



Una non comune complicanza dell'epatocarcinoma: trombosi portale e cavale inferiore con estensione fino all'atrio destro. Descrizione di un caso clinico

Martino I., Dionigi E., Musca F., Peros E., Ghelfi M., Zunino I., Demichele E., Belloni G.

Clinica Medica II, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

INTRODUZIONE

Il carcinoma epatocellulare (HCC) costituisce uno dei maggiori problemi di salute in tutto il mondo, sia per la sua elevata incidenza (circa 600.000 nuovi casi/anno) sia per l'elevata mortalità. Rappresenta la quinta neoplasia più frequente e la terza causa di morte cancro-correlata [1]. Numerosi studi hanno confermato che l'epatocarcinoma insorge con maggiore frequenza nei pazienti affetti da cirrosi epatica; questo ha permesso di programmare campagne di sorveglianza per identificare precocemente la comparsa del tumore, migliorando così il trattamento dell'HCC [2-3]. Solo una minoranza di casi di HCC (5%) insorge su fegato sano; questi casi vengono generalmente diagnosticati in fase tardiva e hanno ridotte possibilità di [4].

Il carico di HCC negli Stati Uniti, come nel resto del mondo, è destinato ad aumentare nelle prossime due decadi per l'aumento dei casi di infezione da virus dell'epatite C, secondario all'uso di droghe iniettive avvenuto negli anni 1960 e 1970 [5-6]. Il periodo di latenza fra l'infezione da HCV e lo sviluppo di cirrosi e/o HCC è di 30-35 anni. Appare invece più rapido lo sviluppo di HCC nei casi di infezione da HBV [7-8].

La prognosi dell'epatocarcinoma è migliorata nelle ultime due decadi e sono possibili trattamenti curativi come la resezione chirurgica [9] e il trapianto epatico; inoltre si è osservato un miglioramento nella prognosi dei pazienti con HCC grazie all'avanzamento delle modalità di trattamento non invasive, quali la chemioembolizzazione arteriosa (TACE), l'alcolizzazione percutanea (PEI), la terapia coagulativa a microonde (MCT) e la terapia ablativa a radiofrequenza (RFA) [10-11].

Come numerosi tumori, anche l'HCC è associato all'attivazione di processi emostatici e l'incidenza di trombosi venosa portale (PVT) è variabile (20-65%) [12-14]. La presenza di trombosi si associa ad un peggioramento della prognosi e a riduzione della sopravvivenza. Un recente studio americano, ha identificato come fattori maggiormente predittivi di PVT lo stadio avanzato di malattia, la classe di Child-Pugh elevata, i valori serici di AFP e bilirubina e l'invasione dei vasi maggiori [15-18].

Il carcinoma epatocellulare, in rari casi, può avanzare fino all'atrio destro attraverso le vene epatiche e tale situazione è generalmente considerata espressione terminale della malattia tumorale [19-21].

DESCRIZIONE DEL CASO CLINICO

Donna di 72 anni. Nel 1998 riscontro di infezione cronica da virus dell'epatite C, evoluta in cirrosi epatica e mantenuta in buon compenso senza alcuna terapia fino al 2004 quando, in occasione di uno dei controlli ecografici di follow-up semestrali, si riscontrò una singola lesione focale epatica che fu sottoposta a biopsia eco-guidata che pose il sospetto di colangiocarcinoma. In tale occasione la resezione epatica non fu eseguita a causa del quadro di cirrosi avanzata. Nell'Ottobre 2006 evidenza ecografica e tomografica di due lesioni focali a livello dell'VIII segmento epatico (rispettivamente di 5,5 e 3.6 cm) e, all'agobiopsia, diagnosi istologica di epatocarcinoma. Per la progressione di malattia, in assenza di trombosi portale ed ascite, la paziente fu arruolata in un protocollo sperimentale per il trattamento dell'HCC con Talidomide. Il trattamento fu, tuttavia, interrotto dopo circa 7 mesi per grave intolleranza al farmaco. Nel settembre dell'anno successivo, in occasione di un ricovero ospedaliero per scadimento delle condizioni generali, riscontro, ad controllo TC addome, di piccolo trombo cavale e minima falda di versamento ascitico. In tale occasione la paziente fu dimessa con terapia diuretica e lassativi osmotici.

