

Małgorzata Andrzejewska¹, Ryszard Pachol¹, Piotr Małkowski²

DIAGNOSTYKA RADIOLOGICZNA RAKA WĄTROBOWOKOMÓRKOWEGO

¹ II Zakład Radiologii Klinicznej Akademii Medycznej, Warszawa
Kierownik: Olgierd Rowiński

² Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego i Transplantacyjnego
Akademii Medycznej, Warszawa.

Praca omawia symptomatologię raka wątrobowokomórkowego i jego rzadkiej odmiany – raka włóknistoblaszkowatego, oraz metody obrazowe stosowane w diagnostyce tych guzów.

W procesie diagnostycznym znaczącą rolę odgrywa badanie ultrasonograficzne wzbogacone o procedurę dopplerowską, jako zazwyczaj pierwsze i przesiewowe badanie diagnostyczne. Najważniejszą rolę w diagnostyce zmian w wątrobie odgrywa obecnie spiralna, wielofazowa tomografia komputerowa.

Słowa kluczowe: Rak wątrobowokomórkowy, metody obrazowania
Key words: Hepatocellular carcinoma, imaging methods

WSTĘP

Rak wątrobowokomórkowy (RWK) jest najczęściej występującym pierwotnym nowotworem złośliwym wątroby u dorosłych. Częstość jego występowania jest różna w zależności od położenia geograficznego oraz różnych czynników predysponujących.

Najczęściej RWK występuje w krajach Azji oraz Afryki Płd., gdzie odnotowuje się ok. 150 przypadków na 100.000 mieszkańców. W tych rejonach wiek chorych przypada na 3-4 dekadę życia, znacznie częściej zapadają na tę chorobę mężczyźni (stosunek mężczyzn do kobiet – 8:1). W rejonach rzadszego występowania RWK (Stany Zjednoczone AP, Europa, Australia) – zapadalność wynosi 3-7 przypadków na 100.000 mieszkańców, wiek – 6-8 dekada życia, zapadalność mężczyzn w stosunku do kobiet 2,5:1. (1)

Czynniki predysponujące do RWK. Najważniejszymi czynnikami predysponującymi do RWK są przewlekłe choroby wątroby: marskość wątroby, zakażenie wirusem HBV, różne karcinogeny. 80% RWK występuje w marsko zmienionej wątrobie, jest znacznie częstszy w marskości t.zw. wielkoguzkowej, a zwłaszcza w marskości z towarzyszącą dysplazją komórek wątrobowych (która uważana jest za bezpośrednią zmianę przedrakową). Po-

wstanie guza w wątrobie marskiej ma związek z przemianą guzka regeneracyjnego: guzek regeneracyjny => nisko zróżnicowany guzek dysplastyczny => wysoko zróżnicowany guzek dysplastyczny => guzek dysplastyczny z niewielkim RWK => małe ognisko RWK => wykrywalny RWK (1, 2).

Częste stwierdzanie RWK u chorych z zakażeniem wirusem HBV, bez marskości wątroby przemawia za onkogenym efektem działania samego wirusa. Obecnie jednak stwierdzenie zakażenia wirusem HCV, prowadzącego go do marskości wątroby, jest uważane za główny czynnik predysponujący do RWK.

Częstość występowania RWK wzrasta w niektórych chorobach metabolicznych: hemochromatozie, niedoborze alfa-1-trypsyny, porfiriach, niektórych glikogenezach. Istnieją również doniesienia, że stosowanie doustnych steroidów anabolicznych i środków antykoncepcyjnych może stanowić dodatkowy czynnik ryzyka powstania RWK. Wśród innych czynników etiologicznych wymienia się związki o typie mykotoksyn, powstające przy nieprawidłowym przechowywaniu ziaren zbóż, kukurydzy, orzechów (co tłumaczy m.in. większą częstość zachorowań w Azji, Afryce Płd.) oraz thorotrast (używany dawniej środek kontrastowy) (2, 3).

Objawy RWK. Objawy kliniczne RWK nie są charakterystyczne i zależą od stopnia zaawansowania choroby nowotworowej (niespecyficzne bóle brzucha, żółtaczka, chudnięcie, osłabienie, gorączka) oraz objawów towarzyszących współistniejącej marskości wątroby (niewydolność wątroby, objawy nadciśnienia wrotnego). Standardowe testy laboratoryjne nie są istotnie pomocne w diagnostyce RWK.

