

MACIEJ MURAWSKI

Klinika Chirurgii i Urologii Dzieci i Młodzieży  
Gdański Uniwersytet Medyczny

**PIERWOTNE ZŁOŚLIWE NOWOTWORY WĄTROBY U DZIECI ZE  
SZCZEGÓLNYM UWZGLEDNIENIEM  
RAKA WĄTROBOWOKOMÓRKOWEGO – POSTĘP CZY STAGNACJA?**

Praca na stopień doktora nauk medycznych

PROMOTOR: PROF. DR HAB. MED. PIOTR CZAUDERNA

Gdańsk 2018

Serdeczne podziękowania

Szanownemu Panu Profesorowi  
Piotrowi Czaudernie  
za inspirację, życzliwość, wsparcie i cierpliwość

Pracę tę dedykuję Mojej Mamie

## **SPIS TREŚCI**

EPIDEMIOLOGIA ZŁOŚLIWYCH GUZÓW WĄTROBY U DZIECI	6
WYNIKI LECZENIA HEPATOBLASTOMA	6
I. CHEMIOTERAPIA	6-12
1. Jaką chemioterapię wybrać?	
2. Dotychczasowe wyniki badań grupy SIOPEL nad HB	
SIOPEL 1	
SIOPEL 2 i 3	
SIOPEL 4	
SIOPEL 6	
3. Inne badania dotyczące hepatoblastoma „wysokiego ryzyka”	
II. LECZENIE CHIRURGICZNE HEPATOBLASTOMA	13-16
1. Wskazówki techniczne resekcji wątroby	
2. Trudne zabiegi operacyjne	
3. Przerzuty odległe do płuc	
4. Przeszczepienie wątroby	
III. PYTANIA NA JAKIE MUSIMY JESZCZE ODPOWIEDZIEĆ	16-18
WYNIKI LECZENIA RAKA WĄTROBOWOKOMÓRKOWEGO	19
I. CHEMIOTERAPIA	19-26
1. Wyniki badań grupy SIOPEL nad HCC	
SIOPEL 1	
SIOPEL 2 i 3 (HCC)	
SIOPEL 2 i 3 (FL-HCC)	
2. Inne badania dotyczące HCC	
Doświadczenia niemieckiej grupy	

## Doświadczenia amerykańskiej grupy

3. Sorafenib

4. Jaką drogą pójść, aby poprawić wyniki leczenia?

---

## II. LECZENIE CHIRURGICZNE HCC 26-30

1. Wskazówki techniczne resekcji wątroby

2. Przeszczepienie wątroby

3. Chemoembolizacja tętnicy wątrobowej

4. Termoablacja w leczeniu guzów wątroby

5. Przetętnicza radioembolizacja

---

## PODSUMOWANIE 31-32

Hepatocellular Carcinoma in Children: Does Modified Platinum- and Doxorubicin-Based Chemotherapy Increase Tumor Resectability and Change Outcome? Lessons Learned From the SIOPEL 2 and 3 Studies 33

---

Reply to R. Dong et al 34

---

Fibrolamellar variant of hepatocellular carcinoma does not have a better survival than conventional hepatocellular carcinoma – Results and treatment recommendations from the Childhood Liver Tumour Strategy Group (SIOPEL) experience 35

---

Isolated caudate lobe (Spiegel lobe) resection for hepatoblastoma. Is it enough to achieve a sufficient resection margin? A case report 36

---

---

## STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM 37-39

---

## ZALECANA LITERATURA 40-42

---

## ANEKS: KLASYFIKACJA PRETEXT 43-44

---

## **EPIDEMIOLOGIA ZŁOŚLIWYCH GUZÓW WĄTROBY U DZIECI**

Pierwotne złośliwe nowotwory wątroby u dzieci są rzadkie i stanowią 0,5 – 2% wszystkich guzów litych wieku dziecięcego. Najczęstsze guzy wątroby u dzieci to wątrobiak zarodkowy (hepatoblastoma, HB, 50-60%) i rak wątrobowokomórkowy (hepatocellular carcinoma, HCC, 25-30%). W Polsce notuje się ok 15 nowych zachorowań rocznie. W Europie i USA stwierdza się 1-1,5 nowych zachorowań rocznie na 1 mln dzieci do 15 roku życia. Hepatoblastoma występuje głównie w pierwszych 3 latach życia (mediana wieku: 18 m-cy; 99% przypadków HB notuje się przed 5 rokiem życia), natomiast HCC rozwija się u dzieci starszych (> 10 roku życia), choć bywają od tej reguły wyjątki. W odróżnieniu od dorosłych HCC u dzieci rozwija się zwykle na podłożu niezmienionej marsko wątroby, czyli *de novo*.

## **WYNIKI LECZENIA HEPATOBLASTOMA**

### **I. CHEMIOTERAPIA**

#### **1. Jaką chemioterapię wybrać?**

Leczenie hepatoblastoma w ostatnich 25 latach należy uznać za prawdziwy sukces onkologii pediatrycznej. W latach 70, przed wprowadzeniem chemioterapii, przeżycia w grupie dzieci z HB sięgały 30%. Wprowadzenie cisplatyny w latach 80 okazało się kamieniem milowym w leczeniu hepatoblastoma. W schematach terapeutycznych opartych na cisplatynie osiągnięto odsetek odpowiedzi na leczenie na poziomie do 97%, a odsetek resekcyjności – 80%. Tak znaczna poprawa wyleczalności nie byłaby oczywiście możliwa bez rozwoju chirurgii (techniki operacyjnej i instrumentarium) oraz bez współpracy międzynarodowej.

Grupa SIOPEL (International Childhood Liver Tumour Strategy Group) wykazała, że monoterapia cisplatyną (6 cykli) w przypadku

hepatoblastoma standardowego ryzyka jest równie skuteczna jak kombinacja cisplatyny i doksorubicyny. Ta kombinacja okazała się również, przynajmniej w doświadczeniach grupy SIOPEL, kamieniem milowym w leczeniu HB.

Niewiele jest dowodów wskazujących na skuteczność innych chemioterapeutyków w przypadku HB (z wyłączeniem doksorubicyny). Wydaje się, że kombinacja etopozydu i karboplatyny jest skuteczna w dziecięcym HB.

Efektywność karboplatyny jako pojedynczego leku została potwierdzona w wielu publikacjach, jednakże jest ona mniej skuteczna niż cisplatyna. Etopozyd natomiast nigdy nie był testowany w badaniach II fazy lub jako pojedynczy lek w przypadku HB, stąd jego wartość w kombinacji z innymi lekami pozostaje niejasna. Również w przypadku innych leków, stosowanych w różnych badaniach klinicznych, takich jak ifosfamid, winkrystyna, 5-fluorouracyl, mało mamy dowodów na ich skuteczność w połączeniu z cisplatyną (+ doksorubicyną). Leki te w połączeniu z podstawowymi chemioterapeutykami stosowanymi w leczeniu HB mogą powodować znaczący wzrost toksyczności i w rezultacie więcej strat niż korzyści.

## **2. Dotychczasowe wyniki badań grupy SIOPEL nad HB**

### SIOPEL1

Pierwszym międzynarodowym, prospektywnym badaniem dotyczącym hepatoblastoma u dzieci był SIOPEL 1. Celem tego badania prowadzonego w latach 1990 – 1994 było określenie czynników prognostycznych u pacjentów przed leczeniem oraz związanych z guzem nowotworowym. W programie tym przyjęto strategię leczniczą opartą na zastosowaniu chemioterapii przedoperacyjnej u wszystkich dzieci, niezależnie od początkowej operacyjności guza, opartej na kombinacji cisplatyny i doksorubicyny, zwanej skrótowo PLDO. Stwierdzono, że początkowe lokalne zaawansowanie guza określone w oparciu o system PRETEXT (PRETreatment EXTent of tumor) (► patrz Aneks na stronie 43) i obecność ognisk przerzutowych w płucach ma istotny statystycznie

wpływ na 5-letnie przeżycie wolne od zdarzeń (event-free survival, EFS). Jednakże w analizie wieloczynnikowej tylko stopień zaawansowania PRETEXT miał istotny statystycznie wpływ na przeżycie całkowite (overall survival, OS).

Badaniem objęto 153 dzieci z hepatoblastoma. W całej grupie 5-letnie EFS i OS wyniosły odpowiednio 66% i 75%. W grupie PRETEXT IV 5-letnie EFS i OS wyniosły odpowiednio 46% i 57%. W grupie pacjentów z przerzutami do płuc 5-letnie EFS i OS wyniosły odpowiednio 28% i 57%. Całkowity odsetek resekcyjności wyniósł 53%. W oparciu o doświadczenie zgromadzone w czasie badania SIOPEL 1 wyróżniono dwie grupy ryzyka dla hepatoblastoma: a) grupę standardowego ryzyka (standard-risk hepatoblastoma, SR-HB) i b) grupę wysokiego ryzyka (high-risk hepatoblastoma, HR-HB) (tab. 1). Zarekomendowano również chemioterapię przedoperacyjną i odroczonej resekcję guza jako standard leczenia hepatoblastoma.

