

# Gyermekekori májtumor Magyarországon: két rendhagyó klinikai eset

Kemény Viktória,<sup>1</sup> Méder Ünőke,<sup>1</sup> Babosa Mária,<sup>1</sup> Kontor Elemér,<sup>1</sup>  
Hajmássy Zsuzsa,<sup>1</sup> Schaff Zsuzsa<sup>2</sup>

Semmelweis Egyetem, <sup>1</sup>II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika,  
<sup>2</sup>II. sz. Patológiai Intézet, Budapest

Magyarországon a májdaganatok az elmúlt tíz év adatai alapján 0,5-2%-ban fordulnak elő a gyermekekori daganatok között. Szövetteni beosztás szerint az esetek több mint fele (57%) malignus, ezeknek az incidenciája a világirodalmi adatok szerint kb. 1,6/1 millió. Az alábbi közleményben két betegünk esetét ismertetjük. Az első esetben a tumor nagy kiterjedése, kezdetben inoperábilis volta ellenére kemoterápiás kezelés hatására reszekálhatóvá vált, jelenleg a gyermek tumormentes. A második, congenitalis májtumor esetét a szokatlan klinikai és ritka szövettani kép miatt tartjuk figyelemre méltónak. *Magyar Onkológia* 44:271–274, 2000

Hepatic tumors account for 0.5-2% of all childhood tumors in Hungary, based of the data last ten years. More than half of the cases were histologically malignant. The worldwide incidence of malignant hepatic tumors is 1.6/1 million. Here we present two patients with hepatoblastoma. In the first case the size of the initially inoperable tumor diminished following the chemotherapy and total surgical resection became possible. No sign of relapse occurred so far. The second case included a congenital hepatic tumor which was remarkable because of its unusual clinical presentation and histology. *Kemény V, Méder Ü, Babosa M, Kontor E, Hajmássy Zs, Schaff Zs. Childhood liver tumor in Hungary: two interesting clinical cases. Hungarian Oncology* 44:271–274, 2000



## Bevezetés

A hepatoblastoma leggyakrabban 0-3 éves kor között fordul elő, a diagnózis felállításának átlagos életkora 1 év (1, 4, 7). Incidenciáját tekintve fiúkban gyakoribb (1,7:1) (14). Társuló fejlődési rendellenességek között említik a hemihypertrophiát, a Meckel-diverticulumot, a rekesz- és köldöksérvet, a különböző húgyúti malformatiókat, a familiaris adenomatosus poliposist és a Beckwith-Wiedemann-szindrómát (4, 8).

A tumorszövetben előforduló genetikai eltérések között gyakori a 11p15.5 deléción és a 2, 20 triszómia (2, 3, 8).

Etiológiai tényezőként az anyai fogamzásgátló szerek és gonadotropin szedésének, alkoholabúsnak, valamint festék-, fém-, petróleumexpozíciónak szerepét feltételezik (9).

A klinikai képre leggyakrabban az unifocalis megjelenés jellemző, az esetek többségében a jobb lebenyt érinti. Négyféle szövettani típusa ismert: epithelialis (foetalis vagy embryonalis), macrotrabecularis, anaplasticus és kevert (epithelialis és mesenchymalis).

Metasztázis elsősorban a tüdőben, a porta hepaticában és a csontokban észlelhető.

A betegség prognózisát befolyásolja a szövettan (embryonalis és differenciálatlan sejtek ará-

Közlésre érkezett: 2000. szeptember 1.  
Elfogadva: 2000. november 10.

