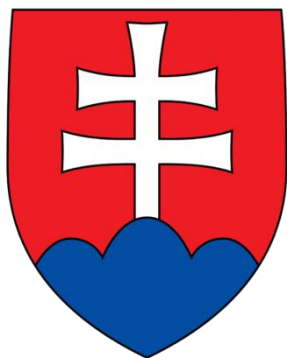


**9. Východoslovenský bioptický seminár
6-7.6.2019, Golden Royal hotel, Košice**



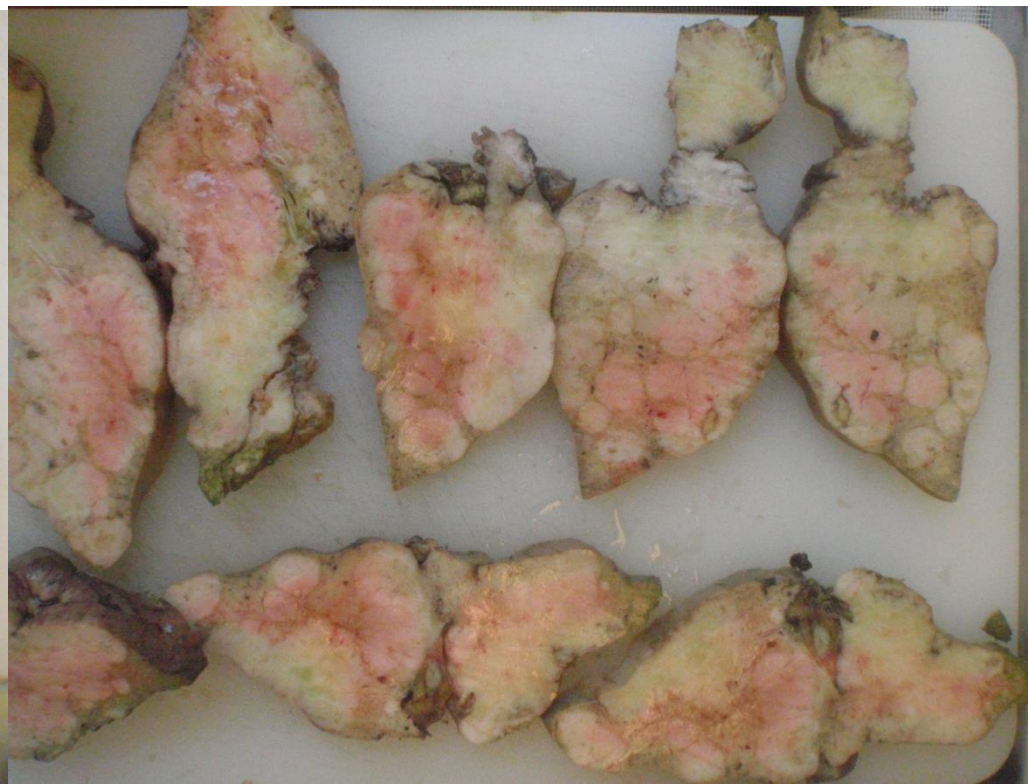
**Prípád SD-IAP č. 721
MUDr. Juraj Marcinek, PhD.**

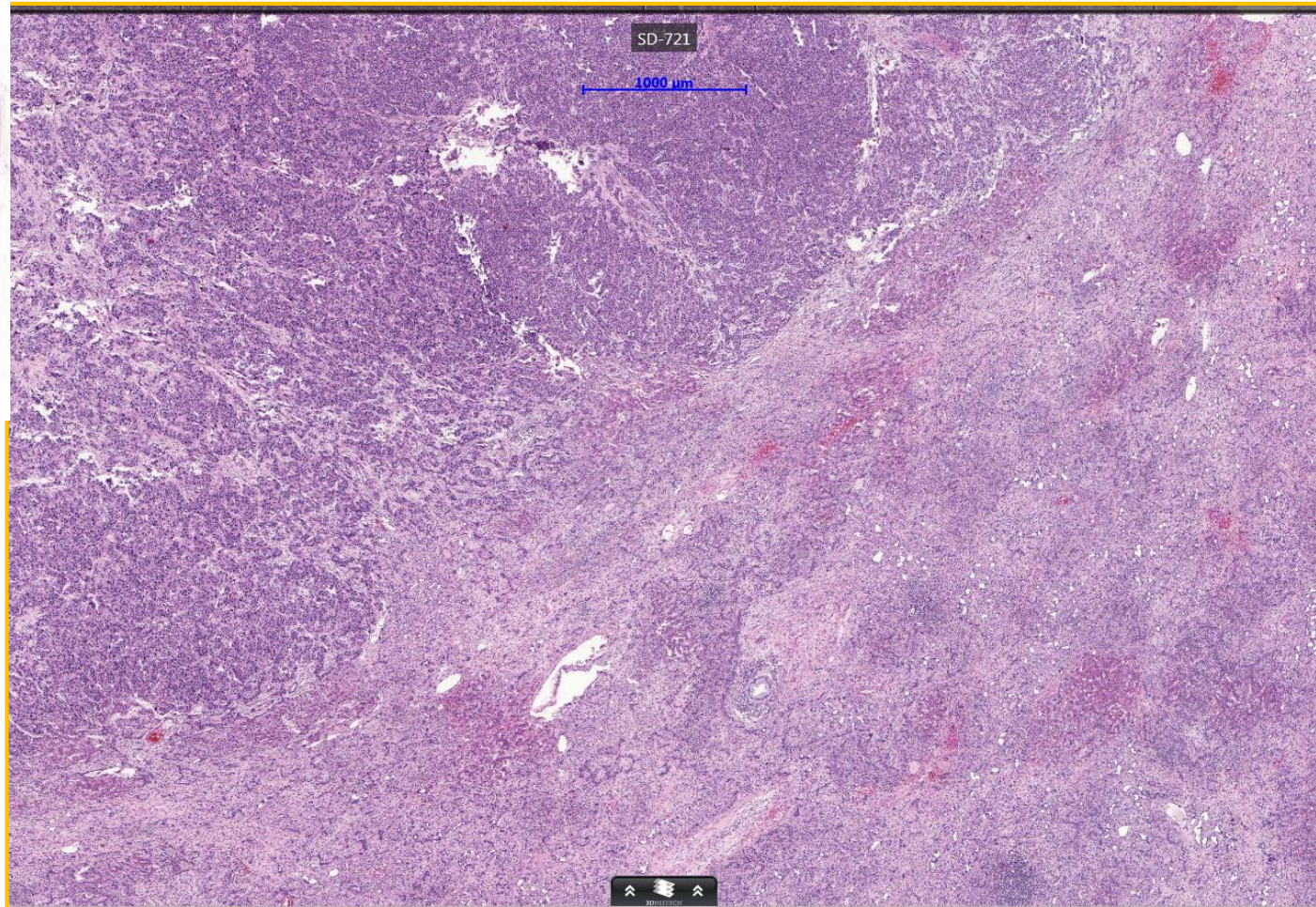
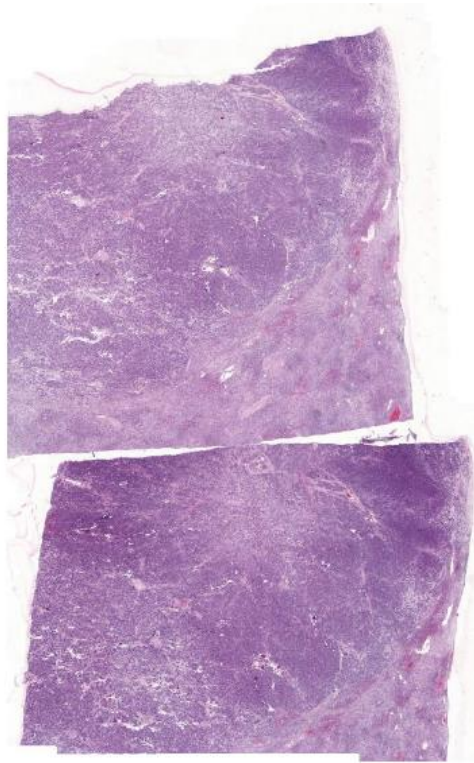


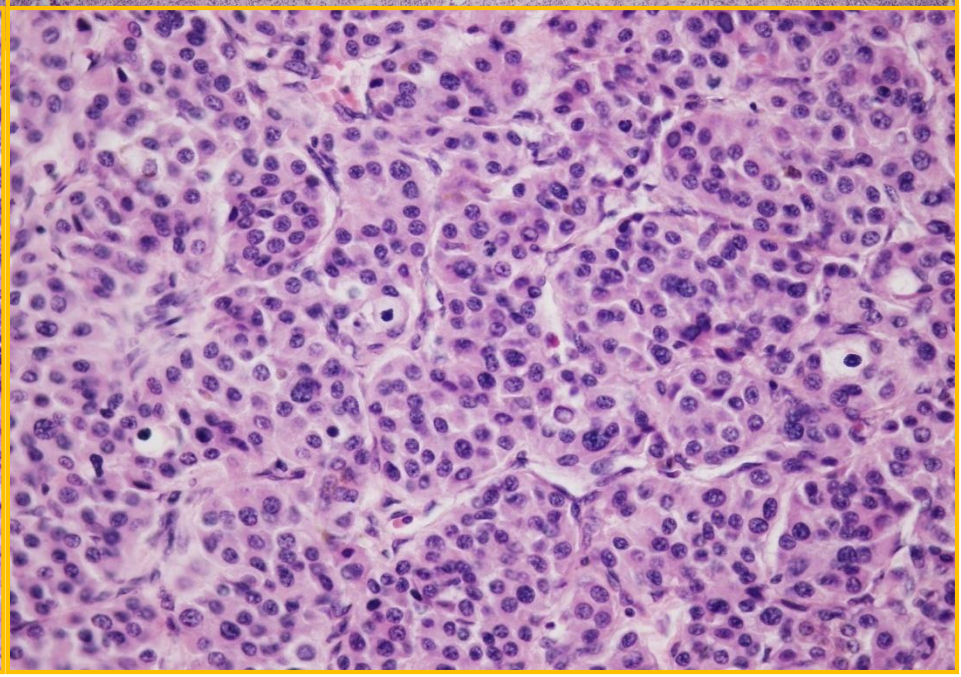
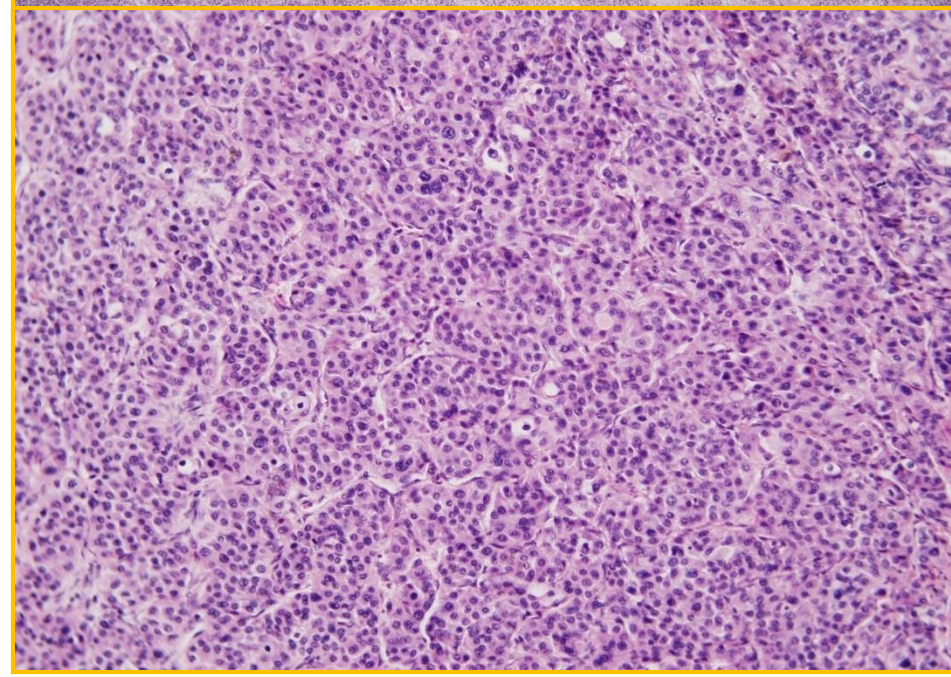
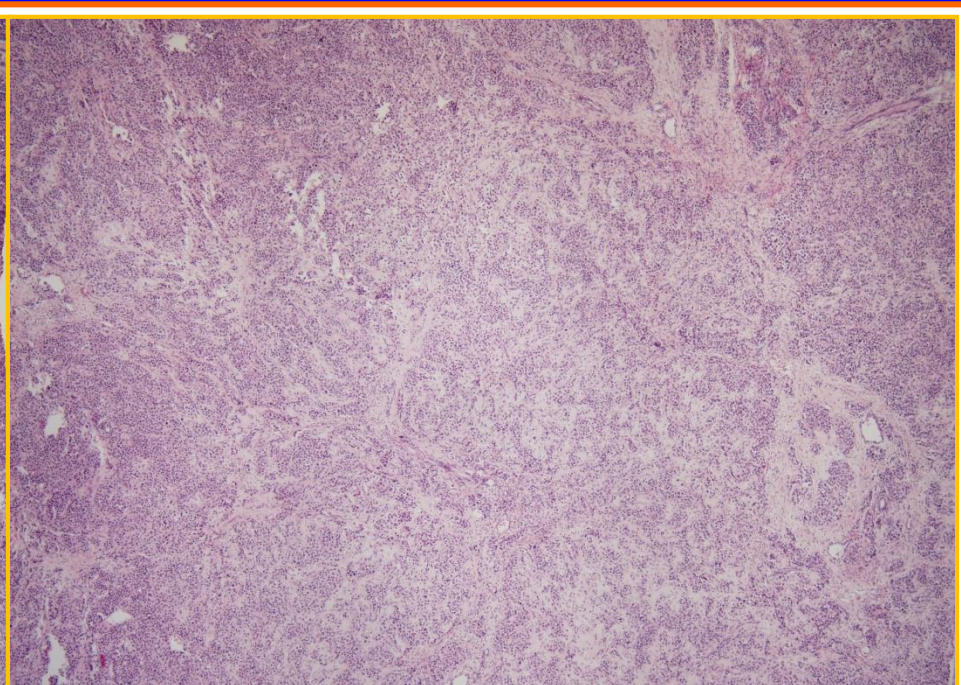
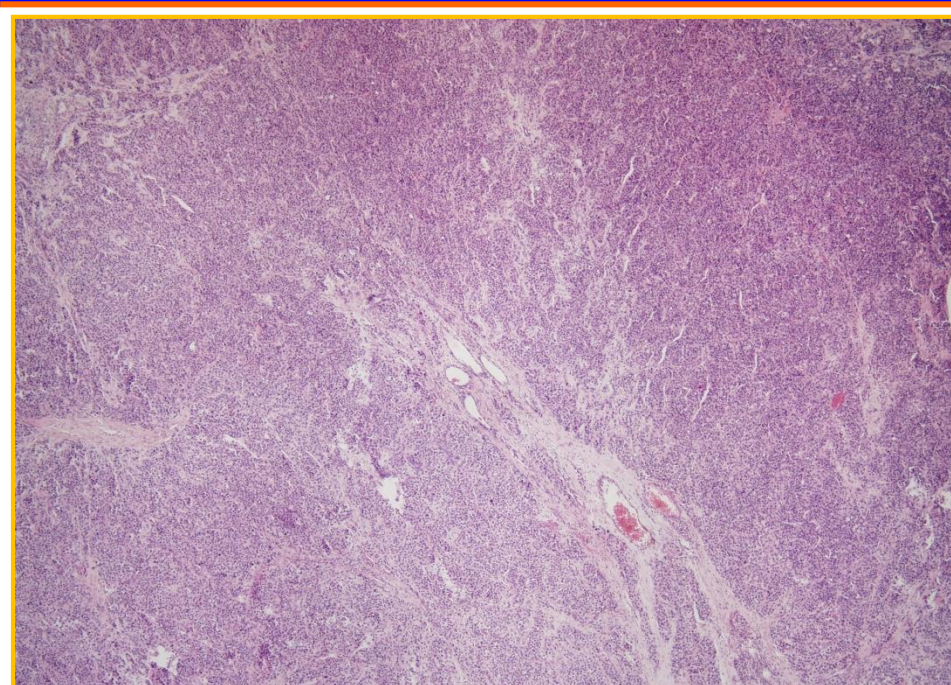
**Ústav patologickej anatómie Jesseniovej lekárskej fakulty UK
a UNM Martin**

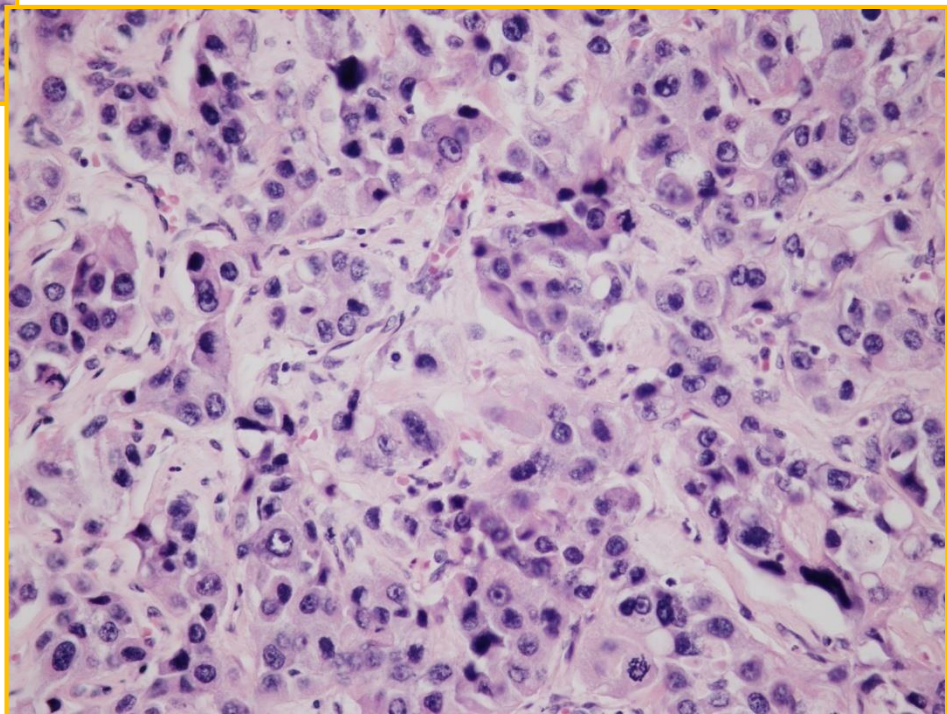
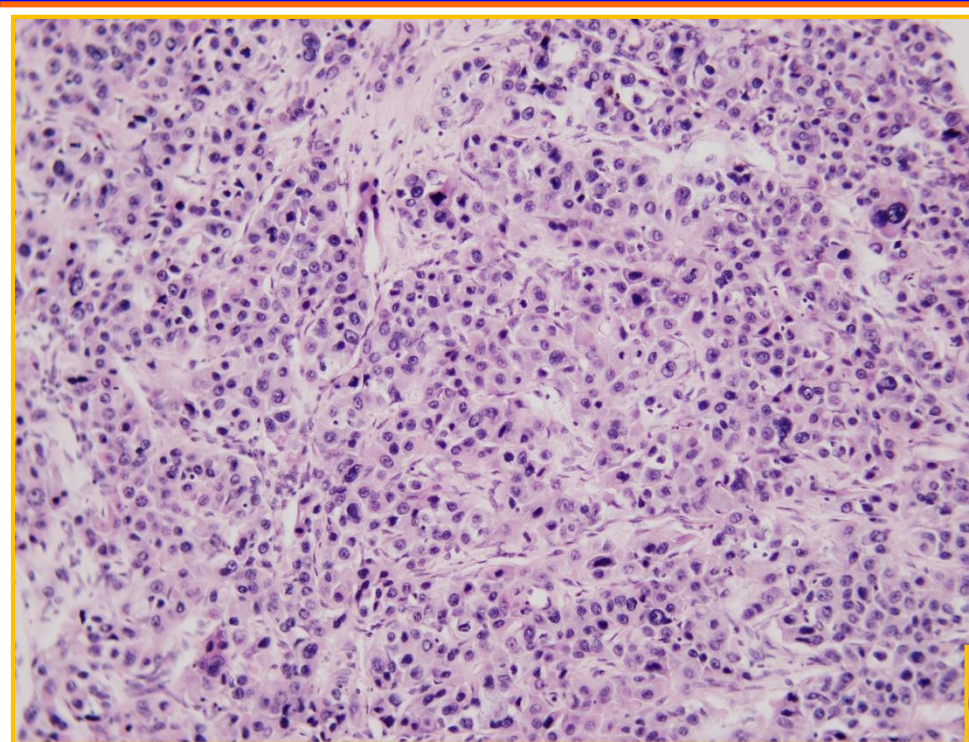
- ❖ 69 r. muž – ľavostranná hemihepatectomia pre tumor pečene
 - klinicky suponovaný cholangiocelulárny karcinóm
 - úplná absencia klinických či laboratórnych údajov

