

Primer májtumor

Dr. Óozó Beáta¹, Dr. Bartyik Katalin¹, Dr. Tiszlavicz László²
Szegedi Tudományegyetem Gyermekklinika¹, Patológiai Intézet²

Az egy éves fiúcsesemőt szülei fájdalomtan, egészen a kismedencébe leérő hasi terime miatt vitték orvoshoz.

A csecsemő korábban egészséges volt, 6 hónaposan bukások miatt történt klinikánkon kivizsgálása gastrooesophagealis reflux irányába. Ekkor történt hasi ultrahang vizsgálat is, mely kórosat nem észlelt a hasban.

A családban az édesanya és az anyai nagymama Gardner-szindrómában szenved. Ez a kórkép a familiáris adenomatosus polyposis szindrómák családjába tartozik, ahol az intestinális tünetek mellett extraintestinális, főleg jóindulatú tumorok jelentkezhetnek (osteoid osteoma, dermoid cysta). A betegség öröklődésmenete autoszomális domináns - és genetikai háttere az 5. kromoszómán található APC (adenomatosus polyposis coli) tumor szupresszor gén mutációja.

A csecsemő 4 éves fiútestvére egészséges.

Fizikális vizsgálattal hatalmas májat tapintottunk, májtumor merült fel.

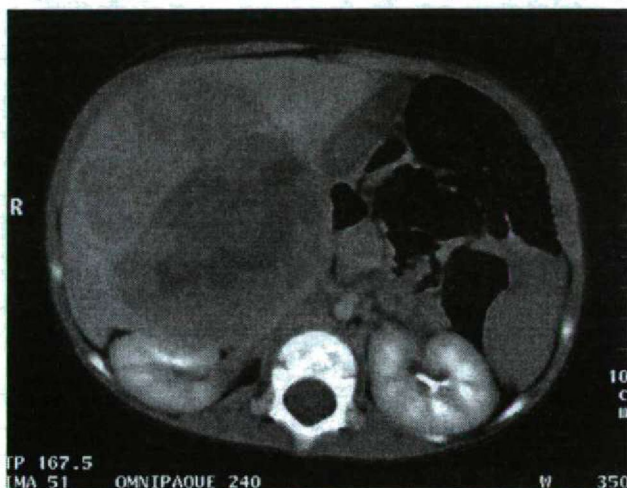
A laboratóriumi vizsgálatok során mérsékelt anaemiát (htk: 30 %), kifejezett thrombocytosist (Thr: 800G/l) észleltünk. Májfunkciós értékei emelkedettek voltak, sárgaságot nem észleltünk. Vesefunkciós értékei korának megfelelőek. A tumormarkerek közül az alfa-fötóprotein (AFP) extrém mértékben (35 000 ng/ml) emelkedett volt. Az AFP értéke születéskor még normál esetben kissé emelkedett, de fél éves életkorra gyakorlatilag 0-ra csökken. A májtumorok esetében felmerülő másik tumormarker, a béta HCG nem volt emelkedett. (Ismert, hogy májtumorokban a béta HCG emelkedése korai pubertast okozhat.)

A CT vizsgálat során a máj mindkét lebenyét elfoglaló hatalmas, inhomogén, többgócú tumor képe látszódott, mely a máj lebenyeit diszlokálta, valamint jelentős nyomást gyakorolt a jobb vesére is.

Az első szövettani mintavétel ultrahang vezérelt tübiopsziával történt, ebből a primer májtumor volt valószínűsíthető. Egyértelműen a hepatocellularis carcinomát és az hepatoblastomát a kicsiny és kevés minta miatt nem lehetett elkülöníteni. Mindenesetre ennek az ekkor inoperábilisnak tartható májtumornak a kezelését nemzetközi protokoll alapján terveztük meg, mely nem tett különbséget a magas

rizikójú hepatoblastoma és a hepatocellularis carcinoma citosztatikus kezelése között. A SIOPEL 3 protokoll alapján fél évig a Cisplatint, Carboplatint és Doxorubicint kapott, melynek hatására a tumor fél éves kezelés után operábilissá vált.

Az alábbi ábrán a fél éves staging hasi MR vizsgálat horizontális és vertikális metszete látható. Megfigyelhető a tumor méretének csökkenése, középen kifejezett necrosissal, és jól látható, hogy a jobb vese már nem komprimálódott. Az is látható, hogy a daganat már csak a jobb májlebeny alsó szegmentjeit foglalja el.



1. ábra.
Hepatocellularis carcinoma kezelés előtt

A praeeoperatív citosztatikus kezelést követően a máj 5-6. szegmentjének teljes, radikális eltávolítása megtörtént, morzsolásos technikával.

