

Otrzymano: 01–03–2013
Akceptowano: 07–03–2013
Opublikowano: 23–03–2013

Transplantacja wątroby z powodu nowotworu złośliwego. Hepatoblastoma? Rak wątrobowokomórkowy?

Liver transplantation for malignant neoplasm. Hepatoblastoma? Hepatocellular carcinoma?

Maciej Pisarek¹, Agnieszka Lepiesza¹, Paweł Chudoba¹, Jolanta Bonar³, Agnieszka Hałoń², Dariusz Patrzafek¹

¹ Katedra i Klinika Chirurgii Naczyniowej, Ogólnej i Transplantacyjnej, Akademicki Szpital Kliniczny we Wrocławiu, ul. Borowska 213, 50–556 Wrocław, PL,

² Zakład Patomorfologii i Cytologii Onkologicznej, Akademicki Szpital Kliniczny we Wrocławiu, ul. Borowska 213, 50–556 Wrocław, PL,

³ Katedra i Klinika Transplantacji Szpiku, Onkologii i Hematologii Dziecięcej, ul. O. Bujwida 44, 50–368 Wrocław, PL

Wstęp:	Streszczenie Jednym ze wskazań do przeszczepu wątroby są pierwotne złośliwe nowotwory. Wśród dorosłych najczęstszy jest rak wątrobowokomórkowy, natomiast wśród dzieci dominuje wątrobiak zarodkowy. Ponadto zanotowano istnienie nowotworów o cechach pośrednich między dwoma wymienionymi.
Opis przypadku:	25–letni mężczyzna został przyjęty do Kliniki celem diagnostyki i leczenia zmian ogniskowych wątroby. Badania laboratoryjne wykazały podwyższony poziom alfa-fetoproteiny. Podczas laparotomii potwierdzono obecność dużej zmiany położonej przy wnęcie wątroby. Histopatologicznie: wątrobiak zarodkowy. Następnie pacjent został poddany chemioterapii, która skutkowała obniżeniem wartości AFP i rozmiarów guza. Ponowna konsultacja wycinków zweryfikowała pierwotne rozpoznanie na raka wątrobowokomórkowego. Mężczyzna został poddany transplantacji wątroby. Dwa miesiące później kontrolne TK wykazało liczne zmiany ogniskowe w przeszczepionej wątrobie. 81 dni po przeszczepie pacjent zmarł.
Wnioski:	Mimo trudnej klasyfikacji histologicznej guza zastosowane leczenie wydaje się być właściwe. Niepowodzenie terapii wiąże się z wysokim zaawansowaniem choroby na etapie rozpoznania.
Słowa kluczowe:	wątrobiak zarodkowy, rak wątrobowokomórkowy, przeszczep wątroby
Background:	Abstract Primary malignant tumors are one of the recommendations for liver transplantation. The most common liver cancer in adults is hepatocellular carcinoma, while hepatoblastoma dominates among children. There also exist tumors with intermediate histological characteristics between the two already mentioned.
Case Report:	25–year–old man was admitted to the hospital for diagnosis and treatment of liver lesions. Laboratory tests have shown significantly elevated levels of alpha-fetoprotein. During laparotomy surgeons confirmed the presence of a large lesion located at the transverse fissure of the liver. Histopathologically: hepatoblastoma. Afterwards the patient underwent chemotherapy, which resulted in the reduction of the AFP level and size of the tumor. Despite that, the tumor remained unresectable. Consultation of tumor biopsy showed hepatocellular carcinoma. The man has undergone a liver transplant. Two months later control CT showed multiple focal lesions in the transplanted liver. 81 days after the transplantation patient died.
Conclusions:	Despite of difficulties in histological classification the used therapy seems to be appropriate. Treatment failure is associated with high severity of disease at the stage of diagnosis.
key words:	hepatoblastoma, hepatocellular carcinoma, liver transplantation
Adres pocztowy:	Maciej Pisarek, tel. +48 507 668 322, adres wrocławski: ul. Legnicka 26/91, 53–673, Wrocław; adres opolski: ul. Katowicka 3c/5 45–061, Opole, e–mail: pisarekmaciej@gmail.com

Wstęp

Według danych Europejskiego Rejestru Transplantacji Wątroby zrzeszającego 145 ośrodków z 25 krajów Europy między 1988 a 2009 rokiem wykonano 89865 przeszczepów wątroby, z czego 14% z powodu pierwotnych nowotworów wątroby (w tym 12,1% z powodu raka wątrobowokomórkowego oraz 0,2% z powodu hepatoblastoma) [1].

