

Клинический случай: гепатобластома печени в нетипичном для гепатобластомы возрасте

Т.Б. Туякова, В.С. Рахметова, Г.А. Абай

НАО «Медицинский университет Астана», Астана, Казахстан
tolkynai.tuyakova@mail.ru

Аннотация

Гепатобластома является редкой злокачественной опухолью. В Республике Казахстан ежегодно выявляется 1 случай гепатобластомы на 1 млн детского населения до 15 лет, что соответствует 5–6 случаям в год. В 90% случаях опухоль выявляется в возрасте до 5 лет и имеет два возрастных пика заболеваемости: первый – при рождении или в 1-й месяц жизни, второй приходится на 16–18-й месяцы жизни. Случаи с участием пациентов старше 5 лет очень редки. В данной статье описан случай диагностирования гепатобластомы в нетипичном для этого типа злокачественного новообразования возрасте. Представлен обзор эпидемиологии, возможных факторов риска возникновения заболевания, клинических проявлений, диагностики и методов лечения гепатобластомы.

Ключевые слова: гепатобластома, злокачественная опухоль, новообразования печени, альфа-фетопротеин.

Для цитирования: Туякова Т.Б., Рахметова В.С., Абай Г.А. Клинический случай: гепатобластома печени в нетипичном для гепатобластомы возрасте. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 3: 73–76. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.00140

Clinical case: Hepatoblastoma of the liver in the age not typical for hepatoblastoma

T.B. Tuyakova, V.S. Rakhmetova, G.A. Abai

Astana Medical University, Astana, Kazakhstan
tolkynai.tuyakova@mail.ru

Abstract

Hepatoblastoma is a rare malignant tumor. One case of hepatoblastoma per 1 million of children under the age of 15 is diagnosed annually in the Republic of Kazakhstan (RK), which corresponds to 5–6 cases per year. In 90% of cases the tumor is diagnosed in children under the age of 5 and has two peaks of incidence: the first peak at birth or within the first month of life, and the second peak between the ages of 16 and 18 months. The cases involving patients older than 5 years are extremely rare. The paper reports the case of female patient, who was diagnosed with hepatoblastoma in the age not typical for malignant neoplasms of this type. The review of hepatoblastoma epidemiology, possible risk factors, clinical manifestations, diagnosis and treatment methods is provided in this issue.

Key words: hepatoblastoma, malignant tumor, liver lesion, alpha-fetoprotein.

For citation: Tuyakova T.B., Rakhmetova V.S., Abai G.A. Clinical case: Hepatoblastoma of the liver in the age not typical for hepatoblastoma. Clinical review for general practice. 2022; 3: 73–76. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.00140

Гепатобластома – злокачественная низкодифференцированная опухоль печени эмбрионального происхождения, развивающаяся из клеток предшественников гепатоцитов – гепатобластов. Гепатобластома составляет 72% от всех злокачественных новообразований печени у детей 0–14 лет, и 85,5% от всех злокачественных новообразований печени у детей 0–4 лет. У пациентов старше 5 лет случаи гепатобластомы очень редки. По оценкам, заболеваемость составляет 0,1 случая на 1 млн детей в возрастной группе от 5 до 9 лет, и иногда сообщается, что «слишком редко, чтобы ее можно было подсчитать» [1, 2]. По-видимому, наблюдается небольшое предпочтение мужчин, при этом в некоторых исследованиях указывается соотношение мужчин и женщин 1,5: 1 [3].

Эпидемиология и причины развития гепатобластомы мало изучены. Сообщалось об единичных случаях гепа-

тобластомы в связи с фетальным алкогольным синдромом [4], использованием оральных контрацептивов во время беременности [5] и трансплантацией материнской печени с иммуносупрессивной терапией [6].

Опухоль подразделяется на гепатобластома эпителиального типа и смешанного эпителиально-мезенхимального типа [7]. Эпителиальный тип состоит из фетальных и эмбриональных клеток, присутствующих по отдельности или в комбинации, при эпителиомезенхимальном смешанном типе наряду с эпителиальным компонентом присутствуют мезенхимальные элементы [8].

