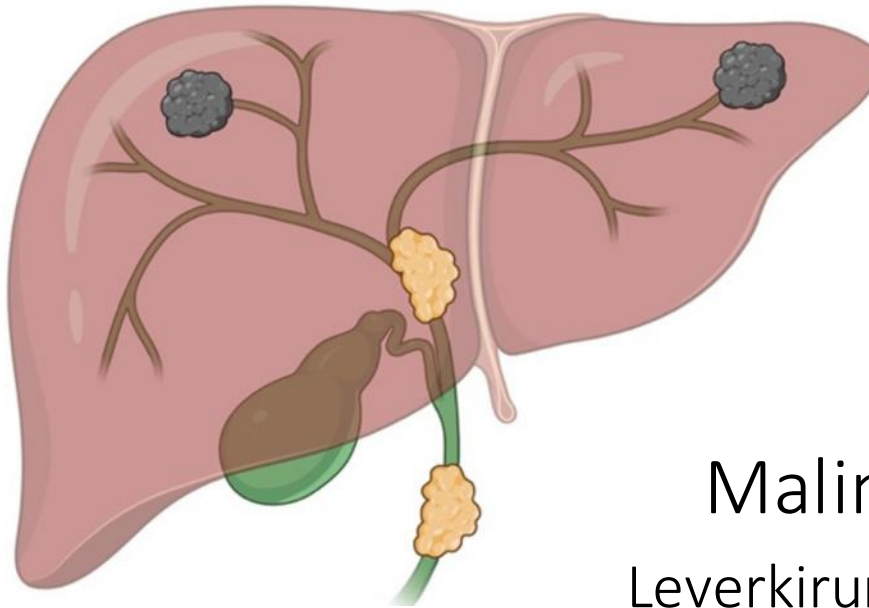


Diagnostik och prognostiska/prediktiva faktorer vid kolangiocarcinom



Karin Jirström

Onkologi och Terapeutisk patologi

Lunds universitet

Klinisk patologi, Region Skåne

Malin Sternby Eilard

Leverkirurgi och Transplantation

Sahlgrenska Universitetssjukhus

Göteborg

Histopatologisk diagnostik vid gallgångscancer

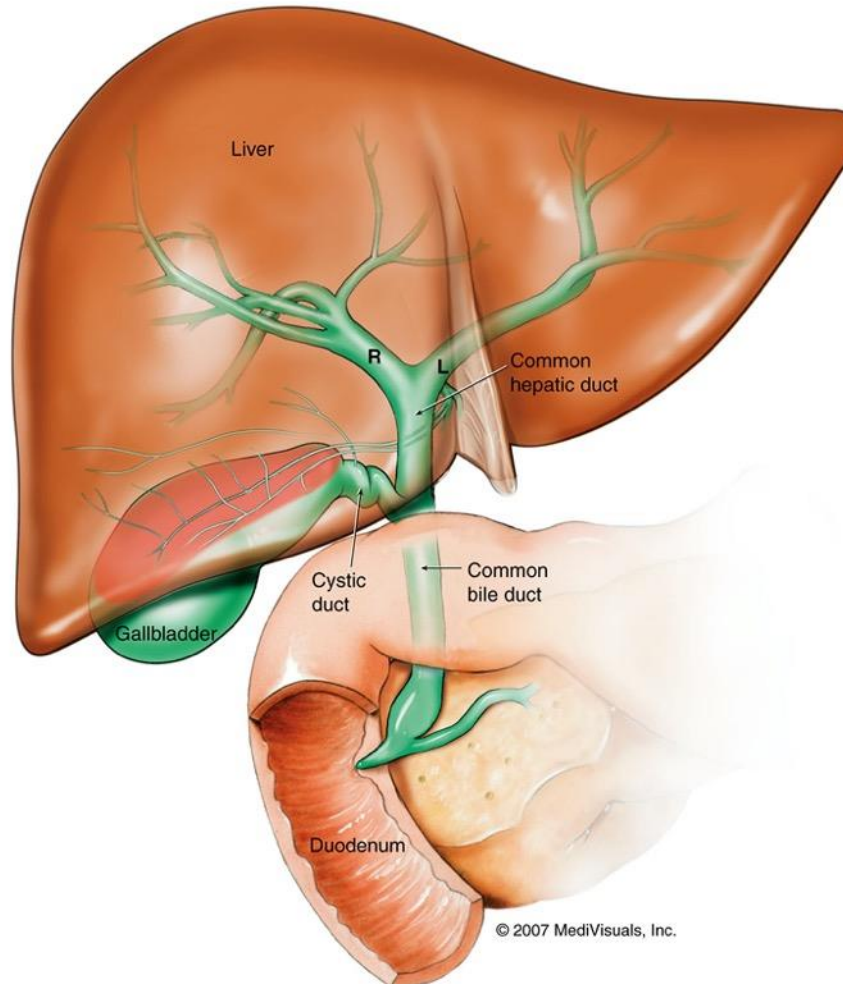
Samtliga gallgångscancer

- Vid icke-operabel cancer
 - Mellannålsbiopsi
- Operationspreparat
 - Bekräfta diagnos
 - Prognostisering
 - ❖ pT-stadium mm
 - ❖ Lymfkörtelstaging
 - Behandlingsstrategi
- Preop-diagnostik olika...

Gallblåsecancer

- Incidentell cancer
 - Op-preparat från kolecystektomi

The Biliary Tree



Intrahepatisk gallvägscancer

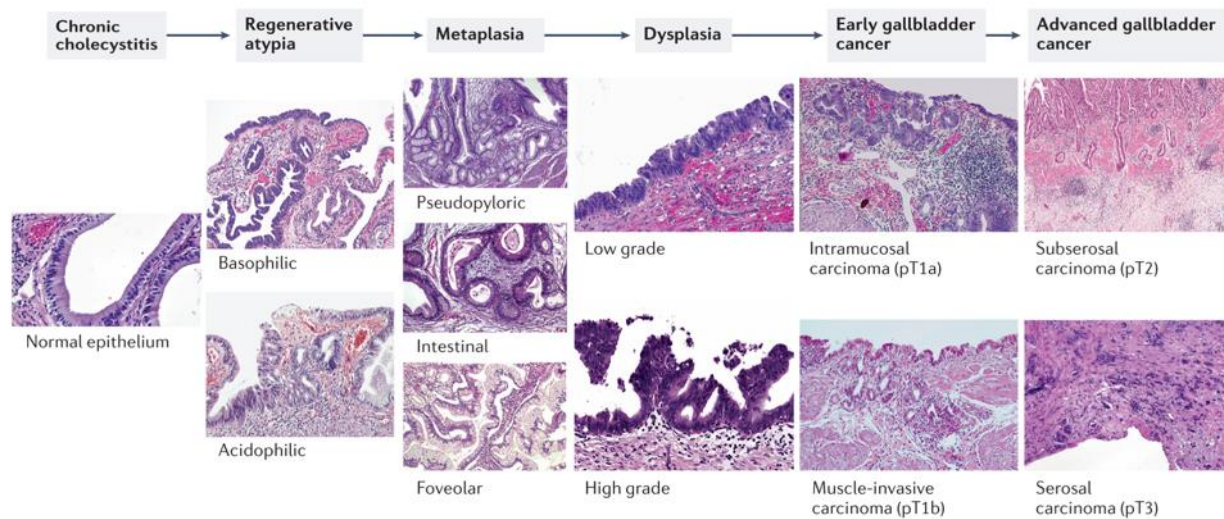
- Diffdiagnos HCC inför ltx
 - Mellannålsbiopsi
- Molekylärmedicin... (palliation, down-staging?)
 - Mellannålsbiopsi

Perihilär gallvägscancer

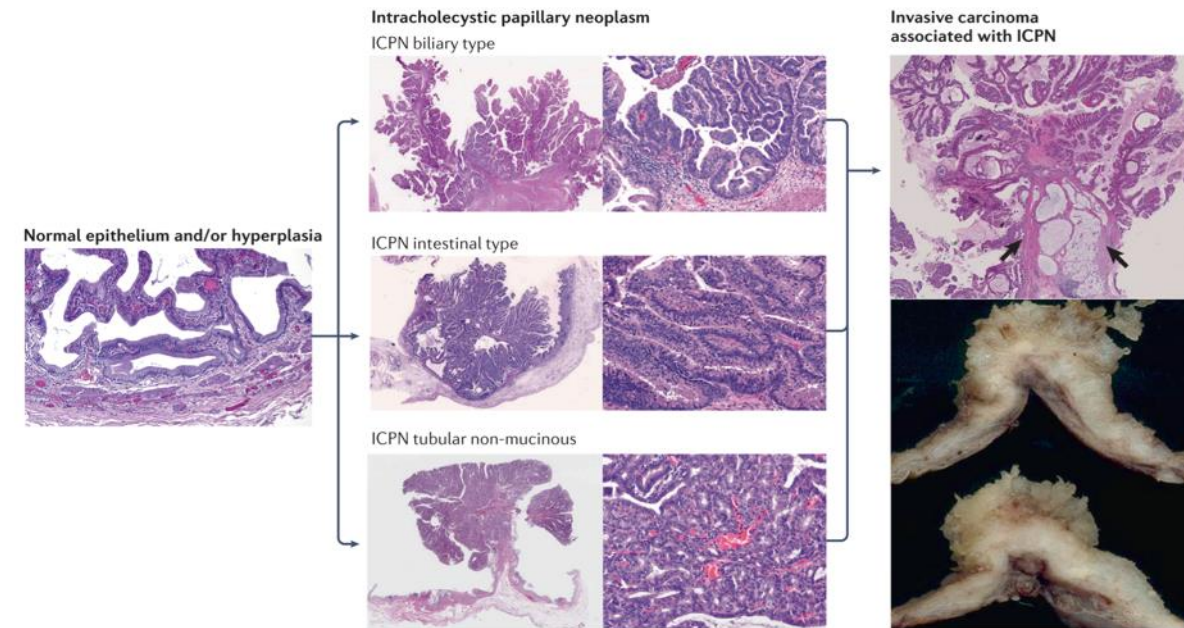
- Preop diagnosbekräftelse!!
 - Borstcytologi och FISH
- Lymfkörteldiagnostik inför ltx
 - Finnål

