

## КЛИНИЧКЕ ОДЛИКЕ И ПРЕЖИВЉАВАЊЕ ДЕЦЕ С ХЕПАТОБЛАСТОМОМ – ИСКУСТВА ЈЕДНОГ ЦЕНТРА

Нада КРСТОВСКИ, Драгана ЈАНИЋ, Лидија ДОКМАНОВИЋ,  
Жељко СМОЉАНИЋ, Драган ВУКАНИЋ

Универзитетска дечја клиника, Београд

### КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Хепатобластом је најчешћи малигни тумор јетре у дечјем узрасту и чини 1% свих малигнитета код деце. Преживљавање се у значајној мери побољшало увођењем интензивних полихемиотерапијских режима уз потпуну хируршку ресекцију тумора. Дугогодишње преживљавање је данас 75-95%.

**Циљ рада** Циљ рада је био да се прикажу клиничке одлике и резултати лечења деце оболеле од хепатобластома.

**Метод рада** Ретроспективно истраживање је обухватило 11 деце лечене од хепатобластома на Хематолошком одељењу Универзитетске дечје клинике у Београду од 1. јануара 1995. до 1. децембра 2006. године. Анализирани су врста примењене терапије, хируршки приступ и преживљавање болесника према Каплан-Мајеровој статистичкој анализи.

**Резултати** Болесници (десет дечака и једна девојчица) били су узраста од шест месеци до 13 година (просечно 32 месеца, медијана 12 месеци, мод једна година). Болест се анамнестички најчешће испољавала увећањем трбуха. Налази рутинских лабораторијских испитивања све деце су открили повишен ниво алфа-фетопротеина од 147 до 44880 ng/ml (просечне вредности 8667 ng/ml). Број тромбоцита је био повишен ( $450-909 \times 10^9/l$ ) код десет болесника (91%). Метастазе на плућима су на почетку дијагностиковане код три детета (27%). Патохистолошка дијагноза болести је код шест болесника постављена на основу налаза отворене биопсије. Код четири болесника дијагноза је постављена после потпуне ресекције тумора (код по два детета након хемиотерапије пре операције, односно иницијално без претходне хемиотерапије). Патохистолошки, хепатобластом је потврђен код десет болесника, и то код седам болесника епителне морфологије, а код три мешаног епително-мезенхимног типа. Без знакова болести у ремисији је било шест болесника, који су у просеку надгледани 58 месеци. Један болесник је прекинуо лечење. Четири болесника су преминула: три због напретка болести, а један због септичне компликације после првог циклуса хемиотерапије.

**Закључак** Комбинована хемиотерапија пре операције и потпуна екстирпација тумора са следственом постоперационом хемиотерапијом пружају могућност коначног излечења у високом проценту.

**Кључне речи:** хепатобластом; деца; преживљавање

### УВОД

Хепатобластом је најчешћи малигни тумор јетре у дечјем узрасту и чини 1% свих малигнитета код деце. Преживљавање се у значајној мери побољшало увођењем интензивних полихемиотерапијских режима уз потпуну хируршку ресекцију тумора или трансплантацију јетре. Дугогодишње преживљавање данас је 75-95% [1-4].

### ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се прикажу клиничке одлике и резултати лечења деце оболеле од хепатобластома.

### МЕТОД РАДА

Истраживање је обухватило 11 болесника лечених од хепатобластома на Хематолошком одељењу Универзитетске дечје клинике у Београду од 1. јануара 1995. до 1. децембра 2006. године. Ретроспективном анализом су из доступних историја болести прикупљени основни клинички подаци о болесницима (узраст и пол) и утврђени основни хематолошки и био-

