



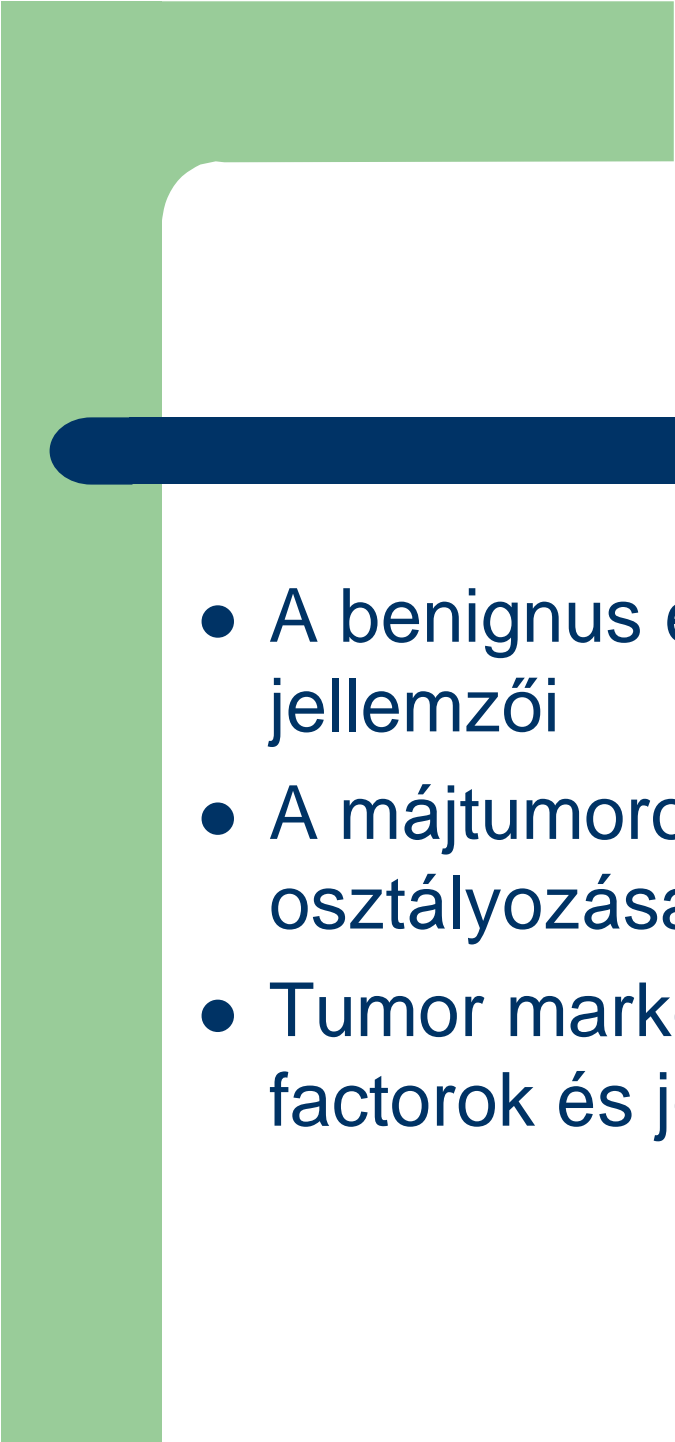

A fokális májléziók patológiája

Tumorok és tumor-szerű léziók

Prof. Dr. SCHAFF ZSUZSA

Semmelweis Egyetem
II.sz.Patológiai Intézete
Budapest

2010

- 
- 
- A benignus és malignus májtumorok jellemzői
 - A májtumorok hisztológiai és molekuláris osztályozása
 - Tumor markerek, prognosztikai és prediktív factorok és jövődőbeli terápiás célpontok

Benign epithelial liver tumors and tumor-like lesions

In cirrhotic liver

- Large regenerative nodule
- Low-grade dysplastic nodule
- High-grade (borderline) dysplastic nodule

In non-cirrhotic liver

- Focal nodular hyperplasia
- Hepatocellular adenoma
- Bile duct adenoma
- Bile duct hamartoma
- Biliary cystadenoma
- Intraductal biliary papillomatosis
- Congenital biliary cysts
- Focal fatty change

(WHO classification)

Primary **malignant epithelial** liver tumors

- **Hepatocellular carcinoma (HCC)**
- Combined hepatocellular and cholangiocellular carcinoma
- **Cholangiocarcinoma (CCC)**
 - peripheral, hilar and extrahepatic type
- Biliary cystadenocarcinoma
- Intraductal papillary adenocarcinoma
- **Hepatoblastoma (HB)**

(WHO classification)

Fokális benignus epithelialis léziók a nem-cirrhotikus májban

- Focalis nodularis hyperplasia (FNH)
- Hepatocellularis adenoma (HCA)
- (Nodular regenerative hyperplasia)

Fokális Nodularis Hyperplasia

0,6-3% a populációban, 10x gyakoribb, mint az HCA

Nem-cirrhotikus környező máj

CENTRALIS HEG

Vaszkuláris anomáliák

Hisztológia:

hepatocyták ("normal")

epeút proliferáció („ductularis reakció")

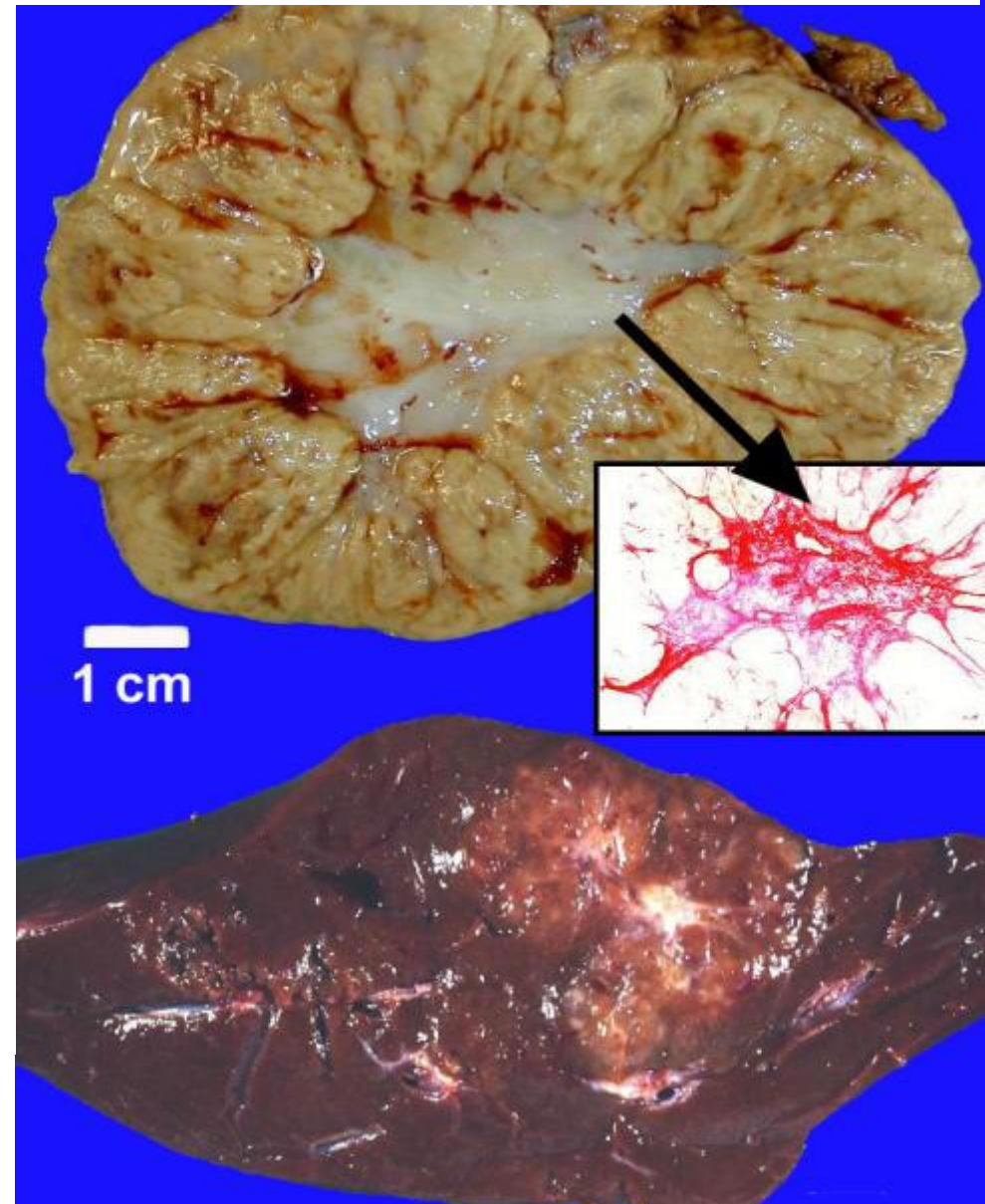
Hemorrhagia, ruptura gyakori (?)

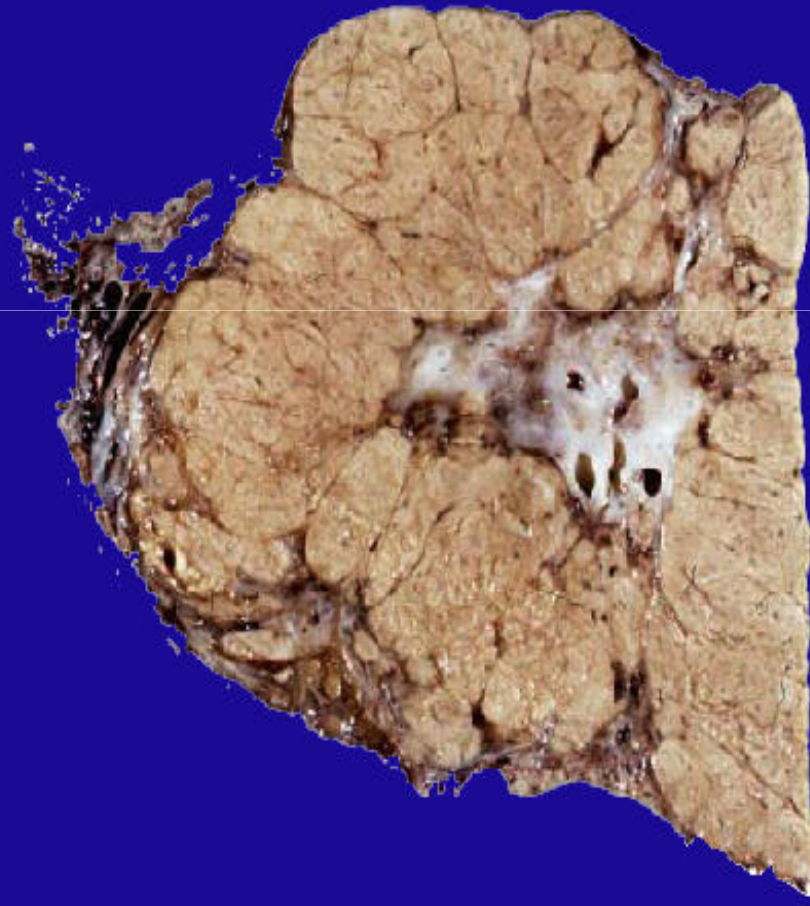
Szoliter/multiplex

Egyéb májtumorokkal való asszoc.

