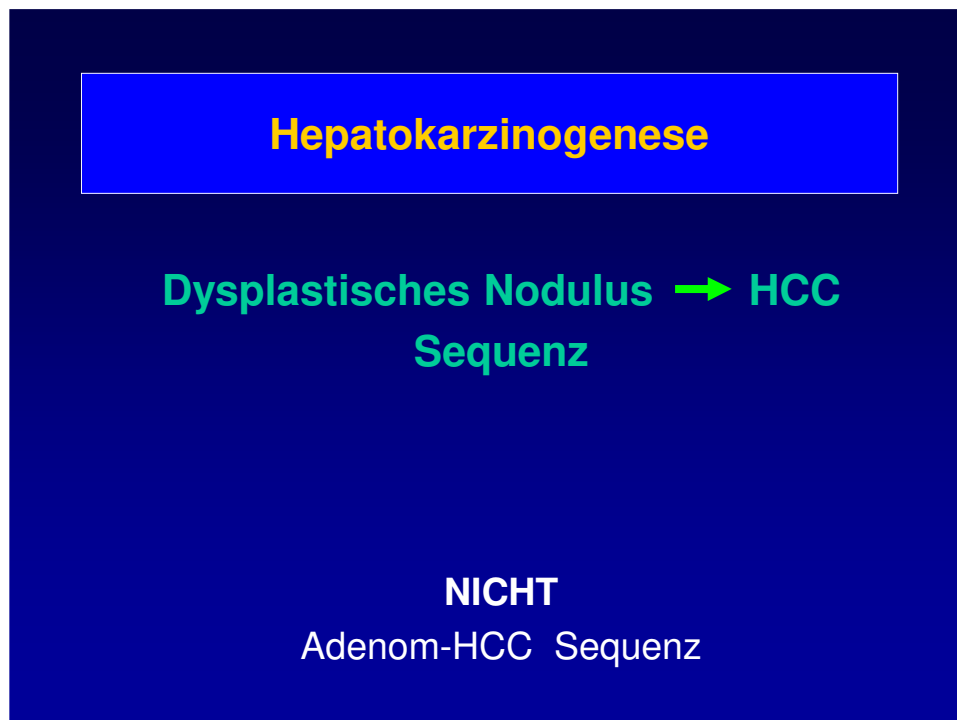
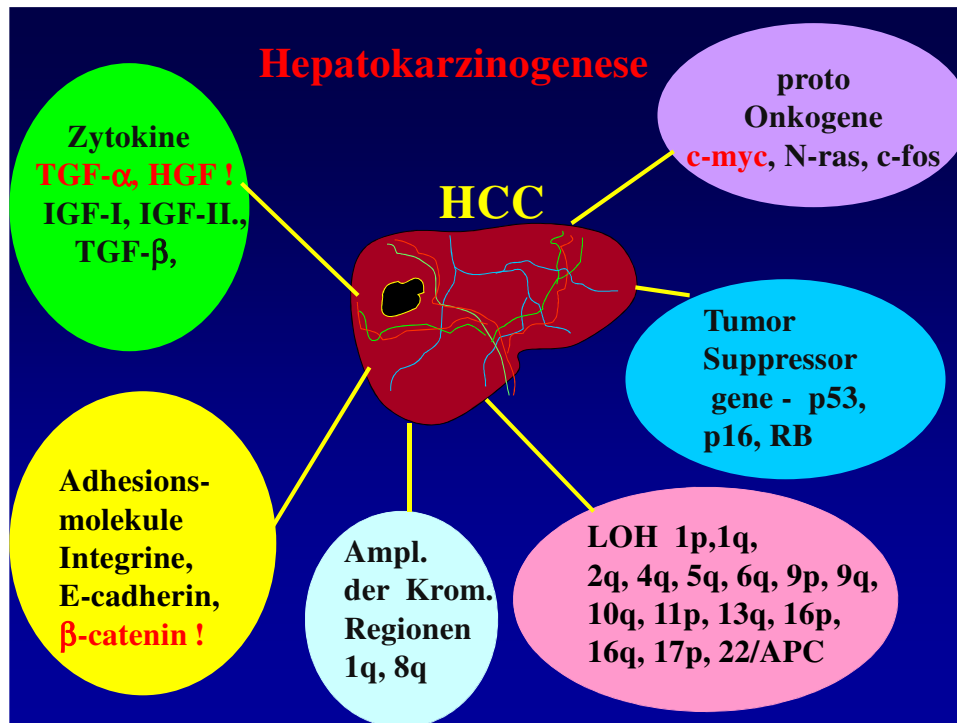
Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

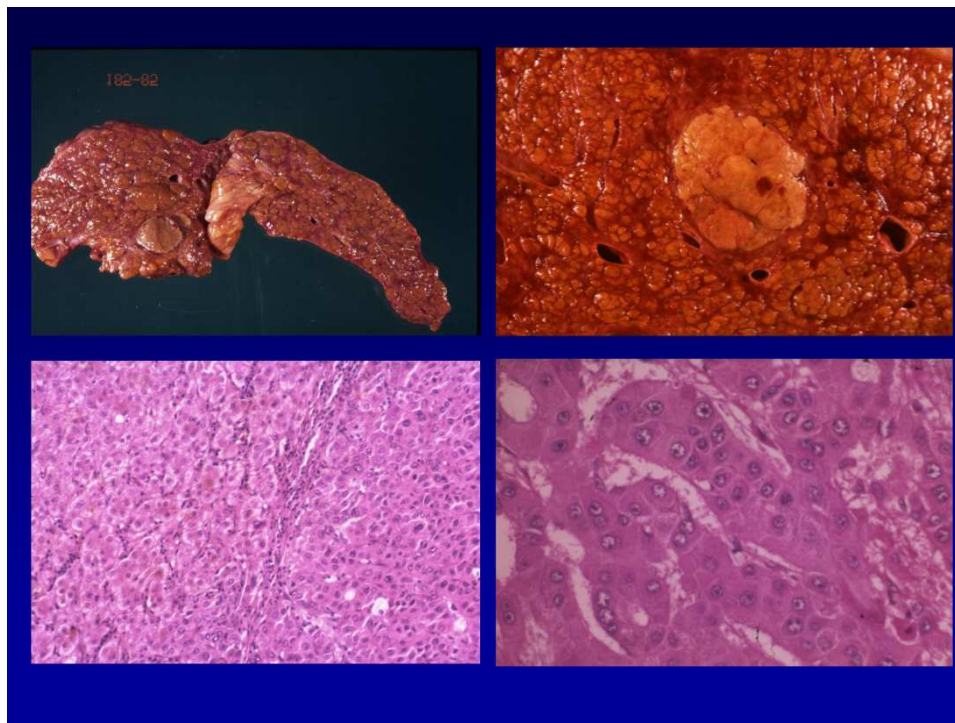
- **4-5% der malignen Tumoren**
- **600 000** neue Fälle (2010)
- ähnliche Nummer der Todesfällen.
- Die Inzidenz ist in 20 Jahren **verdoppelt** geworden !! (Japan, USA, Schweden, Frankreich)
- **7. häufigster** maligne Tumor in Männer.
- **9. häufigster** maligne Tumor in Frauen.
- Typisches geographisches Vorkommen
- Etiologische Faktoren: **HBV**, **HCV**, AFB1 (80%), Alkohol, usw.