Levelezési cím: Dr. Kemény Viktória,  
Semmelweis Egyetem II. sz. Gyermekgyógyászati Klinika,  
1094. Budapest, Tűzoltó u. 7-9. Telefon: 215-1380

Rövidítések jegyzéke:

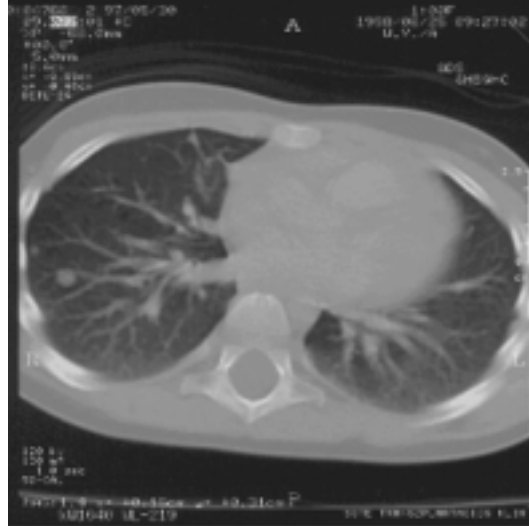
AFP:  $\alpha$ -foetoprotein, AP: alkalikus foszfatáz,  
 $\beta$ -hCG: human chorion gonadotropin, CT: computer  
tomograph, GGT: g-Glutamiltranszpeptidáz,  
GPT: glutamát-piruvát-transzamináz,  
MR: mágneses rezonancia

nya, a ploeditás, a mitózisarány), a tumor eltávolíthatósága, illetve a metasztázisok jelenléte.

A prezentációs tünet leggyakrabban tünetmentes hasi terime, jelentkezhet azonban hasi fájdalommal, hányással, súlyvesztéssel, icterussal kísért formában is. A ritkán előforduló,  $\beta$ -hCG-t szekretáló tumorok esetén pubertas praecox figyelhető meg.

1. ábra.

1. eset. Jobb oldalon a 6. szegmentumban perifériásan látható egy kb. 10–12 mm átmérőjű, éles szélű kerek árnyék, ill. mellette egy kb. 4–5 mm nagyságú hasonló morfológiai képlet.



2. ábra.

1. eset. A tumor a 4., 5., 7., 8. májszegmentumot érinti, a két lebeny határán helyezkedik el. Infiltrálja a hasfalat, a véna cava inferiort dislocalja, comprimálja és valószínűleg infiltrálja is. A tumor caudalisan kilóg a májparenchymából, a vastagbéllel szoros összeköttetést mutat.



3. ábra.

1. eset. A korábban kimutatott intrahepaticus térfoglaló folyamatot kifejezett regresszió jellemzi. Jelenleg döntően a 4. szegmentum caudalis felében helyezkedik el, 2,5x3,6x4 cm, ráterjed az 5. és 3. szegmentum szomszédos területeire.



A laboratóriumi eltérések közül anaemia, thrombocytosis, GPT-, GGT-, AP-, bilirubin-emelkedés fordul elő. Magas AFP-érték 80-90%-ban detektálható, mely a betegség lefolyásának monitorizálására is felhasználható (13).

A képkalkotó eljárások közül az ultrahang, CT és MR alkalmas a tumor, illetve metasztázisainak megítélésére.

A hepatoblastoma stádiumbeosztása és kezelése a SIOP (Société Internationale D'Oncologie Pédiatrique) májtumor protokollja alapján történik.

Stádiumbeosztástól függően a sebészeti eltávolítást vagy biopsziát kemoterápia követi. Nem teljesen eltávolítható tumor esetén second look műtét végzendő. Az alkalmazott citosztatikus blokkok (PLADO) Cisplatint (80 mg/m<sup>2</sup>, 10 kg alatt 2,7 mg/ttkg) és Doxorubicint (60 mg/m<sup>2</sup>, 10 kg alatt 2 mg/ttkg) tartalmaznak (5, 10). A posztoperatív kemoterápiás blokkok száma, illetve az esetleges irradiáció a reziduális tumorszövet, illetve metasztázisok jelenlététől függ. A kezelés ellenére fennálló inoperabilitás esetén a májtranszplantáció is szóbajön (6).

A nemzetközi statisztikák szerint a gyermekkori májtumorkok 3 éves túlélése operabilitás esetén 90%, inoperabilis tumoroknál 65%, míg metasztázis jelenlétében 10–20%.