Programy skryningowe u pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby wykorzystują badanie markerów nowotworowych w połączeniu z badaniami obrazowymi, szczególnie z łatwo dostępnym badaniem USG. Spośród markerów nowotworowych u chorych z RWK często stwierdza się znaczące podwyższenie w surowicy krwi stężenia alfa-fetoproteiny (AFP), nie jest to jednak objaw patognomoniczny. W części przypadków stężenie antygenu carcinoembrionalnego (CEA) może być również wysokie. (3).

Najczęściej (ok. 65% przypadków) RWK rośnie w postaci pojedynczego guza, często otorebkowanego (forma otorebkowana jest uważana za postać mniej inwazyjną i lepszą rokowniczo). W około 23% guz ma postać rozlaną, naciekającą, zajmującą nierzadko prawie cały płat wątroby. Postać rozsiana to ok. 12% przypadków. W części przypadków obserwuje się t.zw. guzki satelitarne – położone w bezpośrednim sąsiedztwie głównej masy.

Guzy większe niż 3 cm mają tendencję do zmian martwiczych oraz wewnętrznego krwawienia, czego rezultatem mogą być późniejsze zmiany o charakterze torbielowatym. Typowe guzy nie posiadają włóknistego zrębu, mogą natomiast zawierać tkankę tłuszczową. RWK szerzy się przez ciągłość, naciekając miąższ wątroby, może wrastać do żył (zwłaszcza często obserwowana jest zakrzepica żył układu wrotnego – 44%, znacznie rzadziej żył wątrobowych lub żyły głównej dolnej – do 6% przypadków RWK). Naciekanie dróg żółciowych jest obserwowane rzadko (4).

Istnieją liczne postacie histologiczne RWK w zależności od typu komórki tworzącej guz oraz struktur tworzonych przez te komórki.

Rak fibrolamellarny. Na specjalną uwagę zasługuje **postać włóknisto-błaszkwata (rak fibrolamellarny)** – uważany wcześniej za odmianę RWK, obecnie traktowany jako niezależna postać raka pierwotnego. Jest to rzadki guz – występujący w ok. 2% przypadków guzów złośliwych wątroby. Nie są znane czynniki predysponujące do powstania tej postaci

raka. W odróżnieniu od RWK występuje u młodych pacjentów (średnia wieku 23-25 lat), bez różnic płci, w niezmięnionej wątrobie, nie ma związku z zakażeniem wirusowym. Guz ten rośnie powoli, bezobjawowo, w momencie rozpoznania jest zazwyczaj dużym, pojedynczym ogniskiem (4-17 cm), z wyraźną torebką, włóknistą, centralną blizną i zwapnieniami, głównie w torebce guza. Ze względu na obecność blizny centralnej konieczne jest różnicowanie z guzem łagodnym typu FNH (ogniskowy przerost wątroby). Charakterystyczne są zmiany włókniste występujące w postaci pasm i blaszek (stąd nazwa). Rokowanie w przypadku tego guza jest wprawdzie lepsze niż w RWK, ze względu na jego niewielką złośliwość, jednak ostrożne ze względu na młody wiek pacjentów, późne rozpoznanie i zwykle już duże rozmiary guza.

Poziom AFP w surowicy krwi jest prawidłowy. Podwyższenie poziomu innych markerów jest niecharakterystyczne (4).

METODY DIAGNOSTYCZNE – OBRAZOWE

Współczesne metody obrazowania wątroby to przede wszystkim ultrasonografia z Dopplerowską oceną przepływów w naczyniach, wielofazowa, spiralna tomografia komputerowa oraz odznaczający się wysoką specyficznoscią tkankową rezonans magnetyczny. Pozostałe metody diagnostyczne (angiografia, medycyna nuklearna, pozytonowa tomografia emisyjna – PET) odgrywają znacznie mniejszą rolę w diagnostyce zmian ogniskowych wątroby i są rzadko stosowane.

Podstawowe zadania metod obrazowych sprowadzają się do oceny całego narządu – wątroby, poszczególnych elementów w wątrobie (a zwłaszcza samej zmiany ogniskowej), a także zmian pozanarządowych.

