

# TRUDNOŚCI DIAGNOSTYCZNE I TERAPEUTYCZNE ZAAWANSOWANYCH STADIÓW HEPATOBLASTOMA – DOŚWIADCZENIA WŁASNE I PRZEGLĄD PIŚMIENNICTWA

## DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC DIFFICULTIES IN ADVANCED HEPATOBLASTOMA – OWN EXPERIENCE AND LITERATURE REVIEWS

Elżbieta Zielińska, Grzegorz Misiak, Olga Wegner, Jerzy Bodalski

Klinika Chorób Dzieci Instytutu Pediatrii UM w Łodzi

**Streszczenie:** U dzieci do 3 roku życia nowotwory wątroby pochodzenia zarodkowego – hepatoblastoma stanowią trzecią, co do częstości występowania grupę guzów nowotworowych jamy brzusznej. Rosnący guz daje skąpe objawy kliniczne i dlatego około 40% dzieci trafia do szpitala w zaawansowanym stadium rozwoju nowotworu. Celem pracy jest przedstawienie trudności diagnostycznych związanych z koniecznością różnicowania pomiędzy guzami zarodkowymi wywodzącymi się z pierwotnych komórek płciowych a guzami wywodzącymi się z niezróżnicowanych komórek wątroby w zaawansowanych stadiach wątrobiaka zarodkowego. W pracy przedstawiono przebieg kliniczny u trojga dzieci hepatoblastoma o korzystnym utkaniu histopatologicznym, lecz różnej wielkości i umiejscowieniu guza. Guzom tym towarzyszyło znaczne podwyższenie wartości alfa-fetoproteiny, która jest markerem różnych nowotworów o utkaniu zarodkowym. U dwójki dzieci, z uwagi na dużą masę guza w obrębie jamy brzusznej naciekającego i przemieszczającego sąsiednie narządy, wstępnie postawiono diagnozę guza zarodkowego bez zdefiniowania narządu wyjściowego. Pobranie wycinków guza drogą biopsji otwartej pozwoliło na rozpoznanie hepatoblastoma typu nabłonkowego o utkaniu zarodkowym. Pomimo korzystnego obrazu histopatologicznego, u jednego z dzieci z objawami wyniszczenia, po jednym cyklu chemioterapii wystąpiły liczne powikłania, które uniemożliwiły dalsze leczenie i dziewczynka zmarła z powodu progresji guza. U pozostałej dwójki dzieci, brak objawów ogólnych, dobra reakcja na chemioterapię przedoperacyjną oraz obniżanie się poziomu alfa-fetoproteiny pozwoliły na całkowite usunięcie guza. Uzupełniająca chemioterapia pooperacyjna spowodowała długotrwałe remisje bez nawrotów choroby. Przedstawione opisy wskazują, że niezależnie od tzw. korzystnego utkania histopatologicznego wątrobiaka zarodkowego, duża masa guza może być powodem trudności rozpoznania narządu wyjściowego, a towarzyszące objawy ogólne prognozują niekorzystny przebieg choroby nowotworowej.

**Słowa kluczowe:** hepatoblastoma, dzieci, chemioterapia

**Abstract:** Hepatoblastoma (HB) is the third most common abdominal tumour in children under the age of three. At the diagnosis, the disease is advanced in approximately 40% of patients. The aim of the paper is to show the diagnostic difficulties in differentiation between the tumours derived from the germ cells and the tumours originating from immature liver precursor cells in advanced stages of hepatoblastoma. We present the clinical course of hepatoblastoma with favourable histology, but different size and localisation, in three children. In all children high levels of alpha-fetoprotein (AFP), which is the marker of embryonal neoplasms including tumours from primary germ cells as well as hepatoblastoma, were observed. Initially in two children, because of large mass of the abdominal tumours infiltrating neighbouring organs, embryonal neoplasms without identification of the organ origin were diagnosed. Open biopsy allowed to establish the epithelial type of hepatoblastoma with embryonal and fetal pattern. In spite of favourable histology, one child with symptoms of cachexia after one cycle of chemotherapy presented various complications, that made it impossible to continue therapy. The girl died with progression of the disease. In two children with asymptomatic abdominal tumours good reaction to preoperative chemotherapy and accompanying decrease of alpha-fetoprotein levels allowed for complete resection of the tumour with lobectomy. Adjuvant chemotherapy resulted in long remission without recurrence of the disease. Presented description indicates that in spite of favourable histology, large mass of the tumour may be cause of difficulties in the recognition of primary origin. Accompanying symptoms may cause unfavourable course of the disease.