Gallblåsecancer - histopatogenes

Metaplasi-dysplasi-carcinomsekvensen (lithiasisrelaterad)



Adenom-carcinomsekvensen



Gallblåsecancer

Tumörspridning

Gallblåsecancer kan

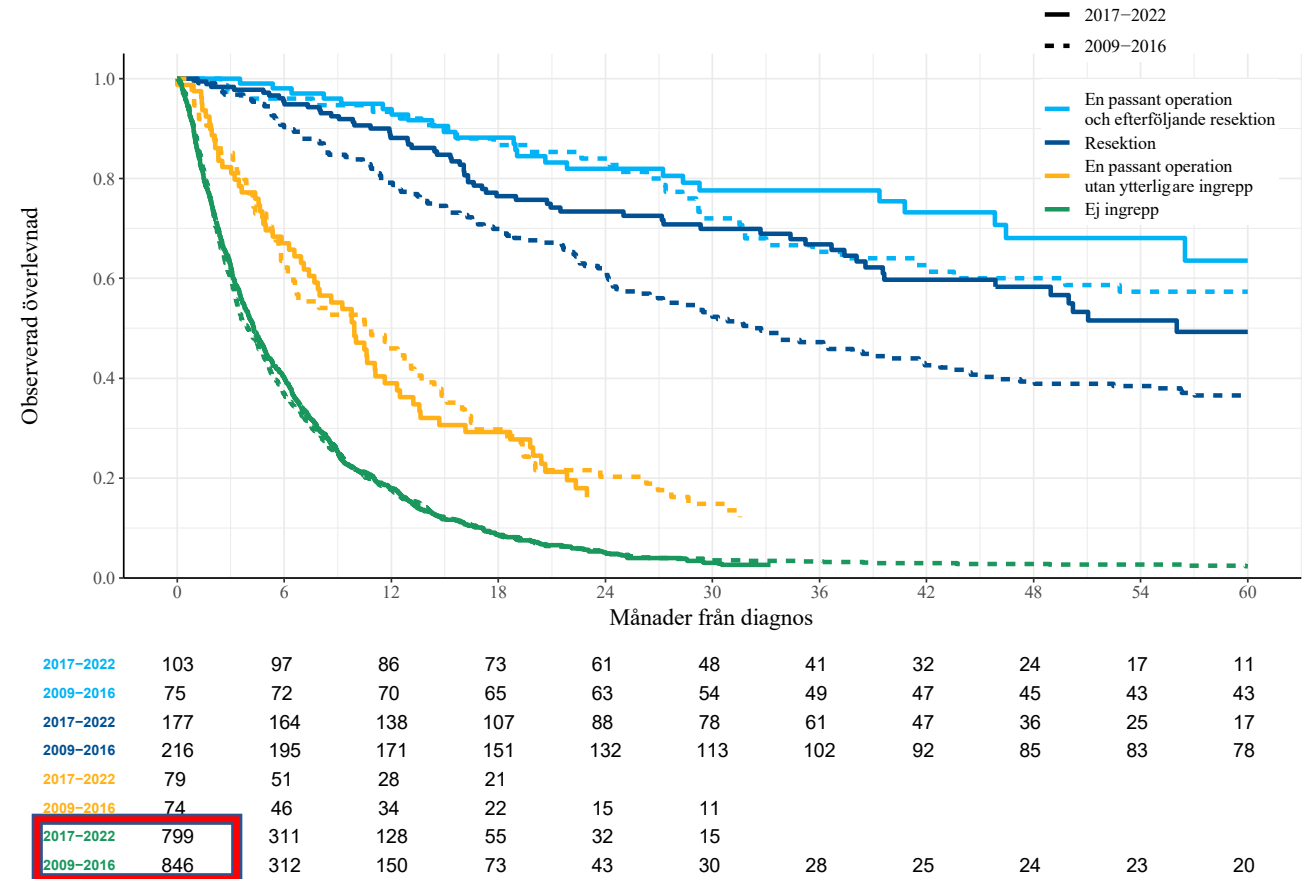
- växa över på lever och andra organ lokalt (T)
- ge peritoneala implantationsmetastaser (M)
- ge regionala lymfkörtelmetastaser (N)
- ge fjärrmetastaser (M)

Regional lymfkörtelmetastasering

- viktig prognostisk faktor
- hos 20–50 % vid diagnos
- inte kontraindikation för operation...
Lymfkörtelutrymning anses viktig, men osäkert om terapeutisk betydelse eller enbart staging

Fjärrmetastaser

- hos knappt 60 % vid diagnos
- oftast lunga, peritoneum och lever.



Endast 25 % av GBC-patienter i SweLiv fick kirurgisk åtgärd 2009–2022, (oförändrad andel över tid).

Gallblåsecancer stadier

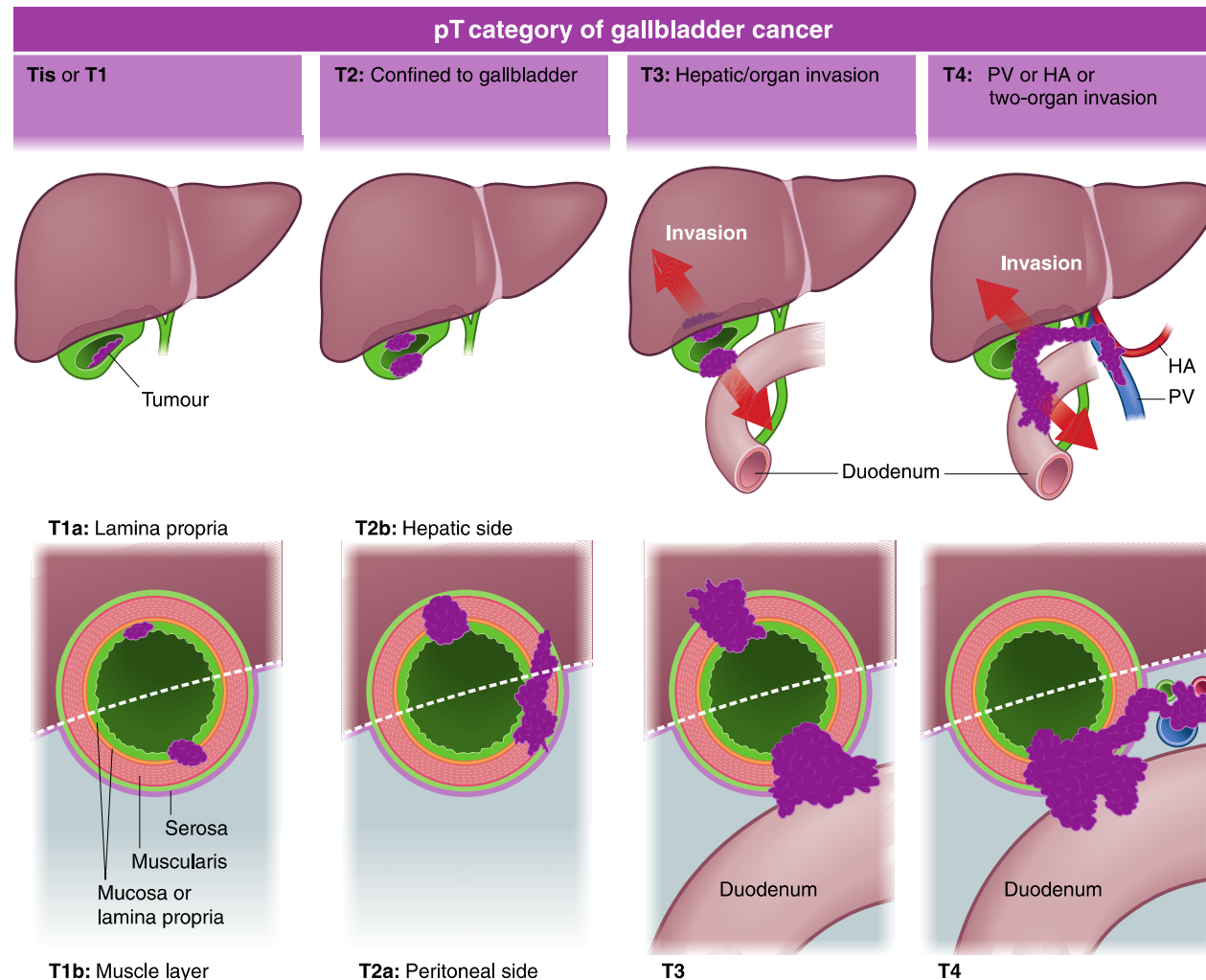


Fig. 1 Illustration of pT categories of the TNM system for gallbladder cancer. Based on the AJCC eighth edition. PV, portal vein; HA, hepatic artery

