



*Oktatás, kutatás,
gyógyítás: 250 éve az
egészség szolgálatában*

MÁJPATHOLOGIA (3)

Prof. Dr. Kiss András

II. sz. Patológiai Intézet

2021 március

MÁJPATHOLOGIA (3)

↪ Fokális májbetegségek

↳ A máj daganatos és daganatszerű betegségei

↪ Májtranszplantáció

↪ Az epehólyag és epeutak megbetegedései

↳ Az epehólyag megbetegedései

↳ Az extrahepatikus epeutak betegségei

↳ Az epehólyag és epeutak daganatai



Fokális májléziók (**)

↪ A máj „daganatszerű” elváltozásai

- ↪ FNH, NRH, mezenchimális hamartoma, cysták, inflammatorikus pseudotumor, abscessus, infarctus

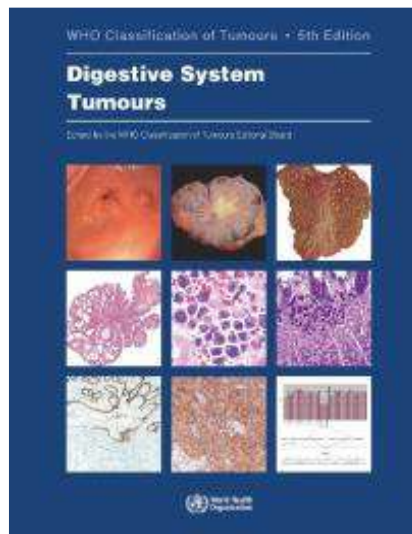
↪ Jóindulatú májdaganatok

- ↪ Nem epithelialis: haemangioma, fibroma, angiomyolipoma etc.
- ↪ Epithelialis: adenoma (HCA, CCA)

↪ Rosszindulatú májdaganatok

- ↪ Nem epithelialis: haemangiosarcoma, -endothelioma embrionalis sarcoma, lymphoma
- ↪ Epithelialis: hepatocellularis cc, cholangiocarcinoma, kevert, hepatoblastoma
- ↪ Áttéti daganatok





- az 5. kiadás első kötete, sok tekintetben előremutató
- Terminológia egységesítése, szigorú formális kritériumrendszer, evidencia alapú (molekuláris klasszifikáció, ahol lehet, nem kazuisztika alapú)
- Teljesen újraírt, több táblázatos összefoglaló, új ábrák
- A nem **szervspecifikus** entitások (haematolymphoid neopláziák, mesenchymális tumorok, metasztázisok és más hereditær tumor szindrómák) ki lettek véve, kivéve a NET

Classification of benign epithelial liver tumors and tumor-like lesions (WHO 2019)

- ↪ Large regenerative nodule
- ↪ Low-grade dysplastic nodule
- ↪ High-grade (borderline) dysplastic nodule
- ↪ Hepatocellular adenoma
- ↪ Focal nodular hyperplasia
- ↪ Bile duct adenoma
- ↪ Bile duct hamartoma
- ↪ Biliary cystadenoma
- ↪ Intraductal biliary papillomatosis
- ↪ Congenital biliary cysts
- ↪ Focal fatty change



Primary malignant epithelial liver tumors

- ↪ **Hepatocellular carcinoma**, including fibrolamellar variant
- ↪ Combined hepatocellular and cholangiocellular carcinoma
- ↪ **Cholangiocarcinoma**, peripheriás, perihilaris, distalis
- ↪ Biliary cystadenocarcinoma
- ↪ Intraductal papillary adenocarcinoma
- ↪ **Hepatoblastoma**

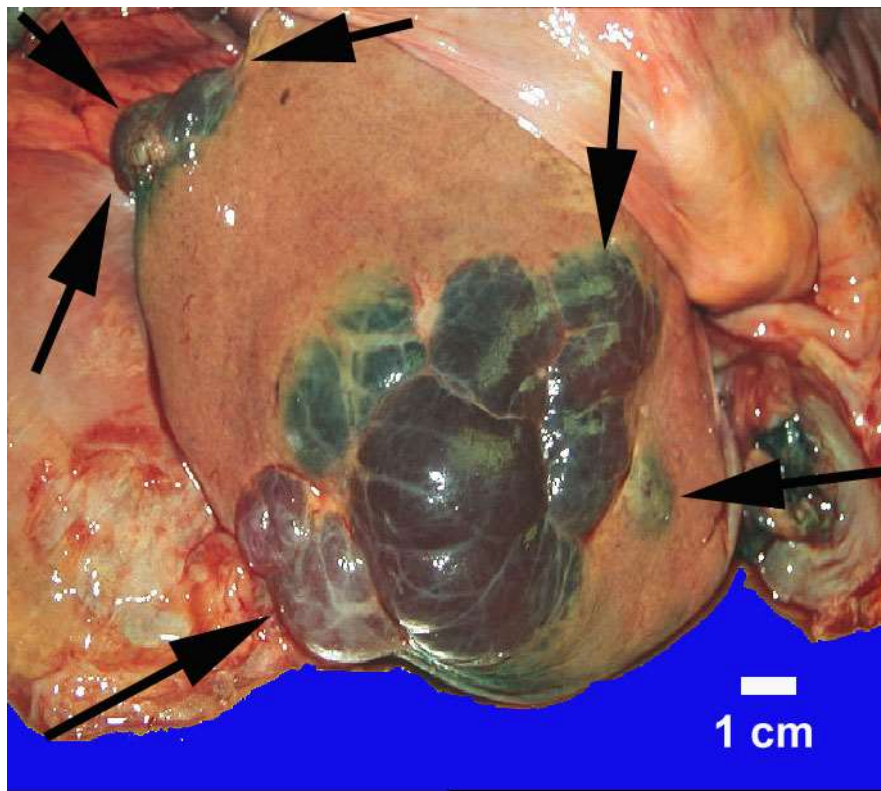
WHO Classification



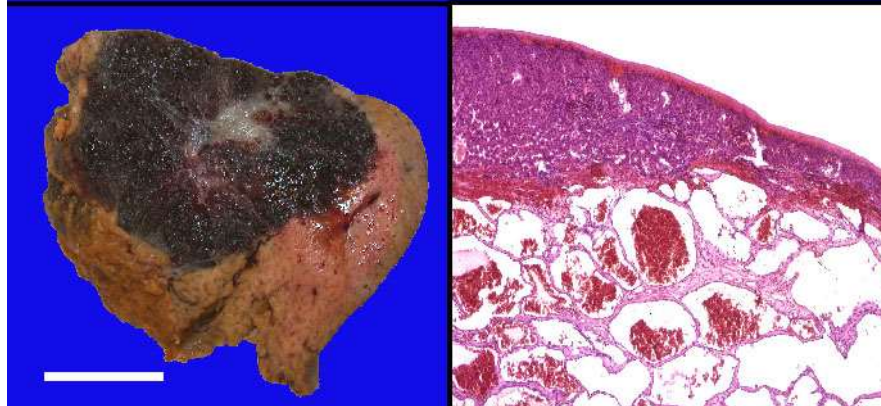
Nonepithelial benign tumors and tumor-like lesions of the liver (WHO 2019)

- ↪ Haemangioma
- ↪ Angiomyolipoma
- ↪ Infantile hemangioendothelioma
- ↪ Mesenchymal hamartoma
- ↪ Localized fibrous tumor
- ↪ Solitary necrotic nodule
- ↪ Inflammatory pseudotumor
- ↪ Infectious cysts
- ↪ Other rare benign tumors





**Haemangioma
hepatis**
(óriás, többszörös.
Lehet igen kicsiny
és szoliter is!)





1 cm



Nonepithelial malignant tumors of the liver

- ↳ Epithelioid haemangioendothelioma
- ↳ Angiosarcoma
- ↳ /Undifferentiated sarcoma (embryonal sarcoma)/
- ↳ /Lymphoma and other hemopoetic tumors/
- ↳ Kaposi's sarcoma
- ↳ Other malignant tumors

WHO Classification (2014, 2019)



Focal epithelial lesions in non-cirrhotic liver

- ↪ Focal nodular hyperplasia (FNH)
- ↪ Hepatocellular adenoma (HCA)
- ↪ (Nodular regenerative hyperplasia)



A májcysták osztályozása ⁽¹⁾ (×)

I. Parazitás

II. Nem-parazitás

A. Szoliter

B. Herediter

1. Nem-kommunikáló ductalis

2. DPM („ductal plate malformatio” - kommunikáló)

- CHF (cong. hepaticus fibrosis)

- ARPKD

- malformációs szindrómák (Meckel-Gruber, Ivemark)

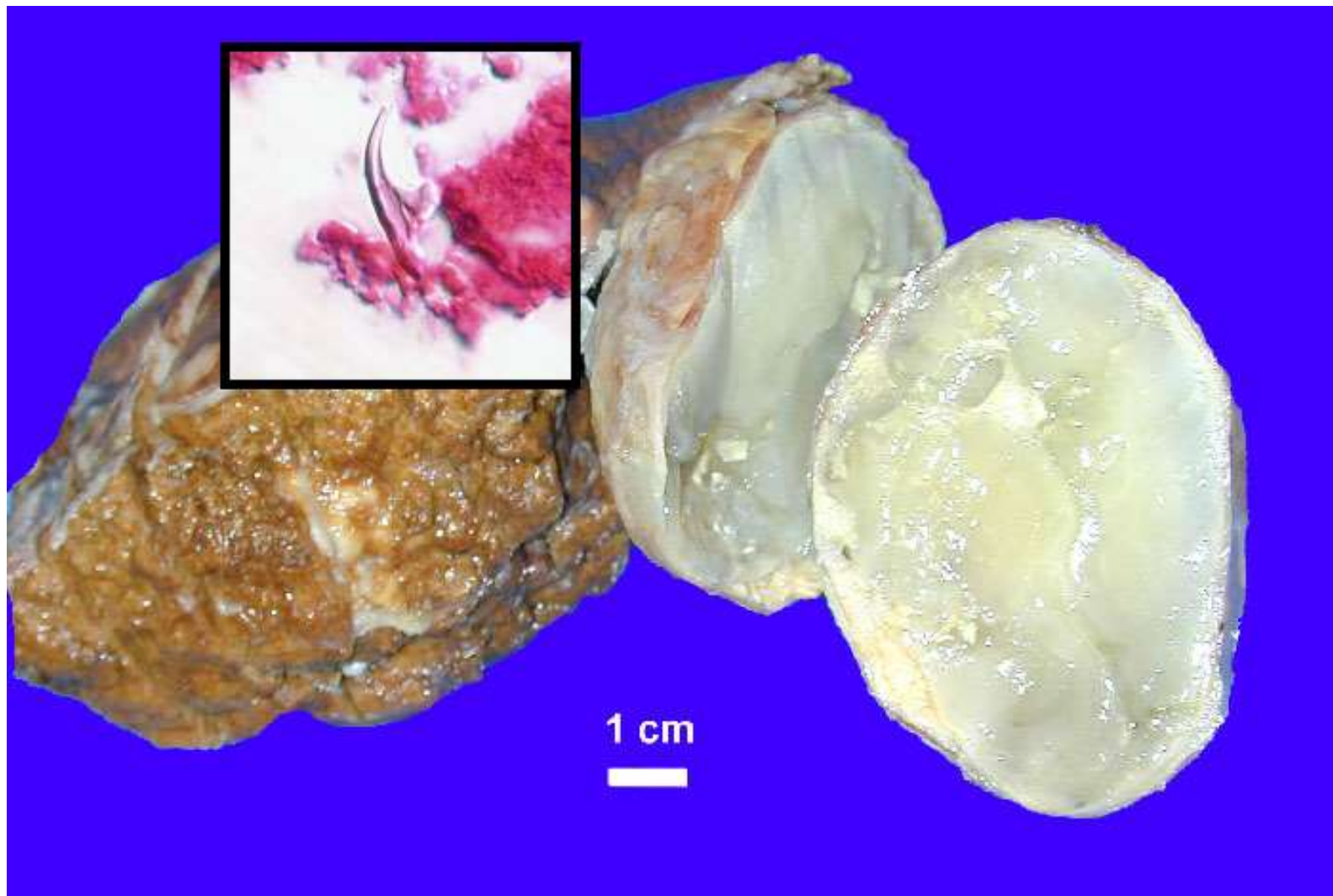
3. Izolált hepatikus

*Witzleben, G. L., Ruchelli, E.

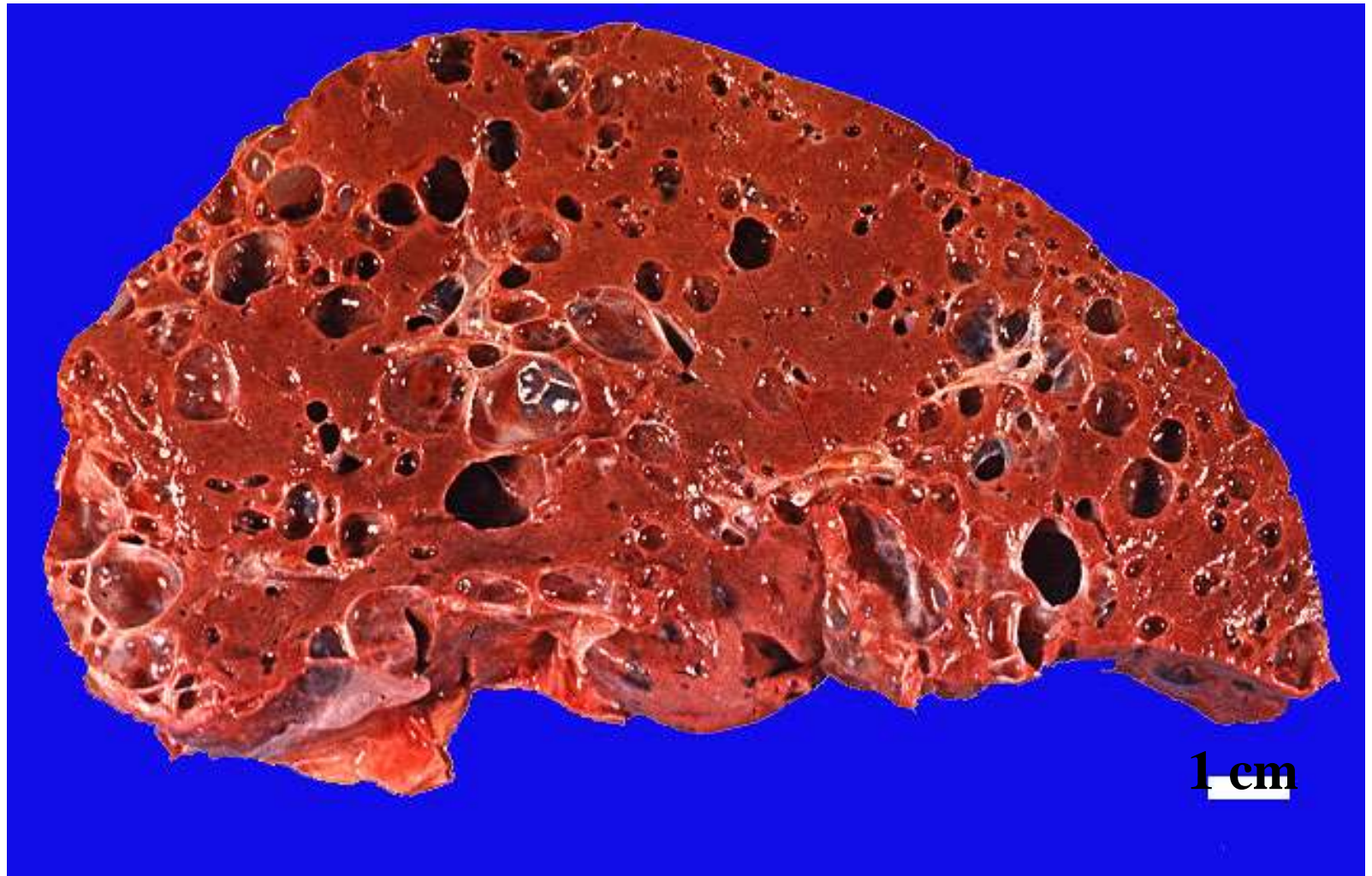


Ecchinococcus cysta

(a betét a „karmot” mutatja cytológiai anyagban)



Hepar polycysticum



A májcysták osztályozása (2) (×)

II. Nem-parazitás (folytatás)

C. Szisztémás biliaris dilatativ

1. Choledochus cysta nélkül
(„egyszerű” Caroli betegség)
2. Choledochus cystával

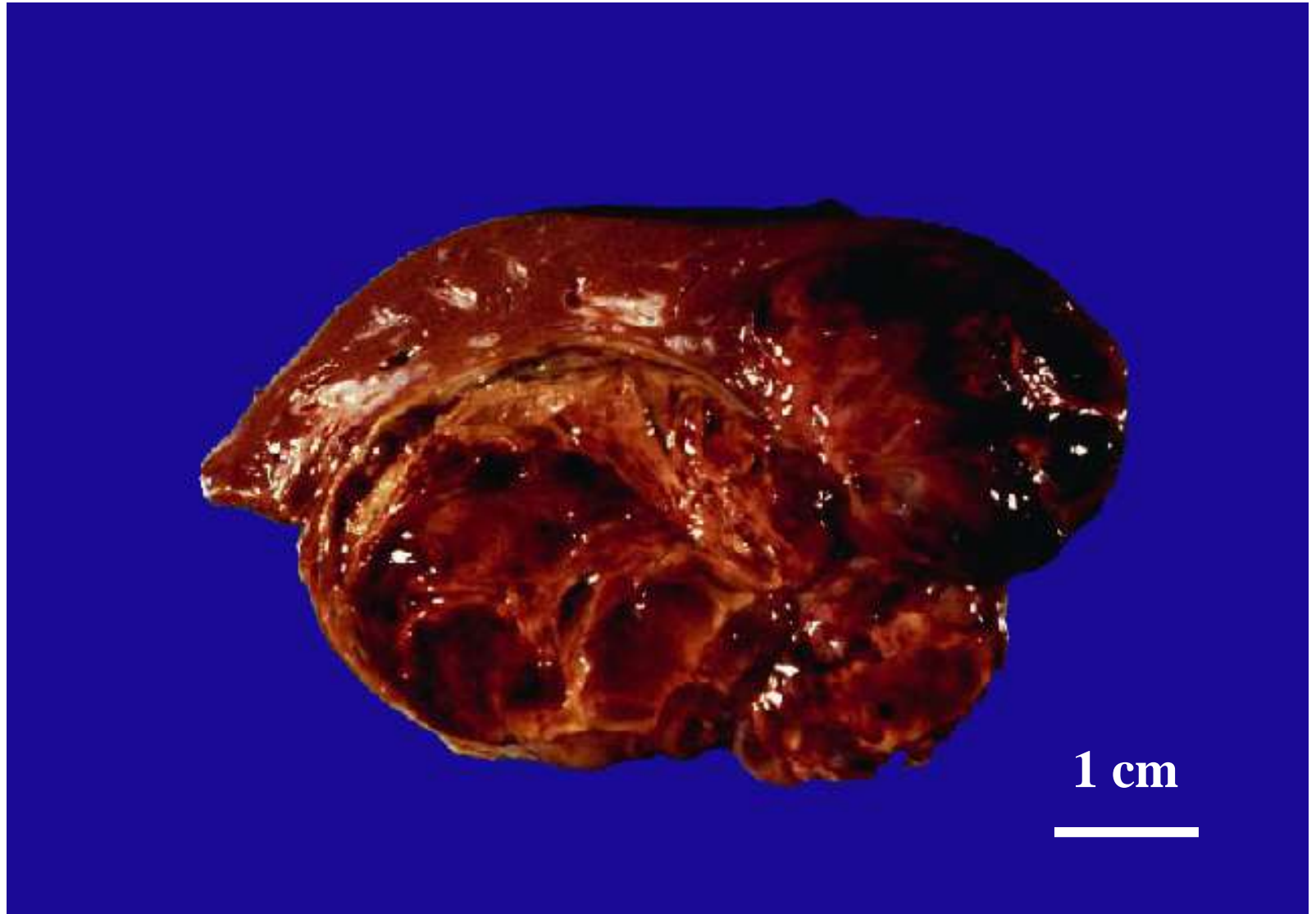
D. Egyéb

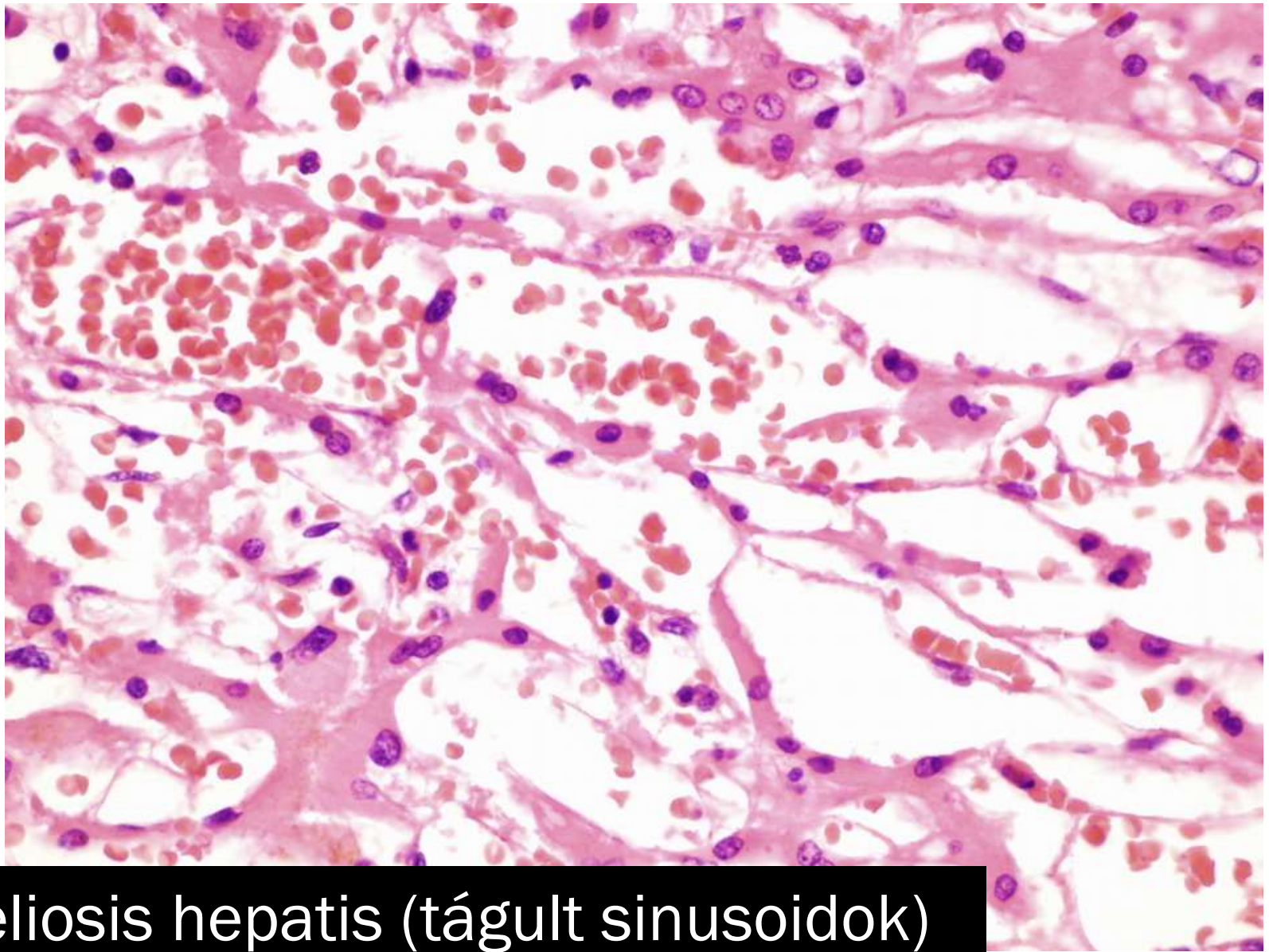
1. Traumás, infarctus
2. Duodenalis duplikáció
3. Daganatos
 - cystadenoma/-carcinoma
 - mesenchymalis hamartoma
 - óriás cavernosos haemangioma
 - teratoma
 - egyéb
4. Peliosis

***Witzleben, G. L., Ruchelli, E.**



Mesenchymalis hamartoma (gyermekben, benignus)





Peliosis hepatis (tágult sinusoidok)



Peliosis hepatis (x)

- definíció: vérrel telt üregek a májban, melyeket bélelnek (vagy nem) sinusoidalis sejtek
- forma: diffúz/fokális
változó - néhány cm
más szervben is
- jellemző: lehet fal-fibrosis
HC necrosis, atrophia
normális sinusoidokkal continuus
phlebectaticus/parenchymás
nincs funkcionális abnormalitás, de lehet ruptura, vérzés
- asszociáció: tbc, malignus tumor, krónikus sepsis, anabolikus steroid, HIV/ bakteriális fertőzés
- pathogenesis: ?



Nem daganatos gócos májbetegségek (**)

“Tumorszerű” elváltozások

- ↳ Focalis nodularis hyperplasia (FNH)
- ↳ Inflammatorikus pseudotumor
- ↳ Mesenchymalis hamartoma
- ↳ Noduláris regeneratív hyperplasia
- ↳ Infarctus
- ↳ Granulomák (Boeck, tbc stb)



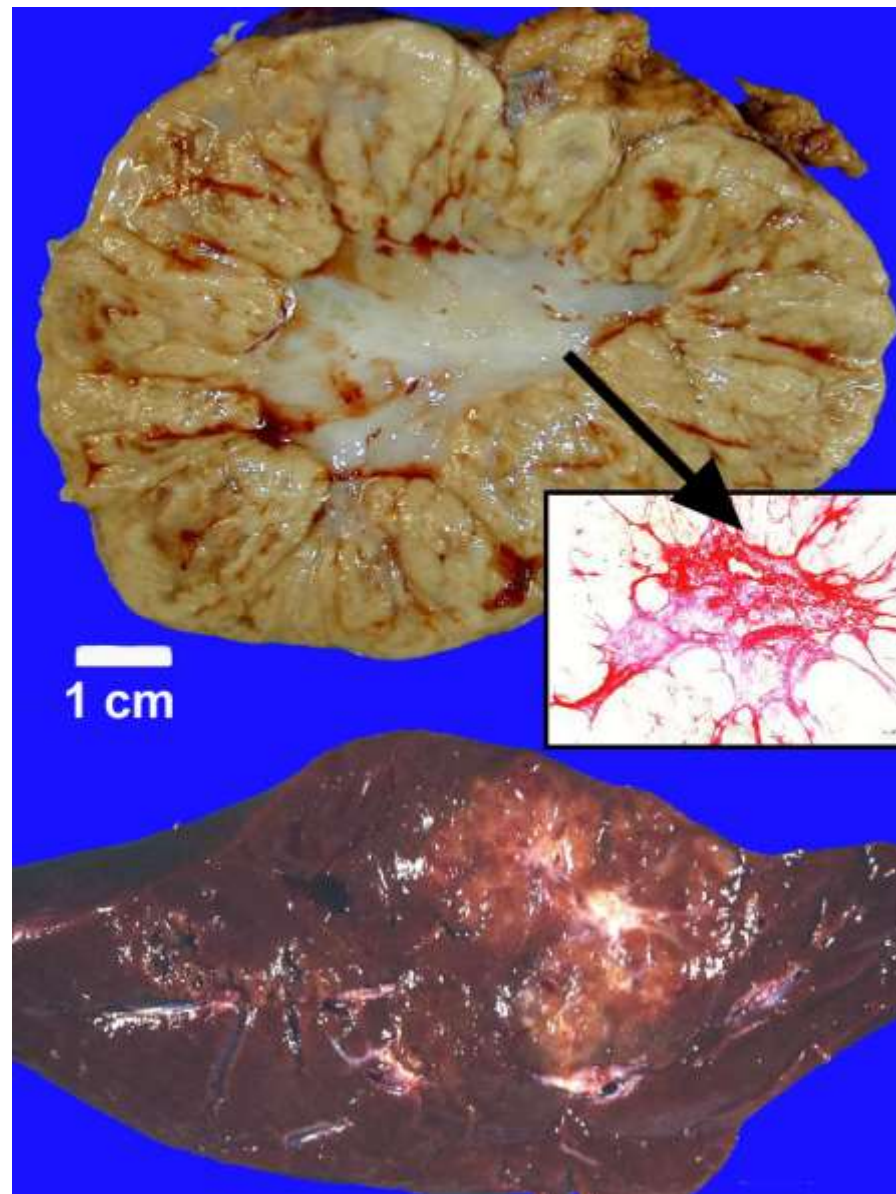
Focalis nodularis hyperplasia (FNH)(**)

- éles határ
- tok nincs
- centrális heg
- szín (halvány, zsírfényű, bevérzett stb.)