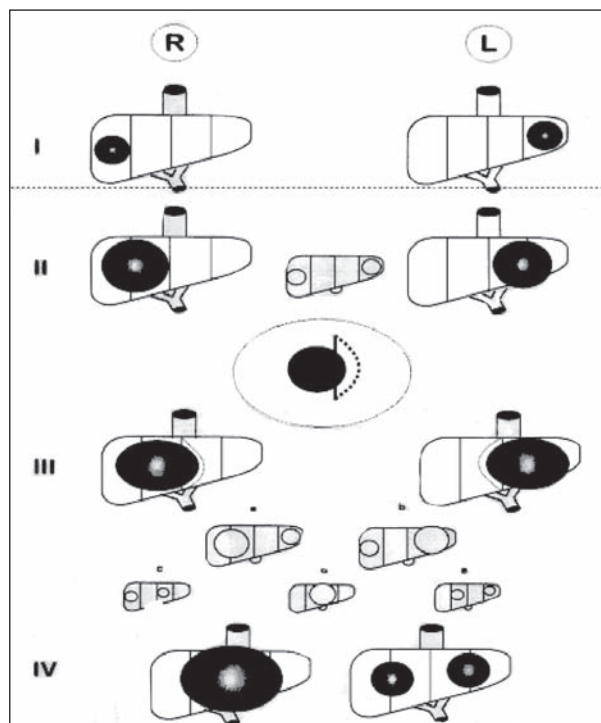
хемијски параметри, показатељи тумора (алфа-фетопротеин – *AFP*, бета-хорионски гонадотропин – *HCG*, неурон-специфична енолаза – *NSE*, феритин), концентрације ванилманделичне киселине (*VMA*) и хомованилинске киселине (*HVA*) у урину, а на основу радиолошких испитивања, налаза ултразвука и компјутеризоване томографије (*CT*) утврђена је захваћеност органа и органских система патолошким процесом (Табела 1).

Клинички стадијум болести је одређен као преоперациони и постоперациони стадијум. Преоперациони стадијум болести (енгл. *pretreatment extent of disease* – *PRETEXT*) је дефинисан на основу препорука *SIOPEL (International Society of Pediatric Oncology Liver Tumour Studies)* из 1990. године (Слика 1) [1, 5]. Овај систем класификације заснива се на подели јетре у осам сегмената према гранању портне вене. Тумор се класификује у једну од четири категорије на основу броја захваћених сегмената по Куаноовој (*Couinaud*) номенклатури (Слика 2). Екстрахепатични раст тумора обележава се словима *V* (тумор ураста у хепатичну, односно доњу шупљу вену), *P* (тумор захвата портну вену), *E* (екстрахепатични раст тумора) и *M* (присуство удаљених метастаза), што су тзв. *VPEM* параметри [6]. Постоперациони стадијум болести је дефинисан на основу препорука америчких удружења за пе-

ТАБЕЛА 1. Одлике деце оболеле од хепатобластома.  
TABLE 1. Characteristic of children with hepatoblastoma.

Болесник Patient	Узраст (месеци) Age (months)	AFP (ng/ml)	Метастазе у плућима Lung metastasis	PRETEXT	Доња шупља вена Vena cava inferior	Преоперациона терапија Preoperative therapy	Биопсија тумора Tumour biopsy	Хистолошки налаз Histology	Рецидив или напредовање болести Relaps or progression of disease	Исход Outcome
1	28	14883	He No	2	He No	Да Yes	Да Yes	Епителни/фетални Epithelial/fetal	He No	Жив Alive
2	7	44880	He No	1	He No	Да Yes	Да Yes	Мешани тип Mixed type	He No	Жив Alive
3	8	839	He No	3	He No	Да Yes	He No	Епителни/фетални Epithelial/fetal	He No	Жив Alive
4	9	7810	He No	2	He No	Да Yes	He No	Епителни/фетални Epithelial/fetal	He No	Жив Alive
5	63	2120	He No	4	He No	He No	He Yes	Епителни Epithelial	Да Yes	Жив Alive
6	40	7950	He No	4	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Мешани тип Mixed type	Да Yes	Умро Died
7	19	15520	Да Yes	1	He No	He No	Да Yes	Епителни/фетални Epithelial/fetal	Да Yes	Умро Died
8	12	147	Да Yes	2	He No	He No	He No	Хамартом Haemartoma	He No	Жив Alive
9	10	447	He No	4	He No	Да Yes	Да Yes	Епителни Epithelial	He No	Умро Died
10	6	416	He No	2	He No	Да Yes	He No	Епителни/фетални Epithelial/fetal	Непознато Unknown	Непознато Unknown
11	153	326	Да Yes	4	He No	Да Yes	Да Yes	Мешани тип Mixed type	Да Yes	Умро Died

