

Доброкачественные новообразования печени у детей

*Республиканский научно – практический центр детской онкологии
и гематологии*

Представлены результаты лечения 27 детей с доброкачественными новообразованиями печени в период с 1997 по 2007 г. Диагностический комплекс включал: клиническое, лабораторное обследование, определение уровня а-фетопротеина (АФП) в сыворотке крови, ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерную томографию с контрастным усилением (КТ), пункционную биопсию или диагностическую лапароскопию с биопсией новообразования. Проведено 9 операций. Среди них: 2 атипичные резекции правой доли печени при аденоме, 1 расширенная правосторонняя гемигепатэктомия и 2 левосторонние кавальные лобэктомии при гемангиоэндотелиоме, 1 атипичная резекция правой доли печени при мезенхимальной гамартоме, 1 левосторонняя кавальная лобэктомия и 2 атипичные резекции правой доли печени при фокальной узловой гиперплазии. Все наблюдавшиеся больные в настоящее время живы без признаков прогрессирования или рецидива заболевания.

Ключевые слова: доброкачественные новообразования печени у детей, аденома, фокальная узловая гиперплазия, гамартома, гемангиоэндотелиома, гемангиома.

Доброкачественные новообразования печени у детей встречаются достаточно часто, однако, ввиду отсутствия выраженной клиники выявляются в основном случайно, при обследовании по поводу других заболеваний. В зависимости от морфологической структуры принято выделять эпителиальные, мезенхимальные, герминогенные доброкачественные опухоли и опухолеподобные процессы печени у детей, согласно Международной классификации ВОЗ [4].

К доброкачественным эпителиальным новообразованиям печени относятся: гепатоцеллюлярная аденома, фокальная узловая гиперплазия, смешанная гамартома и врожденные кисты.

Гепатоцеллюлярная аденома выявляется во все периоды детского возраста без четкой зависимости от пола [6]. Макроскопически она представляет собой отграниченный узел частично или полностью инкапсулированный [6,9]. Прогноз при удалении опухоли-благоприятный [6,16]. При неполном удалении новообразования, в связи центральным расположением, очень редко может наступить малигнизация [6].

Фокальная узловая гиперплазия печени чаще встречается у девочек в соотношении 3/1 [11,12]. У взрослых пациентов, некоторые авторы отмечают преобладание фокальной узловой гиперплазии печени у мужчин [11]. Обычно новообразование выявляется в возрасте от 6 до 12 лет, средний возраст диагностирования у взрослых больных составляет 37 лет [11]. Фокальная узловая гиперплазия в большинстве случаев представлена одиночным узлом, хотя отмечены случаи многофокусного поражения печени [11]. Основным отличием фокальной узловой гиперплазии печени является наличие в центре резецированного образования звездчатого рубца с отходящими от него фиброзными прослойками [6]. При микроскопическом исследовании в звездчатом рубце и фиброзных

перегородках определяются толстостенные сосуды, скопления метаплазированных пролиферирующих желчных протоков, а также отмечается лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью гранулоцитов [6]. До гистологического подтверждения заболевания поставить правильный диагноз с использованием объективных методов обследования очень сложно. Так, некоторые авторы приводят данные об информативности УЗИ у 32,9 % больных, КТ-у 60,3 %, МРТ-у 77,4 % [11]. Основным методом лечения при фокальной узловой гиперплазии печени является хирургический, однако, даже после неполной резекции не отмечается прогрессирования и озлокачествления [11,12,16]. Описаны случаи спонтанной регрессии новообразования [21]. При фокальной узловой гиперплазии печени можно ограничиться активным наблюдением, если исключен диагноз гепатоцеллюлярной аденомы [6,12].

Смешанная гамартома печени – опухолеподобный процесс, по морфологии наиболее близкий к фокальной узловой гиперплазии печени. Отдельными авторами описаны единичные случаи данного заболевания. Прогноз благоприятный [6].

Врожденные кисты печени могут быть представлены эпидермальной кистой, реснитчатой печеночной кистой передней кишки, гепатобилиарной кистозной аденомой, простой билиарной кистой [6]. Имеются данные о развитии дисплазии эпителия в кисте [8]. Прогноз благоприятный. Оперативное лечение показано при выраженных размерах и прогрессировании процесса [8]. При небольших кистах используется пункционный метод лечения с аспирацией содержимого и последующим введением склерозирующих препаратов [5,7].

