

A jóindulatú májdaganatok korszerű diagnosztikája és kezelési elvei

NAGY GERGELY¹, DEZSŐ KATALIN², KISS GERGELY¹, GERLEI ZSUZSANNA¹, NAGY PÉTER², KÓBORI LÁSZLÓ¹

Semmelweis Egyetem, ¹Transzplantációs és Sebészeti Klinika, ²I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Nagy Gergely, Semmelweis Egyetem, Transzplantációs és Sebészeti Klinika, 1082 Budapest, Baross u. 23., tel.: +36208258576, e-mail: gergelynagydm@gmail.com

Közlésre érkezett:

2018. január 10.

Elfogadva:

2018. január 31.

A jóindulatú májdaganatok leggyakoribb formái a hemangioma, a fokális noduláris hiperplázia és a májadenoma. Célunk az EASL Clinical Practice Guidelines és a szakirodalom áttekintése alapján a jóindulatú májdaganatok korszerű diagnosztikájának és ellátásának bemutatása. A széles körben elterjedt rutin képalkotó vizsgálatok használatával jelentősen megemelkedett a felismert benignus elváltozások száma. Általában atípusos hasi fájdalom kivizsgálása során vagy mellékletként kerülnek felismerésre. Túlnyomó többségben 30–40 év körüli nőket érintenek. Végleges diagnózis legnagyobb eséllyel kontrasztanyag MR-vizsgálattal nyerhető, további bizonytalan megjelenés, nem kizárható malignitás esetén szövettani mintavétel lehet indokolt. Klinikai relevanciája a panaszt okozó, vérzéses szövődménnyel vagy nyomási tünetekkel járó, valamint a malignus transzformációt mutató eseteknek van, mely főképp a férfiaknál előforduló béta-katenin-pozitív adenómára jellemző, hemangiómánál és FNH-nál nem ismert. Kezelésében a konzervatív tüneti ellátás és betegkövetés, radiológiai intervenció, onkológiai kezelés is helyet kaphat, végleges megoldás sebészi úton nyerhető. *Magy Onkol* 62:5–13, 2018

Kulcsszavak: jóindulatú májtumorok, kontrasztos MR-vizsgálat, malignus transzformáció, reszekció

The most common benign liver tumours are haemangiomas, focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. We perform a review of the literature and show the current diagnostic and therapeutic modalities based on the EASL Clinical Practice Guideline. With the widespread use of ultrasound, the detection of liver lesions is increased. They are usually found in women of childbearing age with atypical abdominal pain or incidentally. Contrast-enhanced US, CT or MRI are usually necessary for differential diagnosis. In atypical appearance or in malignancy suspect cases biopsy could be performed. For symptomatic patients conservative therapy can be sufficient. In haemorrhagic cases transarterial embolisation can be useful, also for tumour size decreasing before surgery. In patients with persisting symptoms, with vessel or soft tissue compression effect or in malignancy suspect cases definitive surgical treatment is advised. In men with hepatocellular adenoma primary resection is appropriate because of the higher risk for malignant transformation. As alternative treatment options radiofrequency ablation, irradiation, chemotherapy, monoclonal antibody therapy or liver transplantation are published.

*Nagy G, Dezső K, Kiss G, Gerlei Z, Nagy P, Kóbori L. Benign liver tumours – current diagnostics and therapeutic modalities. *Magy Onkol* 62:5–13, 2018*

Keywords: benign liver tumours, contrast-enhanced MRI, malignant transformation, resection

BEVEZETÉS

A jóindulatú májtumorok leggyakoribb formái a hemangióma, a fokális noduláris hiperplázia (FNH) és az adenóma. A kifinomultabb és szélesebb körben elérhető radiológiai diagnosztikának köszönhetően egyre gyakrabban mellékletként kerülnek felismerésre. Legnagyobb részük jóindulatú lefutású, de bizonyos esetekben a szövődményeknek, főképp a ruptúrának és a malignizálódásnak megnövekedett az esélye. Célunk az EASL (European Association for the Study of the Liver) Clinical Practice Guideline (1) és az irodalom áttekintésével a gyakoribb jóindulatú májtumorok korszerű diagnosztikájának és ellátásának bemutatása.

A MÁJGÓC FELISMERÉSE

A jobb felhasi fájdalom, emelkedett májenzimértékek, fizikális vizsgálat során tapintható egyenetlen májszél vagy -felszín már eleve felveti a májelváltozás lehetőségét, azonban sokszor elsődlegesen egy másik szervrendszert érintő tünet miatt válik indokolttá a képalkotó diagnosztika. A rutin hasi ultrahang során a panaszok, tünetek jellegétől csaknem függetlenül a máj is vizsgálatra, így egy esetleges májgóc is felismerésre kerül. A beteg kórtörténetének feltárásakor különös figyelmet kell fordítani a májelváltozással kapcsolatba hozható kórképekre. Krónikus májbetegség talaján nagyobb valószínűséggel alakulhat ki májtumor, így az annak hátterében felmerülő vírusfertőzés, alkoholfüggőség, iv. droghasználat, anyagcsere-betegség, koleztatikus májbetegség, autoimmun hepatitisz, metabolikus X-szindróma ismerete is fontos. Az anamnézisben szereplő daganatos megbetegedés, senyveség, súlycsökkenés, ismeretlen eredetű lázas állapot rosszindulatú elváltozásra vagy fertőzésre utalhat. Májáttétet adó vastagbélumorra utalhat a székelési habitus változása, emlődeformitás esetén mellrák áttéte jöhet szóba, tartós köhögés, fulladásos panaszok mellett tüdődaganat szekunder folyamatára kell gondolni, de hematológiai kórképek is adhatnak májáttétet. Májtályog kialakulásában korábbi appendicitisz is szerepet játszhat, de perzisztáló hasmenés esetén amóbbás eredet is szóba jön. A jóindulatú májelváltozások leggyakrabban a nőket, leginkább a fogamzásgátló tablettát használókat érintik, de más gyógyszerek, így a metotrexát, a tamoxifen vagy androgén hormonkészítmények, valamint az anabolikus szteroidok is fokozott rizikót jelenthetnek.