Koff RS, et al. *Viral Hepatitis*. 2nd ed. 1994.







Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

INTRODUCTION

More than 600,000 people die of hepatocellular carcinoma (HCC) each year. Worldwide research on the disease needs to be intensified in both the medical and pharmaceutical fields, especially with a focus on providing help to areas where resources are limited.

Global Prevalence and Incidence

HCC is the sixth most common malignancy worldwide. It is the fifth most common malignant disease in men and the eighth most common in women. It is the third most common cause of death from cancer, after lung and stomach cancer.

Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

J Clin Gastroenterol • Volume 44, Number 4, April 2010

Hepatocellular Carcinoma (HCC): A Global Perspective

TABLE 3. Criteria for Hepatocellular Carcinoma Screening

Hepatitis B carriers	African men aged 20 Asian men aged 40 or older Asian/African women aged 50 or older All those with cirrhosis (eg, with a low platelet count) A family history of HCC
Cirrhosis not due to hepatitis B	Hepatitis C Alcoholic cirrhosis Genetic hemochromatosis Nonalcoholic steatohepatitis α_1 -antitrypsin deficiency Tyrosinemia
General	HCC surveillance should be continued in patients who previously qualified for HCC screening—even after successful treatment of chronic viral hepatitis in cirrhotic patients

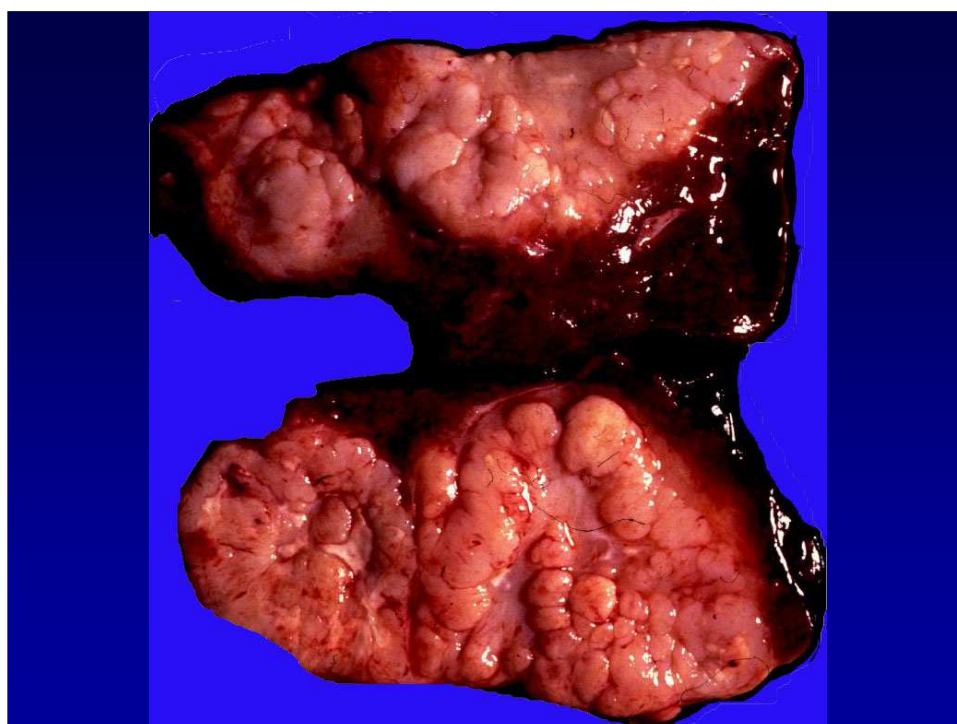
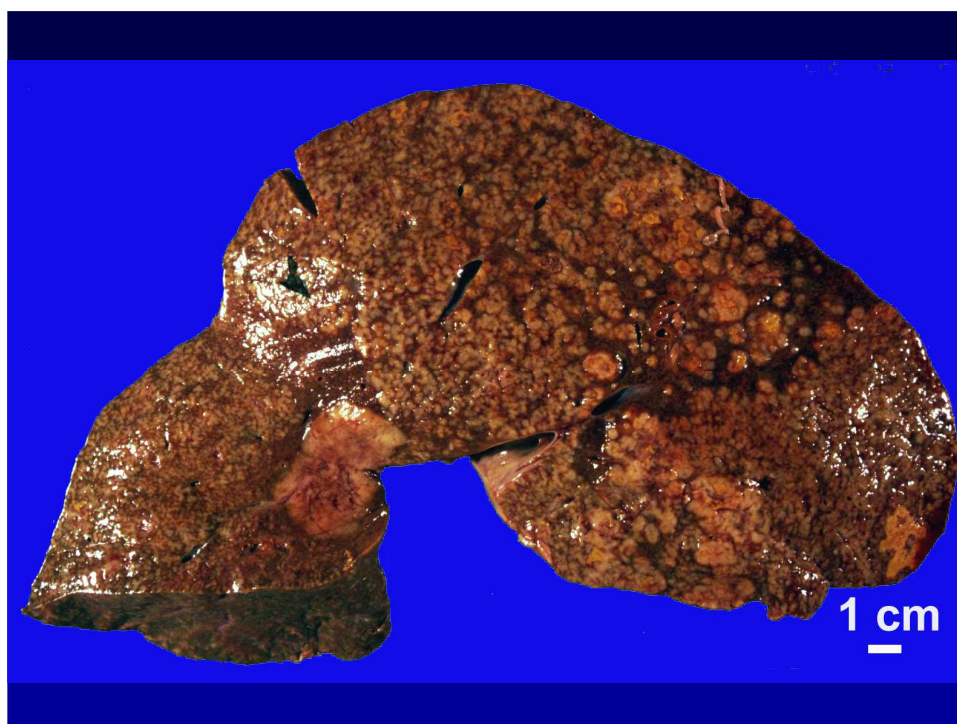
HCC indicates hepatocellular carcinoma.

