

CASE STUDY

Haemoptysis in a patient with urachal adenocarcinoma and chronic venous thrombosis – should we anticoagulate?

Maria-Mirabela Mihăilescu-Marin^{1,2}, Cristina Dragomir³

¹Fundația HOSPICE Casa Speranței, Brașov, România

²Universitatea Transilvania Brașov, România

³Spitalul Clinic Județean de Urgență, Brașov, România

Received: 14.06.2023 • Accepted for publication: 12.07.2023

Abstract

Introduction: Urachal neoplasm is a very rare pathology, mostly found in male patients aged between 40 and 70 years. Patients with this type of cancer do not exhibit characteristic signs and symptoms; haematuria is the only clinical manifestation in patients in an advanced stage of oncological disease, making it difficult to differentiate it from other urinary tract tumours.

Case presentation: We present the case of a 55-year-old female patient with urachal neoplasm whose progression was affected by complications due to the disease, in spite of aggressive chemotherapy combined with immunotherapy.

Discussions: The lung is the main site of metastasis focus in urachal neoplasm. They are responsible for the appearance of haemoptysis in patients with urachal neoplasm. The presence of haemoptysis complicates the patient's condition, hindering the use of anticoagulant treatment that increases the risk of thrombotic events.

Conclusions: Urachal neoplasm is an extremely aggressive tumour that is frequently diagnosed at a late stage due to nonspecific symptoms that pose problems in differential diagnosis. The aggressiveness of urachal neoplasm has been observed throughout the disease's progression, with polychemotherapy treatment only resulting in local stagnation. The need for palliative care in patients with urachal neoplasm derives from the complexity of suffering caused by the presence of advanced neoplasia.

Keywords: urachal adenocarcinoma, pulmonary metastasis, palliative care

Rezumat

Introducere: Neoplasmul de uracă este o patologie foarte rară, întâlnită majoritar la pacienții de sex masculin cu vârsta între 40 și 70 de ani. Pacienții cu acest tip de cancer nu prezintă semne și simptome caracteristice, hematuria fiind singura manifestare clinică a pacienților aflați într-un stadiu avansat de boală oncologică, fapt care îl face dificil de diferențiat de alte patologii tumorale din sfera tractului urinar.

Prezentare de caz: Se prezintă cazul unei paciente în vârstă de 55 de ani, cu neoplasm de uracă a cărei evoluție a fost afectată de complicațiile datorate progresiei bolii, în ciuda tratamentului chimioterapic agresiv la care s-a asociat imunoterapie.

Discuții: Metastazele pulmonare constituie principalul sediu de metastazare al neoplasmului de uracă. Acestea sunt responsabile de apariția hemoptiziei la pacienții cu neoplasm de uracă. Prezența hemoptiziei complică starea pacientei împiedicând utilizarea tratamentului anticoagulant care crește riscul trombotic.

Concluzii: Neoplasmul de uracă este o patologie tumorală extrem de agresivă, care frecvent este diagnosticată într-un stadiu tardiv datorită simptomatologiei nespecifice care ridică probleme de diagnostic diferențial. Agresivitatea neoplasmului de uracă a fost observată pe tot parcursul evoluției bolii, tratamentul polichimioterapic determinând doar o stagnare locală. Nevoia de îngrijiri paliative la pacienții cu neoplasm de uracă derivă din complexitatea suferinței determinate de prezența unei neoplazii avansate.

Cuvinte cheie: adenocarcinom de uracă, metastaze pulmonare, îngrijiri paliative

Introduction

The urachus is a tubular structure of 5-10 cm that extends from the dome of the bladder to the umbilicus. This structure spontaneously closes or involutes in the second trimester of pregnancy, transforming during embryological evolution into the median umbilical ligament. In approximately 30% of adults, the presence of a residual lumen lined with transitional

epithelium can be detected, site where infections or tumoral lesions may occur [1].

Urachal neoplasm is a very rare pathology, mainly found in male patients (M:F=12:1) aged between 40 and 70 years. It represents approximately 0.5-2% of bladder neoplasms and only 0.01% of all malignant pathologies encountered in adults. From a pathological point of view, adenocarcinoma is present in over 90% [2].

Frequently, patients with urachal neoplasm present in a late stage of the disease at the time of bladder or peritoneal infiltration, which impedes surgical resection of the tumour [3]. Surgical treatment remains the mainstay of treatment associated with an extended lifespan if initiated at an early stage of the disease [4].

The prognosis of patients with advanced-stage urachal neoplasm is influenced by the response to chemotherapy associated with immunotherapy.

The presence of haemoptysis in patients with urachal neoplasm is mostly due to the presence of secondary pulmonary tumours, which complicates subsequent evolution and treatment.

Case presentation:

We present the case of a 55-year-old female patient, who was admitted in December 2022 to the inpatient unit of the HOSPICE Casa Sperantei Brasov Foundation with dyspnoea on exertion and at rest, mild haemoptysis., occasional productive cough, burning and stabbing moderate pain in the right lower limb (VAS 6/10), nausea, vomiting, fatigue, dysphonia, and constipation.

