

Hepatocellularis carcinoma: előfordulás, kórokok, biomarkerek

FEHÉR JÁNOS DR. ■ LENGYEL GABRIELLA DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A hepatocellularis carcinoma (HCC) világvizonylatban a halálhoz vezető rosszindulatú daganatos betegségek között a harmadik leggyakoribb megbetegedés. Az esetek döntő részében (80–90%) májcirrhosis talaján alakul ki. A cirrhosis fő oka a krónikus B- és C-vírus-fertőzés, valamint a tartós alkoholfogyasztás. Alkoholos eredetű májcirrhosisos betegekben a hepatocellularis carcinoma előfordulási gyakorisága 3–15% körül van. Egyéb kiváltó okok lehetnek továbbá a nem alkoholos steatohepatitis (NASH), az obesitas, diabetes mellitus, autoimmun hepatitis, májon belüli epeútvagyulladás (primer biliaris cirrhosis, primer sclerotizáló cholangitis), réz- és vasanyagcsere-betegségek (Wilson-kór, haemochromatosis), veleszületett alfa-1-antitripszin-hiány. További kóroki tényezőként a dohányzás és különböző kémiai anyagok jöhetnek számításba. Míg korábban a HCC-s betegek csak szupportív, palliatív kezelésben részesülhettek, manapság a terápia széles skálája ismert. A sebészeti beavatkozások (reszekció, májtranszplantáció) mellett az invazív radioterápia is széles körben elterjedt. Újabban bizonyították a monoklonális antitestekkel végzett célzott terápia hatékonyságát, valamint a kis molekulájú kinázinhibitorok eredményességét. 2007-ben került forgalomba a több területen ható kinázinhibitor, a sorafenib, amely jelentős mértékben növelte az előrehaladott HCC-s betegek túlélési idejét.

Kulcsszavak: hepatocellularis carcinoma, májcirrhosis, alkohol, hepatitis B-vírus, hepatitis C-vírus, nem alkoholos steatohepatitis, anyagcsere-betegségek

Hepatocellular carcinoma: occurrence, risk factors, biomarkers

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the third most common cause of cancer-related death worldwide. Primary hepatocellular carcinoma can be found most frequently (80–90%) in patients with liver cirrhosis. The most frequent causes of liver cirrhosis are chronic hepatitis B and C virus infections and chronic alcohol consumption. The occurrence of hepatocellular carcinoma is about 3–15% in patients with alcoholic liver disease. Other predisposing causes can be: non-alcoholic steatohepatitis (NASH), obesity, diabetes mellitus, autoimmune hepatitis, intrahepatic biliary inflammations (primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis), copper and iron metabolic diseases (Wilson-disease, haemochromatosis), congenital alpha-1-antitrypsin deficiency. The causative role of hepatitis B and C viruses have been well established in the pathogenesis of liver cancer. Other pathogenic factors are smoking, and different chemical agents. Treatment options for these patients have previously been limited to best supportive care and palliative therapy. Beside surgical treatment (resection, liver transplantation) the invasive radiologic therapy also has been widely used. The effectiveness of targeted therapy with monoclonal antibodies or small-molecule kinase inhibitors has now been demonstrated for the treatment of different tumors. In year 2007, sorafenib, a multitargeted kinase inhibitor was introduced to clinical practice and found to prolong survival significantly for patients with advanced HCC.

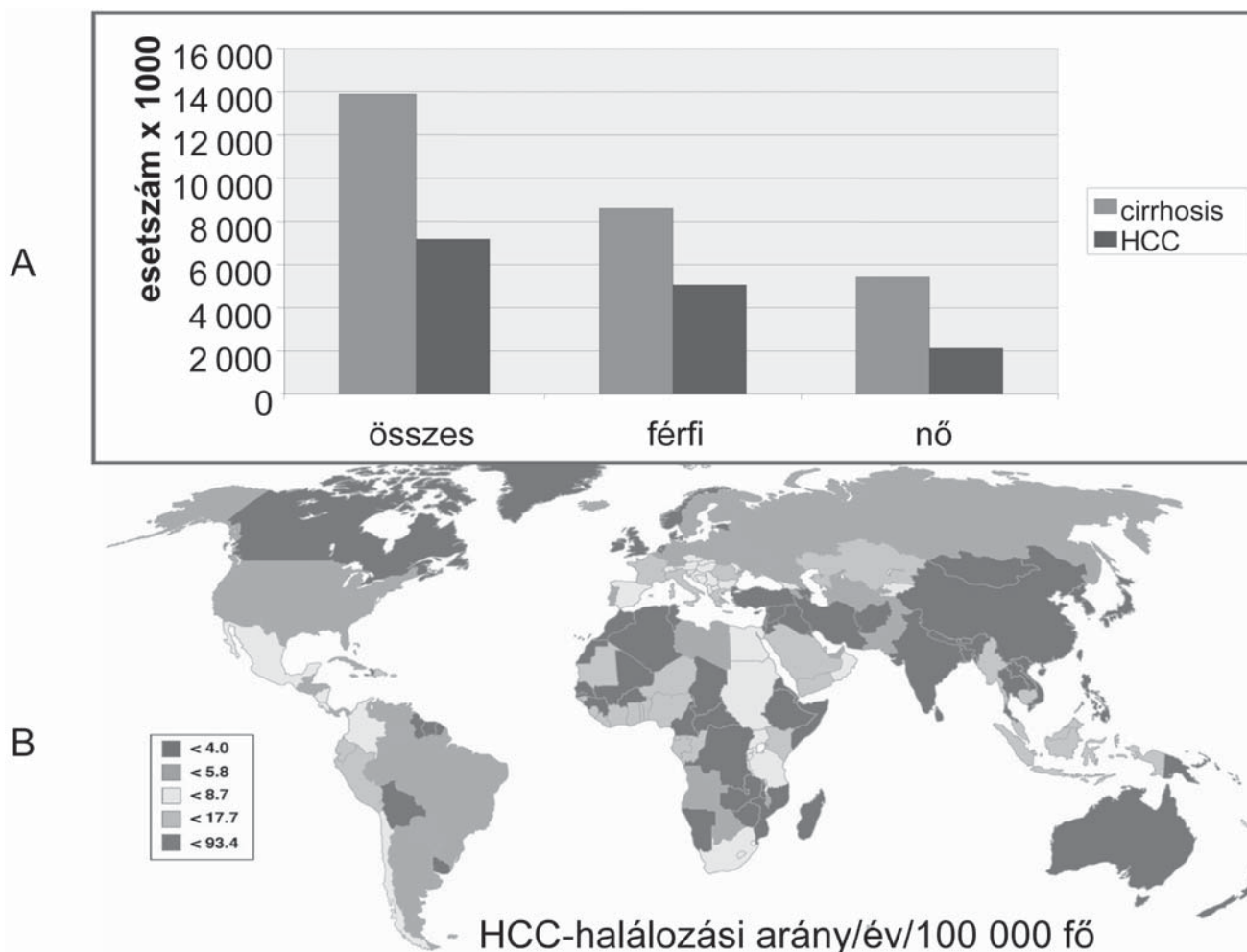
Keywords: hepatocellular carcinoma, liver cirrhosis, alcohol, hepatitis B virus, hepatitis C virus, non-alcoholic steatohepatitis, metabolic diseases

(Beérkezett: 2010. április 13.; elfogadva: 2010. április 27.)

