

Tumori jetre u djece

Bakmaz, Bernarda

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:212690>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-01**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Bernarda Bakmaz

Tumori jetre u djece

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2015

Ovaj diplomski rad izrađen je Klinici za pedijatriju, zavodu za hematologiju i onkologiju KBC-a Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Josipa Konje i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014/2015.

Mentor: prof.dr.sc. Josip Konja

POPIS SKRAČENICA

AFP- Alfa fetoprotein

CEA- Karcinoembrionski antigen

CMV- Citomegalovirus

CT- Kompjuterizirana tomografija

DIK- Diseminirana intravaskularna koagulopatija

EBV- Epstein-Barr virus

FNH- Folikularna nodularna hiperplazija

HAV- Hepatitis A virus

HBV- Hepatitis B virus

HCV- Hepatitis C virus

HIV- Virus humane imunodeficijencije

MR- Magnetna rezonanca

PRETEXT- Pre-treatment extent of disease

SIOPEL- International Pediatric Liver Tumour Strategy Group

TSH- Tirozin- stimulirajući hormon

UZV- Ultrazvuk

β-HCG- Beta humani korioni gonadotropin

SADRŽAJ

| | |
|---|----|
| POPIS SKRAČENICA | I |
| 1. Sažetak..... | IV |
| 2. Summary | VI |
| 3. Uvod..... | 1 |
| 3. Epidemiologija i etiopatogeneza..... | 2 |
| 4. Benigni tumori | 5 |
| 4.1 HEMANGIOM..... | 5 |
| 4.2 MEZENHIMALNI HAMARTOM | 6 |
| 4.3 FOKALNA NODULARNA HIPERPLAZIJA I ADENOM | 6 |
| 5. Maligni tumori..... | 7 |
| 5.1 HEPATOBLASTOM | 7 |
| 5.2 HEPATOCELULARNI KARCINOM | 8 |
| 5.3 NEDIFERENCIRANI EMBRIONALNI SARKOM | 8 |
| 5.4 BILIJARNI RABDOMIOSARKOM | 8 |
| 5.5 RABDOIDNI TUMOR..... | 9 |
| 5.6 METASTAZE..... | 9 |
| 7. Dijagnostika | 11 |
| 8. Stupnjevanje ("Staging")..... | 13 |
| 9. Terapija..... | 16 |
| 10. Prognoza..... | 23 |
| 11. Dugoročne posljedice terapije tumora u djetinjstvu..... | 24 |
| 12. Zahvale..... | 25 |
| 13. Literatura..... | 26 |

14. Životopis..... 28

1. Sažetak

Tumori jetre kod djece

Bernarda Bakmaz

Tumori jetre nisu česta pojava u pedijatrijskoj dobi, ali njihovu važnost povećava dijagnostički i terapijski izazov koji predstavljaju. Tumori mogu biti maligni i benigni s time da su u oko 2/3 slučajeva maligne neoplazme. Od malignih najčešće se javljaju hepatoblastomi kao i hepatoblastični tumori, a benigni su većinom hemangiomi i mezenhimalni hamartomi.

Za sada još nije utvrđena točna povezanost tumora s izloženošću okolišnim čimbenicima, ali je uočena povećana incidencija tumora kod djece čije majke su koristile oralne kontraceptive, te alkohol i fenitoin.

Većinom se prezentiraju s abdominalnom masom koja se može naći i slučajno pregledom pacijenta. Hepatomegalija je indikacija za daljnje dijagnostičke pretrage koje služe razlikovanju malignih od benignih novotvorina kao i hepatomegalije neneoplastične etiologije te neoplazmi drugih abdominalnih organa koji se na sličan način mogu prezentirati poput nefroblastoma ili neuroblastoma. Od dijagnostičkih metoda, osim uzimanja anamneze i fizikalnog statusa, rade se laboratorijska dijagnostika i slikovne metode (ultrazvuk, CT, MR). Od laboratorijske dijagnostike ističe se mjerenje razine AFP koji se može koristiti i za mjerenje učinka terapije.

Najčešće korištena metoda liječenja ovog oblika tumora je kirurška resekcija. Ovisno o stadiju i vrsti tumora kao dodatne metode se mogu koristiti kemoterapijsko te radiološko liječenje. Tumori jetre su i jedna od indikacija za transplataciju jetre ukoliko je riječ o bolesti lokaliziranoj na samu jetru.

Napredak same terapije povećao je i preživljavanje. Uspjeh terapije i dugoročnost preživljavanja je veća što se tumor otkrije u ranijoj fazi, a ovisi i o tipu samog tumora. Ukupno preživljavanje kod hepatoblastoma iznosi 75%, a kod hepatocelularnog karcinoma 20%.

Ključne riječi: tumori jetre, djeca, abdominalna masa, terapija

2. Summary

Liver tumors in children

Bernarda Bakmaz

Tumors, especially malignant ones, are rare in children and adolescents, even though their number is increasing. When it comes to the liver, tumors can be benign and they include hemangiomas, hamartomas, and focal nodular hyperplasia (FNH). Malignant ones are far more deadly, and the most common ones are hepatoblastoma (HB) and hepatocellular carcinoma (HCC). Liver tumors take the third place in abdominal tumors in Pediatrics, right after adrenal neuroblastoma and Wilms tumor.

A strong connection between liver tumors and environmental risk factors has not been found, but there are some indications that children whose parents have been in contact with metals which are usually used in welding, petroleum and paints have a higher chance of getting hepatoblastoma. Some researches also imply that children of smokers have hepatoblastoma more often than children of non-smokers.

In clinical status of children with liver tumors, a palpable abdominal mass or distension is usually found. Some of the patients have anemia, thrombocytopenia, and leukocytosis due to the malfunction of the liver. In rare cases, if a child is suffering from both HB and HCC, the disease can manifest itself with anorexia, which causes weight loss, and high fever.

Further diagnosis includes laboratory and imaging tests. CBC count, electrolyte levels, liver enzyme levels, liver synthetic function, and α -fetoprotein (AFP) levels are taken from the blood and to confirm the location as well as the density of the mass we resort to ultrasonography. If the consistency of the mass cannot be determined or the mass is solid, CT or MRI are indicated. They can define the precise location and number of changed areas of the liver and also detect any

possible metastases which is useful for staging the disease. The images are suitable for choosing further treatment because they can give the proper information about the resectability of the tumor. Nevertheless, definitive diagnosis can be given after a biopsy has been performed and a tumor has been pathologically proven.