-FONTOS!!!



Focalis Nodularis Hyperplasia (FNH) (centrális heg!!!)



Focalis nodularis hyperplasia (centrálisan tág vaskos falú erek és fibrosis)



Forms of Focal Nodular Hyperplasia (X)

↳ Classic variant

↳ „Not classic” variants

↳ Teleangiectatic

↳ Mixed hyperplastic-adenomatous

↳ Cytologic atypia

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**”

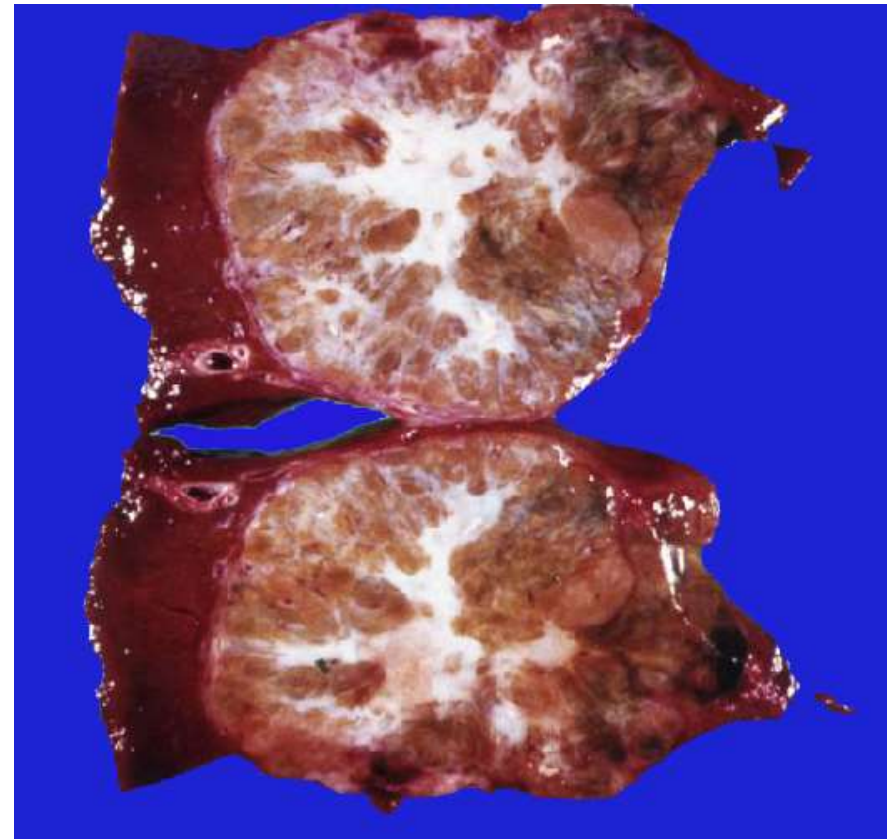


Fokalis Nodularis Hyperplasia (FNH)



Képkalkotók ?????
Ez, a centrális heg ellenére
Fibrolamelláris hepatocelluláris carcinoma.

Fibrolamelláris hepatocellularis carcinoma (FLC)

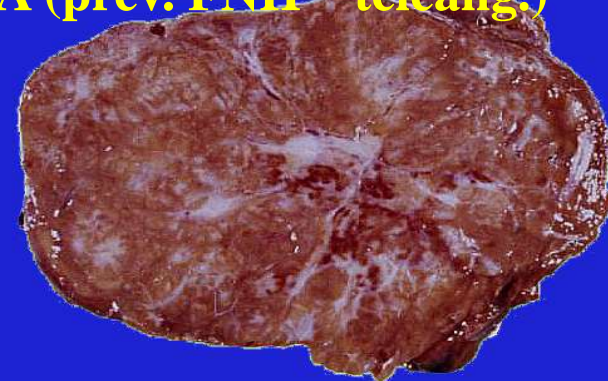


Fokális májléziók

FNH



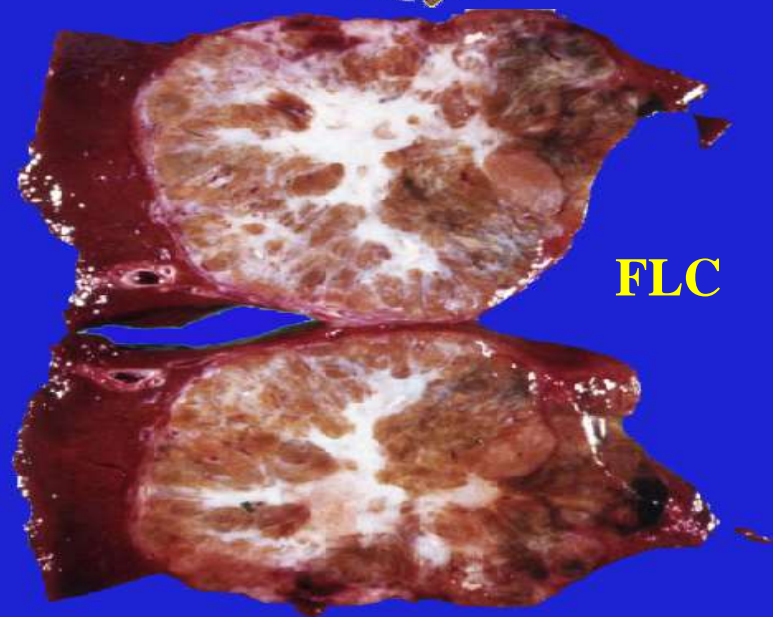
HCA (prev. FNH – teleang.)



Hemangioma



FLC



Infarctus anaemicus hepatis,
vérzések egyenetlen szél.

1 cm



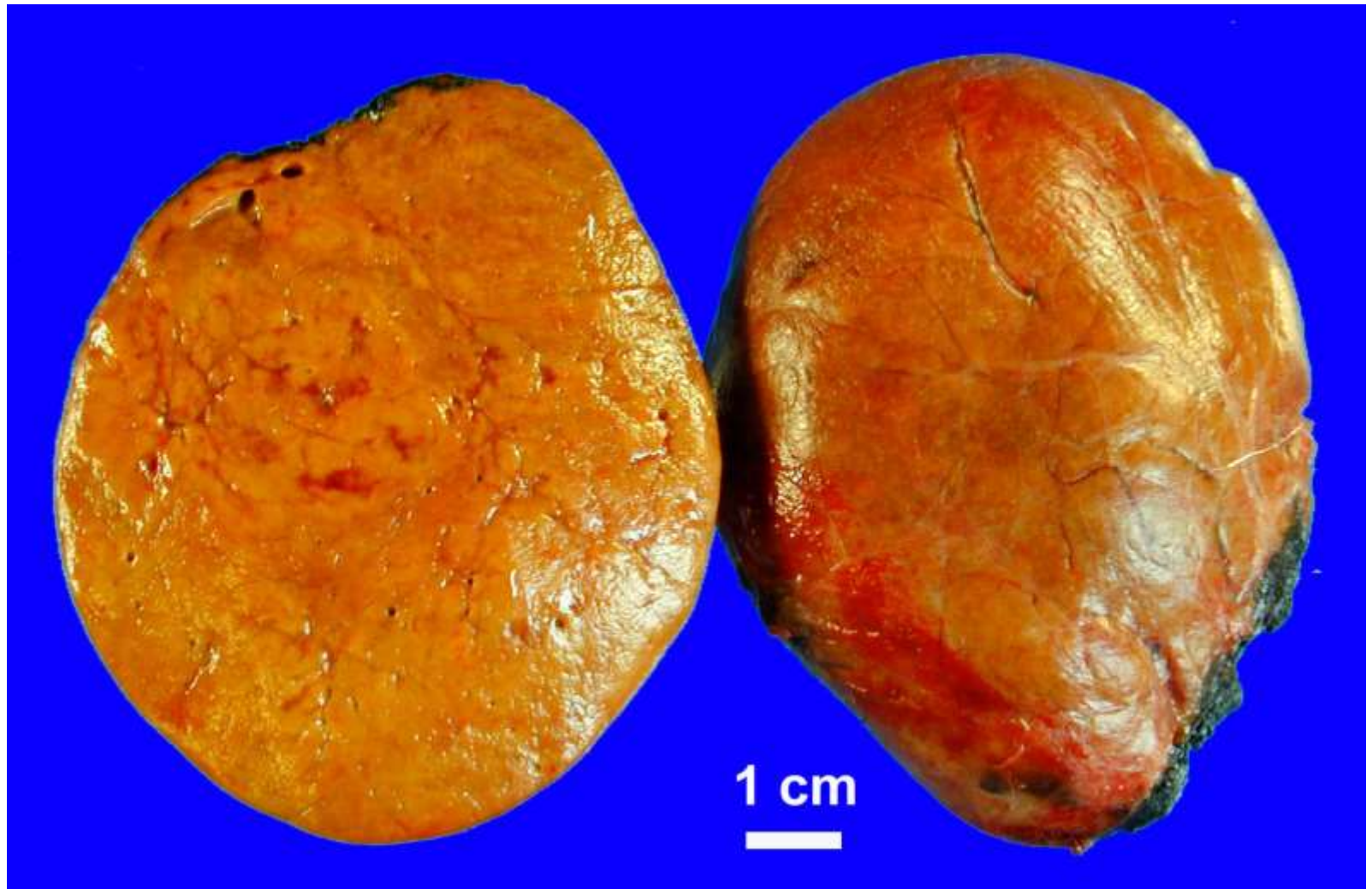
Hepatocellularis adenoma (**)

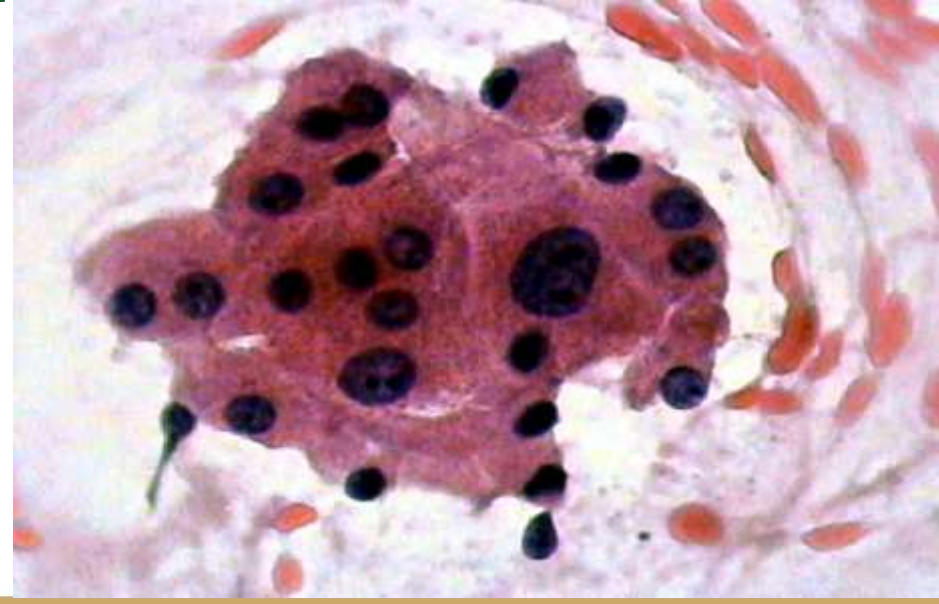
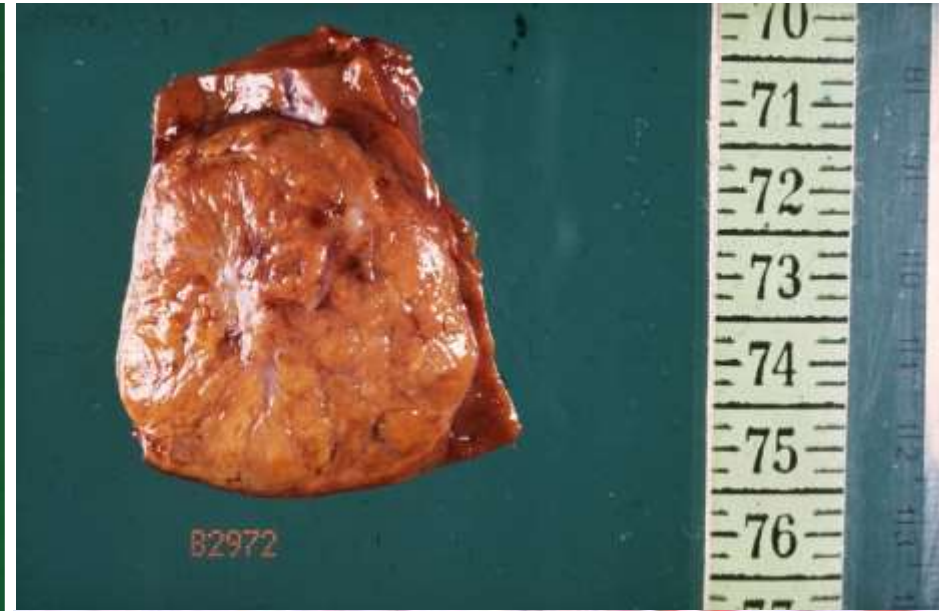
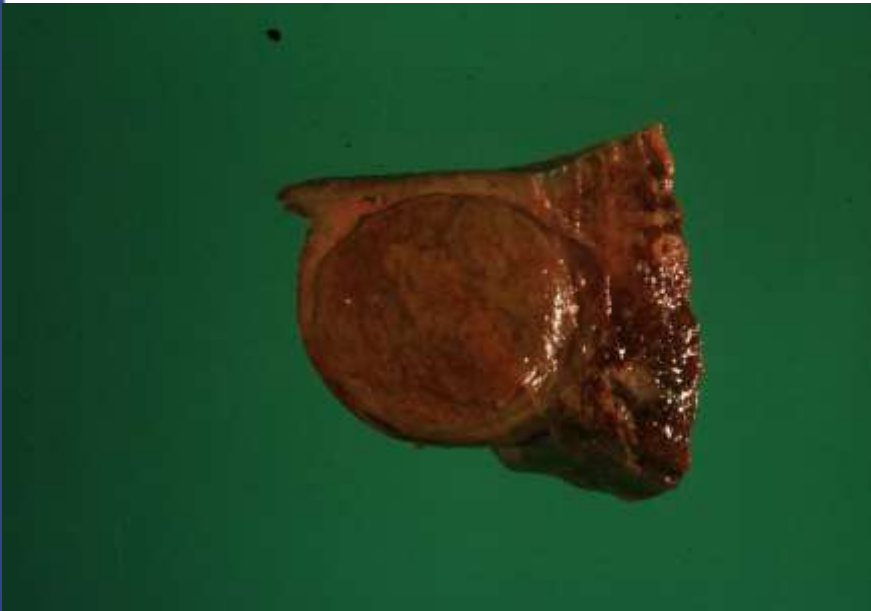
- éles határ
- tok
- homogén szerkezet
- zsír
- nincs epeút
- Orális contraceptív szerek, anabolikus steroidok (sportolók!!!) szedésével kapcsolatos lehet



Adenoma hepatocellulare

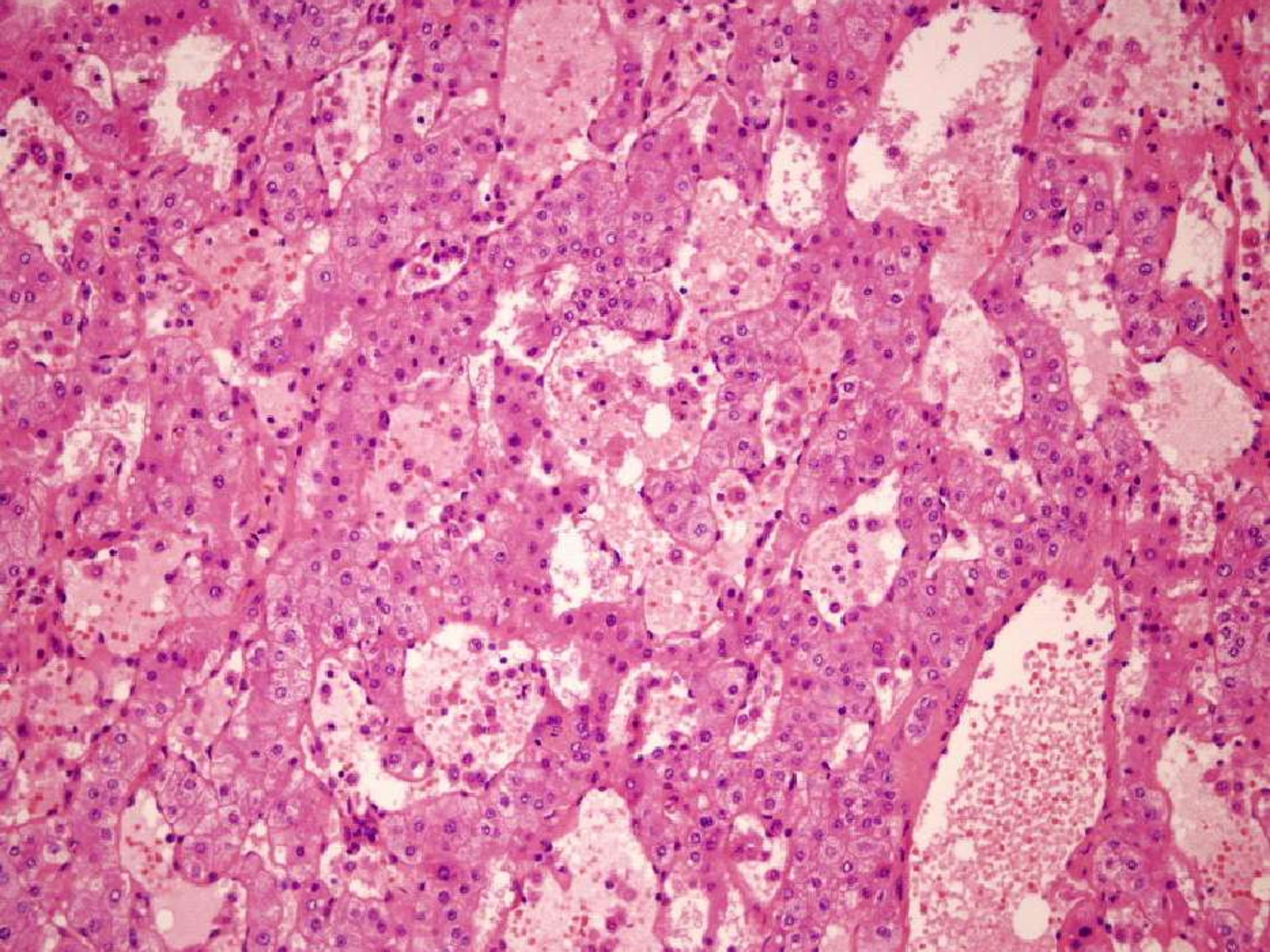
(sárgás szín, jól elhatárolt, tok van)





Adenoma hepatocellulare (kiterjedt bevérzés, rupturára hajlamos)





Classification of HCA(X)

(HNF1 α and β -catenin mutations, histology/inflammation)



„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

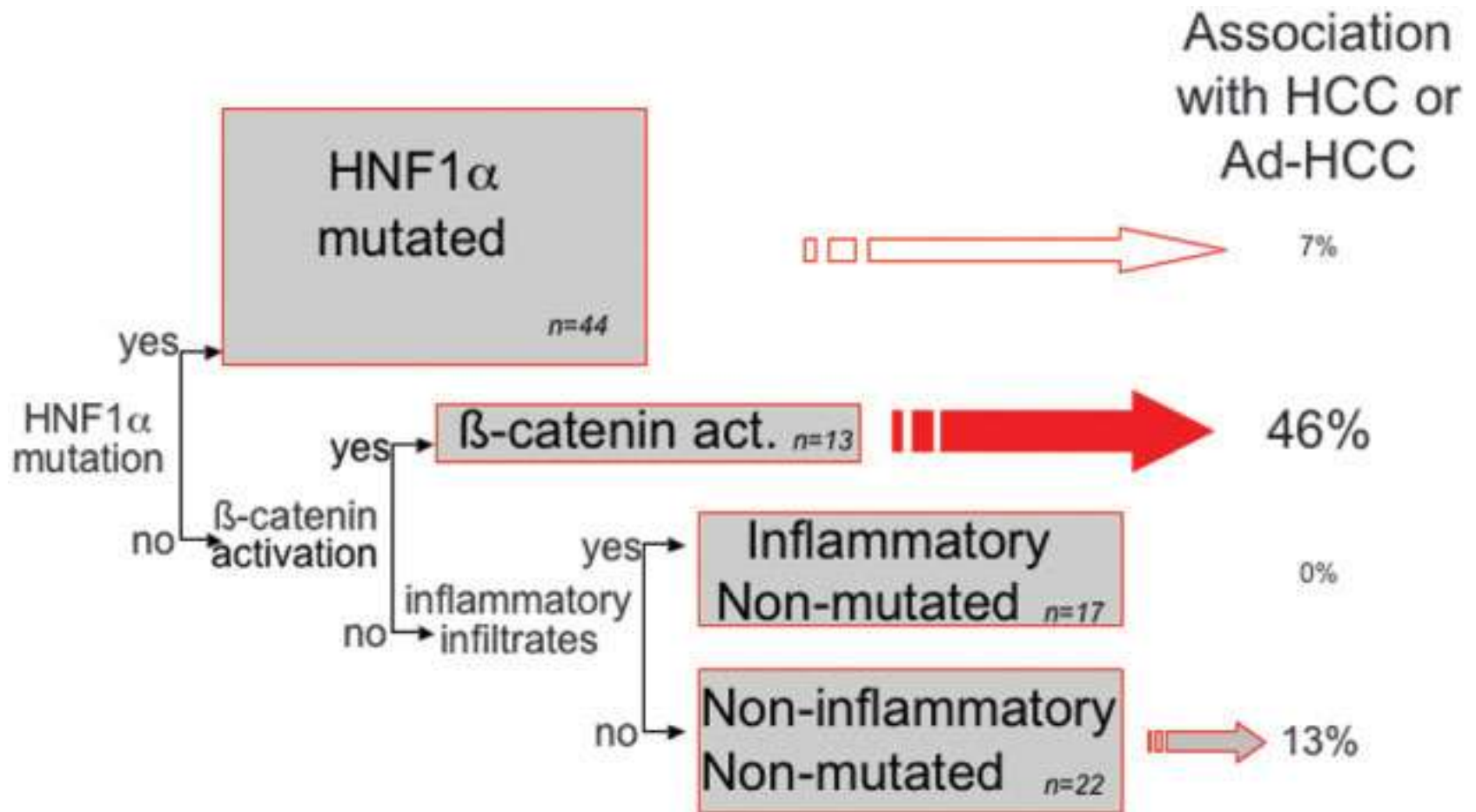
Bioulac-Sage et al. J.Hepatol. 46:521-527, 2007

Zucman-Rossi et al. Hepatology 43:515-524 2006

Bioulac-Sage et al. Gastroenterology 128:1211-18 2005



Classification of hepatocellular adenoma: association with HCC or borderline lesion (X)

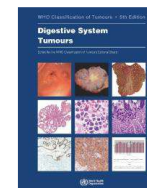


Zucman-Rossi et al., *Hepatology* 2006;43;515



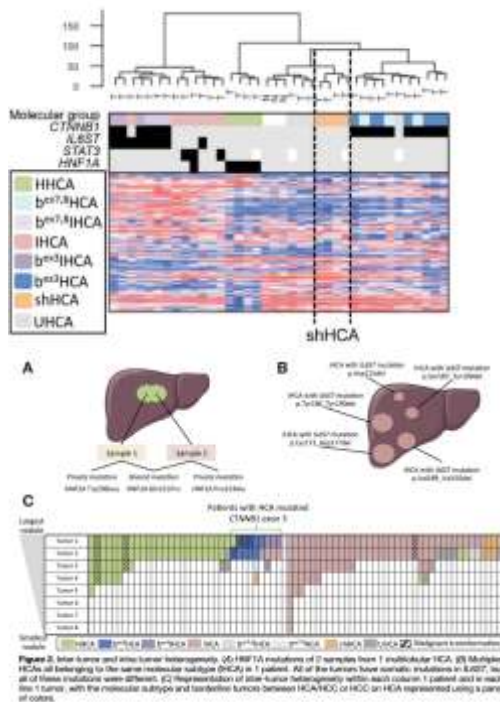
Hepatocelluláris Adenoma altípusok

Subtype	Frequency	Mol Bio	IHC	Bleeding risk	Mal Transform	Therapeutic Question
HNF1α-deficient	30%	HNF1 α -Mutation	LFABP			Multiple?
Inflammatory	40%	JAK/STAT signal (80%)	SAA or CRP			Resection threshold lower
Inflammatory + β-Cat mut	5-10%	JAK/STAT + β -CAT	SAA or CRP + GS			Resection (any size)
β-Cat mut (Exon 3)	5%	β -CAT Mut (Exon3)	GS (+Mol Bio)			Resection (any size)
β-Cat mut (Exon 7/8)	3-5%	β -Cat Mut (Exon 7/8)	GS (+ Mol Bio)		? (lower)	?
Unclassified	10%	SHH/others	(upcoming)			Resection threshold lower



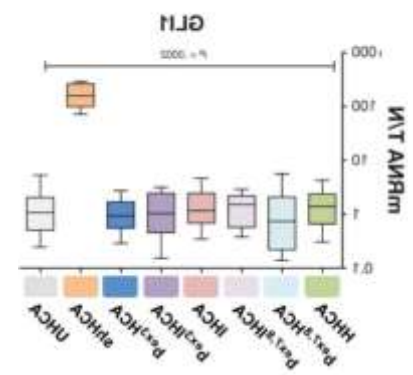
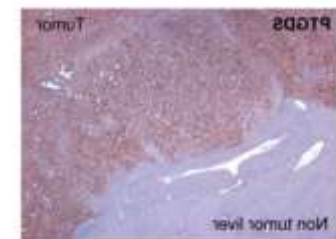
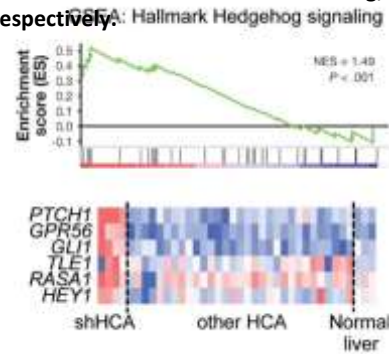
WHO-Classification of Tumours (5th ed), Digestive System Tumours

Új altípus: sh (sonic hedgehog) HCA



Specific molecular subtypes of HCA associated with various HCA risk factors, including imbalances in estrogen or androgen hormones.

Specific molecular subgroup of HCA with b-catenin and sonic hedgehog activation associated with malignant transformation and bleeding, respectively.