<b>Tabela 1. Definicja hepatoblastoma wysokiego ryzyka.</b>
Pacjenci z HB spełniający przynajmniej jedno z poniższych kryteriów uważani są tradycyjnie za chorych wysokiego ryzyka:
1) Guzy zajmujące wszystkie 4 sektory wątroby (PRETEXT 4).
2) Szerzenie się nowotworu poza wątrobę (V, P lub E), niezależnie od kategorii PRETEXT.
3) Obecność odległych przerzutów (M) do płuc, kości, mózgu.
V: wskazuje zajęcie żyły głównej dolnej i/lub którejś trzech żył wątrobowych, P: wskazuje zajęcie głównego pnia i/lub obydwu, lewej prawej gałęzi żyły wrotnej, E: wskazuje na szerzenie się guza poza wątrobę w inne miejsca niż uprzednio wymienione (dotyczy również zajęcia węzłów chłonnych więzadła wątrobowo-dwunastniczego)

### SIOPEL2i3

W pilotażowym badaniu klinicznym SIOPEL 2 (lata 1994 – 1998) i badaniu SIOPEL 3 (lata 1998 – 2006) wprowadzono koncepcję stratyfikacji pacjentów z hepatoblastoma na dwie kategorie ryzyka w oparciu o uprzednie wyniki SIOPEL 1. Zaplanowano różne strategie terapeutyczne dla obu tych podgrup. Miało to na celu sprawdzenie



zasadności wyróżnienia dwóch kategorii ryzyka oraz ustalenie wpływu bardziej intensywnego protokołu chemioterapii na rokowanie w grupie wysokiego ryzyka.

Randomizowane badanie SIOPEL 3 wykazało, że w grupie standardowego ryzyka monoterapia cisplatyną jest równie skuteczna jak terapia PLADO w odniesieniu do całkowitego odsetka resekcyjności, EFS i OS. Jak należało się spodziewać, monoterapia cisplatyną była mniej toksyczna w porównaniu z PLADO. W tabeli 2 przedstawiono wyniki leczenia hepatoblastoma standardowego ryzyka w badaniach grupy SIOPEL oraz grupy niemieckiej GPOH (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie). Leczenie w grupie wysokiego ryzyka zostało zintensyfikowane poprzez dodanie karboplatyny do kombinacji cisplatyny i doksorubicyny (super PLADO) i skrócenie odstępu między cyklami chemioterapii. Całkowity odsetek resekcyjności w tej grupie wyniósł 67% w badaniu SIOPEL 2 i 74% w SIOPEL 3. 3-letnie EFS wyniosło odpowiednio 48% w badaniu SIOPEL 2 i 65% w SIOPEL 3, a 3-letnie OS odpowiednio 53% i 73%. Wyniki leczenia w grupie wysokiego ryzyka okazały się niestety niesatysfakcjonujące. Mimo zintensyfikowania leczenia w porównaniu z programem SIOPEL 1 poprzez zwiększenie częstości podaży cisplatyny (co 14 dni) w połączeniu z karboplatyną i doksorubicyną, nie osiągnięto znaczącej poprawy czasu przeżycia. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że poziom AFP <100 ng/ml był związany z gorszymi przeżyciami odległymi. Również obecność przerzutów odległych negatywnie wpływała na przeżycia odległe. Natomiast nie wykazano istotnego statystycznie związku między przeżyciem, a stopniem zaawansowania oraz szerzeniem się pozawątrobowym guza (V+, P+ i E+).

**Tabela 2. Wyniki leczenia hepatoblastoma standardowego ryzyka w programach grup SIOPEL i GPOH.**

	<b>SIOPEL-2</b>	<b>SIOPEL-3</b>	<b>HB94</b>	<b>HB99</b>
<b>N</b>	67	267	30	58
<b>Chemioterapia</b>	monoterapia CDDP	CDDP vs. PLADO	IPA	IPA
<b>Odsetek resekcyjności</b>	97%	97% vs. 94%	100%	95%
<b>3-letnie OS</b>	91%	0%	I 96%/II 100%	90%
<b>3-letnie EFS</b>	73%	0%	I 89%/II 100%	88%

CDDP: cisplatyna, PLADO: cisplatyna, doksorubicyna, IPA: ifosfamid, cisplatyna, doksorubicyna

#### SIOPEL4

W związku z tym, że cisplatyna jest najskuteczniejszym chemioterapeutycznym w leczeniu HB, celowe wydawało się zwiększenie jej dawki i częstości podaży w okresie przedoperacyjnym. Przemawiała za tym również stosunkowo niewielka ostra toksyczność związana z jej stosowaniem. Leczenie w protokole SIOPEL 4 (lata 2005 – 2009) oparto na zintensyfikowanej chemioterapii neoadjuwantowej. Cisplatyna podawana była co 7 dni w dawce 70 mg/m<sup>2</sup>/24h (pierwsza dawka 80 mg/m<sup>2</sup>/24h) w ciągłym 24-godzinnym wlewie dożylnym w skojarzeniu z doksorubicyną podawaną w cyklu miesięcznym w dawce 30 mg/m<sup>2</sup>/24h. Badaniem objęto 61 dzieci (39 z przerzutami do płuc). U 60 pacjentów (98%) stwierdzono odpowiedź na chemioterapię. U 53 dzieci (85%) wykonano całkowitą resekcję guza (w tym u 16 przeszczep wątroby). Po zakończeniu leczenia 49 pacjentów (79%) było w całkowitej remisji (mediana czasu obserwacji: 52 miesiące). 3-letnie EFS i OS wyniosły odpowiednio 76% i 83%. Trzeba jednak podkreślić, iż ceną zwiększenia dawki i częstości podaży cisplatyny były powikłania toksyczne. Powikłania toksyczne 3. i 4. stopnia stwierdzono u 60 dzieci (97%) (anemia, neutropenia, trombocytopenia, infekcje, anoreksja, zap. błony śluzowej). Czworo pacjentów zmarło z powodu powikłań toksycznych. Umiarkowane lub ciężkie uszkodzenie słuchu stwierdzono u 50% dzieci.

## SIOPEL6

Protokół SIOPEL 6 dotyczył leczenia pacjentów z hepatoblastoma standardowego ryzyka. Głównym celem badania była ocena skuteczności tiosiarczanu sodu (sodium thiosulfate, STS) w redukcji ototoksyczności cisplatyny, a także ocena wpływu STS na odpowiedź na chemioterapię i przeżycia odległe. Pacjenci byli randomizowani do dwóch grup terapeutycznych: (1) tylko cisplatyna w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> w 6-godzinym wlewie iv., (2) cisplatyna + STS w dawce 20 mg/m<sup>2</sup> podawanej 6 godzin po cisplatynie. W badaniu wykazano, że STS w istotny sposób redukuje efekt ototoksyczny cisplatyny. W grupie pacjentów leczonych cisplatyną obserwowano ototoksyczność u 30/45=67% dzieci, a w grupie leczonej cisplatyną z STS u 20/54=37.0% (p=0.0033). 3-letnie EFS i OS wyniosły odpowiednio 79%/92% w grupie leczonej cisplatyną i 82%/98% w grupie leczonej cisplatyną+STS. Wykazano ostatecznie, iż zastosowanie STS w odpowiednim odstępie czasowym w stosunku do cisplatyny zmniejsza dwukrotnie jej ototoksyczne działanie nie pogarszając ogólnych wyników leczenia przeciwnowotworowego.

### **3. Inne badania dotyczące hepatoblastoma „wysokiego ryzyka”**

Do pewnego stopnia grupa PRETEXT IV jest porównywalna z guzami w III stopniu zaawansowania (guz nieresekcyjny lub makroskopowa pozostałość po pierwotnym zabiegu chirurgicznym), które są przedmiotem zainteresowania badań amerykańskich i niemieckich. Możliwe jest zatem porównanie wyników różnych programów badawczych. Wyniki badań COG (Children's Oncology Group) i GPOH są zbliżone do uzyskanych w programach SIOPEL. W tabeli 3 przedstawiono wyniki leczenia hepatoblastoma wysokiego ryzyka w badaniach grupy SIOPEL oraz doświadczenia amerykańskie i niemieckie.

**Tabela 3. Wyniki leczenia hepatoblastoma wysokiego ryzyka (HR-HB).**

	<b>HR-HB w badaniach SIOPEL</b>			
	<b>SIOPEL-1</b>	<b>SIOPEL-2</b>	<b>SIOPEL-3</b>	<b>SIOPEL-4</b>
<b>N</b>	58	58	158	61
<b>Chemioterapia</b>	PLADO	superPLADO	superPLADO	superPLADO+
<b>Odsetek resekcyjności</b>	53%	67%	74%	97%
<b>LTX</b>	6 (5%)	7 (12%)	34 (21%)	16 (27%)
<b>3-letnie OS</b>	67%	53%	73%	82%
<b>3-letnie EFS</b>	45%	48%	65%	80%
	<b>HR-HB w badaniach COG i GPOH</b>			
	<b>COG 9645</b>	<b>COG 9645</b>	<b>HR-HB94</b>	<b>HR-HB99</b>
<b>N</b>	53	56	39	42
<b>Chemioterapia</b>	CDDP, 5FU, winkrystyna	CDDP, karboplatyna	IPA karboplatyna/VP16	karboplatyna/VP16 HDcarbo/VP16
<b>Odsetek resekcyjności</b>	odroczone resekcja 100%	odroczone resekcja 100%	85%	74%
<b>LTX</b>	Stopień III/IV	Stopień III/IV	2 (5%)	7 (16%)
<b>3-letnie OS</b>	74%	56%	III 76%/IV 36%	55%
<b>3-letnie EFS</b>	60%	38%	III 68%/IV 21%	52%
CDDP: cisplatyna; 5FU: fluorouracyl; HDcarbo: high dose carboplatin; PLADO: cisplatyna, doksorubicyna; superPLADO: cisplatyna, doksorubicyna, karboplatyna; VP16: etopozyd; LTX: liver transplant, przeszczep wątroby				

## **II. LECZENIE CHIRURGICZNE HEPATOBLASTOMA**

Ostatecznym celem leczenia hepatoblastoma jest całkowite wycięcie guza pierwotnego, jak i ewentualnych ognisk przerzutowych. Tylko radykalna resekcja guza daje realną nadzieję na wyleczenie dziecka z HB. Dlatego też należy wykorzystać wszystkie możliwe opcje terapeutyczne i konsultacyjne, zanim guz uznany zostanie za nieresekcyjny. W wybranych przypadkach należy rozważyć przeszczep wątroby. Ze względu na rzadkie występowanie złośliwych guzów wątroby zespół chirurgiczny (w tym anestezjolog) powinien mieć duże doświadczenie w chirurgii wątroby u dzieci, a pod ręką powinno być nowoczesne instrumentarium do chirurgii wątroby. Powinny istnieć również optymalne warunki dla opieki pooperacyjnej.

