

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

Sinchroninės hepatoceliulinės karcinomos ir skrandžio adenokarcinomos išsivystymas recidyvuojančiu lėtiniu hepatitu C sergančiam pacientui: klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga

Development of Synchronous Hepatocellular Carcinoma and Stomach Adenocarcinoma in a Patient with Recurrent Chronic Hepatitis C: Clinical Case and Literature Review

Laura Krupeninaite VI kursas, 8 gr.

Klinikinės medicinos institutas
Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika

Darbo vadovas

Dr. Valentina Liakina
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Klinikos vadovas

Prof. Dr. Kęstutis Strupas
(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2022-05-20

laura.krupeninaite@mf.stud.vu.lt

SANTRAUKA

Skrandžio adenokarcinoma ir hepatoceliulinė karcinoma pasižymi sąlyginai dideliais sergamumais ir mirštamumais, tačiau kartu šie navikai nustatomi nedažnai, ypač sinchroniškai. Sinchroniniai navikai laikomi tada, kai diagnozuojami mažiau, negu 6 mėnesių laikotarpiu vienas nuo kito, turi skirtingą histologiją, atmetamas vieno iš navikų metastazavimas bei įrodomas abiejų navikų piktybiškumas. Tiek skrandžio adenokarcinomos, tiek hepatoceliulinės karcinomos išsivystymui didesnę riziką turi vyriška lytis, vyresnis paciento amžius, gyvenimo būdas (alkoholio vartojimas, tabako rūkymas), nutukimas ir viršsvoris bei persirgta hepatito C infekcija. Skirtingai nuo hepatoceliulinės karcinomos, taikytas gydymas nuo hepatito C, ypač tiesiogiai veikiančiais antivirusiniais vaistais, nesumažina skrandžio adenokarcinomos išsivystymo rizikos. Įvairių šaltinių duomenimis, esant sinchroniniam skrandžio ir kepenų navikui, vertėtų apsvarstyti radikalesnį gydymą kaip kepenų segmento rezekciją arba kepenų transplantaciją, kadangi pacientų išgyvenamumas labiau priklauso nuo hepatoceliulinės karcinomos recidyvavimo, negu nuo skrandžio adenokarcinomos ir jos komplikacijų. Nustačius hepatitą C svarbu reguliariu profilaktiniais patikrinimais siekiant diagnozuoti navikinius pakitimus kuo anksčiau, o juos diagnozavus laiku pritaikyti atitinkamą multidisciplininį gydymą. Šiame darbe aprašomas 62 metų pacientas, kuriam 48 metų amžiaus buvo atsitiktinai nustatytas recidyvuojantis lėtinis hepatitas C ir po 14 metų, per kuriuos pacientas beveik nesitikrino dėl kepenų pažeidimo, rasta sinchroninė hepatoceliulinė karcinoma su skrandžio adenokarcinoma. Kadangi šis reiškinys yra išimtinai retas, svarbu išnagrinėti šiuos atvejus, ypač atsižvelgiant į gerėjančias medicinos galimybes, augantį pacientų išgyvenamumą sergant hepatitais, skrandžio ir/ar kepenų vėžiu.

RAKTAŽODŽIAI: *hepatitas C, hepatoceliulinė karcinoma, skrandžio adenokarcinoma, sinchroninis navikas*

ABSTRACT

Gastric adenocarcinoma and hepatocellular carcinoma have relatively high morbidity and mortality but together these tumors are uncommon, especially synchronous. Tumors considered to be synchronous when diagnosed in less than 6 months apart, have different histology, possibility of one being metastases of another are ruled out, and malignancy of both tumors is proved. Male patients of older age, with alcohol consumption or tobacco smoking in their anamnesis who are obese or overweight and has or had hepatitis C infection are at increased risk of developing both gastric adenocarcinoma and hepatocellular carcinoma. Unlike hepatocellular carcinoma, treatment for hepatitis C, especially with direct-acting antiviral agents, does not reduce the risk of developing gastric adenocarcinoma. According to various sources, in the presence of synchronous gastrointestinal tumors, more radical treatment such as partial liver resection or liver transplantation should be considered, as patient survival is more dependent on relapse of hepatocellular carcinoma than on gastric adenocarcinoma and its complications. Once hepatitis C has been diagnosed, regular preventive check-ups are important to diagnose tumors as early as possible and appropriate multidisciplinary treatment should be instituted in a timely manner. This study describes a 62-year-old patient who was accidentally diagnosed with recurrent chronic hepatitis C at the age of 48 years and was diagnosed with synchronous hepatocellular carcinoma with gastric adenocarcinoma after 14 years during which the patient had almost no screening for liver damage. As this phenomenon is exceptionally rare, it is important to examine these cases, considering improving medical options, the increasing survival of patients with hepatitis, gastric and / or liver cancer.

KEY WORDS: *hepatitis C, hepatocellular carcinoma, adenocarcinoma of stomach, synchronous cancer*

SANTRUPOS

AKS – arterinis kraujo spaudimas

ALT – alaninaminotferazė

AST – aspartataminotferazė

DAA – tiesiogiai veikiantys antivirusiniai vaistai

ESD – submukozinė disekcija

FEGDS – fibroesofagogastroduadenoskopija

HCC – hepatoceliulinė karcinoma

HCV – hepatito C virusas

KD – kvėpavimo dažnis

KMI – kūno masės indeksas

KT – kompiuterinės tomografijos tyrimas

MELD – galutinės stadijos kepenų ligos modelis

METAVIR – histologinės medžiagos esant virusiniam hepatitui meta-analizė

PSO – pasaulinė sveikatos organizacija

RNR – ribonukleino rūgštis

SIRT – selektyvi radiodažnuminė abliacija

SVR – stabilus virusinis atsakas

ŠSD – širdies susitraukimų dažnis

TACE – transarterinė chemoembolizacija

TNM – piktybinių navikų klasifikacija

ĮVADAS

Sinchroniniais navikai laikomi tada, kai dvi ar daugiau neoplazmų aptinkama tam pačiam pacientui ne daugiau negu 6 mėn. laikotarpiu. (1) (2) Remiantis tyrimu, atliktu Jungtinėse Valstijose nuo 1973 iki 2003 metų, 1.96% visų pacientų turėjo sinchroninius navikus. Tai apytiksliai 7.68 – 9.58 nauji pacientai per metus 100 000 gyventojų. Dažniausia nustatyta kombinacija buvo vyrų lytinių organų ir šlapimo takų navikai bei storosios žarnos ir kito virškinamojo trakto organo navikai. (2) Pirminis skrandžio vėžys, ypač adenokarcinoma, su sinchronine hepatoceliuline karcinoma yra išimtinai retas derinys ir nuo 1988 buvo aprašyta tik dešimtis tokių klinikinių atvejų, todėl yra ypač svarbu išnagrinėti kiekvieną iš jų, pabandyti atrasti panašumų, galimus rizikos veiksnius, tinkamiausią gydymą, kad suteiktume pacientui kuo geresnę ir kokybiškesnę pagalbą. Kad galėtume suprasti sinchroninės hepatoceliulinės karcinomos atsiradimą esant skrandžio adenokarcinomai pacientui, kuriam nustatytas recidyvuojantis lėtinis hepatitas C, visų pirma reikėtų apžvelgti šiuos komponentus atskirai.