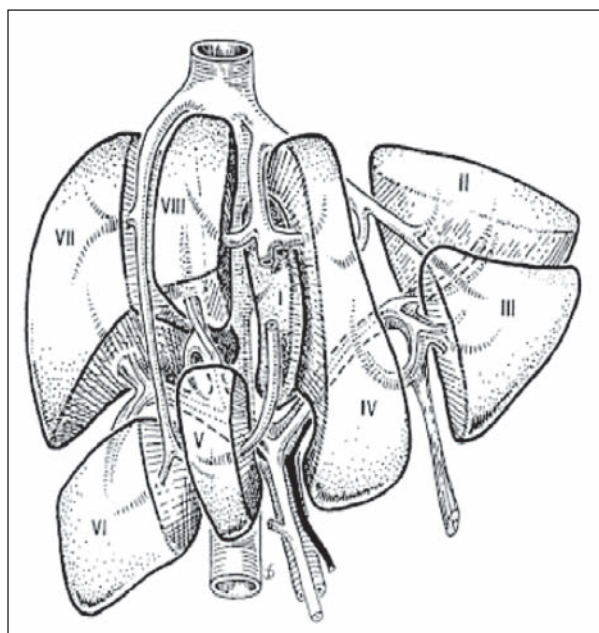
AFP – алфа-фетопротеин; PRETEXT – преоперациони стадијум болести  
AFP – alpha-fetoprotein; PRETEXT – pretreatment disease extension



СЛИКА 1. Стадијум болести према SIOPEL – PRETEXT.  
FIGURE 1. SIOPEL staging system – PRETEXT.

дијатријску онкологију (*Children Cancer Study Group – CCGS* и *Pediatric Oncology Group – POG*), где се стадијум *I* односи на потпуну ресекцију тумора, стадијум *II* на микроскопски резидуалан тумор, стадијум *III* на макроскопски резидуалан тумор, а стадијум *IV* на удаљене метаастазе [7, 8].

Дијагноза болести је постављена на основу патохистолошког налаза биоптата ткива, а тумор је, пре-



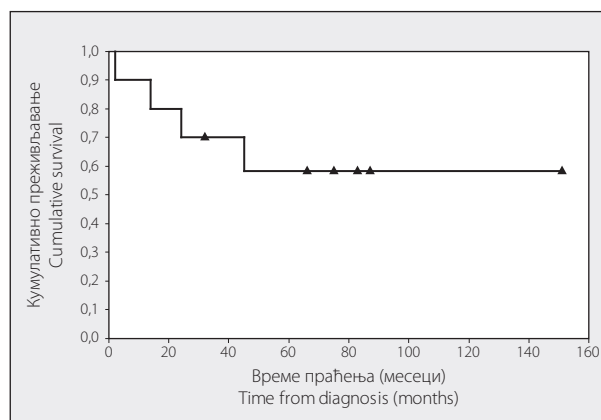
СЛИКА 2. Функционална подела јетре према Куаноовој номенклатури.  
FIGURE 2. Functional division of the liver according to Couinaud's nomenclature.

ма хистолошким особинама, сврстан у један од два хистолошка типа: епителни тип, где преоблада епително ткиво, и мешани – епително-мезенхимни тип, који садржи ткиво и мезенхимног порекла. Даље је извршена хистолошка супкласификација тумора у ембрионални, фетални или анапластични тип. Анализирани су врста примењене терапије, хируршки приступ и преживљавање болесника према Каплан-Мајеровој статистичкој анализи.

## РЕЗУЛТАТИ

Болесници – десет дечака (91%) и једна девојчица (9%) – били су узраста од шест месеци до 13 година (просечно 32 месеца, медијана 12 месеци, мод једна година). Вредности хемоглобина су биле 54-135 g/l (просечно 91 g/l), а анемија (ниво хемоглобина мањи од 110 g/l) је забележена код осам болесника (73%). Број тромбоцита је био  $365-909 \times 10^9/l$  (просечно  $562 \times 10^9/l$ ), а тромбоцитоза (број тромбоцита већи од  $450 \times 10^9/l$ ) је дијагностикована код шест болесника (60%). Налази рутинских биохемијских параметара (седиментација, фибриноген, уреа, креатинин, мокраћна киселина, трансминазе *ALT* и *AST*, билирубин) били су код осам (80%) болесника у референтним границама за узраст. Код два болесника с метастатском болешћу концентрација *AST* је била повишена двоструко у односу на референтну вредност за узраст. Ниво *AFP* је био повишен код све деце у опсегу 147-44880 ng/ml (просечно 8667 ng/ml). Метастазе на плућима су на почетку дијагностиковане код три болесника (27%).

