

Dr. Kiss András
Semmelweis Egyetem, II. sz. Patológiai Intézet
Budapest

Májtumorok pathológiája

A cirrhotikus májban található, klinikailag képződményekkel tumorgyanús regeneratív nodulusok, dysplasticus nodulusok, a hepatocelluláris adenoma (HCA) és a hepatocelluláris carcinoma (HCC) elkülönítése nehéz feladat elé állítja nemcsak a klinikusokat, hanem a pathologusokat is. Ebből fakad, hogy nagy igény van megbízható markerekre, melyek az említett laesiók megbízható elkülönítését lehetővé teszik. A hepatitis C vírus (HCV) Európában és az USA-ban is az egyik legfontosabb fertőző ágens, mely jelentős számban krónikus hepatitist és cirrhosist okozva a hepatocelluláris carcinoma kialakulását is elősegíti. Az afrikai kontinensen és Dél-Kelet Ázsiában viszont a hepatitis B vírus (HBV) okozta cirrhosis állt a kialakuló HCC-k háttérében. A hepatocarcinogenesis során az érett májsejtek és a máj progenitor sejtek számos genetikai elváltozást halmoznak fel és 20-30 év alatt a megváltozott sejproliferáció és apoptózis dysplasticus elváltozásokon át szekvenciálisan HCC kialakulásához vezet. Az elmúlt időszakban több lényeges előrelépés történt a különböző primer májdaganatok kialakulásának molekuláris szintű karakterizálásában.

A hepatocelluláris adenomákat (HCA) molekuláris jellemzőik alapján alapvetően három fő csoportba oszthatjuk (Bioulac-Sage et al. 2649-54; Bioulac-Sage et al. 431A): 1. hepatocytá nuclear factor 1 α mutációt hordozó HCA; 2. b-catenin mutációt hordozó HCA; 3. specifikus mutációt nem hordozó HCA. A hepatocytá nuclear factor 1 α mutáció biallélikus inaktíváló mutációt jelent, míg a b-catenin mutáció aktiválja a wnt jelátviteli utat és a β -catenin magi immunhisztokémiai festődésével is kimutatható. A β -catenin mutáció a HCA esetében fokozott rizikót jelent a malignus átalakulásra (Rebouissou, Bioulac-Sage, and Zucman-Rossi 163-70).

További markerek is bevizsgálásra kerültek kvantitatív RT-PCR-el, a fenti fenotípusok további elkülönítésére (Bioulac-Sage et al. 740-48). Azt találták, hogy a FABP1 (liver fatty acid binding protein) és az UGT2B7 alacsony expressziót mutatott az 1. csoportba tartozó HCA-ban. A GLUL (glutamine synthetase) és a GPR49 túltermelődés azonban a β -catenin aktiváló mutációt hordozó HCA-hoz volt szignifikánsan köthető.

A fokális noduláris hyperplasia (FNH) vascularis malformatio okozta véráramlási zavar, alapvetően a megnövekedett vérátáramlás okozta poliklonális hyperplasiás válasznak tartja a szakirodalom. A hepatocelluláris adenoma (HCA) tipikusan – az FNH-hoz hasonlóan – cirrhosis mentes májban jön létre, azonban ezt az elváltozást monoklonális elváltozásként tartják számon (Rebouissou, Bioulac-Sage, and Zucman-Rossi 163-70). A teleangiectatikus hepatocelluláris adenomákat (TA) sokáig a focalis nodularis hyperplasia (FNH) egy megjelenési formájának tartották, majd az utóbbi időben a HCA-k 3. csoportjába sorolták. Ez a laesio az FNH-val szemben általában tüneteket okoz, melyek a következők: fájdalom, intratumorális bevérvés, kóros májfunkció. Szövettanilag nagyon hasonló a TA az FNH-hoz: jól differenciált hepatocyták proliferációja néhány rövid kötőszövetes septummal, ductularis proliferációval és lymphocytás infiltrációval. Lényeges azonban, hogy a központi kötőszövetes hegyszövet – benne tágult és kanyargós artériákkal – hiányzik. A TA-k a HCA-k mintegy 15%-t adják. Paradis és mtsai (Paradis et al. 140-46) tanulmánya alapján a TA-k új klinikai értelmezést kaptak, amennyiben szorosan kapcsolhatóak klinikai adatokkal: hosszú tartamú (átlag: 16 év) orális fogamzásgátló szedéssel, túlsúllyal (BMI $\geq$ 25), biológiai jellemzőkkel: gyulladásos syndroma (emelkedett fibrinogén és CRP szintek); valamint képződmény paraméterekkel. A TA a β -catenin mutációk hiánya ellenére rendelkezik malignizációs hajlammal, azonban ennek pontos mértéke nem meghatározott. Intézetünk anyagában is előfordult TA és jellemzően peliosist és congestiót mutatott.