From the **family history**, we note that the patient's father suffered from colon cancer.

On **physical examination**, the following were recorded: a performance status (ECOG) of 3, pale skin and mucous membranes, bruises at the level of the right elbow fold, a subclavian implantable catheter on the right, abolished vesicular breath sounds in the left basal two thirds of the hemithorax and right superior third, Sa O₂-88% spontaneously and 98% with 5l oxygen supplement, tachycardic heart sounds, BP-100/60mmHg, HR-101 bpm, abdomen with bruises after anticoagulant administration, palpable liver under the costo-diaphragmatic rim, oriented in time and space, and marked anxiety.

From the patient's **medical history**, we note the following:

- The disease onset was in 2015, when the patient presented to her family doctor with gross haematuria and weight loss (approximately 5 kg in 3 months). She was diagnosed with urinary tract infection and received antibiotic treatment. The patient experienced urinary discomfort and underwent imaging studies, which revealed the presence of an intravesical tumour. In the same year, she underwent partial cystectomy, and histopathological examination revealed the presence of an enteric type urachal adenocarcinoma; following the diagnosis, chemotherapy was initiated and continued until June 2016.
- In May 2017, the patient underwent a contrast-enhanced chest CT as part of her oncological follow-up, which revealed the presence of calcified cortical micronodules, irregular narrowing of the left upper lobe bronchus with atelectasis of the superior lingular segment, and bilateral pulmonary micronodules suggestive of secondary lesions. Biopsy of the pulmonary nodules was performed, and immunohistochemical tests from the fragments of bronchial mucosa biopsy supported the diagnosis of neoplastic infiltrates of poorly differentiated urachal adenocarcinoma. The patient was administered 6 cycles of XELOX chemotherapy associated with antiemetic treatment and cortico-therapy and the patient's tolerance was good. At subsequent examinations in 2017, no abdominal or pelvic secondary tumours or the recurrence of the bladder tumour were observed.
- On the chest-abdomen-pelvis CT examination in May 2018, the pulmonary nodules showed slight dimensional progression and there appeared inter-aortocaval and inferior aortic adenopathies of approximately 10 mm. Further chemotherapy with Gemzar 1000 mg/m² and Paclitaxel 175mg/m² was administered from February to June 2018.
- In September 2018, the patient presented with pulmonary embolism and was anticoagulated with 5mg apixaban twice daily. Subsequently, the patient received 6 cycles of chemotherapy with Gemzar 1000 mg/m², Paclitaxel 175 mg/m² associated with antiemetic and cortico-therapy, which were well tolerated. The follow up contrast-enhanced thorax CT examination revealed a stable number of pulmonary nodules, yet their dimensions increased; therefore, it was decided to change the treatment to 5 cycles of FOLFOX/44H with good tolerance.
- In September 2019, a biopsy of the lung nodules revealed bronchial metastasis of enteric type adenocarcinoma, the cells originating from the urachus.
- In March 2020, a pulmonary CT examination detected pulmonary embolism of the origin of the posterior basal segmental pulmonary artery of the right lung, without pleuro-pericardial effusion. It was decided to continue 4 cycles of chemotherapy with Ifosfamide 1500mg/m², Cisplatin 70mg/m², and Mesna associated with antiemetic and cortico-therapy, with good tolerance.
- In July 2020, an abdominal MRI revealed thrombosis of the inferior vena cava and common iliac vein.
- From September 2020 to March 2021, the patient received 9 cycles of chemotherapy with Atezolizumab 1200mg, which was well-tolerated.
- In March 2021, on a thoracic-abdominal-pelvic CT examination, a new lesion with a proliferative and atelectatic component was found as compared to the previous examinations. It showed heterogenous iodophilia in the left upper lobe, involving the upper bronchus and causing atelectasis of the left upper lobe, external iliac lymphadenopathy, and nodular thickening of the supravascular fossa.
- From April 2021 to June 2022, the patient received further cycles of specialized treatment with Atezolizumab 1200mg, with good tolerance.
- In June 2022, compared to the thoracic-abdominal-pelvic CT examination conducted in March 2022, an invasive left lung tumour mass was observed in the pulmonary hilum and mediastinum, causing complete atelectasis of the left lung. Furthermore, retroperitoneal necrotic lymph nodes impinging the inferior vena cava and chronic thrombosis of the left common iliac vein with multiple collateral pathways were noted. Additionally, a contrast-enhanced brain MRI examination revealed the presence of supra- and subtentorial secondary brain lesions for which Leksell Gamma Knife 22.5 Gy stereotactic radiosurgery was started on the 73% isodose line in September 2022.
- In September 2022, the patient began to exhibit rare episodes of haemoptysis under anticoagulant treatment and was reevaluated by a cardiologist. The treatment with Atezolizumab 1200mg associated with antiemetic and cortico-therapy was continued, with good tolerance.