Az alábbi közleményben bemutatott két eset a hepatoblastoma – még előrehaladott stádiumában is megfigyelt – jó gyógyulási képességére hívja fel a figyelmet. Az első eset a tumor nagy kiterjedése és a multiplex metasztázisok miatt tűnt incurabilisnak. A második eset congenitalis megjelenésű, s a rendhagyó klinikai kép miatt érdemel figyelmet.

**Esetismertetések**

1. eset

Harmadik, gondozott terhességéből született, a 40. gestációs héten, 4300 g születési súllyal. Anamnézisében elhúzódó újszülöttkori sárgaság, pectus excavatum és csípőficam szerepel.

17 hónapos korában észlelték a gyermek jobb bordaív alatti teriméjét. Az elvégzett CT-vizsgálat májtumor jelenlétét mutatta ki, pulmonalis metasztázisokra gyanús tüdőelváltozásokkal. Angio-CT vizsgálatot végeztek az operabilitás megítélésére, mely alapján a hasfallal, bélkacsokkal, vena portaával, vena cava inferiorral szoros kapcsolatban álló, igen kiterjedt és erőteljes artériás vérellátással rendelkező tumort inoperabilisnak minősítették (1, 2. ábra).

Az aspirációs biopsziás anyagban kevés töredezett szövetrészletekben nekrotikus masszába ágyazott tumorsejteket detektáltunk. Ezen polimorf, hámszerű sejtekben AFP-t lokalizáltunk immunhisztokémiai módszerrel. Az aspirációs biopsziát követően PLADO kemoterápiás kezelést kezdtünk, három hetes időközökkel. 4 kezelést kaptunk, mely után a hasi tumor nagyfokú regressziót mutatott (3. ábra). A kontroll mellkas-CT-vizsgálat során a pulmonális metasztázisok nem voltak kimutathatók.

A tumor totális műtéti eltávolítása megtörtént, posztoperatív kemoterápiás kezelést kezdünk. További 5 PLADO blokkot kapott. 6 hónappal később a hasi CT-vizsgálat alkalmával májreszekció utáni állapotot írtak le következményes hegyszóvettel, emellett a májban kis residualis elváltozást is valószínűsítettek. Tervezett utolsó (8.) blokkját a szülő kérésére nem kapta meg.

A kemoterápiás kezelés befejezése óta háromhavonta kontroll képalkotó vizsgálatokat végzünk, a májban kóros eltérés, lokális recidívára utaló jel nem ábrázolódik, a tüdőparenchymában, mediastinumban kóros eltérés nem vizualizálható.

## 2. eset

Első, gondozott terhességből született a 40. gestációs héten, 3900 g súllyal. 3 napos korában lázas lett, fizikális vizsgálattal a has bal oldalán kóros terimét tapintottak. Lépruptúra gyanújával, hasi ultrahangvizsgálat céljából küldték klinikánkra felvételre. Az elvégzett vizsgálattal a máj bal lebenyében 3x3x4 cm nagyságú, inhomogén szerkezetű, helyenként fokozott echogenitású, bő vérellátású, jelentős bal-jobb shuntot okozó képletet mutattak ki. A hasi CT-vizsgálat mesenchymalis hamartoma gyanúját vetette fel (4. ábra). A fenyegető keringési elégtelenség, haemostasiszavar miatt a 6. életnapon műtetre került sor. A műtét során nyert minta szövettani vizsgálata összetett szöveti szerkezetű tumort véleményezett, melyben hepatoblastomának, haemangiomának és hamartomatosus kötőszöveti elváltozásoknak megfelelő sejtcsoportokat is leírtak. A posztoperatív szakban készült CT-felvétel többgócú residuumot igazolt. Ezt követően kemoterápiás kezelést kezdünk. 6 PLADO kemoterápiás blokk után second look műtét történt. A reszekált szövetben daganatszövet nem volt igazolható. A műtétet követően további egy kezelést kapott.