La paziente giunge alla nostra osservazione nel maggio 2008 per la comparsa di ascite refrattaria, edemi declivi e dispnea ed in classe di Child-Pugh B score 9. I dati ematochimici all'ingresso sono riportati nella tabella 1. La paziente è stata sottoposta a paracentesi esplorativa ed evacuativa, con fuoriuscita di 2.800 cc di liquido giallo limpido. La ricerca di cellule neoplastiche è risultata negativa ma la leucometria ha mostrato quadro di peritonite batterica spontanea. È stata trattata con albumina umana e cefalosporina di III generazione ottenendo sterilizzazione del liquido

ascitico e si è ottimizzata la terapia diuretica con riduzione del versamento. Al controllo ecografico è emerso un quadro di trombosi della vena porta e della vena cava inferiore. Lo studio trombofilico ha mostrato mutazione eterozigote del gene C677T della MTHFR, con valori di omocisteina nei limiti di norma e un lieve aumento del fattore V. Non altre alterazioni di rilievo, fatta eccezione per la riduzione di alcuni fattori della coagulazione, compatibili con lo stato di ridotta funzione epatica (tabella 2). In considerazione dello scompenso cardiaco destro e del referto ecografico dell'addome, si è eseguito ecocardiogramma che ha documentato estensione dell'apposizione trombotica dalla vena cava inferiore all'interno dell'atrio destro che risultava quasi completamente obliterato dalla massa trombotica con ostruzione dell'ostio atrio-ventricolare tricuspide ad ogni ciclo cardiaco (figura 1). Le condizioni generali della paziente non consentivano di procedere a biopsia della lesione intracardiaca e si è deciso pertanto di eseguire esame ecografico con contrasto (CEUS) per escludere il sospetto di origine neoplastica della massa trombotica. Tale metodica ha confermato la natura non neoplastica della trombosi portale (mancanza di *enhancement* in fase arteriosa), ma ha mostrato l'origine neoplastica della trombosi a livello della vena cava inferiore e dell'atrio destro (assunzione del mezzo di contrasto in fase arteriosa). In considerazione dello stadio avanzato della malattia e delle scadenti condizioni generali della paziente, si è deciso, dopo consulto cardiocirurgico, di non procedere a procedure invasive.

Dopo iniziale risposta alla terapia diuretica, si è osservato progressivo peggioramento dello stato di compenso emodinamico e della funzione epatica e progressione alla classe di Child-Pugh allo stadio C score 12.

In seguito la paziente ha proseguito terapia medica di supporto ed ha necessitato di frequenti paracentesi evacuative. Il peggioramento delle condizioni cliniche ha condotto la paziente al decesso intercorso dopo circa sei mesi.

CONCLUSIONI

Il caso descritto pone l'attenzione su un'evenienza non comune in corso di cirrosi con HCC: la trombosi portale con estensione alla vena cava inferiore ed all'atrio destro. La trombosi della vena porta è una complicanza piuttosto rara dell'HCC con una prevalenza di circa il 14. In rari casi, l'HCC stesso può avanzare fino all'atrio destro attraverso le vene epatiche e tale situazione è generalmente considerata espressione terminale della malattia tumorale. Poiché il trombo in atrio destro può causare morte improvvisa per insufficienza cardiaca o embolia polmonare, nei pazienti in grado di sopportare un intervento chirurgico, si rende opportuna l'estrazione chirurgica del trombo medesimo. Dalla letteratura emerge che alcuni casi di HCC in fase molto avanzata con trombosi neoplastica sintomatica in vena cava inferiore ed atrio destro sono stati trattati con Talidomide [22]. Nonostante l'evidenza di una bassa risposta tumorale nella maggior parte dei pazienti, in alcuni casi il farmaco costituisce una efficace palliazione soprattutto quando non sono possibili altre opzioni terapeutiche. Tuttavia, questa classe di farmaci, ancora in fase di studio, si associa ad un aumentato rischio di trombosi e/o emorragia potenzialmente mortali, probabilmente indotti da una disfunzione dell'endotelio vascolare secondaria all'uso del farmaco [23]. Anche la nostra paziente aveva assunto Talidomide fino a tre mesi prima del riscontro ecografico di trombosi ed è verosimile che l'uso