- In November 2022, it was decided to change the treatment and Irinotecan 180mg/m² associated with antiemetic and cortico-therapy were administered, being well-tolerated.

Given the history, symptoms and medical exams the following diagnoses were established: Operated, chemo-treated and immune-treated urachal adenocarcinoma, Secondary pulmonary and cerebral tumours, Chronic respiratory failure, Left lung atelectasis, Chronic thrombosis of the left common iliac vein, Pulmonary embolism, Bilateral pleural effusion, medium amount of pericardial effusion, Haemoptysis, Grade 3 Tricuspid regurgitation, Hypothyroidism.

During hospitalization, the patient underwent haemostatic treatment (etamsylate, phytomenadione, carbazochrome), minor opioids (codeine) followed by major opioids (morphine), anxiolytic (lorazepam), antiemetic (metoclopramide), propulsion laxative, thyroid hormone replacement. Morphine was the chosen major opioid in order to obtain both the control of pain and dyspnoea. The evolution was undulating with progressive control of the symptoms: the patient complained of less breathing effort, with the resolution of the orthopnoea, haemoptysis was intermittent, in lower amount compared to admission and the psycho-emotional state improved with qualitative night sleep. Antithrombotic treatment could not be initiated due to the persistence of haemoptysis; the vital bleeding risk was thought by the multidisciplinary team to be higher than the thrombotic risk.

Discussions

Due to the lack of characteristic signs and symptoms of urachal neoplasm, it is difficult to differentiate the urachal neoplasm from other urological tumours solely on medical history and physical examination. In most cases, due to poor symptomatology, patients present in a late stage of the disease.

Gross haematuria remains the main symptom encountered. In a study conducted by Guangjun Shao *et al.*, the presence of haematuria was identified in 79.66% of the 59 patients with urachal neoplasm included in the study [5].

The absence of symptoms is explained by the invasion and development of the tumour in the submucosa and muscular layer of the bladder, in most cases, without invading the mucosa of this organ in an early stage of evolution [6].

Several strict criteria have been proposed to allow the diagnosis and differentiation of urachal neoplasm from other pathologies, namely: the localization of the tumour in the bladder dome, the absence of glandular cystitis or cystic cystitis, the predominant involvement of the muscular layer of the bladder over the submucosa, the connection of the tumour with the residual urachal tissue, the presence of a palpable mass above the pubis, and the absence of a primary tumour in another part of the body [7][8].

In addition to clinical criteria, cystoscopy with biopsy of the bladder tumour is necessary for the diagnosis of urachal neoplasm [9]. Computed tomography is the most commonly used diagnostic tool because it provides an overall image of the local and distant extension of the tumour, with the pathognomonic sign being the highlighting of a tumour on the median line of the bladder that presents peripheral calcifications [10].

Pulmonary metastases are the most commonly encountered in patients with urachal neoplasm, occurring in approximately 40-50% of cases with distant metastasis. Pulmonary metastases respond well to Irinotecan therapy [11].

Metastases to the brain are extremely rare and are correlated with an extremely short survival time (from 1 month to 18 months), with the preferred treatment being tumour removal, but with recurrences after approximately 3-6 months [12].

There is no standardized treatment for urachal carcinoma, but the most commonly encountered treatment is partial cystectomy with removal of the urachus and umbilicus [13].

For patients with stage III or IV disease, chemotherapy, surgical treatment with local resection and resection of metastases are most commonly performed [14]. There are limited studies on radiotherapeutic intervention for urachal adenocarcinoma, and it is only used in cases of advanced disease, especially with brain metastases. Among the chemotherapy regimens, the most commonly used drugs were 5-FU, leucovorin, and oxaliplatin, especially for metastatic and recurrent disease, reducing tumour size by 16.7% to 60% [15]. Spontaneous bleeding is a common problem for patients in advanced stages of cancer, with approximately 30% of oncology patients experiencing a haemorrhagic episode during the course of the disease. It may be related to several factors including local tumour invasion, tumour angiogenesis, but also the systemic influence of the cancer on coagulation and side effects of anti-cancer treatments. Several commonly used drugs like nonsteroidal anti-inflammatory drugs and anticoagulants may exacerbate the bleeding. The magnitude of the event varies greatly from acute catastrophic bleeding to low volume oozing or episodic larger bleeding. [16].

The possible cause of haemoptysis in our patient could be the tumour invasion itself due to the presence of pulmonary metastases, which puts the patient at a high risk of bleeding. The anticoagulant required for treatment and prevention of recurrent thromboembolism only increases this risk.

The therapeutic interventions for bleeding are based on the stage of the disease, prognosis and life expectancy, bearing in mind the importance of ensuring a good quality of life. The goals of care are established in a multidisciplinary team, including the patient and his family; they should be discussed early on as an integral part of potential therapies of patients at high risk of bleeding.

