

# Hepatoblastom u třech sourozenců na podkladě familiární adenomatózní polypózy

Viera Bajčiová

Klinika dětské onkologie, Fakultní nemocnice Brno

Nejčastější primární nádor jater u dětí je hepatoblastom. Jednou z příčin vzniku může být genetická predispozice. Cca 14 % hepatoblastomů vyrůstá na podkladě familiární adenomatózní polypózy. Popisujeme kazuistiku rodiny s genetickou predispozicí – ze 4 dětí 3 byly pozitivně testovány na genetice s FAP, u všech 3 dětí se rozvinul hepatoblastom v útlém dětském věku. Prezentovaná rodina podporuje genetický skrínink dětí z FAP pozitivní rodiny ve věku 6 měsíců až 1 rok s následnou dispenzarizací.

**Klíčová slova:** genetické syndromy, hepatoblastom, familiární adenomatózní polypóza.

## Hepatoblastoma in three siblings associated with familial adenomatous polyposis

Hepatoblastoma is the most common primary tumour of the liver in children. Genetic predisposition may be one of the causative factors. Approximately 14 % of hepatoblastomas occur as a result of familial adenomatous polyposis. We describe a case report of a family with a genetic predisposition – three out of four children tested positive for FAP, and the three children developed hepatoblastoma at a very early age. The presented family supports genetic screening of children from a FAP-positive family at the age of 6 months to 1 year with subsequent surveillance.

**Key words:** genetic syndromes, hepatoblastoma, familial adenomatous polyposis.

## Úvod

Nádory jater jsou u dětí vzácné, tvoří cca 1–3 % ze všech zhoubných onemocnění pod 15 let věku. Přesto jsou 3. nejčastějším intraabdominálním nádorem u dětí. Typ nádoru jater je věkově specifický, jeho biologické chování je většinou maligní (66–75 %). Nejčastějším primárním maligním nádorem jater u dětí je hepatoblastom s vrcholem výskytu do 4 let věku (medián 19 měsíců). Po 5. roku věku je již vzácný. Příčiny vzniku hepatoblastomu většinou nejsou známy a výskyt je sporadický (1). Nicméně je známých několik rizikových faktorů, kongenitálních anomálií a genetických syndromů asociovaných se zvýšeným rizikem vzniku hepatoblastomu (2, 3).

Familiární adenomatózní polypóza (FAP) je genetický nádorový predispoziční syn-

drom asociovan s mnohočetnými adenomatózními střevními polypy a zvýšeným rizikem vzniku nádorů střeva u dospělých pacientů, především kolorektálního karcinomu. Průměrný věk, kdy se polypy objeví, je 16 let. Přibližně 25 % FAP případů u dětí je způsobeno de novo mutací s negativní rodinnou anamnézou. Nejčastějším nádorem dětského věku asociovaným s FAP je hepatoblastom (2–8).

## Kazuistika

Dívka ve věku 2,5 roku si začala stěžovat na bolesti břicha, které byly provázeny nevolností, zvracením a průjmy. Z celkových příznaků měla teploty kolem 38 °C. Po 3 dnech potíží byla vyšetřena pediatrem, který popisuje abdominální distenzi. V krevním

obrazu byla přítomna anémie, trombocytóza a neutrofilie. Proto byla zahájena léčba antibiotiky, ale dívka léky per os netolerovala, odmítala i tekutiny, proto byla přijata na spádové dětské oddělení k i. v. léčbě. Klinicky byla pacientka bledá, s výrazným zvětšením břicha, hmatnou nádorovou masou sahající až téměř do pravého třísla, s výraznější abdominální žilní kresbou. V klinickém obraze nebyly známky jaterní dysfunkce (neměla žloutenku, nebyly přítomny krvácivé projevy ani otoky či ascites). Iničiální rentgenový snímek hrudníku byl bez patologie, na ultrazvuku břicha byl potvrzen objemný nádor vyrůstající z jater velikosti 94 × 97 × 101 mm, vs. hepatoblastom.