### **1. Wskazówki techniczne resekcji wątroby**

U podłoża rozwoju współczesnej techniki operacyjnej mięszu wątroby leżą wyniki badań anatomicznych, a w szczególności poznanie granic i unaczynienia jej segmentów. Obecnie uważa się, że u dzieci pozostawienie minimum 25% zdrowego, dobrze ukrwionego mięszu wątroby (2 segmenty), zapewnia utrzymanie czynności narządu oraz stwarza niezbędne warunki do regeneracji. W przypadkach z towarzyszącą marskością, z obawy przed pooperacyjną niewydolnością mięszu, zabiegi resekcyjne mają zwykle ograniczoną rozległość.

Całkowite wycięcie guza pierwotnego można osiągnąć poprzez wykonanie hemihepatektomii (prostej lub poszerzonej) lub całkowitej hepatektomii z następowym przeszczepem wątroby. Grupa SIOPEL oraz grupa niemiecka GPOH zalecają neoadjuwantową chemioterapię w każdym przypadku, a następnie odroczonej resekcję guza. Natomiast grupa amerykańska COG rekomenduje w wybranych przypadkach pierwotną resekcję wątroby. Dotyczy to głównie guzów PRETEXT I i II, u których możliwa jest resekcja (segmentektomia lub lobektomia) z 1-centymetrowym makroskopowym marginesem guza oraz w stosunku do środkowej żyły wątrobowej. Nie ma badań porównujących obie strategie terapeutyczne, ale wyniki leczenia HB w badaniach SIOPEL i COG są

porównywalne.

W przypadku złośliwych guzów wątroby zaleca się wykonanie anatomicznej resekcji wątroby, a standardowo wykonywaną procedurą jest częściowa hepatektomia. Nie zaleca się wykonywania atypowych, nieanatomicznych resekcji ze względu na ryzyko pozostawienia rezydualnego guza, co wiąże się z gorszym rokowaniem oraz ze znacząco większą liczbą powikłań. Atypowe resekcje powinny zostać zarezerwowane tylko dla wybranych przypadków, głównie guzów wielogniskowych, u których nie jest możliwy przeszczep wątroby.

## **2. Trudne zabiegi operacyjne**

Niektóre guzy zajmujące oba płaty wątroby mogą być usunięte radykalnie poprzez usunięcie trzech sekcji wątroby (resekcja poszerzona). Zajęcie żyły głównej dolnej przez proces nowotworowy (obecność guza w świetle żyły lub jej nacieczenie) również nie wyklucza radykalnej resekcji. W takim przypadku guz można usunąć wraz z zajęтым fragmentem żyły (en-bloc) z następowym wszyciem łąty bądź protezy naczyniowej lub zastosowaniem przeszczepu allogenicznego (np. z żyły szyjnej wewnętrznej).

Jeśli to oczywiście możliwe, powinno się unikać trudnych technicznie, ekstremalnych resekcji guza, które związane są z wysokim prawdopodobieństwem pozostawienia mikroskopowego residuum nowotworu. Odnosi się to głównie do guzów zlokalizowanych w bezpośrednim sąsiedztwie ważnych naczyń wątrobowych, które to naczynia, jeśli mają zostać zachowane, trzeba wydzielić z tkanki nowotworowej. U takich pacjentów pierwotny (primary) przeszczep wątroby jest realną alternatywą. Wynika to z faktu, iż przeszczepy ratunkowe (secondary/salvage) wykonywane w sytuacji wznowy procesu nowotworowego lub makroskopowo niekompletnej resekcji guza skutkują dużo gorszymi przeżyciami.

Przykładem trudnej technicznie resekcji jest usunięcie guza zlokalizowanego w segmencie 1 (płacie ogoniastym) wątroby przedstawione w publikacji z roku 2013 w Journal of Pediatric (► patrz

strona 36). U 18-miesięcznego chłopca z podtypem płodowym hepatoblastoma (pure fetal histology), po wstępnej chemioterapii, wykonano segmentektomię 1. Jest to rzadko wykonywany i bardzo trudny technicznie zabieg operacyjny ze względu na: (1) głębokie położenie segmentu 1 w mięszu wątroby, (2) bliskość ważnych struktur anatomicznych: wnęki wątroby, lewej i środkowej żyły wątrobowej, (3) bezpośredni drenaż do żyły głównej dolnej. Natomiast dzięki postępowi jaki dokonał się w zakresie instrumentarium i techniki operacyjnej, w rękach doświadczonego w chirurgii wątroby zespołu, jest to operacja możliwa do wykonania i bezpieczna. Należy jednak podkreślić, że tego typu resekcję można wykonać tylko w wybranych przypadkach. Guzy zajmujące płat ogoniasty w całości lub zlokalizowane w bezpośrednim sąsiedztwie żyły głównej dolnej wymagają wykonania hemihepatektomii ze względu na ryzyko pozostawienia residuum mikroskopowego.

### **3. Przerzuty odległe do płuc**

Dopóki kontrolujemy pierwotną zmianę, dopóty chirurgia jest metodą z wyboru w leczeniu ognisk wtórnych.

### **4. Przeszczepienie wątroby (liver transplantation, LTX)**

Guzy (1) obejmujące wszystkie 4 sekcje wątroby (PRETEXT IV), (2) położone centralnie z zajęciem struktur wnęki (PRETEXT II, III), (3) wieloogniskowe, powinny być już na wstępie konsultowane z chirurgiem transplantacyjnym pod kątem ewentualnego przeszczepu wątroby. Dotyczy to 10-15% pacjentów z HB. Przeszczep wątroby powinien być zaplanowany tak samo, jak zabieg resekcyjny, tj. po zgodnej z protokołem chemioterapii. Obecnie większość ośrodków jest zgodna, iż chemioterapię należy również kontynuować po LTX, choć nadal jest to nieco kontrowersyjne, przynajmniej u chorych, którzy dobrze zareagowali na chemioterapię przedoperacyjną. Istnieje obawa, że chemioterapia stosowana po przeszczepie w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym spowoduje tylko zwiększenie odsetka powikłań. By to jednak ocenić, konieczne jest przeprowadzenie dużych,

międzynarodowych, randomizowanych badań.

Wielogniskowe guzy PRETEXT IV bez przerzutów odległych są klasycznym wskazaniem do transplantacji wątroby. Należy unikać intensyfikacji chemioterapii w celu uniknięcia przeszczepu ze względu na wysokie ryzyko indukcji chemiooporności guza. Makroskopowe "wycofanie się" wielogniskowego guza z jednej sekcji wątroby po chemioterapii nie zmienia kwalifikacji pacjenta do LTX, ponieważ istnieje duże prawdopodobieństwo obecności residuum mikroskopowego w tej części wątroby.

Otwartym pozostaje pytanie, czy dziecko z zaawansowanym HB kwalifikować do pierwotnego przeszczepu, czy do "ekstremalnej" resekcji wątroby. Z wyników badań Otte (Otte i wsp., *Pediatr Blood Cancer* 2004) wynika, że "ratunkowy" przeszczep wątroby w przypadku HB (po wznowie guza po resekcji wątroby lub nieradykalnej resekcji) związany jest ze zdecydowanie gorszymi przeżyciami w porównaniu z pierwotnym LTX (30% vs. 70%). Te obserwacje faworyzują pierwotną transplantację wątroby względem "ekstremalnej" resekcji. Należy jednak pamiętać, że przewlekłe stosowanie leków immunosupresyjnych w celu przeciwdziałania odrzuceniu narządu wiąże się, m.in. ze zwiększonym ryzykiem infekcji oraz częstszym występowaniem nowotworów. Dodatkowo w badaniach grupy SIOPEL stwierdzono, że obecność residuum mikroskopowego po resekcji guza prawdopodobnie nie wpływa jednoznacznie na rokowanie (Czuderna i wsp., *Front Biosci (Elite Ed)* 2012). Obserwacje te wymagają jednak potwierdzenia. Dzieci z przerzutami do płuc mogą być kandydatami do LTX pod warunkiem, że przerzuty ustąpią po chemioterapii neoadjuwantowej.