Rak wątrobowokomórkowy (HCC) stanowi 85-90% wszystkich pierwotnych nowotworów wątroby. Ponadto jest szóstym pod względem częstości występowania i trzecią najczęstszą przyczyną zgonów na świecie [2].

Wątrobiak zarodkowy (HB) stanowi około 1% wszystkich nowotworów złośliwych wśród dzieci. Mimo to, jest najczęstszym pierwotnym, złośliwym nowotworem wątroby w tej grupie wiekowej [3]. Ponad 90% przypadków dotyczy pacjentów przed 5 rokiem życia, u dwóch trzecich z nich jest rozpoznawany w pierwszych dwóch latach życia [4]. U dorosłych zdarza się niezmiernie rzadko. Według Rougemont udokumentowano zaledwie 45 przypadków HB u dorosłych [5].

Dodatkowo nowotwory wątroby stwierdzane u dzieci i młodych dorosłych mogą nie mieć jednoznacznego obrazu histologicznego, łącząc cechy nowotworów zarodkowych i tych występujących u dorosłych [6].

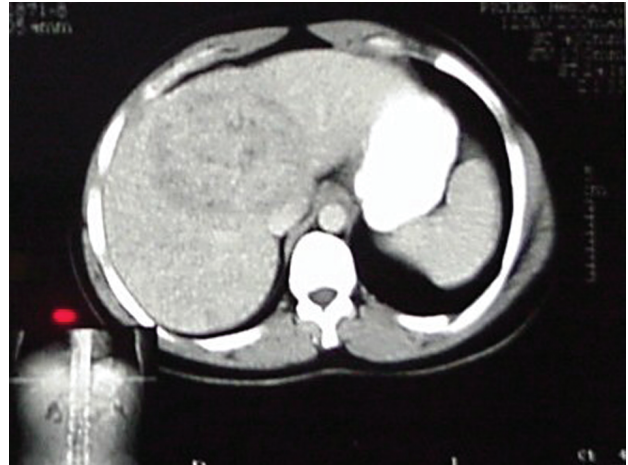
Zmiany złośliwe, w przypadku braku możliwości resekcji są wskazaniami do przeszczepu wątroby lub paliatywnej chemioterapii. W przypadku raka HCC większość państw przyjęła tzw. kryteria mediolańskie. Kryteria zakładają kwalifikację pacjentów z pojedynczym guzem nieprzekraczającym 5 cm lub z najwyżej 3 guzami poniżej 3 cm średnicy [7].

Wskazaniami do przeszczepu wątroby w przypadku HB są: nieresekcyjność guza, biologiczna odpowiedź na chemioterapię (spadek poziomu alfa-fetoproteiny) oraz brak przerzutów w płucach [8].

Opis przypadku

25-letni mężczyzna po przebytej w dzieciństwie ziarnicy złośliwej, toksoplazmozie oraz z antygenemią w układzie HBs został przyjęty do Kliniki Chirurgii Naczyniowej Ogólnej i Transplantacyjnej w celu chirurgicznej biopsji zmian zlokalizowanych w wątrobie.

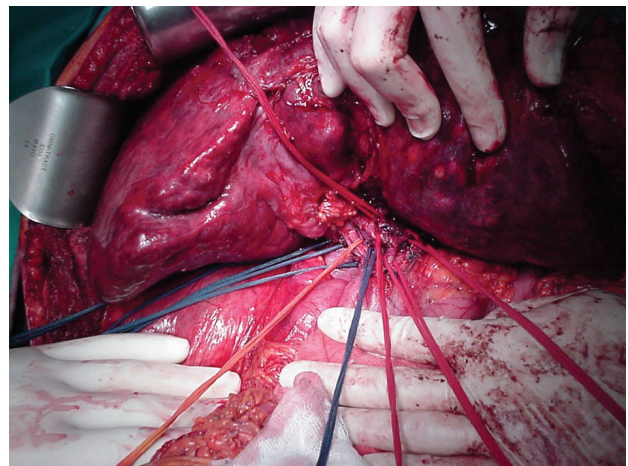
Na dwa miesiące przed przyjęciem chory skarżył się na bóle jamy brzusznej, zawroty głowy, zgagę i wzdęcia brzucha. Z tego powodu wykonano badanie USG jamy brzusznej. Stwierdzono zmianę ogniskową w prawym płacie wątroby, położoną przy wnęcie wątroby o wymiarach 10 x 9 cm oraz liczne, rozsiane zmiany w obu płatach wątroby.



