

Leber

Erforderliche allgemeine Informationen

- Patientenidentifikation (Name, Identifikationsnummer, Geburtsdatum, Geschlecht)
- Überweisender Arzt
- Datum der Entnahme
- Krankengeschichte:
 - persönliche und Familien-Anamnese,*
 - frühere Operationen,*
 - Lebererkrankungen und / oder nicht mit der Leber im Zusammenhang stehende Erkrankungen, Zirrhose, etc...*
 - Medikamente,*
- Resultate bildgebender Verfahren
- Relevante biologische Angaben (zum Beispiel Leberenzyme, Viren, Antikörper, Alpha-Fetoprotein-Spiegel)
- Klinische Hypothese und Fragestellungen

Leberbiopsien

1. Zusätzlich benötigte Angaben

- Art der Probenentnahme:
- Feinnadelbiopsie: perkutane, transjuguläre oder chirurgische Biopsie
- Art der Biopsie (Tumor-Leber +/- non Tumor-Leber, medizinische Fragestellung)

Im Allgemeinen sollten Biopsien vollständig mikroskopisch untersucht werden. Wenn es genug Material gibt, und die Diagnose nicht gefährdet ist, können einige Proben für weitere Analysen aufbewahrt werden. Bei chirurgischen Biopsien sollte die Schnittführung senkrecht zur Kapsel durchgeführt werden.

2. Makroskopie

- Gewebeproben
 - Art des Materials, fixiert oder frisch
 - Art der Fixation
 - Größe, Beschreibung
 - bei chirurgischen Resektaten: Orientierung

3. Mikroskopie

- H&E und Spezialfärbungen
 - Trichrom-Färbung (z.B. Masson's Trichrom, CAB) und/oder Sirius-Rot
 - PAS-Diastase, Berliner Blau
 - Retikulin-Färbung

- Wenn nötig: Orcein und/oder Rhodamin
 - Immunhistochemie :
 - Medizinische Fragestellung:
 - wenn nötig: CK7 und CK19, α 1-Antitrypsin, Viren etc...
 - Tumor-Fragestellung:
 - Hepatozelluläres Karzinom (HCC):
 - Zur Beurteilung der Dignität: CD34, Glutamin-Synthetase, Glypican-3, HSP-70 (wenn verfügbar)
 - Bei schwieriger Differentialdiagnose zu regenerativen oder dysplastischen Knoten empfiehlt sich eine Zweitbeurteilung in einem Zentrum mit Leberexpertise
 - CK19 wird in einigen Zentren auf Nachfrage seitens der Klinik zur Prognoseeinschätzung durchgeführt
 - Zur Beurteilung der Leber-Herkunft: Arginase 1, HepPar1, polyclonales CEA, CD10, Albumin mRNA (wenn verfügbar)
 - Cholangiokarzinom (CC): CK7, CK19, CK20
 - Kombiniertes HCC-CC: diese Diagnose soll nur gestellt werden, wenn beide Anteile offensichtlich in der HE-Färbung nachweisbar sind
 - Das Konzept des „HCC/CC with stem cell features“ wird derzeit ausgearbeitet (kommende WHO Klassifikation bleibt abzuwarten)
 - Hepatozelluläres Adenom (HCA): Subtypisierung ist obligatorisch, um den β -Catenin-Subtyp zu erkennen, der ein höheres Malignitäts-Risiko hat. Eine Zweitbeurteilung in einem Zentrum mit Leberexpertise, in dem die Antikörper verfügbar sind, wird empfohlen.
 - LFABP (negative Färbung): HNF1- α -inaktiviertes HCA
 - GS and β -Catenin: β -Catenin -aktiviertes HCA
 - CRP und SAA: inflammatorisches HCA
 - Eine Zweitbeurteilung könnte auch für die Differentialdiagnose einer FNH nützlich sein
 - Metastasen
 - Allgemeine Marker: epithelial etc.
 - Generelle Marker: GI, Brust, etc.
- Elektronenmikroskopie (in bestimmten Fällen)

4. Befundbericht

Medizinische Fragestellung

Systematische und standardisierte Beschreibung der beobachteten Veränderungen betreffend:

Portalfelder

Läppchen

Zentralvenen

Ergebnisse der Spezialfärbungen

Kurzgefasste, präzise Diagnose

Kommentar

Tumor-Leber (+/- nicht-tumoröse Leber)

Beschreibung des Tumors, der Spezialfärbungen und der Immunhistochemie

Falls vorhanden: Systematische und standardisierte Beschreibung der beobachteten Veränderungen betreffend der nicht-tumorösen Leber

Portalfelder

Läppchen

Zentralvenen

Ergebnisse der Spezialfärbungen

Kurzgefasste, präzise Diagnose (Tumor und nicht-tumoröse Leber)

Kommentar

Leber-Feinnadelpunktion

Kleine Gewebeproben von fokalen Leberläsionen können auch durch **Feinnadel-Aspirations- Biopsie / Zytologie (FNAB/C)**, gesteuert durch bildgebende Verfahren, abgeklärt werden.