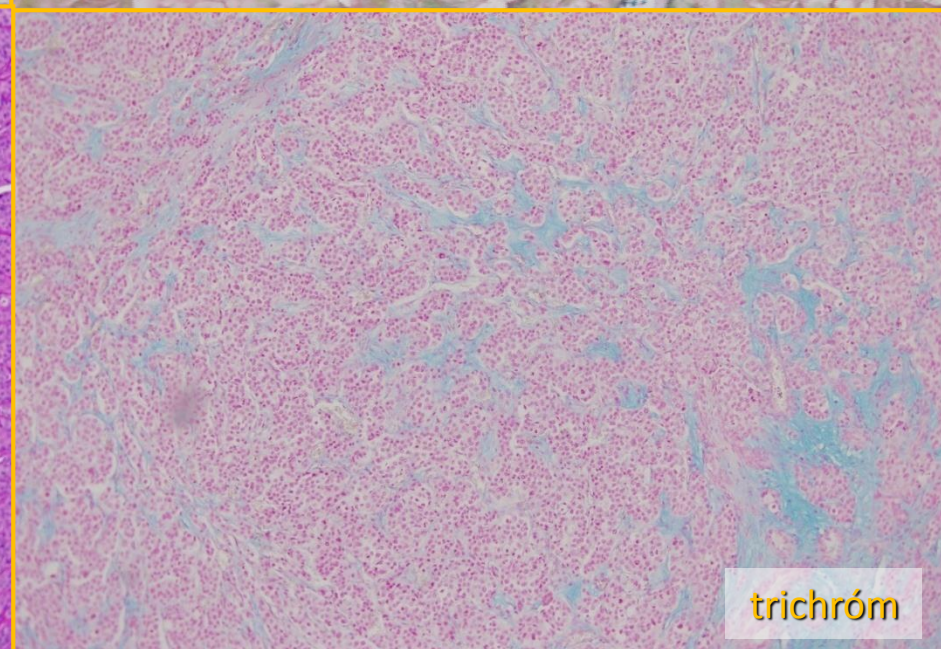
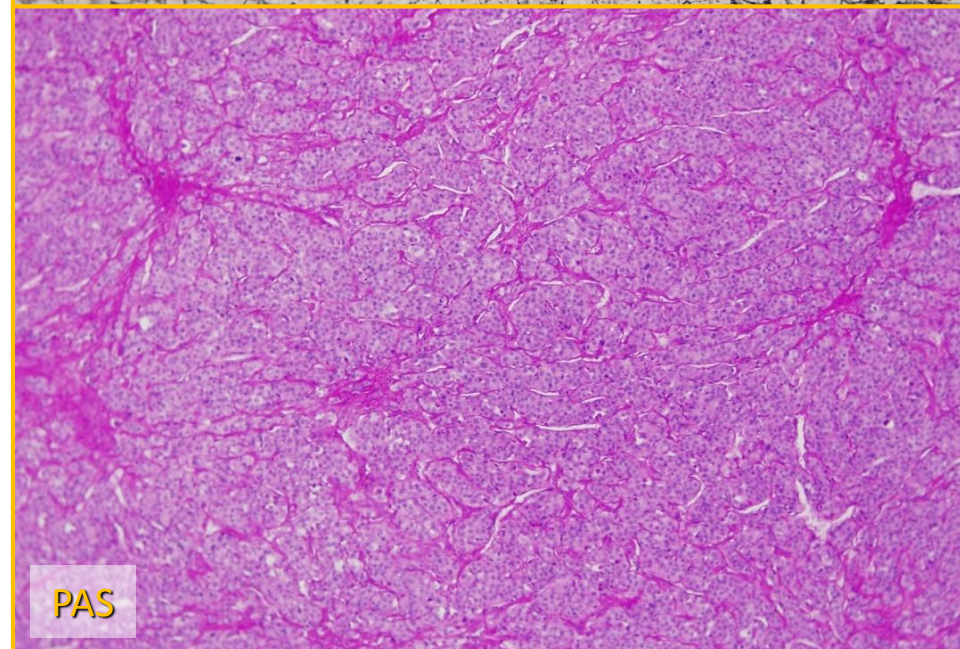
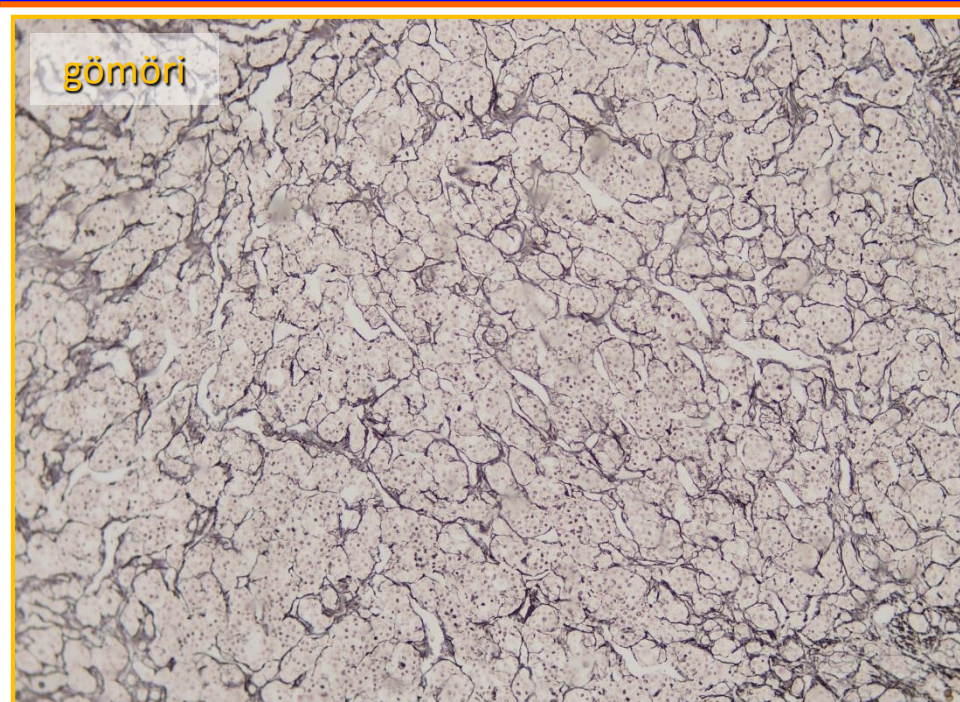
- ❖ makroskopický nález – ľavý lalok pečene veľkosti 17,5x15,5x7,5cm takmer kompletne prerastený nádorom bielej farby, multinodulárnej štruktúry

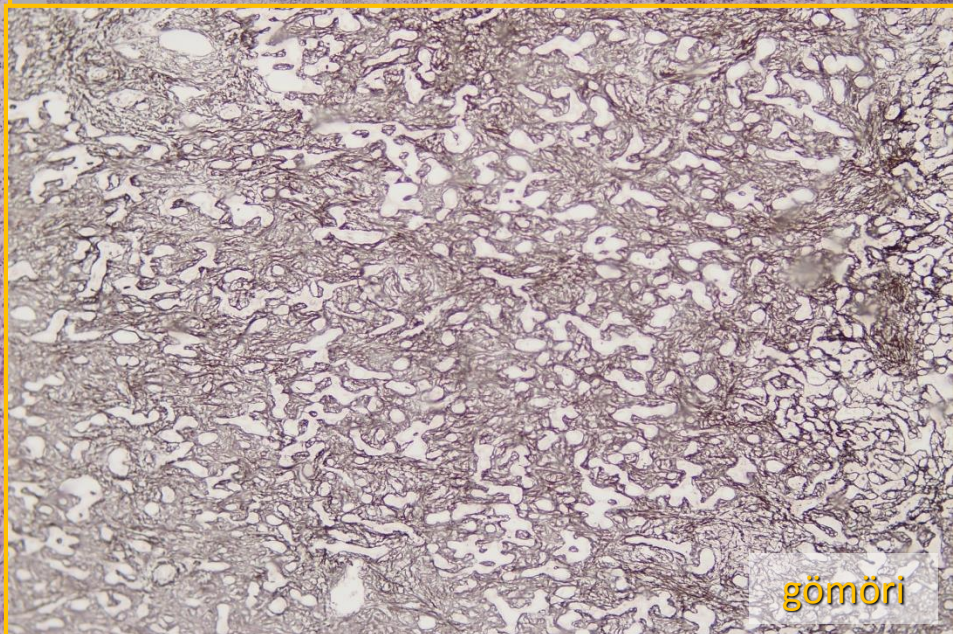
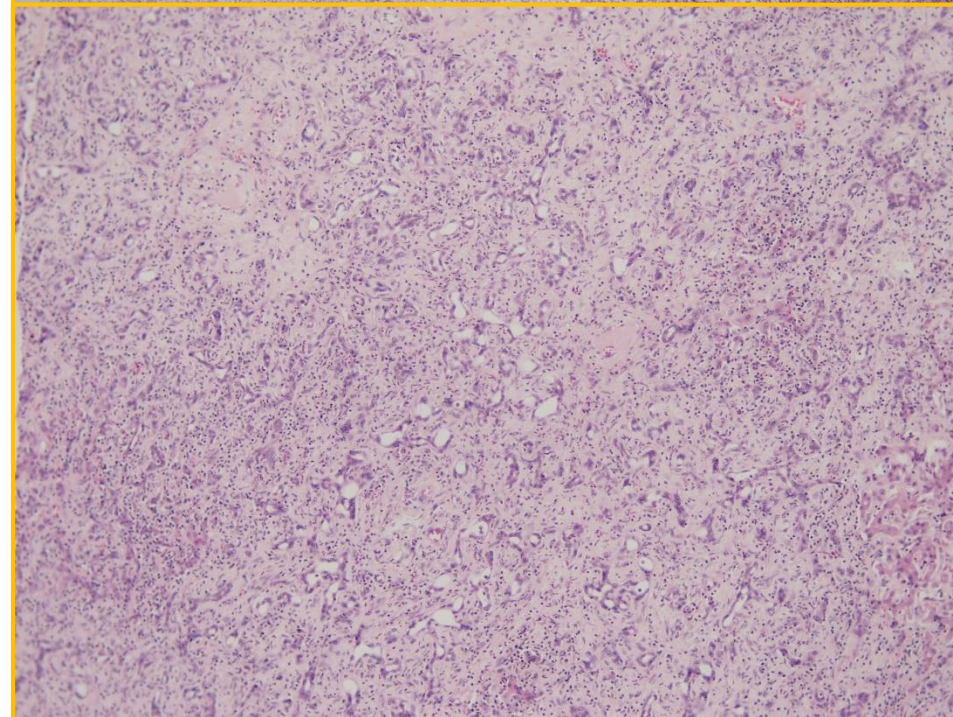
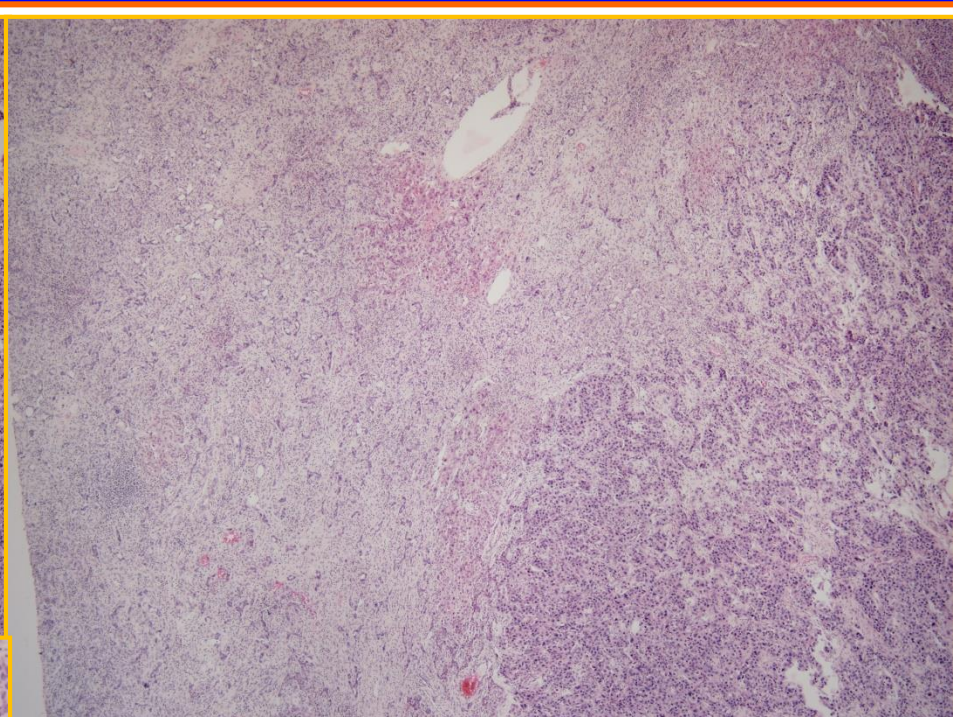
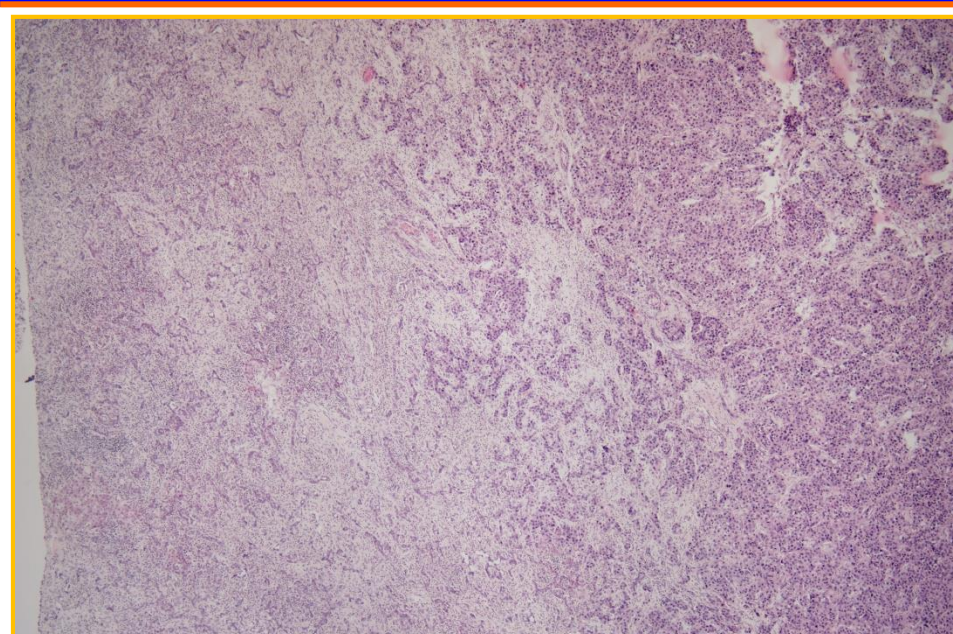


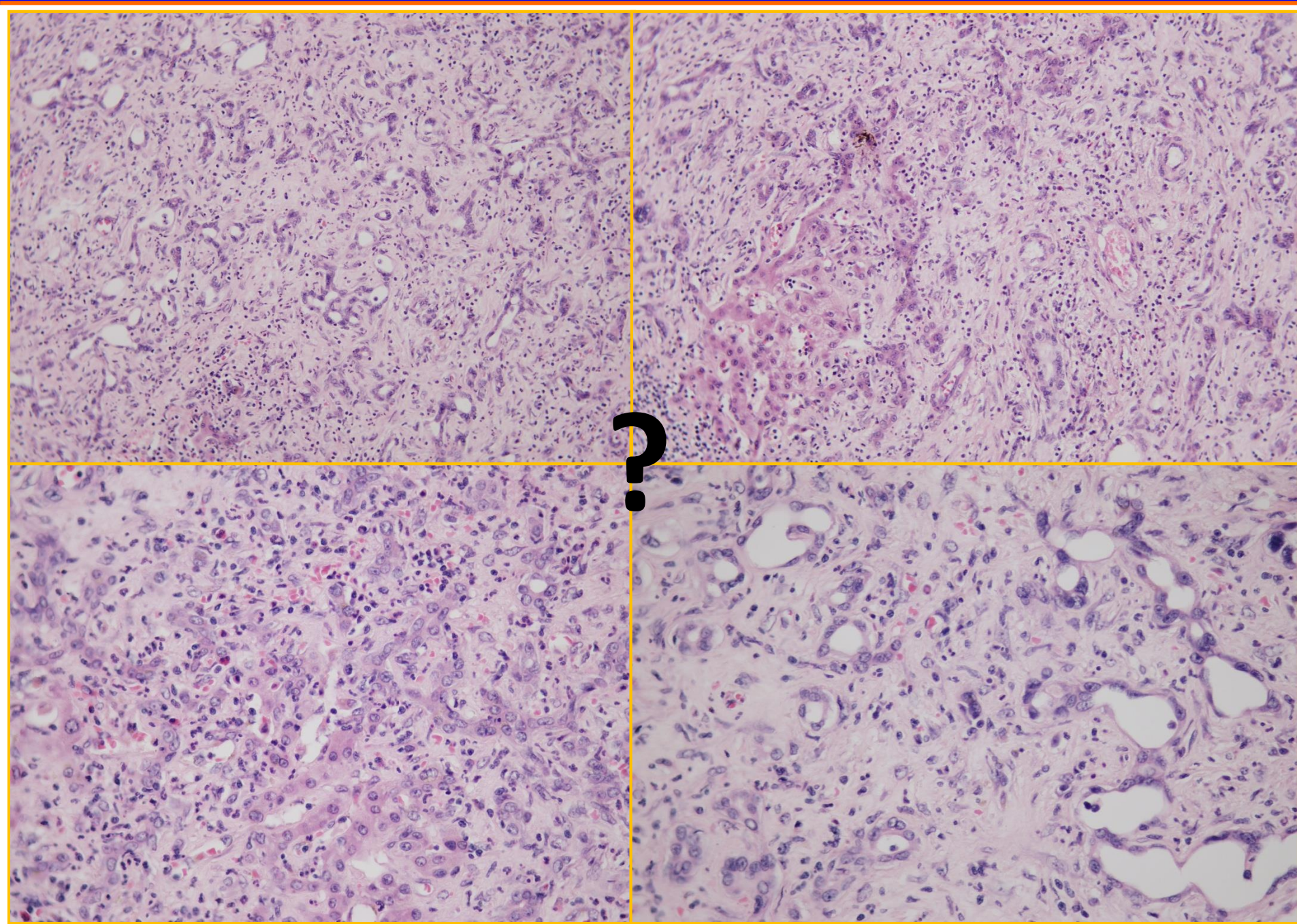


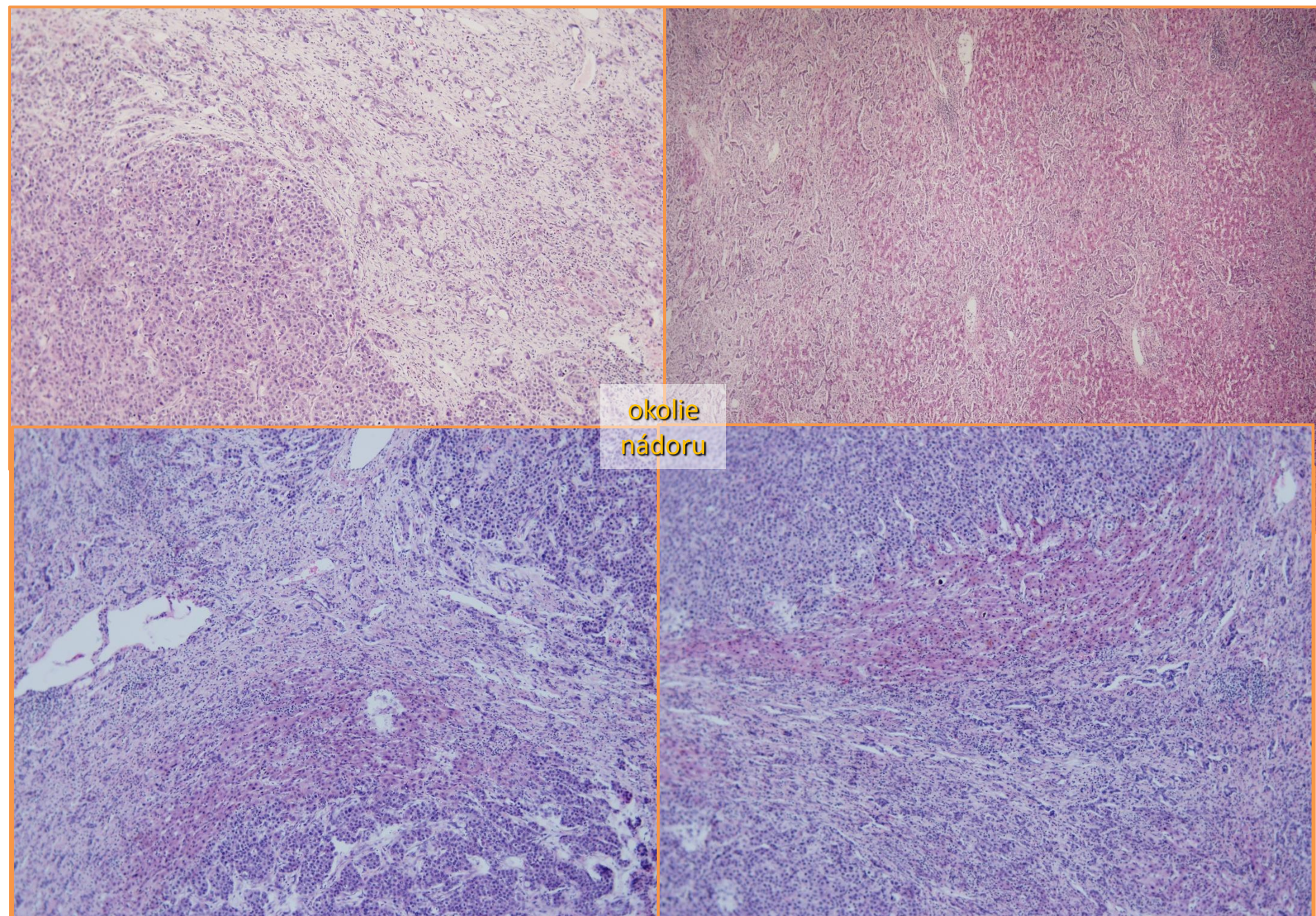


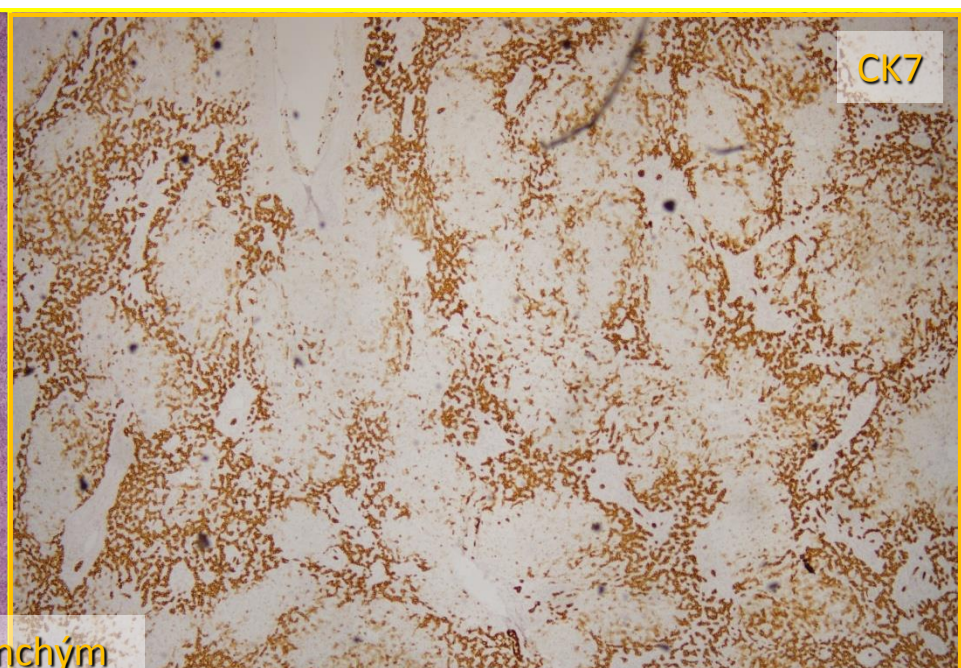
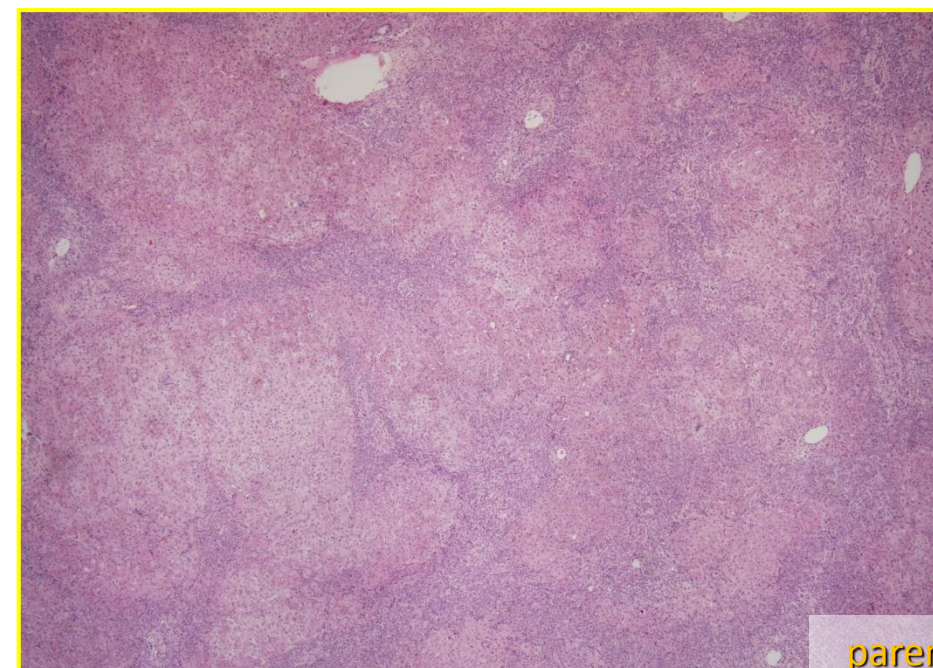