del farmaco abbia contribuito allo sviluppo ed estensione dell'apposizione trombotica. Il caso in esame mostra, inoltre, l'importanza di un riscontro precoce di trombosi in pazienti con HCC, anche perchè la presenza di trombosi peggiora in modo sostanziale la prognosi accelerando in senso sfavorevole l'evoluzione della malattia. Pertanto, tutti i soggetti con cirrosi epatica dovrebbero sottoporsi a regolari controlli ecografici per il riscontro precoce non solo di HCC ma anche di trombosi portale e, qualora questa fosse presente, non bisogna sottovalutare l'ipotesi di un'estensione al sistema cavale inferiore e da qui alle camere cardiache, ben esplorabili con un semplice esame ecografico. Solo un riscontro in epoca precoce permette di procedere il più tempestivamente possibile con approcci terapeutici più aggressivi non effettuabili in fase avanzata di malattia.

VARIABLE	BASELINE	FOLLOW-UP
<i>AST (U/L)</i>	107	180
<i>ALT (U/L)</i>	60	107
<i>Globuli bianchi (cellule/mm³)</i>	4250	5950
<i>Emoglobina (g/dL)</i>	11.8	9.5
<i>Globuli rossi (cellule/mm³)</i>	3880	3090
<i>Piastrine (cellule/mm³)</i>	91	162
<i>Bilirubina totale (mg/dL)</i>	4.71	8.20
<i>Bilirubina diretta (mg/dL)</i>	3.11	6.34
<i>Protrombina (%)</i>	64	55
<i>Creatinina (mg/dL)</i>	1.08	1.34
<i>GGT (U/L)</i>	118	169
<i>Albumina (g/dl)</i>	3,6	2.9
<i>Fosfatasi alcalina (mU/ml)</i>	611	657
<i>Sodio (mEq/l)</i>	139	130
<i>Potassio (mEq/l)</i>	3.4	4.5
<i>Alfafetoproteina (IU/ml)</i>	51.1	96.0

Tabella 1. Esami ematochimici all'ingresso nel nostro reparto.

VARIABLE	VALORE	RANGE
<i>FATTORE II %</i>	34.2	70.0-120.0
<i>FATTORE V %</i>	171.0	70.0-140.0
<i>PROTEINA C ANT %</i>	45	70-140
<i>PROTEINA S LIB %</i>	73	60-130
<i>INATT. PLASMINOGENO U/ml</i>	5.5	0.0-3.5
<i>PCR ultrasensibile mg/dl</i>	0.37	0.01-0.74
<i>PTT sec</i>	35.7	26.0-36.0
<i>LAI sec</i>	36.1	0.0-45.0
<i>LAC</i>	Assenti	
<i>MUTAZIONE FATT. II</i>	Assente	
<i>MUTAZIONE FATT. V</i>	Assente	
<i>MTHFR C677T</i>	Presente allo stato eterozigote	
<i>MTHFR A1298C</i>	Assente	
<i>POLIMORFISMO HPA-1</i>	HPA 1a	
<i>MUTAZIONE APOB</i>	Assente	
<i>LPa</i>	<2.4	0.0-30.0
<i>APOB mg/dl</i>	127	55-140
<i>CARD IgG GPL U/ml</i>	4.4	<10.0
<i>APAG GPL U/ml</i>	9.6	<10.0
<i>APAM MPL U/ml</i>	4.1	70.0-120.0
<i>Omocisteina mcmol/L</i>	11.8	70.0-140.0

Tabella 2. Profilo trombofilico della paziente.

