

Szemelvények a nyelőcső és a máj 2005 irodalmából

Barrett's esophagus: Histopathological definition and diagnostic criteria

Mueller J., Werner M., Stolte M.

World J. Surg. 28: 148-154, 2004.

A közlemény a Barrett oesophagus (**BE, Barrett 1950**) megítélésével kapcsolatos hisztológiai kritériumokat foglalja össze. Áttekintést ad a BE korábbi megítéléséről és a jelenleg elfogadott szemléletről. Mindezt nem (sőt nem elsősorban) hisztopatológusok, hanem klinikusok számára foglalja össze. A közlemény főbb megállapításai és következtetései a következők:

Szerzők felhívják a figyelmet a nyelőcső distalis szakaszából és az oesophagogastricus junctio területéről kiinduló adenocarcinomák (**ACC**) gyors növekedésére a nyugati iparosodott világban, szemben a laphámrák konstans voltával és a gyomorrákok incidenciájának csökkenésével. A változatlanul rossz prognózis miatt a korai diagnózis fontosságát és a premalignus léziók korai elkülönítésének fontosságát hangsúlyozzák.

Elfogadottnak tekinthető, hogy a distalis oesophagus ACC-k csaknem mindig olyan hámból indulnak ki, mely korábban u.n. glandularis metaplasia (BE) ment keresztül. Az u.n. metaplasia - dysplasia - carcinoma szekvencia jól ismert, azonban számos lépésében nem egyértelműen meghatározott. Modern vizsgálatok sora igyekezett az elmúlt években pontosabban meghatározni a carcinogenesis egyes lépéseit, azonban változó sikerrel.

A BE definíciójának „változása” („történelmileg”):

I: Makroszkópos: „vörös glandularis mucosa” („felhúzott gyomor”)

II: Hisztopatológia: glandularis epithelium

3. típus: specializált intestinalis (kehelysejtek)

juncitonalis (cardia-antralis típus, kehelysejt nélkül)

fundus típusú (kehelysejt nélkül)

A BE kritériuma („kevert”, nem csak hisztopatológián alapult).

a fenti epithelium valamelyikének detektálása

3-5 cm hosszú szegment

III. Jelenlegi:

Csak a „speciálizált” glandularis (columnaris) epithelium fogadható el BE-ként és csak ez tekinthető fokozott veszélynek az ACC kialakulása szempontjából, tehát praecancerosus léziónak, függetlenül annak hosszától.

A Barrett epithelium:

Normál oesophagus epithelium: többrétegű el nem szarusodó laphám

Specializált intestinalis metaplasztikus columnaris epithelium

Eredet: „migráció” (?), multipotens őssejtekből, „hibrid”

Hisztológia: felszíni hengerhám: (1) **kehelysejtek**, (2) „kék” hengerhám, (3) világos hengerhám, (4) enterocytá-szerű sejtek (kefeszegéllyel), ritkábban: Paneth sejtek, érett enterocyták. Mélyebben: nyáktermelő mirigyek

Kimutatás: HE, Alcian kék (pH 2,5) (a neutrális mucin, mely a cardia mirigyeiben van negatív, a savanyú mucin, mely a BE és a belekben van sötétkék) (vigyázat: néha a cardia mirigyek is lehetnek poz!), High-iron diamine-PAS reakció (HID-PAS).

I. típus (complet): kehely, enterocyták, Paneth

II. típus: (incomp): gastricus (kehely + hengerh)

III. típus: („incomp”): colon típusú (kehely + foveolaris/colon típusú)

Hosszú, rövid és ultrarövid-szegment (?) BE (3 cm):

Jelentőség: ACC kialakulásának gyakorisága

Hosszabb: fokozott, de rövid gyakoribb

BE versus cardia intestinalis metaplasia (CIM)

CIM – ritkább cc kockázat, de az esetek száma nő

A legjobb elkülönítés: a biopszia helyének pontos ismerete

Alcian kék: BE poz, CIM neg, CK7/20: BE poz, CIM: neg

Dysplasia és ACC a BE-ban: A dysplasia a cc legjobb „előjelzője”,

Alacsony (LGD) és magas (HGD) fokozatú dysplasia, nagy vizsgálati variáció (50-70%!!)

Carcinoma: Kritérium a lamina propria inváziója, azonban legtöbb centrumban a HGD és a ACC diagnózisának következménye ugyanaz

A lézer ablációt követő hisztológia gyakran „visszarendezt” hámot (laphám) mutat, de nem mindig

Endoszkópos biopsziás protokoll

Ok: 1. bármely hosszúságú BE-szerű makroszkópos kép lehet „valódi” BE

2. fontos a BE és CIM elkülönítése

fontos: a biopszia pontos endoszkópos lokalizálása

„4-quadrant” biopszia: 2 cm-es intervallumban LGD vagy HGD esetében ismétlés 1 cm-ként

Classification and prediction of survival in hepatocellular carcinoma by gene expression profiling

Lee J-S., Chu I-S., Heo J., Calvis D.F., Sun Z., Roskams T., Durnez A., Demetris A.J., Thorgeirsson S.S.

Hepatology 40: 667-676, 2004

A közlemény 91 human hepatocellularis carcinoma (HCC) globális gén expressziós rajzolatát analizálta azon célból, hogy meghatározza ezen tumorok molekuláris jellemzőit és ezek prognosztikus értékét.

