

TUMORI JETRE

JELENA ROGANOVIĆ*

Tumori jetre, iako rijetki u djece, predstavljaju dijagnostički i terapijski izazov. Najčešće se prezentiraju kao asimptomatska abdominalna masa koju slučajno primijete roditelji ili liječnik na rutinskom pregledu. U djeteta sa sumnjom na tumor jetre, potrebno je razlikovati malignu neoplazmu od benignog tumora, hepatomegaliju koja nije neoplastične etiologije, te druge abdominalne tumore, prvenstveno nefroblastom i neuroblastom. 2/3 tumora jetre su maligni tumori, a 90% svih malignih tumora čine epitelijalni tumori, hepatoblastom i hepatocelularni karcinom.

Deskriptori: TUMORI JETRE, DJECA

Epidemiologija

Primarni tumori jetre čine 0,5 do 2,0% svih pedijatrijskih neoplazmi i deseti su po učestalosti tumori u djece. 2/3 svih tumora jetre čine maligne neoplazme: hepatoblastom 43%, hepatocelularni karcinom 23%, sarkomi 6% (rabdomiosarkom, angiosarkom, leiomiosarkom, embrionalni ili nediferencirani sarkom), i vrlo rijetko drugi (tumor žumanjčane vreće, limfom). Benigni tumori jetre su: vaskularni tumori 13% (hemangiomi i hemangioendotelomi), mezenhimalni hamartomi 6%, adenomi 2%, fokalna nodularna hiperplazija 2%, i rijetki drugi (teratom, angiomiolipom) (1).

U ovom radu bit će detaljnije opisani najčešći maligni tumori jetre u djece, hepatoblastom i hepatocelularni karcinom (HCC). Hepatoblastom i HCC su češći u dječaka (odnos dječaci:djevojčice 1,7:1 za hepatoblastom i 1,4:1 za HCC). Srednja dob javljanja hepatoblastoma je 16 mjeseci; 95% djece mlađe je od 4 godine.

Srednja dob javljanja HCC u djece je 12 godina; dobni raspon je 0 do 19 godina. HCC je najčešći maligni tumor jetre u adolescenata (2, 3). U razvijenim zemljama, uključujući Sjedinjene Američke Države, zadnja dva desetljeća zabilježen je porast obolijevanja od hepatoblastoma i HCC (4). HCC pokazuje geografsku distribuciju, s 10 puta većom incidencijom u zemljama Dalekog Istoka, prvenstveno zbog visokog postotka hepatitisa B antigen nosilaca u ovom dijelu svijeta (1).

Etiologija

Uzrok nastanka tumora jetre u većini slučajeva je nepoznat. Poznata je asocijacija hepatalnih neoplazmi s brojnim genetičkim sindromima. Hepatoblastom je udružen s Beckwith-Wiedemann sindromom i njegovim varijantama. Incidencija hepatoblastoma je povećana kod familijarne adenomatozne polipoze, Li-Fraumeni sindroma i trisomije 18. HCC je češći kod hereditarne tirozinemije tip I, glikogenoze tip I, sindroma Alagille i ostalim familijarnim kolestatskim sindromima, deficita α 1-antitripsina, neurofibromatoze i ataksije-teleangiektazije. Duga upotreba anaboličkih androgena u anemiji Fanconi udružena je s razvojem benignih i malignih tumora jetre (1). Poznata je uloga vanjskih čimbenika u etiologiji tumora jetre. Hepatoblastom je češći u djece čiji su očevi profesionalno

izloženi metalima, bojama i petrolejskim produktima, u djece čije su majke uzimale oralne kontraceptive i u dojenčadi s fetalnim alkoholnim sindromom. Incidencija hepatoblastoma viša je u premturane djece i u djece vrlo niske porođajne težine (5).

