

Bolnik s hepatoceličnim karcinomom in tumorskim trombom v desnem atriju

Patient with hepatocellular carcinoma and right atrial tumor thrombus

Anja Meden, Tina Škerl, Lojze Šmid*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2017; 1: 52–56

Ključne besede: *Hepatocelični karcinom, tumorski tromb*

Key words: *Hepatocellular carcinoma, tumor thrombus*

IZVLEČEK

V prispevku je predstavljen bolnik s hepatoceličnim karcinomom (HCC) in tumorskim trombom v desnem atriju. Tumorski trombi v spodnji veni kavi in desnem atriju so pri bolnikih s HCC redki, pogosteje jih je moč najti pri bolnikih z rakom ledvic in nadledvičnic. Povezani so z visoko mortaliteto, saj se navadno pojavijo pozno v poteku bolezni. Največkrat so asimptomatski in odkriti šele po smrti bolnika.

ABSTRACT

A patient with hepatocellular carcinoma (HCC) and tumor thrombus in right atrium is presented. Vena cava inferior and right atrium tumor thrombi are rare in HCC patients, they are more frequently found in patients with renal and adrenal cancers. They appear late in the disease course and the associated mortality is high. Most thrombi do not cause symptoms and are only found post mortem.

*Asist. dr. Lojze Šmid, dr. med.

Oddelek za gastroenterologijo, Japljeva 2, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana

E-pošta: smid.lojze@gmail.com

KLINIČNI PRIMER

81-letni moški je prišel v ambulanto družinske medicine zaradi teden dni trajajočega otekanja goleni, v zdravstvenem domu je bila ultrazvočno izključena globoka venska tromboza in ugotovljena masa v desnem atriju. Zmanjšano zmogljivost in bolečine v trebuhu je zanikal. Zdravil se je zaradi sladkorne bolezni tipa II, peroralno, arterijske hipertenzije, dislipidemije, pred sedmimi leti je bil operiran zaradi karcinoma prostate (prostatektomija). Kot redno terapijo je navedel Prenewel, Prostide, Bloxan, Aspirin, Janumet in Atoris. Ob kliničnem pregledu razen blagih pretibalnih edemov ni bilo najti posebnosti.

Gospod je bil napoten na klinični oddelek za kardiologijo za opredelitev mase v desnem atriju. Tekom hospitalizacije je bil bolniku posnet EKG, ki ni pokazal patološkega delovanja srčne mišice, prav tako ni bilo posebnosti med laboratorijskimi izvidi. Ugotovljena je bila kolonizacija s proti meticilinu rezistentnim *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Ponovno je bil opravljen UZ srca, ki je pokazal povečan desni atrij in veliko gibljivo maso, najverjetneje tromb, ki je zapolnjevala skoraj celoten desni atrij,

jasnega prirastišča mase na steno atrija pa ni bilo videti. Masa naj bi segala tudi v VCI in ovirala vtok v desni ventrikel. Za opredelitev vzroka protrombogenega stanja je bila opravljena določitev tumorskih markerjev, kjer je izstopala močno povišana vrednost alfa fetoproteina (352,0 kU/L).

UZ trebuha je pokazal minimalno količino proste tekočine ob jetrih, maščobno infiltracijo jeter oz. difuzno parenhimsko okvaro, 52mm veliko lobulirano heterogeno okroglo formacijo v VIII. segmentu jeter, ki pa se je ultrazvočno ni dalo nadalje opredeliti.

CT toraksa in abdomna s kontrastnim sredstvom je pokazal v IV.b, V. ter deloma v VIII. segmentu jeter vidno lobulirano hipervaskularno formacijo z izplavljanjem kontrastnega sredstva, velikosti 55 mm, ki je bila opredeljena kot sumljiva za hepatocelični karcinom. V okolici formacije je bilo vidnih nekaj manjših stalitskih lezij velikosti do 25 mm. Viden je bil tumorski tromb, ki je vraščal v srednjo hepaticno veno, slednja je bila izrazito dilatirana (do 20 mm) in neprehodna. Tumorski tromb je zaprl levo hepaticno veno, delno izpolnjeval svetlino VCI in se širil v desni atrij, kjer naj bi povzročal skoraj popolno okluzijo, in deloma tudi prominiral v desni ventrikel. Vidna je