К доброкачественным мезенхимальным новообразованиям печени относятся: инфантильная гемангиоэндотелиома, мезенхимальная гамартома, кавернозные гемангиомы и воспалительная псевдоопухоль.

Инфантильная гемангиоэндотелиома в 85-90 % случаев выявляется до 6 месяцев [6]. Среди больных преобладают девочки в соотношении 2/1 [6]. Принято выделять 2 типа гемангиоэндотелиом. При 1 типе, на долю которых приходится 80 % случаев, микроскопически опухоль состоит из небольших, расширенных сосудистых щелей, выстланных одним слоем уплощенных или набухших эндотелиальных клеток. При 2 типе отмечается пролиферация эндотелиальных клеток [6]. Прогноз при этом виде опухолей благоприятный, даже если вследствие диффузного характера роста проведение оперативного лечения невозможно. Иногда отмечается самопроизвольная регрессия. Выполнение радикальной операции позволяет получить аналогичный результат [6]. В литературе имеются единичные данные о возможности лечения этой патологии у взрослых пациентов с помощью антиангиогенных препаратов [18].

Мезенхимальная гамартома составляет 5-8 % опухолей печени, половые различия отсутствуют [15]. После выполнения резекции, даже нерадикальной, опухоль редко прогрессирует, однако в случаях наличия генетических изменений проведение радикальной операции необходимо [19,20]. В литературе имеются единичные данные о развитии недифференцированной эмбриональной саркомы и ангиосаркомы в мезенхимальной гамартоне [10,13].

Кавернозные гемангиомы печени у детей чаще всего выявляются случайно, имеют небольшие размеры, отличаются стабильностью и не требуют проведения

оперативного лечения [17]. Принято выделять фокальный, мультифокальный и диффузный характер поражения [14]. В литературе имеется ряд научных работ, посвященных успешному оперативному лечению кавернозных гемангиом печени, а также возможности лечения их с помощью эндоваскулярной хирургии и лучевой терапии [1,3].

Воспалительная псевдоопухоль – опухоль, отличающаяся наличием клиники воспалительного процесса [6]. Четкой врачебной тактики при данной патологии не описано, однако при возможности, следует придерживаться оперативного лечения [6].

Тератома печени-доброкачественная герминогенная опухоль [6]. Систематизированная информация о данном виде новообразования в литературе отсутствует. Имеются рекомендации придерживаться активной хирургической тактики. Прогноз определяется степенью поражения печени [2].

Таким образом, в литературе нет общепринятых подходов к диагностике и лечению доброкачественных новообразований печени у детей. Создание международных исследовательских групп позволит выработать тактику в отношении этой патологии [14,16].

Цель нашего исследования – выработать оптимальный подход к диагностике и лечению доброкачественных новообразований печени у детей на основании нашего материала.

Материал и методы

В период с 1997 по 2007 год под нашим наблюдением находилось 27 детей с доброкачественными новообразованиями печени, мальчиков-12, девочек-15. Возраст больных колебался от 1 мес. до 15 лет, медиана-7. Распределение больных по нозологическим формам, возрасту и полу представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение больных с доброкачественными новообразованиями печени по нозологическим формам, возрасту и полу

Диагноз	Количество больных	Соотношение м/д	Возраст							
			до 1 года		1-3 года		4-7 лет		8-15 лет	
			м	д	м	д	м	д	м	д
Аденома	2						1			
Гемангиома	10		3	2	1			1	1	2
Гемангиоэндотелиома	3		1	1	1					
Кисты	2				1					1
Мезенхимальная гамартома	2					1				1
Смешанная гамартома	1									1
Фокальная узловатая гиперплазия	7						1		3	3
Всего	27(100%)	1/1,25	4	4	3	1	1	2	4	8

Из таблицы видно, что доброкачественные новообразования печени почти с одинаковой частотой встречаются как у мальчиков, так и у девочек, суммарное соотношение мальчики/девочки составляет 1/1,25. По данным нашего исследования у 12 (44 %) пациентов патология печени была выявлена в возрасте от 8 до 15 лет. В возрасте до 1 года-у 8 (30 %) больных, у 4 (15 %)-в возрасте от 1 до 3 лет и у 3 (11 %)-в возрасте от 4 до 7 лет. По нозологическим формам отмечается следующая тенденция: гемангиомы печени одинаково часто выявляются как в возрасте до 3 лет – 6 (22 %) пациентов, так и в возрасте после 4 лет – 4 (15 %). Гемангиоэндотелиомы

преобладают в возрасте до 3 лет – 3 (11 %) больных, фокальная узловая гиперплазия выявлена у 6 (22 %) пациентов в возрасте после 8 лет. Аденома печени в нашем исследовании в 1 случае диагностирована у ребенка до 1 года и в 1-в возрасте 7 лет.