- Metastatische Läsionen, das intrahepatische Cholangiokarzinom (iCCC) und das hepatozelluläre Karzinom (HCC) können zuverlässig diagnostiziert werden, vorausgesetzt es sind sichergestellt : (i) Eine optimale Handhabung des Materials durch ein spezialisiertes Team von Ultraschall-Endoskopikern/innen und Zytopathologinnen/en, (ii) ein kombinierter zyto-histologischer Ansatz mit Verfügbarkeit von Gewebelöcken und Zugang zur Immunhistochemie und eine (ii) klinisch-pathologische Korrelation.
- Die Differentialdiagnose zwischen dysplastischen Knoten und gut differenziertem HCC auf einem zirrhotischen Hintergrund oder zwischen einem gut differenziertem HCC und einem HCA mit atypischen Merkmalen in der normalen Leber oder die Differentialdiagnose gutartiger hepatozellulärer Knoten ist jeweils schwieriger als an der klassischen perkutanen oder transjugulären Biopsie.
- Eine zytologische Abklärung ist sehr nützlich für die Untersuchung perihilarer Lymphknoten, was zum Staging des Tumors vor einer Entscheidung zur Chirurgie beiträgt.

Dank dem Einsatz **endobiliärer Bürsten** zur Abklärung der biliären Mukosa während der endoskopischen retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP) kommt der Zytologie eine Rolle bei der Diagnose von hilaren und extrahepatischen bösartigen Strikturen zu. Die Spezifität ist in dieser Konstellation gut, aber die Sensitivität ist gering. Die Aspiration der Galleflüssigkeit vor und nach dem Einsatz der Bürsten erhöhte die Sensitivität deutlich (von 60 auf 80%).

Leberresektion**1. Zusätzliche Angaben erforderlich**

- Art der Gewebeprobe
Tumor-Ektomie, Wedge-Resektat,
Segment-Resektat,

partielle Hepatektomie (links oder rechts, erweitert)
Transplantation (Explantat)

- Lokalisationsangabe (linker/rechter Lappen, Segmente)

2. Makroskopie

- Gewebeprobe
 - Art des Materials, fixiert oder frisch
 - Gewicht, Grösse (dreidimensional), Beschreibung der Oberfläche und Präparatränder
 - Orientierung der Gewebeprobe, medizinische relevante Beobachtungen während der Operation
- Fotodokumentation
- Lebertumor(en) (einschliesslich Lebermetastasen):
 - Identifikation der Präparatränder, der grossen Gefässe und der Schnittfläche, dabei auf Gefässinfiltration achten
 - Tuschemarkierung der Präparatränder
 - Schneiden in parallelen Scheiben von 1 cm (Breite), entsprechend der Schnittführung des CT
- Tumoren der Gallenwege:
 - Die Identifizierung der Absetzränder der Gallenwege und der grossen Gefässe (ggf. gemeinsam mit Chirurg(in)) und Aufnahme der Schnittflächen, dabei auf Gefässinfiltration achten
 - Palpation der Gallenwege auf der Suche nach indurierten Herden
 - Längsöffnung der grossen Gallengänge
 - Genauere Lokalisation: intrahepatische, perihiläre oder distale extrahepatic
 - Systematisches senkrechtes Schneiden der Gallengänge
 - Suche von Hiluslymphknoten
- Beschreibung des Tumors
 - Anzahl der Tumoren, Lokalisierung, Grösse
 - Präparatränder (glatt oder unscharf)
 - Beschreibung (hämorrhagische Herde, Nekrosen, Galle, zentrale Narbe)
 - Beziehung zu benachbarten Geweben / Organen
 - Gefässinvasion
 - Beziehung zu Präparaträndern (genauer Abstand in Millimetern)
- Beschreibung des benachbarten Parenchyms
 - Zirrhose
 - Atrophie
 - Cholestase
 - Pfortaderthrombose
 - Embolisation
 - Anderes
- Lymphknoten (Anzahl, Lokalisation, wenn möglich)

3. Probenahme

- Tumorläsion
 - Vier oder mehr Blöcke (mindestens einen / cm), nach Grösse und Ausdehnung, alle Bereiche, die makroskopisch anders aussehen müssen enthalten sein und untersucht werden
 - Wenn mehrere Knoten vorhanden sind, Sampling von bis zu 5 Knoten
 - Im Falle von Metastasen, mindestens ein vollständiger Schnitt der gesamten Oberfläche der Läsion, um den Tumorregressionsgrad zu beurteilen
- Einbeziehung anderer Läsionen (z.B. Regenerative oder dysplastische Knoten, ...)
- Präparatränder
 - Die Auswertung der Präparatränder eines chirurgischen Präparats hängt von der chirurgischen Technik und dem Ausmass der Resektion ab. Es wird empfohlen, mit der/dem Chirurgen/en die kritischen Bereiche an den Rändern zu diskutieren und sie histologisch zu untersuchen.
 - Bei Teilhepatektomiepräparaten sind die Präparatränder oft gross und nicht vollständig aufgearbeitet werden. In diesem Fall sollen makroskopisch positive Präparatränder für die Bestätigung und Dokumentation histologisch untersucht werden.
 - Wenn die Präparatränder makroskopisch tumorfrei sind, wird empfohlen, die dem Tumor nächstgelegenen Bereiche abzutasten.
 - Bei Cholangiokarzinomen wird empfohlen, die Präparatränder der Gallenwege zu untersuchen, um Bereiche von Dysplasie oder Carcinoma in situ zu identifizieren.
 - In jedem Fall muss die dem Tumor oder den tumorartigen Knoten nächstgelegene Fläche der Präparatränder dokumentiert werden.
- Tumorfernes Leberparenchym
 - Untersuchung und Probenentnahme tumornahen und tumorfernen Parenchyms
 - Probenentnahme der Gallenblase (falls vorhanden): ein Schnitt
 - Die Lymphknoten (falls vorhanden): gesamthaft einbetten