Nault et al., Gastroenterology 2017



Lesions in Cirrhotic Liver

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





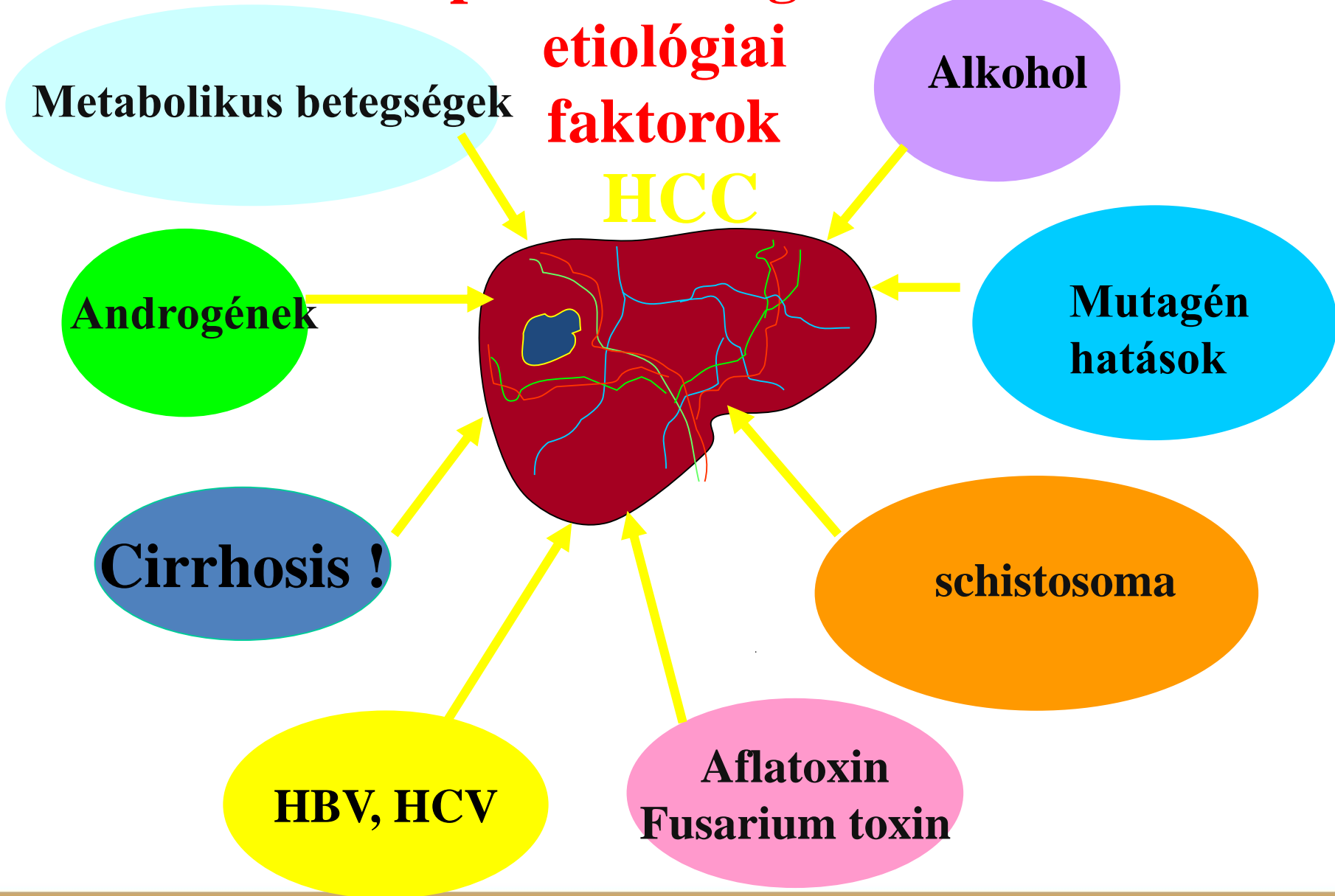
47533/08
cirrh - dyspl nod



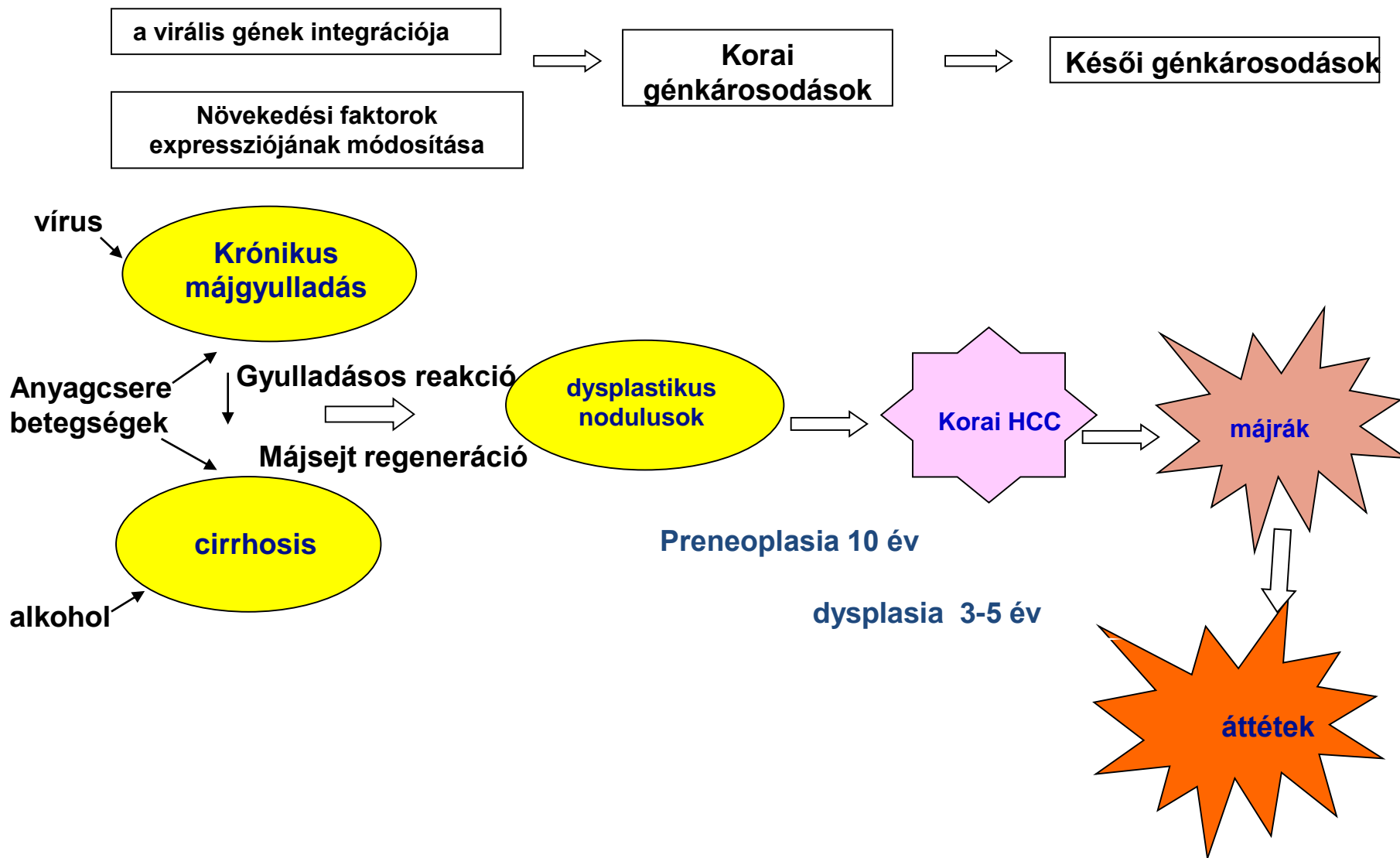
Hepatocarcinogenesis

etiológiai
faktorok

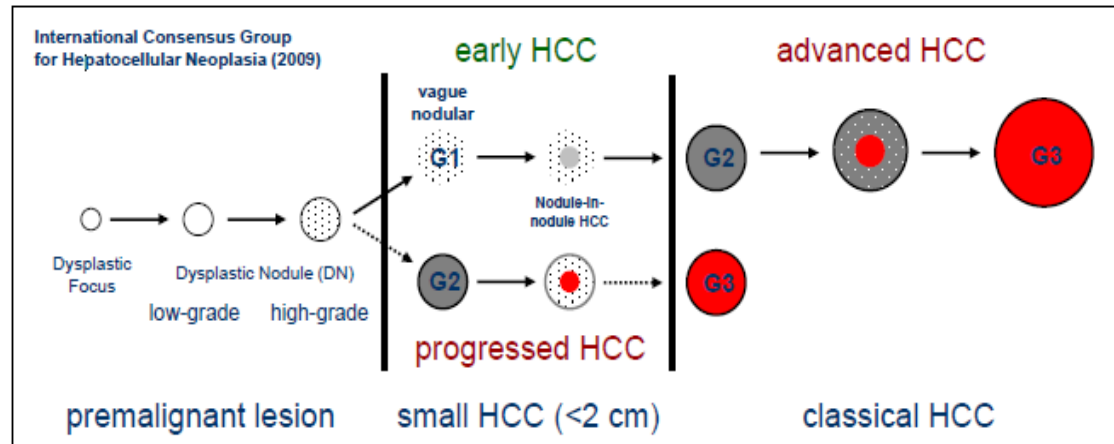
HCC



A májrák kialakulásának folyamata



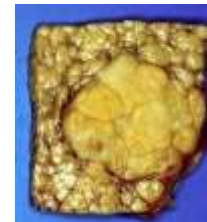
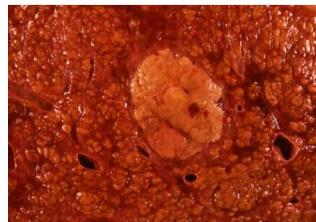
A HCC kialakulása



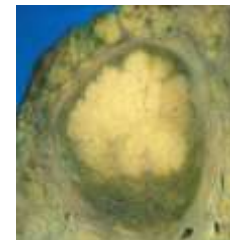
dysplastikus nodulus



korai (early) HCC



progrediált, kicsi (progressed small) HCC



Hepatocarcinogenesis

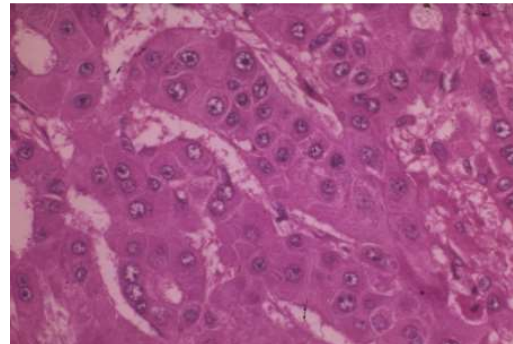
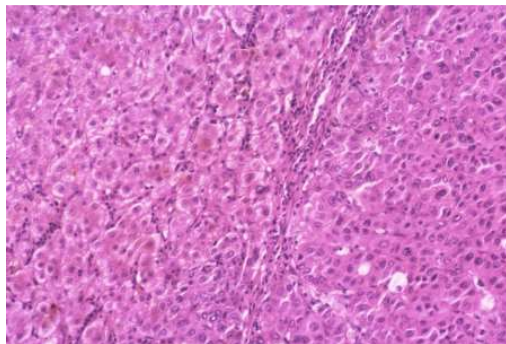
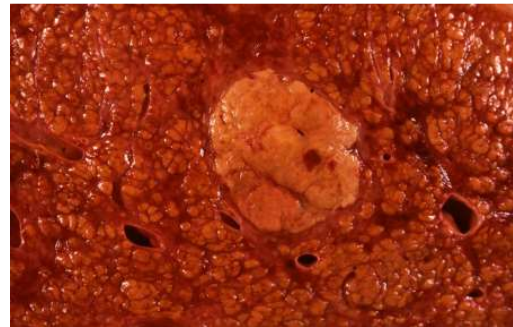
Dysplastic Nodule-HCC-Sequence

not

Adenoma-HCC-Sequence









korai (early) HCC



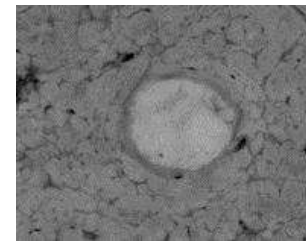
Small HCCs

International Consensus on Small Nodular Lesions in cirrhotic liver

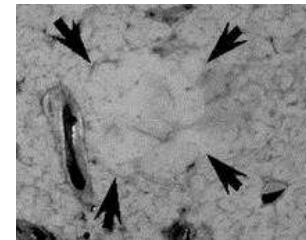
				
IWP classification:	L-DN	H-DN	WD-HCC	MD-HCC
Pathological features				
gross appearance			vaguely-nodular	distinctly-nodular
stromal invasion	(-)	(-)	+ / -	+ / -
Clinical (imaging)				
arterial supply	iso / hypo	iso / hypo	iso / hypo rarely hyper	hyper
portal vein supply	+	+	+	-
Clinico-pathological	Premalignant		Early HCC	Progressed HCC

 Intratumoral portal tract
  Unpaired artery

H-DN: High grade dysplastic nodule L-DN: Low-grade dysplastic nodule WD: Well-differentiated
 MD: Moderately differentiated iso: isovascular hypo: hypovascular hyper: hypervascular



Distinct: progressed! (12 mm)



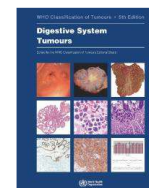
Vaguely nodular: early HCC

International Consensus Group; Hepatology 49 (2009) 658-664

Features of Early and Small Progressed HCC

Feature	Early HCC	Small progressed HCC
Gross margins	Indistinct	Distinct
Type of growth	Replacing	Expansive/infiltrative
Capsule	Absent	Common (> 50%)
Differentiation	Very well to well differentiated	Well to moderately differentiated
Fatty change	Frequent (up to 40%)	Rare
Intratumoural portal tracts	Rare	Absent
Sinusoidal capillarization	Scattered/low density	Diffuse/high density
Stromal invasion	Focal/subtle	Obvious
Morphology	<p>Non-tumoural liver mimic (low magnification), but increased cell density or cytological atypia deserves attention</p> <p>Little cellular and structural atypia (high magnification) requires careful distinction from HGDN</p>	<p>Increased cellular and structural atypia compared with early HCC</p> <p>Nodule-in-nodule pattern when arising within early HCC or HGDN</p>

HGDN, high-grade dysplastic nodule.



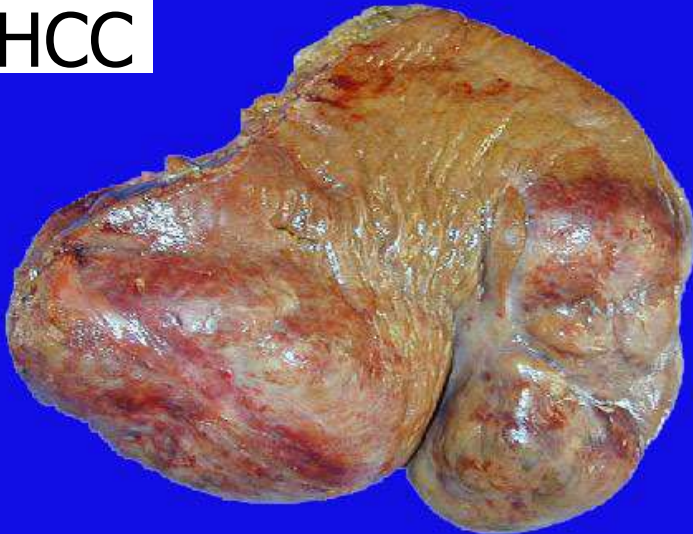
WHO-Classification of Tumours (5th ed), Digestive System Tumours

Hepatocellularis carcinoma (**)

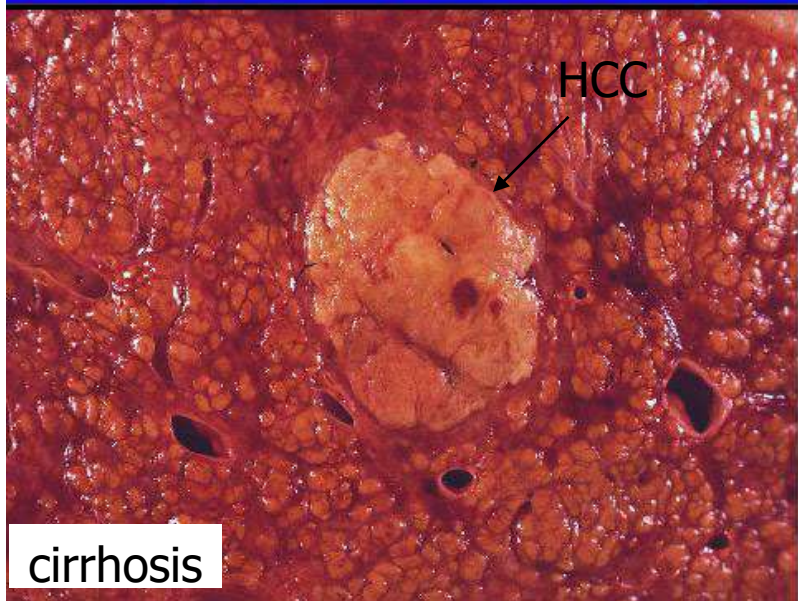
- cirrhosis (70%)
- HBV/HCV/alkohol/steatosis stb
- egyenetlen határ, - fiók daganatok
- tok rendszerint nincs
- vérzés, - necrosis-
- Progresszió:
 - ha van tok, infiltráció
 - vena invázió



HCC

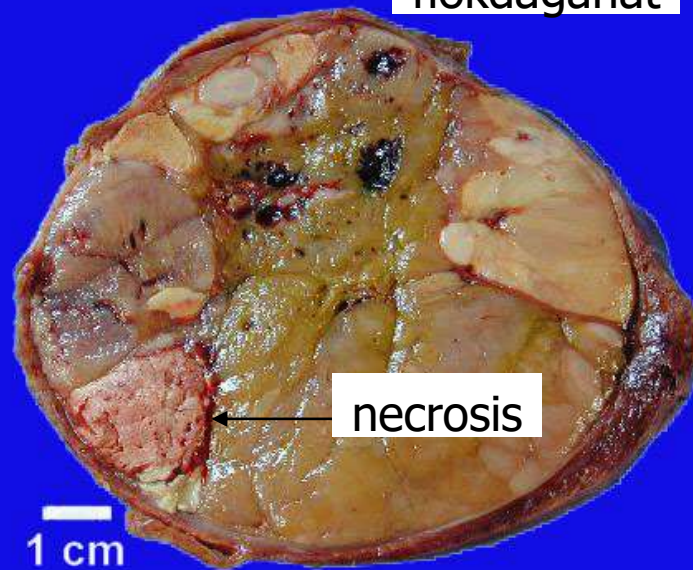


fiókdaganat



HCC

cirrhosis

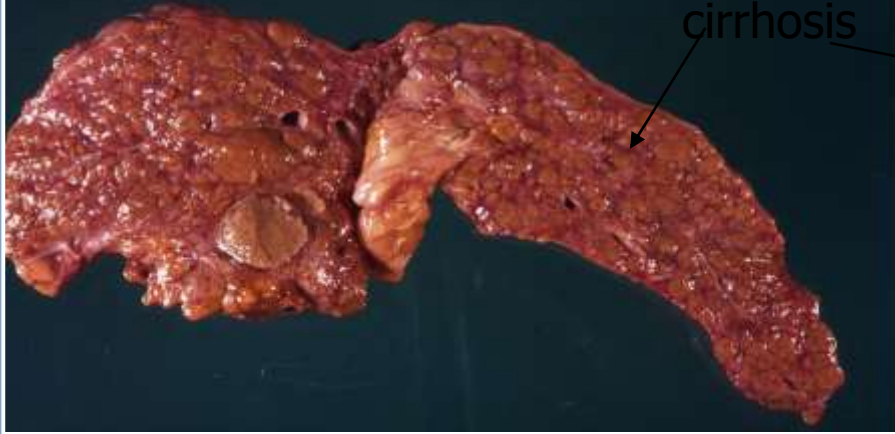


necrosis

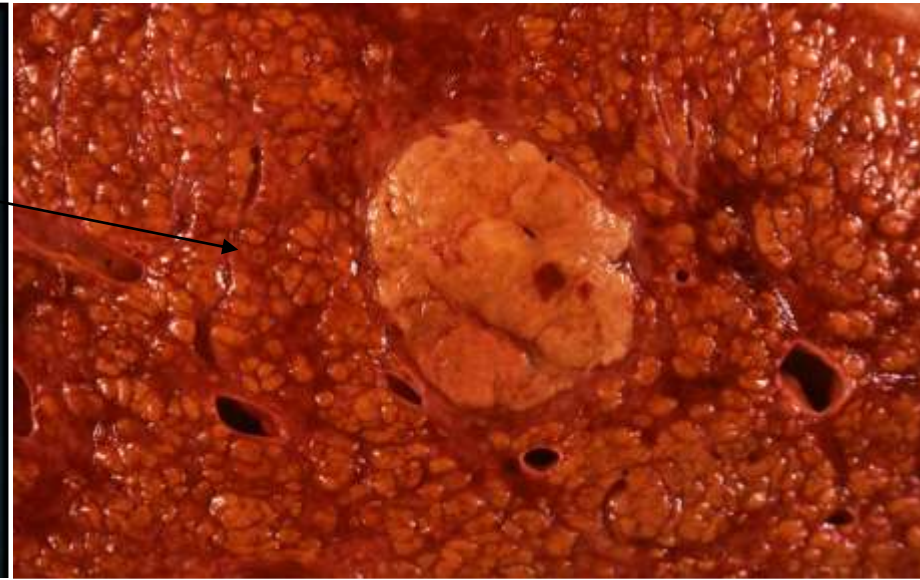
1 cm



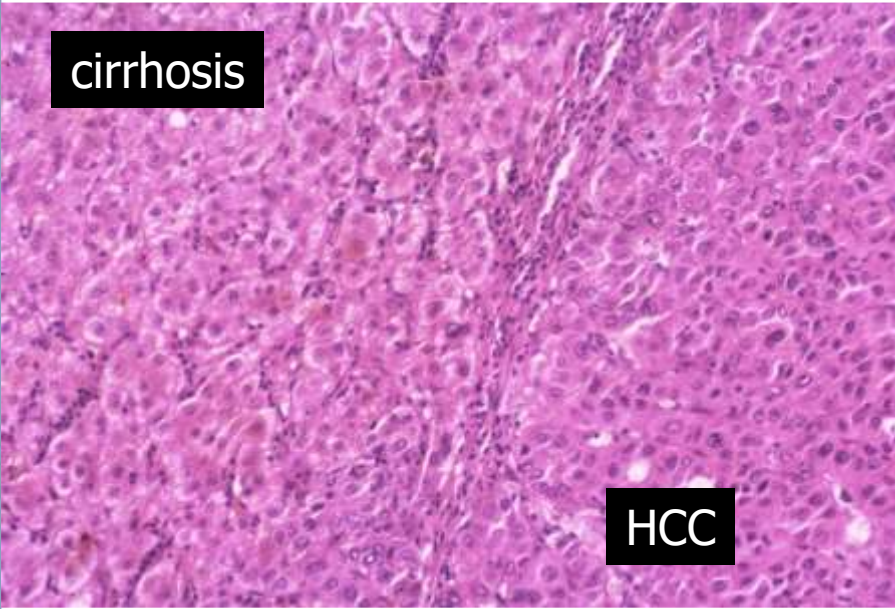
HCC 82-82



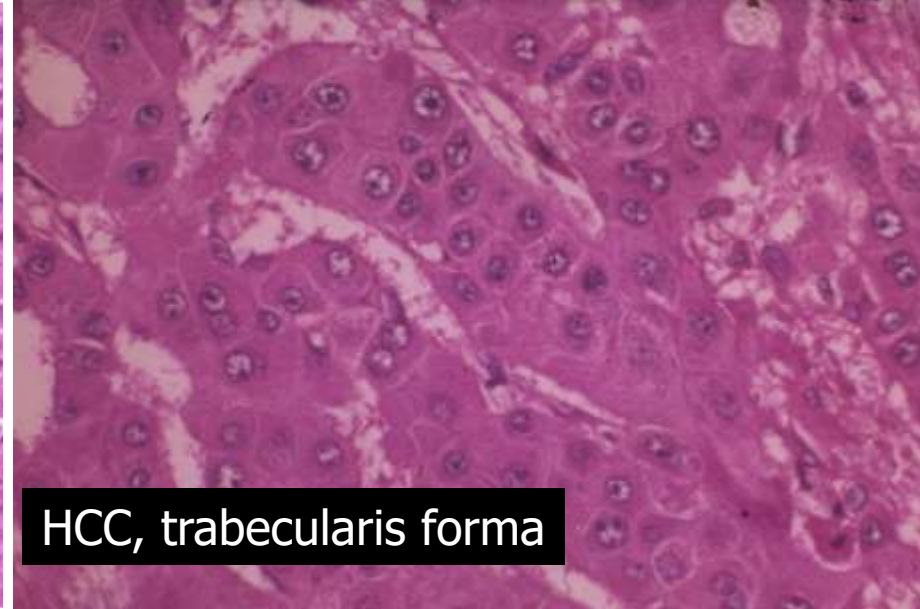
cirrhosis



cirrhosis



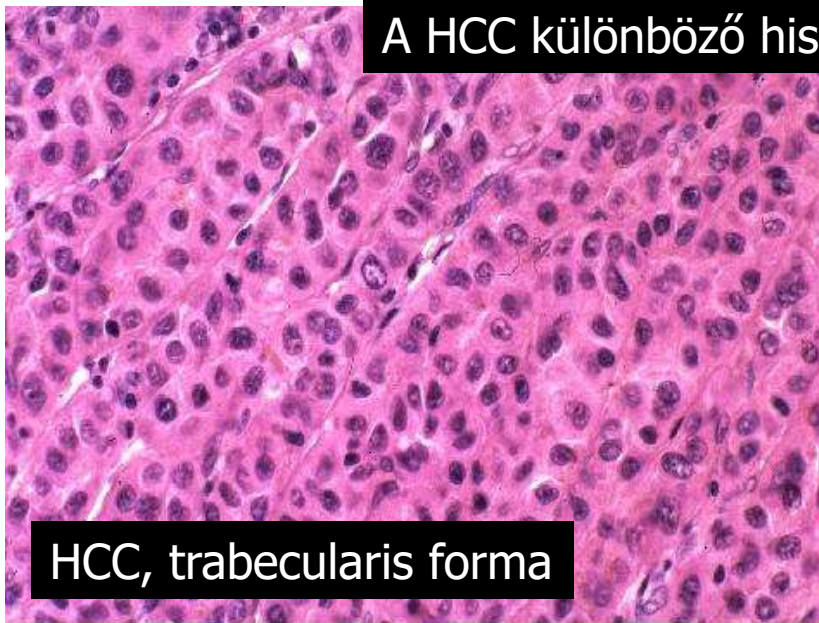
HCC



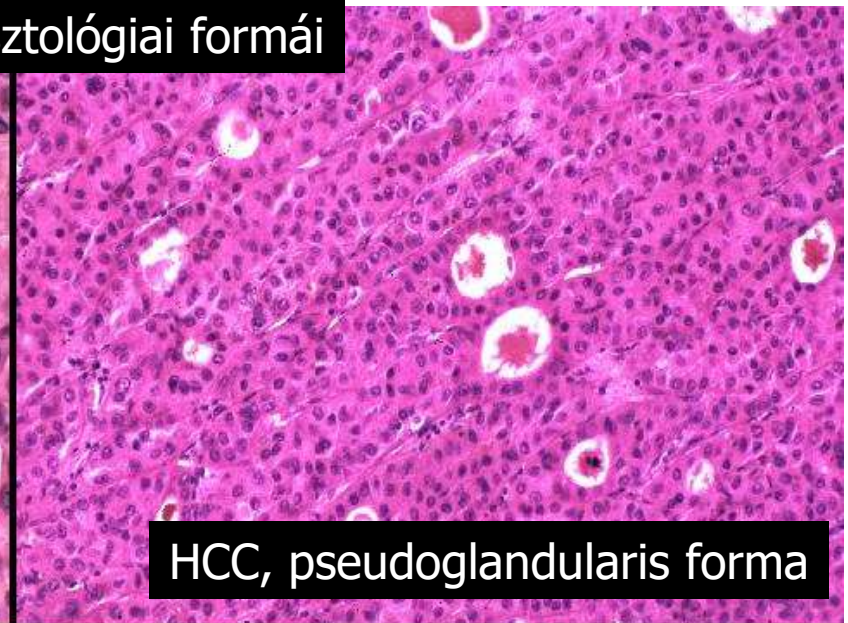
HCC, trabecularis forma



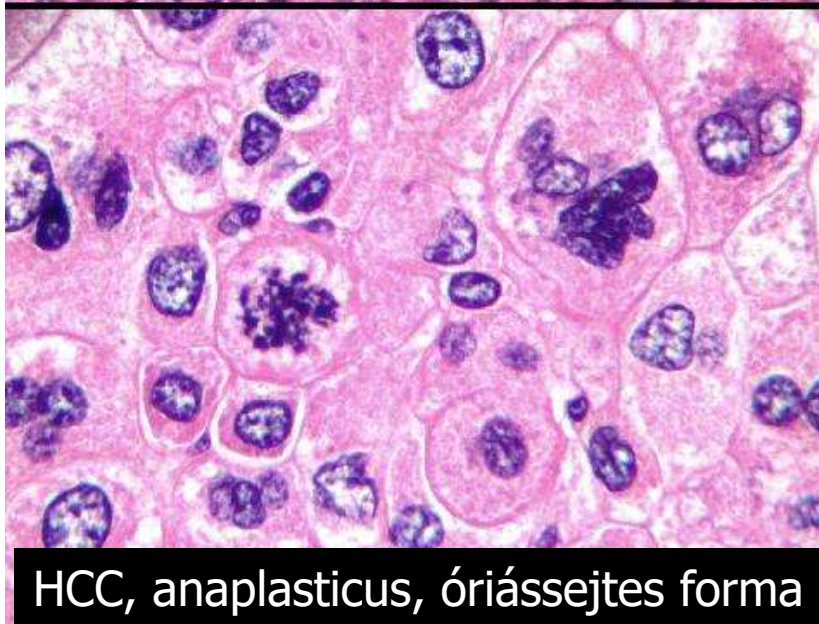
A HCC különböző hisztológiai formái



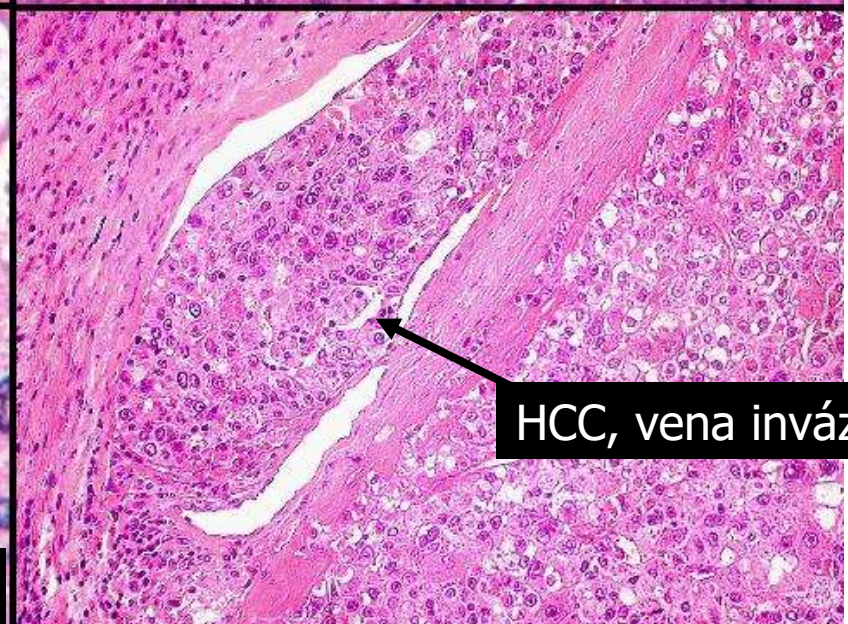
HCC, trabecularis forma



HCC, pseudoglandularis forma



HCC, anaplasticus, óriássejtes forma



HCC, vena invázió

HCC típusok

Makroszkópos mintázat



Noduláris



masszív



diffúz



multifokális

Szöveti mintázat

(Micro)trabekuláris

Szolid

Macrotrabekuláris

pseudoglanduláris

Nincs szignifikáns kapcsolat a pathogenezisével, prognózissal vagy terápiával
A diffúz (cirrrosishoz hasonló) mintázat képalkotókkal általában aluldiagnosztizált

