

Výskyt dvoch histopatologicky odlišných malígnych nádorov

Occurrence of two histopathologically different malignancies

Tokarcík J.¹, Slížová D.², Andrašina I.³, Šafčák D.³, Rudnay M.⁴, Demková K.¹

¹ IV. interná klinika LF UPJŠ a UN L. Pasteura v Košiciach

² Ústav anatómie, LF UK v Hradci Králové

³ Klinika rádioterapie a onkológie, VOÚ v Košiciach

⁴ Oddelenie rádiodiagnostiky a zobrazovacích metód, UN L. Pasteura a LF UPJŠ v Košiciach

Súhrn

Východiská: Synchronne primárne malignity sú definované ako dve alebo viac malignít bez zistenia podriadeného vzťahu v rôznych orgánoch pacienta. Správy týkajúce sa pacientov s primárnymi malignitami s hepatocelulárnym karcinómom sú zriedkavé. **Prípad:** Popíšeme priebeh ochorenia u 71-ročného pacienta so synchronným výskytom dvoch histopatologicky odlišných malígnych nádorov. **Záver:** Dôsledným skríningom je možné zachytiť jednotlivé nádory včas. Porozumenie klinicko-patologickým vlastnostiam a prognostickým faktorom u synchronných malignít je dôležité pre uľahčenie liečby.

Kľúčové slová

hepatocelulárny karcinóm – synchronne malignity – karcinóm prostaty – sorafenib

Summary

Background: Synchronous primary malignancies are defined as two or more malignancies without finding a subordinate relationship in different organs of the patient. Reports of patients with primary malignancies with hepatocellular carcinoma are rare. **Case:** We describe the course of the disease in a 71-year-old patient with a synchronous occurrence of two histopathologically different malignancies. **Conclusion:** Consistent screening can detect individual tumors early. Understanding the clinicopathological properties and prognostic factors in synchronous malignancies is important to facilitate the treatment.

Key words

hepatocellular carcinoma – synchronous malignancies – prostatic carcinoma – sorafenib

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Ján Tokarcík
IV. interná klinika LF UPJŠ
a UN L. Pasteura v Košiciach
Rastislavova 43
040 01 Košice
Slovenská republika

Obdržané/Submitted: 26. 7. 2020

Prijaté/Accepted: 23. 11. 2020

doi: 10.48095/ccko2021147

Úvod

Synchrónne primárne malignity u jedného pacienta prvýkrát popísal Billroth v roku 1879 [1]. Predpokladal, že pre viacpočetné primárne malignity musí mať každý nádor iný histologický vzhľad, musí sa objaviť na inom mieste a musí si vytvárať vlastné metastázy. Warren a Gates v roku 1932 tieto kritériá upravili [2].

V úvode príspevku priblížime výskyt, rizikové faktory, diagnostické metódy hepatocelulárneho karcinómu a karcinómu prostaty.

Hepatocelulárny karcinóm

Hepatocelulárny karcinóm (hepatocellular carcinoma – HCC) je celosvetovo 6. najčastejším ochorením a 4. najčastejšou príčinou mortality spomedzi onkologických ochorení [3]. V 90. rokoch 20. storočia malo HCC menej ako 1 % pacientov so synchrónnou malignitou, dlhšie celkové prežívanie onkologických pacientov však významne zvýšilo riziko synchrónnych malignít.

HCC je jednou z najbežnejších malignít celosvetovo a jeho incidencia stúpa v spojení s chronickým ochorením pečene [4]. Predstavuje 75–85 % všetkých primárnych malígnych nádorov pečene. Zvyšných 15–25 % primárnych nádorov pečene tvorí cholangiocelulárny karcinóm, zmiešaný hepatocholangiocelulárny karcinóm a u detí hepatoblastóm.

Výskyt HCC sa geograficky líši a väčšina prípadov HCC sa vyskytuje v menej rozvinutých regiónoch východnej a juhovýchodnej Ázie a v štátoch západnej a centrálnej Afriky [3,6,7].