Комплексное обследование пациентов включало: клиническое обследование, лабораторную диагностику с определением, помимо общего и биохимического анализа крови, уровня АФП в сыворотке крови, УЗИ, КТ, биопсию новообразования. Выполнение биопсии проводилось пункционным методом или сочетанием его с лапароскопией. Пункционную биопсию печени выполняли с помощью набора Herafix Luer Lock 16G/1,6 mm. фирмы В. Braun (Германия) и Biopsy Needle 14G x 10cm Length для системы Bard MAGNUM (USA), позволяющими получить достаточное количество материала (столбик тканей) для гистологического исследования. Мы считаем строго необходимым проведение биопсии больным с подозрением на наличие аденомы, фокальной узловой гиперплазии, гамартомы печени. При гемангиоэндотелиомах операция, как правило, является лечебно – диагностическим мероприятием.

Определение АФП необходимо для дифференциальной диагностики с первичными злокачественными опухолями печени. Достоверное повышение АФП в сыворотке крови при доброкачественных новообразованиях печени мы наблюдали только у 2 пациентов. В первом случае-у больного в возрасте 1 года с инфантильной гемангиоэндотелиомой 1 типа с поражением правой доли печени-до 320 ng/мл. Во втором случае-у больного 8 месяцев с инфантильной гемангиоэндотелиомой 2 типа с поражением левой доли печени-до 2070 ng/мл. Повышение уровня АФП не характерно для больных с гемангиоэндотелиомами, однако в обоих случаях после удаления опухолей уровень его нормализовался.

Основными объективными методами диагностики доброкачественных новообразований печени являются УЗИ и КТ. Эти методы оказались информативными в 100 % случаев при первичном выявлении всех нозологических форм. УЗИ и КТ позволяют так же точно определить локализацию процесса (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика больных с доброкачественными новообразованиями печени в зависимости от локализации процесса

Диагноз	Всего больных	Локализация процесса		
		Правая доля	Левая доля	Обе доли
Аденома	2	2		
Гемангиома	10	7	1	2
Гемангиоэндотелиома	3	1	2	
Кисты	2	2		
Мезенхимальная гамартома	2	1		1
Смешанная гамартома	1			1
Фокальная узловая гиперплазия	7	6	1	
	27 (100%)	19 (70%)	4 (15%)	4 (15%)

Как видно из таблицы, наиболее часто поражается правая доля печени, по нашим данным у 19 (70 %) пациентов, левая доля была поражена у 4 (15 %) и обе доли у 4 (15 %). В 2 случаях при гемангиомах процесс носил диффузный характер с поражением обеих долей печени.

Для уточнения характера заболевания, распространенности процесса, из инструментальных методов исследования мы применяли диагностическую лапароскопию с или без биопсии опухоли, а также пункционную биопсию. Информативность этих методов диагностики представлена в таблице 3.

Таблица 3

Инструментальные методы диагностики и их информативность при доброкачественных новообразованиях печени у детей

Диагноз	Всего больных	Метод диагностики					
		Лапароскопия		Лапароскопия + биопсия		пункционная биопсия	
		А	Б	А	Б	А	Б
Гемангиома	10	1	1	1	1	1	0
Мезенхимальная гамартома	2			1	1		
Смешанная гамартома	1			1	1		
Фокальная узловая гиперплазия	7			4	4		
Всего	20	1	1	7	7	1	0

А-количество исследований

Б – количество правильно поставленного диагноза

Из таблицы видно, что все методы инструментальной диагностики в той или иной степени помогают в постановке диагноза. Основным методом по нашим данным явилось проведение диагностической лапароскопии с биопсией новообразования (7 пациентов). При дифференциальной диагностике аденомы печени с фокальной узловой гиперплазией не всегда удается получить информативный материал при пункционной биопсии, в этих случаях мы считаем оправданным проведение диагностической лапаротомии с биопсией опухоли или при возможности ее удалением. В нашем исследовании у 2 пациентов с гепатоцеллюлярной аденомой, у 2 с фокальной узловой гиперплазией, у 3 с гемангиоэндотелиомой и у 1 с мезенхимальной гамартомой операции носили лечебно-диагностический характер. Проведение биопсии при кавернозных гемангиомах и кистах по нашему мнению неоправданно в связи с малой информативностью, в этих случаях правильный диагноз должен быть основан на комплексном обследовании больного, в основе которого лежит использование УЗИ и КТ с контрастным усилением.