J Clin Gastroenterol • Volume 44, Number 4, April 2010

Hepatocellular Carcinoma (HCC): A Global Perspective

Bösartige Lebertumoren

- **Hepatozelluläres Karzinom**
 - **primäres Leberzellkarzinom: Südostasien, Japan, China, südlicher Afrika.**
- In Europa: meist bei Männer über 50 Jahren**
- Alkoholabusus, Mykotoxine, (Aflatoxin B1), synthetische Chemikalien, HBV, HCV, Hämochromatose, Wilson-Krankheit, alpha1-Proteinaseinhibitor Mangel**
- **Wachstum: grossknotig, multizentrisch oder diffus**
 - **trabekulär (mehrschichtige Zellstränge), pseudoglandulär, szirrhös, solid (undifferenziert, polymorphisch)**
- Die Symptome treten spät auf- Metastasierung: meist in die Lungen und die portale Lymphknoten.**
- **Paraneoplastische Syndrome: Polyzythämie, Hypoglykämie, Hyperkalzämie.**



Bösartige Lebertumoren

- **Hepatozelluläres Karzinom:**

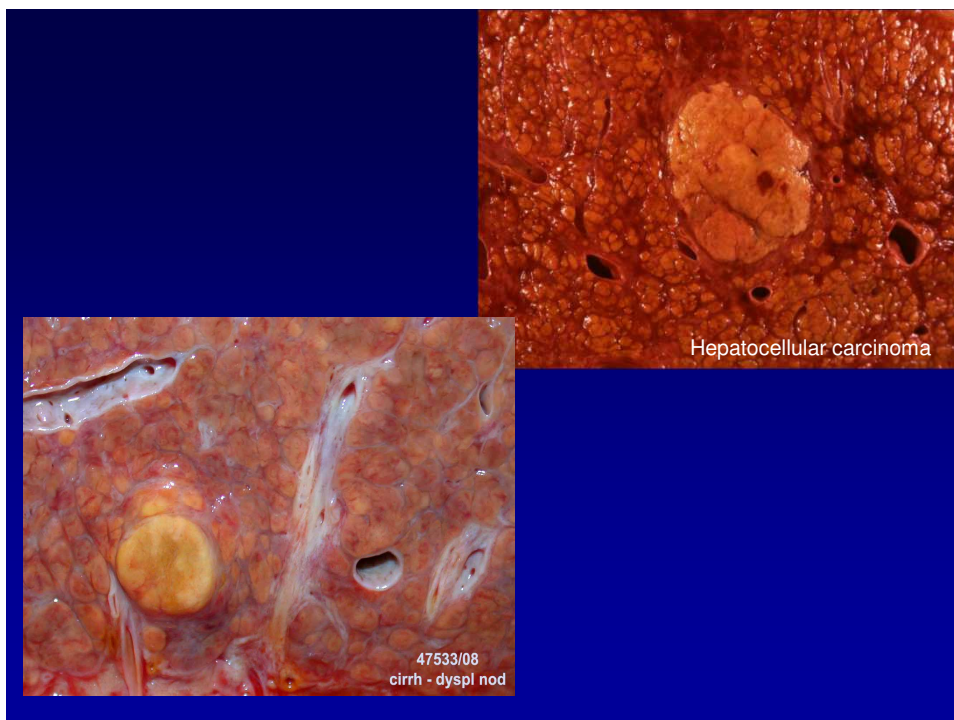
Differenzialdiagnose: Lebermetastasen - die häufigste Tumoren der Leber