У детей гепатобластома не имеет специфических проявлений и часто возникает в виде бессимптомного образования в печени, но может проявляться неспецифическими симптомами, такими как боль в животе, тошнота или рвота, потеря массы тела. Характерными

лабораторными феноменами являются повышение уровня альфа-фетопroteина (АФП) в крови, анемия, лейкоцитоз, тромбоцитоз. Гепатобластома на визуализационном УЗ-исследовании определяется как гиперэхогенное твердое внутрпеченочное образование [9]. Другие стандартные исследования включают компьютерную томографию (КТ) с контрастированием, магнитно-резонансную томографию (МРТ) с контрастированием и сывороточный АФП. Однако окончательный диагноз «гепатобластома» верифицируется только на основании гистологического исследования первичной опухоли. Биопсия опухоли рекомендована всем пациентам с подозрением на злокачественное новообразование печени.

В последние годы во всем мире для лечения гепатобластомы рекомендуется сочетание хирургии и химиотерапии. Такое лечение может значительно улучшить отрицательный показатель края резекции опухоли и улучшить прогноз. Предоперационную химиотерапию следует проводить как можно раньше, после постановки диагноза. Иногда, если биопсия недоступна для клинически диагностированной гепатобластомы, которая быстро прогрессирует, сильно сдавливает другие органы и имеет высокий риск разрыва, мы также можем начать химиотерапию, чтобы уменьшить вред, причиняемый опухолью, и создать возможности для биопсии и хирургии. Но бывают случаи, когда после активной предоперационной химиотерапии первичная опухоль печени остается нерезектабельной и тогда рекомендуется проведение полной гепатэктомии с дальнейшей трансплантацией печени.

Показания к трансплантации печени:

- крупная, солитарная опухоль PRETEXT IV (поражающая все 4 сектора печени на момент постановки диагноза (инструментально подтвержденная);
- мультифокальная опухоль PRETEXT IV: даже в случае хорошего ответа на химиотерапию, который сопровождается понижением стадии опухоли (исчезновение опухолевого очага из одного сектора печени); рекомендуется провести полную гепатэктомию с последующей трансплантацией печени, с обеспечением резекции всех (оставшихся) очагов, включая микроскопические;
- унифокальные, размещенные в центре опухоли, инвольвирующие основные структуры ворот печени или главные печеночные вены, как может быть в некоторых случаях опухолей PRETEXT II или III V+/P+: велика вероятность того, что эти опухоли не станут резектабельными с возможностью проведения частичной гепатэктомии даже после положительного ответа на химиотерапию вследствие локализации опухоли. Первичное поражение воротной (P) или печеночных вен/полной вены (V) не является противопоказанием для последующей трансплантации печени. Даже поражение сосудов сохраняется после химиотерапии, его не следует рассматривать как абсолютное противопоказание для трансплантации, у этих пациентов ретропеченочный отдел полной вены и максимально возможный участок ворот-

ной вены должны быть удалены единым блоком с печенью.

Противопоказания:

- наличие жизнеспособных внепеченочных метастазов, не поддающихся хирургической резекции, является абсолютным противопоказанием к трансплантации печени;
- слабый ответ опухоли на предоперационную химиотерапию [10].

Клинический случай

Ранее здоровая 9-летняя девочка обратилась к своему лечащему врачу с жалобами на периодические боли в животе в течение нескольких месяцев. Также родители заметили увеличение живота и потерю массы тела на 2 кг за неделю. При физикальном осмотре живот визуально увеличен в объеме, при пальпации живота в правом подреберье пальпируется образование плотной консистенции, умеренно болезненное. По остальным отделам живот мягкий, не вздут, безболезненный, перитонеальных симптомов нет, селезенка не пальпируется. На передней брюшной стенке умеренно выраженная венозная сеть. Лечащий врач направил пациента на дальнейшее обследование.

Лабораторно-инструментальное исследование

Общий анализ крови: лейкоциты – $6,89 \times 10^9/\text{л}$, Нb – 107,0 г/л, эритроциты – $4,73 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоциты – $731,0 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты – 24,40%.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 4,61 ммоль/л, мочевины – 5,80 ммоль/л, креатинин – 40,0 мкмоль/л, общий альбумин – 41,70 г/л, общий белок – 79,60 г/л, аспартатаминотрансфераза – 50,0 ед/л, аланинаминотрансфераза – 73 ед/л, щелочная фосфатаза – 141,0 ед/л, лактатдегидрогеназа – 343,0 ед/л, С-реактивный белок – 12,50 мг/л.