Az elváltozás pontos meghatározására, az esetlegesen felmerülő krónikus májbetegség kizárása céljából a további kivizsgálás során kontrasztanyagok képalkotó vizsgálatok szükségesek. Tumorgyanú esetén a kontrasztanyag CT-vizsgálat gyorsabb eredményt nyújt és szélesebb körben hozzáférhető, mint az MR, azonban sugárterheléssel jár, és kevésbé részletes képet ad a szövetekről, ezért főképp fiatal betegeknek elsődlegesen MR javasolt. Ha a kórtörténet, az elvégzett vizsgálatok és radiológiai vélemény alapján a diagnózis nem egyértelmű, mintavétel vagy reszekció válsztandó. Az optimális, műtét vagy invazív eljárás esetén

külön kockázattal is járó kezelés kiválasztása hepatológus, májsebész, radiológus és patológus alkotta team döntésén kell, hogy alapuljon.

MÁJHEMANGIÓMA

Epidemiológia

A leggyakoribb primer benignus májdaganatként ismert májhemangióma sporadikusan előforduló, valószínűleg veleszületett elváltozás, növekedése hátterében hormonhatás is állhat – például a várandósság alatti progresszió összefüggésbe hozható az emelkedett ösztrogén- és progeszteronszinttel.

Az esetek többsége bizonytalan hasi panaszok kivizsgálásakor kerül felismerésre. Boncolási adatok alapján előfordulási gyakorisága elérheti a 20%-ot is (2), radiológiai vizsgálatok eredményei alapján 5% körüli a prevalenciája (3), ezzel a leggyakoribb jóindulatú májtumor. Jellegzetesen a betegek túlnyomó többsége 30–50 év közötti nő, de bármely korosztályt érintheti. Követésük során 10%-ban figyelhető meg növekedés, mely oka egyelőre ismeretlen. Jelentős méretük ellenére is tünetmentesek lehetnek. Az esetek akár 20–30%-ában is többszörösen fordulnak elő (4).

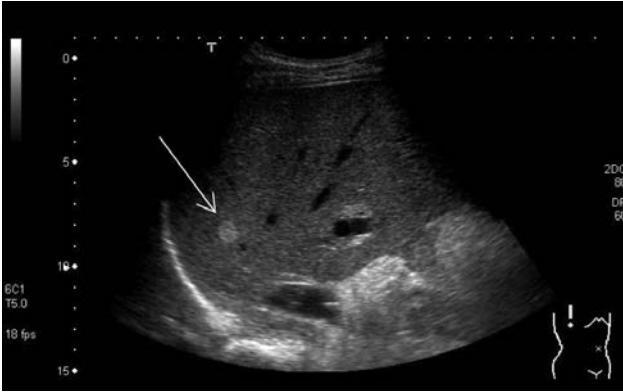
Patológia és kórélettan

Mérete változó, ritkán haladja meg az 5 cm-t. Makroszkóposan sötétvörös színű, mikroszkópos képére jellemző a tág lumenű, egymással nem anasztomizáló, egyrétegű, békés endotélbéléssel rendelkező vérűrök jelenléte. Gyakoribb kavernózus formájára központi öblöt alkotó nagy vérűrök és kevesebb kötőszövet, kapilláris formájára kisebb vérűrök és kötőszöveti túlsúly jellemző, elmeszesedett csoportjában jelentős központi fibrózis látható (5). Óriás hemangiómáról 10 cm-nél nagyobb átmérő esetén beszélünk. A közvetlenül a tok alatt elhelyezkedő nagyobb hemangióma spontán vagy trauma hatására történő megrepedése súlyos vérzéshez vezethet. A trombocitopéniával, hipofibrinogéniával, konzumpciós koagulopátiával és purpurával járó Kasabach–Merritt-szindróma kialakulása ritka (6, 7).

Képalkotó diagnosztika

Az esetek nagy részében a hemangióma rutin UH-vizsgálaton kerül felismerésre (1. ábra). Típusos formájában jól körülhatárolt, homogén, echodús, hangerősítést adó, általában 3 cm-nél kisebb kerekded elváltozás (8). Echogenitása a szövettani jellemzésnél leírt vérrel kitöltött, torlódó szinuszok közötti számos összeköttetés eredménye. Nagyobb méretű hemangiómákban kialakulhatnak vérzéses, nekrotikus, fibrotikus területek, mely miatt inhomogén, változó echogenitású, atípusos képet mutathatnak (9). Kontrasztanyag UH-vizsgálattal artériás fázisban perifériás gömbhéjszerű kontrasztthalmazás látható, melyet a késői fázisban centripetális betelődés követ (10). Az UH-vizsgálat eredményességét korlátozhatja a beteg testalkata és a vizsgálat tapasztaltsága is.

Natív CT-vizsgálattal hipodenz elváltozás látható, kontrasztanyag adását követően az UH-vizsgálathoz hasonló



1. ÁBRA. Májhemangióma UH-képe. A jobb lebenyben lévő, nyíljal jelölt kerekded, éles kontúrú, echodús, minimális hangerősítést adó elváltozás radiomorfológiája hemangiómára típusos (forrás: SE Transzplantációs és Sebészeti Klinika)

korai perifériás erősítés utáni centripetális telődéssel [2. ábra]. Hátránya a jelentős sugárterhelés, a felvételeken az 5 mm-nél kisebb elváltozások biztonsággal nem megítélhetők, zsirosan degenerált máj esetén a hemangióma környezetéhez mérten hiperdenz is lehet. Kontrasztos vizsgálat során a kisméretű, dúsan erezett elváltozások gyors artériás betelődése miatt pedig a hipervaszkuarizált tumorokkal könnyen összetéveszthetők.

MRI-vizsgálattal a típusos hemangióma jól elkülönülő, homogén elváltozás, mely T1-súlyozott képeken hipointenz, T2-súlyozott felvételeken magas jeladású. A malignus tumortól való elkülönítésben szerepe lehet a diffúziósúlyozott méréseknek, melyeken a hemangiómák fokozott diffúziót mutatnak. Atípusos képet mutathat a központi trombus vagy fibrózis miatt heterogén óriás hemangióma és a gyorsan telődő hemangióma, melyek gyors homogén artériás betelődést mutatnak, kimosódás azonban nem jellemző rájuk. Gadoliniumos kontrasztanyag vizsgálattal egyes hemangiómák atípusosak lehetnek; az ekvilibrium-fázisban viszonylag alacsony jelintenzitást mutatva a hipervaszkuarizált tumorokra hasonlíthatnak.

Képkeltő vizsgálatok után is fennálló diagnosztikai bizonytalanság esetén perkután szövettani mintavétel elvégezhető, amennyiben a májtumor és májtok között ép májszövet is van. Az ép májparenchima kompressziós hatása révén a vérzés rizikóját csökkenti. Diagnosztikus pontossága 96%-os [11].

