

## متاستاز جمجمه به عنوان اولین تظاهر سرطان سلول کبدی

دکتر محمدحسین صومی<sup>۱</sup>، دکتر اشرف فخر جو<sup>۲</sup>، دکتر مسلم شاکری<sup>۳</sup>، دکتر سارا فرهنگ<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> دانشیار، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

<sup>۲</sup> استادیار، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

<sup>۳</sup> پژوهشگر، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

### چکیده

متاستاز کارسینوم اولیه سلول کبدی به استخوان جمجمه، به خصوص به عنوان اولین تظاهر بیماری بسیار نادر است. بیمار مورد معرفی با سابقه ترومای سر در زلزله بم و کرانیوتومی به علت تومور لیتیک جمجمه، با علائم گوارشی فوقانی مراجعه نمود و در بررسیهای انجام شده، سرطان سلول کبدی با متاستاز به استخوان جمجمه تشخیص داده شد. بیمار عفونت مزمن با هپاتیت B داشت و شواهدی به نفع سیروز واضح در نمونه‌های بافتی مشاهده نشد.

**کلید واژه:** سرطان سلول کبدی، متاستاز جمجمه، هپاتیت B

گوارش / دوره ۱۰، شماره ۴، زمستان ۱۳۸۴، ۲۰۸-۲۱۰

### زمینه و هدف

سرطان اولیه کبد پنجمین سرطان شایع دنیا و سومین علت مرگ به علت سرطان می‌باشد. در اکثر کشورها ۹۰-۷۵٪ از سرطانهای کبد را کارسینوم اولیه سلول کبدی تشکیل می‌دهد. (۱)، وقوع کارسینوم سلول کبدی بیشتر با هپاتیت‌های مزمن B و C که علت شایع سیروز کبدی نیز می‌باشند در ارتباط است. به دلیل بهبود پیش‌آگهی بیماران با کارسینوم سلول کبدی با کمک مداخلات درمانی گوناگون، اکثر مراکز درمانی در دهه‌های اخیر با تظاهرات بالینی مختلف و همچنین افزایش شیوع متاستازهای کارسینوم سلول کبدی مواجه می‌شوند. (۲)

تومورهای پستان، ریه، پروستات، غدد تیروئید و کلیه‌ها شایعترین تومورهای اولیه‌ای می‌باشند که به استخوان متاستاز می‌دهند، در حالی که متاستازهای کارسینوم سلول کبدی بیشتر در ریه، غدد لنفی و به صورت کمتر شایع در استخوانها دیده می‌شوند. (۳)، متاستازهای استخوانی کارسینوم سلول کبدی در مطالعات مختلف از ۳ تا ۲۰٪ موارد گزارش شده‌اند (۴) که شایعترین مناطق درگیر شده به ترتیب مهره‌ها، دنده‌ها، لگن، جناغ و استخوانهای پروگزیمال بوده‌اند. (۵)، متاستاز به جمجمه نادر می‌باشد و بین ۰/۴٪ تا ۱/۶٪ گزارش شده است. (۴)، در این مقاله

نویسنده مسئول: تبریز، خیابان دانشگاه، بیمارستان امام خمینی، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد  
تلفن و نمابر: ۰۴۱۱-۳۳۶۷۴۹۹

E-mail: mhossiensina@yahoo.com

بیماری با متاستاز کارسینوم سلول کبدی به استخوان جمجمه به عنوان اولین تظاهر بیماری، معرفی می‌شود.

### معرفی بیمار

بیمار خانم ۷۵ ساله‌ای است که تنها بازمانده خانواده‌ای از زلزله بم بوده است. یک ماه بعد از زلزله با توده‌ی مواجی در سمت راست جمجمه به پزشک مراجعه می‌کند و با توجه به سابقه تروما بدون بررسی با تشخیص هماتوم به صورت سرپایی تخلیه می‌شود. یک و نیم ماه بعد به تدریج با علائم سردردهای مبهم، سرگیجه غیرواقعی و تاری دید و توده‌ای در سمت راست جمجمه به پزشک مراجعه می‌نماید. در گرافی ساده جمجمه، بی‌نظمی با محوشدگی کناره خارجی استخوان آهیانه‌ای راست همراه با خوردگی و ضایعه لیتیک در تابل خارجی استخوان گزارش می‌شود. پس از انجام سی تی اسکن، با تشخیص اولیه تومور لیتیک جمجمه با درگیری فضای اپیدورال در بخش جراحی مغز بستری می‌شود.