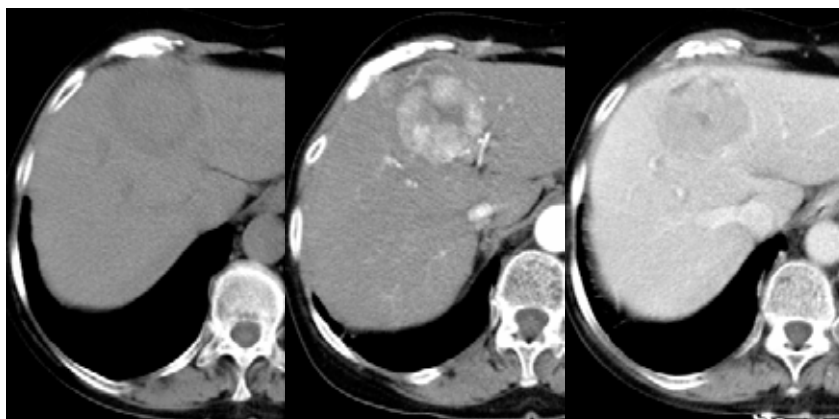
Radiologiczna ocena badania powinna określać liczbę, wielkość i położenie zmian ogniskowych, ich morfologię, stosunek do struktur naczyniowych i dróg żółciowych oraz ewentualnie istniejące zmiany w ich obrębie (np. zakrzepica żylna, poszerzenie dróg żółciowych), stan miąższu wątroby wokół zmian ogniskowych, zmiany pozanarządowe (węzły chłonne, struktury naczyniowe, inne narządy miąższowe, istnienie wodobrzusza) (5).

Ultrasonografia. Badanie ultrasonograficzne jest metodą łatwo dostępną, stosowaną w skryningu, pozwalająca na wykrycie około 50% zmian ogniskowych w wątrobie. Wadą tych badań jest jednak brak powtarzalności oraz subiektywność oceny badającego. Wprowadzenie nowych technik USG oraz badania z użyciem środków cieniujących, pozwalają wprawdzie na precyzyjniejszą diagnostykę, podwyższają jednak znacznie koszty badań i ograniczają ich dostępność (6).

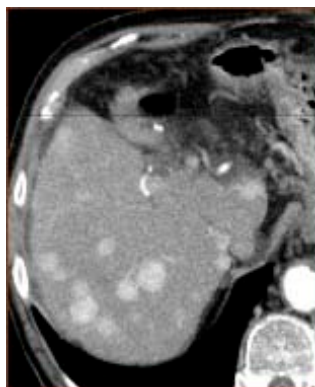
Ultrasonograficzne objawy RWK zależne są od rozmiarów guza i zmian histologicznych w jego wnętrzu. Większość guzów małych (o średnicy <3 cm) jest hypoechogeniczna, dość jednorodna. Większe guzy (>3m) są zwykle hyperechogeniczne, niejednorodne (wskutek zmian martwiczych, ognisk krwawienia, obszarów tłuszczowych). Czasem widoczne jest tzw. halo hypoechogeniczne, odpowiadające cienkiej, włóknistej torebce. Należy jednak podkreślić, że RWK nie posiada specyficznej morfologii w badaniu USG. Pomocne w ustaleniu rozpoznania są procedury Dopplerowskie, zwłaszcza w ocenie stosunku guza do struktur naczyniowych i w wykrywaniu powikłań naczyniowych – zakrzepicy żyłnej, głównie w naczyniach wrotnych, co z kolei jest istotnym czynnikiem prognostycznym oraz oceniającym możliwości chirurgicznego leczenia lub transplantacji wątroby.

Postać włóknisto-błaznkowata jest w badaniu ultrasonograficznym widoczna jako duża dość dobrze odgraniczona masa, najczęściej hyperechogeniczna, z nieregularnymi wewnętrznymi odbiciami, z centralną blizną i zwapnieniami w torebce guza i w jego wnętrzu (7).

Tomografia komputerowa. Ogromny postęp techniczny w dziedzinie tomografii komputerowej w ostatnich latach wiąże się z wprowadzeniem urządzeń wielowarstwowych. Technika ta umożliwiła znaczne skrócenie badania – uwidocznienie wątroby w ciągu 5-10 sekund. Ponieważ wątroba otrzymuje podwójne unaczynienie – przez tętnicę wątrobową (ok. 20-30%) i przez żyłę wrotną (70-80%), pozwala to na badanie wątroby w kilku fazach naczyniowych (faza tętnicy wątrobowej, faza wrotna, faza mięsaszowa) (8). Obrazowanie poszczególnych faz umożliwia ocenę struktur wybiórczo unaczynionych przez tętnicę wątrobową (u pacjentów z wydolnym sercem serię wykonuje się ok. 15-18 sekund od początku podawania środka cieniującego dożylnie), struktur wzmacniających się przez napływ krwi z łożyska żyły wrotnej (ok. 50 sekund od podania środka cieniującego), oraz wzmocnienia mięsaszki wątroby (ok. 70-120 sekund po podaniu środka cieniującego). Takie, wielofazo-