Hepatito C virusas (HCV) – RNR virusas, atrastas 1989 metais. Šis virusas plinta per kraujo kontaktą su infekuotu krauju. Jeigu virusas per 6 mėnesius nuo užsikrėtimo nepasišalina, pacientui nustatoma lėtinė hepatito C infekcija. Pasaulyje Hepatitu C serga apie 170 milijonų gyventojų ir kasmet nustatoma apie 2,3 – 4,7 milijonai naujų atvejų. Šios ligos itin spartus plitimas paaiškinamas minimaliais simptomais bei nežinojimu apie užsikrėtimą. Nepaisant vis progresuojančio hepatito C gydymo, per metus, nuo HCV sukkelto kepenų pažeidimo (kepenų cirozės arba hepatoceliulinės karcinomos) miršta vidutiniškai 400 000 žmonių. Stebint natūralią hepatito C viruso eigą buvo pastebėta, kad 15-20% asmenų pasveiksta savaime. Likusiems 80-85% išsivysto lėtinis hepatitas C, kuris 15-30% sukelia kepenų cirozę per 20 metų nuo užsikrėtimo bei 1-5% tikimybė hepatoceliulinės karcinomos išsivystymui per metus. Kaip ir jau buvo minėta, lėtinis hepatitas C dažnai (60-80%) nepasireiškia jokiais simptomais ir nustatomas atsitiktinai, profilaktinio patikrinimo metu, arba nustatytas kepenų cirozės/hepatoceliulinę karcinomą. Kartais lėtinis hepatitas C gali pasireikšti nespecifiniais simptomais kaip galvos svaigimas, svorio mažėjimas, nuovargis, silpnumas, pilvo skausmai ar dispepsija. Netgi kraujo tyrimuose, alaninaminotransferazė 20-25% išlieka normali. (3)

Nustačius HCV, būtina identifikuoti viruso genotipą (Lietuvoje labiausiai paplitę 1b ir 3a genotipai) kepenų pažeidimo lygį (fibrozę, cirozę, karcinomą) vertinant elastografijos tyrimą pagal METAVIR vertinimo skalę, bei komplikacijas (portinė hipertenzija, varikozės) atlikus pilvo echoskopiją ir/ar fibroesofagogastroduodenoskopiją (FEGDS). Ištyrus pacientą dėl komplikacijų ir

žinant viruso genotipą galima skirti atitinkamą gydymą. Skirtingai nuo hepatito B gydymo tikslo, hepatito C pagrindinis gydymo tikslas yra pilnai eliminuoti virusą ir pasiekti stabilų virusinį atsaką (SVR) (neigiamas hepatito C viruso RNR kraujyje tyrimas 12 ir 24 savaites pabaigus gydymą) ir tuo pačiu sumažinti komplikacijų pasireiškimą bei pagerinti gyvenimo kokybę. (4) Gydymas turėtų būti pradėtas nedelsiant pacientams su pažengusia fibroze (F3 pagal METAVIR) arba ciroze (F4 pagal METAVIR), pasireiškus sunkiems ekstrahepatiniams simptomams, atsinaujinus hepatitui C po kepenų transplantacijos bei esant sunkioms gretutinėms ligoms, galinčioms pagreitinti kepenų funkcijos blogėjimą. Iki 2011 metų rekomenduojamas pirminis Hepatito C gydymas buvo Pegiliuoto interferono 2β arba 2α ir Ribavirino derinys, kurį 2011 metais daugumoje atvejų pakeitė tiesiogiai veikiantys antivirusiniai vaistai (DAA). DAA priklauso NS5B polimerazės ir jos koveiksnio NS5A inhibitoriai bei NS2 ir NS3/4A proteazių inhibitoriai. Jei pasiekus SVR kepenų elastingumas pagal METAVIR išlieka F3 arba F4 rekomenduojamas stebėjimas dėl hepatoceliulinės karcinomos atliekant kepenų ultragarsinį tyrimą kas 6-12 mėnesių. (5) (6)

Hepatoceliulinė karcinoma yra pagrindinis piktybinis kepenų navikas, dažniausiai pasireiškiantis pacientams su jau pažeistu kepenų audiniu lėtinės kepenų ligos ar cirozės. (7) Per paskutinius dešimtmečius pacientų, sergančių hepatoceliuline karcinoma ir jų mirštamumas ženkliai didėja (remiantis sistetine apžvalga ir meta-analize, publikuota 2020 metais sergamumas hepatoceliuline karcinoma didėja 2,6 atvejo 100000 gyventojų per metus). (8) 2020 metais, remiantis Pasaulinės Sveikatos Organizacijos (PSO) duomenimis, sergamumas kepenų vėžiu (90% kurio sudaro hepatoceliulinė karcinoma) užėmė 7 vietą pasaulyje su sergamumo rodikliu 9,5/100000 gyventojų bei 4 vietą pagal mirčių skaičių (8,7/100000 gyventojų per metus). (9) Lietuvoje, remiantis 2000-2018 metų rodikliais taip pat matoma sergamumo ir mirštamumo augimo tendencija: 2000 metais buvo diagnozuota 117 kepenų vėžio atvejų (apytiksliai 105 hepatoceliulinė karcinoma) bei užfiksuota 133 mirties atvejai, tuo tarpu 2018 metais buvo nustatyta 200 naujų atvejų bei 216 mirties atvejų. (10) Tokie skaičių augimai, tiek Lietuvoje, tiek pasaulyje gali būti susiję su didėjančiu sergamumu virusiniais hepatitais, kurie laikomi vienu iš pagrindinių rizikos veiksnių kepenų navikui išsivystyti. Be hepatitų B ir C, kurie paskatina cirozę bei kitus kepenų pažeidimus, prie rizikos faktorių dar priskiriami alkoholio vartojimas ir alfatoksino poveikis, vyresnis amžius, vyriška lytis, genetiniai metaboliniai sutrikimai, hemochromatozė, ir kai kuriais atvejais α-1 antitripsino trūkumas.