### **III. KONTROWERSJE I PYTANIA, NA JAKIE MUSIMY JESZCZE ODPOWIEDZIEĆ**

(1) Czy mamy dowód na to, że po chemioterapii guz PRETEXT IV zmniejszy się na tyle, że będzie możliwe jego chirurgiczne usunięcie? I jak to przewidzieć? Czy może od razu powinniśmy myśleć o przeszczepie wątroby i w ten sposób uniknąć toksycznych efektów



zintensyfikowanej chemioterapii?

(2) I czy w związku z tym dziecko z zaawansowanym HB należy kwalifikować do pierwotnego przeszczepu, czy też raczej do "ekstremalnej" resekcji wątroby?

(3) Czy wykonana w odpowiednim czasie metastazektomia może poprawić rokowanie? To zagadnienie nie zostało jeszcze wyjaśnione w grupie pacjentów z HB. Tradycyjnie u pacjentów kwalifikowanych do przeszczepu wątroby metastazektomię wykonuje się przed transplatacją. Odwrotną sytuację mamy u dzieci, u których zaplanowano resekcję guza. W tej grupie pacjentów przerzuty usuwa się po zabiegu resekcyjnym guza, a metastazektomia poprzedzona jest jeszcze chemioterapią systemową. Takie postępowanie wynika z dwóch przesłanek: (a) z obawy, że wątrobowe czynniki wzrostu wydzielane w procesie regeneracji wątroby po jej resekcji będą stymulować wzrost ognisk przerzutowych, (b) przedłużona chemioterapia adjuwantowa może spowodować całkowitą remisję przerzutów do płuc.

(4) Czy u kandydatów do przeszczepu wątroby, u których występują jednocześnie przerzuty do płuc, wystarczy sama chemioterapia, aby doszło pełnej remisji ognisk przerzutowych? Czy też pacjent, u którego przerzuty ustąpiły po chemioterapii, wymaga mimo to chirurgicznej eksploracji płuc przed transplatacją?

(5) Jaki powinien być standard leczenia chemo-opornego i nawrotowego HB? Obecnie stosuje się monoterapię irinotekanem, winkrystynę z irinotekanem, gemcytabinę z oksaliplatyną, monoterapię docetakselem. Leczenie zależy w dużej mierze od pierwotnie zastosowanej chemioterapii.

(6) Jakie znaczenie prognostyczne mają poszczególne podtypy histologiczne HB?

(7) HB z niskim stężeniem AFP stanowi bardzo niekorzystną rokowniczo grupę. Niestety kliniczny i patologiczny profil tych nowotworów nie jest do końca poznany. Czy wszystkie te guzy są z założenia nieresekcyjne i/lub towarzyszą im przerzuty odległe? Czy są chemiowrażliwe? Jakim protokołem chemioterapii należałoby je leczyć – może analogicznym jak

w przypadku guzów rabdoidalnych? Dalsze badania niezbędne są również by wykazać, czy istnieje związek pomiędzy niskim stężeniem AFP, a histologicznym niskozróżnicowanym podtypem HB (small-cell undifferentiated, SCUD).

# WYNIKI LECZENIA RAKA WĄTROBOWOKOMÓRKOWEGO

## I. CHEMIOTERAPIA

### 1. Wyniki badań grupy SIOPEL nad HCC

#### SIOPEL1

W tym badaniu wszyscy pacjenci z HB i HCC otrzymali jednakowe leczenie. Oparto je na zastosowaniu przedoperacyjnej chemioterapii z użyciem kombinacji cisplatyny i doksorubicyny (PLADO). Dla raka wątrobowokomórkowego osiągnięto 40% 2-letnich przeżyć i 28% przeżyć 5-letnich. 2-letnie i 5-letnie przeżycie wolne od zdarzeń wyniosło odpowiednio 23% i 17%.

#### SIOPEL2i3(HCC)

W tych badaniach pacjenci z HCC otrzymywali takie samo leczenie jak w hepatoblastoma wysokiego ryzyka (super PLADO). Na podstawie wyników badania SIOPEL 1, które wykazało nieskuteczność leczenia pacjentów z HCC standardową chemioterapią, wykazano konieczność wykonania pierwotnego wycięcia guza u pacjentów z resekcyjnym HCC z następową pooperacyjną chemioterapią wysokiego ryzyka.

Do badania zgłoszono odpowiednio 20 (SIOPEL 2) i 70 (SIOPEL 3) pacjentów z HCC. 85 było przedmiotem późniejszej analizy przedstawionej w publikacji z roku 2016 w Journal of Clinical Oncology (► patrz strona 33) i późniejszej korespondencji z tego samego roku (► patrz strona 34). U 30 (35 %) dzieci stwierdzono podczas rozpoznania obecność przerzutów. Pozawątrobowy rozrost guza stwierdzono u 19 (22%) pacjentów. Spośród 72 chorych, którzy otrzymali przedoperacyjną chemioterapię, odpowiedź uzyskano u 29 (40%). Nie przełożyło się to jednak na odsetek resekcyjności, który wyniósł 40% (34/85 pacjentów, z uwzględnieniem LTX, bez residuum mikroskopowego) i 48% po uwzględnieniu chorych z residuum mikroskopowym (41/85 pacjentów). U 46 pacjentów (54%) wykonano resekcję guza (włączając w to 7 transplantacji wątroby). 13 przeszło

pierwotne wycięcie guza, a 33 resekcją odroczoną. Spośród pacjentów, u których wykonano pierwotną resekcję, 9 przeżyło (69%). Spośród pacjentów, u których wykonano odroczoną resekcję, 14 przeżyło (42%). 20/34 chorych (59%) po radykalnej resekcji (z uwzględnieniem LTX) przeżyło, a tylko 1/7 pacjentów (14%) z residuum mikroskopowym. Dane te pokazują, że obecność residuum mikroskopowego po resekcji guza wpływa jednoznacznie na rokowanie. Mediana czasu obserwacji wyniosła 75 miesięcy. 60 pacjentów zmarło z powodu postępu choroby, wznowy lub innych przyczyn. Wynik leczenia na poziomie 22% całkowitych 5-letnich przeżyć jest daleki od satysfakcjonującego. Pomimo intensyfikacji leczenia poprzez skrócenie odstępów między cyklami chemioterapii do 14 dni nie osiągnięto poprawy całkowitego przeżycia i przeżycia wolnego od zdarzenia.

#### SIOPEL2i3(FL-HCC)

Tradycyjnie podtyp fibrolamellarny HCC (FL-HCC) wiązano z lepszym rokowaniem, jednakże badania u dzieci tych obserwacji nie potwierdzają. W publikacji z roku 2013 w European Journal of Cancer (► patrz strona 35) analizie poddano 24 pacjentów z FL-HCC i 38 z HCC. 13 chorych z FL-HCC (54%) i 32 z HCC (84%) otrzymało przedoperacyjną chemioterapię. U 31% pacjentów z FL-HCC (4/13 przypadków) i 53% z HCC (17/32 przypadków) zaobserwowano odpowiedź na przedoperacyjną chemioterapię. Różnica ta nie była istotna statystycznie ( $p=0,17$ ). U 10 dzieci z FL-HCC (42%) i 7 z HCC (18%) resekcja była radykalna ( $p=0,08$ ). Spośród 23 pacjentów, u których wykonano radykalną resekcję lub LTX, 9 zmarło (39%). Natomiast spośród 39 chorych, u których zabieg operacyjny był nieradykalny, zmarło 34 (87%). Podobnie jak w badaniu przedstawionym powyżej wynik leczenia zależał od możliwości wykonania radykalnego zabiegu operacyjnego. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do 3-letniego EFS i OS w grupie pacjentów z FL-HCC i HCC, odpowiednio: EFS 22% vs. 28%, OS 42% vs. 33%.

## **2. Inne badania dotyczące HCC**

### Doświadczenia niemieckiej grupy

W badaniach GPOH, u dzieci z HCC stosowano taki sam schemat leczenia jak w wątrobiaku zarodkowym. Podczas wszystkich trzech triali, zachęcano chirurgów do przeprowadzania pierwotnych resekcji u chorych z podejrzeniem HCC. Podczas pierwszego badania HB89 (lata 1989 – 1993), neoadjuwantowa i adjuwantowa chemioterapia składały się z konwencjonalnej dawki ifosfamid, cisplatyny i doksorubicyny (IPA). Nie uzyskano znaczących efektów takiego leczenia. Spośród 12 pacjentów z operacyjnymi guzami, przeżyło tylko czterech. W drugim badaniu HB94 (1994 – 1998) u pacjentów z nieoperacyjnymi HCC poszerzono schemat IPA o dodanie karboplatyny i etopozydu. Na 25 zgłoszonych pacjentów u dziewięciu stwierdzono nieoperacyjne guzy, a u 11 wystąpiły przerzuty HCC. Spośród dziewięciu chorych z nieoperacyjnymi guzami 3 przeżyło zaś z 11, u których stwierdzono obecność przerzutów przeżył tylko jeden (łącznie 8/25, 32%). W grupie 5 pacjentów z operacyjnymi guzami przeżyło 4. W badaniu HB99 (1999 – 2008) pacjenci z nieresekcyjnym HCC lub przerzutami odległymi byli leczeni neoadjuwantowo dużymi dawkami karboplatyny (500 mg/m<sup>2</sup>/24h x4) i etopozydu (300 mg/m<sup>2</sup>/24h x4). W tej grupie osiągnięto 3-letnie EFS i OS odpowiednio 12% i 20%. W grupie pacjentów, u których wykonano pierwotną resekcję guza z następową chemioterapią (karboplatyna 200 mg/m<sup>2</sup>/24h x4 i etopozyd 100 mg/m<sup>2</sup>/24h x4), 5-letnie EFS i OS wyniosły odpowiednio 72% i 89%. Tak więc pomimo zauważalnej odpowiedzi HCC na leczenie, jego wyniki były niezadowolające.