Ryc. 1. RWK – badanie CT wielofazowe
Fig. 1. HCC – multiphased CT



Ryc. 2. RWK postać wielogniskowa – badanie CT
Fig. 2. Multilocular HCC – CT scan

we badanie w tomografii komputerowej pozwala na dokładną ocenę wątroby (w znacznej części przypadków zmienionej marsko), zmian ogniskowych i struktur naczyniowych oraz pozostałych struktur jamy brzusznej, skutków odległych obecności guza i powikłań związanych z marskością wątroby.

W części badania bez podania środka cieniującego guz (guzy) może być niewidoczny lub odróżnia się niższym osłabieniem od otaczającego miększu wątroby, rzadko obecnością zwapnień lub tkanki tłuszczowej. W przypadkach wątroby o stłuszczałym miększu guzy mogą być hyperdensyjne w stosunku do miększu. W serii tętniczej guz często (ale nie zawsze), silnie wzmacnia się (ryc. 1). Często (zwłaszcza postać rozsiana, o niewielkich rozmiarach guzów) uwidacznia się tylko w fazie tętniczej badania (ryc. 2). Niekiedy guzy widoczne są najlepiej w fazie wrotno-miększowej badania, kiedy guz odróżnia się od pozostałego miększu wątroby niższym osłabieniem, lub obecnością fragmentów guza o silniejszym wzmocnieniu, ze względu na dłuższe zaleganie środka cieniującego w naczyniach patologicznych.

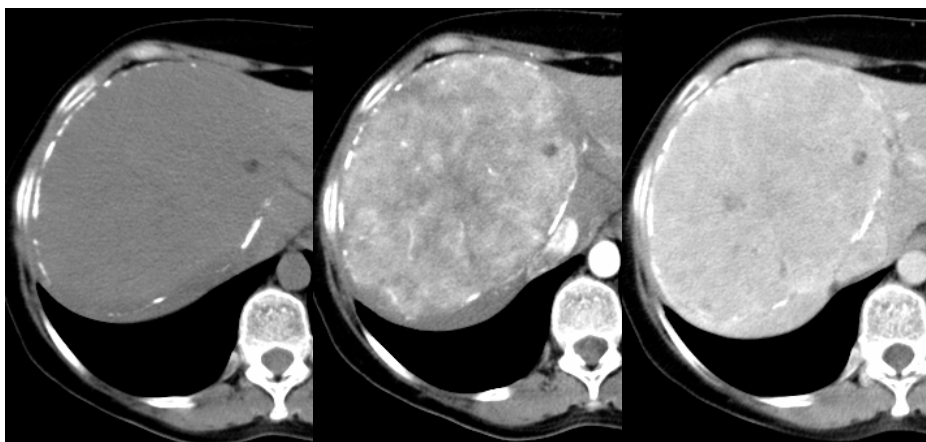
Cechą charakterystyczną RWK jest tworzenie czopów nowotworowych, wrastających do naczyń żylnych – zwłaszcza do żył układu wrotnego jak i (rzadziej) do żył wątrobowych i żyły głównej dolnej. W przypadkach zakrzepicy żył układu wrotnego okluzja światła naczynia może być kompensowana przez wytworzenie przetok tętniczo-wrotnych, co również można wykazać w wielofazowej tomografii komputerowej.

Stosunek guza do struktur naczyniowych i omówione powikłania naczyniowe można zobrazować również dzięki zastosowaniu obróbki „postprocessingowej” – z zastosowaniem rekonstrukcji płaszczyznowych i objętościowych (3D).