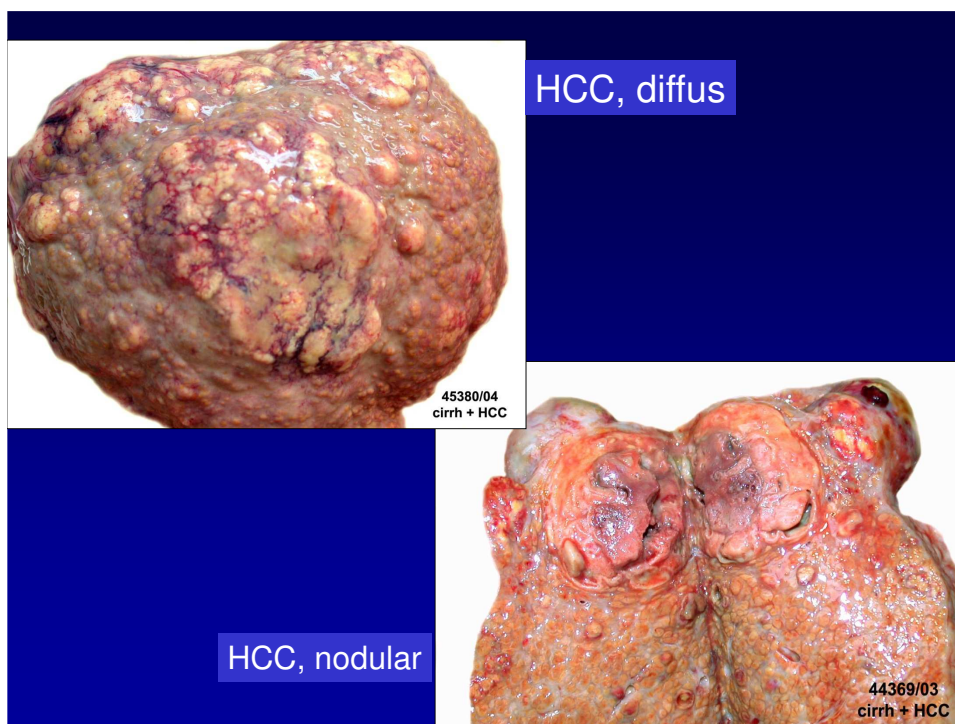
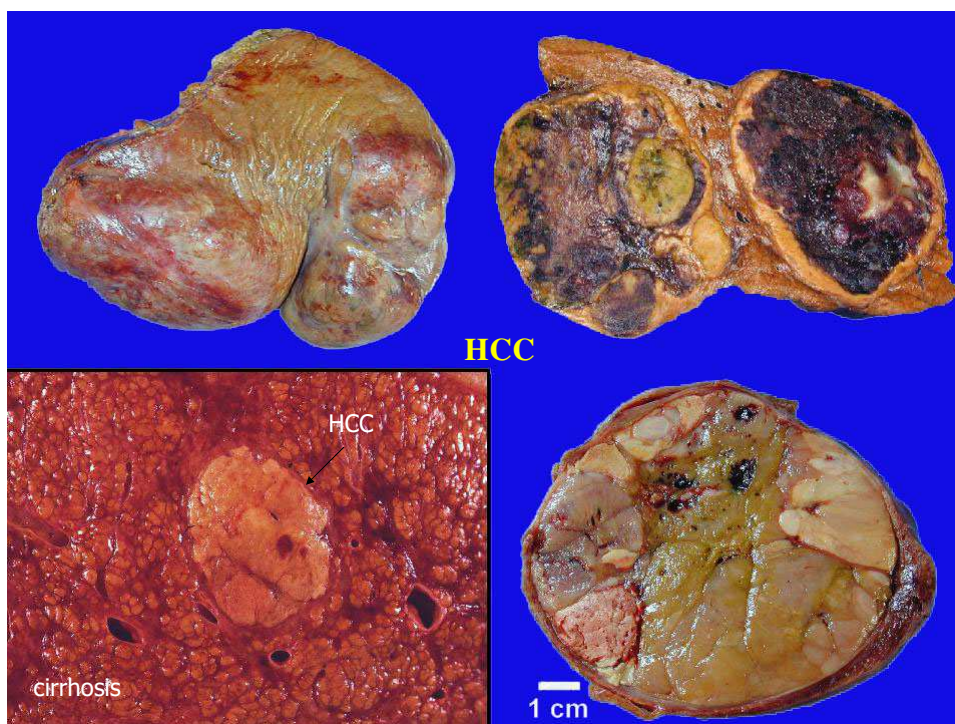
(Lungenkarzinom, Mammakarzinom, Kolonkarzinom,) oder gut Differenzierte gutartige Lebertumoren oder seltene maligne Lebertumoren.

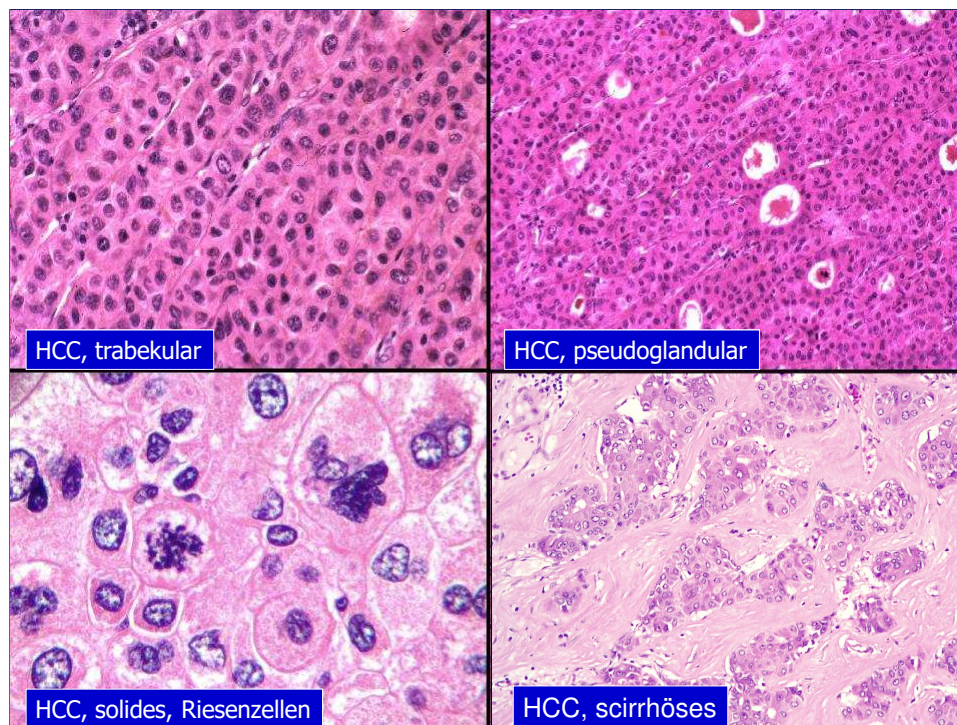
- **Hämangiosarkom: Kupffer-Zellsarkom: Wucherung der Gefäßendothels, mit atypischen, spindelförmige Endothel-Zellen. Es kann auch in der Milz, Mamma und in der Sub-Kutis auftreten.**

Ätiologie: Thorotrast (Kontrastmittel), Vinylchlorid, Arsen, Bestrahlungen

Selten: juveniles Hämangioendotheliom.