Rövidítések

AFP = alfa-1-fetoprotein; AFP-L3 = lens culinaris agglutinin-rekative AFP; ALT = alanin-aminotranszferáz; AST = aszpartát-aminotranszferáz; CRP = C-reaktív protein; CSF = kolóniasztimuláló faktor; CTGF = (connective tissue growth factor) kötőszöveti növekedési faktor; DCP = des-gamma carboxyprothrombin; ET-1 = endothelin-1; FNH = fokális nodularis hyperplasia; GGT = gamma-glutamiltanszpeptidáz; GLDH = glutamát-dehidrogenáz; GP73 = Golgi-protein-73; HBeAg = hepatitis-B e antigén; HBsAg = hepatitis B felszíni antigén; HBV = hepatitis B-vírus; HCV: hepatitis C-vírus; HCC = hepatocellularis carcinoma; HDV = hepatitis D-vírus; HGF = hepatocytá növekedési faktor; IGF-I = (insulin-like growth factor I) inzulinszerű növekedési fak-

tor I; LDH = laktátdehidrogenáz; MMPs = mátrixmetalloproteinázok; NAFL = nem alkoholos zsírmáj (non-alcoholic fatty); NAFLD = nem alkoholos zsírmájbetegség; NASH = nem alkoholos steatohepatitis; PDGF = (platelet-derived growth factor) vérlemezke-eredetű növekedési faktor; PIFKA II = (protein induced by vitamin K absence or antagonist II) abnormális plazmaprotein; PIIINP = (N-terminal propeptide of collagen type III) prokollagén-III; ROS = (reactive oxygen species) oxigénalapú szabad gyökök; SCCA = (squamous cell carcinoma antigén) laphámsejtes carcinoma-antigén; TGF- β 1 = transforming growth factor- β 1; TIMPs = (tissue inhibitors of metalloproteinases) szöveti eredetű metalloproteinázgátlók; VEGF = vascular endothelial growth factor; WHO = World Health Organisation

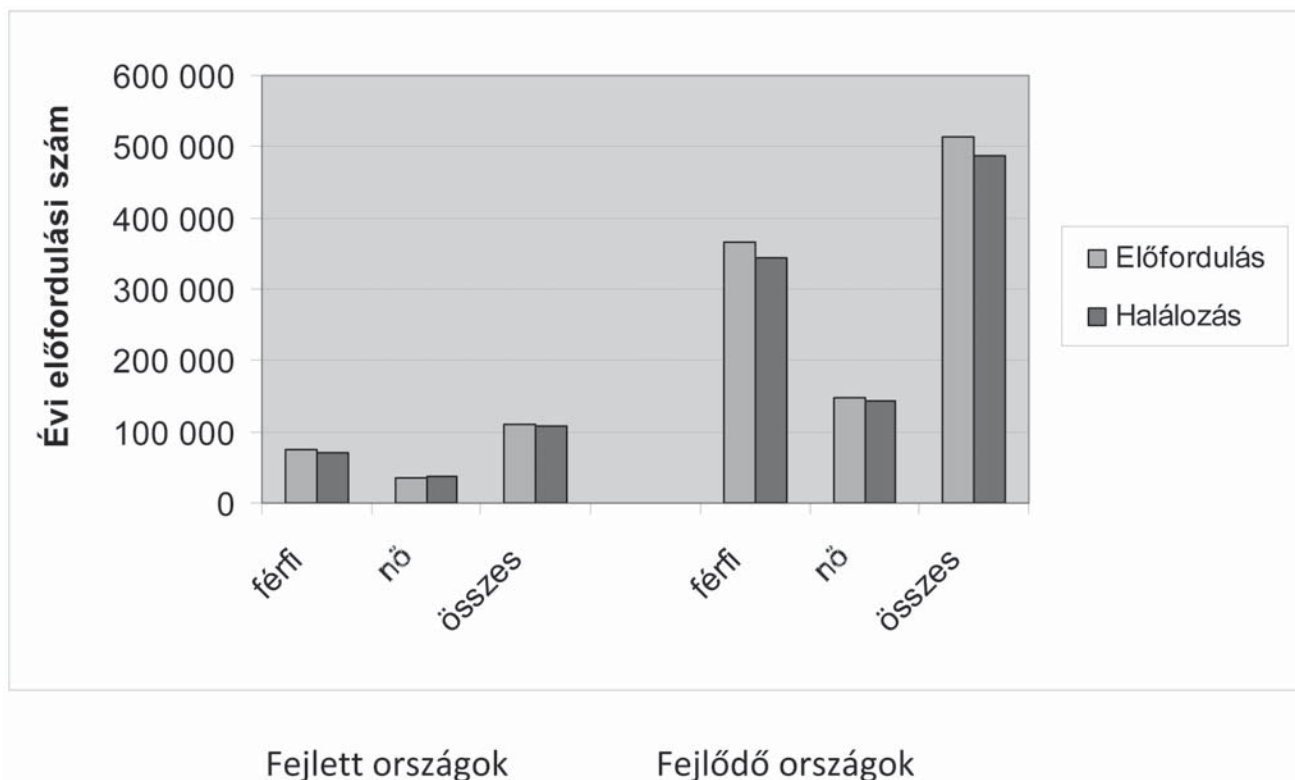


1. ábra | A májcirrhosis és a hepatocellularis carcinoma halálozási adatai 2002-ben a WHO adatai [4] alapján (A), valamint a HCC halálozási aránya földrajzi régiók szerint (B). Az arányértékek 100 000 lakosra vonatkoztatva értendők [2]. A világ lakosainak száma: 6225 millió. WHO: Egészségügyi Világszervezet; HCC: hepatocellularis carcinoma