The control of bleeding requires a balance between the rapidity of interventions and the comfort of patient during the entire therapeutic process. In patients under treatment which predisposes to bleeding (anticoagulants, NSAIDs), discontinuing these drugs should be considered and the medical team will also discuss the right moment when anticoagulant treatment could be safely resumed. In anticoagulated patients, the risks of further bleeding should be balanced against the risks of thrombosis; in these patients, the presence of the cancer itself poses a higher risk of bleeding complications when compared to patients without cancer [16]. Haemoptysis significantly reduces the quality of life of the patient and is a source of concern for their families. Prompt bronchoscopy evaluation for possible palliative therapy can be beneficial in some cases [17]. There is limited literature regarding the study of palliative treatments used to achieve haemostasis in patients with advanced cancer [16].

The family and patient should be educated about minimizing the disturbing impact of large volume bleeding; non-pharmacological interventions like using dark blankets, towels, bedding, clothes are encouraged and palliative sedation with subcutaneous midazolam should be considered also when the patient is at home [16].

The treatment and prevention of venous thromboembolism is based on the use of anticoagulants. In spite of the development

of safer options, no anticoagulant is free of risks, especially in patients at high risk of bleeding or which had a recent bleeding event. The individualized risk assessment of both bleeding and thrombosis is the mainstay in the decision to anticoagulate or not and for the choice of the best drug in each case; routine re-evaluation and a careful management of modifiable risk factors are critical.

Primary or secondary malignant pulmonary tumours represents a risk factor for haemoptysis in patients with pulmonary embolism; in patients with strong contraindication for anticoagulant, current guidelines recommend considering the possibility of inferior vena cava filter placement [18].

Patients with lung neoplasm or pulmonary metastases presenting with haemoptysis often have advanced disease, which excludes them from surgical interventions, and they only benefit from pharmacological therapy and less aggressive interventions. The most rational strategy regarding chronic pharmacological therapy with oral anticoagulants or LMWH involves periodic re-evaluation of the risk-benefit ratio in oncology patients [19].

Conclusions

Urachal neoplasm is an extremely aggressive tumour that is often diagnosed in a late stage due to the non-specific symptoms that pose differential diagnostic challenges.

The aggressiveness of the urachal neoplasm in this case was observed throughout the course of the disease, as despite aggressive chemotherapy with repeated cycles of several types of drugs, there was no tumour regression. Furthermore, under multimodal treatment, distant pulmonary and brain dissemination of the disease was observed. Immunotherapy, which is currently under development for patients with urachal neoplasm, did not influence favourably the course of the disease.

The necessity of admitting patients with urachal neoplasm to a palliative care service derives from the complexity of the physical, psychosocial, social, and existential needs of patients associated with the advanced stage of the disease.

The particularity of this case is the impossibility of administering anticoagulant treatment to reduce the risk of recurrent pulmonary thromboembolism due to the presence of haemoptysis that cannot be controlled despite haemostatic treatment.

Hemoptizia la o pacientă cu adenocarcinom de uracă și tromboză venoasă cronică – ar trebui să anticoagulăm?

Introducere

Uracă este o structură tubulară de 5-10 cm care se întinde de la domul vezical la ombilic. Această structură se închide sau involuează spontan în cel de-al doilea trimestru de sarcină, transformându-se pe parcursul evoluției embriologice în ligamentul ombilical median. La aproximativ 30% dintre adulți se poate evidenția prezența unui lumen restant căptușit de epiteliu tranzițional la nivelul căruia pot apărea infecții sau formațiuni tumorale [1].

Neoplasmul de uracă este o patologie foarte rară, întâlnită majoritar la pacienții de sex masculin (M:F=12:1) cu vârsta

între 40 și 70 de ani. Reprezintă aproximativ 0,5-2% din neoplasmul vezicii urinare și doar 0,01% din totalul patologiilor maligne întâlnite la adulți. Din punct de vedere anatomopatologic, adenocarcinomul este prezent în procent de peste 90% [2].

Frecvent, pacienții cu neoplasm de uracă se prezintă într-un stadiu tardiv al bolii în momentul infiltrării vezicii urinare sau a peritoneului, fapt care împiedică rezecția chirurgicală a tumorii [3]. Tratamentul chirurgical rămâne tratamentul de bază asociat cu prelungirea speranței de viață dacă acesta este inițiat într-un stadiu precoce al bolii [4].

Prognosticul pacienților cu neoplasm de uracă în stadiu avansat este influențat de răspunsul la tratamentul chimioterapic asociat cu imunoterapie.

Prezența hemoptiziei la pacienții cu neoplasm de uracă se datorează în cele mai multe cazuri prezenței determinărilor secundare pulmonare, fapt care complică evoluția și tratamentul ulterior.