Gallblåse cancer	Kriterier
pTis	Carcinoma in situ
pT1a	infiltrerar lamina propria
pT1b	infiltrerar muskellager
pT2	infiltrerar perimuskulär bindväv; EJ utanför serosa eller i lever
T2a	invaderar perimuskulärt på peritoneala sidan utan utbredning till serosa.
T2b	invaderar perimuskulärt på leversidan , EJ in i lever.
pT3	infiltrerar serosa eller in i lever eller intilliggande organ
pT4	infiltrerar portas huvudstam eller leverartär eller ≥ 2 extrahepatiska organ
Regionala lymfkörtlar (pN)	
pNX	Bedömning kan ej ske
pN1	1-3 Regionala lymfkörtelmetastaser längs ductus cysticus, hepaticus communis, a hepatica och porta
pN2	≥ 4 regionala lymfkörtlar
Fjärrmetastaser (pM)	
pM1	Fjärrmetastaser

Utvidgad resektion och lymfkörtelutrymning

Gallblåsecancer stadieindelning

GBC svår diagnos radiologiskt.

Vissa får GBC-diagnos via kolecystektomi-PAD, andra opereras på cancermisstanke, med godartat PAD.

Radiologiskt tumörstadium osäkert

1/3 olika tumörstadium pre- och postop

Preop T1-2 hade mer avancerat PAD, pT3-4 i ca 30%.

Preop T3, hade pT1-2 i ca 20% och pT4 i 10 %.

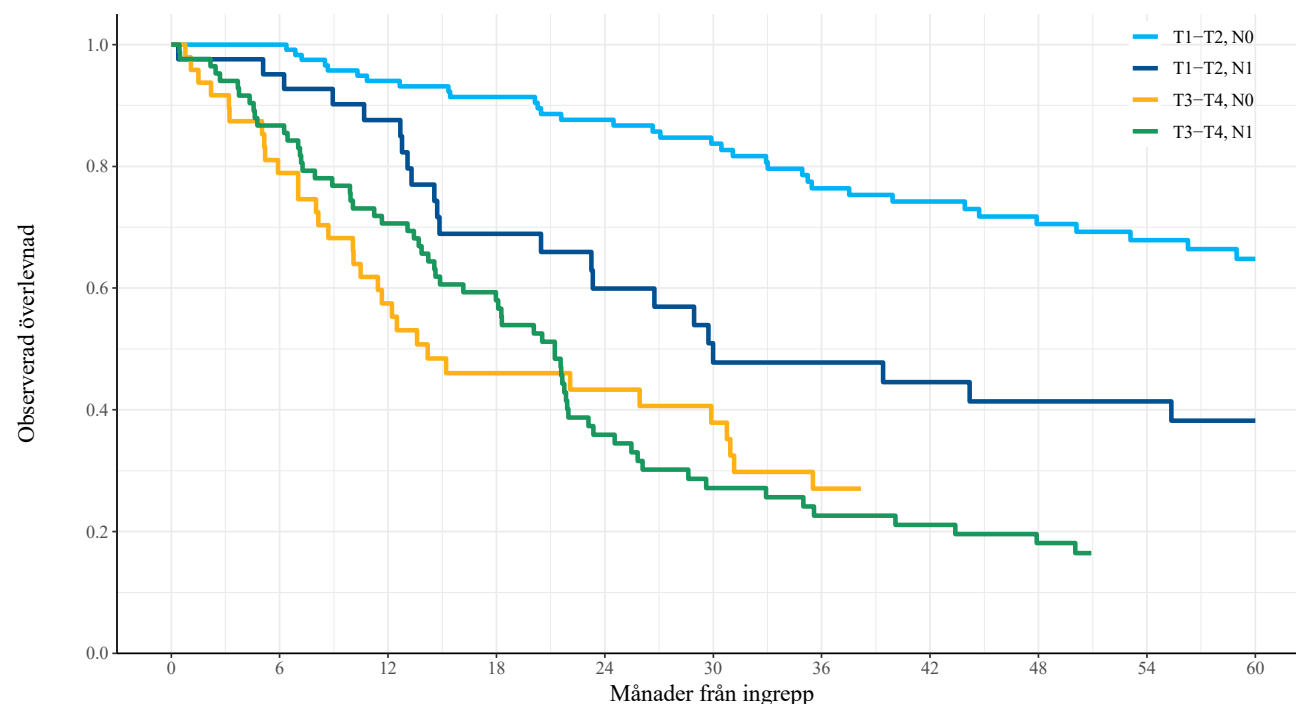
En fjärdedel saknade preop T-staging.

Överlevnad enl SweLiv:

1-år 92% för T1-T2 och 65% för T3-T4

5-år 56% för T1-T2

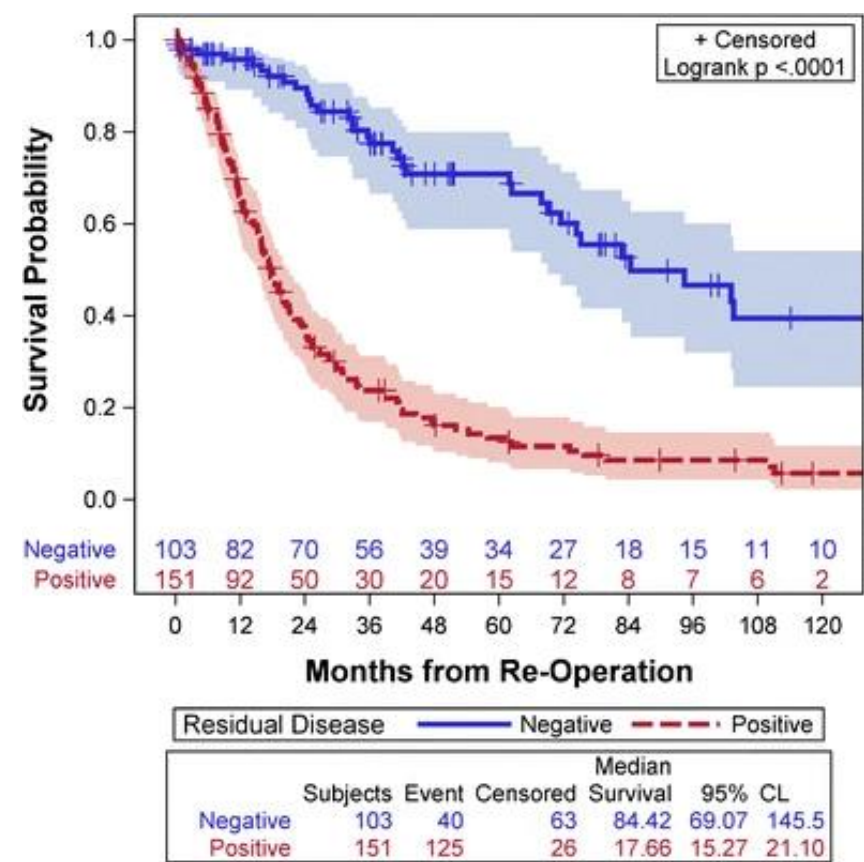
Lymfkörtelspridning gör ffa skillnad i tidiga stadier, men spelar mindre roll vid sena stadier



T1-T2, N0	119	118	107	103	92	83	71	63	56	49	41
T1-T2, N1	41	39	33	23	20	15	15	14	13	13	12
T3-T4, N0	48	37	26	18	16	14	10				
T3-T4, N1	84	70	57	43	25	18	15	14	12		

Incidentell gallblåsecancer

Tidiga stadier ofta överraskningsfynd vid kolecystektomi.
Icke-normala kolecystektomipreparat SKA SKICKAS med
SNABBSVAR OCH BEVAKAS.