Įtarus hepatoceliulinę karcinomą ir esant rizikos faktoriams atliekami kraujo tyrimai kepenų funkcijai įvertinti, o remiantis AST, ALT, protrombino, bilirubino, albumino tyrimų atsakymais bei ascito bei encefalopatijos požymiais pacientas klasifikuojamas pagal Child-Pugh skalę. Šis įvertinimas

padeda prognozuoti išėitis ir parinkti tinkamesnį gydymą. Rekomenduojama atlikti elastografiją kepenų audiniui įvertinti, hepatito B ir C nustatymo testus, magnetinio rezonanso tyrimą. Jei randamas nedidelis židinis (vienas iki 5cm arba keli iki 3 cm), be išplitimo požymių ir su gera išgyvenamumo prognoze, rekomenduojamas operacinis gydymas pašalinant dalį kepenų, arba kepenų transplantacija. Pacientų penkių metų išgyvenamumas po kepenų rezekcijos ar transplantacijos siekia 60-80%. (11) Nesant galimybei taikyti operacinio gydymo, dėl blogos pooperacinės prognozės ar nestabilios paciento būklės gali būti taikomi kiti regioniniai gydymo metodai: transarterinė chemoembolizacija (TACE), radioembolizacija (SIRT), radiodažnuminė abliacija, spiritizacija (perkutaninė etanolio injekcija) arba stereotaksinė radioterapija. Remiantis retrospektyviuoju tyrimu, atliktu Vilniaus Universitetinės ligoninės Santaros klinikose nuo 2010 iki 2015 metų vidutinis pacientų išgyvenamumas po hepatoceliulinės karcinomos gydymo buvo 22.36 mėn. Bendras pacientų išgyvenamumas buvo mažesnis esant navikui >5cm ir MELD > 10 balų, o didesnis pacientų, turinčių tik vieną židinį, Child-Pugh A klasės ir gydytų perkutanine etanolio injekcija, kepenų transplantacija ir radiodažnumine abliacija. (12) Nepriklausomai nuo pasirinkto gydymo metodo pacientą reikia stebėti ir toliau. Pirminis būklės įvertinimas rekomenduojamas praėjus 4 savaitėms po taikyto gydymo ir kas 3 mėnesius pirmus dvejus metus po gydymo, vėliau – kas šešis mėnesius. (13) Remiantis paskutinių metų duomenimis, buvo pastebėta, kad pacientams, kurie buvo gydyti antivirusiniais vaistais nuo hepatito C padidėja rizika hepatoceliulinės karcinomos recidyvavimui ir lemia agresyvesnę naviko eigą, tačiau dar nebuvo įrodytas stiprus priežastinis ryšys, be to, nepaisant, ar hepatitas C buvo gydomas ar ne, pacientams padidėja rizika susirgti skrandžio vėžiu. (11) (14)

Skrandžio adenokarcinoma yra dažniausiai pasitaikantis skrandžio navikas ir nustatomas 95% atvejų. Skirtingai nuo kepenų vėžio, skrandžio vėžio atvejų ženkliai mažėja. 2020 metais sergamumas skrandžio vėžiu sudarė 11.1/100000 gyventojų, o mirštamumas 7.7/100000 gyventojų, tuo tarpu 2000 metais 39.3/100000 ir 32.1/100000 atitinkamai. (9) (10) Skrandžio vėžys yra laikomas vienu iš labiausiai nuo geografinės padėties priklausomu naviku ir dažniausiai nustatomas Azijos šalyse, ypač Japonijoje ir Korėjoje. Helicobacter Pylori infekcija ir alkoholio vartojimas yra pagrindiniai rizikos veiksniai skrandžio vėžio išsivystymui, ypač neįskrandžio dalies. Kiti rizikos veiksniai kaip rūkymas, mitybos įpročiai, gausus druskos vartojimas, vaistų poveikis irgi prisideda prie skrandžio vėžio išsivystymo. Šalyse, kuriose nėra prevencinių programų skrandžio vėžio nustatymui, šis navikas nustatomas ganėtinai vėlyvose stadijose, kas lemia blogesnę pacientų prognozę ir išgyvenamumą. Prie vėlyvo diagnozavimo dar prisideda ir besimptomė skrandžio vėžio eiga ankstyvose stadijose bei nespecifiniai simptomai, tokie kaip pilvo skausmas, vėmimas, silpnumas, rėmuo, svorio kritimas,

vėžiui pažengus. (15) Nuo skrandžio vėžio stadijos bei histologinio tipo labai priklauso ir gydymas. Pažengęs ir ypač metastazavęs vėžys dažniausiai gydomas tik simptomiškai arba chemoradioterapiją, norint sumažinti simptomus bei palėtinti naviko augimą. Vėlyvose stadijose chirurginis gydymas taikomas tik simptomų palengvinimui. Tyrimai parodė, kad taikant chemoterapinį gydymą paciento išgyvenamumas ir gyvenimo kokybė pagerėja bent 4 mėnesiais daugiau negu taikant tik paliatyvų gydymą. Ženkliai geresne prognoze ir gyvenimo kokybe po gydymo pasižymi ankstyvų stadijų skrandžio adenokarcinoma. Dažniausiai taikomas chirurginis gydymas ir siekiama visiškai pašalinti naviką. Priklausomai nuo naviko dydžio ir įsiskverbimo laipsnio parenkama gydymo metodika. Navikams, kurie lokalizuojasi išskirtinai gleivinėje, be opėjimo požymių ir kurių dydis neviršija 2 cm gali būti taikoma endoskopinė naviko submukozinė disekcija (ESD). T1 stadijos navikams pagal TNM klasifikaciją, bet neatitinkantiems ESD kriterijų taikomas laparoskopinis naviko pašalinimas, tuo tarpu truputį labiau pažengusiems (T1B-T3) stadijų navikams jau indikuotina totali skrandžio rezekcija bei bent 15 limfmazgių paėmimas biopsijai. Navikams nuo T2 stadijos stipriai rekomenduojama taikyti perioperacinę chemoterapiją po 3 ciklus prieš ir po operacijos. Tolimesnio stebėjimo patvirtintų rekomendacijų dar nėra, tačiau pacientas turi būti stebimas pagal gydytojo ir paciento sudarytą planą. (16)

Nors hepatoceliulinė karcinoma ir skrandžio adenokarcinoma yra abu virškinamojo aparato navikai, jų atsiradimo mechanizmas, gydymas ir stebėjimas labai skiriasi. Nepaisant nepalankios abiejų navikų prognozės svarbu parinkti tinkamiausią gydymą pacientui, išsaugoti gyvenimo kokybę, stebėti pacientą siekiant išvengti recidyvų bei komplikacijų, susijusių su gydymu ir ne tik. Taigi šio darbo pagrindinis tikslas ir yra panagrinti galimą hepatito C ir jo gydymo ryšį su sinchronine skrandžio adenokarcinoma ir hepatoceliuline karcinoma, pagrindinius rizikos veiksnius bei pagalbos pacientui galimybes.

KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

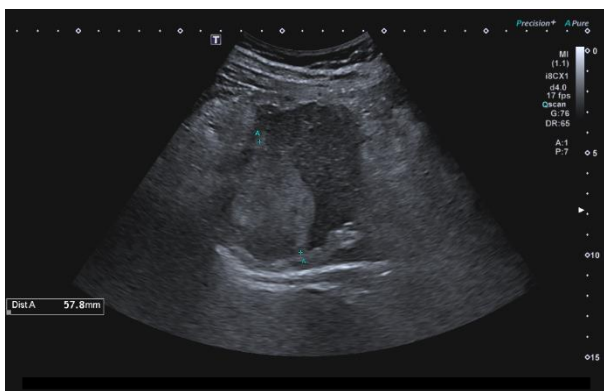
63 metų vyras 2021 metais kreipėsi į šeimos gydytoją dėl jau keletą savaitių varginančio pilvo pūtimo. Pacientas kitų skundų neišsakė. Pykinimo, vėmimo ar viduriavimo epizodų nebuvo. Silpnumo ar galvos svaigimo nebuvo, nekarščiuoja. Kūno masės indeksas (KMI) 25. Pacientas nerūko, alkoholio nevartoja, kitų narkotinių medžiagų vartojimą irgi neigia. Kalėjimo įstaigose nebuvo, kraujo perpylimų neturėjo, tatuiruočių neturi, gelta nesirgo. Vaikystėje buvo atlikta tonzilektomija, 1999 metais

operuotas dėl venų varikozės. 1975-1978 m. turėjęs parenterinių injekcijų. 1979-1980 metais trumpai buvo kraujo donoru.

