Redaktion

C. Röcken, Kiel
T. Rüdiger, Karlsruhe

CrossMark

Online teilnehmen

3 Punkte sammeln auf CME.SpringerMedizin.de

Teilnahmemöglichkeiten

Die Teilnahme an diesem zertifizierten Kurs ist für 12 Monate auf CME.SpringerMedizin.de möglich. Den genauen Teilnahmeschluss erfahren Sie dort.

Teilnehmen können Sie:

- als Abonnent dieser Fachzeitschrift,
- als e.Med-Abonnent.

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist zertifiziert von der Ärztekammer Nordrhein gemäß Kategorie D und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig. Es werden 3 Punkte vergeben.

Anerkennung in Österreich

Gemäß Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die auf CME.SpringerMedizin.de erworbenen Fortbildungspunkte von der Österreichischen Ärztekammer 1:1 als fachspezifische Fortbildung angerechnet (§26(3) DFP Richtlinie).

Kontakt

Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

H.-P. Fischer¹ · D. Goltz²

¹ Institut für Pathologie, Universität Bonn, Bonn, Deutschland

² Pathologisches Institut Koblenz, Koblenz, Deutschland

Hepatozelluläre Karzinome und leberzellähnliche Tumoren

Zusammenfassung

Die hochauflösende radiologische Schnittbildtechnik führt dazu, dass auch kleine, hochdifferenzierte hepatozelluläre Tumoren zur leberbiopsischen Diagnostik gelangen. In Leberzirrhosen sind regeneratorsche und dysplastische Knoten gegenüber einem hepatozellulären Karzinom abzugrenzen. In nichtzirrhotischem Lebergewebe besteht die Differenzialdiagnose zum hepatozellulären Adenom, regeneratorschen Knoten, leberzellähnlichen lebereigenen Tumoren sowie zu Lebermetastasen. Die Diagnostik umfasst die Matrixanalyse des tumortragenden Lebergewebes, die histologische Strukturanalyse von Zytomorphologie, Trabekel- und Gefäßbettarchitektur, die immunhistochemische Prüfung einer hepatozellulären Differenzierung und die Typisierung leberzellähnlicher Fremdzellen. Molekularpathologische Untersuchungen können die Dignitätseinschätzung untermauern. Die vorliegende Übersicht liefert einen Leitfaden zur Diagnose hepatozellulärer Karzinome und leberzellähnlicher Tumoren auch an kleinen Biopsien.

Schlüsselwörter

Leberneoplasien · Biopsie · Differenzialdiagnose · Immunhistochemie · Molekularpathologie

Dynamische bildgebende Verfahren erlauben in Zirrhosen mit hinreichender Sicherheit das Erkennen eines HCC

Mehr als 2 cm messende, die bildgebenden Kriterien erfüllende Tumoren in Zirrhosen benötigen keine histologische Sicherung

Lernziele

Nach der Lektüre dieses Beitrags ...

- haben Sie einen Algorithmus zur leberbiptischen Diagnostik von hepatozellulären Karzinomen (HCC) und leberzellähnlichen Tumoren im Kontext mit klinischen und bildgebenden Befunden zur Hand;
- kennen Sie die Vorläuferläsionen des HCC;
- sind Sie über die Morphologie des frühen, des klassischen und der speziellen Formen des HCC orientiert;
- sind Sie in der Lage, immunhistochemische Zusatzfärbungen als Markerpanel in der Dignitätsbeurteilung hepatozellulärer Tumoren zu nutzen;
- sind Sie über zusätzliche molekularpathologische Untersuchungen zur Dignitätsbestimmung einer hepatozellulären Herdläsion orientiert;
- wissen Sie, immunhistochemische Zusatzfärbungen als Marker einer hepatozellulären Differenzierung einzusetzen;
- kennen Sie das differenzialdiagnostische Spektrum leberzellähnlicher Tumoren.

Hintergrund

Etwa 80 % der HCC entstehen in Leberzirrhosen. Zirrhoseassoziierten HCC geht eine chronische Leber Grunderkrankung, wie Hepatitis B und C sowie die chronische alkoholische Lebererkrankung, oder eine Stoffwechselerkrankung, wie Hämochromatose und α_1 -Antitrypsin-Mangel, und schließlich zunehmend die nichtalkoholische Fettlebererkrankung voraus. Auch für HCC in nichtzirrhotischem Lebergewebe gelten die genannten Risikofaktoren. Damit kommt den „Umfeldbefunden“ aus klinischem Hintergrund und Beschaffenheit des tumortragenden Lebergewebes (sog. **Matrixdiagnose**) eine wichtige Bedeutung bei der biptischen Bewertung des Tumorherds zu. Dynamische bildgebende Verfahren, wie kontrastmittelgestützte Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT) und „contrast enhanced ultrasound“ (CEUS), erlauben es, in Zirrhosen mit hinreichender Sicherheit HCC mit charakteristischem Perfusionsverhalten zu erkennen. Die meisten HCC zeigen in dynamischen bildgebenden Verfahren eine früharterielle Anreicherung des Herds gefolgt von einem „wash-out“ in der portalvenösen und/oder parenchymatösen Phase [1, 2]. Mehr als 2 cm messende Tumoren in Zirrhosen, die in 2 bildgebenden Verfahren (kontrastmittelgestützte MRT oder CT oder CEUS) diese bildgebenden Kriterien erfüllen, benötigen nach der deutschen und europäischen Leitlinie zur Diagnose und Therapie des HCC [3, 4] keine zusätzliche histologische Sicherung. Die **Biopsiediagnostik** betrifft somit insbesondere Tumoren >2 cm mit nichteindeutiger Bildgebung, kleine Herde mit einem Durchmesser von 1–2 cm bei einer Spezifität und Sensitivität von >90 % und Tumoren in nichtzirrhotischem

Hepatocellular carcinomas and their mimics

Abstract

High resolution cross-sectional imaging techniques means that even small, well-differentiated hepatocellular tumors can also be diagnosed with biopsy. In cirrhotic liver tissue, macroregenerative and dysplastic nodules must be discriminated from hepatocellular cancer (HCC). In non-cirrhotic liver tissue the differential diagnosis includes hepatocellular adenoma, macroregenerative nodules, fibrolamellar carcinoma, as well as primary tumors and metastases. The diagnostic procedure includes matrix diagnosis of the tumor-bearing liver tissue, cyto- and histomorphologic analysis including capillarization of vascular bed, and adapted immunohistological testing with antibodies which underline possible malignancy or hepatocellular differentiation. A flow chart for the diagnosis of hepatocellular carcinomas and their mimics on liver biopsies is presented.

Keywords

Liver neoplasms · Biopsy · Differential diagnosis · Immunohistochemistry · Molecular pathology

Abb. 1 ▲ Hepatozelluläres Karzinom (HCC) mit Cholestase und portovenöser Angioinvasion in der Tumorkapsel (a), hellzelliger dysplastischer Fokus im Tumorumfeld (c) mit erhöhter Zelldichte und CD34-negativem sinusoidalem Gefäßbett (b)

Lebergewebe. Die Abgrenzung hochdifferenzierter HCC gegenüber allen Subtypen der insgesamt seltenen hepatozellulären Adenome (HCA; [5, 6]) wie auch der fokalen nodulären Hyperplasie wurde in einem CME-Beitrag bereits ausführlich von den Autoren dargestellt [6]. Eine weitere **Differenzialdiagnose** gerade in Nichtzirrhosen ist die Abgrenzung und Einordnung leberzell-ähnlicher, nichthepatozellulärer Tumoren. Im Folgenden wird ein Leitfaden für die Diagnose hepatischer und leberzellähnlicher Herdläsionen an Leberstanziopsien vorgestellt.

Vorläuferläsionen

Entsprechend dem Modell einer schrittweisen Hepatokarzinogenese werden dysplastische Foci, dysplastische Knoten, kleine hepatozelluläre Karzinome, hierunter frühe und progrediente HCC unterschieden [7].