Zajímavá byla její rodinná anamnéza – tatínek byl sledován na onkologii pro střev-



MUDr. Viera Bajčiová, CSc.  
Klinika dětské onkologie, Fakultní nemocnice Brno  
[Bajciov.Viera@fnbrno.cz](mailto:Bajciov.Viera@fnbrno.cz)

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(5):319–322

Článek přijat redakcí: 31. 8. 2023

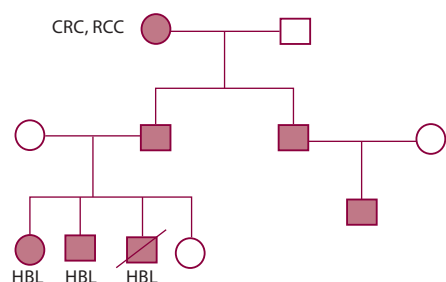
Článek přijat k publikaci: 24. 9. 2023

**Obr. 1.** Klinický obraz při přijetí (materiál KDO FN Brno)

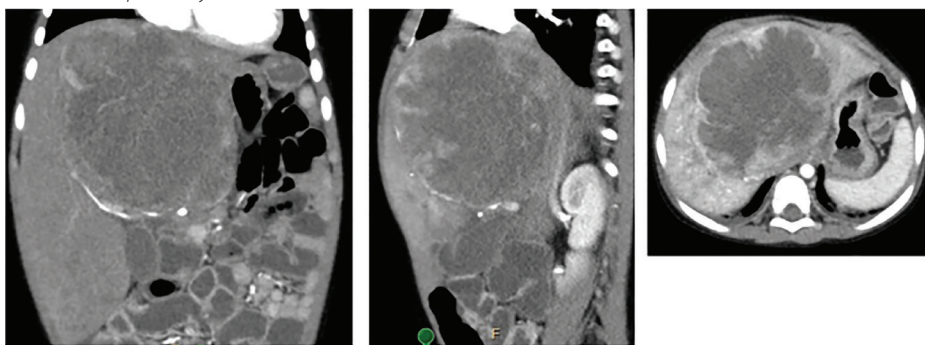


ní polypy a geneticky potvrzenou familiární adenomatózní polypózu (FAP). Stejnou diagnózu má i jeho bratr. Matka otce byla léčena pro kolorektální karcinom a karcinom ledviny rovněž při potvrzené FAP. Mladší bratr dívky byl léčen ve věku 18 měsíců v roce 2014 pro hepatoblastom standardního rizika při potvrzené FAP. Bratr žije v kompletní remisi. Následně se rodičům narodilo 3. dítě – gravidita byla bez problémů, ale dítě se narodilo mrtvé (strangulace pupeční šňůrou). Sekčně byl nalezen hepatoblastom a byla potvrzena FAP (Obr. 2).

**Obr. 2.** Genealogram rodiny s FAP (materiál KDO a OLG FN Brno)



**Obr. 3.** Vstupní CT vyšetření břicha (materiál KDO FN Brno)



Pacientka byla přeložena na Kliniku dětské onkologie, kde proběhlo komplexní vstupní vyšetření včetně biopsie tumoru. Vstupní hladina nádorového markeru – alfafetoproteinu byla nízká (18,1 kU/l), laktát dehydrogenáza (LDH) 13,5  $\mu$ kat/l. Zobrazovacími metodami byly vyloučeny vzdálené metastázy (Obr. 3). Biopsicky byl potvrzen epiteloidní malobuněčný nediferencovaný hepatoblastom, grade IV pravého laloku jater, PRETEXT II, P1, V0, F0, C1, R0, M0 AFP negativní, zařazen do skupiny vysokého rizika dle aktuálního léčebného protokolu PHITT (Paediatric Hepatic International Tumour Trial).

Vzhledem k vysokému riziku a rodinné anamnéze proběhlo molekulárně genetické vyšetření. Germinální celoexomové sekvenování (WES) potvrdilo mutaci v APC genu c.3183\_3187 a mutaci FGFR4. V nádorové tkáni byly nalezeny somatické mutace v genech BCOR1, TSC2, NOTCH1 a ERBB2 klasifiková-

ny jako pravděpodobně patogenní (třída IV) (Obr. 4 a 5). Imunohistochemicky byl nádor  $\beta$ -catenin silně pozitivní, INI1 pozitivní, vimentin pozitivní, AFP negativní. Byla prokázána vysoká mutační nálož v nádoru – 48 mutací/1 megabázi, ale nebyla prokázána mikrosatelitní instabilita. Vysokou mutační nálož, která je nezvyklá u dětských nádorů jater, si vysvětlujeme vysoce rizikovým a nepříznivým podtypem hepatoblastomu. Expres PD-L1 byla negativní. Transkriptom z nádorové tkáně prokázal signifikantní deregulaci genů kódujících tyrozin-kinázy a genů kódujících imunitní procesy.