Hepatitis B virus (HBV) ima glavnu ulogu u nastanku HCC u djece i odraslih (6). Relativan rizik za HCC je 223 puta veći u HbSAG nosilaca u usporedbi sa seronegativnim kontrolama. Stoga je hepatitis B vakcinacija efikasna prevencija HCC u endemičnim područjima (7, 8). Kronična infekcija virusom hepatitisa C povezana je s nastankom HCC u odraslih, ali ne u djece. Najčešće citogenetske promjene u hepatoblastomu su ekstrakopije kromosoma 1q, 2q, 7q, 8, 17q i 20. Gubitak heterozigotnosti na kromosomu 11p15 je zajednička značajka embrionalnih tumora, uključujući hepatoblastom, nefroblastom i rabdomiosarkom. Geni odgovorni u tumorigenezi su p57^{KIP2} (regulator stanične proliferacije), IGF2 (insulin-like growth factor 2) i H19. U hepatoblastomu su dokazane mutacije APC (adenomatous polyposis coli) gena na kromosomu 5q21.22 (9). HCC se odlikuje multiplim i heterogenim genetskim promjenama. Opažena je također geografska varijabilnost, vezana uz etiologiju HCC. Značajnu ulogu u hepatokarcinogenezi ima TP53 gen (10).

*Klinički bolnički centar Rijeka
Klinika za pedijatriju

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Jelena Roganović
Klinički bolnički centar Rijeka
Klinika za pedijatriju
Odjel za hematologiju
51000 Rijeka, Istarska 43
E-mail: jelena.roganovic@ri.t-com.hr

Tablica 1.
Inicijalna obrada djeteta s tumorom jetre

Table 1
Initial evaluation of a child with hepatic tumour

Laboratorijski testovi
Krv
SE, kompletna krvna slika
Testovi jetrene funkcije: bilirubin, AST, ALT, AF, γ GT
Urea, kreatinin, Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{++} , Mg^{++} , fosfat, totalni proteini, albumin
Mokraćna kiselina, LDH, feritin
Testovi koagulacije: parcijalno tromboplastinsko vrijeme, protrombinsko vrijeme, fibrinogen, čimbenik V
Cistatin C (procjena glomerularne filtracije)
α -fetoprotein (AFP) i β -humani horionski gonadotropin (β -HCG)
Serologija na hepatitis B i C
Urin
Kreatinin i elektroliti (Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{++} , Mg^{++} , fosfat) radi procjene tubularne funkcije
Radiološke pretrage
Ultrazvuk abdomena
CT abdomena s kontrastom i/ili MRI s gadolinijem i MR angiografija
Rtg grudnih organa (PA i LL)
CT grudnih organa
Biopsija tumora
Perkutana ultrazvučno ili CT vođena biopsija tumora i patohistološki pregled biopata
Ostale pretrage
Audiogram
2D-Ehokardiogram-mjerenje ejskione frakcije i frakcije skraćenja
^{51}Cr -EDTA klirens-mjerenje glomerularne filtracije

Klinička slika

Hepatoblastom se najčešće manifestira kao asimptomatska abdominalna masa u djece mlađe od 2 godine. Kliničkom slikom dominira distenzija abdomena i hepatomegalija. 20 do 30% djece ima osteopeniju s bolovima u leđima i patološkim frakturama. U manjeg broja pacijenata prisutno je bljedilo, žutica i gubitak tjelesne težine. Rijetka je hemihipertrofija i izoseksualni preuranjeni pubertet. Tumor metastazira najčešće u pluća; 10% pacijenata u vrijeme postavljanja dijagnoze ima plućne metastaze. Koštane metastaze su rijetke (1, 9). Većina HCC se prezentira distenzijom abdomena, abdominalnom boli i palpabilnom masom. Sistemne manifestacije - temperatura, žutica, gubitak težine, mučnina i povraćanje - češće su u uznapredovaloj bolesti. Prosječno trajanje simptoma je kratko, 1-2 mjeseca. HCC metastazira u pluća, limfne čvorove i rjeđe kosti (1, 11).

Dijagnostički pretrage

Dijagnostički pristup djetetu s tumorom jetre prikazan je u tablici 1. Blaga normocitna normokromna anemija je čest laboratorijski nalaz, iako je kod HCC opisana i policitemija uzrokovana ekstrarenalnom produkcijom eritropoetina. Trombocitoza $>1 \times 10^6/\text{ml}$ je prisutna u 20% djece s hepatoblastomom i HCC. Jetreni enzimi i bilirubin su u granicama normale ili lagano povišeni. Beta-humani horionski gonadotropin (β -HCG) je rijetko povišen kod malignih tumora jetre ($<3\%$). U više od 90% pacijenata s hepatoblastomom i 50% s HCC značajno je povišen α -fetoprotein (AFP). AFP je senzitivn, ali nespecifičan marker za maligne tumore jetre. Fiziološki visoke vrijednosti AFP prisutne su u fetusu; nakon rođenja postepeno se snizuju i dostižu vrijednosti odraslih u dobi od šest mjeseci ($<10 \text{ ng/ml}$). AFP može biti povišen kod hepatitisa, ciroze, hemangioendotelioma i mezenhimalnog hamartoma jetre, testikularnog tumora i karcinoma žučnog mjehura (1, 9). AFP je, međutim,

izuzetno važan u praćenju učinkovitosti terapije i ranom otkrivanju recidiva.