## Megbeszélés

Az Országos Gyermek Tumorregiszter alapján Magyarországon az elmúlt 10 évben a májtumor incidenciája 1,81/1 millió, a fiú/lány arány 1,2/1. Az esetek 83%-a hepatoblastoma. Congenitalis megjelenés a fenti időszakban mindössze 2 esetben fordult elő.

A bemutatott két esetben a májdaganat az előrehaladott klinikai stádium ellenére is eredményesen kezelhető volt. Az első esetben az édesanya vette észre gyermeke jelentős méretű, elődomborodó hasát. A tumor ekkor már inoperábilis volt, és számos pulmonális metasztázist adott, nyilvánvalóan sokkal rosszabb prognózist sejtetve (4). A második esetben az újszülött gyermek 3 napos korában elsőként fizikális vizsgálattal észlelt tumor mellett távoli metasztázisok nem voltak.

Mindkét gyermeknél a diagnózis felállításakor igen magas AFP-értéket mértünk (5. ábra), a GPT-, GGT-értékek csak újszülött betegünk esetében voltak emelkedettek (13).

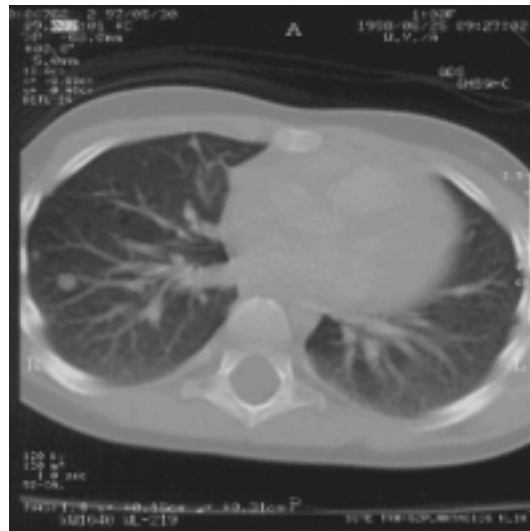
Az első esetben az inoperabilitásra, a második esetben a residualis tumorra való tekintettel felme-

rülhetett a radioterápia lehetősége, azonban a gyermekek életkora miatt ezt nem alkalmazhattuk (5).

Érdekességet jelentett az újszülött májának szövettani képe. A radiológusok a műtét előtt elvégzett képalkotó eljárások alapján mesenchymalis hamartomát valószínűsítettek, de már ekkor felmerült a tumor jó vérellátottsága és a műtét alatt észlelt nagyfokú vérzékenység alapján a haemangiomasus szöveti szerkezet lehetősége is. Az elvégzett szövettani vizsgálat kevert szöveti képet mutatott, hepatoblastomának, haemangiomának és hamartomatosus kötőszöveti elemeknek megfelelő sejtekkel. A congenitalis tumorra vonatkozó hasonló hivatkozást az irodalom is említi (11, 12).

Az első betegünk a protokollnak megfelelően 4 preoperatív kezelést kapott. A második esetben a klinikai kép alapján azonnali műtéti beavatkozás történt.

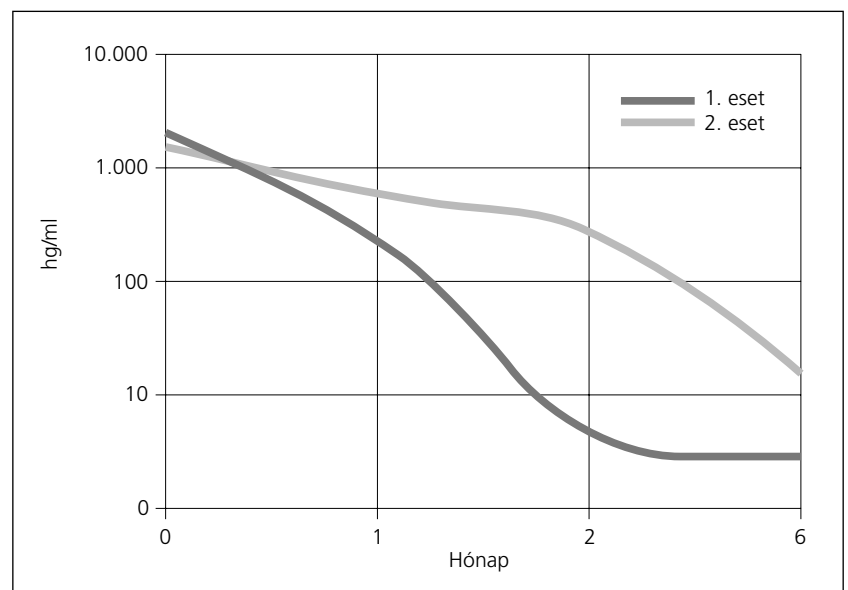
A fent bemutatott két eset tehát alátámasztja a hepatoblastoma nagyfokú kemoszenzitivitását és felhívja a figyelmet a korai diagnózis fontosságára.