A HCC két alcsoportját különítették el, melyek szoros összefüggést mutattak a betegek túlélésével. Ennek alapján viszonylag kis számú gént tudtak meghatározni, mely erősen összefüggött (jelezte) a túlélés hosszát és betekintést nyújtott a HCC pathogenesisének új lehetőségeibe. A rossz túlélési csoport fokozott proliferációs és antiapoptotikus gén expressziós jeleket mutatott. Emellett az alacsony túlélési csoport az ubiquitinációban és hiszton modifikációban involvált gének fokozott expresszióját mutatta. Ennek alapján a szerzők fontosnak tartják a HCC-n belül a különböző alcsoportok elkülönítését az expressziós jelleg alapján és ezt a jövőben terápiás célpontok meghatározása ill. a betegek kezelésében is lényegesnek tartják.

Módszertan: szerzők a komplementer DNS microarray technikát alkalmazták (Human Array-Ready Oligo Set, 21, 329 gént tartalmazott). Az emberi, sebészi úton nyert mintákból (Kína és Belgium) RNS-t izoláltak, melyeket normál májmintákból poolozott RNS-sel hasonlítottak össze.

Eredmények: 1. Két jól elkülöníthető csoportosulás volt meghatározható a 91 mintából. Az egyik a **tumoros**, a másik a **nem tumoros**, szomszédos májszövet volt, mely ennek alapján egyértelmű különbséget mutatott.

2. A **HCC-n belül 2 jól elkülöníthető csoport** mutatkozott, mely szorosan **összefüggött a betegek túlélésével**. Alapul a legalább 2x-es különbséget vették.

Ezek legfontosabb jellemzői a következők voltak: az A csoportban magasabb volt az AFP + (>300 ng/mL, 62,5%) és az Edmondson gr III tumorok (77%) és rosszabb a túlélés (30 hónap). A B csoportban alacsonyabb az AFP + esetek aránya (42%), az Edmondson II (50%) és jobb a prognózis (83 hónap).

Ez azt erősíti, hogy az AFP szint szignifikánsan összefügg a HCC-s betegek túlélésével, magasabb AFP szint többnyire rosszabb túlélést jelent. Szerzők tovább elemezték beteganyagukon ezt a kérdést. Az AFP + betegeket kiemelve mindkét csoportból csak kis különbségeket mutattak. Az AFP – betegek az A csoportban azonban igen rossz prognózisúak voltak. Az eredeti két csoportot, melyet a gén expresszió alapján különítettek el, az AFP alapján tovább osztva, azt találták, hogy 4 csoportra osztva a betegeket, az **eredeti A csoport AFP negatív betegek mutatták a legrosszabb prognózist**.

3. 406 „túlélési gén” mutatott szignifikáns összefüggést a túléléssel. Ezek közül a **sejt proliferációs gének** mutatták a legszorosabb összefüggést arra utalva, hogy az A csoport sejtei gyorsabban nőnek, mint a B csoport sejtei. (Ezek a PCNA, a sejt ciklus regulátorok, mint a CDK4, CCNB1 stb). Számos „máj specifikus gén” (mely a funkció intaktságát jelzi) alacsonyabb volt az A csoportban (tehát a dedifferenciációt jelezte). A **HIF1a** (hypoxia regulátor) expressziója magasabb volt az A csoportban (ami kedvező a tumorsejt növekedése szempontjából). Az **ubiquitin rendszer deregulációja** szorosan összefüggött a betegek túlélésével.

4. Bár az A és B csoport jól elválasztódott a gén expresszó alapján, a két csoport számos hasonlóságot mutatott a környező, tumor mentes májhoz viszonyítva. Ez arra utal, hogy az A csoport további génterációkat „gyűjtött össze” a B-hez viszonyítva. Bár az etiológiai faktorok egyértelmű szerepét nem lehetett világosan meghatározni, mivel a HCV esetek száma viszonylag csekély volt, többségében HBV esetek voltak (kínai májak). Nem zárható ki, hogy a két csoport elkülönülése eltérő sejteredetre utalhat, nevezetesen a hepatocytá vagy összejt eredetre.

Hcc051

Application of comparative functional genomics to identify best-fit mouse models to study human cancer

Lee J-S., Chu I-S., Mikaelian A., Calvis D.F., Heo J., Reddy J.K., Thorgeirsson S.S.
Nature Genetics 36: 1300-1306, 2004

A genetikusan módosított egereket igen kiterjedten használják a tumorok kialakulása molekuláris mechanizmusának tanulmányozására. Kérdés, hogy az egyes modellek mennyiben felelnek meg a vizsgálni kívánt mechanizmusnak és mennyire reprezentálják a történéseket emberben. Szerzők ezért összehasonlították 7 hepatocellularis carcinoma (HCC) egér modellt (2 kémiai indukált, négy transzgén, és 1 KO) 91 emberi HCC expressziós profilját. Vizsgálataikhoz 4,036 ortholog gént használtak, DNS microarray technikával analizálva.

Megállapították, hogy a **Myc**, **E2f1** és a **Myc/E2f1 transzgén** egerek mutatták a legszorosabb hasonlóságot azon emberi HCC-kel, melyek a **jobb túlélési csoportba** tartoztak (B csoport a Hepatology cikkből, ugyanezen szerzőktől). Ezekben a β -catenin mutáció és magi akkumuláció magasabb volt, mely emberi HCC-ben a jobb prognózis indikátora. A **rosszabb emberi túlélési csoporttal** (A csoport) a **Myc/TGF α** és a diethylnitrosamin-indukált (**DENA**) egér HCC mutatott a legtöbb hasonlóságot. Ezt korábban az alacsony túlélés, korábbi HCC kialakulás, magasabb genom instabilitás és a rossz prognosztikus markerek magasabb aránya jellemezte (pl. AFP).

Hcc053