

STANDARDY POSTĘPOWANIA DIAGNOSTYCZNEGO W ZAKRESIE WĄTROBIAKA ZARODKOWEGO (HEPATOBLASTOMA)

DIAGNOSTIC STANDARDS IN HEPATOBLASTOMA

Piotr Czauderna

Klinika Chirurgii i Urologii Dzieci i Młodzieży, Gdański Uniwersytet Medyczny

STRESZCZENIE

Standardy postępowania diagnostycznego w zakresie wątrobiaka zarodkowego przygotowano na podstawie wytycznych i we współpracy z międzynarodową grupą SIOPEL (*International Childhood Liver Tumors Strategy Group*), działającą od 1987 r. i zrzeszającą chirurgów dziecięcych, onkologów dziecięcych, patomorfologów oraz radiologów dziecięcych z całej Europy.

Słowa kluczowe: wątrobiak zarodkowy, dzieci, diagnostyka

ABSTRACT

Diagnostic standards for hepatoblastoma were prepared based on guidelines and in co-operation with International Childhood Liver Tumors Strategy Group (SIOPEL) originating from 1987 and involving pediatric surgeons, pediatric oncologists, patomorphologists and pediatric radiologists from European countries.

Key words: hepatoblastoma, children, diagnostics

WPROWADZENIE

Standardy postępowania diagnostycznego w zakresie wątrobiaka zarodkowego (*hepatoblastoma*) przygotowano na podstawie wytycznych i we współpracy z międzynarodową grupą SIOPEL (*International Childhood Liver Tumors Strategy Group*), działającą od 1987 r. i zrzeszającą chirurgów dziecięcych, onkologów dziecięcych, patomorfologów oraz radiologów dziecięcych z całej Europy. Przyjęto system wartościowania rekomendacji Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej.

REKOMENDACJE

U wszystkich pacjentów pediatrycznych poniżej 18. r.ż. z podejrzeniem występowania pierwotnego guza wątroby powinno się wykonać biopsję zmiany. W wyjątkowych przypadkach dotyczących jedynie pacjentów z typowymi, jednoznacznymi objawami klinicznymi (w wieku pomiędzy 6. m.ż. i 3. r.ż., z guzem litym wątroby, któremu towarzyszy podwyższony poziom AFP) można ewentualnie odstąpić od biopsji lub lepiej ją odroczyć, jeśli przemawiają za tym inne ważne powody kliniczne, np. ciężki stan dziecka. W takich przypadkach należy wykonać odpowiednie badania obrazowe oraz dokładne oznaczenie poziomu AFP w surowicy, aby zakwalifikować pacjenta do leczenia.

U starszych pacjentów (powyżej 6. r.ż.) można ewentualnie zastąpić biopsję pierwotną resekcją guza, jeśli jest on operacyjny w stosunkowo łatwy sposób, tzn. należy do kategorii PRETEXT I lub II oraz margines od środkowej żyły wątrobowej i/lub rozwidlenia żyły wrotnej wynosi co najmniej 1 cm.

BIOPSJA

Biopsja diagnostyczna jest zalecana u wszystkich pacjentów, niezależnie od ich wieku czy poziomu AFP w surowicy. Głównymi celami tego zabiegu są: potwierdzenie rozpoznania i określenie podtypu histologicznego guza, a także różnicowanie między wątrobiakiem zarodkowym (*hepatoblastoma*) a rakiem wątrobowokomórkowym (*hepatocarcinoma*), możliwość centralnej weryfikacji preparatów histologicznych oraz bankowanie tkanek nowotworowych w celu poprawy stanu wiedzy na temat patologii i biologii guzów wątroby.

Biopsja może być wykonana poprzez wycięcie klinowe z dostępu poprzez minilaparotomię lub przezskórnie jako oligobiopsja (techniką *tru cut* lub z użyciem innej igły oligobiopsyjnej) pod kontrolą ultrasonografii (USG). Należy pamiętać, że powinno się uzyskać przynajmniej 3-5 stożków tkankowych. Najczęściej używaną igłą jest igła typu *coaxial sheath* 18G. Alternatywnie można wykonać biopsję laparoskopową, która łączy obie powyższe techniki. Zewnętrzny płaszcz igły biopsyjnej powinien zostać wprowadzony przez jak najwęższe pasmo zdrowego mięszu wątroby, w celu zminimalizowania ryzyka rozsiewu komórek nowotworowych. Wyjątkowo ważne jest takie wprowadzenie igły, aby na swojej drodze nie przechodziła ona przez segment wątroby, który planuje się oszczędzić podczas późniejszego zabiegu resekcyjnego. Nie zaleca się wykonywania biopsji cienkoigłowej. Jedynym przeciwwskazaniem do przeprowadzenia zabiegu jest podtorebkowe pęknięcie guza.

OCENA ZAAWANSOWANIA CHOROBY PRZED LECZENIEM

W czasie wykonywania diagnostyki lub niezwłocznie po ustaleniu rozpoznania należy ocenić zaawansowanie choroby oraz zakwalifikować pacjenta do odpowiedniej grupy PRETEXT na podstawie badania MRI lub TK jamy brzusznej z kontrastem. Klasyfikacja PRETEXT odzwierciedla anatomiczną konfigurację zdrowego mięszu wątroby w stosunku do mięszu zajętego przez proces nowotworowy i wymagającego usunięcia w trakcie resekcji narządu.

PRETEXT

Liczba sekcji, które są wolne od guza (lub zajęte).

- **PRETEXT I** – rzadko występujące guzy, zwykle bardzo małe. Z definicji trzy sąsiednie sekcje muszą być wolne od choroby. W związku z powyższym są to guzy obejmujące tylko boczną część lewego płata wątroby lub tylko część tylną prawego płata.
- **PRETEXT II** – guzy dotyczące tylko prawego lub tylko lewego płata wątroby. Mogą obejmować jedną lub dwie sekcje. Jeśli guz zajmuje tylko lewą środkową lub prawą przednią sekcję wątroby, jest kwalifikowany również do tej grupy, gdyż aby go usunąć, należy wykonać lewostronną lub prawostronną hemihepatektomię.
- **PRETEXT III** – guzy obejmujące zarówno prawy, jak i lewy płat wątroby. To guzy znajdujące się w dwóch lub trzech sekcjach, z tylko jedną sekcją wolną od choroby.
- **PRETEXT IV** – to guzy wieloogniskowe lub guzy duże, inwazyjne obejmujące większość segmentów wątroby.
- **POSTEXT** – oznacza taką samą klasyfikację po chemioterapii wstępnej.

ZASIĘG GUZA – DOTYCZY SZERZENIA SIĘ GUZA POZA WĄTROBĘ (OZNACZENIA)

C – zajęcie płata ogoniastego.

E – wskazuje na szerzenie się guza poza wątrobę w inne miejsca niż uprzednio wymienione.

Spełnia jedno lub więcej z poniższych kryteriów:

1. Guz przekracza granice wątroby.
2. Guz jest otoczony przez zdrową tkankę o $>180^\circ$.
3. Są obecne wszczepy otrzewnowe (nie węzły chłonne), w tym przynajmniej jeden ≥ 10 mm lub dwa ≥ 5 mm.

F – wieloogniskowość – dwa lub więcej odrębnych guzów wątroby otoczonych zdrowym mięszem.

R – pęknięcie guza – wolny płyn w jamie brzusznej lub miednicy mniejszej oraz jedna lub więcej z wymienionych cech krwawienia:

1. Charakterystyczny obraz mięszu guza (wewnętrzna kompleksowość/obecność płynowych przegród).
2. Płyn o dużej gęstości w obrazie TK (>25 HU).
3. Charakterystyczne obrazowanie krwi lub produktów jej rozpadu w badaniu MRI.

4. Niejednorodny płyn z widocznymi fragmentami tkanek w USG.
5. Widoczne przerwanie torebki guza
LUB widoczne komórki guza w płynie wewnątrzotrzewnowym,
LUB potwierdzone w badaniu histopatologicznym pęknięcie zresekowanego uprzednio guza.

M – wskazuje obecność odległych przerzutów – jedna lub więcej z poniższych kryteriów spełnione:

1. Jeden niezwapniony guzek w płucach o średnicy większej lub równej 5 mm.
2. Dwa lub więcej niezwapnionych guzków w płucach, każdy o średnicy większej lub równej 3 mm.
3. Rozpoznana w materiale patomorfologicznym choroba przerzutowa.

N – przerzuty do węzłów chłonnych – spełniona jedna lub więcej z poniższych cech:

1. Węzeł chłonny o średnicy >1 cm.
2. Węzeł chłonny w okolicy wnęki wątroby >1,5 cm.
3. Węzeł chłonny o kształcie sferycznym z brakiem typowej wnęki tłuszczowej w badaniu USG/TK/MRI.

P – wskazuje zajęcie głównego pnia i/lub obydwu lewej i prawej gałęzi żyły wrotnej.

P(+) – spełnia jedno lub więcej następujących kryteriów:

1. Guz obejmuje obie żyły po podziale żyły wrotnej lub żyłę wrotną.
2. Guz otacza (w >50% lub o >180°) obie żyły po podziale żyły wrotnej lub żyłę wrotną.
3. W jednej lub więcej z obu żył po podziale żyły wrotnej lub w żyłę wrotnej znajduje się czop nowotworowy.

P(-) – nie spełnia powyższych kryteriów.

V – wskazuje zajęcie żyły głównej dolnej i/lub którejsz z trzech żył wątrobowych.

V(+) – spełnia jedno lub więcej następujących kryteriów:

1. Guz obejmuje wszystkie trzy główne żyły wątrobowe lub odcinek wewnątrzwątrobowy żyły głównej dolnej.
2. Guz otacza (w >50% lub o >180°) wszystkie trzy główne żyły wątrobowe lub odcinek wewnątrzwątrobowy żyły głównej dolnej.
3. W jednej lub więcej z głównych żył wątrobowych lub w odcinku wewnątrzwątrobowym żyły głównej dolnej znajduje się czop nowotworowy.

V(-) – nie spełnia powyższych kryteriów.

BADANIE DODATKOWE

U wszystkich pacjentów wykonać należy wyjściowo badanie TK klatki piersiowej o wysokiej rozdzielczości w poszukiwaniu ewentualnych przerzutów płucnych choroby podstawowej.

Przed rozpoczęciem chemioterapii należy przeprowadzić badanie fizykalne oraz wykonać następujące badania:

- morfologię krwi z rozmazem, poziomem płytek i układem krzepnięcia;
- transaminazy z bilirubiną całkowitą i związaną, LDH, GGTP i Falk;
- poziom elektrolitów (Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺);
- poziom białka i albumin;
- dokładny poziom alfa-fetoproteiny (AFP);
- poziom choriogonadotropiny (beta-hCG), która bywa podwyższona w niektórych postaciach *hepatoblastoma*;
- poziom kreatyniny i mocznika;
- oznaczyć filtrację kłębkową (GFR) oraz audiogram i echokardiogram serca dla przyszłego monitorowania toksyczności chemioterapii.

Alfa-fetoproteina (AFP)

U każdego pacjenta z guzem wątroby należy oznaczyć stężenie alfa-fetoproteiny (AFP), której zwiększone stężenie (najczęściej >10⁴ ng/ml) jest charakterystyczne dla *hepatoblastoma*. Podwyższony poziom AFP stwierdza się u 90%. Należy jednak pamiętać, że po urodzeniu poziom AFP jest fizjologicznie bardzo wysoki. Dlatego u dzieci poniżej 1. r.ż. różnicowanie fizjologicznie wysokiego poziomu AFP i związane z nowotworem złośliwym jest trudne. Pomocne może być kilkukrotne oznaczenie AFP w pewnym odstępie czasowym (np. dwukrotne w ciągu kilku dni). Samoistne obniżenie poziomu AFP (bez leczenia) przemawia przeciwko obecności guza. *Hepatoblastoma* z prawidłowym poziomem AFP występuje bardzo rzadko (ok. 2% pacjentów).

Badania histopatologiczne

Oprócz standardowych barwień H&E i typowych dla diagnostyki guzów wątroby oznaczeń immunohistochemicznych, należy pamiętać o konieczności wykonania badania immunohistochemicznego w kierunku INI1 w przypadkach prawidłowego lub niskiego poziomu AFP (<100 ng/ml) w surowicy krwi w celu wykluczenia guza typu rabdoidalnego.

Badania molekularne

Mutacje genu *APC* u pacjentów z wywiadem rodzinnym co do polipowatości jelita grubego.

PIŚMIENNICTWO

1. Towbin A.J., Meyers R.L., Woodley H. i wsp.: 2017 PRE-TEXT. Radiologic staging system for primary hepatic malignancies of childhood revises for the Paediatric Hepatic International Tumor Trial (PHITT). *Pediatr Radiol* 2018; 48 (4): 536-554.
2. Meyers R.L., Maibach R., Hiyama E. i wsp.: Risk-stratified staging in paediatric hepatoblastoma: a unified analysis from the Children's Hepatic tumors International Collaboration. *Lancet Oncol* 2017; 18 (1): 122-131.
3. Czauderna P., Haerberle B., Hiyama E. i wsp.: . The Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC). Novel global rare tumor database yields new prognostic factors in hepatoblastoma and becomes a research model. *Eur J Cancer* 2016; 52: 92-101.
4. Czauderna P., Garnier H.: Hepatoblastoma. Current understanding, recent advances, and controversies. *F1000Res*. 2018; 7: 53.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. PIOTR CZAUDERNA

Klinika Chirurgii i Urologii Dzieci i Młodzieży GUMed
ul. Dębinki 7, 80-210 Gdańsk
e-mail: czauderna.p@gmail.com