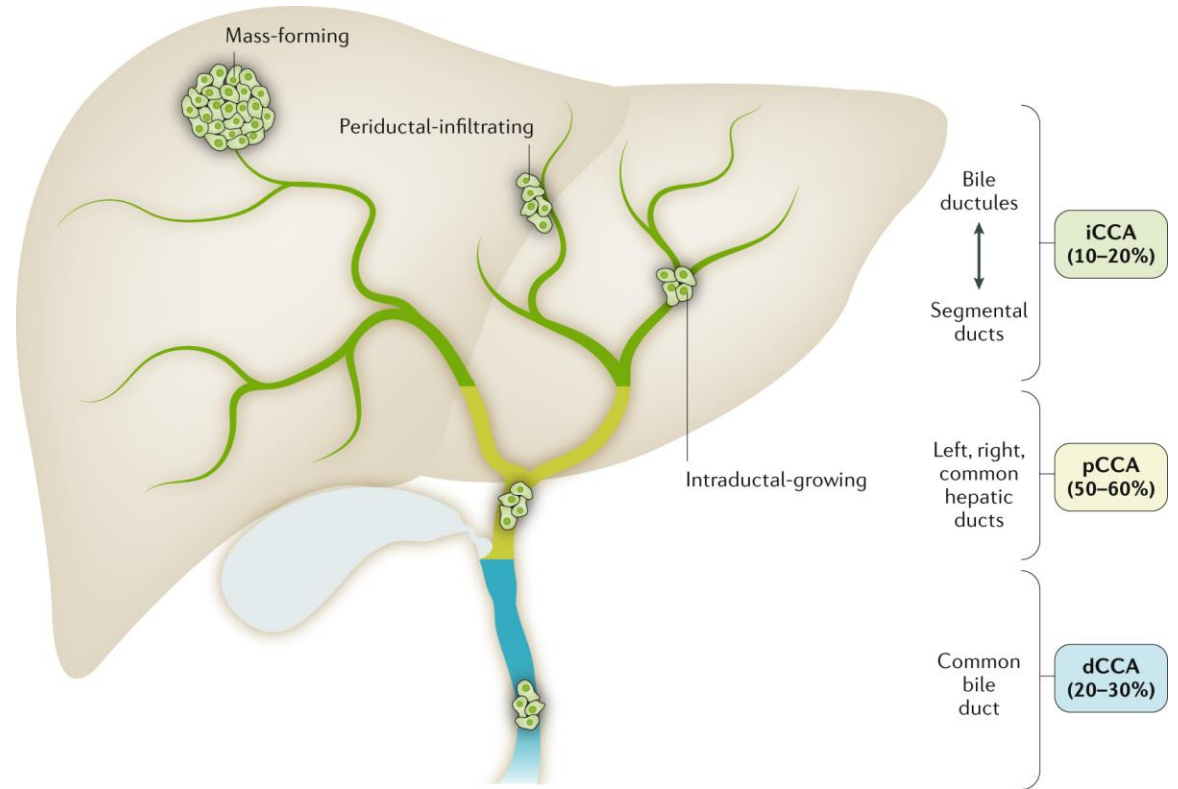
Creasy et al. J Gastrointest Surg 2017; 21:1254–1261

Risk factor		Points	
T category			
Tis/T1a		0	
T1b		1	
T2		2	
T3/T4		3	
Grade (differentiation)			
G1 (well)		1	
G2 (moderate)		2	
G3 (poor)		3	
Lymphovascular infiltration			
No		1	
Yes		2	
Perineural infiltration			
No		1	
Yes		2	
		Residual disease (%)	
Risk category	Points	Locoregional	Disseminated
Low	3–5	0	0
Intermediate	6–7	24	3
High	8–10	61	32

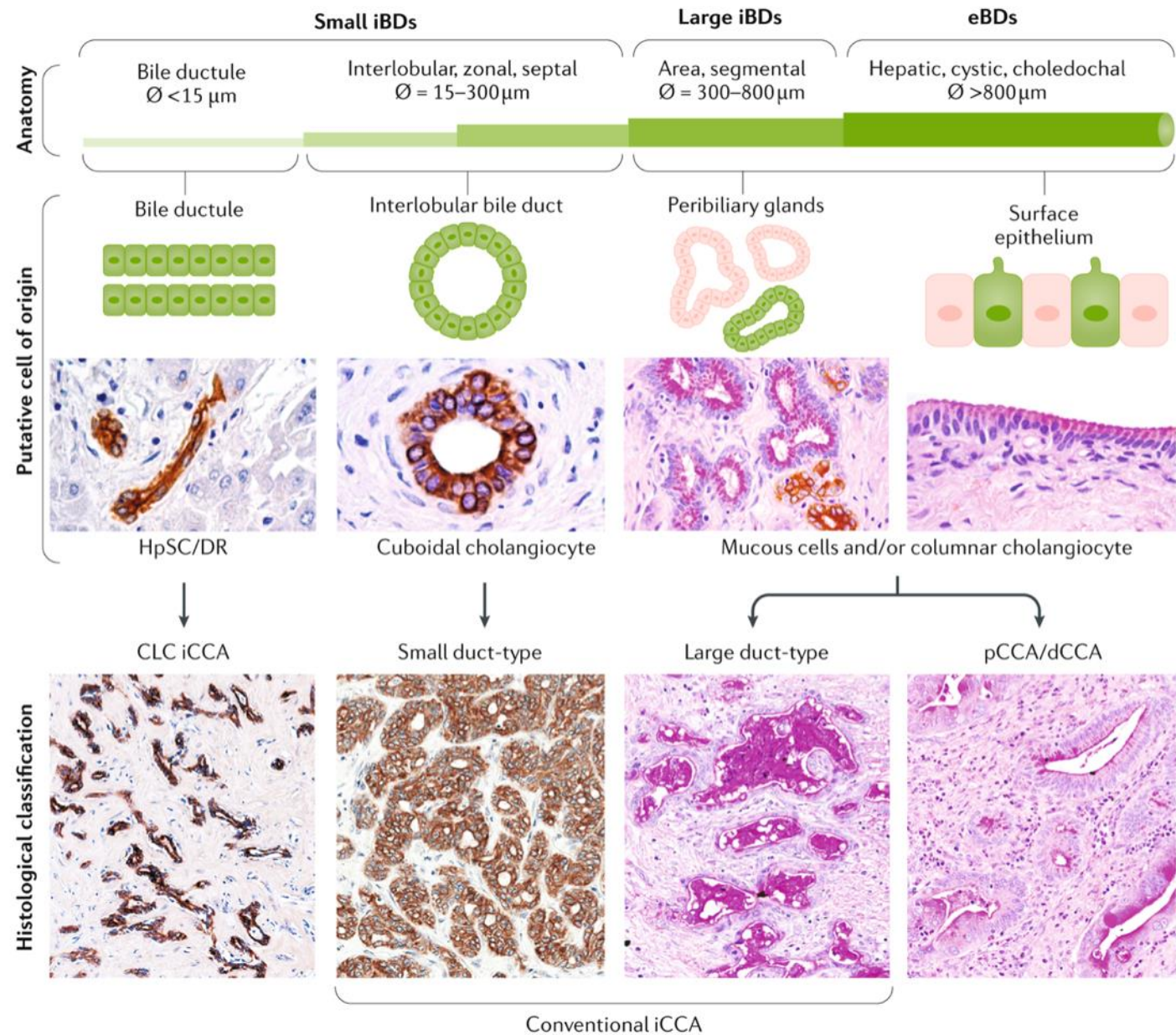
Ethun et al. Ann Surg Oncol 2017; 24: 1343–1350.

Makromorfologi

- Tumörbildande (majoriteten av iCC)
- Periduktalt infiltrerande
- Intraduktal (majoriteten av pCC)



Histologisk klassificering av CCC och förmodade prekursorceller



Klinisk- patologiska och molekylära karakteristika

CCA type	Gross pattern	Precancerous lesion	Underlying disease	Tissue markers ^a	Frequent mutations
iCCA — CLC	Mass-forming	None	Viral, cirrhosis	NCAM	<i>IDH1/2, FGFR2</i> fusions, <i>BAP1, BRAF, ARID1A, KRAS, TP53, SMAD4</i> Increased <i>IDH1</i> and <i>TP53</i>
iCCA — small duct type	Mass-forming	None	Viral, cirrhosis	NCAM, N-cadherin, <i>SMAD4, BAP1</i> ^{loss}	<i>IDH1/2, FGFR2</i> fusions, <i>BAP1, BRAF, ARID1A, KRAS, TP53, SMAD4</i> Increased <i>IDH1/2, FGFR2</i> fusion
iCCA — large duct type	Periductal infiltrating (±mass-forming) or intraductal growing	Biliary epithelial neoplasia, IPNB, ITPN, mucinous cystic neoplasm	Primary sclerosing cholangitis, liver flukes	Mucin ^b , <i>MUC5AC, MUC6, S100P, SMAD4</i> ^{loss} , <i>BAP1</i>	<i>IDH1/2, FGFR2</i> fusions, <i>BAP1, BRAF, ARID1A, KRAS, TP53, SMAD4</i> Increased <i>KRAS</i> and <i>TP53</i>
pCCA–dCCA	Periductal infiltrating or intraductal growing	Biliary epithelial neoplasia, IPNB, ITPN, mucinous cystic neoplasm	Primary sclerosing cholangitis, liver flukes	Mucin ^b , <i>MUC5AC, MUC6, S100P, SMAD4</i> ^{loss} , <i>BAP1</i>	<i>KRAS, TP53, SMAD4, ERBB3, PRKACA–PRKACB</i> fusions, <i>ELF3</i>

CCA, cholangiocarcinoma; CLC, cholangiolocarcinoma; dCCA, distal cholangiocarcinoma; iCCA, intrahepatic cholangiocarcinoma; IPNB, intraductal papillary neoplasm of the bile duct; ITPN, intraductal tubulopapillary neoplasm; pCCA, perihilar cholangiocarcinoma.