The most important treatment of liver tumors is surgical resection. Since most tumors are massive or have already affected various parts of the liver, in over 60% of cases a primary resection can not be performed. Luckily, the tumor cells have a great response to systemic neoadjuvant chemotherapy. In patients that undergo chemotherapy, drop of serum AFP can indicate a positive response of the tumor cells and can lead to recovery. Unresectable liver tumors that do not respond to this kind of chemotherapy are an indication for complete hepatectomy and liver transplantation.

Key words: liver tumors, children, abdominal mass, AFP levels, surgical resection

3.Uvod

Jetreni tumori su rijetkost u dječjoj dobi i čine svega 1-2% tumora u toj dobi. Javljaju se u dva oblika: malignom i benignom. Maligni tumori, i to hepatoblastomi i hepatocelularni karcinomi, češće se javljaju. Hepatoblastomi se većinom javljaju oko treće godine života, dok incidencija hepatocelularnih karcinoma varira od rane dobi do adolescencije.

Poznati su mnogi rizični faktori koji mogu dovesti do razvoja neoplazmi. Među njima se nalaze faktori koji se odnose na majku djeteta (uzimanje oralnih kontraceptiva, fenitoina), kao i faktori vezani za samo dijete (nasljedne i metaboličke bolesti, zarazne bolesti).

Klinički se očitava kao patološka masa u abdomenu ili hepatomegalija. Daljnom dijagnostikom koja uključuje laboratorijsku dijagnostiku i slikovne metode (UZV, CT, MR) te biopsiju, određuje se vrsta i proširenost tumora.

Zahvaljujući kirurškoj terapiji, radioterapiji i kemoterapiji kao i transplantaciji jetre, preživljavanje djece s hepatalnim neoplazmama se u posljednjih nekoliko desetljeća znatno povećalo.

3. Epidemiologija i etiopatogeneza

Tumori jetre čine treći najučestaliji intraabdominalni tumor kod djece, odmah nakon Wilmsova tumora i neuroblastoma nadbubrežne žlijezde. Učestalost primarnih jetrenih neoplazmi kod djece i adolescenata je niska i obuhvaćaju svega 1-2% svih tumora u toj dobi. Maligni hepatoblastomi i hepatocelularni karcinom se javljaju kao dvije trećine svih jetrenih neoplazmi. Najčešće su maligne bolesti koje nastaju *de novo* u jetri. Od benignih najčešće je riječ o hemangiomima, hamartomima i fokalnim nodularnim hiperplazijama. Većina jetrenih malignih tumora su hepatoblastomi koji su češći kod mlađe djece; u 80% slučajeva se mogu naći kod djece do 3. godine života. Incidencija se povećala zadnjih 25 godina kako je rastao postotak preživljavanja prematurusa koja su rođena s vrlo niskom porođajnom masom (<1500 g), koji imaju povećani rizik do oboljevanja od hepatoblastoma. Hepatocelularni karcinomi se javljaju češće kod starije djece, najčešće u 12-oj godini. U tablici 1 prikazani su tumori jetre. (1,2,4,5)

Tablica 1- Maligni i benigni tumori jetre

| Maligni tumori | Benigni tumori |
|------------------------------|-------------------------|
| hepatoblastom | hemangiom |
| hepatocelularni karcinom | hemangioendoteliom |
| rabdiosarkom | angiomiolipom |
| angiosarkom | hamartom |
| mezenhimalni miješani sarkom | bilijarna cista |
| rabdoidni tumor | adenom |
| <i>yolk-sac</i> tumor | teratom |
| leiomiosarkom | miofibroblastični tumor |

Etiologija hepatoblastoma i hepatocelularnog tumora i dalje ostaje nepoznata. Ipak, nađena je veća učestalost hepatoblastoma kod nekih urođenih anomalija poput:

- Beckwith-Wiedermanova sindroma
- Hemihipertrofije
- Meckelova divertikula
- Kongenitalnog nedostatka nadbubrežne žlijezde
- Kongenitalnog nedostatka bubrega
- Umbilikalne hernije

Poznati su mnogi rizični faktori za razvoj jetrenih neoplazma. Majčina uporaba oralnih kontraceptiva i fenitoina te alkoholizam povećavaju rizik nastanka tumora u prenatalnoj dobi. Primjećena je i veća učestalost hepatoblastoma kod djece čije majke su pušačice kao i kod onih koje su bile izložene metalima kakvi se koriste u bojama i rudarstvu.

Nasljedne cistične bolesti hepatobilijarnog sustava i kod primjene liječenja znatno povećavaju rizik oboljevanja od tumora. Kod pojedinih metaboličkih bolesti poput tirozinemije i glikogenoze tipa I češće nastaje hepatokarcinomi. (12)

Postoji i povezanost nastanka hepatocelularnog tumora i perinatalne zaraze virusom hepatitisa B (HBV). Smanjena je incidencija nastanka hepatocelularnih tumora nakon provedbe imunizacije protiv HBV. Rezultati studije proveden na Tajvanu pokazali da se učestalost hepatocelularnog karcinoma smanjila od 1/4 do 1/3 među djecom koja su imunizirana u odnosu na djecu koja su rođena prije nego se imunizacija počela redovito provoditi. Kao glavni trenutni problemi u prevenciji

nastanka tumora kao posljedice infekcije HBV i HCV se smatra nedostatak cijepliva protiv HCV, kao i neprovođenje imunizacije protiv HBV u siromašnijim krajevima, zbog neznanja i nepovjerenja stanovništva te nedovoljno organiziranih nacionalnih programa provedbe imunizacije. Djecu koja su oboljela od kroničnog oblika hepatitisa B virusa potrebno je kontrolirati svakih 6 mjeseci, mjeriti im razinu AFP i raditi ultrazvuk abdomena čak i kada se laboratorijski dobiju uredne vrijednosti testova jetrenih funkcija. S obzirom da su za nastanak ciroze i tumora jetre potrebna desetljeća nakon infekcije virusom hepatitisom C, rijetko se viđa u dječjoj dobi.

Češća su pojava u Aziji i Africi što upravo ukazuje na utjecaj okoliša na nastanak tumora. (1,4,16, 20)

Nevirusne ozljede jetre i ciroza su povezani s nastankom hepatocelularnog tumora, uključujući tirosemiju i bilijarnu cirozu. Hepatocelularni karcinomi se mogu naći i kod djece koja imaju progresivnu obiteljsku intrahepatičnu kolestazu kao posljedicu mutacije gena *ABCB11* i nemogućnosti kanalikularnog transporta žučnih kiselina. Unatoč tim nalazima, uloga ciroze jetre u nastanku hepatocelularnog tumora kod djece je manja u odnosu na odrasle i nađena je u svega 20-35% djece koji imaju hepatocelularni tumor. (1, 3)

4. Benigni tumori

Oko 30% tumora jetre otpadaju na benigne novotvorine.

4.1 HEMANGIOM

Kao najučestaliji benigni tumori jetre, hemangiomi se javljaju većinom oko 6-og mjeseca života prećeno s involucijom i postepenom regresijom do adolescencije. Veličina im varira od malenih, slučajno pronađenih tumora do velikih, kavernozih koje karakteriziraju veliki vaskularni prostori i nedostatak celularnosti na mjestu tumora. Podtip hemangioma koji se učestalo javlja u dojenačkoj dobi je infantilni hepatalni hemangioendotelom koji dobro reagira na terapiju i ima nisku stopu mortaliteta. (6) Primjećena je ženska predilekcija s omjerom 2:1. Hemangiomi se u oboljeloj novorođenčad prezentiraju s abdominalnom distenzijom i u 10% slučajeva nalaze se i kožni oblici ovog tumora. U 50% slučajeva već pri inicijalnoj prezentaciji tumora može se naći i srčano zatajenje. U rijetkim slučajevima se javlja s naglim rastom te može dovesti do nastanka životno ugrožavajućih komplikacija poput zatajenja srca zbog arterio-venskog shunta, Kasabach-Merritt sindroma, intraperitonealne hemoragije te respiratornog distresa zbog plućne kongestije i masivne hepatomegalije. Kasabach- Merrittov sindrom predstavlja lokaliziranu intravaskularnu koagulopatiju koja nastaje zbog nemogućnosti prolaska trombocita kroz sam tumor te ga je potrebno razlikovati od diseminirane intravaskularne koagulopatije (DIK) koja se može javiti kao ozbiljnija komplikacija. Uočena je povećana učestalost hipotiroidizma kod pacijenata s većim hemangiomima zbog čega se preporuča pretraga protutijela za tirozin-stimulirajući hormone (TSH).

(5,6,7,17)

4.2 MEZENHIMALNI HAMARTOM

Rijetki tumor dječje dobi javlja se do treće godine života. Zauzimaju svega 6% hepatalnih tumora djece. Rastu tokom prvih mjeseci života nakon čega im rast stagnira ili dolazi do regresije. Češće su na desnoj strani jetre, multipli i ograničeni na jedan lobus jetre te asimptomatski. Većina tumora rastom može doseći značajnu veličinu, što otežava kirurške zahvate. U rijedim slučajevima, tumor regredira, a iznimno može nastati maligna alteracija u nediferencirani sarkom. Citološke pretrage upućuju da je možda ipak riječ o malformaciji jetre prije nego li o pravom tumoru. (5,8,18)

4.3 FOKALNA NODULARNA HIPERPLAZIJA I ADENOM

Benigne lezije koje su rijetko viđene u dječjoj dobi i njihova učestalost se povećava u okolini u kojoj se nalazi povišena razina estrogena. Zbog toga se češće nalaze kod djevojaka u adolescenciji. Pojava adenoma je povezana s uporabom oralnih kontraceptiva, a kao najteža komplikacija adenoma javlja se intratumorno ili intraperitonealno krvarenje koje se pojavi u 50-60% pacijenata, zbog čega se preporuča kirurška resekcija. Pacijenti s fokalnom nodularnom hiperplazijom (FNH) su većinom asimptomatski i nemaju značajnije komplikacije. FNH većinom nema pravu kapsulu već je fibroznim tkivom odvojena od ostatka jetrenog tkiva čija debljina može varirati od nekoliko milimetara do nekoliko centimetara. S obzirom na akumulaciju sulfidnog koloida, razlikuje se od malignog hepatoblastoma. Unatoč tome, postoje slučajevi u kojima se našla normalna akumulacija iako je riječ o hepatoblastomu, te slučajevi u kojima se nakon kirurške resekcije i patohistološke obrade utvrdilo da je tumor za koji se smatralo da je FNH na temelju radiološkog

nalaza, ipak hepatocelularni tumor. Zbog toga je, osim radioloških pretraga, preporučiva biopsija jetre da se uspostavi točna dijagnoza. (5,9,17)

5. Maligni tumori

5.1 HEPATOBLASTOM

Iako je najčešći solidni tumor jetre u pedijatriji na kojeg otpada 43% tumora jetre, nije toliko učestao solidni tumor u toj dobi. Javlja se sporadično dok je oko 15% slučajeva genetskih sindroma povezano s hepatoblastom. Uočeno je da se tumor javlja češće kod bolesnika s Beckwith- Wiedermanovim sindromom što upućuje na utjecaj delecije 11 kromosoma. Može se također naći i kod nekih drugih stanja poput hemihipertrofije, Gardnerova sindroma, obiteljskom adenomatnoznom polipozom. Djeca rođena s vrlo niskom porođajnom masom (<1000g) kao i prematurusi imaju češću incidenciju ovog tumora s tim da kod njih je brža progresija i nepovoljniji ishod u odnosu na djecu rođenu u terminu i s odgovarajućom tjelesnom težinom. Postoje pet podtipova tumora s obzirom na histološku sliku: čisti fetalni, embrionalni, mješani epitelijarni, mezenhimalno-makrotrabekularni i nediferencirani sitnostanični, od kojih čisti fetalni ima najbolju prognozu dok nediferencirani sitnostanični ima najgoru. (5,10,17)

5.2 HEPATOCELULARNI KARCINOM

Otpriblike 23% maligniteta jetre otpada na hepatocelularni tumor te se kod djece javlja do 4 godine života i kasnije, od 10-14 godine. Za razliku od odraslih gdje se kod većine oboljelih u podlozi nalazi prethodno oboljenje jetre, kod djece se ono javlja u oko 20-35% slučajeva. Hereditarna tirozemija, deficijencija α 1-antitripsina, obiteljska kolestatička ciroza, obiteljska polipoza, Fanconijeva anemija, bilijarna ciroza uzrokovana atrezijom duktusa su samo neka od stanja prilikom kojih se češće javlja ovaj tumor. Dva su histološka tipa tumora: klasični hepatocelularni karcinom i fibrolamelarni karcinom koji ima znatno povoljniju prognozu. (2,5,10)

5.3 NEDIFERENCIRANI EMBRIONALNI SARKOM

Na treći po učestalosti maligni tumor jetre djece otpada 9-13% tumora jetre. Javlja se u dobi od 5 do 10 godina i u trenutku pronalaska obično ima pulmonalne metastaze. Solidne su ili cistične tvorbe s centralnom nekrozom. Kod ovog tumora rade se imunohistokemijske pretrage da se utvrdi gubitak ekspresije *IN/1* što ga razlikuje od rabdoidnog tumora. (11)

5.4 BILIJARNI RABDOMIOSARKOM

Tumor koji se rijetko javlja, najčešće u dobi od 3 godine. Rijetko se može u potpunosti kirurški odstraniti, ali je unatoč tome kirurški zahvat bitan za procijenu proširenosti kao i konačnu dijagnozu. Tumor je osjetljiv na radioterapiju i kemoterapiju što povećava dugoročno preživljavanje u 60-70% pacijenata. Iako kemoterapija ublažava simptome bilijarene opstrukcije, često se prekasno

primjenjuje. Pacijenti imaju veliki rizik od bilijarne sepse u prvih par tjedana kemoterapije zbog čega se primjenjuju antibiotici u svih febrilnih pacijenata. (18)

5.5 RABDOIDNI TUMOR

Rijetko se javlja, najčešće u dojenačkoj dobi te kod školske djece. Ponekad prvi znak tumora može biti spontana ruptura. Kemorezistentan je i izrazito fatalan s time da je kombinacija ifosfamida, vinkristina i aktinomicina D pokazala neke uspjehe u terapiji rabdoidnog tumora. (18)

5.6 METASTAZE

Hepatalne metastaze su češće nego li primarni tumori jetre. Najčešće potječu od rabdomiosarkoma, Wilmsova tumora, neuroblastoma i non-Hodgkinova limfoma. Operacijska resekcija ovih tumora je ograničena i ovisi o liječenju primarnog tumora kao i solitarnosti i brojnosti metastaza te očekivanom preživljavanju nakon operacije.

6. Klinička slika

Najčešći znak tumora jetre je pojava abdominalne mase ili distenzija cijelog abdomena. Mogu se javiti vrućica, gubitak tjelesne težine i anoreksija, posebno kod djece koja imaju i hepatoblastom i hepatocelularni tumor. (2,5)

Fetalna i neonatalna prezentacija tumora obuhvaćaju fetalni hidrops, polihidramnion ili oligohidramnion, kongestivno zatajenje srca i pulmonalni distres. Pacijenti kod kojih se javlja kongestivno zatajenje srca imaju manju stopu preživljavanja. Ukoliko se prenatalno ultrazvukom utvrdi postojanje tumora, preporuča se carski rez zbog mogućnosti rupture. (5)

U tablici broj 2 je prikazana učestalost pojave simptoma u djece s tumorom.

Tablica br. 2- Učestalost pojave simptoma u djece s tumorom

| Simptom | Hepatoblastom (%) | Hepatokarcinom (%) |
|--------------------|--------------------------|---------------------------|
| abdominalna masa | 80 | 60 |
| povećanje abdomena | 27 | 34 |
| anoreksija | 20 | 20 |
| gubitak na težini | 19 | 19 |
| abdominalna bol | 15 | 21 |
| povraćanje | 10 | 10 |
| bljedilo | 7 | rijetko |
| žutica | 5 | 10 |
| temperatura | 4 | 8 |
| dijareja | 2 | rijetko |
| opstipacija | 1 | rijetko |

Preuzeto iz: Konja J, Aničić M (2009), Tumori jetre, Anđa Raič (ur.), Pedijatrijska

onkologija, Zagreb, Medicinska naklada (2)

7. Dijagnostika

Prilikom dijagnoze jetrenog tumora bitno je utvrditi:

- Intrahepatalnu proširenost
- Mogućnost resekcije jetre
- Prisutnost/odsutnost ekstrahepatalne bolesti

Pregled svakog pacijenta započinje uzimanjem anamneze i kliničkim pregledom.

Uz takav pregled neophodno je napraviti i laboratorijsku dijagnostiku:

1. kompletnu krvnu sliku
2. analizu urina,
3. jetrene probe,
4. elektrolite,
5. čimbenike koagulacije (fibrinogen, protrombinsko vrijeme, parcijalno trombloplastinsko vrijeme)
6. testirati na viruse (HAV, HBV; HVC, CMV, EBV, HIV-1)
7. tumorske markere (AFP, β -hCG, CEA)

Obično je prisutna umjerena anemija, blaža leukocitoza, trombocitoza $>500.000/mm^3$. (2)

Otprilike 90% djece s hepatoblastomom i oko 50% djece s hepatocelularnim karcinomom imaju povišene razine AFP-a. Važnost AFP-a je u mogućnosti njegovog praćenja kod rezidualne ili metastatske bolesti nakon resekcije primarnog tumora kao i pri praćenju odgovora na terapiju onog tumora koji nije moguće kirurški otkloniti.

AFP je normalno povećan u novorođenačkom dobu nakon čega bi mu se vrijednost

trebala sniziti tako da do prve godine trebao pasti na 10 ng/ml . Ukoliko nakon resekcije tumora vrijednosti AFP-a ostanu povećane, govori u prilog tome da tumor nije u potpunosti odstranjen ili da postoje metastaze. Serijski pad vrijednosti AFP-a upućuje na efektivnost terapije hepatoblastoma.

β -hCG ima povećane vrijednosti eventualno kod djece s hepatalnim tumorom koji imaju i preuranjenji pubertet i njegove vrijednosti ne ukazuju toliko na tijek bolesti kao što to čine vrijednosti AFP-a.

Virusne infekcije djece su većinom perinatalno prenešene i kod njih, posebno kod virusa hepatitisa B i C, vrijeme inkubacije je značajno kraće u odnosu na infekcije istim virusima u odrasloj dobi. (4)

Osim laboratorijskih pretraga, u dijagnozi tumora jetre koriste se i radiološke metode: ultrazvuk, kompjuterizirana tomografija (CT) i magnetska rezonanca (MR). Pomoću ultrazvuka moguće je odrediti lokalizaciju i klasificirati konzistenciju kao cističnu ili solidnu. Cistične ili vaskularne lezije ne zahtjevaju daljni *imaging*. Moguće je napraviti i scintigrafiju sumpornim koloidom kojeg apsorbiraju lezije koje sadržavaju Kupfferove stanice poput fokalne nodularne hiperplazije. CT i MR abdomena i toraksa radi se kad ultrazvukom nije moguće točno odrediti konzistenciju kao i kod solidnih tvorbi da bi se utvrdila lokalizacija, proširenost, multiplicitet tih lezija te za dokazivanje metastaza. Zahvaljujući ovim metodama moguće je napraviti kirurški plan i odrediti resektabilnosti tumora, dok se konačna dijagnoza može potvrditi tek uzimanjem uzorka biopsijom i njegovom patohistološkom analizom. Biopsija nije indicirana kod hemangioma i hemangioendotelioma novorođenčadi kod kojih se već slikovnim metodama može uspostaviti dijagnoza kao i kod koriokarcinoma u istoj dobi na čiju dijagnoza upućuju slikovne metode i povećane vrijednosti β -hCG. NMR-angiografija i NMR- kolangiogram olakšavaju procjenu proširenosti intrahepatalne bolesti i određivanju resektabilnosti, dok u oko 10% oboljelih pomoću rentgenske

snimke torakalnih organa se mogu uočiti metastaze. S obzirom da se sve češće upotrebljava CT-a u dijagnostici, povećao se i broj pacijenata kojima su otkrivene plućne metastaze. (1,2,5,12)

Osim CT-a i MR-a, proširenost tumora i postojanje metastaza može se utvrditi i kirurški.

8. Stupnjevanje ("Staging")

Kod određivanja stadija tumora jetre u pedijatrijskoj dobi koriste se dva sistema:

- Predkirurško određivanje stadija: zasniva se na inicijalnoj raširenosti tumora kroz 4 dijela jetre što se utvrdilo slikama ultrazvuka, CT-a ili MR-a. Ovako određen stadij se naziva PRETEXT (Pre-treatment extent of disease), a sistem stupnjevanja je razradila SIOPEL grupa (International Pediatric Liver Tumour Strategy Group).
- Postkirurško određivanje stadija: određuje se s obzirom na količinu tumora koja ostaje nakon što se pacijentu napravi resekcija ili eksplorativna operacija

Jetra je anatomski i funkcionalno podijeljena na 4 segmenta- prednji i stražnji desni, te lateralni i medijalni lijevi segment.

- PRETEXT 1- zahvaćen je samo jedan segment jetre, dok u susjedna tri dijela nema tumorskih stanica
- PRETEXT 2- dva segmenta su zahvaćena, dva susjedna su slobodna
- PRETEXT 3- tumor zahvati tri segmenta, ili dva koja nisu susjedna, a jedan ili dva segmenta koja nisu susjedna su slobodna
- PRETEXT 4- tumor je infiltrirao sva četiri segmenta jetre

Prema SIOPEL-u mogu se podijeliti i u dvije skupine: standardnog i visokog rizika. U skupinu standardnog rizika spadaju stadiji PRETEXT 1-3, dok PRETEXT 4, tumori s metastazama, prošireni na venu porte ili portalnu venu spadaju u visokorizične skupine. Tumor se može širiti hematogeno, limfogeno i *per continuitatem*. Za definitivno određivanje stadija bitna je proširenost u donju šuplju venu i/ili hepatičke vene, portalnu venu i/ili njezine grane, ekstrahepatična proširenost intraabdominalno (uključuje i limfne čvorove u hepatalno-duodenalnom ligamentu) te postojanje udaljenih metastaza. Ova klasifikacija ima svoje varijacije, te uvelike ovisi o osobi koja je određuje tako da u samo 51% slučajeva stadij određen PRETEXT-om slaže s patološkim nalazom nađenim nakon operacije. U 37% pacijenata se pretjera s određivanjem proširenosti, a u 12% pacijenata se umanjuje stvarna proširenost. (11,13,17)

Nakon kirurškog zahvata, moguće je odrediti definitivni stupanj proširenosti tumora:

➤ Stadij 1-tumor je lokaliziran samo u jetri i kirurški je u potpunosti odstranjen

➤ Stadij 2- tumor zahvaća samo jetru, ali nakon kirurškog odstranjivanja, dio zaostalih tumorskih stanica u jetri se može naći samo mikroskopski

➤ Stadij 3- a) tumor se ne može kirurški odstraniti

b) ostaci tumora nakon kirurškog odstranjivanja se mogu uočiti bez mikroskopa

c)tumor se proširio u regionalne limfne čvorove

➤ Stadij 4- tumor se proširio u druge organe, poput mozga i pluća

9. Terapija

Različite vrste terapije se mogu primjenjivati kod tumora jetre djece. Osnovu liječenja čini kirurški zahvat. U posljednjih dvadeset godina znatno se unaprijedilo liječenje hepatoblastoma uvođenjem neoadjuvantne i adjuvantne kemoterapije. Prijeoperativno davanje kemoterapije ima za cilj smanjenje samog tumora i njegovo dovođenje u operabilne dimezije kao i uništenje eventualnih mikrometastaza u tkivu. Resektabilnost primarno neoperabilnih hepatoblastoma se postiže pomoću kemoterapije u 75% slučajeva. Sam proces terapije nadgleda pedijatrijski onkolog, dok u njemu sudjeluju pedijatrijski kirurg, radiolog onkolog, pedijatrijske sestre, psiholog i socijalni radnik. Posljedice liječenja mogu se javiti već za vrijeme terapije ako i neposredno nakon, ali se mogu javiti i mjesecima i godinama nakon terapije (kasne posljedice). (11,12)

Kasne posljedice liječenja tumora mogu obuhvaćati:

- Fizičke posljedice
- Promjene u raspoloženju, razmišljanju, učenju, pamćenju
- Novi primarni tumori
- Oštećenja srca i pluća

U uporabi je nekoliko vrsta liječenja tumora.

1) Kirurško liječenje

Optimalno liječenje hepatoblastoma je kompletna resekcija tumora. Da bi to bilo moguće, tumor pacijenta mora biti ograničen na samo lijevi ili samo desni režanj, a ukoliko potječe iz desnog režnja, tumor ne smije dosezati medijalni segment lijevog režnja. Pacijenti kod kojih se tumor proširio na oba režnja nisu kandidati za ovakav tip liječenja. Kod PRETEXT tipa stupnjevanja tumora, daje se neoadjuvatna kemoterapija kod svih stadija osim PRETEXT 1.

Mogući tipovi kirurških zahvata su:

- 1.) Krioterapija- najčešće se obavlja pod vodstvom ultrazvuka, pri čemu se tumor može odstraniti pomoću tekućeg dušika ili argona ukoliko je riječ o primarnom neresektabilnom tumoru jetre čiji cijeli obujam se može na ovaj način obuhvatiti te ukoliko pacijenti nemaju žuticu, ascites i oštećenu jetrenu funkciju. Može se kombinirati s kemoterapijom ili radioterapijom, prije ili nakon same krioterapije. Ukoliko dođe do oštećenja bilijarnih vodova ili većih krvnih žila, mogu se javiti komplikacije poput hemoragije ili infekcije. (14)
- 2.) Parcijalna hepatektomija- odstranjivanje tumorom zahvaćenog dijela jetre zajedno s malim, zdravim okolnim dijelom. Ukoliko se radi radikalno odstranjivanje, moguća je pojava komplikacija:
 - Hipovolemija
 - Hipoglikemija

- Hipoalbuminemija
- Deficit koagulacijskih proteina i hipofibrinogenemija
- Hiperbilirubinemija perzistira 2-4 tjedna nakon resekcije

3.) Totalna hepatektomija- potpuno odstranjivanje jetre koje zahtjeva i transplantaciju jetre od zdravog davatelja. Ukoliko se ne nađe odgovarajući davatelj na vrijeme, mora se razmišljati o drugim načinima liječenja.

4.) Resekcija metastaza- ukoliko se tumor proširio na druge organe, moguće je i njihovo kirurško odstranjivanje. (4,11)

Faktori koji utječu na tip operacije su:

- PRETEXT stadij
- Veličina i broj primarnih tumora
- Zahvaćenost krvnih žila
- Koncentracija AFP u krvi
- Reakcija tumora na kemoterapiju
- Potreba za transplantacijom

Hepatoblastom je indikacija za 3% transplantacija jetre u dječjoj dobi, iako su rađene i uspješne transplantacije kod hepatokarcinom kao i benignih lezija poput hemangioma gdje se upotrebljava rijetko, uglavnom kad je ugrožena većinu organa, a druge metode se pokažu neefikasnim. Glavna indikacija za transplantaciju su hepatoblastomi i hepatocelularni karcinomi koji nisu resektabilni (tj. oni kod kojih nije

moguća resekcija ni nakon primjene neoadjuvantene kemoterapije). Može se raditi transplantacija i kod primarnih tumora jetre bez metastatske bolesti nakon davanja neoadjuvantene terapije i pulmonalne metastazektomije, ukoliko postoji potreba. Kod hepatocelularnih tumora transplantacija se radi isključivo kad je tumor ograničen na jetru zbog velike učestalosti relapsa plućnih metastaza. Za djecu vrijede isti Milanski kriteriji za transplantaciju kod hepatokarcinoma koji se koriste i kod odraslih, a to je da moraju postojati manje od 3 nodula u jetri s time da najveći mora biti manji od 5 cm, osobito ako u podlozi tumora nije ciroza jetre. Optimalno vrijeme transplantacije, 4 tjedna nakon zadnjeg ciklusa kemoterapije, najbitnije je za uspješno liječenje. (5,13,17)

2) Kemoterapija

Kemoterapija se može vršiti sistemno ili regionalno, isto tako se može davati jedan lijek ili kombinacija više lijekova, ovisno o vrsti i stadiju tumora koji se liječi. Kemoembolizacija hepatične arterije je oblik regionalne kemoterapije koja se primjenjuje kod djece. Nakon primjene kemoterapijskog lijeka, radi se embolizacija jetrene arterije tako da se onemogući doprema kisika i hranjivih tvari tumoru dok ostatak jetre potrebne tvari dobiva preko portalne cirkulacije. Na taj način se i smanji mogućnost sistemne apsorpcije lijeka i posljedičnih nuspojava. (11)

Važost kemoterapije u liječenju tumora jetre ističe se kod pacijenata kojima je u potpunosti reseciran tumor u suzbijanju mikroskopskih metastaza da se poboljša preživljavanje, prijeoperacijski u svrhu smanjena veličine tumora do onih granica koje je moguće kirurški odstranit te kod pacijenata s metastatskom bolešću kao oblik palijativne terapije. (2)

- 1) 1. i 2. stadij- nema potrebe za kemoterapijom ukoliko su tumori u potpunosti odstranjeni, a rubni dijelovi resektiranog dijela su histološki uredne građe. U ostalim slučajevima, potrebna je kemoterapija
- 2) 3. stadij- kemoterapija se radi nakon resekcije (i u slučaju transplantacije ukoliko tumor nije resektibilan)
- 3) 4. stadij- kao i u trećem stadiju te nakon resekcije plućnih metastaza (4)

Napravljeno je više međunarodnih studija na temu citostatika u liječenju jetrenih tumora djece. U studiji HB 89 promatra se učinak kombinacije ifosfamid, cisplatina i doksirubicin kao neoadjuvantna i adjuvantna terapija. Uočena je učinkovitost preoperativne kemoterapije kod svih pacijenata s hepatoblastomom. Studija HB 99 koristi IPA (ifosfamid, cisplatina i doksirubicin) za standardni rizik, te karboplatinu-VP-16 za visokorizične tumore. U SIOPEL-1 svi pacijenti su primali 4 ciklusa cisplatine i doksorubicina (PLATO), te još dva ciklusa nakon kirurške resekcije. Ukoliko je i nakon 4 ciklusa tumor i dalje neresektabilan, nastavljalo se s još dva ciklusa kemoterapije. U slučaju da se njegova veličina ne smanji dovoljno i nakon 6 ciklusa kemoterapije, preporuča se transplantacija jetre kod takvog primarnog tumora jetre ako je postojao ikakav učinak kemoterapije na smanjenje tumor i ako nema metastatske bolesti. U SIOPEL-2 studiji se ispitala učinkovitost i štetnost dva kemoterapijska režima, jedan za HB standardnog rizika i jedan za HB visokog rizika. Pacijenti s standardnim rizikom su liječeni monoterapijom cisplatinom: četiri ciklusa prije resekcije i dva nakon dok je skupini pacijenata s visokorizičnim HB davana cisplatina u kombinaciji s doksorubicinom i karboplatinom prije i nakon operacije. Trogodišnje preživljavanje bez ponovne pojave tumora kod pacijenata s HB

standardnog rizika iznosili je 89% odnosno 48% kod onih visokog rizika, s time da dugoročno preživljavanje ovim oblikom liječenja nije pokazalo značajnije povećanje. U SIOPEL-3 studiji uspoređiva se učinak monoterapije cisplatine i kombinacije cisplatine i doksorubicina kod pacijenata s HB standardnog rizika, dok se SIOPEL-4 studijom uočava učinak intenzivne doze cisplatine, doksorubicina i karboplatine kod pacijenata s visoko rizičnim HB. (15,17)

Danas se u terapiji najčešće koriste tri režima: prvi u kojem se daje svaka 3-4 tjedna cisplatina (25 mg/m²/dan 3 dana u kontinuiranoj infuziji) i doksiciklin (20 mg/m²/dan 5 dana kontinuiranom infuzijom, sveukupno 6 ciklusa), u drugom se svaka 3-4 tjedna primjenjuju cisplatina (100 mg/m² intravenski tokom 6 sati prvi dan), fluorouracil (600 mg/m² intravenski, treći dan) i vinkristin (1.5 mg/m² intravenski 3., 10., 17. dan), ukoliko je riječ o dojenčetu daje se samo cisplatina i vinkristin, te treći režim u kojem se svaka 3-4 tjedna primjenjuje cisplatina (90 mg/m² intravenski tokom 6 sati nultog dana) i doksorubicin (20 mg/m²/dan kontinuiranom infuzijom, od nultog do trećeg dana). Doze za dojenčad su niže i računaju se po tjelesnoj masi. (2,4,15)

Hepatocelularni karcinom je kemorezistentan tako da se kod njega prijeoperativno primjenjuju citotoksični i angiostatski lijekovi (PLADOTH-cisplatina/ doksorubicin/ talidomid). Svega 10-20% tumora je u trenu postavljanja dijagnoze resektabilno. Kod HCC-a se najčešće primjenjuje kemoembolizacija gdje se primjenjuju doksorubicin ili cisplatina kao kemostatici i Lipiodol ulje ili formule kolagena za embolizaciju. (13)

3) Radioterapija

Radioterapija nije kurativna metoda za intrahepatalne bolesti s obzirom da je jetreni parenhim nedovoljno otporan na efektivne doze zračenja. Korist ovog oblika terapije je prvenstveno u palijativne svrhe kod neresektabilnih tumora ili kod pacijenata čije metastaze su kemorezistentne te u uklanjanju eventualnih mikrometastaza nakon resekcije tumora. Dva su osnovna oblika zračenja: unutarnje i vanjsko koje se primjenjuju ovisno o vrsti i stadiju tumora. Doze zračenja koje se upotrebljavaju variraju od 1.200 do 2.000 cGy, s time da se ponekad iznimno mogu primjenjivati veće doze lokalno ukoliko se primjeti regresija tumora. Primjena ovog oblika terapije neposredno nakon resekcije će umanjiti sposobnost regeneracije s toga se ne preporuča. Kod djece s hepatocelularnim tumorom za smanjenje simptoma i poboljšanje kvalitete života može se primjenjivati i radioembolizacija hepatične arterije kod koje se primjenjuju manje količine radioaktivne tvari direktno u tumor zajedno s embolizacijom same arterije. (4,11)

4) Perkutane injekcije etanola

Perkutanu primjenu etanola pod kontrolom ultrazvuka moguće je primjenjivati u ranijim stadijima tumora jetre gdje etanol djeluje direktno na same stanice tumora i pri tome ih ubija. (11)

Benigni tumori se mogu samo nadzirati ukoliko ne pokazuju značajniji rast ili nemaju izraženu kliničku sliku. U suprotnom slučaju, kao i pri sumnji na maligne tumor ili malignu alteraciju, radi se kirurška resekcija tumora. (19)

10. Prognoza

Preživljavanje djece ovisi o stadiju u kojem je tumor otkriven, histologiji samog tumora kao i karakteristikama terapije. Kod tumora kod kojih je moguća kompletna resekcija u trenutku dijagnoze, većinom dolazi do potpunog oporavka. Nažalost, u manje od trećine pacijenata tumor je odgovarajuće veličine za potpunu resekciju. Korištenje kemoterapije predoperativno smanjuje sam tumor i omogućuje njegovu resekciju samim time i vjerovatnost preživljavanja pacijenta. Transplantacija je uvelike povećala stopu preživljavanja osobito kod pacijenata s multicentričnim hepatocelularnim karcinomom. (4)

Ukupna stopa preživljavanja kod hepatoblastoma iznosi 70%, a hepatocelularnog 25%. Preživljavanje ovisi i o stadiju tumora tako da za hepatoblastome otkrivene u prvom ili drugom stadiju petogodišnje preživljavanje iznosi 90%, za treći stadij 60%, te četvrti stadij samo 20%. I histološka slika također utječe na preživljavanje tako da djeca s hepatoblastomom fetalnog tipa i fibrolaminarnim karcinomom imaju veću stopu preživljavanja u odnosu na djecu koja imaju hepatoblastom embrionalnog tipa ili hepatocelularni tumor. Primjenom kirurške resekcije, kombinirane kemoterapije i second-look operacije preživljavanje kod nediferenciranih tumora je i do 70%. (4,17)

Utjecaj na preživljavanje ima i razina AFP-a. Kod djece kod koje dolazi do smanjenja razine AFP nakon primjene 4 ciklusa neoadjuvantne kemoterapije kod neresektabilnih tumora stopa preživljavanja iznosi 75% u odnosu na djecu kod koje ne dolazi do smanjenja AFP. (4)

11. Dugoročne posljedice terapije tumora u djetinjstvu

Većina tumora koja se razvije u dječjoj dobi zahvaljujući razvoju terapije se izlječi tako da je ukupni porast preživljavanja u posljednjih 50-ak godina porastao s 30 na 80%. Procjenjuje se da je 1 od 640 osoba u dobi od 20 do 39 u Sjedinjenim Američkim Državama preboljela neku vrstu tumora u djetinjstvu.

