

A hepatocellularis carcinoma – a makroszkópiától a molekuláris patológiáig

SCHAFF ZSUZSA DR.¹ ■ KOVALSZKY ILONA DR.²
LOTZ GÁBOR DR.¹ ■ KISS ANDRÁS DR.¹

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ¹II. Patológiai Intézet,
²I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

A hepatocellularis carcinoma (HCC) igen rossz prognózisú daganat, azonban diagnosztikája és kezelése területén az utóbbi években jelentős előrehaladás történt. Mindehhez hozzájárult a HCC molekuláris patogenezisének mélyebb megismerése. A cirrhosis talaján kialakult HCC praemalignus elváltozásai a nagy regeneratív nodulus, az alacsony („low”) és magas („high”) fokozatú diszplasztikus nodulus. Mikroszkóposan a WHO trabecularis (micro-, macrotrabecularis), acinaris (pseudoglandularis), scirrhusos és szolid formát különböztet el, speciális altípusként a világos sejttes, fibrolamellaris és kevert cholangiohepatocellularis szöveti forma ismert. Ezen szövettani típusok prognosztikai jelentősége vitatott. A fibrolamellaris, fiatalokban előforduló, nem cirrhoticus HCC-t jobb prognózisúnak tartják, bár valószínű, hogy ez annak a következménye, hogy ezen típust cirrhosis nem kíséri. A diagnózist segíthetik egyes, a szérumban és a daganatban is kimutatható tumormarkerek, így a jól ismert alfa-fetoprotein (AFP) mellett a glipikán-3 és a survivin, az újabban leírt agrin és claudinok, valamint a májsejteredetet bizonyító hepatocytaspecifikus antigén (HSA). Újabban az úgynevezett mikro-RNS-ek diagnosztikus jelentősége, elsősorban a májsejtspecifikus mir-122-é is felmerült. A HCC molekuláris osztályozása, a kezelés irányait is megszabó barcelonai beosztás (BCLC) mellett, kulcsfontosságú molekuláris eltérések alapján csoportosítja a HCC-t. Számos olyan molekuláris alteráció észlelhető, amely minden HCC-ben megfigyelhető, míg egyes eltérések csak bizonyos tumorokban detektálhatók.

Kulcsszavak: hepatocellularis carcinoma, hepatitis B-vírus, hepatitis C-vírus

Hepatocellular carcinoma – from macroscopy to molecular pathology

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a tumor with rather bad prognosis. Recent years, however, have seen considerable progress in the diagnostics and treatment of this disease, contributing to better understanding of its molecular pathogenesis. Large regenerative nodules, low and high grade dysplastic nodules are premalignant alterations of HCC developing on the grounds of cirrhosis. Microscopically the WHO distinguishes trabecular, acinar (pseudoglandular), scirrhusos and solid forms. Special histological subtypes are the clear cell, fibrolamellar and mixed hepato-cholangiocellular variants. The prognostic significance of these histological types is argued. The fibrolamellar, non-cirrhotic form of HCC occurring in young age is considered to be of better prognosis, but this is probably due to the fact that this type is not accompanied by cirrhosis. Certain tumor markers may help the diagnosis, such as alpha-fetoprotein (AFP), glypican-3, survivin, the recently described agrin and claudins, furthermore, the hepatocyte specific antigen (HSA), which confirms the hepatocytic origin of the tumor. Recently, the diagnostic significance of microRNAs, primarily of the hepatocyte-specific mir122 has also emerged. In addition to the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging classification which determines the course of therapy, the molecular classification of HCC is based on key molecular alterations, many of which are observable in all HCC cases, whereas some alterations are only detectable in certain tumors.

Keywords: hepatocellular carcinoma, hepatitis B virus, hepatitis C virus

(Beérkezett: 2010. március 10.; elfogadva: 2010. március 24.)

Rövidítések

AFP = alfa-fetoprotein; CCC = cholangiocellularis carcinoma; CEA = carcinoembryonalis antigén; CK = citokeratin; FNH = fokális nodularis hyperplasia; HBV = hepatitis B-vírus; HCA = hepatocellularis adenoma; HCC = hepatocellularis carcinoma; HCV = hepatitis C-vírus; HGDN = magas fokozatú diszplasztikus nodulus; HSA = hepatocytaspecifikus antitest; LGDN = alacsony fokozatú diszplasztikus no-

dulus; LRN = nagy regeneratív nodulus; MRN = makroregeneratív nodulus

A hepatocellularis carcinoma (HCC) előfordulása világszerte növekszik a fejlettebb országokban [1, 2], míg a szub-szaharai Afrikában és Távól-Keleten csökken [3].

A HCC előfordulási gyakoriságban az 5–6. helyen áll a malignus daganatok között, azonban mortalitásban a harmadik [1, 3, 4, 5]. Az esetek többsége (körülbelül 70%) cirrhosis talaján alakul ki, kiemelten hepatitis B- (HBV) és C-vírus (HCV) -fertőzés, valamint toxikus hatás, így hazánkban elsősorban alkoholabúzus és metabolikus megbetegedések, elsősorban diabetes etiológiai háttérrel. A HCC éves incidenciája cirrhoticus betegekben 2–6% [6, 7].

Hazánkban a Nemzeti Rákregiszter adatai alapján (amelynek adataiért *Szentirmay Zoltán* professzornak és *Gauda Istvánnak* tartozunk köszönettel) 2001–2009 között évente 1202–1554 közötti „májrákeset” regisztráltak. Ezen esetek között azonban cholangiocellularis carcinomák (CCC) is szerepeltek kisebb számban, és valószínűleg májmetasztázisos esetek is bekerültek. A 9 év adatait áttekintve azonban a „májrákesetek” előfordulásának mérsékelt emelkedése észlelhető, közel 300 évi esettel a vizsgált időszak alatt. Sajnálatosan az egyértelműen HCC-ként, a hisztológiai kód alapján lejelentett esetek száma igen alacsony, 111–216 közötti évente a vizsgált periódusban. Ennek magyarázata az lehet, hogy sok esetben nem történik egyértelmű hisztológiai azonosítás, és a kódolás sem pontos. A nemzetközi adatok alapján a cirrhoticus esetekben a HCC kialakulásának éves incidenciája 3–5% [5], így hazánkban évente 800–1000 új HCC kialakulásával kell számolnunk.

