

Rak wątroby o mieszanym utkaniu, zawierający komórki raka wątrobowokomórkowego i raka z nabłonka dróg żółciowych

Oleksandr Legkiy¹, Anna Ćwierz², Joanna Wysocka³, Andrzej L. Komorowski¹

Rak wątroby o mieszanym utkaniu, zawierający komórki raka wątrobowokomórkowego i raka z nabłonka dróg żółciowych (HCC-CC), to rzadki (< 1%) nowotwór złośliwy wątroby. Ze względu na trudności w uzyskaniu rozpoznania przedoperacyjnego najczęściej jest rozpoznawany w badaniu pooperacyjnym. Postępowaniem z wyboru jest resekcja guza, dużo rzadziej przeszczep wątroby. Rokowanie w guzach HCC-CC jest lepsze niż w CC, ale gorsze niż w HCC. W pracy opisano przypadek 62-letniego mężczyzny, u którego wykonano lewostronną hemihepatektomię z powodu rozległego guza lewego płata wątroby typu HCC-CC.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2018; 3, 2: 100–102

Słowa kluczowe: HCC-CC, wątroba, hemihepatektomia

Wstęp

Jednoczesne występowanie utkania raka wątrobowokomórkowego (HCC) i raka z nabłonka dróg żółciowych (CC) w obrębie guza wątroby jest uważane za odrębną jednostkę kliniczną (cHCC-CC — *combined hepatocellular-cholangiocarcinoma*). Po raz pierwszy w literaturze światowej guz cHCC-CC został opisany w 1949 roku przez Allena i Lisa [1]. Guz cHCC-CC należy do rzadko występujących złośliwych nowotworów wątroby i stanowi mniej niż 1% wszystkich pierwotnych złośliwych nowotworów wątroby [2]. Nowotwór ten charakteryzuje się szybkim wzrostem oraz znacznym potencjałem przerzutowym. Występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet, 14:1 [3], zazwyczaj w siódmej dekadzie życia [2, 4]. Do czynników mogących wpływać na rozwój tego nowotworu zalicza się zakażenie wirusem HCV, HBV oraz marskość wątroby [3, 5, 6]. Na podstawie danych klinicznych oraz badań obrazowych rozpoznanie przedoperacyjne jest trudne [7]. Rokowanie jest zależne od stopnia zaawan-

sowania choroby i jest generalnie lepsze niż w guzach CC, ale gorsze niż w guzach HCC [2].

W niniejszej pracy opisano przypadek 62-letniego mężczyzny z guzem lewego płata wątroby o utkaniu cHCC-CC leczonego hemihepatektomią lewostronną.

Spostrzeżenie własne

62-letni mężczyzna bez wcześniejszego wywiadu chorobowego został przyjęty do Kliniki Chirurgii Onkologicznej z powodu rozpoznanego w przypadkowo wykonanym USG guza wątroby. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej stwierdzono zmianę o mieszanej echogeniczności w lewym (zgodnie z anatomią chirurgiczną) płacie wątroby, o wymiarze 77 mm × 60 mm. Zmiana obejmująca segmenty II, III, IVa i IVb została uwidoczniona w badaniu PET z SUV (*standard uptake value*) maksymalnym wynoszącym 9,8 (ryc. 1). Zarówno w badaniu KT, jak i w PET nie stwierdzono innych ognisk choroby, w szczególności zajęcia okolicznych

