

A hepatokarcinogenezis folyamata humán májban

Nagy Péter¹, László Viktória¹, Schaff Zsuzsa²

¹Semmelweis Egyetem I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet,

²II. sz. Patológiai Intézet, Budapest

A képkalkó eljárások és a sebészet technikai haladása következtében egyre gyakrabban kerülnek vizsgálatra a hepatokarcinogenezis különböző stádiumait reprezentáló szövetminták. Ezek vizsgálata alapján a humán májrák kialakulásának jól elkülöníthető lépéseit ismertük meg. A legkorábbi stádiumot a dysplasticus foci jelentik. A már képkalkó- és makroszkópos vizsgálattal is felismerhető dysplasticus nodulusok jelentősen fokozott kockázatot jelentenek a daganat kialakulása szempontjából. A kettő cm-nél kisebb átmérőjű kis májrák nem körülírt formája más szervek in situ carcinomájával analóg elváltozásnak tekinthető, ami még nem szokott áttétképzéssel járni. A leirtakon kívül egyéb körülírt elváltozások is ismertek a májban, a terminológia következetes betartása alapfeltétele a szakterületen belüli hatékony kommunikációnak. A fent leírt elváltozások megbízható és reprodukálható elkülönítésének elősegítésére egyre nagyobb teret nyernek a kiegészítő vizsgálati technikák. A daganatos progresszió során a májszínusoidok kapillarizációját az endothelmarkerek fokozott expressziója támasztja alá. A CD44, β -catenin, p53 immunhisztokémiai vizsgálata pedig prognosztikus értékűek májrákokban. A molekuláris biológiai technikákkal a karcinogenezis során egyre gyakoribb epigenetikai- és DNS-károsodások mutathatók ki. A hepatocellularis carcinomák globális génexpressziós profiljának vizsgálata az eddig alkalmazott szövettani beosztásnál klinikai szempontból hatékonyabb osztályozást tesz lehetővé, és a terápiás célpontok feltárásával belátható közelségbe hozta az egyedre szabott kezelés bevezetésének lehetőségét ebben a daganattípusban is. *Magyar Onkológia 50:107–113, 2006*

Due to the development of the imaging techniques and liver surgery, pathologists are encountered more frequently with preneoplastic liver lesions. Well-defined stages of human hepatocarcinogenesis have been distinguished recently. Dysplastic foci represent the earliest stage of this process. Small-cell dysplastic foci are tumor precursors, but the large-cell form of this lesion does not progress further. The next stage is the dysplastic nodule, this larger lesion can be recognized by imaging techniques and gross examination of the specimen. Low- and high-risk forms are distinguished based on the level of cytological and structural atypia. The small hepatocellular carcinomas have a diameter of less than 2 cm by definition. The small HCC of indistinctly nodular type is equivalent of in situ carcinomas in other organs and designated sometimes as early HCC. The small HCC of the distinctly nodular type can be interpreted as advanced cancer despite its small size. The distinction between these lesions can be facilitated by ancillary techniques. The so-called capillarization of the liver sinusoids during the progression is characterized by the increased expression of endothelial markers as CD31 and CD34. Immunostaining for CD44, β -catenin and p53 has prognostic value. Molecular biological techniques reveal gradual epigenetic and DNA changes during the process of hepatocarcinogenesis. Global gene expression profiling of hepatocellular carcinomas may result in a new classification of this tumor and can reveal new potential therapeutic targets. *Nagy P, László V, Schaff Z. Hepatocarcinogenesis in human liver. Hungarian Oncology 50:107–113, 2006*



A májrák világviszonylatban az ötödik leggyakoribb malignus daganat, a mortalitás tekintetében pedig a harmadik helyen áll (37). Magyarországon nem tartozik a leggyakoribb daganatok közé, de előfordulása növekvő tendenciát mutat. A hepatocellularis rákok 70-80%-a cirrhoticus májban ala-

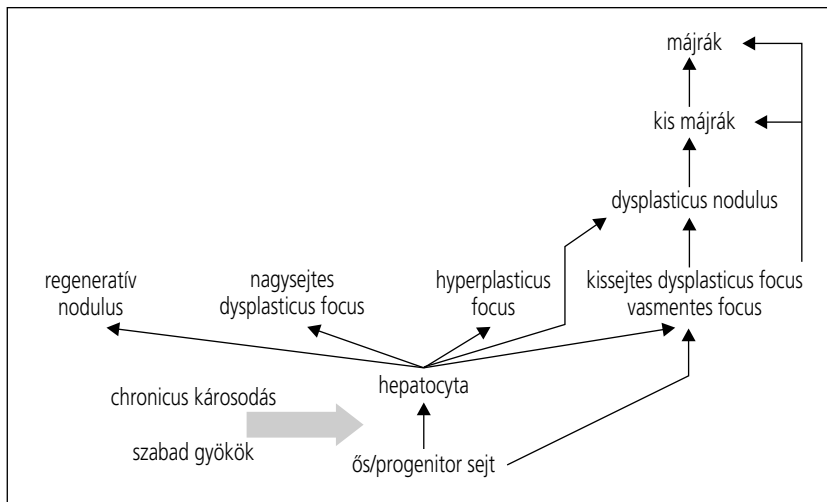
kul ki, ami megnehezíti felismerésüket. Az utóbbi években azonban a képkalkó vizsgálatok és a májsebészet fejlődése miatt egyre gyakrabban találkozunk a májrák megelőző állapotaival, melyek értelmezése újabb kihívást jelent a patológusok számára is. Ráadásul a daganatok kialakulását megelőző, többnyire noduláris elváltozások elnevezése sem egységes (1. táblázat), ami megnehezíti a patológusok egymás közötti és klinikusokkal történő kommunikációját, és súlyos következményekkel járó félreértésekhez vezethet. A májrákot megelőző állapotok elnevezésére szolgáló irányelveket meglehetősen régen, 1995-ben fektették le (14), de általánosan elfogadottá csak az utóbbi években váltak ezek a diagnózisok (1. ábra). Jellemző módon

Közlésre érkezett: 2006. május 15.
Elfogadva: 2006. május 24.

