

## IMPLICAREA METASTAZĂRII CANCERULUI HEPATOCELULAR ÎN PATOLOGIA OSOASĂ

MIRCEA MACOVEI<sup>1</sup>, GHEORGHE TOMOAIA<sup>2</sup>, MIRCEA CAZACU<sup>3</sup>

<sup>1</sup>UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj- Napoca

<sup>2</sup>Clinica de Ortopedie și Traumatologie Cluj-Napoca

<sup>3</sup>Clinica Chirurgie IV Cluj-Napoca

### Rezumat

*Osul reprezintă o localizare rară a metastazelor la pacienții cu carcinom hepatocelular. Depistarea metastazelor osoase se bazează pe coroborarea datelor clinice cu cele de laborator și imagistice. Una dintre modalitățile terapeutice este cea chirurgicală, alături de care se pot utiliza: radioterapia, ablația prin radiofrecvență, chimioterapia sistemică, embolizarea arterială și administrarea de bisfosfonați, în scopul creșterii supraviețuirii pacienților cu hepatocarcinom și metastaze osoase.*

**Cuvinte cheie:** hepatocarcinom, metastaze osoase, fracturi.

### INVOLVEMENT OF METASTATIC HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN THE PATHOLOGY OF BONE

#### Abstract

*The bone is a rare localization of metastases in patients with hepatocellular carcinoma. Detection of bone metastases is based on clinical, laboratory and imagistic data. A therapeutic modality is surgery that can be used with radiotherapy, radiofrequency ablation, systemic chemotherapy, arterial embolization and administration of bisphosphonates, in order to increase survival rate of patients with hepatocellular carcinoma and bone metastases.*

**Keywords:** hepatocellular carcinoma, bone metastases, fractures.

#### Introducere

Carcinomul hepatocelular reprezintă una dintre neoplaziile frecvente (locul 5 în rândul afecțiunilor maligne), cauzând aproximativ 1 milion de decese anual. Supraviețuirea globală la 5 ani, în cazul pacienților cu hepatocarcinom, este de 11,8 % la bărbați și 13,3 % la femei. În contrast cu cancerul de prostată, pulmonar sau cancerul de sân, incidența metastazelor osoase în cazul hepatocarcinomelor este mai redusă, fiind cuprinsă între 3% și 20 % [1,2]. Cea mai frecventă localizare a metastazelor osoase este la nivelul scheletului axial, acesta fiind urmat de: femurul proximal, humerusul proximal, coaste și oasele craniului [3,4].

#### Manifestări clinice

Studiile efectuate au evidențiat că aproximativ 10% din pacienții cu hepatocarcinom dezvoltă metastaze

osoase ce asociază manifestări clinice [5]. Modalitatea de prezentare clinică a pacienților cu metastaze osoase este diferită, variind de la asimptomatică până la dizabilități și dureri insuportabile. Apariția fracturilor la pacienții cunoscuți cu o patologie malignă ar trebui să ridice suspiciunea unei formațiuni metastatice asociate, în cazuri rare, metastazele osoase putând fi prima manifestare a unui hepatocarcinom [7,8]. Manifestările clinice includ dureri osoase, în majoritatea cazurilor nocturne și neresponsive la terapia antialgică și antiinflamatoare, cu iradiere în membrele inferioare în cazul metastazelor pelviene, precum și fracturi pe os patologic și hipercalcemie [3,6].

Cele mai importante complicații sunt: fracturile costale sau tasările vertebrale ce determină scăderea în înălțime a pacienților, cifo-scolioză accentuată cu reducerea capacității pulmonare, precum și fracturile oaselor lungi și comprimarea măduvei spinării, ce asociază dizabilități importante [2,9].

#### Stabilirea diagnosticului

Examinările paraclinice utile diagnosticării meta-

Articol intrat la redacție în data de: 23.01.2010

Primit sub formă revizuită în data de: 22.03.2010

Acceptat în data de: 05.05.2010

Adresa pentru corespondență: macovei\_mircea@yahoo.com

stazelor sunt reprezentate de fosfataza alcalină și modalitățile imagistice. Hemoleucograma completă; VSH-ul, proteina C reactivă (ale căror valori crescute nu pot diferenția însă un proces infecțios de unul malign), transaminazele și coagulograma au rol doar în evaluarea preoperatorie, valorile modificate ale acestora putând influența oportunitatea efectuării exciziei chirurgicale a formațiunii tumorale primare și a metastazelor [2,6]. De asemenea, valorile extrem de crescute ale AFP (alfa feto-proteina) pot orienta diagnosticul către un hepatocarcinom metastazat, iar determinarea markerilor virali hepatici este utilă, ținând cont de asocierea frecventă cu hepatită cronică virală B, C sau cu ciroza hepatică.