^aMarkers from single-centre experience; international criteria and consensus on a definite panel of markers are still needed. ^bMucin refers to histomorphological stains periodic acid–Schiff (PAS) or Alcian PAS.

Molekylär testning vid gallvägscancer

Aberration	Approximate Incidence ^e
<i>NTRK</i> fusion	<1%
MSI-H/dMMR	1%–3% 
TMB-H	<5%
<i>BRAF</i> V600E mutation	1%–5%
<i>FGFR2</i> fusion or rearrangement	9%–15% of intrahepatic CCAs and rare in other subsites
<i>IDH1</i> mutation	10%–20% of intrahepatic CCAs and rare in other subsites 
HER2 (<i>ERBB2</i>) overexpression and/or amplification	5%–20% of CCAs, 15%–30% of gallbladder cancer
<i>RET</i> fusion	<1%

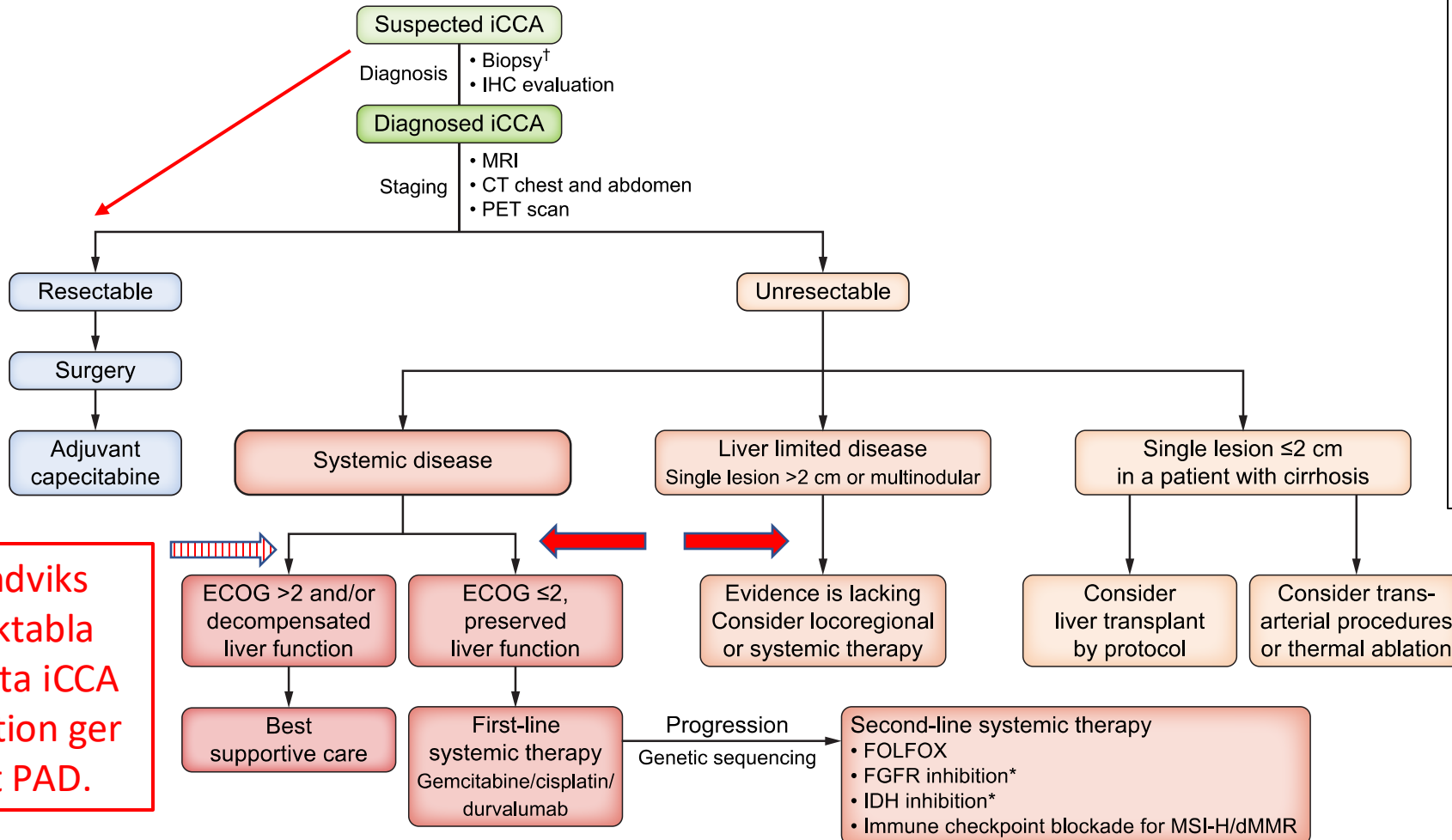
Ovanliga mutationer - än så länge liten betydelse för behandlingsval....

Nationell teststrategi?

Beroende på subtyp...?

Intrahepatiskt kolangiocarcinom

Diagnostik, behandlingsval och biopsi



Biopsi för att:

- ❖ bekräfta iCCA diagnos - skilja från HCC, kombinerad HCC-CCA och metastas
- ❖ iCCA subtypning - tumörmorfologi och immunohistokemi
- ❖ molekylär genetik - ev guida behandlingsval.

Biopsi undviks hos resektabla misstänkta iCCA då resektion ger definitivt PAD.

Stadieindelning Intrahepatisk gallvägscancer

Tumörstorlek korrelerar till prognos vid iCC. Bla har man sett goda resultat efter ltx vid små singel-iCC (<2cm)

Intravasal tumörväxt, oberoende av kärlstorlek, dvs makro- eller mikrovaskulär pT2

Lymfkörtelmetastaser är en viktig prognostisk faktor.

Se spridningsmönstret 

Intrahepatisk gallgångscancer, TNM v8	
T1a	Solitär tumör ≤5 cm UTAN vaskulär invasion
T1b	Solitär tumör ≥5 cm UTAN vaskulär invasion
T2	Solitär tumör med vaskulär invasivitet eller multipla tumörer med eller utan vaskulär invasion
pT3	Tumör perforerar visceral peritoneum
pT4	Tumör invaderar lokalt extrahepatiska strukturer
Regionala lymfkörtlar (pN)	
pNX	Bedömning kan ej ske
pN0	Inga regionala lymfkörtelmetastaser
pN1	1-3 Regionala lymfkörtelmetastaser. Högerlobstumörer: hilära, periduodenala och peripankreatiska lgl. Vänsterlobstumörer: hilära och gastrohepatiska lgl.
pN2	≥4 lymfkörtelmetastaser
Fjärrmetastaser (pM)	
pM1	Fjärrmetastaser

Perihilärt kolangiocarcinom

Makroskopiskt växtmönster

- skleroserande, nodulär, polypoid/papillär eller diffust infiltrerande. Ofta blandtyper. Den polypoida (papillära) typen anses prognostiskt mer gynnsam.
- Extensiv bäddning av op-preparat krävs då diffus tumörkomponent ofta finns även vid makroskopiskt välavgränsad tumör.