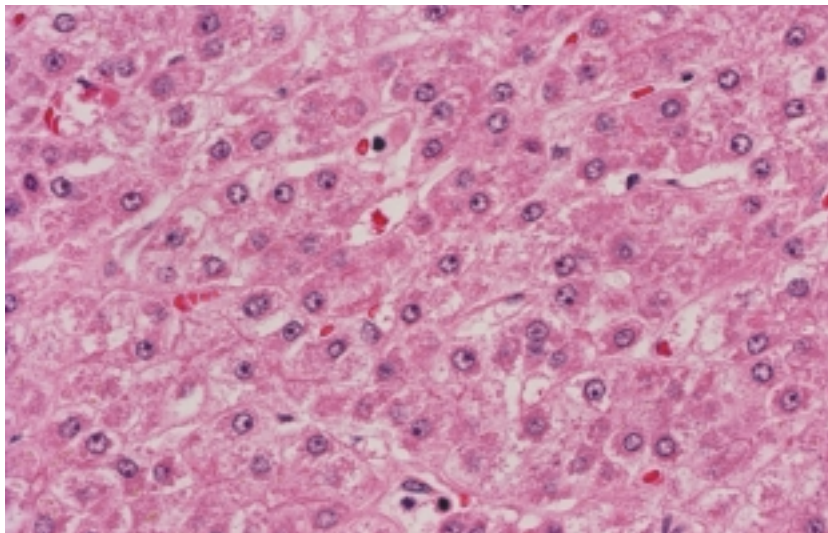
Levelezési cím: Dr. Nagy Péter, Semmelweis Egyetem I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, 1085 Budapest, Üllői út 26., Tel.: 1-459-1500/ 4445, Fax: 1-317-1074, e-mail: nagy@orb1.sote.hu

A munka az OTKA T 42674, ill. TS 49 887 támogatásával készült.

1. ábra. Sémás ábra a májrákot megelőző gócos elváltozások viszonyáról



2. ábra. Kissejtes focus (SCDF). A focus kis, monoton sejtekből épül fel, melyek viszonylag nagy maggal rendelkeznek.



1. táblázat. A gócos daganatmegelőző májelváltozások legfontosabb tulajdonságai

Név	Alternatív elnevezések	Méret	Altípusok	Jelentőségük	Szöveti kép
Dysplasticus focus	kis/nagysejtes dysplasticus elváltozás hyperplasticus focus	< 1 mm	kissejtes nagysejtes	praeneoplasticus fokozott kockázat	dysplasia
Dysplasticus nodulus	adenomatous hyperplasia adenomatoid hyperplasia atípusos adenomatous hyperplasia macroregeneratív nodulus	1 mm < DN < 20 mm	alacsony kockázatú magas kockázatú	praeneoplasticus	citológiai architekturális atípia
Kis májrák	–	< 20 mm	elmosódott határral nodularis	korai rák	magasan differenciált változatos kép
Regeneratív nodulus	macronodulus macroregeneratív nodulus	< 5 mm	–	nem praeneoplasticus	nincs citológiai atípia
Vasmentes focus/nodulus	–	< 20 mm	–	praeneoplasticus	vasmentes lézió vastartalmú környezetben
Megváltozott hepatocytákból álló focusok	–	< 1 mm	glikogéngazdag oncocytáer	praeneoplasticus? nem praeneoplasticus	PAS-pozitív oncocyták

ez a terminológia néhány kivételtől eltekintve a legújabb hazai és külföldi tankönyvekben sem szerepel, és megismertetésére az utóbbi években több review jellegű közlemény jelent meg (13, 17, 25). Ezekben a cikkeken megadott irányelvek követésével a legtöbb elváltozás besorolható, de a döntően morfológiára hagyatkozó osztályozás természetesen tág teret hagy a szubjektív döntéseknek. A diagnosztikus munka segítésére, objektívebbé tételére ezen a területen is több immunhisztokémiai marker terjedt el, és egyre tágabb teret kapnak a diagnosztikus célzatú molekuláris biológiai vizsgálatok. Közleményünkben ezeket az új ismereteket szeretnénk röviden összefoglalni.

Dysplasticus focusok

A dysplasticus focusok általában mikroszkópos vizsgálat során véletlenszerűen talált, 1 mm-nél kisebb átmérőjű, viszonylag jól körülhatárolt, a környezetüktől eltérő megjelenésű májsejtekből felépülő képletek. Többnyire cirrhoticus májban fordulnak elő, de néha megjelenhetnek nem cirrhoticus májban is. Két eltérő formájukat lehet megkülönböztetni az őket felépítő sejtek mérete alapján.

Látszólag ártatlanabb, de ma már egyértelműen veszélyesebbnek tartott formájuk a kissejtes dysplasticus focusok (small-cell dysplastic foci, SCDF). Ezek a léziók természetesen kisebb sejtekből épülnek fel (2. ábra), de magjuk nagyobb, mint a környező májsejteké, azaz a mag-plazma arány a mag javára tolódik el. A sejtek viszonylag monomorphak, de kisfokú nuclearis polymorphia általában előfordul és nagyobb nucleolusok is gyakorta figyelhetők meg bennük. Praeneoplasticus természetüket támasztja alá, hogy sokszor található májrákok környezetében, citológiai megjelenésük szinte azonos a jól differenciált májrákokéval, magasabb proliferációs aktivitásuk (47) alacsony apoptózisrátaival társul, és többnyire eltűnik belőlük az E-cadherin-expresszió (57). Összehasonlító genomhibridizációs módszerrel (CGH) májrákokra jellemző kromoszomális eltérések voltak kimutat-

hatóak bennük (31). Libbrecht és mtsai (26) SCDF-ek nagyobb hányadában mutattak ki progenitorsejtekre jellemző fenotípus-eltéréseket (citokeratin-7, -18, -19 koexpresszió, chromogranin-pozitivitás), és mivel ezek a focusok képesek májrakokká fejlődni, alátámasztják az ős/progenitorsejtek szerepét a májrakok kialakulásában. A kis sejtes dysplasticus focusok tehát daganatmegelőző állapotnak tekinthetők, de viszonylag ritkán alakulnak át valódi tumorokká, akár közvetlenül vagy dysplasticus nodulusokon keresztül.

