

Omówiono przypadek 64-letniego mężczyzny, u którego rozpoznano mnogie przerzuty do kości. Ze względu na podwyższone stężenie PSA wykonano oligobiopsję gruczołu krokowego i stwierdzono izolowane ognisko raka o dużym stopniu dojrzałości (G1). U chorego rozpoczęto leczenie flutamidem i gosereliną. Stwierdzono progresję zmian przerzutowych, dlatego też wykonano biopsję chirurgiczną mostka i na tej podstawie rozpoznano uogólnionego raka wątrobowokomórkowego. Stężenie AFP w surowicy było w granicach normy. Tomografia komputerowa ujawniła niejednorodną wątrobę bez zmian ogniskowych. Rozpoznanie pierwotnego raka wątroby potwierdzono biopsją aspiracyjną cienkoigłową wątroby. U chorego zastosowano paliatywną chemioterapię, która okazała się nieskuteczna.

**Słowa kluczowe:** rak gruczołu krokowego, przerzuty do kości, rak wątrobowokomórkowy.

## Współistnienie raka gruczołu krokowego i rozsianego raka wątrobowokomórkowego – opis przypadku

*Coexistence of prostate cancer and disseminated hepatocellular carcinoma – a case report*

Katarzyna Szydłowska-Pazera, Piotr Potemski, Dorota Tomczyk, Robert Kubiak, Tomasz Jaworski, Anna Płużańska

Klinika Chemioterapii Nowotworów, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

### Wprowadzenie

Rak gruczołu krokowego jest trzecim pod względem częstości występowania nowotworem złośliwym u mężczyzn w Polsce [1]. Szczyt zachorowań przypada pomiędzy 65. a 75. rokiem życia [2]. W początkowej fazie choroby, gdy nowotwór ograniczony jest wyłącznie do stercza, zwykle objawy nie występują. Niekiedy pierwszym symptomem są bóle kostne, będące sygnałem rozsiewu. Przerzuty raka gruczołu krokowego do kości mają z reguły charakter osteoblastyczny i występują zwykle w kręgosłupie, żebrach, kościach miednicy i czaszki oraz w nasadach kości długich [3]. Początkowa diagnostyka raka stercza polega na wykonaniu badania *per rectum* oraz oznaczeniu stężenia PSA (ang. *prostate-specific antigen*) w surowicy. Podstawą rozpoznania jest wynik badania cytologicznego lub histopatologicznego. Rozsiew do kości stwierdzany jest zwykle na podstawie badania scyntygraficznego. Oprócz kości, przerzuty krwiopochodne raka gruczołu krokowego obserwowane są także w płucach, wątrobie i mózgu, jednak dotyczy to nielicznych chorych.

Rak wątrobowokomórkowy (ang. *hepatocellular carcinoma*; HCC), pomimo że należy do nowotworów złośliwych o stosunkowo małej częstości występowania w Polsce, jest najczęstszym pierwotnym nowotworem złośliwym wątroby [3]. Większość przypadków rozwija się na podłożu marskości wątroby, najczęściej związanej z przewlekłym zapaleniem wirusowym typu B, rzadziej typu C. Podstawowe badania diagnostyczne to ultrasonografia i tomografia komputerowa jamy brzusznej oraz oznaczenie stężenia AFP (alfafetoproteiny) w surowicy krwi [4]. Przerzuty HCC występują najczęściej w płucach, regionalnych węzłach chłonnych, nerkach, szpiku kostnym i nadnerczach [5]. Przerzuty HCC do kości występują u ok. 7 proc. chorych i mają charakter osteolityczny. Często przebiegają ze znaczną ekspansją i destrukcją otaczających tkanek miękkich oraz dużą masą guza. Dotyczą zwykle żeber, kręgosłupa, kości miednicy i kości długich [6].