Dívka zahájila neoadjuvantní chemoterapii dle PHITT protokolu rameno D pro vysoké riziko. Po 3 blocích neoadjuvance bylo dosaženo redukce objemu nádoru o cca 60%. Následně byla provedena operace – R1 resekce nádoru. Histologicky byla potvrzena

**Obr. 4.** Výsledek somatického celoexomového sekvenování (WES)

| Gene          | Variant (c.DNA/protein)              | F (%)    | Therapeutic plan                       | Variant classification* |
|---------------|--------------------------------------|----------|----------------------------------------|-------------------------|
| <b>BCORL1</b> | c.1153A>C/p.T385P                    | 23       | (Epigenetic treatment)                 | IVc                     |
| <b>BCOR</b>   | c.4459G>A/p.A1487T                   | 7        | Imatinib, epigenetic treatment         | IVa                     |
| <b>TSC2</b>   | c.586G>A/p.A196T                     | 14       | mTOR inhibitors                        | IVc                     |
| <b>ERBB2</b>  | c.1865C>A/p.A622E                    | 11       | RTK inhibitors                         | IVb                     |
| <b>SRC</b>    | c.294G>T/p.R98S<br>c.1501T>C/p.C501R | 11<br>13 | Bosutinib, dasatinib                   | IVa<br>IVa              |
| <b>NOTCH1</b> | c.7497G>A/p.S2499R                   | 17       | Gamma-secretase inhibitors, bortezomib | IVc                     |

F = frequency of the variant in the tumor sample

**Obr. 5.** Výsledek germinálního celoexomového sekvenování

| Gene         | Variant (c.DNA/protein)      | MAF (%) | Variant classification* |
|--------------|------------------------------|---------|-------------------------|
| <b>APC</b>   | c.3183_3187delACAAA/p.Q1062* | 0,0009  | Pathogenic (class 5)    |
| <b>FGFR4</b> | c.1162G>A/p.G388R            | 30      | VUS (class 3)           |

All variants listed are heterozygous.

MAF – minor allelic frequency – Non-Finnish European (gnomAD database)

Classification of variants:\*

pathogenic – pathogenic mutation (class 5)

likely pathogenic variant (VLP, class 4)

variant of uncertain significance (VUS, class 3)

likely benign variant (VLB, class 2)

benign – benign variant (class 1)

100% nekróza. Dále pacientka pokračovala v adjuvantní chemoterapii, kterou ukončila v srpnu 2019. Byla dosažena 1. kompletní remise, která trvá.

## Diskuze

Hepatoblastom je typický embryonální typ nádoru jater u dětí s vrcholem výskytu do 4 let věku. Histologicky rekapituluje vývojové etapy jater. Incidence se pohybuje mezi 1,2–1,5/1 milion. V České republice je meziroční incidence hepatoblastomu 1,4/1 milion (1, 2).

Etiologie hepatoblastomu často není známa a výskyt je sporadický. Mezi rizikové faktory vzniku hepatoblastomu patří nízká porodní hmotnost (pod 1 000 gramů) nebo vrozené vývojové chyby (hemihypertrofie). Není prokázán jednoznačný vliv faktorů zevního prostředí. Výrazně častější ve srovnání se zdravou populací je výskyt hepatoblastomu u genetických predispozičních syndromů (Beckwithův-Wiedemannův syndrom a familiální adenomatózní polypóza). Riziko hepatoblastomu je u FAP pozitivních dětí 750–7 500 násobně vyšší než u zdravé FAP negativní populace. Většina hepatoblastomů se vyskytne do 4 let věku (medián 18 měsíců). Získaná somatická mutace APC genu může být asociována se vznikem sporadického hepatoblastomu (2, 4, 9–11).