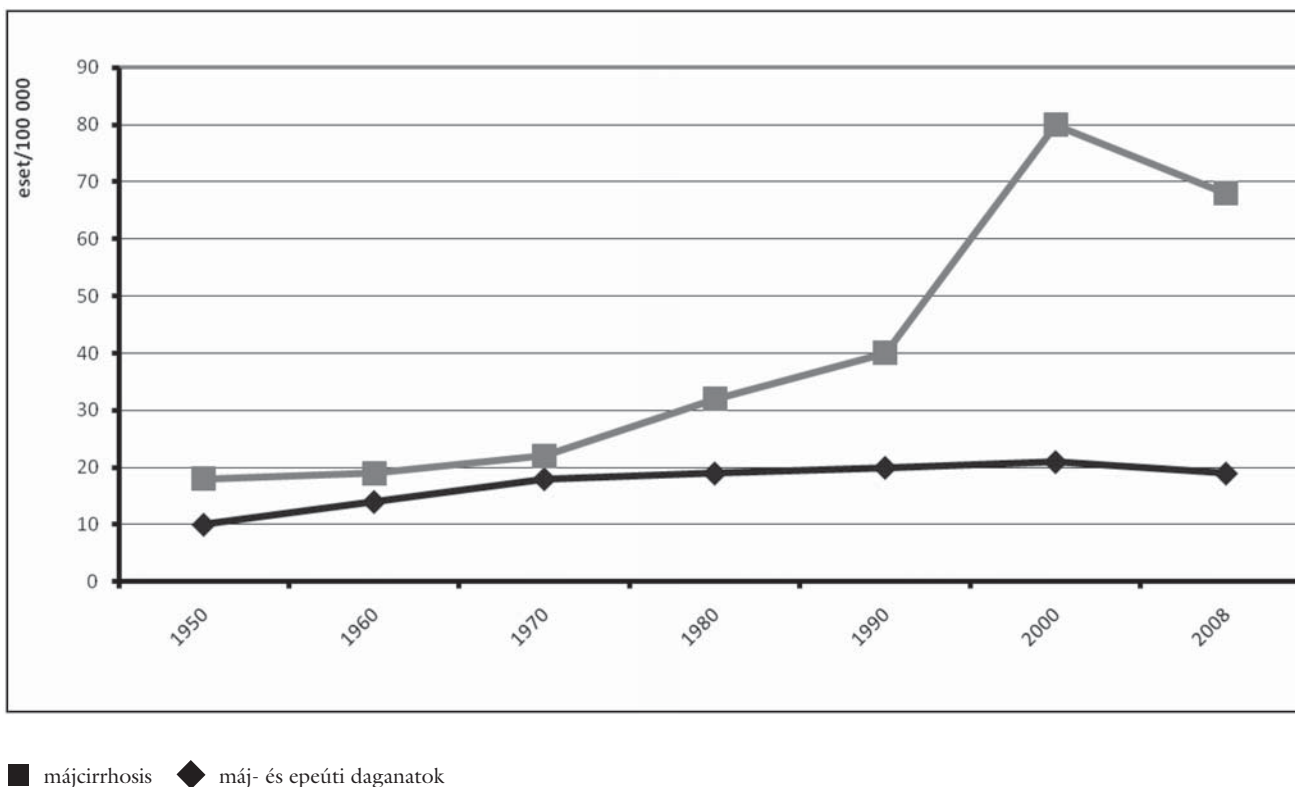
A hepatocellularis carcinoma (HCC) alkotja az összes májrákos megbetegedés 85–90%-át [1, 2]. Jelentős terhet jelent az egészségügynek, világviszonylatban a hatodik leggyakrabban előforduló rákos megbetegedés, halálozás tekintetében pedig harmadik helyen áll a rosszindulatú daganatok okozta halálozási statisztikában [3]. Az esetek döntő részében májcirrhosis talaján alakul ki. Földünk lakosainak több mint 2%-a hal meg évente májcirrhosisos megbetegedésben (WHO), és 1%-a HCC-ben [4]. A HCC és a májcirrhosis évi halálozását a világ össznépeességében [4] az 1. A) ábra szemlélteti. Eloszlása a világ különböző régióiban nem azonos. Legnagyobb mértékű HCC-előfordulás és -halálozás Ázsia keleti részében és Közép-Afrikában észlelhető [1. B) ábra] [2]. Évente több mint 620 000 újonnan kialakult HCC kerül felismerésre, és közel ugyanennyi ember (600 000 fő) hal meg a betegség következményeiben. Lényeges különbség van a halálozás tekintetében a fejlett és fejlődő országok viszonylatában is [3]. A megbetegedés kétszer gyakoribb férfiaknál (2. ábra). Általános prognózisa rossz, a teljes túlélési arány 3–5%-nak felel meg.

Az Egyesült Államokban végzett tanulmány szerint [4] tíz év alatt 1,4/100 000-ről 2,4/100 000-re emelkedett a betegség gyakorisága. Különösen magas a HCC előfordulása a színes bőrű férfi lakosság körében (6,1/100 000). Magyarországon is jelentős mértékben nőtt a májcirrhosis okozta és a HCC-halálozás gyakorisága az utóbbi évtizedekben [5]. Csupán az utóbbi években észlelhető kismértékű csökkenés (3. ábra), mind a májcirrhosis, mind a hepatobiliaris rosszindulatú daganatok okozta halálozásban. A HCC okozta halálozás aránya még így is magasabb, mint az európai átlagérték (4. ábra). Figyelemre méltó, hogy milyen magas a HCC-halálozás Kína, Japán, Délkelet-Ázsia és Dél-Európa területén [3, 6].

A HCC epidemiológiáját számos tényező befolyásolja. Ezek egy része genetikailag meghatározott, más része pedig a környezeti tényezők hatására következik be [6] (5. ábra). Elsőként krónikus májkárosodás, majd a cirrhosis hepatitis klinikai és morfológiai képe alakul ki, végül pedig a májcirrhosis talaján bonyolult molekuláris biológiai történések következtében kifejlődik a



2. ábra | A hepatocellularis carcinoma évi előfordulása és halálozása [3]



3. ábra | Májcirrhosis, máj- és epeúti rákos halálozás Magyarországon

hepatocellularis carcinoma. Leggyakrabban (80–95%) cirrhotikus betegekben fordul elő. Ugyanakkor a májcirrhotikus betegek 3–40%-ára teszik a hepatocellularis carcinoma kockázatát, függően az etiológiától. A hepatitis B- és C-vírus oki szerepe a patogenezisben bizonyítottan látszik. Alkoholos eredetű májcirrhotikus betegekben a hepatocellularis carcinoma előfordulási gyakorisága az egyes irodalmi hivatkozásokban különböző, 3–15% körül van [7, 8, 9, 10].