A HCC igen rossz prognózisa részben a késői felismerés, részben a sokáig eredménytelen terápia következménye. Az elmúlt néhány évben mindkét területen, azaz a HCC diagnosztikája és kezelése területén is jelentős előrehaladás történt [1, 3, 8]. Mindehhez hozzájárult a HCC molekuláris patogenezisének mélyebb megismerése [9, 10, 11, 12, 13].

A HCC makro- és mikroszkópos diagnosztikája

Praemalignus elváltozások

A cirrhosis talaján és a cirrhosismentes májban kialakuló HCC patogenezise eltér egymástól, ismereteink valójában csak az előbbi, a gyakoribb patogenezisre vonatkozóan vannak.

A HCC-k kisebb arányát (20–30%) képező, cirrhosismentes májban kialakuló HCC praemalignus stádiumait nemigen ismerjük. Tudjuk ugyan, hogy igen ritkán a hepatocellularis adenomák (HCA) közül azokban, amelyekben a β -catenin gén aktiváló mutációja bekövetkezik, HCC alakulhat ki, de ez az egyébként is igen ritka HCA-k alig 7%-át képezi, tehát a rák előfordulásához viszonyítva elenyésző szám. Elsősorban férfiakban, anabolikus szteroidok hatására kialakult esetekben kell a malignizáció lehetőségére gondolni.

A krónikus májbetegségek, így a krónikus hepatitis és különösen a cirrhosis talaján viszont többfajta nodulus alakulhat ki, benignus vagy malignus potenciállal. Egyértelműen *praemalignus elváltozásnak* tartják a diszplasztikus nodulusokat [14]. Ezen rák előtti elváltozások felismerésében a karcinogenezis többlépcsős elméletének az emberi HCC-re való alkalmazása jut kifejezésre. Legkorábban a képkalkító vizsgálatokkal nem, csak mikroszkóposan észlelhető, 1 mm alatti, fókális elváltozások észlelhetők, amelyeket korábban „nagy vagy kis sejtes” *diszplasztikus fókuszoknak*, laesióknak neveztek. A fókusz sejtszervi citológiailag ugyan eltérnek a környező májsejtektől, azonban a fókuszok expanszív növekedése nem észlelhető, azaz nem nyomja össze a környező májsejteket. A mai felfogás szerint csak a „kis

1. táblázat | A HCC és praemalignus elváltozásainak makro- és mikroszkópos képe cirrhoticus májban

Elnevezés	Méret	Makroszkópos kép	Mikroszkópos kép	Egyéb
Diszplasztikus fókusz	0,1 cm alatt	nem látható	diszplasztikus HC („kis és nagy”) nem expanszív	a kis sejtes forma praemalignus
„Nagy” regeneratív nodulus (LRN) („makroregeneratív” nodulus)	0,5–1,5 cm	monomorph, nodulus	regeneratív HC, trabecularis szerkezet, expanszív	praemalignus
„Alacsony” fokozatú dysplasticus nodulus (LGDN)	0,1-től több cm-ig	monomorph, nodulus, lehet „nodulus in nodulus”	dysplasia, trabecularis, expanszív	praemalignus (AFP normális)
„Magas” fokozatú diszplasztikus nodulus (HGDN)	0,5-től több cm-ig	monomorph, nodulus, lehet „nodulus in nodulus”	dysplasia, trabecularis, pseudoacinaris, expanszív	praemalignus
Korai HCC	0,5–2 cm	monomorph, nodulus, lehet „nodulus in nodulus”	atípiá, trabecularis, pseudoacinaris (differenciált Gr 1, 2), expanszív v. infiltratív	malignus
Előrehaladott HCC	?-több cm	mono- vagy polymorph, nodulus, stromalis és/vagy vascularis invázió	atípiá, trabecularis, pseudoacinaris, szolid, Gr 1–4, részben expanszív, főleg infiltratív	malignus

HC = hepatocytá, HCC = hepatocellularis carcinoma

sejtes” elváltozást lehet valódi prekursor laesiónak tekinteni [8, 14] (1. táblázat).

A makroszkóposan is detektálható laesiók 1 mm feletti átmérőjűek, bár gyakran több cm átmérőjűek is lehetnek. Ezen, többnyire jól elhatárolt, bár valódi tokkal nem rendelkező májsejtcsomók körül a májparenchymasejtek kissé összenyomottak, ellapulva koszorúzzák a nodulust. Nemzetközi konszenzus alapján [15] elnevezésük „nagy regeneratív nodulus” (LRN vagy makroregeneratív nodulus, MRN), alacsony (LGDN) és magas fokozatú diszplasztikus nodulus (HGDN), valamint HCC. Az LGDN-t és HGDN-t néha nehéz elkülöníteni az LRN-tól, de a magasan differenciált, korai HCC-től való elkülönítés is problémás lehet. Ezen differenciálás klinikai jelentősége, hogy a HGDN-ben négyszer gyakrabban alakul ki HCC, mint az egyéb laesiókban [16] (1. táblázat). Egyesek a HGDN-t „borderline” laesiónak tekintik.