Dysplastische Foci sind mikroskopisch kleine (<1 mm) expansive Parenchymareale mit zytologischen Zeichen einer hepatozellulären Dysplasie. „Small cell changes“ (früher: kleinzellige Dysplasien) mit verschobener Kern-Plasma-Relation sind Indikatorläsionen der Hepatokarzinogenese. „Large cell changes“ (früher: großzellige Dysplasien) mit normaler Kern-Plasma-Relation werden in Zirrhosen bei chronischer Hepatitis B und C als Risikofaktor der Hepatokarzinogenese angesehen. Zytologische Auffälligkeiten „klonal“ expansiver Herde können eine homogene Klarzelligkeit (■ **Abb. 1**), Eosinophilie, fehlende Eisenspeicherung im siderotischen Restlebergewebe, Steatose, steatohepatitische Veränderungen jeweils im starken Kontrast zum sonstigen Lebergewebe sein [8]. Entsprechende Veränderungen können auch Teil eines dysplastischen Knotens oder HCC sein.

Dysplastische Knoten (DN) sind makroskopisch sichtbare, hinsichtlich Größe, Zytologie und Architektur auffällige Knotenbildungen meist <1,5 cm. Sie entstehen in Leberzirrhosen, selten auch in chronischen Lebererkrankungen ohne Zirrhose. Knoten <1 cm in einer Zirrhose sind meist benigne, >2 cm sind weit überwiegend maligne (Übersicht in [8]). **„Low-grade“ dysplastische Knoten** (LGDN) heben sich durch Größe und minimale Zellveränderungen von anderen Zirrhoseknoten ab. Die Kern-Zytoplasma-Relation ist weitgehend normal, Kernatypien sind ge-

Dysplastische Foci sind kleine (<1 mm) expansive Parenchymareale mit zytologischen Zeichen einer hepatozellulären Dysplasie

„Low-grade“ dysplastische Knoten heben sich durch Größe und minimale Zellveränderungen von anderen Zirrhoseknoten ab

Abb. 2 ▲ Nichtgekapseltes frühes hepatozelluläres Karzinom (HCC; G1) im Zentrum übergehend in ein stromainvasives G2-Karzinom (a, Pfeile); b randinvasive G1-Komponente positiv für Glypican 3 (c) und Hitzeschockprotein (Hsp) 70 (d)

„High-grade“ dysplastische Knoten können mehr als 2 Lagen dicke Zellplatten und pseudoglanduläre Formationen enthalten

Kleine HCC sind eine zunehmende Herausforderung in der bioptischen Diagnostik

Frühe HCC vom vage nodulären Typ besitzen ein partiell sinusoidales weitgehend CD34-negatives Gefäßbett

ring. Meist finden sich keine Kernteilungsfiguren. Verfettung, Mallory-Denk-Körper und Siderin können im Zytoplasma nachweisbar sein. Die Grenzziehung zu makroregenerativen Knoten ist unscharf, die Bedeutung der LGDN in der Hepatokarzinogenese ist noch unklar. „High-grade“ dysplastische Knoten (HGDN) sind kleinerzellig und können mehr als 2 Lagen dicke Zellplatten sowie pseudoglanduläre Formationen enthalten. Zytologisch fallen eine erhöhte Kern-Zytoplasma-Relation, Kernhyperchromasie und -anisomorphie sowie eine vermehrte Zytoplasmabasophilie auf. „High-grade“ dysplastische Knoten sind Vorläuferläsionen des HCC.

Frühe und kleine HCC

Kleine HCC messen wenige Millimeter bis etwa 3 cm (meist <2 cm). Sie werden aufgrund verbesserter Schnittbildtechnik immer häufiger entdeckt und sind eine zunehmende Herausforderung in der bioptischen Diagnostik. Nach Konsensuskriterien [7, 9] werden die im Folgenden beschriebenen Formen unterschieden.

Kleine hochdifferenzierte HCC vom vage nodulären Typ

Frühe HCC (WHO, 2010) bzw. kleine hochdifferenzierte HCC vom vage nodulären Typ sind nicht gekapselte, uniform hochdifferenzierte Karzinome (Abb. 2). Als iso- oder hypovaskuläre Tumoren im Vergleich zu ihrer Umgebung sind sie radiologisch nur schwer zu diagnostizieren. Die zellulären Veränderungen und histologischen Strukturabweichungen sind gering. Eine vermehrte Steatose im Vergleich zum Umgebungsgewebe ist möglich. Die Tumoren besitzen ein partiell sinusoidales, von Portalfeldern portovenös und arteriell gespeistes, weitgehend CD34-negatives Gefäßbett. Die Infiltration in intratumoröse Portalfelder ist ein wichtiges, auch in der Biopsie nutzbares Unterscheidungskriterium gegenüber HGDN.

Abb. 3 ▲ Hepatozelluläres Karzinom (HCC; G2) in Zirrhose (a), positiv für Glypican 3 (b). Grobtrabekuläres Faser-
muster des Tumors im Vergleich zu ein- bis zweireihigen Leberzellbalken der Zirrhose (Färbung nach Gomori, c)

Kleine HCC vom distinkt-nodulären Typ bzw. „progredivente“ HCC

Kleine HCC vom distinkt-nodulären Typ bzw. „progredivente“ HCC sind gekapselte, meist mittelgradig differenzierte Karzinome. Es sind hypervaskuläre, in Kontrastmittelgestützten bildgebenden Untersuchungen arteriell anreichernde Tumoren mit isoliert verlaufenden „ungepaarten“ Arterien und einem komplett kapillarisierten, CD34-positiven Gefäßbett. Hierbei handelt es sich trotz geringer Größe um Tumoren in biologisch fortgeschrittener Progression.

Knoten-in-Knoten-Phänomen

Das „Knoten-in-Knoten-Phänomen“ entspricht einer schrittweisen Progression bzw. Malignisierung im selben Herd entweder in Form eines hochdifferenzierten HCC in einem HGDN oder eines schlechter differenzierten Karzinoms in einem hochdifferenzierten Karzinom (■ Abb. 2). Der höher maligne Anteil sitzt meistens im Zentrum des Herds.

Klassisches HCC

Makroskopisch können HCC als großer solitärer Knoten in Erscheinung treten, multinodulär aufgebaut sein oder kaum abgrenzbar diffus die ganze Leber durchsetzen. Neben dem z. T. gekapselten Haupttumor gelegene Herde repräsentieren häufig portovenös hämangioinvasive Anteile.

Das klassische HCC besitzt eine trabekuläre oder pseudoglanduläre bzw. azinäre oder kompakte Architektur und besteht aus mehr oder weniger hepatozytenähnlichen Zellen (■ Abb. 3; [10]). Deren Zellkerne sind in höher differenzierten Tumoren rundlich und weisen eine distinkte Kernmembran und einen mäßig prominenten zentralständigen Nucleolus auf. Die Tumorzellen können im Sonderfall klarzellig, verfettet, spindelig oder pleomorph sein bzw. Mallory-Denk-Körper oder hyaline Einschlüsse enthalten. Der Ki67-Index kann normalem Lebergewebe entsprechen oder signifikant erhöht sein. Pseudoglanduläre Formationen umschließen kanalikuläre Strukturen, die Galle enthalten können. Die trabekuläre Architektur aus 2 bis über 10 Zelllagen lässt sich gut mit einer Versilberung (Gordon, Gomori) oder Kollagen-IV-Färbung hervorheben. Das meist verminderte argyrophile Faserwerk verläuft parallel zu dem kapillarisierten CD34-positiven

Das klassische HCC besitzt eine trabekuläre oder pseudoglanduläre bzw. azinäre oder kompakte Architektur

Der Ki67-Index kann normalem Lebergewebe entsprechen oder signifikant erhöht sein

Abb. 4 ▲ Hepatozelluläres Karzinom (HCC G1, a) mit durchgehend CD34-positivem kapillarisiertem Gefäßbett (b), intensiver homogener Expression der Glutaminsynthetase (c) und einzelnen β -Catenin-positiven Zellkernen (d)

mikrovaskulären Gefäßbett. Dieses speist sich aus neu geformten „ungepaarten“ Arterien. Ein verdichtetes Faserwerk findet sich in szirrhösen und steatohepatitischen Tumoranteilen.