Egészséges májban HCC előfordulása ritkaságnak számít. A szakirodalomban inkább csak esetbemutatóként szerepel ilyen típusú történet. Japán szerzők [11] számoltak be HCC előfordulásáról Crohn-betegségben szenvedő egyénnél. Az eset ismertetése során leírták, hogy az 52 éves férfi beteg anamnézisében 36 éve tudott volt a Crohn-megbetegedés. Évtizedeken át kielégítően érezte magát 5-aminoszalicilsav-, illetve metronidazolkezelés mellett. Betegségének aktivitása miatt sebészeti beavatkozásra (bélresekcio) is sor került. A műtéti preparátum szövettani vizsgálata a Crohn-betegség diagnózisát egyértelművé tette. Immunszuppresszív kezelésként azathioprint sohasem kapott. Bronchitis tünetek miatt végeztek komputertomográfiát, és ekkor akcidentálisan találták meg a máj VII. szegmentumában a gócos elváltozást. A májműködési próbái mindvégig negatívak voltak. A részletes további vizsgálatokkal HBV-, HCV-fertőzés, valamint alkohol- és drogfogyasztás kizárható volt. Az alfa-fetoprotein-érték nem volt kóros, viszont a PIFKA II (abnormális plazmaprotein) vizsgálat jelentős mérvű emelkedést mutatott. A célzott, finomtű-biopsziás vizsgálat igazolta a HCC jelenlétét. A műtétet követően másfél évvel a betegnél recidívát nem észleltek. *Al-Nozha és mtsai* [12] olyan 65 éves férfi beteg esetét mutatták be a szakirodalomban, aki öt évvel korábban HCV-fertőzés okozta krónikus hepatitis miatt állt kombinált interferon+ribavirin kezelés alatt. A protokoll szerinti kezelésre tartós virológiai válasza volt. HCV-vírus szervezetében nem volt kimutatható. A gondos rendszeres kontrollvizsgálat során ötéves negatív virológiai státusz mellett ultrahangvizsgálattal és komputertomográfiával a máj V-ös és VIII-as szegmentumában észleltek egy gócos elváltozást. Az AFP nem volt kóros. A májbiopsziás vizsgálat mindkét gócban HCC-t igazolt. Műtét során a szegmentumokat eltávolították. A daganat szövettanilag HCC-nek felelt meg. A környező szövetekben a máj nem volt cirrhoticus. A szerzők kiemelik, hogy az AFP nem elegendő az ellenőrzésre, feltétlenül fontos a képalkotó eljárások alkalmazása.

A HCC klinikai megjelenése leggyakrabban az ötödik évtizedtől észlelhető [2], korábban a betegség ritkábban fordul elő. Figyelemre méltó azonban, hogy az idő előrehaladtával a betegség gyakoribbá válása egyre korábbra tolódik. Hazánkban *Józsa és mtsai* [13] majd fél évszázaddal ezelőtt ismertettek hathetes csecsemőben HCC-kialakulást. Mindez arra hívja fel a figyelmet, hogy jóllehet a HCC az idősebb kor megbetegedése,

de bármikor előfordulhat, ezért gyanú esetén a szükséges vizsgálatok mindig elvégzendők.

Jelentős különbségek találhatók az etnikai csoportok között, továbbá a betegség kialakulásában szerepet játszó kóroki tényezők változása ugyancsak hatással van a HCC megjelenésére.

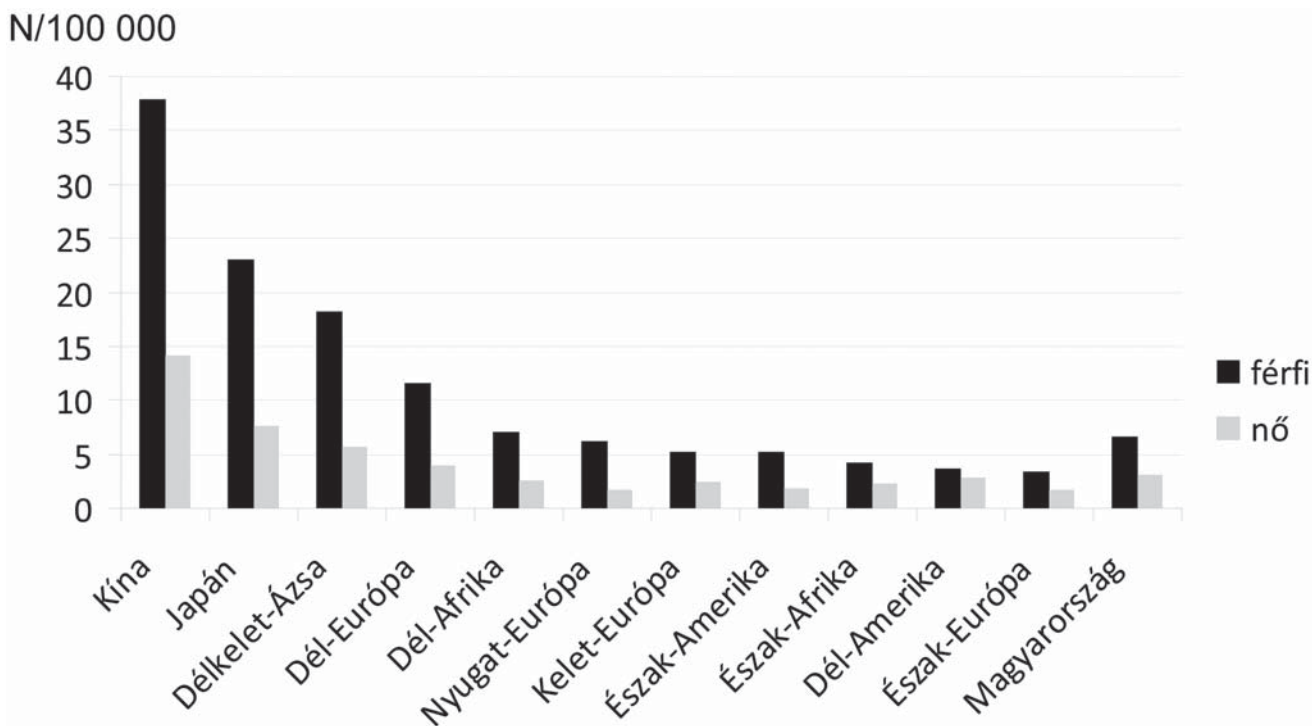
A HCC patogenezisében szerepet játszó tényezők