Prezentare de caz

Se prezintă cazul unei paciente în vârstă de 55 de ani care se internează în decembrie 2022 în unitatea cu paturi a Fundației HOSPICE Casa Speranței Brașov cu dispnee de efort mic și de repaus, hemoptizie în cantitate mică, tuse productivă ocazională, durere la nivelul membrului inferior drept de intensitate medie (SAV 6/10), caracter de arsură și înțepătură, greață, vărsături, fatigabilitate, disfonie și constipație.

Din **antecedentele heredocolaterale** reținem faptul că tatăl pacientei a suferit de neoplasm de colon.

La **examenul obiectiv** se constată: un status de performanță (ECOG)=3, tegumente și mucoase palide, echimoze la nivelul plămânilor drepte, canulă implantabilă subclaviculară dreaptă, murmur vezicular abolit 2 treimi bazal hemitorace stâng și o treime superior drept, saturația O₂-88% spontan și 98% pe mască cu 5l O₂, zgomote cardiace tahicardice, TA-100/60mmHg, AV-101 bpm, abdomen cu echimoze postadministrare de anticoagulant, ficat palpabil sub rebordul costodiafragmatic, orientată temporo-spațial și anxietate marcată.

Din **istoricul bolii** reținem următoarele:

- Debutul în anul 2015, când pacienta se prezintă la medicul de familie pentru hematurie macroscopică și scădere ponderală (aproximativ 5kg în 3 luni). Este diagnosticată cu infecție de tract urinar pentru care primește tratament antibiotic. Pacienta asociază disconfort urinar și efectuează explorări imagistice, unde se constată prezența unei formațiuni tumorale intravezicale. În cursul aceluiași an, pacientei i se efectuează cistectomie parțială, iar examenul histopatologic relevă prezența unui adenocarcinom de uracă, tip intestinal, pentru care pacienta urmează tratament chimioterapic până în iunie 2016.
- În mai 2017, pacienta efectuează un CT de torace cu substanță de contrast unde se constată prezența unor micronoduli corticali calcificați, îngustarea neregulată a bronșiei lobare superioare stângi cu atelectazie la nivel lingular superior și micronoduli pulmonari bilaterali cu aspect de determinări secundare. Se decide biopsierea nodulilor pulmonari, iar testele imunohistochimice din fragmentele biopsice din mucoasa bronșică susțin diagnosticul de infiltrate neoplazice de adenocarcinom de uracă, slab diferențiat. Pacientei i s-au administrat 6 cicluri de chimioterapie cu XELOX, asociată cu tratament antiemetic și steroid cu toleranță bună. La examinările

- ulterioare din 2017, nu se observă determinări secundare abdomino-pelvine sau recidivă tumorală vezicală.
- La examinarea CT torace-abdomen-pelvis din mai 2018, se regăsesc noduli pulmonari în ușoară progresie dimensională și adenopatii interaortico-cave și aortice inferioare de aproximativ 10 mm. Pacienta efectuează din februarie până în iunie 2018 chimioterapie cu Gemzar 1000 mg/m² și Paclitaxel 175mg/m².
 - În septembrie 2018 pacienta prezintă tromboembolie pulmonară pentru care este anticoagulată cu Eliquis 5mg 1cp 2x/zi. Ulterior, pacienta primește 6 cicluri de chimioterapie cu Gemzar 1000 mg/m², Paclitaxel 175 mg/m² cu toleranță bună sub antiemetic și steroid. Se decelează la monitorizarea CT noduli pulmonari stabili numeric, dar cu evoluție dimensională și se decide schimbarea tratamentului administrându-se 5 cicluri FOLFOX/44H cu toleranță bună.
 - În septembrie 2019, se efectuează biopsia nodulilor pulmonari care relevă metastază bronșică de adenocarcinom de tip intestinal, cu punct de plecare de la nivelul uracăi.
 - În martie 2020, examenul CT pulmonar decelează embolie pulmonară la nivelul originii arterei pulmonare segmentare posterobazale a lobului inferior drept, fără revărsat pleuro-pericardic. Se decide continuarea tratamentului chimioterapic cu 4 cicluri de Ifosfamidă 1500mg/m², Cisplatin 70mg/m² și Mesna cu toleranță bună sub antiemetic și steroid.
 - În iulie 2020, la RMN abdominal se descoperă tromboza venei cave inferioare și a venei iliace comune.
 - Din septembrie 2020 și până în martie 2021 pacienta primește tratament chimioterapic cu 9 cicluri de Atezolizumab 1200mg, care este bine tolerat.
 - În martie 2021, la examinarea CT torace-abdomen-pelvis se constată, în plus, față de examinările anterioare, un nou proces lezional cu componentă proliferativă și atelectatică, iodofilie neomogenă la nivelul lobului stâng superior, ce înglobează bronhia superioară și produce atelectazia lobului stâng superior, adenopatii la nivel iliac extern stâng și îngroșări nodulare la nivelul fosei supravezicale.
 - Din aprilie 2021 până în iunie 2022 se administrează în continuare tratament de specialitate cu Atezolizumab 1200 mg, cu toleranță bună.
 - În iunie 2022, se observă față de examinarea CT torace-abdomen-pelvis efectuată în martie 2022, masă tumorală pulmonară stângă invazivă în hilul pulmonar și mediastin, cu atelectazie completă a plămânului stâng, apariția unei adenopatii necrozate la nivel retroperitoneal care amprentează vena cavă inferioară și tromboza cronică a venei iliace comune stângi cu multiple traiecte de circulație colaterală. În plus, se efectuează RMN cerebral cu substanță de contrast care evidențiază prezența determinărilor secundare cerebrale supra și subtentoriale pentru care în septembrie 2022 se începe radiochirurgia stereotactică Leksell Gamma Knife 22,5 Gy pe izodoza de 73%.
 - În septembrie 2022, pacienta începe să prezinte rare episoade de tuse hemoptoică sub tratament anticoagulant, este reevaluată cardiologic și se continuă tratamentul cu Atezolizumab 1200mg, cu toleranță bună sub antiemetic și steroid.