V současnosti při dynamickém rozvoji metod molekulární biologie a genetiky již lépe chápeme mechanismus tumorigeneze hepatoblastomu, ve které hraje klíčovou roli WNT/ $\beta$ -cateninová dráha. Tato dráha je jednou z predominantních buněčných drah modulujících embryonální vývoj a diferenciaci mnoha orgánů a systémů, je zapojena do procesů buněčné proliferace, apoptózy, invaze a migrace. U 85–90 % sporadických hepatoblastomů je prokázána somatická mutace  $\beta$ -catenin (CTNNB1), která vede k overexpresi cyklinu D1 (CCND1) (3, 11). U FAP je genetickou příčinou germinální mutace APC tumor supresorického genu lokalizovaného na chromozomu 5q21 (cca 85 %), který je negativním regulátorem WNT/ $\beta$ -cateninové signální dráhy. APC gen má 15 exonů a je považován za jednoho ze „strážců genomu“. Ztráta funkce APC genu vede ke hromadění onkoproteinu  $\beta$ -catenin s následnou nekontrolovanou buněčnou proliferací. Dědičnost FAP je autozomálně dominantní s vysokou penetrací (2–7, 11–13). U naší

pacientky bylo vzhledem k rodinné anamnéze a vysoce rizikovému podtypu hepatoblastomu provedeno celoxomové sekvenování, které potvrdilo hereditární predispozici a rovněž potvrdilo vícečetné pravděpodobně patogenní somatické mutace, které mohly mít podíl na vzniku vysoce maligního podtypu hepatoblastomu.

V literatuře byly popsány minimálně 2 případy rodin s FAP, u kterých byl diagnostikován hepatoblastom u sourozenců (14, 15).

Klasická FAP má klinické projevy kolické a extrakolické. Iniciálně jsou děti s FAP klinicky bezpříznakové stran zažívacího traktu. Střevní polypy se začínou tvořit v 2. dekádě života, obvykle po 10. roku života (průměrný věk je 16 let). S rostoucím počtem polypů se objevují i klinické příznaky – nespecifické bolesti břicha, průjem/obstipace, anémie, hleny v stolici nebo krvácení z konečníku. Při velkém počtu polypů mohou nastat problémy obstrukční (5, 12, 16).

K extrakolických projevům FAP patří desmoidy (nádory z myofibroblastů pojivové tkáně) lokalizované nejčastěji v oblasti přední břišní stěny. Mohou být lokálně agresivní a často lokálně recidivují. Dentální abnormality

v asociaci s FAP jsou většinou v podobě poruch dentice, patognomické jsou odontomy čelisti. U dětí mohou být prvním klinickým příznakem upozorňujícím na možnou FAP. Kongenitální hypertrofie retinálního pigmentového epitelu (CHRPE) nedělá klinické potíže, ale je pro FAP typická. Vyskytuje se bez ohledu na věk, tedy i u nejmladších dětí (4, 6, 12).

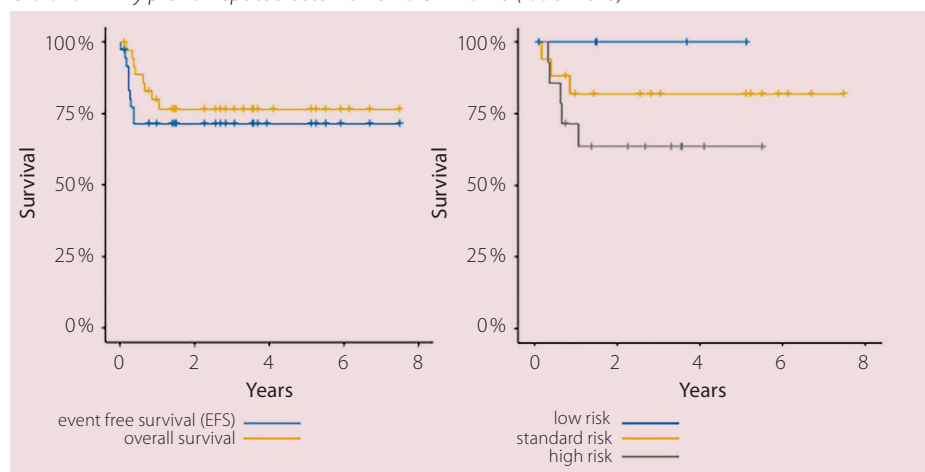
Celoživotní riziko vzniku nádorů zažívacího traktu u FAP (především kolorektálního karcinomu) je vysoké (Obr. 6) (4, 5, 7, 10, 12).