Kezelés

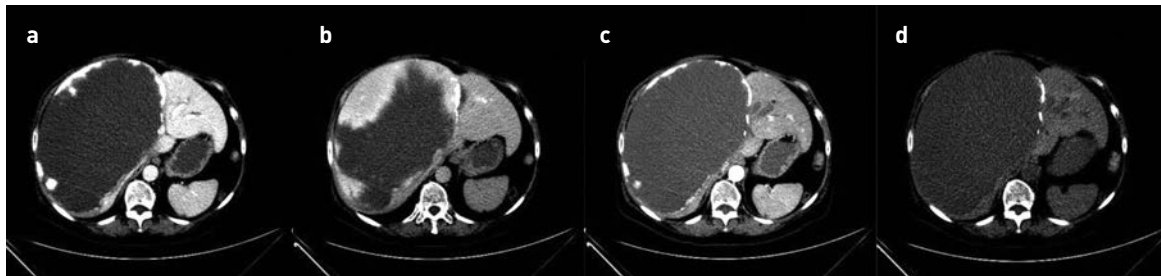
A hemangiómák többsége felismeréskor kisméretű, tüneteket nem okoz; ezekben az esetekben sebészi vagy radiológiai beavatkozás nem indokolt. Követésük során malignus transzformáció nem ismert, méretbeli növekedés az esetek tizedében figyelhető meg. Rendszeres kontroll óriás vagy növekvő hemangiómánál, atípusos formában, hormonkezelés esetén, várandósság idején és fájdalomcsillapítóra nem szűnő panaszokat okozó daganatoknál javasolt.

Sebészi beavatkozás ritkán, a kompressziós panaszokat okozó óriás hemangióma, Kasabach–Merritt-szindrómával társuló, rupturált vagy vérző daganatoknál indokolt. Enukleáció, reszekció, az ellátó artériás ág lekötése, szükség esetén májtranszplantáció is szóba jön. Az esetek negyedében a műtét után a panaszok fennmaradhatnak. Radiológiai intervenció részeként szelektív transzarteriális embolizáció (TAE) akut vérzés esetén vagy tumorméret-csökkentésért, portális vénás ág embolizációja későbbi reszekciót megelőzően reziduális májjállomány növelése érdekében, radiofrekvenciás abláció (RFA) kompressziós panaszok csökkentésének céljából választható. Besugárással is tumorméret-csökkenés érhető el [12, 13].

FOKÁLIS NODULÁRIS HIPERPLÁZIA – FNH

Epidemiológia

Főképp reproduktív korú nőket érintő elváltozás, mely prevalenciája 0,4–3% közé tehető, ezzel a második leggyakoribb jóindulatú májdaganat, az összes májtumor mintegy 8%-át teszi ki [14, 15]. Mivel főképp 30–40 éves nőket érint, felmerül oki tényezőként a fogamzásgátlók és terhesség szerepe, ám sokan tagadják ezt a kapcsolatot, és a legújabb kutatási eredmények szerint a fogamzásgátlók csupán a már meglévő



2. ÁBRA. Óriás hemangióma CT-képe; a) natív, b) artériás fázis, c) portális fázis, d) késői fázis. A nagyméretű, a májkontúrból elődomborodó elváltozás a natív sorozaton hipodenz, majd az egymást követő kontrasztos sorozatokon centripetális betelődést mutat. Nagy mérete miatt a 10 perces késői sorozatra sem telődött be. Az elváltozás mediális részén a natív sorozaton is látható hiperdenz sáv a korábbi embolizációból származó lipiodol (forrás: SE Transzplantációs és Sebészeti Klinika)



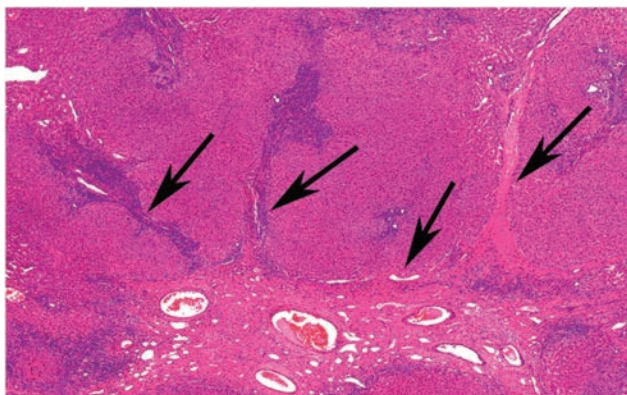
3. ÁBRA. A fokális noduláris hiperplázia makroszkópos képe: a jellegzetes, csillag alakú, szürkésfehér színű heg centrálisan helyezkedik el

daganatok növekedésében játszanak szerepet. Azon területeken, ahol a kontraceptívumok használata nem terjedt el széles körben, a jóindulatú májdaganatok a gyerekek és felnőtt férfiak körében fordulnak elő gyakrabban [16].

Az elváltozás legtöbbször szoliter, 5 cm-nél kisebb és a májfelszínhez közeli. Lehet többszörös, és 20%-ban előfordulhat hemangiómával, ritkábban májadenómával együtt is. Leírtak továbbá FNH-hoz társultan cervixhemangiómát, agyi érmalformációkat és meningeómát. Az esetek nagy részében panaszt nem okoz, véletlenszerűen kerül felismerésre fizikálisan tapintható terimeként vagy képalkotó vizsgálattal.

Patológia

Az FNH lokális keringési zavar következtében, a nem cirrhotikus májban kialakuló, poliklonális, hiperplastikus lézió. A pontos patogenezise nem ismert, az elváltozás kialakulásának hátterében helyi tényezők, vaszkuláris anomáliák (portális vénaág trombóza, arteriovenózus söntök) játszanak



4. ÁBRA. A fokális noduláris hiperplázia mikroszkópos képére jellemző a heges, lobsejtekkel és erekkel gazdagon átjárt szeptumok (nyilak) jelenléte, a szeptumok szélén epeút-proliferációval. A szeptumok között trabekuláris elrendeződésű májsejtek figyelhetők meg

szerepet, melyek következtében az érintett területen artériás hiperperfúzió alakul ki.

Morfológiai jellegzetessége a centrális, metszéslapon gyakran csillag alakú központi heg, melynek területéről változó hosszúságú szeptumok indulnak és nodulusokra tagolják az elváltozás állományát (3. ábra). Nagysága változó és általában nem határolja tok. Szövettanilag a centrális heg területén nagyszámú, vastos falú érátmetzet figyelhető meg, portális vénaág nem azonosítható. A szeptumok szélén változó mértékű epeút-proliferáció és lobos beszűrődés látszik, a szeptumok között a májsejtek trabekuláris elrendeződésűek (4. ábra) [17].