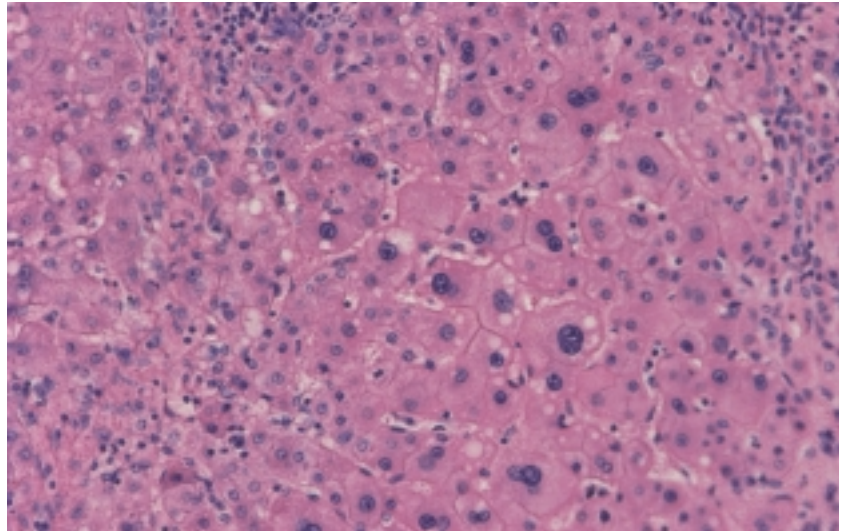
A nagysejtes dysplasticus focusok (large-cell dysplastic foci, LCDF) szövettani képe általában ijesztőbb. Kifejezettebb a magi polymorphia, gyakoriak a pseudoinclusiók, prominens nucleolusok, óriássejtek (3. ábra). Ugyanakkor a citoplazma is jelentős mértékben megnő, és így a mag/plazma arány a normális hepatocitákhoz viszonyítva nem tolódik el. Ezt az elváltozást először Anthony és mtsai írták le cirrhoticus májakban mint „májsejtes dysplasia”, és mivel abnormalis DNS-tartalom volt kimutatható bennük, praeneoplasticus lézióknak tartották. További vizsgálatok azonban alacsony osztódási aktivitást és fokozott apoptózisráta-t mutattak ki, és a mai álláspont szerint nem képesek tumorra progrediálni, inkább a celluláris öregedés (senescence) megnyilvánulásainak felelnek meg. Ezt támasztja alá, hogy ezekben a nagy sejtekben a senescentiára jellemző p16 fehérje halmozódása volt kimutatható (26). Éppen ezért Ferrel javasolta az elváltozás nagysejtes elváltozásra (large-cell change, LCC) történő átnevezését. A nagysejtes dysplasticus focusok tehát mai tudásunk szerint nem progrediálnak tumorokká, de jelenlétük a májat ért krónikus károsodásra utal, ezért fokozott kockázati tényezőt jelentenek a májrak kialakulása szempontjából.

Dysplasticus nodulusok

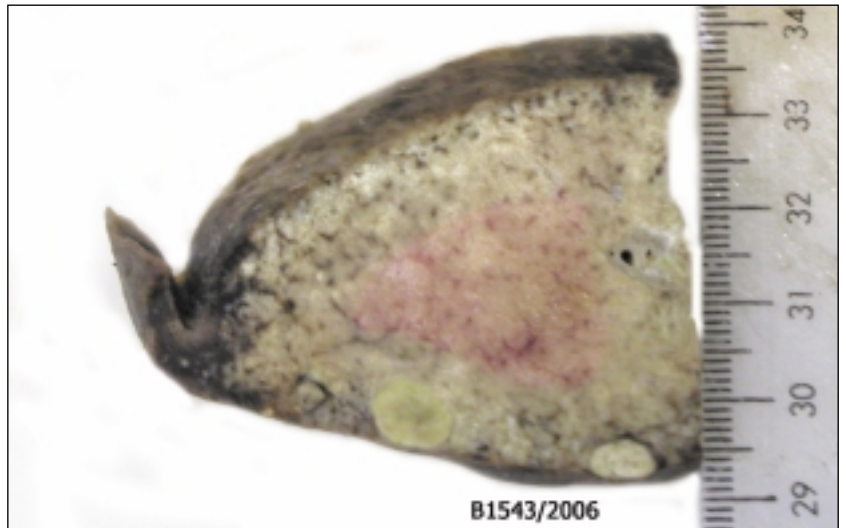
A dysplasticus nodulusok 1 mm-nél nagyobb, de általában 20 mm-nél kisebb göbök, melyek már makroszkóposan is láthatóak és képkalkító vizsgálatokkal is észlelhetőek. Ezek a szintén főleg cirrhoticus májban kialakuló léziók többnyire eltérnek a környező göböktől nagyságukban, színben, konzisztenciában, és metszéslapon kissé elődomborodnak (4. ábra). Az irodalomban többféle elnevezésük is forgalomban van: adenomatosus hyperplasia, adenomatoid hyperplasia, atípusos adenomatosus hyperplasia, macroregeneratív nodulus. Az elváltozás fő szövettani jellegzetessége a szerkezeti és citológiai atípiá, melyek mértéke alapján általában alacsony és magas fokozatú (low-, high-grade) dysplasticus nodulusokat (LGDN, HGDN) különböztetnek meg. A valóságban természetesen az atípiá mértéke területenként is változatos, megítélése önkényes, ezért a kétféle entitás elkülönítése erősen szubjektív.

A típusos alacsony fokozatú dysplasticus nodulusban minimális mértékű magi polymorphia, enyhén megnagyobbodott magok láthatóak. A citoplazma festődése teljesen megegyezhet a környező májjállománnyal, néha azonban ezekben a nodulusokban szelektív zsírfelhalmozódás, hemosziderin- vagy rézszaporulat fordul elő. Olykor gyakoribbak a Mallory-testek, körülírt cholestasis, vagy nagysej-

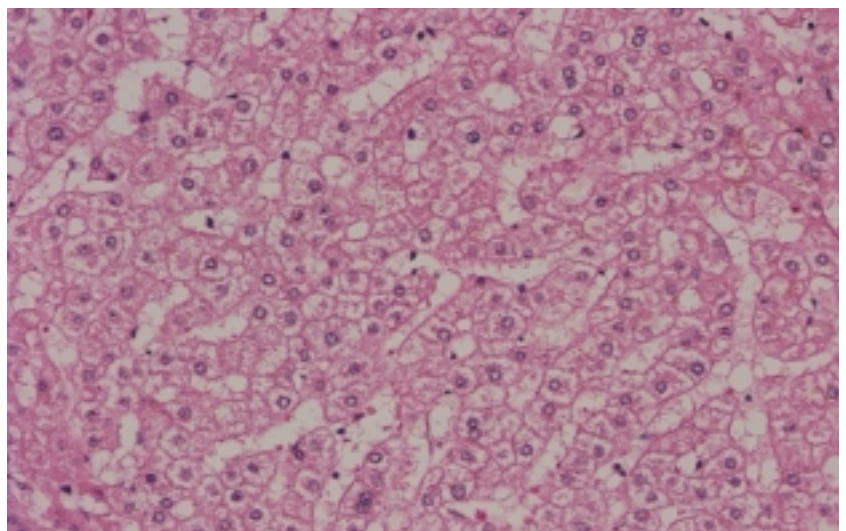
3. ábra. Nagysejtes focus (LCDF). A focus felépítő sejteknek nagy, bizarr magja van, amit bőséges citoplazma vesz körül.