Alkoholfogyasztás

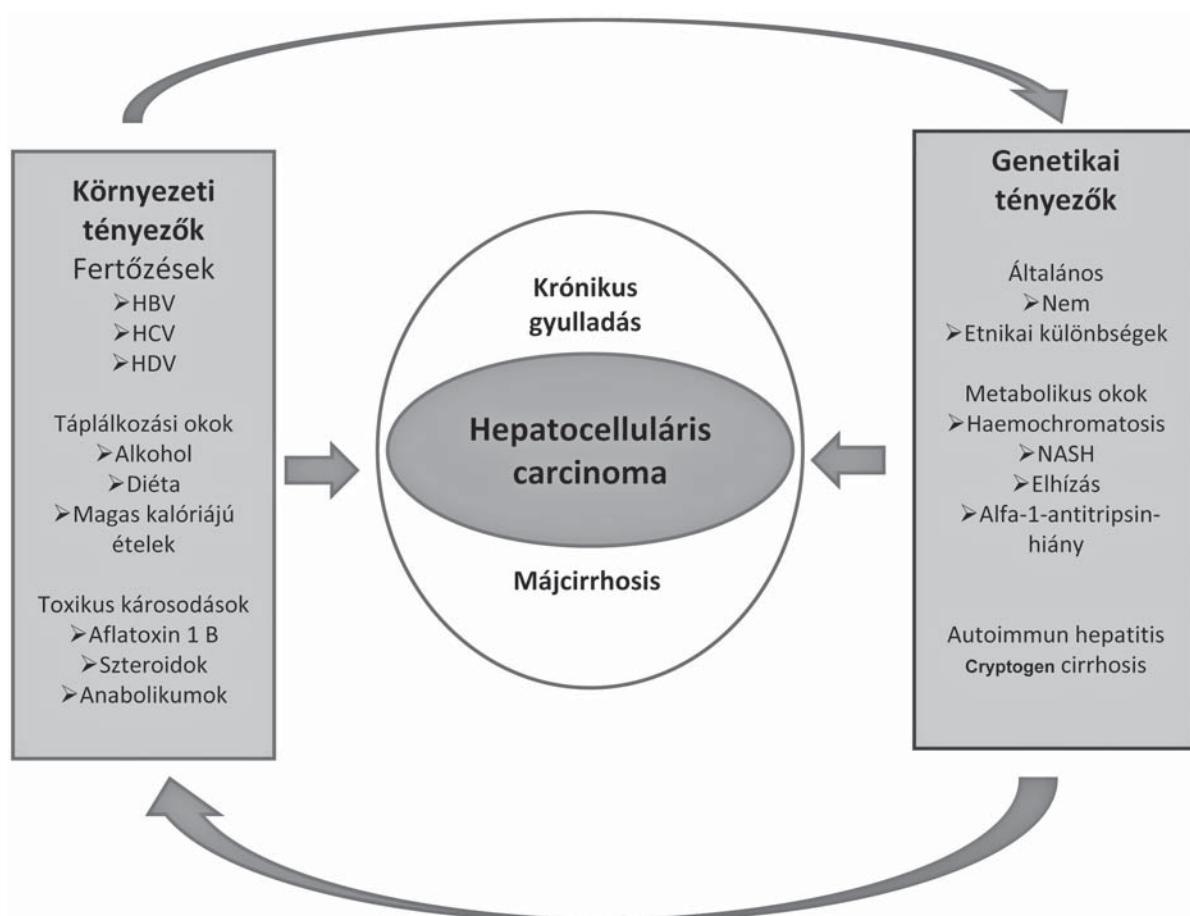
Hazánkban a májcirrhotikus halálozás az elmúlt harminc évben jelentősen emelkedett (*3. ábra*), annak ellenére, hogy az utóbbi két-három évtizedben az egy főre jutó alkoholfogyasztás nem növekedett. Jelenleg hazánkban az egy főre jutó alkoholfogyasztás mennyisége 12 liter tiszta szesznek felel meg, amely hasonló mennyiségű, mint a környezetünkben levő nyugati országokban. Ugyanakkor a halandóság nálunk sokkal magasabb. Ennek a jelenségnek az oka egyértelműen nem tisztázott. A lehetséges okok között szerepelhet a nem teljesen tisztított szesz italok fogyasztása, a nem megfelelő táplálkozás, esetleg szelénhiány. Hazánkban évente jelenleg 6–8000 ember hal meg májcirrhotisban.

A primer hepatocellularis carcinoma és az alkoholfogyasztás közötti összefüggés indirekt adatok alapján tételhető fel. A kémiai anyagok praecancerogen hatását már több mint 200 éve ismerik. Az alkohol carcinogen vagy syncarcinogen hatására már a múlt században rámutattak. A legújabb adatok szerint az alkohol szerepet játszik a száj-, a pharynx- és az oesophagusrákok kialakulásában is. A rendszeres alkoholfogyasztás és dohányzás együttesen mintegy 15–16-szorosára emeli ezen betegség gyakoriságának előfordulását az alkoholt nem fogyasztó és nem dohányzó népesség adataihoz képest. Alkoholos eredetű májbetegségben a HCC kockázatának a legfontosabb patogenetikai faktora az acetaldehid-felszaporodás és az oxidatív stressz okozta károsodás kialakulása, ezáltal a lipidperoxidáció fokozódása, valamint e tényezők következtében létrejövő mutagén és onkogén hatások [5, 14, 15]. Az alkoholfogyasztás napi mennyiségével arányos a szervezetben kialakuló oxidatív stressz mértéke [15].

Az alkohol szerepét a karcinogenezisben többféle módon is felvetik: 1. Az alkohol kromoszómaelváltozásokat, DNS-abnormalitásokat hoz létre, így carcinogen, illetve syncarcinogen, teratogen tulajdonságait is bizonyították. 2. Egyes alkoholos italokban kis mennyiségben ismert karcinogének, mint kontamináns anyagok is jelen lehetnek (nitrozaminok, magasabb molekulatömegű alkoholok, továbbá metilcholantren, benzantracid). 3. Az alkohol a rosszindulatú daganatok kialakulása esetén adjuválo tényezőként is szerepelhet (például nikotin esetén). 4. A carcinogen hatás fokozásában az alkoholfogyasztóknál előforduló hiányos táplálkozás ugyancsak kóroki tényező lehet.