**Key words:** hepatoblastoma, children, chemotherapy

### Wstęp

U dzieci poniżej trzeciego roku życia zarodkowy guz wątroby, wątrobiak zarodkowy - hepatoblastoma jest trzecim co do częstości, po neuroblastoma i nephroblastoma,

złośliwym nowotworem wywodzącym się z narządów jamy brzusznej. Punktem wyjścia nowotworu są zaburzenia proliferacji wielopotencjalnych komórek prekursorowych wątroby i dlatego guz posiada morfologiczne cechy różnych stadiów rozwoju narządu, a w 97% towarzyszy mu zwią-

szona synteza alfa-fetoproteiny (1). Mediana wieku w chwili diagnozy wynosi 1 rok i niezwykle rzadko *hepatoblastoma* występuje u dzieci po 3 roku życia. W populacji rasy białej szacowana częstość wynosi około 1% nowotworów wieku dziecięcego, z przewagą chłopców (2-4). W piśmiennictwie polskim brak jest danych odnośnie częstości występowania wątrobiaka zarodkowego u dzieci, a jedyna retrospektywna analiza dotyczy 47 przypadków operowanych z powodu guzów wątroby w latach 1985-1995. W opracowaniu tym, u 39 (83%) dzieci rozpoznano *hepatoblastoma*, w 6 przypadkach *carcinoma hepatocellulare* i w 2 przypadkach guzy o charakterze niezróżnicowanych mięsaków (*sarcoma*) (5).

Czasami wątrobiak zarodkowy współistnieje z innymi wadami wrodzonymi, wśród których na pierwszym miejscu wymienia się zespół Beckwith-Wiedemana (BWS) oraz rodzinną polipowatość gruczołakowatą jelit (FAP, ang. familial adenomatous polyposis). Podłożem molekularnym tych chorób są germinalne mutacje genów WT2 locus 11p15 w zespole BWS i genu APC w locus 5q21 w FAP, które pełnią rolę genów supresorowych w kontroli proliferacji komórek (6). W powstawaniu guzów wątroby wykazano także związek z wrodzonymi wadami metabolicznymi (tyrozynemią, cystationinurią, niedoborem alfa1-antytrypsyny), rodzinną marskością zastoinową, a także z lekami hormonalnymi, stosowanymi przez matkę w ciąży (7). W ostatnich latach obserwuje się wzrost częstości zachorowań, co może wiązać się między innymi ze zwiększoną przeżywalnością dzieci przedwcześnie urodzonych. Obserwowano ponad 15-krotny wzrost zapadalności na nowotwory wątroby u dzieci, których masa urodzeniowa była niższa niż 1000 g (8).

## Cel pracy

Celem pracy jest omówienie trudności diagnostycznych i przebiegu klinicznego zaawansowanych stadiów guzów wątroby u trojga dzieci leczonych w latach 1999-2002 w Klinice Chorób Dzieci Instytutu Pediatrii w Łodzi.