Sejtszintű elváltozások

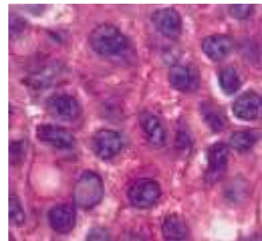
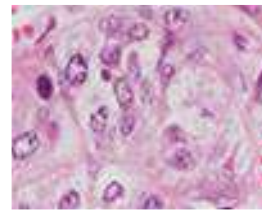
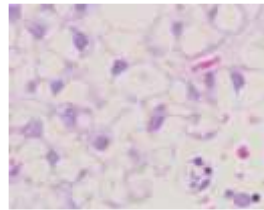
Mallory hyalin (Mallory Denker testek) Hyalin göbök (alpha 1 AT)

Zsír

Glikogén

Világos sejtes típus)

Réz



(Pale bodies (fibrinogén)

Epe

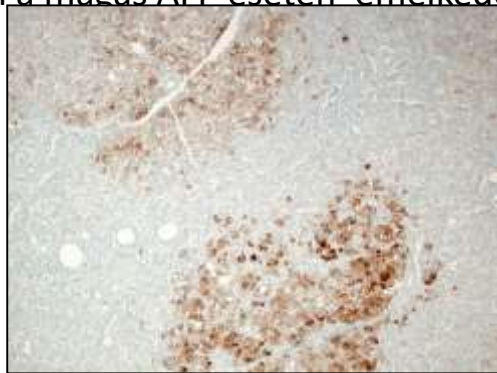
Onkociter átalakulás

Nem releváns a prognózis vagy terápia számára
Megerősítheti a diagnózist (metasztázis)

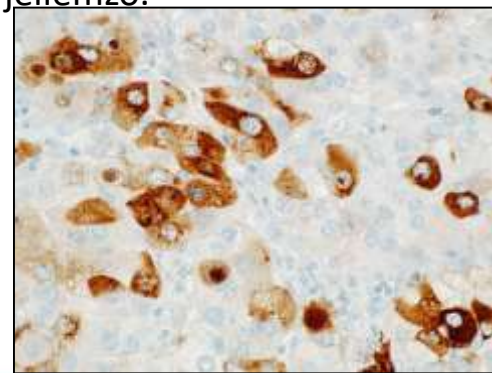
Szűrés: UH és szerum markerek

AFP-vel kapcsolatos információk összefoglalása

- ❑ Az **AFP** egy magzati,- májban termelődő fehérje, de bizonyos kóros körülmények a felnőtteknél is termelődik : HCC-ben, de cholangiocarcinomában, csírasejtes tumorokban, colorectalis tumorok máj metastázisaiban is. Az AFP máj cirrhosisban, hepatitisben is lehet emelkedett.
- ❑ A betegek 40-50 % -ában nem magas az AFP, emiatt az AFP értékelésének legnagyobb limitációja, hogy nem minden betegnél emelkedik az érték!!
- ❑ Ameddig a **magas AFP szint a tumor volument (tumor burden) tükrözi**, addig a következő részben tárgyalandó **PIVKA II (A Des-gamma-carboxy prothrombin (DCP) vagy PIVKA –II egy abnormális formája a prothrombinnak, a K vitamin hiány indukálja) a vasculáris invázió mértékét jelzi és az extrahepatikus terjedés markere**, emiatt a 2 vizsgálat egymás kiegészítője lehet a prognózis és terápiás válasz meghatározásában.
- ❑ 12 vizsgálat adatai alapján az AFP prognosztikai faktor a túlélésre, alkalmas a különböző módozatokban (sebészi, szisztémás, lokális) kezelt HCC betegek monitorozására, a daganat kiújulás előrejelzésére.
- ❑ **Prediktív értéke van a ramucirumab (VEGFRII gátló monoklonális antitest- fázis III. lezárt vizsgálat) kezelés alkalmazásánál.** (Reach2 study), Az első klinikai vizsgálat HCC-ben, ahol a betegek szelekciója egy biomarker alapján történik. 400 ng/ml AFP szint felett a ramucirumab hatékonyabbnak bizonyult. HCC-ban a magas AFP esetén emelkedettebb VEGF útvonal aktivitás jellemző.



AFP



Hepatocellularis carcinoma (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.



Hepatocellularis carcinoma (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.

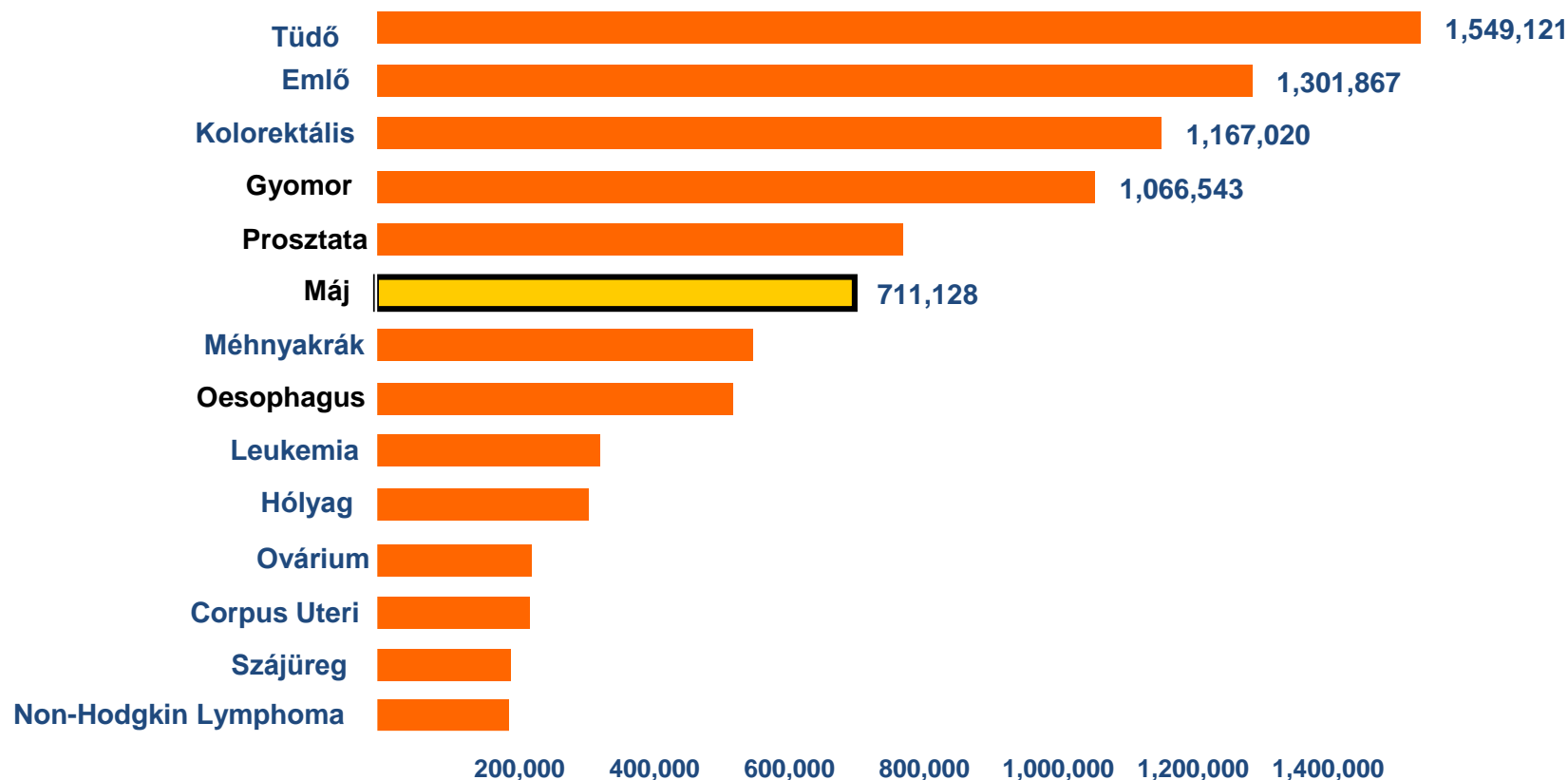
J Clin Gastroenterol • Volume 44, Number 4, April 2010

Hepatocellular Carcinoma (HCC): A Global Perspective



Epidemiológia

a májrák az ötödik leggyakoribb daganat a világon



Garcia M, et al. American Cancer Society, 2007. www.cancer.org. Accessed March 20, 2008.



HCC gyakoriság/100ezer fő

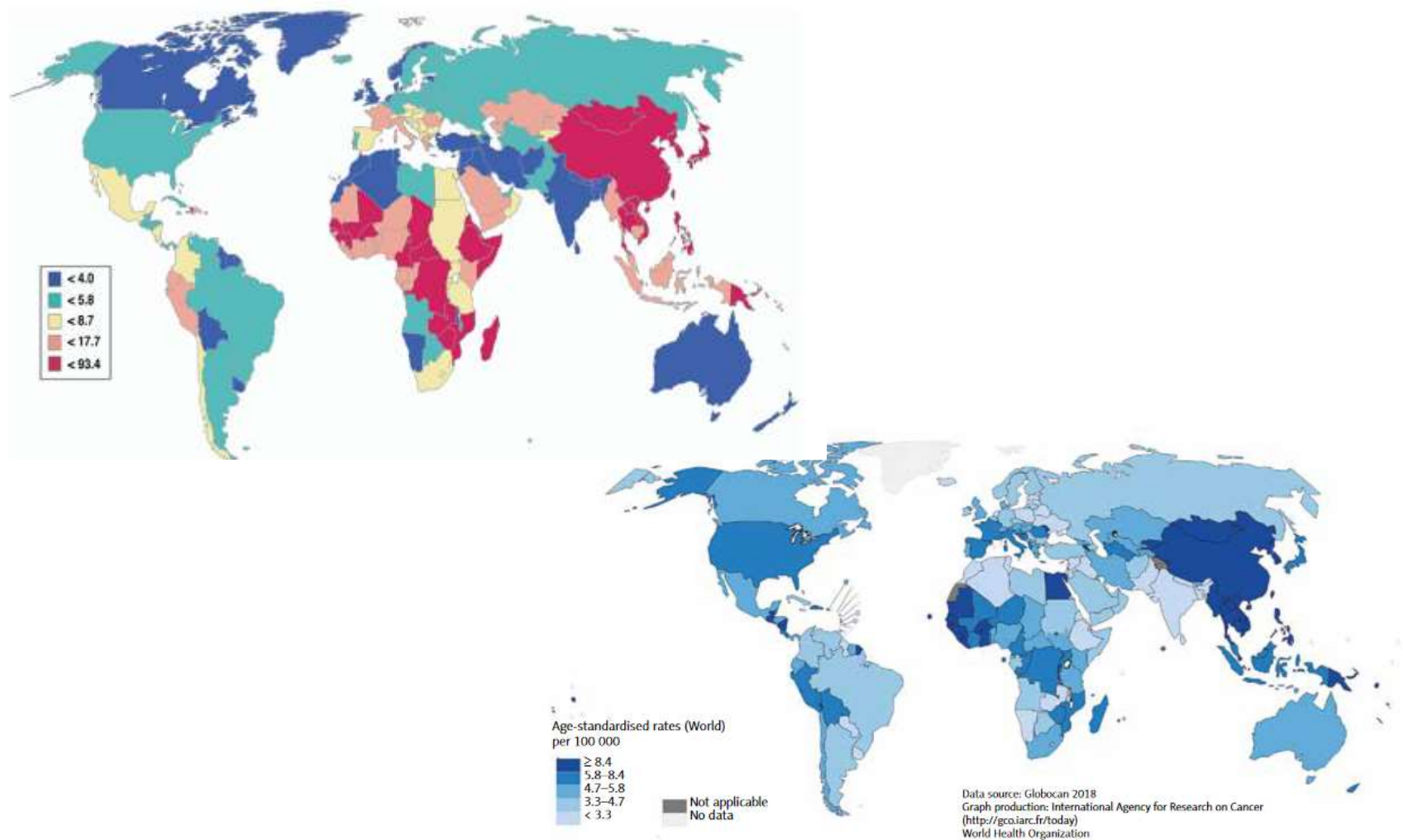
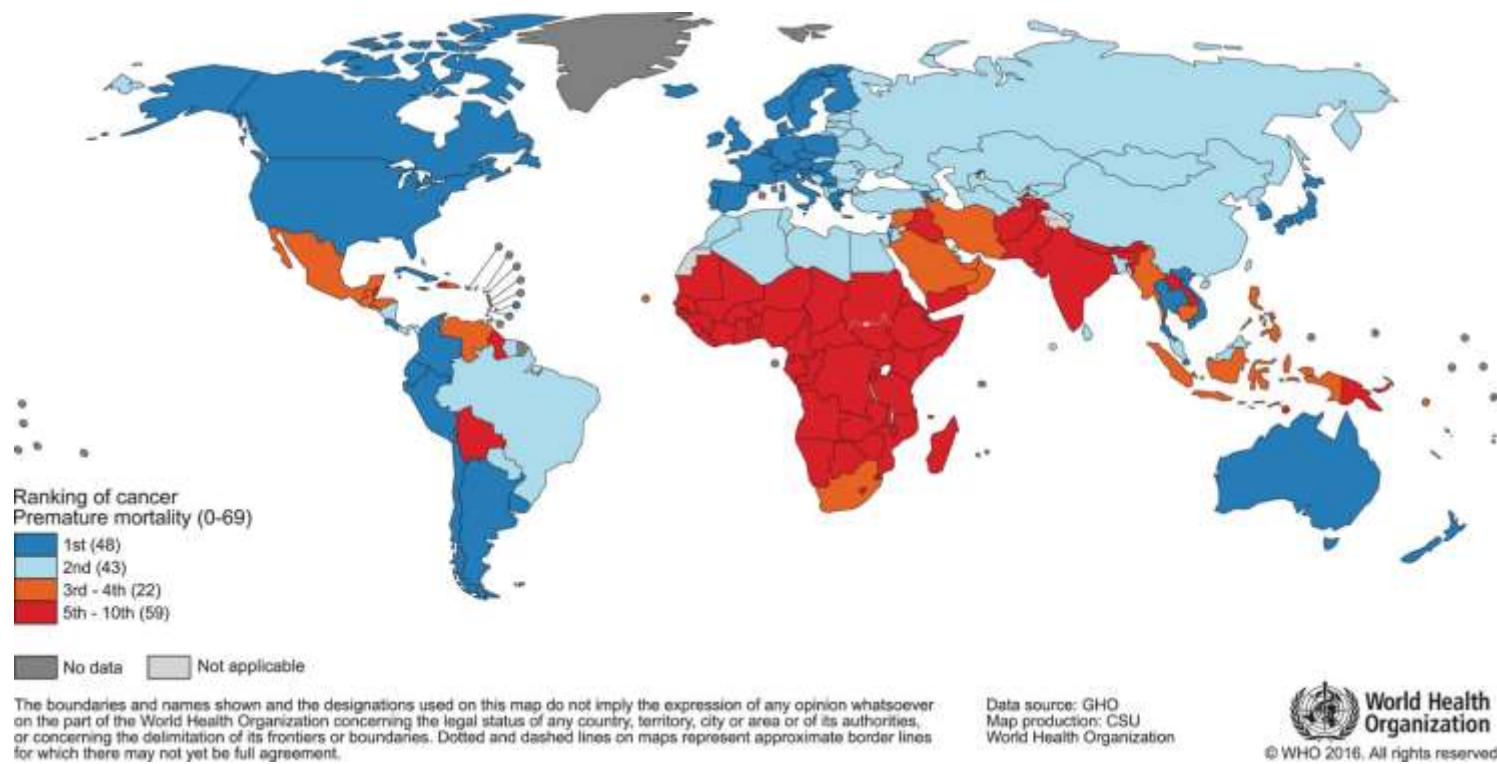


Fig. 1. Estimated age-standardised rates of incident cases, both sexes, liver cancer, worldwide in 2018



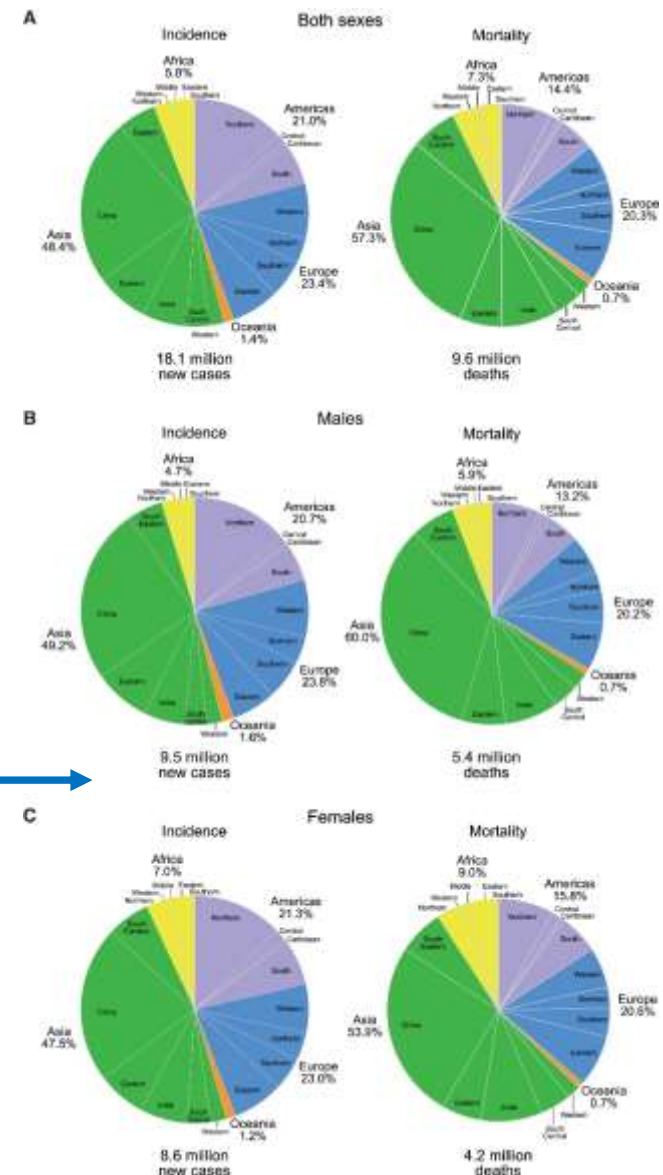
CA: A Cancer Journal for Clinicians, Volume: 68, Issue: 6, Pages: 394-424, First published: 12 September 2018, DOI: (10.3322/caac.21492)

Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries



Pie Charts Present the **tumor type Distribution of Cases and Deaths for the 10 Most Common Cancers in 2018** for (A) Both Sexes, (B) Males, and (C) Females. For each sex, the area of the pie chart reflects the proportion of the total number of cases or deaths; nonmelanoma skin cancers are included in the "other" category. Source: GLOBOCAN 2018.

Pie Charts Present the **Geographical Distribution of Cases and Deaths by World Area in 2018** for (A) Both Sexes, (B) Males, and (C) Females. For each sex, the area of the pie chart reflects the proportion of the total number of cases or deaths. Source: GLOBOCAN 2018.



CA: A Cancer Journal for Clinicians, Volume: 68, Issue: 6, Pages: 394-424, First published: 12 September 2018



Algoritmus – HCC és prekursoraik

- Nem: **ffi** > nő
- A beteg magas rizikófaktorú, **földrajzilag endémiás terület** ?
- HCC- t elősegítő betegségek: **HBV, HCV, NASH, gen. haemochromatosis, alkoholizmus** ?
- A nem-tumoros májban: **krónikus hepatitis, cirrhosis** ?

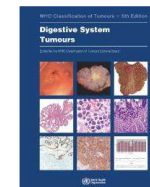


A HCC prekursorok és a malignus transzformáció markerei

Histological features / diagnostic tools	LGDN	HGDN	Early HCC
Cytology			
Small-cell change	-	+	+
Large-cell change	±	±	-
Foci with clonal appearance	-	+	+
Growth patterns			
Increased cell density over surrounding liver parenchyma	< 1.3 times	1.3–2 times	> 2 times
Pseudoglandular/acinar changes	-	±	+
Architectural changes			
Portal tracts	Present	Present	Often absent
Reticulin framework*	Intact	Intact	Usually at least focal loss
Unpaired (non-triadal) arteries and sinusoidal capillarization (CD34)	±	±	+
Additional diagnostic tools			
Stromal invasion and loss of ductular reaction (CK7/CK19) ^a	-	-	±
Overexpression ^b (of ≥ 2 among HSP70 ^b , GPC3 ^b , and GS ^b) [776,2919A]	-	-	+(most)
Nodule-in-nodule growth ^c	-	-	±

-, absent; ±, may be present but not necessarily detectable in biopsy; +, present and usually detectable in biopsy; HGDN, high-grade dysplastic nodule; LGDN, low-grade dysplastic nodule.

^aHigh discriminatory value; helpful immunohistochemical stain. ^bRecommended in international guidelines [885].



WHO-Classification of Tumours (5th ed), Digestive System Tumours

A HCC molekuláris patogeneze

↪ A hepatocarcinogenezisben több faktor is szerepet játszik:

↪ **Májcirrhosis**

↪ **Mutációk**: egy vagy több onkogén vagy tumor szuppresszor gén állományában

↪ Az intracellularis **jelzőrendszerek kóros** működése

→ Raf/MEK/ERK

→ Wnt/ β -catenin

→ PI3K/AKT/mTOR

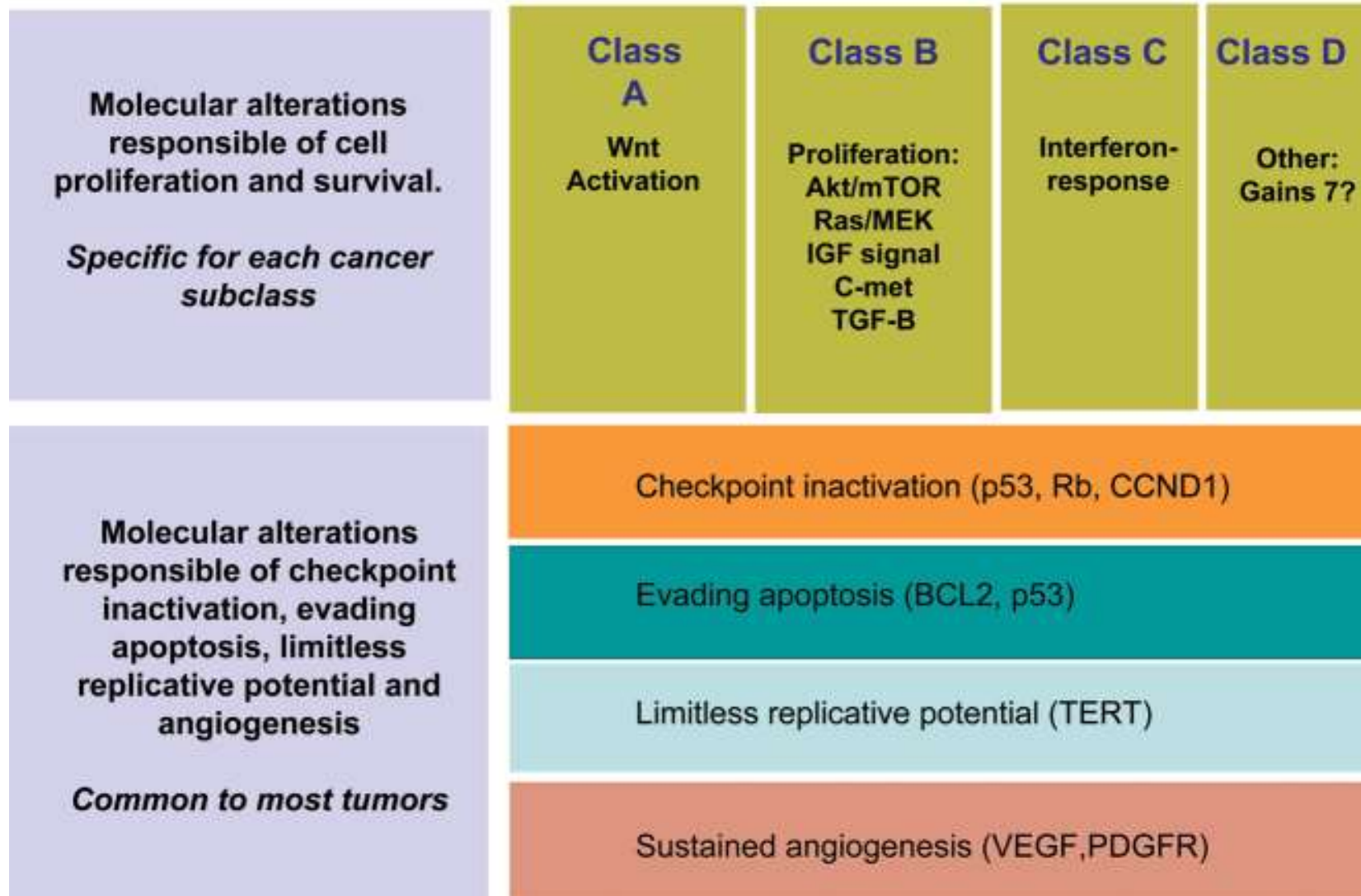
→ Angiogén szignál

ERK=extracell signal-regulated kinase
MEK= mitogen-extracellular kinase



MOLECULAR FUNCTIONS

HCC SUBCLASSES



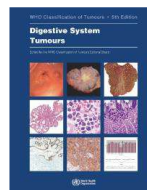
Llovet J.M., Bruix J. Hepatology 2008.48:1312-27



Molekuláris eltérések a HCC kialakulása során

	Low-grade dysplastic nodule	High-grade dysplastic nodule	Early hepatocellular carcinoma	Progressed hepatocellular carcinoma
Chromosomal alterations	0.5%	0.5%	3.4%	6.9%
<i>TERT</i> promoter mutation	6%	14–19%	43–61%	42–60%
<i>TP53</i> mutation	–	–	–	12–48%
<i>CTNNB1</i> mutation	–	–	21%	11–37%
Other gene mutations ^a	–	–	–	Variable ^a
DNA amplification ^b	–	–	–	22–47%
Methylation ^c (3385B)	↑	↑	↑↑	↑↑↑
miR-375, let 7, miR-200f, miR-141, miR-429 (3170A)	↓	↑	↑	↑

^aFor example, mutations of *ARID2/1* (3–18%), *AXIN1* (5–15%), *TSC1/2* (3–8%), *NFE2L2* (3–6%), *RPS6KA3* (2–9%), *ATM* (2–6%), *KEAP1* (2–8%), *RB1* (3–8%), *RAS* family genes (2%). ^bFor example, of *FGF19*, *CCND1*, *VEGFA*, *TERT*, *MYC*, *PTK2* (*FAK*). ^c*APC*, *SOCS1*, *p16*, *COX-2*, *RASSF1A*. ↑ ↓ as compared with surrounding non-tumorous liver.