Examinările imagistice necesare depistării metastazelor unui hepatocarcinom sunt reprezentate de: radiografia osoasă, tomografia computerizată, scintigrafia osoasă și PET scan. Efectuarea examinării radiologice anteroposterioară și laterală a osului incriminat, implicat a articulațiilor supra- și subjacente, reprezintă o metodă standard pentru identificarea inițială a metastazelor osoase. De asemenea, în cazul radiografiei de bazin este necesară includerea incidențelor oblice. Aspectul radiologic al metastazelor osoase este reprezentat de imagini litice, a căror apariție sugerează distrugerea unei cantități importante de țesut osos, liza osoasă fiind rezultatul expansiunii țesutului tumoral în matricea osoasă. De aceea, în cazul pacienților cu hepatocarcinom ce prezintă dureri osoase, dar fără a avea un aspect concludent la examinarea radiologică, este necesară efectuarea altor investigații imagistice [2,10].

Tomografia computerizată este indicată pentru stabilirea detaliilor osoase sau a distrucției corticale, fără a evidenția extinderea procesului tumoral în canalul medular. Pe de altă parte, rezonanța magnetică nucleară poate evidenția extinderea în canalul medular a procesului tumoral și, prin urmare, poate depista timpuriu un proces metastatic și delimitarea acestuia [3,9].

Scintigrafia osoasă este o examinare utilă pentru determinarea localizărilor pe întreg scheletul a metastazelor osoase în cazul pacienților cu hepatocarcinom, fiind o tehnică sensibilă chiar în stadiile incipiente, dar având o specificitate mai redusă. Rezultatele obținute prin scintigrafie osoasă pot indica o activitate osteoblastică intensă, dar nu pot face diferența între un proces infecțios, inflamator, neoplazic sau un focar de fractură. PET-scan-ul evidențiază zonele cu metabolism ridicat, incluzând procesele infecțioase, inflamatorii sau neoplazice [9,10].

### Tratamentul

Stabilirea tratamentului multimodal în cazul pacienților cu hepatocarcinom și metastaze osoase reprezintă rezultatul unei colaborări interdisciplinare. Rolul tratamentului este paliativ și urmărește: reducerea intensității durerii, prevenirea apariției fracturilor pe teren patologic, îmbunătățirea mobilității și funcției și, dacă este posibil, creșterea supraviețuirii [11,12,13].

**Tratamentul chirurgical** este indicat pentru: fracturile pe os patologic sau în iminența de fractură (un defect măsurând 2,5-3 cm în lungime sau mai mult de 50% din circumferința osoasă asociat cu afectarea funcției); existența unei compresiuni medulare; metastază unică (în această situație urmărindu-se prelungirea supraviețuirii); metastaze osoase asociate cu dureri insuportabile; lipsa răspunsului la terapiile conservative sau în cazul altor complicații [13,14,15].

În cazul fracturilor oaselor lungi tratamentul chirurgical include stabilizarea cu sisteme clasice de osteosinteză (plăci cu șuruburi, tije blocate - figura 1a, 1b), implanturi protetice sau doar excizia metastazei cu reconstrucție osoasă (inclusiv cu ajutorul cimenturilor acrilice) [13,15,16].



a)



b)

**Fig. 1.** Pacientă în vârstă de 75 de ani cu fractură subtrochanteriană pe teren de metastază osoasă de hepatocarcinom, operată în Clinica de Ortopedie-Traumatologie Cluj-Napoca cu lamă-placă cu 5 șuruburi:

- a) preoperator;
- b) postoperator.

Pentru fracturile vertebrale, intervențiile chirurgicale sunt de elecție în cazul instabilității coloanei vertebrale sau a compresiei medulare și au ca scop excizia țesutului tumoral și stabilizarea coloanei. **Vertebroplastile** constau în introducerea unui ciment special prin intermediul unui ac ghidat radiologic la nivelul focarului de fractură. Aceste intervenții au ca rezultat scăderea durerilor, previn eventualele tasări vertebrale ulterioare, refac mobilitatea coloanei, având în același timp o rată mică de complicații [14,17].