Локални стадијум болести (*PRETEXT*) је накнадно ретроспективно дефинисан, и то: *PRETEXT I* је дијагностикован код два болесника, *PRETEXT II* код четири, *PRETEXT III* код једног детета, а *PRETEXT IV* код четворо деце. Код болесника с метастазама на плућима локални стадијум болести био је *I*, *II* и *IV*. Тумор је код једног болесника био локализован у левом лобусу јетре, у десном код шест болесника, а у оба лобуса јетре откривен је код четири болесника. Величина тумора је била 5,5-15 cm (у највећој измереној димензији на *CT* снимцима), просечне величине 10,86 cm. Туморска инфилтрација доње шупље вене је дијагностикована код два болесника (18%). Дијагноза болести је, после лабораторијских и радиолошких испитивања, код шест болесника постављена отвореном (хируршком) биопсијом јетре, а код осталих пет болесника након хируршке ресекције јетре. Хемиотерапију је пре операције примило осам болесника: пет после хируршке биопсије јетре, а три након клиничког и радиолошког испитивања без претходне биопсије јетре. Иницијално хируршко лечење је примењено код два болесника. Један болесник није лечен. После хемиотерапије код седам болесника се значајно смањила туморска маса (за око 50%). Преоперациона хемиотерапија је код четири болесника примењена према протоколу *PLADO*: дати су цисплатин (у дози од 80 mg/m<sup>2</sup>) и доксорубицин (60 mg/m<sup>2</sup>), један болесник је примао само цисплатин, а код три болесника је поред цисплатинума и доксорубицина у стандардној дози придодат и карбоплатин (у дози од 500 mg/m<sup>2</sup>) према протоколу *SIOPEL-2* за високи ризик. Коначно хируршко лечење, одстрањивање тумора, обављено је код осам болесника. Код два болесника јавиле су се компликације хируршког лечења, паралитички илеус и плеурални излив, који су санирани уобичајеном конзервативном терапијом. Патохистолошким испитивањима код десет болесника је потврђен хепато-



ГРАФИКОН 1. Каплан-Мајерова крива преживљавања деце с хепатобластомом.

GRAPH 1. Kaplan-Meier's survival curve of children with hepatoblastoma.

бластом: код седам епителне морфологије, а код три мешани, епително-мезенхимни тип. Фетална морфологија епителног хепатобластома је дијагностикована код петоро деце. Због опсежне некрозе ткива након хемиотерапије пре операције, код два болесника се није могао дефинисати подтип. Хемиотерапија (укупно шест циклуса) је код све деце била праћена фебрилном неутропенијом, која је лечена уобичајеном емпиријском комбинацијом антибиотских лекова. Један болесник је после првог циклуса хемиотерапије преминуо услед септичних и хеморагијских компликација. Тешко оштећење слуха, токсични хепатитис са следственом благом фиброзом (патохистолошки потврђена) и хепатитис Б су се јавили код по једног болесника као последица лечења. Код све лечене деце (девет болесника) дошло је до ремисије болести после примењене терапије. Рецидив болести је забележен код четири болесника, и то после два, три, 24 месеца и 29 месеци од завршетка лечења. У групи деце која су оболела од епителног морфолошког типа хепатобластома није било рецидива болести. Два детета из ове групе су умрла, један болесник није лечен, а други је умро од компликација сепсе.

Без знакова болести током ремисије било је пет болесника с просечним временом надгледања од 58 месеци (Графикон 1). Од компликација лечења умро је један болесник, док су два детета умрла због напредовања болести (мешани хистолошки тип хепатобластома); по један болесник је изгубљен из праћења, односно није лечен.