Definitivnu dijagnozu moguće je postaviti samo na osnovu patohistološkog nalaza. Iako je dijagnoza hepatoblastoma i HCC u nekim slučajevima vrlo vjerojatna na osnovu laboratorijskih i radioloških nalaza, perkutana biopsija je mandatorna za sve pacijente (12). Prije svega, nije etički primijeniti kemoterapiju bez histološke potvrde. Osim toga, fiziološki više vrijednosti AFP mogu perzistirati i nakon 6 mjeseci života. Konačno, HCC se javlja i u djece mlađe od 3 godine, liječenje je agresivnije a prognoza lošija u usporedbi s hepatoblastomom. Rizik biopsije je vrlo mali; komplikacije kao krvarenje i infekcija javljaju u 5-10% pacijenata (13).

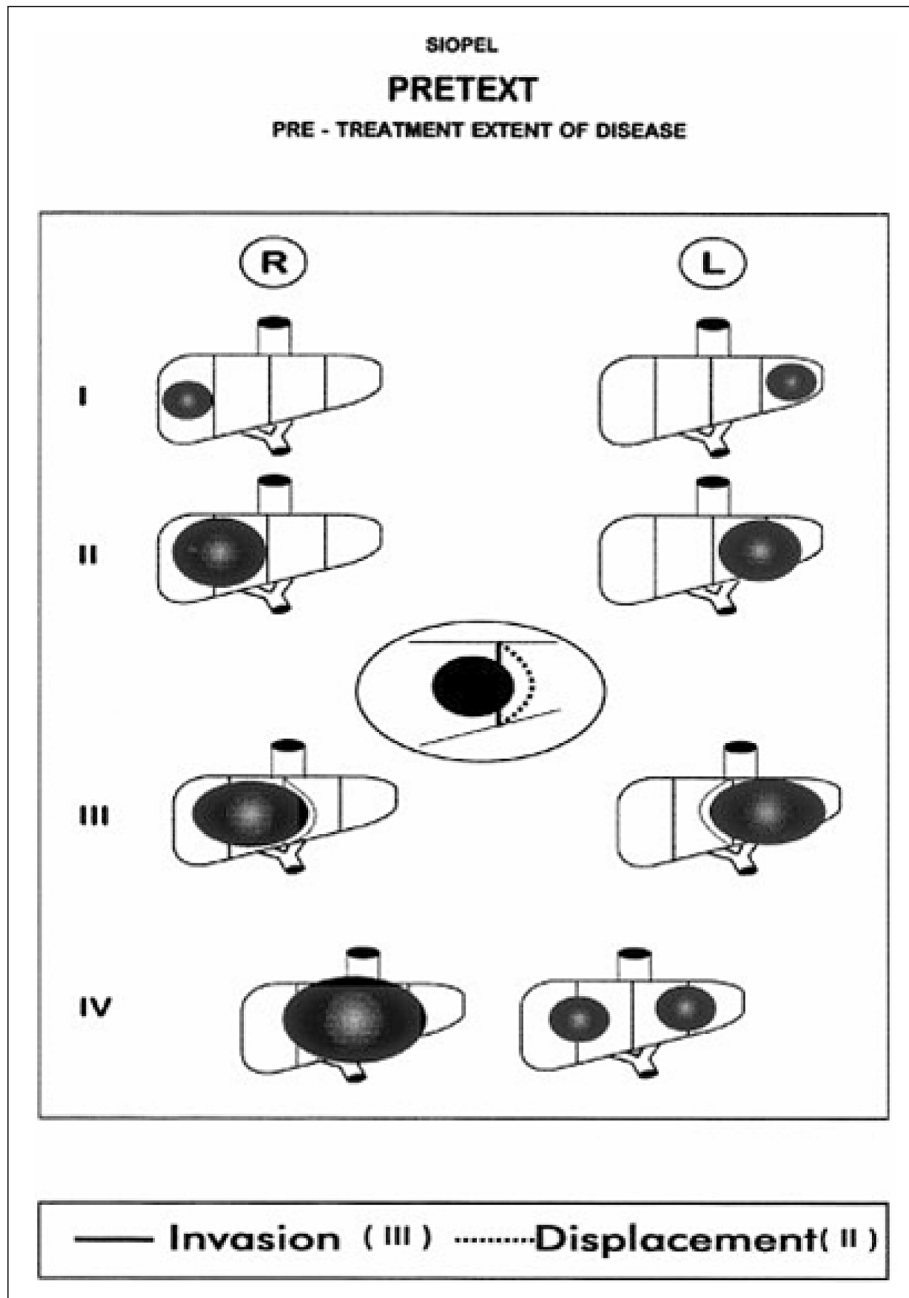
Stupnjevanje ("Staging")