**Radioterapia** urmărește în principal diminuarea durerilor, scăderea masei tumorale și a compresiei medulare în cazul localizărilor vertebrale și implicit îmbunătățirea calității vieții. Terapia standard implică utilizarea în medie a 30 Gy în 10 ședințe, dar actualmente s-au obținut rezultate favorabile prin administrarea unor doze mai reduse și într-un număr mai mic de ședințe [18,19]. Volumul radiațiilor ocupă în întregime volumul tumoral, la care se adaugă o margine de 1,5-2 cm în toate direcțiile. În cazul metastazelor vertebrale, volumul de radiații include corpul vertebral în totalitate și încă un segment în direcțiile caudală și cefalică [6,19].

Efectul radioterapiei se evaluează urmărind procentul regresiei tumorale prin efectuarea computer-tomografiei, în majoritatea cazurilor obținându-se reducerea intensității durerii și a masei tumorale [18,19,20,21].

**Chimioterapia sistemică**, utilizată cu succes în tratamentul tumorii primare, s-a dovedit eficientă într-un număr redus de cazuri de metastaze osoase. Raportările privind efectul benefic al chimioterapiei în metastazele osoase sunt reduse, administrarea de cisplatin sau UFT (Tegafur-Uracil) sau talidomidă fiind utilizată în cazuri izolate, fără a exista studii efectuate pe un număr crescut de pacienți care să ateste eficiența chimioterapiei sistemice în metastazele osoase [24].

**Ablația prin radiofrecvență** reprezintă o terapie cu utilizare recentă pentru metastazele osoase la pacienții cu hepatocarcinom, având rezultate benefice, mai ales prin efectuarea sub ghidaj computer tomograf [23].

**Embolizarea arterială** a fost raportată ca metodă terapeutică utilizată în tratamentul metastazelor osoase la pacienții cu hepatocarcinom, într-un număr redus de cazuri, prin administrarea de doxorubicin, mitomicină C, lipiodol, epirubicin, în cazurile asociate cu durere intensă [25,26].

**Bisfosfonații** (pamidronat, clodronat, ibandronat sau zoledronat) reprezintă o clasă de medicamente cu rol în inhibarea activității litice și a osteoporozei generalizate. De obicei metastazele sunt leziuni litice asociate cu o activitate osteoclastică crescută. Celulele tumorale secretă substanțe (hormoni paracrinici) ce stimulează funcția osteoclastelor, dar și citokine și hormoni de creștere cu rol în creșterea masei tumorale. La nivel local bisfosfonații sunt integrați în osteoclaste și astfel întrerup procesele implicate în resorbția osoasă, studiile recente demonstrând chiar un efect apoptotic direct asupra celulelor tumorale [4,10].

Bisfosfonații administrați intravenos sunt utilizați în tratamentul hipercalcemiei tumorale și au ca efect reducerea intensității durerilor datorate resorbției osoase. Urmărirea eficacității terapiei cu bisfosfonați poate fi efectuată prin monitorizarea markerilor de resorbție osoasă. Deși actualmente bisfosfonații sunt folosiți în tratarea osteoporozei, pe viitor, prin efectuarea de studii randomizate, se poate evalua rolul și eficacitatea acestora în scopul prevenirii apariției metastazelor osoase [27].

Actualmente se desfășoară studii pentru evaluarea în cadrul terapiei metastazelor osoase a altor inhibitori ai osteoclastelor, un exemplu reprezentându-l osteoprotogerinul (OPG), cu rol în inhibarea maturării osteoclastelor și a resorbției osoase [3,10].

### Concluzii

Apariția fracturilor sau a durerilor osoase la pacienții cunoscuți cu hepatocarcinom ar trebui să ridice suspiciunea unei formațiuni metastatice asociate. Tratamentul metastazelor osoase include rezecția cu reconstrucție osoasă, tratamentul conservativ având rezultate slabe și numeroase complicații [15]. Stabilirea tratamentului multimodal în cazul pacienților cu hepatocarcinom și metastaze osoase reprezintă rezultatul unei colaborări interdisciplinare.

