

Rak wątrobowokomórkowy – dylematy diagnostyczne

Hepatocellular carcinoma – diagnostic dilemmas

Krzysztof Gutkowski¹, Marek Hartleb¹, Maciej Kajor²

¹Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

²Katedra i Zakład Patomorfologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Przegląd Gastroenterologiczny 2010; 5 (2): 61–67
DOI: 10.5114/pg.2010.14032

Słowa kluczowe: rak wątrobowokomórkowy, diagnostyka.

Key words: hepatocellular carcinoma, diagnostics.

Adres do korespondencji: dr n. med. Krzysztof Gutkowski, Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, e-mail: kgutski@intertele.pl

Streszczenie

Rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma* – HCC) jest guzem pierwotnym rozwijającym się na podłożu marskiej wątroby, rzadziej w stadium przewlekłego uszkodzenia wątroby poprzedzającego marskość. Najczęstszymi czynnikami etiologicznymi marskości i HCC w krajach rozwiniętych są: zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C lub typu B, alkohol i zespół metaboliczny. W panelu diagnostycznym HCC mieszczą się: klasyczna ultrasonografia, kontrastowe techniki obrazowania wątroby, wskaźniki serologiczne oraz badanie cytologiczne lub histologiczne. U niekontrolowanych pacjentów z marskością wątroby guz jest najczęściej wykrywany w zaawansowanym stadium, wykluczającym terapię radykalną. Nadrzędnym celem onkologicznego nadzoru ultrasonograficznego jest wykrycie i diagnostyczne potwierdzenie wczesnej postaci HCC. W pracy przedstawiono problematykę dotyczącą diagnostyki HCC we wczesnych i późnych stadiach rozwoju tego guza.

Wprowadzenie

Rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma* – HCC) jest guzem pierwotnym wątroby na ogół rozwijającym się na podłożu marskości. W naszym regionie geograficznym marskość jest najczęściej spowodowana wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) i typu B (*hepatitis B virus* – HBV) oraz alkoholem. Ostatnio zwrócono uwagę na skłonność do kancerogenezy u osób ze stłuszczeniowym zapaleniem wątroby, zwłaszcza ze współistniejącą otyłością i cukrzycą typu 2 [1, 2]. Duże ryzyko rozwoju HCC wiąże się także z marskością wątroby o podłożu wrodzonej hemochromatozy. W przebiegu zakażenia HBV rak wątroby może wystąpić bez histopatologicznych cech

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a primary tumor of the liver, which usually develops in the setting of cirrhosis and less frequently of precirrhotic chronic liver injury. The main etiologies of cirrhosis and HCC are infections with HCV or HBV, alcohol and metabolic syndrome. To the diagnostic panel of HCC belong conventional ultrasonography, contrast imaging techniques, serological markers and cytological/histopathological examination. In non-surveyed cirrhotic population HCC is most frequently detected in advanced stages, disqualifying patients from radical therapy. The crucial point of oncological ultrasonographic surveillance is detection and diagnostic confirmation of early HCC. In this review we presented diagnostic problems regarding early and advanced stages of HCC.

marskości tego narządu. Średnie ryzyko wystąpienia HCC przed rozwojem marskości wątroby u przewlekłych nosicieli antygenu HBs ocenia się na 40%, lecz wydaje się ono zdecydowanie większe u Azjatów niż Europejczyków [3]. W niektórych regionach Afryki oraz krajach azjatyckich o największej częstości występowania HCC na świecie (Chiny, Mongolia, Korea) infekcja HBV jest głównym czynnikiem etiologicznym marskości i raka. Zakażenia wirusowe w tych krajach szerzą się głównie wertykalnie (zakażenia okotoporodowe). Grupami szczególnego ryzyka rozwoju HCC są pacjenci z antygenem HBe oraz wysoką wiremią [4, 5]. W krajach europejskich częstość występowania HCC jest mała lub średnio duża (0,5–4/100 tys./rok), jednak

w ostatnich 10–20 latach wykazuje wyraźną tendencję wzrostową, na co wpływają przetoczenia zakażonej krwi w latach 1960–1970, narkomania, alkoholizm i epidemia otyłości. Szczególnie niekorzystne warunki dla rozwoju marskości wątroby i HCC stwarza łączne występowanie tych czynników, np. infekcji HCV z alkoholizmem lub infekcją HBV. Część z tych zagrożeń pojawiła się niedawno i może rzutować na częstość występowania HCC w najbliższej przyszłości. Na świecie HCC stanowi trzecią przyczynę zgonów wśród nowotworów złośliwych, jednak stosunek częstości występowania do umieralności plasuje tego raka na pierwszym miejscu. Wynika to z faktu, że HCC rozpoznaje się w późnych stadiach klinicznych, w których średni czas przeżycia od diagnozy wynosi 6–20 mies. [6].