In diagnostischen Problemfällen, insbesondere bei sehr hochdifferenzierten Tumoren im nicht-zirrhotischen Lebergewebe (HCC vs. HCA) sind reichliche Einbettungen insbesondere aus Rand- und Kapselbereichen zum Nachweis invasiven Wachstums, insbesondere einer Angioinvasion oder portalen Stromainfiltration erforderlich. Intraläsionale Anteile müssen auf eine intratumorale Stromainfiltration überprüft werden.

Die Graduierung erfolgt gemäß dem Vorschlag der WHO [7] nach dem Grad der zellulären und histoarchitektonischen Ähnlichkeit mit dem Ursprungsgewebe in gut-, mäßig-, niedrig- und undifferenzierte Tumoren (G1–G4). Diese auf dem Vorschlag von Edmondson und Steiner [11] aufbauende Graduierung basiert wesentlich auf zellulären und nukleären Abweichungen: G1-HCC sind rein zytologisch nicht von HCA zu unterscheiden (■ Abb. 4). Bei diesen Tumoren müssen daher histoarchitektonische Kriterien, wie pathologische Trabekulierung und Gitterfaserverlust, bei der Dignitätsbeurteilung hinzugezogen werden. Grad-2- bis Grad-4-Tumoren zeigen eine zunehmende Kern-Zytoplasma-Relation, Kernformvarianz, Vergrößerung der Nukleolen, Irregularität der Kernmembran und eine insgesamt zunehmende Pleomorphie. Bei mehrgradigen Tumoren sollte der überwiegende und der die Prognose bestimmende höchste Tumorgrad benannt werden [12].

Spezielle Typen und Varianten des HCC

Das fibrolamelläre Karzinom betrifft vornehmlich jüngere Menschen, entsteht typischerweise im nichtzirrhotischen Lebergewebe und ohne Assoziation mit den für andere HCC typischen Risikofaktoren. Molekularpathologisch sind diese Tumoren durch eine charakteristische rekurrende DNAJB1-PRKACA-Fusion gekennzeichnet [13]. Diese Tumoren sind leichter resezierbar und daher prognostisch günstiger. Der Serum- α_1 -Fetoprotein(AFP)-Spiegel ist niedrig. Die Tumoren bestehen aus großen intensiv eosinophilen Zellen in trabekulären Verbänden, die von breiten Fasersepten in „lamellärer Fibrose“ umschlossen sind (■ Abb. 5). Der Mitochondrienreichtum der Tumorzellen begründet ihre besonders intensive Anfärbung mit dem Antikörper „hepatocyte paraffin“ (HepPar) 1. Keratin 7 wird häufig, „epithelial cell adhesion molecule“ (EpCam) selten exprimiert.

Die Graduierung (G1–G4) erfolgt nach dem Grad der zellulären und histoarchitektonischen Ähnlichkeit mit dem Ursprungsgewebe

Bei mehrgradigen Tumoren sollte der überwiegende und der die Prognose bestimmende höchste Tumorgrad benannt werden

Fibrolamelläre Karzinome sind leichter resezierbar und daher prognostisch günstiger

Abb. 5 ▲ Fibrolamelläres hepatozelluläres Karzinom (HCC G2, **a**) aus Tumortrabekeln umgeben von bandförmigen Sklerosen und **b** Tumorzellen mit feingranulärem, intensiv eosinophilem Zytoplasma, HCC-typische Zellkerne mit distinkter Kernmembran und prominentem zentralständigem Nucleolus. (Klinisches Bild: 15 Jahre alter männlicher Patient mit Verdacht auf Hepatoblastom, maximal 8 cm messender solitärer Tumor in nichtzirrhotischem Lebergewebe)

Abb. 6 ▲ Sklerosierendes hepatozelluläres Karzinom (HCC G2) aus breiten Tumortrabekeln und von kollagenfaserreichen Stromazügen umschlossen (**a**). Tumorzellen mit lockerem amphophilem Zytoplasma und mäßiger Kernpleomorphie, pseudoglanduläre Formationen (**b**)

Szirrhöse (sklerosierende) HCC weisen eine kräftige lamelläre Fibrose zwischen den Tumorbalken und Acini auf, besitzen aber nicht die onkozytäre Zytologie des fibrolamellären Karzinoms (■ **Abb. 6**). Sie entstehen meist in Zirrhosen. Eine Assoziation mit einer Hyperkalzämie wird berichtet.

Klarzellige HCC sind durch große glykogenreiche Zellen charakterisiert. Differenzialdiagnostisch müssen Metastasen klarzelliger Nierenzellkarzinome und Nebennierenkarzinome berücksichtigt werden.

Szirrhöse (sklerosierende) HCC weisen eine kräftige lamelläre Fibrose zwischen den Tumorbalken und Acini auf

Steatohepatitische HCC sind bioptisch mit einer diffusen Fettlebererkrankung oder einer Fettleberzirrhose zu verwechseln

Lymphoepitheliomähnliche HCC sind stark lymphozytär infiltriert

Abb. 7 ▲ Steatohepatitisches hepatozelluläres Karzinom (HCC G2) mit Infiltration des Tumorstromas (a) und dichter argyrophiler Stromafibrose (b), ausgeprägter entzündlicher Infiltration, hydropischer Tumorzelldegeneration und zahlreichen Mallory-Denk-Körpern (c)

Steatohepatitische HCC sind durch eine Steatose und eine hydropische Degeneration der Tumorzellen mit Mallory-Denk-Körpern entsprechend CK8/18-positiven Zytoplasmakondensaten gekennzeichnet. Sie besitzen ein ungewöhnlich dichtes, netziges Fasergerüst (■ Abb. 7; [14, 15]). Diese Tumoren sind daher, wenn hochdifferenziert, in der Biopsie leicht mit einer diffusen Fettlebererkrankung oder einer Fettleberzirrhose zu verwechseln.

Sarkomatoide HCC manifestieren sich als spindel-, pleomorph- und riesenzellige Tumoren mit faszikulierten Anteilen. Der immunhistochemische Nachweis von Keratinen, AFP und weiterer in dieser Arbeit genannter leberzelltypischer Antikörper hilft bei der differenzialdiagnostischen Zuordnung.

Lymphoepitheliomähnliche HCC sind stark lymphozytär infiltriert (■ Abb. 8a, b); sie sind im Gegensatz zu lymphoepitheliomartigen Cholangiokarzinomen nur selten mit einer Epstein-Barr-Virus (EBV)-Infektion assoziiert.

Diagnostischer Algorithmus an der Biopsie

1. Am Beginn der Diagnostik eines HCC wird das Risikoprofil des Patienten (chronische Leber Grunderkrankung, männliches Geschlecht, Frauen älter als 50 Jahre) und die „Matrix“ des tumortragenden Lebergewebes (Zirrhose vs. Nichtzirrhose) bewertet.
2. Die basale histopathologische Analyse des Herds erfolgt aufgrund des Hämatoxylin-Eosin (HE)-morphologischen Befunds ergänzt durch eine Retikulinfaserfärbung (Gomori, Gordon). Dies gilt insbesondere für Biopsien mit portalfeldfreiem, ausgereift erscheinendem Lebergewebe.
 - Der Nachweis „ungepaarter“ Arterien ist ein wichtiger Hinweis auf eine hepatozelluläre Herdläsion, z. B. ein HCA, ein dysplastischer Knoten, HCC, selten auch eine vaskuläre Malformation.
 - Zwei- bis dreireihige Leberzellbalken aus kleinen Hepatozyten können auch als ein fokales Phänomen in regenerierendem Lebergewebe nach Parenchymverlust auftreten.
3. Immunhistochemische Färbungen können im nächsten Schritt eingesetzt werden:
 - Die Keratin-7/-19-Immunhistochemie markiert duktiläre Strukturen an den Rändern von Zirrhoseknoten. HCC-Knoten hingegen grenzen unmittelbar an umgebende Binde-

Abb. 8 ▲ Lymphoepitheliales hepatozelluläres Karzinom (HCC G4), Epstein-Barr-Virus(EBV)-negativ (entstanden bei langjähriger primär biliärer Cholangitis, immunhistochemisch positiv für Glypican 3, negativ für „hepatocyte paraffin“[HepPar] 1, Arginase 3)

gewebestrukturen an. Dies lässt sich auch bei der Prüfung auf infiltratives Wachstum in intratumorales Stroma nutzen.