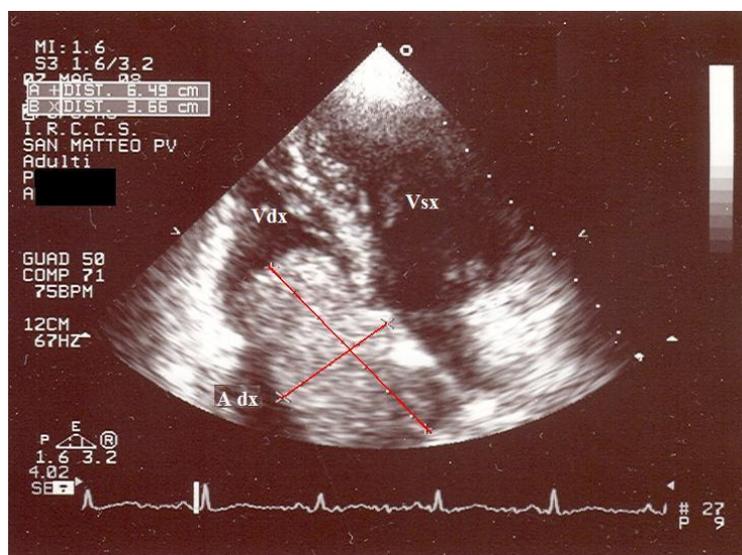


Figura 1. Il trombo in atrio destro.

RIASSUNTO

Una donna di 72 anni, affetta da epatocarcinoma su cirrosi epatica HCV correlata noto da quattro anni e trattato per sette mesi con Talidomide nell'ambito di un protocollo sperimentale, giunge alla nostra osservazione per dispnea da sforzo e versamento ascitico. La paziente viene sottoposta a paracentesi evacuativa ed esplorativa con diagnosi di peritonite batterica spontanea. Viene trattata con cefalosporina di III generazione ottenendo sterilizzazione del liquido ascitico e si potenzia la terapia diuretica con riduzione del versamento. All'ecografia dell'addome riscontro di trombosi portale con estensione alla vena cava inferiore. Per tale motivo, la paziente viene sottoposta ad ecocardiogramma che documenta l'estensione dell'apposizione trombotica dalla vena cava inferiore all'atrio destro. Essendo controindicata l'esecuzione di biopsia intracardiaca, a causa delle scadenti condizioni generali della paziente, si decide di eseguire un'ecografia con mezzo di contrasto (CEUS) per escludere l'origine

neoplastica del trombo intracardiaco. La CEUS conferma la natura non neoplastica della trombosi portale, ma mostra l'origine neoplastica della trombosi a livello della vena cava inferiore e dell'atrio destro. Per il labile compenso emodinamico e la ridotta funzionalità epatica, la paziente non viene sottoposta a procedure terapeutiche invasive, ma trattata con la sola terapia medica conservativa, giungendo all'*exitus* dopo circa sei mesi.

Questo caso pone l'attenzione sull'importanza di indagare e diagnosticare precocemente la presenza di trombosi nei pazienti affetti da epatocarcinoma al fine di considerare approcci terapeutici più immediati e aggressivi, impossibili da effettuarsi nelle fasi più avanzate di malattia epatica.

SUMMARY

A 72 years old woman with hepatocellular carcinoma and HCV related cirrhosis, treated with Thalidomide for seven months, presented with dyspnoea and ascites. The patient was treated with large volume paracentesis and the dose of diuretics was increased obtaining reduction of the ascetic fluid. The white cells count on ascites was diagnostic for spontaneous bacterial peritonitis and the patient was treated with antibiotics. The abdominal ultrasound showed portal vein thrombosis with inferior vena cava invasion. Because of that, an echocardiogram was performed which showed right atrium thrombotic invasion. As a result of the fragile conditions of our patient, we couldn't perform a cardiac biopsy, so we proceeded to a contrast enhancement US that showed the neoplastic origin of inferior vena cava and right atrium thrombosis. Because of the failing hemodynamic status and impaired liver function, the patient didn't undergo any invasive treatment. She was treated with medical therapy and passed

away six months later. This case highlights the importance of early diagnosis of thrombosis in patients with hepatocellular carcinoma. Only an early diagnosis permits to manage the disease with more aggressive therapy, that is impossible in the advanced status of liver disease.