Roczne ryzyko rozwoju HCC w marskiej wątrobie szacuje się w zależności od badanej populacji 1,4–6,9% [7]. Dziesięcioletnia obserwacja osób z pozapalną marskością wątroby typu B ujawniła HCC u 15% chorych, co wskazuje na kumulację ryzyka [8].

Duże rozmiary guza, mikroinwazja i makroinwazja nacyniowa, obecność przerzutów pozawątrobowych, pogarszający się stan czynnościowy wątroby oraz upośledzenie ogólnej sprawności fizycznej (czynniki oceniane w skali *Barcelona Clinic Liver Cancer* – BCLC) decydują o złym rokowaniu [9, 10]. Złą prognozę HCC mogą poprawić wyłącznie programy nadzoru onkologicznego nad chorymi z marskością wątroby, ponieważ rozpoznanie wczesnego raka stwarza szansę na skuteczne leczenie. Zasady nadzoru ultrasonograficznego w odstępach 6-miesięcznych są powszechnie akceptowane, jednak obecnie mało jest badań dowodzących zdrowotnej i ekonomicznej opłacalności tego postępowania.

W niniejszej pracy przedstawiono problematykę dotyczącą aspektów diagnostycznych HCC, ze szczególnym uwzględnieniem aktualnie obowiązujących zaleceń.

Objawy kliniczne

Zdecydowana większość małych raków nie powoduje żadnych objawów klinicznych lub bywają one na tyle dyskretne, że są maskowane przez objawy marskości wątroby. Zaawansowanego HCC należy podejrzewać w przypadku nieoczekiwanego pojawienia się objawów dekompensacji, tj. wodobrzusza, encefalopatii lub krwawienia z żyłaków przetyku. Objawy te są wynikiem ekspansji guza i naciekania na żyłę wrotną lub żyły wątrobowe bądź też obecności istotnego przecieku tętniczo-żylnego krwi w obrębie raka (wzrost ciśnienia wrotnego) [11]. U części chorych obserwuje się miernie nasilone dolegliwości bólowe zlokalizowane w nadbrzuszu, utratę masy ciała, uczucie sytości po spożyciu niewielkiej ilości pokarmu lub wyczuwa się guza w badaniu fizykalnym. Do innych, rzadziej pojawiających się

objawów należy żółtaczkę zaporową, spowodowaną naciekiem lub uciskiem dużych dróg żółciowych. Żółtaczkę może także wynikać z formowania się skrzepów w drogach żółciowych z powodu hemobilii [12]. W zaawansowanych stadiach choroby zgłaszają duszność i bóle kostne, będące konsekwencją rozsiewu choroby nowotworowej i nadkrzepliwości krwi. Poza płucami i kośćmi przerzuty mogą dotyczyć także nadnerczy. Należy zauważyć, że mierne powiększenie okołowątrobowych węzłów chłonnych nie jest dowodem rozsiewu, ponieważ w marskości wątroby bez HCC często obserwuje się powiększenie węzłów przywznowkowych i okołokawalnych.

Nagły, ostry ból umiejscowiony w nadbrzuszu i śródbrzuszu, któremu towarzyszą objawy otrzewnowe, zmniejszenie hematokrytu i spadek ciśnienia tętniczego, przemawia za samoistnym krwotokiem z guza do jamy otrzewnej [13]. W przypadku obecności wodobrzusza objawy krwawienia mogą być słabiej wyrażone, a kolor płynu puchlinowego zmienia się ze słomkowego w krwisty. U chorych z krwawieniem do wnętrza guza głównym objawem są dolegliwości bólowe, spowodowane narastaniem krwiaka. Krwawiący HCC jako stan zagrożenia życia może wymagać zabiegu lub pilnej angiografii z embolizacją gałęzi tętnicy wątrobowej zaopatrującej guz [14].

W badaniach laboratoryjnych zwykle obserwuje się typową dla marskości konstelację, tj. hipoalbuminemię, hiperbilirubinemię, wydłużony czas protrombinowy oraz małopłytkowość. Należy jednak zaznaczyć, że HCC może rozwinąć się w okresie metabolicznej i hemodynamicznej kompensacji marskości lub nawet w okresie poprzedzającym marskość. U niektórych chorych cechą przemawiającą za rozwojem HCC bywa zwiększanie się laboratoryjnych parametrów cholestazy (fosfataza alkaliczna, γ -glutamylotransferaza).