Apžiūros metu paciento būklė buvo patenkinama, geltos ar periferinių edemų nestebėta, oda elastinga, dehidratacijos požymių nebuvo. Širdies veikla ritmiška, tonai aiškiai išklausomi, be patologijos. Širdies susitraukimų dažnis (ŠSD) 67 k/min., arterinis kraujo spaudimas (AKS) – 127/85 mmHg. Kvėpavimas ritmiškas, kvėpavimo dažnis (KD) 17 k/min. Plaučiuose alsavimas vezikulinis, karkalų nėra. Pilvas nedaug papūstas, palpuojant neskausmingas, šiek tiek jautrus epigastriume. Kepenų kraštas gruoblėtas, čiuopiamas po dešiniuju šonkauliu lanku.

Iš anamnezės žinoma, kad 2006 metais buvo atlikta cholecistektomija. Operacijos metu buvo pastebėtas kepenų audinio grublėtumas ir įtartas lėtinis virusinis hepatitas. Atlikus kraujo tyrimus buvo nustatyti lėtinio hepatito C požymiai bei atlikus punkcinę kepenų biopsiją patvirtintas nedidelio aktyvumo lėtinis hepatitas C 1b genotipo bei kepenų cirozė. 24 savaites pacientas buvo gydomas Pegiliuotu interferonu alfa 2b (po 150 mg/savaitę) bei Ribavirinu (1200 mg/dieną), tačiau virusologinis atsakas pasiektas nebuvo, kraujo tyrimuose išliko aktyvaus kepenų uždegimo požymiai (1 lentelė). Profilaktiniams patikrinimams pacientas lankėsi tik 1 kartą po pirmą kartą diagnozuoto hepatito C 2009 metais. 2015 metais pacientas kreipėsi į infektologus dėl silpnumo, nuovargio bei nuotaikų kaitos. Toliau stebint lėtinius kepenų uždegimo požymius (1 lentelė) buvo paskirtas gydymas Ombitasvir 12.5 mg / Paritaprevir 75 mg / Ritonavir 50 mg deriniu, Desabuvir 250 mg bei Ribavirinu. Pacientui rekomenduota kontrolė po 1-2-3 mėnesių. Šių patikrinimų metu kraujo tyrimuose buvo stebimas uždegimo požymių mažėjimas (1 lentelė) bei po 12 savaičių nuo pradėto gydymo HCV-RNR jau nebuvo aptikta. Pacientui rekomenduotas tolesnis stebėjimas bei hepatoprotektoriai, tačiau profilaktiniam patikrinimui neatvyko. Apie šeiminingą anamnezę pacientas nieko pakomentuoti negalėjo.

Remiantis paciento skundais ir anamneze buvo paskirta FEGDS, kurios metu buvo nustatytos stemplės varikozės, skrandžio opa ir pastebėtas polipas skrandžio gleivinėje. Tyrimo metu paimta biopsija parodė skrandžio antralinės dalies gleivinėje gerai diferencijuotą adenokarcinomą, lėtinį aktyvų gastritą bei polipoidinę foveolių hiperplaziją ir išopėjimą. Dėl lokalaus ir sisteminio išplitimo buvo paskirtas viso kūno KT bei aptarimas multidisciplininėje komandoje dėl tolimesnės gydymo taktikos. Atlikus KT skrandžio naviko ar jo ekstragastrinio plitimo požymių neaptikta, tačiau kepenyse, S8 segmente buvo rastas ~50x42 mm dydžio darinys bei panašus darinys S2 segmente ~20x15 mm (pav. 1 ir 2) . Nustatyta HCC bei po poros dienų atlikta S8 ir S2 segmentuose esančių darinių intraarterinė chemoabliacija. Po procedūros pacientas jautėsi gerai, skundų neišsakė ir po savaitės buvo atlikta skrandžio adenokarcinomos submukozinė rezekcija, pooperacinė eiga buvo sklandi.



1 pav. ultragarsinio tyrimo metu S8 segmente pastebėtas hiperechogeniškas darinys iki 58mm dydžio



2 pav. ultragarsinio tyrimo metu S2 segmente priekiniame paviršiuje pastebėtas švelniai hipoechogeniškas darinys 15mm dydžio

Po pusės metų po operacijų pacientas atvyko profilaktiniam patikrinimui. Atlikus pakartotinai pilvo KT buvo rastas HCC recidyvas S8 segmente, kepenų cirozė. Buvo atlikta radiodažnuminė darinio abliacija, po procedūros nesant komplikacijų pacientas išrašytas stebėjimui ambulatoriškai dar po pusės metų. Sekančio patikrinimo metu vėl rastas recidyvas S8 segmente ir naujas HCC darinys S6 segmente, taikyta židinių abliacija. Po 3 mėnesių pacientas hospitalizuotas dėl stipraus pilvo skausmo dešinėje klubinėje srityje, buvo įtartas apendicitas. Atlikus tyrimus apendicito požymių rasta nebuvo, tačiau nustatyta vartų venos trombozė bei laisvas skystis pilvo ertmėje (~1 l), buvo paskirtas antitrombozinis gydymas ir pacientas išrašytas į namus. Sekančią naktį skausmai pasikartojė, atsirado kojų tinimas ir būklei dar labiau pablogėjus pacientas kreipėsi į skubios pagalbos skyrių, kur buvo nuspręsta pacientą hospitalizuoti dėl ūminio peritonito. Pilvo ertmės eksudate aptikta daugumai antibakterinių vaistų atspari *Klebsiella pneumoniae* taip pat nustatyta plonosios žarnos perforacija dėl ko buvo atlikta rezekcija. Po operacijos komplikacijų nestebėta, pacientas išrašytas namo tolesniam stebėjimui dėl HCC ir skrandžio adenokarcinomos. Paskutinės konsultacijos metu (1,5 metų po sinchroninio naviko aptikimo) naujų pakitimų nerasta. Pacientas stebimas toliau.