4. ábra. Dysplasticus nodulusok makroszkópos képe



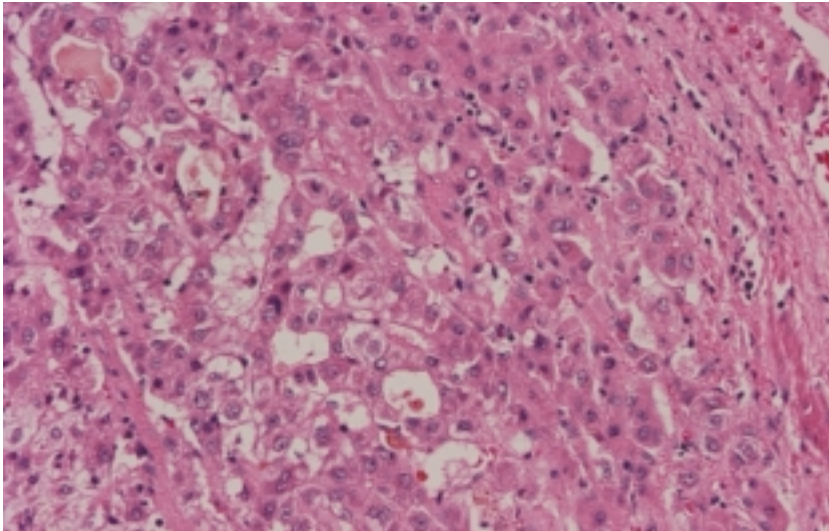
5. ábra. Alacsony kockázatú dysplasticus nodulus (LGDN). A nodulust szabályos sejtek alkotják, citológiai atípiá szinte egyáltalán nem látszik, a trabeculák viszont olykor több sejtsor szélesek a strukturális atípiá jeleként.



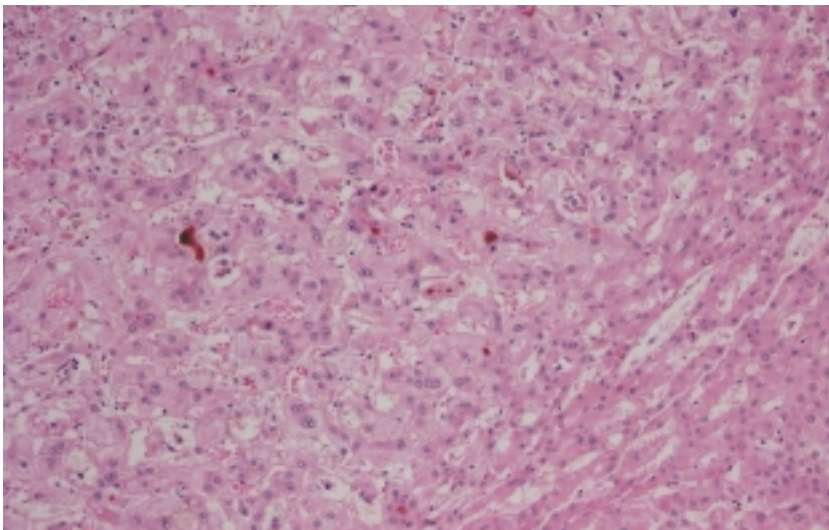
tes dysplasticus focusok fordulhatnak elő bennük. Ezek hiányában, pusztán szövettani vizsgálattal a környező cirrhoticus nodulusoktól való elkülönítésük nem mindig lehetséges (5. ábra).

A magas fokozatú dysplasticus nodulusban súlyosabb mértékű az atípiá, de nem elégíti ki a carcinoma diagnózis felállításához szükséges kritériumokat. Az atípiá jelen lehet az egész nodulusban, de olykor annak csak egy részére korlátozódik. A citológiai atípiá hyperchromasiát, egyéb magi irregularitást jelent, a citoplazma lehet basophilabb, mint a környező májsejteké, de olykor világos sejtes (clear cell) sejtszövetek is jelen lehetnek. Általában a magok relatív nagysága megnő, kissejtes dysplasticus focusok gyakorta figyelhetőek meg. Osztódó sejtek jelenléte szinte egyértelműen a magas fokozatú csoportba sorolást teszi szükségessé. A strukturális atípiá vastagabb, akár 3 sejtsor széles májsejtgerendák megjelenését jelenti, olykor pseudoglandularis elrendeződés is megfigyelhető (6. ábra), helyenként fibrotikus stroma jelenhet meg a nodulusokban. A magas fokozatú dysplasticus nodulusokban subnodulusok fordulhatnak elő (nodulus a nodulusban lézió), melyek szerkezete meg-

6. ábra.
Magas kockázatú dysplasticus nodulus (HGDN). A képen a nodulus széli része látszik, nyilvánvaló citológiai és szerkezeti atípiá jeleivel, a hepatociták néhol glandularis elrendeződésűek.



7. ábra. Májrák dysplasticus nodulusban. A nodulus egy részét polymorph tumorsejtek építik fel, melyekben néhol eptermelés is megfigyelhető.



egyezhet a környezetükkel, de többnyire attól eltér, kifejezettebb lehet a polymorphia, zsíros elfajulás, Mallory-testek szaporodhatnak fel. Ezek a nodulus a nodulusban típusú góccok különös figyelemmel vizsgálándóak, mert a subnodulusokban már típusos hepatocellularis carcinoma jellegzeteségei lehetnek jelen. Az ilyen léziókat magas kockázatú dysplasticus nodulusban kialakuló HCC, vagy dysplasticus nodulus focalis HCC-vel elnevezéssel szokták illetni (7. ábra).

A dysplasticus nodulusokban nem ritkán típusos portalis triászok fordulnak elő, még akkor is, ha a környező cirrhoticusan átépült májban ilyenek már nincsenek jelen. Különösen jellegzetesnek tartják páratlan, epeúttal nem kísért artériák jelenlétét a dysplasticus nodulusokban. Mivel ilyen erek nemigen fordulnak elő regeneratív nodulusokban, a két elváltozás elkülönítésében fontos szerepük lehet. A sinusoidok kapillarizációját szintén többen fontosnak tartják, amit kötőszöveti festéssel a basalis membrán megjelenésével lehet kimutatni, vagy pedig immunhisztokémiai módszerrel a sinusoidokat alkotó endothelsejtek CD31/CD34-pozitívá válnak (39,42).