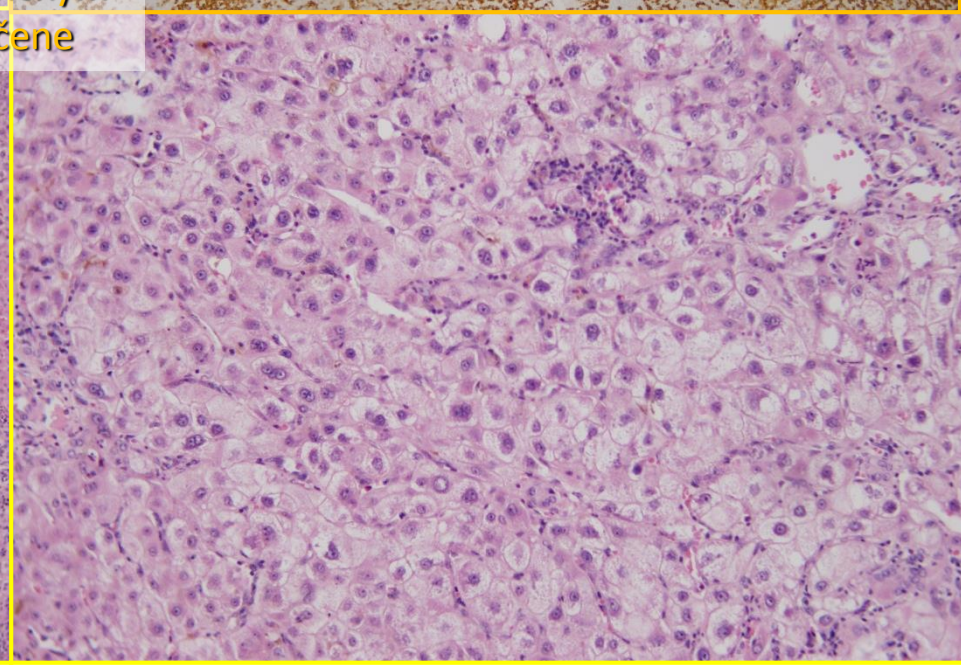
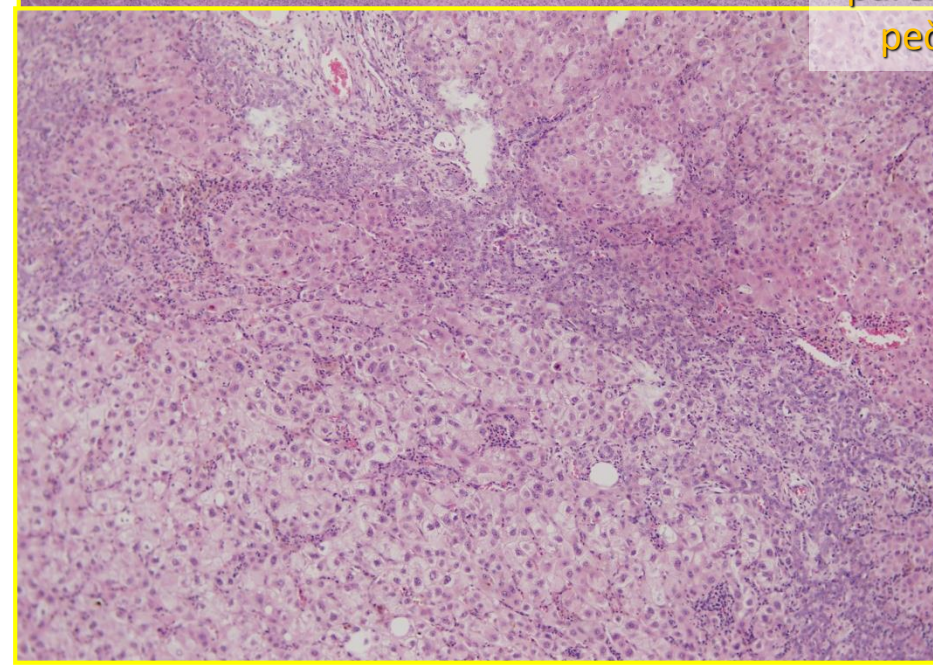


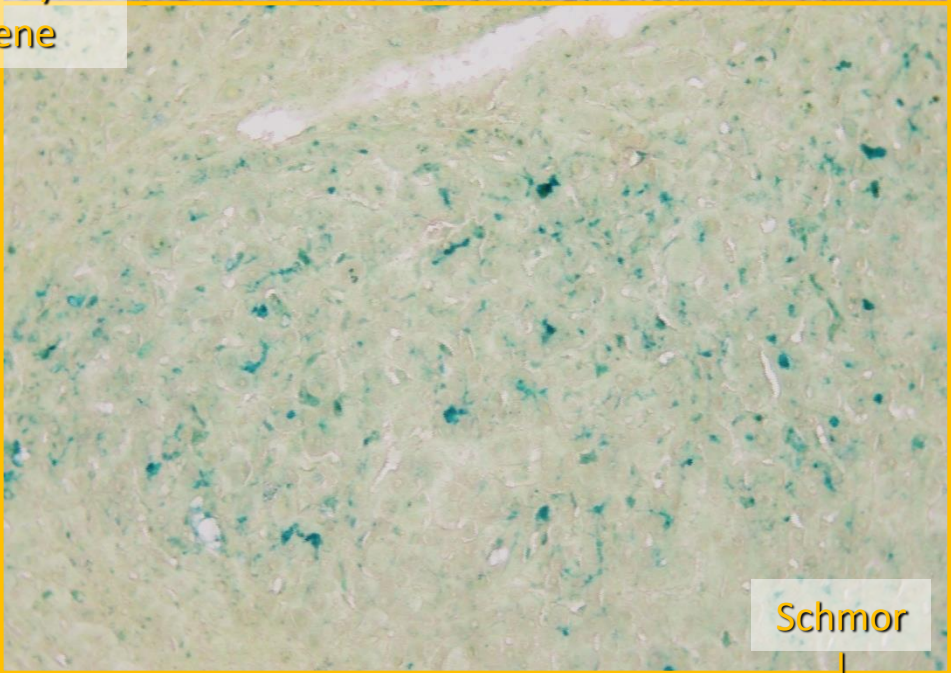
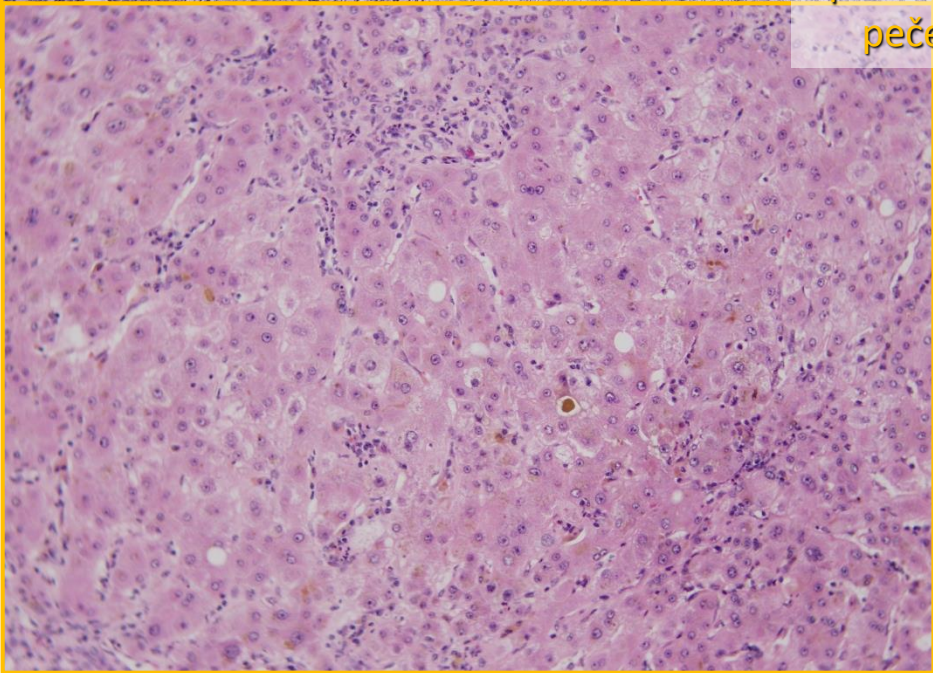
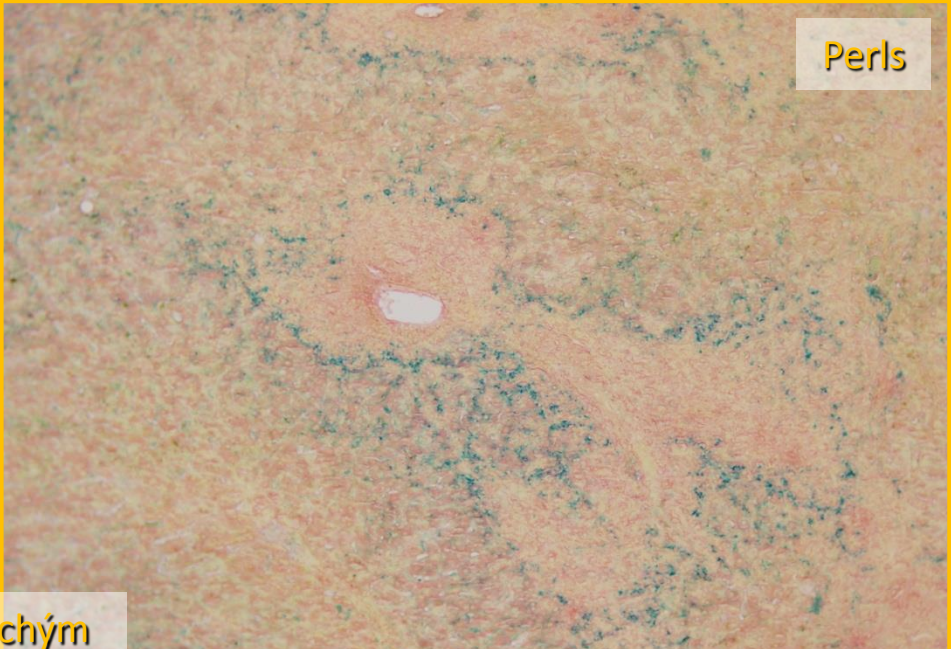
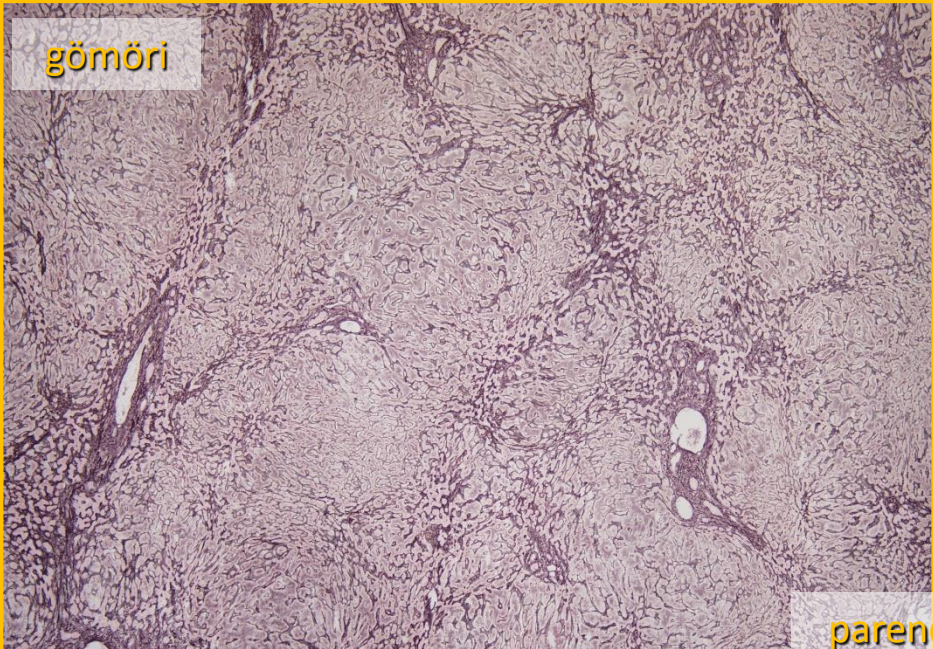


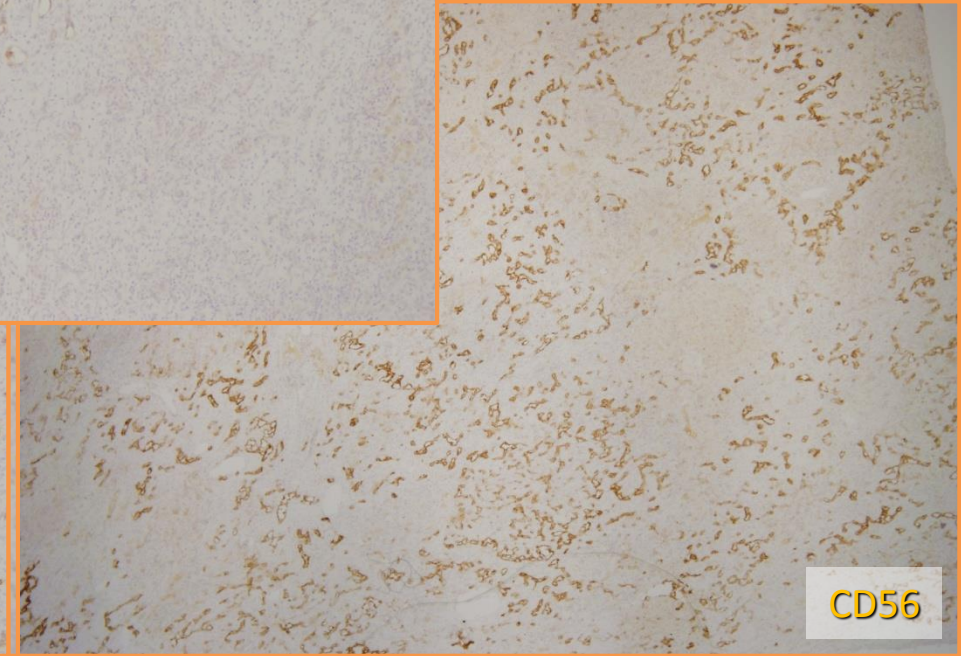
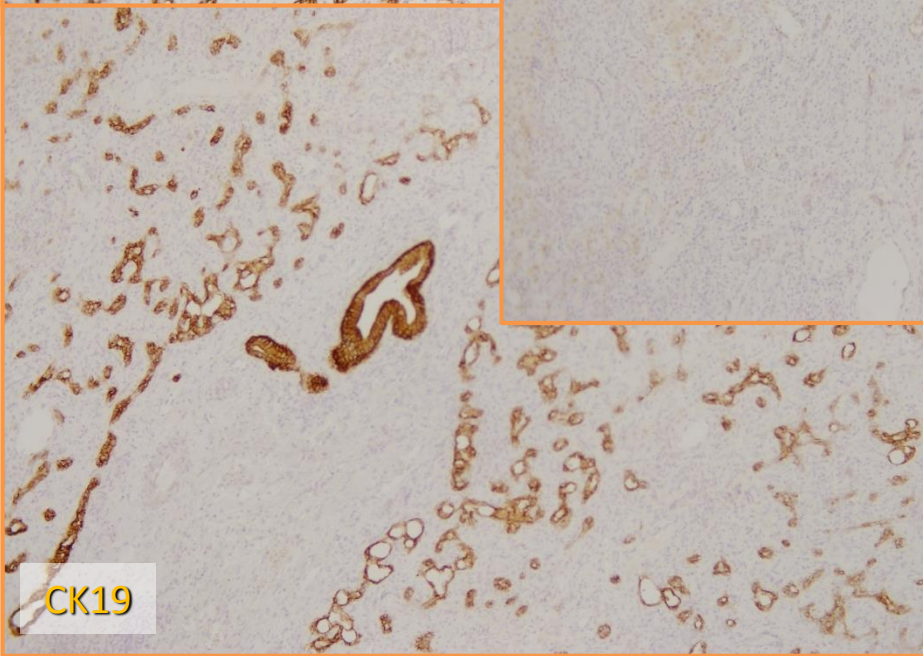
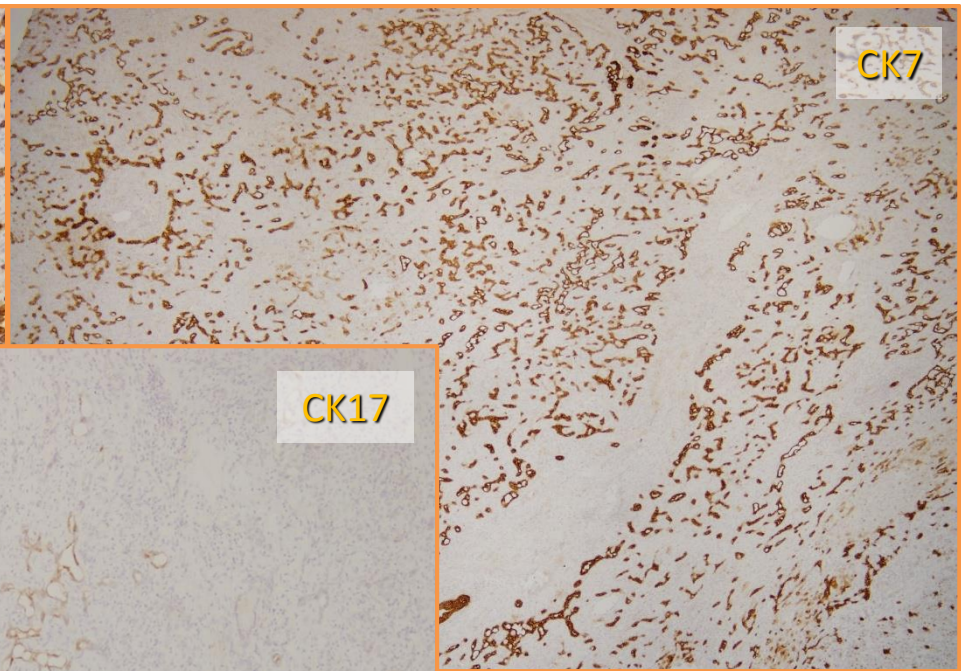
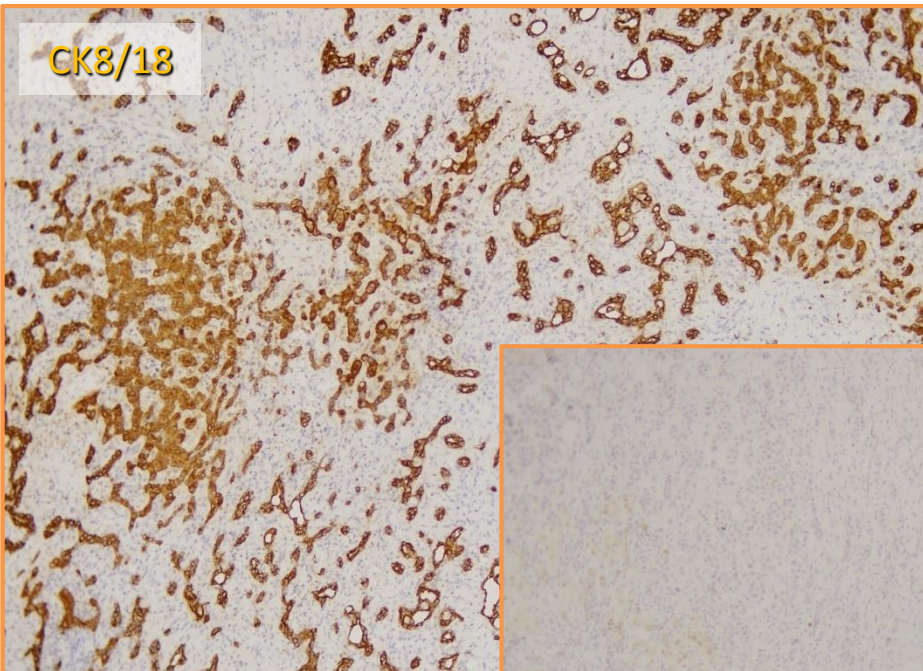