- CD34 hebt diagnostisch kritische kapillarisierte Herdareale hervor.
 - Antikörper gegen Glypican 3 (GPC3), Hitzeschockprotein 70 (Hsp70), Glutaminsynthetase (GS; 3-Marker-Panel) gegebenenfalls ergänzt mit Antikörpern gegen die Clathrinschwerkette und/oder „enhancer of zeste homolog 2“ (EZH2; 5-Marker-Panel) helfen bei der Unterscheidung hochdifferenzierter HCC gegenüber dysplastischen Knoten und gutartigen Leberläsionen (■ Abb. 2, 3 und 4; ■ Tab. 1). Wichtig ist der kombinierte Einsatz dieser Marker [8], der zu diesem Zweck von den deutschen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des HCC [3], den Leitlinien der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/European Association for the Study of the Liver (EASL; [4]) und den Leitlinien der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD; [16]) empfohlen wird. Die Spezifität des 3-Marker-Panels – bei Positivität von mindestens 2 von 3 Markern – wird für die Biopsie mit 100 %, die Sensitivität mit 50 % angegeben [8]. Die Expression von 2 Biomarkern diskriminiert zwischen HGDN und HCC. Die Expression eines der Biomarker ist in HGDN möglich. Bei der Unterscheidung von HCA und HCC erweist sich das 3-Marker-Panel aus GPC3, Hsp70, 14-3-3 δ dem klassischen Panel aus GPC3, Hsp70 und GS überlegen [17].
4. Molekularpathologische Untersuchungen können bei der Dignitätsabschätzung und Risikobewertung hochdifferenzierter hepatozellulärer Herdläsionen weiterhelfen. Der diffusen kräftigen GS-Positivität des Herds liegt meist eine stark aktivierende Hotspotmutation oder -deletion in Exon 3 des β -Catenin-Gens (*CTNNB1*) zugrunde. In diesen Fällen ist zumindest in einzelnen Tumorzellen β -Catenin nukleär exprimiert. Eine starke diffuse GS-Positivität findet sich auch in manchen „high-grade“ *dysplastischen* Knoten und insbesondere in β -Catenin-aktivierten/mutierten HCA (β -HCA; [5, 6]). Abgeschwächte diffuse heterogene GS-Expressionsmuster ohne nukleäre β -Catenin-Expression schließen eine β -Catenin-Mutation nicht aus. Diesen Fällen kann eine S45-Mutation in Exon 3 oder eine gering aktivierende *CTNNB1*-Mutation in Exon 7 und 8 zugrunde liegen [18].
- Mutationen im Promotor der „telomerase reverse transkriptase“ (*TERT*) sind das früheste Ereignis in der schrittweisen Hepatokarzinogenese [20]. Schon „high-grade“ dysplastische Knoten und hochdifferenzierte HCC können betroffen sein. Mit 93 % am häufigsten ist der Hotspot bei -124bp (G>A) gefolgt vom Hotspot bei -146bp (G>A). Entsprechende Mu-

Entsprechende Mutationsanalysen sind auch an kleinen Tumorbiopsien möglich

Tab. 1 Antikörper zur Dignitätsbestimmung hepatozellulärer Tumoren

Antikörper	Kommentar
Glypican 3	In vielen HCC – auch G1-Tumoren – zytoplasmatisch und/oder kanalikulär-membranös exprimiert. Glypican 3 ist auch in Keimzelltumoren (Dottersacktumoren, Chorionkarzinom) und in hepatoiden Magenkarzinomen exprimiert. Im stärker entzündlich veränderten Lebergewebe, insbesondere bei aktiver Hepatitis C schwache Färbereaktion möglich [19]
Glutaminsynthetase	Diagnostisch verwertbar ist die diffuse kräftige Expression in HCC und vielen β -Catenin-aktivierten HCA (β -HCA). Hiervon abzugrenzen ist die bandförmige bzw. landkartenartige Expression, die für FNH kennzeichnend ist
Hsp70	Dieses antiapoptotische Hitzeschockprotein ist in vielen HCC auf dem Boden chronisch-entzündlicher Lebererkrankungen hochreguliert und nukleär überexprimiert
AFP	Spezifität 97 %, Sensitivität 30 %
β -Catenin	Diagnostisch verwertbar ist die Expression in den Tumorzellkernen
CD34	In HCC CD34-positives kapillarisiertes Gefäßbett; Ausnahme: frühe HCC

AFP α_1 -Fetoprotein, FNH fokale noduläre Hyperplasie, HCA hepatozelluläres Adenom, HCC hepatozelluläres Karzinom

Tab. 2 Antikörper zum Nachweis der hepatozellulären Differenzierung eines Tumors

Antikörpertarget	Kommentar
HepPar 1	Gegen die mitochondriale Carbamoylphosphatsynthetase 1 des hepatozellulären Harnstoffzyklus gerichtet. HCC: Sensitivität 70 %, Spezifität 84 %; [24]. Die mitochondrienreichen fibrolamellären Karzinome werden besonders kräftig angefärbt
Arginase 1	Arginase hydrolysiert Arginin zu Ornithin im Harnstoffzyklus. Arginase wird hochspezifisch in normalen Hepatozyten und hepatozellulären Tumoren exprimiert (HCC: Sensitivität 84 %, Spezifität 96 %; [24]). Kombination aus Arginase 1 und HepPar 1: Sensitivität 70 %, Spezifität 100 % [24]
Glypican 3	Onkofetales Protein aus der Gruppe von Heparansulfatproteoglykanen. Expression im fetalen Lebergewebe, nicht jedoch im normalen postnatalen Lebergewebe
AFP	In hochdifferenzierten HCC trotz Positivität im Serum meist negativ
BSEP	Gallensalzexportpumpe, ATP-bindender Kassettentransporter der hepatozellulären Canaliculus-Membran (HCC: Sensitivität 100 %; Spezifität 100 %; [22])
CEApoly, CD10, MDR1	Antikörper markieren kanalikuläre Membranstrukturen: CEApoly kreuzreagiert mit biliärem Glykoprotein 1; CD10, Neprilysin (Sensitivität 82 %; Spezifität nahezu 100 %, [25])
TTF1	Monoklonaler Antikörper entsprechend [26] zeigt granuläre zytoplasmatische Reaktion in 37 von 40 HCC

AFP α_1 -Fetoprotein, BSEP „bile salt export pump“, CEA karzinoembryonales Antigen, HCC hepatozelluläres Karzinom, HepPar „hepatocyte paraffin“, MDR Multidrug-resistance-Protein, TTF thyroider Transkriptionsfaktor

tationsanalysen sind auch an kleinen Tumorbiopsien möglich. Bei positivem Nachweis in kleinen Anteilen einer hochdifferenzierten hepatozellulären Herdläsion zeigen sie zumindest dessen erhöhtes Entartungsrisiko an. Die zweifelsfreie Diagnose eines HCC sollte auf histomorphologisch basierten und immunhistochemisch untermauerten Kriterien beruhen.

Differenzialdiagnose leberzellähnlicher Tumoren

Dieses Problem stellt sich bei allen Tumoren eines soliden/trabekulären Aufbaus mit leberzellähnlicher Morphologie in nichtzirrhotischem Lebergewebe. Zu unterscheiden sind hepatische Primärtumoren und Metastasen. Die immunhistochemische 2-Schritt-Diagnostik umfasst den Ausschluss/Nachweis der hepatozellulären Natur (**Tab. 2**) und nachfolgend die Überprüfung auf nichtheptozelluläre Differenzierungsmarker (**Tab. 3**). Zur Identifizierung der hepatozellulären Natur ist – unter Beachtung von Ausnahmen – eine Palette immunhistochemischer Marker etabliert: HepPar 1, Glypican 3, Arginase 1 am besten in Kombination [21], Anti-AFP-Antikörper und die gegen hepatokanalikuläre Membranbestandteile gerichteten Antikörper gegen CEA (polyklonal), gegen CD10, MDR1 und PSEP [22]. Das Keratinpolypeptidprofil ist nur begrenzt hilfreich: Hochdifferenzierte HCC sind meist negativ für Keratin 7 und 19 mit Ausnahme pseudoglandulärer Anteile, Keratin 20 wird in etwa 20 % der HCC exprimiert. In >90 % der Hepatoblastome wird EpCam exprimiert und ist auch in vielen HCC des frühen Kindesalters unter 3 Jahre nachweisbar [23].