A dysplasticus nodulusok praeneoplasticus természetét támasztja alá a bennük megfigyelt fokozott proliferációs és apoptotikus (38, 53) aktivitás, aneuploid DNS-tartalom (35), gyakori LOH (55). Az elváltozások klonális természetét klonális szomatikus mutációval lehetett igazolni (1). A DN-ek HCC-től való elkülönítésére Paradis és mtsai 13 gén expressziós vizsgálatából „molekuláris diagnosztikus index”-et vezettek be. Fontos azonban megjegyezni, hogy a morfológiai kép és a molekuláris elváltozások között nincs mindig teljes összhang.

Klinikai követéses vizsgálatok is egyértelműen igazolják, hogy a magas fokozatú dysplasticus nodulusok képesek HCC-vé alakulni. A malignus daganat kialakulásának veszélye négyszer nagyobb azokban a betegekben, akik HGDN-nel rendelkeznek (3). Az LGDN jelenléte sokkal kisebb kockázatot jelent. A DN felismerésének tehát nagy klinikai jelentősége lenne, sajnos azonban a jelenleg elterjedt képalkotó eljárások érzékenysége még mindig messze elmarad az optimálistól. Különösen igaz ez az ultrahangvizsgálatra, a kontrasztosított CT-vel és az MRI-vel már sokkal jobb eredmények érhetőek el (4). Ennek ellenére transzplantációra kerülő cirrhoticus betegekben a képalkotó vizsgálatok és az explantált májból készült szövettani vizsgálatok eredményei között jelentős eltéréseket írtak le (23). Ezért többnyire a májban kialakult nodularis léziók korrekt diagnózisának felállításához elengedhetetlennek tartják a szövettani vagy legalább aspirációs citológiai vizsgálatot. Egyelőre azonban abban sincs teljes egyetértés, hogy mi a követendő eljárás a különböző léziók fennállása esetén. Legtöbbször HGDN diagnózis kapcsán a beteg szoros, képalkotó vizsgálatokkal és ismételt biopsziákkal történő követését tartják szükségesnek, de történtek próbálkozások HGDN alkoholinjektálással, termoablációval történő kezelésére is (3, 22). Vannak, akik a HGDN-nel rendelkező betegek transzplantációs várólistára való helyezését javasolják. Abban azonban általában egyetértés van, hogy rezekcióra vagy transzplantá-

cióra már csak HCC kialakulása esetén van szükség (15). A végső döntés kialakításában természetesen fontos szerepe van az egyéb klinikai paramétereknek (hány lézió van, hol, cirrhosis állapota, stb.) is.

Kis HCC

A 2 cm-nél kisebb átmérőjű májrakat szokták kis HCC-nek (small HCC, SHCC) nevezni. Ennek az elváltozásnak is két alcsoportját különítik el: SHCC elmosódott széllel, vagy éles határral, másképp nodularis SHCC. Mai tudásunk szerint előbb az elmosódott határu SHCC alakul ki, ami aztán fokozatosan progrediál a másik típusba.

Az elmosódott szélű SHCC-k kivétel nélkül magasan differenciált daganatok. Általában nagy magvú, kis sejtekből épülnek fel, melyek citológiai tulajdonságai nagyon emlékeztetnek az SCDF-ére. Gyakori a magok torlódása, 2-3 sejtsor vastag trabeculák jelenléte, olykor glanduláris elrendezés kialakulása. Nagyon fontos hangsúlyozni, hogy ezekben a képletekben olykor komplett portális traktusok fordulhatnak elő, tehát megdőlt az a dogma, hogy epeút jelenléte egy májlézióban kizárja annak malignus természetét. Az elváltozás nevéből következik, hogy határai nem vonhatóak meg élesen. Portális vénába törés, metasztatizisok nem szoktak előfordulni ilyen elváltozások környezetében. Ez az entitás nagyjából megfelel más szervek „in situ” carcinomájának, Japánban szokták korai májrának is nevezni (early liver cancer). Viszont el kell ismerni, hogy sokszor a japán patológusok által korai májrának diagnosztizált elváltozásokat a nyugati patológusok HGDN-nek véleményezik csak. Ez is jelzi, hogy a két lézió közti különbségtétel nem igazán objektívizálható, és a diagnózis a vizsgáló vérmérsékletétől is függ.

Nem úgy az éles határu vagy nodularis SHCC, mely egyesek szerint csupán méretében különbözik az előrehaladott májraktól. Ezekben a daganatokban már kevésbé differenciált területek is lehetnek. Portális tractusok, epeutak nem fordulnak elő bennük, de önállóan álló arteria hepatica-ágak olykor még megfigyelhetőek. Portális vénába törést az esetek 10%-ában, környező májszövetbe történő terjedést 27%-ban írtak le (33).

Egyéb nodularis májváltozások

A nagy regeneratív nodulusok (LRN) definíciójuk szerint nagyobbak a környező cirrhoticus göbök-nél, legalább 5 mm átmérőjűek, de a DN-től különbözően sem citológiai, sem szerkezeti atípiát nem fordulhat elő bennük. A legtöbb elvégzett molekuláris vizsgálat szerint (3) nem különböztethetőek meg a környező göböktől. A LRN jelenléte a cirrhoticus májban tehát nem jelent fokozott kockázatot a HCC kialakulása szempontjából.

A hyperplasticus focus (HF) elnevezés a japán irodalomban fordul elő (16, 46). Ezekre a léziókra a különösen nagy proliferációs aktivitást tartják jellemzőnek, leírásuk alapján SCDF-nek felelnek meg, és semmi sem indokolja külön elnevezésüket.

Régi megfigyelés, hogy a vasmentes focusok a haemochromatosisos májban daganatprekursor-

nak tekinthetőek (7). Ennek a magyarázata, hogy a magas vastartalom toxikus a hepatocitákra, és a vasmentes focusok olyan mutáció eredményeként alakulnak ki, ami csökkenti ezeknek a sejteknek a vastartalmát, és ezért környezetükkel szemben növekedési előnnyel rendelkeznek. Ennél sokkal ritkábbak az egyéb eredetű cirrhoticus májokban megjelenő, vasat halmozó vagy sziderotikus nodulusok, melyek egyéb morfológiai jegyeik alapján HGDN-nek felelnek meg (19). Érdekes módon ezekben a göbökben a nodulus a nodulusban mintázattal kialakuló HCC-k nem tartalmaznak vasat.