CK7

parenchým
pečene







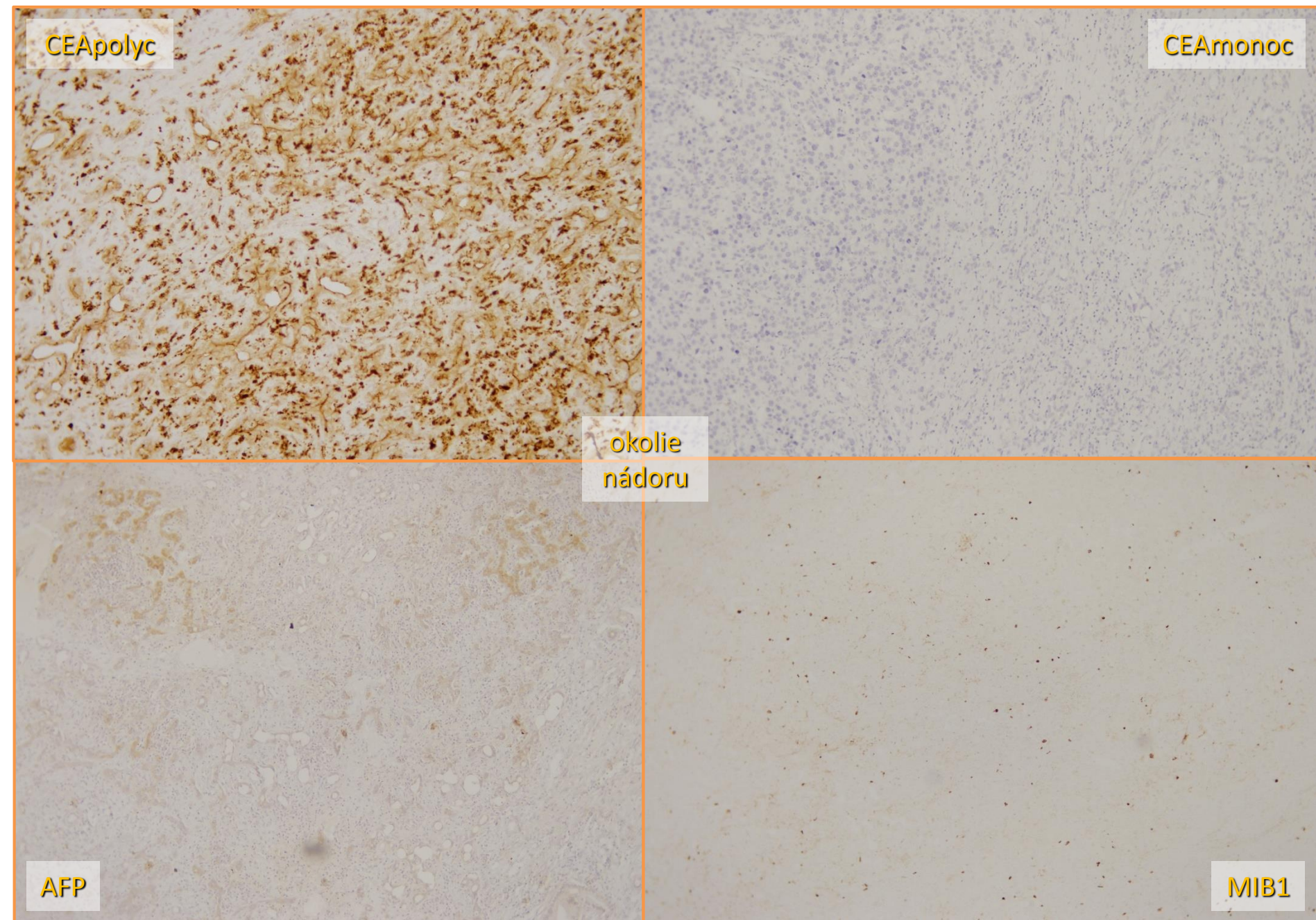
CEApolyc

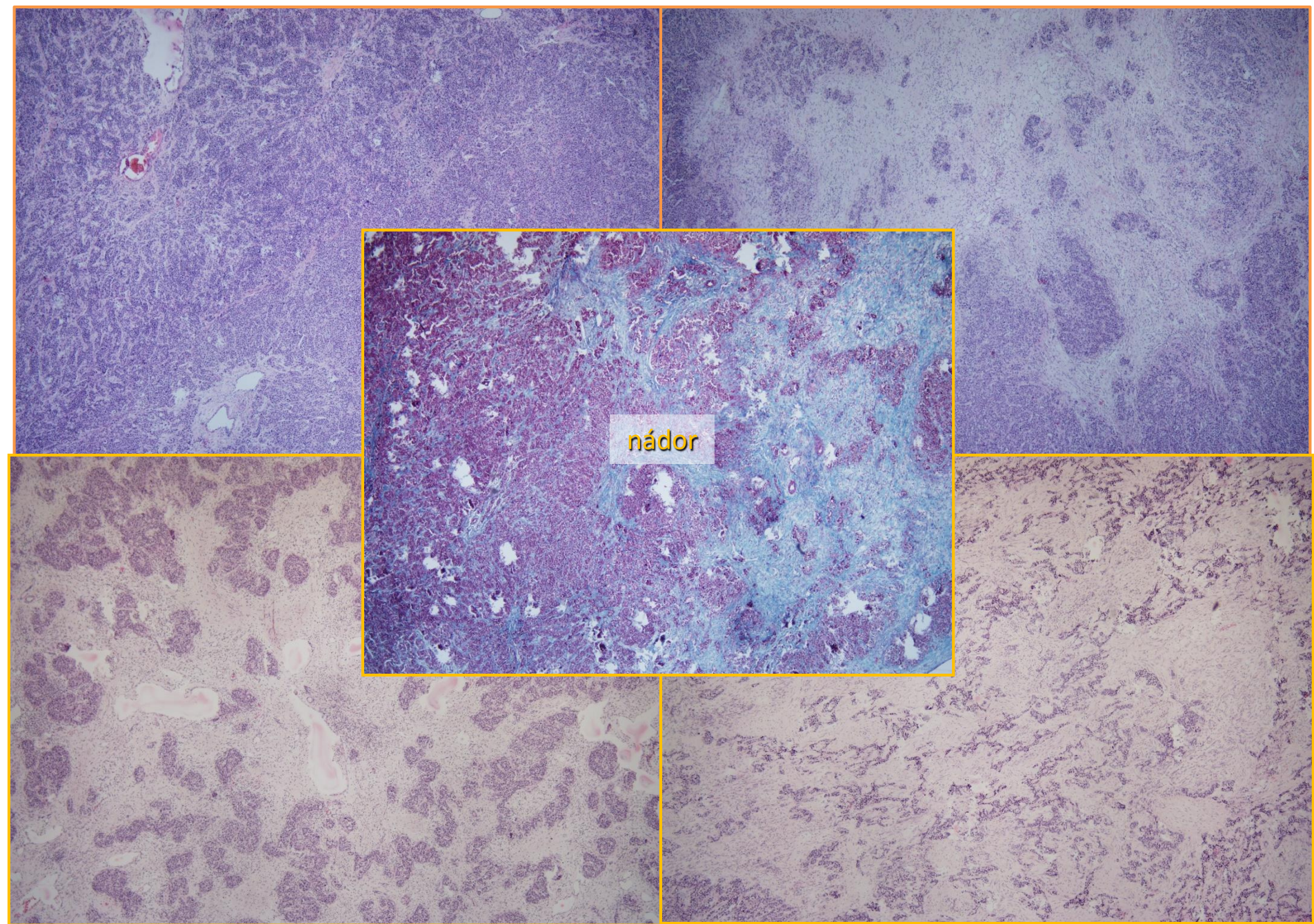
CEAmonoc

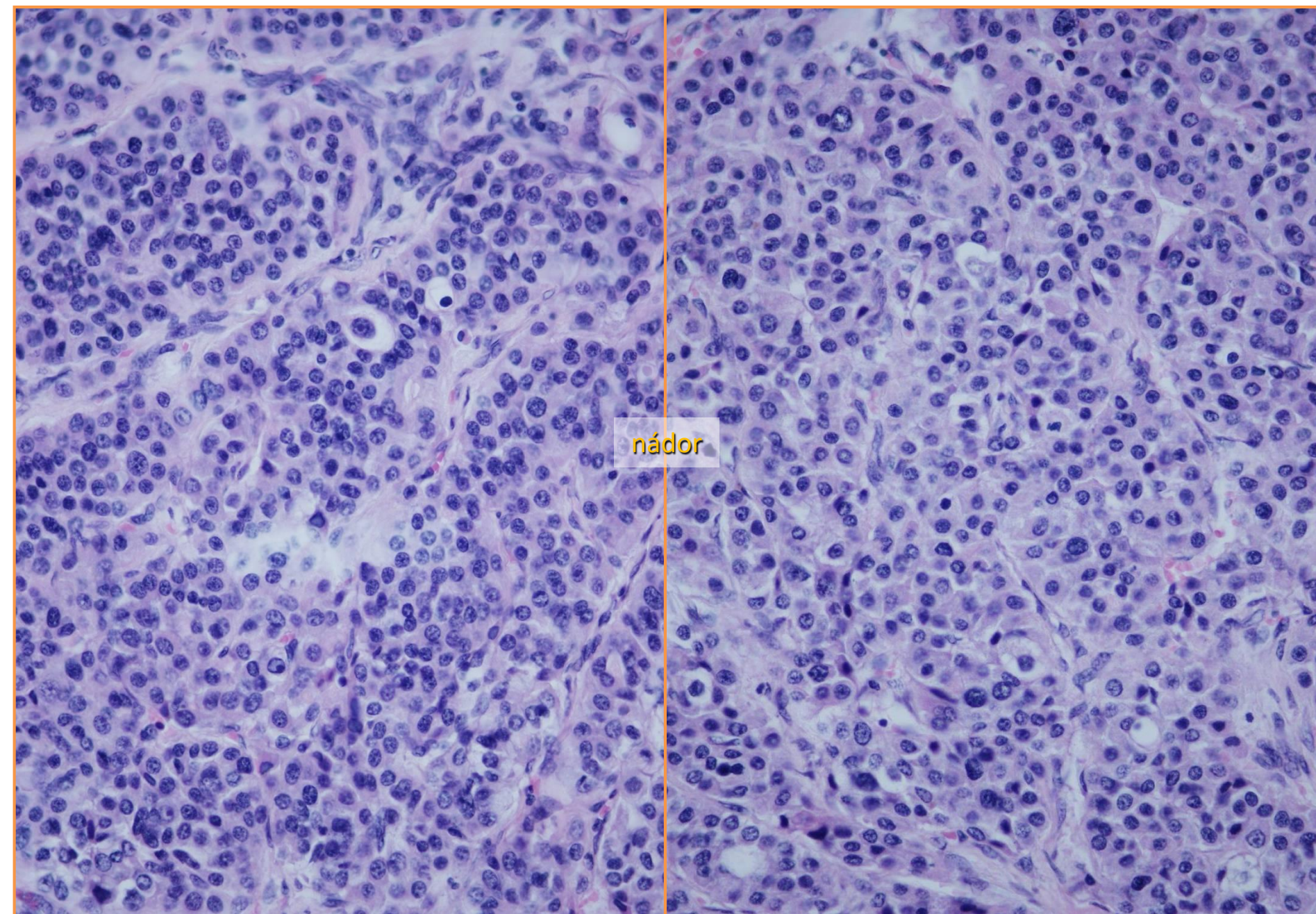
okolie
nádoru

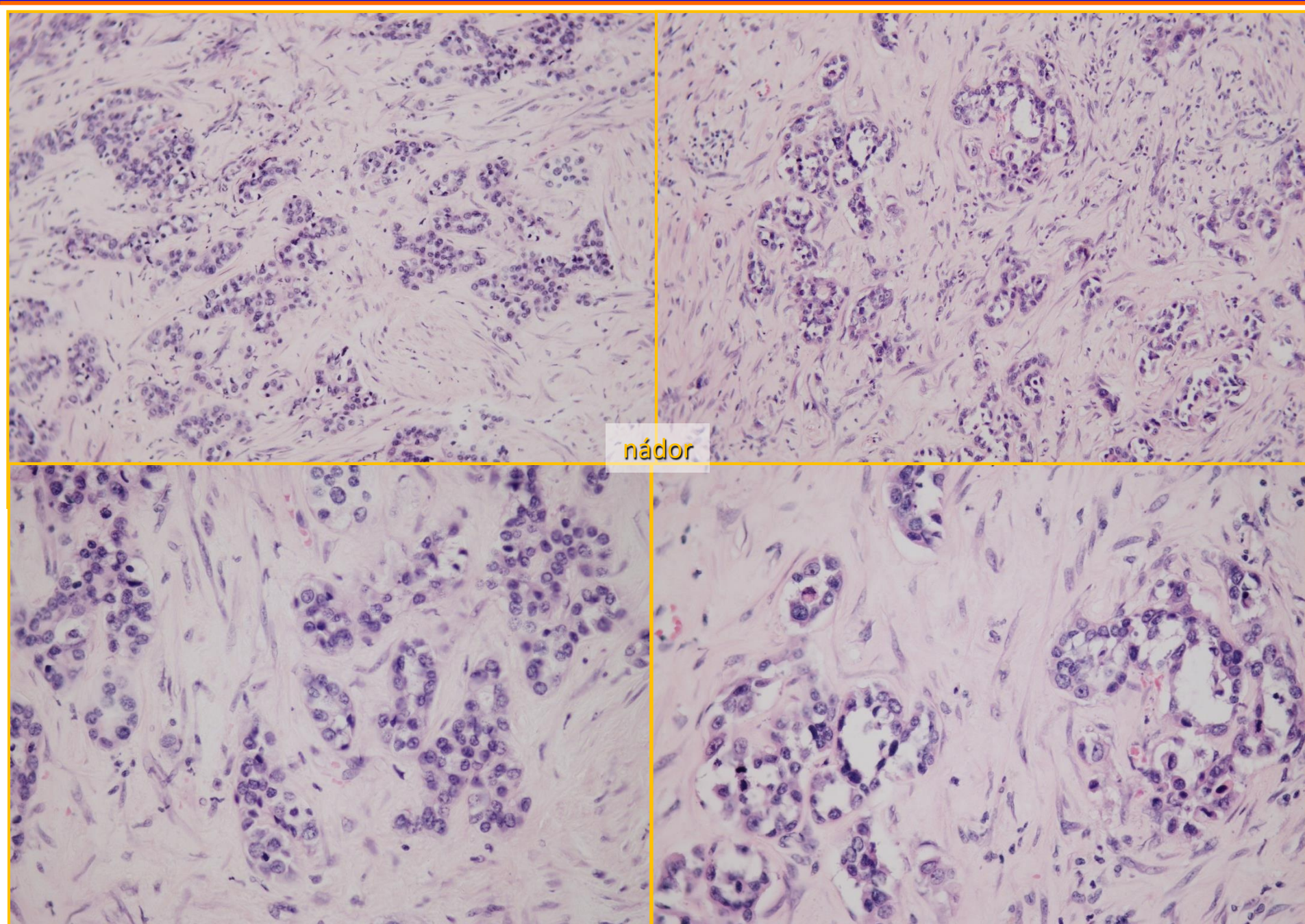
AFP

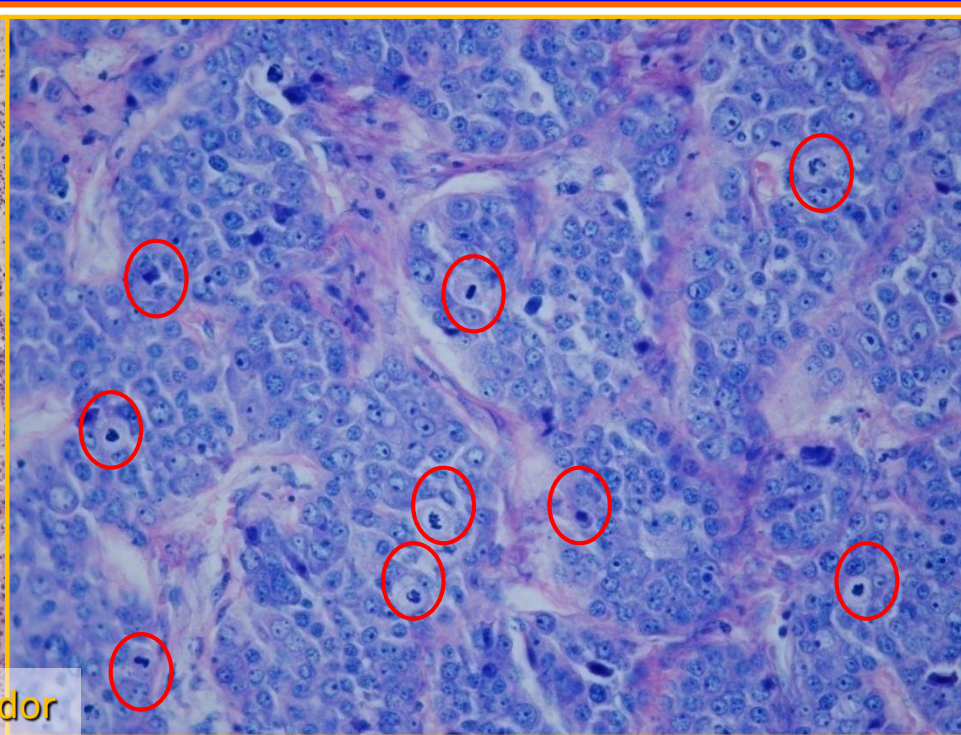
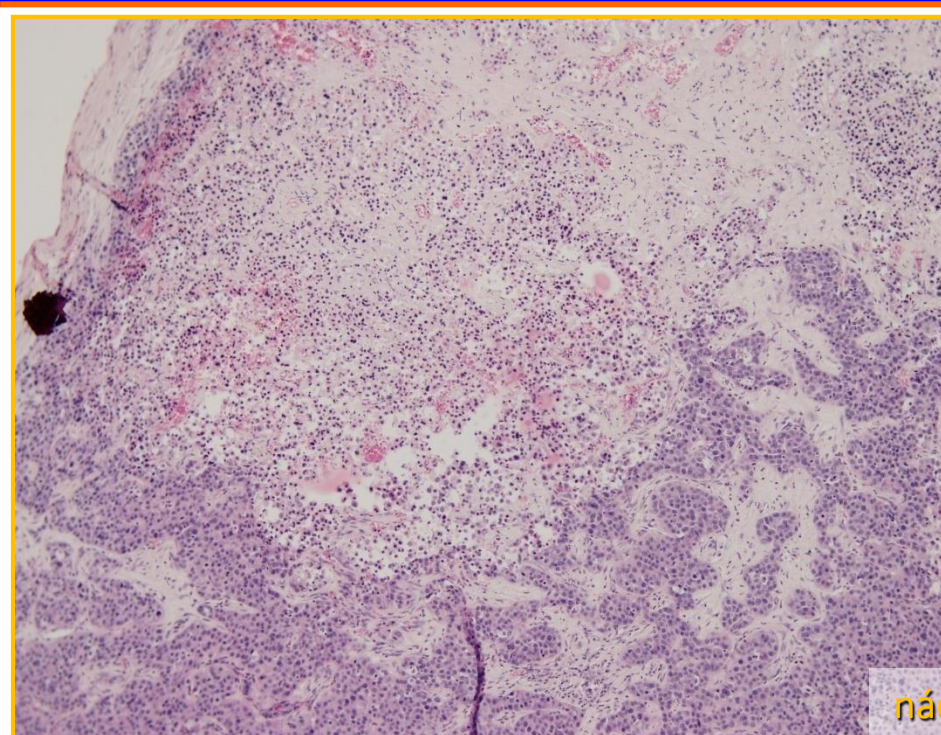
MIB1



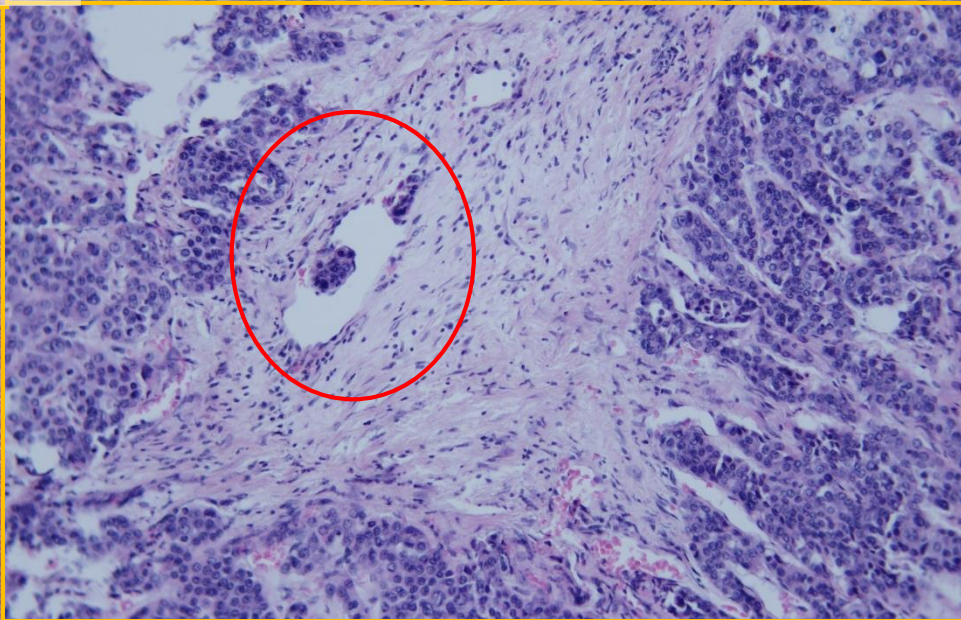
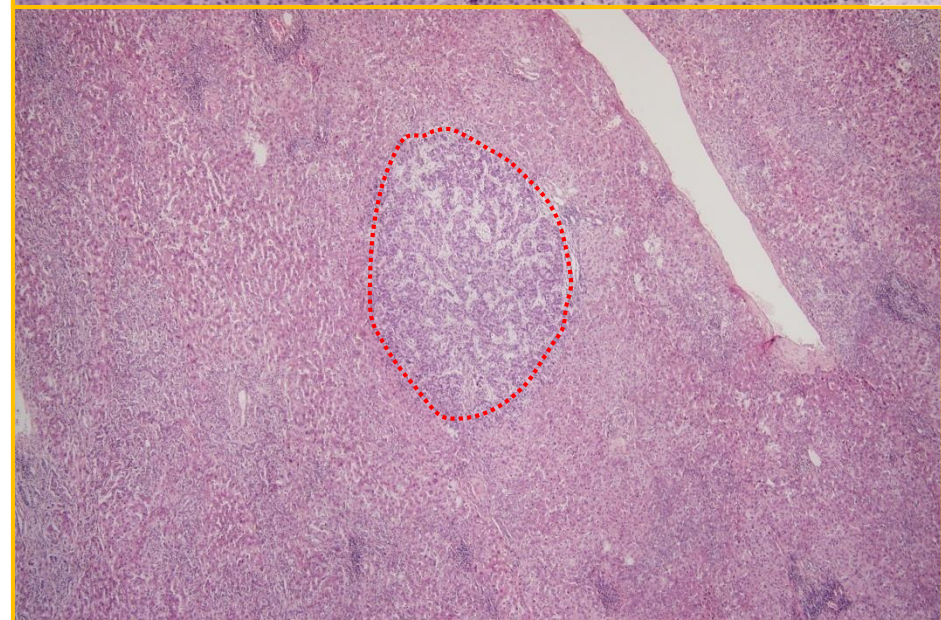


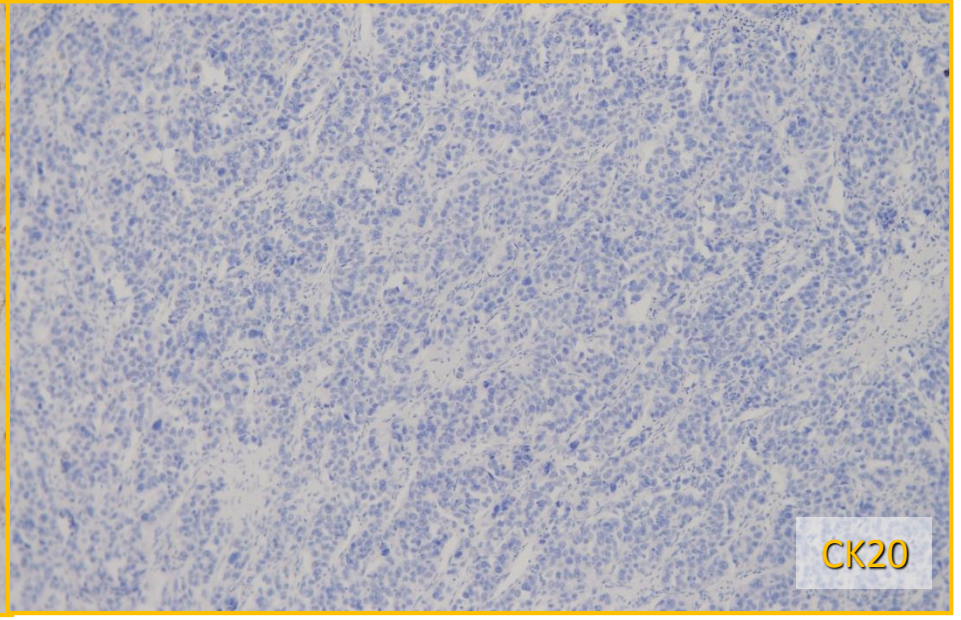
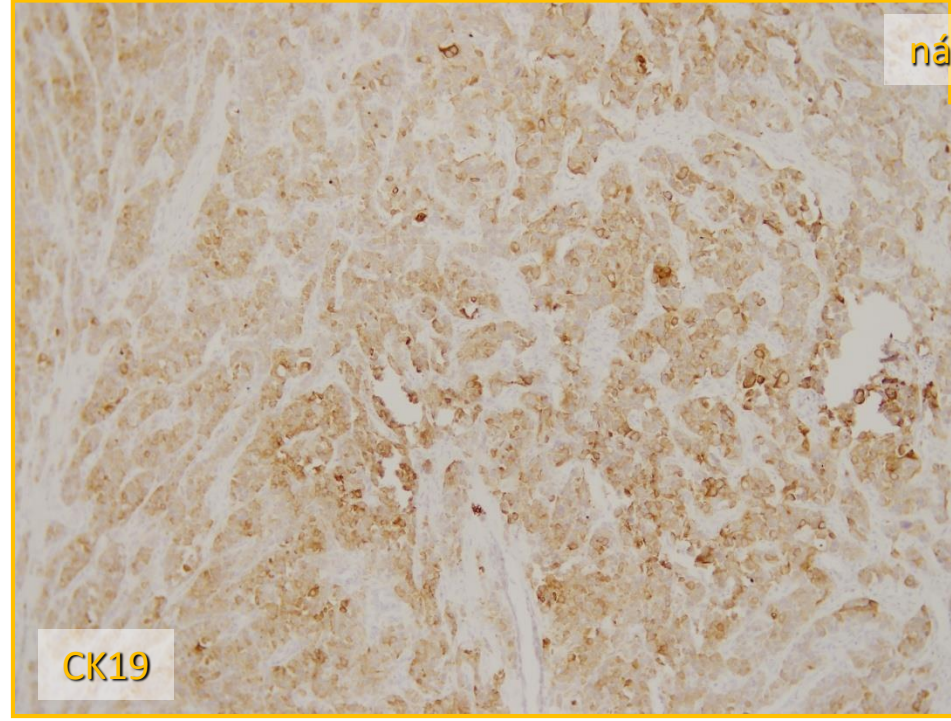
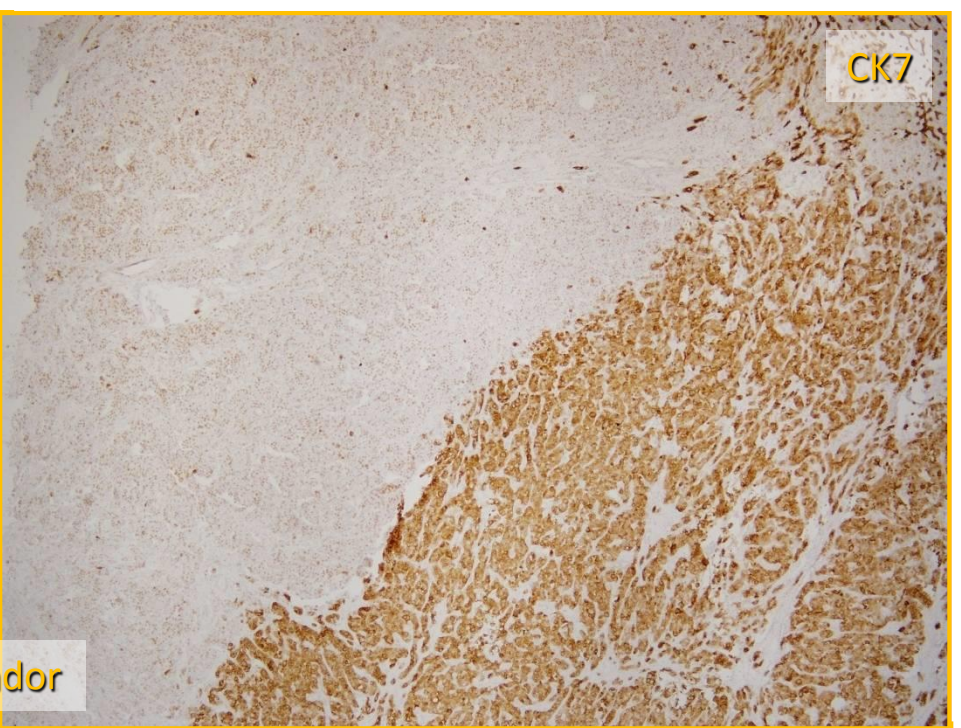
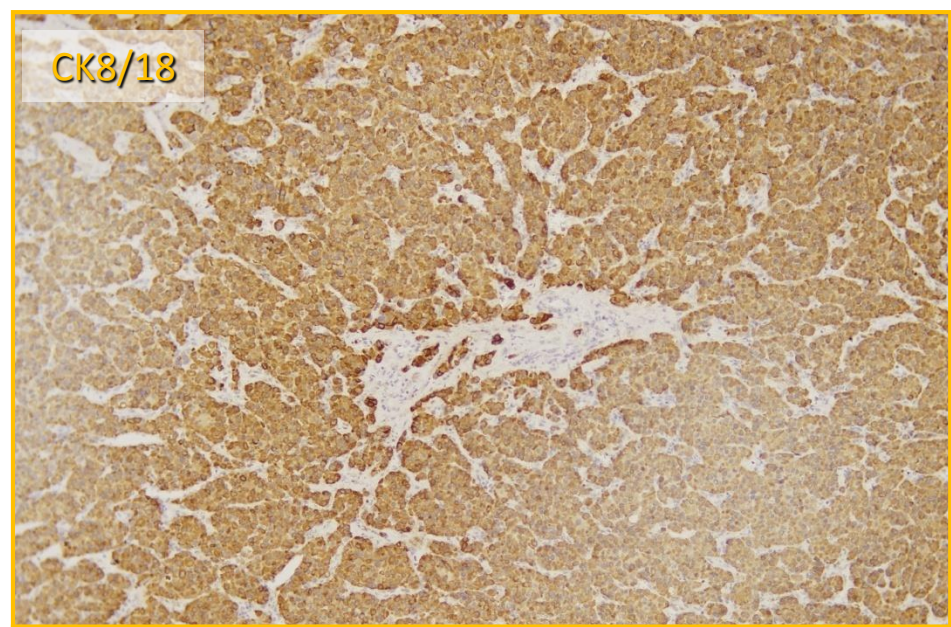