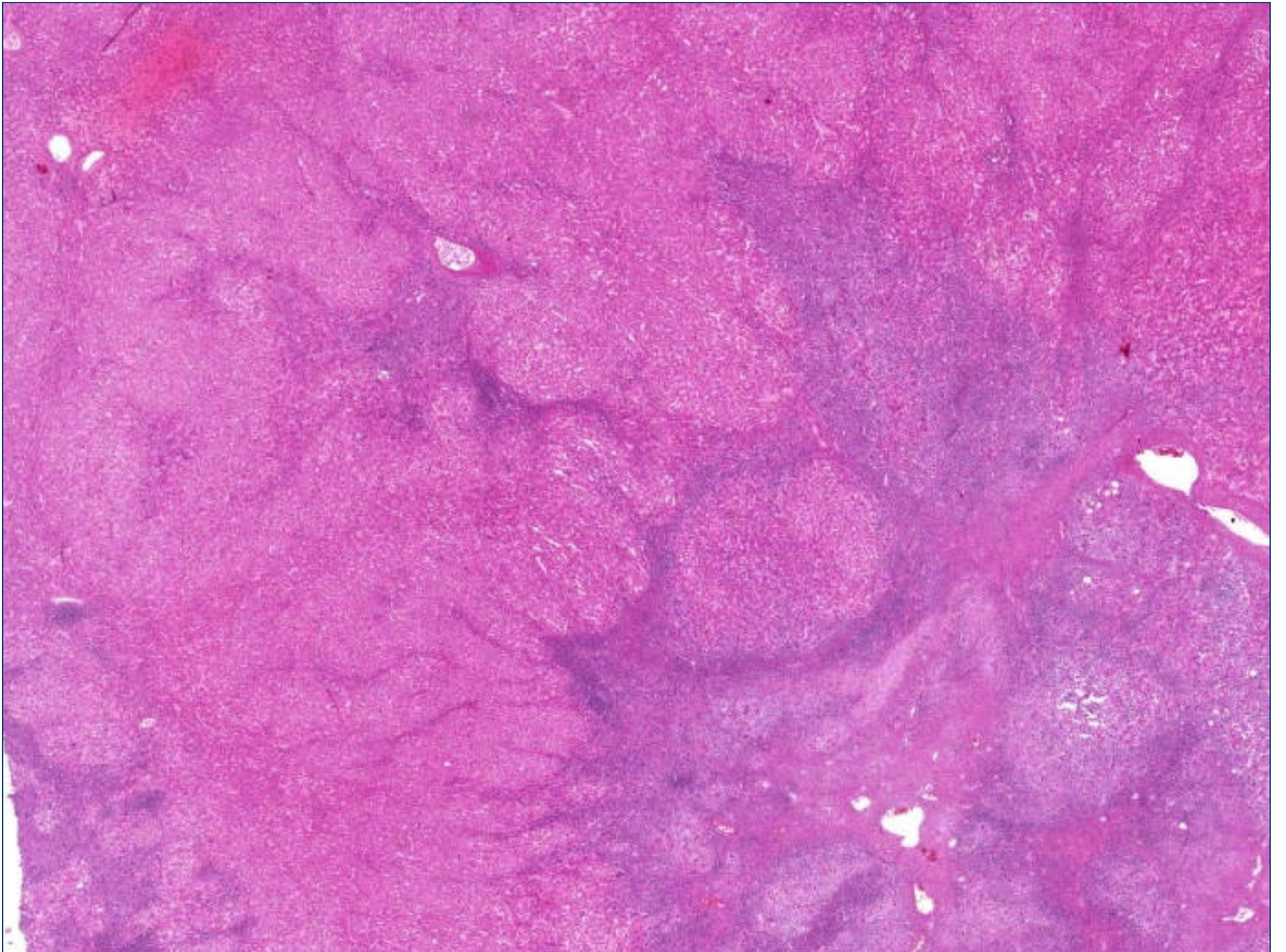
Képzőanyag: korrekt dg 70%-ban

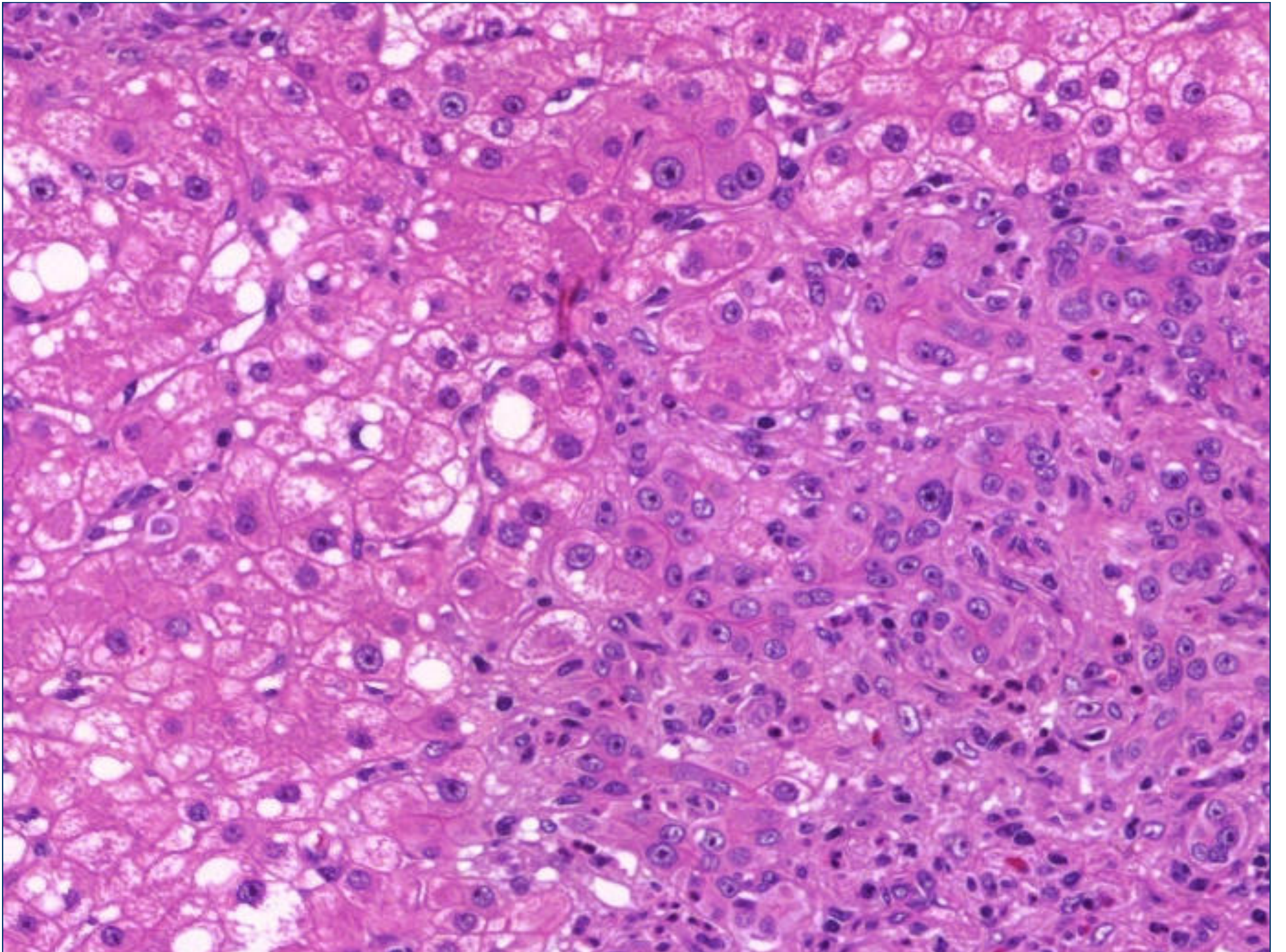
Nincs malignus transformáció



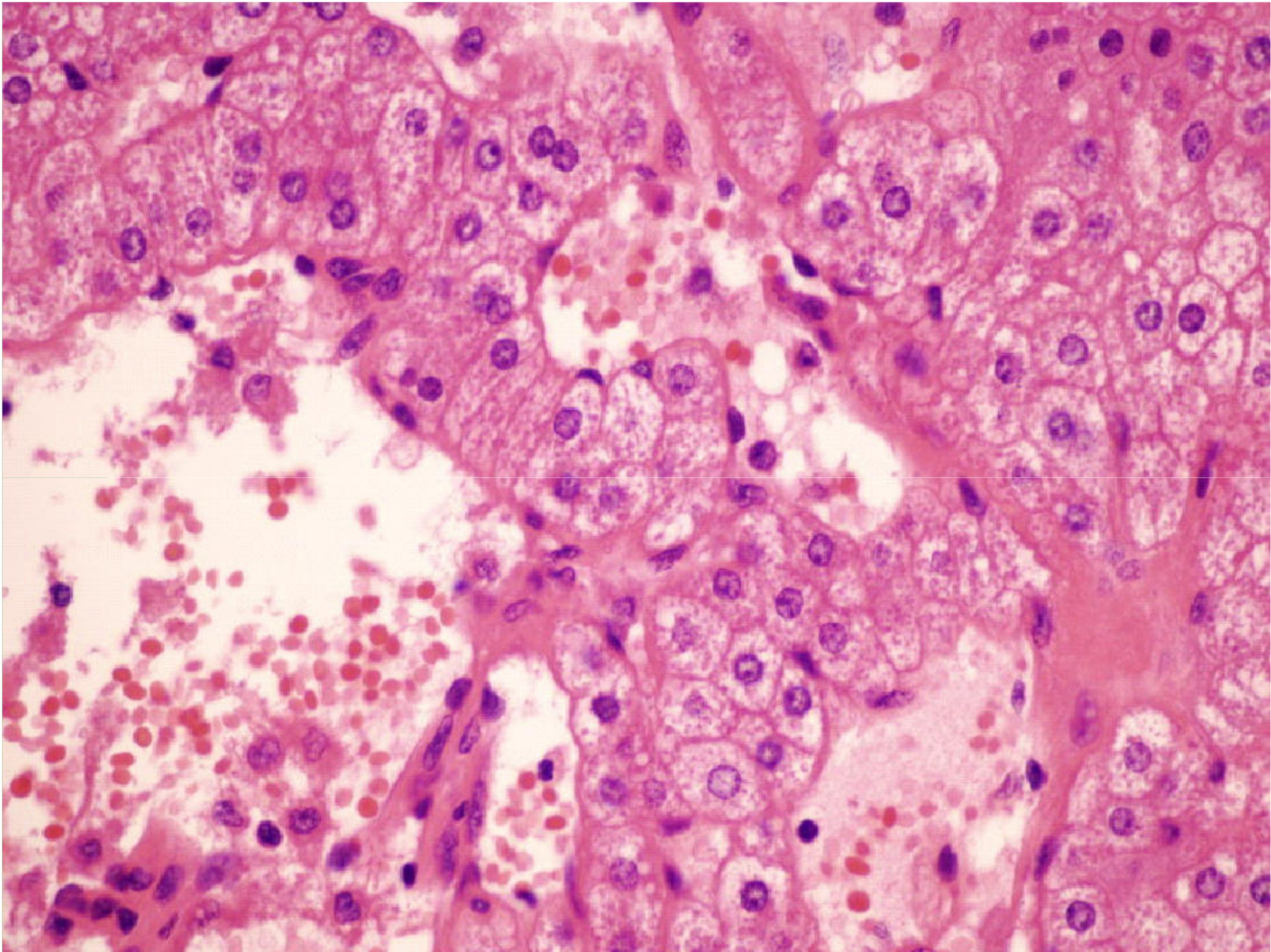


1 cm

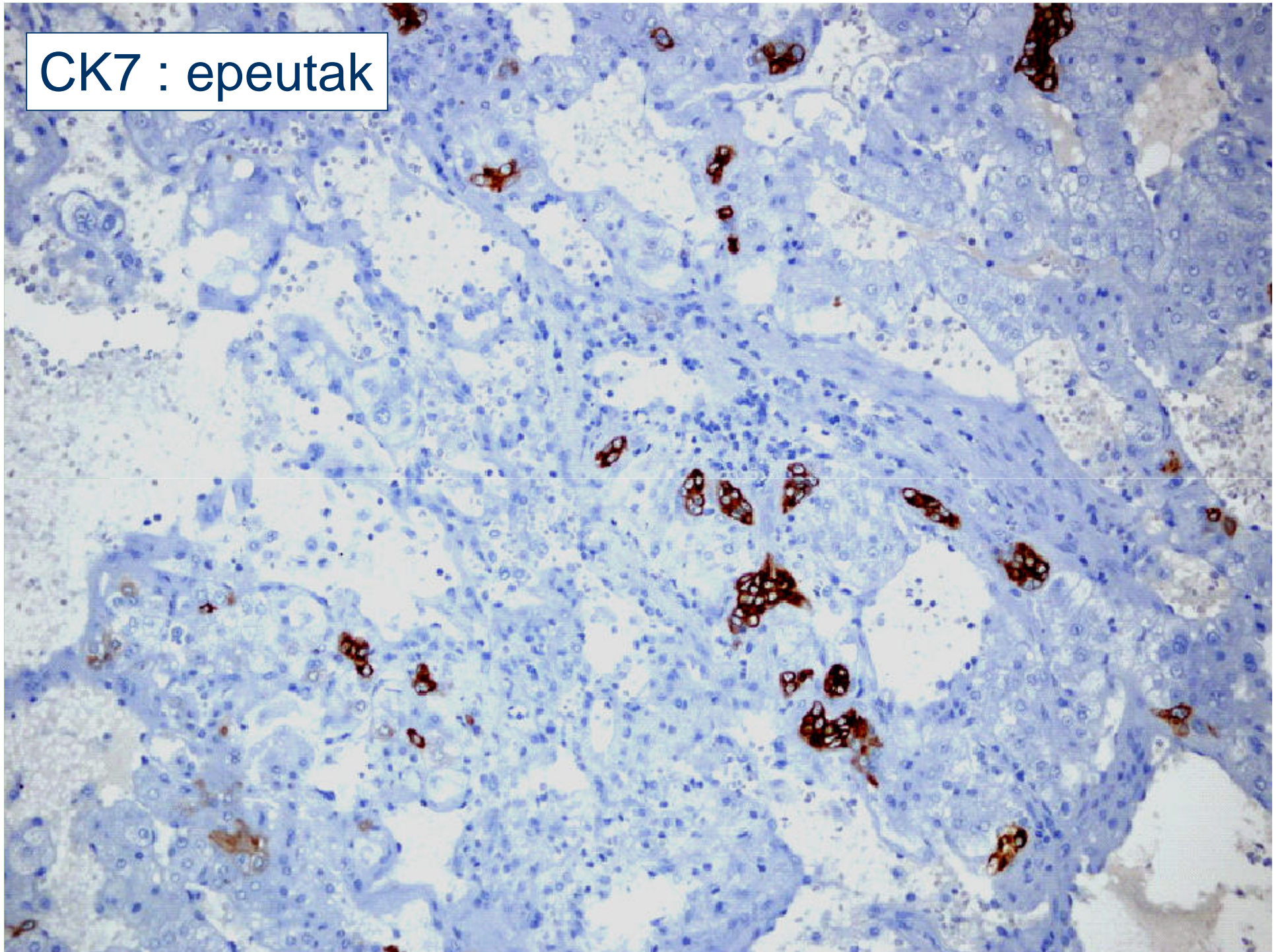








CK7 : epeutak



A fokális noduláris hyperplasia formái

- Klasszikus variáns
- „Nem-klasszikus” variáns
 - Teleangiectaticus
 - Kevert hyperplasticus-adenomatosus
 - Cytologiai atypia