Slika 1. CT prikaz torakalnih in abdominalnih struktur v dveh projekcijah. V desnem atriju in veni cavi inferior je viden tumorski tromb. V jetrih je viden hepatocelični karcinom, ki prerašča srednjo hepatalno veno

bila atrofija in slabo obarvan parenhim levega režnja jeter, ki naj bi bila posledica motenega odtoka zaradi preraščanja leve in srednje hepatalne vene, posledica česar naj bi bili tudi rekanalizirana umbilikalna vena in še ene izmed kolateral perigastrično. Prisotna je bila manjša količina proste tekočine v peritonealni votlini, povečanih bezgavk pa preiskava ni pokazala. V področju pljuč je bila vidna manjša pljučna embolija – neokluziven obstenski tromb v arteriji za desni spodnji reženj. V področju pljuč ni bilo videti lezij sumljivih za zasevk, prav tako ni bilo videti lezij sumljivih za zasevke v prikazanem skeletu.

Bolnik je bil po devetih dneh hospitalizacije premeščen na oddelek za gastroenterologijo za nadaljnjo diagnostiko tumorske formacije v jetrih. Pred premestitvijo mu je bil zaradi pljučne embolije uveden nizkomolekularni heparin.

Po premestitvi je bila opravljena UZ vodena biopsija tumorske formacije v jetrih in patohistološki izvid je potrdil, da je formacija v jetrih hepatocelični karcinom makrotrabekularnega tipa.

Tekom hospitalizacije je bil bolnik obravnavan v anti-trombotični ambulanti za ureditev antikoagulantne terapije. Priporočeno je bilo, da bolnik še mesec dni nadaljuje zdravljenje s terapevtskimi odmerki nizkomolekularnega heparina (7.500 E/12 ur s.c.) in opravi kontrolni pregled za znižanje odmerka po mesecu dni.

Multidisciplinarni konzilij je predlagal sistemsko terapijo s sorafenibom, brez neželenih sopojavov. Kontrolni CT po treh mesecih ni pokazal znakov napredovanja bolezni. Zdravljenje je bilo zaradi radiološkega progressa zaključeno po šestih mesecih. Zadnji ambulantni pregled je opravil julija 2016.

HEPATOCELIČNI KARCINOM

Hepatocelični karcinom (HCC) je najpogostejši primarni maligni tumor jeter, šesto najpogostejše maligno obolnje in tretji najpogostejši vzrok smrti zaradi malignoma na svetu (1). Letno mu lahko

pripišemo 700.000 smrti na svetovni ravni (2). Incidenca je najvišja na področjih, endemičnih za virusni hepatitis B (HBV), v razvitih državah pa sta glavna dejavnika tveganja okužba z virusom hepatitisa C (HCV) in alkoholna jetrna ciroza (3). Incidenca HCC narašča s starostjo in je tipično največja med petim in šestim desetletjem. Pri otrocih in mladih odraslih ga najdemo predvsem na področjih z veliko okuženostjo s HBV, najpogosteje kot posledico perinatalne okužbe. Zvišano tveganje za razvoj bolezni je prisotno tudi pri posameznikih s sorodnikom s HCC v prvem kolenu (4).

HCC se pojavlja večinoma, vendar ne izključno, na področju poškodbe jetrnih celic, kar vodi do vnetja, regeneracije hepatocitov, remodelacije jetrnega matriksa, fibroze in na koncu ciroze. Dejavniki tveganja, ki vodijo do razvoja jetrne ciroze in HCC so raznoliki in vsi mehanizmi njihovega delovanja še niso dokončno znani (5, 6).

Večina primerov HCC je odkrita naključno ali skozi presejalna testiranja pri posameznikih z zvišanim tveganjem za pojav bolezni. Tipično je, da so bolniki asimptomatski, dokler ni bolezen že močno napredovala in pri velikem deležu bolnikov se bolezen prezentira kot huda okvara jeter zaradi ciroze in HCC. Najpogostejši začetni simptom je bolečina v zgornjem desnem kvadrantu, sledita pa mu anoreksija in hujšanje. Neredko se HCC prezentira tudi s paraneoplastičnimi simptomi. Simptomi, ki so navadno tipični za močno napredovalo bolezen, so zlatenica, povišana telesna temperatura, kostne bolečine zaradi metastaz in zapleti portalne hipertenzije kot so ezofagealne varice, hipoalbuminemija, ascites, trombocitopenija ter koagulopatije. Pri fizičnem pregledu v 90 % odkrijemo hepatomegalijo, v 50 % pa najdemo tudi ascites, splenomegalijo in zlatenico. Pogosto najdemo tudi znake atrofije mišičja, vročino in dilatirane abdominalne vene ter Budd Chiarijev sindrom (abdominalna bolečina, ascites in hepatomegalija), kot posledico maligne invazije in okluzije hepaticnih ven. Tumorski marker alfa-fetoprotein (AFP), ki je tipičen za HCC, je navadno zvišan in njegove vrednosti presegajo 400 kU/L (6).