Электролиты: натрий – 132,00 ммоль/л, калий – 4,10 ммоль/л, кальций – 1,23 ммоль/л.

Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время – 30 с, фибриноген – 3,78 г/л, протромбиновое время – 10 с, тромбиновое время – 20 с, МНО – 1,00, протромбиновое время по Квику – 75%.

Кровь на маркеры гепатитов: вирусный гепатит В – отрицательно, вирусный гепатит С – отрицательно.

Анализ крови на АФП: 810,10 Ме/мл.

Анализ крови на раково-эмбриональный антиген: 0,67 нг/мл.

УЗИ органов брюшной полости: гепатоспленомегалия (печень +4, селезенка +1). Объемное образование правой доли печени. Реактивные изменения поджелудочной железы.

Плановая КТ: размеры долей увеличены (правая – 148 мм, левая – 84 мм), контур ровный, четкий. Подвижность сохранена в полном объеме. Фрагменты внутрпеченочных желчных протоков не дилатированы. Эхоструктура паренхимы неоднородная за счет наличия в правой доле множественных объемных образований округлой формы с неровными, нечеткими контурами, без

капсулы, общим размером 135×140×106 мм, неоднородной структуры, за счет гиперэхогенных включений. Заключение: Эхокартина объемного образования печени (гепатобластома), нефромегалии. Диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы.

МРТ головного мозга: МР-изменений структур головного мозга не выявлено.

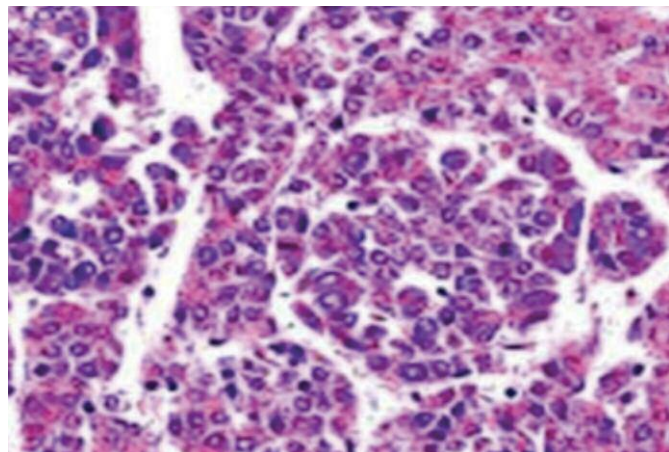
КТ органов грудной клетки: КТ-признаков патологии со стороны легких не выявлено.

Консультирована детским онкологом, выставлен предварительный диагноз: гепатобластома? Рекомендована госпитализация для проведения биопсии образования печени. Далее пациент была госпитализирована в стационар для проведения операции: лапароскопическая инцизионная биопсия объемного образования правой доли печени. Гистопатологическое исследование выявило наличие мезенхимальных и эпителиальных клеток (см. рисунок) в биоптате, был подтвержден диагноз смешанной гепатобластомы.

Микроскопическое исследование новообразования: сочетание мезенхимальных и эпителиальных элементов.

Microscopic examination of the tumor: the combination of epithelial and mesenchymal components.

(Adapted from Eleonora Gaspari, Mixed Hepatoblastoma in a Young Male Adult: A Case Report and Literature Review, Received 2010 Sep 6; Accepted 2010 Oct 27. Roma, Italy)



На основании диагностических исследований выставлен диагноз: гепатобластома PRETEXT III; фетальный эпителиальный вариант; состояние после биопсии образования; Т3N0M0; группа стандартного риска. Решено начать курс химиотерапии по протоколу лечения Гепатобластом Siopel III, группа стандартного риска. Лечение пациентов с гепатобластомой группы стандартного риска проводится по протоколу SIOPEL III SR

с использованием монотерапии цисплатином.

План лечения состоял из трех фаз:

1. Предоперационная химиотерапия.
2. Радикальная операция.
3. Послеоперационная химиотерапия.