BIBLIOGRAFIA

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001;94:153-156
2. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907-1917
3. Bruix J, Sherman M, Llovet JM et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference, Barcelona, September 15-17, 2000. *J Hepatol* 2001;35:421-430
4. Bralet MP, Regimbeau JM, Pineau P et al. Hepatocellular carcinoma occurring in non-fibrotic liver: epidemiologic and histopatologic analysis of 80 French cases. *Hepatology* 2000;32:200-204
5. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999;340:745-750
6. Tanaka Y, Hanada K, Mizokami M et al. Inaugural Article: a comparison of the molecular clock of hepatitis C virus in the United States and Japan predicts that hepatocellular carcinoma incidence in the United States will increase over the next two decades. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2002;99:15584-15589
7. Alter MJ. Hepatitis C virus infection in the United States. *J Hepatol* 1999;31:88-91
8. Castells L, Vargas V, Gonzalez A et al. Long interval between HCV infection and development of hepatocellular carcinoma. *Liver* 1995;15:159-163
9. The Liver Cancer Study Group of Japan. Predictive factors for long term prognosis after partial hepatectomy for patients with hepatocellular carcinoma in Japan. *Cancer* 1994;74:2772-2780
10. Colombo M. Natural History of hepatocellular carcinoma. *Cancer Imaging* 2005;5:85-88
11. Bruix J, Llovet J.M. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:51-524

12. Connolly GC, Chen R, Hyrien O et al. Incidence, risk factors and consequences of portal vein and systemic thromboses in hepatocellular carcinoma. *Thrombosis Research* 2008;122:299-306
13. Hedner U, Erhardtsen E et al. Schiff's disease of the liver. Philadelphia, *Lippincott Williams & Wilkins* 2003;625-636
14. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T et al. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology* 2006;44:1039-1046
15. Jonas S, Bechstein W.O, Steinmuller T et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 2001;33:1080-1086
16. Rabe C, Pilz T, Klostermann C et al. Clinical characteristics and outcome of a cohort of 101 patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2001;7:208-215
17. Stuart KE, Anand AJ, Jenkins RL. Hepatocellular carcinoma in the United States. Prognostic features, treatment outcome, and survival, *Cancer* 1996;77:2217-2222
18. Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA et al. Inherited coagulation disorders in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Hepatology* 2000;31(2):345-348
19. Miyazawa M, Torii T, Asano H et al. Does a surgery for hepatocellular carcinoma with tumor thrombus highly occupying in the right atrium have significance? A case report and review of the literature. *Hepatogastroenterology* 2005;52(61):212-216
20. Kim SU, Kim YR, Kim do Y et al. Clinical features and treatment outcome of advanced hepatocellular carcinoma with inferior vena caval invasion or atrial tumor thrombus. *Korean J Hepatol* 2007;13(3):387-395
21. Hayashi N, Yasunori H, Soma I et al. Non-surgical treatment of hepatocellular carcinoma with tumor thrombus in the right atrium. *Gan To Kagaku Ryoho* 2004;31(11):1918-1920
22. Chang JY, Ka WS, Chao TY et al. Hepatocellular carcinoma with intra-atrial tumor thrombi. A report of three cases responsive to thalidomide treatment and literature review. *Oncology* 2004;67(3-4):320-326
23. van Heeckeren WJ, Sanborn SL, Narayan A et al. Complications from vascular disrupting agents and angiogenesis inhibitors: aberrant control of hemostasis and thrombosis. *Curr Opin Hematol* 2007;14(5):468-480