

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 familiární 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/ β -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 β -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/ β -cateninové signální dráhy. APC gen má 15 exonů a je považován za jednoho ze „strážců genomu“. Ztráta funkce APC genu vede ke hromadění onkoproteinu β -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)