In >90 % der Hepatoblastome wird EpCam exprimiert und ist auch in vielen HCC des frühen Kindesalters unter 3 Jahre nachweisbar

Tab. 3 Immunhistochemische Differenzialdiagnose leberzellähnlicher Tumoren^a

Diagnose	Immunhistochemischer Befund
Cholangiokarzinom	PAS- und alzialpositive Schleimvakuolen meist kräftig positiv für Keratin 7 und 19, EpCam
Nierenzellkarzinom	Keratine, Vimentin, CD10
Klarzellig	Positiv: CAIX, RCC, Pax2, Pax8, EMA; negativ: CK7, AMACR
Papillär	Positiv: CK7, RCC, Pax2, AMACR
Mammakarzinom	CK 7/19, Hormonrezeptoren, Milhfettglobulin, GATA 3
Nebennierenrindenkarzinom	α-Inhibin, Keratine, (Synaptophysin, NSE, Vimentin, SF1, Calretinin) Beachte normales Nebennierengewebe im Biopsat!
Paragangliom	Synaptophysin, Chromogranin A, Vimentin, NSE, Tyrosinhydroxylase, S100-positive Sustentikularzellen
Andere endokrine Tumoren	Synaptophysin, Chromogranin A, Hormone, CD56, neurosekretorische Granula, HTG, TTF1 in Metastasen (onkozytärer) Schilddrüsenkarzinome
Azinuszellkarzinom des Pankreas	Pankreasenzyme (Amylase, Trypsin), Zymogengranula
Amelanotisches Melanom	S100, HMB45, Melan A, SOX10; beachte: Positivität für Glypican 3 möglich
Epithelioides PCom	sm-Aktin, HMB45, Melan A, S100
Hepatoide Adenokarzinome	Positivität für HepPar 1 und AFP, EpCam, gegebenenfalls organspezifische Marker, Glypican 3 und SALL4 in gastralen Primärtumoren
Epithelioider GIST	DOG1, CD117, Vimentin
Sehr seltene Primärtumoren der Leber	Endokrines Karzinom, epithelioides Mesotheliom, adrenaler Resttumor, primärer Azinuszelltumor

AFP α₁-Fetoprotein, AMACR α-Methylacyl-CoA-Racemase, CAIX „carbonic anhydrase IX“, CK Zytokeratin, EMA „epithelial membrane antigen“, EpCam „epithelial cell adhesion molecule“, GIST gastrointestinaler Stromatumor, HepPar „hepatocyte paraffin“, HTG humanes Thyreoglobulin, NSE neuronspezifische Enolase, PAS „periodic acid Schiff“, PCom primärer perivaskulärer epithelioidzelliger Tumor, RCC „renal cell carcinoma“, SF „steroidogenic factor“, TTF thyroider Transkriptionsfaktor

^aImmunhistochemisch negativ für Arginase 1, HepPar 1, Glypican 3, AFP; keine CD10- oder CEA(poly)-positive Canaliculus-Membranen

Kombinierte hepatozellulär-cholangiozelluläre Karzinome und Cholangio-karzinome

Kombinierte hepatozellulär-cholangiozelluläre Karzinome (CHCC) enthalten zweifelsfreie, miteinander vermischte Elemente eines HCC und eines cholangiozellulären Karzinoms (CC). Der klassische Typ enthält sowohl typische HCC-Anteile und typische cholangiozelluläre Anteile, darüber hinaus häufig Bereiche mit einer intermediären Morphologie. Lokal voneinander getrennte HCC und CC sind gesondert zu klassifizieren und werden nicht als CHCC eingeordnet. Die in der WHO-Klassifikation 2010 [7] aufgeführten 3 Subtypen des CHCC mit Stammzellaspekt besitzen noch (nicht) die Wertigkeit distinkter klinisch-pathologischer Entitäten. Das morphologische Spektrum reicht von Tumoren mit hepatozellulärem Aspekt (typischer Subtyp) über Zwischenformen (intermediärzelliger Subtyp) bis zu Karzinomen mit tubulär-drüsiger Morphologie (cholangiozellulärer Subtyp). Der Stammzellaspekt wird begründet mit der immunhistochemischen Expression von CD56, EPCam, Zytokeratin (CK)7, CK19, CD117 und SALL4 [27]. Er wird auch im immunphänotypischen Reaktionsspektrum der Hepatoblastome reflektiert. Karzinomasarkome können neben dem sarkomatösen Anteil eine hepatozelluläre oder eine cholangiokarzinomatöse Komponente beinhalten. Solide/trabekulär aufgebaute Cholangiokarzinome lassen sich durch angedeutete Drüsenbildung, Alcian-/Periodic-acid-Schiff(PAS)-positive Schleimvakuolen, abweichende Kernmorphologie und immunhistochemische Kriterien von HCC abgrenzen.

Angiomyolipom (PCom)

Das morphologische Spektrum dieser seltenen von den „perivaskulär epitheloid cells“ (daher PCom) abgeleiteten Tumoren reicht vom triphasischen „klassischen“ Typ mit dominanter lipomatöser und angiomyomatöser Komponente bis zu monophasischen Tumoren. Das monophasische epithelioides Angiomyolipom ist leicht mit einem HCC soliden/trabekulären Bautyp zu verwechseln. Ein PCom mit steatotischen Anteilen imitiert verfettete/steatohepatitische HCC (Abb. 9). Aufgrund radiologischer Befunde werden diese Tumoren meist als Karzinom oder Sarkom vordiagnostiziert. Dabei handelt es sich um meist gutartige oder gering maligne Tumoren [7, 12], die in

Lokal voneinander getrennte HCC und CC sind gesondert zu klassifizieren und werden nicht als CHCC eingeordnet

Karzinomasarkome können neben dem sarkomatösen Anteil eine hepatozelluläre oder eine cholangiokarzinomatöse Komponente beinhalten

Das monophasische epithelioides Angiomyolipom ist leicht mit einem HCC soliden/trabekulären Bautyp zu verwechseln

Abb. 9 ▲ Epithelioides PECom, das ein steatohepatitisches hepatozelluläres Karzinom imitiert (a). Melan-A-Färbung (b)

Abb. 10 ▲ Lebermetastase eines epitheloiden gastrointestinalen Stromatumors (GIST) des Ileum (Immunphänotyp: DOG1-positiv, Hepatocyte-paraffin(HepPar)-1-, Arginase-3-, Glypican-3-negativ) aus hepatozytenähnlichen Zellen und mit trabekulärem Aufbau (Gordon-Färbung)

Einzelfällen mit tuberöser Sklerose assoziiert sind. Ihr kennzeichnendes immunhistochemisches Markerprofil umfasst S100-Protein, HMB45, Melan A, α -SMA. Das α -SMA hebt die pathologisch aufgebauten Tumorgefäße und die damit assoziierten spindelzelligen Komponenten hervor.

Sehr seltene Primärtumoren

Endokrine Karzinome der Leber [28], das primäre lokalisierte epitheloide Mesotheliom [29] und der adrenale Resttumor erweitern das differenzialdiagnostische Spektrum um Entitäten, die in der aktuellen WHO-Klassifikation der Lebertumoren nicht gelistet sind. Auch normales Nebennierengewebe kann in kleinen Biopsien einen hepatozellulären Tumor vortäuschen.