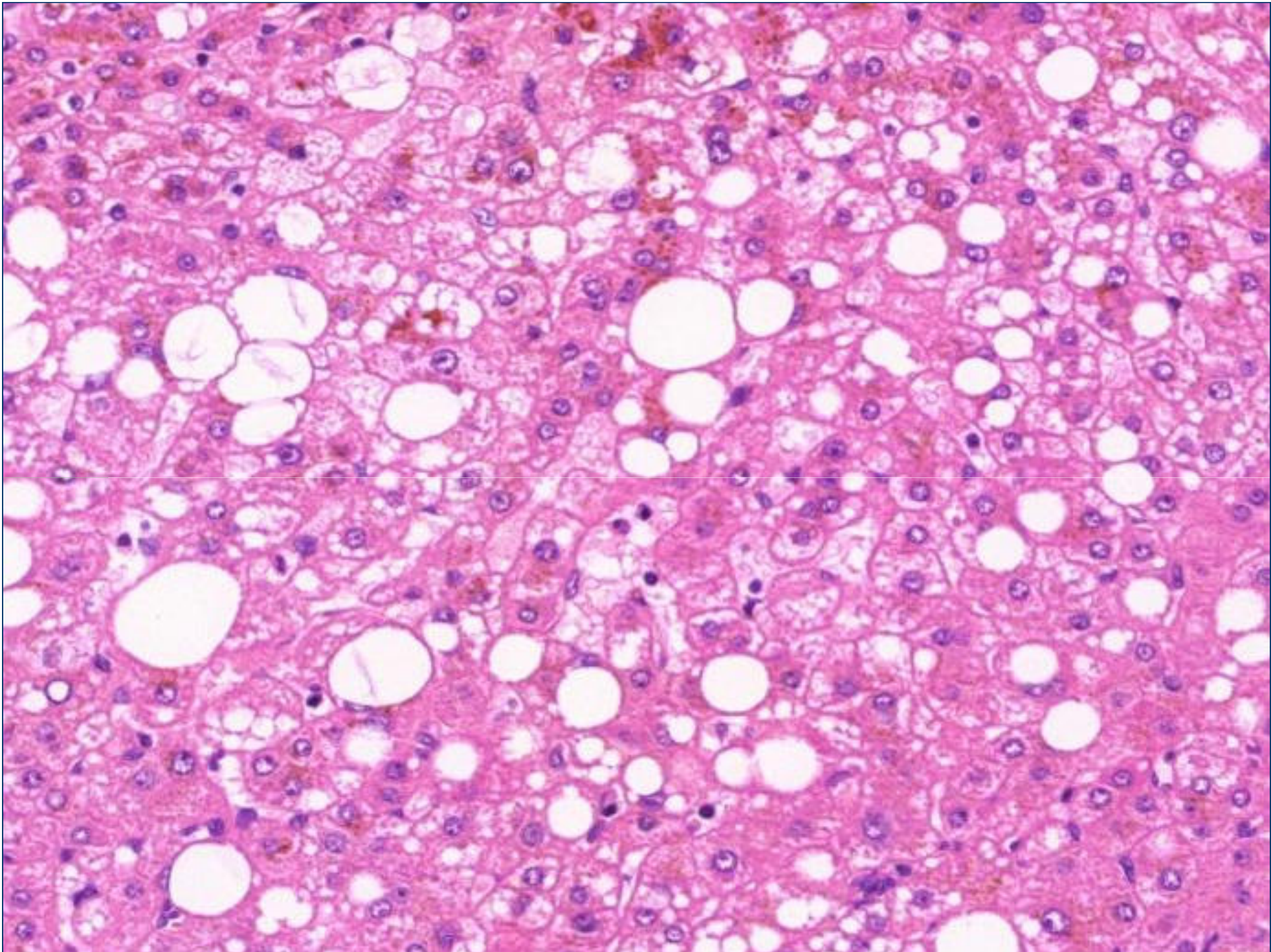
Wanless et al. Lancet 351:1251-2 1998

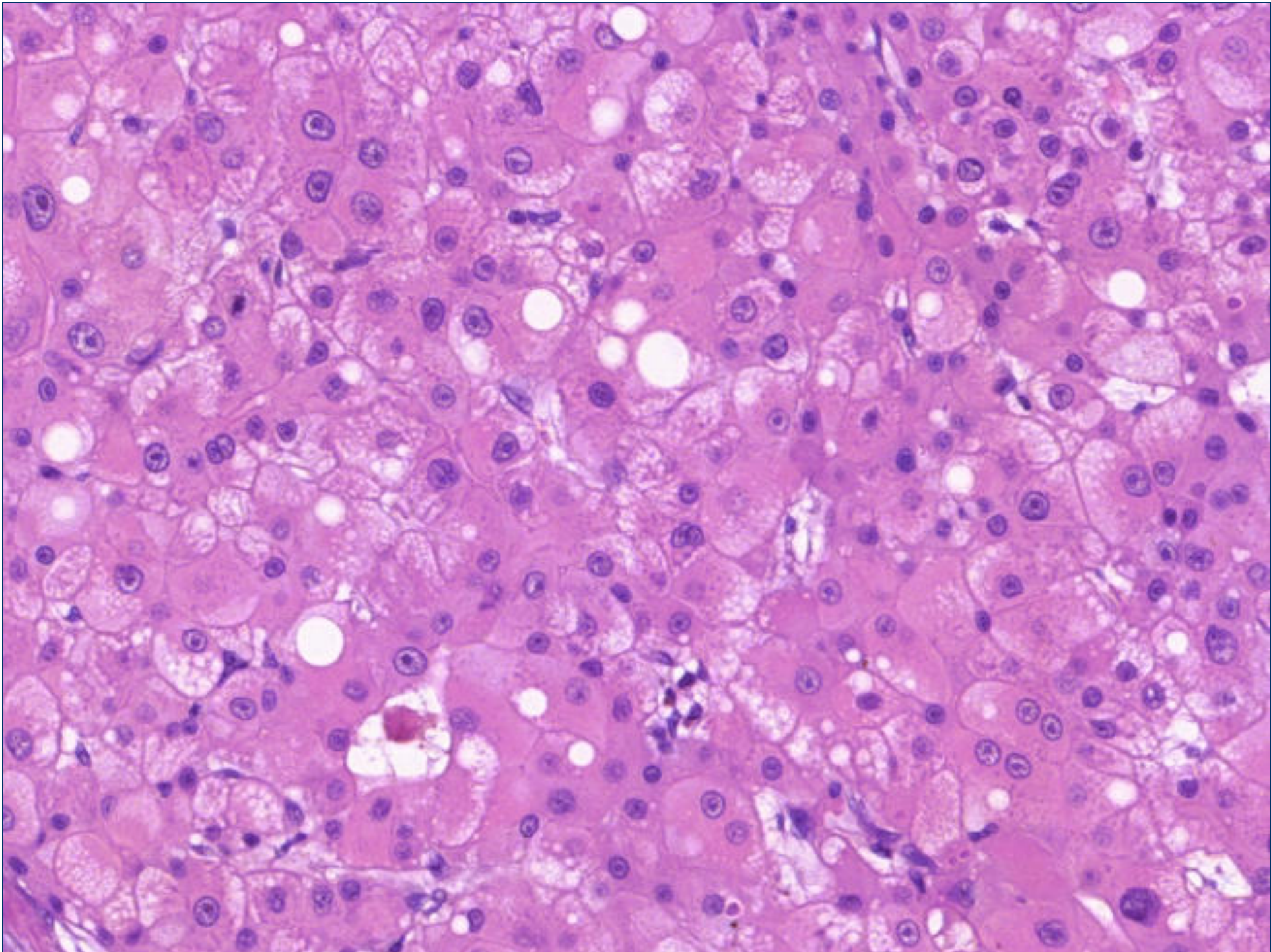
Paradis et al. Gastroenterology 126:1323-9, 2004

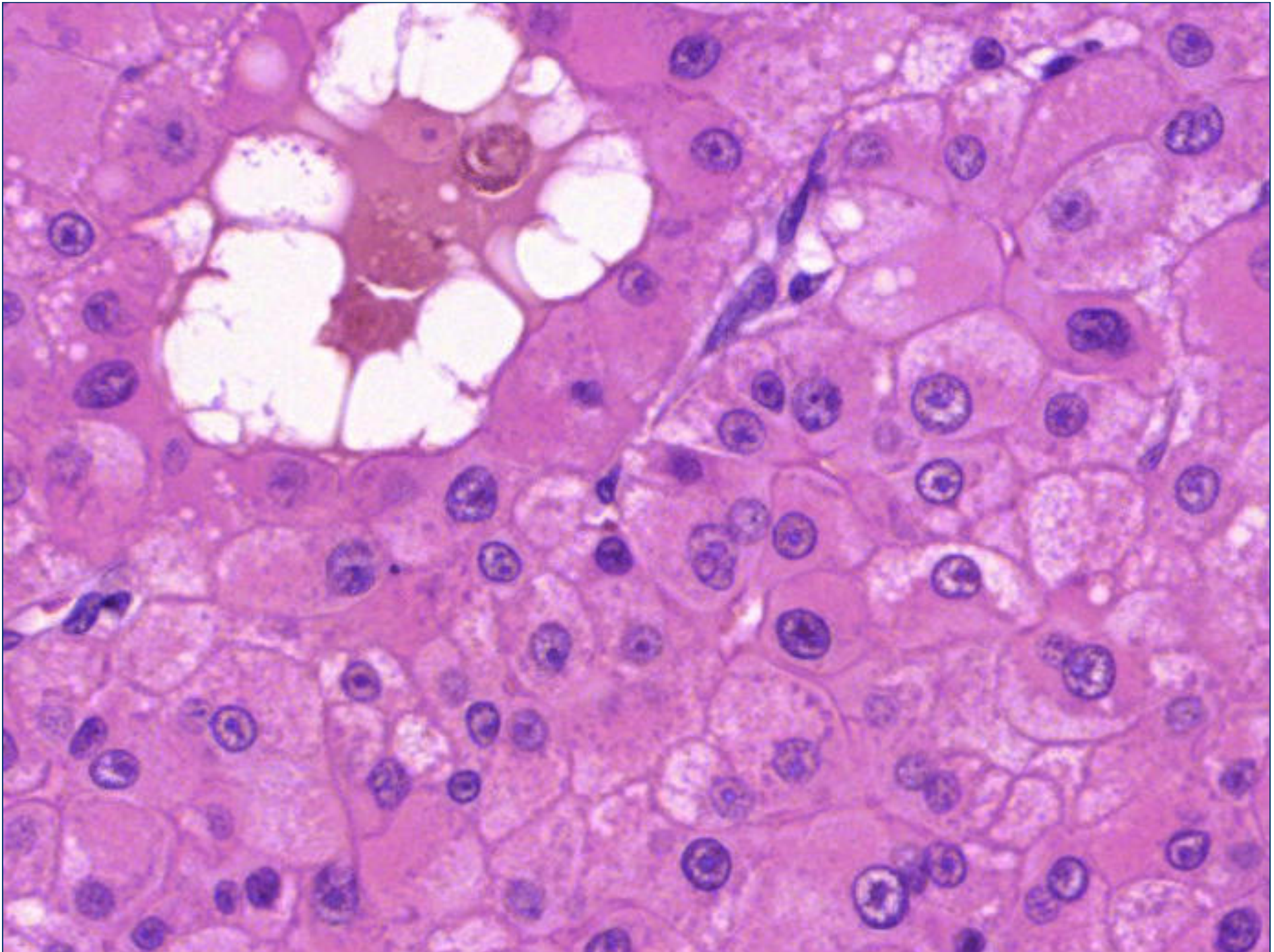
Bioulac-Sage et al. J.Hepatol. 46:521-527, 2007: „Bordeaux classification”

Hepatocellularis adenoma

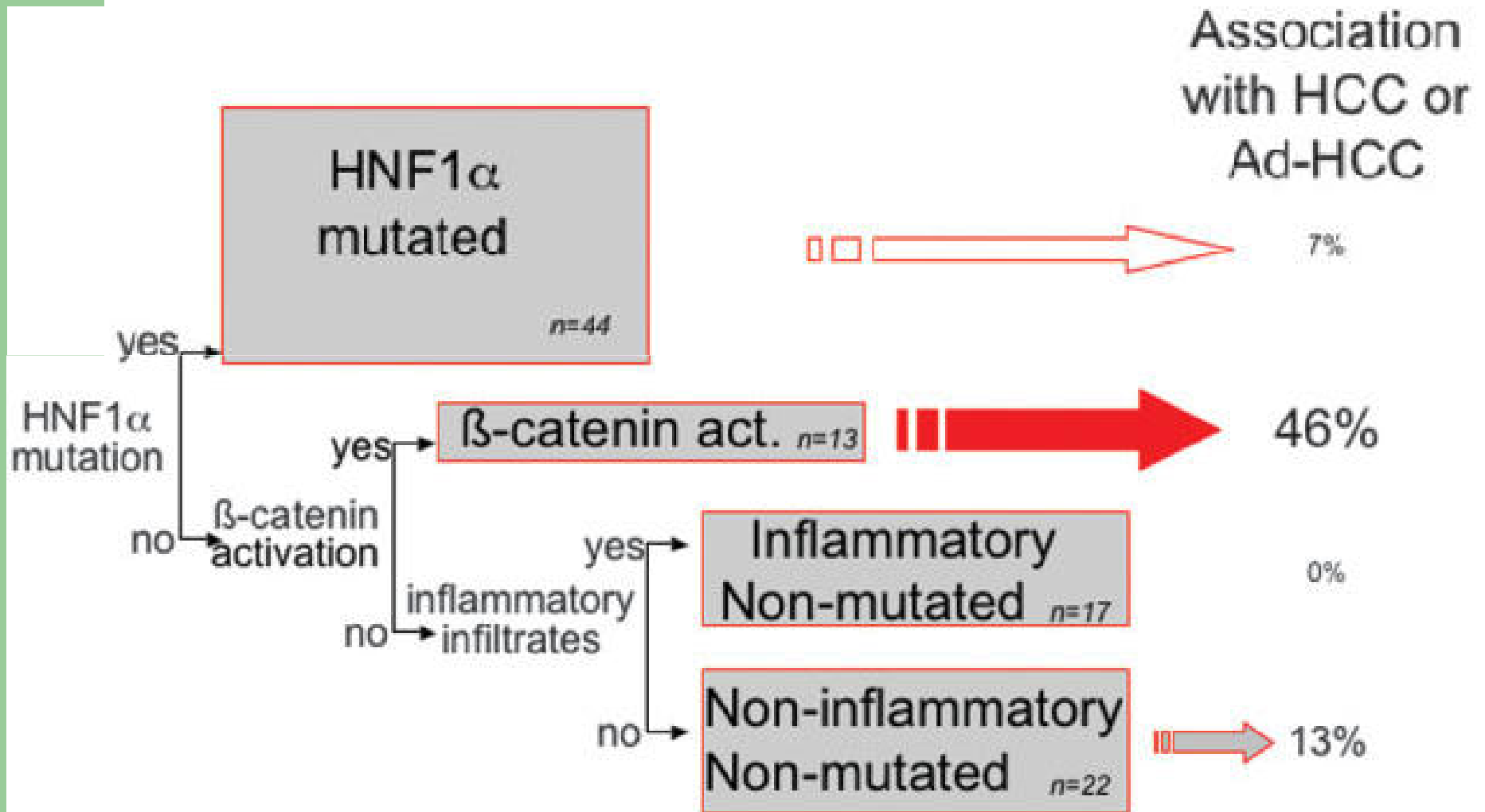








Classification of hepatocellular adenoma: association with HCC or borderline lesion



Classification of HCA

(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 (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