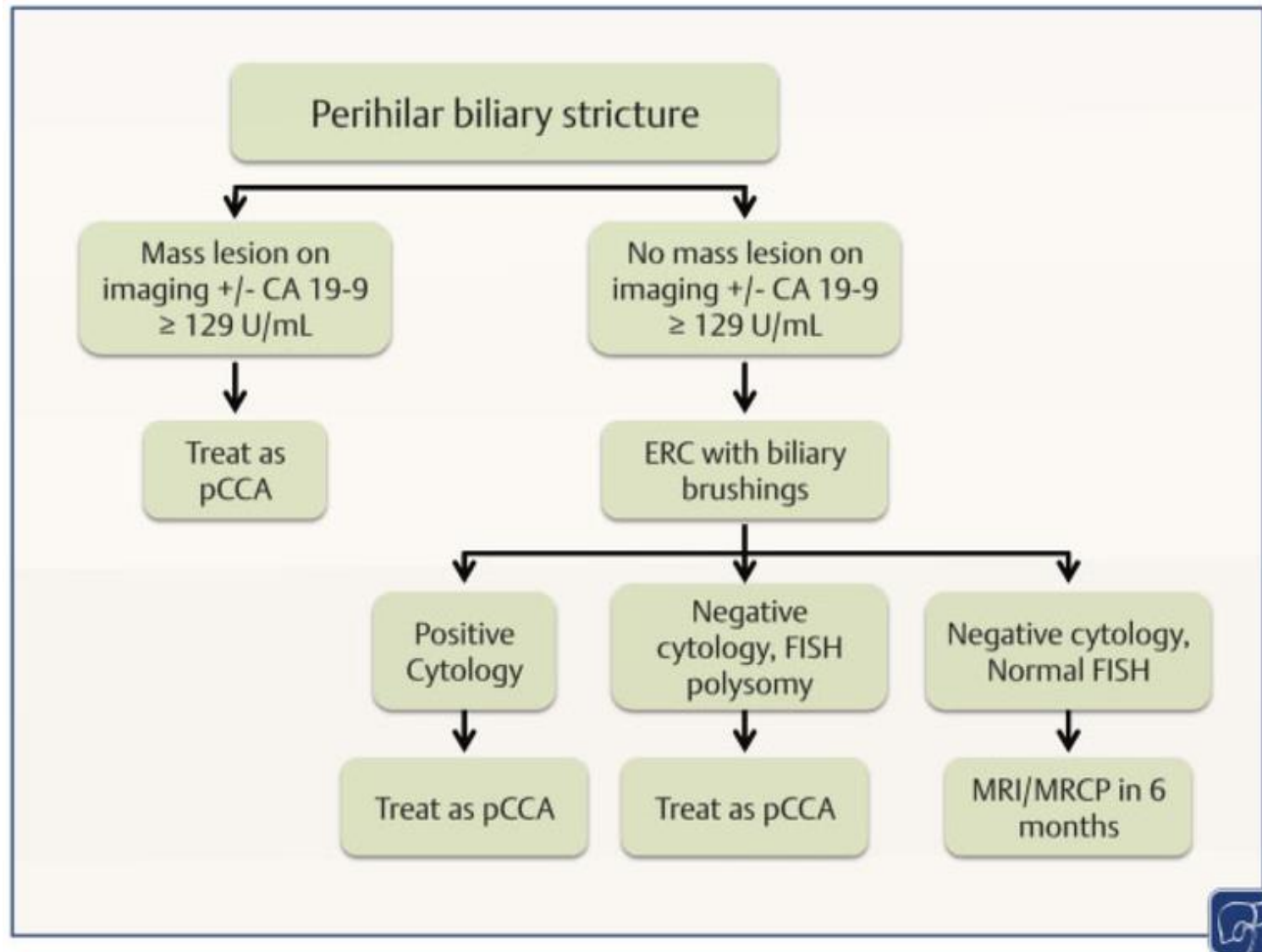
Histologiska tumörtyper och gradering

- >90 % är adenokarcinom; biliär, gastrisk foveolär eller intestinal typ. Sällsynta varianter är ex adenoskvamös cancer och skivepitelcancer.
- Histologisk grad för merparten av adenokarcinom är högt till medelhögt differentierade.

Mikroskopisk och perineural tumörspridning

- Gallgångscancer sprider sig perineuralt med subepiteliala utlöpare utmed gallgångarna upp till > 1 cm under intakt gallgångsslemhinna (ofta i perineurala lymfpatier), vilket begränsar möjligheten att uppnå radikalitet. Vid fryssnittsbedömning av resektionsränder därför önskvärt med cirkumferentiell periduktal mjukvävnad.

Cytologisk diagnostik vid perihilär cancer

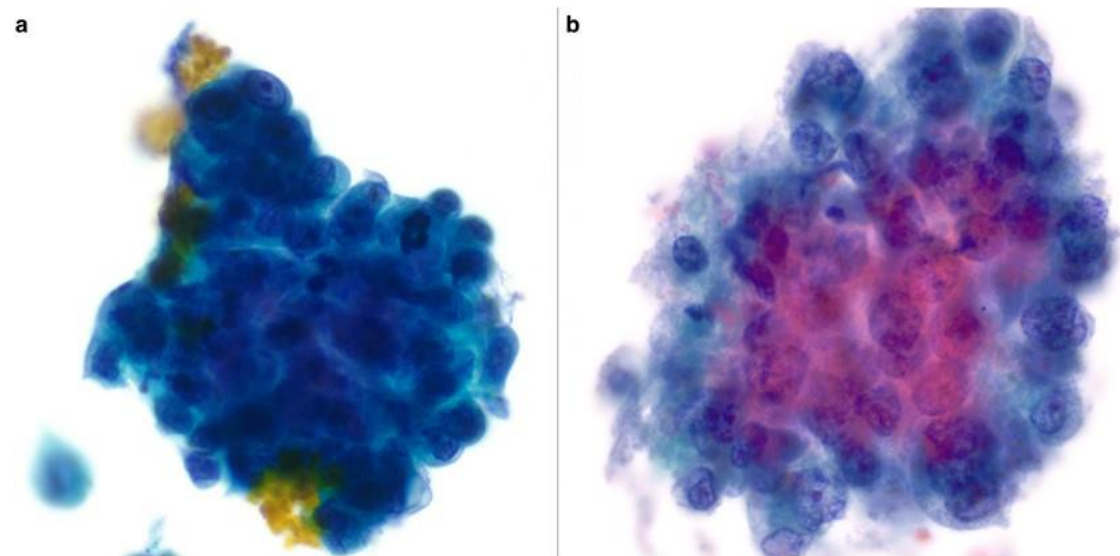


Borstcytologi

- ERC eller PTC: borste dras upprepade gånger genom strikturen över gallvägsepitelet.
- Viktigt ange lokalisation!
 - fraktionerad borstning.
- Hög förekomst av icke-diagnostisk utbyte...
- Hög specificitet, låg sensitivitet (19–43%)
- Låg sensitivitet relaterad till desmoplastiskt paucicellulärt växtsätt vid CCA, vilket gör det svårt att få bedömbara prover.
- Biliära biopsier kan öka diagnostiskt utbyte.

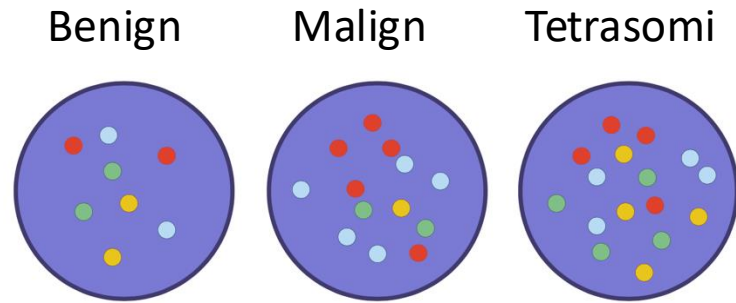
AVSAKNAD av malign cytologi utesluter INTE malignitet.

Kategori	Diagnos/utlåtande	Förklaring/tillägg
I	Icke diagnostiskt utbyte	Anledning för otillräcklighet
II	Benign	Med eller utan inflammation
III	Oklar atypi	Med eller utan inflammatoriska förändringar, lågradig dysplasi?
IV	Malignitetsmisstänkt atypi	
V	Malign	Subtypa om möjligt



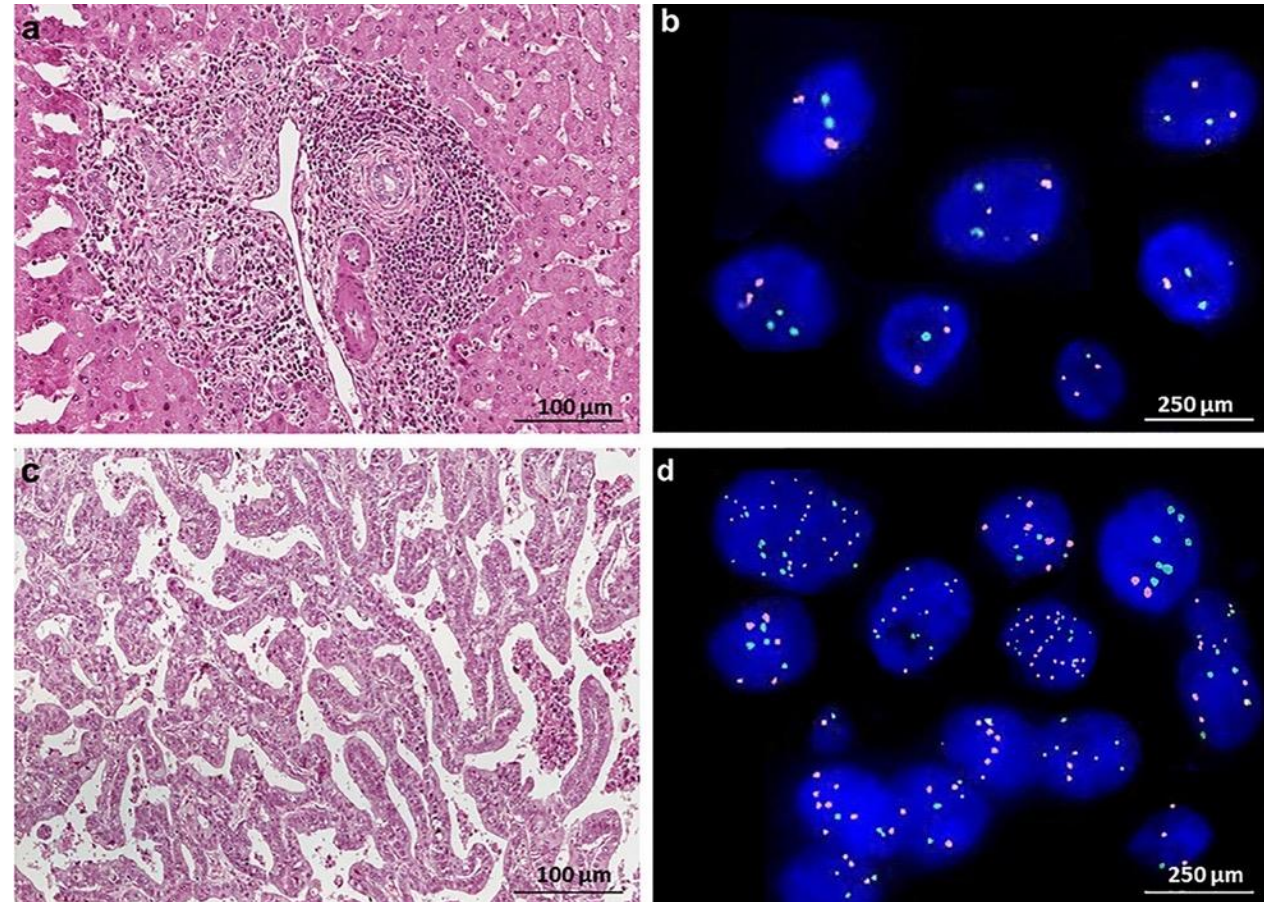
V Avadhani et al. 2017 *Modern Pathology* v 30, p1273–1286