HCC Variante

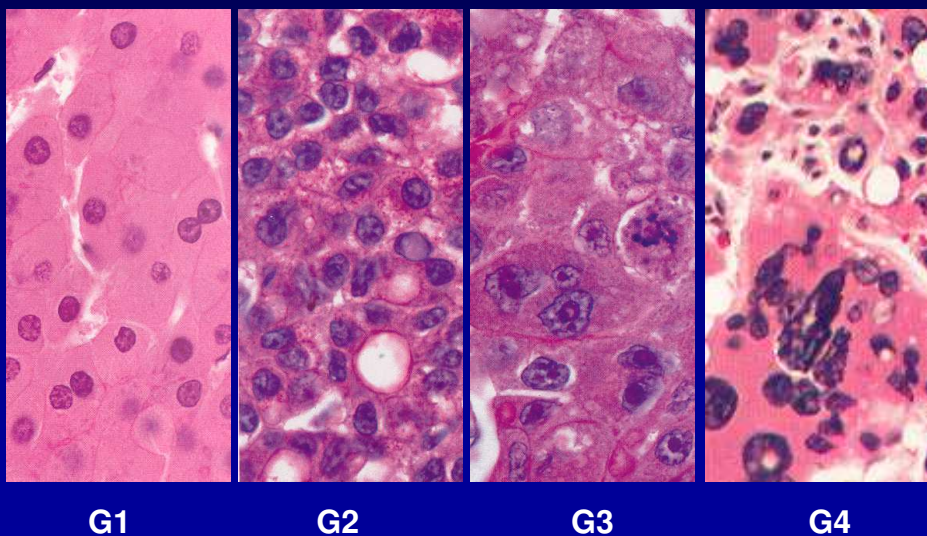
- „Clear cell” Variant
- Fibrolamellares Variant
- Kombiniertes hepatozellulares-cholangiozellulares
- Sklerotisierender Typ

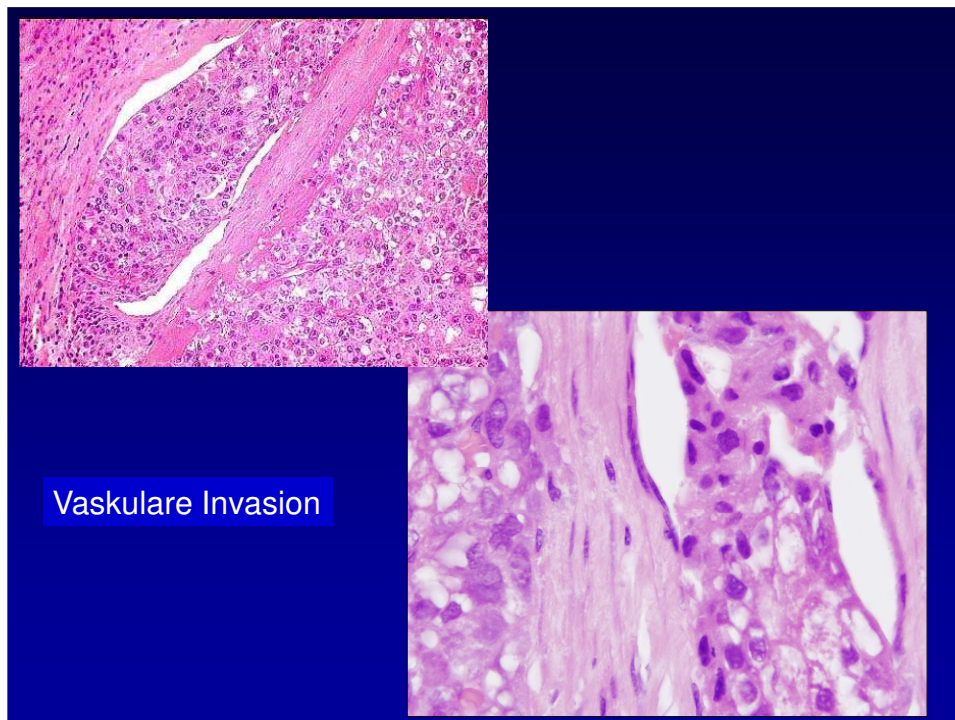
HCC Differenzierung („grading“)

- Edmondson und Steiner (1954) (UICC 2002)
 - Kern/Zytoplasma Verhältniss, Kernform Variabilität, Hyperchromasie,
 - Verlust der Struktur der Zellplatte
- Nzeako et al. (1995) (AFIP)
- angenommene UICC/ WHO Grading
- Probleme:
 - Fraglich, ob es prognostische Bedeutung hat; irrelevant für die Therapie und für die Pathogenese
 - Es gibt keine Konsensus für die Klassifikation; es weicht von der anderen Karzinomen ab, fragliche/gestrittene UICC Beurteilung

P.Schirmacher(2006)

Grading des HCCs (AFIP)





Staging des HCCs

TNM-Classification

- T1** solitary tumor without vascular invasion
T2 solitary tumor with vascular invasion
or
 multiple tumors ≤ 5 cm diameter
T3 multiple tumors > 5 cm diameter *or*
 tumor invasion of major veins
T4 tumor(s) with invasion of adjacent organs
 or perforation of visceral peritoneum

Stage Grouping

Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage IIIA	T3	N0	M0
Stage IIIB	T4	N0	M0
Stage IIIC	any T	N1	M0
Stage IV	any T	any N	M1

Therapeutische (Chirurgie) Bedeutung !

Table 6. T category of TNM stage by LCSGJ* [26]