Rysunek 1: Obraz tomografii komputerowej

Badania laboratoryjne wykonane w Klinice wykazały podwyższony poziom alfa-fetoproteiny AFP powyżej 350 ng/ml, ALT 109 UI/l, AST 132 UI/l, GGTP 233 UI/l oraz HBsAg 185,57. Wykonano badanie TK, a następnie laparotomię zwiadowczą, która potwierdziła obecność dużego guza zajmującego segmenty IV, V, VII oraz stwierdzono 4 drobne guzki o średnicy do 3 mm w zakresie II i III segmentu wątroby, rys. 1. Pobrano wycinki do badania histopatologicznego. Wynik badania - hepatoblastoma, dodatkowo rozpoznano przebudowę marską narządu.

Następnie pacjent został skierowany do leczenia farmakologicznego, przeszedł 7 cykli chemioterapii: Cisplatyna/Karboplatyna + Doksorubicyna w 2 tygodniowych odstępach. Pacjent dobrze tolerował leczenie, nie stwierdzono powikłań narządowych. Uzyskano spadek wartości AFP z 676 960 ng/ml (mierzonego bezpośrednio przed wdrożeniem leczenia) do 304 607 ng/ml. Ponadto w kontrolnym USG stwierdzono zmniejszenie wymiarów guza do 7,3 x 8,5 cm.



Rysunek 2: Obraz śródoperacyjny

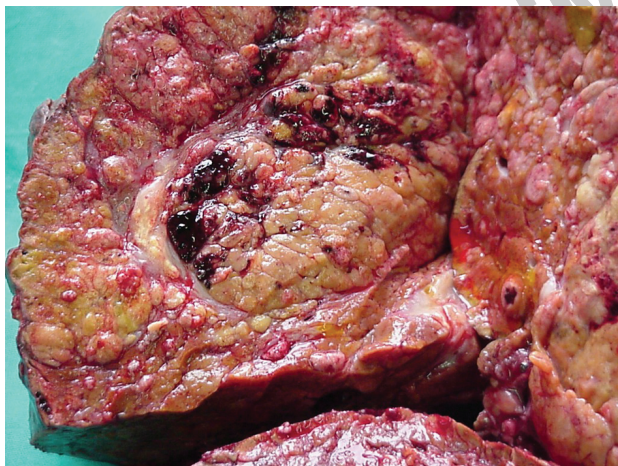
Mimo pozytywnej odpowiedzi na leczenie, guz zachował charakter nieresekcyjny. Z tego powodu pacjent został zakwalifikowany do przeszczepu wątroby z oceną A6 w skali Child-Pugh'a: albuminy 5,7 g/dl, wskaźnik protrombinowy

92% wg Quicka, bilirubina 28,4 umol/l, wodobrzusza i encefalopatii nie stwierdzono. Równocześnie, ponowna konsultacja histopatologiczna wycinków wykazała odmienne utkanie guza i postawiono rozpoznanie: rak wątrobowokomórkowy.



Rysunek 3: Wątroba biorcy

2 miesiące później chory został poddany transplantacji wątroby. Zabieg wykonano w godzinach 2⁰⁰-10³⁰ metodą piggy-back, czyli z pozostawieniem żyły częzjej dolnej biorcy. Obraz śródoperacyjny: wątroba powiększona, marska, z licznymi ogniskami o typie guzów, brak cech rozsiewu nowotworowego poza narząd, rys. 2, 3, 4.



Rysunek 4: Guz wątroby

W badaniu histopatologicznym materiału operacyjnego potwierdzono pierwotną diagnozę – hepatoblastoma. Ponadto stwierdzono obecność komórek nowotworowych w naczyniach krwionośnych i w pobranym wycinku przepony, nie stwierdzono zajęcia węzłów chłonnych.

Okres pooperacyjny powikłany krwawieniem po biopsji, reakcją ostrego odrzucania przeszczepu (o nieznacznym nasileniu), infekcją CMV oraz ropieniem rany pooperacyjnej.

Ponad dwa miesiące później chory został przyjęty do Kliniki celem usunięcia drenażu dróg żółciowych. W kontrolnym TK stwierdzono rozsiany proces nowotworowy w przeszczepionej wątrobie. Ambulatoryjne wyciągnięcie drenu nie

powiodło się, dlatego też zdecydowano się na usunięcie operacyjne.