Hlavnými rizikovými faktormi sú chronické ochorenia pečene, cirhóza spôsobená vírusom hepatitídy B, vírusom hepatitídy C, alkoholová choroba pečene, nealkoholová tuková choroba pečene, nealkoholová steatohepatitída, deficit alfa-1-antitrypsínu, niektoré kožné porfýrie, aflatoxín a diabetes mellitus. Medzi ďalšie faktory patria životné prostredie, životný štýl a stravovacie návyky.

Včasnú diagnózu je možné v súčasnosti stanoviť u 30–60 % pacientov pri možnostiach aktívnej surveillancie s následnou možnosťou použitia kuratívnych liečebných metód. Pri manifestácii symptómov je už väčšina nálezov radikálne chirurgicky neriešiteľných.

Diagnostika HCC je založená na histologickom vyšetrení alebo na výsledkoch neinvazívnych zobrazovacích metód. Zobrazovacie metódy zohrávajú v diagnostike významnú úlohu. Využíva sa ultrazvuk, CT a MR, eventuálne PET, pričom najvýznamnejšia je predovšetkým dynamika sytenia nádorových ložísk. Typický obraz hypervaskularizovaných ložísk s rýchlym vysycovaním v artériovej fáze a skorým odsycovaním v portovenóznej fáze má takú vysokú špecifitu, že u rizikových pacientov (napr. cirhotikov) je možné diagnózu HCC stanoviť na základne rádiologického obrazu, bez nutnosti histologickej verifikácie [8]. Možnosti liečby do značnej miery závisia od štádia HCC a výkonnostného stavu pacienta. V súčasnosti sa používa klasifikácia Barcelonskej kliniky pre liečbu rakoviny pečene (BCLC), ktorá rozdeľuje pacientov s HCC do 5 štádií (0, A, B, C a D) a podľa toho určuje liečbu a prognózu ochorenia. Resekcia, transplantácia a ablačné techniky sú považované za potenciálne kurabilné metódy.

Liečbou prvej voľby u pacientov s HCC v stredne pokročilom štádiu ochorenia je transartériová chemoembolizácia. U pacientov, ktorí majú v čase diagnózy multifokálne postihnutie, extrahepatálne šírenie a/alebo pokročilú cirhózu a nie je u nich možné použiť resekčné, ablačné ani embolizačné techniky, je indikovaná systémová liečba pokročilého HCC [9].

V systémovej liečbe pokročilého HCC vo fáze III klinického skúšania preukázal zvrat sorafenib. Je to multikinázový inhibítor, ktorý inhibuje viaceré signálne dráhy v tumorigenéze HCC. Patria medzi nich receptory pre vaskulárny endotelový rastový faktor a doštičkový rastový faktor, ktoré sa podieľajú na angiogenéze HCC. Súčasne inhibuje proliferáciu nádorovej bunky potlačením aktivity Raf kinázy. Sorafenib u pacientov s pokročilým HCC spôsobí pokles α -fetoproteínu (AFP) a pomeru neutrofilov a lymfocytov.

Skorý pokles AFP je možným prediktorom dobrej liečebnej odpovede. Na druhej strane pacienti s včasnou kožnou toxicitou, gastrointestinálnou toxicitou ako aj artériovou hypertenziou majú negatívne prognostické faktory [9,10].

V ďalšej časti rozoberieme karcinóm prostaty.

Karcinóm prostaty

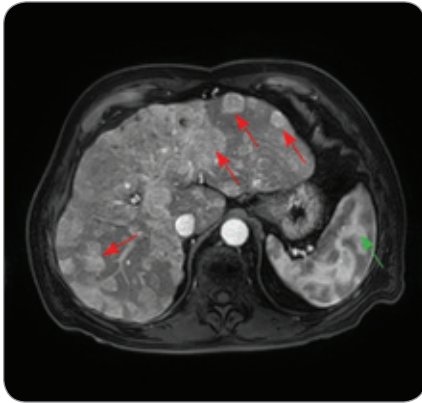
Karcinóm prostaty (KP) tvorí okolo 11 % všetkých nádorových ochorení u mužov v Európe a je príčinou 9 % úmrtí na zhubné nádory u mužov v Európskej únii [5]. Medzi krajiny s vysokým rizikom vzniku KP patria: USA, Kanada, Švédsko, Austrália a Francúzsko [11]. V USA je KP najčastejším malígnym ochorením postihujúcim dospelú mužskú populáciu a je treťou najčastejšou príčinou úmrtí na rakovinu u mužov [12].

