

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-197-1-130-134>

Этиопатогенетические критерии диагностики гепатобластом в педиатрической практике

Садовникова И. В., Егорская А. Т.

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д. 10/1, 603005, Россия

Для цитирования: Садовникова И. В., Егорская А. Т. Этиопатогенетические критерии диагностики гепатобластом в педиатрической практике. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;197(1): 130–134. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-197-1-130-134

✉ Для переписки:

Садовникова
Ирина Вячеславовна
irina_rux@mail.ru

Садовникова Ирина Вячеславовна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии им. Ф.Д. Агафонова
Егорская Анастасия Тимофеевна, студентка 5 курса педиатрического факультета

Резюме

В обзорной статье речь идёт об этиопатогенетических критериях диагностики гепатобластом в педиатрической практике. В настоящее время выделяют цитогенетический анализ, выявляющий лишь ограниченное число структурных и числовых аномалий в этих опухолях, гистологическое исследование биоптата печени, способствующее определению тактики лечения. Характерными лабораторными феноменами в педиатрической практике являются микроцитарная анемия, реактивный тромбоцитоз, повышение уровня альфа-фетопротеина в крови. Иммуногистохимическое исследование проводится для оценки ядерной экспрессии INI1 (SMARCB1) и исключения злокачественной рабдоидной опухоли печени. С целью определения распространения заболевания (стадия PRETEXT) рекомендуется выполнение УЗИ органов брюшной полости с доплерографией магистральных сосудов печени, а также измерение максимальных диаметров первичной опухоли в трех измерениях и вычисление объема опухоли. Проведение рентгенографии и компьютерной томографии органов грудной клетки рекомендуется для диагностики метастазирования гепатобластом.

Ключевые слова: диагностика гепатобластом, этиопатогенетические критерии, педиатрическая практика, клинико-экспериментальные исследования

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-197-1-130-134>



Etiopathogenetic criteria for the diagnosis of hepatoblastoma in children

I. V. Sadovnikova, A. T. Egorskaia

Privolzhsky Research Medical University, 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, 603950, Russia

For citation: Sadovnikova I. V., Egorskaia A. T. Etiopathogenetic criteria for the diagnosis of hepatoblastoma in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;197(1): 130–134. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-197-1-130-134

Irina V. Sadovnikova, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pediatrics. F. D. Agafonova;
ORCID: 0000-0001-9137-9535

Anastasia T. Egorskaya, 5th year student of the Faculty of Pediatrics; ORCID: 0000-0002-1594-9572

✉ *Corresponding author:*
Irina V. Sadovnikova
irina_rux@mail.ru

Summary

A review article is devoted to diagnostical etiopathogenetic criteria of hepatoblastoma in pediatric patients. There is a distinguished cytogenetic analysis that detects only a limited amount of structural and numerical anomalies in hepatoblastomas; histopathological assessment of liver biopsies which facilitates treatment tactics. Distinctive laboratory findings in pediatric hepatoblastoma are microcytic anaemia, reactive thrombocytosis, and elevated alpha-fetoprotein. The immunohistochemical analysis allows the assessment of the nuclear expression of INI1 (SMARCB1) and the exclusion of malignant rhabdoid liver tumours. There is recommended hepatic doppler ultrasonography, as well as a three-dimensional assessment of primary tumour sizes and tumour volume to reveal the extent of hepatoblastoma according to the PRETEXT system. Radiography and computed tomography of the chest organs are advised to determine hepatoblastoma's metastases.

Keywords: diagnosis of hepatoblastoma, etiopathogenetic criteria, children, clinical trial

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Гепатобластома (ГБ) является наиболее распространенной злокачественной низкодифференцированной опухолью печени у детей [1, 2], составляя более 2/3 в структуре новообразований печени; остальная часть приходится на гепатоцеллюлярные карциномы (ГЦК) и очень редкие эмбриональные саркомы печени [2]. По мнению ряда авторов рост частоты встречаемости ГБ на 4,3%/год [1], вероятно, обусловлен уменьшением смертности при преждевременных родах и предрасположенностью к развитию ГБ у младенцев с массой тела при рождении ниже 1500 г, а также рутинным применением ультразвуковых методов исследования и компьютерной томографии [2, 3]. Дебют заболевания приходится на возраст до 3–5 лет [1, 2].