A megváltozott hepatocitákból felépülő focusokat (foci of altered hepatocytes, FAH) többnyire kísérteties hepatokarcinogenezis kapcsán figyelték meg. A glikogéngazdag focusokat azonban emberi májban is megfigyelték (24), praeneoplasticus természetük vitatott. Abban viszont szinte általános az egyetértés, hogy a másik, emberi májban is előforduló formájuk, az oncocyter hepatocitákból álló focusok nem tekinthetőek praeneoplasticus laesiónak (49).

A májdaganatok diagnosztizálását segítő immunhisztokémiai, molekuláris biológiai megfigyelések

A hepatokarcinogenezis során egymást követő nodularis léziók elkülönítése különösen nehéz feladat elé állítja a patológust, ha csak tübiopsziás minta áll rendelkezésre. Ilyenkor a göbnek csak egy része vizsgálható, nem, vagy csak korlátozottan tisztázható a környező májszövettel való viszony. Ezekben az esetekben pótolhatatlan segítséget jelentenek az immunhisztokémiai vizsgálatok. A sinusoidok kapillarizációja focalisan figyelhető meg DN-ben és szinte kompletté válik HCC-ben. Ennek a felismerését segíti a CD31 és CD34 elleni antitestek használata. Ép májban a sinusoidokat alkotó endothelialis sejtek negatívak ezekkel a markerekkel, DN-ben göcös halvány, HCC-ben diffúz határozott reakció van jelen (42). Hasonló tendenciát figyeltek meg Kovalszky és mtsai agrin ellen termelt antitesttel (személyes közlés). A magasabb proliferációs aktivitás (53) szintén a malignitást támasztja alá. Chuma és mtsai szerint a hsp70 megjelenése nagyon érzékeny indikátora a malignus transzformációnak (6), de ezt az eredményt mások még nem erősítették meg. Ezzel szemben kiterjedt irodalma van a gypican 3-nak (5), mely egyaránt hasznosnak tűnik a tumoros-nem tumoros, hepatocelluláris és egyéb hisztogenezisű daganatok elkülönítésére. Ez utóbbi probléma esetén a hagyományos citokeratintípus-meghatározás mellett nagyon hasznosnak találtuk a claudinösszetétel vizsgálatát (30), bár ezek az antitestek inkább a cholangiocellularis tumorek felismerését segítik.

A HCC-k klinikai viselkedése nagyon változatos, ugyanakkor a szövettani osztályozás prognosztikus szempontból szinte egyáltalán nem bír jelentőséggel. Ezért fontos lenne a májrakok prognosztikai szempontból releváns klasszifikációja. Régóta ismert, hogy alfa-fetoproteint (AFP) inkább az alacsony differenciált és ezért rosszabb prognózisú daganatok termelnek (50). Szintén kedvezőtlen

prognosztikus marker a CD44 és a p53-pozitivitás (8, 10). A májrakok bizonyos formáiban fontos szerepet játszik a WNT-szignálút aktivizálódása, ami végső soron magi β -catenin-pozitivitást eredményez. A β -catenin-pozitivitás klinikai következményeiről megoszlanak a vélemények, de úgy tűnik, hogy az ilyen HCC-k viszonylag kedvezőbb viselkedésűek (12). A citokeratin-7 és -19 jelenléte HCC-ben viszont progenitorsejt-eredetre, s kevésbé befolyásolható klinikai viselkedésre utal (54).

A májrakhoz vezető hosszú praeneoplasticus fázis kezdetén a génexpressziós eltérésekért elsősorban epigenetikus tényezők tehetők felelőssé, a gének és a kromoszómák strukturálisan nem károsodnak. Megfigyelhető a teloméra progresszív rövidülése, valamint a teloméráz enzim re-expressziója (48, 51). Aberráns DNS-metilációt a daganatot hordozó májak nagy részében (83%) a morfológiailag ép szövetben is sikerült kimutatni (18). Különböző vizsgálatok számos gén promóterének hipo- vagy hipermetilációját igazolták, valamint a daganatban és az azt megelőző állapotokban is megfigyelhető a DNS-metiltransferázok szintjének növekedése mind mRNS-, mind fehérjeszinten. Ez rossz prognózissal társul (43, 44). Általában a májtumorokra a genom szintű hipometiláltság jellemző, különösen a pericentromerikus szatellita régiókban, ezért a DNMT3b splice variánsának, a DNMT3b4-nek az overexpressziója tehető felelőssé (28, 45). Ugyanakkor hipermetilációt a p14^{ARF}, p15, p16^{INK4}, RUNX3, GSTP1, APC, E-cadherin gének promóterében írtak le (40, 41, 56).

A szerkezeti rendellenességek a korai praeneoplasticus fázisban lassan fejlődnek és csak néhány locust érintenek, dysplasticus májsejtekben és HCC-ben azonban ugrásszerűen megnő a számuk. CGH-vizsgálatok alapján deléciók leggyakrabban az 1p, 4q, 5q, 6q, 8p, 9p, 13q, 16p, 16q, 17p, amplifikációk pedig az 1q, 6p, 8q, valamint 17q karocon fordulnak elő. 4q, 16q, 13q és 8p deléciók gyakran társulnak HBV-fertőzéssel, ugyanakkor HCV-pozitív tumorokban ritkább a 8p kar deléciója. Elsősorban alacsonyan differenciált daganatokra jellemzőek a 4q és 13q deléciók (32, 51). Az elveszett régiók számos tumorszuppresszor fehérje génjét tartalmazzák, ilyenek az p53, az Rb, a p16, az APC. Ezek expresszióját promóterük metiláltsága is nagyban befolyásolja. p53 esetében fontos szerepet játszhat az aflatoxin B1 hatására bekövetkező specifikus pontmutáció is (11).

A hepatokarcinogenezis különböző stádiumában mikroszatellita-instabilitás (MSI) is megfigyelhető (51). A HCC-ben, illetve a szomszédos cirrhoticus májban vagy dysplasticus nodulusban leírt, ugyanazt a locust érintő MSI-k, azonos aléllt érintő deléciók és génmutációk bizonyítják, hogy ezekben az esetekben a tumor a cirrhoticus göbből, vagy a DN-ből alakult ki. Arra is van példa azonban, hogy a mutációk még az egy májon belüli nodulusok tekintetében is meglehetősen heterogének. Ez magyarázhatja, hogy olykor a tumor és a szomszédos praeneoplasticus szövetek eltérő mutációkat hordoznak.