A hepatokarcinogenezis következő lépcsőfoka az *in situ* HCC és a *mikroinvazív* HCC, amelyek között nehéz határvonalat húzni [17]. Ennek megítélésében a világ egyes részei, különösen a „nyugati” és a japán nézőpont között eltérés van. A HGDN-ben bekövetkező korai malignizáció jele a „nodulus in nodulus”, azaz egy noduluson belül olyan „szubnodulus” megjelenése, amely kevésbé differenciált, mint az eredeti („szülő”) elváltozás [14]. Ritkábban a fordított helyzet is előfordulhat, azaz HCC-s gócban észlelhető differenciáltabb, nem malignus nodulus. Mindkét esetben a diagnózist a legkevésbé differenciált nodulus határozza meg. A praemalignus nodulusok és korai malignus transformáció elkülönítésében a sejttípián kívül a trabeculák vastagsága, a sejtsűrűség, a mikroacinusok detektálása segíthet (1. és 2. ábra). Az érszerkezet megváltozása [18], amelyet leginkább különböző immunhisztokémiai markerekkel követhetünk nyomon, ugyancsak segítheti a diagnózist, egyéb markerek mellett, amelyek jelentőségét a későbbiekben tárgyaljuk. Lehetséges, ha a „szülő” nodulus HGDN és a szubnodulus magasan differenciált HCC, a szubnodulus nem hypervascularizált, mivel a páratlan artériák, amelyek a neovascularizációt jelzik, még nem alakultak ki [8]. Ilyen esetekben a vékony érfalat az α -simaizom-aktinnal mutathatjuk ki. Hangsúlyozni kell azonban, hogy a „nodulus in nodulus” erősen a HCC fennállása mellett szól.

A jelenlegi patológiai vizsgálatok tükrében a hepatológia egyik legnagyobb problémája és nagy gyakorlatot igénylő feladata a korai HCC és a fent említett praecancerosus laesiók elkülönítése, amely a kezelés szempontjából lényeges.

A HCC makroszkópos és mikroszkópos megjelenése

A HCC két alapvető csoportba osztható a klinikopatológiai tanulmányok alapján: *korai* („early”) és *előrehaladott, progrediált* („advanced”) formára.

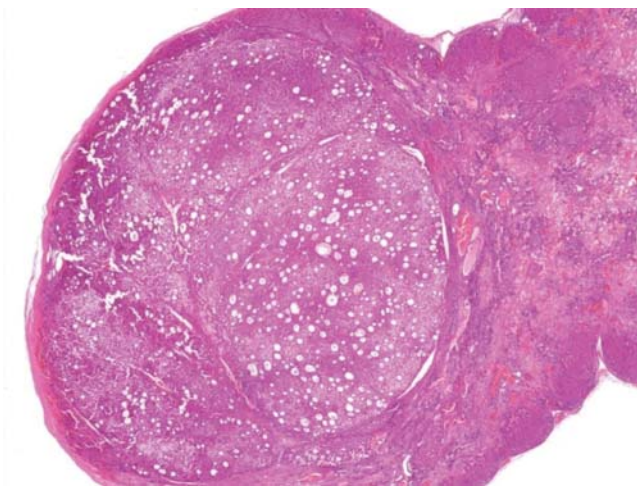
A korai HCC a jelenlegi vélemény alapján 2 cm alatti, nodularis megjelenésű (3. ábra) és magasan differenciált [8]. A sejtdenzitás magasabb, intratumorális portalis traktusok jelen lehetnek, pseudoglandularis szerkezet, steatosis (körülbelül 40%-ban), páratlan artériák gyakoriak a göbben. A steatosis többnyire csökken a tumor növekedésével, ritkán észleljük 3 cm felett. A HCC progressziójának legfontosabb jele a *microvascularis* és a *stromalis invázió* (4. ábra). A korai és előrehaladott HCC elkülönítése alapvető a terápia és a túlélés szempontjából.

Makroszkóposan a HCC nodularis, diffúz, masszív és multifokális megjelenésű lehet, cirrhosisal vagy a nélkül. A tok (ami ritka) áttörése, a fiókdaganatok jelenléte és a vénák inváziója egyértelműen rossz prognosztikai jel, különösen, ha az már makroszkóposan is látható [19]. A cirrhoticus májban észlelt éles nodularitás, hypervascularis és kontraszthalthozó kép HCC diagnózist valószínűsíti. Nagyobb arteriovenosus söntök, amelyek fokális nodularis hyperplasiában (FNH) és egyéb laesiókban is előfordulhatnak, félrevezethetik a diagnózist alkotót. Természetesen ilyen esetekben a környező máj állapotának értékelése igen lényeges.

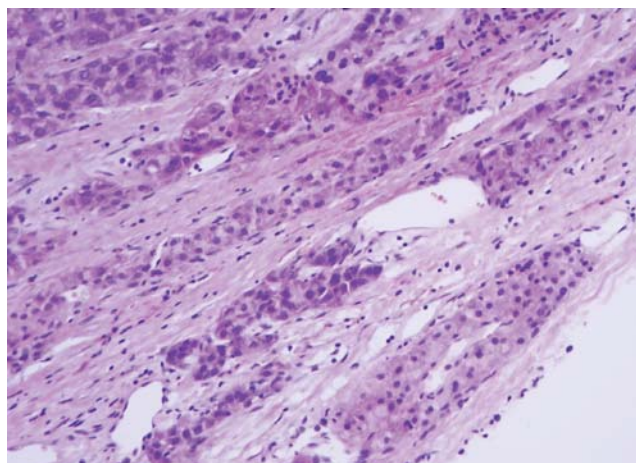
Mikroszkóposan a WHO a HCC *trabecularis* (micro- és macrotrabecularis), *acinaris* (pseudoglandularis), *scirrhosus* és *szolid* formáját különíti el, speciális altípusként a *világos sejtes* és *fibrolamellaris* szöveti forma ismert. Újabban a hepaticus progenitor sejtekből származó *kis sejtes* [20, 21], valamint *kevert, kombinált HCC-CCC* formákat („intermediate”, transitionalis) is leírtak [21] (2. táblázat). A kevert tumorok gyakran alfa-fetoprotein- (AFP-) pozitívak, így amennyiben a biopsziás mintavétel a cholangiocellularis részből történik, a diagnózis esetleg félrevezető lehet. Ennek alapján, amennyiben a primer májdaganat AFP-pozitív és a szövettan CCC-t mutat, a kevert tumor lehetősége nagy valószínűséggel fennáll, amelynek alapján esetleges szisztémás kemoterápia alkalmazását nem indokolt kizárni. Egyéb, azaz nem kevert, különböző szövettani típusok prognosztikai jelentősége viszont vitatott.