4. Mikroskopie

- Falls nötig: Spezialfärbungen und Immunhistochemie
- Elektronenmikroskopie (in bestimmten Fällen)

5. Befundbericht

- Histologischer Typ gemäss der WHO 2010 Klassifikation
- (Histologisches) Grading
 - HCC Grading: nach Edmondson und Steiner und WHO 2010 System
 - CC Grading: bisher ist kein histologisches Grading etabliert, Empfehlung gemäss WHO 2010: gut (well-), mässig (moderately-) und gering (poorly-differentiated) Karzinome in Abhängigkeit von der Drüsenbildung (> 95% / 50%-95% / <50%) und Grad der architekturellen und zytologischen Atypien
- Wachstumstypen: trabekulär, tubulär, solide (für HCC); Tumor-bildenden (*mass-forming*) oder periduktal sowie genaue Lokalisierung (für CC)
- Anzahl und Lokalisierung der Tumorknoten

- Vaskuläre und/oder lympho-vaskuläre Invasion
- Regressionsmerkmale von Metastasen und Scoring des Tumorregressionsgrads (TRG)
- Spezialfärbungen und Ergebnisse der IHC
- Präparatränder
- Loco-regionäre Lymphknoten (Gesamtzahl, Anzahl der LK-Metastasen)
- Nicht-tumorales Leberparenchym, einschliesslich der Veränderungen durch Chemotherapie-bedingte Toxizität bei Metastasen, vor allem noduläre regenerative Hyperplasie (NRH, Retikulin-Färbung erforderlich)
- Metastasen in anderen Strukturen oder Organen
- Genaue Diagnose
- Kommentar

Referenzen

Bioulac-Sage et al. "Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma". In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press; 2010: 198-204

Burnett AS, Calvert TJ, Chokshi RJ. Sensitivity of endoscopic retrograde cholangiopancreatography standard cytology: 10-y review of the literature. J Surg Res. 2013;184:304-11

Di Tommaso L, et al. Diagnostic value of HSP70, glypican 3, and glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. Hepatology, 45: 725-34, 2007

Edmondson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48900 necropsies. Cancer, 7: 462-503, 1954

Ferrel LD. Benign and malignant tumors of the liver. In: Odze RD, Goldblum JR, eds. Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009:1291–1325

Fior-Gozlan M, Giovannini D, Rabeyrin M, Mc Leer-Florin A, Laverrière MH, Bichard P. Monocentric study of bile aspiration associated with biliary brushing performed during endoscopic retrograde cholangiopancreatography in 239 patients with symptomatic biliary stricture. Cancer Cytopathol. 2016;124:330-9

Guzman G, Cheifec G. „Tumors of the Digestive System“ in „ Cancer Grading Manual“ Edited by Damjanov I and Fan F, Springer, 2007, New York, USA

Nakanuma Y, et al. "Intrahepatic cholangiocarcinome". In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press; 2010: 217–224

Rosai J. „Guidelines for handling of most common and important surgical specimens“, Appendix E, in „Rosai and Ackerman’s Surgical Pathology“ Edited by Rosai. JMosby, 2004, Edinburgh, UK

Rubbia-Brandt L et al. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. *Ann Oncol*, 18: 299-304, 2007

Rubbia-Brandt L et al. Sinusoidal obstruction syndrome and nodular regenerative hyperplasia are frequent oxaliplatin-associated liver lesions and partially prevented by bevacizumab in patients with hepatic colorectal metastasis. *Histopathology*, 56: 430-439, 2010

Ruby SG, for the Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma, including intrahepatic bile ducts. *Arch Pathol Lab Med*, 124: 41-45, 2000

Theise et al. “Hepatocellular carcinoma”. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. Lyon: IARC Press; 2010: 205–216

Wee A Fine needle aspiration biopsy of hepatocellular carcinoma and hepatocellular nodular lesions: role, controversies and approach to diagnosis. *Cytopathology* 22 287-305; 2011

Rubbia-Brandt Laura, Sempoux Christine, Terracciano Luigi, Weber Achim

Okt 2016