بیمار تحت کرانیوتومی و تخلیه تومور قرار گرفت. سپس ۲۲ جلسه رادیوتراپی شد و با حال عمومی خوب مرخص گردید. از نظر بافت‌شناسی، ضایعه با کارسینوم متاستاتیک سازگار بوده است.

بیمار پنج ماه پس از عمل جراحی با استفراغهای مرتبط با غذا، درد ربع فوقانی راست شکم، کاهش اشتها و کاهش وزن مراجعه نمود و با توجه به اتساع شکم و حساسیت ربع فوقانی راست شکم در معاینه

نمونه کبد تشخیص کارسینوم سلول کبدی را مطرح کرد که در نسج اطراف شواهدی به نفع سیروز وجود نداشت. به همین علت، نمونه ضایعه جمجمه مجدداً بررسی و پس از رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی منشأ کبدی آن تأیید شد. بیمار با تشخیص کارسینوم سلول کبدی متاستاتیک کاندید شیمی درمانی بود که درمان را نپذیرفت و یازده ماه پس از بروز اولین علائم فوت کرد.

جهت بررسی بیشتر در بخش گوارش بستری شد. در سونوگرافی انجام شده، در کبد (با اکوژنیسیته طبیعی) چندین توده هیپو اکو و هتروژن در لوب راست و چپ که بزرگترین آن  $86 \times 87 \times 95$  میلی متر بوده است، به همراه آسیت اندک گزارش شد. مجاری صفراوی و کیسه صفرا طبیعی بودند. از بیمار آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی نیز به عمل آمد که واریس دیده نشد و اریتم تکه ای در ناحیه تنه و آنتر گزارش شد. بیمار پس از انجام آزمایشهای مندرج در جدول ۱ و بیوپسی کبدی مرخص شد.

جدول ۱: آزمایشهای انجام شده در بیمار با کارسینوم سلول کبدی

عنوان آزمایش	نتیجه	عنوان آزمایش	نتیجه
گلبولهای سفید (WBC)	۷۰۰	هورمون تحریک کننده تیروئید	۱/۲ mU/L
هموگلوبین (Hgb)	۱۱/۶ gr/dL	T4	۹/۲ mcg/dL
آلکالن فسفاتاز	۳۵۲ unit/L	T3	۰/۷ mcg/dL
سرعت رسوب اریتروسیت ها (ESR)	۳۱ mm/h	کارسینوما پروتئین آنتی ژن (CEA)	۴/۲ ng/mL
پروتئین واکنشی C (CRP)	۳+	آلفا فیتو پروتئین (AFP)	۳۲۷ ng/mL
آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST)	۷۷ unit/L	آلبومین	۴/۱ g/dL
آلانین آمینوترانسفراز (ALT)	۷۴ unit/L	آنتی ژن سطحی ضد هپاتیت B (HBsAg)	مثبت
زمان پروترومبین (PT)	۱۳/۵ s	آنتی بادی مرکزی ضد هپاتیت B (HBcAb)	مثبت
بیلی روبین مستقیم	۰/۴ mg/dL	آنتی بادی ضد هپاتیت دلتا (HDV Ab)	منفی
بیلی روبین غیر مستقیم	۲ mg/dL	آنتی بادی ضد هپاتیت C (HCV Ab)	منفی

## بحث

بروز کارسینوم سلول کبدی در آسیا سالیانه معادل ۵۰۰ در صد هزار مورد است، در حالی که به نظر می رسد بروز آن در جوامع غربی به مراتب کمتر باشد. (۴)

وقوع کارسینوم سلول کبدی که بیشتر مرتبط با عفونتهای مزمن هپاتیت B و C می باشد، با توجه به وضعیت حاملان مزمن هپاتیت، در بسیاری از جوامع در حال افزایش است. زمان بین آغاز عفونت مزمن هپاتیت B و C تا ایجاد کارسینوم سلول کبدی، بین دو تا هشت دهه گزارش شده است (۱) که در صورت عفونت هپاتیت B، وجود سیروز ضروری نمی باشد. (۶)، در بیمار معرفی شده، در حالی که شواهدی به نفع سیروز آشکار در نمونه تهیه شده از کبد مشاهده نمی شد، به نظر می رسد که عفونت مزمن هپاتیت B زمینه ساز کارسینوم سلول کبدی باشد. در مطالعه ای از جنوب ایران و ویروس هپاتیت B به خصوص در همراهی با آنتی دلتا مثبت در بیش از نیمی از موارد کارسینوم سلول کبدی گزارش شده است. (۷)، سیر بیماری پس از بروز آشکار آن بسیار سریع است و در صورت عدم مداخله، متأسفانه بیمار پس از سه تا شش ماه فوت می کند. امید به زندگی پنج ساله بیماران علامت دار بسیار ضعیف بوده است. (۸)