4. ábra.

2. eset. A máj 2-3. szegmentumában kimutatható egy kb. 3,5x4,5x6 cm nagyságú körülírt szolid képlet, mely a májfelszínből elődomborodik és a léppel összefügg.

5. ábra. AFP-értékek változása a kezelés során (normálérték újszülöttkorban 7-32 ng/ml, gyermekkorban 1,8-9 ng/ml)



## Irodalom

1. Alagille D, Odievre M. Liver and biliary tract disease in children. New York: John Wiley and Sons, 1979:p311.
2. Albrecht S, von Schweinitz D, Waha A, et al. Loss of maternal alleles on chromosome arm 11p in hepatoblastoma. *Cancer Res* 54:5041-5044, 1994
3. Fletcher JA, Kozakewich HP, Pavelka K, et al. Consistent cytogenetic aberrations in hepatoblastoma: a common pathway of genetic alterations in embryonal liver and skeletal muscle malignancies? *Genes Chromosomes Cancer* 3:37-43, 1991
4. Greenberg M, Filler RM. Hepatic tumors, Principles and Practice of Pediatric Oncology, Third edition, Edited by: Philip A. Pizzo and David G. Poplack, Lippincott-Raven, Philadelphia, New York. 1997:pp717-729.
5. Habrand JL, Prichard J. Role of radiotherapy in hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma in children and adolescents: results of survey conducted by the SIOP Liver Tumor Study Group. *Med Pediatr Oncol* 19:208, 1991
6. Koneru B, Flye MW, Busuttill RW, et al. Liver transplantation for hepatoblastoma. *Ann Surg* 213:118-121, 1991
7. Mahour GH, Wogu GU, Siegel SE, et al. Improved survival in infants and children with primary malignant liver tumors. *Am J Surg* 146:236-240, 1983
8. Mannens M, Hoovers JM, Redeker E, et al. Parental imprinting of human chromosome region 11p15.3-pter involved in the Beckwith-Wiedemann syndrome and various human neoplasia. *Eur J Hum Genet* 2:3-23, 1994
9. Melamed I, Bujanover Y, Hammer J, Spirer Z. Hepatoblastoma in an infant born to a mother after hormonal treatment for sterility. *N Engl J Med* 307:820, 1982
10. Perilongo G, Plasches J, Brown J. Response of hepatoblastoma to pre-operative chemotherapy with cisplatin and doxorubicin plado in the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) liver Tumor Study. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 14:1417, 1995
11. Weinberg AG, Finegold MJ. Primary hepatic tumors in childhood. In: Pathology of Neoplasia in Children and Adolescents, ed.: Finegold MJ, Philadelphia: WB Saunders, 1986, p333
12. Wells HG. Occurrence and significance of congenital malignant neoplasms. *Arch Pathol* 30:535-601, 1940
13. Yachnin S. The clinical significance of human alpha-fetoprotein. *Ann Clin Lab Sci* 8:84-90, 1978
14. Young JL, Jr, Miller RW. Incidence of malignant tumors in US children. *J Pediatr* 86:254-258, 1975