A hepatocarcinogenesis leggyakoribb útja

Diszplasztikus nodulus-HCC-Szekvencia

nem

Adenoma-HCC-Szekvencia

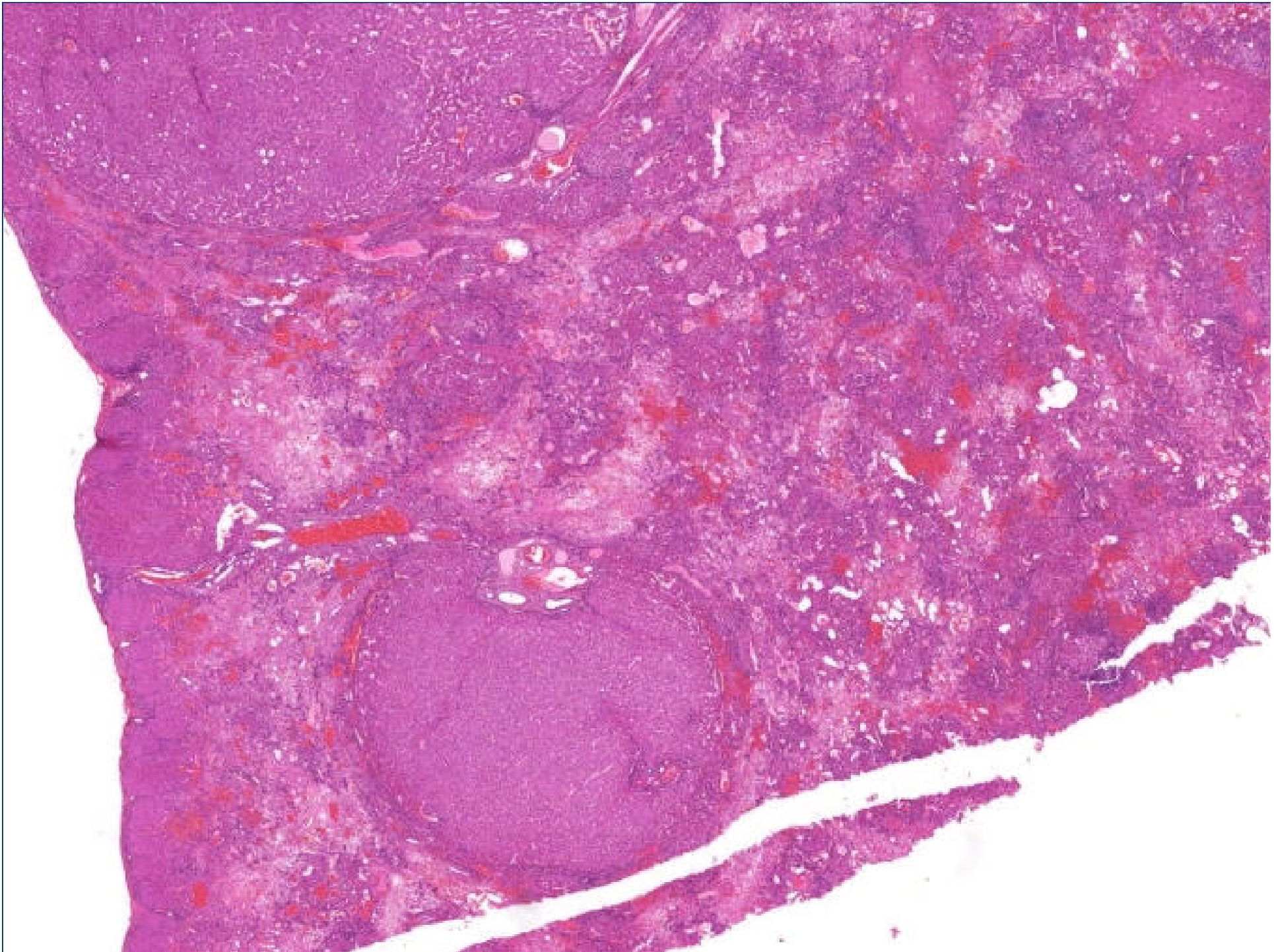
Lesions in Cirrhotic Liver

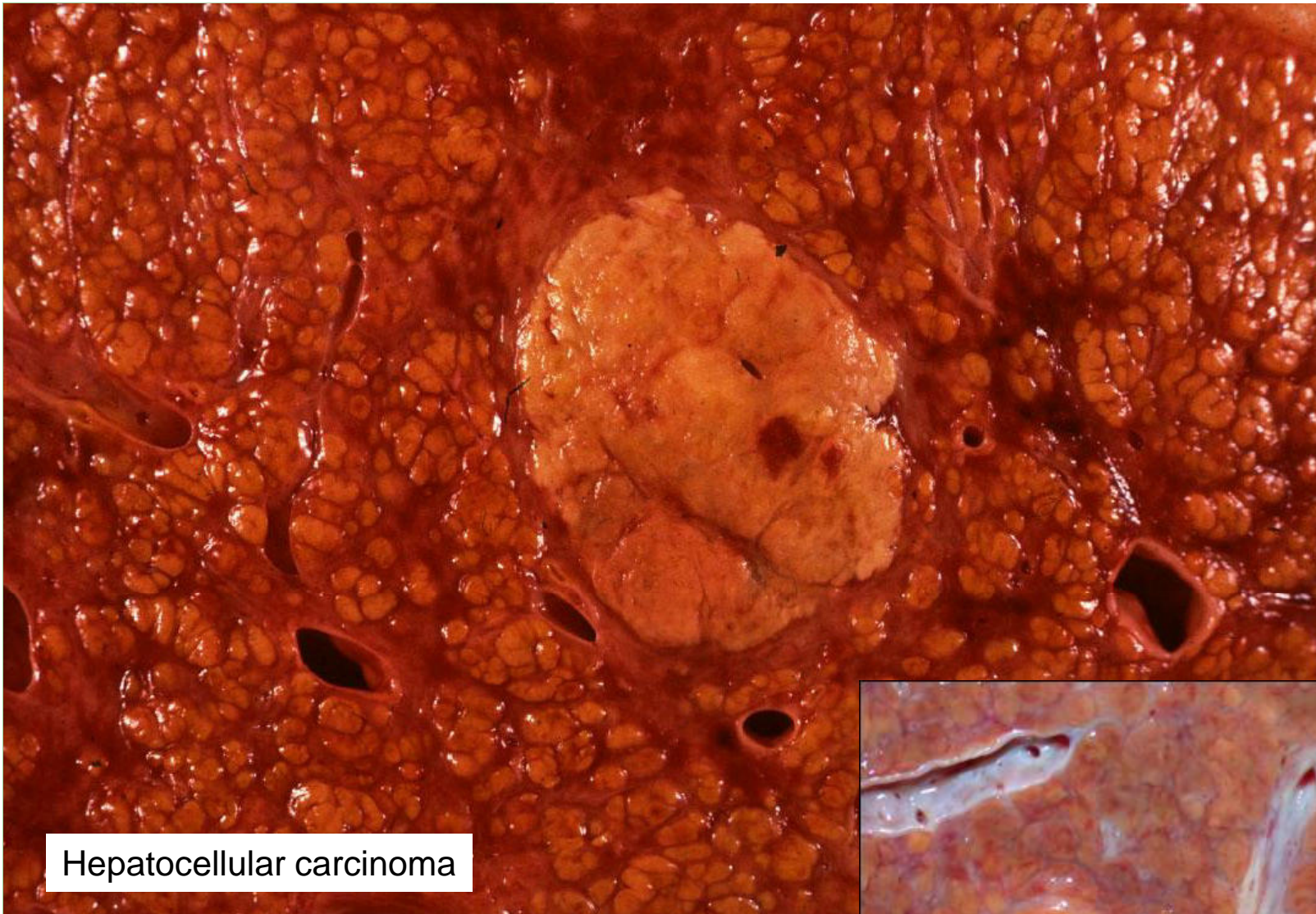
- Large Regenerative Nodule (LRN)
(Macroregenerative nodule, MRN)
- Low-grade Dysplastic Nodule (LGDN)
- High-grade Dysplastic Nodule (HGDN)
- Hepatocellular Carcinoma (HCC)

WHO



47533/08
cirrh - dyspl nod





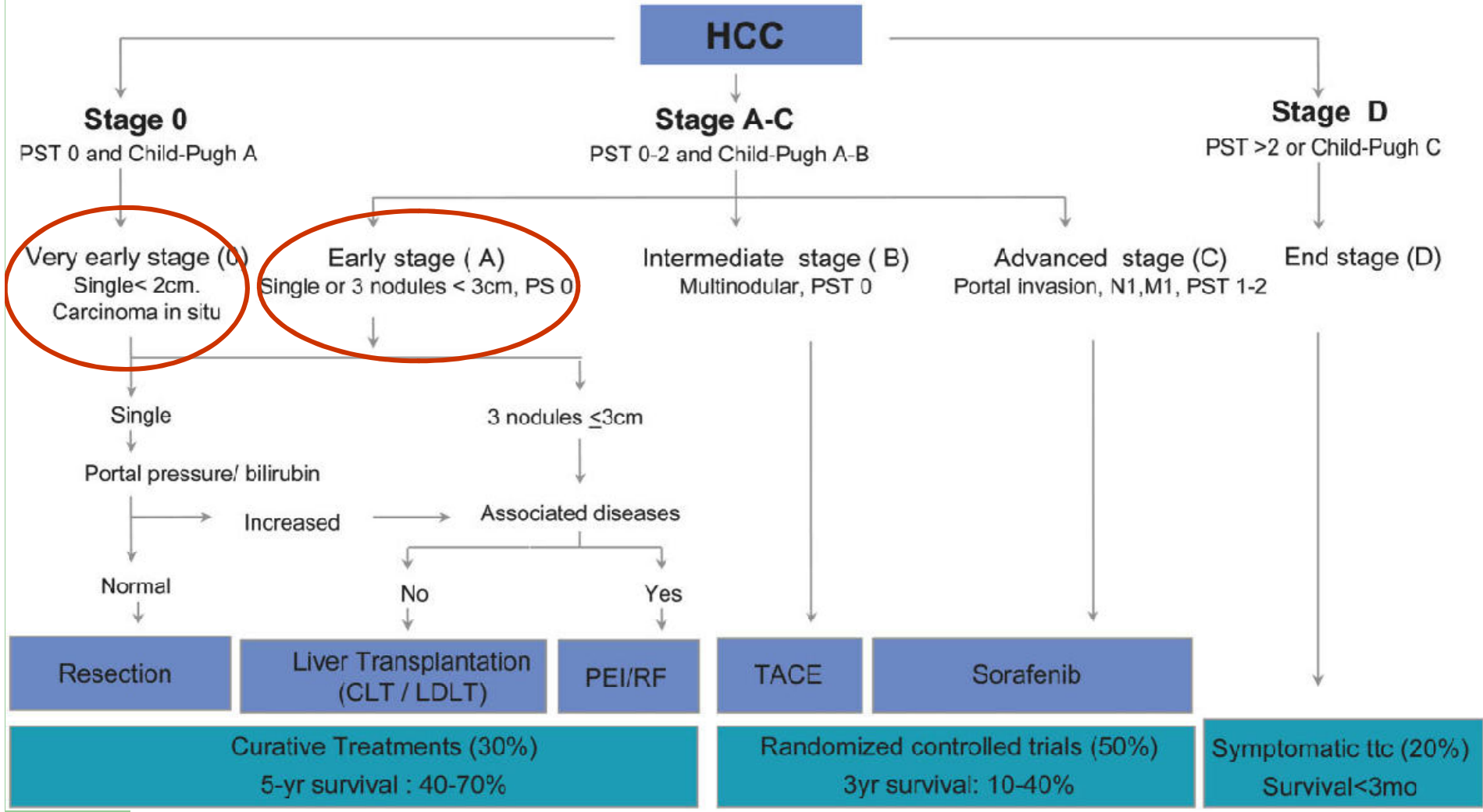
Hepatocellular carcinoma



A HCC méretének jelentősége

- **„Kis HCC”**: < 2 cm
 - **„Korai HCC”**:
 - Nodularis, jól differenciált
 - Megnövekedett sejt denzitás (2x), portalis traktusok (+/-), pseudoglandularis (+/-), steatosis (40%), páratlan arteriák, **nincs invázió**
 - *Hosszabb idő a rekurrenciáig*
 - *Jobb 5 éves túlélés*
 - **„Progrediált HCC”**:
 - Nodularis, mérs. diff., gyakran microvascularis és/vagy stromális **invázió**

Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Staging System, 2008



6th and 7th editions of TNM

TNM-Classification (6th ed)

- 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

TNM-Classification (7th ed, 2009)

- T1** Solitary tumor **without vascular invasion**
- T2a** Solitary tumor with **vascular invasion**
- T2b** Multiple tumors, **with or without vascular invasion**
- T3** Tumor perforates the **visceral peritoneum** *or* directly **invades adjacent extrahepatic structures**
- T4** Tumor with periductal invasion (periductal growth pattern)

Kérdések

a HCC diagnosztikájában és prognózisában

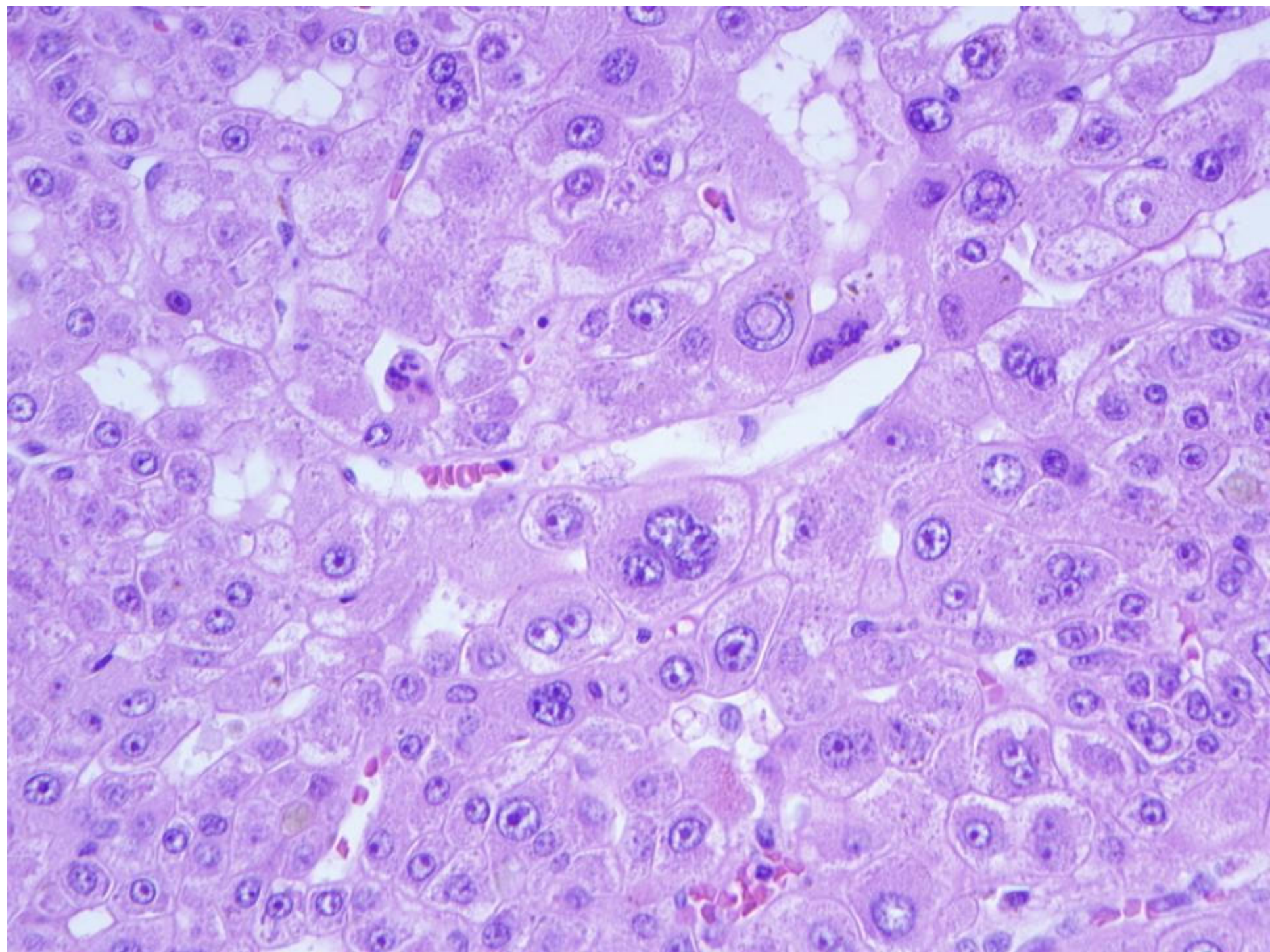
- Milyen HCC premalignus léziók ismertek? Hogyan tudjuk egymástól elkülöníteni?
- **Mi a jelentősége a hisztológiai típusoknak és variánsoknak? Hogyan függnek össze ezek a prognózissal és a kezelésre adott válasszal?**
- Milyen HCC diagnosztikai, prognosztikai és prediktív markerek ismertek?
- Milyen molekuláris alterációk és osztályozások ismertek?
- Mikor és milyen módszerrel célszerű májbiopsziát végezni?