### Opis przypadku

Mężczyzna, 64 lata, został przyjęty w lipcu 2005 r. do Kliniki Chemioterapii Nowotworów UM w Łodzi z powodu guza okolicy rękojęści mostka.

Dotychczas chorował na cukrzycę typu 2. W marcu 2005 r. pojawiły się bóle kostne i z tego powodu chory zgłosił się do lekarza. Wykonane badania laboratoryjne ujawniły podwyższone stężenie PSA w surowicy, wynoszące 34,4 ng/mL. W kwietniu 2005 r. wykonano oligobiopsję gruczołu krokowego i postawiono rozpoznanie raka (badanie histopatologiczne: izolowane mikroognisko

A case of a 64-year old male with multiple bone metastases is presented. Because of elevated serum PSA level an oligobiopsy of the prostate was performed and a single focus of grade 1 prostatic cancer was found. The patient was treated with flutamide and gosereline. However, as the bone metastases progressed a surgical biopsy of the sternum was performed and a diagnosis of disseminated hepatocellular carcinoma was established. AFP serum level was normal. CT scan revealed a heterogeneous liver without focal lesions. A fine needle biopsy of the liver confirmed the diagnosis. The patient was treated ineffectively with palliative chemotherapy.

**Key words:** prostate cancer, bone metastases, hepatocellular carcinoma.

raka (G1) w oligobiopsji z części dolnej prawego płata). Scyntygrafia kośćca wykazała obecność licznych zmian przerzutowych w żebrach oraz w kości kulszowej po stronie prawej. Na tej podstawie rozpoczęto hormonoterapię antyandrogenem (flutamid) z analogiem LHRH (ang. *luteinizing hormone releasing hormone*) (goserelina) oraz dodatkowo zastosowano doustny bisfosonian (klo-dronian). Również w kwietniu 2005 r. chory zgłosił się do Poradni Chirurgicznej Regionalnego Ośrodka Onkologicznego Szpitala im. M. Kopernika w Łodzi z powodu guza okolicy mostka, który nie sprawiał dolegliwości bólowych, był jednak uciążliwy ze względu na wielkość. Według relacji pacjenta powiększał się stopniowo w ciągu ostatnich 3 mies. Wykonano biopsję aspiracyjną cienkoigłową guza otrzymując wynik: *cellulae neoplasticarum malignarum probabilliter carcinomatosae*. Konieczna była weryfikacja histopatologiczna zmiany (ryc. 1). W wykonanej w maju 2005 r. tomografii komputerowej uwidocznił guz rękojeści mostka o wymiarach 42,7x38,1 mm, z rozległą destrukcją kostną i naciekaniem tkanek miękkich przedniej ściany klatki piersiowej, przechodzący na tkanki miękkie szyi (ryc. 2). Pobrano wycinek z guza uzyskując wynik: *carcinoma metastaticum*; obraz morfologiczny sugeruje *carcinoma hepatocellulare*; również dodatni ziarnisty odczyn z przeciwciałem (Hepatocyte, Dako) wskazuje na taki punkt wyjścia nowotworu (ryc. 3.). W połowie czerwca 2005 r. pacjent rozpoczął paliatywną radioterapię i otrzymał dawkę 30,0 Gy/guz w 10 frakcjach po 3,0 Gy/guz (gamma <sup>60</sup>Co) na mostek.

Stan chorego przy przyjęciu do Kliniki Chemioterapii UM był dość dobry (PS 1, ang. performance status). Skarżył się jedynie na nieznaczne bóle kostne. W badaniu przedmiotowym stwierdzono na mostku twardy, nieruchomy guz o średnicy ok. 5 cm. Poza tym nie było odchyień od normy.