موفقیت های اخیر در درمان کارسینوم سلول کبدی طول عمر بیماران را افزایش می دهد، در نتیجه متاستاز در تعداد زیادی از بیماران ثبت می شود. در مطالعه ای سه بیمار با متاستازهای استخوانی به عنوان اولین تظاهر کارسینوم سلول کبدی معرفی شده اند که یکی از این موارد متاستاز به جمجمه و در زمینه سیروز بوده است. (۹)، در این مطالعه درمان تهاجمی جهت نیل به بقای طولانی پیشنهاد شده است. در مطالعه ای دیگر دو متاستاز استخوانی (دنده و مهره کمری) گزارش شده است که هر دو تحت شیمی درمانی و جراحی قرار گرفته اند. (۱۰)، با توجه به اینکه کارسینوم سلول کبدی تظاهر یافته با متاستاز استخوانی، اکثراً همراه با متاستازهای کوچک در اعضای متعدد است، اثر شیمی درمانی و جراحی بر بقای بیمار محدود ارزیابی شده است. همچنین در گزارشی دیگر، متاستاز به مهره گردنی و استخوان لگن در بیماری با کارسینوم سلول کبدی غیر قابل جراحی گزارش شده است که با توجه به وسعت بیماری درمان تسکینی انجام شده است. (۱۱)، در مطالعه ای دیگر ضایعه متاستاتیک کارسینوم سلول کبدی در جناغ، دنده و ترقوه، همچنین سطح بالای آلفا فیتو پروتئین در کنار کبدی سالم و فقدان هرگونه ضایعه پاتولوژیک در آن گزارش شده است. (۸)

متاستاز جمجمه به عنوان اولین تظاهر بیماری در فردی با هپاتیت C،

اثر فشاری بر بافت مغز مداخله ضروری به نظر می‌رسد. شیوه درمانی صحیح و به موقع، علاوه بر جلوگیری از ضایعات عصبی و بهبود کیفیت زندگی بیمار می‌تواند منجر به بقای بیشتر نیز شود. جراحی و رادیوتراپی در افزایش میانگین عمر بیماران مفید گزارش شده‌اند.

گزارش موارد نادر سیمای بالینی بیماریهای مختلف، علاوه بر روشن تر شدن روند طبیعی بیماری، مواجهه بهتر و اصولی تر را به واسطه در نظر داشتن این موارد جهت دستیابی به نتیجه بهتر ممکن می‌سازد.

### نتیجه‌گیری

علی‌رغم نادر بودن، بهتر است در مواجهه با متاستازهای استخوانی خصوصاً متاستازهای جمجمه، در کنار بررسی ارگانهای دیگر کبد به عنوان منشأ مدنظر قرار گرفته، بررسیهای لازم صورت گیرند.

همچنین فردی بدون شواهد هیپاتیت مزمن گزارش شده است. (۱۲، ۱۳)، متاستازهای جمجمه کارسینوم سلول کبدی در مراحل پیشرفته و غالباً همراه با متاستازهای وسیع بیماری است. در مورد گسترش و متاستاز داخل جمجمه‌ای کارسینوم سلول کبدی دو مسیر پیشنهاد شده‌اند: مورد اول مسیر هماتوزن است که از ریه می‌گذرد و به پارانشیم مغز می‌رسد. مسیر دوم استخوانی است و از شبکه وریدی باستون (Bastion) به جمجمه می‌رسد. مسیر دوم احتمالاً متاستاز را از طریق شبکه وریدی دیپلوئیک (diploic) منتشر می‌کند و باعث خوردگی در تابل داخلی و خارجی استخوان جمجمه می‌شود. (۱۴)، درگیری استخوان جمجمه به تنهایی، به خصوص به عنوان اولین تظاهر بیماری بسیار نادر است. همچنان که در بیمار معرفی شده دیده می‌شود، متاستاز استخوانی کارسینوم سلول کبدی ممکن است تنها به شکل توده زیرجلدی تظاهر پیدا کند. (۱۵)، با این حال به علت خطر خونریزی داخل یا خارج دوران یا