Do rzadkich, ale istotnych z klinicznego punktu widzenia, objawów należą stygmaty zespołów paraneoplastycznych w postaci hipoglikemii, erytrocytozy, hiperkalcemii lub wodnistej biegunki. Hipoglikemia występuje u pacjentów z dużym guzem, a u jej podłoża leży najprawdopodobniej intensywny metabolizm nowotworu. Duże zmniejszenie stężenia glukozy powodujące dezorientację i spowolnienie psychoruchowe mogą mylnie sugerować narastanie objawów encefalopatii wątrobowej. U ok. 5% chorych z HCC guz produkuje insulinopodobny czynnik wzrostu typu II (agonista insuliny), który może wywołać ciężką postać hipoglikemii [15, 16]. Erytrocytoza jest efektem produkcji przez HCC erytropoetyny [17, 18]. Mimo że zwiększone stężenie erytropoetyny w surowicy obserwowano u ok. 23% chorych z HCC, zwiększenie liczby erytrocytów i stężenia hemoglobiny stwierdzano tylko u niewielu

z nich [18]. Duże stężenia jonów wapnia w surowicy mogą być wynikiem dwóch procesów, tj. osteolizy z powodu przerzutów HCC do kości lub produkcji przez guz analogu parathormonu [19]. Mechanizm wywołujący wodnistą biegunkę u chorych z HCC nie jest dobrze znany. Przypuszcza się, że biegunkę powodują produkowane przez guz peptydy, które zwiększają sekrecję jelitową wody. Należą do nich wazoaktywny peptyd jelitowy, gastryna i peptydy o działaniu prostaglandynopodobnym [20]. W jednym z badań biegunkę obserwowano u 48% chorych z HCC, podczas gdy u pacjentów z marskością bez HCC występowała ona w 9% przypadków [12].

Zmiany skórne

Istnieje wiele objawów dermatologicznych, które wykazują związek z HCC, jednak żadna ze zmian skórnych nie jest specyficzna dla tego guza [21]. Zmiany te mogą przybierać postać zapalenia skórno-mięśniowego oraz pęcherzycy liściastej lub zwykłej. Początkowo mają charakter płytkich nadżerek na podłożu rumieniowym, po czym pokrywają się strupami przypominającymi tojotokowe zapalenie skóry. U części chorych pojawiają się liczne ogniska rogowacenia tojotokowego ze współistniejącym tworzeniem brodawek i rogowaceniem ciemnym. Rzadko występującymi skórnymi objawami HCC są łupież obrączkowaty lub porfirie skóra późna. Należy zaznaczyć, że porfirie u chorego z HCC może przemawiać za współistniejącą infekcją HCV [22]. Wymienione zmiany skórne, mimo małej swoistości dla HCC, mogą stanowić ważną wskazówkę diagnostyczną.

Diagnostyka obrazowa

Wczesne postacie HCC mają odmienne cechy fenotypowe od późnych stadiów raka. Małe guzki są nowotworami wysoko zróżnicowanymi, mają torebkę i są miernie ukrwione. Z tego powodu małe HCC mogą słabo wzmacniać się kontrastem w fazie tętnicznej, a w badaniu ultrasonograficznym mogą naśladować naczyniaka (ognisko hiperechogeniczne). Duże raki są guzami o niejednorodnej strukturze, dobrze unaczynionymi i wykazującymi skłonność do naciekania głównego pnia lub gałęzi żyły wrotnej i żył wątrobowych. Zainteresowanie diagnostyczne koncentruje się na małych (1–2 cm) i średnich (2–5 cm) guzach, ponieważ tylko takie mogą być skutecznie leczone metodami resekcji, transplantacji lub technikami ablacyjnymi. Transplantację wątroby dopuszcza się w przypadku pojedynczego HCC o średnicy do 5 cm lub obecności nie więcej niż 3 ognisk raka w wątrobie, jeśli żadna z tych zmian nie przekroczy średnicy 3 cm (kryteria mediolańskie). Wykrywanie wczesnych zmian jest możliwe wyłącznie w przypadku prowadzenia nadzoru ultrasonograficzne-

go nad chorymi z marskością wątroby. Nadzorem powinni być objęci pacjenci z marskością wątroby na tle infekcji HCV i HBV, alkoholizmu, zespołu metabolicznego, zapalenia autoimmunologicznego wątroby, wrodzonej hemochromatozy i pierwotnej marskości żółciowej. Nadzór jest też wskazany u przewlekłych nosicieli HBV bez marskości, jeśli aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) jest stale lub okresowo zwiększona i/lub wiremia przekracza 2000 UI/ml [10].

Czułość diagnostyczna metody ultrasonograficznej (USG) zależy od rozmiarów HCC i na ogół nie przekracza 60% [23]. Guz o średnicy przekraczającej 3 cm staje się zmianą niejednorodną (wzór mozaikowy) z powodu ogniskowej martwicy i włóknienia. Wokół dużych guzów pojawia się często wianuszek ognisk satelitarnych. Szczególne problemy diagnostyczne sprawiają guzy wykazujące wzrost naciekający lub rosnące egzofitycznie poza wątrobę.