Klasszikus szöveti kép az esetek 80%-ában figyelhető meg. Ezenkívül központi heg nélküli, szteatotikus, kolesztatikus vagy Mallory–Denk-testeket tartalmazó megjelenési formája is ismert. Érfejlődési rendellenességekhez, így pl. hereditár hemorrágiás teleangiektázia, portális véna agenézia esetén vagy Budd–Chiari-szindrómához társultan is leírtak FNH-t [18, 19].

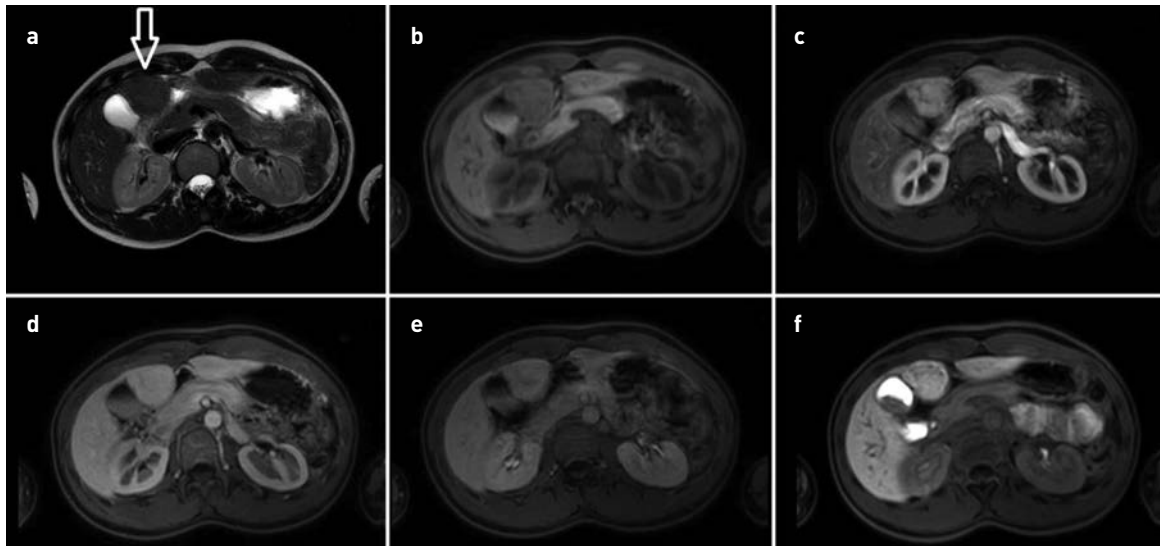
Molekuláris jellegzetességek: az FNH-ra jellemző vaszkuláris anomáliáknak megfelelően az elváltozás májsejtjeiben emelkedett az erek maturációjában szerepet játszó angiopoietin-mRNS expressziója. Emellett a sejtregeneráció és -proliferáció szabályozásában szerepet játszó béta-katenin aktivációját is leírták FNH-ban. Az aktiváció pontos mechanizmusa nem ismert, de ennek hatására megnő a vena hepatica ágak körül elhelyezkedő, glutamin-szintáz (GS) expresszáló májsejtek száma; ez immunhisztokémiai festéssel kiterjedt, térképszerű perivenuláris rajzolatot eredményez [20–22].

Képalkotó diagnosztika

UH-vizsgálattal típusosan echodús vagy a májparenhimával izoechogén, a környező májszövet összenyomásából adódó pszeudotokkal körülvett, kerékküllőszerűen szétágazó központi artériával rendelkező elváltozás. Kontrasztos UH-vizsgálat során a centrifugális erezettségű elváltozás a késői fázisokban is fennmaradó halmozást mutat az ultrahangos kontrasztanyagot fel nem vevő, echoszegény központi heg kivételével. Kontrasztos CT-vizsgálattal artériás fázisban élénk halmozás látható. A késői fázisokban általában a környező parenhimával izodenzé válik, de kis fokú kimosódás is előfordulhat [23].

MRI-vel típusos esetben homogén, T1-súlyozott képeken izo- vagy hipointenzitású, T2 képeken izo- vagy enyhén hiperintenzitású, artériás fázisban kifejezett kontrasztfelhalmozást mutat portális és késői fázisban történő kimosódás nélkül [24].

3 cm-nél kisebb daganatok diagnosztizálásában a kontrasztos UH, nagyobbaknál MR-vizsgálat eredményesebb [25, 26]. Az MR-vizsgálat szenzitivitása, a májadenómától való elkülönítés hepatobiliáris kontrasztanyag adásával tovább javítható (5. ábra), bizonytalan esetben MR és kontrasztos UH kombinációja csaknem 100%-os diagnosztikus pontosságú. Kisebb FNH-nál hiányozhat a központi heg, nagyobbaknál az



5. ÁBRA. Egy 24 éves nőbeteg májsejtspecifikus kontrasztanyag MR-vizsgálatának képei. A máj SV-ben perifériásan lévő képlet (nyíllal jelölve) a T2-súlyozott mérésen mérsékelten hiperintenz, a natív T1-mérésen hipointenz a környező májparenchimához viszonyítva. Az elváltozás intenzív artériás fázisú kontrasztanyag-halmozást mutat, a portális, ekvilibrium és hepatobiliáris fázisú méréseken a környező májparenchimánál mérsékelten magasabb jelet ad. A leírt morfológia és halmozási dinamika fokális noduláris hiperpláziára (FNH) típusos. a) T2-súlyozott mérés, b) prekontrasztos, T1-súlyozott (mDixon-W) mérés, c) artériás fázisú, T1-súlyozott (mDixon-W) mérés, d) portális fázisú, T1-súlyozott (mDixon-W) mérés, e) ekvilibrium fázisú, T1-súlyozott (mDixon-W) mérés, f) májsejtspecifikus fázisú, T1-súlyozott (mDixon-W) mérés (forrás: SE Radiológiai Klinika, MR labor)

FNH-t ellátó több artériás ág miatt a jellegzetes központi artériából kiinduló centripetális telődés. Amennyiben az elváltozás továbbra sem egyértelmű, biopszia javasolt, melynél fontos, hogy a daganatos szövettel együtt a patológushoz ép májszövet is eljusson.

Kezelés

Végleges diagnózis esetén tünetmentes betegnél konzervatív kezelés választandó. Parenchimakímélő májreszekció bizonytalan radiomorfológiájú vagy exofit, májhoz kocsánnyal kötődő daganatnál indokolt, valamint kifejezett hasi panaszokat okozó esetekben választható, de ezekben általában a tüneti kezelés is elégséges megoldást nyújt. RFA 3 cm-nél kisebb elváltozásoknál elégséges lehet. Amennyiben a már típusos FNH-nak véleményezett elváltozás fokozott panaszokat okoz, radiológiai vizsgálattal méret- és/vagy számbeli progressziót mutat, mielőbbi sebészeti ellátás szükséges [27, 28].