Wyniki badań laboratoryjnych były następujące: hemoglobina – 12,4 g/dL, erytrocyty – 3,92 M/μL, leukocyty – 6,00 K/μL, płytki – 174 K/μL, rozmaz leukocytów prawidłowy, OB po godzinie 59 mm, kreatynina – 1,2 mg/dL, kwas moczowy – 3,3 mg/dL, mocznik – 34,0 mg/dL, bilirubina całkowita – 0,8 mg/dL, białko całkowite – 7,3 g/dL, glukoza – 257 mg/dL, żelazo – 113 μg/dL, AST – 66,0 U/L, ALT – 115 U/L, GGTP – 1517 U/L, LDH – 268 U/L, sód – 142 mEq/L, chlorki – 106 mEq/L, potas – 4,4 mEq/L, PSA – 0,12 ng/mL, AFP – 1,77 U/mL, CEA – 2,30 ng/mL, koagulologia w normie, badanie ogólne moczu w normie.

W wykonanym podczas przyjęcia badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej uwidocznił wątrobę niejednorodną w zakresie prawego płata, jednak bez wyraźnych zmian ogniskowych.

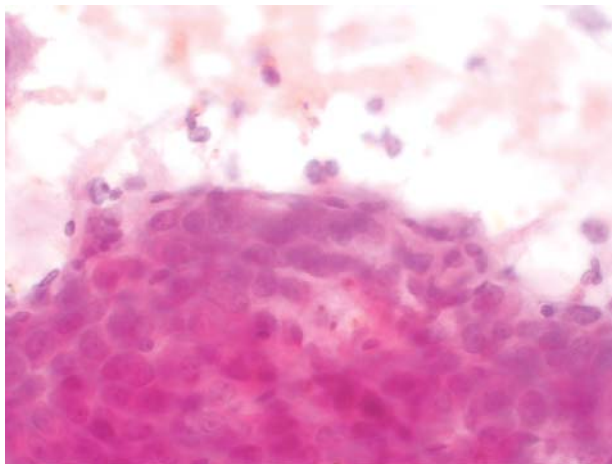
Pod kontrolą ultrasonografii wykonano biopsję aspiracyjną cienkoigłową zmienionego prawego płata wątroby. Ponieważ nie wyodrębniły się zmiany ogniskowe, odstąpiono od biopsji gruboigłowej. Wynik biopsji: *cellulae carcinomatosae*, w rozważaniach różnicowych w pierwszej kolejności należy brać pod uwagę *carcinoma hepatocellulare* (ryc. 4.).

Wykonano tomografię komputerową jamy brzusznej, w której stwierdzono: wątroba niejednorodna, o nierównych zarysach zewnętrznych (rozłana przebudowa miąższowa – *cirrhosis?*). W dolnej bocznej okolicy prawego płata niejednorodne ognisko o nieznacznie obniżonej gęstości, o wymiarach 2,5x2 cm. Poza tym obecnych kilka drobnych, śladowo hipodensyjnych ognisk w prawym płacie, o średnicy do 1 cm. W rzucie lewego nadnercza hiperdensyjna, wzmacniająca się kontrastowo zmiana o średnicy 2 cm. Prostate niepowiększona, bez objawów naciekania okolicznych tkanek. Obecne przerzuty w kośćcu miednicy i kręgosłupa (ryc. 5.).

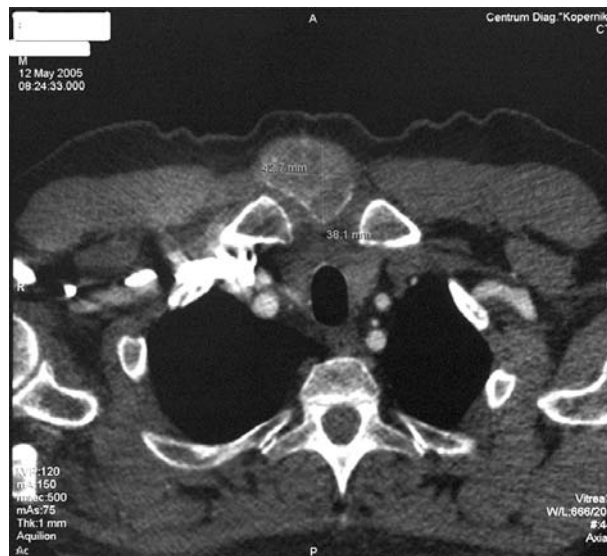
Z uwagi na potwierdzony rozsiew HCC u chorego rozpoczęto paliatywną chemioterapię doksorubicyną z cisplatyną i fluorouracylem. Po podaniu 3 cykli leczenia, na podstawie tomografii komputerowej stwierdzono progresję zmian w wątrobie. Pacjent został skierowany do leczenia objawowego.