### Bibliografie

1. Fukutomi M, Yokota M. Increased incidence of bone metastases in hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1083-8
2. Canale ST. Campbell's operative orthopaedics 10-Th Edition, Mosby, 2003, 731-744
3. Tomoaia G. Curs de ortopedie. Editura Medicala Universitara "Iuliu Hațieganu", 2005, 101-109
4. Tomoaia G, Baci B, Jula F, Bledea D, Benea H, Macovei M. Results of surgical treatment in bony metastases. *Proceedings of the 7<sup>th</sup> European Trauma Congress*, Medimod Editure 2006
5. Wong DA, Fournasier VL, Macnab I. Spinal metastasis: the obvious, the occult, the impostors. *Spine* 1990, (5):1-4
6. Sangwon K, Mison C. Bone metastasis from primary hepatocellular carcinoma. *Cancer Res Treat.Journal* 2007, (39): 104-108
7. Chuang-Chi L, Kim-Thean N, Tong-Jong C, Yun-Fan L. Hepatocellular carcinoma presenting as bone metastasis. *Cancer* 2006, (64): 1753 - 1757
8. Shim YS, Ahn JY. Solitary skull metastasis as initial manifestation of hepatocellular carcinoma. *World J Oncol Surg* 2008, (6): 66
9. Weber KI, Lewis V, Randall R, Lee Ak, Springfield D. An approach to the management of the patient with metastatic bone disease. *Instr Course Lect.* 2004, (53): 663-76
10. Coleman R, Rubens R. Bone metastases in: Abeloff M, Armitage J, Lichter A et al *Clinical Oncology*, 2-nd Edition, New York, Churchill-Livingstone, 2004, 836-871
11. Manabe J, Kawaguchi N, Matsumoto S, Tanizawa T. Surgical treatment of bone metastasis: indications and outcomes. *Int J Of Clin Oncology*, 2005, 10(2): 103-111.

12. Damron T, Sim F. Operative treatment of metastatic disease of the pelvis and the proximal end of the femur. *J Bone J Surg*, 2000, 82(A):114-26
13. Harrington KD. Orthopedic surgical management of skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997, 80:1614-27
14. Zhou L, Rui J, Wang S, Chen S, Qu Q, Chi T, Wei X. Factors predictive for long-term survival of male patients with hepatocellular carcinoma after curative resection. *Journal Of Surgical Oncology*, 2007,95:298–303
15. Satya SA, Govind B. Bone metastasis in hepatocellular carcinoma: need for reappraisal of treatment. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 2008, 4: 93-98
16. Hitoshi T, Satoru K, Naondu S. Treatment for the bone metastasis of liver cancer. Nova Publisher 2007, 21-28
17. Kodama H, Aikata H. Efficacy of percutaneous cementoplasty for bone metastasis from hepatocellular carcinoma. *Oncology Journal* 2007, 72: 285-292
18. Enrique LR, Nobuo O, Shuichi O, Haruhiko N, Kazunori A. Radiotherapy for bone metastases of hepatocellular carcinoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 1992, 22:113-116
19. Jinsil S, Woong S, Park H. Radiotherapy for painful bone metastases from hepatocellular carcinoma. *Liver International*, 2007, 25: 261 - 265
20. Masana M, Nobuaki N, Kazuki I. Radiation therapy for bone metastasis of hepatocellular carcinoma. *International Journal of Clinical Oncology*, 1998, 3: 31-35
21. Naoki N, Hiroshi I. A retrospective study of radiotherapy for spinal bone metastases from hepatocellular carcinoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2006: 546-550
22. Taki Y, Yamaoka Y, Takayasu T. Bone metastasis of hepatocellular carcinoma after liver resection. *Journal of Surgical Oncology*, 2006, 50:12-18
23. Maryama M, Asanot T, Kenmochi T. Radiofrequency ablation for bone metastatic hepatic carcinoma. *Anticancer Res* 2003, 23(3c): 2987-9
24. Park SH, Lee Y, Han SH, Kwon SY. Systemic chemotherapy with Doxorubicin, cisplatin and capecitabine for metastatic hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 6:3
25. Katsumata T, Ootaki M, Nakayama T. Transcatheter arterial embolization therapy of metastatic bony tumor in hepatocellular carcinoma. *Gan To Kagaku Ryoho*, 1992, 19(10):1771-4
26. Attili VS, Babu KG, Lokanatha D, Rajshekar H. Bone metastasis in hepatocellular carcinoma. Need for reappraisal of treatment. *J Can Res Ther* 2008, 4: 93-94
27. Montella L, Addeo R, Pamieri G, Caraglia M, Cennamo G. Zoledronic acid in the treatment of bone metastasis by hepatocellular carcinoma: a case series. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009, 25-31