A HBV és HCV fertőzött betegek cirrhotikus májában kialakult HCC-k vizsgálata során a cirrhosis nagy regeneratív nodulusainak (LRN), low grade dysplasticus nodulusok (LGDN), a diffe-

renciálatlan high grade dysplasticus nodulusok (HGDN) és a korai (eHCC) és előrehaladott HCC (Grade1 és Grade2-3 HCC) elkülönítésében lényeges előrehaladást ért el Roncalli munkacsoportja (Di Tommaso et al. 725-34). A HSP70, a glypican 3 (GPC3) és a glutamin szintetáz (GS) immunhisztokémiai vizsgálatával az alábbiakat lehet megállapítani. A mindhárom markerre való negativitás a LRN és LGDN 100%-t, míg a HGDN 73%-t jellemezte, míg ezt az eHCC-k mindössze 3%-a mutatta. Mindhárom marker pozitivitása az eHCC-k és a G1HCC-k kevesebb, mint felében (45%) volt megtalálható. Ha a három marker közül legalább kettő pozitív volt, akkor az eHCC-k és G1HCC-k elkülönítése a többi laesiótól 72%-s szenzitivitást és 100% specificitást mutatott.

A HBV fertőzés talaján kialakult hepatocelluláris carcinoma (HCC) genotípus, transzkripciós génexpressziós mintázat és fenotípus összefüggésének újabb elemzése a terápia számára is érdekesnek ígérkező csoportosítást eredményezett. A szerzők (Boyault et al. 42-52) hat csoportot állítottak fel. Az első csoportot alacsony vírus kópiaszám mellett főleg a fetális májban kifejeződő gének túlexpressziója jelentette. A második csoportban a HCC-k magas HBV kópiaszám mellett PIK3CA és TP53 mutációkat mutattak. A harmadik csoportot a TP53 mutációk mellett a sejtciklust kontrolláló gének túlprodukciója jellemezte. A negyedik csoport igen heterogén csoport volt, melyet a TCF-1 génben mutációt hordozó HCC-k adtak; a néhány vizsgálatra került hepatocelluláris adenomát is ebbe a csoportba sorolták a szerzők. Az ötödik és hatodik csoportot alapvetően a β -catenin és a wnt jelátviteli út vonal aktiváló mutációi jellemezték.

Wurmbach és mtsai DNS mikroarray technikával a HCV indukálta carcinogenesis vizsgálva a génexpressziós profil alapján el tudták különíteni a normál májszövetet és a pathológiás léziókat (Wurmbach et al. 938-47). A normál májat a cirrhosistól 8 gén segítségével tudták differenciálni, míg a cirrhosis és a dysplasia elkülönítésére 24 gén egyidejű vizsgálata révén vált lehetségessé. A dysplasia és a korai HCC-k elkülönítésére már 99 gén egyidejű expressziós adataira volt szükség, azonban a korai és előrehaladott HCC megkülönböztetésére már 9 gén expressziós adata elég volt. Az elkülönítést lehetővé tevő génekben többek között a hyaluronan mediálta mitilitás receptor, erthropotein és a neuregulin-1 is jelen volt. A korai HCC-kben a JAK-STAT jelátviteli út vonal eltérő szabályozását találták a szerzők, míg az előrehaladott HCC-k a DNS replikáció, DNS repair és a sejtciklus génjeinek túltermelését mutatták.