## Omówienie

W rozsianej chorobie nowotworowej, której początkowymi objawami są dolegliwości ze strony układu kostnego, znalezienie punktu wyjścia procesu nie zawsze jest oczywiste. Na podstawie badania izotopowego (scyntygrafia



**Ryc. 1.** Aspiracyjna cienkoigłowa biopsja mostka. Komórki raka otoczone przez komórki śródbłonna. Powiększenie 400x  
**Fig. 1.** Fine needle biopsy of the sternum. Cancer cells surrounded by endothelial cells. Magnification 400x



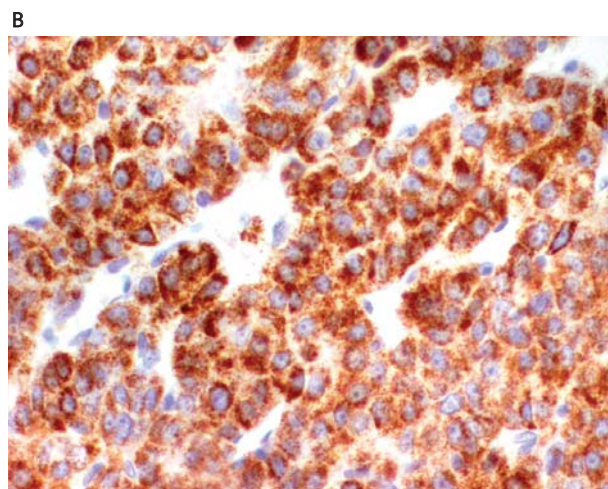
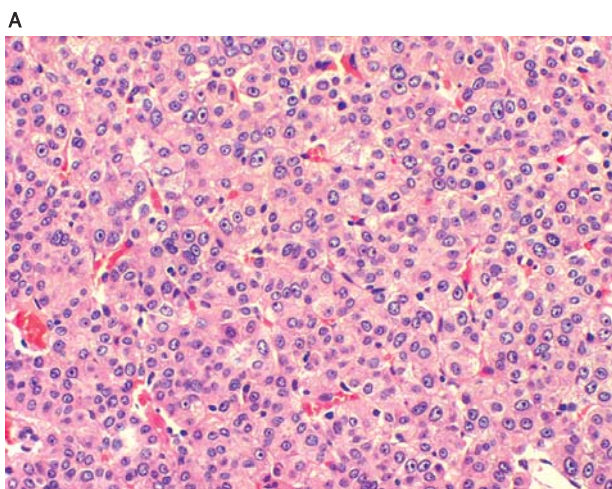
**Ryc. 2.** Tomografia komputerowa klatki piersiowej  
**Fig. 2.** CT scan of the thorax

kości) ustalić można lokalizację zmian. Badania radiologiczne (zdjęcie rentgenowskie, tomografia komputerowa) pozwalają określić ich charakter. Dysponując powyższymi danymi oraz biorąc pod uwagę płeć pacjenta poszukuje się ogniska pierwotnego, rozpoczynając diagnostykę od chorób najczęściej występujących. U mężczyzn szuka się przede wszystkim raka płuca i raka gruczołu krokowego.