Flourescence In-Situ Hybridisering (FISH)



Polysomi: (ej trisomi och tetrasomi)

- definieras som extra kromosomer av ≥ 2 kromosomer, inkl 3, 7, 17 eller av lokus 9p21 (CDKN2A) i samma cell **eller** deletion av ena/båda kopior av CDKN2A i ≥ 10 celler.
- cancer misstänks vid polysomi i ≥ 5 celler.
- cirka 85% av CCC är aneuploida, dvs uppvisar polysomi med FISH
- vid de novo / sporadisk perihilär striktur är FISH diagnostisk för pCC. Vid PSC svårbedömt.



Kolangit: H&E (a) disomi C7 och 17 med FISH (b).

CCA: H&E, (c) polysomi C7 och 17 med FISH (d).

Klassificering perihilär gallvägscancer

Bismuth-Corlette klassificering

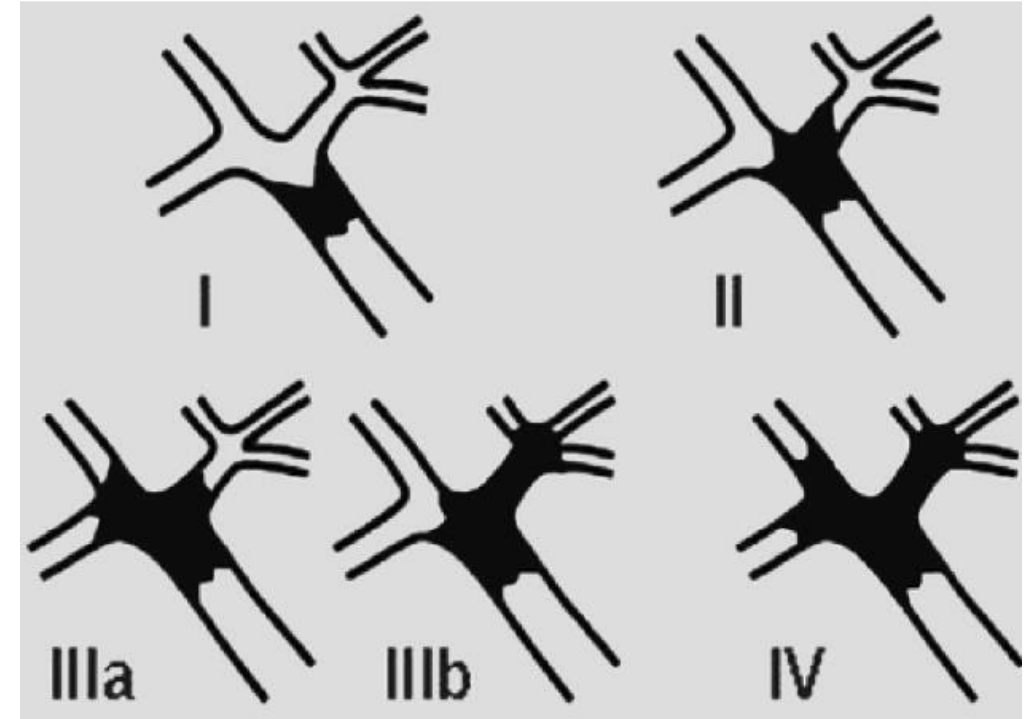
- anatomisk beskrivning av gallvägsengagemang
- för kirurgisk strategi...
- Inkomplett beskrivning av tumörutbredning, korrelerar dåligt med prognos, saknar tydliga resektabilitetskriterier.

Bismuth IV borttagen från T4-kriterier i TNM v8, pga avsaknad av prognostisk info.

702 patienter, pM0 N0, med Bismuth typ I/II, III, och IV med 5-årsöverlevnad 63.1%, 65.6%, and 59.2%

Tumörstorlek: påverkar inte pT-stadium.

Ofta svårbedömd makroskopiskt, både över- och underskattas. Fibros svår att skilja från tumör, medan diffus tumör inte alltid är makroskopiskt synlig.



Tumörutbredning i gallvägshilus enligt Bismuth-Corlette klassificering

Stadieindelning perihilär gallvägscancer

pT-stadium

- Avgörs av invasionsdjup i gallgångsvägg samt infiltration i omgivande vävnad och kärl.
- Distinktion mellan pT1- och pT2a-stadium kan vara svår även histologiskt.

Lymfkörtelmetastaser

- Ofta stora hilära lymfkörtlar vid kronisk gallvägssjd
- Lymfkörtelstorlek predikterar inte för metastaser.
- Lymfkörtelmetastaser vid pCC ofta mikroskopiska, så hela lymfkörteln bör skivas och bäddas.
- Mikrometastaser som endast påvisas immunhistokemiskt osäker prognostisk betydelse.

Perihilär gallgångscancer TNM v8

pT0	Ingen påvisad primärtumör
pTis	Carcinoma in situ
pT1	begränsad till gallgången histologiskt
pT2a	infiltrerar utanför gallgångsvägg i periduktal fettväv
pT2b	infiltrerar intilliggande leverparenkym
pT3	infiltrerar unilaterala grenar av porta eller leverartären
pT4	infiltrerar portas huvudstam eller grenar bilat; eller leverartärens huvudstam; eller andra generationens gallgångar unilateralt med kontralateral porta- eller leverartärengagemang.

Regionala lymfkörtlar (pN)

pNX	Bedömning kan ej ske
pN0	Inga lymfkörtelmetastaser
pN1	1-3 regionala lymfkörtelmetastaser längs ductus cysticus, hepaticus communis, a hepatica och porta
pN2	≥4 regionala lymfkörtlar.

Fjärrmetastaser (pM)

pM1	Fjärrmetastaser
-----	-----------------

Finnålsbiopsi vid perihilär gallgångscancer

- Finnålsbiopsi transperitonealt bör undvikas pga risk för tumörspridning!
- Genomförd finnålsbiopsi mot gallgångstumör kontraindikation för Ltx!
- Finnålsbiopsi används för lymfkörteldiagnostik, dock osäkert pga förekomst av mikrometastaser.

Framtida diagnostik...?

- Utveckling av gallgångsdiagnostik / borstcytologi.
 - NGS?
- Molekylär diagnostik på galla?
- Diagnostik via perifer cirkulation?
 - Extra svårt i tidiga stadier