### Doświadczenia amerykańskiej grupy

W badaniu INT-0098 (1989 – 1992) leczonych było 46 pacjentów z HCC. U wszystkich pacjentów wykonano pierwotny zabieg operacyjny lub biopsję. W 8 przypadkach (17%) usunięto guz w I stopniu zaawansowania choroby (całkowita resekcja z wolną od komórek nowotworowych linią cięcia). U pozostałych pacjentów wykonano

biopsję. 25 spośród nich (54%) było w III stopniu zaawansowania a 13 (28%) w IV stopniu. Pacjentów z nieresekcyjnym guzem podzielono losowo na 2 grupy A i B. Poddano ich wstępnej chemioterapii: w grupie A obejmowała ona cisplatynę + winkrystynę + 5-fluorouracyl, w grupie B cisplatynę + dokсорubicynę. Pacjentom po wykonanej odroczonej całkowitej resekcji guza podano dwa dodatkowe cykle identycznej chemioterapii. Natomiast tym, u których nie wykonano zabiegu operacyjnego bądź przeszli niepełną resekcję guza, a osiągnęli częściową odpowiedź lub stabilizację choroby, podano dalsze 4 cykle chemioterapii. Pooperacyjnie w I stopniu zaawansowania podano 4 cykle odpowiednio tej samej chemioterapii (A lub B). EFS dla dzieci w I stopniu zaawansowania wyniósł 88%, w III stopniu – 8%, a w IV stopniu 0%. 5-letnie OS było zbliżone do EFS i wyniosło odpowiednio: 88%, 23%, 19%. Nie wykazano statystycznie znamiennej różnicy w przeżyciu pomiędzy obydwoma protokołami chemioterapii.

Można stwierdzić, że żaden z powyższych protokołów nie był skuteczny w leczeniu HCC u dzieci. Badania te potwierdziły wagę wykonania chirurgicznej resekcji guza, jednakże tylko u 17% chorych można było wykonać pierwotny zabieg. Podobnie jak i w badaniach SIOPEL pomimo stosowania wstępnej chemioterapii nie zwiększono odsetka pacjentów, u których można było wykonać zabieg resekcyjny. Ponadto wszyscy pacjenci z guzami przerzutowymi zmarli. Badania potwierdziły znaczną chemiooporność raka wątrobowokomórkowego.

### **3. Sorafenib**

Sorafenib jest inhibitorem licznych kinaz (m.in. VEGFR, PDGFR), wykazującym *in vitro* i *in vivo* działanie przeciwproliferacyjne i przeciwangiogenne, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z dokсорubicyną, cisplatyną, gemcytabiną. U dorosłych pacjentów z zaawansowanym HCC na podstawie wielu badań sorafenib uznano za standardowe leczenie w grupie pacjentów dorosłych z nieoperacyjnym HCC. W badaniu Schmid i wsp. (Pediatr Blood Cancer, 2012) wykazano skuteczność sorafenibu w połączeniu z PLADO. U 4 z 7 dzieci z

nieoperacyjnym guzem uzyskano częściową odpowiedź na chemioterapię u 2 stabilizację choroby, a u jednego pacjenta stwierdzono progresję. Troje dzieci żyje w całkowitej remisji po resekcji guza (odpowiednio po 12, 12 i 18 m-cach). Badanie to pokazało, że połączenie sorafenibu z PLADO może być obiecującą opcją terapeutyczną u dzieci z zaawansowanym HCC. Na to pytanie odpowie może nowy protokół leczenia guzów wątroby u dzieci PHITT. W protokole tym pacjenci z nieresekcyjnym HCC i/lub przerzutami odległymi randomizowani są do dwóch grup leczniczych: (1) PLADO+sorafenib, (2) PLADO + Sorafenib/ Sorafenib + GEMOX (gemcytabina/oxaliplatyna).

#### **4. Jaką drogą pójść, aby poprawić wyniki leczenia?**

Wyniki dotychczasowych badań nad HCC i HB wykazały, że skuteczne leczenie w przypadku HB zawiodło w odniesieniu do większości pacjentów z HCC. W związku z tym, konieczne jest znalezienie nowego podejścia terapeutycznego do HCC w połączeniu z próbą identyfikacji nowych biologicznych i klinicznych czynników rokowniczych. Najważniejsze wyzwania jakie na nas aktualnie czekają i pytania, na które musimy pilnie odpowiedzieć scharakteryzowano poniżej.

(1) Jaki powinien być standard leczenia pacjentów z HCC po pierwotnej resekcji?

We wspomnianym wyżej amerykańskim badaniu INT-0098 pacjenci po całkowitej resekcji guza (n=8) otrzymywali cisplatynę + winkrystynę + 5-fluorouracyl lub PLADO. 5-letnie EFS w tej grupie wyniosło 88%. W badaniu niemieckim (HB99) pacjenci po pierwotnej resekcji guza otrzymywali karboplatynę z etopozydem. 5-letnie EFS i OS wyniosły odpowiednio 72% i 89%. Na podstawie wyników tych badań wydaje się, że rodzaj pooperacyjnej chemioterapii nie wpływa istotnie na przeżycie. Rola sorafenibu w leczeniu adjuwantowym nie jest jasna. U dorosłych pacjentów jego zastosowanie w leczeniu uzupełniającym po

resekcji lub ablacji nie przyniosło efektów (Bruix i wsp., Lancet Oncol 2015). Dane w populacji pediatrycznej są bardzo skąpe. Wynika to z bardzo rzadkiego występowania HCC u dzieci. Szacowana liczba dzieci z resekcyjnym HCC to 10 przypadków na świecie na rok, dlatego prawie niemożliwe jest przeprowadzenie badania II i III fazy w tej grupie pacjentów. Aktualnie u pacjentów z HCC rekomenduje się leczenie schematem PLADO z lub bez sorafenibu, ale rola chemioterapii pooperacyjnej pozostaje niejasna (2 czy 4 cykle PLADO? sorafenib przez 6 czy 12 m-cy?).

(2) Jaki powinien być standard leczenia pacjentów z nieresekcyjnym HCC i/lub przerzutami odległymi?

Głównym zadaniem obecnych, jak i przyszłych badań nad HCC, jest zrozumienie, dlaczego sprawia on tak ogromne problemy lecznicze. Wyjaśnienia wymagają mechanizmy oporności na obecnie stosowaną, konwencjonalną chemioterapię (tylko 50% guzów odpowiada na leczenie chemiczne). Pilnym jest również znalezienie takich metod leczenia, które doprowadziłyby do znaczącego zwiększenia odsetka resekcyjności guzów (tab. 4). Bez radykalnej resekcji guza nie ma szansy na wyleczenie HCC. Niestety, zaledwie 10-20% guzów jest pierwotnie resekcyjnych.



<b>Tabela 4. Odpowiedź na chemioterapię i odsetek resekcyjności w różnych protokołach.</b>			
<b>Protokół</b>	<b>Chemioterapia</b>	<b>PR</b>	<b>Odsetek resekcyjności</b>
<b>INT 0098</b>	PLADO vs C5V	21%	5%
<b>SIOPEL 1</b>	PLADO	49%	63%
<b>SIOPEL 2</b>	superPLADO	50%	44%
<b>HB99</b>	karbopatyna/ etopozyd ABMT	47%	36%
<b>PLADO/ Sorafenib</b>	PLADO/Sorafenib	57%	29%

PR, partial response, odpowiedź częściowa; ABMT, autologous bone marrow transplant, autologiczny przeszczep szpiku kostnego; PLADO, cisplatyna, doksorubicyna; C5V, cisplatyna, winkrystyna, 5-fluorouracyl

### (3) Czy widać na horyzoncie nowe leki?

W związku z bardzo aktywną angiogenezą w przypadku HCC oraz podwyższonym stężeniem markerów procesu angiogenezy w surowicy pacjenta jak i w wycinkach z guza (np. VEGF), które koreluje z dużą częstotliwością nawrotów i złym rokowaniem, leczenie angiostatyczne jest obecnie testowane u dorosłych pacjentów z HCC. Poza sorafenibem testowane są takie leki, jak: (a) inhibitory kinazy tyrozynowej – sunitinib, brivanib, cabozantinib, (b) leki wpływające na naczyniowy czynnik wzrostu (przeciwciała anty-VEGF) – bevacizumab, (c) leki wpływające na receptory naczyniowego czynnika wzrostu (VEGFR-2) – ramucirumab, (d) inhibitory receptora dla czynnika wzrostu śródbłonna (epidermal growth factor receptor – EGFR) – erlotinib, cetuximab. Inne leki mogące mieć zastosowanie w leczeniu HCC to:

(a) sirolimus – inhibitor kinazy mTOR (ścazy cel rapamycyny, mammalian target of rapamycin), której funkcją jest regulacja wzrostu, proliferacji, a także procesów translacji i transkrypcji.