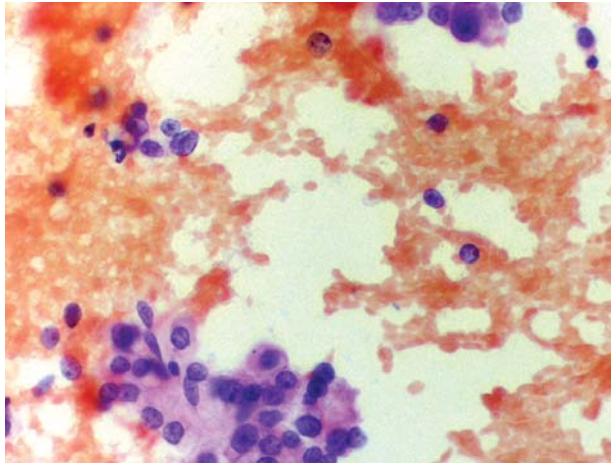
U opisywanego przez nas chorego znalezienie w gruczole krokowym izolowanego mikroogniska raka w stopniu histologicznej złośliwości G1 pozwoliło na postawienie rozpoznania nowotworu. Wskazywało jednak na wczesną, bezobjawową fazę rozwoju choroby nowotworowej. Należy jednak zauważyć, że oligobiopsja gruczołu krokowego, na podstawie której rozpoznano mikroognisko raka o dużej dojrzałości, jest badaniem oceniającym jedynie przypadkowo wybrany wycinek histopatologiczny badanego narządu, a jej wynik nie wyklucza obecności w tym narządzie innych ognisk nowotworu. Jedynie stężenie PSA nasuwać mogło prawdo-

podobieństwo podwyższonego ryzyka rozsiewu. Szacuje się, że wczesny rak gruczołu krokowego może dotyczyć większości mężczyzn po 60. roku życia [7]. Nowotwory rozpoznane w takiej fazie prawdopodobnie nie wymagają leczenia i nie wpływają na skrócenie czasu życia chorych, którzy umierają z innych przyczyn [8]. Ponieważ takie raki przebiegają bezobjawowo, obecność masywnych przerzutów do kości o nietypowym charakterze nakazywała dalszą diagnostykę.

Kuhlman i wsp. [6] oraz Horita i wsp. [9] opisywali pacjentów, u których nagle pojawiający się guz mostka, szybko rosnący do znacznych rozmiarów, z masywnym niszczeniem otaczających tkanek, stanowił pierwszy i przez pewien czas jedyny objaw HCC. Zdaniem Soto i wsp. [10] osteolityczne przerzuty do kości, głównie ściany klatki piersiowej, są typowym początkowym objawem HCC, a zmiany w wątrobie mogą pojawić się znacznie później, nawet po 15 mies.



**Ryc. 3.** Badanie histopatologiczne wycinka z mostka: A) komórki raka tworzące układy beleczkowe. Barwienie hematoksyliną i eozyną. Powiększenie 200x; B) dodatni, ziarnisty odczyn z przeciwciałem Hepatocyte. Powiększenie 400x  
**Fig. 3.** Pathological examination of the surgical biopsy of the sternum: A) cancer cells forming trabecular structures. Hematoxylin-eosin staining. Magnification 200x; B) positive, granular staining with Hepatocyte antibody. Magnification 400x



**Ryc. 4.** Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa wątroby. Komórki raka z obfitą, ziarnistą cytoplazmą oraz dużymi jąderkami. Powiększenie 400x

**Fig. 4.** Fine needle biopsy of the liver. Cancer cells with large cytoplasm and big nuclei. Magnification 400x

Soto i wsp. opisali pacjenta z poalkoholową marskością wątroby i podwyższonym stężeniem AFP, u którego nie stwierdzono w wątrobie komórek nowotworowych w momencie rozpoznania HCC na podstawie weryfikacji histopatologicznej zmiany przerzutowej w żebrze.

