

Dr. Schaff Zsuzsa

Semmelweis Egyetem, II. sz. Patológiai Intézete
Budapest

A máj patológiája

Cholangiocellularis carcinoma(CCC)

Khan és mtsai (UK) cikkükben összefoglalóan tárgyalják a második leggyakoribb primer májcarcinoma, a CCC **epidemiológiáját, kockázati tényezőit és patogenezisét**. Számos adat utal a CCC mortalitásának és előfordulásának emelkedésére. A CCC intrahepaticus (ICC) és extrahepaticus carcinomára (ECC) osztható.

Jelentős különbségek vannak a CCC mortalitásában és incidenciájában a világ egyes részei között és jelentős a nemek közötti eltérés is. A legmagasabb a CCC előfordulása Taiföldön, ahol ez a nyugati világ értékeinek százszorosa. De növekedés mutatkozik a UK-ben is, ahol a 90-es években a primer májrákból eredő mortalitás megoszlásában az ICC meghaladta a korábbi vezető hepatocellularis carcinomát (HCC). A világ egyéb földrajzi területeiről származó adatok egyértelműen igazolják az **ICC emelkedését**, mindkét nemben, míg az ECC csökken. A cikk adataiban hazánk is szerepel a közép-európai régió országai között. Az ICC mortalitásában az első Amerika, majd Oceánia, Nyugat-Európa, Kelet-Európa, Észak-Európa és Ázsia-Közel-Kelet követi.

A cikk áttekintést ad a kockázati tényezőkről, így felsorolja a nyugati országokban a PSC-t, távol keleten a májmételet. A congenitális polycysticus májbetegség, epeúti adenomák, papillomatosis ugyancsak fokozott kockázatot jelentenek. A kövesség, kiemelten a hepatolithiasis keleten és kisebb mértékben az epeúti és epehólyag kövesség nyugaton, ugyancsak veszélyforrások lehetnek. A cikk emellett számos egyéb tényezőt sorol fel, köztük a cirrhosist. 11 000 beteget követve 6 éven át, a CCC rizikója 10x nagyobb volt a cirrhotikus betegekben. Anti-HCV-s cirrhotikus betegekben 10 év múlva a CCC kockázata 1000x (!!!) nagyobb, mint az átlag populációban.

A cikkben összefoglaló táblázat látható a CCC fontos molekuláris patogenetikai tényezőiről. Erről azonban részletesebb áttekintést ad **Briggs és mtsai (UK)** cikke. Bár **“prognosztikai” markerekről** beszélnek, azonban lényegében azon molekuláris eltéréseket tárgyalják, melyek szerepet játszanak a CCC kialakulásában. A tumor szuppresszor gének közül a p53, a DPC4, az RB alterációit tárgyalja, bár egyértelmű összefüggés a túléléssel nem mutatható ki. Az onkogének közül a K-ras mutáció öt tanulmányból négyben nem mutatkozott. A c-kit expresszió pozitívan függött össze a túléléssel. Számos egyéb marker, így az apoptózis regulációjában szerepet játszó bcl-2/Bax, a Fas/FasL, a survivin stb, a sejtciklus regulátorok (CK, CK dependens kinázok), a proliferációs indexek, növekedési faktorok és receptoraik (EGFR, tenascin), az invázió és metastasis markerei (cadherine, syndecan-1, CD44, MMP-7), az angiogenenesis és szérumbeltek (CA19-9, CEA stb), genetikai faktorok (chr instabilitás, LOH, genotype) stb változásai kiterjedten tanulmányozottak. Az igen szerteágazó adatok arra utalnak, hogy többnyire **egy, u.n. prognosztikus marker nem elegendő, hanem számos marker együttes változásának vizsgálata indokolt**. Minden esetben számos tényezőt, így az etiológiai faktorokat, az alapbetegséget stb is figyelembe kell venni. A gyakorlat szempontjából célszerű a hiliaris csoportot valamely egyébbe besorolni, javasoltan az ICC közé. Emellett az ICC csoport hisztológiai altípusait, így a “mass-forming”, intraductalisan növekedő és a peri-ductalis formát külön analizálni.