(b) selumetinib – bloker kinaz MEK, szlaku sygnałowego kinaz aktywowanych mitogenami (MAPK). Szlak ten przekazując sygnały mitogenne do jądra komórkowego reguluje proliferację, różnicowanie i

apoptozę komórek.

(c) tivantinib – selektywny inhibitor kinazy MET będącej czynnikiem wzrostu hepatocytów.

(d) nivolumab – ludzkie przeciwciało monoklonalne z klasy IgG4, które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z ligandami PD-L1 i PD-L2 przez co nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową.

Nie ma niestety danych odnośnie skuteczności tych leków w leczeniu HCC u dzieci.

(4) Czy jest możliwy przeszczep wątroby poza kryteriami mediolańskimi?

Szczegóły dotyczące przeszczepu wątroby zostały przedstawione w rozdziale dotyczącym leczenia chirurgicznego.

## **II. LECZENIE CHIRURGICZNE HCC**

Podobnie, jak w przypadku hepatoblastoma, ostatecznym celem leczenia raka wątrobowokomórkowego jest wykonanie całkowitej, chirurgicznej resekcji wszystkich ognisk nowotworowych (zarówno pierwotnych, jak i przerzutowych), które pozostały po intensywnej przedoperacyjnej chemioterapii. Jeżeli guz jest operacyjny i przewidywana jest jego pierwotna resekcja, powinna zostać ona wykonana najszybciej, jak będzie to możliwe, na ogół w ciągu 14 dni od postawienia rozpoznania i oszacowania rozległości procesu nowotworowego. Jak długo resekcja lecząca (z odpowiednimi marginesem) jest wykonalna, tak długo jest ona preferowaną formą leczenia chirurgicznego. W wybranych przypadkach, należy rozważyć wykonanie transplantacji wątroby.

Niestety, jak wspomniano wyżej, tylko u 10-20% pacjentów możliwe jest wykonanie pierwotnej resekcji. Po pierwotnej lub odroczonej resekcji guza 5-letnie przeżycia wahają się na poziomie 35-51%, a odsetek nawrotów wynosi ok. 20-30%. W obu tych kwestiach niewiele się zmieniło w przeciągu ostatniej dekady.

## **1. Wskazówki techniczne resekcji wątroby**

Aspekty techniczne resekcji wątroby zostały przedstawione w rozdziale dotyczącym leczenia chirurgicznego hepatoblastoma.

## **2. Przeszczepienie wątroby (liver transplantation - LTX)**

Wydaje się, że w przypadku HCC najlepszym rozwiązaniem jest szybka kwalifikacja pacjentów do przeszczepu. Dotyczy to 50-60% dzieci, u których guz w chwili rozpoznania jest nieoperacyjny. W odróżnieniu od hepatoblastoma, stwierdzenie w HCC (zwykle opornego na chemioterapię) pozawątrobowego szerzenia się nowotworu, zajęcia węzłów chłonnych, przerzutów odległych do płuc (nawet w przypadku ich ustąpienia po przedoperacyjnej chemioterapii) jest absolutnym przeciwwskazaniem do przeszczepu wątroby.

Badania Mazzaferro przeprowadzone w grupie dorosłych pacjentów z HCC pozwoliły na opracowanie tzw. kryteriów mediolańskich stosowanych przy kwalifikacji do przeszczepienia wątroby (Mazzaferro i wsp., N Engl J Med 1996). Kryteria te to: (1) pojedynczy guz o średnicy do 5 cm lub 2-3 guzy nieprzekraczające 3 cm każdy, (2) brak inwazji naczyń, (3) brak przerzutów odległych. Uwzględniając te kryteria przy kwalifikacji do LTX osiąga się obecnie 5-letnie przeżycie bez cech wznowy nowotworu rzędu 75%. Rozszerzenie restrykcyjnych wskazań do wykonania przeszczepu u chorych dorosłych jest bardzo kontrowersyjne. Wynika to po części z heterogeniczności HCC, jak i z faktu współistnienia niektórych guzów z marskością wątroby lub/i zapaleniem wątroby. U dzieci natomiast wyniki transplantacji wątroby pokazują, że kryteria te mogą być poszerzone (Beaunoyer i wsp., *Pediatr Transplantation* 2007; Ismail i wsp., *Pediatr Transplantation* 2009). W badaniu Ismail leczono 22 dzieci z HCC. U 11 wykonano przeszczep, ale tylko 3 pacjentów spełniało kryteria mediolańskie. 8 dzieci (72%) przeżyło przy czasie obserwacji od 32 do 85 m-cy (średnio 43 m-ce). Troje pacjentów zmarło, ale tylko w jednym przypadku zgon związany był ze wznową nowotworu. Natomiast w grupie dzieci leczonych konwencjonalnie (n=10) przeżyło 4 pacjentów (40%), a EFS

wyniosło 30%. Warto też odnotować, że stosując tradycyjne kryteria selekcji, do LTX nie została by zakwalifikowana większość pacjentów z trialu SIOPEL 1 i 2. Dlatego obecnie wielu transplantologów oferuje przeszczep wątroby młodym pacjentom z HCC bez marskości wątroby niezależnie od wielkości guza. Pod warunkiem oczywiście braku pozawątrobowego szerszenia się nowotworu oraz z założeniem, że chemioterapia stosowana będzie przed- jak i po przeszczepie.

### **3. Chemoembolizacja tętnicy wątrobowej (HACE/TACE)**

W sytuacjach, kiedy decydujemy się na przeprowadzenie trudnego zabiegu lub przeszczep wątroby musi zostać odroczony, można rozważyć wykonanie chemoembolizacji tętnicy wątrobowej (Hepatic Arterial Chemo-Embolization, HACE). Inna nazwa to chemoembolizacja dotętnicza (TransArterial Chemo-Embolization, TACE). W większości przypadków uzyskujemy w ten sposób zmniejszenie rozmiarów guza oraz jego znaczną martwicę i kalcyfikację. Dochodzi także do wytworzenia włóknistej torebki wokół guza, co ułatwia przeprowadzenie resekcji. Zalety HACE wynikają z faktu, że guz wątroby otrzymuje ukrwienie praktycznie całkowicie z tętnic wątrobowych. Natomiast główne zaopatrzenie (70%) zdrowej wątroby pochodzi ze strony żyły wrotnej. Podczas zabiegu gałęzie tętnicy wątrobowej zaopatrujące guz są selektywnie cewnikowane i zamykane za pomocą środka embolizacyjnego, jak na przykład mikrocząstek uwalniających lek (Drug-Eluting Microspheres – DEM) lub lipiodolu (środek cieniujący) połączonego z cytostatykiem (np. doksorubicyną, cisplatyną, mitomycyną). Ta technika umożliwia selektywne dostarczenie chemioterapeutyku z jednoczesnym wydłużeniem czasu działania leku na zmianę.

Doświadczenia ze stosowaniem HACE u dzieci z pierwotnym, nieoperacyjnym guzem wątroby są ograniczone. Malogolowkin i in. zastosowali HACE u 11 dzieci (8 – HB, 3 – HCC) (Malogolowkin i wsp., J Clin Oncol 2000). U wszystkich pacjentów uzyskano odpowiedź na leczenie (zmniejszenie guza i obniżenie poziomu AFP). U 5 dzieci

wykonano resekcję guza. W badaniu Czauderny i wsp. odpowiedź na chemoembolizację uzyskano u 4 z 5 pacjentów (4 – HB, 1 – HCC) (Czauderna i wsp., *Pediatr Blood Cancer* 2006). U 2 dzieci wykonano zabieg resekcyjny, a u 1 pacjenta przeszczep. Jedno dziecko zmarło po HACE wskutek zatoru płucnego oleistym środkiem embolizacyjnym. Wspomniane powyżej oraz inne badania (T.Yang, *Glob Pediatr Health* 2017; Xuwu i wsp., *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; Li i wsp., *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008) pokazują, że u dzieci z chemioopornym guzem wątroby należy rozważyć HACE jako opcję terapeutyczną, nie tylko paliatywną, ale również prowadzącą do resekcji guza lub transplantacji. Warto pamiętać, że neowaskularyzacja guza ogranicza efektywność chemoembolizacji, dlatego zabieg należy powtarzać co 4-6 tygodni.

#### **4. Termoablacja w leczeniu guzów wątroby**

Jedną z metod paliatywnego leczenia guzów wątroby jest termoablacja prądem częstotliwości radiowej (RadioFrequency Ablation, RFA). Metoda polega na wprowadzeniu do guza odpowiedniej elektrody o kształcie igły, generującej powstawanie prądu zmiennego przepływającego przez tkanki. W konsekwencji dochodzi do wzrostu temperatury oraz powstania martwicy tkanek (wskutek odwodnienia, zagęszczenia i denaturacji białek wewnątrzkomórkowych). Termoablacja guza w zależności od jego lokalizacji może być wykonana: przezskórnie (pod kontrolą USG) lub śródoperacyjnie. Najczęstszym wskazaniem do ablacji są guzy o średnicy do 3-4 cm: (1) pierwotne, wielogniskowe, (2) wznowa guza po resekcji, (3) przerzutowe. Niewiele jest niestety publikacji dotyczących zastosowania ablacji u dzieci.