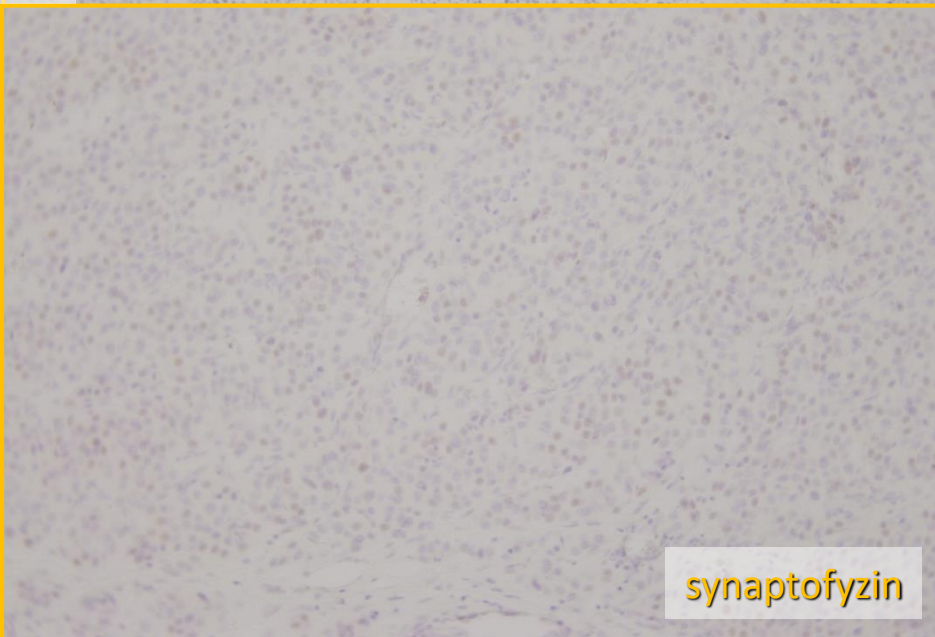
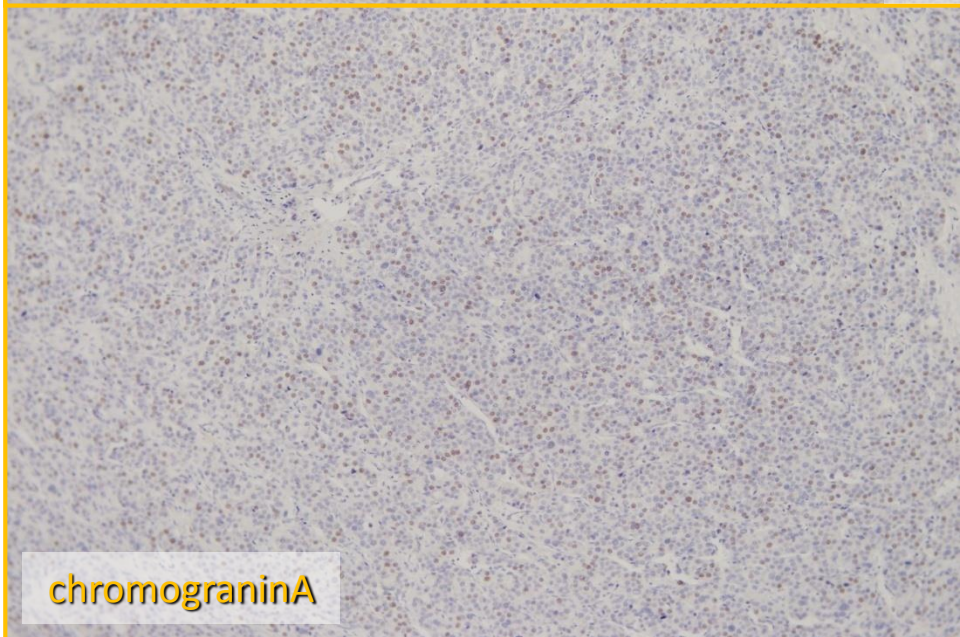
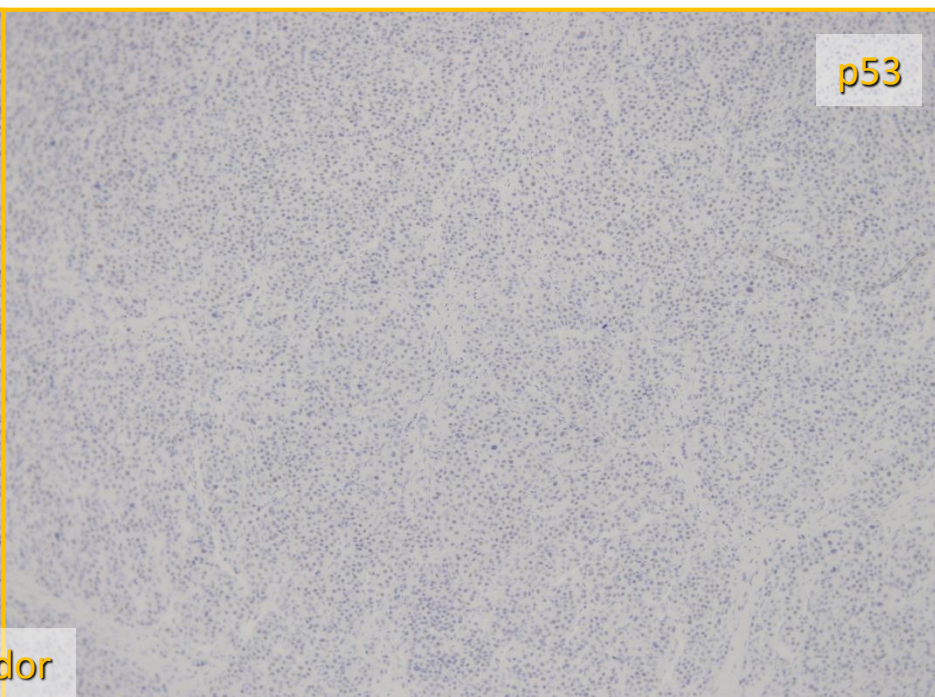
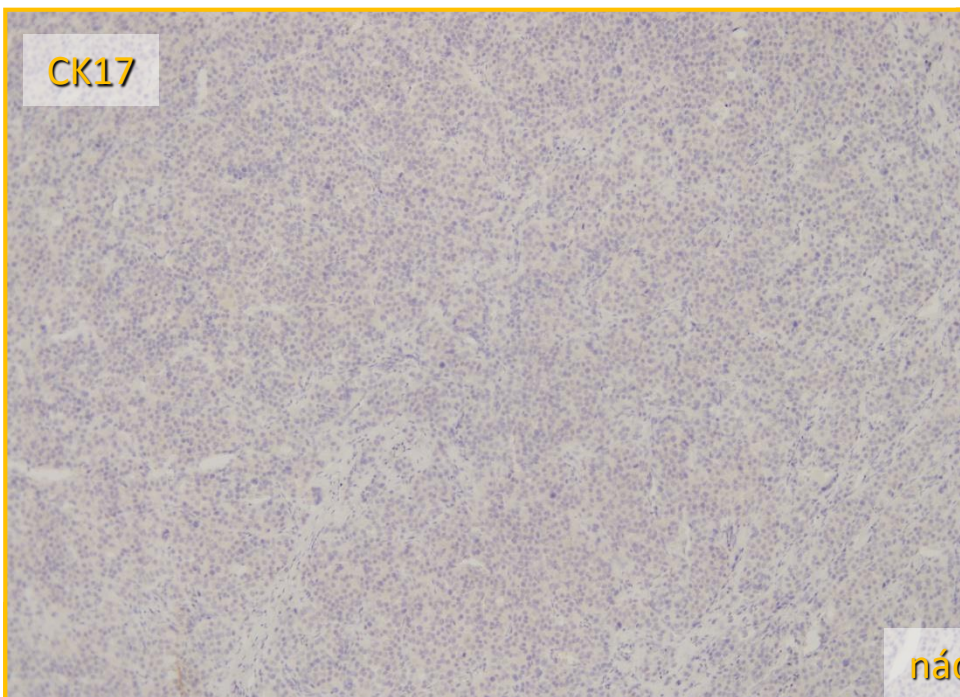