Melichar i wsp. [11] przedstawili przypadek, w którym guz wątroby przez wiele lat przebiegał w utajeniu, a pierwszymi jego oznakami były objawy ze strony układu kostnego.

Opisano również przebieg HCC bez obecności patologicznych zmian w wątrobie. Qureshi i wsp. [12] przedstawili chorego, u którego jedynym objawem był duży guz mostka. Guz pojawił się nagle i powiększał bardzo szybko. W ocenie radiologicznej struktura wątroby była prawidłowa.

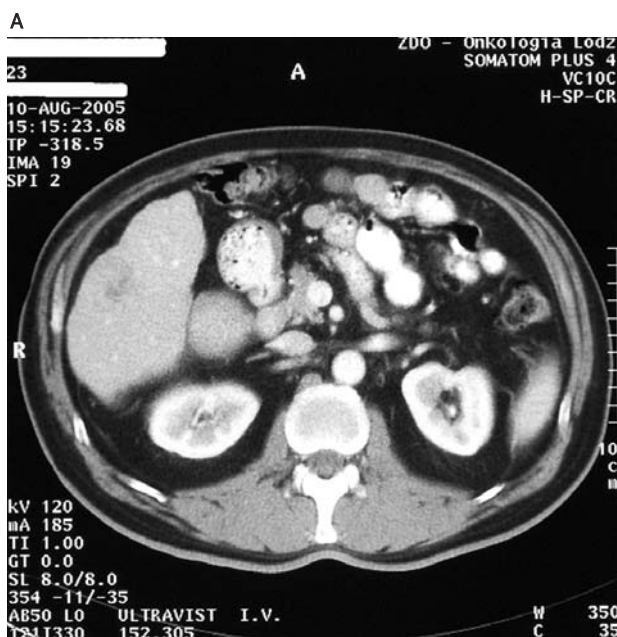
U prezentowanego chorego stężenie AFP w surowicy było w normie. Przydatność oznaczenia stężenia AFP jako mar-

kerą HCC jest duża, gdy choroba nie ma etiologii wirusowej. Wartość AFP w diagnostyce HCC w przebiegu marskości wątroby o podłożu wirusowym jest ograniczona [13]. Istnieje grupa pacjentów z rozpoznaniem HCC i z prawidłowym stężeniem AFP w surowicy krwi. W badaniu Lee i wsp. [14], spośród 54 pacjentów u 18 (33%) stężenie AFP było prawidłowe w momencie postawienia rozpoznania. Fabris i wsp. [15] przebadali 27 osób z rozpoznaniem HCC. W grupie tej u 4 osób (15%) stężenie AFP było w normie.

Kattan i wsp. [16] opisali pacjenta, u którego zdiagnozowano HCC 3 mies. po rozpoczęciu leczenia hormonalnego raka gruczołu krokowego octanem cyproteronu.

## Wnioski

Przedstawiony opis chorego na raka gruczołu krokowego i współistniejącego rozlanego raka wątrobowokomórkowego z przerzutami do kości wskazuje, że u niektórych chorych z rozsiewem do kości, kiedy obraz kliniczny jest niejasny, celowa może być weryfikacja histopatologiczna reprezentatywnej i łatwo dostępnej zmiany przerzutowej. Postawienie rozpoznania choroby nowotworowej o dużej częstości występowania w populacji, dla której typowe są przerzuty do kości, szczególnie gdy tak jak w opisywanym przez nas przypadku stężenie PSA kwalifikowało chorego do grupy o wysokim ryzyku wystąpienia rozsiewu do układu kostnego, nie wyklucza obecności drugiego procesu nowotworowego. Wątpliwości diagnostyczne budził fakt, że zmiany w kośćcu miały charakter nietypowy dla ustalonego rozpoznania, nie reagowały na zastosowane leczenie i ich zaawansowanie było nieadekwatne do stopnia zaawansowania choroby w ognisku pierwotnym. Dla rozlanego raka wątrobowokomórkowego dość typowym początkowym objawem może być szybko rosnący, duży guz umiejscowiony w ścianie klatki piersiowej. Choroba ta może przebiegać z prawidłowym stężeniem AFP w surowicy krwi.