4. ábra | A hepatocellularis carcinoma halálozási aránya egyes földrajzi területek lakosaihoz viszonyítva (Parkin és mtsai, valamint Schütte és mtsai ábrája után módosítva)



5. ábra | A krónikus májkárosodás, májcirrhosis és hepatocellularis carcinoma kialakulásának genetikai és környezeti tényezői (Schütte és mtsai ábrája után módosítva)

1. táblázat | A májsejtkárosodás, -gyulladás, -fibrosis, fibrogenézis és a hepatocellularis carcinoma biomarkerei

Májsejtkárosodás	Gyulladás	Fibrogenézis	Fibrosis és ECM turnover	Hepatocellularis carcinoma
ALT	CRP	Fibrogén	Hialuronsav	alfa-fetoprotein
AST	Alfa-2-makroglobulin	Citokinek	PIIINP	PIVKA II
GGT	Haptoglobin	CTGF Keringő fibrocyták	MMPs	
GLDH	Kemokinek	CSF Kemokinek	TIMPs	
LDH5			Laminin	
A májsejtkárosodás okai	Gyulladásos sejtek	A hepaticus csillagsejtek aktiválása	Szöveti jellemzők	a máj eredetű tumorsejtek által expresszálódnak
Alkohol			Kollagén	
Gyógyszerek, Toxinok			Elasztin	
Vegyszerek		A myofibroblast	Glikoproteinek	
NAFLD		Pool megnövekedése	Proteoglikánok	
Metabolikus károsodások			Hialuronsav	
HBV		Mediátorok:		
HCV		IGF-I		
HDV		PDGF		
Autoimmun reakció		TGF-béta		
Cryptogen		ET-1		
Vénás elzáródás		ROS		
Cholestasis				

ALT = alanin-aminotranszferáz; AST = aszpartát-aminotranszferáz; CRP = C-reaktív protein; CSF = kolóniastimuláló faktor; CTGF = kötőszöveti növekedési faktor (connective tissue growth factor); ET-1 = endothelin-1, GGT = gamma-glutamil-transzpeptidáz; GLDH = glutamát-dehidrogenáz; HBV = hepatitis B-vírus; HCV = hepatitis C-vírus; HDV = hepatitis D-vírus; IGF-I = inzulinszerű növekedési faktor I (insulin-like growth factor I); LDH = laktát-dehidrogenáz; MMPs = mátrixmetalloproteinázok; NAFLD = nem alkoholos zsírmáj (non-alcoholic fatty liver); PDGF = vérlemezke-eredetű növekedési faktor (platelet-derived growth factor); PIVKA II = abnormális plazmaprotein (protein induced by vitamin K absence or antagonist II); PIIINP = prokollagén III (N-terminal pro-peptide of collagen type III); ROS = oxigénallapú szabad gyökök (reactive oxygen species); TIMPs = szöveti eredetű metalloproteináz-gátlók (tissue inhibitors of metalloproteinases)

Vírusfertőzés

A májcirrhosis kialakulásában az alkohol mellett kiemelkedő szerepe van a hepatitis B-vírus- (HBV-), illetve a hepatitis C-vírus- (HCV-) fertőzés által kiváltott krónikus hepatitisnek. E betegek felében mintegy 10–30 év alatt fejlődik ki a májcirrhosis patológiai és klinikai képe, amelyet különböző klinikai tünetekkel járó szövődemény kísérhet. A májat átszövő kollagénrostok felszaporodásában, a fibrosis kialakításában a hepaticus csillagsejtek (Ito-sejtek) aktivitásának lehet kulcsszerepe [16].

A HCC kialakulásában a HBV- és a HCV-fertőzés ugyancsak fontos tényező. A HBV direkt módon carcinogen, beépül a hepatocytá genomjába [17]. Aktiválja a protoonkogéneket, gátolja a tumorszuppresszor géneket (HBx), gátolja a p53-at, így serkenti az apoptózist, a sejtranszformációt. A HCV indirekt módon befolyásolja a daganatképződést. Az általuk okozott kockázati tényező igen magas, 40–80%-os előfordulású is lehet. *Hwai-Yang és mtsai* [17] 1991-től Tajvan hét városából 10 éven át nyomon követték 11 893 férfi beteg (30–65 éves) sorsát, akiknek HCC-megbetegedésük nem volt. E tíz esztendő alatt 111 esetben fejlődött ki HCC. A csak HBsAg-pozitív egyének között a relatív kockázati tényezőt 9,6-nek találták, a HBsAg- és HBcAg-pozitivitás esetén ez az arány 60,2-nek felelt meg.

Hassan és mtsai [18] eset-kontroll tanulmányban 115, HCC-ben és 230, nem májeredetű rákos megbetegedésben szenvedő beteg adatait hasonlították össze. Vizsgálataikban tanulmányozták, hogy milyen hatással van

a HBV- és a HCV-fertőzés, az alkoholfogyasztás és a diabetes mellitus a HCC kockázatára. Multivariáns analízissel megállapították, hogy az említett tényezők mindegyike jelentős mértékben növeli a HCC rizikóját. Vírusfertőzés esetén a diabetes mellitus, illetve az alkoholfogyasztás szinergista tényezőként is szerepelhet. A krónikus HCV-fertőzés 15-szörösre, a krónikus HBV-infekció pedig 13-szorosra emelte a HCC kockázatát [19]. Viszont jelentős irodalma van az interferon+ribavirin kombinált terápia jótékony hatásának nemcsak a HCV-fertőzés csökkentésére, hanem a HCV-infekció esetén kialakuló HCC-megbetegedés arányára is [20].

Egyéb tényezők

A primer HCC kialakulásában az alkohol mellett a rendszeres dohányzás, a diabetes mellitus, különösképpen a nem inzulindependens diabetes, az obesitas és a nem alkoholos steatohepatitis ugyancsak fontos patogenetikai tényező. Mindezek másfél-háromszoros arányban növelik a HCC kockázatát [21, 22, 23, 24, 25]. E folyamatban jelentős szerepe van az inzulinrezisztencia növekedésének, és ezzel együttjáró molekuláris biológiai változásoknak [26, 27, 28]. Ha e folyamatok társulnak HBV- vagy HCV-fertőzéssel, a progresszió még gyorsabb. Több kémiai anyag – elsősorban kísérleti körülmények között tanulmányozva – bizonyult rákkeltőnek [29].

Széleskörűen igazolták, hogy az orális fogamzásgátlók nemcsak cholestasist, hanem alkalmanként benignus májdaganatokat, így fokális nodularis hyperplasiát

(FNH), benignus májadenomát, valamint nagyon ritkán HCC-t is előidézhetnek. A HCC kockázata az alkalmazási évekkal arányosan nő. Az FNH, az adenomaszerű hamartomák nagysága fogamzásgátlók szedése következtében növekedhet, de az oki összefüggés nem minden esetben bizonyítható [5]. Autoimmun hepatitis, májon belüli epeútgyulladás (primer biliaris cirrhosis, primer sclerotizáló cholangitis), réz- és vasanyagcserebetegségek (Wilson-kór, haemochromatosis), veleszületett alfa-1-antitripszin-hiány ugyancsak növelheti a HCC előfordulását.