Клиническая манифестация ГБ встречается как изолированная врожденная спорадическая патология, так и как составляющая синдромов, таких как Беквита–Видемана, Симпсона–Голаби–Бемеля, Сотоса, семейный аденоматозный полипоз кишечной палочки и конституциональная трисомия 18 [2, 6]. Случаи ГБ также отмечались при фетальном алкогольном синдроме, трансплантации печени матери с иммуносупрессивной терапией и при приеме оральных контрацептивных средств во время беременности. Среди прочих факторов риска её развития, связанных с матерью, стоит назвать такие как: преэклампсия, маловодие, высокая масса

тела до беременности и лечение будущей матери от бесплодия.

Термин «гепатобластома» был впервые введен в 1962 году Виллисом на основании наличия особой печеночной эпителиальной паренхимы, схожей с фетальной или эмбриональной структурой печени [2]. В 1967 году была определена её гистологическая классификация, согласно которой ГБ разделялись на эпителиальные (фетальные и эмбриональные подтипы) и смешанные эпителио-мезенхимальные формы [2]. В дальнейшем эта классификация была доработана и уточнена. Гистологическая классификация ГБ, принятая на консенсусе группы детской онкологии, определяет следующие варианты данного заболевания: эпителиальный, смешанный эпителиальный и смешанный эпителиально-мезенхимальный варианты.

ГБ – новообразования с относительно стабильными геномами. Выделяют цитогенетический или цитогеномный анализ, который выявляет лишь ограниченное число структурных и числовых аномалий в этих опухолях, включая трисомии хромосом 2, 8 и 20, а также редкие структурные аномалии, такие как аномалии, связанные с хромосомой 1q, включая несбалансированную транслокацию t(1;4). В подавляющем большинстве ГБ происходит активация канонического Wnt-сигнального пути посредством соматических мутаций CTNNB1 или,

реже, других Wnt-сигнальных генов, но это также может быть вызвано изменениями зародышевой линии, включая мутации APC. Мутации CTNNB1 (кодирующие b-cat) можно обнаружить более чем в 80% протестированных больных ГБ, что свидетельствует о важной роли активации пути Wnt в этих опухолях. В 5–10% случаев ГБ вторым наиболее часто мутирующим геном при ГБ, обнаруженным, у протестированных пациентов до сих пор, и связанным с плохим прогнозом, является NFE2L2 (также известный как NRF2), который кодирует фактор транскрипции, участвующий в пути антиоксидантной реакции. Другие особенности включают aberrантное перепрограммирование импринтированных генов, таких как IGF2, H19, DLK1, GTL2, PEG3, PEG10 и MEG3, обильно экспрессируемых в печени плода. Комплексный геномный анализ продемонстрировал 3 различных молекулярных подтипа ГБ, стратифицирующих риск, ассоциированных с низким, промежуточным и высоким риском. Опухоли высокого риска характеризуются высокой активностью NFE2L2; высокой экспрессией LIN28B, HMGA2, SALL4 и AFP; низкой экспрессией let-7 и активностью HNF1A, а также высокой скоординированной экспрессией онкофетальных белков и маркеров стволовых клеток [3].

Согласно современным представлениям ГБ – это эмбриональная опухоль, которая происходит из клеток-предшественников печени на различных стадиях созревания и которая часто содержит гетерогенные типы клеток. Большинство опухолей полностью состоят из эпителиальных клеток и могут быть классифицированы далее как высоко дифференцированные эмбриональные, смешанные эмбриональные/фетальные, макротравматические, мелкоклеточные недифференцированные или холангиобластные. Высоко дифференцированный фетальный подтип может быть разделен далее как демонстрирующий низкую митотическую активность или являющийся митотически активным при скоплении. Хотя систематические оценки ГБ неизменно основаны на небольших группах пациентов, вопросы обсуждаемые на недавнем международном симпозиуме показали, что более половины пациентов с чистыми эпителиальными опухолями имели высоко дифференцированную гистологию фетального варианта. Установлено, что макротрабекулярный подтип в значительной степени отличается ростом в тяжках, с подтипом, который также содержит фетальные/эмбриональные элементы, и другим типом, который выглядит более гепатоцеллюлярным и может быть спутан с ГЦК. Лица с мелкоклеточным недифференцированным подтипом обычно имеют низкий или нормальный уровень АФП в сыворотке крови и, соответственно, связаны с более плохим прогнозом. Эти опухоли могут иметь несколько общих характеристик со злокачественными рабдоидными опухолями, включая отсутствие экспрессии интегразинтерактора 1 (INI1), и, следовательно, могут реагировать на другой алгоритм лечения, включая химиотерапевтические агенты, направленные на злокачественные рабдоидные опухоли. Примерно в 20–30% случа-

ев ГБ в дополнение к эпителиальным элементам имеют мезенхимальные производные, включая веретенообразные клетки, остеомы, скелетные мышцы и хрящи. В случае если эти мезенхимальные клетки получены из эндодермы, нейроэктодермы или меланинодерживающих элементов, опухоль можно классифицировать как содержащую тератоидные признаки.