Endoskopowa próba usunięcia drenu nie przyniosła rezultatu. W tej sytuacji, przez bliźnię pooperacyjną po prawej stronie otwarto jamę brzuszną. Laparotomia potwierdziła liczne zmiany neoplazmatyczne w wątrobie oraz wrośnięcie drenu w torebkę wątroby, ewakuowano zbiorniki żółci i wykonano biopsję jednego z guzów wątroby. Z uwagi na ciężki stan pacjenta oraz niekorzystne rokowanie, po wykonaniu cholangiografii śródoperacyjnej, dren pozostawiono w aktualnej pozycji. Bezpośrednio po zabiegu wystąpiły narastające objawy niewydolności krążeniowo-oddechowej. Około dobę po zabiegu, 81 dni po transplantacji wątroby pacjent zmarł.

Analiza wycinków pobranych z segmentów IV, V i VI wątroby wykazała nacieki o charakterze hepatoblastoma.

Leczenie

Ze względu na pierwotny wynik badania histopatologicznego pacjent został zakwalifikowany do leczenia farmakologicznego z rozpoznaniem wątrobiaka zarodkowego. Ze względu na bardzo niewiele przypadków tego typu nowotworów u dorosłych, nie wypracowano odrębnego postępowania terapeutycznego. Zastosowano algorytmy leczenia opracowane dla dzieci. Najbardziej popularny z nich, zastosowany w powyższym przypadku został opracowany przez Międzynarodowe Towarzystwo Onkologii Pediatricznej, a dokładniej przez specjalnie utworzoną grupę SIOPEL (akronim od Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique – Epithelial Liver Tumor Study Group) która aktualnie prowadzi czwartą fazę badań klinicznych.

Schemat leczenia polega na przedoperacyjnej chemioterapii, mającej na celu zmniejszenie rozmiarów guza przed interwencją chirurgiczną, nie wykluczając transplantacji narządu. Podstawą chemioterapii jest zastosowanie cisplatyny oraz doksorubicyny i karboplatyny.

Zasadnicze znaczenie w celu określenia zaawansowania i monitorowania postępu choroby ma określenie zakresu zmian za pomocą systemu PRETEXT (od ang. *Pretreatment Extension of the disease evaluation system*). System wyróżnia cztery sektory wątroby, po dwa w lewym i prawym płacie wątroby i w zależności od ilości zajętych sektorów wyróżnia cztery grupy.

Ponadto grupa czwarta, PRETEXT IV (czyli z zajęciem wszystkich czterech sektorów) oraz wszystkie przypadki z obecnością przerzutów są kwalifikowane do grupy wysokiego ryzyka [9, 10]. Przedstawiony pacjent, z racji centralnego umiejscowienia guza i zajęcia wszystkich sektorów wątroby został zakwalifikowany do grupy wysokiego ryzyka.

Kwalifikacja do leczenia chirurgicznego (transplantacja wątroby) była podyktowana brakiem możliwości zastosowania innych technik terapeutycznych, przede wszystkim z powodu dużych rozmiarów i przywnękowego umiejscowienia guza. Ponadto w trakcie kwalifikacji do przeszczepu nie stwierdzono cech rozsiewu procesu nowotworowego poza

wątrobę, co dawało nadzieję na powodzenie leczenia operacyjnego. W trakcie podejmowania decyzji o przeszczepie przypadek konsultowano z europejskimi autorytetami w dziedzinie transplantologii i również na podstawie ich opinii oparto decyzję o przeszczepie. Ponadto w trakcie kwalifikacji do przeszczepu nie stwierdzono cech rozsiewu procesu nowotworowego poza wątrobę, co dawało nadzieję na powodzenie leczenia operacyjnego.

Dyskusja

Obraz kliniczny przedstawionego przypadku jest nietypowy, z jednej strony mamy do czynienia z marskością wątroby oraz zakażeniem HBV, z drugiej strony mamy dwa rozbieżne rozpoznania histologiczne, charakterystyczne dla dwóch różnych grup wiekowych.

Opisany chory ma szczególne predyspozycje do rozwoju HCC, który w 80% rozwija się w marskiej wątrobie, co jest uważane za najważniejszy czynnik predysponujący do rozwoju tego nowotworu [8]. Warto zaznaczyć, że etiologia marskości w przypadku omawianego pacjenta nie jest jednoznaczna. Z jednej strony stwierdzono infekcję wirusem zapalenia wątroby typu B, z drugiej strony pacjent był leczony w dzieciństwie z powodu ziarnicy złośliwej, co może przemawiać za jej toksycznym charakterem.

Natomiast wątrobiak zarodkowy, jak zaznaczono we wstępie, jest nowotworem dotyczącym głównie dzieci i w przeważającej większości jest rozpoznawany w pierwszych dwóch latach życia dziecka [4].