Nathan és mtsai (USA) új stádiumbeosztásra tesznek javaslatot. A jelenleg alkalmazott beosztások a szerzők szerint nem megfelelők, így az American Joint Committee on Cancer (AJCC)/UICC, valamint a japán klasszifikációk. Ezen osztályozásokat hasonlították össze 598 ICC beteg esetében (Klatskin tumort, és HCC/CCC eseteket kizárták), akiken kuratív műtétet végeztek. A multiplex tumor fogalma magában foglalta: satellitosis, intrahepaticus metastasis és a multiplex primer eseteket. A vascularis invázió mind a makroszkópos, mind a mikroszkópos elváltozást értették. Az átlagos követési idő 15 hónap volt. Először a 307 N0M0 beteget elemezték. Az AJCC/UICC T klasszifikációja nem

tudta megfelelően szétválasztani a T2 és T3 csoportot, mivel az >5 cm tumor méret nem mutatkozott releváns prognosztikai faktornak. Sőt a T3 csoport túlélése meghaladta a T2 csoportét. A T3/T4 elkülönítés viszont adekvátnak bizonyult. **A tumor méret (2 cm és 5 cm cutoff) nem bizonyult prediktívnek a túlélés szempontjából. Ezzel ellentétben a multiplex léziók és a vascularis invázió, valamint a negatív nyirokcsomó status jó markernek bizonyult.** Az N1M0 esetekből azok, amelyekben 3 feletti nycs volt érintett, rosszabb prognózisúak voltak, mint azok, amelyekben csak 1-2 nycs-ban volt áttét. Mindezek alapján új klasszifikációt javasolnak, az inadekvát T2-T3 összevonásával és más szempontok szerinti elemzésével. Szerintük az új csoportosítás minden eddiginél megfelelőbb. Ezen osztályozás a tumorok számát, a vascularis és lymphoid inváziót, valamint a metastasisokat veszi figyelembe. A T1 csoport nem változik, de a T4-t T3-á alakították. Nem változtatták az N csoportokat.

Wise és mtsai (USA) a **biliaris carcinogenesis** mechanizmusáról írtak összefoglaló cikket. A CCC az epeúrendszer biliaris hámsejtjeiből kiinduló daganat. Számos epeúti megbetegedés, így pl PSC hajlamosít kialakulására. A CCC rossz prognózisa részben azzal is összefügg, hogy a korai elváltozások, melyek a malignus tumor kialakulásához vezetnek, csak részben ismertek. Szerzők didaktikus sémás ábrán ábrázolják a biliaris carcinogenesis alapvető történéseit, így a legfontosabbakat: a cholestasis, krónikus gyulladás, a növekedési faktorok szerepét. **Iguchi és mtsai (Japan)** a **fascin**, egy actin-kötő fehérje szerepét vizsgálják a cholangiocarcinogenesisben. A fascin membran protrúziók kialakulásában és a sejmotilitásban játszik szerepet. A fascin expressziója számos neopláziában összefügg a prognózissal és progresszióval. Szerzők 84 ICC, 16 intrahepatikus biliaris dysplasia eseteket vizsgáltak fascin expresszióra, immunhisztokémiai, és RT PCR módszerrel. **Magas fascin expressziót találtak a CCC-ban**, elvértve a dysplasiában és nem volt pozitivitás a normális epeúti hámiban. A fascint expresszáló betegek túlélése rosszabb volt.

Fava és mtsai (Olaszország) in vitro adatokat szolgáltatottak, hogy a **leptin fokozza a CCC növekedését**. A leptin az Ob gén protein hormonterméke, melyet főleg a zsírszövet termel. Adatok arra utalnak, hogy obesitasban magas a szérumban leptin szintje, mely a CCC kockázati tényezője. Nem ismert, hogy a leptin közvetlenül befolyásolja-e a CCC sejtek növekedését. Szerzők különböző CCC sejtvonalakat vizsgáltak (Mz-ChA-1, HuH28, TFK). Ezen sejtekben igazolták a leptin és receptorai expresszióját. Másrészt a sejtvonalakat leptinnel kezelték és igazolták a proliferáció és migráció fokozódását és az apoptózis gátlását. In vivo genetikusan leptin ablált patkányokban gátlódott a CCC kialakulása.