Ultrasonograficzne wykrycie zmiany ogniskowej obliguje do wykonania badania kontrastowego. Aktualnie rekomenduje się trzy techniki obrazowania wątroby ze wzmocnieniem kontrastowym, tj. tomografię komputerową (TK), rezonans magnetyczny (*magnetic resonance imaging* – MRI) i ultrasonografię. U pacjentów z marskością każda zmiana ogniskowa wątroby, która nie jest naczyniakiem, powinna być traktowana jako HCC do czasu, kiedy rozpoznanie to nie zostanie wykluczone [10]. Jeśli zmiana po podaniu kontrastu ulega wzmocnieniu w fazie tętnicznej badania (18.–25. s) i cechuje się wyptukiwaniem kontrastu (*washout*) w późnej fazie żylnowrotnej (nawet do 5 min po podaniu kontrastu), to rozpoznanie HCC jest niemal pewne (95-procentowa zdolność predykcyjna). U osób z zakrzepicą żyły wrotnej HCC może być niewidoczny na skutek arterializacji całej wątroby i braku lub szczątkowego ukrwienia wrotnego. Jako regułę przyjęto ocenę marskiej wątroby także przed podaniem kontrastu, aby wykluczyć obecność siderotycznych guzków regeneracyjnych, które z powodu zawartości żelaza są hiperdensyjne w TK i wykazują podwyższony sygnał w MRI. Rezonans odznacza się najwyższą wydolnością diagnostyczną w wykrywaniu HCC (czułość 81%, swoistość 85%). Pozytonowa tomografia emisyjna (*positron emission tomography* – PET) nie wykrywa małych ani wysoko zróżnicowanych HCC. Metoda ta może być jednak przydatnym badaniem, jeśli celem jest poszukiwanie pozawątrobowych ognisk raka [24, 25]. Rola badania cytologicznego materiału pochodzącego z biopsji aspiracyjnej guza maleje wraz z zaawansowaniem nowych technik obrazowania wątroby. Należy mieć także na uwadze fakt, że wykonanie biopsji niesie ze sobą ryzyko wystąpienia krwawienia do jamy otrzewnej oraz rozsięwu komórek nowotworowych wzdłuż kanału włknięcia igły, które ocenia się w granicach 1,6–5% [26–28].

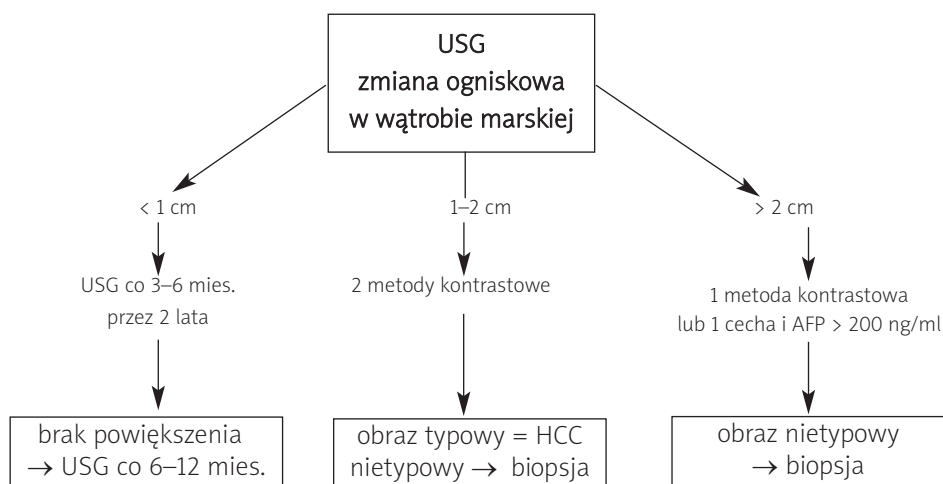
Schemat postępowania diagnostycznego zalecany przez towarzystwa naukowe *European Association for the Study of Liver (EASL)* oraz *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)* zależy od rozmiarów zmiany ogniskowej, stwierdzonej w badaniu ultrasonograficznym (ryc. 1.) [10, 29]. Guzki o średnicy mniejszej niż 10 mm należy poddać ścisłemu nadzorowi ultrasonograficznemu (badania w odstępach 3-miesięcznych). Jeśli w ciągu 2 lat nie dojdzie do powiększenia rozmiarów guzka, to można powrócić do standardowego nadzoru w odstępach 6-miesięcznych. Postępowanie takie wynika z dwóch obserwacji. Po pierwsze, bardzo wczesne postaci HCC często nie wykazują przez pewien czas dynamiki wzrostowej, dlatego potrzeba rozszerzenia ścisłego nadzoru do 2 lat. Po drugie, w wątrobie marskiej zmiany ogniskowe o średnicy poniżej 10 mm są najczęściej dużymi guzkami regeneracyjnymi lub dysplastycznymi, a ich dokładna charakterystyka radiologiczna i cytologiczna jest niezwykle trudna, wprowadzająca wiele rozpoznań fałszywie dodatnich i ujemnych raka. Mała zmiana ogniskowa w wątrobie marskiej może być także inną niż HCC zmianą złośliwą, np. *cholangiocarcinoma*, chłoniakiem lub przerzutem raka pozawątrobowego. Może być ona także guzkiem łagodnym, takim jak naczyniak lub ogniskowy przerost guzkowy.