## ДИСКУСИЈА

Хепатобластом је редак тумор дечјег узраста од које се данас постиже висок проценат излечења. Томе су у значајној мери допринеле рандомизирани међународне студије које дају смернице за дијагностиковање и лечење ове болести. За обезбеђивање савременог лечења болесника с хепатобластомом неопходно је учешће тима искусних лекара, педијатара, онколо-

га, радиолога, хирурга, патолога и лекара других педијатријских супспецијалности. Побољшање резултата лечења током година не обезбеђују само нови протоколи и нови модалитети лечења, већ и тимски и експертски приступ. Ретроспективном анализом деце оболеле од хепатобластома у Универзитетској дечјој клиници у Београду желели смо да сумирамо искуства стечена током лечења деце с овим обољењем у последњих дванаест година.

Демографске и клиничке одлике болесника сличне су одликама испитаника у другим студијама. Тумор се најчешће јавља код одојчади и мале деце, чешће код дечака, клинички се углавном испољава увећањем трбуха, а лабораторијски налази откривају повећање *AFP* и тромбоцитозу. Тумор је најчешће локализован у десном лобусу, а иницијално се метастазе у плућима налазе код скоро 20% болесника [9-13].

Редовно бележење нивоа *AFP* је значајно у процени одговора на примењену хемиотерапију и омогућава рано препознавање рецидива болести. У нашем истраживању смањење нивоа *AFP* на примењену хемиотерапију код болесника био је праћен значајним смањењем туморске масе, која је после 4-6 циклуса хемиотерапије била упола мања у односу на величину на почетку лечења [14, 15]. О прогностичком значају *AFP*, међутим, ставови су различити. Неке студије су показале да веома мале (мање од 100 *ng/ml*) и веома велике вредности *AFP* (више од 100000 *ng/ml*) имају лош прогностички значај [16]. Резултати нашег истраживања нису указали на повезаност нивоа *AFP* и преживљавања болесника с хепатобластомом.

*PRETEXT* се показао најбољим прогностичким фактором, јер „сврстава” болеснике у групе према ризицима, обезбеђује посматрање ефеката лечења пре операције и омогућава поређење резултата различитих клиничких студија [1, 17]. Ретроспективна и накнадна анализа *PRETEXT* код испитаника нашег истраживања потврдиле су да *PRETEXT IV* носи висок ризик од рецидива болести. Наиме, због напредовања и рецидива болести, три детета су умрла, а један болесник је после два рецидива болести у дугогодишњој ремисији без знакова обољења.

Отворена биопсија јетре је релативно сигурна хируршка процедура јер носи веома мали ризик од развоја компликација. Компликација код наших болесника подвргнутих овој процедури није било, док је, према подацима из литературе, учесталост компликација око 7% [6, 18]. Перкутана биопсија јетре иглом се не препоручује, а за лапароскопске поступке биопсије јетре не постоје јасне препоруке у литератури. Мишљења о потреби за биопсијом јетре ради постављања дијагнозе онда када постоје типична клиничка слика болести и радиолошки и лабораторијски налази и даље су различита. Аутори клиничке студије *SIOPEL-1* препоручују отворену биопсију пре почетка хемиотерапије јер се тиме могу искључити други бенигни и малигни тумори и открити неповољни хистолошки облици.

Подела хепатобластома на епителне и мешане морфолошке типове, као и даља хистолошка класификација на подтипове, у већини студија није утицала на стратификацију болесника у групе високог ризика, тј. у групе неповољне прогнозе. Фетални подтип хепатобластома је параметар добре прогнозе, што је потврђено и резултатима нашег истраживања [1].

За разлику од хепатоцелуларног карцинома, хепатобластом се одликује ретким цитогенетским променама, као што су екстракопије хромозома *1q, 2q, 7q, 8, 17q* и *20*, које немају прогностички значај. За разлику од хепатобластома, код хепатоцелуларног карцинома се често испољавају и вишеструки поремећаји хромозома, као што су: губитак хромозома, тзв. *point* мутације и губитак хетерозиготности (енгл. *loss of heterozygosity* – *LOS*). Ови бројни хромозомски поремећаји удружени с хромозомском нестабилношћу и вирусном инфекцијом хепатитисом Б указују на вишестепену карциногенезу хепатоцелуларног карцинома која се разликује од хепатобластома, чија етиологија и патогенеза још нису познате [19, 20]. Зато је у великим клиничким студијама материјал узет биопсијом веома важан извор за цитогенетичка и молекуларногенетичка истраживања, чија открића служе за стварање нових лекова и креирање нових протокола лечења [4, 6].