На первой фазе пациентке проведена полихимиотерапия из 4 курсов химиотерапии. После химиотерапии уровень АФП в крови постепенно начал снижаться: анализ крови на АФП изначально – 810,10 Ме/мл, анализ крови на АФП после первой предоперационной химиотерапии – 377 Ме/мл, после второго курса – 158 Ме/мл, после третьего курса – данных нет, после четвертого курса – 24,7 Ме/мл, которая привела к регрессии новообразования и тем самым создала условия для его удаления. На втором этапе выполнена хирургическая резекция печени, далее на третьем этапе проведена полихимиотерапия из двух курсов. Пациент лечение перенесла удовлетворительно. После проведенного своевременного адекватного лечения врачи смогли достичь полной ремиссии. В динамике за последние 5 лет рецидива не установлено, самочувствие ребенка не страдает, растет и развивается соответственно возрасту.

Вывод

Таким образом, зарегистрированный случай является редким, учитывая очень низкую заболеваемость гепатобластомой за пределами младенческого возраста. Несмотря на целый ряд достижений в области медицины, в этиопатогенезе гепатобластомы остается много неясностей и сложных моментов. Наш случай показывает важность изучения характеристик и результатов пациентов старше 5 лет. Это позволит получить представление о биологии опухоли в этой редкой популяции и обосновать будущие схемы стратификации риска и новые терапевтические стратегии, адаптированные к риску. Также хочется отметить важность ранней диагностики, так как опухоль достаточно быстро увеличивается в размерах, соответственно, если пациента оставить без лечения, его постигнет летальный исход в результате кровотечения, печеночной недостаточности и/или отдаленных метастазов. Диагностика заболевания на ранней стадии с помощью УЗИ органов брюшной полости, КТ или МРТ и гистопатологии обеспечивает преимущество в выживании.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. https://www.inform.kz/ru/bolee-30-operaciy-po-udaleniyu-opuholi-iz-pecheni-detey-proveli-v-almaty-za-7-let_a3713740
2. Spector LG, Birch J. The epidemiology of hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012;
3. Weinberg AG, Finegold MJ. Primary hepatic tumors of childhood. *Hum Pathol* 1983;
4. Khan A, Bader JL, Hoy GR et al. Hepatoblastoma in child with fetal alcohol syndrome. *Lancet* 1979.
5. Otten J, Smets R, De Jager R et al. Hepatoblastoma in an infant after contraceptive intake during pregnancy. *N Engl J Med* 1977.
6. Roll C, Luboldt HJ, Winter A et al. Hepatoblastoma in a 2-year-old child of a liver-transplanted mother. *Lancet* 1997.
7. Thomas J, George CR, Thomas P. A Case Report on Neonatal Hepatoblastoma. *Journal of Pediatric Disorders and Neonatal Care*. 2018.
8. Pichardo-Bahena R, Méndez-Sánchez N. Images in hepatology. Hepatoblastoma. *Annals of Hepatology* 2005.
9. de Campo M, de Campo J. F. Ultrasound of primary hepatic tumours in childhood. *Pediatric Radiology* 1988.
10. http://www.rcrz.kz/docs/clinic_protocol/2016/2n2/Педиатрия/Гематология/1%20Гепатобластома%20у%20детей.pdf

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Туякова Толкынай Болаткызы – резидент-гастроэнтеролог 2-го года, НАО «МУА». E-mail: tolkynai.tuyakova@mail.ru
T.V. Tuyakova – Resident Gastroenterologist of the 2nd year, Astana Medical University. E-mail: tolkynai.tuyakova@mail.ru

Рахметова Венера Саметовна – д-р мед. наук, проф. кафедры внутренних болезней, НАО «МУА». ORCID: 0000-0001-5721-6409. Scopus ID: 57429153400

Venera S. Rakhmetova – D. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University. ORCID: 0000-0001-5721-6409. Scopus ID: 57429153400

Абай Гульдана Абаевна – врач-гастроэнтеролог, ассистент кафедры внутренних болезней, НАО «МУА»

Guldana A. Abai – Gastroenterologist, Assistant, Astana Medical University

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.10.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 13.10.2022