## References

- McGlynn KA, London WT. Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol* 2005; 19: 3-23.
- Fukutomi M, Yokota M, Chuman H, Harada H, Zaitzu Y, Funakoshi A, et al. Increased incidence of bone metastases in hepatocellular carcinoma. *Europ J Gastroenterolo Hepatol* 2001; 13: 1083-8.
- Raoul JL, Le Simple T, Le Prise E, Meunier B, Ben Hassel M, Bretagne JF. Bone metastases revealing hepatocellular carcinoma: A report of three cases with a long clinical course. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1162-4.
- Chan CH, Trost N, McKelvie P, Rophael JA, Murphy MA. Unusual case of skull metastasis from hepatocellular carcinoma. *ANZ Journal of Surgery* 2004; 74: 710-3.
- Asselah T, Condat B, Cazals-Hatem D, Hassani Z, Bernuau J, Groussard O, et al. Ectopic hepatocellular carcinoma arising in the left chest wall: A long-term follow-up. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 873-5.
- Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, Hadziyannis S, Sanchez-Tapias J, Almasio P, 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; 21: 77-82.
- Hajiani E, MASjedizadeh R, Hashemi J, Azmi M, Rajabi T. Risk factors for hepatocellular carcinoma in southern Iran. *Saudi Med J* 2005; 26: 974-7.
- Qureshi SS, Shrikhande SV, Borges AM, Shukla PJ. Chest wall metastases from unknown primary hepatocellular carcinoma 2005; 51: 41-2.
- Raoul JL, Le Simple T, Le Prise E, Meunier B, Ben Hassel M, Bretagne JF. Bone metastasis revealing hepatocellular carcinoma: A report of three cases with a long clinical course. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1162-4.
- Melichar B, Voboril Z, Toupkova M, Dvorak J. Hepatocellular carcinoma presenting with bone metastasis. *J Exp Clin Cancer Res* 2002; 21: 433-6.
- Yen FS, Wu JC, Lai CR, Sheng WY, Kuo BI, Chen TZ, et al. Clinical and radiological pictures of hepatocellular carcinoma with intracranial metastasis. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10: 413-8.
- Latif A, Muzrekchi A. Bone metastasis Hepatocellular carcinoma. *QMJ* 2002; 11: 20-21.
- Chan CH, Trost N, McKelvie P, John A, Rophael and Michael A. Murphy. Unusual case of skull metastasis from hepatocellular carcinoma. *ANZ Journal of Surgery* 2004; 74: 710-3.
- Nishimori T, Sakazaki S, Park I, Kawaguchi M, Nishigami T. A bone metastasis of hepatocellular carcinoma. *Gan No Rinsho* 1990; 36: 919-23.
- Hayashi K, Matsuo T, Kurihara M, Daikoku M, Kitange G, Shibata S. Skull metastasis of hepatocellular carcinoma associated with acute epidural haematoma: A case report. *Surg Neurol* 2000; 53: 379-82.

## Skull Metastasis as the First Presentation of Hepatocellular Carcinoma

**Somi MH**

Liver and Gastrointestinal  
Disease Research Center,  
Tabriz University of Medical  
Sciences

**Fakhrjo A**

Liver and Gastrointestinal  
Disease Research Center,  
Tabriz University of Medical  
Sciences

**Shakeri M**

Liver and Gastrointestinal  
Disease Research Center,  
Tabriz University of Medical  
Sciences

**Farhang S**

Liver and Gastrointestinal  
Disease Research Center,  
Tabriz University of Medical  
Sciences

**Corresponding Author:**

Mohamad Hosein Somi M.D.,  
Liver and Gastrointestinal  
Disease Research Center, Imam  
Hospital, Tabriz, Iran.  
Telefax: +98 411 3367499  
E-mail:  
mhossiensina@yahoo.com

### ABSTRACT

Skull metastasis from Hepatocellular carcinoma, specially as the first presentation is very rare. We report a case with a history of head trauma in Bam earthquake and craniotomy due to lytic tumor of the skull, presented with upper gastrointestinal symptoms which Hepatocellular carcinoma with skull metastasis was revealed .the patient was infected with hepatitis B virus without cirrhosis. *Govaresh/* Vol. 10, No. 4, Winter 2005; 208-210

**Keywords:** Hepatocellular carcinoma, Skull metastasis, Hepatitis B