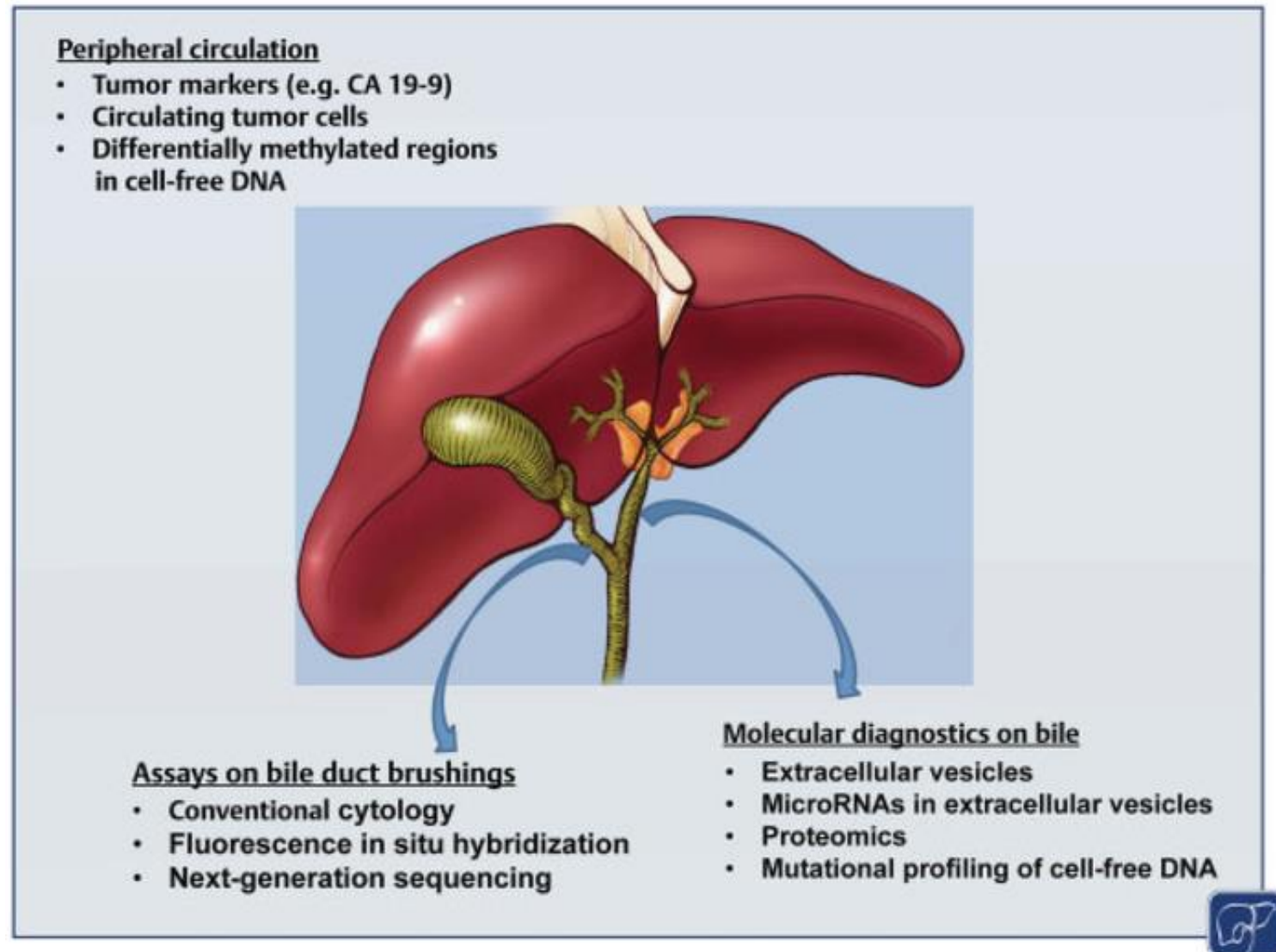
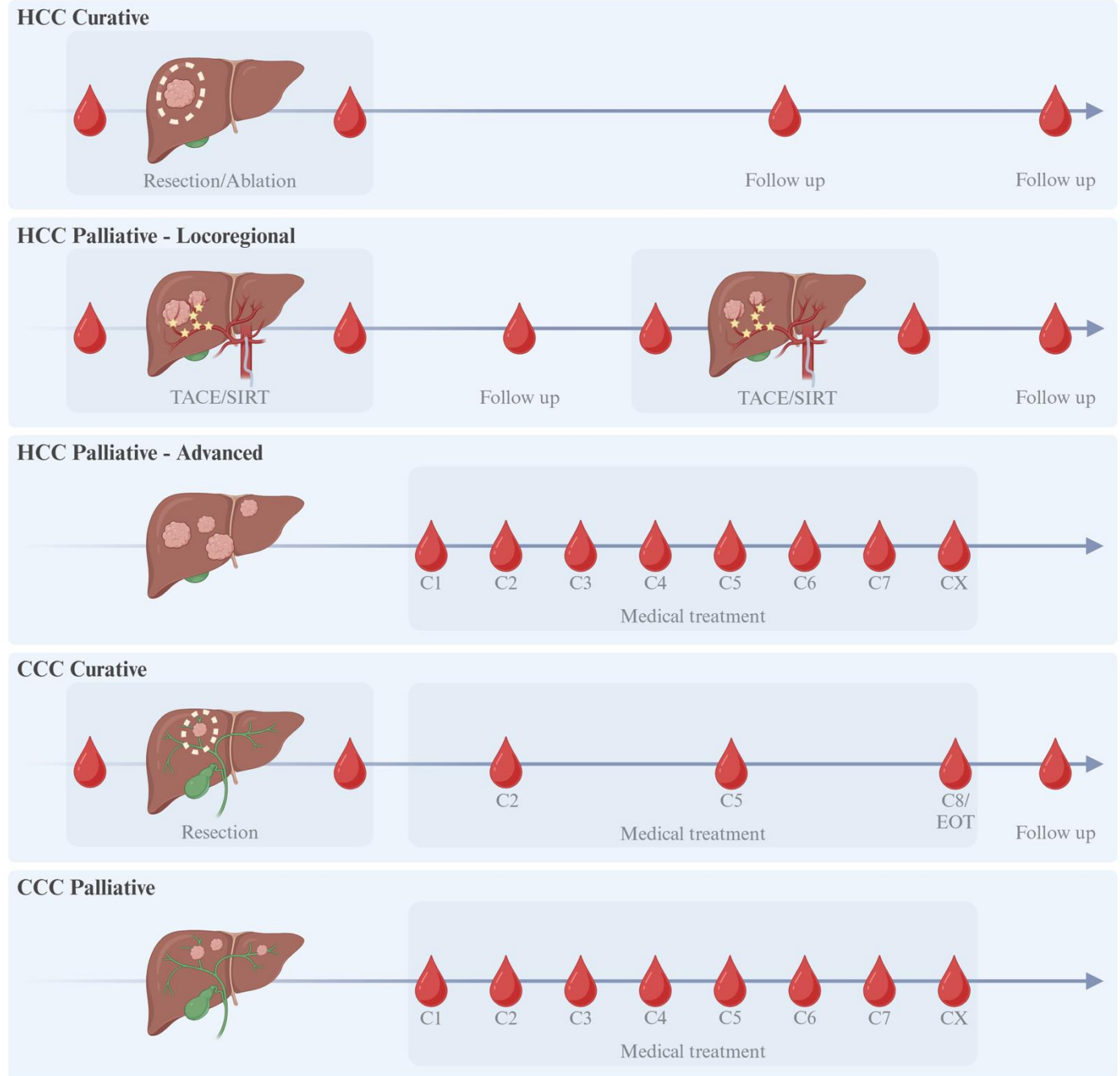


TABLE 1 Genetics table

Tumor	Reported cytogenetic abnormalities (with frequencies where available) detectable by UroVysion	Most common molecular findings (chromosome on which gene sits in parentheses)
Intrahepatic cholangiocarcinoma	Del 9p21 ³⁹	<i>IDH1</i> (2), <i>IDH2</i> (15), <i>KRAS</i> (12), <i>BRAF</i> (7), <i>TP53</i> (17), <i>ARID1A</i> (1), <i>BAP1</i> (3), <i>PBRM1</i> (3) mutations; <i>FGFR2</i> (10) translocations ³⁹
Extrahepatic cholangiocarcinomas	+3(7%), +7(29%), −3(7%), −7(14%), −9(36%), −17 (36%) ⁴⁰	<i>KRAS</i> (12), <i>CDKN2A</i> (9), <i>TP53</i> (17), <i>SMAD4</i> (18) mutations; <i>ERBB2</i> (17) amplification ³⁹
Pancreatic ductal adenocarcinoma	+3(22%), +7(19%), +9(11%), +17(6%), −3(17%), −7(3%), −9(25%), −17 (56%) ⁴¹	<i>KRAS</i> (12), <i>TP53</i> (17), <i>CDKN2A</i> (9), <i>SMAD4</i> (18), <i>BRCA1</i> (17), <i>BRCA2</i> (13) mutations ⁴²
Gallbladder adenocarcinoma	+3(10%), +7(50%), +17(30%), −3(10%), −7(20%), −9(60%), −17 (50%) ⁴³	<i>TP53</i> (17), <i>KRAS</i> (12), <i>CDKN2A</i> (9) mutations ³⁴
Ampullary carcinomas	−7, −9, −17 ⁴⁴	<i>KRAS</i> (12), <i>TP53</i> (17), <i>APC</i> (3) mutations ⁴⁵
Acinar carcinoma	3 infrequently lost or gained, +7 > −7, −9 > +9, +17 > −17 ⁴⁶	<i>APC</i> promoter (3) methylation>loss>> mutation ⁴⁷
pNET	−3 ³⁵	Biallelic <i>MEN1</i> (11) inactivation ³⁵

Abbreviation: pNET, pancreatic neuroendocrine tumor.



A large, dense field of azalea bushes in full bloom. The flowers are in various shades of pink, magenta, and red, with some white flowers visible in the lower right. The foliage is green. The word "TACK!" is written in a white, serif font across the upper left portion of the image.

TACK!