MÁJADENÓMA

Epidemiológia

Az esetek nagy részében, 85%-ban 35–40 éves nőket érintő májdaganat, incidenciája 0,003–0,004%. Kialakulásában hormonkészítményeknek tulajdonítunk elsődleges szerepet, fogamzásgátló szer hosszan tartó szedése 30–40-szeresére növeli a májadenóma előfordulásának esélyét. Az alacsony ösztrogéndózisú fogamzásgátlók bevezetésével prevalenciája csökkent, gyógyszerelhagyással és menopauza után a tumor-

méret csökkenését figyelték meg. Férfiaknál kialakulására anabolikus szteroidok használata hajlamosít. Androgénhormon-túlsúly gyógyszeres kezelés esetén – pl. aplasztikus anémia vagy paroxizmális nokturnális hemoglobinúria – vagy endogén hatáskor – policisztás ovárium szindróma, Klinefelter-szindróma – is növelheti a májadenóma kialakulásának esélyét. Elhízáshoz és metabolikus X-szindrómához köthető, növekvő számú előfordulása az IL-6-szignálút vonal aktiválódásán keresztül JAK/STAT aktivációt okozva a gyulladásos májadenómák 60%-ának kialakulásához vezet. Glikogéntárolási betegség I-es és III-as típusában is magasabb a rizikó a daganat kialakulására [29, 30]. Májadenómával együtt viszonylag gyakran FNH is megtalálható a májban.

Patológia

A májadenóma a hepatocitákból kiinduló jóindulatú daganat. Általában szoliter elváltozás, de lehet multiplex is, ilyenkor adenomatózisról beszélünk [31]. Mérete változatos, akár a 30 cm átmérőt is elérheti. A szubkapszuláris adenómák rupturálhatnak, különösen terhesség során (ösztrógenhatásra), súlyos, életet veszélyeztető hasúri vérzést okozva. A hepatocelluláris adenómák nem premalignus elváltozások, azonban a béta-katenin mutációját hordozó tumoroknál fennáll a malignus átalakulás kockázata [19].

Morfológia: makroszkóposan az adenóma többnyire jól körülhatárolt, puha tapintatú, ritkán tokkal körülvett, színe a májra emlékeztető, néha annál kissé halványabb. Metszslapja általában egynemű szerkezetet mutat, de esetenként



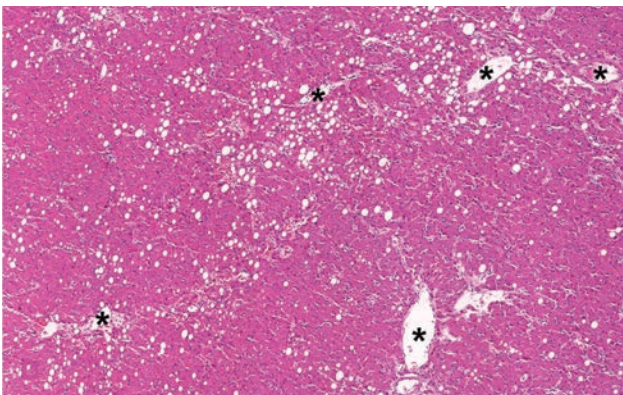
6. ÁBRA. Multiplex hepatocelluláris adenóma makroszkópos képe: a máj metszésénél jól körülírt, viszonylag homogén szerkezetű, sárgás színű elváltozások láthatóak

tömöttebb, vérzéses, fibrotikus, nekrotikus területek tarkítják a makroszkópos megjelenést (6. ábra).

Mikroszkóposan jól differenciált, májsejtekre emlékeztető tumorsejtek klonális proliferációja látható, a tumorsejtek egy-két sejt szélességű trabekulákba rendeződnek (7. ábra). Sejtatípiája, valamint osztódó sejtformák nagyszámú jelenléte nem jellemző. A tumorsejtek citoplazmájában májsejtekére emlékeztető, lehet tiszta (glikogéngazdag), szteatotikus, esetleg tartalmazhat nagy mennyiségű epepigmentet is. Szabályos portális mezők, epeutak a daganat területén nem azonosíthatóak. A tumor vérellátását az egyesével elhelyezkedő, ún. páratlan artériák biztosítják, melyek szövettani metszeten is megfigyelhetők.

Molekuláris patológiai jellegzetességeik alapján a májadenómák négy csoportba oszthatók.

HNF (hepatocita nukleáris faktor)-1alfa-inaktivált májadenóma. A HNF-1alfa gén által kódolt HNF-1 transzkripció



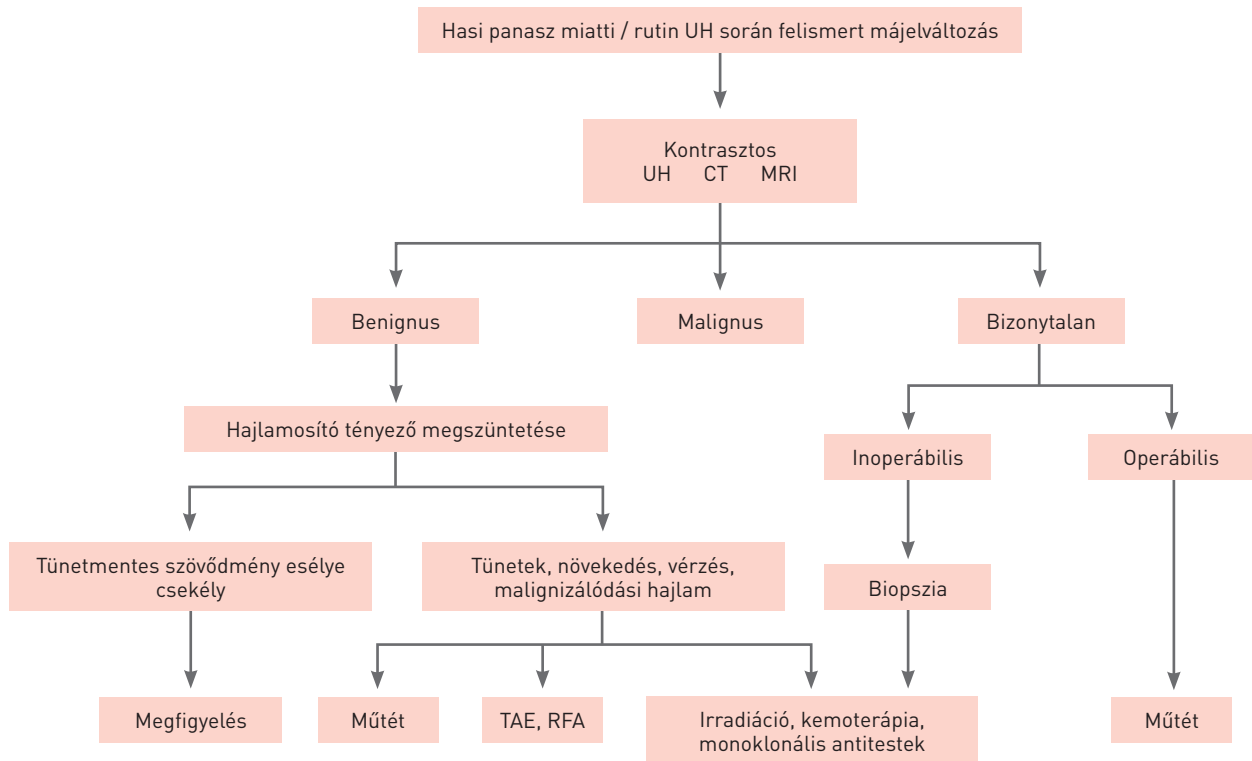
7. ÁBRA. A hepatocelluláris adenóma szövettanilag hepatocitákra emlékeztető tumorsejtekből épül fel. A daganat területén portális triászok, epeutak nem figyelhetők meg. A tumorra jellemző, egyesével elhelyezkedő, ún. páratlan artériákat a csillagok jelölik