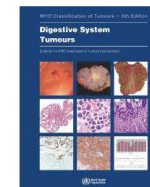
WHO-Classification of Tumours (5th ed), Digestive System Tumours

A HCC prekurzorok és a malignus transzformáció markerei

Histological features / diagnostic tools	LGDN	HGDN	Early HCC
Cytology			
Small-cell change	-	+	+
Large-cell change	±	±	-
Foci with clonal appearance	-	+	+
Growth patterns			
Increased cell density over surrounding liver parenchyma	< 1.3 times	1.3–2 times	> 2 times
Pseudoglandular/acinar changes	-	±	+
Architectural changes			
Portal tracts	Present	Present	Often absent
Reticulin framework*	Intact	Intact	Usually at least focal loss
Unpaired (non-triadal) arteries and sinusoidal capillarization (CD34)	±	±	+
Additional diagnostic tools			
Stromal invasion and loss of ductular reaction (CK7/CK19)*	-	-	±
Overexpression* (of ≥ 2 among HSP70 [†] , GPC3 [‡] , and G5 [§]) [776,2919A]	-	-	+(most)
Nodule-in-nodule growth*	-	-	±

-, absent; ±, may be present but not necessarily detectable in biopsy; +, present and usually detectable in biopsy; HGDN, high-grade dysplastic nodule; LGDN, low-grade dysplastic nodule.

*High discriminatory value; helpful immunohistochemical stain. †Recommended in international guidelines [885].



WHO-Classification of Tumours (5th ed), Digestive System Tumours

MÁJRÁK

```
graph TD; MR[MÁJRÁK] --> p53[p53 mutáció]; MR --> beta[β-catenin mutáció]; p53 --- Krom[Kromoszóma instabilitás]; beta --- Wnt[Wnt jelátvitel]; beta --- Epigen[Epigenetikus változások]; HBV --- Afl[Aflatoxin β1]; HCV --- Afl;
```

p53 mutáció

Kromoszóma instabilitás

β-catenin mutáció

Wnt jelátvitel

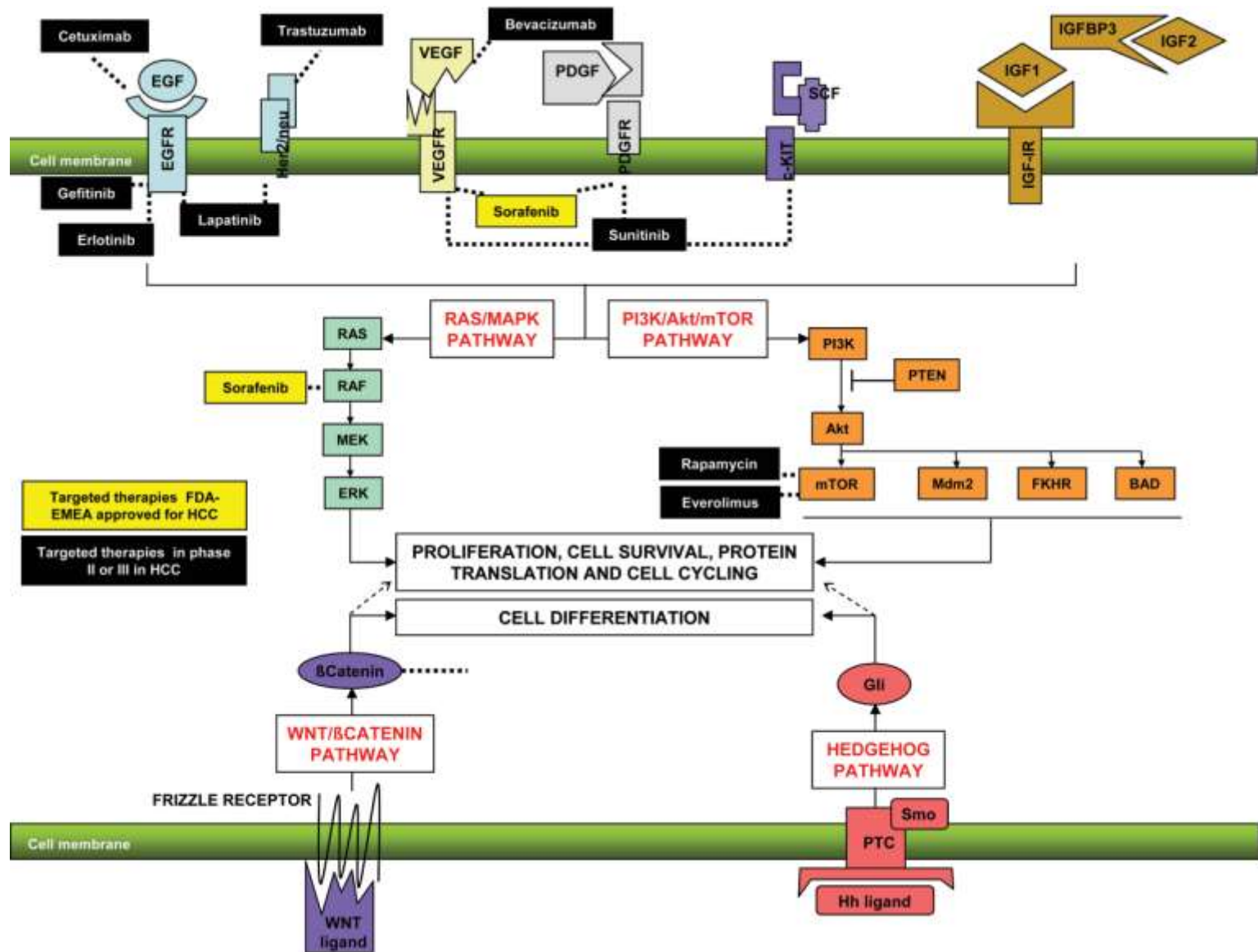
Epigenetikus változások

HBV

Aflatoxin β1

HCV





Llovet J.M., Bruix J. Hepatology 2008.48:1312-27

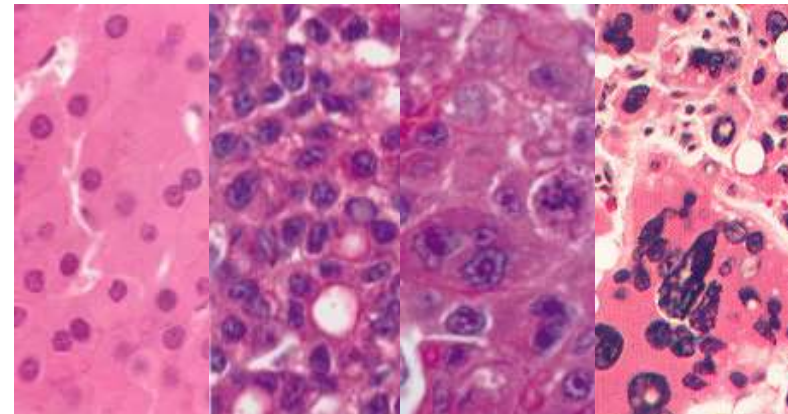


Grading

- several existing grading system (**Edmondson-Steiner (1954)**, AFIP (Nzeako et al., 1995), Burt et al., 2018); None of them is completely accepted, validated
- No international consensus, no harmonized grading
- Prognostic relevance (survival after resection and transplantation)
- Core biopsy grade correlates well with the grade of the following surgical resection.

Proposal: Pragmatic Grading Scheme

Numeric	Descriptive	Global	Criteria	Remarks
I	Well differentiated	Hepatocytic differentiation ✓ Malignancy ?	Maximally mild nuclear atypia; ,normal-like' cytoplasmic differentiation	Differential diagnosis Dysplastic nodule, Adenoma
II	Moderately differentiated	Hepatocytic differentiation ✓ Malignancy ✓	Moderate nuclear atypia; increased cytoplasmic basophilia	
III	Poorly differentiated	Hepatocytic differentiation ? Malignancy ✓	Marked nuclear atypia	Includes former grade IV, also anaplasia, sarcomatoid dediff.



Nzeako et al., 1995
(AFIP)

A HCC stádiumbeosztása

TNM-Classification

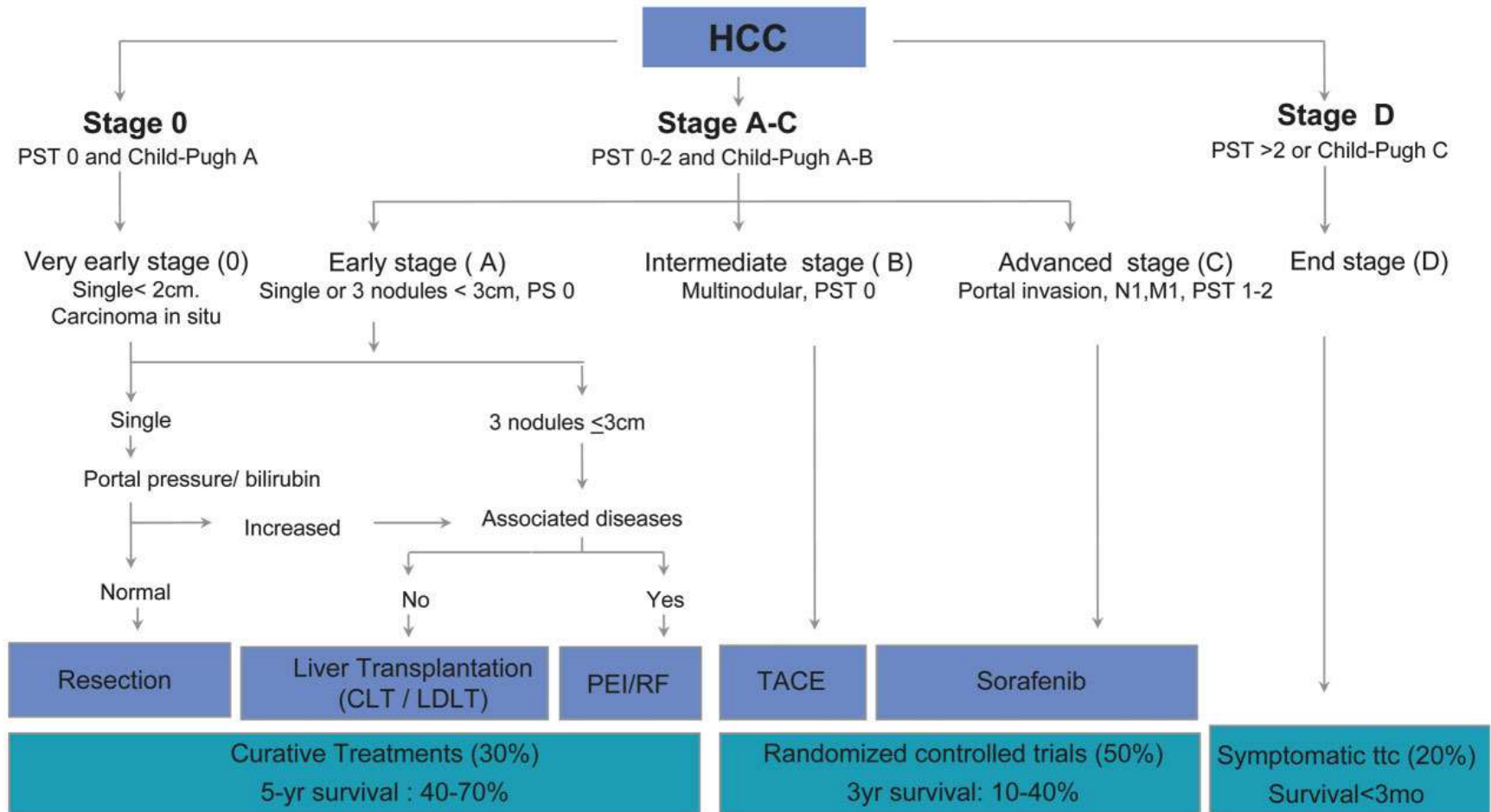
- T1** solitary tumor without vascular invasion
- T2** solitary tumor with vascular invasion *or* multiple tumors \leq 5 cm diameter
- T3** multiple tumors $>$ 5 cm diameter *or* tumor invasion of major veins
- T4** tumor(s) with invasion of adjacent organs
or perforation of visceral peritoneum

Stage Grouping

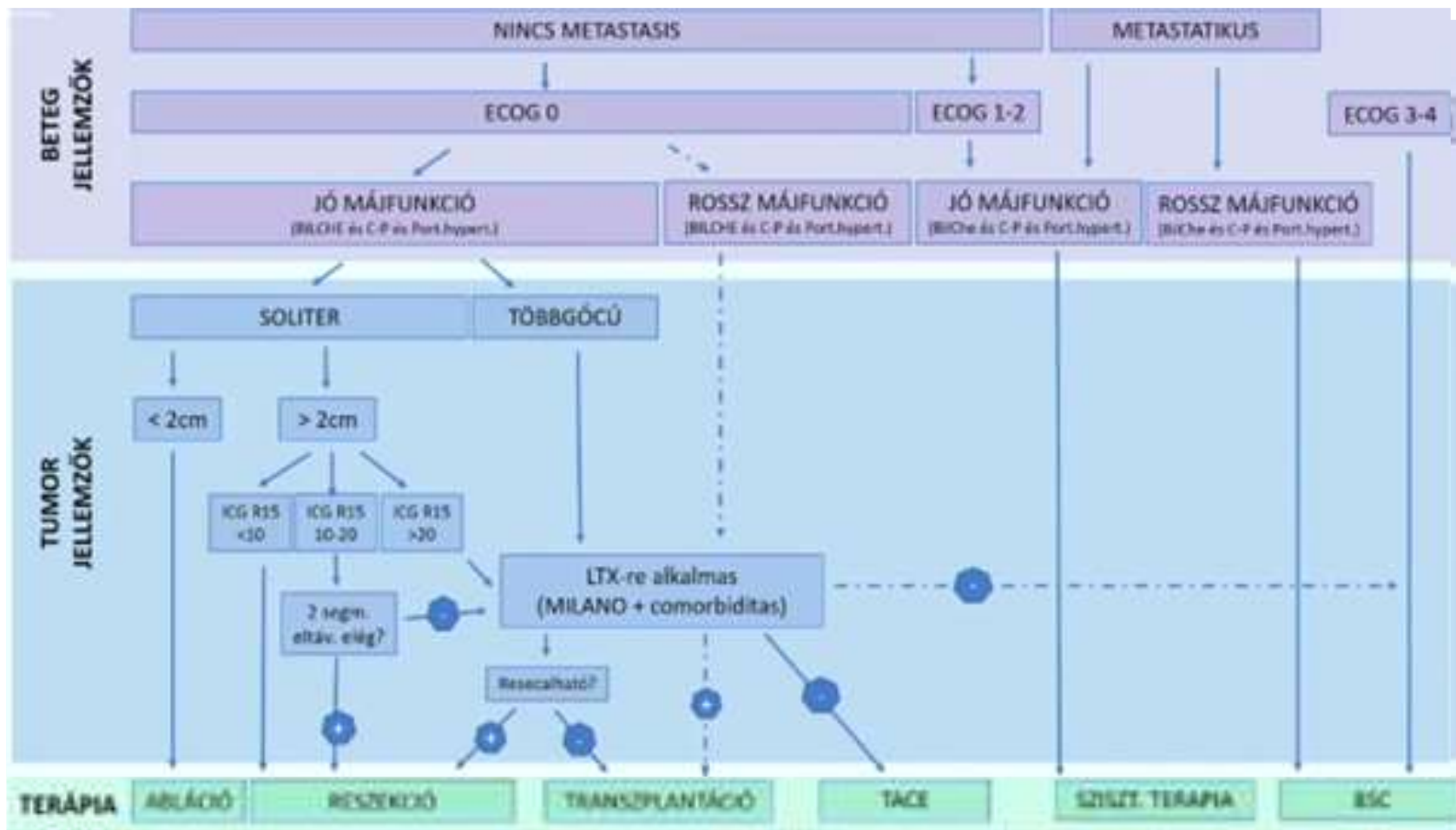
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage IIIA	T3	N0	M0
Stage IIIB	T4	N0	M0
Stage IIIC	any T	N1	M0
Stage IV	any T	any N	M1

Terápiás relevancia

Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Staging System, 2008



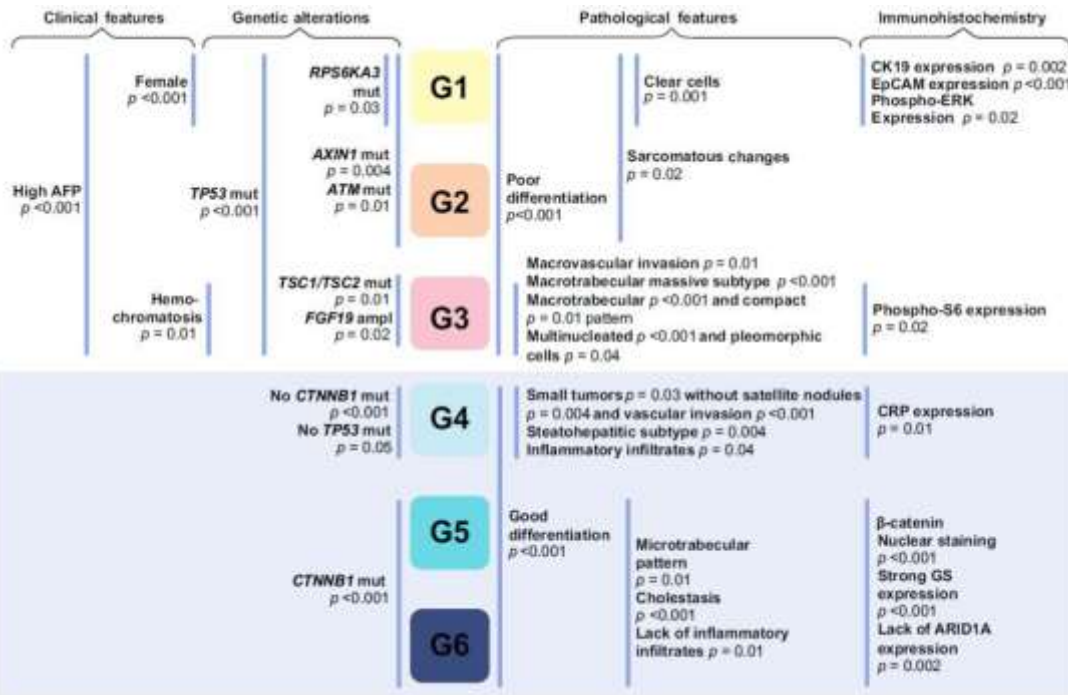
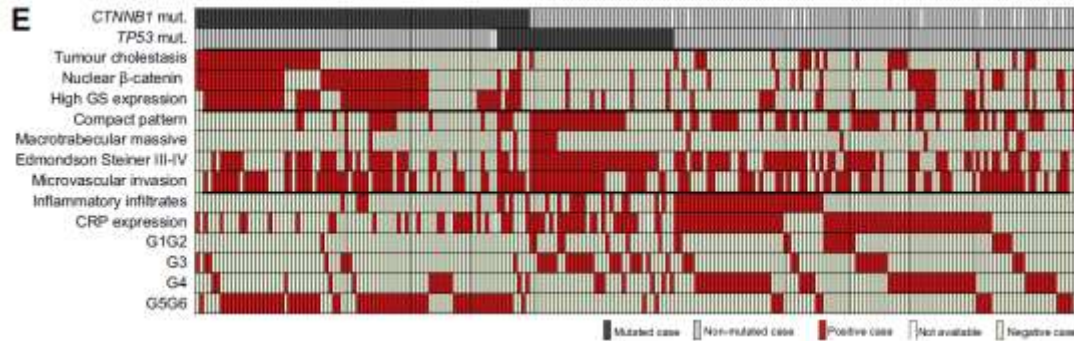
Llovet J.M., Bruix J. Hepatology 2008.48:1312-27



Országos HCC konszenzus konferencia, Semmelweis Egyetem, 2021 március 11.



Molekuláris HCC altípusok ?

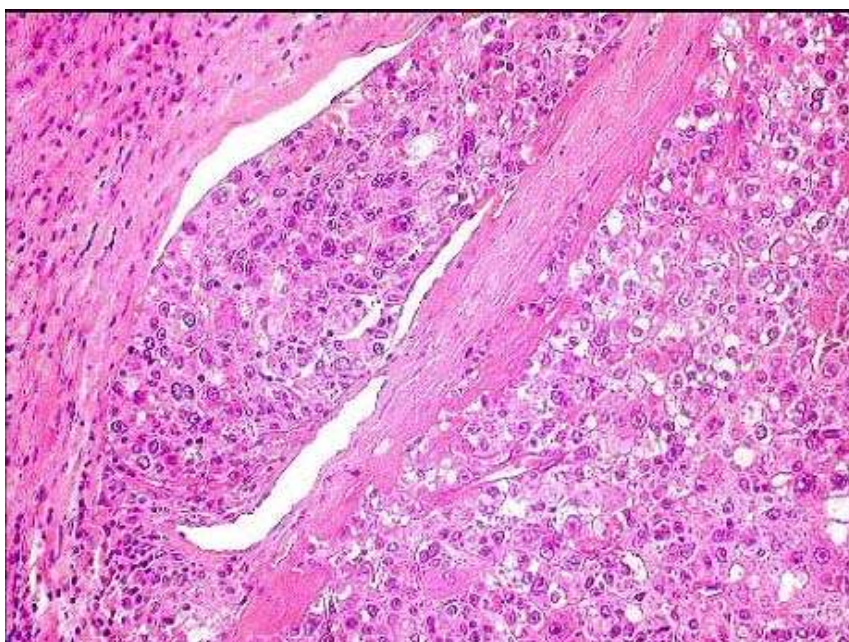


Calderaro, J. et al, J. Hepatol. 2017

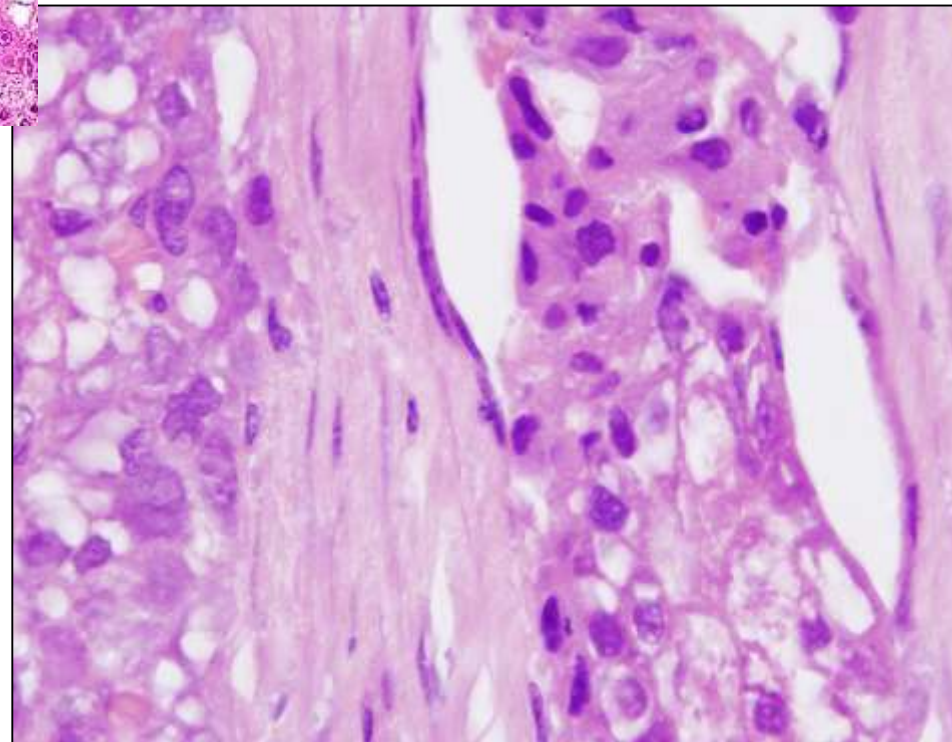
KÉRDÉSES:

- altípusokat vagy inkább stádiumokat jellemez ?
- Csak stage I/II tumorok esetében
- A mintázatok reláció/hierarchia analízise megváltoztatja az N státuszt
- átfedő csoportok
- néhány jellegzetes altípus nincs benne





Vaskuláris invázió



Angiogenezis és HCC

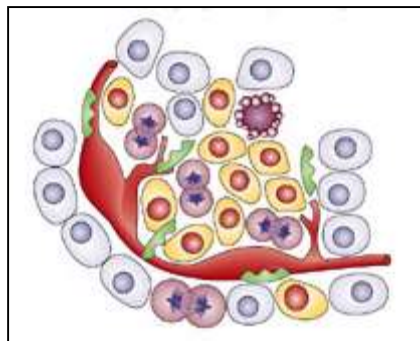
- **Proangiogén faktorok, amelyek túlermelése igazolt HCC-ben :**
 - Vascular endothelial growth factor (VEGF)
 - Platelet-derived growth factor (PDGF)
 - Placental growth factor
 - Transforming growth factor α and β
 - Basic fibroblast growth factor
 - Epidermal growth factor (EGF)
 - Hepatocyte growth factor
 - Angiopoietinek
 - Interleukin (IL)-4, IL-8



HCC progresszió folyamata

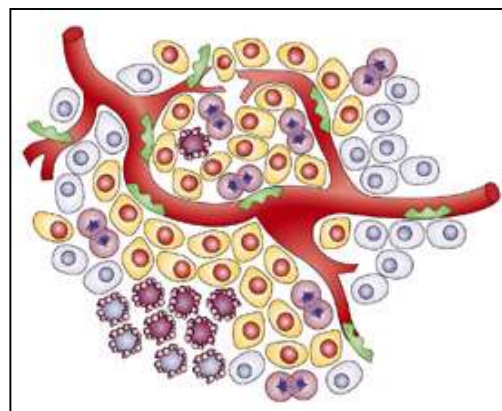
↪ A VEGF expresszió és a MAPK jelzőrendszer aktiválódása a HCC méretével és differenciáltsági fokával változik