A molekuláris biológiai módszerek közül a globális génexpressziót vizsgáló microarray technika

hozta a legtöbb, klinikusok és patológusok számára egyaránt hasznosítható eredményt. Az utóbbi öt évben elvégzett vizsgálatok több ezer grade-asszociált gént különböztettek meg. Az általuk kódolt fehérjék tumorszuppresszorok, onkogének, növekedési faktorok, az apoptózis szabályozásában, sejtsejt, ill. sejt-matrix kölcsönhatás kialakításában vesznek részt. Számos olyan gént azonosítottak (TERT, connexin 26, p14^{ARF}, THBS1, TOP2A, A2M, RBP1, ERBB2, IGF2, CASP1 stb.), melyek expressziós mintázata segítséget nyújthat a szövettani besorolásban, prognosztikus faktorként, vagy potenciális terápiás célpontként alkalmazható (20, 34, 36, 52), felvetődik a személyre szabott kezelés lehetősége. Génexpressziós mintázat alapján sikerült elkülöníteni a HCC egy olyan altípusát, mely a máj progenitor sejtjeiből származik (21).

A HCC-k és megelőző lézióik vizsgálata nem tartozott a patológia legizgalmasabb területei közé. Ebben vitathatatlanul az is szerepet játszott, hogy ezeket a daganatokat többnyire előrehaladott állapotban ismerték fel, amikor már szinte a makroszkópos vizsgálattal fel lehetett állítani a diagnózist. A fent leírtak remélhetőleg bizonyítják, hogy a klinikai oldalon megjelenő igény megmozgatta a hepatopatológusok fantáziáját. A májdaganatos betegségek folyamatosan növekvő incidenciája sajnálatos módon szükségesszerűvé teszi a felvázolt elkövetések további vizsgálatát, finomítását.

Irodalom

1. Aihara T, Noguchi S, Sasaki Y, et al. Clonal analysis of precancerous lesion of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 111:455-461, 1996
2. Anthony PP, Vogel CL, Barker LF, et al. Liver cell dysplasia: a premalignant condition. *J Clin Pathol* 26:217-223, 1973
3. Borzio M, Fargion S, Borzio F. Impact of large regenerative low grade and high grade dysplastic nodules in hepatocellular carcinoma development. *J Hepatol* 39:208-214, 2003
4. Burrel M, Lovet J M, Ayuso C, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 38:1034-1042, 2003
5. Capurro M, Wanless IR, Sherman M, et al. Glypican 3: a novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 125:89-97, 2003
6. Chuma M, Sakamoto M, Yamazaki K, et al. Expression profiling on multistage hepatocarcinogenesis: identification of HSP70 as a molecular marker of early hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 37:198-207, 2003
7. Deugnier YM, Charalambous P, Lequilleuc D, et al. Preneoplastic significance of hepatic iron-free foci in genetic haemochromatosis – a study of 185 patients. *Hepatology* 18:1363-1369, 1993
8. Endo K, Terada T. Protein expression of CD44 (standard and variant isoforms) in hepatocellular carcinoma: relationships with tumor grade, clinicopathologic parameters, p53 expression and patient survival. *J Hepatol* 32:78-84, 2000
9. Ferrel L. Liver pathology: cirrhosis, hepatitis, and primary liver tumors. Update and diagnostic problems. *Mod Pathol* 13:679-704, 2000
10. Görög D, Regöly-Mérei L, Paku S, et al. Alpha-fetoprotein expression is a potential prognostic marker in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 11:5015-5018, 2005
11. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, et al. p53 mutations in human cancers. *Science* 253:49-53, 1991
12. Hsu JS, Jeng YM, Mao TL, et al. β -catenin mutations are associated with a subset of low-stage hepatocellular carcinoma.