1 lentelė

	2006 metai prieš gydymą	2006 metai po gydymo	2009 metai	2015 metai prieš gydymą DAA	1 mėnesis po gydymo DAA	2 mėnesiai po gydymo DAA	3 mėnesiai po gydymo DAA	2021 metai	2022 metai
ALT (U/L)	133	120	114.7	115	20	36.5	19.1	72	21
AST (U/L)	103	90	87.9	123	27	26.1	28.8	65	35
Bendras	-	-	-	12.6	6.9	22.14	-	28.7	32.6

bilirubinas ($\mu\text{mol/l}$)									
HCV- RNR (TV/ml)	175000	+	2994000	12500000	-	-	neaptikta	-	

*Paciento kraujo tyrimų kitimas nuo 2006 iki 2022 metų. „--“ tyrimas nedarytas; „+“ – rasta; ALT – alaninaminotransferazė, vienetais litre (norma <40 U/I); AST – aspartataminotransferazė, vienetais litre (norma <40 U/I); HCV-RNR – hepatito C viruso ribonukleino rūgštis, tarptautiniais vienetais mililitre; DAA – tiesioginio veikimo antivirusiniai vaistai; Bendro bilirubino norma <17 $\mu\text{mol/l}$; **paryškinta** – ne normos ribose.*

KLINIKINIO ATVEJO APTARIMAS

Kaip ir daugeliu atvejų, aptartas pacientas neįtarė turintis hepatito C virusą ir jis buvo nustatytas atsitiktinai cholecistektomijos metu pastebėjus pakitusias kepenis. Apžvelgiant paciento anamnezę sunku nuspėti, kada buvo užsikrėsta ir kaip ilgai pacientas sirgo. Skundų neturėjo, nepriklausė socialinėms grupėms, kuriose dažniau pasitaiko HCV infekcijos – kaliniai, leidžiamuosius narkotikus vartojantys asmenys ir panašiai. Po taikyto gydymo pacientas profilaktiniams patikrinimams neatvyko iki 2009 metų, po kurio pacientas nesilankė dar 6 metus, kol nepajautė simptomų. Po sėkmingo gydymo pacientas nesityrė iki 2021 metų, kai jau buvo nustatyta skrandžio adenokarcinoma. Dėl profilaktinių patikrinimų nebūvimo sunku nuspėti, kuris navikas, hepatoceliulinė karcinoma, ar skrandžio adenokarcinoma atsirado pirmas, tačiau remiantis vaizdinių tyrimų rezultatais, židinių dydžiu ir skaičiumi, galima daryti prielaidą, kad HCC buvo pirmesnis.

Nustačius sinchroninę hepatoceliulinę karcinomą su skrandžio adenokarcinoma pacientas buvo gydomas pagal galiojančias šių navikų gydymo rekomendacijas. Skrandžio navikui buvo taikoma submukozinė disekcija, kadangi navikas buvo nedidelis ir neturėjo gleivinės peraugimo požymių. Hepatoceliulinės karcinomos gydymui buvo taikoma intraarterinė chemoabliacija, o recidyvams bei naujai atsiradusiam židiniui S6 segmente radiodažnuminė abliacija. Vertinant paciento būklę, dažnai pasikartojančius HCC recidyvus bei pažengusią kepenų cirozę, remiantis rekomendacijomis ir aprašytais klinikiniais atvejais, vertėtų apsvarstyti kepenų transplantaciją, kadangi agresyvesnis gydymas neparodė dažnesnių komplikacijų rizikos ar blogesnės pooperacinės eigos, tačiau buvo įrodyta ilgesnė gyvenimo trukmė ir kokybė, taip pat pacientai dažniau miršta būtent nuo HCC recidyvo, negu nuo skrandžio adenokarcinomos ar jos komplikacijų. (11) (17) (18) Nepaisant geresnių prognozių, pacientams su sinchroniškai atsiradusiu ekstrahepatiniu naviku, pavyzdžiui, skrandžio adenokarcinoma, šis gydymo metodas negali būti taikomas. Prie kepenų transplantacijos absoliučių kontraindikacijų, be MELD <15 balų, alkoholio ir narkotinių medžiagų vartojimo, plaučių hipertenzijos priskiriama ir

ekstrahepatinio naviko turėjimas, nebent po jo pilnos eradikacijos praėjo bent 2 metai su maža recidyvo tikimybe. Ir atsižvelgiant į labai griežtus atrankos kriterijus, nei vienam pacientui su sinchronine hepatoceliuline karcinoma ir kitu naviku transplantacija negali būti taikoma. (19)

Nepaisant to, kad hepatoceliulinė karcinoma bei skrandžio adenokarcinoma atskirai pasireiškia ganėtinai dažnai, kartu šie du navikai atsiranda išskirtinai retai. Tačiau vertėtų atkreipti dėmesį, kad abu šie navikai yra susiję su virškinamuoju aparatu, todėl vertėtų atkreipti dėmesį į bendrus rizikos veiksnius. (2 lentelė) Kaip yra žinoma, rizikos veiksniai pasireiškia sudėtinio efektu, tai reiškia, kad kiekvienas papildomas rizikos veiksnys tik padidina vėžio atsiradimo riziką. (20) Klinikiniame atvejuje aprašytas pacientas daug rizikos veiksnių, būdingų tiek skrandžio adenokarcinomai, tiek hepatoceliulinei karcinomai neturėjo. Nepaisant vyresnio amžiaus, vyriškos lyties, nedidelio viršsvorio bendrų rizikos faktorių, galinčių prisidėti prie sinchroninės HCC ir skrandžio adenokarcinomos atsiradimo pacientas nenurodė. Tikėtina, kad buvo bendrų karcinogenų, šeiminių ar genetinių polinkių, tačiau duomenų, įrodančių šį spėjimą nėra.

2 lentelė

Skrandžio vėžio rizikos veiksniai	Kepenų vėžio rizikos veiksniai
Amžius (>60m)	Amžius (>60m)
Lytis (vyriška)	Lytis (vyriška)
Nutukimas	Nutukimas
Alkoholio vartojimas ir/ar rūkymas	Alkoholio vartojimas ir/ar rūkymas
Mitybos įpročiai	Cirozė
Genetiniai faktoriai	Hepatitai
Gretutinės ligos ir buvusios operacijos	Aplinkos veiksniai

Skrandžio ir kepenų vėžio rizikos veiksnių palyginimas

Apie riziką turėti sinchroninį ar metachroninį naviką rašė nemažai autorių, ypač Azijos šalyse. Anksčiau sinchroninio naviko klausimas nebuvo aktualus dėl trumpo hepatoceliuline karcinoma sergančių pacientų išgyvenamumo nepaisant gydymo. Progresuojant medicinai, išgyvenamumas ženkliai pailgėjo, tačiau sinchroninių navikų atsiradimas tapo žymiai dažnesnis. (21) Kai k, et all. lygino tik HCC turinčius pacientus su ekstrahepatinius sinchroninius ar metachroninius navikus turinčiais ir pastebėjo, statistiškai reikšmingą amžiaus skirtumą tarp šių pacientų grupių: HCC vidutinis pasireiškimo amžius buvo 63.9 metai, HCC su kitu ekstrahepatiniu sinchroniniu naviku 69.2 metai.