## Opis przypadków

### Przypadek 1.

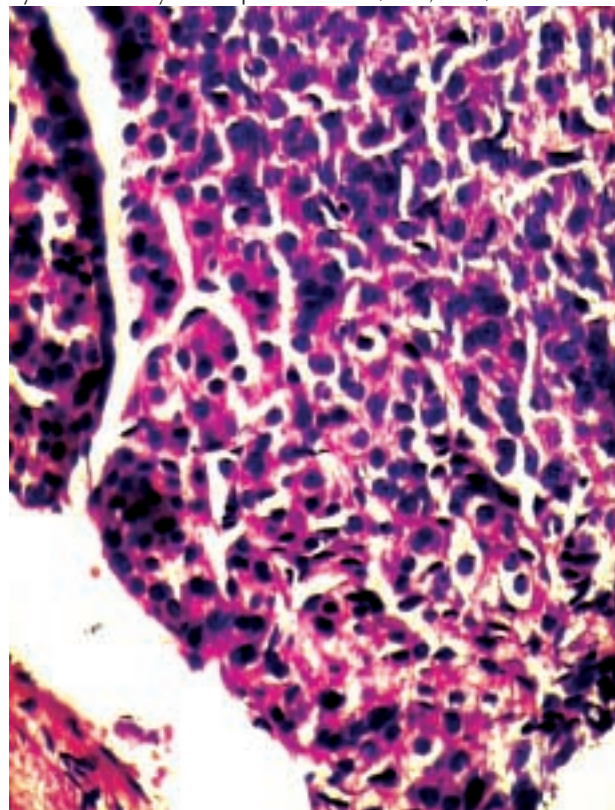
Dziewczynka w wieku 26 miesięcy (U.K. nr historii choroby 9737/2000), została przeniesiona ze Szpitala Rejonowego do Kliniki celem diagnostyki i leczenia guza wypełniającego jamę brzuszną. Z wywiadu wynika, że dziecko urodzone było o czasie, z masą ciała 3300 gramów, z IV ciąży, rozwiązanej drogą cięcia cesarskiego z powodu jaskry u matki. U trójki rodzeństwa dziecka także występuje jaskra wrodzona. Przez pierwsze dwa lata życia dziecko rozwijało się prawidłowo, było szczepione według kalendarza szczepień, lecz miało częste nawracające zakażenia układu moczowego. Powodem kolejnego zgłoszenia się do Szpitala była infekcja dróg oddechowych u dziecka, a wcześniej matka zauważyła wzdęcia brzucha, którym nie towarzyszyły żadne niepokojące ją objawy. W chwili przyjęcia do Kliniki dziecko miało cechy wyniszczenia, a dominującym objawem był znacznie powiększony obwód brzucha. Badaniem fizykalnym stwierdzano twardy guz uwypuklający prawą i środkową część jamy brzusznej. W badaniach obrazowych (USG i CT jamy brzusznej) uwidoczniono duży guz o wymiarach 149 mm x 145 mm x 89 mm, zlokalizowany w prawym podżebrzu i śródbrzuszu, przemieszczający narządy jamy brzusznej i naciekający powłoki brzuszne. Przeprowadzona diagnostyka nie wykazała obecności odległych przerzutów do innych narządów. Na podstawie znacznie podwyższonego poziomu alfa-fetoproteiny (AFP), który wynosił 277 440 ng/ml, u dziecka podejrzewano guz zarodkowy wydzielający, wywodzący się z pierwotnych komórek

płciowych *germinoma*. Rozpoczęto chemioterapię jak dla guzów zarodkowych dużego ryzyka według przyjętego w Polsce programu Francuskiego Stowarzyszenia Onkologii Pediatricznej SFOP tzw. TGM 95 (Vepesid, Ifosfamid, Cisplatylna), po której poziom alfa-fetoproteiny zmniejszył się do 13 250 ng/ml. Z uwagi jednak na niejednoznaczny w obrazie tomografii jamy brzusznej punkt „wyjścia” guza, pobrano jego wycinek drogą biopsji otwartej, co pozwoliło na ostateczne rozpoznanie guza wątroby o utkaniu w przeważnie postaci zarodkowej. Po jednym cyklu chemioterapii dla guzów wątroby „dużego ryzyka”, u dziewczynki wystąpiła długotrwała mielosupresja. Pomimo intensywnego leczenia powikłań, w tym objawów zapalenia jelita – otypic typhlitis, stan dziewczynki ulegał systematycznemu pogorszeniu, nie pozwalając na rozpoczęcie kolejnej chemioterapii, i miesiąc po rozpoznaniu nastąpił zgon wśród objawów niewydolności wielonarządowej.