Patogenezis biomarkerei

A HCC kialakulása hosszú biológiai folyamat következménye. Az egészséges májban endogén és külső hatásokra jönnek létre azok a változások, amelyek érintik a májsejteket, a portobiliaris szöveteket. Az 1. táblázat szemlélteti a folyamat különböző fázisait, beleértve a kiváltó tényezőket, a gyulladásos folyamatot, a fibrogenézisben szerepet játszó tényezőket, a májban kialakuló fibrosis és HCC jeleit. Az egyes fázisok felismerését a jellegzetes biomarkerek értékének változása mutatja. Ezek az értékek a gyakorló orvos számára azért fontosak, mert segítséget adnak a krónikus májbetegség, a krónikus hepatitisz diagnosztikájában, az elkülönítő diagnosztikai tevékenységben, valamint utalhatnak arra, hogy a folyamat nem állt meg a krónikus gyulladás fázisában, hanem a májban már cirrhosis, esetleg HCC alakult ki. További segítség számunkra, hogy ezen biomarkerek kiegészítésül szolgálnak a betegek monitorizálásában is: mutathatják a kóroki tényezők eliminálását (például antivirális kezelés hatékonyságát), a műtéti beavatkozás hatékonyságát, valamint a kórfolyamat kiújulását (HCC recidíva).

Tekintettel arra, hogy az időben történő HCC felismerése és a rosszindulatú daganatnak műtéti eltávolí-

tása a beteg teljes gyógyulását eredményezheti, szükségesnek látjuk a jelenleg ismert valamennyi HCC-biomarker bemutatását (2. táblázat) [30] még akkor is, ha ezek nem mindegyike használatos a mai klinikai gyakorlatban.

A képkalkoló eljárások, a szövettani vizsgálatok nem képezik jelen közlemény tárgyát. Azokról lapunk hasábjain a későbbiekben részletes adatokat tartalmazó közleményeket fogunk megjelentetni. Meg kell azonban említenünk, hogy az utóbbi időben teljesen új módszerek is bevezetésre kerültek a daganatdiagnosztikában és monitorizálásban. Ilyen például Kaposi-Novák [31] vizsgálatai szerint a génexpresszió microarrayalapú globális elemzése, amely sikeresen alkalmazható a humán tumorkok, közöttük a primer májrakok karakterizálására. A komparatív genomikai analízis segítségével pedig olyan új molekuláris klasszifikációs rendszerek hozhatók létre, amelyek nélkülözhetetlenek az individualizált daganatterápiás protokollok létrehozásához.

Míg korábban a HCC-s betegek csak szupportív, illetve palliatív kezelésben részesülhettek, manapság a terápia széles skálája ismert [32, 33, 34]. Sebészeti beavatkozás (reszekció, májtranszplantáció) mellett az invazív radioterápia széles körben elterjedt [33, 34, 35, 36]. A hepatocarcinogenesis prevenciójában szerepe lehet a kiváltó okok megszüntetésének, a sikeres antivirális kezelésnek [32], az oxidatív/redox status egyensúly biztosításának is. Több adat található az irodalomban a resverastrol [29], a kvercetin [37] és a sylimarin [38] hepatocarcinogenesis-prevencióban megfigyelt hatásosságáról. Újabb bizonyították a monoklonális antitestekkel végzett célzott terápia hatékonyságát, valamint a kis molekulájú kinázinhibitorok eredményességét. 2007-ben került forgalomba a több támadásponton ható kinázinhibitor, a sorafenib, amely jelentős mértékben növelte az előrehaladott HCC-s betegek túlélési idejét [39, 40, 41].

Következtetések

A hepatocellularis carcinoma világviszonylatban a halálhoz vezető rosszindulatú daganatos betegségek között a harmadik leggyakoribb megbetegedés. Az esetek döntő részében (80–90%) májcirrhosis talaján alakul ki. Kifejlődésében szerepet játszanak egyrészt genetikai tényezők, másrészt pedig környezeti ártalmak. A mai modern diagnosztikai lehetőségek elősegítik a gyors és pontos diagnózis felállítását. Az idejében végzett műtéti beavatkozás (reszekció, májtranszplantáció) teljes gyógyulást is eredményezhet. További lehetőséget jelent a beteg gyógyítására, a folyamat progressziójának csökkentésére az invazív radiológiai terápiás módszerek széles skálája. Az új keletű kinázinhibitor, a sorafenib jelentős mértékben növelheti az előrehaladott HCC-s betegek túlélési idejét is.

2. táblázat | Hepatocellularis carcinoma szérumbiomarkerei

- Alfa-1-fetoprotein
- AFP-L3
- DCP
- α -L-fukozidáz
- Glypican-3
- SCCA
- GP73
- HGF
- TGF- β 1
- VEGF
- Szérumproteomikumok

AFP = alfa-1 fetoprotein; AFP-L3 = lens culinaris agglutinin-reactive AFP; DCP = des-gamma carboxyprothrombin; GP73 = Golgi-protein-73; HGF = hepatocytoma növekedési faktor; SCCA = squamous cell carcinoma antigen (laphámsejtes carcinoma-antigén); TGF- β 1 = transforming growth factor- β 1; VEGF = vascular endothelial growth factor