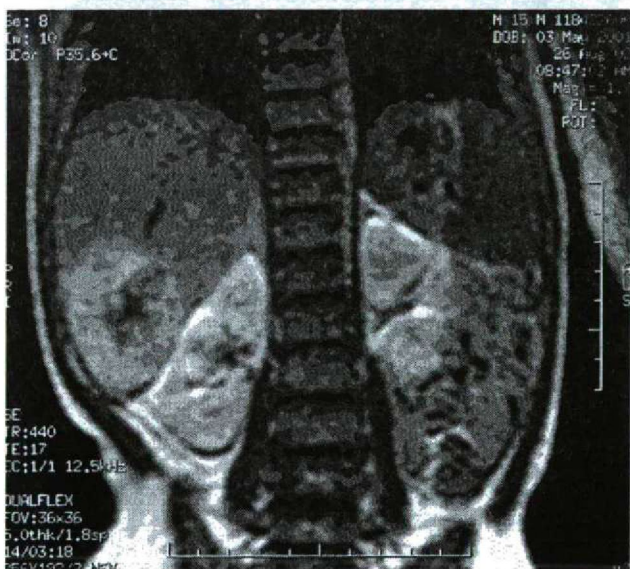
Az eset ismertetését a családban előforduló autoszomális dominánsan öröklődő polyposis szindróma miatt találtuk érdekesnek. Először Kingston és munkatársai egy retrospektív, hepatoblastomás eseteket feldolgozó vizsgálat során figyelik meg, hogy több hepatoblastomásban szenvedő betegnek szerepel a családi anamnézisében familiáris adenomatosus poliposis. Erről egy levelet közöltek 1983-ban a Lancetben. Azóta összesen 49 olyan hepatoblastomás esetet közöltek le az irodalomban, ahol az elsőfokú rokon familiáris adenomatosus polyposisban szenved. Ezen hepatoblastomás esetek közül 13-ban már megjelent a polyposis. (Ez a kis esetszám egyrészt a rossz túlélés miatt lehetséges, másrészt a bélpolypok az adolescens és a fiatal felnőttkorban jelennek meg és a közlések óta még nem telt el annyi idő, hogy a túlélők ezt az életkort elérjék.)

Az irodalmi adatok felhívják a figyelmet arra, hogy annak ellenére, hogy a familiáris adenomatosus polyposis és a hepatoblastoma is ritka megbetegedés, az incidenciája a familiáris adenomatosus polyposisban szenvedők utódaiban 1:305, a normál populációban észlelt 1:100 000-hez képest.

A genetikai vizsgálatok az APC gén mutációját kimutatták a familiáris adenomatosus polyposisban, illetve a hepatoblastomás utódokban és egy japán kutatócsoport 20 betegnél még a sporadikusan előforduló hepatoblastomásban is tudott APC gén mutációt kimutatni.



2. a) ábra.
6 hónapos kezelés
utáni, hasi MR
hepatocellularis
carcinoma



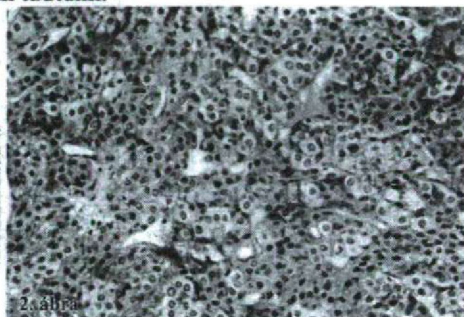
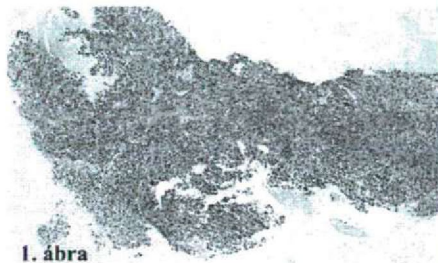
2. b) ábra.
6 hónapos kezelés
utáni, hasi MR
hepatocellularis
carcinoma

Ezek alapján összefoglalhatjuk, hogy az irodalomban már közölt, de rendkívül ritka jelenségről van szó. Mivel a hepatoblastoma 1. -2. stádiuma jól gyógyítható, ezért a polyposisos betegek utódai esetében 3-4 éves életkorig akár fizikális vizsgálattal észlelt hepatomegalia esetén is indokolt képalkotó vizsgálat, hiszen itt nagyobb a betegség előfordulása.

A hepatoblastomát túlélőkben pedig fiatal felnőttkorban a polyposis szűrése javasolt.