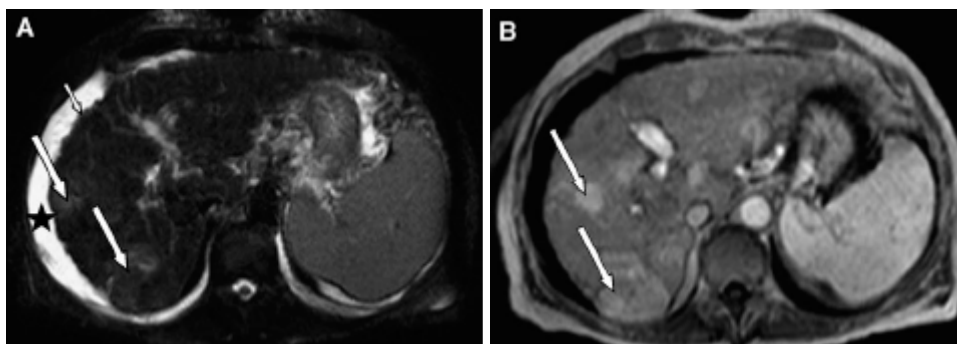
Istotną cechą RWK jest obecność powiększonych węzłów chłonnych w okolicy wnęki wątroby, należy jednak pamiętać, że węzły w tej okolicy bywają powiększone również w marskości wątroby. Cechą różnicującą jest przemiana węzłów chłonnych w taki sam sposób jak ogniska wątrobowego, niestety objaw ten występuje rzadko.

W niektórych postaciach RWK guz jest trudny do uwidocznienia, pomimo zastosowania omówionych technik. W takich przypadkach można zastosować inne formy obrazowania w tomografii komputerowej, połączone jednak z techniką inwazyjną – angiografią. Podwójne unaczynienie wątroby pozwala na badanie tego narządu wybiórczo przez napływ krwi cieniującej do układu tętniczego lub przez układ żyły wrotnej. Podczas tych procedur podaje się środek cieniujący bezpośrednio do naczynia tętniczego: po umieszczeniu cewnika w tętnicy wątrobowej (arteriotomografia komputerowa wątroby) lub do t. śledzionowej lub krezkowej górnej (portotomografia komputerowa) (2). W portotomografii krew cieniująca poprzez jelita lub śledzionę wypełnia dopływy, a następnie pień żyły wrotnej, wówczas cały miększ wątroby unaczyniony jest przez to naczynie. Guzy wątroby w odróżnieniu od prawidłowego miększu wątroby nie mają unaczynienia wrotnego i w badaniu takim pozostają niewzmocnione. Inną inwazyjną techniką umożliwiającą uwidocznienie małych guzów pierwotnych wątroby jest badanie po wcześniejszym podaniu Lipiodolu podczas wybiórczego cewnikowania t. wątrobowej. Lipiodol wbudowuje się do tkanki nowotworu i obserwuje się silne wzmocnienie w rzucie guza w trakcie wykonanej później tomografii komputerowej.

Postać włóknisto-blaszkowata jest w tomografii komputerowej zazwyczaj dużym, dobrze odgraniczonym hypodensyjnym guzem wzmacniającym się niejednorodnie, z blizną centralną (ryc.3). Widoczne są zwapnienia w torebce guza oraz w rzucie blizny centralnej, co pozwala na różnicowanie tego guza z FNH (2, 9). W opóźnionych seriach badania po



Ryc. 3. Rak włónisto-błaznkowaty – badanie CT
 Fig. 3. Fibrolamellar carcinoma – CT scan



Ryc. 4. RWK – badanie MR
 Fig. 4. HCC – MR

kontraście widoczne bywa niewielkie wzmocnienie blizny centralnej. Wrastanie guza do naczyń żylnych zdarza się niezmiernie rzadko.

Rezonans magnetyczny. Obraz MR guzów pierwotnych wątroby koreluje z ich budową histologiczną. Zazwyczaj RWK jest guzem o obniżonym sygnale w obrazach T1-zależnych i podwyższonym sygnale w T2-zależnych. (ryc. 4). Obecność tkanki tłuszczowej, zmian martwiczych, zmian krwotocznych wpływa na niejednorodność sygnału w obrazach T1-zależnych. Obecność tkanki tłuszczowej można wykazać również w technice przesunięcia chemicznego, a bogate unaczynienie guza w serii po podaniu środków cieniujących (gadolinium). Podobnie w trakcie badania z użyciem środków cieniujących można dokładniej uwidocznić struktury naczyniowe i naciekanie ich przez guz. Zastosowanie środków hepatotropowych pozwala na określenie stopnia złośliwości guza – guzy dobrze zróżnicowane mogą wydzielać te środki kontrastowe w mniejszym stopniu niż prawidłowy mięsz wątroby, zmiany o większej złośliwości nie wykazują cech wydzielania (10).