Kis tumor
< 1 cm³



- Jól differenciált
- Rosszul vaszkularizált
- Magas VEGF
- Magas EGF/EGFR
- Alacsony MAPK
- Portális vérellátás

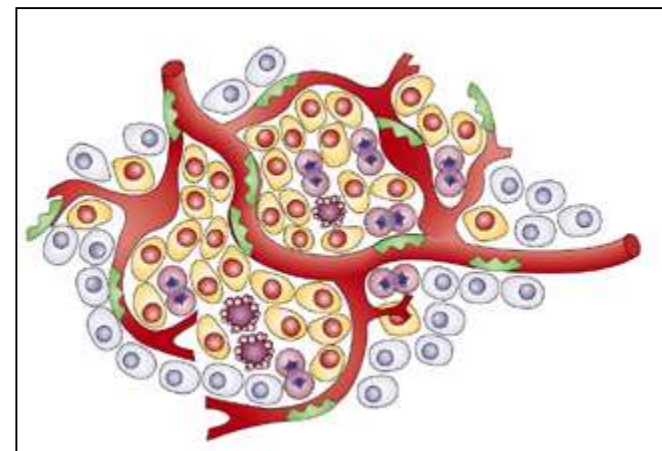
Közepes méretű tumor
> 1 cm³, < 2.8 cm³



- A rosszul differenciált szubpopuláció klonális expanziója

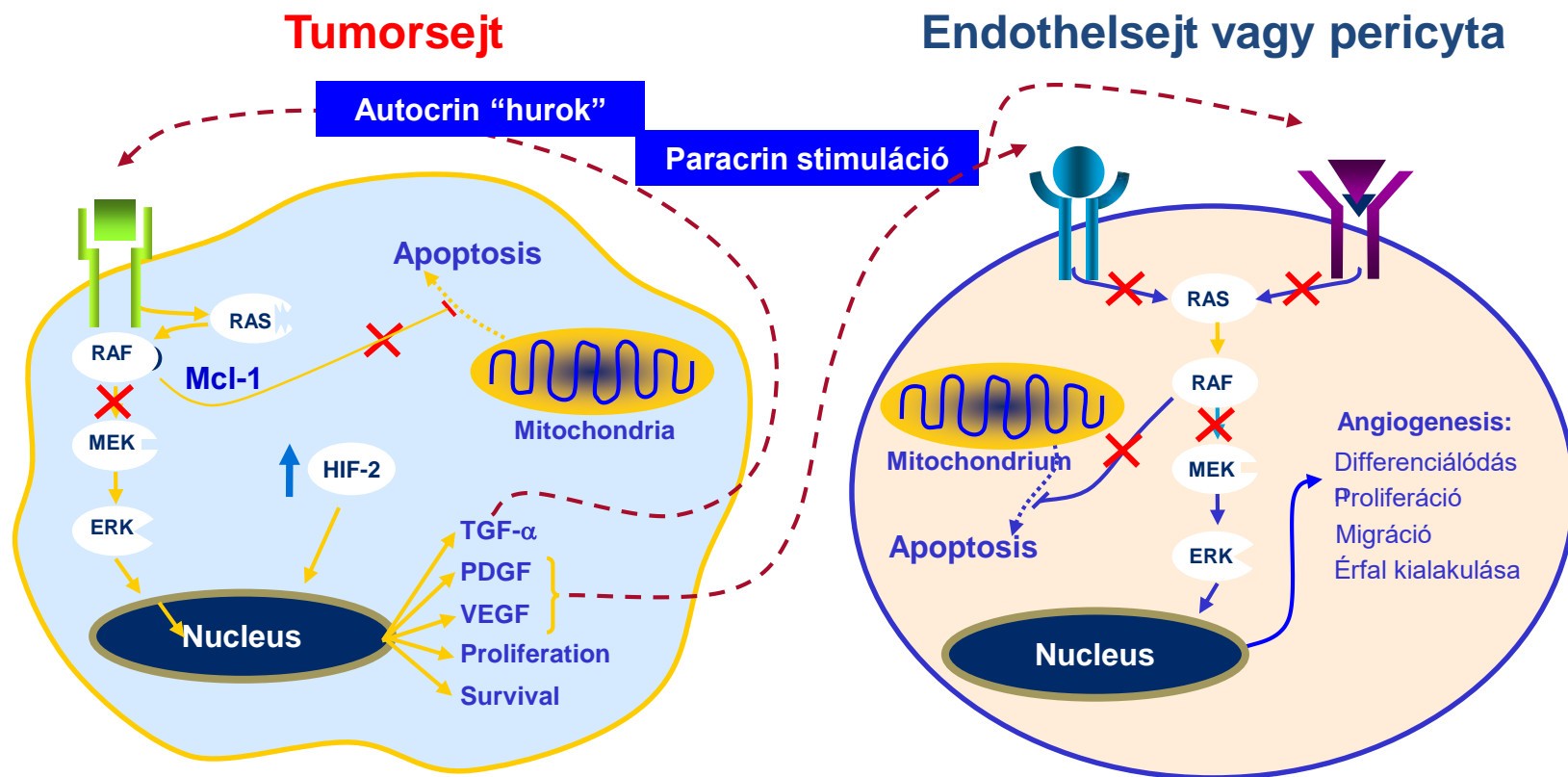


Nagy tumor
> 2.8 cm³



- Rosszul differenciált**
- Jól vaszkularizált
- Alacsonyabb VEGF
- Alacsonyabb EGF/EGFR
- Magas MAPK
- Artériás vérellátás

Sorafenib : Gátolja a tumorsejt-proliferációt és az angiogenezist



✗ Sorafenib

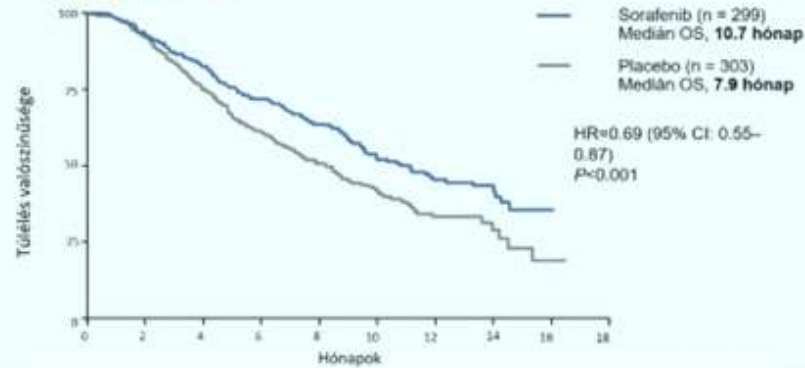
PDGF = platelet-derived growth factor;
 EGF = epidermal growth factor;
 VEGF = vascular endothelial growth factor
 HGF = hepatocyte growth factor
 TGF- α = transforming growth factor-alpha
 Mcl-1 = myeloid cell leukemia-1

Wilhelm SM, et al. Cancer Res 2004;64:7099–109



SHARP: sorafenib

Teljes túlélés



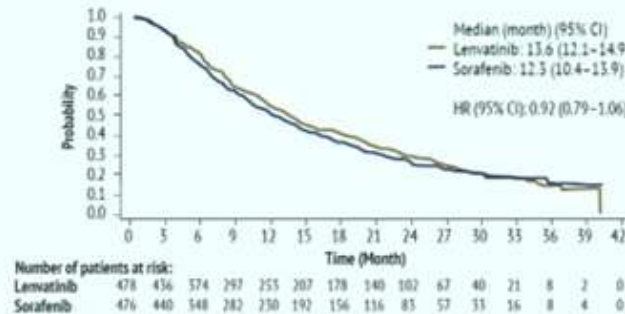
CI, confidence intervallum; HR, hazard ratio; OS, teljes túlélés; SHARP, Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol Trial; Llovet JM, et al. N Engl J Med. 2008;359:378–390.

A sorafenib a betegek medián túlélését szignifikánsan, közel 3 hónappal nyújtja meg

Lenvantinib: orális multikináz gátló: VEGFR 1-3, FGFR 1-4, PDGFR α , RET, KIT

REFLECT: lenvatinib

Teljes túlélés

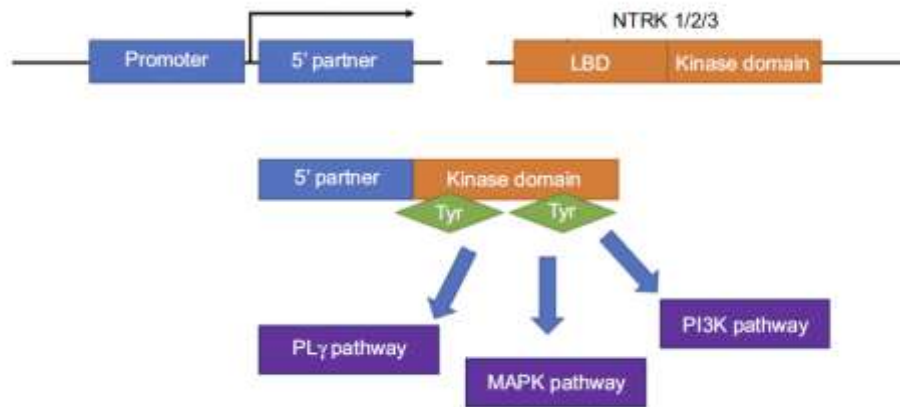


CI, Konfidencia intervallum; HR, hazard ráció.
Kudo M, et al. Lancet. 2016;391:1163–1173



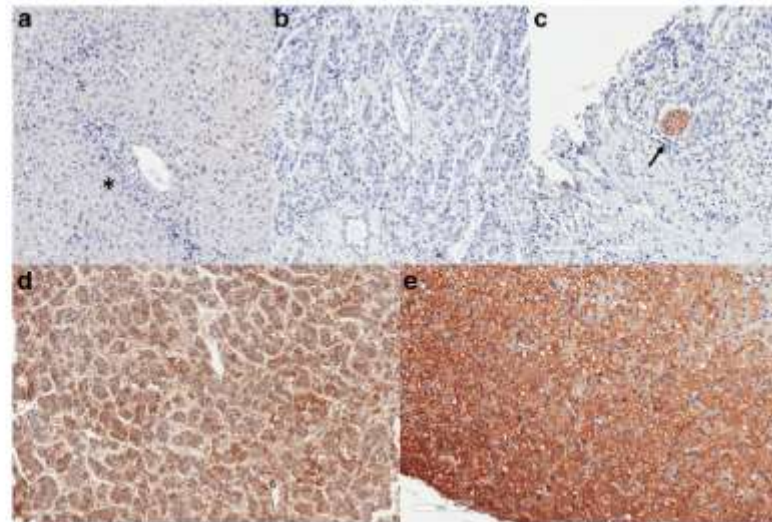
HCC

NTRK fúziós gének, MSI high, TMB high



OncoTargets and Therapy 2019:12

Fig. 1 Representative figures of Trk immunohistochemistry. a non-tumor liver parenchyma including a portal tract (asterisk) shows no expression of Trk. b-c Representative figures of no expression of Trk in hepatocellular carcinoma. Neural tissue served as an internal positive controls (arrow). d-e Representative figures of high expression of Trk in hepatocellular carcinoma. Tumor cells show cytoplasmic and occasional membranous staining



Pathology & Oncology Research (2020) 26:2587–2595

Biztos válasz: NGS, fúziós gén panel

- **Mikroszatellita instabilitás/ genomikai instabilitás (MSI high , TMB high) esetén immunterápia adható. Ritka.**
- **Kimutatási módszerek: IHC, PCR, NGS**

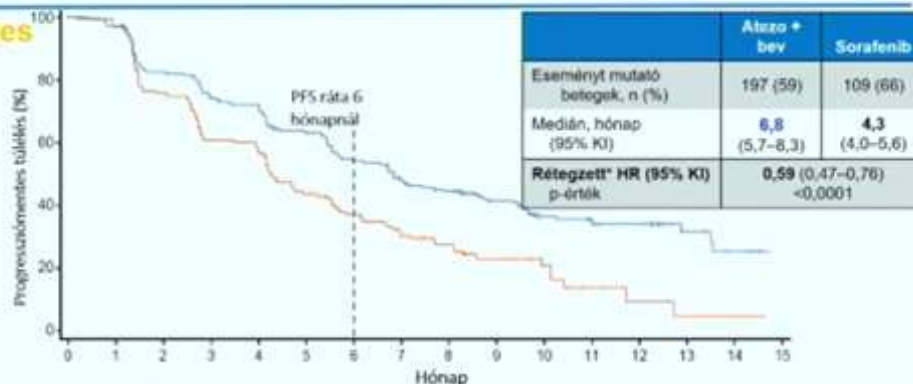


Szisztémás kezelés 2021-ben



IMBrave150: atezolizumab + bevacizumab

Progressziómentes túlélés (PFS)



	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Sorafenib	185	148	109	84	80	57	44	34	27	15	9	4	2	1	1	NE
Atezo + bev	336	322	270	243	232	201	189	137	120	74	50	46	34	11	7	NE

CCOQ: 2019. május-június 28.

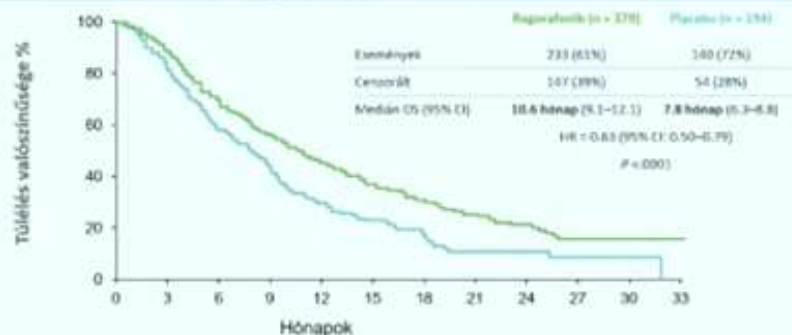
*A Cox-féle modellben összehasonlítva a progressziómentes túlélés (PFS) a sorafenib (n=109) és a sorafenib + atezolizumab (n=197) kombinációját. A p-érték az összehasonlításra vonatkozóan <0,0001 volt. HR: relatív kockázat, 95% KI: 95% konfidenciaintervallum. HR: relatív kockázat, 95% KI: 95% konfidenciaintervallum.

Ferr et al. *New Engl J Med*. 2020.

RESORCE: regorafenib

Teljes túlélés

A regorafenib az előrehaladott HCC-s betegek medián túlélését szignifikánsan, közel 3 hónappal növeli meg sorafenib kezelést követően

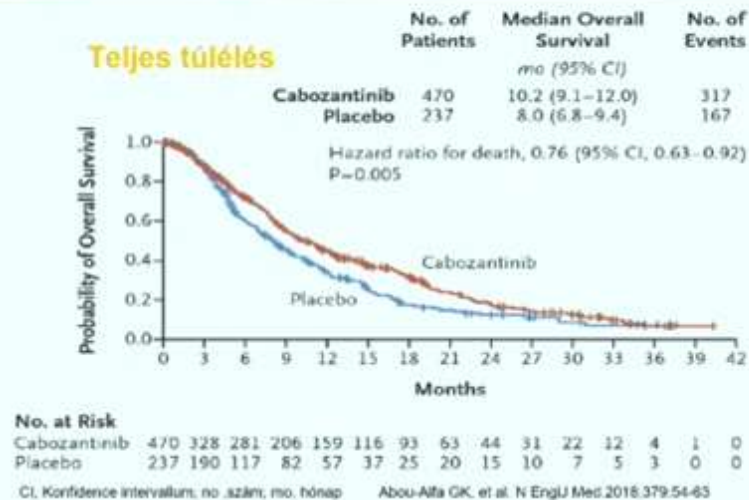


Betegszám	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Regorafenib	378	316	224	170	122	78	54	34	21	10	4	0
Sorafenib	354	249	155	97	57	26	16	8	5	3	1	0

CI: konfidenciaintervallum; HCC: hepatocellularis carcinoma; HR: hazardráta; OS: teljes túlélés.
Ferre et al. *Lancet*. 2017;391:159-68.

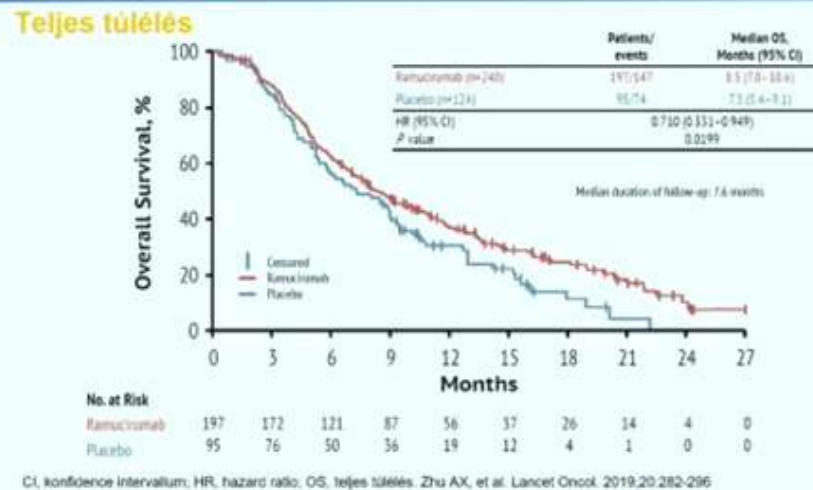


CELESTIAL: cabozantinib



Cabozantinib: Multikináz gátló: MET, VEGFR2, RET

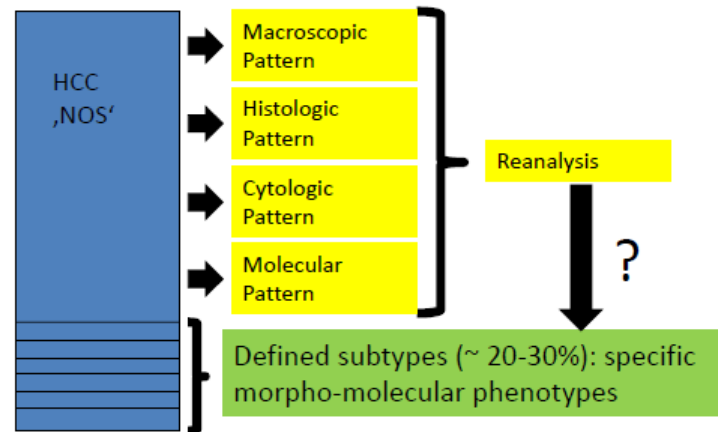
REACH-2: ramucirumab



Ramucirumab: monoklonális VEGFR-2 elleni antitest



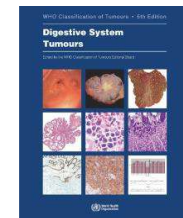
Morphologiai-molekuláris HCC klasszifikáció elve



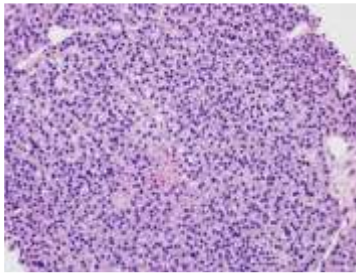
P. Schirmacher, ESP, Nizza, 2019

Jellegzetes HCC altípusok

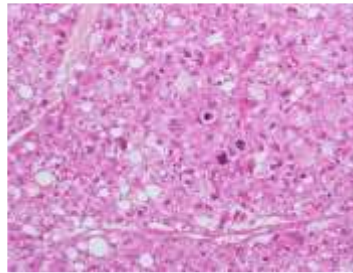
Subtype	Histology	Molecular	Clinical	Frequency	Prognosis	Reference
<i>Steatohepatic</i>	Steatohepatic tumor appearance	IL-6/JAK/STAT activation		5-10	~	Salomao et al., 2010
<i>Clear cell</i>	>80% clear cell morphology; glycogen	?	Later recurrence after resection	3-7	↑	Li et al., 2011
<i>Macrotrabecular massive</i>	Macrotrabecular growth >50%	High homogenous AFP expression; p53mut; FGF19amp	High AFP, poor prognosis, vascular invasion	5	↓	Calderaro et al., 2017
<i>Chromophobe</i>	Light/clear cytoplasm, abrupt anaplasia	Alternative lengthening of telomeres (ALT)		3	~	Wood et al., 2013
<i>Fibrolamellar</i>	Oxyphilic cytoplasm, lamellar fibrosis	DNAJB1:PRKACA Translocation		2	~	Graham et al., 2015, 2018
<i>Scirrhous</i>	Dense tumoral fibrosis, no capsule	TSC1/2 mutations; TGFβ activation	Young (median 25), no primary liver disease	2	↑/~	Matsuura et al., 2005
<i>Neutrophil-rich</i>	Diffuse neutrophils	GCSF expression	Elevated WBC, CRP, IL6	<1	↓	Nagata et al., 2016
<i>Lymphocyte-rich</i>	Lymphocytes >> tumor cells	?; not consistently EBV-related		1-2	↑	Emile et al., 2000; Nemolato et al., 2008



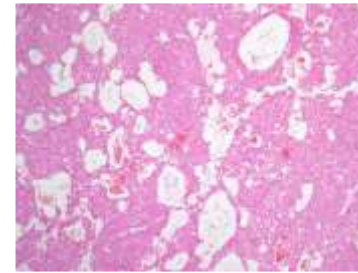
Chromophob HCC



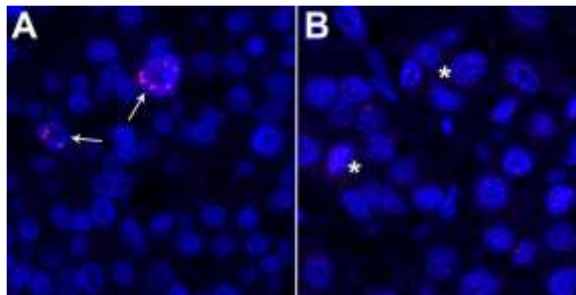
Chromophob altípus



kifejezett anaplasia



pseudocysták jelenléte



ALT-Phenotype
(alternative lengthening of telomeres)

- HBV asszociált (50%)
- 5% of HCCs
- 100% ALT versus 7% in all HCCs

Wood et al., Mod Pathol 2013

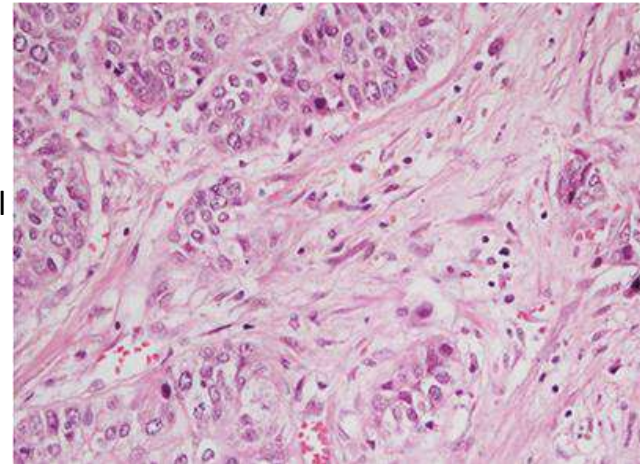
Scirrhosus CC

Jellemzők:

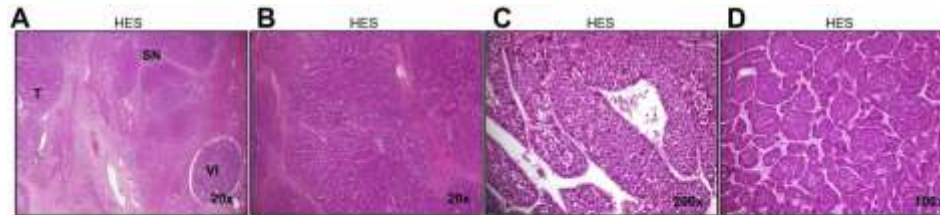
- nincs tok és kifejezett intratumoralis stroma
- TSC1/TSC2 mutációk; aktivált TGF- β jelátvitel
- becsült gyakoriság: 3-4%
- Képzőmódszerekkel ICC-t utánoz
- Jobb prognózis ?

Diff. Dg.: ICCA/Metastasis;

Diagnosztikus segítség: hepatocelluláris és pancreato-biliáris differenciáció kimutatása

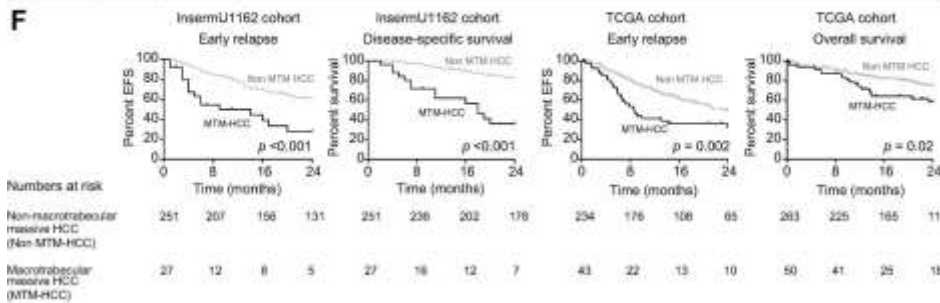


Macrotrabeculáris, masszív (magas AFP) HCC



E

Variables	InserrU1162 cohort			TCGA cohort		
	Macrotrabecular-massive HCC (MTM-HCC)	Non-macrotrabecular-massive HCC (non MTM-HCC)	p value	Macrotrabecular-massive HCC (MTM-HCC)	Non-macrotrabecular-massive HCC (non MTM-HCC)	p value
High AFP (>100 ng/ml)	50% (12/24)	25% (84/254)	0.02	54% (21/39)	27% (83/233)	0.001
HBV infection	35% (12/34)	15% (46/303)	0.01	n.a.	n.a.	n.a.
Satellite nodules	78% (28/36)	42% (129/307)	<0.001	n.a.	n.a.	n.a.
Macrovascular invasion	50% (18/36)	12% (38/307)	<0.001	16% (8/49)	3% (9/255)	0.002
Microvascular invasion	94% (34/36)	56% (171/307)	<0.001	53% (26/49)	30% (77/255)	0.003
CK19 expression	23% (4/17)	8% (12/202)	0.02	n.a.	n.a.	n.a.
G3 subgroup	54% (12/22)	18% (40/243)	<0.001	n.a.	n.a.	n.a.
TP53 mutations	50% (18/36)	18% (54/305)	<0.001	56% (34/61)	26% (79/297)	<0.001
FGF19 amplifications	33% (2/6)	3% (4/123)	0.02	15% (9/61)	5% (14/297)	0.007
ATM mutations	20% (4/20)	5% (11/218)	0.03	2% (1/61)	3% (8/297)	†
ANGPT2 expression (mean, SEM)	5.18 (0.83)	3.33 (0.35)	0.004	0.95*	-0.05*	<0.001
VEGFA expression (mean, SEM)	1.57 (0.26)	1.36 (0.14)	0.07	n.a.	n.a.	n.a.