Danas je u Europi prihvaćen PRETEXT (Pre-treatment extent of disease) sistem stupnjevanja koji je razradila SIOPEL grupa (International Pediatric Liver Tumour Strategy Group) (14, 15). Ovaj sistem se bazira isključivo na inicijalnoj proširenosti tumora odnosno radiološkim nalazima pri dijagnozi (16). Jetra je anatomski i funkcionalno podijeljena u dvije polovice - desnu i lijevu, odnosno 4 segmenta - prednji i stražnji desni, te medijski i lateralni lijevi segment. Prema zahvaćenosti jetre razlikuju se 4 stadija:

- PRETEXT 1 - zahvaćen je jedan segment i tri susjedna slobodna;
- PRETEXT 2 - dva segmenta su zahvaćena i dva susjedna slobodna;
- PRETEXT 3 - zahvaćena su tri segmenta ili dva segmenta koja nisu susjedna, i jedan ili dva segmenta koja nisu susjedna su slobodni;
- PRETEXT 4 - zahvaćena su sva četiri segmenta.

PRETEXT klasifikacija i moguće varijante prikazane su na slici 1. Za definitivno stupnjevanje važna je proširenost bolesti izvan jetre:

- V - označava zahvaćenost donje šuplje vene i/ili hepatickih vena,



V=Vena Cava and/or Main Tributaries (Caval Attachments)
 P=Portal Vein and/or Main Tributaries (Hilar)
 E=Extrahepatic excluding extrahepatic V or P (rare)
 M=Distant Metastases (mostly Lungs - otherwise specify)

Slika 1.
 PRETEXT sistem stupnjevanja inicijalne proširenosti tumora jetre (15, 16)

Figure 1
 PRETEXT staging system of initial hepatic tumour extension (15, 16)

- P - označava zahvaćenost portalne vene i/ili njenih grana,
- E - ekstrahepatična bolest u abdomenu (zahvaćenost limfnih čvorova u hepato-duodenalnom ligamentu),
- M - prisutnost distalnih metastaza.

Patologija

Hepatoblastom je najčešće unifokalan i u desnom režnju jetre. Budući da potječe od prekursora zrelih hepatocita, ima mnoge histološke varijante, od nediferenciranih malih stanica, preko embrionalnih epitelijalnih stanica do dobro di-

ferenciranih fetalnih hepatocita. Vrlo rijetko je tumor sastavljen od samo jednog tipa stanica. 20% hepatoblastoma označava se kao "miješani" tip, koji uz epitelijalne elemente sadrži mezenhimalno tkivo, najčešće osteoid, hondroid, rabdomioblaste i ekstramedularnu hematopoezu (1). HCC u djece ima makroskopske i mikroskopske značajke slične onima u odraslih, osim češćeg odsustva podležeće ciroze. U vrijeme dijagnoze tumor je često proširen ili multicentričan. Krvarenje i nekroza je češća nego u hepatoblastomu. Fibrolamelarni karcinom je prognostički povoljnija varijanta HCC u starije djece i mlađih odraslih (17).

Liječenje

Osnova liječenja je kirurška resekcija. Rezultati liječenja djece s hepatoblastomom su dramatično poboljšani zadnjih dvadeset godina uvođenjem neodjuvantne i adjuvantne kemoterapije (18, 19). Cilj preoperativne kemoterapije ("PLADO" = Cisplatin/Doxorubicin) je smanjenje tumora i bolja ograničenost od okolnog zdravog parenhima jetre, te eradicacija eventualno prisutnih mikrometastaza. Preoperativnom kemoterapijom postiže se resektabilnost u 75% inicijalno neoperabilnih hepatoblastoma. Stopa izlječenja kod kompletne kirurške resekcije je 83-91%. Prognoza je lošija kod tumora s ekstrahepatičnom proširenošću, vaskularnom invazijom i udaljenim metastazama. U djece kod koje bolest progredira za vrijeme terapije ili recidivira nakon završetka terapije, dvogodišnje preživljenje je manje od 20%. Sveukupno petogodišnje preživljenje za hepatoblastom je 60-80% (9, 20, 21).