- În noiembrie 2022, se decide schimbarea tratamentului administrându-se Irinotecan 180mg/m² bine tolerat sub antiemetic și steroid.

Prin coroborarea istoricului bolii, simptomatologiei și examinărilor clinico-paraclinice s-au stabilit următoarele diagnostice: Adenocarcinom de uracă operat, chimio și imunotratat, Determinări secundare pulmonare și cerebrale, Insuficiență respiratorie cronică, Atelectazie pulmonară stângă, Tromboză cronică a venei iliace comune stângi, Tromboembolism pulmonar, Pleurezie bilaterală, Pericardită lichidiană în cantitate medie, Hemoptizie, Regurgitare tricuspidiană gradul 3, Hipotiroidism.

Pe parcursul internării, pacienta a primit tratament hemostatic (etamsilat, fitomenandiona, carbazocrom), opioid minor (codeină), apoi opioid major (morfină), anxiolitic (lorazepam), antiemetic (metoclopramid), laxativ de propulsie, terapie de substituție hormonală tiroidiană.

Discuții

Neexistând semne și simptome caracteristice neoplasmului de uracă, este dificil de diferențiat neoplasmul de uracă de alte patologii tumorale din sfera urologică doar pe baza anamnezei și a examenului obiectiv. În majoritatea cazurilor, datorită simptomatologiei sărace, pacienții se prezintă într-un stadiu tardiv al bolii.

Hematuria macroscopică rămâne principalul simptom întâlnit. Într-un studiu realizat de Guangjun Shao et al. s-a identificat prezența hematuriei la 79,66% din cei 59 de pacienți cu neoplasm de uracă incluși în studiu [5].

Absența simptomelor este explicată de invazia și dezvoltarea tumorii în submucoasa și musculara vezicii urinare, în majoritatea cazurilor, fără invadarea mucoasei acestui organ într-un stadiu incipient de evoluție [6].

Au fost propuse mai multe criterii stricte care să permită diagnosticul și diferențierea neoplasmului de uracă de alte patologii, și anume: localizarea formațiunii tumorale în domul vezical, absența cistitei glandulare sau a cistitei chistice, implicarea predominantă a tunicii musculare a vezicii urinare față de submucoasă, conexiunea tumorii cu țesutul restant al uracăi, pezența unei mase palpabile suprapubian și absența unei tumori primare într-o altă regiune a corpului [7][8].

Pentru diagnosticul neoplasmului de uracă este necesară, pe lângă criteriile clinice, cistoscopia cu biopsierea tumorii vezicii urinare [9]. Tomografia computerizată este cea mai utilizată pentru diagnostic deoarece oferă o imagine de ansamblu a extinderii locale și la distanță a tumorii, semnul patognomic fiind evidențierea unei tumori pe linia mediană a vezicii urinare ce prezintă calcificări periferice [10].

Metastazele pulmonare sunt cel mai frecvent întâlnite la pacienții cu neoplasm de uracă, acestea apărând în aproximativ 40-50% din cazurile cu metastazare la distanță. Metastazele pulmonare au arătat un răspuns favorabil la terapia cu Irinotecan [11].

Metastazele la nivel cerebral sunt extrem de rare și sunt corelate cu o supraviețuire pe termen lung extrem de scurtă (de la 1 lună la 18 luni), tratamentul de elecție pentru acestea fiind îndepărtarea tumorii, dar cu recidive după aproximativ 3-6 luni [12].

Nu există tratament standardizat pentru carcinomul de uracă, dar cel mai frecvent tratament întâlnit este reprezentat de cistectomie parțială, cu îndepărtarea uracăi și a ombilicului [13].