A *fibrolamellaris*, fiatalokban/gyermekekben előforduló HCC-t jobb prognózisúnak tartják, bár valószínű, hogy ez elsősorban annak a következménye, hogy ezen típus nem cirrhosis talaján alakul ki [22, 23, 24]. A HCC fibrolamellaris variánsa makroszkóposan (így képzőkövekkel is) igen emlékeztet FNH-ra, mivel centrális heggyel rendelkezik és élesen elhatárolódik a környező, többnyire teljesen ép májszövetétől (5. ábra), és az AFP-szint sem magasabb. Hisztológiája is jellegzetes, a viszonylag nagy tumorsejtek között „lamellaris” szerkezetű, sejtszegény kötőszövet található, epetermelés gyakran kimutatható, és az immunhisztokémiai képe igen jellegzetes (6. ábra), mivel a hepatocytákra jellemző markerek (HSA) mellett az epeutakat karakterizáló markerek is pozitívak (CK7).

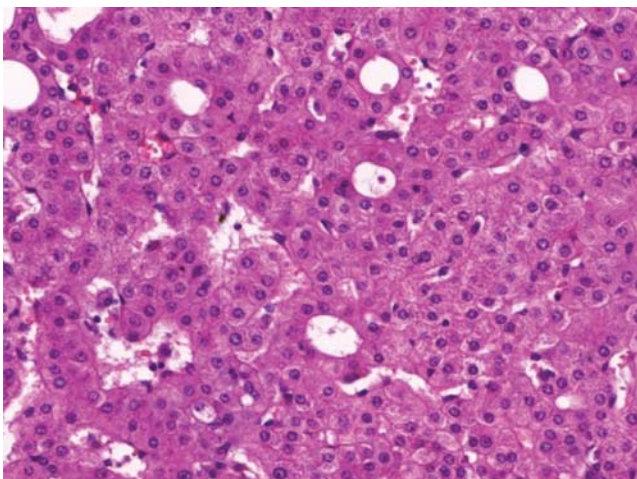
Többen az úgynevezett világos sejtes, a veserákra emlékeztető HCC-t is jobb prognózisúnak tartják,



1. ábra | Nagy fokozatú („high grade”, HGDN) diszplasztikus nodulus átnézeti szövettani képe. HE-festés, 50-szeres nagyítás



4. ábra | Vascularis és stromalis invázió előrehaladott HCC-ben. HE-festés, 200-szoros nagyítás



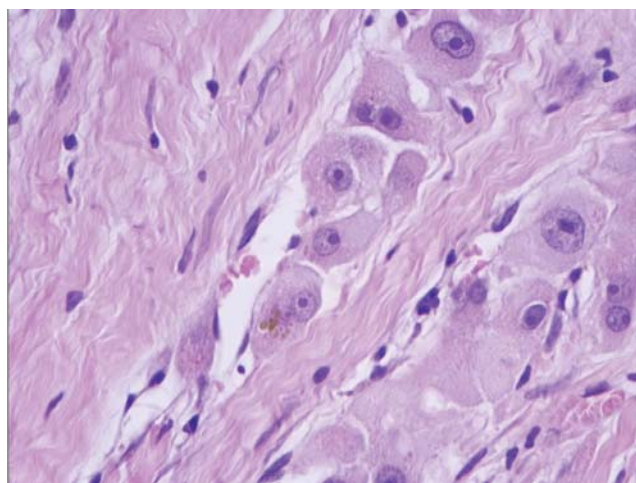
2. ábra | HGDN szövettani képe. A praemalignus sejtek trabeculákat, acinuszerű képleteket képeznek. HE-festés, 200-szoros nagyítás



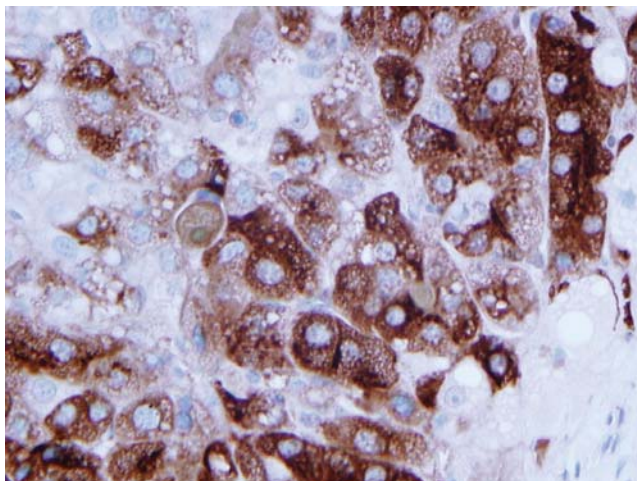
5. ábra | Fokális nodularis hyperplasia (bal oldal) és fibrolamellaris HCC (jobb oldal) makroszkópos képe. A cirrhosismentes májban kialakult két laesio megjelenése hasonló, centrális heg és kötőszövetes septumok láthatók a lobularis szerkezetű tumorokban



3. ábra | Korai, kis méretű (1,5 cm), cirrhosis talaján kialakult HCC makroszkópos képe



6. ábra | Fibrolamellaris HCC szövettani képe. A nagy tumorsejtkötegek között „fibrolamellaris” szerkezetű kollagén rostok láthatók. HE-festés, 400-szeres nagyítás



7. ábra | Alfa-fetoprotein (AFP) immunhisztokémiai detektálása HCC-ben. A pozitív sejtek sötétbarnára festődnek. Immunperoxidázreakció, 400-szoros nagyítás

a többség azonban ezen véleményt nem osztja. A kombinált HCC-CCC formák viszont rosszabb prognózisúak, elsősorban a CCC-komponens miatt, ugyanez valószínű a progenitor sejtekből kiinduló kis sejtes HCC-re is. Mindezen formák egymástól és egyéb, elsősorban áttéti májdaganatoktól való elkülönítésében az immunhisztokémiai vizsgálatok döntő fontosságúak, gyakran alapvetően meghatározzák a terápia irányát.