¹Klinika Chirurgii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

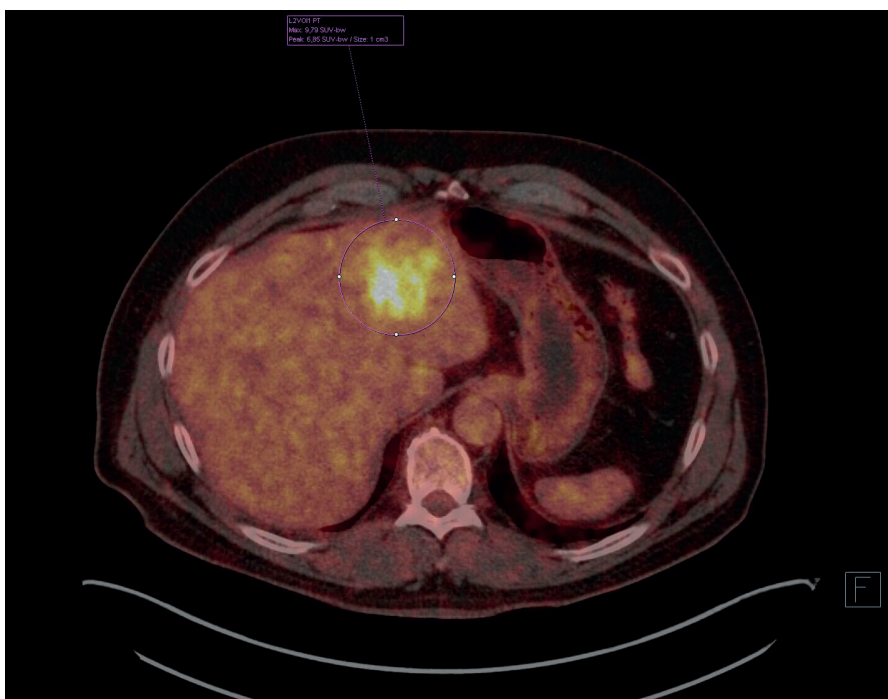
²Zakład Diagnostyki Obrazowej, Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie

³Zakład Patomorfologii Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie

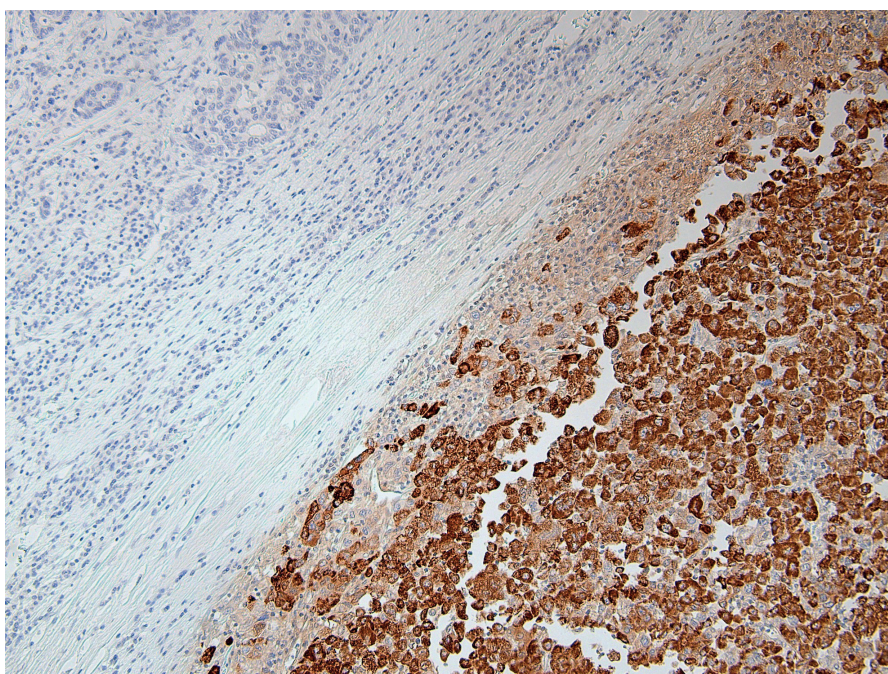
Artykuł w wersji pierwotnej:

Legkiy O, Ćwierz A, Wysocka J, Komorowski AL. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma containing the cells of hepatocellular cancer and bile duct cancer. *NOWOTWORY J Oncol* 2018; 68: 94–96.

Należy cytować wersję pierwotną.