### Przypadek 2.

Chłopiec (M.A. nr historii choroby 7190/2002) w wieku 13 miesięcy przyjęty został do Kliniki ze Szpitala Rejonowego z powodu stwierdzonego w badaniu USG guza jamy brzusznej. Z wywiadu wiadomo, że chłopiec urodził się o czasie, z masą urodzeniową 3500 g, dotychczas rozwijał się prawidłowo. Matka dziecka była leczona w czasie ciąży z powodu nadczynności tarczycy. Od 2 miesięcy u dziecka występowały trudności w oddawaniu stolca i okresowo duży niepokój. Przy przyjęciu pacjent był w stanie ogólnym średnim, a w badaniu przedmiotowym był wyczuwalny duży guz w jamie brzusznej, którego wymiary w badaniach obrazowych (USG i CT jamy brzusznej) wynosiły 142 mm x 114 mm x 119 mm. Guz przemieszczał wątrobę na lewo, a prawą nerkę do dołu i ku tyłowi. W badaniach laboratoryjnych stwierdzano podwyższone stężenie w surowicy alfa-fetoproteiny (AFP - 15 308 ng/ml), dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH >1000 U/L) oraz biochemiczne cechy uszkodzenia

Rycina 1. Embryonal hepatoblastoma (400x, H+E).



komórek wątrobowych. Podejrzewając punkt „wyjścia” guza z prawego płata wątroby wykonano diagnostyczną biopsję, która pozwoliła na potwierdzenie *hepatoblastoma* o typie nabłonkowym i postaci płodowej. Chłopca zakwalifikowano do grupy ryzyka standardowego i podjęto leczenie przedoperacyjne, podając 3 cykle chemioterapii (tzw. PLADO = Cisplatyna z Doksorubicyną), wg programu Polskiej Grupy Guzów Litych u Dzieci w kooperacji z Międzynarodowym Towarzystwem Onkologii Pediatrycznej (SIOP) tzw. SIOPEL 3. Następnie, po kontrolnym badaniu CT jamy brzusznej wykonano resekcję prawego płata wątroby oraz cholecyctomię. Po operacji zgodnie z programem podano 2 cykle chemioterapii. W kontrolnym badaniu CT brzucha po zakończeniu leczenia nie stwierdzono pozostałości guza ani przerzutów w tkance płucnej, obserwowano również normalizację poziomu AFP i innych markerów aktywności nowotworowej. Chłopiec przez dwa lata pozostaje w remisji pod opieką Przyklinicznej Poradni Onkologicznej.

### Przypadek 3.

Dziewczynka S.D. (nr historii choroby 2261/99) w wieku 2 lat została przyjęta do Kliniki z powodu guza jamy brzusznej. Z wywiadu wiadomo, że dziecko było urodzone z ciąży I, porodu I, zdrowych rodziców, bez obciążeń chorobami nowotworowymi w wywiadzie rodzinnym. Dotychczas dziecko było zdrowe, szczepione według kalendarza szczepień. Dwa miesiące przed obecną hospitalizacją dziewczynka była leczona w Szpitalu Rejonowym z powodu drgawek gorączkowych w przebiegu infekcji górnych dróg oddechowych i wówczas nie stwierdzano żadnej patologii w obrębie jamy brzusznej. Po wypisaniu ze Szpitala matka dziewczynki wyczuła w jamie brzusznej guzowaty twór i wówczas wykonano badanie ultrasonograficzne, które wykazało obecność guza naciekającego wątrobę, po czym skierowano dziewczynkę do naszej Kliniki. Przy przyjęciu pacjentka była w dobrym stanie ogólnym, a w badaniu przedmiotowym, z odchyleniem od stanu prawidłowego, stwierdzono powiększoną wątrobę, wystającą 4 cm spod prawego łuku żebrowego w linii środkowo-obojęzycznej, i wyczuwalny opór w prawym śródbrzuszu. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono niewielkiego stopnia anemizację, podwyższone stężenie cholesterolu w surowicy, podwyższony poziom alfa-fetoproteiny (do 11250 ng/ml) i chromograniny A. W badaniach obrazowych: w CT jamy brzusznej uwidocznił guz o wielkości 100 mm x 80 mm x 70 mm otoczony torebką, naciekający torebkę własną i wątrobę, oraz masę węzłową na wysokości Th12 w rozwarze przeponowym aorty, w scyntygrafii kości nie stwierdzono zmian ogniskowych. Również w badaniach płynu mózgowo-rdzeniowego i mielogramie nie stwierdzono obecności obcych komórek.