A HCC és egyéb májdaganatok elkülönítése immunhisztokémiai markerekkel (tumormarkerek)

A diagnózist segíthetik egyes, a szérumban és a daganatban is kimutatható antigének, úgynevezett tumormarkerek, amelyek utalhatnak a daganatsejtek eredetére, a differenciáltságra és a prognózisra is. A jól ismert AFP mellett a *glipikán-3* és a *survivin*, egyes *citokeratinok* (CK), az újabban leírt *agrin* és *claudinok*, a *vascularis markerek*, valamint a májsejteredetet bizonyító *hepatocytaspecifikus antitest* (HSA, *HepPar*) a legkiterjedtebben használatos (3. táblázat). Ezen markerek egy része szérumból is kimutatható (AFP, glipikán-3). Újabban az úgynevezett *mikro-RNS*-ek diagnosztikus jelentősége, elsősorban a májsejtspecifikus miR122-é is felmerült [25, 26].

A kérdéses májdaganat hepatocytáeredetének bizonyítására több marker használatos. Az AFP a HCC-k jelentős részében detektálható (60–70%) szövettanilag is, azonban az expressziója nemritkán fokális jellegű (7. ábra). Gyakran azonban a magasan differenciált korai rákokban, illetve a differenciálatlan tumorokban negatív a reakció [27]. A HSA (*HepPar1*) igen megbízhatóan granularis jellegű immunhisztokémiai reakció formájában detektálja a hepatocytákat és a májeredetű tumorsejteket [28, 29]. A malignitás kérdésében azon-

2. táblázat | A HCC szövettani formái

Trabecularis
Acinaris (pseudoglandularis)
Scirrhusus
Szolid
Speciális altípus
Világos sejtes
Fibrolamellaris
Kis sejtes (progenitor sejtes)
Kevert (kombinált, HCC-CCC)

HCC = hepatocellularis carcinoma, CCC = cholangiocellularis carcinoma

ban nem segítség, mivel a jóindulatú fokális májlaesiókban és az egészséges májban is pozitív. Néhány egyéb rosszindulatú daganatban, így gyomorrákban, mellékvesecortex-carcinomában is pozitív lehet, különösen ezen daganatok úgynevezett „hepatoid” formájában. Egyéb markerek alkalmazásával azonban a kérdéses tumor eredete többnyire eldönthető.

A *glipikán-3* sejt felszíni heparán szulfát proteoglikán, amely jelentős szerepet játszik a sejt növekedésben és -differenciációban, kifejezetten szövetdependens [30]. Egyes szövetekben tumorszuppresszor géneként hat, míg másokban onkofetális antigénnek tekinthető. A HCC-ben és a hepatoblastomában különösen jól használható marker, szenzitivitása (77%) és specificitása (96%) meghaladja az AFP és a HSA hasonló értékeit [30]. A HCC mellett a yolksac tumorban (seminómában nem), az egyes ovarium és a tüdő laphám eredetű carcinomáiban is expresszálódhat. A glipican-3 erős expressziója rossz prognózissal társul HCC-ben [31]. Különböző közlések szerint a korai HCC elkülöníthető a cirrhosistól, HGDN-től és FNH-től a glipikán-3-expresszió alapján [32]. Magunk, bár benignus májlaesiókban sohasem figyeltünk meg glipikán-3-expressziót, azonban néhány differenciált (grade 1–2) HCC-esetben sem detektáltuk az antigént. Tapasztalatunk szerint viszont a differenciálatlan (grade 3–4) HCC-ben többnyire pozitívnak bizonyult. A glipikán-3 immunhisztokémiai reakció mutathat membrán, citoplazmatikus és canalicularis festődést, azonban lehet fokális megjelenésű.

A *survivin* az apoptózis inhibitor-proteinek legkisebb tagja, amely ugyancsak expresszálódik a HCC-k többségében [33] és többnyire korrelál a szérumban AFP-szinttel, a tumor stádiumával és a túléléssel. A vizsgálatok arra utalnak, hogy a *survivin* szenzitívebb, azonban kevésbé specifikus, mint a glipikán-3, HCC mellett a benignus májlaesiók egy részében, valamint számos egyéb malignus daganatban is pozitív lehet.

A HSP 70 (heat shock protein) a karcinogenezis számos lépésében involvált, antiapoptotikus túlélési faktor, fokozott expresszióját írták le HCC-ben [34]. A *glutaminszintetáz* (GS) a β -catenin célgénje, így a

3. táblázat | A HCC differenciáldiagnosztikájában használatos immunhisztokémiai reakciók

	HCC	CCC	Adenocarcinoma	Veserák	Neuroendokrin tumor
AFP	+/-	-	-	-	-
HepPar1	+	-	-	-	-
CK7/19	-	+	+/-	-	-
CK20	-	+/-	+/-	-	-
CK8/18	+	+	+/-	-	-
Chromogranin	-	-	-	-	+
pCEA	+(canalicularis)	+(cy/memb)	+(cy/memb)	-	-
Vimentin	-	-	-	+	-
Glipikán-3	+/-	-	-/(ritkán)	-	-
Claudin-4	-(ritkán+)	+	+	+/-	-
Agrin	+	+	?	?	?

HCC = hepatocellularis carcinoma; CCC = cholangiocellularis carcinoma; AFP = alfa-fetoprotein; CK = citokeratin; cy = citoplazmatikus; memb = membranosis

β -catenin-mutációval járó HCC-ben fokozottan expresszált [35]. Magunk nem alkalmaztuk a HCC-diagnosztikában, bár a β -catenin nukleáris transzlokációját, mint a gén aktiváló mutációjának egyik jelzőjét jó diagnosztikus markernek tartjuk, mivel viszonylag nagy százalékban észlelhető nukleáris reakció HCC-ben. Pozitív kontrollként a kiterjedten és szekvenálással igazoltan β -catenin-mutációt és nukleáris transzlokációt mutató hepatoblastoma-szövetet használunk.

A citokeratinok (CK), kiemelten a CK-7, -8, -18, -19 igen használatosak számos daganat, így a HCC-k egyéb tumoroktól való elkülönítésében. A CK-7 és CK-19 a CCC-t és egyéb áttéti daganatot (például pancreas, gyomor) jellemzi, míg a HCC negatív. A *carcinoembryonalis antigén* (CEA) ugyancsak segítheti a májbeli daganatok differenciáldiagnózisát. A poliklonális CEA canalicularis reakciója a HCC-t, a citoplazmatikus és membranosis reakció a CCC-t és egyes májmetasztázisokat jellemez. A *proliferációs markerek*, így a Ki67, különösen a korábban említett praemalignus laesiók, a HCC-elkülönítésben segíthetnek.