Rycina 1. Obraz guza lewego płata wątroby w badaniu PET



Rycina 2. W prawym dolnym rogu widoczne utkanie raka wątrobowokomórkowego — reakcja immunohistochemiczna na obecność Hep-Par-1 w komórkach nowotworowych jest dodatnia; w lewym górnym rogu widoczne jest utkanie raka z dróg żółciowych — reakcja na obecność Hep-Par-1 ujemna; powiększenie $\times 100$

węzłów chłonnych. W badaniach biochemicznych stwierdzono: CA — 19,9–55,85 $\mu\text{g/ml}$, CEA — 8,46 ng/ml , AFP — 20,94 ng/ml , ALAT — 860 μl . W pozostałych badaniach (w tym HBV i HCV) nie stwierdzono odchyżeń od normy.

Chory został zakwalifikowany do zabiegu operacyjnego. Podczas zabiegu stwierdzono w lewym płacie wątroby guz obejmujący segmenty II, III, IVa i IVb. Wykonano

hemihepatektomię lewostronną z limfangiektomią więzadła wątrobowo-dwunastniczego i żyły śledzionowej. W badaniu histopatologicznym guza stwierdzono utkanie dwóch nowotworów: HCC i CC, z dominującym utkaniem histologicznym HCC (ryc. 2), oraz dwa węzły chłonne bez zmian nowotworowych. Zarówno w pierwotnym raporcie patologicznym, jak i w późniejszej ocenie mikroskopowej

opisywanych nowotworów (przeprowadzonej na potrzeby niniejszej publikacji) stopień zróżnicowania raka wątrobowokomórkowego (HCC) został określony jako 3., a raka z nabłonka przewodów żółciowych jako 2. Dodatkowo w przypadku obu utkań nowotworowych stwierdzono cechy inwazji naczyń (LVI+).

Przebieg pooperacyjny był niepowikłany. Chory został wypisany do domu w 6 dobie po zabiegu. Po 6 miesiącach od operacji stwierdzono wieloogniskowy nawrót w prawym płacie wątroby, zweryfikowany drogą przeszskórnej biopsji gruboigłowej jako CC. Chorego zdyskwalifikowano od dalszego leczenia operacyjnego i zakwalifikowano do chemioterapii gemcytabiną i cisplatyną. Leczenie chemiczne przerwano ze względu na zawał mięśnia sercowego wymagający zabiegu angioplastyki. Osiem miesięcy od operacji chory żyje z objawami choroby.

Omówienie

Obecność nowotworu zawierającego komponentę utkania raka wątrobowokomórkowego i raka z nabłonka dróg żółciowych (cHCC-CC) w obrębie wątroby należy do rzadkości i stanowi < 1% wszystkich nowotworów pierwotnych wątroby [2]. Występuje częściej u rasy białej, mężczyzn oraz osób po 65 roku życia. Czynniki patogenetyczne wpływające na rozwój nowotworu nie zostały do końca poznane. W literaturze wymienia się zakażenie wirusami hepatotropowymi (zakażenia wirusem HCV u 10–12% [5, 8], a wirusem HBV u 54% chorych [5]) i marskość wątroby, występującą u 54% [5], jako czynniki predystynujące do rozwoju cHCC-CC.

Na podstawie analizy danych bazy SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results) obejmującej 52 825 chorych na pierwotne nowotwory wątroby, w tym 465 na cHCC-CC, stwierdzono w obrębie tej grupy chorych gorsze rokowanie u osób rasy czarnej, ze znacznym zaawansowaniem choroby oraz z obecnością guzów wielkości od 5 cm do 10 cm średnicy. Korzystnymi czynnikami wpływającymi na poprawę rokowania w analizie wieloczynnikowej było rozpoznanie choroby po 1995 roku i rozległe leczenie chirurgiczne (wycięcie guza lub przeszczepienie wątroby) [2]. W opracowaniu Chana i wsp. do niekorzystnych czynników prognostycznych u chorych na cHCC-CC zaliczono: obecność licznych guzów, przerzuty do węzłów chłonnych oraz naciek żyły wrotnej lub żyły wątrobowej [8].