Na podstawie przeprowadzonych badań u dziecka podjęto leczenie jak dla guzów zarodkowych wg programu Francuskiego Stowarzyszenia Onkologii Pediatrycznej (SFOP). Chemioterapia przedoperacyjna obejmowała trzy kursy tzw. VBP (Winblastyna, Bleomycyna, Cisplatyna), a następnie cztery kursy VIP (Vepesid, Ifosamid, Cisplatyna) i trwała 6 miesięcy.

Wobec znacznej regresji guza w badaniach obrazowych (w CT guz 25 mm x 20 mm x 20 mm, nie wykraczający poza obrysy wątroby) i normalizacji stężenia AFP do 14,6 ng/ml, podjęto decyzję o leczeniu chirurgicznym. Usunięto prawy płat wątroby z guzem oraz pęcherzyk żółciowy. W badaniach histopatologicznych stwierdzono utkanie *hepatoblastoma* z przewagą postaci zarodkowej, a zabieg oceniono jako radykalny. Po zabiegu leczenie kontynuowano dwoma blokami chemioterapii (Cisplatyna, Doxorubicyna). Po zakończeniu leczenia dziewczynka przez 45 mie-

sięcy znajduje się pod opieką Poradni Onkologicznej przy naszej Klinice.

### Dyskusja

Przedstawione opisy przypadków potwierdzają, że najczęstszym objawem klinicznym *hepatoblastoma* jest asymptomatyczny guz w nadbrzuszu i powiększanie się obwodu brzucha. Duży obwód brzucha często pozostaje niezauważalny przez rodziców jeśli nie towarzyszą mu inne niepokojące objawy. Jedynie u opisanego chłopca (przypadek 2) stwierdzano, niepokojące matkę, trudności w oddawaniu stolca i niepokój. Dolegliwości bólowe, jadłowstręt lub utrata masy ciała występują tylko w 15-20% przypadków. Żółtaczka, hiperbilirubinemia i podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych występują rzadko, natomiast w badaniach laboratoryjnych często notuje się nadpłytkowość powyżej  $1000 \times 10^9/l$  (9, 10). U 97% dzieci podwyższone jest stężenie alfa-fetoproteiny (AFP), będące użytecznym markerem w ocenie wyników leczenia (10). Prawidłowe poziomy AFP w chwili diagnozy świadczą o anaplastycznej histologii guza i złym rokowaniu, lecz wartości alfa-fetoproteiny  $> 15 000$  ng/ml wskazują na większy stopień zaawansowania nowotworu (10, 11). U trójki opisanych dzieci wyjściowe wartości alfa-fetoproteiny były wysokie i jedynie u trzeciej z omawianych dziewczynek stężenie nie przekraczało 15 000 ng/ml. Podstawowym czynnikiem ryzyka u omawianych dzieci była natomiast wielkość guza, który u pierwszej z opisanych pacjentek naciekał sąsiednie narządy jamy brzusznej i mimo terapii przedoperacyjnej nie mógł być usunięty w całości. U pozostałej dwójki dzieci chemioterapia spowodowała znaczne zmniejszenie masy guza, co czyniło go możliwym do usunięcia w całości.

Opisane przykłady potwierdzają doniesienia, że lokalizacja i wielkość guza oraz jego umiejscowienie w obrębie wątroby, naciekanie narządów sąsiednich oraz obecność przerzutów mają istotne znaczenie prognostyczne (11). Wśród czynników ryzyka podkreśla się także znaczenie obrazu histologicznego guza. Za korzystną histologię uznaje się guzy o utkaniu nabłonkowym z przewagą komórek zarodkowych, natomiast gorzej rokują nowotwory o utkaniu nabłonkowo-mezenchymalnym. Najczęściej występującymi elementami mezenchymalnymi jest tkanka osteoidu i chrząstki (12). Wszystkie opisane dzieci miały korzystny typ nabłonkowego utkania histologicznego guza, a mimo to u pierwszej z opisanych pacjentek przebieg choroby był niepomyślny, gdyż nowotwór zajmował większą część jamy brzusznej. Potwierdza to zasadność kwalifikacji do grupy „wysokiego ryzyka” pacjentów, u których guz obejmuje oba płaty wątroby z szerzeniem się nowotworu poza wątrobę oraz obecność przerzutów poza jamę brzuszną (11). Przerzuty w chwili rozpoznania występują u ok. 10-20% pacjentów i najczęściej dotyczą płuc, chociaż opisywano rzadkie przypadki przerzutów do mózgu i kości (11). U opisanych dzieci nie stwierdzano odległych przerzutów poza jamę brzuszną. U pierwszej z opisanych dziewczynek naciekanie sąsiadujących narządów i kliniczne objawy wyniszczenia były przyczyną licznych powikłań chemioterapii, co wskazuje na rolę wczesnego rozpoznania dla powodzenia terapii.