K hlavným diagnostickým metódam patria: digitálne rektálne vyšetrenie, stanovenie sérovej hladiny prostatického špecifického antigénu (PSA) a transrektálna ultrasonografia prostaty. Diagnóza musí byť potvrdená histologickým vyšetrením – dôkazom prítomnosti karcinómu v biopтической vzorke alebo v operačnom resekáte. Radikálna prostatektómia (odstránenie prostaty ako aj oboch semenných mechúrikov) alebo externá aktinoterapia umožňujú úplné vyliečenie u jedincov s iniciálnym KP.

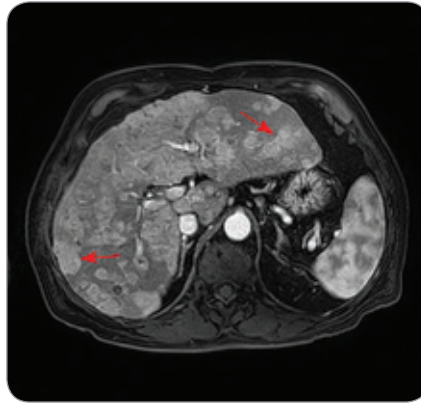
Boli identifikované niektoré faktory, ktoré ovplyvňujú riziko vzniku a progresie klinického KP. Hlavným rizikovým faktorom je vek. Ďalším významným rizikovým faktorom je dedičnosť. Rizikové faktory možno rozdeliť na tzv. neovplyvniteľné (vyšší vek, genetické faktory, etnické a geografické vplyvy) a na tzv. ovplyvniteľné (hormonálne faktory, výživa, hmotnosť, fyzická aktivita, fajčenie, infekcie močového traktu, vonkajšie faktory, sexuálna aktivita, vazektómia a pod.) [12–14].

Opis vlastného prípadu

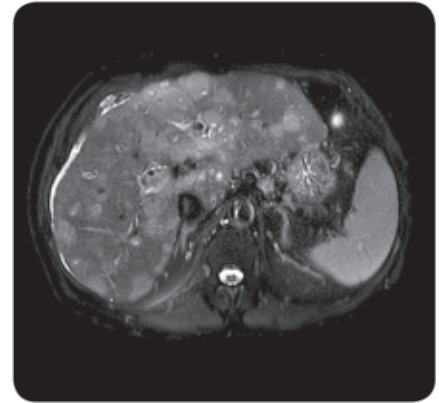
Pacient bol odoslaný spádovým urológom na urologické oddelenie pre suspektný neoproses a eleváciu sérového PSA 24,01 $\mu\text{g/l}$ na plánovanú transrektálnu biopsiu prostaty. Pacient mal dlhodobé problémy a uviedol, že za posledný rok schudol 10 kg. Dlhodobu sa lieči na artériovú hypertenziu, má ischemickú chorobu srdca s permanentnou fibriláciou predsiení a užíva lieky na diabetes mellitus. V anamnéze uviedol, že v minulosti konzumoval alkohol a fajčil. Transrektálnou biopsiou prostaty



Obr. 1a. MR nálež u pacienta pred zahájením liečby – postkontrastná T1w sekvencia v artériovej fáze. Pozorujeme typický obraz multifokálneho postihnutia hepatocelulárnym karcinómom (červené šípky). Významným je predovšetkým obraz výrazného vysycovania ložísk – ložíská sú hyperintenzívne, intenzita signálu je porovnateľná s červenou pulpou sleziny (zelená šípka).



Obr. 1b. MR nálež u pacienta pred zahájením liečby – postkontrastná T1w sekvencia v artériovej fáze. Pozorujeme typický obraz multifokálneho postihnutia hepatocelulárnym karcinómom (červené šípky). Významným je predovšetkým obraz výrazného vysycovania ložísk – ložíská sú hyperintenzívne, intenzita signálu je porovnateľná s červenou pulpou sleziny.