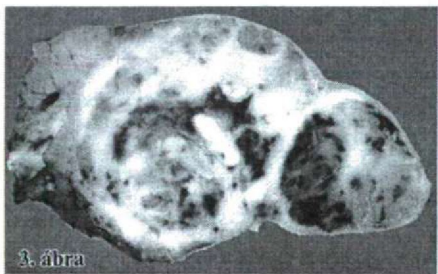
Két alkalommal vizsgáltunk a betegből származó szövetmintát.

Először - néhány hete észlelt hepatomegalia miatt - célzott májbiopsia történt. Az 5 mm-es cérvanékony szakadozott szövet feldolgozása során hagyományos módszerek (HE, PAS, Crosmon festések) mellett immunhisztokémiai reakciókat is elvégeztünk (CK AE1/AE3, P Ki67, AFP, HBsAg). Mikroszkóposan hámjellegű daganat volt felismerhető a szövethengerben. A hepatocytákra emlékeztető tumorsejtek macrotrabeculákat képeztek (1. ábra). PAS pozitív glycogén-szemcséket is ki tudtunk a cytoplasmában mutatni (2. ábra). AFP és jelentős pKi 67 (proliferációs marker) pozitivitást tudtunk igazolni immunhisztokémiailag. A mintában kevés kötőszövetes részlet is látszott, de valódi mesenchymális komponenst igazolni nem tudtunk.

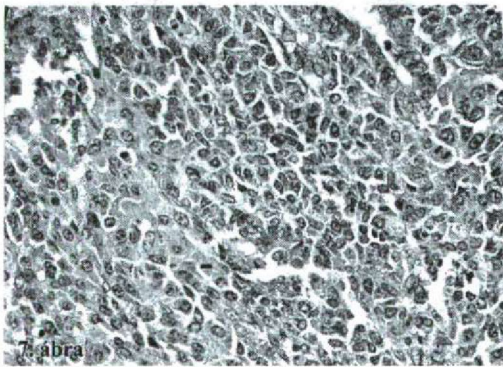
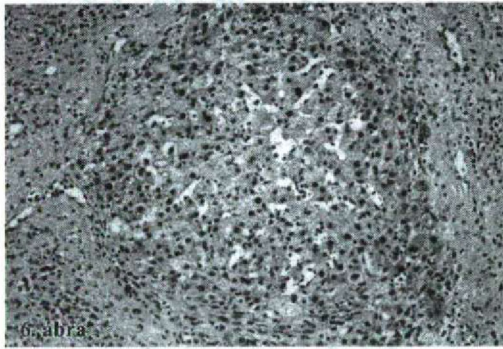


A fénymikroszkópos kép, a speciális festések és az immunhisztokémiai reakciók alapján véleményünk az alábbi volt: **primer malignus hámeredetű májtumor (hepatoblastoma vs. hepatocelluláris carcinoma).**

Második alkalommal az eltávolított májrészletet vizsgáltuk. A 67 g-os 8x7x6 cm-es képlet metszlapján – ép resectio vonal mellett – két gócot képező, egymásba átnövő tumorszövet volt felismerhető (3. ábra), melyben bevezetés és elhalás is látszott. A pathológiai feldolgozás során a tumorból és az ép májszövetből számos részletet beágyaztunk szövettenyi vizsgálatra.



Hagyományos festések (HE, PAS, Crosmon, Fouchet, berlini kék) és immunhisztokémiai vizsgálatok (AFP, CEA, EMA, S 100 protein, vimentin, A1AT, p53, chromogranin A, pKi 67) mellett elektronmikroszkópos feldolgozás is történt.

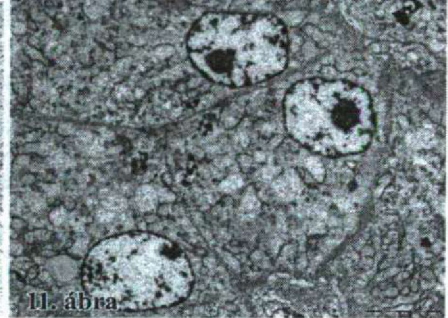
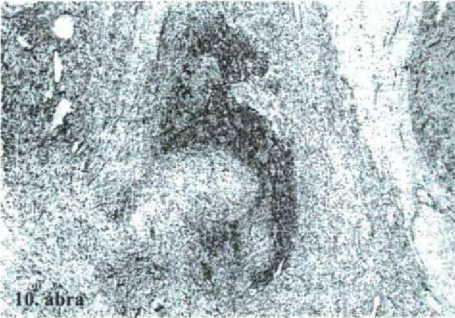
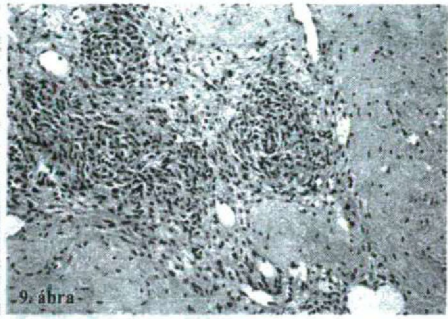
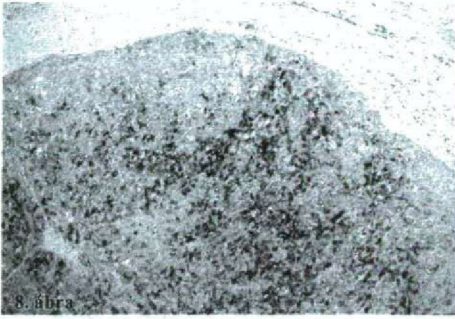