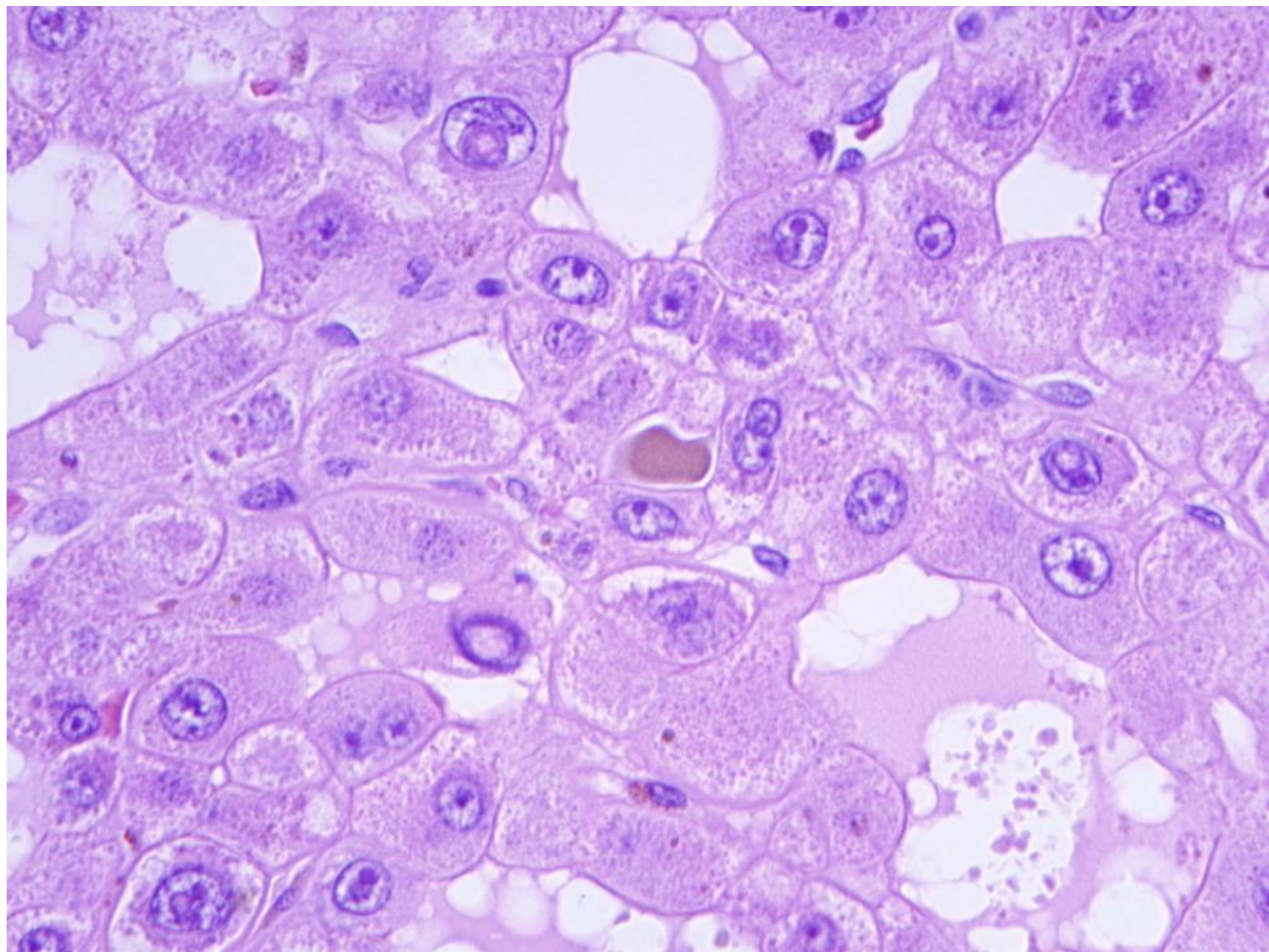
Microscopic typing

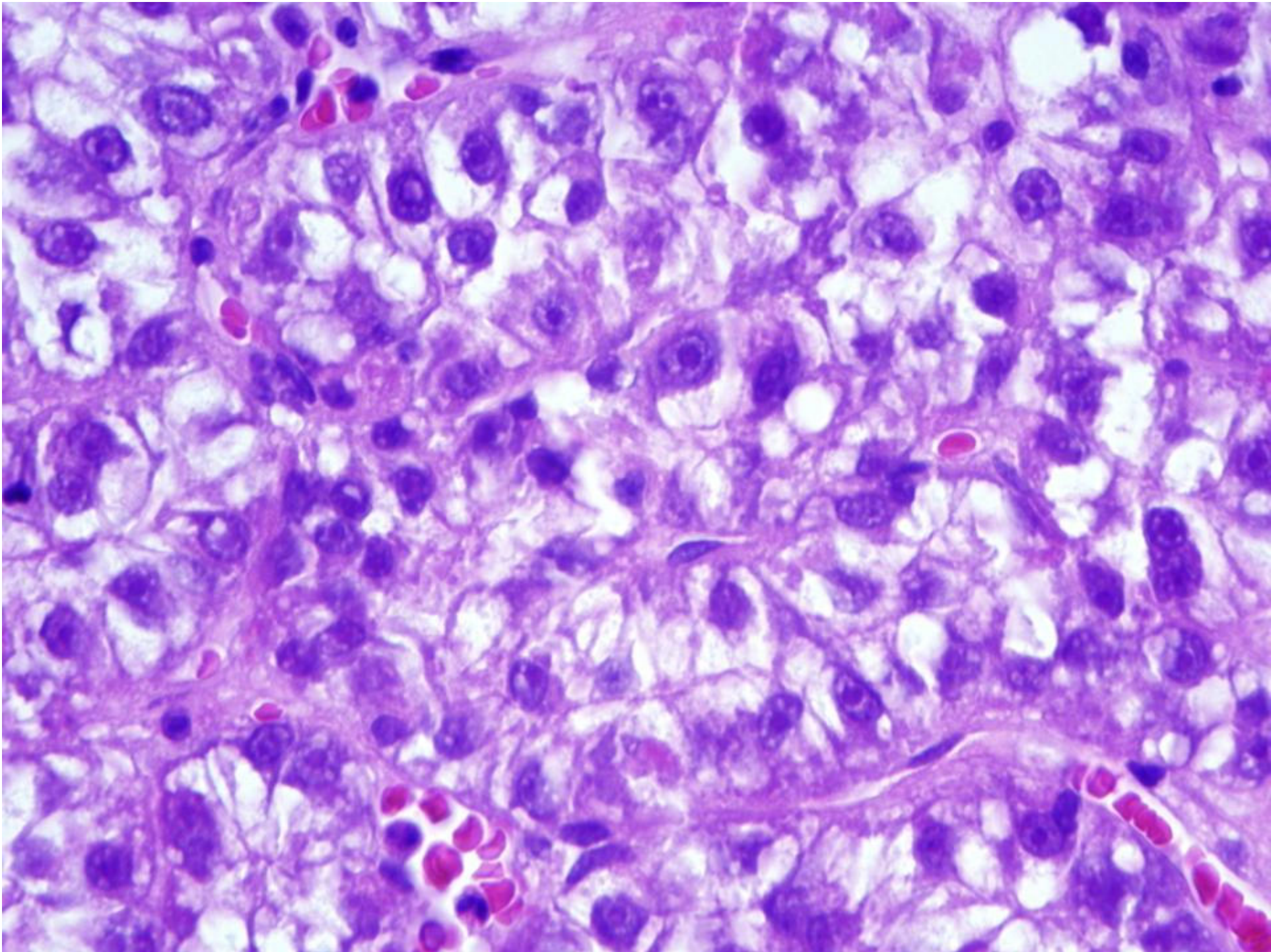
- **Trabecular (micro-/macro-)** 61.0 %
- Compact (solid) 17.1 %
- Mixed (incl. HCC/CCC) 11.5 %
- Fibrolamellar 5.5 %
- Pseudoglandular 4.5 %
- Scirrhous 0.2 %

No relevance in regard to prognosis, therapy

Questionable exceptions: clear cell type, **fibrolamellar type**, inflammatory HCC (slightly better?)

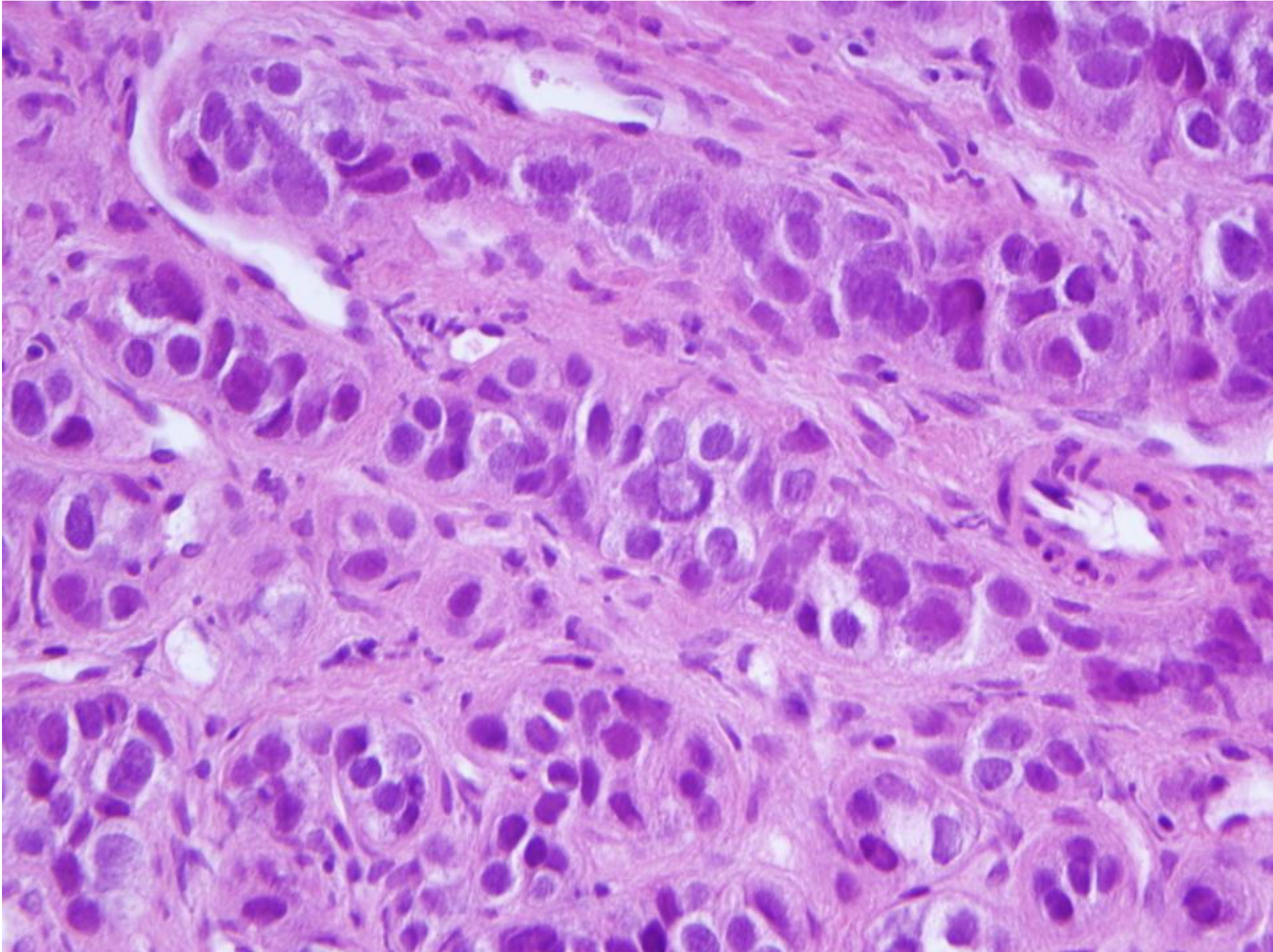






HCC, világos sejtes variáns

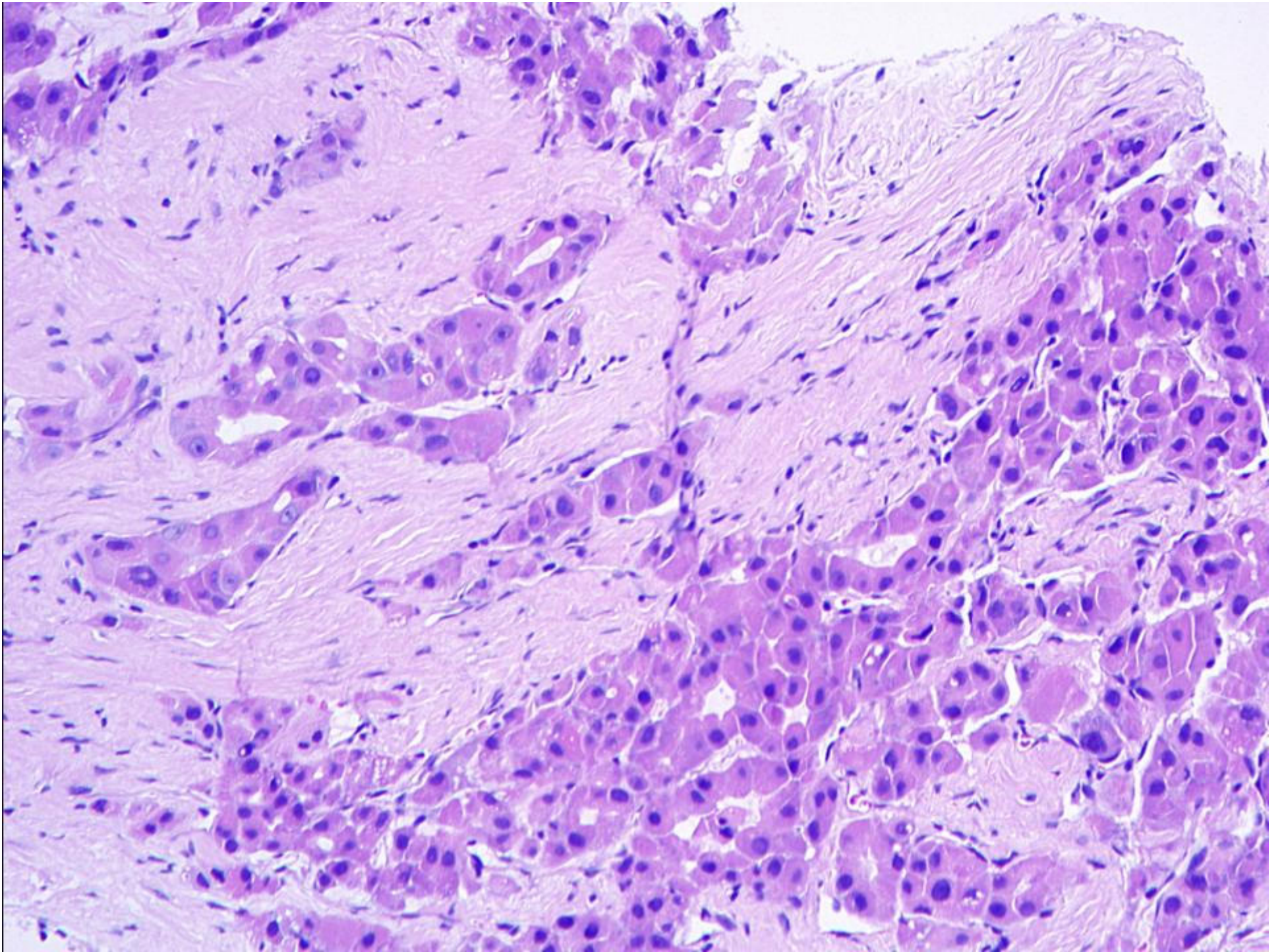
- A HCC-k 0,4-37%
- 30% clear cells (?)
- **Cirrhosis+ világos sejtes HCC – azonos klinikai és biológiai jellegzetességek**
- Világis sejtek: glycogen, víz, zsír
- Etiológia: hasonló, prognózis?
- IH: HepPar1 +, AFP +/-, CK7-, pCEA-, inklúziók
- Differenciál dg:
 - Vese sejtes carcinoma: HepPar1 -, synaptophysin+, inhibin+, vimentin+