Hepatocellular carcinoma (HCC)

A 2008-as év legjelentősebb közleménye a barcelonai máj munkacsoport összefoglalása **Llovet és Bruix** tollából. A közlemény igen jó áttekintést nyújt a **HCC molekuláris patogenezisééről és új molekuláris osztályozásra** tesz javaslatot. Részletesen elemzi a kulcsfontosságú molekuláris eltéréseket HCC-ben, melyek több alapvető mechanizmust, és rendszert érintenek, így a növekedési faktorokat és receptoraikat, a sejt proliferációt és differenciációt, az angiogenezist, a metastasist, és a sejtciklust. A cikk felsorolja mindazon géneket, melyek a HCC esetében a fenti mechanizmusokban alteráltak. A szerzők a HCC molekuláris patogenezisében megkülönböztetnek olyan molekuláris alterációkat, melyek **minden HCC-ben alteráltak** és olyanokat, melyek **csak bizonyos típusokban észlelhetők**. Az utóbbiak alapján **A, B, C, D alcsoportot** különítenek el. Ezen alcsoportokban elsősorban a proliferációért és túlélésért felelős mechanizmusok károsodtak. Az A alcsoportban a wnt aktiváció, a B-ben az akt/mTOR, Ras/MEK, IGF szignál, c-met, TGF- β , a C-ben az IFN-válasz, a D-ben egyéb alteráció érintett.

A különböző molekuláris aberrációkban a kulcsmolekulák a protein-kinázok. Érthetően ezek a molekuláris terápia célpontjai. Igen szemléletes sémás ábrán mutatják be a szerzők a molekuláris terápia célpontjául szolgáló mechanizmusokat és az egyes pontokon ható szereket. Másrészt felsorolják táblázatosan az érintett mechanizmusokat, a targetet és a hatóanyag típusát.

Hasonlóan jó áttekintést ad a HCC molekuláris terápiájának alapjairól **Tanaka és Arii (Japan)** cikke. Részletesen foglalkoznak a VEGF és VEGFR családdal. Szemléletes ábrákkal mutatják be az

érintett mechanizmusokat és egyes szerek hatásának helyeit. Felsorolják a HCC molekuláris target terápiájának gyógyszereit, és azok funkcióját. Az EGFR/ErbB család, az IGR/R és egyéb kóros mechanizmusokat részletesen ismertetik.

Greten és mtsai (Németország) összefoglaló cikkben, viszonylag röviden elemzik a HCC **molekularis carcinogenesisét**, a tumor **angiogenesisét**, a **növekedési faktorok szerepét**, a **sorafenib hatását** az előrehaladott HCC-re, valamint a fázis I és II vizsgálatok eredményeit és az új szereket. Hangsúlyozzák, hogy a hematológiai malignomákkal, mint a CML, ellentétben, amelyekben egyetlen oncogen változása daganathoz vezet, a HCC-ben ez nem így történik. Számos különböző jelátviteli mechanizmus károsodott HCC-ben, mely megnehezíti a molekuláris célpontú kezelést. Ezért a jelenlegi klinikai vizsgálatok több-célpontú kezeléssel közelítik meg a betegséget. A sorafenibbel elért 3 hónapos túlélés javulás csak kezdete egy új érának.

Aravalli és mtsai (USA) igen részletes összefoglalójukban a HCC **molekuláris mechanizmusát** tárgyalják. A különböző "omics" és egyéb technikákat mutatják be, melyekkel a HCC-ben észlelt molekuláris eltérések nyomon követhetők. A közlemény előnye, hogy a különböző etiológiai faktorokhoz rendeli a molekuláris eltéréseket. Tárgyalja, hogy mely mechanizmusok érintettek a kockázati faktorok függvényében, így az aflatoxin a Wnt/ β catenin, a p53, az **alkohol** a Wnt/ β catenin, a **HBV** a Wnt/ β catenin, p53, pRB, MAP kináz, citokin szignaling, a **HCV** a Wnt/ β catenin, MAB kináz, a **hemochromatosis** a p53, a **kémiai karcinogének** a ras útvonalat érintik. Ezen molekuláris mechanizmusok eltérései mutakozhatnak mutációban (β catenin, p53 codon 249), up-regulációban, down-regulációban stb.