nádor







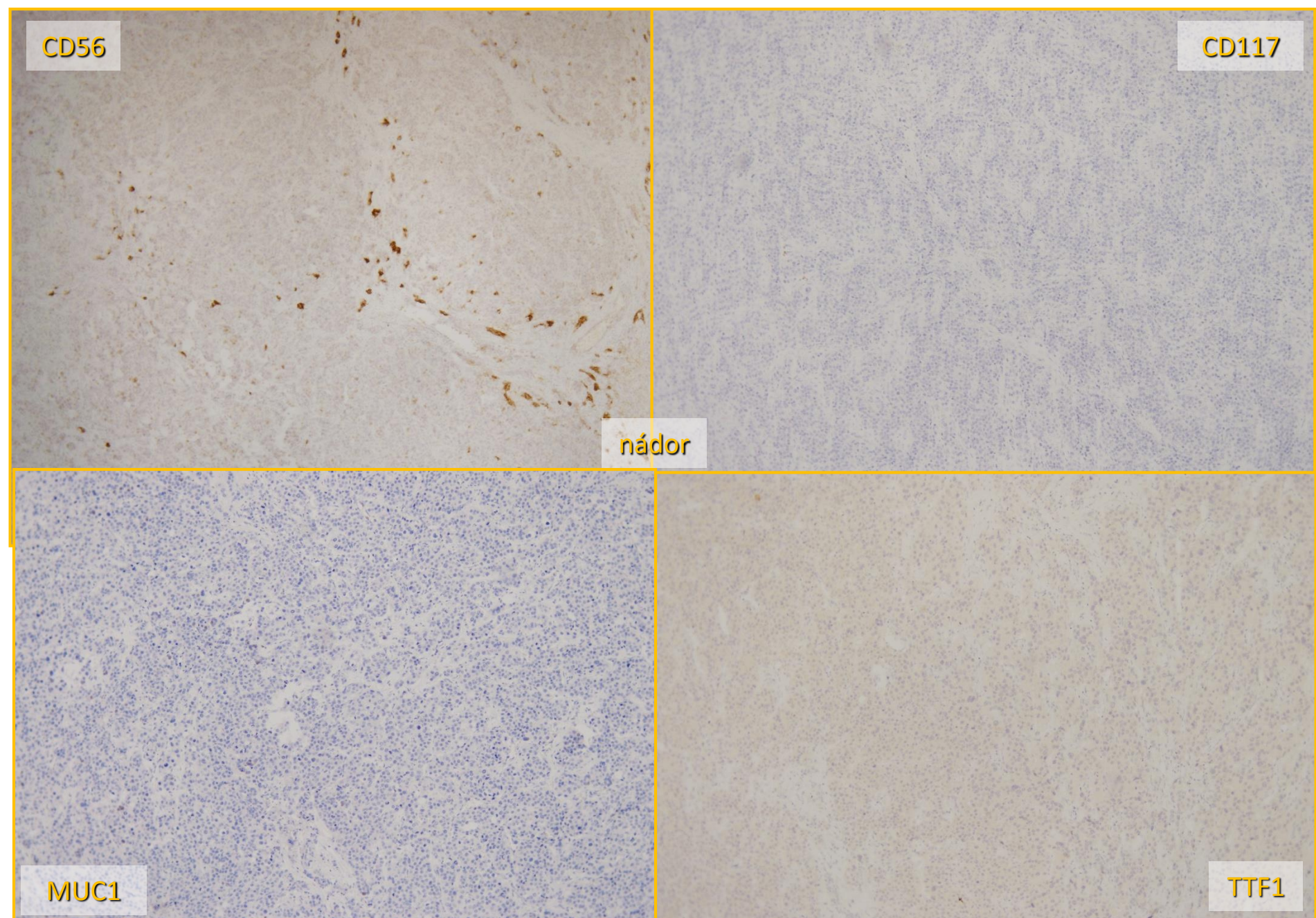
CD56

CD117

nádor

MUC1

TTF1



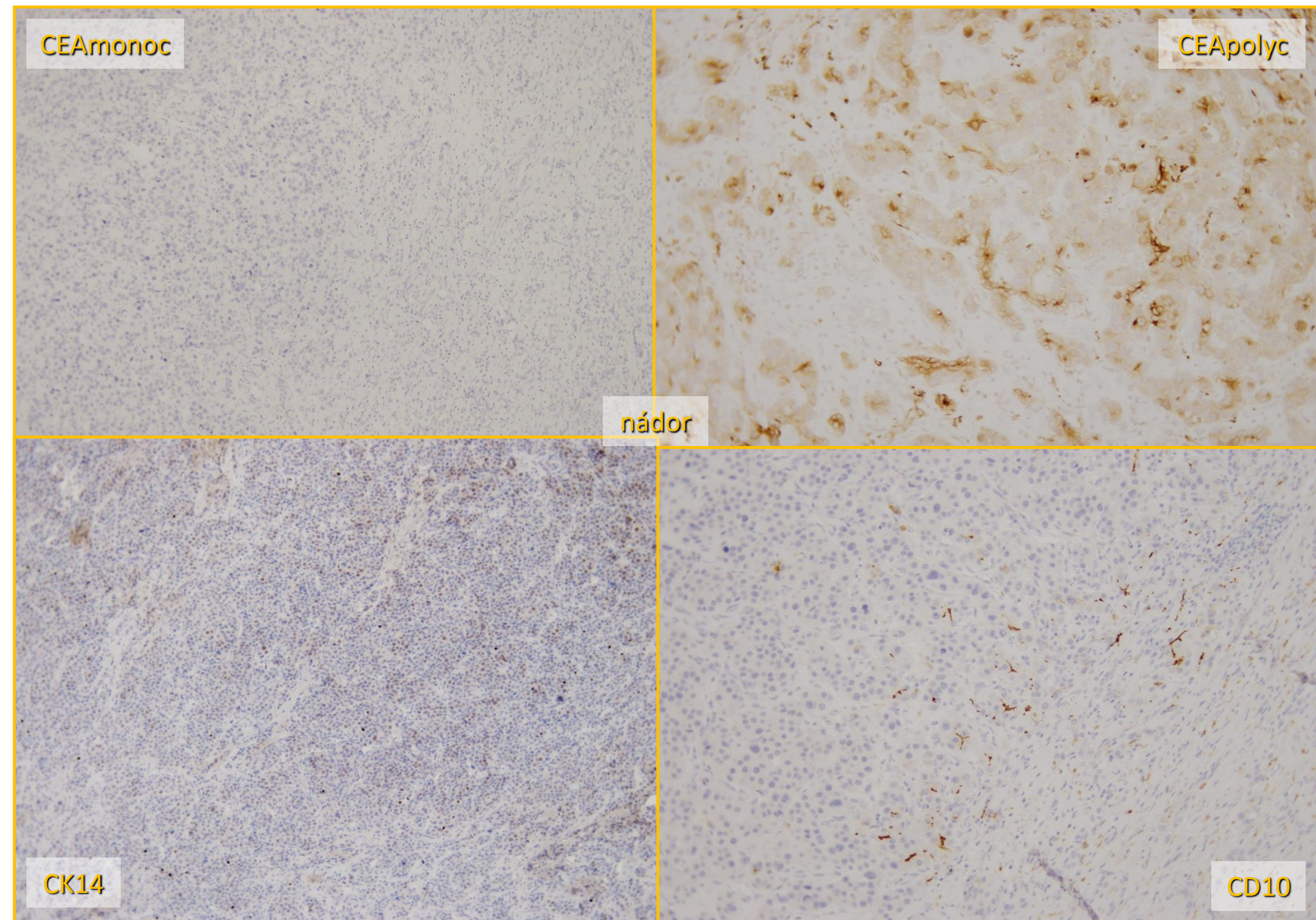
CEAmonoc

CEApolyc

nádor

CK14

CD10



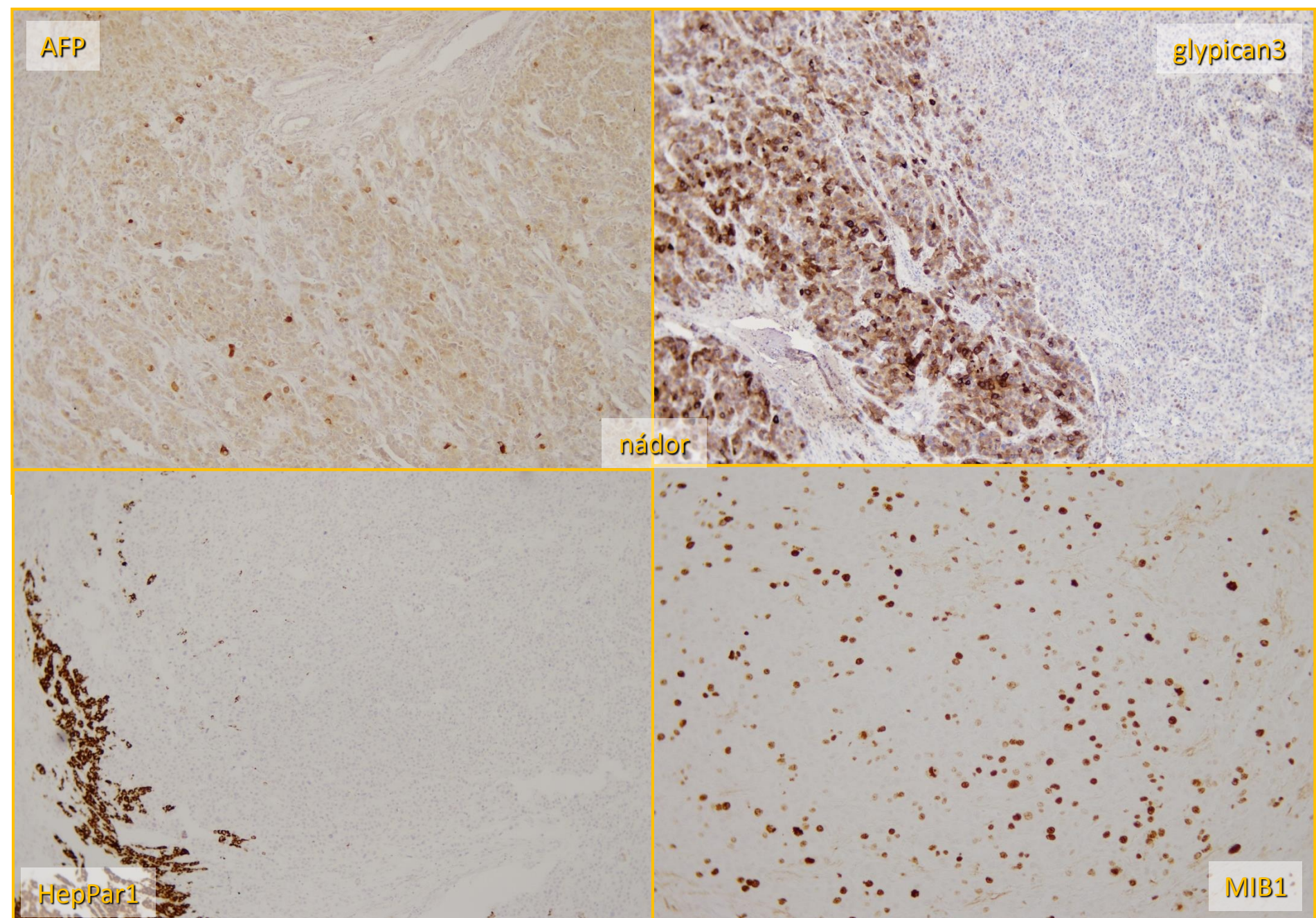
AFP

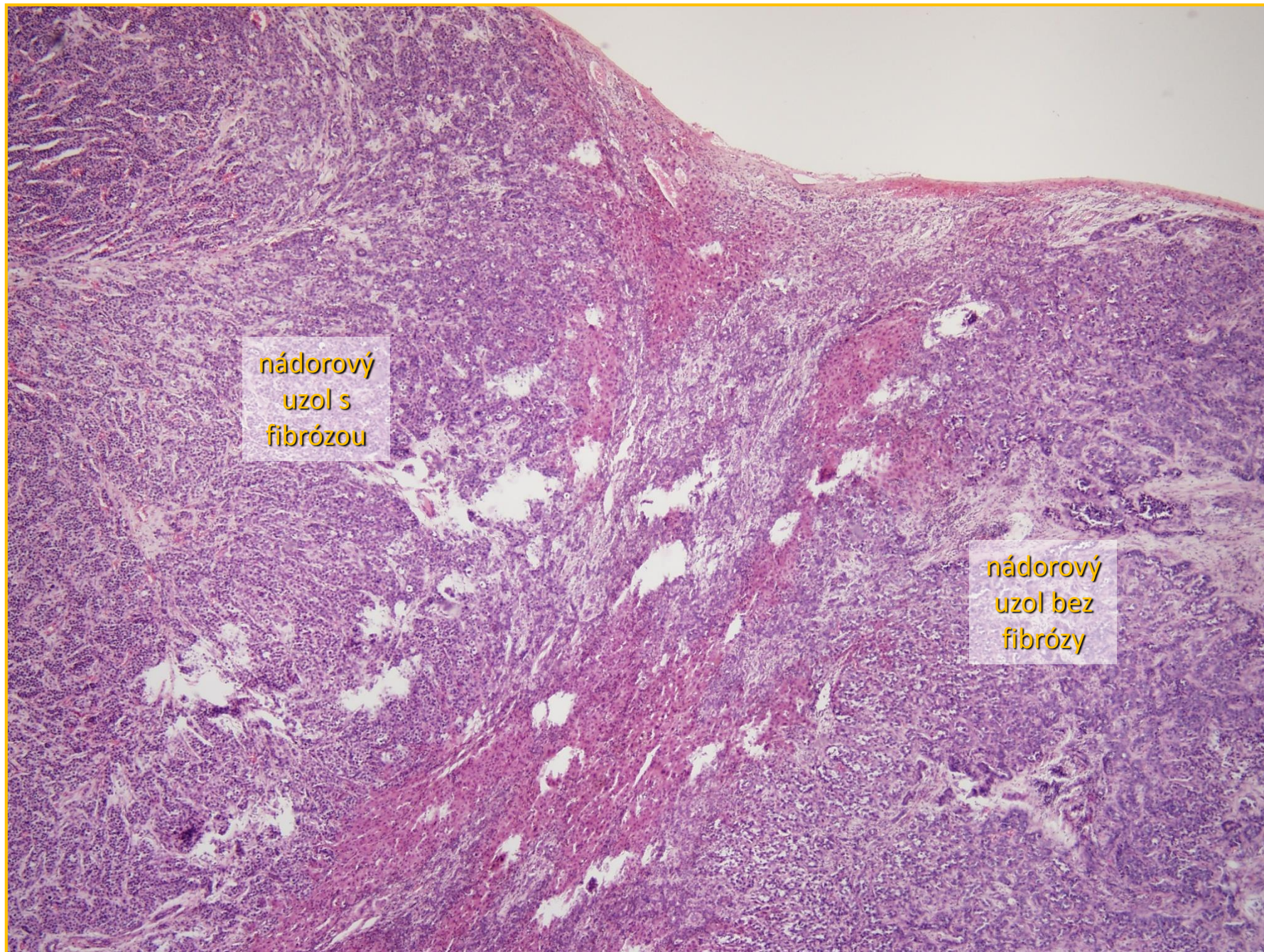
glypican3

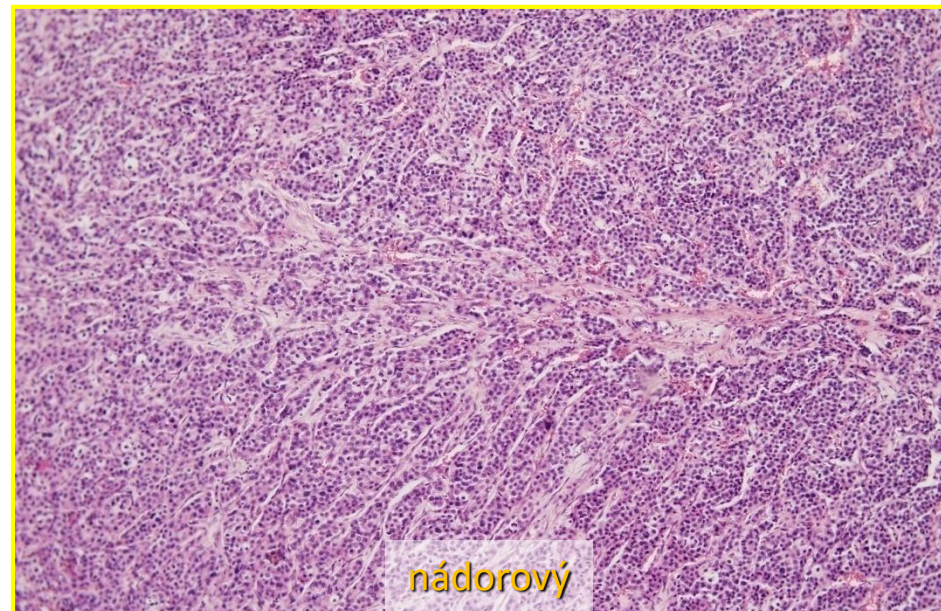
nádor

HepPar1

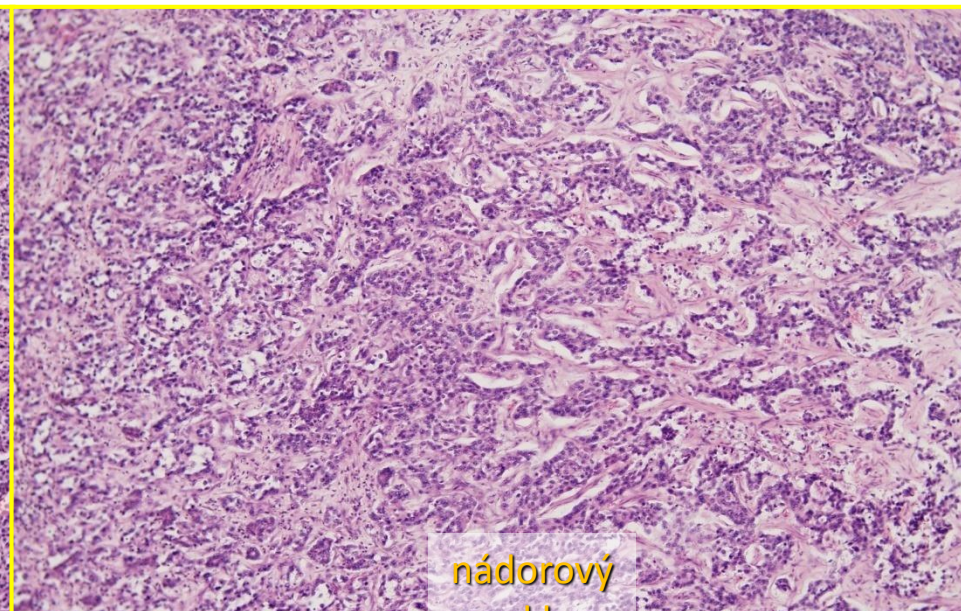
MIB1



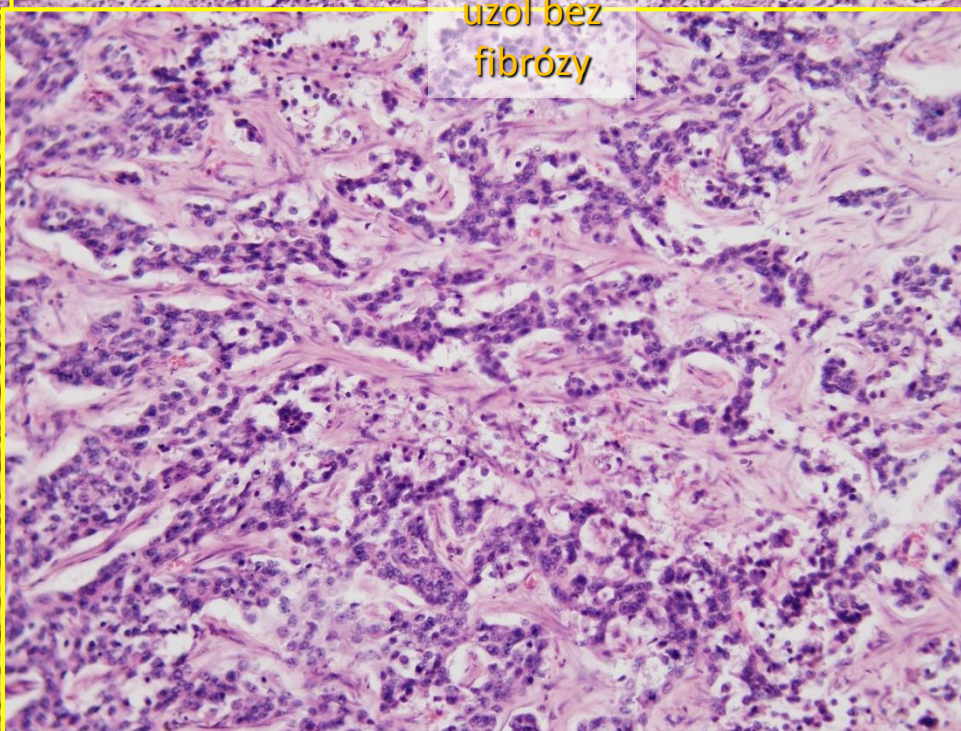
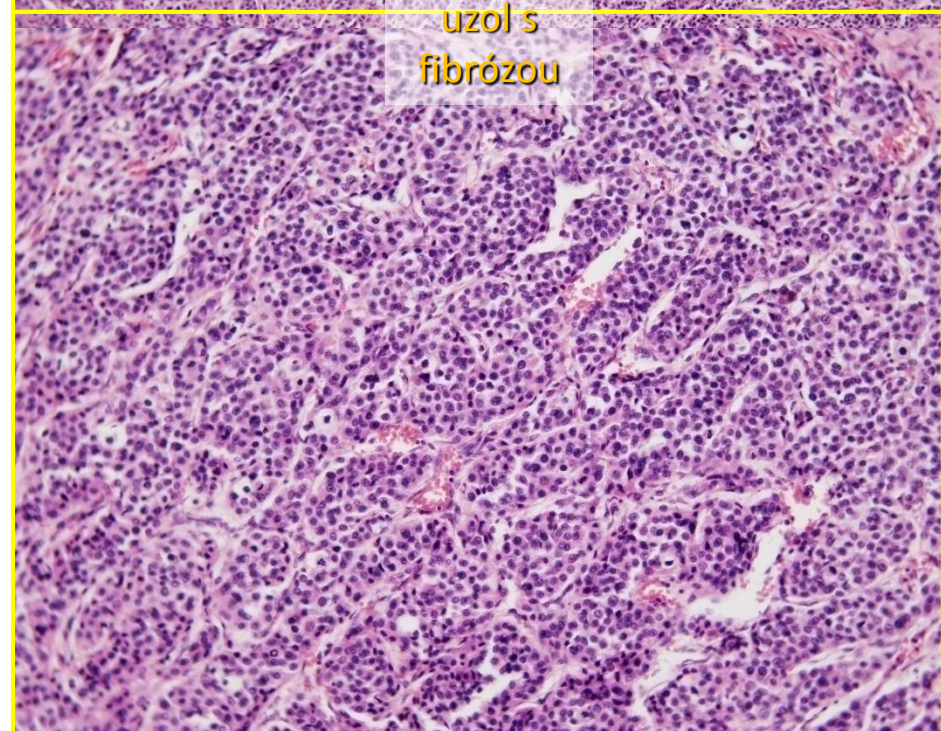




nádorový
uzol s
fibrózou



nádorový
uzol bez
fibrózy



CK7

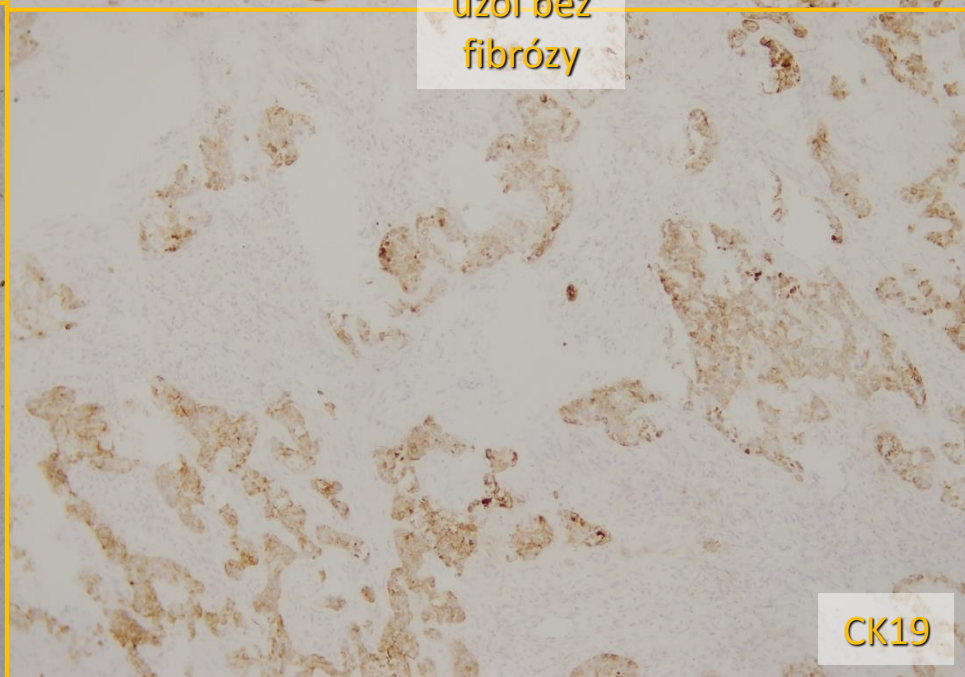
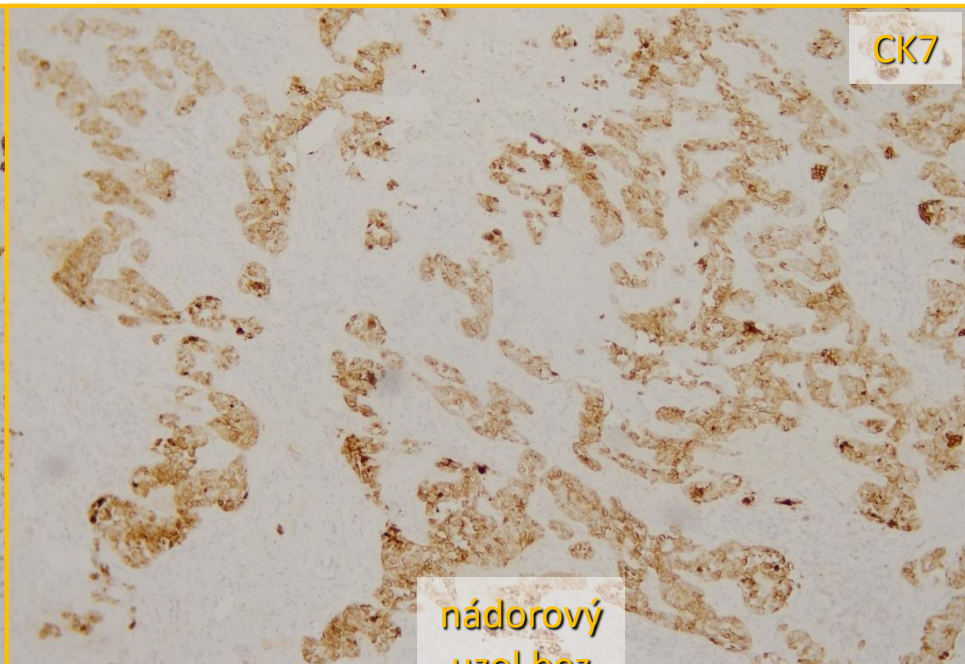
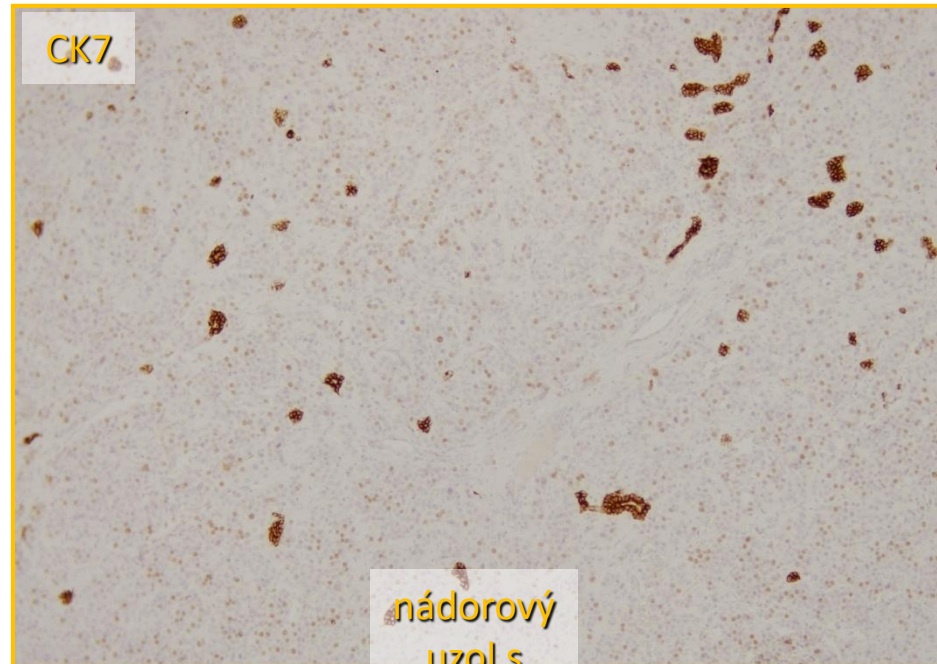
CK7

nádorový
uzol s
fibrózou

nádorový
uzol bez
fibrózy

CK19

CK19



glypican3

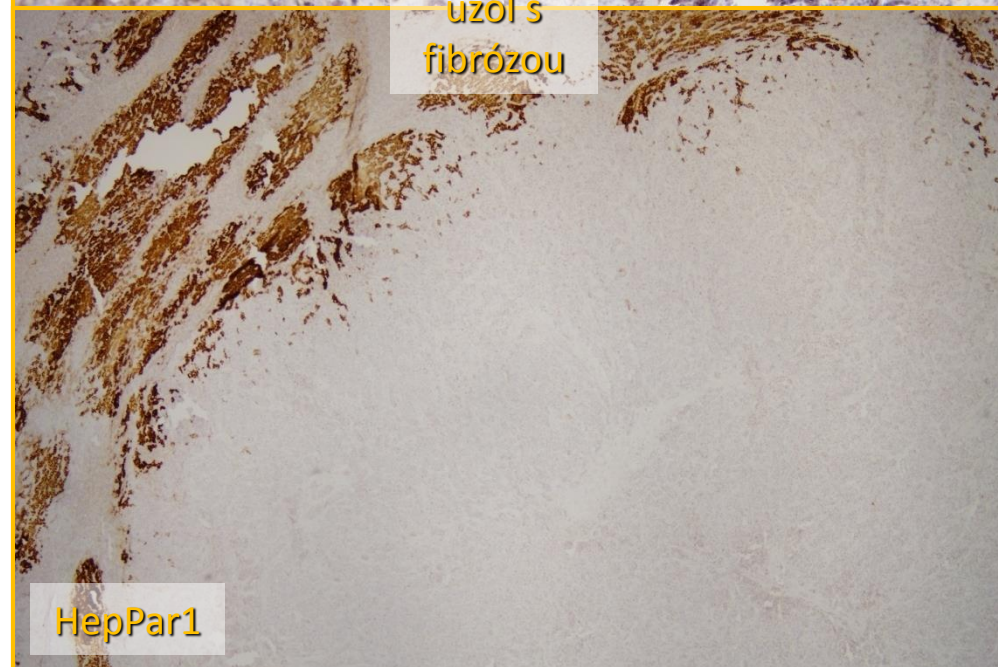
glypican3

nádorový
uzol s
fibrózou

nádorový
uzol bez
fibrózy

HepPar1

HepPar1



❖ Súhrn imunohistochemickej analýzy:

Tumor:

Pozitívne markery: CK8/18

CK7 (fokálne)

CK19 (fokálne)

CEA polyklonál (cytoplazmaticky a kanikulárne+)

CD10 (ojedinele kanikulárne+)

AFP

glypican3 (fokálne)

Okolie nádoru: CK8/18+

CK7+

CK17-/+

CK19+

CD56+

CAEpoly+

CEAmono-

AFP-

Negatívne markery: CK17

CK14

CK20

CEA monoclonal

chromograninA

synaptofyzin

CD56

MUC1

p53

CD117

TTF1

HepPar1



Kombinovaný hepatocelulárny/cholangiocelulárny karcinóm s črtami „kmeňových buniek“ sprevádzaný tzv. „duktulárnou reakciou“ pečene

❖ Defínícia kombinovaného HCC/CCA (Theise a spol. WHO 2010):

primárny nádor pečene vykazujúci morfológicky jednoznačné, zreteľne premiešané úseky hepatocelulárneho (HCC) a cholangiocelulárneho karcinómu (CCA)

❖ Synonymá:

Kombinovaný hepatocelulárny-cholangiocelulárny karcinóm

Zmiešaný hepatobiliárny karcinóm

Intermediárny karcinóm

Bifenotypický (hepatobiliárny) primárny karcinóm pečene

Kombinovaný karcinóm hepatocytov a žlčových ciest

HCC s duálnym fenotypom

HCC s kmeňovým/progenitorovým imunofenotypom

Cholangiolokarcinóm

Cholangiolocelulárny karcinóm

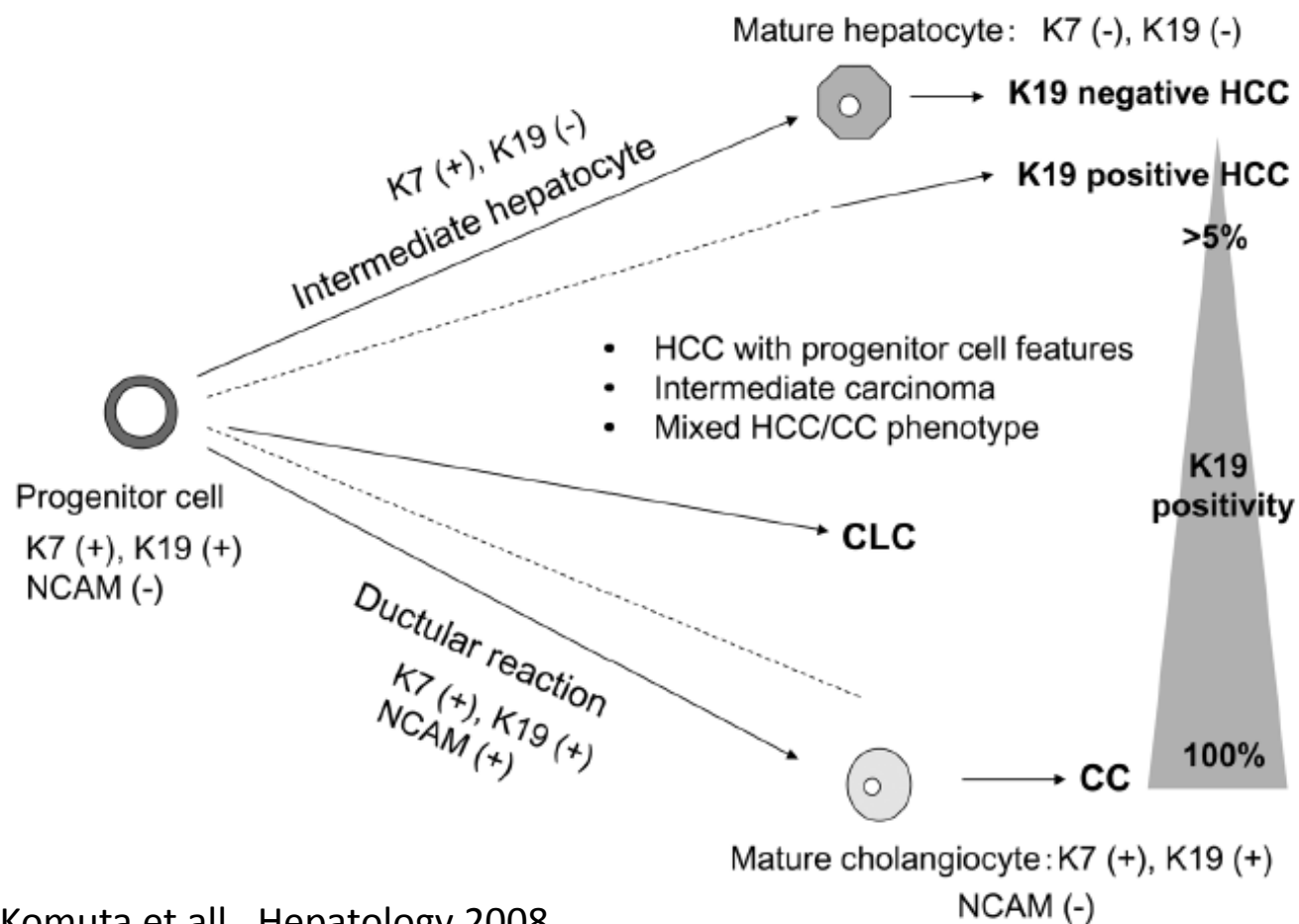
Intermediárny HCC

Nádor kmeňových buniek pečene

❖ Incidencia: 0,5-14% primárnych nádorov pečene

1% podľa WHO 2010

❖ Etiológia kombinovaného HCC/CCA: vznik z progenitorových (kmeňových) buniek pečene