W rozpoznaniu różnicowym należy brać pod uwagę inne często spotykane przyczyny powiększenia brzucha u dzieci spowodowane łagodnymi i złośliwymi stanami chorobowymi, do których zaliczamy zwojaka zarodkowego współczulnego, nerczaka zarodkowego, niezrniczone chłoniaki (NHL), *hemangioendothelioma* i naczyńniaka jamistego, oraz guzy wywodzące się z pierwotnych komórek płciowych. Dokładnie zebrany wywiad, wiek pacjenta, badanie przedmiotowe oraz badania obrazowe w połączeniu z wynikami badań laboratoryjnych często dają podstawę do rozpoznania, jed-

nak niejednokrotnie w wątpliwych przypadkach diagnoza musi być potwierdzona wynikiem badania histopatologicznego pobranego drogą otwartej biopsji wątroby. Biopsja wstępna bezwzględnie zalecana jest u dzieci poniżej 6 miesiąca życia, gdyż podwyższone wartości alfa-fetoproteiny mogą wynikać z wieku, oraz u dzieci powyżej 3 roku życia, u których większe jest prawdopodobieństwo występowania raka wątroby – *hepatocarcinoma*. U przedstawionej trójki dzieci wstępne rozpoznanie nie było jednoznaczne i jedynie u najmłodszego z badanych pacjentów możliwe było określenie punktu wyjścia nowotworu z wątroby, co pozwoliło na chemioterapię przedoperacyjną dla guzów o utkaniu hepatoblastoma. U opisanych dziewczynek wstępnie rozpoznawano guzy z komórek rozrodczych, co wpłynęło na pierwotny wybór chemioterapii jak dla tego typu guzów, a dopiero biopsja pozwoliła na weryfikację wstępnego rozpoznania, co w efekcie nie miało istotnego znaczenia dla efektów terapii. Istotny jest bowiem fakt, że zarówno w programach dla guzów z pierwotnych komórek rozrodczych, jak i *hepaoblastoma* kluczową rolę odgrywa cisplatyna, która stanowi podstawę różnych programów terapeutycznych w wielu ośrodkach (13, 14).

Ostatnio w diagnostyce różnicowej podkreśla się znaczenie badań molekularnych i cytogenetycznych, które pozwalają na określenie wrodzonych czynników predysponujących, lecz nie należą do standardów w obowiązujących programach terapeutycznych (6). W opisanych przypadkach nie wykonywano badań cytogenetycznych, a przeprowadzone

wywiady rodzinne wskazywały, że wśród czynników ryzyka rozwoju wątrobiaka zarodkowego mogły mieć znaczenie wrodzone wady wzroku w rodzinie pierwszej z omawianych pacjentek i leczenie hormonalne w czasie ciąży matki chłopca. Jak do tej pory nie opisywano związku etiopatogenetycznego jaskry z guzami wątroby i dlatego wnikliwa dalsza obserwacja rodziny dziecka zmarłego wydaje się być zasadna. U naszych pacjentów nie znalazły potwierdzenia doniesienia o związku hepatoblastoma z niską masą urodzeniową, wszystkie dzieci były urodzone o czasie z masą od 3300 do 3500 g. Jednakże rola leczenia hormonalnego matki z nadczynnością tarczycy u opisanego chłopca mogła mieć znaczenie w rozwoju nowotworu u dziecka.