Prawdziwym celem nadzoru ultrasonograficznego są guzki o średnicy 10–20 mm, ponieważ wczesne HCC stwarzają optymalne warunki do zabiegów terapeutycznych. Guzki takie należy poddać dalszej diagnostyce z zastosowaniem co najmniej dwóch obrazowych badań kontrastowych. Jeżeli guz spełnia powyższe kryteria radiologiczne HCC w obu badaniach, to można zakończyć

diagnostykę. Nieobecność nawet jednej cechy nakazuje wykonanie celowanej biopsji wątroby z pobraniem materiału do badania cytologicznego, histopatologicznego lub obu [30]. W przypadku zmiany o średnicy powyżej 20 mm wymaga się przeprowadzenia co najmniej jednego, kontrastowego badania obrazującego. Jeśli stężenie α -fetoproteiny (AFP) przekracza 200 ng/ml, to do rozpoznania HCC wystarczy obecność kontrastowego wzmocnienia w fazie tętnicznej (jedna cecha radiologiczna). Brak potwierdzenia HCC w badaniu histopatologicznym materiału uzyskanego podczas biopsji nakazuje wykonywanie kolejnych badań ultrasonograficznych lub TK w odstępach 3–6 mies. do czasu zniknięcia zmiany, jej powiększenia lub pojawienia się cech charakterystycznych dla HCC. W przypadku powiększenia guza bez radiologicznych cech HCC rekomenduje się wykonanie kolejnej biopsji [10, 29].

Wskaźniki serologiczne

Najpowszechniej stosowanym wskaźnikiem serologicznym HCC jest AFP. To glikoproteina produkowana w warunkach fizjologicznych w okresie płodowym przez wątrobę i woreczek żółtkowy. Jej zwiększone stężenie w surowicy stwierdza się poza HCC u zdrowych ciężarnych oraz u pacjentów z guzami jądra (nasieniak, potworniak). Źródłem zwiększonego stężenia AFP może być także ostra lub przewlekła choroba wątroby, której towarzyszą intensywne procesy regeneracyjne [31]. Istnieją doniesienia o zmniejszeniu się stężenia tego związku u pacjentów z HCV, poddanych skutecznej terapii przeciwwirusowej [32]. Opisywano także zwiększone stężenia AFP u chorych z przerzutami raka gru-



Ryc. 1. Algorytm postępowania diagnostycznego w HCC. Zalecenia AASLD
Fig. 1. Algorithm of diagnostic dealing in HCC. AASLD recommendations

czołowego do wątroby, marskością powikłaną zespołem wątrobowo-nerkowym i niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby. U pacjenta należącego do grupy dużego ryzyka stężenie AFP przekraczające 400 ng/ml (w większości laboratoriów górna granica wartości referencyjnych zawiera się między 10 a 20 ng/ml) wiąże się ze 100-procentową swoistością, czyli jest diagnostyczne dla HCC [33, 34].