**Ryc. 5.** Tomografia komputerowa jamy brzusznej (A) i miednicy (B)

**Fig. 5.** CT scan of the abdomen (A) and pelvis (B)

## Piśmiennictwo

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Tarkowski W i wsp. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 roku. Centrum Onkologii, Warszawa 2003; 2-10.
2. Siedlecki P. Rak gruczołu krokowego. W: Onkologia kliniczna. Krzakowski M (red.). Borgis Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 2001; 270-7.
3. Borówka A, Siedlecki P (red.). Rak gruczołu krokowego. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych. Krzakowski M (red.). Polska Unia Onkologii, Warszawa 2004; 248-68.
4. Popiela T (red.). Rak wątrobowo-komórkowy. W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych. Krzakowski M (red.). Polska Unia Onkologii, Warszawa 2004; 175-80.
5. Coban S, Yuksel O, Koklu S, Ceyhan K, Baykara M, Dokmeci A. Atypical presentation of hepatocellular carcinoma: a mass on the left thoracic wall. *BMC Cancer* 2004; 4: 89.
6. Kuhlman JE, Fishman EK, Leichner PK, Magid D, Order SE, Siegelman SS. Skeletal metastases from hepatoma: frequency, distribution, and radiographic features. *Radiology* 1986; 160: 175-8.
7. Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, Heilbrun LK, Cassin BJ, Pontes JJ, Haas GP. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo* 1994; 8: 439-43.
8. Helgesen F, Holmberg L, Johansson JE, Bergstrom R, Adami HO. Trends in prostate cancer survival in Sweden, 1960 through 1988: evidence of increasing diagnosis of nonlethal tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1216-21.
9. Horita K, Okazaki Y, Haraguchi A, Natsuaki M, Itoh T. A case of solitary sternal metastasis from unknown primary hepatocellular carcinoma. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi* 1996; 44: 959-64.
10. Soto S, Artaza T, Gomez R, Camacho FI, Rodriguez I, Gonzalez C, Potenciano JL, Rodriguez R. Rib metastasis revealing hepatocellular carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 333-6.
11. Melichar B, Voboril Z, Toupkova M, Dvorak J. Hepatocellular carcinoma presenting with bone metastasis. *J Exp Clin Cancer Res* 2002; 21: 433-6.
12. Qureshi SS, Shrikhande SV, Borges AM, Shukla PJ. Chest wall metastases from unknown primary hepatocellular carcinoma. *J Postgrad Med* 2005; 51: 41-2.
13. Soresi M, Magliarisi C, Campagna P, et al. Usefulness of alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2003; 23 (2C): 1747-53.
14. Lee HY, Jung JH, Kang YS, et al. Clinical significance of transiently elevated serum AFP level in developing hepatocellular carcinoma in HBsAg positive-liver cirrhosis. *Korean J Gastroenterol* 2004; 43: 252-9.
15. Fabris C, Basso DA, Leandro G, et al. Serum CA 19-9 and alpha-fetoprotein levels in primary hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis. *Cancer* 1991; 68: 1795-8.
16. Kattan J, Spatz A, Culine S, Terrier-Lacombe MJ, Elias D, Droz JP. Hepatocellular carcinoma during hormone therapy for prostatic cancer. *Am J Clin Oncol* 1994; 17: 390-2.

## Adres do korespondencji

lek. **Katarzyna Szydłowska-Pazera**  
Klinika Chemioterapii Nowotworów  
Uniwersytet Medyczny  
ul. Paderewskiego 4  
93-509 Łódź  
tel. +48 42 689 54 31  
faks +48 42 689 54 32  
e-mail: kasiaszp@mp.pl