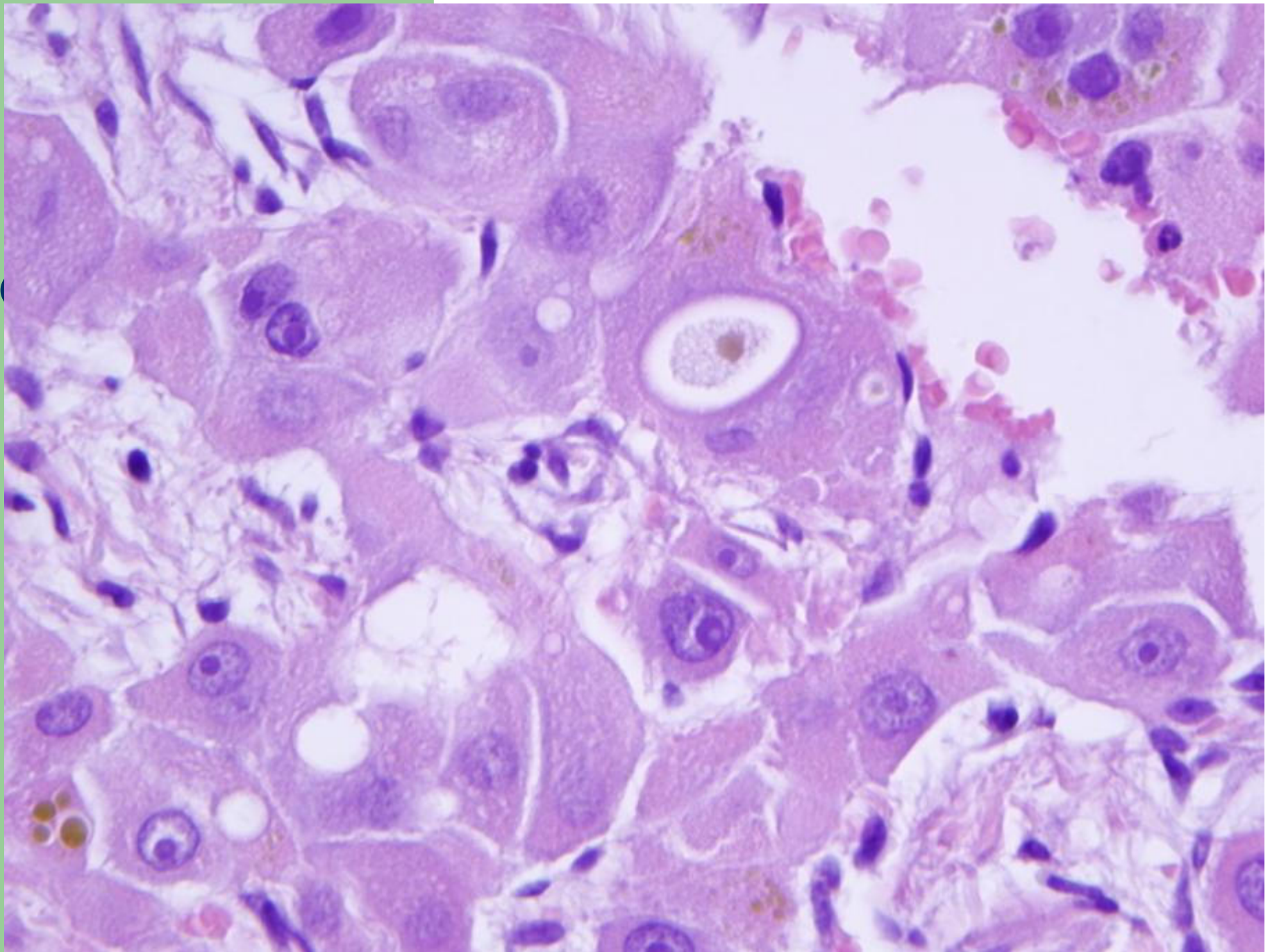


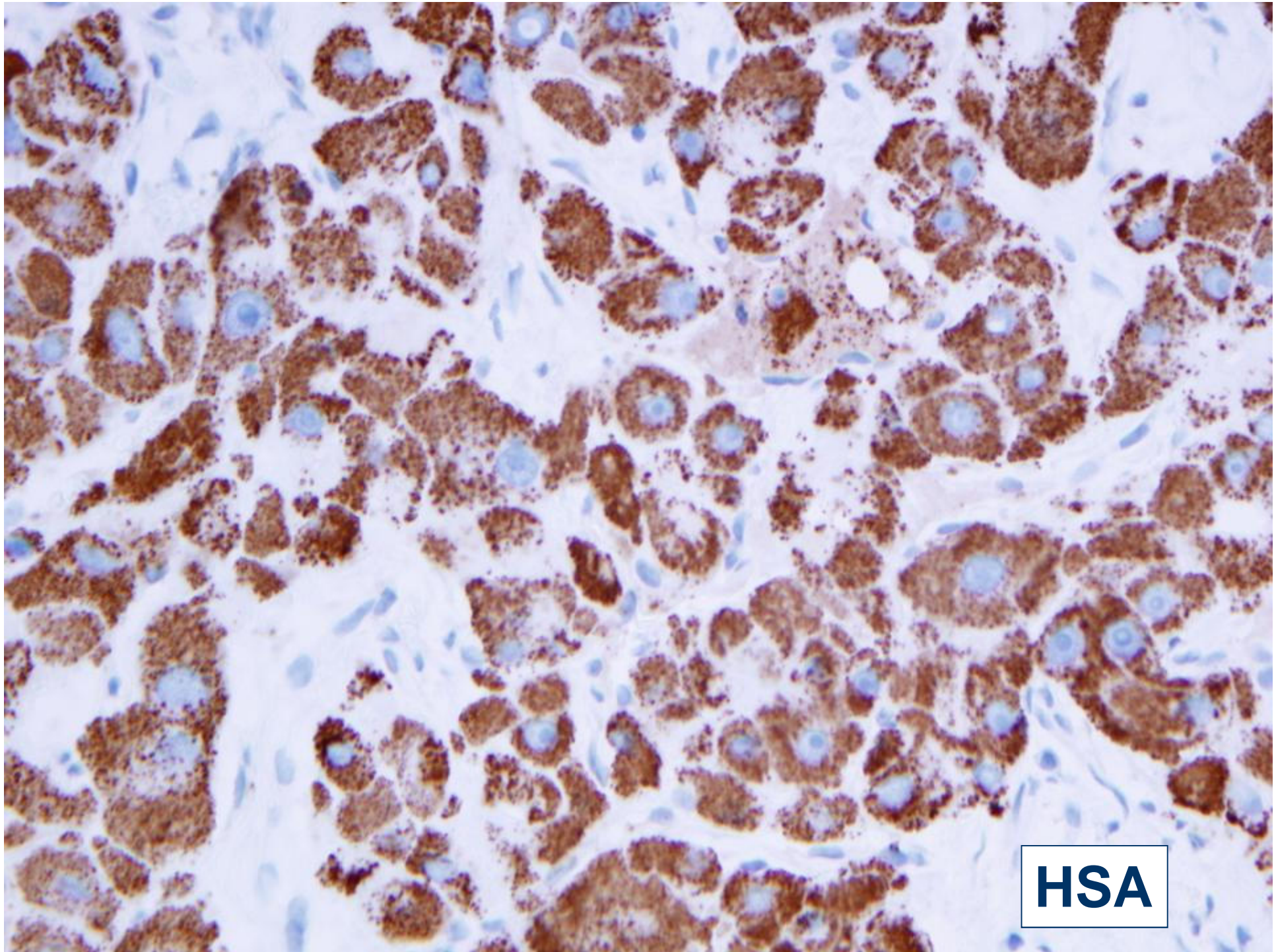
HCC, Fibrolamellaris variáns

- 5%-ig a nyugati világban
- 50% gyermek és fiatal
- 90% 35 év alatti
- Nincs cirrhosis
- Nem asszoc. HBV vagy HCV fertőzéssel
- Keveredhet „konvencionális” HCC-vel
- *Hosszabb túlélés ???*

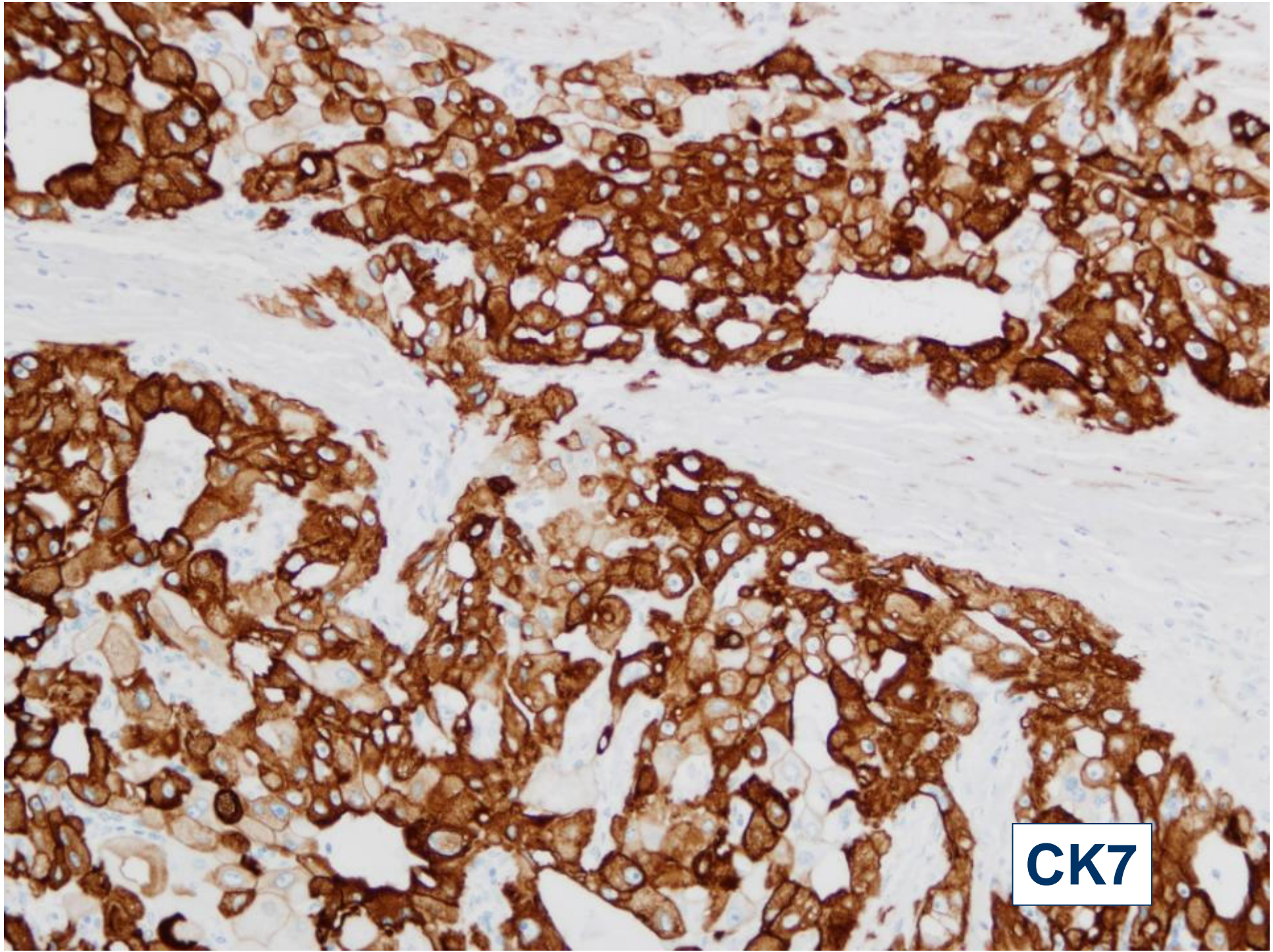








HSA



CK7

HCC, Fibrolamellaris variáns

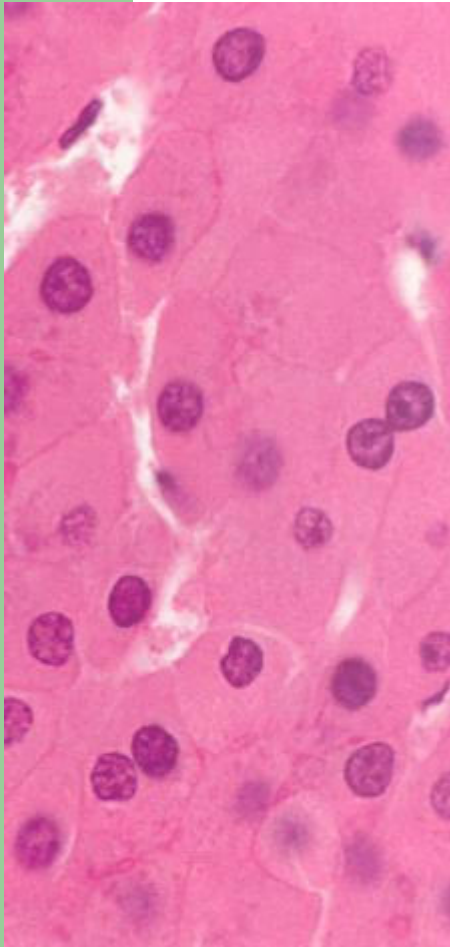
- Klinikum:
 - Nem cirrhotikus máj, fiatal (mean 26 yrs, F>M),
 - **„jobb prognosis” a nem cirrhotikus máj miatt**
 - szérum AFP: normal, ritkán emelkedett
- Makrs:
 - Jól körülírt, nodularis, sárgás-barna, centrális heg
- Mikr:
 - Ktsz rostok által elválasztott tumorsejt lemezek
 - Polygonalis sejtek, eo, granularis cytoplasma (Mi9)
 - Nagy vezikuláris Nu, prominens nucleolusok
 - Egyéb: acinaris struktúrák, epe, bi- multinuclealis sejtek, Cu, zsír, granulomák, peliosis, pale bodies (fibrinogen/albumin)
 - IH: hepatocyta és biliaris típusú citokeratin pozitív tumor sejtek
 - EGFR jelentősen emelkedett, nincs K-ras mutáció

Grading of HCC

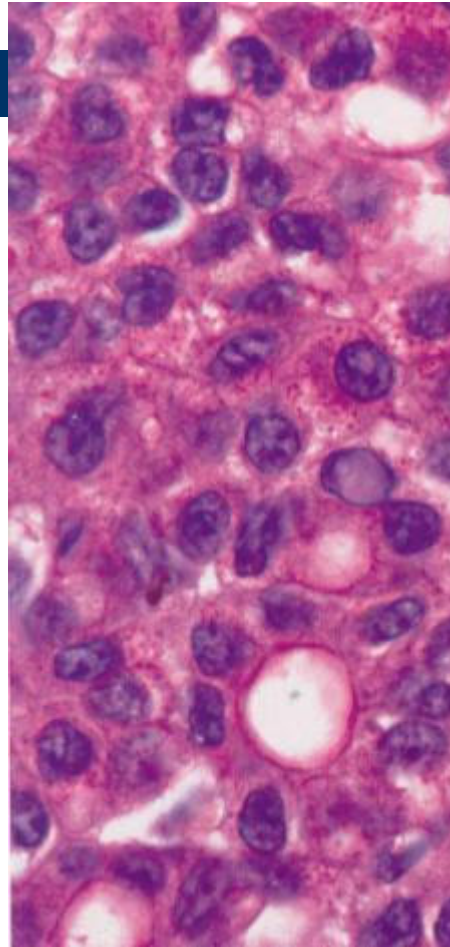
- Edmondson and Steiner (1954) (UICC 2002)
 - Nu/cy ratio, variability of Nu shape, hyperchromasia,
 - Loss of cell plate architecture
- Nzeako et al. (1995) (AFIP)
- General UICC/ WHO grading