faktornak a májsejtek metabolizmusában és differenciálódásában van szerepe. Az inaktivációt okozó mutáció a májadenómák 30%-ában figyelhető meg, mintegy 90%-ban szomatikus eredetű. A csírasejtes mutációknál az egyik allél érintett, mely összefüggésbe hozható a MODY3 (maturity onset diabetes of the young type 3) kialakulásával és májadenomatózisra hajlamosít. A tumor kialakulásához a másik allél szomatikus mutációja szükséges. A normális májsejtekben a zsírtárolásért felelős máj-zsírsvkötő fehérje (LFABP) a HNF-1alfa-inaktivált májadenóma tumorsejtjeiben nem található meg, így a tumorsejtekben igen kifejezett, gyakran makrovezikuláris szteatózis látható sejtatípiája nélkül. A kifejezett szteatózis miatt az elváltozás jellegzetesen sárga színű. Ennél a csoportnál a malignus transzformáció kockázata igen alacsony.

Inflammatorikus/gyulladásos májadenóma. Az adenómák 40–55%-át kitevő inflammatorikus csoportban immunhisztokémiai módszerrel a májsejtekben két akutfázis-fehérjének, a szérum-amiloid A-nak és a CRP-nek fokozott expressziója figyelhető meg. Elhízáshoz és alkoholizmushoz társulva fordul elő gyakrabban. A morfológiailag és genetikailag is sokszínű csoportról összességében elmondható, hogy szövettani képére jellemző a lobsejtekkel átjárt, ereket tartalmazó kötőszövetes szeptumok és epeútproliferáció jelenléte. A parenhimában kis artériák és tágult szinuszoidok láthatók, melyhez a JAK/STAT szignálút vonal aktivációját okozó mutáció vezet. Mivel a szöveti kép a fokális noduláris hiperpláziára emlékeztető, a molekuláris vizsgálatok érája előtt ez az elváltozás teleangiektatikus FNH néven volt ismert és a máj tumorszerű léziói közé sorolták. A jellegzetes szöveti kép és az inflammatorikus jelleg kimutatása (szérum-amiloid A- és CRP-expresszió) segítheti a pontos szövettani diagnózist. Ebben a csoportban előfordulhat addicionális, béta-katenin-aktivációhoz vezető mutáció is, mely önálló formájában külön csoportot képez, malignus transzformációra hajlamosít.

Béta-katenin-aktivált májadenóma. A béta-katenin-aktivációt okozó mutáció – az FNH-nél leírt ismeretlen lókusszal szemben – a béta-katenin gén (CTNNB1) 3-as, 7-es és 8-as exonján található, a májadenómák mintegy 10–15%-ában fordul elő. Az esetek 50%-a gyulladásos is, viszont HNF-1alfa-mutációval együtt nem fordul elő. Általában férfiakban alakul ki, hajlamosíthat rá anyagcsere-betegség és anabolikus szteroidok használata, a malignus átalakulás kockázata magas. Immunhisztokémiai módszerrel történő azonosítására a CTNNB1 génmutációra specifikus béta-katenin és a glutamin-szintáz is erősen specifikus, de szenzitivitásuk nem mindig elégséges [32]. A béta-katenin immunhisztokémiai reakció akár egyetlen tumorsejtmagban megfigyelt pozitivitása támogatja a mutáció meglétét. Néhány, 7-es és 8-as exonon lévő mutációval bíró adenóma esetében addicionális JAK/STAT aktiváció is jelen lehet, melyek együttesen csökkentik a malignus transzformáció kockázatát.

Besorolatlan májadenómák. Az esetek mintegy 10%-ában hiányoznak a fentebb leírt májadenóma-csoportokra jellegzetes morfológiai vagy genetikai tulajdonságok.



8. ÁBRA. A jóindulatú májdaganatok ellátása

Képződiagnosztika

A májadenóma alcsoportjaitól függően többféle radiológiai képet mutathat, natív vizsgálata nem specifikus. UH-on általában jól körülhatárolt, echodús elváltozás, azonban vérzés vagy nekrozis esetén változó echogenitás is lehet. Pontosabb diagnosztikájához kontrasztanyagot tartalmazó képalkotó vizsgálat szükséges. Kontrasztos UH-képre jellemző az artériás fázison látható tápláló felszíni nagy erekből történő gyors, homogén, centripetális irányú telődés a korai portális fázisig, majd a késői fázisra környezettel megegyező vagy kissé csökkent echogenitás észlelhető [20, 33]. Többfázisú CT-n korai perifériás, majd a későbbi fázisokon centripetális irányú kontrasztelődés figyelhető meg [34]. A májadenóma diagnosztikájában az MRI a leghatékonyabb modalitás, szenzitivitása 85% fölötti.