Као и за друге солидне туморе дечјег узраста, постоје различита мишљења о улози преоперационе цитостатске терапије у лечењу хепатобластома. Америчка школа, *CCSG* и *POG*, као и група немачких аутора препоручују иницијално хируршко лечење онда када је могућа потпуна ресекција тумора, а потом примену хемиотерапије. Већина европских аутора, са *SIOPEL* на челу, препоручује најпре примену хемиотерапије. Цитостатска терапија доводи до значајног смањења тумора и омогућава потпуну ресекцију тумора код великог броја болесника. Појава нових, интензивнијих цитостатских протокола (*PLADO*) и усавршавање хируршких техника повећали су успешност потпуне ресекције тумора са 30% на 85%. Такође, применом хемиотерапије пре операције постиже се ресекција тумора с мање компликација, тумор мање крвари током операције и јасније је ограничен према околном здравом ткиву јетре. С друге стране, иницијалном хируршком ресекцијом тумора избегава се могућност хеморезистенције и сврставања болесника у групе нижег клиничког стадијума болести [1, 2, 5, 6, 21]. Три испитаника нашег истраживања нису примала хемиотерапију пре операције, један болесник није лечен, док је други изгубљен из праћења. Лечење трећег болесника с иницијалним *PRETEXT IV* започето је хируршком ресекцијом тумора. Иако се на линији ресекције микроскопски није открио тумор, дошло је до рецидива болести. Тек опсежном поновљеном хируршком интервенцијом постигла се дуготрајна ремисија болести. Верујемо да хемиотерапија пре хируршког лечења пружа оптималну могућност за операцију с најмање компликација у нашим условима.

Хируршко одстрањивање тумора јетре је основни циљ лечења особа оболелих од хепатобластома. Стога се препоручује одлагање операције уколико не постоје реалне могућности за потпуно одстрањивање тумора. Такође, ове операције требало би да изводи искусан тим хирурга и анестезиолога помоћу савремене опреме, уз оптималну интензивну негу пре и после операције и обезбеђивање адекватног нутритивног статуса болесника [22]. Следећи ове принципе, код оперисаних болесника нашег истраживања нису забележене значајне компликације, као ни оперативна смртност, која је, према подацима у литератури, око 6%.

Према већини препорука, хируршко лечење треба да обезбеди микроскопску ресекцију тумора, те је неопходно хируршке технике прилагодити овим захтевима. Прогностички значај микроскопски резидуалне болести још није познат. У неким студијама се микроскопски резидуална болест не наводи као лош прогностички параметар, мада треба имати у виду могућност дифузног мултифокалног интрахепатичног раста хепатобластома и бити посебно опрезан у надгледању и лечењу ових болесника [1, 2, 21].

Примена хемиотерапије код деце с хепатобластомом је адјувантна терапија хируршком лечењу и примењује се пре и после операције према различитим терапијским схемама. Увођење нових лекова – винкристина, доксорубина, циклофосамида, 5-флуороурацила и цисплатина – седамдесетих година двадесетог века довело је до великог побољшања преживљавања деце с хепатобластомом. Главни циљ савремених клиничких студија јесте оптимизација примене цистостатика ради смањења нежељених ефеката хемиотерапије. Токсични хепатитис, хепатитис Б и тешко оштећење слуха, који су дијагностиковани код болесника нашег истраживања, морају се свести на најмању могућу меру превенцијом и обезбеђивањем адекватног надзора болесника током лечења [1, 2, 4, 5, 23].

Трансплантација јетре је стандардна терапијска могућност у лечењу деце с мултифокалним, билобарним, нересектабилним хепатобластомом без екстрахепатичне инфилтрације. У нашем истраживању локани релапс болести је забележен код три болесника са *PRETEXT IV*: код једног који је хируршки лечен и код којег није постигнута потпуна ресекција тумора, код једног с продором тумора у доњу шупљу вену и једног с метастазама у плућима. Код ових болесника трансплантација јетре би вероватно понудила веће могућности за излечење [24-26].