- Problems:
 - **Questionable relevance in regard to prognosis;**
 - **Irrelevant for therapy and pathogenesis**
 - No grading consensus; different from other carcinomas;
debatable grading decision of UICC

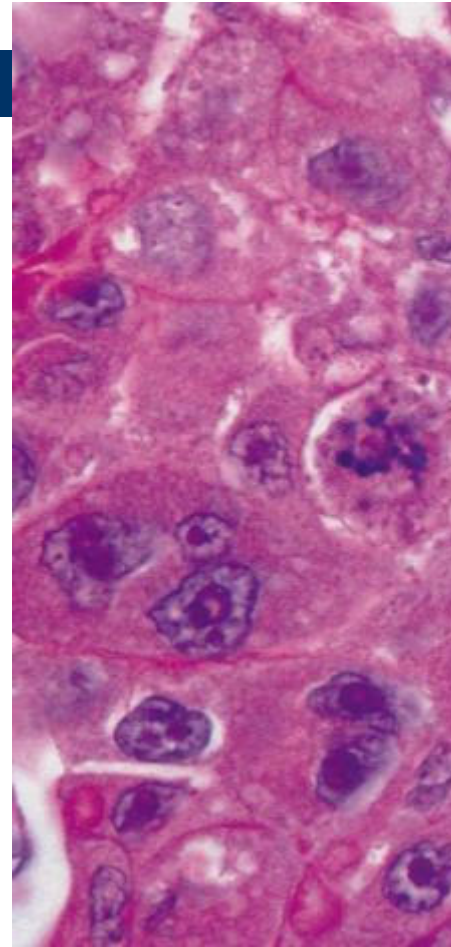
Grading of HCC (AFIP)



G1



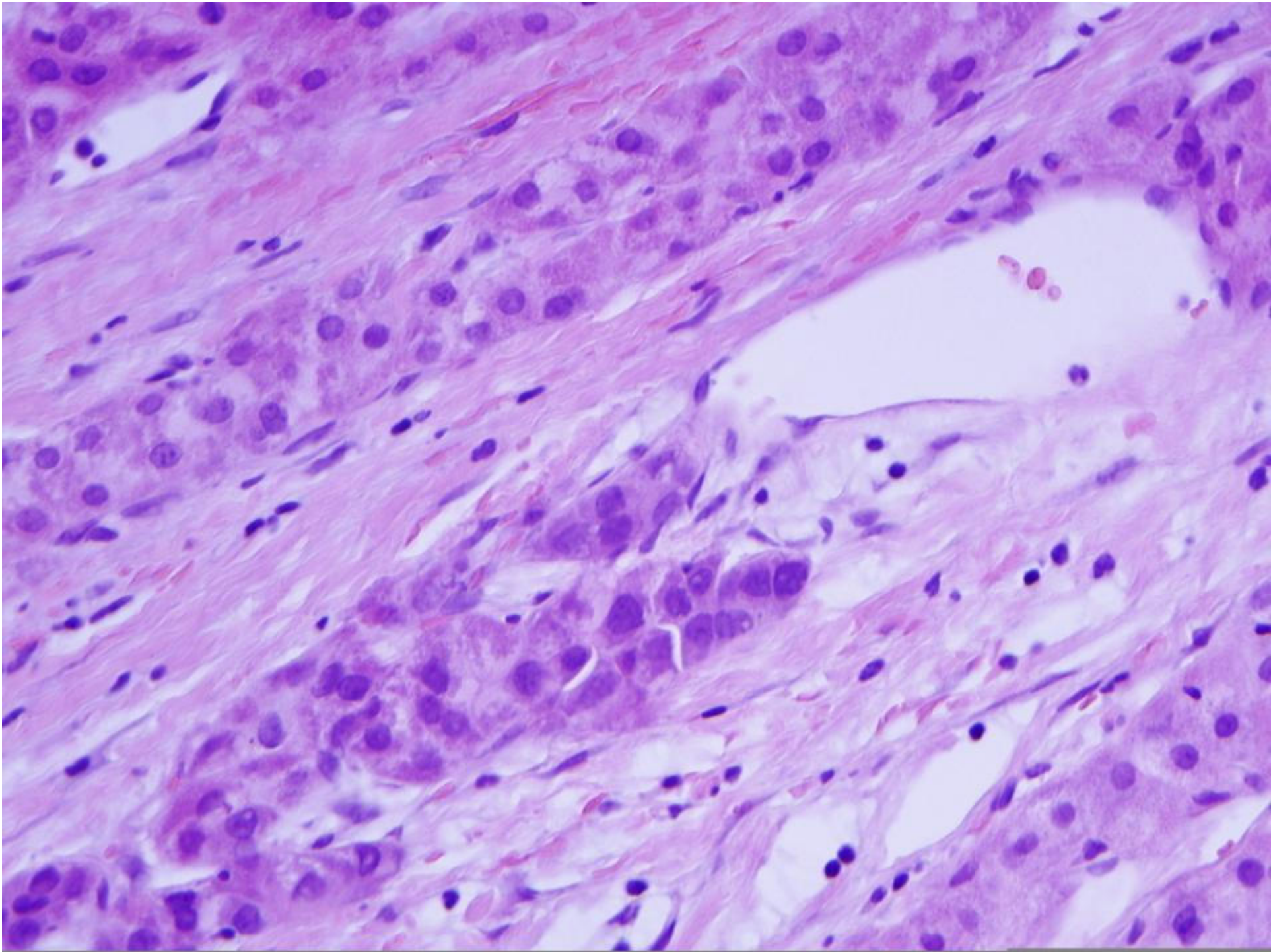
G2



G3



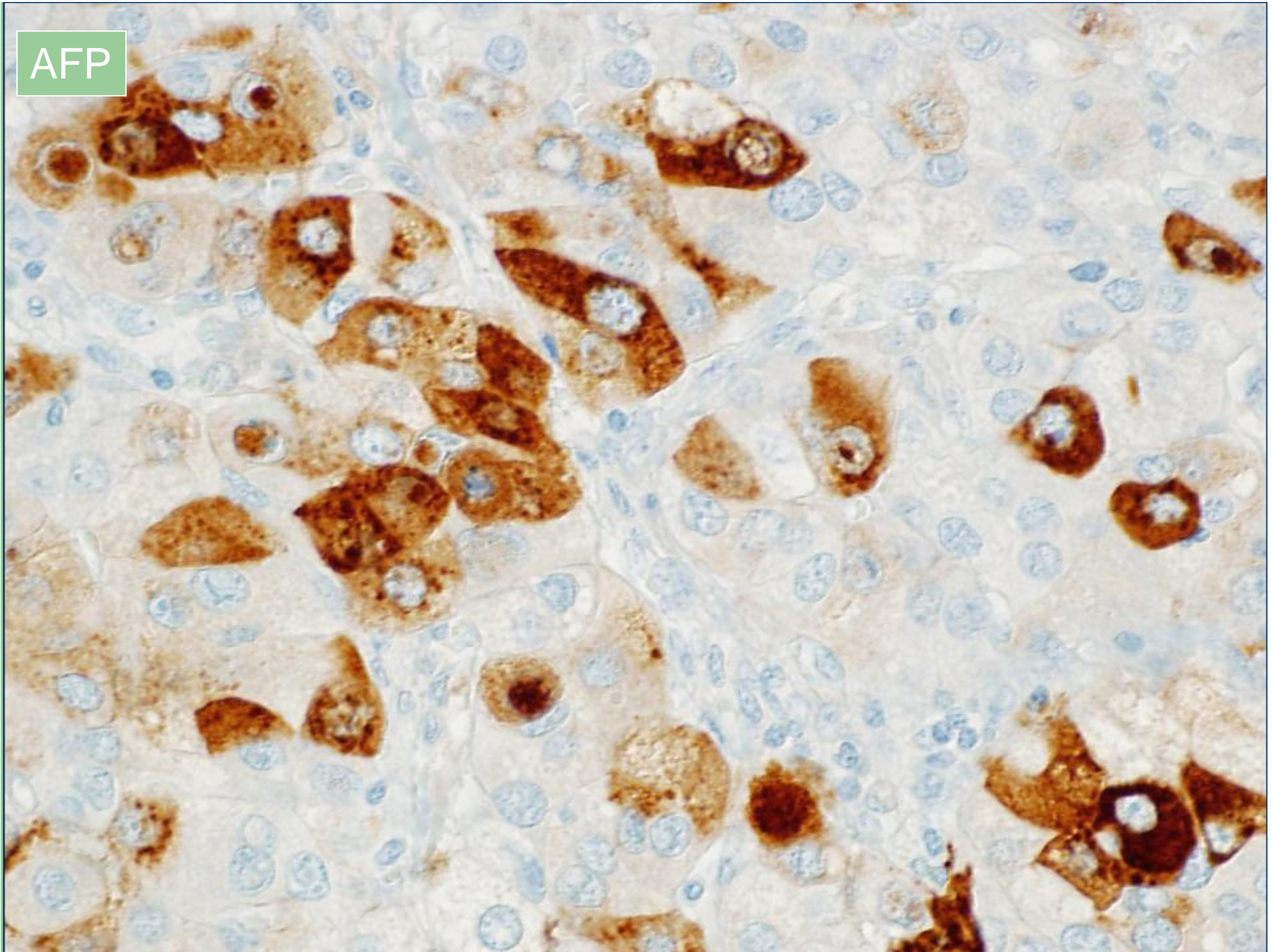
G4



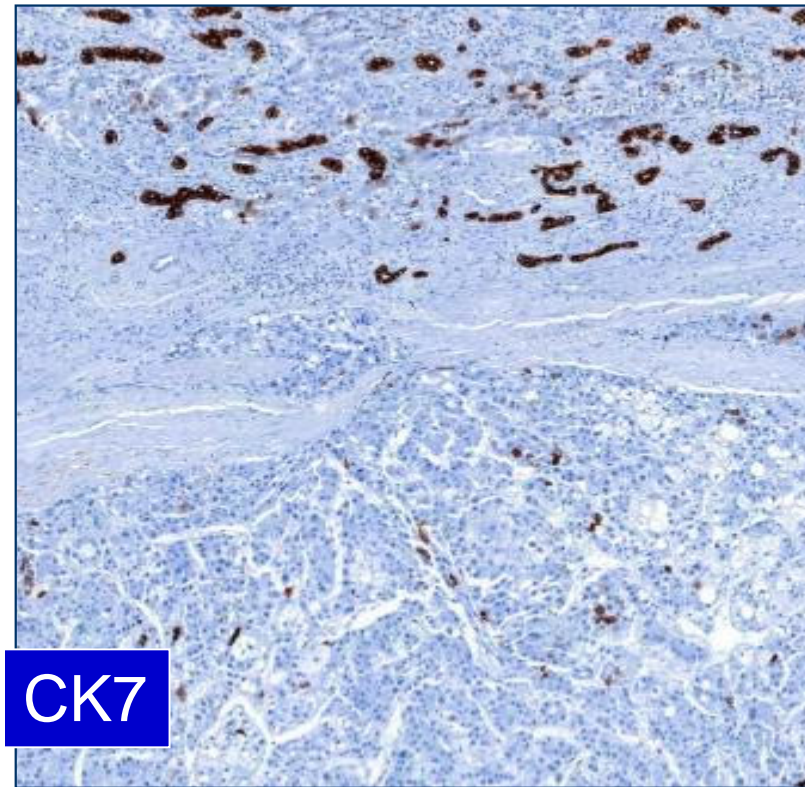
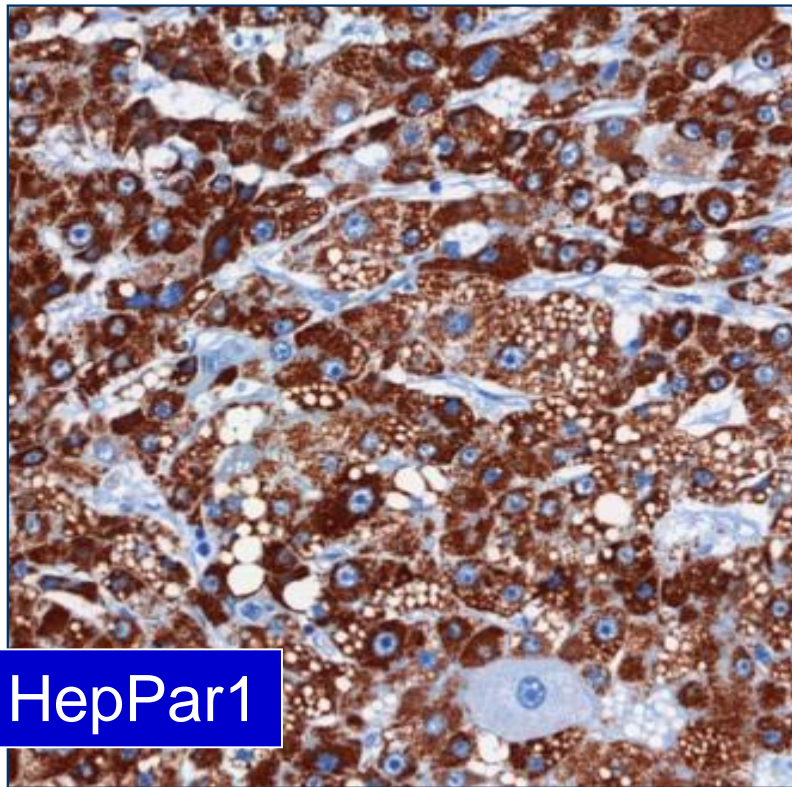
A HCC egyéb tumoroktól való elkülönítése (immunohisztokémia)