Asi 14 % pacientů s hepatoblastomem má geneticky potvrzenou FAP. Hepatoblastom jater u dětí může být iniciálně dlouho němý, nemá příznaky jaterní dysfunkce, protože vyrůstá v terénu zdravých jater. To je příčinou často lokálně pokročilých nádorů. Velikost a lokalizace nádorů výrazně ovlivňuje možnost radikální resekce, která je pro prognózu pacienta zásadní. Klinické příznaky FAP pozitivního hepatoblastomu se neliší od případů FAP negativních. Díky pokroku v diagnostice a novým léčebným možnostem – chemoterapii v rámci akademických klinických studií, biologické léčbě, imunoterapii a zlepšení chirurgických technik včetně transplantace jater

**Obr. 6.** Celoživotní riziko nádorů u FAP (4)

| Lokalizace                       | Typ nádoru                 | Celoživotní riziko |
|----------------------------------|----------------------------|--------------------|
| Játra                            | hepatoblastom              | 1,6 %              |
| Tlusté střevo, rektum            | kolorektální adenokarcinom | 98–100 %           |
| Tenké střevo – duodenum          | adenokarcinom              | 4–12 %             |
| Tenké střevo distálně od duodena | adenokarcinom              | vzácně             |
| Pankreas                         | adenokarcinom              | cca 1 %            |
| Štítná žláza                     | papilární karcinom         | 1–12 %             |
| CNS                              | meduloblastom              | < 1 %              |
| Žlučové cesty                    | adenokarcinom              | cca 1 %            |
| Žaludek                          | adenokarcinom              | < 1 %              |
| Břišní stěna                     | desmoidy                   | 10–30 %            |

**Obr. 7.** Křivky přežití hepatoblastomu na KDO FN Brno (1998–2023)



se dnes daří vyléčit více než 70 % pacientů. Prognóza FAP pozitivních hepatoblastomů není horší než u sporadických nádorů (2, 3, 11). V České republice je 5leté přežití hepatoblastomu 78,8 % (Obr. 7) (www.uzis.cz).

### Závěr

Na základě výsledků rozsáhlých studií lze potvrdit, že genetické alterace a epigenetické modifikace hrají důležitou roli ve vzniku a progresi hepatoblastomu. Tyto mechanismy jsou komplexní a kromě objasnění etiopatogeneze nádoru mohou představovat i možné prediktivní biomarkery ovlivňující prognózu. Rovněž se hledá jejich využití jako léčebných cílů v rámci personalizované léčby (2).

Otázka časně detekce nádoru je klíčová pro další strategii léčby a prognózu pacienta. V dětském věku ale není jednoznačná shoda stran genetického testování. Dětské onkologové většinou preferují na základě výše udaných

**Obr. 8.** Doporučené sledování u pacientů s FAP u dětí (4)

| Typ nádoru                    | Věk                              | Typ vyšetření                                       | Interval                                         |
|-------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Kolorektální karcinom         | 12 let                           | koloskopie a sigmoidoskopie                         | 2 roky<br>při přítomnosti polypů 1 rok           |
| Karcinom horního GITu         | 20 let (NCCN)<br>23–30 let (ACG) | ezofagogastroduodenoskopie                          | 6 měsíců – 4 roky (dle názvu)                    |
| Karcinom štítné žlázy         | 15–18 let                        | ultrazvuk štítné žlázy<br>FT3, TSH, thyreoglobulin  | 1 rok<br>1 rok                                   |
| Desmoidy                      | 18 let                           | ultrazvuk břicha<br>CT/MRI při pozitivním nálezů UZ | 1 rok<br>1–3 roky<br>po kolektomii 5–10 let      |
| Hepatoblastom                 | od narození<br>a potvrzení FAP   | monitor AFP<br>ultrazvuk břicha                     | 6 měsíců do věku 5 let<br>6 měsíců od věku 5 let |
| Adrenální nádory              |                                  | skrínink není doporučen                             |                                                  |
| Meduloblastom<br>a nádory CNS |                                  | skrínink není doporučen                             |                                                  |

informací genetický skrínink FAP u všech pacientů s hepatoblastomem (3, 8, 11, 12).