#### **5. Przetętnicza radioembolizacja**

Kolejną metodą paliatywnego leczenia HCC jest przetętnicza radioembolizacja (transarterial radioembolization, TARE), zwana również selektywną radioterapią wewnętrzną (selective intraarterial radiotherapy, SIRT). W czasie radioembolizacji, po zacewnikowaniu

tętnicy wątrobowej przez tętnicę udową, do naczyń guza podawane są mikrosfery (wykonane ze specjalnej żywicy) z radioaktywnym izotopem ytriu <sup>90</sup>Y. Czas połowicznego rozpadu izotopu wynosi 2,67 doby. Zasięg promieniowania w tkankach miękkich sięga od 2,5 mm do 11mm, a średnia dawka promieniowania wynosi 50 Gy/kg tkanki przy podaniu 1 GBq radioizotopu <sup>90</sup>Y.

Metoda ta jest od lat stosowana u dorosłych pacjentów z pierwotnymi i wtórnymi nowotworami wątroby. TARE jest preferowana w przypadku guzów wieloogniskowych oraz dużych zmian, zajmujących naciekająco oba płaty wątroby. Ze względu na mniejszy rozmiar mikrosfer w porównaniu z TACE (20-60 mikronów vs. 100-700 mikronów) potencjalną zaletą TARE jest fakt, że teoretycznie więcej leku dociera do dystalnych naczyń zaopatrujących guz. Mniejszy efekt embolizacyjny TARE jest również korzystny w przypadku zakrzepicy żyły wrotnej. W pracach porównujących TARE i TACE u dorosłych z HCC stwierdzono krótszy czas do progresji (time-to-progression) i mniejszą toksyczność w przypadku TARE. Nie stwierdzono natomiast istotnej statystycznie różnicy w przeżyciach (Salem R i wsp., Gastroenterology 2011; Carr i wsp., Cancer 2010; Kooby i wsp., J Vasc Interv Radiol 2010).

U dzieci doświadczenia z radioembolizacją są bardzo ograniczone. Jedyną jak dotąd publikacją ukazała się w 2013 roku w Pediatric Radiology. Hawkins i wsp. przedstawili 2 pacjentów, u których wykonano TARE-<sup>90</sup>Y (u jednego dwukrotnie). W obu przypadkach obserwowano zmniejszenie rozmiarów guza. U pierwszego pacjenta (FL-HCC) doszło do progresji choroby 7 m-cy po pierwszym TARE i zgonu 13 m-cy później. Drugi pacjent zmarł z powodu progresji 4 m-ce po radioembolizacji.

## **PODSUMOWANIE**

Na podstawie powyższego opracowania widać, że rozwój chemioterapii (od lat 80) oraz stały rozwój technik i instrumentarium chirurgicznego spowodowały znaczący postęp w leczeniu hepatoblastoma. Wydaje się jednak, że przy pomocy konwencjonalnych metod leczenia (chemioterapia, chirurgia, radioterapia) dalsza poprawa wyników leczenia HB nie jest możliwa, szczególnie w odniesieniu do chorych z agresywną chorobą nowotworową. Szansą na zmianę tej sytuacji będą badania genetyczne i molekularne, które pozwolą na rozwój celowanej terapii. Nie będzie to również możliwe bez międzynarodowej współpracy. Żeby zaradzić tej sytuacji w 2011 roku powołano do życia konsorcjum Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC). Konsorcjum to stworzyło bazę danych, w której znalazło się 1605 pacjentów z HB leczonych w latach 1989 – 2008 przez cztery największe grupy badawcze: SIOPEL, GPOH, COG i JPLT.

Analiza statystyczna tej bazy danych pozwoliła na wyodrębnienie konstelacji czynników ryzyka mających największe znaczenie prognostyczne. Na tej podstawie stworzono nowy podział na odpowiednie podgrupy rokownicze, który zastosowano następnie w praktyce klinicznej na potrzeby nowego protokołu leczniczego PHITT. PHITT (Paediatric Hepatic International Tumour Trial) jest badaniem klinicznym dla dzieci i młodych dorosłych chorujących na pierwotny złośliwy nowotwór wątroby (HB i HCC). Badanie to zostanie wkrótce otwarte w Polsce.

Ten międzynarodowy protokół badawczy oraz dalsze prace konsorcjum CHIC dają nadzieję na poprawę wyników leczenia szczególnie w odniesieniu do HCC. W przypadku HCC skuteczność chemioterapii stoi pod znakiem zapytania. Bardzo złe wyniki leczenia wskazują na oporność tego nowotworu na obecnie stosowane cytostatyki. Jak dotąd, żaden z protokołów leczniczych nie był skuteczny w leczeniu HCC u dzieci. Sytuacji nie poprawia fakt, że jest to nowotwór bardzo rzadki i dotychczasowe badania oparte były na małych grupach pacjentów. Konieczne jest zatem znalezienie nowego podejścia

terapeutycznego do HCC w połączeniu z próbą identyfikacji nowych biologicznych i klinicznych czynników rokowniczych.

Dopóki to nie nastąpi, zasadniczą rolę w leczeniu HCC odgrywać będzie chirurgia i możliwość wykonania radykalnego zabiegu operacyjnego. Należy podkreślić, że chirurgia wątroby uważana jest za jeden z najtrudniejszych działów chirurgii.



Hepatocellular Carcinoma in Children: Does Modified  
Platinum- and Doxorubicin-Based Chemotherapy Increase  
Tumor Resectability and Change Outcome? Lessons Learned  
From the SIOPEL 2 and 3 Studies

<https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2014.60.2250>

Maciej Murawski, Viola B. Weeda, Rudolf Maibach, Bruce Morland, Derek J. Roebuck,  
Arthur Zimmerman, Michela Casanova, Giorgio Perilongo, Veronique Laithier, Rejin  
Kebudi, Marcelo J. Scopinaro, Albert Shun, Benedicte Brichard, Beatriz de Camargo,  
Margaret Childs, Daniel C. Aronson, Piotr Czauderna

Journal of Clinical Oncology 2016 Apr 1;34(10):1050-6

Reply to R. Dong et al  
<https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2016.68.6972>  
Piotr Czauderna, Maciej Murawski, Dolores Lopez-Terrada  
Journal of Clinical Oncology 2017 Jan;35(1):116-117

Fibrolamellar variant of hepatocellular carcinoma does not have a better survival than conventional hepatocellular carcinoma – Results and treatment recommendations from the Childhood Liver Tumour Strategy Group (SIOPEL) experience

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804913003249>

Viola B. Weeda, Maciej Murawski, A.J. McCabe, Rudolf Maibach, Laurence Brugieres, Derek Roebuck, Monique Fabre, Arthur Zimmermann, Jean-Bernard Otte, Michael Sullivan, Giorgio Perilongo, Margaret Childs, Penelope Brock, Joseph Zsiros, J. Plaschkes, Piotr Czauderna, Daniel C. Aronson

European Journal of Cancer 2013 Aug;49(12):2698-704

Isolated caudate lobe (Spiegel lobe) resection for hepatoblastoma. Is it enough to achieve a sufficient resection margin? A case report

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022346813003278>

Maciej Murawski, Lucja Dakowicz, Marcin Losin, Maryna Krawczuk-Rybak, Piotr Czauderna

Journal of Pediatric Surgery 2013 48, E25–E27

## **SUMMARY**

### **Treatment of primary liver tumors in children, with particular emphasis on hepatocellular carcinoma – the progress or stagnation?**

The aim of this thesis is to give insight into clinical status quo of primary liver tumors (hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma). In the first part of this thesis an overview is provided of epidemiology, current treatment modalities (chemotherapy and surgery), and results of treatment of hepatoblastoma (HB) and hepatocellular carcinoma (HCC). In Chapters 2, 3 and 4, the most recent series of the International Childhood Tumors Strategy Group (SIOPEL) of HCC and its distinct variant fibrolamellar hepatocellular carcinoma (FL-HCC) are discussed. In Chapter 5 hepatoblastoma originating in the caudate lobe is characterized.

In the description of the most recent series of HCC from SIOPEL (Chapter 2 and 3), it is concluded that long-term survival in pediatric HCC is more likely when complete tumor resection is achieved. With pure response to chemotherapy, complete resection remains the treatment of choice. Intensification of platinum agents in the SIOPEL 2 and SIOPEL 3 trials does not improve response and resection rates, and survival. There is no change in outcome of pediatric HCC since 1990, when SIOPEL began its first clinical trial devoted to pediatric HB and HCC. Thus, new strategies are required for the management of HCC in children. The slight hope for improvement in the treatment of HCC comes from sorafenib. In combination with conventional chemotherapeutics, it may lead to tumor shrinkage and thereby facilitate surgery. Because of the rarity of pediatric HCC, future research strategies should include a large multinational cooperative trial including patients of all age groups, even adults.

Fibrolamellar hepatocellular carcinoma is characterized in Chapter 4. FL-HCC is a rare variant of conventional HCC and accounts for

approximately 5% of HCC cases. Earlier studies consistently reported a better prognosis of FL-HCC compared to HCC. In our study, it is apparent that FL-HCC does not have a better prognosis in comparison with HCC. Three-year overall survival with 42% for FL-HCC vs 33% for HCC and 3-year event free survival with 22% vs 28% are not significantly different. With low response rate to chemotherapy (lower than in HCC), complete resection remains the gold standard of FL-HCC treatment. In order to achieve new treatment options, collaboration with adult oncologist may be essential. It is necessary to obtain large numbers of samples for evaluation of molecular biology, but it is frequently debated whether primary liver tumors in adult patients, arising in the background of cirrhosis, have the same biological behavior in pediatric patients. Still, information gained from the adult patient group may be highly useful in children with HCC. A good example is the efficiency of sorafenib in adults and its early promise in pediatric patients.