Obr. 2. MR nálež u pacienta pred zahájením liečby – T2w sekvencia s potlačením signálu tuku. Mierne hyperintenzívne ložíská hepatocelulárneho karcinómu sa zvyrazňujú oproti normálnemu parenchýmu pečene.

bolo odobratých 5 + 5 vzoriek s histopatologickým záverom acinárny adenokarcinóm prostaty, Gleasonovo skóre 7 (4 + 3). Na základe histopatologického nálezu a laboratórnych vyšetrení urológ stanovil diagnózu karcinóm prostaty T3N1M0, PSA 24 µg/l, 7/4+3/, high risk a indikoval liečbu syntetickým blokátorom hormónov – degarelixom. V rámci onkologického skríningu bolo doplnené CT brucha a magnetická rezonancia, kde bola zistená cirhóza pečene s hepatosplenomegáliou a s nepriamymi známkami portálnej hypertenzie. Najväčšie lézie boli v segmentoch S7 a S8 pravého laloka pečene a spĺňali kritériá multifokálneho HCC. V ostatných segmentoch sa nachádzali izolované ložiskové lézie do veľkosti až 5 cm. Laboratórne hodnoty ukázali zvýšené hodnoty pečeneových testov: sérová aspartátaminotransferáza (S-AST) 21,38 µkat/l, sérová alanínaminotransferáza (S-ALT) 8,31 µkat/l, sérová gama-glutamyltransferáza (S-GMT) 15,52 µkat/l, sérová alkalická fosfatáza (S-ALP) 4,44 µkat/l a sérový alfa-fetoproteín (S-AFP) 732,94 µg/l. Ďalej preukázali normálne hodnoty sérového karcinoembryonálneho antigénu (S-CEA) 1,68 µg/l a sérového karbohydrátového antigénu (S-CA19-9) 24,57 kIU/l. Pacient nemal v anamnéze

infekčnú hepatitídu. Fyzikálnym vyšetrením bola zistená hepatomegália. Na základe laboratórnych výsledkov a zobrazovacích metód bola stanovená diagnóza multifokálny hepatocelulárny karcinóm v teréne cirhózy pečene, BCLC C s vysokou hodnotou AFP a cirhóza pečene – Child Pugh A.

V mesiaci február 2018 bol pacient predstavený na onkologickom seminári za prítomnosti chirurga, hepatológa, onkologa, rádiológa, kde bolo rozhodnuté, že vzhľadom na celkový klinický stav a pokročilé ochorenie neboli indikované kuratívne metódy, ale bola indikovaná systémová liečba pomocou sorafenibu.

V mesiaci marec 2018 pacient začal perorálnu liečbu sorafenibom v dávke 800 mg/deň a bol poučený o možných vedľajších účinkoch. Po mesiaci užívania došlo v kontrolných odberoch k poklesu hodnôt S-AFP na 52,82 µg/l, S-GMT na 1,28 µkat/l, S-ALT na 1,72 µkat/l a S-AST na 1,01 µkat/l.

Po 3 mesiacoch bola realizovaná magnetická rezonancia, kde bol zaznamenaný zlepšený nálež. Najrozsiahlejší patologický nálež pretrvával v segmente S8 (≤ 10 cm, pred liečbou 14 cm), v segmente S7 ≤ 2,75 cm (predtým 4,1 cm). V mieste ostatných popisovaných lézií došlo k zmenšeniu viacerých lézií

v oboch lalokoch pečene. Následne sa pokračovalo v liečbe sorafenibom v redukovanej dávke 200–600 mg (v závislosti od intenzity vedľajších účinkov – kožné zmeny).

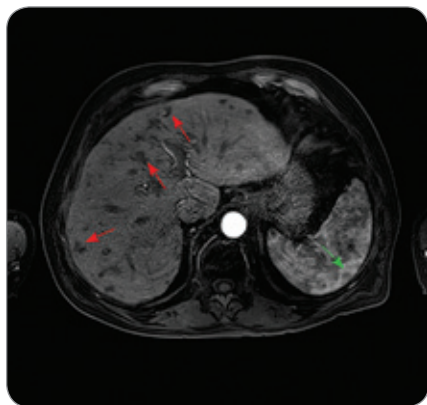
V mesiaci september 2018 bola realizovaná MR, kde bol popísaný stabilizovaný nálež v oboch lalokoch pečene. Pretrvával multifokálny ložiskový proces, v porovnaní s predchádzajúcim vyšetrením pomerne stacionárny nálež, ložiskové lézie boli bez progresie a ojedinelé lézie boli minimálne zmenšené.