Uradna diagnoza HCC temelji na pathistološkem izvidu tkivne biopsije, vendar negativni izvid biopsije z gotovostjo ne izključi malignega obolenja. V določenih primerih je dovoljena postavitve diagnoze z neinvazivnimi metodami, kot sta slikovni preiskavi z več faznim multidetektorskim CT-jem in dinamičnim kontrastnim MRI-jem. Uporaba neinvazivnih metod za postavitve diagnoze HCC je mogoča le pri bolnikih z jetrno cirozo in mora temeljiti na identifikaciji vaskularnih značilnosti, ki so karakteristične za HCC – hipervaskularizacija v arterijski fazi in washout fenomen v portalni venski fazi ali zakasnenih fazah. Pri bolnikih z jetrno cirozo, ki jim ni mogoče ponuditi nobene vrste terapije, je biopsija same lezije kontraindicirana (7, 8).

Za postavitve stadija in ocene dejavnikov tveganja je potrebno oceniti obseg tumorja, jetrno funkcijo, portalni tlak in status zmogljivosti bolnika.

Čeprav je terapija izbire pri bolnikih s HCC kirurška resekcija, le-ta redko pride v poštev, saj večina bolnikov zanjo ni kandidatov zaradi obsežnosti tumorja ali jetrne okvare. Poleg kirurške resekcije so kot vrsta terapije na voljo še transplantacija jeter, radiofrekvenčna ablacija (RFA) in mikrofrekvenčna ablacija, perkutana ablacija z etanolom (PEI) ali acetilno kislino, transarterijska kemoembolizacija (TACE), radioembolizacija, krioblacija, radioterapija in stereotaktična radioterapija ter sistemska terapija z biološkimi zdravili (sorafenib,regorafenib).

Za zdravljenje zgodnjega stadija HCC je terapija izbire resekcija, če bolnik nima napredovale fibroze jeter oz. ko je jetrna funkcija še zadostna, da po resekciji ne bi prišlo do jetrne odpovedi. V primeru ciroze je resekcija učinkovita in varna v kolikor gre za zgodjo fazo bolezni po točkovanju BCLC (ang. *Barcelona clinic for liver cancer*), solitarno lezijo, dobro splošno zmogljivost bolnika in odsotnost klinično pomembne portalne hipertenzije. RFA in PEI sta dobri alternativni metodi za zdravljenje manjših lezij (<2 cm); za zdravljenje z RFA število lezij ne sme biti večje od pet in skupno velikost lezij 5 cm. Neoadjuvantne ali adjuvantne oblike terapije pri resekciji ali lokalni ablaciji

niso piporočljive. Transplantacija jeter pride v poštev pri bolnikih, ki niso primerni za resekcijo, s solitarno lezijo, ki je manjša od 5 cm oz. s tremi noduli, od katerih posamezni nodul ne presega velikosti 3 cm.

Za zdravljenje zmerno napredovalega HCC je priporočena oblika zdravljenja TACE pri bolnikih z ohranjeno jetrno funkcijo in multinodularnimi asimptomatskimi lezijami, brez makroskopske vaskularne invazije (MVI) ali ekstrahepatičnega širjenja (EHS).

Za zdravljenje napredovalega HCC je sorafenib standardna sistemska terapija pri bolnikih z dobro ohranjeno jetrno funkcijo; sorafenib je indiciran tudi pri bolnikih z zmerno napredovalim HCC, pri katerih je viden progres bolezni po TACE. V primeru progressa na terapiji s sorafenibom se po rezultatih študije RESORCE kot drugo linijo zdravljenja lahko uvede regorafenib (9).

Simptomatsko zdravljenje je priporočeno pri bolnikih v zadnjih stadijih bolezni z močno okvarjeno jetrno funkcijo ali slabo splošno zmogljivostjo. V primeru kostnih metastaz je priporočljiva uporaba radioterapije za nadzor bolečine.