## ЗАКЉУЧАК

Комбинована хемиотерапија пре хируршког лечења, потпуно одстрањивање тумора и примена хемиотерапије после операције пружају могућност коначног излечења великог броја болесника с хепатобластомом.

## ЛИТЕРАТУРА

- Schnater JM, Kohler SE, Lamers WH, et al. Where do we stand with hepatoblastoma? A review. *Cancer* 2003; 98(4):668-78.
- Perilongo G, Shaford EA. Paediatric update: Liver tumours. *Eur J Cancer* 1999; 35(6):953-9.
- Raney B. Hepatoblastoma in children: A review. *J Ped Hem/Oncol* 1997; 19(5):418-22.
- Perilongo G, Dall Igna P, Sainati L. Modern treatment of childhood hepatoblastoma: What do clinicians and pathologist have to say to each other. *Med Ped Oncol* 2002; 39:474-7.
- Perilongo G, Shafford E, Plaschkes J. SIOPEL trials using preoperative chemotherapy in hepatoblastoma. *Lancet oncology* 2000; 1:94-100.
- Schnater JM, Aronson DC, Plasches J, et al. Surgical view of the treatment of patients with hepatoblastoma: results from the first prospective trial of the International Society of Pediatric Oncology Liver Tumor Study Group (SIOPEL-1). *Cancer* 2002; 94:1111-20.
- Ortega JA, Krailo MD, Hass JE, et al. Effective treatment of unresectable or metastatic hepatoblastoma with cisplatin and continuous infusion doxorubicine chemotherapy: a report from the Childrens Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1991; 9:2167-76.
- Douglass EC, Reynolds M, Finegold M, Cantor AB, Glicksman A. Cisplatin, vincristine and fluorouracil therapy for hepatoblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1993; 11:96-9.
- Czuderna P, Popadiuk S, Korzon C, et al. Multicenter retrospective analysis of various primary pediatric malignant hepatic tumors – management in a series of 47 Polish patients (1985-1995). *Eur J Pediatr Surg* 2001; 11:82-5.
- Tiao GM, Bobey N, Allen S, et al. The current management of hepatoblastoma: A combination of chemotherapy, conventional resection and liver transplantation. *J Pediatr* 2005; 146:204-11.
- Chan KL, Fan ST, Tam PKH, et al. Pediatric hepatoblastoma and hepatocellular: retrospective study. *HKMJ* 2002; 8(1):13-7.
- Zamzam MA, Elmalt O, Kassem HA, et al. Multidisciplinary treatment in children with non-metastatic hepatoblastoma: treatment results at national cancer institute, Cairo University. *J Egypt Nat Cancer Inst* 2004; 16(2):92-8.
- Davies JQ, de la Hall PM, Kaschula PM, et al. Hepatoblastoma – evolution of management and outcome and significance of histology of the resected tumor. A 31 year experience with 40 cases. *J Pediatr Surg* 2004; 39(9):1321-7.
- Van Tornout JM, Buckley JD, Quinn JJ, et al. Timing and magnitude of decline in alpha-fetoprotein levels in treated children with unresectable or metastatic hepatoblastoma are predictive outcome: a report of the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1997; 15:1190-7.
- Sayar D, Yaniv I, Goshen Y, et al. Treatment of alpha-fetoprotein secreting hepatoblastoma by response of serum alpha-fetoprotein levels: A new concept. *Ped Hem Oncol* 2001; 18:509-18.
- Von Schweintz D, Hecker H, Harms D, et al. Complete resection before development of drug resistance is essential for survival from advanced hepatoblastoma – a report from German cooperative pediatric liver tumor study HB-89. *J Pediatr Surg* 1995; 30:845-52.
- Aronson DC, Schnater MJ, Staalman CR, et al. Predictive value of the pretreatment extent of disease system in hepatoblastoma: results from international society of pediatric oncology liver tumor study group SIOPEL-1 study. *J Clin Oncol* 2005; 23(6):1245-52.
- von Schweintz D, Burger D, Mildnerberger H. Is laparotomy the first step in the treatment of childhood liver tumors? The experience from the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB-89. *Eur J Pediatr Surg* 1994; 4(2):82-6.
- Feitelson MA, Sun B, Satiroglu Tufan NL, Liu J, Pan J, Lian Z. Genetic mechanisms of hepatocarcinogenesis. *Oncogene* 2002; 21(16):2593-604.
- Buendia MA. Genetic alterations in hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma: common and distinctive aspects. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39(5):530-5.
- Fuchs J, Rydzinski J, Hecker H, et al. The influence of preoperative chemotherapy and surgical technique in the treatment of hepatoblastoma – a report from the german cooperative liver tumor studies HB89 and HB94. *Eur J Pediatr Surg* 2002; 12:255-61.
- Sheung-Tat-Fan, Lo Chung-Mau, Lai Edward CS, et al. Perioperative nutritional support in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1994; 331:1547-52.
- Fuchs J, Rydzinski J, Schweintz D, et al. Pre-treatment prognostic factors and treatment results in children with hepatoblastoma. A