(22) Didesnis vidutinis amžius pacientų, turinčių sinchroninius navikus, turi įtakos ir paciento gydymo galimybėms, išgyvenamumui bei gyvenimo kokybei, kadangi vyresnis pacientų amžius stipriai asocijuojamas su didesniu gretutinių ligų skaičiumi ir jų sudėtingumu, daugiau vartojamų vaistų, blogesne gydymo prognoze. Širdies ir kraujagyslių ligos, užimančios pirmą vietą pasaulyje pacientų mirštamumo statistikoje, ypač širdies nepakankamumas, yra sąlyginė kontraindikacija chemoterapiniam gydymui, stipri kontraindikacija kepenų transplantacijai bei kitiems agresyvesniems gydymo metodams, dažnai palikdamas pacientui mažiau efektyvų, minimaliai invazyvų arba paliatyvų gydymą. (23) Be to, buvo pastebėta, kad pacientai, sergantys tik hepatoceliuline karcinoma dažniau miršta nuo tiesiogiai su HCC susijusių komplikacijų, tuo tarpu turintys sinchroninį naviką nuo kitų sistemų sutrikimų: širdies ligos, insulto, sepsio ar kitų gretutinių ligų. (21)

Hepatitis C taip pat prisideda prie sinchroninio naviko atsiradimo rizikos. Tyrimų duomenimis, 67.7% pacientų su HCC ir kitu sinchroniniu ekstrahepatiniu naviku serga ar kažkada gyvenime buvo persirgę hepatitu C. Dauguma pacientų, kuriems pasireiškė sinchroninė hepatoceliulinė karcinoma su pirmine skrandžio adenokarcinoma buvo užsikrėtę 1b genotipo hepatito C virusu, tačiau dar reikia daugiau duomenų stipriam šios sąsajos patvirtinimui. (22) Senai žinoma, kad lėtinė hepatito C infekcija ženkliai padidina hepatoceliulinės karcinomos atsiradimo riziką. Nors HCV tiesiogiai į hepatocitų genomą nesintegruoja, jis sukelia lėtinį uždegimą kepenų ląstelėse kai replikuojasi jose. Lėtinis kepenų ląstelių pažeidimas skatina uždegiminių ir fibrotinių mediatorių, tokių kaip už apoptozę ir ląstelių diferenciaciją atsakingus, išsiskyrimą, sukelia bendrą organizmo priešuždegiminį atsaką ir oksidacinį stresą. Dėl šių veiksnių sutrinka natūrali hepatocitų žūtis, jų augimas bei funkcija. Išsivysto metaboliniai sutrikimai, progresuoja fibrozė, hipoksija, atsiranda kepenų ląstelių genetinis nestabilumas, lipopolisacharidų translokacija iš virškinamojo trakto mikrobiotos ir galiausiai kepenų cirozė, kuri gali komplikuotis ne tik ascitu, encefalopatija, ženkliai sutrikusia kepenų sintetinė funkcija, bet ir hepatoceliuline karcinoma. Nors tiesiogiai veikiantys antivirusiniai vaistai hepatito C gydyme tikima, kad gali sumažinti HCC išsivystymo riziką, kompensavimo indikacijos (sunkios gretutinės ligos, dekompenzuota kepenų cirozė, sunki fibrozė ir pan.) bei ganėtinai vėlyvas viruso nustatymas, kai jau kepenų funkcija yra sutrikusi, nesuteikia pakankamos imties tokiems tyrimams atlikti. (24) Hepatito C virusas, nors ir ne taip ženkliai, buvo susietas ir su kitų organų navikų išsivystymu: storosios žarnos, plaučių, krūties, ne-Hodgkin limfomų, ir ypač skrandžio. Kadangi ženkliausio skirtumo tarp šių navikų išsivystymo tarp vyrų ir moterų nebuvo pastebėta, nors yra esminiai rizikos faktorių skirtumai tarp lyčių, manoma, kad būtent HCV infekcija yra susijusi su padidėjusia minėtų navikų atsiradimo rizika. (25) Kiti autoriai tyrė, ar pasiektas stabilus virusinis atsakas gali sumažinti šią riziką, tačiau vieningos

nuomonės dar nepriėjo. 2019 metais atliktame retrospektyviniame tyrime buvo įrodyta, kad tarp HCV pacientų, lyginant su nesergančiais ir niekad nesirgusiais, skrandžio vėžio atsiradimo rizika buvo didesnė apie 2 kartus, tačiau statistiškai patikimo skirtumo tarp gydytų ir negydytų pacientų nebuvo. (14) Tuo tarpu 2020 metų tyrime buvo pastebėta, kad stabilų virusinį atsaką pasiekę pacientai, kurių amžius <65 metų turėjo mažesnę skrandžio vėžio atsiradimo riziką, lyginant su SRV nepasiekusiais >65 metų pacientais. (26) Netgi ir pats gydymas nuo hepatoceliulinės karcinomos gali paskatinti HCC atsiradimą. Stiprus ryšys tarp Ribavirino, naudojamo iki 2011, kol rinkoje pasirodė tiesiogiai veikiantys antivirusiniai vaistai, ir hepatoceliulinės karcinomos išsivystymo buvo įrodytas. (27)

Ne tik hepatitis C, bet ir pati hepatoceliulinė karcinoma buvo susieta su padidėjusia vėžio atsiradimo rizika už kepenų ribų. Burnos ir ryklės, storosios žarnos, skrandžio, inkstų, šlapimo pūslės ir stemplės navikai buvo susieti su HCC. Kai kurie navikų tipai buvo dažnesni vakarų valstybėse, pavyzdžiui, plaučių, inkstų, prostatos ir storosios žarnos, lyginant su rytų valstybėmis, kuriose dominavo skrandžio, storosios žarnos ir plaučių navikai. Nepaisant naviko tipo, HCC sergantys pacientai virš 60 metų, turintys padidėjusius kepenų rodiklius, B ir sunkesnės Child-Pugh klasės bei sirgę HCV turi didesnę riziką sinchroniniams ir metachroniniams navikams. Šie rizikos veiksniai yra vienas nuo kito nepriklausomi, todėl esant bent vienam iš jų, rekomenduojama pacientą stebėti atidžiau ir profilaktinių patikrinimų metu. Ne tik sinchroninio ar metachroninio naviko išsivystymo rizika, tačiau ir bendro išgyvenamumo faktoriai buvo tirti. Moteriška lytis, jaunesnis amžius, mažiau pažengę navikai (tiek pirminis, tiek sinchroninis), chirurginis gydymo būdas bei geresnė kepenų funkcija buvo susieta su ilgesne gyvenimo trukme. (28)