Opisywano jednak przypadki występowania hepatoblastoma u dorosłych i na ich podstawie wykazano pewne różnice w obrazie klinicznym. U dzieci, guz jest zazwyczaj umiejscowiony w prawym płacie wątroby. Przerzuty najczęściej lokalizują się w płucach, węzły chłonne są wyjątkowo rzadko zajęte procesem nowotworowym. Natomiast u dorosłych guz jest zlokalizowany równie często w prawym i lewym płacie wątroby, dodatkowo obserwowano przypadki z zajęciem węzłów chłonnych. Należy zaznaczyć, że przedstawione obserwacje zostały poczynione na niewielkiej grupie pacjentów, a część autorów w ogóle neguje występowanie tego nowotworu wśród dorosłych, wysuwając przypuszczenie o mylnych rozpoznaniach [3].

Kluczem do zrozumienia przedstawionego przypadku może być fakt, że część nowotworów występujących u nastolatków i młodych dorosłych (grupa pacjentów między 15 a 39 rokiem życia) charakteryzuje się swoistą, odmienną biologią [5].

Jest wysoce prawdopodobne, że w opisanym przypadku mamy do czynienia z TLCT (ang. transitional liver cell tumor), rzadkim nowotworem, który przypuszczalnie stanowi formę pośrednią między hepatoblastoma a nowotworami wywodzącymi się z dojrzałych hepatocytów. W różnych obszarach guza komórki mogą wykazywać różne cechy morfologiczne: raka wątrobowokomórkowego lub wątrobiaka zarodkowego.

Nowotwory te, wyodrębnione ze względu na charakterystyczną morfologię i immunofenotyp, cechują się słabszą odpowiedzią na chemioterapię niż wątrobiaki zarodkowe, co stanowi o znacznie gorszym rokowaniu [6].

Wnioski

- * Wydaje się, że zastosowane leczenie farmakologiczne, docelowo stosowane w przypadku wątrobiaków zarodkowych u dzieci przyniosło pewne, ograniczone rezultaty terapeutyczne, manifestujące się niewielkim zmniejszeniem masy guza.
- * Leczenie chirurgiczne wymuszone położeniem i rozmiarami nowotworu stanowiło ostatnią możliwą próbę ratowania życia pacjenta. Decyzja o przeszczepie wątroby pomimo przekroczenia kryteriów mediolańskich, branych pod uwagę w tym nietypowym przypadku, była słuszna ze względu na obraz kliniczny, niejednoznaczny obraz histologiczny i równoczesny brak wypracowanych standardów postępowania w przypadku tak rzadkich nowotworów.
- * Niepowodzenie leczenia jest w ogromnej mierze konsekwencją późnej diagnozy, związanej z długim bezobjawowym przebiegiem choroby.
- * Przedstawiony przypadek jest jednym z wielu, potwierdzających występowanie nietypowych postaci nowotworów u nastolatków i młodych dorosłych, co nasuwa konieczność prowadzenia dalszych badań i obserwacji ze szczególnym uwzględnieniem tej grupy pacjentów.

Bibliografia

1. Adam R., Karam V., Delvart V. et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *Journal of Hepatology*, 57:675–88, 2012.
2. Schütte K., Bornschein J., Malfertheiner P. Hepatocellular carcinoma-epidemiological trends and risk factors. *Dig Dis*, 27:80–92, 2009.
3. Rougemont A.L., McLin V.A., Toso C. et al. Adult hepatoblastoma: learning from children. *Journal of Hepatology*, 56:1392–403, 2012.
4. Zheng M.H., Zhang L., Gu D.N. et al. Hepatoblastoma in adult: review of the literature. *Journal of Clinical Medicine and Research*, 1:13–6, 2009.
5. Bleyer A., Barr R., Hayes-Lattin B. et al. The distinctive biology of cancer in adolescents and young adults. *Nature Reviews Cancer*, 8:288–98, 2008.
6. Prokurat A., Kluge P., Kociesza A. et al. Transitional Liver Cell Tumors (TLCT) in Older Children and Adolescents: A Novel Group of Aggressive Hepatic Tumors Expressing Beta-Catenin. *Medical and Pediatric Oncology*, 35:510–8, 2002.
7. Llovet J.M., Schwartz M., Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Seminars in Liver Disease*, 25:181–200, 2005.
8. Faraj W., Dar F., Marangoni G. et al. Liver transplantation for hepatoblastoma. *Liver Transplantation*, 14:1614–19, 2008.