As mentioned above, a worldwide collaboration is needed to improve treatment results of primary liver tumors in children. Therefore, leaders from the four major cooperative trial groups (SIOPEL, Children's Oncology Group, the German Society for Paediatric Oncology and Haematology, and the Japanese Study Group for Paediatric Liver Tumours) joined forces to form the CHIC consortium (the Children's Hepatic tumors International Collaboration). CHIC created an international database that includes data from 1605 children treated in eight multicentre hepatoblastoma trials over 25 years. Novel prognostic factors for hepatoblastoma were identified and established factors were confirmed. This was used to develop a common global risk stratification system and served as groundwork for global, prospective, international cooperative study (the Paediatric Hepatic International Tumour Trial, PHITT). The PHITT trial, which includes both HB and HCC will soon start. One of the primary objectives of the trial is to collect samples for biological studies. This will help, among other things, to determine if pediatric HCC is a biologically different entity to adult HCC.

Another interesting objective is to determine if the outcome is improved when GEMOX (Gemcitabine + Oxaliplatin) and Sorafenib are added to PLADO (Cisplatin + Doxorubicin) in the treatment of unresected HCC.

Hepatoblastoma arising from and limited to the caudate lobe is an extremely rare clinical entity (Chapter 5). The isolated caudate lobe resection is technically difficult and risky, but due to advances in the liver surgery, tumors originating in the caudate lobe can be resected efficiently and safely. Our case report is a very good example that shows the crucial role of surgery in the treatment of primary liver tumors. It is well known (and mentioned above), that the goal of surgical resection is to achieve complete tumor clearance, but advocated tissue margin in pediatric HB is still debatable. Is just a few millimeters sufficient for cure? Answer to this question may be given by a new protocol PHITT.

## **ZALECANA LITERATURA**

Aronson DC, Meyers RL. Malignant tumors of the liver in children. *Seminars in Pediatric Surgery* 2016; 25:265–275

Aronson DC, Czauderna P, Maibach R i wsp. The treatment of hepatoblastoma: Its evolution and the current status as per the SIOPEL trials. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons* Oct-Dec 2014, Vol 19, Issue 4

Brock PR, Maibach R, Childs M i wsp. Sodium thiosulfate for protection from Cisplatin-induced hearing loss. *N Eng J Med* 2018; 378:2367-2385

Czauderna P, Haeberle B, Hiyama E i wsp. The Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC): novel global rare tumor database yields new prognostic factors in hepatoblastoma and becomes a research model. *European Journal of Cancer* 2016; 52:92-101

Czauderna P, Lopez-Terrada D, Hiyama E i wsp. Hepatoblastoma state of the art: pathology, genetics, risk stratification, and chemotherapy. *Curr Opin Pediatr* 2014; 26:19–28

Czauderna P. Hepatoblastoma throughout SIOPEL trials – clinical lessons learnt. *Front Biosci (Elite Ed)* 2012; 4:470-9

Czauderna P, Otte J-B, Roebuck DJ i wsp. Surgical treatment of hepatoblastoma in children. *Pediatr Radiol* 2006; 36:187–191

Czauderna P. Adult Type Vs. Childhood Hepatocellular Carcinoma—Are They the Same or Different Lesions? Biology, Natural History, Prognosis, and Treatment. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39:519–523



Ismail H, Broniszczak D, Kaliciński P i wsp. Liver transplantation in children with hepatocellular carcinoma Do Milan criteria apply to pediatric patients? *Pediatr Transplantation* 2009; 13:682–692

Kelly D, Sharif K, Brown RM i wsp. Hepatocellular Carcinoma in Children. *Clin Liver Dis* 2015; 19:433–447

Laarhoven van S, Baren van R, Tamminga RYJ i wsp. Radiofrequency ablation in the treatment of liver tumors in children. *Journal of Pediatric Surgery* 2012; 47, E7–E12

Lopez-Terrada D, Alaggio R, de Davila MT i wsp. Towards an international pediatric liver tumor consensus classification: proceedings of the Los Angeles COG liver tumors symposium. *Modern Pathology* 2014; 27:472-491

Malogolowkin MH, Katzenstein HM, Meyers RL i wsp. Complete Surgical Resection Is Curative for Children With Hepatoblastoma With Pure Fetal Histology: A Report From the Children’s Oncology Group. *J Clin Oncol* 2011; 29(24):3301-6

Meyers RL, Maibach R, Hiyama E i wsp. Risk-stratified staging in paediatric hepatoblastoma: a unified analysis from the Children’s Hepatic tumors International Collaboration. *Lancet Oncol* 2017 Jan; 18(1):122–131

Meyers RL, Tiao G, de Ville de Goyet J i wsp. Hepatoblastoma state of the art: pre-treatment extent of disease, surgical resection guidelines and the role of liver transplantation. *Curr Opin Pediatr* 2014, 26:29–36

Perilongo G, Malogolowkin M, Feusner J. Hepatoblastoma Clinical Research: Lessons Learned and Future Challenges. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59:818–821

Perilongo G, Maibach R, Shafford E i wsp. Cisplatin versus Cisplatin plus Doxorubicin for Standard-Risk Hepatoblastoma. *N Engl J M* 2009; 361:1662-1670

Otte J-B, Pritchard J, Aronson DC i wsp. Liver transplantation for hepatoblastoma: results from the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL-1 and review of the world experience. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42(1):74-83

Schmid I, von Schweinitz D. Pediatric hepatocellular carcinoma: challenges and Solutions. *Journal of Hepatocellular Carcinoma* 2017; 4:15-21

Schmid I, Haberle B, Albert MH i wsp. Sorafenib and Cisplatin/Doxorubicin (PLADO) in Pediatric Hepatocellular Carcinoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58:539-544

Towbin AJ, Meyers LM, Woodley H i wsp.: 2017 PRETEXT: radiologic staging system for primary hepatic malignancies of childhood revised for the Paediatric Hepatic International Tumor Trial PHITT. *Pediatric Radiology* 2018; 48:536-554

Zsiros J, Brugieres L, Brock P i wsp. Efficacy of irinotecan single drug treatment in children with refractory or recurrent hepatoblastoma – a phase II trial of the childhood liver tumour strategy group (SIOPEL). *Eur J Cancer* 2012 Dec; 48(18):3456-64

Zsiros J, Maibach R, Shafford E i wsp. Successful treatment of childhood high-risk hepatoblastoma with dose-intensive multiagent chemotherapy and surgery: final results of the SIOPEL-3HR study. *J Clin Oncol* 2010; 28(15):2584-90

## **ANEKS: KLASYFIKACJA PRETEXT**

System PRETEXT jest klasyfikacją opisową opartą na wynikach badań obrazowych wykonanych przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia. Ponieważ najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest radykalna resekcja guza, liczba zdrowych sekcji wątroby, które pozostaną determinuje losy chorego. Dlatego klasyfikacja PRETEXT odzwierciedla anatomiczną konfigurację zdrowego mięszu wątroby, pozostającego po resekcji guza. Pozwala ona w pewnym stopniu przewidzieć rozległość chirurgicznej resekcji. Szczegółowy opis systemu PRETEXT znajduje się w publikacji AJ Towbina i wsp.: *2017 PRETEXT: radiologic staging system for primary hepatic malignancies of childhood revised for the Paediatric Hepatic International Tumor Trial PHITT* (Peciatric Radiology, 2018).

<b>Klasyfikacja PRETEXT</b>	
PRETEXT I	Trzy przylegające sekcje wolne, jedna sekcja zajęta
PRETEXT II	Dwie przylegające sekcje wolne, dwie sekcje zajęte
PRETEXT III	Dwie nie przylegające sekcje lub tylko jedna sekcja wolna, reszta sekcji zajęta (dwie lub trzy)
PRETEXT IV	Żadnej wolnej sekcji, wszystkie cztery są zajęte

<b>Dodatkowe kategorie systemu PRETEXT</b>
<p><b>V</b> zajęcie żyły głównej dolnej i/lub którejs trzech żył wątrobowych</p> <p>V1+ zajęcie jednej żyły wątrobowej</p> <p>V2+ zajęcie dwóch żył wątrobowych</p> <p>V3+ zajęcie wszystkich trzech żył wątrobowych i/lub żyły głównej dolnej</p>
<p><b>P</b> zajęcie głównego pnia i/lub obydwu lewej i prawej gałęzi żyły wrotnej</p> <p>P1+ zajęcie jednej gałęzi żyły wrotnej</p> <p>P2+ zajęcie obu gałęzi żyły wrotnej i/lub jej głównego pnia</p>
<p><b>E</b> wskazuje na szerzenie się guza poza wątrobę w inne miejsca niż uprzednio wymienione (dotyczy również zajęcia węzłów chłonnych więzadła wątrobowo-dwunastniczego)</p>
<p><b>M</b> obecność odległych przerzutów</p>
<p><b>C</b> zajęcie płata ogoniastego (segment 1)</p>
<p><b>F</b> odnosi się do ogniskowości guza (guz jedno- lub wielogniskowy)</p>
<p><b>H</b> wskazuje na pęknięcie guza lub krwawienie wewnątrztrzewnowe</p>
<p><b>N</b> wskazuje n przerzuty do węzłów chłonnych</p>