W porównaniu z innymi pierwotnymi nowotworami wątroby cHCC-CC cechuje się średnim rokowaniem. Całkowite przeżycie 5-letnie u chorych z tą odmianą raka wątroby wynosi około 10,5%, podczas gdy u chorych na CC wynosi 5,7%, a chorych na HCC — 21% [2]. Radykalne wycięcie guza o utkaniu cHCC-CC pozwala na uzyskanie 5-letnich przeżyć całkowitych na poziomie 28% [2], czyli istotnie gorszych niż w wypadku resekcji guza o utkaniu jedynie HCC, gdzie 5-letnie przeżycia całkowite wynoszą 42,3% [9]. Całkowite

przeżycia 5-letnie po przeszczepieniu wątroby pozwalają z kolei na uzyskanie 41,1% przeżyć dla cHCC-CC, podczas gdy dla nowotworów CC 3-letnie przeżycie osiąga jedynie 14,8% chorych [10]. Wyniki stosowania miejscowych technik ablacyjnych w leczeniu cHCC-CC są złe [2].

Korzyści ze stosowania chemioterapii w leczeniu guzów cHCC-CC nie zostały w pełni poznane. W piśmiennictwie opisywane są pojedyncze przypadki stosowania chemioterapii (gemcytabiną i cisplatyną) w stadium rozsiewu nowotworowego [11]. Stosowanie innych technik, takich jak radioterapii i przeszskórnego wstrzyknięcia etanolu, nie przyniosło zachęcających rezultatów [12].

W ramach badań kontrolnych po operacji stosuje się okresową ocenę USG, KT oraz oznaczenie poziomu AFP i CA19-9 w surowicy krwi [12].

Chorzy na pierwotne guzy wątroby typu cHCC-CC cechują się średnim rokowaniem w stosunku do innych pierwotnych nowotworów wątroby. Leczeniem z wyboru jest rozległa resekcja lub — znacznie rzadziej — przeszczepienie wątroby.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

dr n. med. Oleksandr Legkiy

Klinika Chirurgii Onkologicznej
Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Garncarska 11, 31–115 Kraków
e-mail. oleksandr.legkiy@gmail.com

Otrzymano: 3 kwietnia 2018 r.

Przyjęto do druku: 5 czerwca 2018 r.

Piśmiennictwo

1. Allen RA, Lisa JR. Combined liver cell and bile duct carcinoma. *Am J Pathol* 1949; 25: 647–655.
2. Garancini M, Goffredo P, Pagni F i wsp. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: a population-level analysis of an uncommon primary liver tumor. *Liver Transpl* 2014; 20: 952–959.
3. Maximin S, Ganeshan DM, Shanbhogue AK i wsp. Current update on combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *Eur J Radiol Open* 2014; 1: 40–48.
4. Yeh M. Pathology of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1485–1492.
5. Koh KC, Lee H, Choi MS i wsp. Clinicopathologic features and prognosis of combined hepatocellular cholangiocarcinoma. *Am J Surg* 2005; 189: 120–125.
6. Watanabe T, Sakata J, Ishikawa T i wsp. Synchronous development of HCC and CCC in the same subsegment of the liver in a patient with type C liver cirrhosis. *World J Hepatol* 2009; 1: 103–109.
7. Kassahun W, Haus J. Management of combined hepatocellular and cholangiocarcinoma. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1271–1278.
8. Chan AC, Lo CM, Ng IO i wsp. Liver transplantation for combined hepatocellular cholangiocarcinoma. *Asian J Surg* 2007; 30: 143–146.
9. Grąt M, Hołówko W, Grzegorzczak K i wsp. Long-term results of liver resection in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma. *Pol Przegl Chir* 2011; 83: 319–324.
10. Patkowski W, Stankiewicz R, Grąt M i wsp. Poor outcomes after liver transplantation in patients with incidental cholangiocarcinoma irrespective of tumor localization. *Transplant Proc* 2014; 46: 2774–2776.
11. Chi M, Mikhitarian K, Shi C i wsp. Management of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: a case report and literature review. *Gastrointest Cancer Res* 2012; 5: 199–202.
12. O'Connor K, Walsh JC, Schaeffer DF. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma (cHCC-CC): a distinct entity. *Ann Hepatol* 2014; 13: 317–322.