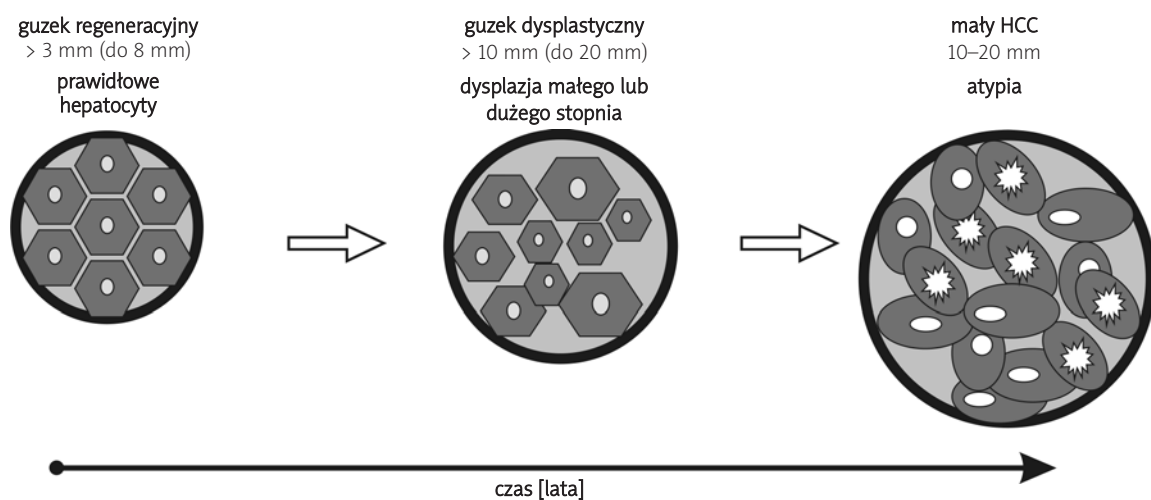
Poza ograniczoną swoistością, AFP nie spełnia też kryteriów czułego testu diagnostycznego w wykrywaniu HCC (w różnych badaniach czułość mieści się między 39 a 65%) [31, 32]. Stężenia AFP poniżej 20 ng/ml występują u ok. 40% pacjentów z HCC o małych rozmiarach i u wszystkich z rakiem fibrolamelarnym, będącym rzadko występującą odmianą raka wątrobowokomórkowego. Z tego powodu kwestionuje się stosowanie AFP w programach nadzoru onkologicznego u chorych z marskością wątroby, jednak stopniowe zwiększenie stężenia AFP w 2–3 kolejnych badaniach jest ważnym argumentem przemawiającym za HCC, nawet w przypadku nieobecności zmiany ogniskowej w obrazie ultrasonograficznym wątroby.

Prawidłowe stężenia AFP nie mają znaczenia wykluczającego, natomiast zwiększone są istotnym argumentem przemawiającym za HCC. Wraz ze zwiększaniem granicznej wartości referencyjnej AFP zmniejsza się czułość, a zwiększa swoistość diagnostyczna tego wskaźnika. Zwiększone stężenia AFP obserwuje się częściej u pacjentów z HCC rozwijającym się na podłożu pozapalnej marskości typu C (infekcja HCV) niż marskości alkoholowej. Przyczyna tego zjawiska nie została poznana [34, 35]. Wartości stężeń AFP wykazują brak korelacji lub zaledwie słabą korelację z wielkością guza i histopa-

tologicznym stopniem jego zróżnicowania. Duże wartości AFP są jednak niekorzystnym czynnikiem rokowniczym w aspekcie nawrotu HCC u pacjentów kwalifikowanych do leczenia resekcyjnego [34].

Z uwagi na niedoskonałości AFP poszukuje się innych diagnostycznych i prognostycznych markerów serologicznych HCC. Jednym z takich związków jest des-gamma-karboksyprotrombina, będąca odmianą protrombiny produkowanej bez udziału witaminy K. W badaniu przeprowadzonym przez Liebmana i wsp. stężenie surowicze tego związku było zwiększone u 69 spośród 76 chorych z HCC. Średnie stężenie des-gamma-karboksyprotrombiny u chorych z HCC wynosiło 900 ng/ml i było zdecydowanie większe od zakresu 10–42 ng/ml, stwierdzonego u osób z przewlekłym zapaleniem wirusowym oraz przerzutami gruczolakoraka do wątroby [36]. Do innych analizowanych markerów należą izoenzymy glutamylotranspeptydazy [37], transformujący czynnik wzrostu β -1 [38] oraz α -L-fukozydaza [39]. W dotychczasowych badaniach żaden z wymienionych związków nie przewyższał dokładnością diagnostyczną AFP.

Na uwagę zasługują, będące w fazie badań klinicznych, markery tkankowe wczesnych postaci HCC, takie jak glipikan 3, białko szoku termicznego 70 i kinaza serynowo-treoninowa. Mogą one w najbliższej przyszłości stanowić cenne uzupełnienie panelu badań diagnostycznych u chorych z HCC [29, 40]. Stwierdzono ponadto, że typ receptora estrogenowego (ER) prezentowanego na błonie komórek raka wykazuje związek z dynamiką wzrostową i kliniczną agresywnością HCC. U chorych z obecnością zmutowanego ER (*variant-ER*, *v-ER*) guz podwajał masę w znacznie krótszych odstępach czasowych i częściej naciekał naczynia układu wrotnego



Ryc. 2. Rozwój HCC w marskiej wątrobie
Fig. 2. HCC development in cirrhotic liver

w porównaniu z chorymi, u których obecna była prawidłowa jego odmiana. Obecność zmutowanej odmiany ER była ponadto lepszym wskaźnikiem predykcyjnym zgonu niż wieloczynnikowe skale zaawansowania guza CLIP i BCLC [41].