Dar vienas rizikos faktorius, turintis įtakos tiek skrandžio adenokarcinomos, tiek hepatoceliulinės karcinomos išsivystymui yra *Helicobacter Pylori* infekcija. 2019 metų duomenimis daugiau negu pusė pasaulio populiacijos, 4.4 milijardai, buvo infekuoti *H.Pylori* infekcija su didžiausiu paplitimu Afrikoje (70%) ir mažiausiu Šveicarijoje (18.9%). Ši bakterija buvo pripažinta pagrindiniu skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opų patogenų bei svarbiausiu kancerogenu ir pagrindiniu etiologiniu faktoriumi skrandžio vėžio išsivystyme. (29) Šis patogenas selektyviai kolonizuoja skrandžio epitelines ląsteles ir yra prisitaikęs gyventi stipriai rūgštinėse terpėse išskirdamas ureazę, kuri šlapalą paverčia amoniaku taip sukurdamas sau palankią neutralią terpę gleivinėje. *H.Pylori* infekciją turintiems asmenims išsivysto lėtinis uždegiminis atsakas į patogeną. Druskai, alkoholiui, rūkalams bei antioksidantams veikiant jau pažeistą skrandžio gleivinę atsiranda erozijos, gastritai ir opos, padidėja skrandžio ląstelių proliferacija, atsiranda atrofines gastritas, kurio negydant galiausiai išsivysto žarninė metaplazija, displazija ir vėžys. (30) *H.Pylori* infekcijos ryšys su hepatoceliuline karcinoma nėra

vienareikšmiškas, tačiau pastaraisiais metais buvo paskelbta nemažai meta-analizių bei kitų tyrimų bandančių patvirtinti, arba paneigti H.Pylori ryšį su HCC. Nors patofiziologinis mechanizmas dar nėra galutinai aiškus, buvo įrodyta beveik 13 kartų didesnė tikimybe HCC išsivystymui, lyginant su H. Pylori neigiama grupe. Taip pat, tiriant HCC bioptatus arba atliekant pomirtinį skrodimą buvo nemažai atvejų, kai tiriamojoje kepenų medžiagoje buvo rasta H. Pylori, tačiau reikia daugiau informacijos paaiškinančios šiuos radinius. (31) Stipri sąsaja buvo įrodyta ir tarp H. Pylori bei HCV koinfekcijos su agresyvesne HCC eiga, didesniu pažeidimo laipsniu bei blogesne prognoze. (32) (33) Atitinkamai, H. Pylori eradikacija gali padėti sumažinti tiek skrandžio adenokarcinomos, tiek hepatoceliulinės karcinomos riziką. Todėl svarbu nustatyti ir pašalinti H. Pylori ne tik skrandžio vėžiu, bet ir HCC sergantiems pacientams. (29) (32)

Nepaisant didelės rizikos susirgti hepatoceliuline karcinoma, skrandžio adenokarcinoma ir kitais navikais pacientams sergantiems lėtiniu hepatitu C pacientų pasiryžimas profilaktiniams patikrinimams yra išskirtinai žemas. Remiantis statistika, beveik 2/3 pacientų sergančių HCV nustoja lankytis pas gydytoją pasiekus stabilų virusinį atsaką, o kai kurie dar prieš pradėdant gydymą. (34) Nepakanka studijų nuspėti to priežasties, tačiau didžiausi spėjimai būtų kraustymasis, emigracija, žinių trūkumas. Taip pat buvo įrodyta, kad jaunesnis amžius (<45 metų), žemesnis išsilavinimas, sveikatos draudimo nebūvimas, gyvenamosios vietos trūkumas, psichikos ligos buvo asocijuoti su didesniu profilaktinių patikrinimų ignoravimo rodikliu. (35) Svarbu kurti nacionalines programas, skatinančias HCV rizikos grupėse esančius, sergančius ir jau pasveikusius rūpintis savo sveikata, atvykti patikrinimams ir laikytis nurodyto gydymo plano. Olandijoje tokia programa jau yra integruota. Programos esmė, hepatito C viruso užsikrėtusiems asmenims, kas pusę metų išsiųsti priminimus kreiptis į artimiausią gydymo įstaigą patikrinimui. (34) Tai reikalauja daug žmogiškųjų ir materialinių išteklių, tačiau papildomas priminimas, vizitas pas šeimos gydytoją arba gydytoją infektologą bei keletas diagnostinių tyrimų gali išgelbėti paciento gyvybę, pagerinti gyvenimo kokybę bei paciento ir gydytojo ryšį.

IŠVADOS

Vis tobulėjantis hepatito C, hepatoceliulinės karcinomos bei kitų navikų gydymas, taip pat kaip ilgėjanti gyvenimo trukmė ir gerėjanti gyvenimo kokybė gali su laiku padidinti sinchroninių navikų, kaip ir atvejyje aprašyto hepatoceliulinės karcinomos ir skrandžio adenokarcinomos, pasireiškimą. Remiantis apžvelgta literatūra, vyresnis paciento amžius, vyriška lytis, nutukimas, alkoholio

vartojimas, rūkymas ir persirgęs lėtinis hepatitas C (kai kurių tyrimų duomenimis, ypač 1b tipo) padidina šių navikų atsiradimo riziką. Nustačius pacientui hepatito C infekciją svarbu motyvuoti pacientą (esant poreikiui pasiūlyti psichologo pagalbą) atvykti profilaktiniams patikrinimams bent kas 0,5-1 metų. Svarbu patikrinimų metu neapsiriboti tik kepenų uždegiminių rodiklių tyrimu, tačiau atlikti pilvo organų echoskopiją, H. Pylori nustatymo testus, fibroezofagogastroduodenoskopiją, slaptą kraujo išmatose tyrimą ir esant įtarimui, kolonoskopiją, kadangi kolorektalinis navikas irgi yra ganėtinai dažnas hepatoceliuline karcinoma sergantiems pacientams. Profilaktiniai patikrinimai vėžio išsivystymo nepavėlins, tačiau ankstyva diagnostika pagerins paciento gyvenimo kokybę ir gali prailginti trukmę. Svarbu aptarti su pacientu gyvenimo būdo klausimus, padėti pacientui nutraukti alkoholio vartojimą, mesti rūkyti, savarankiškai, arba su dietologų pagalba palaikyti optimalų kūno svorį, skirti hepatoprotektorius ir protonų pompos inhibitorius, apsaugančius skrandžio gleivinę, eradikuoti H. Pylori infekciją. Vertėtų skirti daugiau laiko paciento informavimui apie galimas tiek pačių navikų, tiek jų gydymo komplikacijas, kokiais atvejais vertėtų kreiptis į skubios pagalbos skyrių. Tik dirbant kartu su pacientu ir sprendžiant sinchroninio naviko, kaip pavyzdžiui hepatoceliulinės karcinomos ir skrandžio adenokarcinomos, klausimus multidisciplininėje komandoje galima visapusiškai padėti pacientui pasveikti ir išlaikyti gyvenimo kokybę.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Brambilla E, Sgarioni AC, Finger G, Sartori G, Cimarosti MJ. Incidence and epidemiological features of synchronous and metachronous colorectal cancer. *J Coloproctol (Rio J)*. 2013 m. birželis;33:58–61.
2. Lin AY, Lu T, Gomez SL. Synchronous cancers: An analysis of SEER registry from 1973 to 2003. *JCO*. 2010 m. gegužės 20 d.;28(15_suppl):e12018–e12018.
3. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C | HCV Guidance [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2022 m. gegužės 19 d.]. Adresas: <https://www.hcvguidelines.org/>
4. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, ir kt. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *Journal of Hepatology*. 2018 m. rugpjūčio;69(2):461–511.
5. Retreatment of Persons in Whom Prior Therapy Failed | HCV Guidance [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2022 m. balandžio 14 d.]. Adresas: <https://www.hcvguidelines.org/treatment-experienced>
6. Simplified HCV Treatment Algorithm for Treatment-Naive Adults With Compensated Cirrhosis | HCV Guidance [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2022 m. balandžio 14 d.]. Adresas: <https://www.hcvguidelines.org/treatment-naive/simplified-treatment-compensated-cirrhosis>
7. Hepatocellular Carcinoma (HCC): Practice Essentials, Anatomy, Pathophysiology. 2022 m. kovo 2 d. [žiūrėta 2022 m. balandžio 14 d.]; Adresas: <https://emedicine.medscape.com/article/197319-overview>
8. Dasgupta P, Henshaw C, Youlden DR, Clark PJ, Aitken JF, Baade PD. Global Trends in Incidence Rates of Primary Adult Liver Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2020 m. vasario 28 d.;10:171.
9. Cancer today [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2022 m. balandžio 14 d.]. Adresas: <http://gco.iarc.fr/today/home>
10. Cancer Over Time [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2022 m. balandžio 14 d.]. Adresas: <https://gco.iarc.fr/overtime>
11. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, ir kt. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2018 m. liepos;69(1):182–236.
12. Visas straipsnis [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2022 m. balandžio 14 d.]. Adresas: <https://zurnalas.lmd.lt/lt/straipsnis/visas/672/2017>
13. Arora A, Kumar A. Treatment Response Evaluation and Follow-up in Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Exp Hepatol*. 2014 m. rugpjūčio;4(Suppl 3):S126–9.