Llovet és Bruix (USA, Spanyolo.) közleményükben nemcsak a HCC terápiáról, hanem a diagnosztika, elsősorban a **korai diagnózis és új tumor markerekről** is értekeznek. Hangsúlyozzák, hogy a HCC a 6. leggyakoribb rák világszerte, 620 000 új esettel 2002-ben. Az incidencia nő Európában és az USA-ban is. A HCC 80%-ban cirrhosis talaján alakul ki. A HBV hordozókban 100x nagyobb a HCC kialakulásának veszélye, 2-6% cirrhotikus betegekben. A fejlett országokban lehetővé vált a >2 cm HCC felismerése. Az AFP nem képezi egyesek szerint a cirrhotos betegekben a szűrés részét, alacsony prediktív értéke miatt. Ezen 2 cm alatti nodulusok felismerése azonban mind radiológiailag, mind patológiailag kihívást jelentenek. A dysplastikus nodulusok és a korai HCC elkülönítése nem könnyű. Nem-invazív radiológiai módszerekkel történő HCC diagnosztika kritériumai jól meghatározottak. A modern technikák alkalmazása is azonban a korai HCC eseteknek csupán 30%-t detektálja. A patológiai dg is eléggé nehéz. Számos új markert alkalmaznak, így a HSP70, Glypican-3, telomeráz RT stb. Microarray-vel 120 géneltérését mutatták ki. Újabban 3 gén-szet, a glypican-3, a survin, a LYVE-1 85-95%-os eredményességét mutatták ki. Számos egyéb tumorról ellentétben (emlő, CCR, tüdő), **nincs olyan molekuláris marker, melynek alapján korrekt molekuláris csoportosítás lehetséges lenne. A jelenleg közölt csak előzetes és nem építhető be a jelenlegi klinikai osztályozásokba.** Ezt követően a BCLC klinikai klasszifikációt ismertetik és a terápiás lehetőségeket.

Az AFP molekuláris hátterével foglalkozik **Saito és mtsai** (Japán) cikke. Hangsúlyozzák, hogy az AFP még mindig az egyik legfontosabb diagnosztikus és prognosztikus biomarker HCC-ben. Szerzők feltételezték, hogy az AFP-vel koordináltan bizonyos "gén-szettek" is expresszálódnak és ezek jelentősek az AFP-t termelő HCC-ben. Szerzők ennek igazolására 21 HCC-ben vizsgálták a globális mRNS expressziót. 213 olyan gént detektáltak, melyek mRNS expressziója szignifikánsan korrelált az AFP-vel. Ezek között voltak a máj-specifikus transzkripciós faktorok és egyéb gének az albumin családból. 18 AFP-asszociált gén és 11 egyéb malignomával kapcsolt gén szignifikánsan korrelált az AFP termeléssel. Az adatok szerint a transzkripciós network magyarázhatja a fenti gének közötti összefüggést.

Newell és mtsai (USA, Spanyolo, Japán) összefoglalták azt ismert HCC kísérletes modelleket. Külön kiemelik azon in vivo modelleket, melyet egyes gének expressziójának vizsgálatára alkalmasak.

Összeitek

Alison és mtsai (UK) összefoglaló közleményt írtak az összeitek szerepéről a máj regenerációban, fibrosisban és rákban. Ismert, hogy a normális májban alacsony szintű a sejtszaporodás, a "turnover", azonban a jelentős károsodást követő regeneratív folyamatokban jelentős. Hosszantartó krónikus májkárosodás

az u.n. fakultatív őssejteket aktiválja, melyek az intrahepatikus epeút rendszerben helyezkednek el. (rácsálókban oval sejtek). A stem sejtek egy populációja a csontvelőben lokalizált. A cikk jó áttekintő ábrákkal demonstrálja a károsodást követő regenerációs folyamatokat, a mesenchymalis-parenchymalis kapcsolatot.