Badanie cytologiczne i histopatologiczne

Badanie mikroskopowe jest wymagane nie tylko w przypadku niejednoznacznego wyniku badań obrazowych, ale także u chorych ze zmianą podejrzaną o HCC bez współistniejącej marskości wątroby, jeśli wynik histopatologiczny ma istotne znaczenie dla decyzji terapeutycznej. Potwierdzenie histopatologiczne jest ponadto wymagane przez wiele ośrodków w przypadku kwalifikacji chorego do leczenia sorafenibem. Czulość diagnostyczną badania cytologicznego materiału pochodzącego z biopsji aspiracyjnej ocenia się na 78–80%, a swoistość 69–73%. Jednoczesne pobranie wycinka zwiększa czulość diagnostyczną do 75–90%, a swoistość do 100% [42, 43].

U osób z marskością wątroby HCC powstaje w obrębie guzka regeneracyjnego, tworząc na wczesnym etapie jego rozwoju obraz „guzka w guzku”. Etapem pośrednim kancerogenezy jest guzek dysplastyczny, w którym hepatocyty wykazują cechy dysplazji niskiego lub wysokiego stopnia (ryc. 2.). Morfologiczne odróżnienie dysplastycznego od wysoko zróżnicowanego, małego HCC bywa bardzo trudne lub wręcz niemożliwe. Podobnie trudne jest różnicowanie nisko zróżnicowanego HCC z ogniskiem przerzutowym raka gruczołowego. W pracowni patomorfologicznej autorzy niniejszej pracy w celu potwierdzenia w materiale komórkowym HCC posługują się badaniami immunohistochemicznymi Alpha-1-fetoprotein (Dako nr kat. N 1501) i Hepatocyte (DAKO nr kat. M 7158).

Mikroskopowo HCC zwykle tworzy struktury beleczkowate, pseudogruczołowe lub lite z obfitym podścieliskiem włóknistym. Komórki raka są najczęściej wieloboczne, z atypowymi, jasnymi lub hiperchromatycznymi jądrami. Jądra mają wyraźną błonę, a ich wnętrze zawiera kilka dużych jąder. W obrębie jądra nierzadko widoczne są wtręty. Cytoplazma komórek HCC jest zwykle kwasochłonna, a w postaciach wysoko zróżnicowanych w jej obrębie stwierdza się obecność ziaren żółci. Rzadziej występującymi postaciami histopatologicznymi HCC są rak jasnokomórkowy, włóknistoblastyczny, drobnokomórkowy oraz mięsakowy. W postaci jasnokomórkowej cytoplazma komórek nowotworowych zawiera duże ilości glikogenu. Typ włóknistoblastyczny jest zbudowany z wielokształtnych komórek o kwasochłonnej, ziarnistej cytoplazmie. Jądra zawierają kuliste PAS-dodatnie wtręty. Komórki raka włóknistoblastycznego leżą w gniazdach lub tworzą struktury

beleczkowate, oddzielone od siebie pasmami kolagenowymi. Typ drobnokomórkowy HCC występuje rzadko i należy go różnicować z drobnokomórkowym rakiem neuroendokrynnym oskrzeli. Typ mięsakowy z kolei jest zbudowany z wrzecionowatych komórek z obecnością wielojądrowych komórek olbrzymich. Należy go różnicować z guzem mieszanym typu mięsakoraka za pomocą badań immunohistochemicznych.

Piśmiennictwo

1. Hashimoto E, Yatsuji S, Tobar M i wsp. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol* 2009; 44 (supl. 19): 89-95.
2. Page JM, Harrison SA. NASH and HCC. *Clin Liver Dis* 2009; 13: 631-47.
3. Polliciano T, Squadrito G, Cerenzia G, et al. Hepatitis B virus maintains its pro-oncogenic properties in the case of occult HBV infection. *Gastroenterology* 2004; 126: 102-110.
4. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, et al. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; 127 (supl. 1): 5-16.
5. Llovet JM, Burrougs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907-17.
6. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 1998; 28: 751-5.
7. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112: 463-72.
8. Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis. *Hepatology* 1995; 1: 77-82.
9. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma. Rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999; 29: 62-7.
10. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-36.
11. Sugano S, Miyoshi K, Suzuki T, et al. Intrahepatic arteriovenous shunting due to hepatocellular carcinoma and cirrhosis, and its change by transcatheter arterial embolization. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 184-8.
12. Bruix J, Castells A, Calvet X, et al. Diarrhea as a presenting symptoms of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 681-5.
13. Choi BG, Park SH, Byun JY, et al. The findings of ruptured hepatocellular carcinoma on helical CT. *Br J Radiol* 2001; 74: 142-6.
14. Chearani O, Plengvanit U, Asavanich C, et al. Spontaneous rupture of primary hepatoma: report of 63 cases with particular reference to the pathogenesis and rationale for treatment by hepatic artery ligation. *Cancer* 1983; 51: 1532-6.
15. Tietge UJ, Schofl C, Ocran KW, et al. Hepatoma with severe non-islet cell tumor hypoglycemia. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 997-1000.