Snímky z MR pred zahájením liečby a po liečbe sú na obr. 1–4.

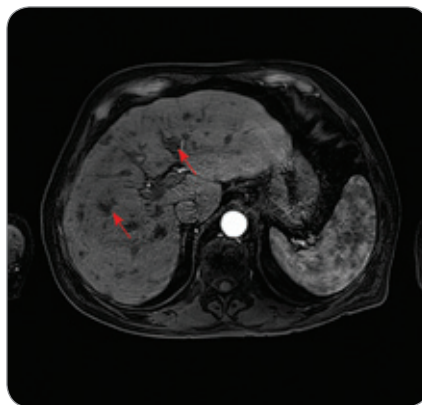
Diskusia

Podľa Medzinárodnej asociácie registrov rakoviny a Medzinárodnej agentúry pre výskum rakoviny (IACR/IARC) synchronne malignity sú definované ako nádory diagnostikované do 2–6 mesiacov od počiatočnej diagnózy primárneho nádoru a vyskytujú sa u 0,002–1,96 % pacientov s rakovinou [15,16]. Táto frekvencia sa zvyšuje aj napriek všeobecnému poklesu mortality na rakovinu od roku 1991 z dôvodu dlhšieho prežívania pacientov v dôsledku riadneho skríningu, skoršej diagnostiky, zlepšenia liečby a sledovania pacientov [17]. Správa synchronných druhov rakoviny je náročná [18].

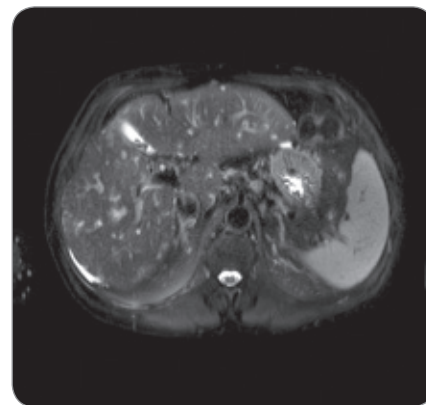
Na vzniku viacerých primárnych malignít sa podieľajú predovšetkým genetické



Obr. 3a. MR nález u pacienta po liečbe - postkontrastná T1w sekvencia v artériovej fáze. Viditeľná je výrazná veľkostná regresia jednotlivých ložísk (červené šípky). Zároveň je možné vidieť zmenu charakteru postkontrastného sytenia – ložiská sú hypointenzívne, bez obrazu vysycovania v artériovej fáze – intenzita signálu je nižšia v porovnaní s červenou pulpou sleziny (zelená šípka).



Obr. 3b. MR nález u pacienta po liečbe - postkontrastná T1w sekvencia v artériovej fáze. Viditeľná je výrazná veľkostná regresia jednotlivých ložísk (červené šípky). Zároveň je možné vidieť zmenu charakteru postkontrastného sytenia – ložiská sú hypointenzívne, bez obrazu vysycovania v artériovej fáze – intenzita signálu je nižšia v porovnaní s červenou pulpou sleziny.



Obr. 4. MR nález u pacienta po liečbe – T2w sekvencia s potlačením signálu tuku. Ložiská hepatocelulárneho karcinómu sa rovnako zvyrazňujú oproti normálnemu parenchýmu pečene, veľkostná regresia je dobre viditeľná.

faktory (rodinné rakovinové syndrómy a iné faktory genetickej susceptibility), životný štýl (konzumácia tabaku a alkoholu), expozícia škodlivinám v životnom prostredí a vrodené a získané syndrómy imunodeficiencie [19].

Záver

HCC a KP predstavujú reálny medicínsky problém. V poslednom desaťročí výskum rakoviny rýchlo pokročil a dosiahol sa veľký pokrok v hľadaní nových liečebných postupov.