Odgovor na terapijo se ocenjuje s pomočjo mRECIST kriterijev, koncentracija serumskih tumorskih markerjev pa je lahko v pomoč, a ne sme predstavljati edinega kriterija, na podlagi katerega sprejemamo odločitve o zdravljenju (8).

TUMORSKI TROMBI V SPODNJI VENI KAVI IN DESNEM ATRIJU

Tumorski trombi v spodnji veni kavi (VCI) in desnem atriju (DA) so redki in jih najdemo pri 3–4 % bolnikov s HCC, veliko pogosteje so povezani z malignimi obolenji ledvic in nadledvičnice (10, 11).

Trombi v VCI se klinično prezentirajo kot bilateralni edemi stopal in goleni, Budd-Chiarijev sindrom in pljučna embolija. Tipična radiološka najdba je polnilni defekt, pogosto pa zaradi kroničnosti stanja najdemo tudi dobro razvit kolateralni obtok

(12). Trombi v DA navadno ne povzročajo nikakršne simptomatke, vendar lahko vodijo do šoka zaradi obstrukcije trikuspidalne zaklopke, desnostranskega srčnega popuščanja, pljučne embolije in nenadne srčne smrti (13). Kljub obsežnosti tromba, ki sega v VCI in DA, je le ta največkrat odkrit šele po bolnikovi smrti (14, 15).

Za HCC s tumorskim trombom, ki sega v VCI in DA je značilna visoka mortaliteta, saj se navadno tumorski trombi pojavijo pozno v poteku bolezni. Srednje preživetje se giblje med tri in pet mesecev, ne glede na to, ali je bil bolnik zdravljen ali ne (16).

Literatura

- Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2012; 379:1245–1255.
- Quirk M, Kim YH, Saab S, Lee EW. Management of hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2015; 21:3462–3471.
- El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med*. 1999; 340:745–750.
- Shen FM, et al. Complex segregation analysis of primary hepatocellular carcinoma in Chinese families: interaction of inherited susceptibility and hepatitis B viral infection. *Am J Hum Genet*. 1991; 49:88–93.
- Jia L, Wang XW, Harris CC. Hepatitis B virus X protein inhibits nucleotide excision repair. *Int J Cancer*. 1999; 80:875–879.
- Groisman IJ, et al. Downregulation of DNA excision repair by the hepatitis B virus-x protein occurs in p53-proficient and p53-deficient cells. *Carcinogenesis*. 1999; 20(3):479–483.
- Rummeny, E et al. Primary liver tumors: diagnosis by MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 1989; 152:63–72.
- Verslype C, Rosmorduc O, Rougier P; ESMO Guidelines Working Group. Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012; 23 Suppl 7:vii41–8.
- Lee IJ, Chung JW, Kim HC, Yin YH, So YH, Jeon UB, Jae HJ, Cho BH, Park JH: Extrahepatic collateral artery supply to the tumor thrombi of hepatocellular carcinoma invading inferior vena cava: the prevalence and determinant factors. *J Vasc Interv Radiol*. 2009, 20: 22–29.
- Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 389:56–66.
- Kim SU, Kim YR, Kim do Y, Kim JK, Lee HW, Kim BK, Han KH, Chon CY, Moon YM, Ahn SH. Clinical features and treatment outcome of advanced Hepatocellular carcinoma with inferior vena caval invasion or atrial tumor thrombus. *Korean J Hepatol*. 2007 Sep; 13:387–95.
- Sheth S, Fishman EK. Imaging of the inferior vena cava with MDCT. *AJR Am J Roentgenol*. 2007; 189: 1243–51.
- Baca-Lopez FM, Ramirez-Arias E, Rayas-Gomez AL. Hepatocellular carcinoma with invasion into right cardiac cavities: Report of a case and literature review. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004; 17:192–194.
- Ajay V, Preeti C, Robort F, Jacob S. Intra-atrial tumour thrombi secondary to hepatocellular carcinoma responding to chemotherapy. *N American Jr of Med Sci*. 2011; 3:435–437.
- Masahiro N, Masue M, Hirofumi Y, Setsu S. A case of an intra-atrial tumour thrombus from hepatocellular carcinoma (HCC), first indicated by 67 Ga-citrate scintigraphy. *Nucl Med*. 1995; 9:39–42.
- Pandya H, Shah C, Lakhani J, Patel M. Intra-atrial tumour thrombus secondary to hepatocellular carcinoma. *The Australasian Medical Journal*. 2013; 6:321–324.