Pentru pacienții cu boală în stadiul III sau IV, se practică cel mai adesea chimioterapie, tratament chirurgical cu rezecție

locală și rezecția metastazelor [14]. Există studii limitate despre intervenția radioterapeutică pentru adenocarcinomul de uracă, iar aceasta este utilizată doar în cazurile de boală avansată, în special cu metastaze cerebrale. Dintre regimurile de chimioterapie cele mai utilizate medicamente au fost 5-FU, leucovorin și oxaliplatin, mai ales pentru boala metastatică și recurentă, reducând dimensiunea tumorii cu 16,7% până la 60%. [15].

Sângerarea spontană reprezintă o problemă frecventă pentru pacienții aflați într-un stadiu avansat de cancer, aproximativ 30% dintre pacienții oncologici prezentând un episod hemoragic pe parcursul bolii. Se poate datora diferiților factori, precum invazia tumorală locală, angiogeneza tumorală, dar și influenței sistemice a bolii neoplazice asupra coagulării și efectelor secundare ale terapiei antineoplazice. Diverse tratamente frecvent utilizate, precum antiinflamatoarele nonsteroidiene (AINS) și anticoagulatele, pot accentua sângerarea. Amploarea evenimentului poate varia larg de la sângerare acută catastrofică la sângerări în cantitate foarte redusă sau sângerări mai mari episodice [16].

Cauza posibilă a hemoptiziei în cazul pacientei noastre ar putea fi invazia tumorală în sine prin prezența metastazelor pulmonare, fapt care îi conferă pacientei un risc hemoragic mare. Anticoagulantul necesar tratamentului și profilaxiei tromboembolismului recurent nu a făcut decât să accentueze acest risc.

Intervențiile terapeutice pentru sângerare se bazează pe stadiul bolii, prognostic și speranța de viață, cu accent pe importanța asigurării unei bune calități a vieții. Scopurile îngrijirii sunt stabilite în echipa multidisciplinară, incluzând pacientul și familia acestuia; trebuie discutate precoce ca parte a planului de potențiale tratamente ale pacientului cu risc crescut de sângerare.

Controlul sângerării necesită asigurarea unui echilibru între promptitudinea intervențiilor și confortul pacientului de-a lungul întregului proces terapeutic. La pacienții aflați sub tratament care predispune la sângerare (anticoagulate, AINS), oprirea administrării acestora trebuie luată în considerare și echipa medicală va discuta momentul oportun pentru reluarea anticoagulării. La pacienții anticoagulați, se vor pune în balanță riscul unor viitoare sângerări și riscul de tromboză; la acești pacienți, prezența în sine a unei patologii neoplazice conferă un risc mai mare de complicații hemoragice comparativ cu pacienții fără acest tip de patologie [16].

Hemoptizia scade mult calitatea vieții pacientului, fiind o sursă de îngrijorare și pentru familiile acestora. Evaluarea bronhoscopică promptă în vederea realizării unei posibile terapii paliative poate fi benefică în unele cazuri [17]. Există o literatură limitată în ceea ce privește studiul tratamentele paliative utilizate în realizarea hemostazei la pacienții cu cancer avansat [16].

Vor fi educați pacientul și familia acestuia despre minimizarea impactului negativ al sângerărilor masive; intervenții nonfarmacologice precum utilizarea de pături, prosoape, așternuturi și îmbrăcăminte închise la culoare sunt încurajate și se va lua în considerare sedarea paliativă cu midazolam subcutanat atunci când pacientul este la domiciliu [16].

Tratamentul și prevenția tromboembolismului venos se bazează pe utilizarea de anticoagulate. În ciuda apariției unor opțiuni terapeutice mai sigure, niciun anticoagulant nu este total lipsit de riscuri, în special la pacienții cu risc crescut de sângerare sau care au prezentat un eveniment hemoragic recent. Evaluarea individualizată a riscului atât de sângerare, cât și de tromboză reprezintă baza deciziei de a anticoagula sau nu, și

a alegerii medicamentului celui mai potrivit pentru fiecare caz în parte; reevaluarea regulată și un management atent al factorilor de risc modificabili sunt esențiale.

Tumorile pulmonare primare sau secundare reprezintă un factor de risc pentru hemoptizie la pacienții cu tromboembolism pulmonar; la pacienții cu contraindicație fermă pentru anticoagulare, ghidurile actuale recomandă luarea în considerare a posibilității de a amplasa filtru pe vena cavă [18]. Pacienții cu neoplasm pulmonar sau metastaze pulmonare care prezintă hemoptizie au adesea boală avansată, ceea ce îi exclude de la intervențiile chirurgicale beneficiind doar de terapie farmacologică și de intervenții mai puțin agresive. Strategia cea mai rațională în privința terapiei farmacologice cronice cu anticoagulant oral sau HGMM, presupune reevaluarea periodică a raportului risc-beneficiu la pacienții oncologici [19].

Concluzii

Neoplasmul de uracă este o patologie tumorală extrem de agresivă, care frecvent este diagnosticată într-un stadiu tardiv datorită simptomatologiei nespecifice care ridică probleme de diagnostic diferențial.