MR znajduje zastosowanie w różnicowaniu zmian łagodnych w przebiegu marskości wątroby – guzków regeneracyjnych i małych guzów pierwotnych wątroby, możliwe jest również rozpoznanie potencjalnie złośliwych guzków dysplastycznych (11). Dodatkowo badanie to pozwala na dokładniejsze niż w tomografii komputerowej zobrazowanie torebki guza (której wykrycie ma znaczenie nie tylko diagnostyczne ale i rokownicze), oraz drobnych guzków satelitarnych.

Guz włóknisto-blaszkowaty jest podobnie jak RWK hypointensywny w serii T1-zależnej i hyperintensywny w serii T2-zależnej. Blizna centralna ma obniżony sygnał w obu seriach (T1 i T2) – co odróżnia ją od blizny w FNH (która jest hyperintensywna w serii T2). Zwapnienia w guzie dają znacznie obniżony sygnał w seriach T1 i T2.

Pozostałe metody diagnostyczne mają niewielkie znaczenie w diagnostyce guzów pierwotnych wątroby i są rzadko stosowane. Dla przykładu, pozytonowa tomografia emisyjna daje niepewne wyniki, ze względu na różne powinowactwo RWK do 18-fluorodezoksyglukozy, dotyczy to również przerzutów RWK do innych narządów – zmiany mogą pozostać niewidoczne (12).

Wszystkie omówione techniki obrazowania są optymalne w przypadkach wykrywania guzów w prawidłowej wątrobie. Istotną komplikacją jest badanie w przypadkach zmienionej (najczęściej marskiej) wątroby. Zmieniona architektura wątroby marskiej (zmiany włókniste, zmiany martwicze, obecność guzków regeneracyjnych) może znacznie utrudniać diagnostykę i różnicowanie. Marskość wątroby powoduje również różne skutki hemodynamiczne, które nie są związane z obecnością guza w zmienionej wątrobie i mogą nakładać się na zmiany zależne od samego guza.

W konsekwencji, diagnostyka RWK (szczególnie w marskiej wątrobie) wymaga zastosowania wielu szczegółowych metod obrazowania oraz ścisłej współpracy klinicysty i radiologa.

M Andrzejewska, R Pacho, P Małkowski

RADIOLOGICAL IMAGING OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA

SUMMARY

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary malignant hepatic neoplasm. 80% of HCC's occur in cirrhotic liver.

This article describes symptomatology of this neoplasm and its special, rare form – fibrolamellar carcinoma.

The authors present current knowledge on liver imaging – especially ultrasound, computed tomography, and MRI, radiological findings, limitations of imaging the cirrhotic liver and usefulness of these procedures in diagnosis of HCC.

PIŚMIENNICTWO

1. del Pilar Fernandez M, Redvanly R. Primary hepatic malignant neoplasms. *Radiol Clin N Am* 1998; 2: 333-348.
2. Pacho R, i in. Tomografia komputerowa wątroby. *Terapia* 2003; 6 (2): 9-14.
3. Górnicka B, i in. Zmiany ogniskowe w wątrobie u dorosłych. *Terapia* 2003; 6 (2): 4-8.
4. MacSween R.N.M, i in. *Pathology of the Liver*. London: Churchill Livingstone, 2002.
5. Hussain SM, Semelka RC. Hepatic imaging: comparison of modalities. *Radiol Clin N Am* 2005; 43: 929-947.
6. Kano Y, Mattery RF. Ultrasound fo the liver. *Radiol Clin N Am* 2005; 43: 815-826.
7. Elwertowski M. Badania obrazowe w chorobach wątroby. *Med Sci J* 2001; 1: 9-42.
8. Foley DW, Mallisee TA, i in. Multiphase hepatic CT with a multirow detector CT scanner. *A J R* 2000; 175: 679-685.
9. Brancatelli G, FederleMP, i in. Focal Nodular Hyperplasia: CT findings with emphasis on multiphasic helical CT in 78 patients. *Radiology* 2001; 219-221.
10. Bartolozii C, i in. MnDPDP-enhanced MRI vs dual phase spiral CT in the detection of hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol* 10: 1697-1702.
11. Earls JP, i in. Dysplastic nodules and hepatocellular carcinoma: thin section MR imaging of explanted cirrhotic livers with pathologic correlations. *Radiology* 1996; 201: 207-214.
12. Delbelke D, MartinWH. Positron emission tomography imaging in oncology. *Radiol Clin N Am*. 2001; 5: 883-91.

Otrzymano: 11.07.2006 r.

Adres Autorów:

Małgorzata Andrzejewska
II Zakład Radiologii Klinicznej
Akademii Medycznej w Warszawie,
Ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa