

Hepatoblastom v dospělosti – pacient s dlouholetou kontrolou nemoci multimodální léčbou

Jiří Tomášek¹, Vlastimil Válek², Zdeněk Kala³, Tomáš Andrašina², Štěpán Tuček¹, Jana Halámková¹, Jana Králová¹, Antonín Krpenský⁴, Marta Číhalová⁵, Jiří Prášek⁶, Ondřej Bílek¹, Robert Novák¹

¹Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno, LF MU

²Radiodiagnostická klinika, Fakultní nemocnice Brno, LF MU

³Chirurgická klinika, Fakultní nemocnice Brno, LF MU

⁴Patologicko-anatomický ústav FN u sv. Anny, Brno, LF MU

⁵Ústav patologie, FN Brno, LF MU

⁶Klinika nukleární medicíny, Fakultní nemocnice Brno, LF MU

Hepatoblastom je nejčastější primární nádor jater dětského věku, u dospělých jedinců jde o mimořádně vzácné onemocnění se špatnou prognózou. Hepatoblastom u dospělých je v literatuře popisován pouze formou kazuistických sdělení. Popisujeme případ 26letého muže s inoperabilním hepatoblastomem, který byl na našem pracovišti léčen chemoterapií, chemoembolizací a dalšími metodami intervenční radiologie 11 let.

Klíčová slova: hepatoblastom dospělých, chemoterapie, intervenční radiologie, chemoembolizace.

Hepatoblastoma in adult age – multimodal approach can lead to long term control – case presentation

Hepatoblastoma is the most common primary hepatic malignant tumor in children. Adult hepatoblastoma is rare and the prognosis is poor. There are only case reports available for this diagnosis. We report a rare case of 26-year old man suffering from unresectable hepatoblastoma successfully treated by chemotherapy, transcatheter arterial chemoembolization (TACE) and other interventional – radiological technique for 11 years.

Key words: adult hepatoblastoma, chemotherapy, interventional-radiology, TACE.

Onkologie 2011; 5(3): 184–186

Úvod

Hepatoblastom je nejčastější primární nádor jater dětského věku, s incidencí 1,5 na 1 milion dětí, s vrcholem incidence v prvních dvou letech života. U dospělých jedinců jde o raritní onemocnění se špatnou prognózou. Bylo publikováno pouze několik desítek případů hepatoblastomu v dospělosti, a to formou kazuistických sdělení (1, 2). Etiologie hepatoblastomu není známa. Většina případů v dětském věku je sporadických, ale byla popsána asociace s některými kongenitálními anomáliemi a syndromy (Beckwith-Wiedemannův syndrom, Gardnerův syndrom, familiární adenomatózní polypóza) (3).

Histologicky je obvykle zachycena směs nezralých epiteliálních a mezenchymálních komponent, může obsahovat i buňky neuroendokrinního charakteru (4). Pouze radikální chirurgické odstranění nádoru je spojeno s šancí na vyléčení. Hepatoblastomy jsou obvykle chemosenzitivní. Neoadjuvantní chemoterapie často vede k dosažení sekundární resekability původně chirurgicky neřešitelných nádorů. Po chemoterapii může také dojít k úplné regresi plicních metastáz a extrahepatálního postižení.

V současnosti jsou prakticky všechny děti s hepatoblastomem léčeny chemoterapií v kombinaci s operačním výkonem a díky moderním léčebným protokolům 75 % dětských pacientů přežije 5 let (3). Pokud není dosaženo neoadjuvantní chemoterapií resekability, je vždy nutné zvážit možnost transplantace jater. U dospělých nemocných jsou léčebné výsledky mnohem horší. Nádor je často inoperabilní, méně často je po chemoterapii dosaženo léčebné odpovědi a podle většiny publikací dochází i po kurativní resekci obvykle k relapsu onemocnění.

Popis případu

Doposud zdravý pacient ve věku 26 let byl odeslán praktickým lékařem v červenci 1999 k vyšetření pro elevaci enzymů jaterního souboru (GMT 15,9 µkat/l, ALT 2,63 µkat/l, AST 1,47 µkat/l, ALP 7,67 µkat/l, bilirubin 4,1 µmol/l) zjištěnou při preventivní prohlídce. Potíže neměl žádné, pouze po vypití i malého množství Fernetu nebo po masné stravě vznikaly po dvou hodinách tlakové bolesti v epigastriu s propagací pod pravý oblouk žeberní. V rodinné a osobní anamnéze se nevyskytly žádné pozoruhodnosti. Při

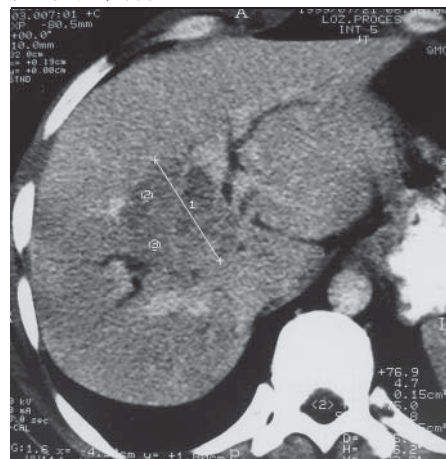
ultrazvukovém vyšetření byl zjištěn ložiskový hypoechogenní proces centrálně v pravém laloku. CT vyšetření potvrdilo v centru pravého laloku hypodenzní expanzivní ložisko velikosti 5–7 cm. Zvětšené uzliny v okolí prokázány nebyly. Ložisko bylo hodnoceno jako pravděpodobný primární jaterní tumor. Gastroskopie a kolonoskopie stejně jako rentgen hrudníku byly bez patologie. Normální byly hodnoty také nádorových markerů CEA, Ca 19–9, AFP a kromě elevace enzymů jaterního souboru nebyla zachycena patologie ani v ostatních základních biochemických parametrech, v krevním obraze ani v koagulaci. Při jaterní biopsii byl nádor popsán jako embryonálně epiteliální varianta hepatoblastomu s neuroendokrinní diferenciací.

Cílem léčby byla radikální resekce nádoru, jehož rozsah byl v úvodu hodnocen jako hraničně operabilní. V neoadjuvantní indikaci byla podána systémová kombinovaná chemoterapie s interfeonem v režimu PIAF (5, 6) (cisplatina 20 mg/m² den 1–4, fluorouracil 400 mg/m² den 1–4 a doxorubicin 40 mg/m² den 1, interferon alfa 5 MIU s.c. den 1–4) s opakováním každé 3 týdny. S dobrou tolerancí a bez významných

nežádoucích účinků byly podány celkem 4 cykly. Při kontrolním CT vyšetření nebyla zaznamenána žádná změna nádoru proti vstupnímu vyšetření. Od další systémové chemoterapie nebylo reálné očekávat větší léčebnou odpověď a pacient byl proto operován. Při chirurgické revizi byla patrna nádorová infiltrace celého pravého laloku s přesahem přes ligamentum falciforme hepatis doleva. Za játry mimo jaterní parenchym byla pohmatem patrná další nádorová infiltrace resekce nádoru byla proto kontraindikována. Po zhojení byl pacient v celkově dobrém stavu, objevila se pouze lehká periferní neuropatie po předchozím podání cisplatiny. Vzhledem k suspektnímu extrahepatálnímu postižení a rozsahu nádoru v játrech nebylo možné indikovat pacienta k transplantaci jater. Od další systémové chemoterapie bylo upuštěno, pro další léčbu byla volena chemoembolizace. K chemoembolizaci byla použita směs lipiodolu, 50 mg doxorubicinu a 20 mg mitoxantronu. Výkon byl proveden Seldingerovou technikou. Při první chemoembolizaci došlo ke kompletnímu vyplnění nádorového ložiska embolizačním materiálem, nebylo patrné žádné reziduální sycení tumoru. Výkon byl komplikován protrahovanými febriliemi, po přeléčení dvojkombinací antibiotik podle citlivosti z hemokultury se stav upravil. Kontrolní CT a magnetická rezonance prokázaly solitární embolizovaný tumor v játrech se zřetelnou regresí nádoru, dorzálně za játry bylo patrné cystické ložisko velikosti 5 cm, které nemělo v CT obraze jasný nádorový charakter. V levém laloku nebyla nádorová infiltrace prokázána. Vzhledem k regresi nádoru jsme do budoucna znovu zvažovali možnost resekce. Jako udržovací terapie byl podáván interferon alfa v nízké dávce 1 MIU s.c. denně. Po 3 měsících od provedené TACE byla zřetelná další regrese nádoru, na CT byla patrna atrofie pravého laloku. Při následné kontrole se objevilo na CT v oblasti tumoru drobné sycení, a proto byla indikována druhá selektivní chemoembolizace (leden 2001) opět s výborným efektem. Nově byla jako vedlejší nález zjištěna dilatace žlučovýchodů v hypertrofovaném 2. a 3. segmentu jater a také laboratorně byly známky cholestázy. Při endoskopické retrográdní cholangiopankreatografii (ERCP) byla zjištěna stenóza společného žlučového a jeho levostranné větve impresí tumorózní masy z pravého laloku. Stenóza byla vyřešena perkutánní transhepatální drenáží (PTD) s dilatací společného žlučového. Vzhledem k možné nádorové infiltraci žlučového byla provedena také brachyterapie oblasti stenózy společného žlučového ($3 \times 7,2$ Gy). V následujících 6 měsících byla 2x přeléčena

cholangioitida, jinak byl v mezidobí pacient doma a věnoval se práci ve skautském oddíle. K vážné komplikaci došlo v červnu 2001, kdy byl pacient akutně hospitalizován pro expektoraci žluči a pravostrannou pneumonii. Na CT byla prokázána biliobronchiální píštěl. Zvažováno bylo chirurgické řešení se společným výkonem na játrech, bránici a plicích. Pro velkou rizikovost bylo nakonec voleno konzervativní řešení. Znovu byla provedena PTD a dlouhodobě ponechán zevně-vnitřní drén. Stav pacienta se stabilizoval a byl propuštěn do domácí péče. Zevně vnitřní drén byl ponechán 12 měsíců do července 2002. V CT obraze nebyly známky vitálního tumoru, klinický stav pacienta byl výborný. Také v dalším roce (2003) se pacient cítil velmi dobře, pouze na podzim po dietní chybě (burčák) měl jednu ataku cholangioitidy, kterou se podařilo antibiotiky zvládnout. K progresi nemoci došlo v červenci 2004, kdy byla v epigastriu zjištěna lymfadenopatie. Byla indikována chirurgická revize k histologické verifikaci procesu, v odebraném materiálu ale nebyly žádné nádorové struktury zastiženy. V září 2004 se stav opět komplikoval biliobronchiální píštělí. Po PTD byl ponechán drén přechodně na zevní drenáž s cílem snížit přetlak v biliárním řečišti a stav se opět upravil. Laboratorně v té době byla hladina bilirubinu trvale kolem 40–50 μmol/l a nově sekundární trombocytopenie kolem 80*10⁹/l na podkladě hepatopatie. V listopadu 2004 byla provedena selektivní chemoembolizace jater směsí lipiodolu a mitomycinu C pro suspektní vícečetné

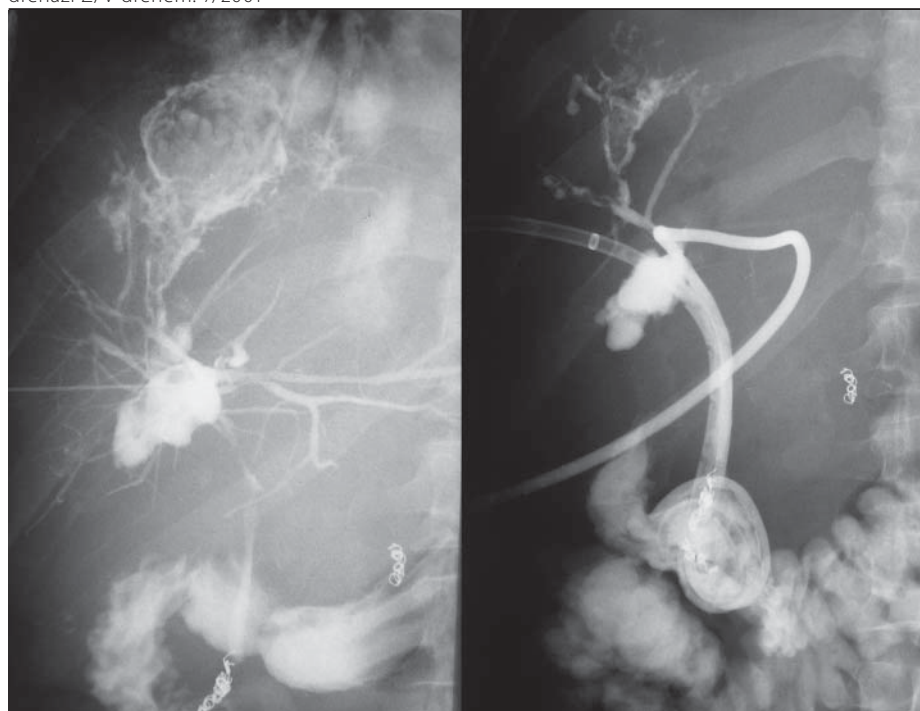
Obrázek 1. CT jater – po aplikaci kontrastní látky
patrná hypodenzní formace centrálně velikosti
5–7 cm. 11/1999



metastázy velikosti 15 mm. Zjištěné aneuryzma arteria gastroduodenalis bylo embolizováno kovovými spirálkami. V lednu 2005 byla embolizována zvětšená uzlina subhepatálně. Při kontrolním CT bylo opět konstatováno kompletní vyplnění všech nádorových ložisek embolizačním materiálem.

V září 2005 bylo v pravém laloku jater zachyceno ložisko 20 mm charakteru recidivy nádoru. Perkutánní biopsie byla tentokrát úspěšná, histologicky byl potvrzen hepatoblastom – anaplastická malobuněčná varianta. Další superselektivní TACE ložiska v játrech byla provedena v březnu 2006. Celý další rok byl pacient pouze sledován, byl bez větších potíží s výbornou kvalitou života. V květnu 2007 byla další recidiva v játrech ošet-

Obrázek 2. Perkutánní transhepatální cholangiografie, biliobronchiální píštěl řešená dlouhodobou drenáží Z/V drénem. 7/2001



řena radiofrekvenční ablací (RFA). V subhepatální oblasti byla v červnu 2007 zjištěna nová infiltrace a její biopsií byla potvrzena potřeby malobuněčná varianta hepatoblastomu s Ki 67 do 2%. Tato infiltrace byla zničena nekomplikovanou RFA v srpnu 2007. Zbytek roku 2007 dojížděl pacient pouze na ambulantní kontroly a byl bez významných potíží. K následující recidivě došlo v 5. jaterním segmentu v lednu 2008, ošetřena byla neselektivní TACE.

Jaterní funkce v té době byla stále až překvapivě normální. Další nově vzniklé metastázy v játrech byly ošetřeny RFA v srpnu 2008 a při komplexním přeshetření (CT, MR, UZ s aplikací kontrastní látky) v prosinci 2008 nebylo patrné opět žádné vitální nádorové ložisko. V březnu 2009 nemoc akcelerovala, v játrech bylo zachyceno 5 nových ložisek a progresi jednoho z původních. V té době se ale již pacient cítil unaven, došlo k úbytku na váze, stupňovaly se bolesti v zádech. Poslední TACE byla tentokrát s doxorubicinem navázaným na mikrosféry z biokompatibilního hydrogelu (DC-Bead). Vzhledem k neuroendokrinní diferenciaci byl doplněn octreoscan s nálezem diseminace v kalvě, na krku, v mediastinu, v játrech i v pánvi. PET/CT byl pozitivní ve stejných oblastech. Také hladina chromograninu A byla na trojnásobku normy. Další biopsie potvrdila již téměř výhradní neuroendokrinní diferenciaci s Ki do 5%. Následující léčba pak měla již symptomatický charakter. Čtyřměsíční aplikace depotního oktreotidu (Sandostatin LAR 20 mg) stav pacienta nijak neovlivnila. Pro recidivu biliopatie v září 2009 byla provedena PTD a drenáž pravé pleurální dutiny. V listopadu 2009 byl zevně vnitřní drén nahrazen biodegradabilním stentem. V této době byl již pacient malnutriční, bolesti v zádech byly zvládnuty opioidy, vzhledem k postižení skeletu byly podávány bisfosfonáty. Paliativní ozáření části Th a L páteře vedlo k výraznému ústupu bolestí. V lednu 2010 se stav pacienta zhoršil, postupně se rozvíjelo jaterní selhání s ascitem. Pacient exitoval v březnu 2010, tedy deset a půl roku po stanovení diagnózy.

Diskuze

Hepatoblastom v dospělosti je mimořádně vzácné onemocnění, v literatuře jsou popisovány pouze jednotlivé případy. Typické klinické příznaky v dětském věku se neliší od hepatocelulárního karcinomu a zahrnují zvětšování objemu břicha, hepatomegálii, bolesti břicha, meteorismus, nauzeu, zvracení, subfebrilie a ikterus (7).

Obvykle bývá vysoká elevace markeru AFP. V chemoterapii jsou u dětí používány režimy

na bázi cisplatiny a doxorubicinu, zařazován bývá i fluorouracil. My jsme v úvodu v roce 1999 použili režim PIAF, který měl v té době dobré výsledky ze studie II. fáze hepatocelulárního karcinomu (6). Kromě zmíněných cytostatik je do něj zařazen také interferon alfa. Interferon alfa je i v současnosti jednou z léčebných možností neuroendokrinních nádorů. Pokud by byla zachycena složka hepatocelulárního karcinomu, bylo by vhodné podání sorafenibu. Příznivé biologické chování hepatoblastomu našeho pacienta bylo dáno jeho neuroendokrinní diferenciací s nízkou proliferací a malým metastatickým potenciálem. Nádor byl opakovaně histologicky ověřen.

Dlouhodobá kontrola nemoci byla dosažena pravidelnými TACE a RFA. Prognóza byla zásadně ovlivněna zajištěním drenáže žlučových cest prováděním PTD. Metodami intervenční radiologie byla také zvládnuta opakovaně biliobronchiální píštěl. Opětovně byla monitorována jaterní funkce pacienta vyšetřením clearance indocyanové zeleně a stanovením hepatální extrakční frakce (HEF) při dynamické choleoscintigrafii (HIDA). Obě vyšetření potvrzovala dlouhodobě normální jaterní funkci v průběhu léčby. Pokles jaterní funkce byl zaznamenán až při závěrečné progresi nemoci.

Naprostou nezbytnou podmínkou úspěšné léčby byla úzká mezioborová spolupráce. Jednotlivé terapeutické kroky byly indikovány a plánovány onkologickou indikační komisí za přítomnosti klinického onkologa, intervenčního radiologa, chirurga a gastroenterologa.

V roce 2010 byla publikována kazuistika japonských autorů (1), kteří popisují případ úspěšné léčby 25leté pacientky s adultním hepatoblastomem, která byla léčena TACE, systémovou chemoterapií a nakonec resekci nádoru s přežitím 4 roky od diagnózy. Součástí sdělení je i přehled doposud publikovaných a dobře dokumentovaných kazuistik celkem 30 nemocných. Pouze 4 pacienti přežili 1 rok, a to i v případě resekce nádoru. Maximální přežití bylo 151 měsíců po resekci nádoru.

Závěr

Multimodální přístup je nezbytnou podmínkou úspěšné léčby všech primárních nádorů jater a platí to i o nádorech sekundárních, především pokud je cílem kurativní jaterní resekce (8, 9).

Každý takový pacient by měl být minimálně konzultován v onkologickém centru, kde je běžně prováděna jaterní chirurgie a kde jsou dostupné a rutinně prováděny metody intervenční radiologie.

Obrázek 3. Superselektivní chemoembolizace uzliny subhepatálně 1/2005



Literatura

1. Nakamura S, Sho M, Kanchiro H, et al. Adult hepatoblastoma successfully treated with multimodal treatment, Langenbecks Arch Surg. 2010 Published online Apr 11.
2. Remes-Troche JM, Montaño-Loza A, Meza-Junco J, García-Leiva J, Torre-Delgadillo A. Hepatoblastoma in adult age. A case report and literature review. Ann Hepatol. 2006; 5(3): 179–181.
3. Bajčiová V, Štěrba J. Vliv věku na etiopatogenezu, diagnostiku a léčbu nádorů jater u dětí a adolescentů – rozdíly od hepatologie dospělého věku. Edukační sborník XXXII. Brněnské onkologické dny, Masarykův onkologický ústav, Brno, 2008: 378–380 (dostupné na: http://www.links.cz/odbornici/abs-trakta/BOD2008_245.pdf).
4. Ruck P, Harms D, Kaiserling E. Neuroendocrine differentiation in hepatoblastoma. An immunohistochemical investigation. Am J Surg Pathol. 1999; 14(9): 847–855.
5. Leung TW, Patt YZ, Lau WY, Ho SK, et al. Complete pathological remission is possible with systemic combination chemotherapy for inoperable hepatocellular carcinoma. Clin Cancer Res. 1999; 5(7): 1676–1681.
6. Yeo W, Mok TS, Zee B, et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. J Natl Cancer Inst. 2005; 97(20): 1532–1538.
7. Kepák T, Štěrba J, Kadlecová V, Holcnerová P. Kdy pomýšlet na nádorové onemocnění u dětí? Pediatrie pro praxi 2005; 2: 76–80 (dostupné na: <http://www.pediatriepropraxi.cz/art-key/ped-200502-0006.php>).
8. Kiss I, Tomášek J, Vyzula R, Sedláčková Š. Chemoterapie a konzervativní terapie nemocných s maligními ložiskovými procesy jater. In: Válek V, Kala Z, Kiss I, et al. Maligní ložiskové procesy jater, diagnostika a léčba včetně minimálně invazivních metod, Grada 2008: 321–344.
9. Válek V, Kala Z, Kiss I, et al. Maligní ložiskové procesy jater, diagnostika a léčba včetně minimálně invazivních metod, Grada 2008: 416.

MUDr. Jiří Tomášek

Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7, Brno 656 53
tomasek@mou.cz