14. Chen CW, Cheng JS, Chen TD, Le PH, Ku HP, Chang ML. The irreversible HCV-associated risk of gastric cancer following interferon-based therapy: a joint study of hospital-based cases and nationwide population-based cohorts. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019 m. birželio 17 d.;12:1756284819855732.
15. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology in: *Journal of the National Comprehensive Cancer Network Volume 20 Issue 2 (2022)* [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2022 m. gegužės 8 d.]. Adresas: [https://jnccn.org/configurable/content/journals\\$002fjnccn\\$002f20\\$002f2\\$002farticle-p167.xml?ArticleBodyColorStyles=inline+pdf&t:ac=journals%24002fjnccn%24002f20%24002f2%24002farticle-p167.xml](https://jnccn.org/configurable/content/journals$002fjnccn$002f20$002f2$002farticle-p167.xml?ArticleBodyColorStyles=inline+pdf&t:ac=journals%24002fjnccn%24002f20%24002f2%24002farticle-p167.xml)
16. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 2016 m. rugsėjo 1 d.;27:v38–49.
17. Pandiaraja J. A Case of Synchronous Primary Gastric Cancer and Primary Hepatocellular Carcinoma. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*. 2018 m. liepos;39(03):405–7.
18. Clinical experience of double primary gastric cancer and hepatocellular carcinoma Chen PD, Chen CN, Hu RH, Lai HS - *Formos J Surg* [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2022 m. gegužės 8 d.]. Adresas: <https://www.e-fjs.org/article.asp?issn=1682-606X;year=2017;volume=50;issue=1;spage=10;epage=15;aulast=Chen>
19. Dababneh Y, Mousa OY. Liver Transplantation [Prieiga per internetą]. *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2021 [žiūrėta 2022 m. gegužės 15 d.]. Adresas: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559161/>
20. Liver Cancer - Risk Factors and Prevention [Prieiga per internetą]. *Cancer.Net*. 2012 [žiūrėta 2022 m. gegužės 8 d.]. Adresas: <https://www.cancer.net/cancer-types/liver-cancer/risk-factors-and-prevention>
21. Hong S, Jeong SH, Lee SS, Chung JW, Yang SW, Chung SM, ir kt. Prevalence and outcomes of extrahepatic primary malignancy associated with Hepatocellular Carcinoma in a Korean population. *BMC Cancer*. 2015 m. kovo 18 d.;15:146.
22. Kai K, Miyoshi A, Kitahara K, Masuda M, Takase Y, Miyazaki K, ir kt. Analysis of Extrahepatic Multiple Primary Malignancies in Patients with Hepatocellular Carcinoma according to Viral Infection Status. *Int J Hepatol*. 2012 m.;2012:495950.
23. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, ir kt. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. 2020 m. vasario;31(2):171–90.
24. Goossens N, Hoshida Y. Hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol*. 2015 m. birželio;21(2):105–14.

25. Liu X, Chen Y, Wang Y, Dong X, Wang J, Tang J, ir kt. Cancer risk in patients with hepatitis C virus infection: a population-based study in Sweden. *Cancer Med*. 2017 m. balandžio 4 d.;6(5):1135–40.
26. Huang CF, Lai HC, Chen CY, Tseng KC, Kuo HT, Hung CH, ir kt. Extrahepatic Malignancy Among Patients With Chronic Hepatitis C After Antiviral Therapy: A Real-World Nationwide Study on Taiwanese Chronic Hepatitis C Cohort (T-COACH). *Am J Gastroenterol*. 2020 m. rugpjūčio;115(8):1226–35.
27. Ribavirin: MedlinePlus Drug Information [Prieiga per internetą]. [žiūrėta 2022 m. gegužės 15 d.]. Adresas: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a605018.html>
28. Kee KM, Wang JH, Wang CC, Cheng YF, Lu SN. Hepatocellular Carcinoma associated with Extra-hepatic Primary Malignancy: its Secular change, Clinical Manifestations and Survival. *Sci Rep*. 2016 m. liepos 22 d.;6:30156.
29. Wroblewski LE, Peek RM, Wilson KT. Helicobacter pylori and Gastric Cancer: Factors That Modulate Disease Risk. *Clin Microbiol Rev*. 2010 m. spalio;23(4):713–39.
30. Ishaq S, Nunn L. Helicobacter pylori and gastric cancer: a state of the art review. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2015 m.;8(Suppl1):S6–14.
31. Ito K, Nakamura M, Toda G, Negishi M, Torii A, Ohno T. Potential role of Helicobacter pylori in hepatocarcinogenesis. *Int J Mol Med*. 2004 m. vasario;13(2):221–7.
32. Madala S, MacDougall K, Surapaneni BK, Park R, Girotra M, Kasi A. Coinfection of Helicobacter pylori and Hepatitis C Virus in the Development of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med Res*. 2021 m. gruodžio;13(12):530–40.
33. Wang J, Li WT, Zheng YX, Zhao SS, Li N, Huang Y, ir kt. The Association between Helicobacter pylori Infection and Chronic Hepatitis C: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2016 m.;2016:8780695.
34. van Dijk M, Drenth JPH. Loss to follow-up in the hepatitis C care cascade: A substantial problem but opportunity for micro-elimination. *J Viral Hepat*. 2020 m. gruodžio;27(12):1270–83.
35. Aleman S, Söderholm J, Büsch K, Kövamees J, Duberg AS. Frequent loss to follow-up after diagnosis of hepatitis C virus infection: A barrier towards the elimination of hepatitis C virus. *Liver International*. 2020 m.;40(8):1832–40.