A *vascularis markerek* (CD-31, -34, *vascularis növekedési faktor* – VEGF és *receptora* – VEGFR) igen fontos markerei lehetnek a korábban említett neovascularisatio kimutatásának. Mint utaltunk rá, a HCC erekben igen gazdag tumor, amelyben nem csupán az erek száma, hanem az érfal szerkezete is megváltozik. A sinusoidok „kapillarizációja”, amely a karcinogenezis korai szakaszában kimutatható, valamint a „páratlan” artériák fontos jelei a malignizációnak. Ennek pontosabb kimutatására leginkább a CD-31- és -34-antitestek szolgálnak. Ugyancsak az angiogenezis sajátos útját jelzi az *agrin* fokozott expressziójának kimutatása a HCC-ben, mint arra először munkacsoportunk rámutatott [36]. Ezen heparán szulfát proteoglikán az egészséges májban és cirrhosisban csak a peribiliaris, perivascularis portalis és septalis területeken detektálható, a sinusoidok mentén

nem. Az agrin a praemalignus LRN-ben és az LGDN-ben is negatív, a HCC-ben viszont a tumorsejtgerendák közötti újonnan formált erekben, azokat kísérve is kimutatható, így a malignitás fontos indikátora [36, 37]. Ugyancsak segítség lehet a malignitás jelzésében a *syndecan-1* és egyéb proteoglikánok, amelyek expressziója megnő HCC-ben [38]. A *matrilin-2* bazálmembránprotein-expresszió fokozódik a HCC-ben a neovascularis formációk mentén, azonban cirrhosisban is kimutatható a sinusoidok mentén, szemben az egészséges májjal [39, 40].

A sejtek közötti kapcsolatok megváltozása döntő fontosságú a karcinogenezisben. Különösen az úgynevezett *tight junction* *proteinek*, közülük is a gerincüket alkotó *claudinok* expressziójának változása jellemzi az egyes daganatokat. A claudin-1-expresszió HCC-ben jelentősen megnövekszik, míg a CCC-t a fokozott claudin-4-expresszió jellemzi [41]. Ezen megfigyelés különösen érdekes annak tükrében, hogy a claudin-1 a hepatitis C-vírus ko-receptora. A jellegzetes claudinmintázat alapján a máj primer daganatai és számos áttéti májtumor elkülöníthető [42].

A májbiopszia szerepe

A képkalkoló vizsgálatok és laboratóriumi technikák fejlődése átalakította a májbiopszia jelentőségét a fokális májlaesiók differenciálásában. A nemzetközi ajánlásokkal egyetértve, amennyiben a 2 cm alatti fokális májlaesio radiológiai képe teljesen egyértelmű és az AFP szérumszintje is emelkedett, *nem szükséges a tűbiopszia elvégzése cirrhoticus betegekben*. Nagyobb tumorok esetében az egyértelmű radiológiai kép ugyancsak sok esetben szükségtelenné teheti a biopsziát, legalábbis, ha a tumor cirrhosis talaján alakult ki. *Nem cirrhoticus májban lévő fokális májlaesio vagy nem egyértelmű radiológiai kép esetén azonban javasolt a tűbiopszia elvégzése*.

A *core-* és a *vékonytű-biopszia* (citológia) értékének megítélése eltérő az irodalomban. A világ vezető, májbetegségekkel foglalkozó lapjában, a *Hepatology* című folyóiratban 2009-ben közölt, nemzetközi konszenzuson alapuló vélemény a *core-biopsziát értékesebbnek ítélte, mint a vékonytű-biopsziát a kis, korai tumorok differenciálásában* [8]. A nemzetközi csoport megítélése szerint ezen esetekben a diagnózis szempontjából döntő szerkezet jobban értékelhető a hisztológiai metszetekben. A *nagyobb és kevésbé differenciált laesiók elkülönítésében viszont a vékonytű-technika is hasonlóan eredményes lehet*. Magunk mindkét technikát eredményesen alkalmazzuk intézeteinkben. Megítélésünk szerint a klinikus-radiológus-citológus-patológus együttműködés döntő a legmegfelelőbb mintavételi mód meghatározásában, és a legjobb eredmények, érthetően, a szorosán együtt dolgozó munkacsoportok részéről születnek. A tumor-sejtek szűrőcsatornába való szóródásának veszélye több tanulmányban felmerült a beavatkozások során, ezt 0,6–5,1% között adják meg [43]. Figyelembe véve viszont, hogy a daganatos beteg kezelésének eldöntésében a pontos diagnózis meghatározó, a szűrőcsatornában igen ritkán megjelenő daganatos szóródás kisebb veszélynek tűnik, mint az inadekvát kezelés lehetősége.

A HCC molekuláris markerei, osztályozása

A HCC molekuláris osztályozása, a kezelés irányait is megszabó *barcelonai klinikai beosztás (BCLC)* mellett [10], a kulcsfontosságú molekuláris eltérések alapján történik. Számos molekuláris osztályozás került közlésre, azonban ezek egyike sem egyértelműen standardizált és széles körben elfogadott [9, 20, 27]. Genetikai és epigenetikai történések sora követhető nyomon a hepatokarcinogenezis során. Megegyezik a vélemény abban, hogy számos olyan molekuláris alteráció észlelhető, amely *minden HCC-ben megfigyelhető, míg egyes eltérések csak bizonyos tumorokban detektálhatók*. Így az ellenőrző pontok inaktivációjáért (p53, Rb, CCND1), az apoptózisért (BCL2, p53), a replikációs potenciáért (TERT), az angiogenezisért (VEGF, PDGFR) felelős molekuláris alterációk a tumorok többségében megfigyelhetők [10]. Csoportok képezhetők viszont a specifikus molekuláris eltérések alapján. Az „A” alcsoportban a wnt-aktiváció, a „B”-ben az akt/mTOR, ras/MEK, IGF- stb. szignál, a „C”-ben az IFN-válasz eltérései, a „D”-ben egyéb alterációk figyelhetők meg [10].