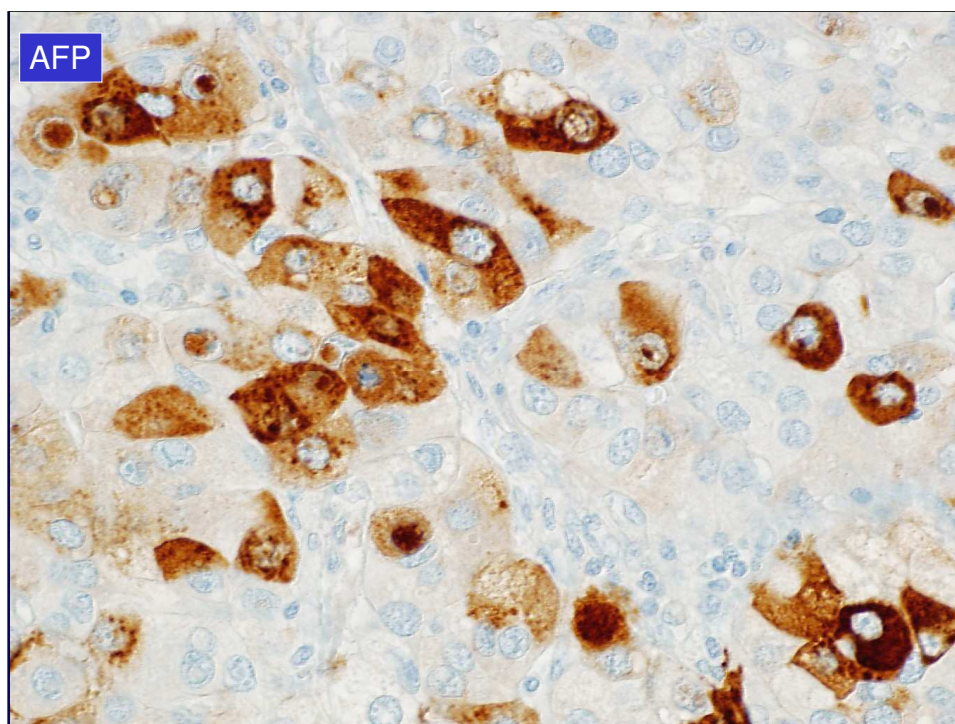
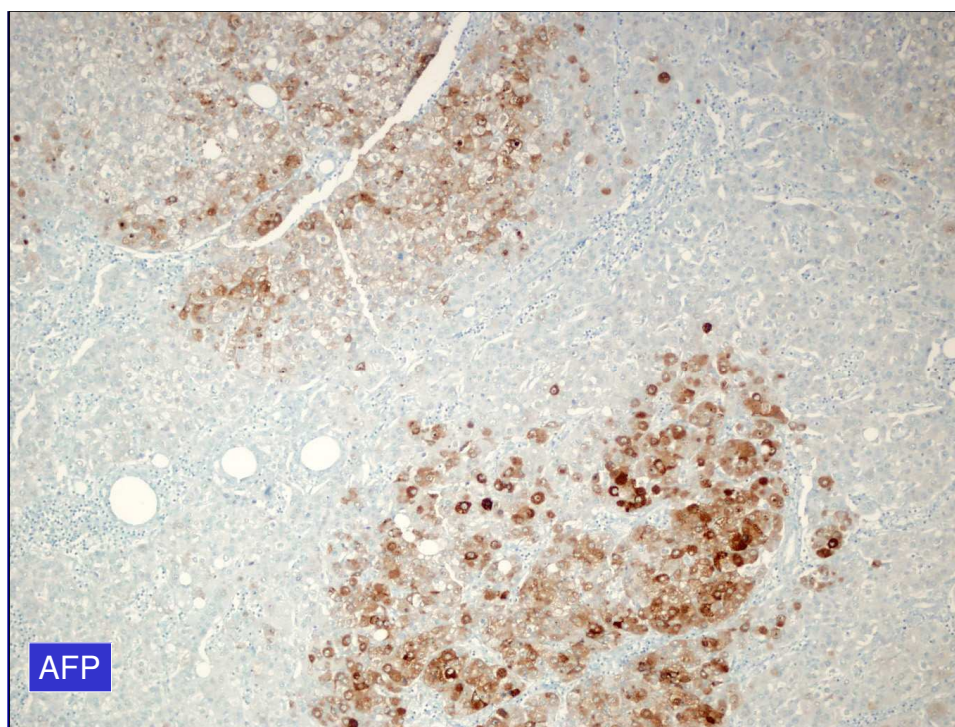
Criteria	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄
(1) Number of tumors: solitary	(2) all three criteria are fulfilled	(3) two of the three criteria are fulfilled	(4) one of the three criteria is fulfilled	(5) none of the three criteria is fulfilled
(2) Tumor diameter: no more than 2 cm				
(3) No vascular or bile duct invasion: Vp0, Vv0, B0				
				

*LCSGJ = Liver Cancer Study Group of Japan.

Oncology 2007;72(suppl 1):2-15

HCC diff. Diagnose von anderen Tumoren mit Immunhistochemie

	HCC	CCC	Adenoc met	RCC	NET
AFP	+/-	-	-	-	-
HepPar1	+	-	-	-	-
CK7	-	+	+/-	-	-
CK20	-	+/-	-/+	-	-
CK8/18	+	-	+/-	-	-
Chromo	-	-	-	-	+
pCEA	+(canal)	+(cy/memb)	+(cy/memb)	-	-
Vimentin	-	-	-	+	-
Glipican3	+/-	-	-/+	-	-
Claudin4	-	+	+	+/-	-
EMA	-			+	
Agrin	+	+	?	?	?



the **FEBS** Journal

REVIEW ARTICLE

Glypican-3: a marker and a therapeutic target in hepatocellular carcinoma

Jorge Filmus^{1,2} and Mariana Capurro^{1,2}

¹ Platform of Biological Sciences, Sunnybrook Research Institute, Toronto
² Department of Medical Biophysics, University of Toronto, Toronto, ON,

Present in most HCCs (sensitivity 72-77%), not in cirrhosis and benign lesions, but 14% of metastasis of GI and pancreas tu positive (Mounajjed et al. Human Path 2012)

Regulate the signaling of several growth factors

Promotes growth of HCC through Wnt signaling

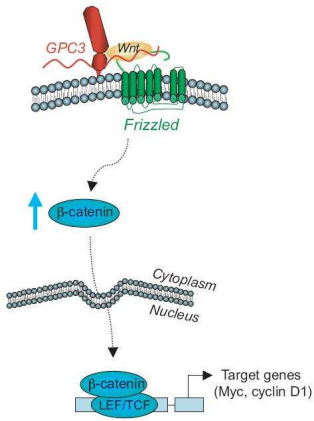


Fig. 1. GPC3 increases the binding of Wnt to Frizzled by forming a complex with these two proteins. This results in the stimulation of β-catenin transcriptional activity.