HNF-1alfa-inaktivált májadenóma esetén szteatotikus elváltozás látható. MR-képe homogén, T2-súlyozott, zsírelnyomások sorozatokon izo- vagy hipointenzív, nem zsírelnyomások szekvencián hiperintenzív. Kémiai eltolódással készült T1-súlyozott felvételeken diffúz és homogén szignál-dropout figyelhető meg.

Gyulladásos májadenóma kimutatása a tágult szinuszoidok radiológiai képe alapján lehetséges. T2-súlyozott képeken fokozott jeladású, T1-súlyozott szekvencián izo- vagy hiper-

intenzív [35, 36]. Extracelluláris kontrasztanyagot használva késői fázisban is megmarad a halmozás.

A besorolatlan májadenómák radiológiai képe nem jellegzetes, HCC-től nem elkülöníthető. Erős artériás telődést mutatnak, gadolíniumos kontrasztos vizsgálat esetén késői telődés nem figyelhető meg bennük.

Kezelés

Elsődleges a daganat kialakulásában feltételezhetően szerepet játszó gyógyszerkészítmények, fogamzásgátlók, anabolikus szteroidok elhagyása, valamint obezitás esetén radikális testsúlycsökkentés javasolt.

Májadenóma kezelésében elsődleges a szövődmények megelőzése. Ruptúra, fokozott vérzésveszély miatt 5 cm-nél nagyobb átmérőjű és/vagy exofit elváltozásoknál javasolt reszekció. A férfiaknál tapasztalt szignifikánsan magasabb esélyű malignus transzformáció miatt mérettől függetlenül sebészi ellátás indokolt. Kifejezett hasi panaszokkal járó esetekben az FNH-hoz hasonlóan a tüneti kezelés elégtelensége esetén reszekció szóba jön.

Radiológiai intervenció – RFA, TAE – javasolt, ha primer sebészi reszekció nem megvalósítható. Heves hasi fájdalom, szabad hasi folyadék hátterében igazolt rupturált májadenóma ellátásában elsődlegesen TAE választandó.

Igazolt, beavatkozást nem igénylő májadenóma esetén félévente kontroll javasolt. 20%-ot meghaladó méretbeli növekedés esetén növekvő vérzésveszély miatt reszekció választandó. Várandósság alatt felismert májadenómánál szoros megfigyelés javasolt, 5 cm-nél kisebb, nem növekvő méretű daganatnál beavatkozás nem szükséges. Növekvő elváltozásnál – a 24. hét előtt mindenképp – TAE helyett a sugárátalom elkerülése céljából is sebészeti ellátás javasolt (13, 25).

Multiplex májadenómás betegeknél a hajlamosító tényezők – elhízás, fogamzásgátló szedése – elhárítását követően általában regresszió figyelhető meg. További ellátásában irányadónak a legnagyobb átmérőjű elváltozás és patológiai alcsoportbeosztás tekintendő (37).

MEGBESZÉLÉS

A jóindulatú májdaganatok száma a metabolikus szindróma, fokozott hormonhatás – fogamzásgátló szerek, anabolikus szteroidok – következményeként az egyre szélesebb körben elérhető radiológiai vizsgáló eszközöknek köszönhetően emelkedik. A kontrasztos UH- és MR-vizsgálat sugárterheléssel nem járó, magas specificitású és szenzitivitású eljárás. További diagnosztikai bizonytalanság esetén választható szoros radiológiai kontroll, májbiopszia és sebészi reszekció (8. ábra). Szöveti mintavételt követően nyert benignus eredménnyel a beteg egy felesleges műtéttől óvható meg, a malignus diagnózis műtéti indikációt jelent. Amennyiben a daganatos elváltozás és a májtok közti májszövet túl kes-

keny, a mintavételt követően fokozott vérzésveszéllyel kell számolni, amely laparoszkópos kivitelezéssel csökkenthető. A biopsziával járó tumorszóródás veszélye elhanyagolható (38). Végleges szövettani és terápiás eredményhez juthatunk elsődleges sebészi ellátással, mely gyakorlott kézben igen alacsony morbiditással és mortalitással jár. Malignitás kizárása esetén a daganat kialakulására hajlamosító tényező megszüntetése elsődleges, tünetmentes betegeknél az elváltozás méretétől függő gyakoriságú radiológiai kontroll javasolt. Gyógyszeresen nem csillapítható jobb felhási fájdalmat, hasi kompressziós tüneteket okozó, jelentős vérzésveszéllyel járó, növekvő vagy malignus transzformációra hajlamosító elváltozások sebészi eltávolítása indokolt. Az első hemangiómareszekciót 1898-ban végezte Hermann Pfannenstiel (39). A májsebészet fejlődésével apró elváltozásoknál enukleáció, kiterjedt vagy multiplex daganatok esetén akár májtültetés is kivitelezhető. Transzarteriális embolizáció vérzéses esetekben, valamint igen kiterjedt daganatoknál reszekció előkészítéseként alkalmazható, radiofrekvenciás abláció kisebb elváltozások kezelésében nyújt lehetőséget. A radiológiai intervenciók hátránya a beavatkozást követően hiányzó szövettani diagnózis. Kezelési alternatívaként a daganatos máj besugárzása, kemoterápia, monoklonális antitest-kezelés létezik. Várandósság alatt tünetmentes betegeknél szoros követés szükséges, növekvő jóindulatú májelváltozás, vérzés gyanúja esetén a heroikus műtét transzarteriális embolizációval késleltethető vagy kiváltható.