Международная группа по разработке стратегии лечения опухолей печени у детей (SIOPEL) предложила усовершенствовать прогностическую систему стратификации пациентов с гепатобластомой, которая учитывает предпосылки к образованию опухоли, метастатические процессы, уровень АФП в сыворотке крови, многоочаговость, возраст и гистологическое строение с преобладанием мелких недифференцированных клеток. Согласно предложенной классификации определены два прогностических подвида гепатобластомы, известные как C1 и C2, на основании профиля экспрессии гена, которые различаются гистологическими, клиническими и молекулярными характеристиками [6].

Т. о., современная стратификация пациентов на группы риска при ГБ в рамках стратегии группы SIOPEL выглядит следующим образом:

- ▶ Гепатобластома группы стандартного риска – локализованные опухоли (PRETEXT I, II и III) без дополнительных неблагоприятных критериев, таких как:
 - низкий уровень АФП (менее 100нг/мл)
 - вовлечение магистральных сосудов, соответствующее V3 или P2
 - распространение за пределы капсулы печени
 - разрыв опухоли
 - отдаленные метастазы.
- ▶ Гепатобластома группы высокого риска – это локализованные опухоли, причём не подающие под критерии группы стандартного риска и группы очень высокого риска. Как правило, в неё относят пациентов с распространенным поражением печени – PRETEXT IV или PRETEXT III с вовлечением магистральных сосудов.
- ▶ Гепатобластома группы очень высокого риска – это опухоли при наличии любого из критериев:
 - отдаленные метастазы (как правило, легкие)
 - ГБ с низким уровнем АФП (менее 100нг/мл)
 - пациенты со спонтанным разрывом опухоли.

Ключевой при проведении дифференциальной диагностики ГБ и ГЦК является проведение гистологического исследования биоптата печени, способствуя определению тактики лечения, поскольку ГБ – высоко чувствительная к химиотерапии опухоль, в то время как ГЦК характеризуется плохим ответом на консервативное лечение, требуя проведения оперативного вмешательства [2]. Учитывая переменный риск, связанный с подтипом опухоли, рекомендуется, чтобы все пациенты прошли гистологическое обследование. В качестве образцов могут быть использованы материалы собранные с помощью чрескожной, лапароскопи-

ческой сердцевинной иглы или клиновой биопсии, или открытой сердцевинной иглы или клиновой биопсии. Аспирацию тонкой иглой не следует использовать, чтобы избежать неадекватного отбора проб. Если используются основные элементы, рекомендуется брать от 5 до 10 образцов, каждый по 1x0,3 см. Биоптаты должны быть взяты до начала химиотерапии. Если возможно, следует провести биопсию прилегающего, нетуморального участка, чтобы лучше охарактеризовать опухоль и оценить печень на наличие признаков хронического заболевания печени [7]. Для взятия биоптата применяется тонкоигольная аспирационная биопсия и трепан-биопсия.

Макроскопически гепатобластома представляет собой образование с четкими контурами, плотное, чаще одиночное, а не множественное. При микроскопическом исследовании большая часть опухоли состоит из незрелых гепатоцитов, которые называют *rings* (англ.) или эпителиальными. Некоторые гепатоциты группируются в небольшие пластинки толщиной около двух клеток, которые также наблюдаются и в печени плода, и соответственно известны как фетальный тип. Еще один тип, известный как эмбриональный, представлен менее зрелыми клетками, располагающимся преимущественно в виде солидных полей, с наличием розеток, цепочек и папиллярных структур. Гистологически можно дифференцировать состав опухоли. Если опухоль состоит из анаплазированных мелких клеток, то она относится к анапластическому типу. К другому типу относится опухоль, имеющая тубулярный компонент, схожий с эпителием желчных протоков, которая известна как холангиобластная гепатобластома. Дополнительно могут быть обнаружены очаги костномозгового гемопоэза и скопления гигантских многоядерных клеток. Имеются описания и других вариантов гепатобластом, напоминающих гепатоцеллюляр [6].

Большинство опухолевых образований печени протекают бессимптомно и обнаруживаются при пальпации живота либо родителем, либо врачом [3]. При ГБ вздутие живота происходит за счет наличия патологической массы в печени [2, 6]. Течение заболевания может сопровождаться потерей веса и отставанием в физическом развитии [6]. В редких случаях у детей возникают осложнения, связанные с окклюзией крупных желчных протоков ГБ, приводящие к желтухе и зуду, а также лихорадке (в результате холангита) и желчным коликам. Сдавление сосудистой сети печени может привести к портальной гипертензии с последующим развитием асцита и желудочно-кишечного кровотечения [3].