A különböző molekuláris eltérésekben a kulcsmolekulák a *proteinkinázok*, amelyek a molekuláris terápia (így a sorafenib) célpontjai. Lényeges a neovascularisatio megakadályozása, mivel a HCC az érgazdag daganatok közé tartozik. Ennek alapján a HCC célterápiájában a multikináz-inhibitor sorafenib számos útvonalat, a VEGFR2-t, PDGFR-t, a Raf-1-et, B-raf-ot és c-Kit-et is gátolja, számos egyéb hatás mellett.

A különböző etiológiai hatásokra az érett hepatocytákban és az összejtekben változások következnek be [44,

45, 46], amely apoptózist, sejtproliferációt, dysplasiát és neoplasiát eredményez. A praeneoplasiában egyes mitotikus jelátviteli utak aktiválódása szelektív diszplastikus klónokat növekedési előnyhöz juttat. Ezen diszplastikus fókuszokban, majd nodulusokban organizált klónok további genomizultus – mint a pontmutáció, kromoszomális aberráció, aberráns promotermetiláció stb. – következtében malignus fenotípust nyernek [46]. Az etiológia függvényében bizonyos jelátviteli utak károsodása dominál, így a wnt/ β -catenin útvonal az aflatoxin, HBV és HCV az alkohol hatására, a p53 az aflatoxin, HBV, haemocromatosis hatására, a MAP-kinázok a HBV és HCV, a ras a kémiai karcinogének hatására kialakult tumorokban kiemelten érintettek [11]. A HBV karcinogén hatása viszonylag jól magyarázható az inszerciós mutagenézissel és az X-protein carcinogen hatásával, a HCV-fertőzésben a cirrhotikus promóciós hatása és kialakulása során bekövetkező egyéb mutagén hatások jelentősek. A HCV core-proteinje is onkogén hatású lehet, amelyet core-transzgen egerekben kialakult HCC-vel bizonyítottak. A core-protein a hepatocyták lipidmetabolizmusával való interferálás révén járul hozzá a hepatokarcinogenezishez [47].

A HCC az ígéretes újabb kezelések ellenére még mindig igen rossz prognózisú daganatnak tekinthető. Ennek fényében a megelőzés, azaz a HBV- és HCV-fertőzések, a toxikus hatások kiszűrése, illetve a krónikus májbetegség időben történő kezelése egyben a HCC megelőzését is jelenti. Az új célterápia bevezetése megnyitotta az utat a jövőbeli eredményesebb kezelés irányába.

Köszönetnyilvánítás

Munkánkhoz az ETT 089/2009 és OTKA T75468 pályázat nyújtott támogatást.

Irodalom

- [1] Mendizabal, M., Reddy, K. R.: Current management of hepatocellular carcinoma. Med. Clin. N. Am., 2009, 93, 885–900.
- [2] Takayama, T., Makuuchi, M., Kojiro, M. és mtsai: Early hepatocellular carcinoma: Pathology, imaging, and therapy. Ann. Surg. Oncol., 2008, 15, 972–978.
- [3] Hussain, K., El-Serag, H. B.: Epidemiology, screening, diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Minerva Gastroenterol. Dietol., 2009, 55, 123–138.
- [4] El-Serag, H. B., Rudolph, K. L.: Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. Gastroenterology, 2007, 132, 2557–2576.
- [5] Llovet, J. M., Di Bisceglie, A. M., Bruix, J. és mtsai: Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. J. Natl. Cancer Inst., 2008, 100, 698–711.
- [6] Bolondi, L., Sofia, S., Siringo, S. és mtsai: Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. Gut, 2001, 48, 251–259.
- [7] Velazquez, R. F., Rodriguez, M., Navascues, C. A. és mtsai: Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. Hepatology, 2003, 37, 520–527.