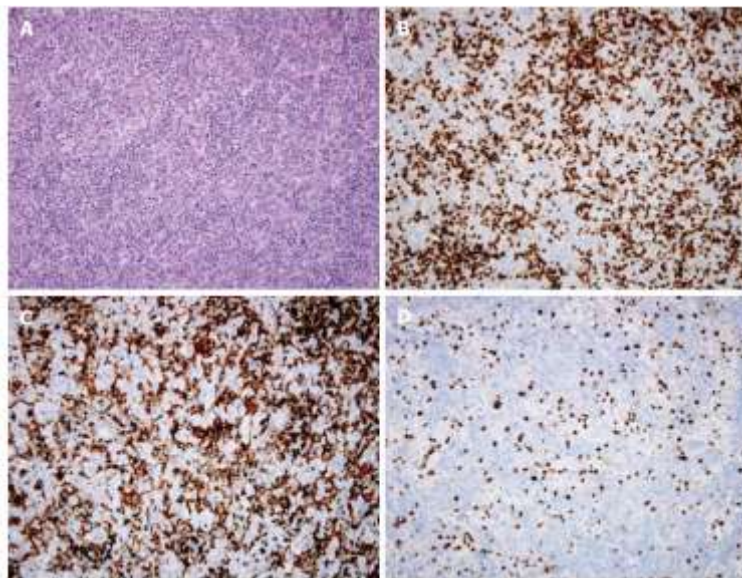


Calderaro et al., J Hepatol 2017

Lymphocyta-gazdag HCC

(szinonima: Lymphoepithelioma-szerű, lymphocyta-gazdag stroma)

- Jobb prognózis
- Mind EBV negatív, kivéve egy esetet (Si et al., 2004)
- Emile et al., 2000,
- Si et al., 2004,
- Chen et al., 2007,
- Nemolato et al., 2008,
- Wie et al., 2015,
- Cacciato-Insilla et al., 2015,
- Wang et al., 2017

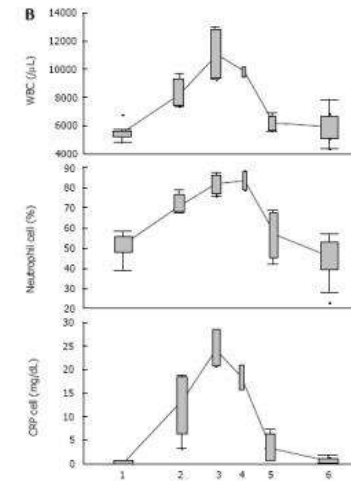
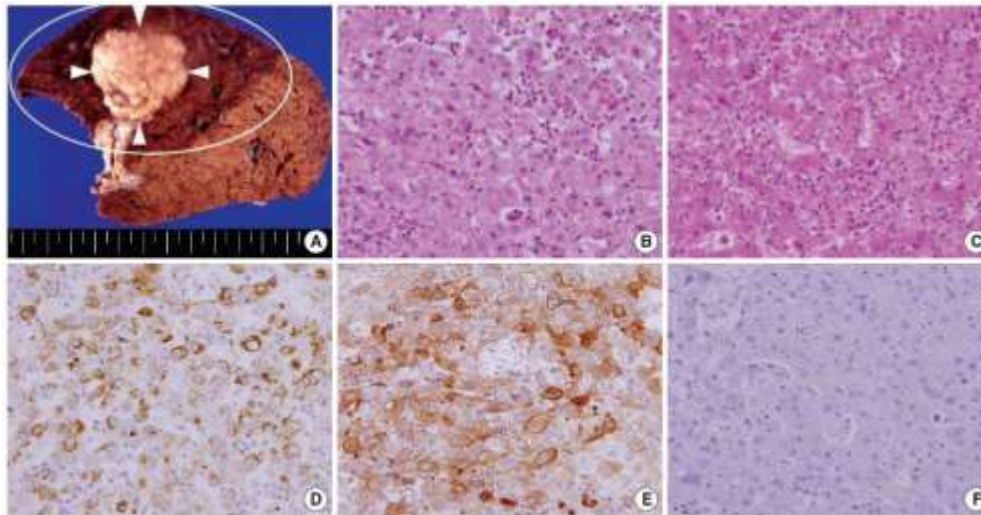


Homogén altípus (immunprofil; forró/hideg?)

Diff. Dg.: hepatikus lymphoma/lymphoma májbeli infiltrációja.

Diagnosztikus segítség: HCC-sejtek jelenlétének igazolása

Granulocyte-rich HCC (Syn: GCSF-producing)



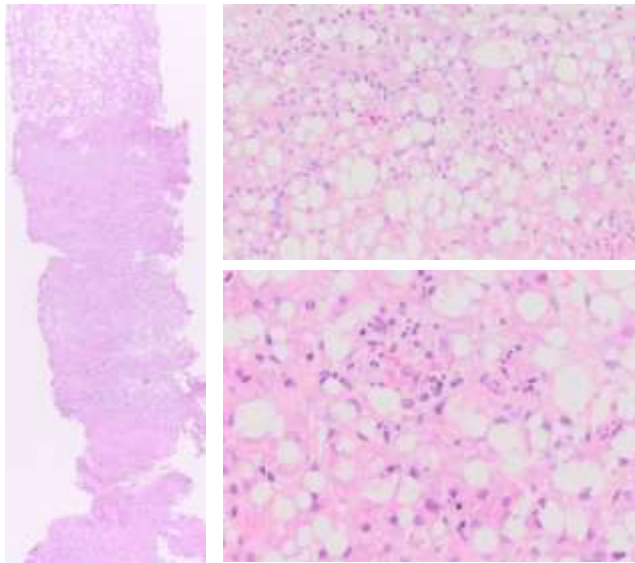
Diffúz, granulocytás infiltráció; sarcomatoid vonások

- a tumor sejtek GCSF-s termelnek
- GCSF, CRP, WBC emelkedett; láz
- Rezekció után rendeződnek a kóros paraméterek

Yamamoto et al., 1999,
Araki et al., 2007, Joshita
et al., 2010, Kohno et al.,
2013, Nagata et al., 2016

Diff. Dg.: differenciálatlan /rhabdoid carcinoma (INI-/SWI/SNF-deficiens) ?

Steatohepatitikus HCC

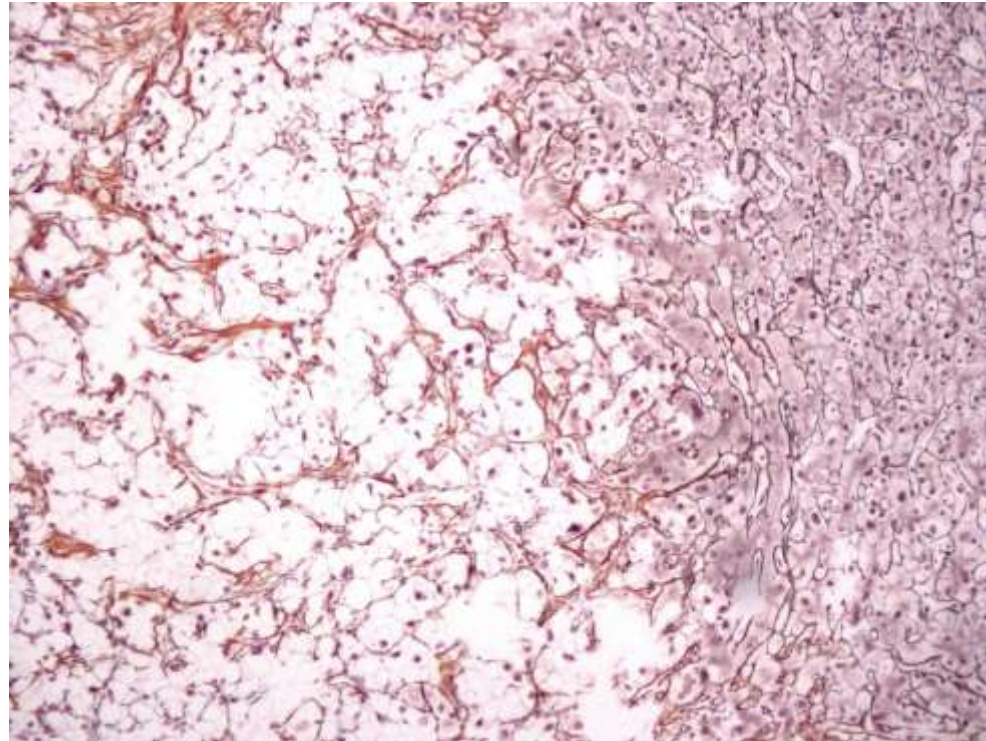


Jellemzők:

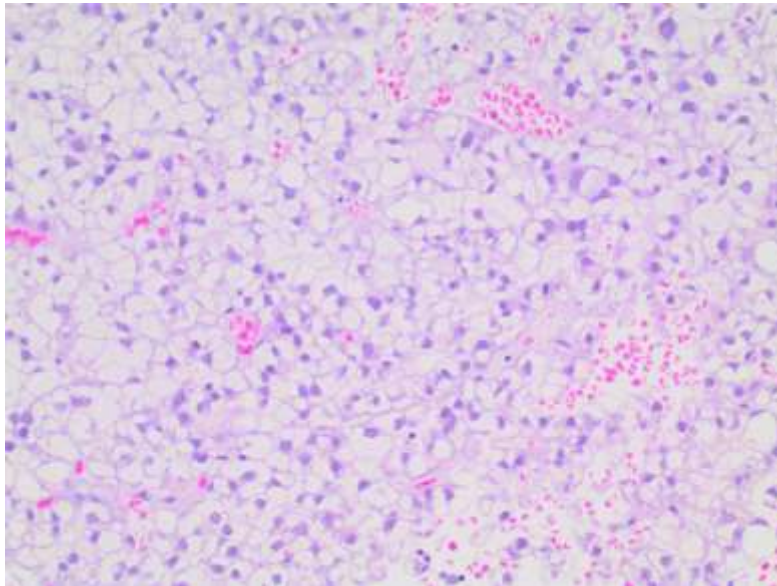
- a steatohepatitis szövettani jellemzői
- 60%-ban steatohepatitis van a nem tumoros környező májban (ETOH, metabolikus szindróma)
- becsült gyakoriság: 5-10%
- Aktivált IL-6/JAK/STAT jelátvitel

Diff. Dg.: steatohepatitis diagnosztikus segítség: a neoplázia felismerése, igazolása

Steatohepatitikus HCC– mod. Gömöri



Világos sejtes (clear cell) HCC



Jellemzők:

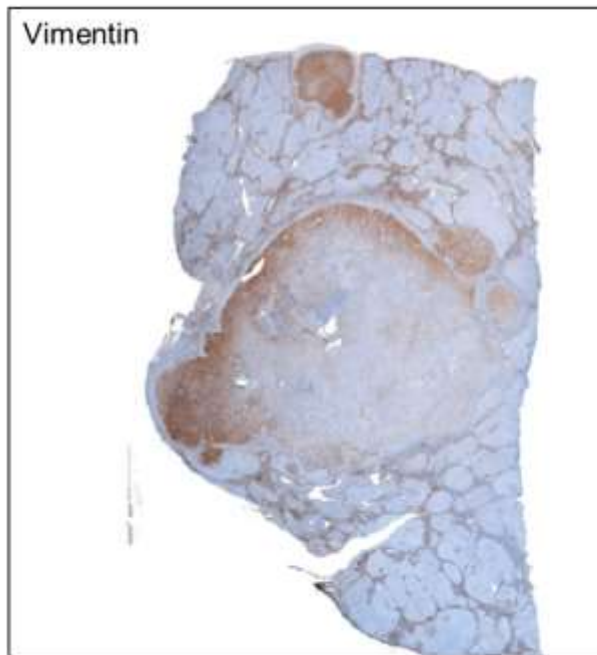
- Diff. Dg.: metastasis (világos sejtes veserák)
- Nem világos a világos sejtes mintázat elkülönítése (80%?)
- Egyelőre nincs molekuláris markere
- becsült gyakoriság: 3-5%
- jobb prognózis ?

Diff. dg.: világos sejtes veserák máj áttétje (ritkán lehet más extrahepatikus pimer tumor)

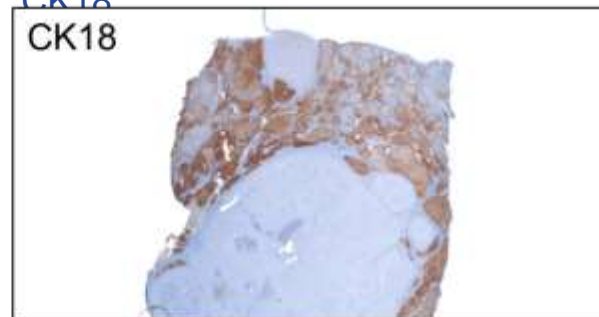
Diagnosztikus segítség: a nem-világos sjtes területek / a hepatocyta differenciáció markerei

Világos sejtes veserák májáttétje

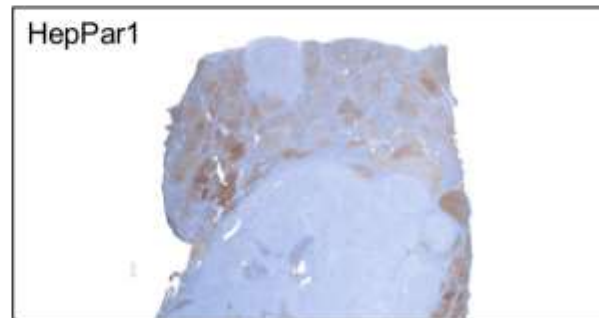
Vimentin



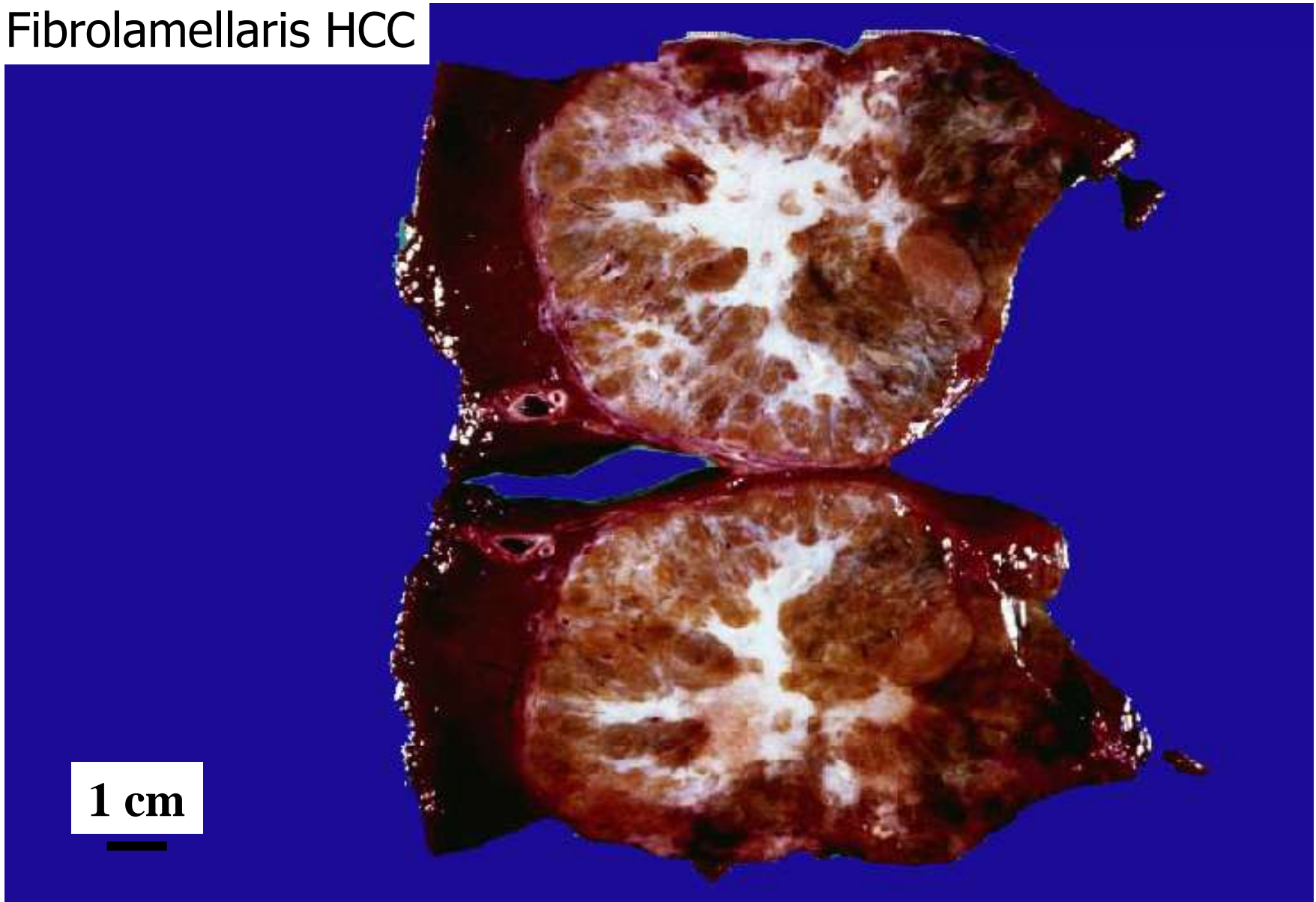
CK18



HepPar1



Fibrolamellaris HCC



1 cm



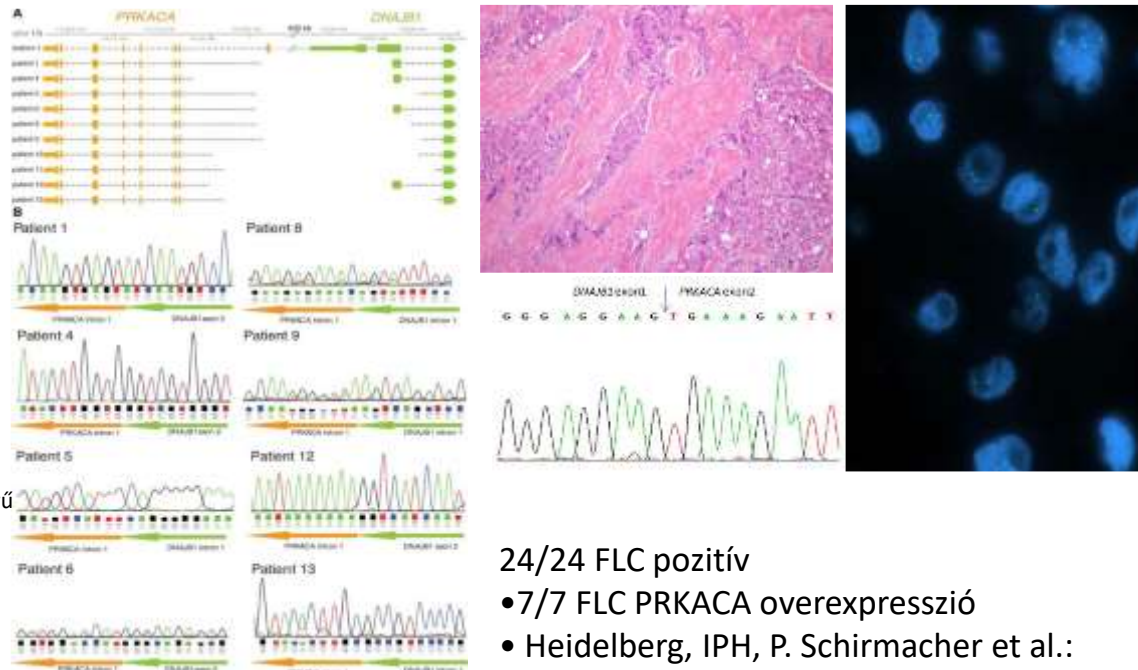
Detection of a Recurrent *DNAJB1-PRKACA* Chimeric Transcript in Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma

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**

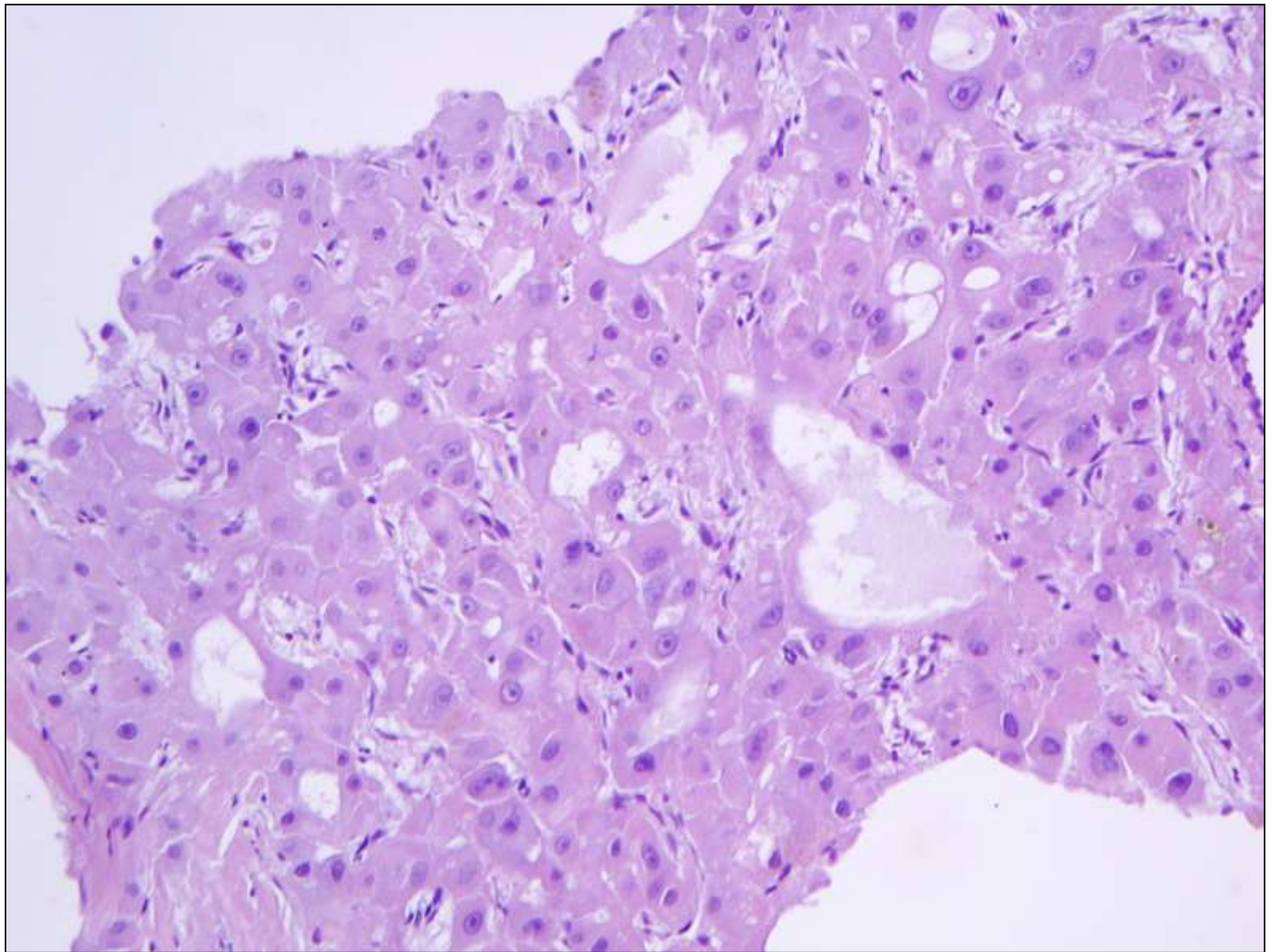
Fibrolamellar hepatocellular carcinoma (FL-HCC) is a rare liver tumor affecting adolescents and young adults with no history of primary liver disease or cirrhosis. We identified a chimeric transcript that is expressed in FL-HCC but not in adjacent normal liver and that arises as the result of a ~400-kilobase 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.

Fibrolamelláris HCC Jellegzetes DNAJB1-PRKACA transzlokáció



Diff. Dg.:
Lehetnek FLC-szerű
területek a
konvencionális
hCC-ben.
Megoldás: TL-
testing

- 24/24 FLC pozitív
- 7/7 FLC PRKACA overexpresszió
 - Heidelberg, IPH, P. Schirmacher et al.:
más primer májdaganat nem volt pozitív (0/80)
 - Nemzetközi, multinacionális vizsg.:
102/103 FLC pozitív



Bodnár, Vivien
ACCES#14087382
125037031
1998.01.14.
011Y
F

A146

SE:4
IM:237
17:53:35

R
1
4
6



L
1
4
6

NEK KFT. DEBRECEN NNE
W 400 : L 40

P146

Recon 2:
HAS, MEDENCE



Semmelweis Egyetem
<http://semmelweis.hu>

Májpathológia (3)

Prof. Dr. Schaff Zsuzsa
Prof. Dr. Kiss András



MEGJEGYZENDŐ (**)

Nem minden multiplex májlézió metastasis

Primer tumor is lehet multiplex (pl. haemangioma, FNH)

Nem minden szoliter vagy multiplex májlézió tumor

A multiplex gócok nem feltétlenül azonos természetűek (FNH-haemangioma, FNH-HCA, stb)

A makroszkópos megjelenés félrevezető lehet (pl. FNH, HCC)

Nekrózis/bevérzés benignus májtumorban/lézióban is

A leggyakoribb primer májtumor a haemangioma

A leggyakoribb malignus májtumor a metastasis (40X)

A leggyakoribb primer malignus májtumor a HCC



HCC Összefoglalás

- ↪ Az ötödik **leggyakoribb** szolid tumor a világon
- ↪ A HBV, HCV, cirrhosis stb, mint etiológiai faktor
- ↪ A legtöbb beteg már előrehaladott stádiumban jelentkezik
- ↪ A sebészi és ablatív technikák a korai HCC esetekben hatásosak , de az előrehaladott betegségben szenvedők **prognózisa igen rossz**
- ↪ A betegek **70 %-ának** kezelése nem megoldott
- ↪ Az új, **célzott terápiáknak** a jövőben nagy szerepe lehet



Epeút eredetű carcinomák osztályozása

Cholangiocarcinoma (CC)

intrahepaticus

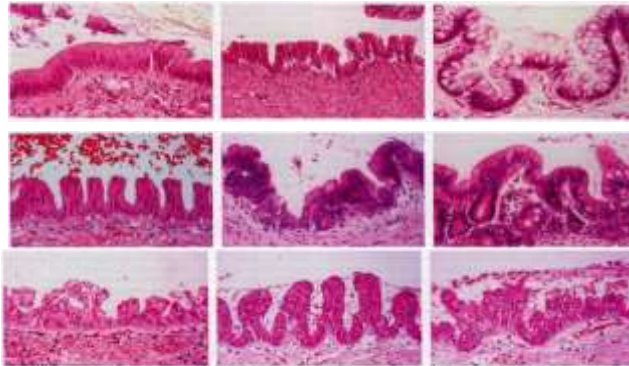
perihilaris

distalis



Premalignus epeúti elváltozások

Biliary Intraepithelial Neoplasia (BillN)



Zen et al., Mod Pathol 2007

Mucinous Cystic Neoplasia (MCN)



Intraductal Papillary Neoplasia of the Bile Ducts (IPNB)



Intrahepatikus Cholangiocarcinoma: két eltérő entitás - macroscopia



~ periductal infiltrating type (Sasaki et al., 1998)



●●● Biliary dysplasia

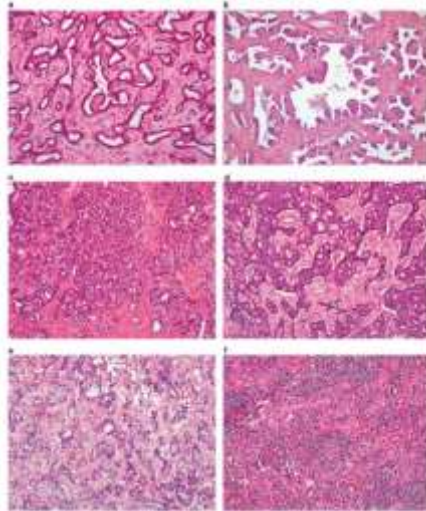
■ Intraductal carcinoma

■ Periductal

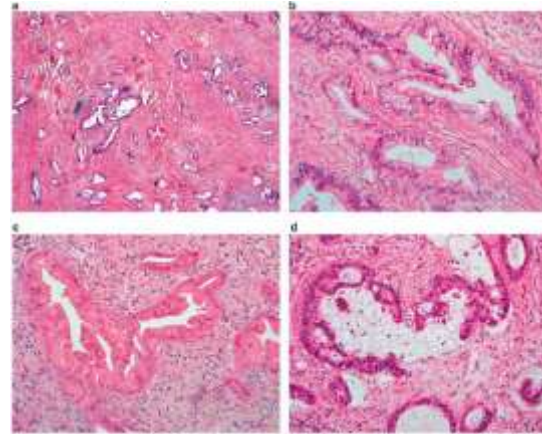
mass-forming type (Sasaki et al., 1998)

Aishima et al., Am J Surg Pathol 2007

Intrahepatikus Cholangiocarcinoma: két eltérő entitás - szövettan



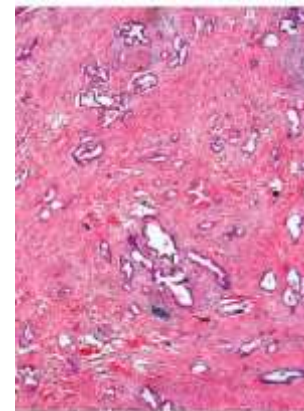
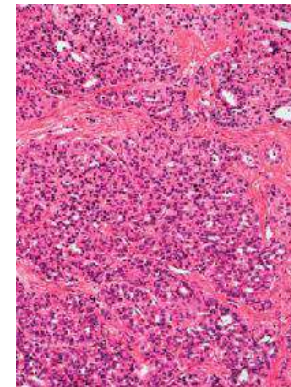
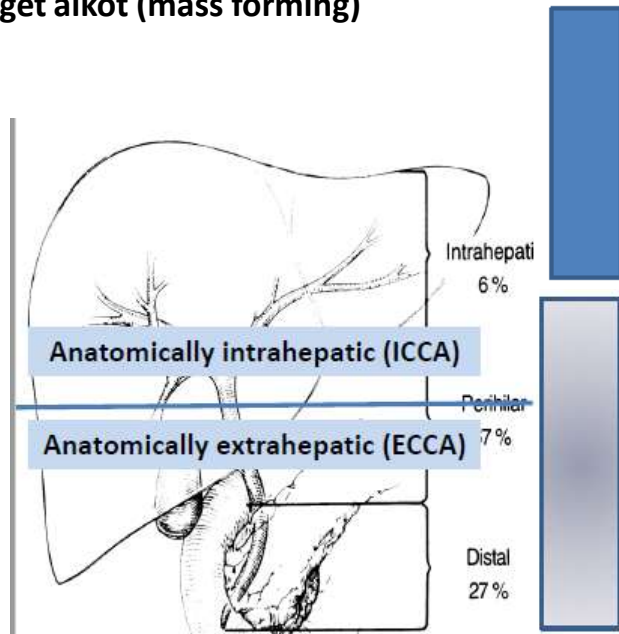
Small Duct Type –
perifériás, tumort masszát formál



Large Duct Type – distális, periductálisan infiltrál
Szövettan: **mucin termelés**
IHC: NCAM, EMA, CRP?