- noma negative for hepatitis B virus and with favorable prognosis. *Am J Pathol* 157:763-770, 2000
13. Hytioglou P. Morphological changes of early human hepatocarcinogenesis. *Semin Liver Dis* 24:65-75, 2004
 14. International working party. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology* 22:983-993, 1995
 15. Ishikawa M, Yogita S, Miyake H, et al. Differential diagnosis of small hepatocellular carcinoma, and borderline lesions in therapeutic strategy. *Hepato-gastroenterology* 49:1591-1596, 2002
 16. Kato K, Ozaki D, Zheng KF, et al. Characterization of hyperplastic foci observed in surgical specimens of hepatocellular carcinoma. *Pathol Int* 51:20-25, 2001
 17. Kojiro M, Roskams T. Early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules *Semin Liver Dis* 25:133-141, 2005
 18. Kondo Y, Kanai Y, Sakamoto M, et al. Genetic instability and aberrant DNA methylation in chronic hepatitis and cirrhosis – A comprehensive study of loss of heterozygosity and microsatellite instability at 39 loci and DNA hypermethylation on 8 CpG islands in microdissected specimens from patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 32:970-979, 2000
 19. Krinsky GA, Lee VS, Nguyen MT, et al. Siderotic nodules in cirrhotic liver at MR imaging with explant correlation: no increased frequency of dysplastic nodules and hepatocellular carcinoma. *Radiology* 218:47-53, 2001
 20. Lee JS, Chu IS, Heo J, et al. Classification and prediction of survival in hepatocellular carcinoma by gene expression profiling. *Hepatology* 40:667-676, 2004
 21. Lee JS, Heo J, Libbrecht L, et al. A novel prognostic subtype of human hepatocellular carcinoma derived from hepatic progenitor cells. *Nat Med* 12:410-416, 2006
 22. Lencioni R, Caramella D, Bartolozzi C, et al. Percutaneous ethanol injection therapy of adenomatous hyperplastic nodules in cirrhotic liver disease. *Acta Radiol* 35:138-142, 1994
 23. Libbrecht L, Bielen D, Veslype C, et al. Focal lesions in cirrhotic explant livers: pathological evaluation and accuracy of pretransplantation imaging examinations. *Liver Transplant* 8:749-761, 2002
 24. Libbrecht L, Craninx M, Nevens F, et al. Predictive value of liver cell dysplasia for development of hepatocellular carcinoma of patients with non-cirrhotic and cirrhotic chronic viral hepatitis. *Histopathology* 39:66-73, 2001
 25. Libbrecht L, Desmet V, Roskams T. Preneoplastic lesions in human hepatocarcinogenesis. *Liver Internat* 25:16-27, 2005
 26. Libbrecht L, Desmet V, Van Damme B, et al. The expression of p16 in liver cell dysplasia in human cirrhotic liver. *Eur J Cancer Prev* 9:444, 2000
 27. Libbrecht L, Desmet V, Van Damme B, et al. The immunohistochemical phenotype of dysplastic foci in human liver: correlation with putative progenitor cells. *J Hepatol* 33:76-84, 2000
 28. Lin CH, Hsieh SY, Sheen IS, et al. Genome-wide hypomethylation in hepatocellular carcinogenesis. *Cancer Res* 61:4238-4243, 2001
 29. Liver cancer study group of Japan. Classification of Primary Liver Cancer. 2nd Ed Tokyo: KaneharaCo, 2004
 30. Lódi C, Szabó E, Holczbauer A, et al. Claudin-4 differentiates biliary tract cancers from hepatocellular carcinomas. *Mod Pathol* 19:460-469, 2006
 31. Marchio A, Terris B, Meddeb M, et al. Chromosomal abnormalities in liver cell dysplasia detected by comparative genomic hybridization. *Mol Pathol* 54:270-274, 2001
 32. Moinzadeh P, Breuhahn K, Stutzer H, et al. Chromosome alterations in human hepatocellular carcinomas correlate with aetiology and histological grade—results of an explorative CGH meta-analysis. *Br J Cancer* 92:935-941, 2005
 33. Nakashima O, Sugihara S, Kage M, et al. Pathomorphologic characteristics of small hepatocellular carcinoma: a special reference to small hepatocellular carcinoma with indistinct margins. *Hepatology* 22:101-105, 1995
 34. Nam SW, Park JY, Ramasamy A, et al. Molecular changes from dysplastic nodule to hepatocellular carcinoma through gene expression profiling. *Hepatology* 42:809-818, 2005
 35. Orsatti G, Theise ND, Thung SN, et al. DNA image cytometric analysis of macrorenerative nodules (adenomatous hyperplasia) of the liver: evidence in support of their preneoplastic nature. *Hepatology* 17:621-627, 1993
 36. Paradis V, Bieche I, Dargere G, et al. Molecular profiling of hepatocellular carcinomas (HCC) using a large scale RT-PCR approach: determination of a molecular diagnostic index. *Am J Pathol* 173:733-741, 2003
 37. Parkin M. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2:533-543, 2001
 38. Park YN, Chae KJ, Kim YB, et al. Apoptosis and proliferation in hepatocarcinogenesis related to cirrhosis. *Cancer* 92:2733-2738, 2001
 39. Park YN, Yang CP, Fernandez GJ, et al. Neoangiogenesis and sinusoidal capillarization in dysplastic nodules of the liver. *Am J Surg Pathol* 22:656-662, 1998
 40. Park WS, Cho YG, Kim CJ, et al. Hypermethylation of the RUNX3 gene in hepatocellular carcinoma. *Exp Mol Med* 37:276-281, 2005
 41. Qin Y, Liu JY, Li B, et al. Association of low p16INK4a and p15INK4b mRNAs expression with their CpG islands methylation with human hepatocellular carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 10:1276-1280, 2004
 42. Roncalli M, Roz E, Coggi G, et al. The vascular profile of regenerative and dysplastic nodules of the cirrhotic liver: implications for diagnosis and classification. *Hepatology* 30:1174-1178, 1999
 43. Saito Y, Kanai Y, Nakagawa T, et al. Increased protein expression of DNA methyltransferase (DNMT) 1 is significantly correlated with the malignant potential and poor prognosis of human hepatocellular carcinomas. *Int J Cancer* 105:527-532, 2003
 44. Saito Y, Kanai Y, Sakamoto M, et al. Expression of mRNA for DNA methyltransferases and methyl-CpG-binding proteins and DNA methylation status on CpG islands and pericentromeric satellite regions during human hepatocarcinogenesis. *Hepatology* 33:561-568, 2001
 45. Saito Y, Kanai Y, Sakamoto M, et al. Overexpression of a splice variant of DNA methyltransferase 3b, DNMT3b4, associated with DNA hypomethylation on pericentromeric satellite regions during human hepatocarcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:10060-10065, 2002
 46. Shuto T, Hirohashi K, Wakasa K, et al. Hyperplastic foci as a prognostic factor after resection of hepatocellular carcinoma. *Hepato-Gastroenterology* 46:2439-2441, 1999
 47. Su Q, Benner A, Hofman WJ, et al. Human hepatic preneoplasia: phenotypes and proliferation kinetics of foci and nodules of altered hepatocytes and their relationship to liver cell dysplasia. *Virchows Arch* 431:391-406, 1997
 48. Takaishi H, Kitamoto M, Takahashi S, et al. Precancerous hepatic nodules had significant levels of telomerase activity determined by sensitive quantitation using a hybridization protection assay. *Cancer* 88:312-317, 2000
 49. Tanji K, Bhagat G, Vu TH, et al. Mitochondrial DNA dysfunction in oncocytic hepatocytes. *Liver Internat* 23:397-403, 2003
 50. Tangkijvanich P, Anukulkarnkusol N, Suwangool P, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: analysis based on alpha-fetoprotein levels. *J Clin Gastroenterol* 31:301-308, 2000
 51. Thorgeirsson SS, Grisham JW. Molecular pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 31:339-346, 2002
 52. Thorgeirsson SS, Lee JS, Grisham JW. Molecular prognostication of liver cancer: End of the beginning. *J Hepatol* 44:798-805, 2006
 53. Tiniakos DG, Brunt EM. Proliferative cell nuclear antigen and Ki-67 labeling in hepatocellular nodules: a comparative study. *Liver* 19:58-68, 1999
 54. Uenishi T. Cytokeratin 19 expression in hepatocellular carcinoma predicts early postoperative recurrence. *Cancer Sci* 94:851-857, 2003
 55. Yamada T, De Souza AT, Finkelstein S, et al. Loss of the gene encoding mannose 6-phosphate (IGF II receptor) is an early event in liver carcinogenesis *Proc Natl Acad Sci USA* 94:10351-10355, 1997
 56. Yang B, Guo M, Herman JG, et al. Aberrant promoter methylation profiles of tumor suppressor genes in hepatocellular carcinoma. *Am J Pathol* 163:1101-1107, 2003
 57. Zhao M, Zimmermann A. Liver cell dysplasia: reactivities for c-met protein, Rb protein, E-cadherin and transforming growth factor beta 1 in comparison with hepatocellular carcinoma. *Histol Histopathol* 13:657-670, 1998