Elsősorban az emberi májban jelenlévő őssejtek szerepével foglalkoznak cikkükben **Zhang és mtsai** (USA). Elkülönítik a két pluripotens progenitor populációt: a **hepatikus őssejteket** és a **hepatoblastokat**. Az előbbieket EpCAM, NCAM, CK19, albumin pozitivitás és AFP negativitás jellemzi. Pluripotensek és önmegújításra képesek. A hepatoblastok EpCAM, ICAM, CK19, albumin (++) és AFP (++) pozitívak, bipotensek (elkötelezett hepatocytá és biliaris progenitor irányba). A hepatikus őssejtek fetalis és neonatalis májban a ductalis lemezekben, a felnőtt májban a Hering csatornáknál helyezkednek el. A hepatoblastok a ductalis lemezekkel/Hering csatornákkal szomszédosan helyezkednek el.

A HCC-ben is kimutattak rák-őssejteket és felvetődött, hogy ez összefügghet a túléléssel. **Salnikov és mtsai** (Németország) munkája alapján a "cancer-stem-cell" marker expresszió nem elegendő egyedül, mint prognosztikus paraméter.

Irodalom:

Cholangiocarcinoma

1. Khan SA, Toledano MB, Taylor-Robinson SD: Epidemiology, risk factors, and pathogenesis of cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 10: 77-82, 2008.
2. Briggs CD, Neal CP, Mann CD, Steward WP, Manson MM, Berry DP: Prognostic molecular markers in cholangiocarcinoma: A systematic review. *Eur J Cancer* 45: 33-47, 2009.
3. Nathan H, Aloia TA, Vauthey J-N, Abdalla EK, Zhu AX, Schulick RD, Choti MA, Pawlik TM: A proposed staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008 November 6, E-pub ahead of print.
4. Wise C, Pilanthananond M, Perry BF, Alpini G, McNeal M, Glaser SS: Mechanisms of biliary carcinogenesis and growth. *World J Gastroenterol* 14: 2986-2989, 2008.
5. Iguchi T, Aishima S, Taketomi A, Nishihara Y, Fujita N, Sanefuji K, Sugimachi K, Yamashita Y-I, Maehara Y, Tsuneyoshi M: Fascin overexpression is involved in carcinogenesis and prognosis of human intrahepatic cholangiocarcinoma: immunohistochemical and molecular analysis. *Hum Pathol* 2008 October 3, E-pub ahead of print.
6. Fava, G, Alpini G, Rychlicki C, Saccomanno S, DeMorrow S, Trozzi L, Candelaresi C, Venter J, Di Sario A, Marziani M, Bearzi I, Glaser S, Alvaro D, Marucci L, Francis H, Svegliati-Baroni G, Benedetti A: Leptin enhances cholangiocarcinoma cell growth. *Cancer Res* 68: 6752-6761, 2008.

Hepatocellularis carcinoma

7. Llovet JM, Bruix J: Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 48: 1312-1327, 2008.
8. Tanaka S, Arii S: Molecularly targeted therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2008 November 25, E-pub ahead of print.
9. Greten TF, Korangy F, Manns MP, Malek NP: Molecular therapy for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Brit J Cancer* 2008 November 18, E-pub ahead of print.
10. Aravalli RN, Steer CJ, Cressman ENK: Molecular mechanisms of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 48: 2047-2063, 2008.
11. Llovet JM, Bruix J: Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 48 Suppl 1: S20-S37, 2008.
12. Saito S, Ojima H, Ichikawa H, Hirohashi S, Kondo T: Molecular background of a-fetoprotein in liver

cancer cells as revealed by global RNA expression analysis. *Cancer Sci* 99: 2402-2409, 2008.

13. *Newell P, Villanueva A, Friedman SL, Koike K, Llovet JM*: Experimental models of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 48: 858-879, 2008.

Stem Cells

14. *Alison MR, Islam S, Lim S*: Stem cells in liver regeneration, fibrosis and cancer: the good, the bad and the ugly. *J Pathol* 217: 282-298, 2009.
15. *Zhang L, Theise N, Chua M, Reid LM*: The stem cell niche of human livers: Symmetry between development and regeneration. *Hepatology* 48: 1598-1607, 2008.
16. *Salnikov AV, Kusumawidjaja G, Rausch V, Bruns H, Gross W, Khamidjanov A, Ryschich E, Gebhard M-M, Moldenhauer G, Büchler MW, Schemmer P, Herr I*: Cancer stem cell marker expression in hepatocellular carcinoma and liver metastases is not sufficient as single prognostic parameter. *Cancer Letters* 2008 November 19, E-pub ahead of print.