HCC je kemorezistentan tumor. Stoga je suvremena preoperativna kemoterapija kombinacija citotoksičnih i angiostatskih lijekova ("PLADOTH" = Cisplatin/Doxorubicin/Thalidomide) (15). Svega 10-20% HCC je resektabilno u vrijeme postavljanja dijagnoze. Stopa recidiva nakon kompletne kirurške resekcije je 50-70%. Nova metoda u terapiji HCC u djece je kemoembolizacija, istovremena intraarterijska primjena citotoksičnih i vazookluzivnih sredstava. Intraarterijsko injiciranje kemoterapije (Doxorubicin, Cisplatin) povećava lokal-

nu koncentraciju citostatika i smanjuje sistemne nuspojave, a intraarterijska embolizacija (Lipiodol ulje, formule kolagena) uzrokuje ishemičnu nekrozu tumora (22, 23). Postupak se ponavlja svaka 3-4 tjedna, dok postoji odgovor na terapiju ili dok tumor ne postane resektabilan. Sveukupno petogodišnje preživljenje za HCC je 30% (2, 24).

Totalna hepatektomija s ortotopičkom transplantacijom jetre danas je integralni dio liječenja pedijatrijskih hepatalnih neoplazmi. Transplantacija je kirurška metoda izbora u slučaju hepatoblastoma i HCC koji nisu resektabilni (parcijalna hepatektomija) nakon provedene kemoterapije (25, 26). Optimalno vrijeme transplantacije, unutar 4 tjedna od zadnjeg ciklusa kemoterapije, najvažnije je za uspjeh liječenja odnosno lokalnu kontrolu bolesti. Kako bi se spriječila progresija bolesti radi čekanja transplantata, osim ranog stavljanja na kadaveričnu listu treba razmotriti i mogućnost živog podudarnog donora u obitelji (27). Kompleksno liječenje djece s malignim tumorima jetre treba provoditi u specijaliziranim centrima uz usku suradnju pedijatrijskih onkologa, pedijatrijskih kirurga, kirurga transplantologa, pedijatrijskih radiologa i patologa.