Abb. 11 ▲ Metastase eines Nebennierenrindenkarzinoms aus sehr hepatozytenähnlichen Zellen (a), Hepatocyte-parafrin(HepPar)-1-negativ (b), Immunphänotyp: positiv für α-Inhibin und Synaptophysin; Arginase-3-negativ, Glypican-3-negativ

Abb. 12 ▲ Lymphknotenmetastase eines hepatoiden Adenokarzinoms aus leberzellähnlichen Zellen in adenoidem Muster (a), mit Expression von „hepatocyte parafrin“ (HepPar) 1 (b) und „epithelial cell adhesion molecule“ (EpCam; c)

Lebermetastasen leberzellähnlicher Tumoren

In Europa und Nordamerika sind Lebermetastasen etwa 40-mal häufiger als primäre Leberkarzinome. Sie besiedeln meist nichtzirrhotisches Lebergewebe. Die häufigsten Primärtumoren sind Karzinome des Kolorektum, der Oberbauchorgane und der Mammae. Bilddiagnostisch erweisen sich Metastasen – wie auch Cholangiokarzinome – im Gegensatz zu HCC meist als hypodense Herde. Ein dem HCC ähnliches Perfusionsverhalten findet sich bei Metastasen endokriner Tumo-

Bilddiagnostisch erweisen sich Metastasen meist als hypodense Herde

Abb. 13 ▲ Differenzialdiagnose hepatozellulärer und leberzellähnlicher Tumoren an der Leberbiopsie. Biomarker: Glutaminsynthetase (GS), Glypican 3, Hitzeschockprotein (Hsp) 70; ggf. ergänzt durch ein erweitertes Panel (siehe Text). Molekularpathologische Untersuchungen sind in Schrägschrift aufgeführt: Exon 3, 7, 8 des β-Catenin-Gens (*CTNNB*), *hTERT*-Promotor-Gen, Exon 6 des *IL6ST* (gp130). Die Subtypen des hepatozellulären Adenoms sind *gelb* unterlegt. β-Cat β-Catenin, β-HCA β-Catenin-aktiviertes/mutiertes hepatozelluläres Adenom, FNH fokale noduläre Hyperplasie, GS Glutaminsynthetase, H&E Hämatoxylin-Eosin, HCA hepatozelluläres Adenom, HCC hepatozelluläres Karzinom, HGDN „high-grade“ dysplastischer Knoten, iHCA inflammatorisches hepatozelluläres Adenom, IL6ST „interleukin 6 signal transducer“, LGDN „low-grade“ dysplastische Knoten, MRN „macroregenerative nodule“, NRH noduläre regenerative Hyperplasie, TERT „telomerase reverse transkriptase“

ren und von Nierenzellkarzinomen [1]. Selten ist der diffuse Leberbefall ohne Herdbildung mit raschem Leberversagen z. B. bei okularen Melanomen. Die Leberzellähnlichkeit betrifft alle solide/trabekulär aufgebaute Tumormetastasen aus mittelgroßen Zellen mit eosinophilem oder amphophilem oder klarem Zytoplasma, so z. B. auch bei Metastasen epithelioider gastrointestinaler Stromatumoren (GIST) (Abb. 10; Tab. 3). Viele neuroendokrine Tumoren lassen sich aufgrund ihrer typischen Kernmorphologie mit „Pfeffer-und-Salz-Chromatinstreifen“, Nestbildung und Ausrichtung der Tumorzellen auf kleine Blutgefäße (endokriner!) unterscheiden. Nebennierenrindenzellkarzinome hingegen können auch zytologisch hepatozellulären Karzinomen sehr ähneln (Abb. 11). Onkozytäre Schilddrüsenkarzinome können ein fibrolamelläres Karzinom imitieren, besitzen jedoch nicht deren fibrolamelläres Stromagerüst. Follikuläre Schilddrüsenkarzinome können ein pseudoglanduläres HCC vortäuschen. Phäochromozytome und andere Formen des Paraganglioms besitzen i. A. nicht die Kernmorphologie des HCC.

Metastasen hepatoider Adenokarzinome nehmen eine differenzialdiagnostische Sonderstellung ein: Diese hochmalignen extrahepatischen Primärtumoren manifestieren sich hepatisch als Metastasenleber bei alten Menschen gepaart mit hohen Serum-AFP-Werten ohne Lebergrunderkrankung. Sie können bei Vielherdigkeit bildgebend eine Leberzirrhose vortäuschen; histologisch müssen sie gegenüber HCC und CHCC abgegrenzt werden. Häufigste Primärlokalisation ist der Magen, gefolgt vom inneren weiblichen Genitale, Gallenblase/Pankreas, Lunge neben zahlreichen anderen Primärlokalisationen [30]. Die hepatoide Differenzierung zeigt sich histologisch anhand solide-pseudoglandulärer Formationen sehr leberzellähnlicher Zellen, immunhistochemisch an einer Expression von HepPar 1 (Abb. 12), Arginase 1 [31], AFP oder einer granulären zytoplasmatischen Positivität für den thyroideale Transkriptionsfaktor (TTF) 1. Eine systematische Biomarkeranalyse hepatoider Adenokarzinome zeigte eine Positivität für HepPar 1 in 54 % der Fälle, für Arginase 1 in 31 % und eine fehlende Reaktivität für BHMT, ein gegen die Beta-

Viele neuroendokrine Tumoren lassen sich aufgrund ihrer typischen Kernmorphologie unterscheiden

Die hepatoide Differenzierung zeigt sich histologisch durch solide-pseudoglanduläre Formationen leberzellähnlicher Zellen

in-Homozystein-S-Methyltransferase in Hepatozyten und hepatozellulären Tumoren gerichteter Antikörper. Mit sehr hoher Spezifität hilft BHMT bei negativem Färberesultat, ein hepatoides Adenokarzinom von einem HCC mit mehrheitlich positivem Färberesultat zu unterscheiden [32]. Glanduläre Anteile, Schleimbildung und Expression von EpCam schließen ein HCC aus [30]. Die nukleäre Expression relativ organspezifischer Transkriptionsfaktoren, wie TTF1 für Lunge und CDX2 für das Gastrointestinaltrakt, helfen bei der Primärtumorsuche. Die Kombination von Glypican 3, AFP und SALL4 ist bei hepatoiden Adenokarzinomen des Magens beschrieben [33]. Bei Biopsien aus extrahepatischen Tumoren, z. B. Hirnmetastasen, stellt sich zunächst die Frage nach einem HCC, ohne dass ein Leberherd bildgebend nachweisbar wäre. Rein hepatoid differenzierte Keimzelltumoren stellen eine seltene Differenzialdiagnose gegenüber hepatozellulären Karzinomen dar [34].

Das in einem Algorithmus zusammengefasste diagnostische Vorgehen (■ Abb. 13) setzt eine qualifizierte Labortechnik voraus: Die Autoren empfehlen 2–4 µm dünne Schnitte, bei denen jeder Schnitt aufgefangen wird, gefolgt von einer gut differenzierenden Färbetechnik. Werden schon zu Beginn Leerschnitte angefertigt, ist in vielen Fällen am Folgetag eine immunhistochemisch untermauerte Enddiagnose möglich. Erst wenn in den Primärschnitten kein Herdbefund erkennbar ist, sollte die Biopsie in Stufen aufgeschnitten werden. Die materialschonende Behandlung der Biopsie lässt bei Bedarf molekularpathologische Zusatzuntersuchungen zu, die letztlich nur in Einzelfällen erforderlich sind.