Метастазы легких – доказанными метастазами являются следующие изменения по данным РГ

и КТ органов грудной клетки: один очаг без кальцификатов размером 5 мм и более, два и более очага без кальцификатов размером более 3 мм. Во всех остальных случаях очаги рассматриваются как сомнительные. В этих ситуациях целесообразно рассмотреть вопрос о биопсии очаговых образований легкого. Низкий уровень АФП – всем пациентам с низким уровнем АФП (менее 100) показано проведение патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала с проведением иммуногистохимического исследования для оценки ядерной экспрессии INI1 (SMARCB1) и исключения злокачественной рабдоидной опухоли печени.

При этом функциональная активность печени не нарушена – печеночные ферменты находятся в пределах возрастной нормы. Часто встречается тромбоцитоз с количеством тромбоцитов от 350 до 450 000 и выше [2, 3]. Повышен уровень альфа-фетопротеина (АФП), количество его может исчисляться миллионами [2, 6].

Характерными лабораторными феноменами являются микроцитарная анемия, достаточно часто – реактивный тромбоцитоз, обусловленный гиперпродукцией тромбопоэтина, повышение уровня альфа-фетопротеина в крови, который является важнейшим маркером и лабораторным показателем, позволяющим проводить дифференциальную диагностику объемных образований печени у детей [6].

Соответствующая положительная реакция при иммуногистохимическом исследовании в зависимости от типа опухоли выявляется с цитokerатинами, ЕМА (эпителиальным мембранным антигеном), виментином, поликлональным РЭА (карциноэмбриональным антигеном), Her Par-1, АФП (альфа-фетопротеином), альфа 1-антитрипсином, CD 99, CD 56, hCG (хорионическим бета-гонадотропным гормоном человека), трансферриновым рецептором и дельта-подобным протеином.

С целью определения распространения заболевания (стадия PRETEXT) всем пациентам с подозрением на ГБ или с установленным диагнозом при первичном или повторном приеме, после каждого курса химиотерапии, перед и после оперативного вмешательства, при оценке ремиссии, после завершения терапии, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания, для оценки прогноза, ответа на проводимую терапию, определения ремиссии и выявления рецидива рекомендуется выполнение УЗИ органов брюшной полости с доплерографией магистральных сосудов печени с помощью визуализации перед лечением согласно системе PRETEXT, а также измерение максимальных диаметров первичной опухоли в трех измерениях и вычисление объема опухоли [5].

Литература | References

1. Feng J., Polychronidis G., Heger U., Frongia G., Mehrabi A., Hoffmann K. Incidence trends and survival prediction of hepatoblastoma in children: a population-based study. *Cancer Commun (Lond)*. 2019;39(1):62. doi:10.1186/s40880-019-0411-7
2. Ranganathan S., Lopez-Terrada D., Alaggio R. Hepatoblastoma and Pediatric Hepatocellular Carcinoma: An Update. *Pediatr Dev Pathol*. 2020;23(2):79-95. doi:10.1177/1093526619875228
3. Ng K., Mogul D.B. Pediatric Liver Tumors. *Clin Liver Dis*. 2018;22(4):753-772. doi:10.1016/j.cld.2018.06.008
4. Ritz A., Kolorz J., Hubertus J., et al. Sarcopenia is a prognostic outcome marker in children with high-risk hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(5): e28862. doi:10.1002/pbc.28862
5. Towbin A.J., Meyers R.L., Woodley H., et al. 2017 PRETEXT: radiologic staging system for primary hepatic malignancies of childhood revised for the Paediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT). *Pediatr Radiol*. 2018;48(4):536-554. doi:10.1007/s00247-018-4078-z
6. Adora Jovi Fernandes, RGW Pinto Hepatoblastoma: a case report. *Russian News of Clinical Cytology*. 2019;23(2):17-20. (in Russ.) doi:10.24411/1562-4943-2019-10203
Адора Дж.Ф., Вайсман Пинто Р.Г. Гепатобластома: описание клинического случая // Новости клинической цитологии России. 2019. № 2.
7. Bolshakova T.V., Kondratieva E. A. Application of fine needle aspiration and trepan biopsy in patients with hepatoblastoma. *FORCIPE*. 2019; Application:628. (in Russ.)
Большакова Т. В., Кондратьева Е. А. Применение тонкоигольной аспирационной и трепан – биопсии у пациентов с гепатобластомой // FORCIPE. 2019. Приложение. 628.