16. Eastman RC, Carson RE, Orloff DG, et al. Glucose utilization in a patient with hepatoma and hypoglycemia. Assessment by positron emission tomography. *J Clin Invest* 1992; 89: 1958-63.
17. Sakisaka S, Watanabe M, Tateishi H, et al. Erythropoietin production in hepatocellular carcinoma cells associated with polycythemia: immunohistochemical evidence. *Hepatology* 1993; 18: 1357-62.
18. Kew M, Fisher J. Serum erythropoietin concentrations in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1986; 58: 2485-8.
19. Yen TC, Hwang SJ, Wang CC, et al. Hypercalcemia and parathyroid hormone-related protein in hepatocellular carcinoma. *Liver* 1993; 13: 311-5.
20. Steiner E, Velt P, Gutierrez O, et al. Hepatocellular carcinoma presenting with intractable diarrhea. A radiologic-pathologic correlation. *Arch Surg* 1986; 121: 849-51.
21. Gregory B, Ho V. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disorders. Part II. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 371-83.
22. Lim HW, Mascaro JM. The porphyrias and hepatocellular carcinoma. *Dermatol Clin* 1995; 13: 135-42.
23. Lencioni R, Della Pina C, Crocetti L, et al. Clinical management of focal liver lesions: the key role of real-time contrast-enhanced US. *Eur Radiol* 2007; 17 (supl. 6): F73-9.
24. Trojan J, Schroeder O, Raedle J, et al. Fluorine-18 FDG positron emission tomography for imaging of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3314-9.
25. Khan MA, Combs CS, Brunt EM, et al. Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2000; 32: 792-7.
26. Ohlsson B, Nilsson J, Stenram U, et al. Percutaneous fine-needle aspiration cytology in the diagnosis and management of liver tumours. *Br J Surg* 2002; 89: 757-62.
27. Huang GT, Sheu JC, Yang PM, et al. Ultrasound-guided cutting biopsy for the diagnosis of hepatocellular carcinoma – a study based on 420 patients. *J Hepatol* 1996; 25: 334-8.
28. Durand F, Regimbeau JM, Belghiti J, et al. Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2001; 35: 254-8.
29. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008; 48 (supl. 1): S20-37.
30. Bialecki ES, Ezenekwe AM, Brunt EM, et al. Comparison of liver biopsy and noninvasive methods for diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 361-8.
31. Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1998; 27: 273-8.
32. Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT, et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *J Hepatol* 2005; 43: 434-1.
33. Marrero JA. Screening tests for hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 235-51.
34. Ryder SD. British Society of Gastroenterology. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. *Gut* 2003; 52 supl. 3: 1-8.
35. Fasani P, Sangiovanni A, De Fazio C, et al. High prevalence of multinodular hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis attributable to multiple risk factors. *Hepatology* 1999; 29: 1704-7.
36. Liebman HA, Furie BC, Tong MJ, et al. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1984; 310: 1427-31.
37. Kew MC, Wolf P, Whittaker D, et al. Tumour-associated isoenzymes of gamma-glutamyl transferase in the serum of patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 1984; 50: 451-5.
38. Tsai JF, Jeng JE, Chuang LY, et al. Clinical evaluation of urinary transforming growth factor-beta1 and serum alpha-fetoprotein as tumour markers of hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 1997; 75: 1460-6.
39. Takahashi H, Saibara T, Iwamura S, et al. Serum alpha-L-fucosidase activity and tumor size in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1994; 19: 1414-7.
40. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009; 49: 658-64.
41. Villa E, Colantoni A, Camma C, et al. Estrogen receptor classification for hepatocellular carcinoma: comparison with clinical staging systems. *J Clin Oncol* 2003; 21: 441-6.
42. Longchamp E, Patriarche C, Fabre M. Accuracy of cytology vs. microbiopsy for the diagnosis of well-differentiated hepatocellular carcinoma and macroregenerative nodule. Definition of standardized criteria from a study of 100 cases. *Acta Cytol* 2000; 44: 515-23.
43. Nakano S, Haratake J, Okamoto K, et al. Investigation of resected multino nodular hepatocellular carcinoma: assessment of unicentric or multicentric genesis from histological and prognostic viewpoint. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 189-93.