### Podsumowanie

Przedstawiony opis trojga dzieci z guzami wątroby o utkaniu histologicznym *hepatoblastoma* wskazuje na trudności diagnostyczne w zaawansowanych stadiach rozwoju nowotworu. Różnicowanie wstępne pomiędzy guzami wywodzącymi się z pierwotnych komórek płciowych a guzami wywodzącymi się z pierwotnie niezróżnicowanych komórek wątroby ma bardzo duże znaczenie w podjęciu właściwego postępowania terapeutycznego. Kluczowe znaczenie ma wczesne rozpoznanie powiększenia obwodu brzucha i, w przypadku wątpliwości, skierowanie do ośrodka onkologii dziecięcej w celu dalszej diagnostyki i leczenia.

### PIŚMIENNICTWO:

1. Ruck P., Xiao J. C. Stem-like cells in hepatoblastoma. *Med. Pediatr. Oncol.* 2002, 39, 504-507.
2. Golden C. B., Feusner J. H. Malignant abdominal masses in children: quick guide to evaluation and diagnosis. *Pediatr. Clin. N. Am.* 2002, 49, 1369-1392.
3. Darbari A., Sabin K. M., Shapiro C. N., Schwarz K. B. Epidemiology of primary hepatic malignancies in U.S. children. *Hepatology.* 2003, 38, 560-566.
4. Herzog C. E., Andrassy R. J., Eftekhar F. Childhood Cancers: Hepatoblastoma. *The Oncologist* 2000, 5 (6), 445-453.
5. Czauderna P., Popadiuk S., Korzon M., Stoba C., Szymik-Kantorowicz S., Sawicz-Birkowska K., Lopatka B., Bogusławska-Jaworska J., Kowalczyk J., Sopyło B., Madziara W., Juszkiewicz P., Świątkiewicz V., Skotnicka-Klonowicz G., Włodarczyk A. 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 (2) 82-85.
6. Pławski A., Krokowicz P., Paszkowski J., Lubiński J., Słomski R. Rodzinna polipowatość gruczołakowata jelita grubego. W: *Nowotwory dziedziczne*, red. J. Lubiński. Poznań, Termedia Wydawnictwa Medyczne 2002, 2003, 59-70.
7. Lanzkowsky Ph. Nowotwory wątroby. W: *Hematologia i onkologia dziecięca*, red. Ph. Lanzkowsky. Warszawa, PZWL 1994, 366-373.
8. Feusner J., Plaschkes J. Hepatoblastoma and low birth weight: a trend or chance observation? *Med. Pediatr. Oncol.* 2002, 39 (5), 508-509.
9. Shafford E. A., Pritchard J. Extreme thrombocytosis as a diagnostic clue to hepatoblastoma. *Arch. Dis. Child.* 1993, 69, 171.
10. Fuchs J., Rydzynski J., Von Schweinitz D., Bode U., Hecker H., Weinel P., Burger D., Harms D., Ertmann R., Oldhafer K., Mildemberger H. Pretreatment 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), 172-108.
11. Von Schweinitz D., Hecker H., Schmidt-von-Arndt G., Harms D. Prognostic factors and staging systems in childhood hepatoblastoma. *Int. J. Cancer.* 1997, 74 (6), 593-599.
12. Rowland J. M. Hepatoblastoma: assessment of criteria for histologic classification. *Med. Pediatr. Oncol.* 2002, 39 (5), 478-483.
13. Ortega J. A., Douglass E. C., Feusner J. H., Reynolds M., Quinn J. J., Finegold M. J., Haas J. E., King D. R., Liu-Mares W., Sensel M. G., Krailo M. D. Randomized comparison of cisplatin/vincristine/fluorouracil and cisplatin/continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma: A report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2000, 18 (14), 2665-2675.
14. Fuchs J., Bode U., von Schweinitz D., Weinel P., Ertmann R., Harms D., Mildemberger H. Analysis of treatment efficiency of carboplatin and etoposide in combination with radical surgery in advanced and recurrent childhood hepatoblastoma: a report of German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB 89 and HB 94. *Klin. Padiatr.* 1999, 211 (4) 305-309.

Adres do korespondencji:

Dr hab. med. Elżbieta Zielińska  
Klinika Chorób Dzieci Instytutu Pediatrii UM  
ul. Sporna 36/50  
Łódź 91-738  
tel. (0-42) 617 77 35  
fax: (0-42) 656 18 74  
e-mail: ezielin@wp.pl