Dugoročni učinci terapije dovode do povećanja morbiditeta i mortaliteta u kasnijoj životnoj dobi. Kasnim efektima terapije se smatraju organske disfunkcije, bolesti vezane s terapijom i sekundarni karcinomi koji nastaju više od 5 godina nakon završetka terapije. Citotoksični učinak lijekova na tkiva u razvoju može dovesti do fizičkih, intelektualnih problema kao i poteškoća s normalnim razvojem spolnog sustava te reprodukcijom koje mogu postati uočljive i desetljećima nakon primjene terapije. Jedan od najčešćih učinaka je na kardiovaskularni sustav. Sam mehanizam oštećenja jos uvijek nije dovoljno dobro objašnjen. (21)

12. Zahvale

Zahvaljujem se svom mentoru prof.dr.sc. Josipu Konji koji mi je omogućio pisanje ovoga rada te me stručno vodio tokom procesa, kao i ostalim djelatnicima na Klinici za pedijatriju, zavodu za hematologiju i onkologiju KBC-a Zagreb. Posebno se želim zahvaliti svojim roditeljima bez čijeg mukotrpnog rada i bezuvjetne potpore i pomoć ne bih bila u mogućnosti dovesti svoje dugogodišnje školovanje kraju. Zahvaljujem se i ostatku svoje obitelji te prijateljima i kolegama na svojoj pomoći, savjetima i strpljenju koje su mi ukazali prije i tokom mog obrazovanja.

13. Literatura

1. http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/childliver/HealthProfessional/page1#_158_toc; Accessed May 31st, 2015
2. Konja J, Aničić M (2009), Tumori jetre, Anđa Raič (ur.), Pedijatrijska onkologija, Zagreb, Medicinska naklada
3. Knisely AS, Strautnieks SS, Meier Y(2006). Hepatocellular carcinoma in ten children under five years of age with bile salt export pump deficiency. *Hepatology* 44 (2): str. 478-86
4. Lanzkowsky P (2010), Hepatic tumors Lanzkowsky P. editor. Manual of pediatric hematology and oncology, 5th ed. Elsevier Academic Press
5. <http://emedicine.medscape.com/article/940516-overview#aw2aab6b3>; Accessed May 31st ,2015
6. <http://lijecnicki-vjesnik.hlz.hr/index.php/broj-9-10-2013/642-difuzni-infantilni-hepatalni-hemangioendoteliom-prikaz-bolesnika>; Accessed May 31st, 2015
7. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200007203430305>; Accessed May 31, 2015
8. Stringer MD, Alizai NK,(2005 Nov), Mesenchymal hamartoma of the liver: a systematic review; *Journal of Pediatric Surgery*; 40(11):1681-90.
9. Shortell CK , Schwartz SI, (1991 Nov)Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia; *Journal of surgery, gynecology and obstetrics*;173(5):426-31.
10. Agarwala S, (2012 June), Primary Malignant Liver Tumors in Children; *Indian J Pediatr*; 79(6): 793-800.
11. http://www.cancer.gov/types/liver/hp/child-liver-treatment-pdq#cit/section_1.59; accessed June 2nd 2015

12. Vuković J, (2003) Bolesti jetre. U: Mardešić D. I sur.(Ur.), Pedijatrija, Zagreb, Školska knjiga
13. Roganović J.,(2006), Tumori jetre; Paediatr Croat; 50 (1): 260-264
14. <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/surgery/cryosurgery-fact-sheet>; Accessed June 4th, 2015
15. Otte JB, (2010 June);Progress in the surgical treatment of malignant liver tumors in children; Cancer in Childhood; 36(4): 360–371
16. Chang MH (2003 October); Decreasing incidence of hepatocellular carcinoma among children following universal hepatitis B immunization; I: Liver International; 23 (5):309-314
17. Meyers RL, (2007 November), Tumors of the liver in children; I: Surgical Oncology; 16(3): 195-203
18. Stringer MD, Alizai NK (2005), Mesenchymal hamartoma of the liver: a systematic review; I: Journal of Pediatric Surgery, 40: 1681–1690
19. Choi BY, Nguyen MH (2005 May/June), The Diagnosis and Management of Benign Hepatic Tumors; I: Journal of Clinical Gastroenterology; 39(5): 401-412
20. Wang JD, Chang TK, Chen HC, Jan SL, Huang FL, Chi CS, Lin CC (2007 August), Pediatric liver tumors: initial presentation, image finding and outcome; Pediatr Int.;49(4):491-6
21. Chen MH, Colan SD, Diller L, Force T (2011), Cardiovascular Disease: Cause of Morbidity and Mortality in Adult Survivors of Childhood Cancers; I: Circulation Research; 108: 619-628

14. Životopis

Zovem se Bernarda Bakmaz i rođena sam 3. kolovoza 1990. u Zadru, gdje sam živjela sve do početka studija te završila Osnovnu školu "Šime Budinića" i Opću gimnaziju "Jurja Barakovića". Nakon toga se u 2009-oj godini selim u Zagreb gdje sam upisala Medicinski fakultet.

Tokom studija sudjelovala sam u aktivnostima koje su organizacije Studentska kardiološka sekcija te Studentska pedijatrijska sekcija.

Veliki sam ljubitelj jezika, prvenstveno engleskog, te putovanja. Sastavni dio mog života je i glazba tako da bih htjela da te stvari ostanu komponenta i mog budućeg života.