LITERATURA

- Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 4. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2002; 847-63.
- McCarville MB, Kao SC. Imaging recommendations for malignant liver neoplasms in children. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46: 2-7.
- Emre S, McKenna GJ. Liver tumors in children. *Pediatr Transplant* 2004; 8: 632-8.
- Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; 127 (Suppl 1): 5-16.
- Reynolds P, Urayama KY, Von Behren J, Feusner J. Birth characteristics and hepatoblastoma in young children. *Cancer* 2004; 100: 1070-6.
- Wen WH, Chang MH, Hsu HY, Ni YH, Chen HL. The development of hepatocellular carcinoma among prospectively followed children with chronic hepatitis B virus infection. *J Pediatr* 2004; 144: 397-9.
- Chang MH. Decreasing incidence of hepatocellular carcinoma among children following universal hepatitis B immunization. *Liver Int* 2003; 23: 309-14.
- Tsai HL, Liu CS, Chin TW, Wei CF. Hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma in children. *J Chin Med Assoc* 2004; 67: 83-8.
- Schnater JM, Köhler SE, Lamers WH, von Schweinitz D, Aronson DC. Where do we stand with hepatoblastoma? A review. *Cancer* 2003; 98: 668-78.
- Fietelson MA, Pan J, Lian Z. Early molecular and genetic determinants of primary liver malignancy. *Surg Clin North Am* 2004; 84: 339-54.
- Hernandez-Castillo E, Mondragon-Sanchez R, Garduno-Lopez AL, Gomez-Gomez E, Ruiz-Molina JM, Onate-Ocana LF, Bernal-Maldonado R. Hepatocellular carcinoma in the youth. A comparative analysis with hepatocellular carcinoma in adulthood. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 903-7.
- Schnater JM, Kuijper CF, Zsiros J, Heij HA, Aronson DC. Pre-operative diagnostic biopsy and surgery in paediatric liver tumours - the Amsterdam experience. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 1160-5.
- Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Review articles: liver biopsy. *N Engl J Med* 2001; 344: 495-500.
- Roebuck DJ, Olsen O, Pariente D. Radiological staging in children with hepatoblastoma. *Pediatr Radiol* 2005; 10: 1-7.
- SIOPEL-4 Intensified pre-operative chemotherapy and radical surgery for High Risk Hepatoblastoma. International Childhood Liver Tumours Strategy Group-SIOPEL. EUDRACT Number: 2004; 1828-20.
- SIOPEL-5 (HCC-1) trial on the hepatocellular carcinoma family of tumours in children/adolescents and young adults of the International Childhood Liver Tumours Strategy Group (SIOPEL). EUDRACT Number: 2005; 427-42.
- Klein WM, Molmenti EP, Colombani PM, Grover DS, Schwarz KB, Boitnott J, Torbenso MS. Primary liver carcinoma arising in people younger than 30 years. *Am J Clin Pathol* 2005; 124: 512-8.
- Davies JQ, de la Hall PM, Kaschula RO, Sinclair-Smith CC, Hartley P, Rode H, Millar AJ. Hepatoblastoma-evolution of management and outcome and significance of histology of the resected tumor. A 31-year experience with 40 cases. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 1321-7.
- Perilongo G, Shafford E, Maibach R, Aronson D, Brugieres L, Brock P, Childs M, Czauderna P, MacKinlay G, Otte JB, Pritchard J, Rondelli R, Scopinaro M, Staalman C, Plaschkes J. Risk-adapted treatment for childhood hepatoblastoma. Final report of the second study of the International Society of the Paediatric Oncology-SIOPEL 2. *Eur J Cancer* 2004; 40: 411-21.
- Otte JB, Pritchard J, Aronson DC, Brown J, Czauderna P, Maibach R, Perilongo G, Shafford E, Plaschkes J. Liver transplantation for hepatoblastoma: results from the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) Study SIOPEL-1 and review of the world experience. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 74-83.
- Tiao GM, Bobey N, Allen S, Nieves N, Alonso M, Bucuvalas J, Wells R, Ryckman F. The current management of hepatoblastoma: a combination of chemotherapy, conventional resection, and liver transplantation. *J Pediatr* 2005; 146: 204-11.
- Malogolowkin MH, Stanley P, Steele DA, Ortega JA. Feasibility and toxicity of chemoembolisation for children with liver tumours. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1279-84.
- Czauderna P, Zbrzezniak G, Narozanski W, Korzon M, Wyszomirska M, Stoba C. Preliminary experience with arterial chemoembolization for hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma in children. <http://www3.interscience.wiley.com>. *Pediatr Blood Cancer*. Published Online 2005.
- Yu SB, Kim HY, Eo H, Won JK, Jung SE, Park KW, Kim WK. Clinical characteristics and prognosis of pediatric hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2006; 30: 43-50.
- Otte JB, de Ville de Goyet J. The contribution of transplantation to the treatment of liver tumors in children. *Semin Pediatr Surg* 2005; 14: 233-8.
- Cillo U, Ciarlegio FA, Bassanello M, Brolese A, Vitale A, Boccagni P, Zanus G, Zancan L, D'Antiga L, Dall'Igna P, Montin U, Gringeri E, Carraro A, Cappuzzo G, Violi P, Baldessin M, Brida A, D'Amico DF, Perilongo G. Liver transplantation for the management of hepatoblastoma. *Transplant Proc* 2003; 35: 2983-5.
- Otte JB, de Ville de Goyet J, Reding R. Liver transplantation for hepatoblastoma: indications and contraindications in the modern era. *Pediatr Transplant* 2005; 9: 557-65.

Summary

HEPATIC TUMOURS

J. Roganović

Hepatic tumours, although infrequent in children, pose a diagnostic and therapeutic challenge. They most often present as asymptomatic abdominal mass discovered incidentally by parents or found on a routine physical examination. In a child with a suspected hepatic tumour, one must distinguish malignancy from a benign tumour, non-neoplastic hepatomegaly, and other abdominal tumours, particularly Wilm's tumour and neuroblastoma. Two-thirds of hepatic tumours are malignant and 90% of malignant tumours are epithelial tumours, hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma.

Descriptors: HEPATIC TUMOURS, CHILDREN