U dětí FAP pozitivní rodiny bylo v minulosti doporučeno genetické testování ve věku 12–14 let s ohledem na vznik střevních polypů. Dnes při znalosti rizika vzniku hepatoblastomu s mediánem věku kolem 18

měsíců preferujeme genetické testování již v útlém dětském věku (po dovršení 6. měsíce života). Při potvrzení mutace v APC genu je doporučena onkologická dispenzarizace a multioborové sledování. Iniciální koloskopie je doporučena ve věku 12–14 let (Obr. 8) (2–4, 8–12).

### LITERATURA

- Feng J, Polychronidis G, Heger U, et al. Incidence trends and survival prediction of hepatoblastoma in children: a population-based study. *Cancer Communications*. 2019;39:62. doi.org/10.1186/s40880-019-0411-7.
- Zhu LR, Zheng W, Gao Q, et al. Epigenetics and genetics of hepatoblastoma: linkage and treatment. *Front Genet*. 2022;Nov 30:13:107%091. doi: 10.3389/fgenet.2022.1070971.
- Nussbaumer G, Benesch M. Hepatoblastoma in molecularly defined, congenital diseases. *Am J Med Genet*. 2022;188(9):2527-2535
- Jasperson KW, Patel SG, Ahnen DJ. APC associated polyposis conditions. *Gene reviews*. 1998; Dec 18 (updated 2017 Feb 2). In: Adams MP, Ardinger HH, Pagon RA et al. *Gene reviews* [internet]. Seattle;1993-2020.
- Soyer T. Polypoid disease of colon in children. *Pediatr Surg Int*. 2020;Jan21: doi:10.1007/s00383-020-04621-3.
- Katabathina VS, Menias CO, Khanna L, et al. Hereditary gastrointestinal cancer syndromes: role of imaging in screening,

- diagnosis and management. *RadioGraphics*. 2019;39:1280-1301.
- Plevová P. Nové poznatky o geneticky podmíněných nádorech tlustého střeva a polypózách gastrointestinálního traktu. *Klin. Onkol*. 2019;32(Suppl 2):97-108.
- Orbach D, Brecht IB, Corradini N, et al. The role of cancer predisposition syndrome in children and adolescents with very rare tumours. *EJC Paed Oncol*. 2023;2:(7696).doi:10.1016/j.ejped.2023.100023.
- Aretz S, Koch A, Uhlhaas S, et al. Should children at risk for familial adenomatous polyposis be screened for hepatoblastoma and children with apparently sporadic hepatoblastoma be screened for APC germline mutations? *Ped Blood Cancer*. 2006;47(6):811-818.
- Achatz MS, Porter ChC, Brugieres L, et al. Cancer screening recommendations and clinical management of inherited gastrointestinal cancer syndromes in childhood. *Clin Cancer Res*. 2017;23(33):107-115.
- Trobaugh-Lotrartio AD, López-Terrada D, Li P, et al. He-

- patoblastoma in patients with molecularly proven familial adenomatous polyposis: clinical characteristics and rationale for surveillance screening. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(8):e27103.doi:10.1002/pbc.27103.
- Bajčiová V, et al. Dědičné nádorové syndromy v dětské onkologii. Kapitola Familiární adenomatózní polypóza. Praha: Current Media, s.r.o. 2020; p.10-184.
- Patel R, Hyer W. Practical management of polyposis syndromes. *Frontline Gastroenterol*. 2019;10:379-387.
- Gaspar EC, Kloor M, Bozukova M, et al: Hepatoblastoma in two siblings and familial adenomatous polyposis: causal nexus or coincidence? *Fam Cancer*. 2012;11(3):529-533.
- Sanders RP, Furman WL. Familial adenomatous polyposis in two brothers with hepatoblastoma: implications for diagnosis and screening. *Ped Blood Cancer*. 2006;47(6):851-854.
- Kidambi TD, Kohli DR, Samadder NJ, et al. Hereditary polyposis syndromes. *Curr Treat Options Gastro*. 2019;17(4): 650-665.