❖ **Klinické a laboratórne črty kombinovaného HCC/CCA:**

bez pohlavnej predilekcie

mladší pacienti

asociovaný s HBV, HCV alebo cirhózou (menej často ako HCC)

radiologický obraz HCC a CCA

onkomarkery HCC (AFP) alebo CCA (CEA, CA 19-9) alebo obe

❖ Klasifikácia kombinovaného HCC/CC (WHO 2010):

1. klasický typ – úseky „typického“ HCC + úseky „typického“ CCA + prechodné zóny
2. typ s „črtami kmeňových buniek“ – zmes morfológických a imunohistochemických znakov HCC+CCA
 - a) typický podtyp
 - b) intermediárny podtyp
 - c) cholangiolocelulárny podtyp

- morfológický kód: 8180/3

❖ Návrh novej klasifikácie kombinovaného HCC/CCA :

1. kombinovaný HCC/CCA (cHCC-CCA)
2. karcinóm z intermediárny buniek (iCCA)
3. cholangiokarcinóm (CLC)

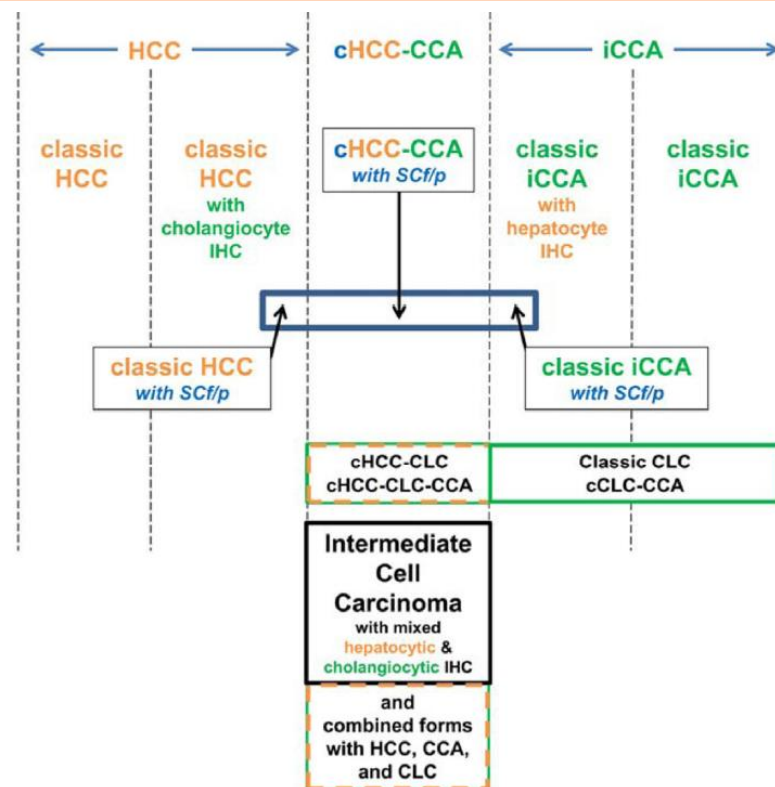
- častá prítomnosť (57%) inej minoritnej komponenty cHCC-CCA alebo HCC alebo CCA
- **diagnóza založená na histomorfologickom obraze nádoru! (H&E)**

 **HHS Public Access**
 Author manuscript
Hepatology. Author manuscript; available in PMC 2019 January 21.

Published in final edited form as:
Hepatology. 2018 July ; 68(1): 113–126. doi:10.1002/hep.29789.

cHCC-CCA: Consensus Terminology for Primary Liver Carcinomas With Both Hepatocytic and Cholangiocytic Differentiation

Elizabeth Brunt¹, Shinichi Aishima², Pierre-Alain Clavien³, Kathryn Fowler⁴, Zachary Goodman⁵, Gregory Gores⁶, Annette Gouw⁷, Alex Kagen⁸, David Klimstra⁹, Mina Komuta¹⁰, Fukuo Kondo¹¹, Rebecca Miksad¹², Masayuki Nakano¹³, Yasuni Nakanuma¹⁴, Irene Ng¹⁵, Valerie Paradis¹⁶, Young Nyun Park¹⁷, Alberto Quaglia¹⁸, Massimo Roncalli¹⁹, Tania Roskams²⁰, Michiie Sakamoto²¹, Romil Saxena²², Christine Sempoux²³, Claude Sirlin²⁴, Ashley Stueck²⁵, Swan Thung²⁶, W.M.S. Tsui²⁷, Xin-Wei Wang²⁸, Aileen Wee²⁹, Hirohisa Yano³⁰, Matthew Yeh³¹, Yoh Zen³², Jessica Zucman-Rossi³³, and Neil Theise³⁴



❖ Morfológia kombinovaného HCC/CCA:

hepatická diferenciácia: trabekulárny, solídny, pseudoglandulárny rastový vzor

polygonálne bunky podobné hepatocytom

veľké jadrá, prominentné jadierka

Malloryho telieska, PAS-K+ globuly, produkcia žlče

biliárna diferenciácia: tubulárny rastový vzor s rôznou mierou dezmozplázie

kubické a cylindrické bunky s vysokým N/C pomerom

produkcia hlienu

cholangiolocelulárna morfológia: anastomozujúce tubuly a pruhy buniek

malé bunky s eozinofilnéu cytoplazmou a ľahkými atypiami

denzná až hyalinizovaná stróma, bez hlienotvorby

intermediárna morfológia: pruhy, trabekuly a abortívne dukty

uniformné okrúhle až oválne bunky s malým množstvom

cytoplazmy (veľkosťou medzi hepatocytmi and „kmeň. bb.“)

okrúhle denzné jadrá, zreteľné jadierka

zreteľná dezmozplázia, bez hlienotvorby

„kmeňové/progenitorové“ črty: malé bunky s minimom cytoplazmy, vysoký N/C pomer

hyperchromatické jadrá

situované na rozhraní tumoru a okolitej fibrózy

❖ **Imunohistochemia kombinovaného HCC/CCA:**

markery hepatoidnej diferenciácie: HepPar1, AFP, glypican3, arginase-1, CK8, CK18,

CAM5.2, kanalikulárna pozitivita pCEA and CD10

markery biliárnej diferenciácie: AE1/AE3, CK7, CK19, MUC 1, MUC2, MUC6, MUC5AC,

EpCAM

markery „kmeňových bb“ pečene: CD117, CD56, CD133, CD34, CK14, EpCAM and CK19

- separátna alebo súčasná expresia markerov HCC alebo CC v rôznej miere a intenzite

len podporný význam pre diagnostiku!!!

(morfologicky typický HCC s markermi CC alebo progenitorových buniek)

(morfologicky typický CC s markermi HCC alebo progenitorových buniek)

(absencia markerov „kmeňových bunie“)

❖ Genetický profil kombinovaného HCC/CCA:

podobný HCC: TERT (80%)

TP53 (80%)

kédy kódujúce bunkový cyklus CCND1, CCNE1, CDKN2A (40%)

mutácie regulátorov tyrozínovej kinázy/Ras/PI3-kinázy (55%)

cholangiolocelulárny karcinóm – osobitná lézia (chromozomálna nestabilita, TGF- β gény)

❖ Prognóza kombinovaného HCC/CCA:

negatívne prognostické znaky: angioinvázia, satelity, veľkosť a multifokalita nádoru

správanie a prognóza nie sú dostatočne objasnené (medzi HCC and CC)

podobná prognóza „klasického“ kombinovaného HCC/CC a HCC/CCA s črtami

„kmeňových buniek“

metastatický rozsev do pľúc a lymfatických uzlín

liečba podobná HCC (vrátane možnosti transplantácie pečene!)

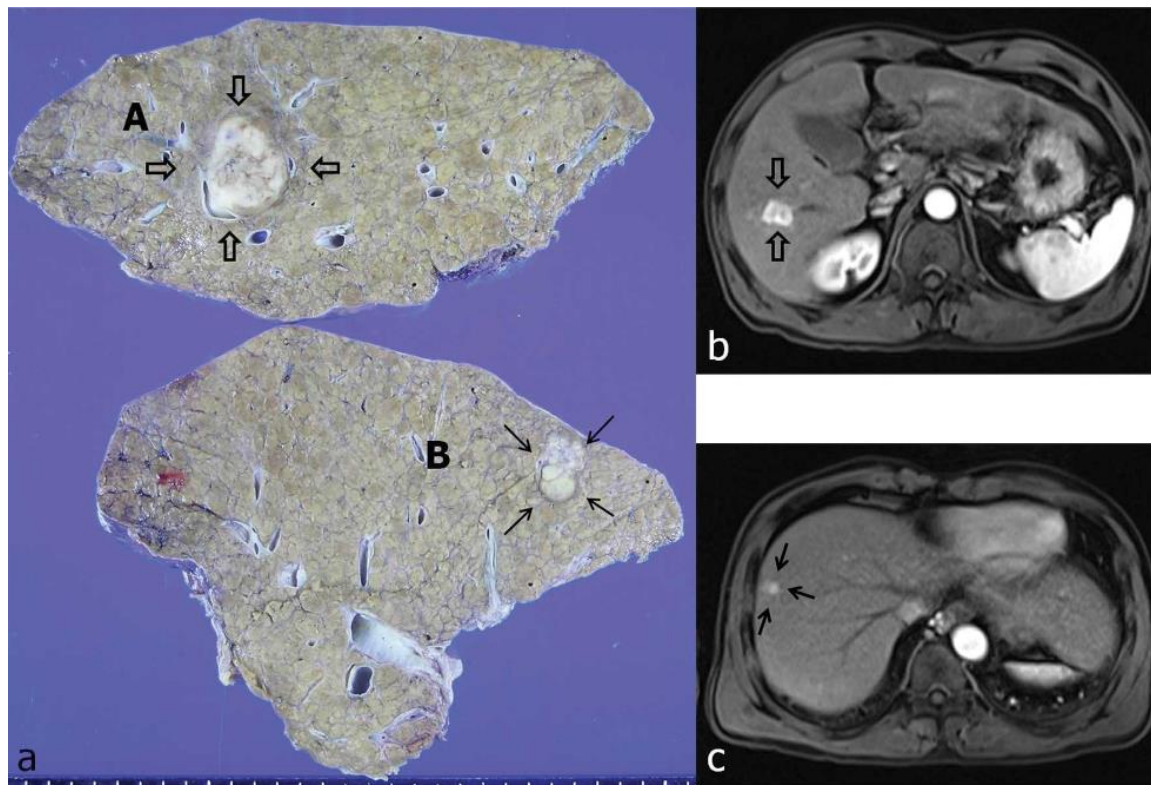
❖ **Diferenciálna diagnóza kombinovaného HCC/CCA:**

súčasná koincidencia multifokálneho HCC a CCA

kolízny HCC a CCA – s alebo bez vzájomného kontaktu

- zreteľné ohraničenie jednotlivých typov tumoru

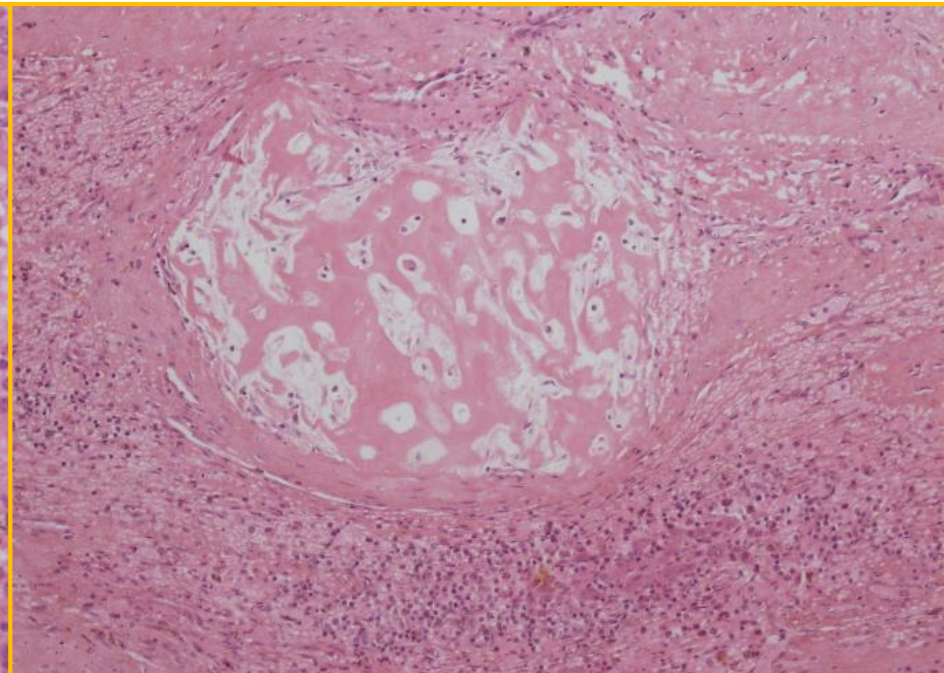
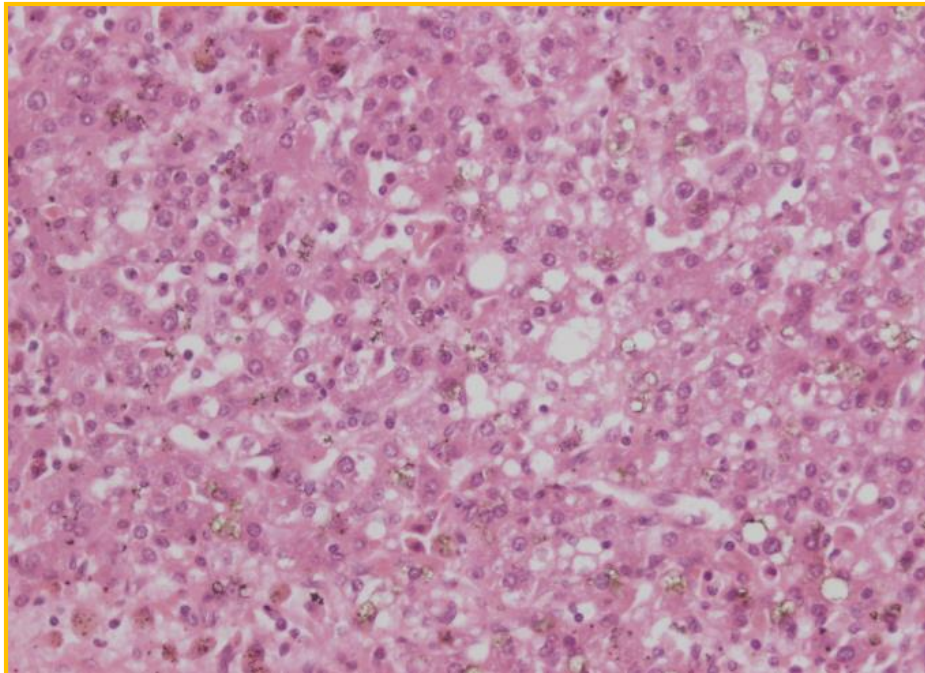
- bez prechodnej morfológie



❖ Diferenciálna diagnóza kombinovaného HCC/CCA:

hepatoblastóm a jeho varianty – výskyt v skorom detstve (<5 yers)

- malé bunky podobné nezrelým (fetálnym) hepatocytom
- extramedulárna hemopoéza
- bez dezmozplastickéj strómy (v čisto epiteloidnom type)
- zrelá aj nezrelá stróma obsahuje hyalizáciu až osteoidnú diferenciáciu (v epitelovo-mezenchymálnom type)
- β -catenin jadrová+, chýbanie bilárnych cytokeratínov

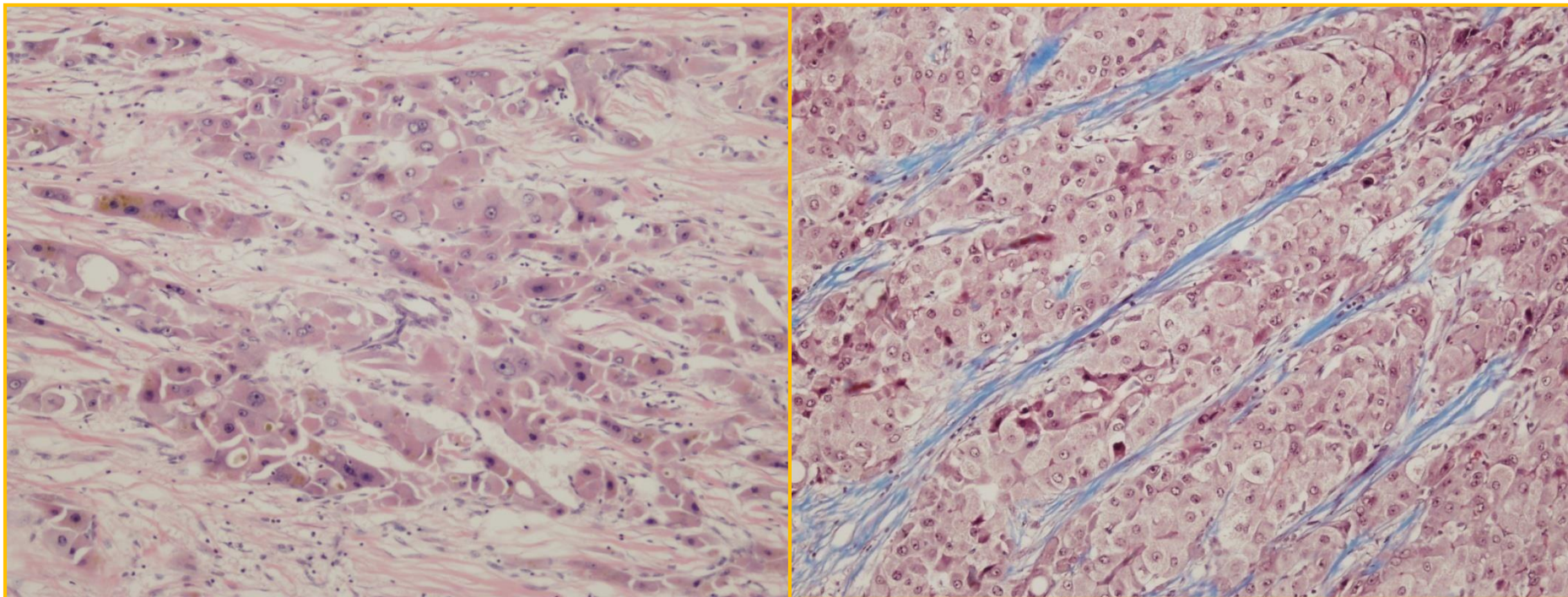


❖ Diferenciálna diagnóza kombinovaného HCC/CCA:

fibrolamelárny variant HCC – väčšie bunky vzhľadu hepatocytov s objemnou,
onkocytárne diferencovanou cytoplazmou

- paralelné usporiadanie fibroznej strómy

- pozor!: expresia bilárnych cytokeratínov aj CD56



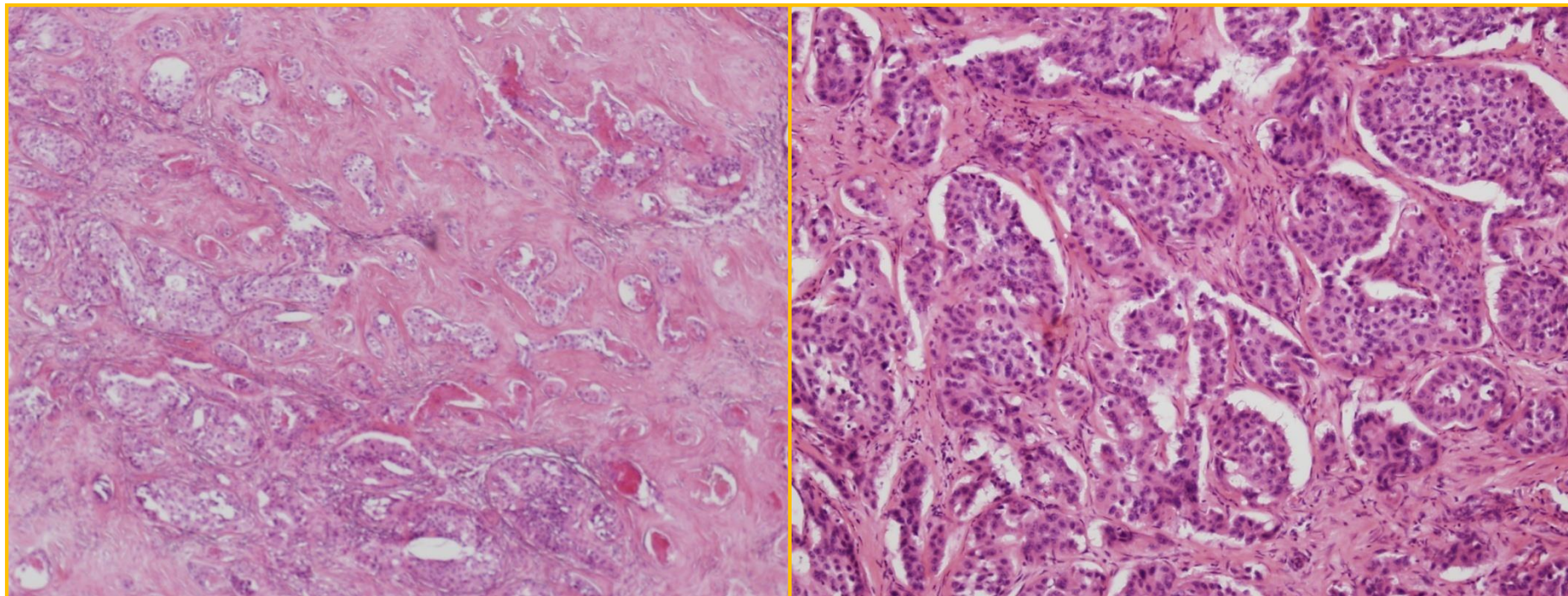
❖ Diferenciálna diagnóza kombinovaného HCC/CCA:

skirhotický (sklerotizujúci) variant HCC - stredne diferencované „hepatoidné“ bunky

- typické črty HCC (zreteľné jadierka, steatóza bb.,

produkcia žlče, „svetlobunková“ morfológia)