Irodalom

- [1] *El-Serag, H. B., Andrew, C. M.*: Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N. Eng. J. Med.*, 1999, **340**, 745–750.
- [2] *El-Serag, H. B., Rudolph, K. L.*: Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*, 2007, **132**, 2557–2576.
- [3] *Parkin, D. M., Bray, F., Ferlay, J. és mtsai*: Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J. Clin.*, 2005, **55**, 74–108.
- [4] *Evans, T., Stein, C.* (Eds): *The World Health Report 2003*. World Health Organisation, Geneva, 2003.
- [5] *Fehér J., Lengyel G.* (szerk.): *Hepatológia*. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2001.
- [6] *Schütte, K., Bornschein, J., Malfertheiner, P.*: Hepatocellular carcinoma – Epidemiological trends and risk factors. *Dig. Dis.*, 2009, **27**, 80–92.
- [7] *Hassan, M. M., Hwang, L. Y., Hatten, C. J.*: Risk factors for hepatocellular carcinoma: Synergis of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology*, 2002, **36**, 1206–1213.
- [8] *Hagymási K., Tulassay Zs.*: Az elsődleges májrak epidemiológiája, kóroka és kialakulásának molekuláris háttere. *Orv. Hetil.*, 2008, **149**, 541–548.
- [9] *Blázovics A., Fehér J.*: Az oxidatív stressz és a máj. In: *Hepatológia*. Szerk.: Fehér J., Lengyel G. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2001, 50–88.
- [10] *Klaunig, J. E., Xu, Y., Isenberg, J. S. és mtsai*: The role of oxidative stress in chemical carcinogenesis. *Environ Health Perspect.*, 1998, **106**, 289–295.
- [11] *Miura, H., Kawaguchi, T., Takazoe, M. és mtsai*: Hepatocellular carcinoma and Crohn's disease: A case report and review. *Inter. Med.*, 2009, **48**, 815–819.
- [12] *Al-Nozha, O. M., Ashgar, H. A., Khan, M. és mtsai*: Hepatocellular carcinoma in the absence of liver cirrhosis in a treated hepatitis C virus patient. *Ann. Saudi Med. J.*, 2009, **29**, 235–236.
- [13] *Józsa L., Ikrényi I., Luszig G.*: Elsődleges májrak 6 hetes csecsemőben. *Gyermekgyógyászat*, 1964, **15**, 155–158.
- [14] *Rigamonti, C., Mottaran, E., Reale, E. és mtsai*: Moderate alcohol consumption increases oxidative stress in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2003, **38**, 42–49.
- [15] *Wiley, T. E., McCarthy, M., Breidi, L. és mtsai*: Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology*, 1998, **28**, 805–809.
- [16] *Pár A., Pár G.*: Májfibrosis, pathophysiologia és kezelés. *Orv. Hetil.*, 2005, **146**, 3–13.
- [17] *Hwai-I Yang, Sheng-Nan Lu, Yun-Fan Liaw és mtsai*: Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N. Eng. J. Med.*, 2002, **347**, 168–174.
- [18] *Hassan, M. M., Hwang, L. Y., Hatten, C. J.*: Risk factors for hepatocellular carcinoma: Synergis of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology*, 2002, **36**, 1206–1213.
- [19] *Sherman, M.*: Risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B and prevention through treatment. *Clev. Clin. J. Med.* 2009, **76**, S6–S9.
- [20] *Baffis, V., Shrier, I., Sherker, A. H. és mtsai*: Use of interferon for prevention of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with hepatitis B or hepatitis C virus infection. *Ann. Intern. Med.*, 1999, **131**, 696–701.
- [21] *Angelico, F., Del Ben, M., Conti, R. és mtsai*: Non-alcoholic fatty liver syndrome: A hepatic consequence of common metabolic diseases. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2003, **18**, 1115–1117.
- [22] *Fehér, J., Lengyel, G.*: A new approach to drug therapy in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *J. Intern. Med. Research*, 2003, **31**, 537–551.
- [23] *Fraenkel E., Lazúrová, I., Fehér J.*: A lipidperoxidáció szerepe a nem alkoholos steatohepatitis kialakulásában. *Orv. Hetil.*, 2004, **145**, 611–618.
- [24] *Regimbeau, J. M., Colombat, M., Mognol, P. és mtsai*: Obesity and diabetes as a risk factor for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.*, 2004, **10**, S69–S73.
- [25] *Sanyal, A. J., Contos, M. J., Sterling, R. K. és mtsai*: Nonalcoholic fatty liver disease in patients with hepatitis C is associated with features of the metabolic syndrome. *Am. J. Gastroenterol.*, 2003, **98**, 2064–2071.
- [26] *Luyckx, F. H., Lefebvre, P. J., Scheen, A. J.*: Non-alcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. *Diab. Metabol.*, 2000, **26**, 98–106.
- [27] *Pagano, G., Pacini, G., Musso, G. és mtsai*: Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: Further evidence for an etiologic association. *Hepatology*, 2002, **35**, 367–372.
- [28] *Willner, I. R., Waters, B., Patil, S. R. és mtsai*: Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. *Am. J. Gastroenterol.*, 2001, **96**, 2813–2814.
- [29] *Bishayee, A., Dhir, N.*: Resveratrol-mediated chemoprevention of diethylnitrosamine-initiated hepatocarcinogenesis: inhibition of cell proliferation and induction of apoptosis. *Chem. Biol. Interact.*, 2009, **179**, 131–144.
- [30] *Gomaa, A. I., Khan, S. A., Leen, E. L. S. és mtsai*: Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.*, 2009, **15**, 1301–1314.
- [31] *Kaposi-Novák P.*: Az emberi májrak komparatív genomikai osztályozása. *Magyar Onkológia*, 2009, **53**, 61–67.
- [32] *Saito, H., Masuda, T., Tada, S. és mtsai*: Hepatocellular carcinoma in Keio Affiliated Hospitals – Diagnosis, treatment, and prognosis of this disease. *Keio J. Med.*, 2009, **58**, 161–175.
- [33] *Rampone, B., Schiavone, B., Martino, A. és mtsai*: Current management strategy of hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.*, 2009, **15**, 3210–3216.
- [34] *Abou-Alfa, G. K., Huitzil-Melendez, F-D., O'Reilly, E. M. és mtsai*: Current management of advanced hepatocellular carcinoma. *Gastrointest. Cancer Res.*, 2008, **2**, 64–70.
- [35] *Szalay F.*: Új aspektusok a májrak kezelésében. *Háziorvos Továbbképző Szemle*, 2009, **14**, 442–444.
- [36] *Horváth-Karajz K., Sréter, L.*: A májrak szisztémás kemoterápiája és a betegek gondozása. *Orv. Hetil.*, 2004, **145**, 405–407.
- [37] *Seufi, A. M., Ibrahim, S. S., Elmaghraby, T. K. és mtsai*: Preventive effect of the flavonoid, quercetin, on hepatic cancer in rats via oxidant/antioxidant activity: molecular and histological evidences. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 2009, **28**, 80–88.
- [38] *Feber, J., Lengyel, G.*: Silymarin in the treatment of chronic liver diseases: Past and future. *Clin. Exp. Med. J.*, 2009, **3**, 403–413.
- [39] *Spangenberg, H. C., Thimme, R., Blum, H. E.*: Targeted therapy for hepatocellular carcinoma. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2009, **6**, 423–432.
- [40] *Dank M.*: A primer májrak barcelonai stádiumbeosztásának prognosztikai és terápiás jelentősége. *LAM*, 2008, **18**, 369–372.
- [41] *Bouattour, M., Marijon, H., Dreyer, C. és mtsai*: Targeted therapies in hepatocellular carcinoma. [Article in French] *Presse Med.*, 2010 Apr 6. (Epub ahead of print)

(Fehér János dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: feher@bel2.sote.hu)