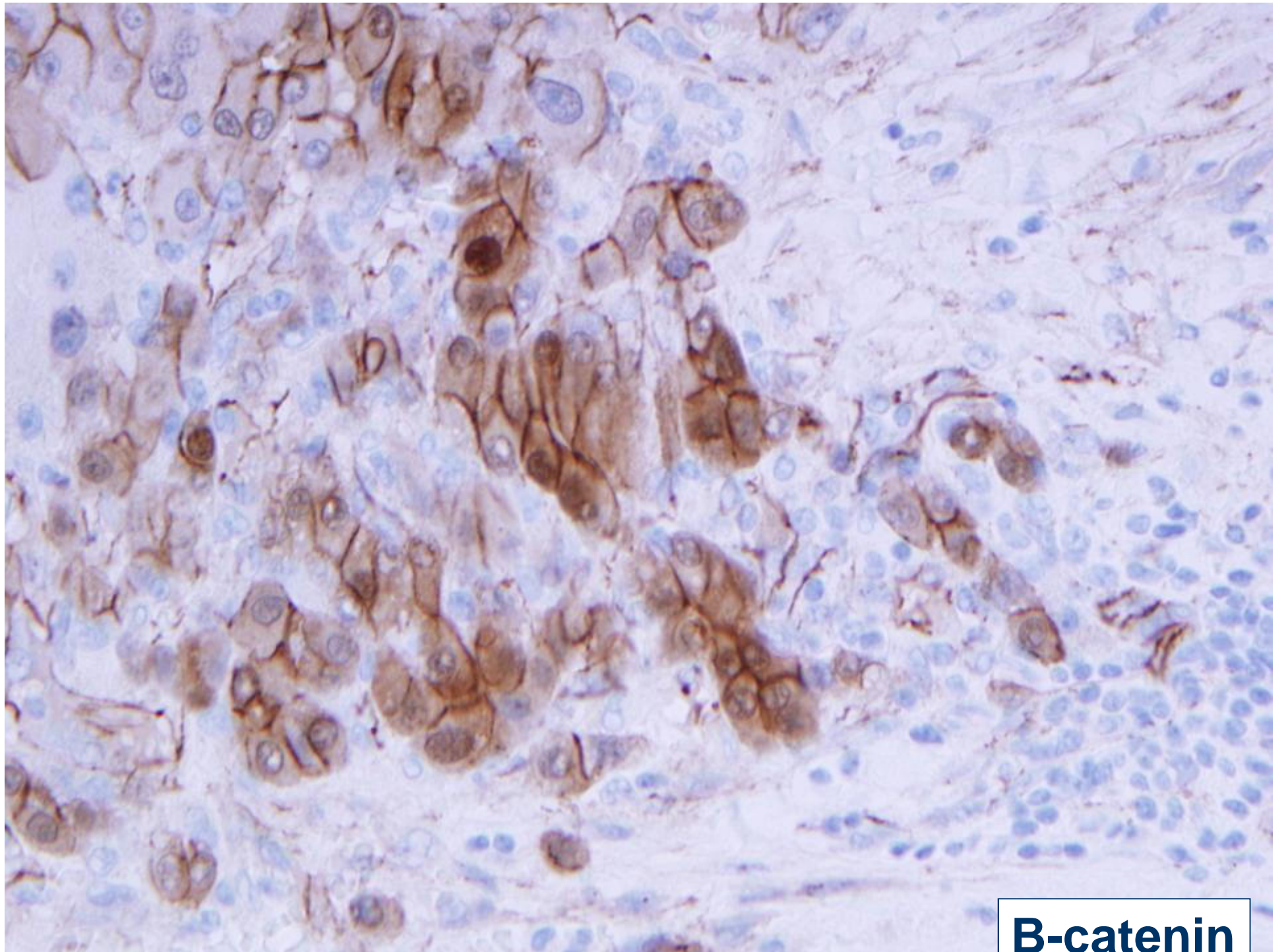
	HCC	CCC Cholangio	Adenocc (metastasis)	Renal Cell cc	NET neuroendocrine
AFP	+/-	-	-	-	-
HepPar1	+	-	-	-	-
CK7	-	+	+/-	-	-
CK20	-	+/-	-/+	-	-
CK8/18	+	-/+	+/-	-	-
CK19	- (+)	+/-	-/+	-	-
pCEA	+(canal)	+(cy/memb)	+(cy/memb)	-	-
Vimentin	-	-	-	+	-
Glypican3	+/-	-	-/+	-	-
Claudin 4	-	+	+	+/-	-
Agrin	+	+	?	?	?

AFP



HCC: HepPar1 and CK7





B-catenin

Glypican-3

- Heparan sulfate proteoglycan
- Szerep: növekedés, differenciáció, migráció
- **Oncofetalis protein:**
 - Expresszálódik:
 - fetalis hepatocytákban
 - **HCC (70-90%)**
 - **Cytoplasmaticus és/vagy membr**
 - Dysplasticus nodulus
 - Kis HCC
 - *Szérumban*
 - Nem expresszálódik:
 - érett hepatocytákban
 - HCA, FNH
 - Cholangiocellular cc

HCC: glypican-3 és claudin-1

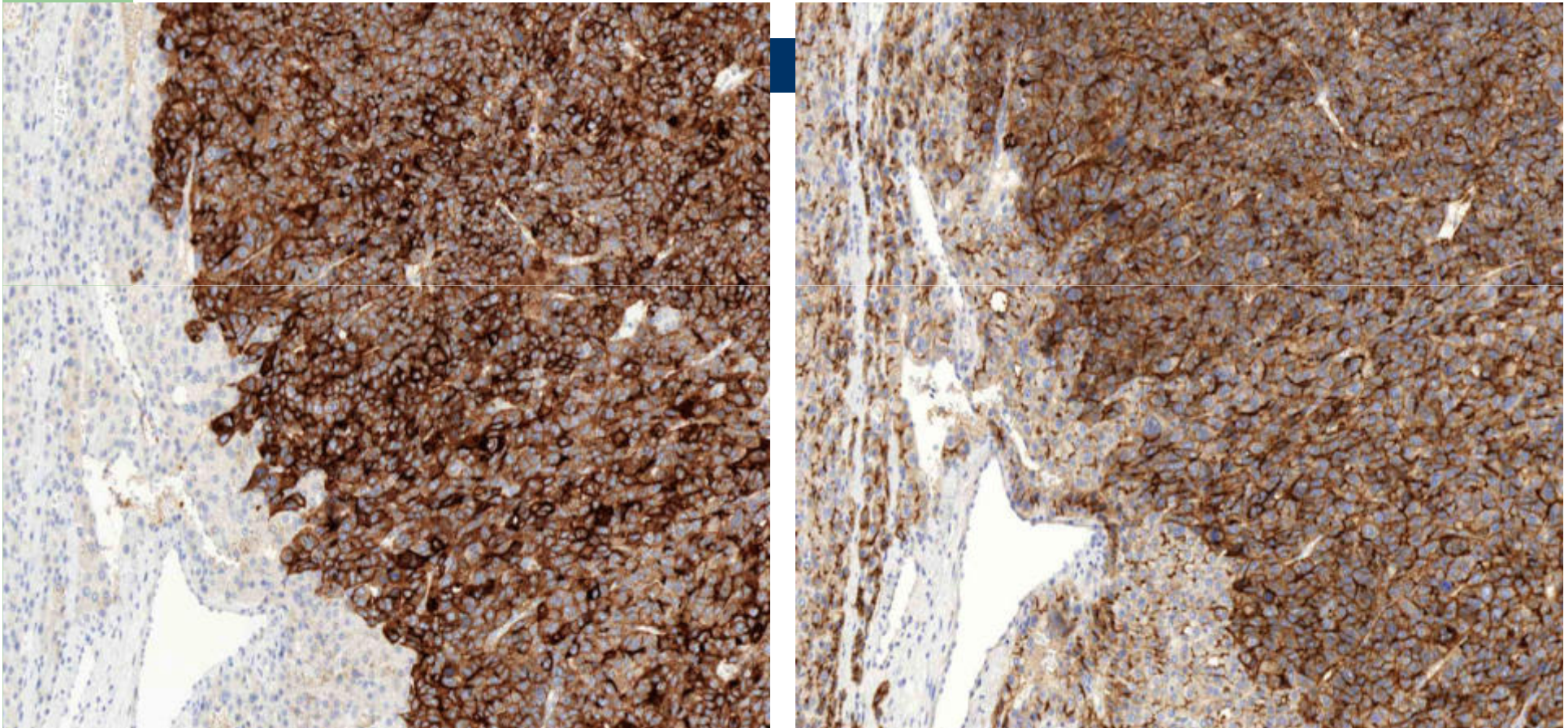
Glypican-3



Claudin-1



HCC: glypican-3 és claudin-1



Agrin, a novel basement membrane component in liver, accumulates in cirrhosis and HCC



Tátrai et al. Lab Invest. 2006
11:1149-60.

Kérdések

a HCC diagnosztikájában és prognózisában

- Milyen HCC premalignus léziók ismertek? Hogyan tudjuk egymástól elkülöníteni?
- Mi a jelentősége a hisztológiai típusoknak és variánsoknak? Hogyan függnek össze ezek a prognózissal és a kezelésre adott válasszal?
- Milyen HCC diagnosztikai, prognosztikai és prediktív markerek ismertek?
- **Milyen molekuláris alterációk és osztályozások ismertek?**
- Mikor és milyen módszerrel célszerű májbiopsziát végezni?

MOLECULAR FUNCTIONS

HCC SUBCLASSES

	Class A	Class B	Class C	Class D
<p>Molecular alterations responsible of cell proliferation and survival.</p> <p><i>Specific for each cancer subclass</i></p>	<p>Wnt Activation</p>	<p>Proliferation: Akt/mTOR Ras/MEK IGF signal C-met TGF-B</p>	<p>Interferon-response</p>	<p>Other: Gains 7?</p>
<p>Molecular alterations responsible of checkpoint inactivation, evading apoptosis, limitless replicative potential and angiogenesis</p> <p><i>Common to most tumors</i></p>	<p>Checkpoint inactivation (p53, Rb, CCND1)</p>			
	<p>Evading apoptosis (BCL2, p53)</p>			
	<p>Limitless replicative potential (TERT)</p>			
	<p>Sustained angiogenesis (VEGF, PDGFR)</p>			

A HCC új molekuláris osztályozása

- Wnt-CTNNB1
- Proliferáció*
 - Az IGF-1R aberráns aktivációja, IGF2 mRNA szint növekedés
 - AFP szint nő
 - Akt és RPS6 aktíválás
- *chromosome 7 polysomia*
- IFN-kapcsolt

Chang et al. Cancer Res. 68:6779. 2008

*Tovar et al. J Hepatol 52:550. 2010

A microRNS-k a HCC-ben

- miRNS-k kis endogén nem-kódoló RNS-k, melyek a **gén expressziót post-transzkripciónális szinten regulálják**, kb. 1000
- miRNS-k az emberi szövetekben expresszálódnak, némely szövet-specifikus módon.
- **Szerepük a tumorokban:**
 - Carcinogenesis
 - Onkogénként vagy tumor szuppresszor génként is hatnak
 - **miRNS-k mintázat tükrözi a carcinogenesis egyes lépéseit, a daganat szöveti eredetét, a daganat szubtypusát és utalhat a tumor klinikai kimenetelerére**

Deng et al. Cell Cycle, 7, 2008, Bai et al. J Biol Chem 284 2009,
Faber et al. Virchows Arch 454, 2009, Dyce et al Histol Histopath 25, 2010

MicroRNS a májbetegségekben

- miR-122 az első máj-specifikus miRNS
 - Fokozza a HCV replikációt
 - Összefügg a koleszterin szintézissel
- Szerepe a drog-indukált májkárosodásban
- Szerepe a PBC-ben és fibrosisban
- **Szerepe a HCC-ben**
 - **Upregulált** miR-18, -21, -221, -222, -224, -373...etc
 - **Downregulált:** miR-100, **miR-122**, -125, -130a, -150, -199, let-7 etc
 - miRNS-mintázat jelezheti a túlélést, a rekurrenciát
 - Anti-miRNS lehetséges terápiás hatású

Bala et al W J Gastroen 15 2009, Bai et al J Biol Chem 284 2009, Govaere et al J Hepatol Supp1 52 S249 2010

Kérdések

a HCC diagnosztikájában és prognózisában

- Milyen HCC premalignus léziók ismertek? Hogyan tudjuk egymástól elkülöníteni?
- Mi a jelentősége a hisztológiai típusoknak és variánsoknak? Hogyan függnek össze ezek a prognózissal és a kezelésre adott válasszal?
- Milyen HCC diagnosztikai, prognosztikai és prediktív markerek ismertek?
- Milyen molekuláris alterációk és osztályozások ismertek?
- **Mikor és milyen módszerrel célszerű májbiopsziát végezni?**

When should we do liver biopsy?

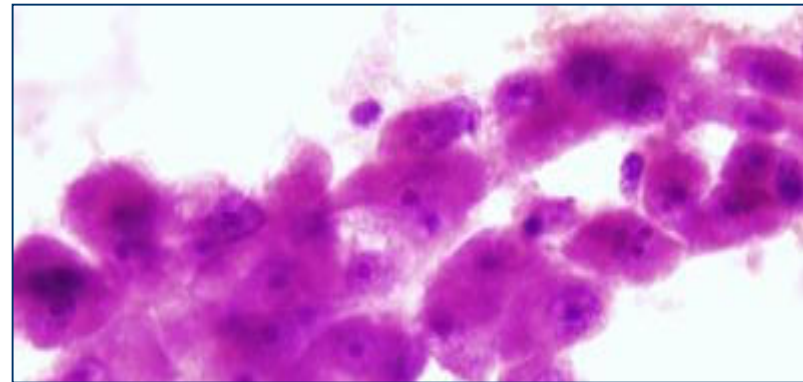
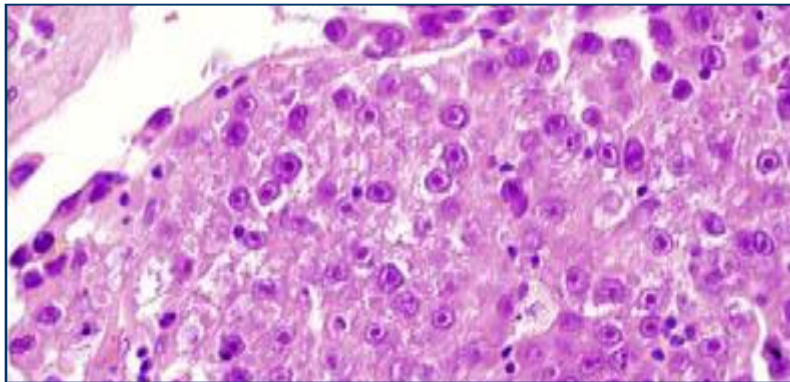
Intern.Consensus Group for HC Neoplasia
Hepatology 49:658-664, 2009

- Focal lesion in non cirrhotic liver
- Focal lesion in cirrhotic liver:
 - < 2 cm, if imaging techniques are not characteristic of HCC, whereas not needed for lesions showing characteristic radiologic findings
 - > 2 cm, if imaging techniques/AFP are not characteristic

How to do liver biopsy?

Core biopsy or fine needle aspiration? (histology or cytology)

- **Small lesions** (< 2 cm):
 - core biopsy (histology)
- **Larger lesions** (>2 cm)
 - Core biopsy (histology)
 - Fine needle aspiration (cytology)



Intern.Consensus Group for HC Neoplasia
Hepatology 49:658-664, 2009

Megjegyzendő: FNH, HCA (1)

- Az FNH „nem-klasszikus” variánsai ismertek
- Centralis hegesedés az FNH-n kívül egyéb léziókban is előfordul
- A HCA malignus transzformációjának valószínűsége összefügg a lézió méretével és a β -catenin mutációval, de nem függ a léziók számától
- A haemorrhagia kockázata HCA-ban nem jósolható
- A HCA a molekuláris eltérések alapján osztályozható (HNF1 α és β -catenin mutatio)

Megjegyzendő: HCC (2)

- A HCC **premalignus léziói** a cirrhotikus májban ismertek
- A „kis HCC”-k „korai” és „előrehaladott” formákra oszthatók
- Core biopszia javasolt a > 2 cm léziókban, melyek radiológiailag nem jellegzetesek
- **Új stádium beosztás:**
 - A TNM 7. kiadása (különbözik a 6.-tól)
 - BCLC

Megjegyzendő: HCC (3)

- A HCC diagnosztikus markerei: AFP, HepPar1, **glypican 3**, HSP70, GS, survivin, agrin, claudinok etc
- Új prognosztikai markerek (....., CK19)
- Molekuláris osztályozás (?)