Fazit für die Praxis

- Erste Hinweise für die Beurteilung von hepatozellulären Tumoren liefern die Beschaffenheit des tumortragenden Lebergewebes und klinische Basisdaten: Etwa 80 % der HCC entstehen in Zirrhosen oder Präzirrhen, aber auch bei bestimmten chronischen Lebergrunderkrankungen ohne Zirrhose. Insbesondere bei Frauen im jüngeren bis mittleren Lebensalter finden sich HCA in Nichtzirrhosen.
- Die histomorphologische Diagnose eines HCC basiert auf strukturellen morphologischen Malignitätskriterien, ggf. ergänzt durch zusätzliche immunhistochemische Färbungen (CD34).
- Als Biomarker für die Dignitätsbewertung werden Glypican 3, Glutaminsynthetase, Hsp70 eingesetzt.
- Mutationen des TERT-Promotorgens und des β -Catenin-Gens zeigen an Biopsien aus hochdifferenzierten hepatozellulären Herdläsionen zumindest ein erhöhtes Risiko der Malignisierung an.
- Als Marker einer hepatozellulären Differenzierung eignen sich HepPar-1, Arginase 3, Glypican 3 sowie Antikörper gegen die hepatozelluläre Canaliculus-Membran.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. H.-P. Fischer
 Institut für Pathologie, Universität Bonn
 Sigmund-Freud-Str. 25, 53127 Bonn, Deutschland
 hans-peter.fischer@ukbonn.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H.-P. Fischer und D. Goltz geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

- Boas E, Kamaja A, Do B, Dessier TS, Beaulieu CF, Vasanaawala SS, Hwang GL, Sze DY (2015) Classification of hypervascular liver lesions based on hepatic artery and portal vein blood supply coefficients calculated from triphasic CT scans. *J Digit Imaging* 28:213–223
- LI-RADS Evidence Working Group, Tang A, Bashir MR, Corwin MT, Cruite I, Dietrich CF, Do RKG et al (2018) Evidence supporting LI-RADS major features for CT- and MR imaging-based diagnosis of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Radiology* 286:29–48
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) (2013) Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>. Zugriffen: 10. Oktober 2018
- European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer (2012) EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 56:908–943
- Bioulac-Sage P, Sempoux C, Balabaud C (2017) Hepatocellular adenoma: classification, variants and clinical relevance. *Semin Diagn Pathol* 34:112–125
- Goltz D, Fischer HP (2015) Hepatocellular tumours in noncirrhotic liver tissue. *Pathologie* 36:597–606
- Theise ND, Curado MP, Franceschi S, Hytiroglou P et al (2010) Hepatocellular carcinoma. In: *Pathology and genetics of tumors of the digestive system*. WHO classification of tumors, 4. Aufl. IARC, Lyon, S 205–224
- Roncalli M, Park YN, Borzio M, Sangiovanni A, Sciarra A, Di Tommaso L (2018) Premalignant and early malignant hepatocellular lesions in chronic hepatitis/cirrhosis. In: Saxena R (Hrsg) *Practical hepatic pathology* 2018. Elsevier, Philadelphia, S 487–505
- International Consensus Group for Hepatocellular neoplasia (2009) Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 49:658–664
- Bedossa P, Paradis V (2018) Hepatocellular carcinoma. In: Saxena R (Hrsg) *Practical hepatic pathology* 2018. Elsevier, Philadelphia, S 529–544
- Edmondson HA, Steiner PE (1954) Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48.900 necropsies. *Cancer* 7:462–504
- Torbensen M, Zen Y, Yeh MM (2018) Tumors of the liver. *Atlas of tumor pathology*. AFIP, Washington
- Honeyman JN, Simon EP, Robine N, Chiaroni-Clarke R, Darcy DG, Lim II, Gleason CE, Murphy JM, Rosenberg BR, Teegan L, Takacs CN, Botero S, Belote R, Germer S, Emde AK, Vacic V, Bhanot U, LaQuaglia MP, Sinom SM (2014) Detection of a recurrent DNAJB1-PRKACA chimeric transcript in fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Science* 343:1010–1014. <https://doi.org/10.1126/science>
- Salomao M, Yu WM, Brown RS, Emond JC, Lefkowitz JH (2014) Steatohepatic hepatocellular carcinoma (SH-HCC). A distinctive histological variant of HCC in hepatitis C virus-related cirrhosis with associated NAFLD/NASH. *Am J Surg Pathol* 34:1630–1636
- Shibahara J, Ando S, Sakamoto Y, Kokudo N, Fukajama M (2014) Hepatocellular carcinoma with steatohepatic features: a clinicopathological study of Japanese patients. *Histopathology* 64:951–962
- Bruix J, Sherman M (2011) AASLD practice guideline. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 53:1020–1022
- Reis H, Pütter C, Megger DA, Bracht T, Weber F, Hoffmann AC, Bertram S, Wohlschläger J, Hagemann S, Eisenacher M, Scherag A, Schlaak JF, Canbay A, Meyer HE, Sitek B, Baba HA (2015) A structured proteomic approach identifies 14-3-3Sigma as a novel and reliable protein biomarker in panel based differential diagnostics of liver tumors. *Biochim Biophys Acta* 1854:641–650
- Rebouissou S, Franconi A, Calderaro J, Letouze E, Imbeaud S, Pilati C, Nault JC, Couchi G, Laurent A, Balabaud C, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J (2016) Genotype-phenotype correlation of CTNNB1 mutations reveals different β -Catenin activity associated with liver tumor progression. *Hepatology* 64:2047–2061
- Abdul-Al HM, Makhoul HR, Wang G, Goodman ZD (2008) Glypican-3 expression in benign liver tissue with active hepatitis C: implications for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol* 39:209–212
- Nault JC, Calderaro J, Di Tommaso L et al (2014) Telomerase reverse transcriptase promoter mutation is an early somatic genetic alteration in the transformation of premalignant nodules in hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Hepatology* 60:1983–1992
- Timek DT, Jianhui S, Liu H, Lin F (2012) Arginase-1, HepPar-1, and Glypican-3 are the most effective panel of markers in distinguishing hepatocellular carcinoma from metastatic tumors on fine-needle aspiration specimens. *Anat Pathol* 138:203–210
- Lagana SM, Salomao M, Remotti HE, Knisely AS, Moreira RK (2015) Bile salt export pump: a sensitive and specific immunohistochemical marker of hepatocellular carcinoma. *Histopathology* 66:598–602
- Zen Y, Vara R, Portmann B, Hadzic N (2014) Childhood hepatocellular carcinoma: a clinicopathological study of 12 cases with special reference to EpCam. *Histopathology* 64:671–682
- Radwan NA, Ahmed NS (2012) The diagnostic value of arginase-1 immunostaining in differentiating hepatocellular carcinoma from metastatic carcinoma and cholangiocarcinoma as compared to HepPar-1. *Diagn Pathol* 7:149–161
- Röcken C, Licht J, Roessner A, Carl-McGrath S (2005) Canalicular immunostaining of aminopeptidase N (CD13) as a diagnostic marker for hepatocellular carcinoma. *J Clin Pathol* 48:1069–1075
- Lei JY, Bourne PA, diSant'Agnese PA, Huang J (2006) Cytoplasmic staining of TTF-1 in the differential diagnosis of hepatocellular carcinoma vs cholangiocarcinoma and metastatic carcinoma of the liver. *Am J Clin Pathol* 125:519–525
- Tanaka Y, Aishima S, Kohashi K, Okumura Y, Wang H, Hida T, Kotoh K, Shirabe K, Maehara Y, Takayanagi R, Oda Y (2016) Spalt-like transcription factor 4 immunopositivity is associated with epithelial cell adhesion molecule expression in combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *Histopathology* 68:693–701
- Balta Z, Sauerbruch T, Hirner A, Büttner R, Fischer HP (2008) Primäre neuroendocrine Karzinome der Leber. Vom Karzinoidtumor bis zum kleinzelligen Leberkarzinom: Fallberichte und Literaturübersicht. *Pathologie* 29:53–60
- Gütgemann I, Standorp J, Fischer HP (2006) Primary intrahepatic mesothelioma of epithelioid type. *Virchows Arch* 488:655–658
- Metzgeroth G, Ströbel P, Baumbusch T, Reiter A, Hastka J (2010) Hepatoid adenocarcinoma—review of the literature illustrated by a rare case originating in the peritoneal cavity. *Onkologie* 33:263–269
- Chandan VS, Shah SS, Torbensen M, Wu TT (2016) Arginase-1 is frequently positive in hepatoid adenocarcinomas. *Hum Pathol* 55:11–16
- Reis H, Padden J, Ahrens M, Pütter C, Bertram S, Pott LL, Reis AC, Weber F, Juntermanns B, Hoffmann AC, Eisenacher M, Schlaak J, Canbay A, Meyer HE, Sitek B, Baba HA (2015) Differential proteomic and tissue expression analyses identify valuable diagnostic biomarkers of hepatocellular differentiation and hepatoid adenocarcinomas. *Pathology* 47:543–550
- Osada M, Aishima S, Hirahashi M, Takizawa N, Takahashi S, Nakamura K, Tanaka M, Maehara Y, Takayanagi R, Oda Y (2014) Combination of hepatocellular markers is useful for prognostication in gastric hepatoid adenocarcinoma. *Hum Pathol* 45:1243–1250
- Theuerkauf I, Axmann C, Wolff M, Tschubel K, Fischer HP (2002) Malignant mediastinal germ cell tumor with pure hepatoid differentiation. *Pathol Res Pract* 198:725–725

CME-Fragebogen

Teilnahme am zertifizierten Kurs auf CME.SpringerMedizin.de

- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate, den Teilnahmeschluss finden Sie online beim CME-Kurs.
- Fragen und Antworten werden in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.
- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70 % der Fragen richtig beantwortet werden.