A molekuláris pathológiai vizsgálat folyamatban van.

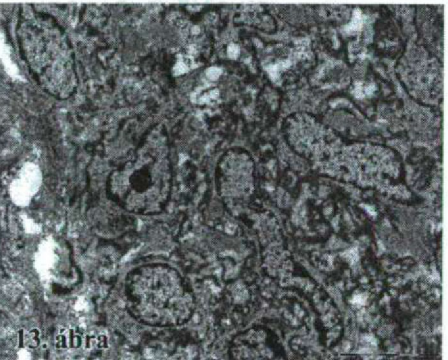
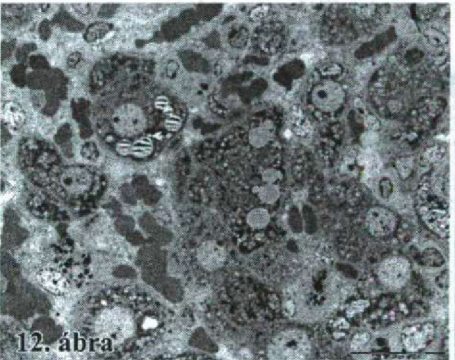
Mikroszkóposan az épnek látszó, daganatmentes széli májszövetben portális fibrosis jeleit találtuk, a hepatocyták enyhe degeneratív/regeneratív elváltozásaival (4. ábra). A necrosisokkal tarkított elváltozás (5. ábra) kevert szöveti strukturájú tumornak bizonyult. Az epitheliális komponensnek

(40%) megfelelően macrotrabeculáris (jól differenciált „HCC-like”) részletet több helyen észleltünk: ezekben extramedulláris vérvézés is igazolható volt (6. ábra). A rosszabbul differenciált embryonális és foetalis komponensben a citológiai atypia kifejezettebb volt, s a mitotikus ráta is magas volt: 4 mitosis nagyagyítású látóterenként (7. ábra). A hámkomponens sejteiben erős AFP (8. kép) és erős proliferációs aktivitást jelző pKi 67 pozitivitást tudtunk immunhisztokémiailag detektálni. A mesenchymális komponens (60%) kiszélesedett, kollagénrostokban gazdag fibrotikus szövetnek felel meg, melyben orsó alakú differenciálatlan mesenchymális sejtek kisebb-nagyobb csoportjait láttuk (9. ábra). Ezek a tumorsejtek vimentin ellenes savóval jelölődtek (10. ábra) Sem teratoid

komponenst, ill. osteo-, chondro-, ill. rhabdomyoid irányú differenciálódás jeleit nem láttuk. Elektronmikroszkóposan az ép széli májszövettel (11. ábra) összehasonlítva a tumor epitheliális komponensének sejteiben lipid vacuolumokat, a cytoplasmában glycogént találtunk nagy mennyiségben. A mag/cytoplasma arány is megváltozott (12. ábra). A mesenchymális komponens sejteit hosszúkásak, a fibroblastokra emlékeztetnek, a mag/cytoplasma arány utal a sejtek tumoros jellegére (13. ábra).



A histopathológiai feldolgozás alapján diagnózisunk: Hepatoblastoma (HBL), kevert epitheliális-mesenchymális típus teratoid elemek nélkül (stage I).



Irodalom

Abenzo, P et al.: Hepatoblastoma: an immunohistochemical and ultrastructural study. **Hum.Pathol.** 1987.18.1025-1035.

Conran, RM et al.: Hepatoblastoma: the prognostic significance of histologic type. **Pediatric Pathol.** 1992.12.167-183.

Internet

www.cincinnatichildrens.org/Health_Topics/Your_Childs_Health/Cancer/condi...

www.emedicine.com/radio/topic331.htm

www.path.usuf2.usuhs.mil/Surg_Path/s96-02/96-2.htm