IRODALOM

- European Association for the Study of the Liver, EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol* 65:386–398, 2016
- Bajenaru N, Balaban V, Săvulescu F, et al. Hepatic hemangioma – review. *Hepatogastroenterology* 56:236–269, 2009
- Horta G, Lopez M, Dotte A, et al. Benign focal liver lesions detected by computed tomography: review of 1,184 examinations. *Rev Med Chil* 143:197–202, 2015
- <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/liver-hemangioma/con-20034197>
- Klotz T, Montoriol PF, Da Ines D, et al. Hepatic haemangioma: common and uncommon imaging features. *Diagn Interv Imaging* 94:849–859, 2013
- O’Rafferty C, O’Regan GM, Irvine AD, Smith OP. Recent advances in the pathobiology and management of Kasabach-Merritt phenomenon. *Br J Haematol* 171:38–51, 2015
- Mahajan P, Margolin J, Iacobas I. Kasabach-Merritt phenomenon: classic presentation and management options. *Clin Med Insights Blood Disord* 10:1179545X17699849, 2017
- Kim KW, Kim TK, Han JK, et al. Hepatic hemangiomas: spectrum of US appearances on gray-scale, power Doppler, and contrast-enhanced US. *Korean J Radiol* 1:191–197, 2000
- Kim TK, Han JK, Kim AY, et al. Signal from hepatic hemangiomas on power Doppler US: real or artefactual? *Ultrasound Med Biol* 25:1055–1061, 1999
- Dietrich CF, Mertens JC, Braden B, et al. Contrast-enhanced ultrasound of histologically proven liver hemangiomas. *Hepatology* 45:1139–1145, 2007
- Doo KW, Lee CH, Choi JW, et al. “Pseudo washout” sign in high-flow hepatic hemangioma on gadoteric acid contrast-enhanced MRI mimicking hypervascular tumor. *AJR Am J Roentgenol* 193:W490–W496, 2009
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470283/?report=reader>
- Toro A, Mahfouz AE, Ardiri A, et al. What is changing in indications and treatment of hepatic hemangiomas. A review. *Ann Hepatol* 13:3273–3239, 2014
- Vilgrain V. Focal nodular hyperplasia. *Eur J Radiol* 58:236–245, 2006
- Marrero JA, Ahn J, Rajender Reddy K, American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *Am J Gastroenterol* 109:1328–1347, 2014
- Balabaud C, Al-Rabih WR, Chen PJ, et al. Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma around the world viewed through the scope of the immunopathological classification. *Int J Hepatol* 2013:268625, 2013
- Roncalli M, Sciarra A, Di Tommaso L. Benign hepatocellular nodules of healthy liver: focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *Clin Mol Hepatol* 22:199–211, 2016
- Rebouissou S, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Molecular pathogenesis of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *J Hepatol* 48:163–170, 2008
- Sempoux C, Paradis V, Komuta M, et al. Hepatocellular nodules expressing markers of hepatocellular adenomas in Budd-Chiari syndrome and other rare hepatic vascular disorders. *J Hepatol* 63:1173–1180, 2015
- Paradis V, Laurent A, Flejou JF, et al. Evidence for the polyclonal nature of focal nodular hyperplasia of the liver by the study of X-chromosome inactivation. *Hepatology* 26:891–895, 1997
- Rebouissou S, Couchy G, Libbrecht L, et al. The beta-catenin pathway is activated in focal nodular hyperplasia but not in cirrhotic FNH-like nodules. *J Hepatol* 49:61–71, 2008
- Bioulac-Sage P. Angiopoietines play a physiopathological role in focal nodular hyperplasia. *Gastroenterol Clin Biol* 28:200–201, 2004
- Zarzour JG, Porter KK, Tchelepi H, Robbin ML. Contrast-enhanced ultrasound of benign liver lesions. *Abdom Radiol (NY)* 2017, doi: 10.1007/s00261-017-1402-2

24. Busireddy KK, Ramalho M, AlObaidya M, et al. Multiple focal nodular hyperplasia: MRI features. *Clin Imaging* 24:89–96, 2017
25. Bertin C, Egels S, Wagner M, et al. Contrast-enhanced ultrasound of focal nodular hyperplasia: a matter of size. *Eur Radiol* 24:2561–2571, 2014
26. Roche V, Pigneur F, Tselikas L, et al. Differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenomas with low-mechanical-index contrast-enhanced sonography (CEUS). *Eur Radiol* 25:186–195, 2015
27. Navarro AP, Gomez D, Lamb CM, et al. Focal nodular hyperplasia: a review of current indications for and outcomes of hepatic resection. *HPB (Oxford)* 16:503–511, 2014
28. Bieze M, Busch ORC, Tanis PJ, et al. Outcomes of liver resection in hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia. *HPB (Oxford)* 16:140–149, 2014
29. Labrune P, Trioche P, Duvaltier I, et al. Hepatocellular adenomas in glycogen storage disease type I and III: a series of 43 patients and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 24:276–279, 1997
30. Lee PJ. Glycogen storage disease type I: pathophysiology of liver adenomas. *Eur J Pediatr* 161(Suppl 1):S46–49, 2002
31. Barthelmes L, Tait IS. Liver cell adenoma and liver cell adenomatosis. *HPB (Oxford)* 7:186–196, 2005
32. Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JT, et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology* 43:515–524, 2006
33. D'Onofrio M, Crosara S, De Robertis R, et al. Contrast-enhanced ultrasound of focal liver lesions. *AJR Am J Roentgenol* 205:W56–W66, 2015
34. Van Hoe L, Baert AL, Gryspeerdt S, et al. Dual-phase helical CT of the liver: value of an early-phase acquisition in the differential diagnosis of non-cystic focal lesions. *AJR Am J Roentgenol* 168:1185–1192, 1997
35. Laumonier H, Bioulac-Sage P, Laurent C, et al. Hepatocellular adenomas: magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathological classification. *Hepatology* 48:808–818, 2008
36. Ronot M, Bahrami S, Calderaro J, et al. Hepatocellular adenomas: accuracy of magnetic resonance imaging and liver biopsy in subtype classification. *Hepatology* 53:1182–1191, 2011
37. Bioulac-Sage P, Laumonier H, Couchy G, et al. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience. *Hepatology* 50:481–489, 2009
38. Azoulay D, Johann M, Raccuia JS, et al. 'Protected' double needle biopsy technique for hepatic tumors. *J Am Coll Surg* 183:160–163, 1996
39. Nichols FC 3rd, van Heerden JA, Weiland LH. Benign liver tumors. *Surg Clin North Am* 69:297–314, 1989

HIRDETMÉNY

A MAGYAR PATHOLOGUSOK TÁRSASÁGA ÉS A MAGYAR ONKOLÓGUSOK TÁRSASÁGA®

által 2017. évre meghirdetett

„A colorectális daganatok kialakulásában szereplő molekuláris mechanizmusok és ezek klinikai jelentősége” című

KROMPECHER ÖDÖN pályázat nyertesei:

I. helyezést ért el: „MSI” jeligével Kocsis Anita, a SE ÁOK IV. évf. hallgatója

II. helyezett: „Schrödiger-Heisenberg” jeligével Jakab Anna, a SE ÁOK V. évf. hallgatója

III. helyezett: „Sigma” jeligével Lesinszki Lukács Sándor, a SE ÁOK IV. évf. hallgatója

Elismerő oklevél: „Crista Terminalis” jeligével Kónya Krisztina, a SE ÁOK V. évf. hallgatója

Budapest, 2018. február 22.

MAGYAR PATHOLOGUSOK TÁRSASÁGA és MAGYAR ONKOLÓGUSOK TÁRSASÁGA®
VEZETŐSÉGE

MAGYAR
PATHOLOGUSOK
TÁRSASÁGA