Na dosiahnutie optimálnych výsledkov je však potrebná správna indikácia pacientov podľa rozsahu ochorenia a typu nádoru, výkonnostného stavu, ale aj podľa stupňa funkčného ochorenia pečene. Získané anamnestické informácie u pacientov so synchronnými malignitami sú dôležité, pretože môžu objasniť etiologické faktory a môžu overiť potrebu skríningu súvisiacich malignít.

V rámci multidisciplinárneho prístupu sa vyzdvihuje hodnota cielej liečebnej terapie synchronných malignít.

Pacient je naďalej v sledovaní hepatológa, onkológa a urológa. Zlepšil sa mu výkonnostný stav. Pretrvávajú normálne

laboratórne hodnoty S-AFP, S-PSA a pečňových testov.

Literatúra

1. Billroth T. Klinik Chirurgische Wien. Erfahrungen auf dem Gebiet der Practischen Chirurgie. Hirschwald Berlin: 1879. Nebst einem Gesamt-Bericht über die chirurgischen Kliniken in Zürich und Wien während der Jahre 1860–1876. [online]. Erreichbar aus: <https://www.zvab.com/Chirurgische-Klinik-Wien-1871-1876-Nebst-Gesamt-Bericht/21658616078/bd>.
2. Hu NC, Hsieh SC, Chen TJ et al. Multiple primary malignancies including colon, stomach, lung, breast, and liver cancer: a case report and literature review. *Chin Med J* 2009; 122: 3091–3093.
3. Bray F, Ferlay JM, Soerjomataram I. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
4. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53(2): 1020–1022. doi: 10.1002/hep.24199.
5. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005; 16(3): 481–488. doi: 10.1093/annonc/mdi098.
6. Nordenstedt H, White DL, El-Serag HB. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2010; 42 (Suppl 3): S206–S214. doi: 10.1016/S1590-8658(10)60507-5.
7. Schlabe S, Rockstroh JK. Advances in the treatment of HIV/HCV coinfection in adults. *Expert Opin Pharmacother* 2018; 19(1): 49–64. doi: 10.1080/14656566.2017.1419185.
8. Ayuso C, Rimola J, Vilana R et al. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma (HCC): current guidelines. *Eur J Radiol* 2018; 101: 72–81. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.01.025.
9. Pritžová E, Hrňáč M. Pokračujúca liečba hepatocelulárneho karcinómu sorafenibom po rádiologickej pro-

gresii ochorenia – kazuistika. [online]. Dostupné z: <https://www.solen.sk/storage/file/article/b057ae29a-b530e71d4f4b6c214cfb01b.pdf>.

10. Otsuka T, Eguchi Y, Kawazoe S et al. Skin toxicities and survival in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *Hepatol Res* 2012; 42: 879–886. doi: 10.1111/j.1872-034X.2012.00991.x.
11. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2008. *Ca Cancer J Clin* 2008; 58(2): 71–96. doi: 10.3322/CA.2007.0010.
12. Steinberg G, Carter B, Beaty T et al. Family history and the risk of prostate cancer. [online]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/pros.2990170409>.
13. Carter B, Beaty T, Steinberg G et al. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89(8): 3367–3371. doi: 10.1073/pnas.89.8.3367.
14. Gronberg D, Damber L, Damber J. Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study. *Cancer* 1996; 77(1): 138–143. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960101)77:1<138::AID-CNCR23>3.0.CO;2-5.
15. Irimie AP, Achimas-Cadariu P, Burz C et al. Multiple primary malignancies - epidemiological analysis at a single tertiary institution. *J Gastrointest Liver Dis* 2010; 19(1): 69–73.
16. Lin AY, Lu T, Gomez SL. Synchronous cancers: an analysis of SEER registry from 1973 to 2003. [online]. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.e12018.
17. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2018. [online]. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2018/cancer-facts-and-figures-2018.pdf>.
18. Vogt A, Schmid S, Heinimann K et al. Multiple primary tumours: challenges and approaches, a review. [online]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2059702920324510>.
19. American Cancer Society. Fakty o rakovine a čísla 2009. [online]. Dostupné z: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2009.html>.