- [8] *International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia*: Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: A report of the International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. *Hepatology*, 2009, 49, 658–664.
- [9] *Mínguez, B., Tovar, V., Chiang, D. és mtsai*: Pathogenesis of hepatocellular carcinoma and molecular therapies. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 2009, 25, 186–194.
- [10] *Llovet, J. M., Bruix, J.*: Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2008, 48, 1312–1327.
- [11] *Aravalli, R. N., Steer, C. J., Cressman, E. N. K.*: Molecular mechanisms of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2008, 48, 2047–2063.
- [12] *Tanaka, S., Arai, S.*: Molecularly targeted therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci.*, 2009, 100, 1–8.
- [13] *Villanueva, A., Toffanin, S., Llovet, J. M.*: Linking molecular classification of hepatocellular carcinoma and personalized medicine: preliminary steps. *Curr. Opin. Oncol.*, 2008, 20, 444–453.
- [14] *Desmet, V. J.*: East-West pathology agreement on precancerous liver lesions and early hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2009, 49, 355–357.
- [15] *International Working Party*: Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology*, 1995, 22, 983–993.
- [16] *Roncalli, M., Borzio, M., Di Tommaso, L.*: Hepatocellular dysplastic nodules. *Hepatol. Res.*, 2007, 37, S125–S134.
- [17] *Kojiro, M., Roskams, T.*: Early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules. *Semin. Liver Dis.*, 2005, 25, 133–142.
- [18] *Nascimento, C., Caroli-Bottino, A., Paschoal, J. és mtsa*: Vascular immunohistochemical markers: contributions to hepatocellular nodule diagnosis in explanted livers. *Transplant. Proc.*, 2009, 41, 4211–4213.
- [19] *Obashi, M., Wakai, T., Korita, P. V. és mtsai*: Histological evaluation of intracapsular venous invasion for discrimination between portal and hepatic venous invasion in hepatocellular carcinoma. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2010, 25, 143–149.
- [20] *Lee, J.-S., Heo, J., Libbrecht, L. és mtsai*: A novel prognostic subtype of human hepatocellular carcinoma derived from hepatic progenitor cells. *Nat. Med.*, 2006, 12, 410–416.
- [21] *Kim, H., Park, C., Han, K. H. és mtsai*: Primary liver carcinoma of intermediate (hepatocyte-cholangiocyte) phenotype. *J. Hepatol.*, 2004, 40, 298–304.
- [22] *Torbenson, M.*: Review of the clinicopathologic features of fibrolamellar carcinoma. *Adv. Anat. Pathol.*, 2007, 14, 217–223.
- [23] *Liu, S., Chan, K. W., Wang, G. és mtsa*: Fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Am. J. Gastroenterol.*, 2009, 104, 2617–2624.
- [24] *El-Serag, H. B., Davila, J. A.*: Is fibrolamellar carcinoma different from hepatocellular carcinoma? A US population-based study. *Hepatology*, 2004, 39, 798–803.
- [25] *Chen, X.-M.*: MicroRNA signatures in liver diseases. *World J. Gastroenterol.*, 2009, 15, 1665–1672.
- [26] *Bala, S., Marcos, M., Szabo, Gy.*: Emerging role of microRNAs in liver diseases. *World J. Gastroenterol.*, 2009, 15, 5633–5640.
- [27] *Lee, J. S., Chu, I. S., Heo, J. és mtsai*: Classification and prediction of survival in hepatocellular carcinoma by gene expression profiling. *Hepatology*, 2004, 40, 667–676.
- [28] *Wennerberg, A. E., Nalesnik, M. A., Coleman, W. B.*: Hepatocyte paraffin 1: A monoclonal antibody that reacts with hepatocytes and can be used for differential diagnosis of hepatic tumors. *Am. J. Pathol.*, 1993, 143, 1050–1054.
- [29] *Minervini, M. I., Demetris, A. J., Lee, R. G. és mtsai*: Utilization of hepatocyte-specific antibody in the immunocytochemical evaluation of liver tumors. *Mod. Pathol.*, 1997, 10, 686–692.
- [30] *Kandil, D. H., Cooper, K.*: Glypican-3. A novel diagnostic marker for hepatocellular carcinoma and more. *Adv. Anat. Pathol.*, 2009, 16, 125–129.
- [31] *Shirakawa, H., Suzuki, H., Shimomura, M. és mtsai*: Glypican-3 expression is correlated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci.*, 2009, 100, 1403–1407.
- [32] *Libbrecht, L., Severi, T., Cassiman, D. és mtsai*: Glypican-3 expression distinguishes small hepatocellular carcinomas in cirrhosis, dysplastic nodules, and focal nodular hyperplasia-like nodules. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2006, 30, 1405–1411.
- [33] *Nassar, A., Cohen, C., Siddiqui, M. T.*: Utility of glypican-3 and survivin in differentiating hepatocellular carcinoma from benign and preneoplastic hepatic lesions and metastatic carcinomas in liver fine-needle aspiration biopsies. *Diagn. Cytopathol.*, 2009, 37, 629–635.
- [34] *Di Tommaso, L., Franchi, G., Park, Y. N. és mtsai*: Diagnostic value of HSP70, glypican 3 and glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. *Hepatology*, 2007, 45, 725–734.
- [35] *Christa, L., Simon, M. T., Flinois, J. P. és mtsai*: Overexpression of glutamine synthetase in human primary liver cancer. *Gastroenterology*, 1994, 106, 1312–1320.
- [36] *Tátrai P., Dudás J., Batmunkh E. és mtsai*: Agrin, a novel basement membrane component in human and rat liver, accumulates in cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Lab. Invest.*, 2006, 86, 1149–1160.
- [37] *Batmunkh, E., Tátrai P., Szabó E. és mtsai*: Comparison of the expression of agrin, a basement membrane heparan sulfate proteoglycan, in cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma. *Human Pathol.*, 2007, 38, 1508–1515.
- [38] *Tátrai P., Egedi K., Somorácz Á. és mtsai*: Quantitative and qualitative alterations of heparan sulfate in fibrogenic liver diseases and hepatocellular cancer. *J. Histochem. Cytochem.*, 2010, 58, 429–441.
- [39] *Szabó, E., Lódi, Cs., Korpos, E. és mtsai*: Expression of matrilin-2 in oval cells during rat liver regeneration. *Matrix Biol.*, 2007, 26, 554–560.
- [40] *Szabó, E., Korpos, É., Batmunkh, E. és mtsai*: Expression of matrilin-2 in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Pathol. Oncol. Res.*, 2008, 14, 15–22.
- [41] *Lódi, Cs., Szabó, E., Holczbauer, Á. és mtsai*: Claudin-4 differentiates biliary tract cancers from hepatocellular carcinomas. *Mod. Pathol.*, 2006, 19, 460–469.
- [42] *Kiss, A., Holczbauer, Á., Kaposi Novák, P. és mtsai*: Increased expression of claudin-1 and claudin-7 in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. XXVII International Congress of the International Academy of Pathology, Athens, Greece, October 12–17, 2008.
- [43] *Maturen, K. E., Nghiem, H. V., Marrero, J. A. és mtsai*: Lack of tumor seeding of hepatocellular carcinoma after percutaneous needle biopsy using coaxial cutting needle technique. *AJR*, 2006, 187, 1184–1187.
- [44] *Farazi, P. A., DePinho, R. A.*: Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nat. Rev. Cancer*, 2006, 6, 674–687.
- [45] *Thorgeirsson, S. S., Grisham, J. W.*: Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Nat. Genet.*, 2002, 31, 339–346.
- [46] *Villanueva, A., Newell, P., Chiang, D. Y. és mtsai*: Genomics and signaling pathways in hepatocellular carcinoma. *Semin. Liver Dis.*, 2007, 27, 55–76.
- [47] *Barba, G., Harper, E., Harada, T. és mtsai*: Hepatitis C virus core protein shows a cytoplasmic localization and associates to cellular lipid storage droplets. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, 94, 1200–1205.

(Schaff Zsuzsa dr.,
Budapest, Üllői út 93., 1091
e-mail: schaff@korb2.sote.hu)