Cholangiocarcinoma: két eltérő entitás

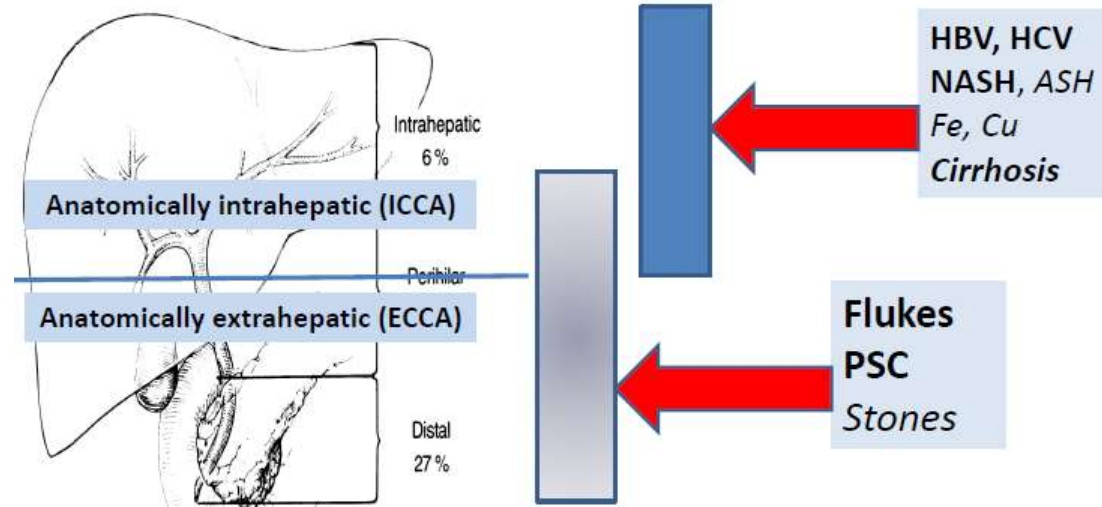
ICCA- small duct type;
proximális/perifériás, a primer tumor
tömeget alkot (mass forming)



ECCA- large duct type; distális/centrális,
periductálisan-infiltratív módon nő

Cholangiocarcinoma két különböző entitása – etiológia

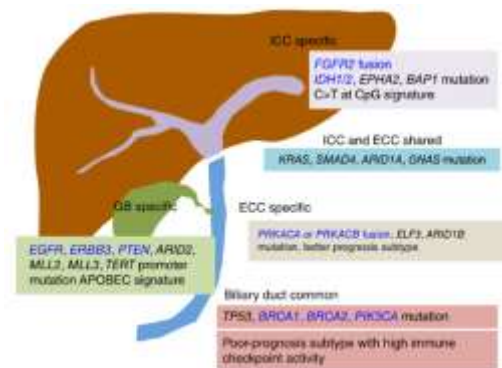
**ICCA- small duct type;
proximális/perifériás, primer
tumor tömeget alkot (mass
forming)**



**ECCA- large duct type; distális/centrális,
periductal-infiltratív módon nő**

Az ICCA és ECCA eltérő molekuláris mintázata

Mutiertes Gen	ECC (%)*	ICC (%)*
KRAS/NRAS	15-25	10-20
TP53	15-25	10-20
FGFR2	0	20-35
IDH1/2	0	20-35
SMAD4	5-15	2-10
Her2/neu	2-5	2-5
BRAF V600E	0	3-6
ARID1A	0-5	5-15
BAP1	0-5	5-15
PTEN	0-5	0-5



Goeppert, Rössler et al, 2018

Nakamura et al., Nature Genet, 2015

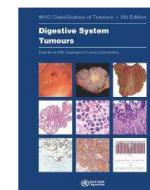
Grade	No. (%) of FGFR2 rearrangements by anatomic location		
	Intrahepatic	Perihilar	Extrahepatic
Well differentiated	3/12 (25)	0/3 (0)	0/9 (0)
Moderately differentiated	7/76 (9)	0/18 (0)	0/16 (0)
Poorly differentiated	2/8 (25)	0/4 (0)	0/6 (0)
Total	12/96 (13)	0/25 (0)	0/31 (0)

Graham et al., Hum Pathol, 2014

A targetálható mutációk gyakorisága ICCA-ban

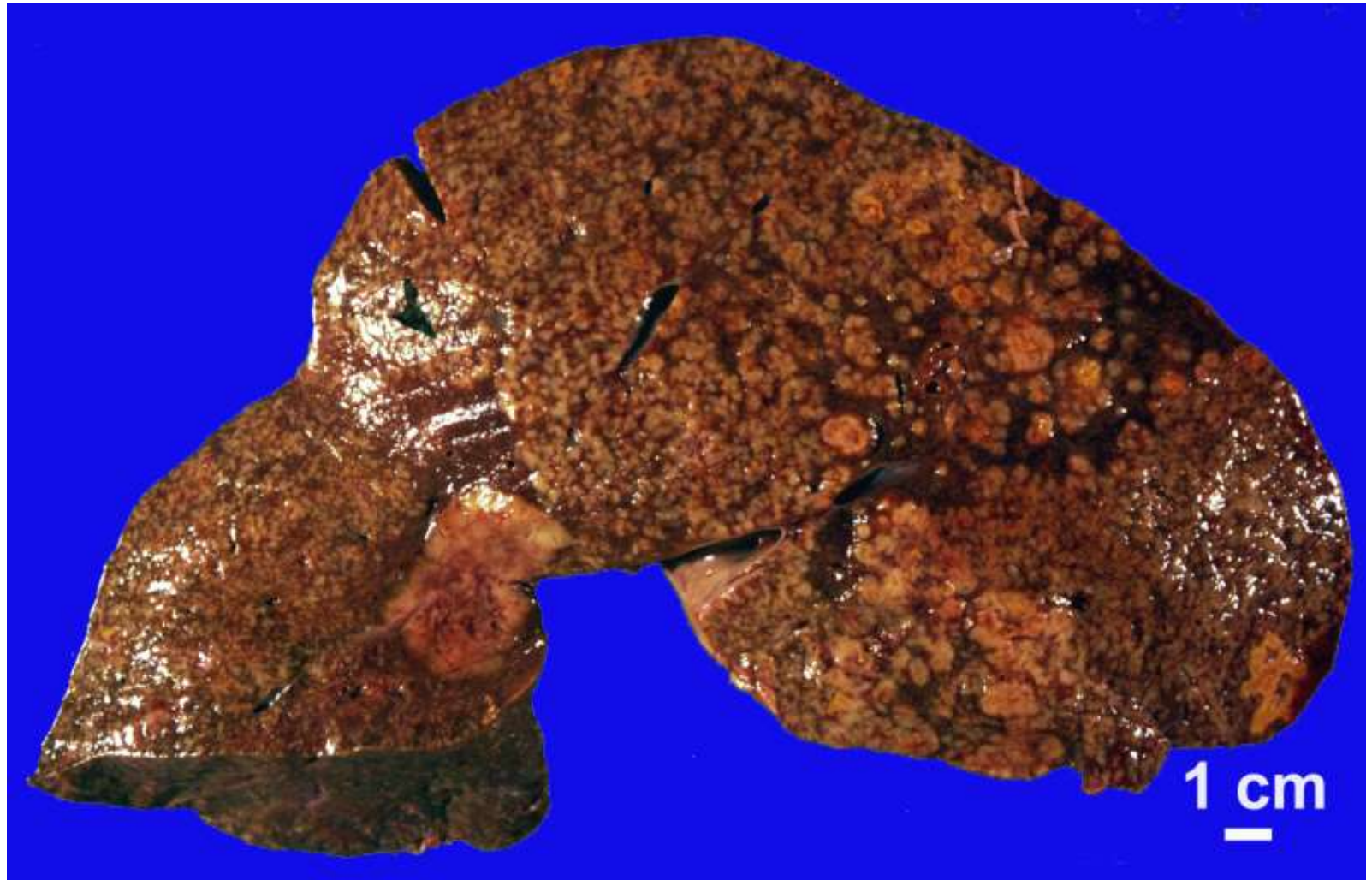
Mutation	ICC (%)	
KRAS/NRAS	10-20	
TP53 Mut	10-20	
FGFR2 TL	20-30	*
IDH1/2 Mut	20-35	(*)
SMAD4 Mut	2-10	
Her2/neu Mut	2-5	(*)
BRAF V600E	3-6	(*)
ARID1A	5-15	
BAP1	5-15	
PTEN	0-5	
EGFR	2-3	(*)
BRCA1/2	3-4	(*)
NTRK-TL	2-3	(*)
ALK-TL	1-2	(*)
ROS1-TL	2-3	(*)

60-80% ?



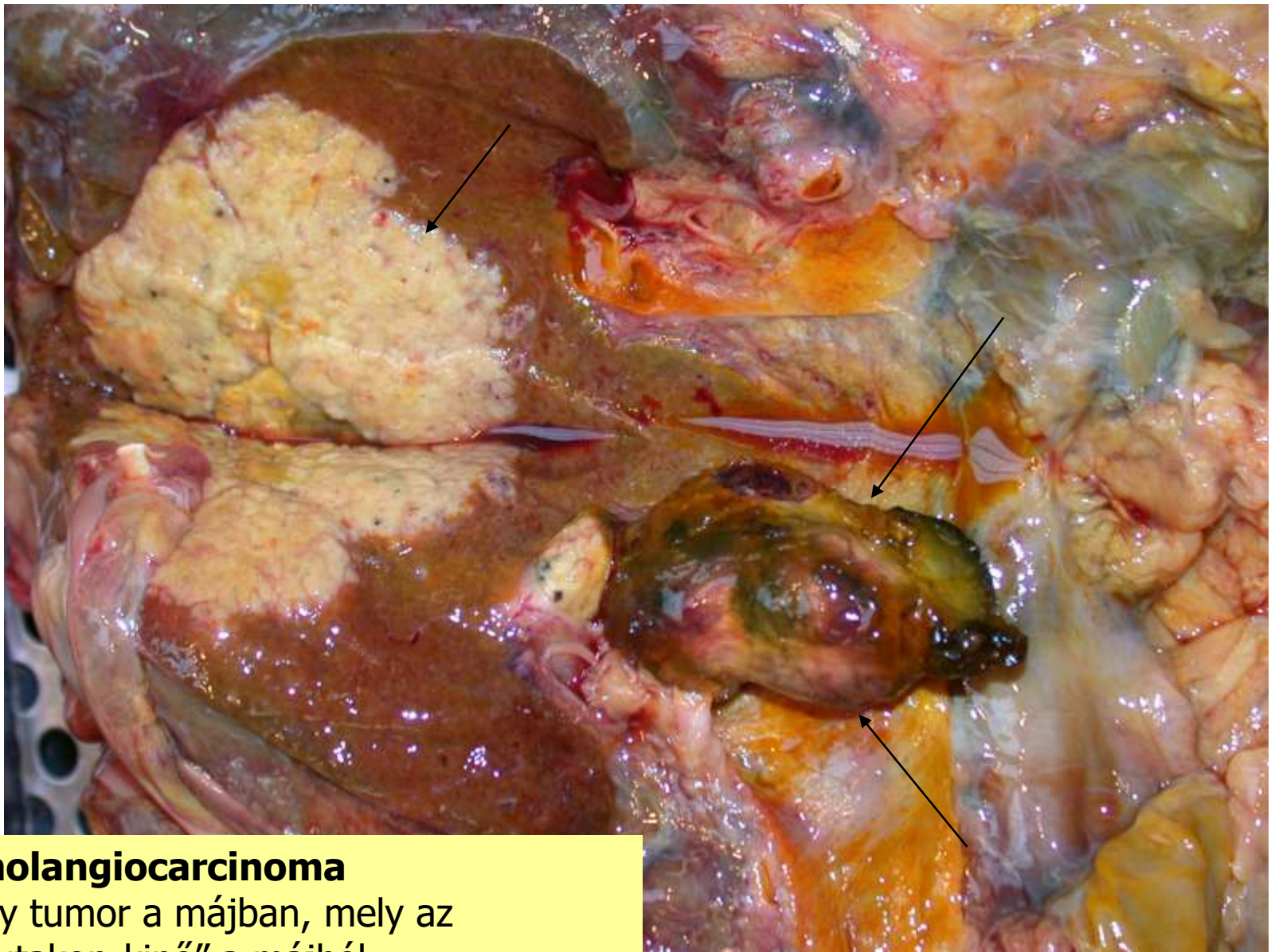
WHO-Classification of Tumours (5th ed), Digestive System Tumours

Cholangiocarcinoma. A tumor csaknem a teljes májat beszűri.
(A betegnek kb 1 hónapos anamnézise volt!!!)



A d.hepaticus bifurkációjának területéről kiinduló
Epeúti carcinoma. (régábban Klatskin tumor).

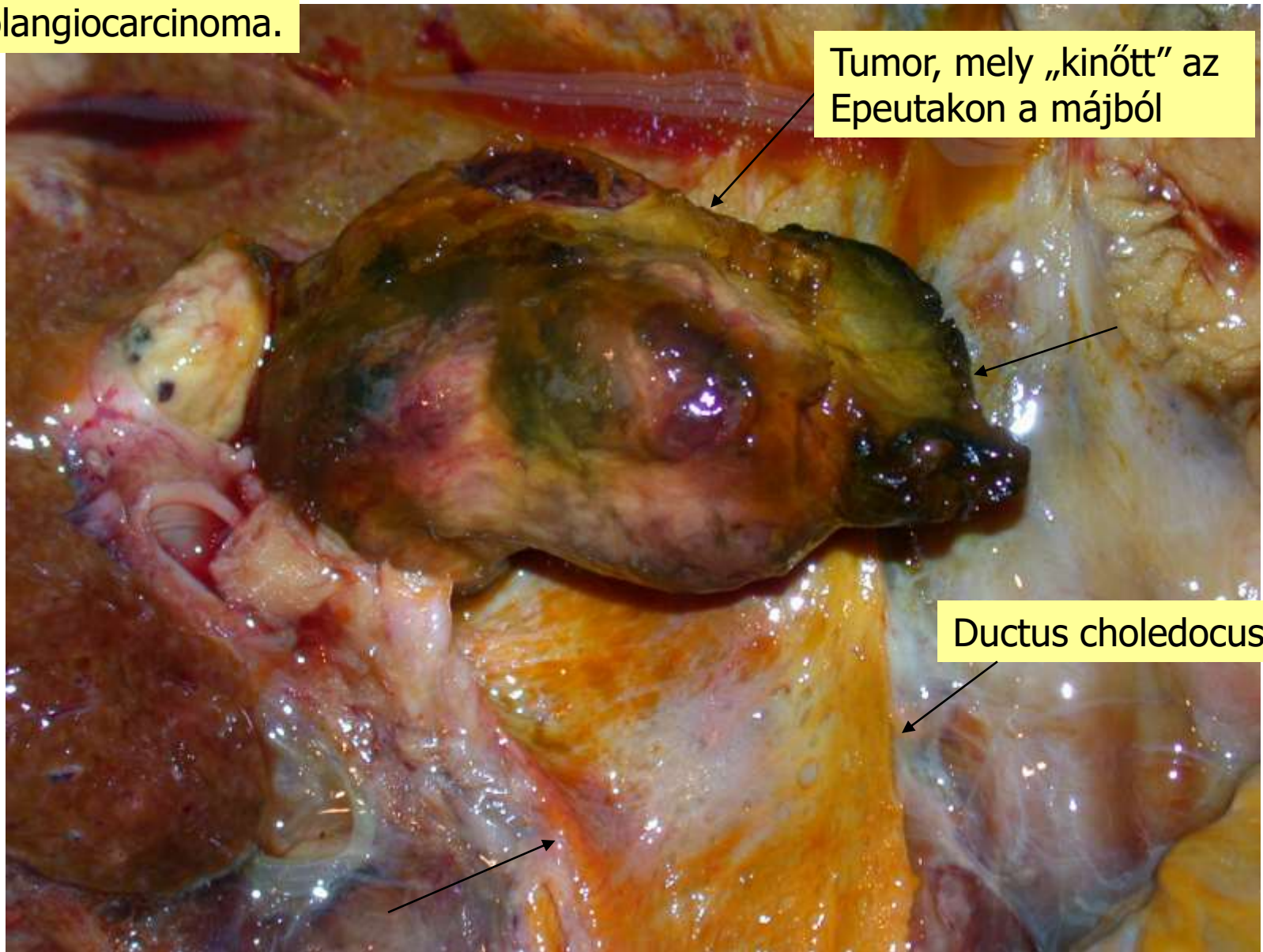




Cholangiocarcinoma

Nagy tumor a májban, mely az epeutakon „kinő” a májból.

Cholangiocarcinoma.



Tumor, mely „kinőtt” az Epeutakon a májból

Ductus choledocus

Epehólyag (**)

1. Tumor-szerű elváltozások

gyulladásos eredet

(polyp, xanthogranulomatosus
cholecystitis stb.)

hyperplasia

(papillaris, adenomyomatosus,
myofibroblastos)

heterotop szövet

(pancreas, gyomor, endocrin)

egyéb



Epehólyag (**)

2. Daganatok

Benignus

- adenoma
- cystadenoma
- papillomatosis
- kötőszövet eredetű

Malignus

- hámeredetű
 - *adenocarcinoma*
 - *adenosquamosus cc.*
 - *squamosus cc.*
 - *differentiálatlan*
 - *cystadenocarcinoma*
- kötőszöveti eredetű
- endocrin eredetű
 - *carcinoid*



Epehólyag carcinoma jellemzői (**)

Makroszkópos

- infiltráció
- exophyticus

Egyéb

- TNM (falba való terjedés)
- occult carcinoma
- in situ carcinoma

Hisztológia

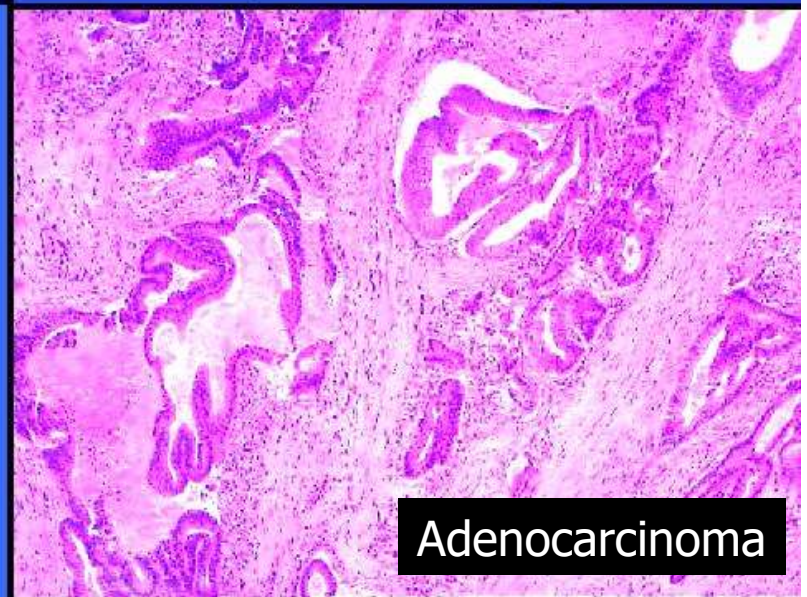
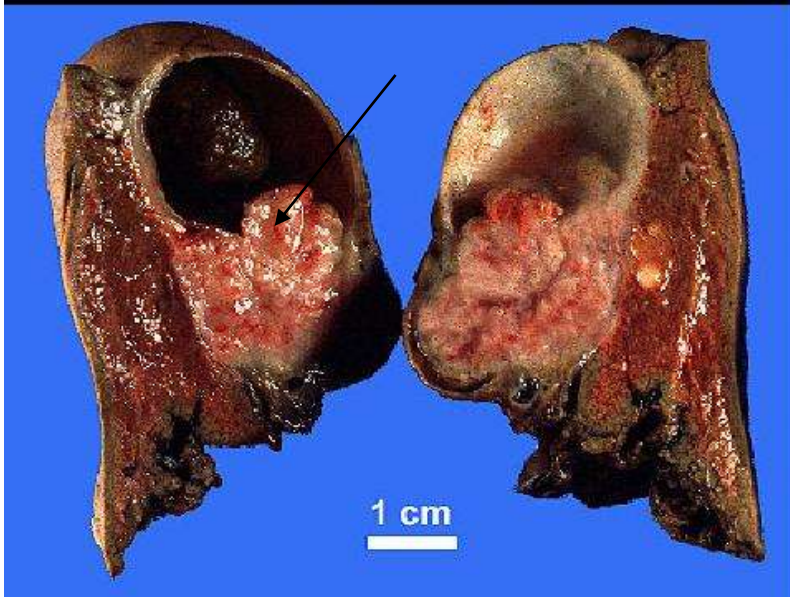
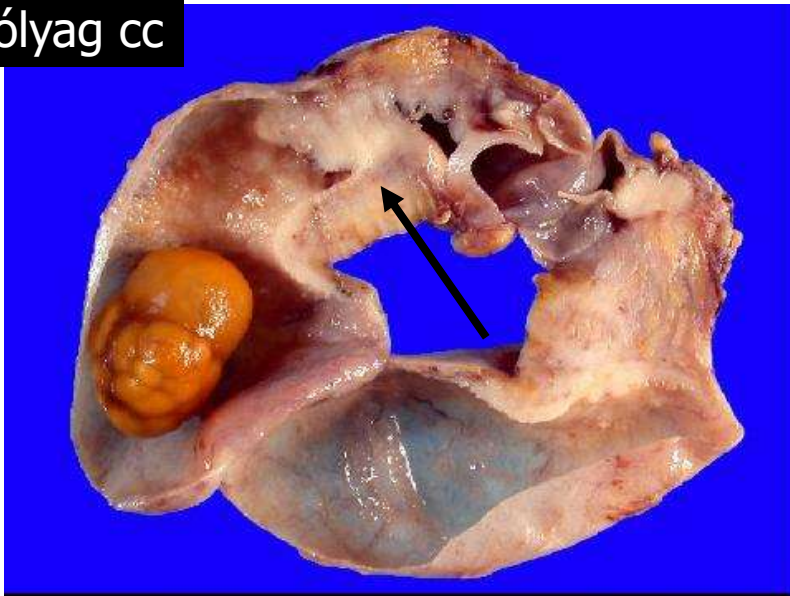
- adenocarcinoma

Immunhisztokémia

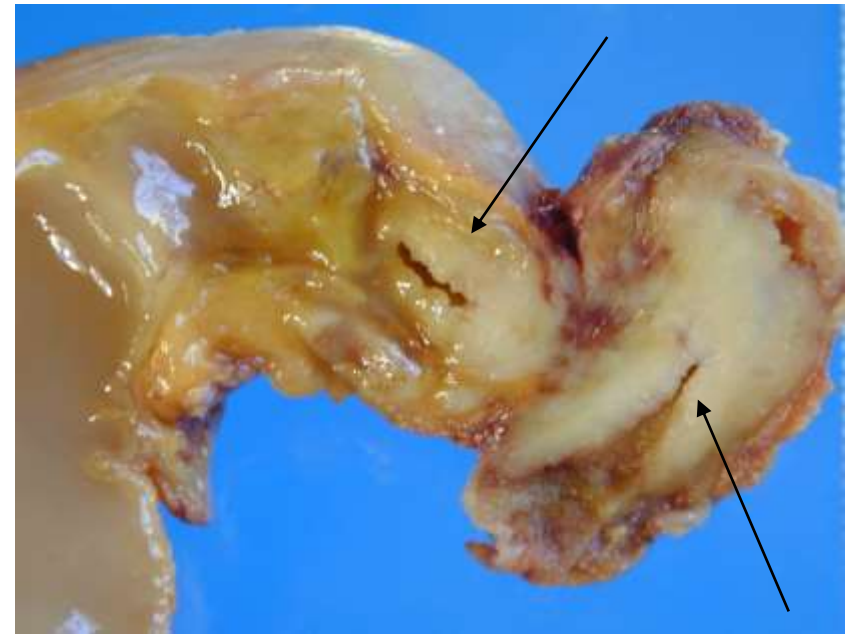
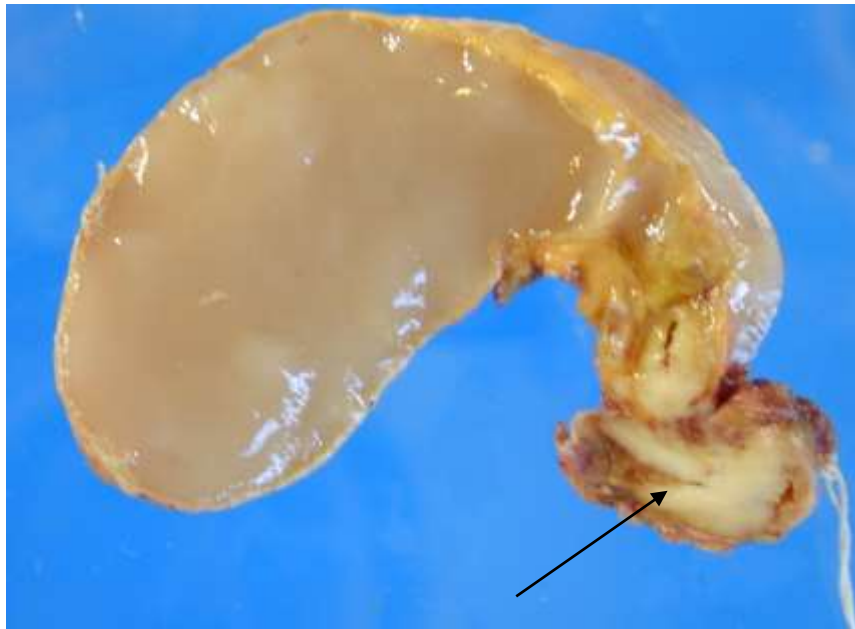
- CEA
- CA 19-9



Epehólyag cc



A ductus cysticusból kiinduló **carcinoma**,
mely nyák felhalmozódását okozta az epehólyagban



Ductus choledochus carcinoma



A leggyakribb metasztatikus májdaganatok eredete (**)

- ↪ Gastrointestinális tractus, epehólyag/utak, pancreas
- ↪ Tüdő
- ↪ Vese
- ↪ Emlő
- ↪ Melanoma
- ↪ neuroendocrin



Metastasis hepatis jellemzői (**)

- cirrhosis nincs?
- multiplex
(vagy soliter)
- nincs tok
- necrosis



Májmetastasis különböző megjelenései