- pozor!: expresia biliárnych cytokeratínov



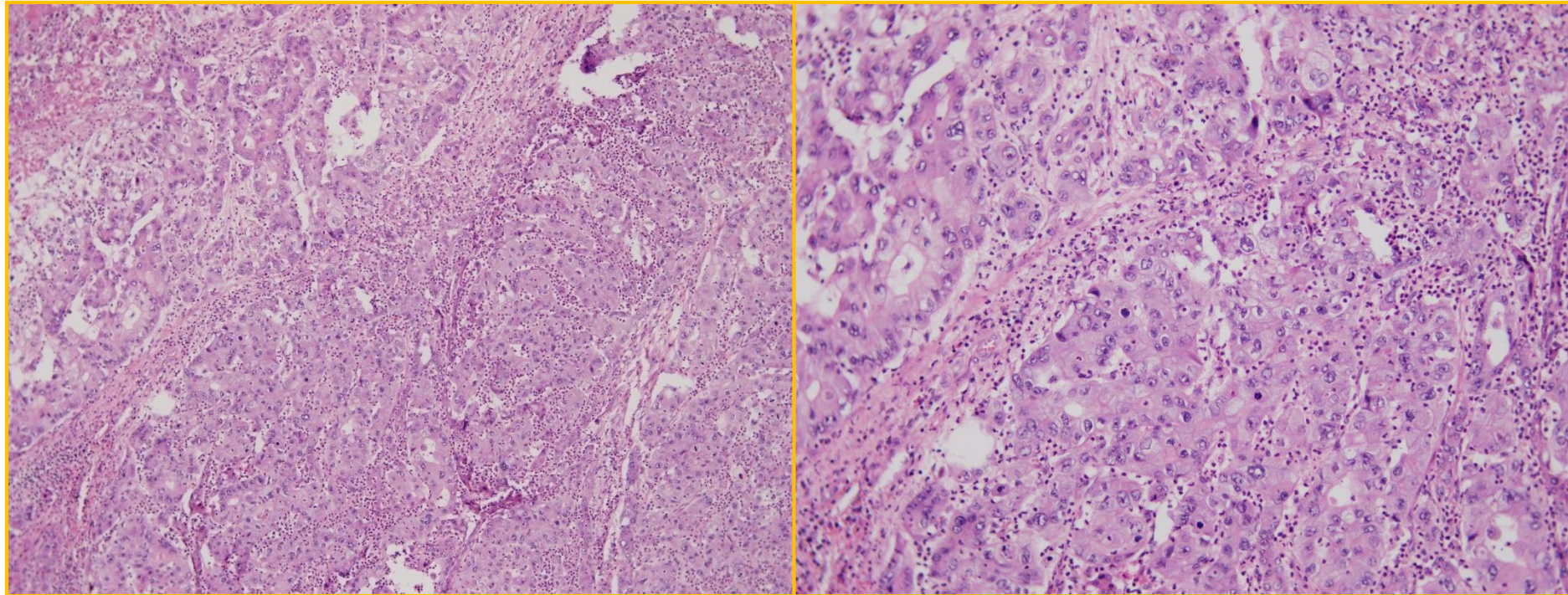
❖ Diferenciálna diagnóza kombinovaného HCC/CCA:

high-grade cholangiocelulárny karcinóm – chýbanie „hepatoidných“ znakov alebo

morfológie „kmeňových“ buniek

- zreteľne pleomorfné bunky

- chýbanie hepatocelulárnych markerov



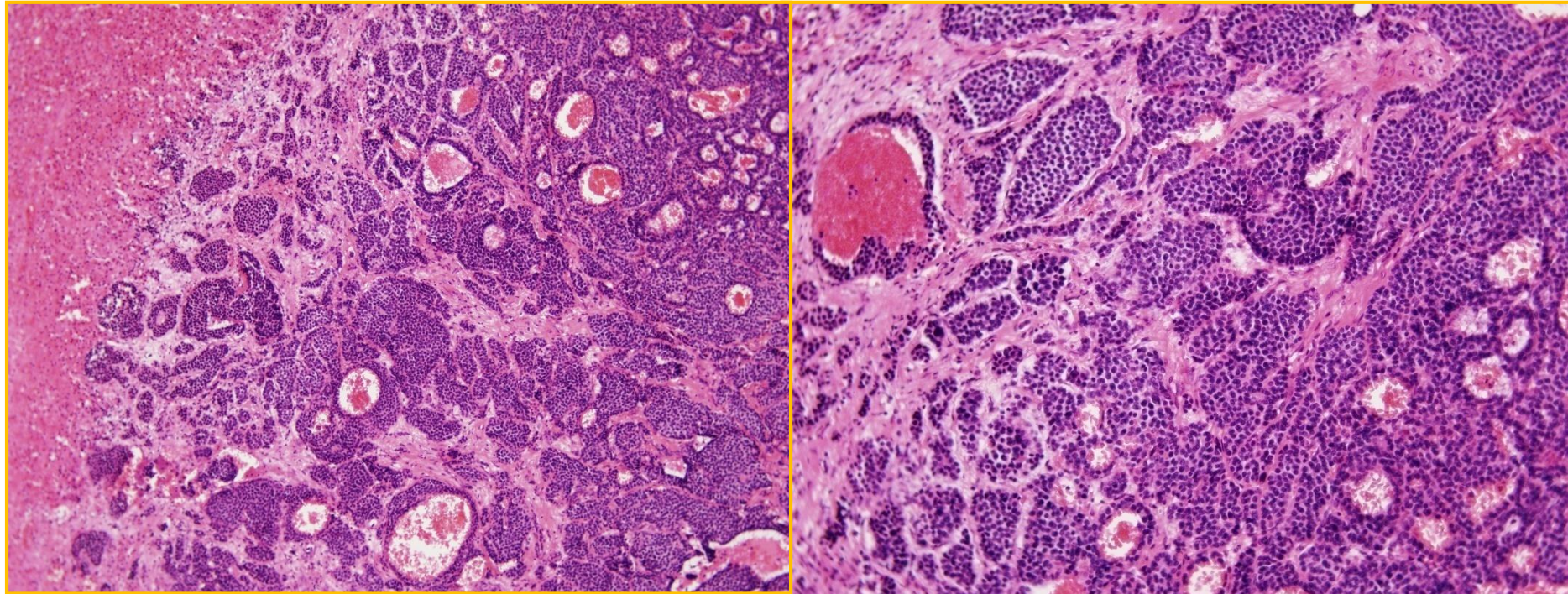
❖ Diferenciálna diagnóza kombinovaného HCC/CCA:

metastázy NEN alebo TU nadobličky – typiké jadrá („salt and pepper“) bez jadriok

- „svetlobunková“ morfológia

- pozitivita chromogranin-A a synaptofyzin

- chýbanie cytokeratínov CK7, CK19 a markerov hepatocelulárnej diferenciácie



❖ **Diferenciálna diagóza kombinovaného HCC/CCA:**

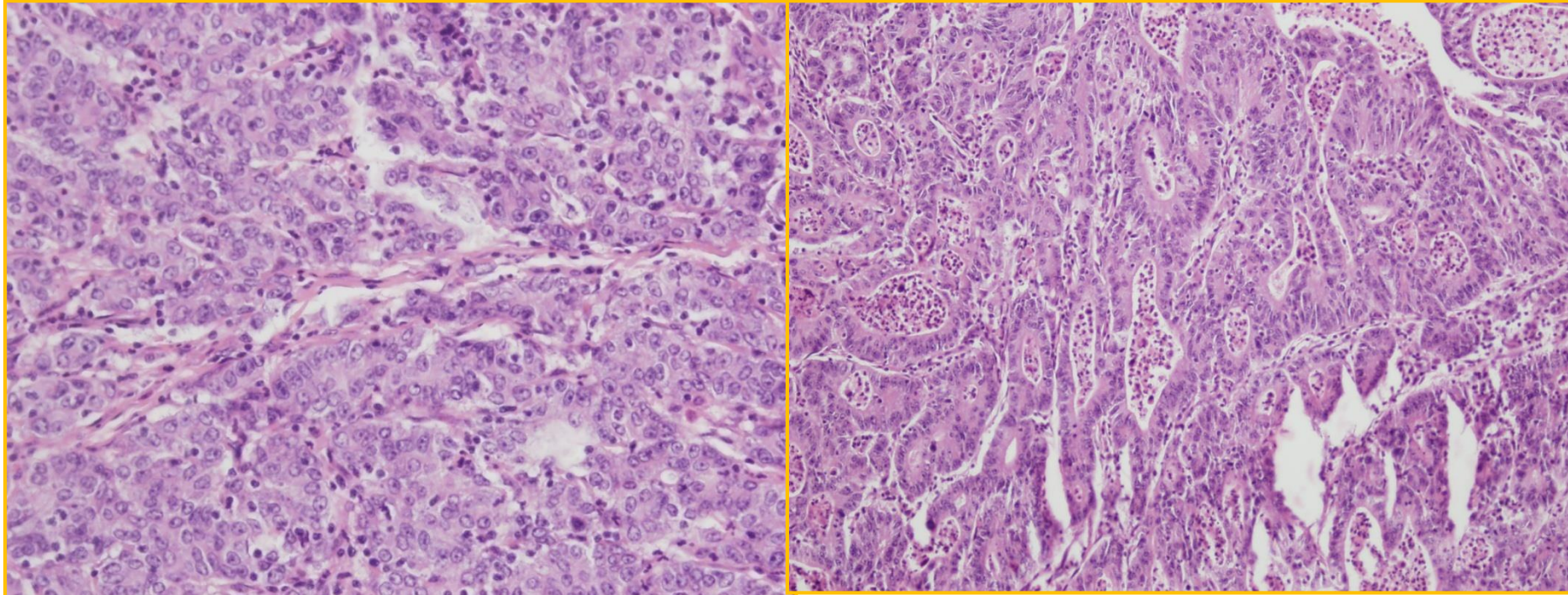
MTS „hepatoid differencovaných“ adenokarcinómov (žalúdok, pankreas, žlčník)

- **ťažká!**

- **chýbanie charakteristických „hepatoidných“ znakov: PAS-K+ globule, produkcia žlče**

- **„high-grade“ morfológia nádorových buniek**

- **klinické údaje a výsledky zobrazovacích vyšetrení**



❖ Duktulárna reakcia pečene:

Definícia - reaktívna proliferácia malých žľčovodov spôsobená poškodením pečene

Etiológia – ochorenia žľčovodov (PBC, PSC, atrézie žľčovodov), cholestáza, hepatitídy, ...

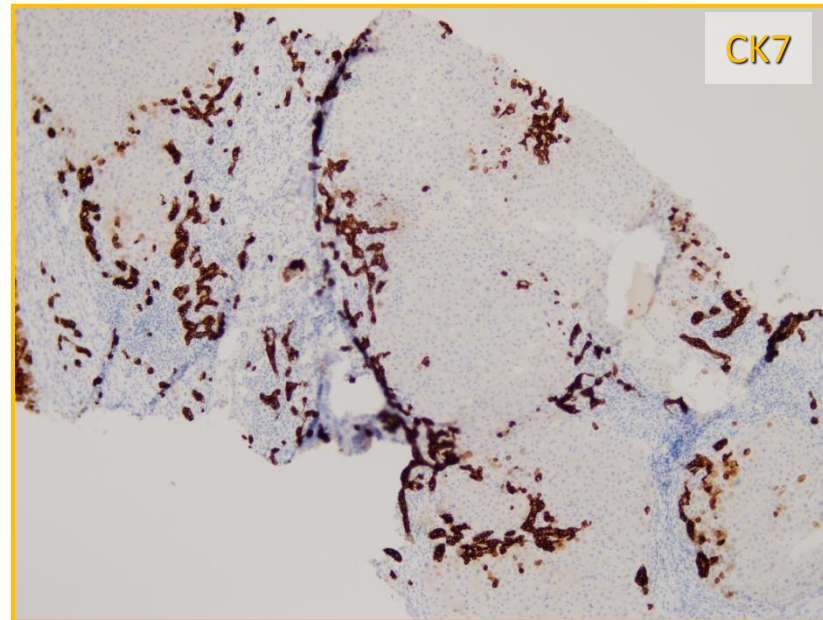
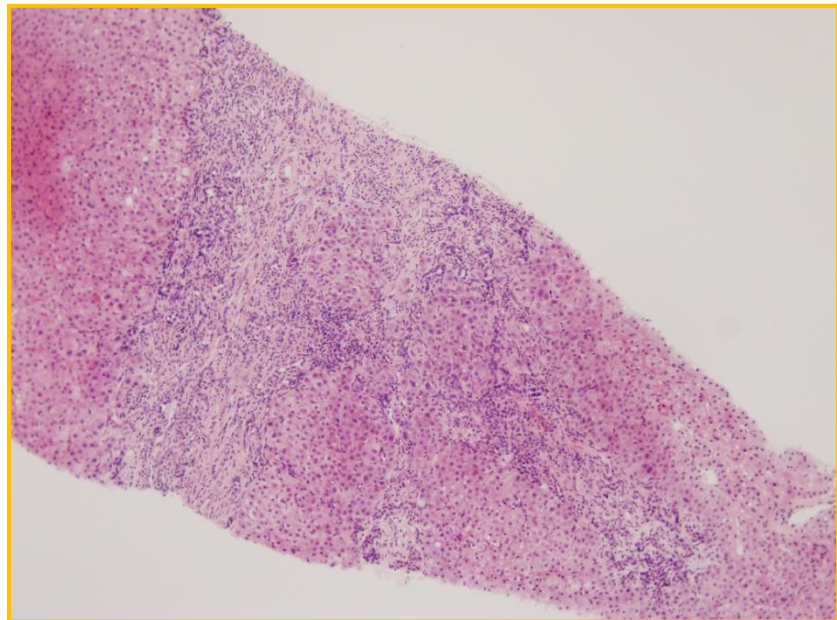
Morfológia – proliferácia prevažne malých žľčovodov z kmeňových buniek pečene

- uniformné kubické epitelové bunky, bez atypií, bez mitóz

- sprievodná mezenchymálna reakcia (stromálne bb., fibróza, zápal)

Imunohistochemia – biliárny fenotyp: CK7+, CK19+, CK20-

- DPC4+, CD56+, CEA monoklon.-, p53-, ojedinele fokálne CK17

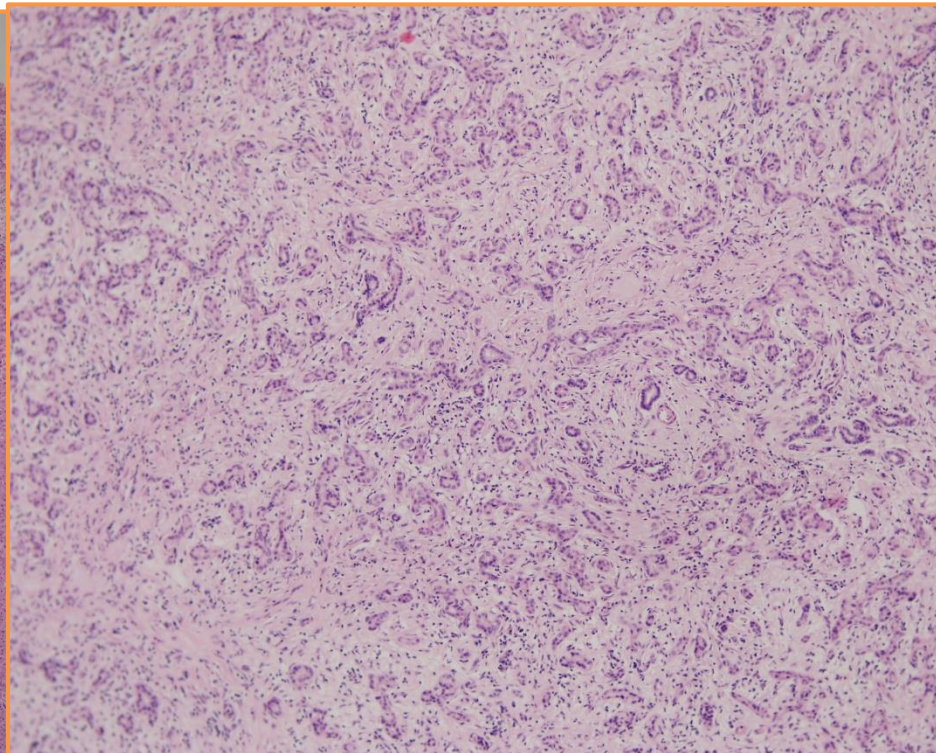
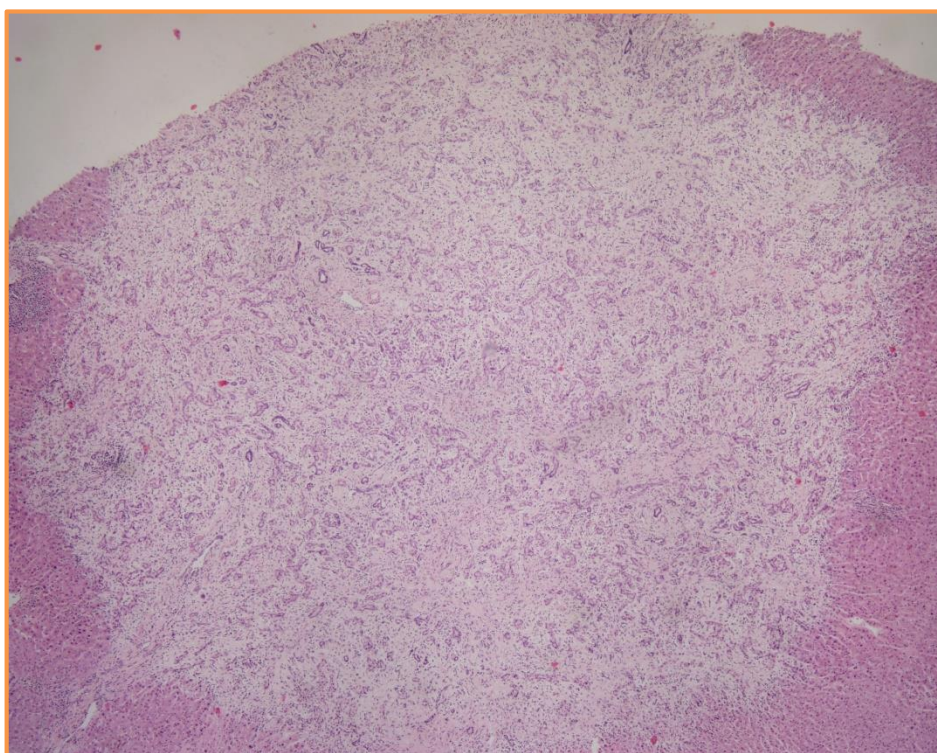


❖ Diferenciálna diagnostika duktulárnej reakcie pečene:

(problematická najmä v punkčnej biopsii)

Biliárny adenóm – subkapsulárna, dobre ohraničená ložisková lézia

- malé, nepravidelné dukty z kubických buniek bez atypií
- stróma bez sprievodného zápalu
- na okrajoch zvyšky portálnych polí



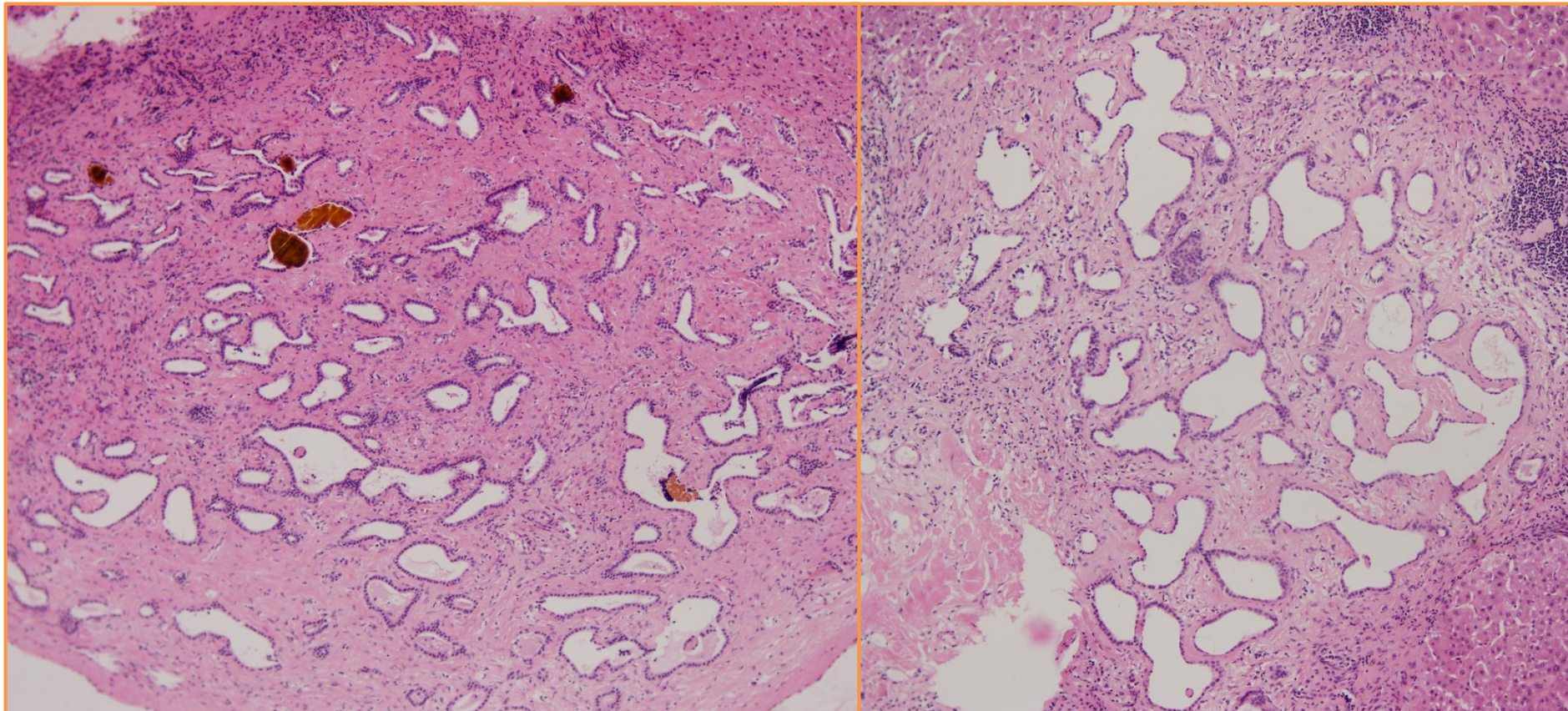
❖ Diferenciálna diagnostika duktulárnej reakcie pečene:

(problematická najmä v punkčnej biopsii)

Biliárny hamartóm - ložisková lézia

- nepravidelné, väčšie až cysticky dilatované žľčovody

- intraluminálne depozity žlče

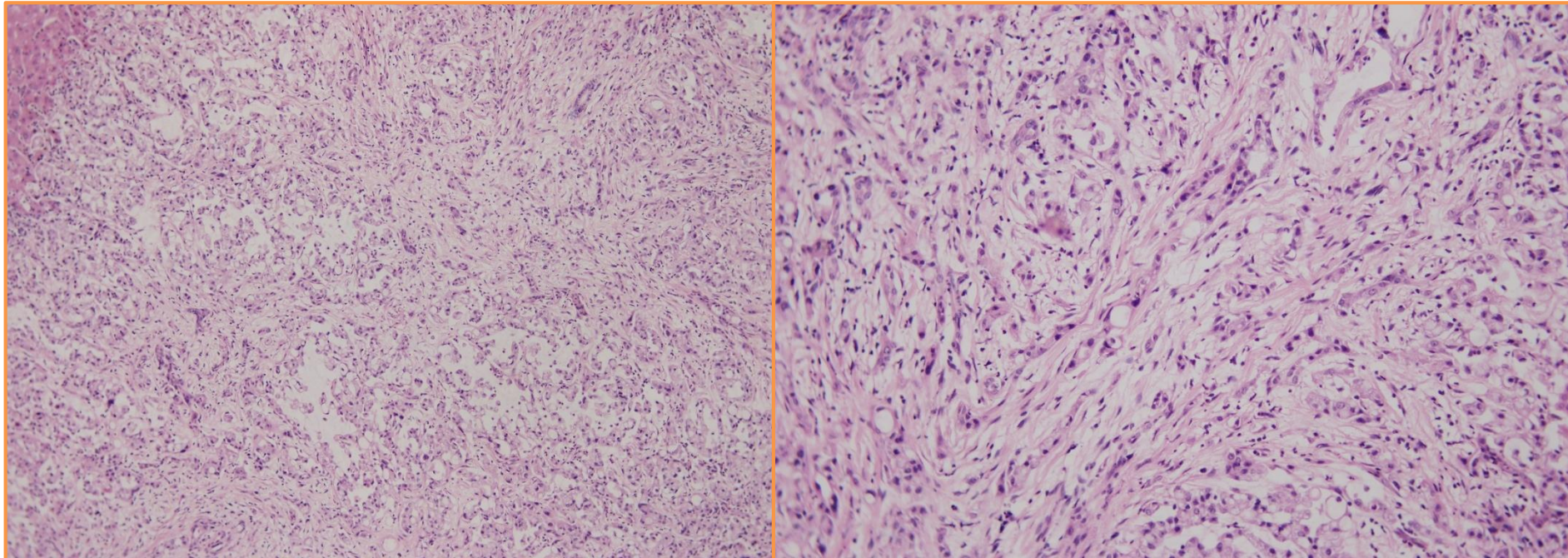


❖ Diferenciálna diagnostika duktulárnej reakcie pečene:

(problematická najmä v punkčnej biopsii)

Cholangiocelulárny karcinóm / MTS adenokarcinómu (duktálny Ca pankreasu)

- variabilná veľkosť nádorových žliaz
- zreteľné cytologické atypie + mitózy
- sprievodná dezmozplastická stróma s/bez zápalu
- IHC: DPC4-, p53+, CEA monoklonál+, Mesothelin+, B72.3+



Ďakujem za pozornosť

Tu sme my! (ÚPA)