? Wofür ist die Leberzirrhose typischerweise keine Grundlage bzw. Matrix?

- ☐ Dysplastische Knoten
- ☐ Hepatozelluläre Adenome
- ☐ Hepatozelluläre Karzinome
- ☐ Makroregenerative Knoten
- ☐ Dysplastische Foci

? Was kann als immunhistochemisches Zeichen/Hinweis für die Malignität eines hepatozellulären Tumors genutzt werden?

- ☐ Die fokale Expression der Glutaminsynthetase
- ☐ Die membranäre Expression von β -Catenin
- ☐ Die zytoplasmatische Expression von Hsp70
- ☐ Die nukleäre Expression von Hsp70
- ☐ Die fokale Expression von CD34 im mikrovaskulären Gefäßbett des Tumors

? Über welche Charakteristika gelingt die Abgrenzung eines „high-grade“ dysplastischen Knotens (HGDN) von einem klassischen hepatozellulären Karzinom (HCC)?

- ☐ *hTERT*-Promotor-Mutationsnachweis
- ☐ Nachweis einer verstärkten Kapillarisation
- ☐ Nachweis einer verstärkten Proliferation
- ☐ Nachweis einer kombinierten Expression von Glypican 3, Hsp70 und Glutaminsynthetase im HCC
- ☐ Nachweis verbreiteter Zelltrabekel im Knotengewebe

? Welche Aussage zur (Molekular-)Pathologie und Bildgebung ist richtig? Sogenannte frühe hepatozelluläre Karzinome ...

- ☐ sind umkapselte Lebertumoren.
- ☐ besitzen CD34-negative Gefäßbettabschnitte.
- ☐ sind in der arteriellen Phase der Bildgebung hypervaskularisierte Herde.
- ☐ zeigen keine *CTNNB1*-Genmutation.
- ☐ besitzen vom klassischen hepatozellulären Karzinom abweichende pathogenetische Risikofaktoren.

? Was ist *kein* immunhistochemisches Zeichen einer hepatozellulären Differenzierung in einem leberzellähnlichen Tumor?

- ☐ Expression von Arginase 3
- ☐ Expression von HepPar 1
- ☐ Expression von EpCam
- ☐ Expression von CEA (polyklonaler Antikörper) in kanalikulärem Expressionsmuster
- ☐ Expression von Glypican 3

? Welches morphologische Charakteristikum deutet auf das Vorliegen eines hochdifferenzierten hepatozellulären Karzinoms in einer Leberbiopsie mit Zirrhose hin?

- ☐ Eisenfreier Herd bei Parenchymzellsiderose
- ☐ Knotenränder mit neoduktulärer Umgrenzung
- ☐ CD34-negatives sinusoidales Gefäßbett
- ☐ Ein- bis zwei Zellagen umspannendes Gitterfasergestützte
- ☐ Noduläre duktuläre Herdproliferate

? Welche Aussage zu molekulärpathologischen Befunden hochdifferenzierter hepatozellulärer Herdläsionen ist richtig?

- ☐ Eine schwache diffus heterogene zytoplasmatische Expression der Glutaminsynthetase schließt eine *CTNNB1*-Genmutation aus.
- ☐ Eine fehlende immunhistochemische nukleäre β -Catenin-Expression schließt eine *CTNNB1*-Genmutation aus.
- ☐ Eine *CTNNB1*-Genmutation in einer Herdläsion ohne morphologische Malignitätskriterien weist auf ein erhöhtes Risiko einer Progression zum hepatozellulären Karzinom hin.
- ☐ Leberbiopsien sind mangels Materials für molekulare Untersuchungen auf Mutation des *hTERT*-Promotors oder des *CTNNB1*-Gens nicht geeignet.
- ☐ Eine Mutation des *hTERT*-Promotors gilt als spätes molekulares Ereignis der Hepatokarzinogenese.

? Welcher histologische Befund gehört *nicht* in das Befundspektrum eines steatohepatitischen hepatozellulären Karzinoms in Abgrenzung zu benachbarten Zirrhoseknoten?

- ☐ Nachweis ungepaarter Arterien
- ☐ Dichte trabekelfreie Netzfibrose
- ☐ Trabekuläre Architektur mit Retikulinfaserverlust
- ☐ Ausgeprägte Tumorzellsteatose und Ballonierung mit Mallory-Denk-Körpern
- ☐ Neoduktulär umgrenzte Noduli

? Welche Aussage bezüglich Histomorphologie und Prognose des fibrolamellären Karzinoms ist richtig?

- ☐ Es unterscheidet sich in seinem pathogenetischen Risikoprofil von den anderen Formen des hepatozellulären Karzinoms.
- ☐ Es präsentiert sich typischerweise als multifokaler Tumor in einer Leberzirrhose.
- ☐ Es erweist sich typischerweise als nicht immunreaktiv mit dem Antikörper HepPar 1.
- ☐ Es entsteht nicht selten aus einer fokalen nodulären Hyperplasie der Leber.
- ☐ Es besitzt ein ähnliches Fasermuster wie das steatohepatitische hepatozelluläre Karzinom.

? Ein leberzellähnlicher Tumor in einer Leberbiopsie exprimiert CK7, EpCam, HepPar 1, AFP, SALL4, CDX2 (klinische Angaben: Einordnung multipler hepatischer Herdbefunde, bildmorphologisch Zirrhose möglich). Welches ist der wahrscheinlichste Primärtumor?

- ☐ Klassisches hepatozelluläres Karzinom
- ☐ Hepatisches Cholangiokarzinom
- ☐ Metastase eines duktales Adenokarzinoms des Pankreas
- ☐ Metastase eines hepatoiden Adenokarzinoms des Magens
- ☐ Metastase eines embryonalen Karzinoms

Online auf alle CME-Fortbildungskurse von SpringerMedizin.de zugreifen

Gestalten Sie Ihre Fortbildung nach Ihren Bedürfnissen: e.Med Interdisziplinär – das Kombi-Abo von SpringerMedizin.de – bietet Ihnen Online-Zugang zu über 500 CME-Fortbildungskursen aller Fachrichtungen. Sie alleine entscheiden, welche Kurse Sie für Ihre Fortbildung nutzen möchten.

e.Med Interdisziplinär bietet Ihnen viele Vorteile:

- Stellen Sie Ihre individuelle Fortbildung einfach und komfortabel selbst zusammen.
- Sie können Ihren Lernerfolg jederzeit messen und in Form von CME-Punkten und Teilnahmebescheinigungen dokumentieren.
- Jeden Monat kommen rund 50 neue CME-Kurse aus den Fachzeitschriften von Springer Medizin hinzu.
- Unser Service für Sie: Nach erfolgreicher Teilnahme werden die CME-Punkte automatisch an die Bundesärztekammer übermittelt.
- Auf Wunsch erhalten Sie mit e.Med Interdisziplinär darüber hinaus eine gedruckte Fachzeitschrift Ihrer Wahl.

NEU: Mit den fachspezifischen e.Med-Abos können Sie sich effizient innerhalb Ihres Fachgebietes auf dem Laufenden halten. Das Angebot reicht von AINS bis Radiologie – Sie haben die Wahl!

Testen Sie e.Med kostenlos und unverbindlich!

Jetzt informieren unter
www.springermedizin.de → „Abo-Shop“

oder telefonisch unter 0800-77 80 777
(Montag bis Freitag, 10 bis 17 Uhr)