Agresivitatea neoplasmului de uracă, în cazul de față, a fost observată pe tot parcursul evoluției bolii, deoarece în ciuda tratamentului agresiv polichimioterapic nu s-a observat nici un moment de regresie a tumorii, ci doar o stagnare locală. Chiar mai mult, sub tratament multimodal s-a observat diseminarea la distanță a bolii la nivel pulmonar și cerebral. Imunoterapia, care este în curs de dezvoltare la pacienții cu neoplasm de uracă, nu a influențat evoluția nefavorabilă a bolii.

Necesitatea internării pacienților cu neoplasm de uracă într-un serviciu de îngrijiri paliative derivă din complexitatea nevoilor fizice, psihoemoționale, sociale și existențiale ale pacienților, asociate stadiului avansat de boală.

Particularitatea acestui caz este dată de imposibilitatea administrării tratamentului anticoagulant în vederea scăderii riscului de recurență a tromboembolismului pulmonar datorită prezenței hemoptiziei, care nu poate fi controlată în ciuda tratamentului hemostatic.

References:

1. Glück G, Glück M, Lesaru M, Hortopan M. Adenocarcinomul de uraca. Revista Română de Urologie, nr.1, 2009.
2. Tiutiucă RC, Năstase Pușcașu AI, Țarcă E, et al. Urachal Carcinoma, An Unusual Possibility of Hematuria; Case Report and Literature Review. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(8):1892.
3. Behrendt MA, DE Jong J, VAN Rhijn BW. Urachal cancer: contemporary review of the pathological, surgical, and prognostic aspects of this rare disease. *Minerva Urol Nefrol*. 2016;68(2):172-184.
4. Zong L, Chen P. Surgical and chemotherapeutic experience regarding a urachal carcinoma with repeated relapse: case report and literature review. *World J Surg Oncol*. 2013;11:170.
5. Shao G, Xu C, Liu J, et al. Clinical, Pathological, and Prognostic Analysis of Urachal Carcinoma. *Urol Int*. 2022;106(2):199-208.
6. Zong L, Chen P. Surgical and chemotherapeutic experience regarding a urachal carcinoma with repeated relapse: case report and literature review. *World J Surg Oncol*. 2013;11:170.
7. Paner GP, Lopez-Beltran A, Sirohi D, Amin MB. Updates in the Pathologic Diagnosis and Classification of Epithelial Neoplasms of Urachal Origin. *Adv Anat Pathol*. 2016;23(2):71-83.
8. Siefker-Radtke A. Urachal adenocarcinoma: a clinician's guide for treatment. *Semin Oncol*. 2012;39(5):619-624.
9. Szarvas T, Módos O, Niedworok C, et al. Clinical, prognostic, and therapeutic aspects of urachal carcinoma-A comprehensive review with meta-analysis of 1,010 cases. *Urol Oncol*. 2016;34(9):388-398.

10. Sandoval-Téllez JG, Ricardez-Espinosa AA, Suárez-Urriarte MJ. Carcinoma del uraco: reporte de un caso y revisión de la bibliografía. *Rev Mex Urol*. 2018; 78(3): 215-219.
11. Piégay F, Mornex JF. Combined modalities treatment of pulmonary metastasis from an urachal adenocarcinoma. *Rare Tumors*. 2013;5(3):e32.
12. Takahara K, Mochizuki Y, Ichimura S, Kurebayashi Y, Fujii K. Brain metastasis from urachal carcinoma. *Surg Neurol Int*. 2019;10:152.
13. Piégay F, Mornex JF. Combined modalities treatment of pulmonary metastasis from an urachal adenocarcinoma. *Rare Tumors*. 2013;5(3):e32.
14. Jung HA, Sun JM, Park SH, Kwon GY, Lim HY. Treatment Outcome and Relevance of Palliative Chemotherapy in Urachal Cancer. *Chemotherapy*. 2014;60(2):73-80.
15. Natale C, Leinwand GZ, Chiang J, Silberstein JL, Krane LS. Reviewing the Demographic, Prognostic, and Treatment Factors of Primary Adenocarcinoma of the Bladder: A SEER Population-based Study. *Clin Genitourin Cancer*. 2019;17(5):380-388.
16. Johnstone C, Rich SE. Bleeding in cancer patients and its treatment: a review. *Ann Palliat Med*. 2018;7(2):265-273.
17. Ferrell B, Koczywas M, Grannis F, Harrington A. Palliative care in lung cancer. *Surg Clin North Am*. 2011;91(2):403-ix.
18. Martens KL, Dekker SE, Crowe M, DeLoughery TG, Shatzel JJ. Challenging clinical scenarios for therapeutic anticoagulation: A practical approach. *Thromb Res*. 2022;218:72-82.
19. Ghidul european de diagnostic și tratament al emboliei pulmonare acute (versiunea 2014). *Romanian Journal of Cardiology*. 2015; 25, (1):75-133 Available from: <https://www.romanianjournalcardiology.ro/wp-content/uploads/2016/02/ghid.pdf>