A HCV májsejtekbe való bejutási mechanizmusa ma sem ismert teljes egészében. Egy összetett molekuláris komplex játszik szerepet a vírus internalizációban, melyben a CD81-t és a scavenger receptor-BI-t (SR-BI), mint vírusreceptorokat írták le. Egy új közlemény szerint, szövettényészetben vizsgálva, a claudin-1 a hepatitis C vírus egyik ko-receptora, mely a vírus hepatocytába való bejutásának késői szakaszában játszik szerepet (Evans et al. 801-05). A claudin-1 a tight junction (zonula ocludens) egyik fő transzmembrán molekulacsáladját adó claudin géncsalád egyik tagja. Reynolds és mtsai (Reynolds et al. 418-27) a kérdést tovább vizsgálva kimutatták, hogy emberi májszövetben a normál májszövethez képest a claudin-1 emelkedett fehérje expressziót mutat a HCV fertőzésben kialakult krónikus hepatitisben, illetve cirrhosisban, valamint alkoholos cirrhosisban és primer biliáris cirrhosisban is. Az immunhisztokémiai vizsgálat CD81, a SR-BI és a claudin-1 ko-expressziót jelzett a hepatocyták felszínén, ezzel humán anyagon is megerősítést nyert a fehérjekomplex szerepe a vírus internalizációjában. A vírus bejutási mechanizmusának minél teljesebb megértése azért is fontos, mert ezen folyamat bármely pontjának a gátlása terápiás célpont lehet.

Végül, egy meta-analízis eredménye megerősítette, hogy a kávéfogyasztás a földrajzi fekvéstől és a vizsgálati módszertől független módon valóban inverz kapcsolatban van a HCC előfordulásával és más májbetegségek kialakulásának rizikóját is csökkenti. (Bravi et al. 430-35)

Összefoglalás

Az elmúlt évben számos előrelépés történt a primer májdaganatok génexpressziós alapú molekuláris klasszifikációjában. A májadenomák molekuláris karakterizálása során elkülöníthető az a csoport, mely malignizálódásra hajlamos. A cirrhosis talaján kifejlődő rákmegelőző elváltozások és a hepatocelluláris carcinomák is megbízhatóan megkülönböztethetőek a patológiai rutin számára elérhető

immunhisztokémiai markerek segítségével, amely nagy fontosságú a képzőszövetekkel vagy a patológiai vizsgálat során felfedezett gócos májléziók differenciál-diagnosztikájában. A claudin-1 molekulával a hepatitis C vírus májsejtbe való bejutásának újabb mechanizmusa vált ismertté.

Irodalom:

Bioulac-Sage, P. et al.: "Genotype phenotype classification of hepatocellular adenoma." *World J.Gastroenterol.* 13.19 (2007): 2649-54.

Bioulac-Sage, P. et al.: "Hepatocellular adenoma subtype classification using molecular markers and Immunohistochemistry." *Hepatology* 46.3 (2007): 740-48.

Bioulac-Sage, P. et al.: "Diagnostic value of glutamine synthase to differentiate focal nodular hyperplasia (FNH) from hepatocellular adenoma (HCA) and carcinoma." *Hepatology* 46.4 (2007): 431A.

Boyault, S. et al.: "Transcriptome classification of HCC is related to gene alterations and to new therapeutic targets." *Hepatology* 45.1 (2007): 42-52.

Bravi, F. et al.: "Coffee drinking and hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis." *Hepatology* 46.2 (2007): 430-35.

Di Tommaso, L. et al.: "Diagnostic value of HSP70, glypican 3, and glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis." *Hepatology* 45.3 (2007): 725-34.

Evans, M. J. et al.: "Claudin-1 is a hepatitis C virus co-receptor required for a late step in entry." *Nature* 446.7137 (2007): 801-05.

Paradis, V. et al.: "Telangiectatic adenoma: an entity associated with increased body mass index and inflammation." *Hepatology* 46.1 (2007): 140-46.

Rebouissou, S., P. Bioulac-Sage, and J. Zucman-Rossi.: "Molecular pathogenesis of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma." *J.Hepatol.* 48.1 (2008): 163-70.

Reynolds, G. M. et al.: "Hepatitis C virus receptor expression in normal and diseased liver tissue." *Hepatology* 47.2 (2008): 418-27.

Wurmbach, E. et al.: "Genome-wide molecular profiles of HCV-induced dysplasia and hepatocellular carcinoma." *Hepatology* 45.4 (2007): 938-47.