- report from the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB-94. *Cancer* 2002; 95(1):172-82.
25. Achilleos OA, Buist LJ, Kelly DA, et al. Unresectable hepatic tumors in childhood and the role of liver transplantation. *J Pediatr Surg* 1996; 31:1563-7.
26. Otte JB, Aronson D, Vraux H, et al. Preoperative chemotherapy, major liver resection and transplantation for primary malignancies in children. *Transplant Proc* 1996; 28:2393-4.
27. Al-Qabandi W, Jenkinson HC, Buckels JA, et al. Orthopic liver transplantation for unresectable hepatoblastoma: a single centers experience. *J Pediatr Surg* 1999; 34:1261-4.

## CLINICAL CHARACTERISTICS AND SURVIVAL OF CHILDREN WITH HEPATOBLASTOMA – SINGLE CENTRE EXPERIENCE

Nada KRSTOVSKI, Dragana JANIĆ, Lidija DOKMANOVIĆ,  
Željko SMOLJANIĆ, Dragan VUKANIĆ  
University Children's Hospital, Belgrade

**INTRODUCTION** Hepatoblastoma is the most frequent malignant liver tumour of childhood and it accounts for 1% of all paediatric cancers. The outcome is significantly improved by introducing intensive chemotherapy regimens followed by complete surgical tumour resection. The long-term survival is 75-95% at present.

**OBJECTIVE** To summarize clinical characteristics and treatment results in children with hepatoblastoma.

**METHOD** The patients diagnosed with hepatoblastoma and treated at the Department of Haematology of the University Children's Hospital in Belgrade, between January 1995 and December 2007 were retrospectively analysed. We analysed mode of therapy, surgical management and patients' survival according to Kaplan Mayer statistical test.

**RESULTS** Eleven patients were treated (ten boys and one girl), aged from 6 months to 13 years, mean 32 months, median 12 months. The most frequent presenting sign was abdominal distension. Routine laboratory examination showed elevated alpha-fetoprotein (AFP), range 147 to 44880 ng/ml, mean 8667 ng/ml. Ten patients (91%) had elevated platelet count, range 450 to 909x10<sup>9</sup>/l. Initial lung metastasis developed in 3 patients (27%). The diagnosis was established by an

open surgical biopsy in 6 patients and after complete tumour resection in 4 patients, namely 2 patients after preoperative chemotherapy and in 2 patients with no previous chemotherapy. Histopathology verified hepatoblastoma in 10 patients: in 7 patients with epithelial type and in 3 patients with mixed epithelial-mesenchyme type. Six patients were in continuous remission with mean follow up of 58 months. One patient was lost to follow up. Four patients died; three patients due to disease progression and one patient due to sepsis after the first cycle of chemotherapy.

**CONCLUSION** Combined preoperative chemotherapy with complete tumour resection followed by postoperative chemotherapy results in a high percentage of definitive cures.

**Key words:** hepatoblastoma; children; survival

Nada KRSTOVSKI  
Univerzitetaska dečja klinika  
Tiršova 10, 11000 Beograd  
Tel.: 011 2060 693, 2060 694  
Faks: 011 2684 672  
E-mail: nada.krstovski@udk.bg.ac.yu