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS ONE

Dysplastic Nodules with Glypican-3 Positive Immunostaining: A Risk for Early Hepatocellular Carcinoma

Li Gong^{1,3}, Long-Xiao Wei^{2,3}, Pin Ren¹, Wen-Dong Zhang¹, Xiao-Yan Liu¹, Xiu-Juan Han¹, Li Yao¹, Shao-Jun Zhu¹, Miao Lan¹, Yan-Hong Li^{1,3*}, Wei Zhang^{1*}

¹ The Helmholtz Sino-German Laboratory for Cancer Research, Department of Pathology, Tangdu Hospital, The Fourth Military Medical University, Xi'an, P.R. China, ² Department of Nuclear Medicine, Tangdu Hospital, The Fourth Military Medical University, Xi'an, P.R. China, ³ Department of Gynaecology and Obstetrics, Tangdu Hospital, The Fourth Military Medical University, Xi'an, P.R. China

GPC3 pos in **103/136 HCC (75,7%)**

19/103 small DN (18,4%)

Positivity was related with **HbsAg positivity**, not with sex, HCC diff, age, AFP level,

to size, metastasis



47533/08
cirrh - dyspl nod

Markers in

Hajósi-Kalcakosz et al. *Diagnostic Pathology* 2012, 7:86
http://www.diagnosticpathology.org/content/7/1/86

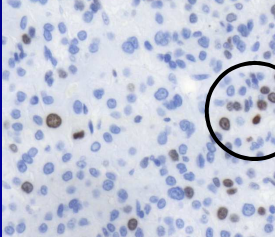

DIAGNOSTIC PATHOLOGY

RESEARCH

Open Access

Enhancer of zeste homologue 2 (EZH2) is a reliable immunohistochemical marker to differentiate malignant and benign hepatic tumors

Szofia Hajósi-Kalcakosz¹, Katalin Dezső²,
 Krisztina Schlachter³, Zsuzsa Schaff³

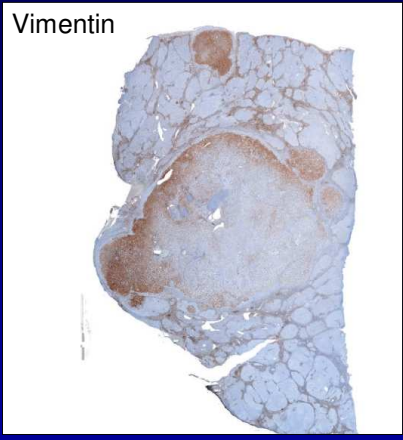


Material:
 44 HCCs, 23 CCs, 31 HBs, 16 other childhood tu,
 17 liver metastases, 24 HCAs, 15 HGDNs,
 3 CAs,
 3 biliary hamartomas, 3 Caroli's diseases

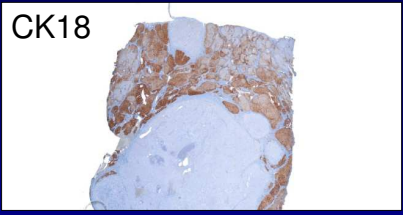
Conclusion:

Nierenkarzinom

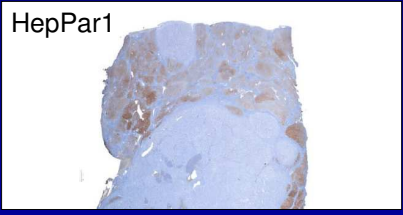
Vimentin

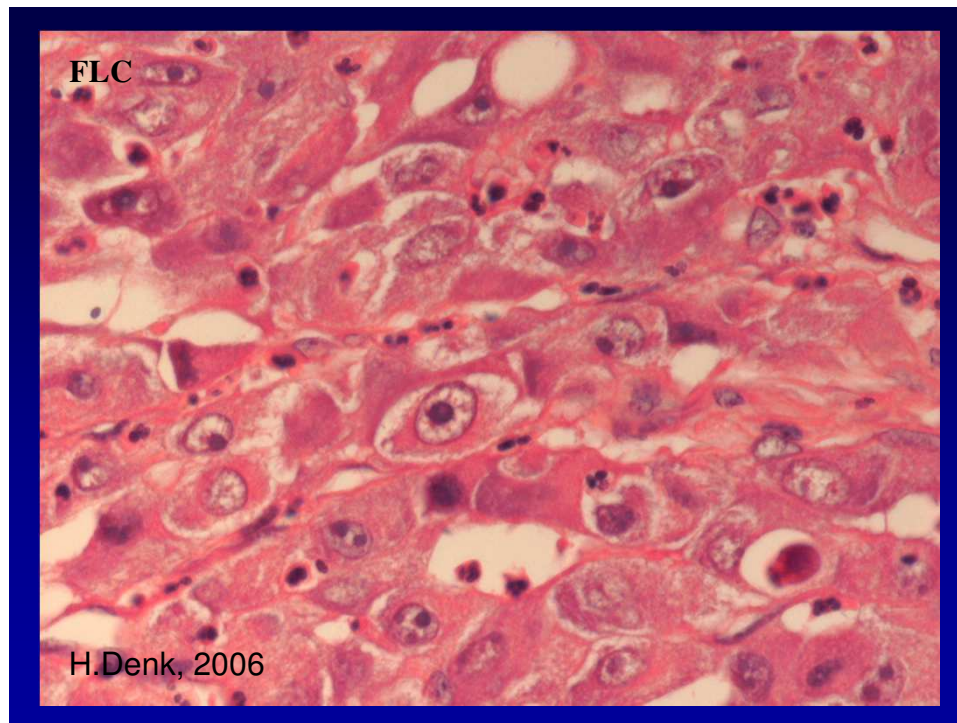


CK18



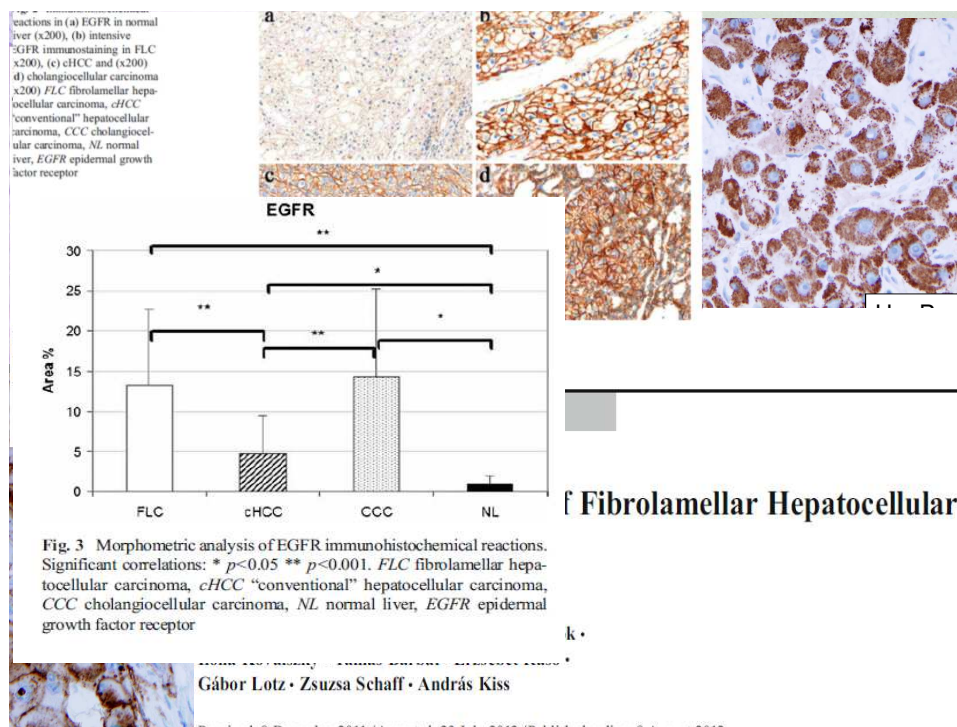
HepPar1





HCC, Fibrolamellares Variant

- Bis zu 5% des HCCs in westlichen Ländern
- 50 % des HCCs in Hugenlichen und in jungen Erwachasenen, lieber in Frauen
- 90% der Falle kommt bevor 35 Jahren vor
- HBV oder HCV Infektion spielt keine Rolle
- Es kann mit dem „gewöhnlichen“ HCC gemischt
- Langeres Überleben



Detection of a Recurrent *DNAJB1-PRKACA* Chimeric Transcript in Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma

Joshua N. Honeyman,^{1,2*} Elana P. Simon,^{1,3*} Nicolas Robine,^{4*} Rachel Chiaroni-Clarke,¹ David G. Darcy,^{1,2} Irene Isabel P. Lim,^{1,2} Caroline E. Gleason,¹ Jennifer M. Murphy,^{1,2} Brad R. Rosenberg,⁵ Lydia Teegan,¹ Constantin N. Takacs,¹ Sergio Botero,¹ Rachel Belote,¹ Soren Germer,⁴ Anne-Katrin Emde,⁴ Vladimir Vacic,⁴ Umesh Bhanot,⁶ Michael P. LaQuaglia,² Sanford M. Simon^{1†}

SCIENCE 2014 343:1010

Fibrolamellar hepatocellular carcinoma (FL-HCC) is a rare liver tumor affecting adolescents and young adults with no history of primary liver disease or cirrhosis. We identified a chimeric transcript that is expressed in FL-HCC but not in adjacent normal liver and that arises as the result of a ~400-kilobase deletion on chromosome 19. The chimeric RNA is predicted to code for a protein containing the amino-terminal domain of DNAJB1, a homolog of the molecular chaperone DNAJ, fused in frame with PRKACA, the catalytic domain of protein kinase A. Immunoprecipitation and Western blot analyses confirmed that the chimeric protein is expressed in tumor tissue, and a cell culture assay indicated that it retains kinase activity. Evidence supporting the presence of the *DNAJB1-PRKACA* chimeric transcript in 100% of the FL-HCCs examined (15/15) suggests that this genetic alteration contributes to tumor pathogenesis.

Well-differentiated hepatocellular neoplasm of uncertain malignant potential: proposal for a new diagnostic category

Bedossa et al. Human Pathol 45:658-660 2014

To the Editor:

HUMP

„well-differentiated hepatocellular neoplasm of uncertain malignant potential”

Table	Proposed entities considered to represent well differentiated HUMP
1. Lesions with features of hepatocellular adenoma morphologically, but:	
A. Focally histologically atypical	
• Focal reticulin loss	
• Focal cytological atypia (small cell change, nuclear atypia) in <5% of tumor (1) ^a	
• Focal architectural atypia (pseudogland formation) in <5% of tumor (1) ^a	
B. Genetically atypical	
• β -Catenin activated tumors ^b	
C. Clinically atypical	
• Female >50y or <15y ^a	
• Male	
2. Lesions with features of hepatocellular carcinoma morphologically that can regress with treatment of underlying disease:	
A. Anabolic steroid-induced tumors	

^a The precise degree of atypia and the age cut-offs are currently not known with certainty and require further study.
^b Nuclear/cytoplasmic positivity for β -catenin without other features of atypia is of unknown significance at this time.

Liver INTERNATIONAL		
OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER		
Liver International ISSN 1478-3223		
LIVER CANCER		
2014:1-12		
Clinicopathological significance of 'subtypes with stem-cell feature' in combined hepatocellular-cholangiocarcinoma		
Table 3. Histological features of combined hepatocellular-cholangiocarcinomas (cHC-CCs) according to WHO classification		
Subtypes	Mucin production	Histological findings
Classical type		
HCC component	None	Typical HCC, well to poorly differentiated type
CC component	Observed	Typical adenocarcinoma, well to poorly differentiated
SC subtypes		
Typical subtype	None	
Intermediate cell type	None	
Cholangiolocellular type	None	
Table 4. Classification of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma (cHC-CC) based on major histological type and the proportion of etiologies in each group		
	cHC-CC (n = 62)	Background disease (B/C/alcohol?)
Classical type	4 (6.4%)	0/3/0/1
SC subtypes	58 (93.6%)	18/16/5/19
Typical subtype	3 (4.8%)	1/0/0/2
Intermediate cell type	28 (45.2%)	10/7/3/8
Cholangiolocellular type	27 (43.5%)	7/9/2/9
cHC-CC, combined hepatocellular-cholangiocarcinoma; HCC, hepatocellular carcinoma; M, male; F, female; NSR, nonspecific reactive change; SC, with stem-cell features.		

Bösartige Lebertumoren

- **HEPATOBLASTOM:**

Zwei Komponente: Embryonale und fätale Teile

seltener, maligner Tumor des Kindes, es tritt meist bis zum 4. Lebensjahr auf. Die Prognose ist relativ besser.

Systemische Tumoren: Leukämien, Lymphome führen zu einem diffusen Parenchyminfiltrat (myeloische Leukämie)

Lymphatische Leukämie: Portalfeldbefall

Infiltration der Tumorzellen oder Stammzellaktivierung ?