Результаты и обсуждение

В отличие от злокачественных новообразований печени, где основным фактором, определяющим прогноз заболевания, является проведение радикального хирургического лечения, при доброкачественных-удаление опухоли в пределах здоровых тканей не всегда обосновано. Прогноз заболевания при доброкачественных новообразованиях печени в большинстве случаев определяется морфологическим диагнозом, однако, учитывая возможность развития в процессе роста некоторых доброкачественных опухолей печени осложнений, проведение операции является методом выбора в плане комплексного подхода в лечении и наблюдении этой группы больных.

Характер выполненных оперативных вмешательств при доброкачественных новообразованиях печени представлен в таблице 4.

Таблица 4

Характер оперативных вмешательств при доброкачественных новообразованиях печени у детей

Объем операции	Диагноз				Всего
	Аденома	ГЭ	МГ	ФУГ	
Расширенная правосторонняя гемигепатэктомия		1			1
Левосторонняя кавальная лобэктомия		2		1	3
Атипичная резекция правой доли	2		1	2	5
Всего	2	3	1	3	9

ГЭ – гемангиоэндотелиома

МГ – мезенхимальная гамартома

ФУГ – фокальная узловая гиперплазия

Как видно из таблицы у 9 больных с доброкачественными новообразованиями печени было выполнено удаление опухоли в пределах здоровых тканей. Осложнений хирургического лечения мы не наблюдали. Мы считаем, что прямым показанием к выполнению операции является наличие у ребенка аденомы печени, гемангиоэндотелиомы, тератомы, мезенхимальной или смешанной гамартомы в случаях отграниченного процесса. Положение основывается на данных литературы о возможном прогрессировании этих заболеваний с последующим озлокачествлением.

В отношении фокальной узловой гиперплазии, на сегодняшний день нет единого мнения о необходимости удаления новообразования. По данным нашего исследования, у 3 из 7 наблюдавшихся детей с фокальной узловой гиперплазией печени была выполнена операция. Выполнение операции было продиктовано невозможностью полностью исключить аденому печени по данным объективных методов исследования. Предварительная биопсия у 2 пациентов из этой группы не выполнялась, и операция носила лечебно – диагностический характер. Приводим наше наблюдение, показывающее необходимость проведения операции при фокальной узловой гиперплазии у больного С., 11 лет (история болезни № 706 – 2005).

Мальчик поступил в онкологическое отделение для уточнения диагноза и лечения по поводу новообразования правой доли печени, располагающегося в V сегменте выявленного при УЗИ во время проведения профилактического осмотра. На момент поступления жалоб не отмечает. Общий анализ крови: Эр.- $5,6 \times 10^{12}/л$, Нб – 143 г/л, Лейкоциты: $6,7 \times 10^9/л$, п. – 1 %, с. – 30 %, л. – 60 %, м. – 6 %, э. – 3 %, тромбоциты – 299×10^9 , СОЭ-3 мм.ч. Биохимический анализ крови: билирубин общий – 3,0 мкмоль/л, АлАТ – 58 МЕ/л, АсАТ – 12 МЕ/л, мочевины – 3,5 мкмоль/л, общий белок – 71 г/л. АФП – 1,3 нг/мл. По данным клинического обследования, УЗИ и КТ подтверждено наличие объемного новообразования в V сегменте правой доли печени (рисунок 1).



Рис. 1. Фокальная узловая гиперплазия правой доли печени у больного С., 11 лет

Было решено выполнить диагностическую лапароскопию с биопсией. Во время лапароскопии была выявлена опухоль с четкими контурами в области V сегмента печени, не связанная с желчным пузырем. Анализ гистологического материала не позволил полностью исключить аденому печени. Учитывая операбельность процесса и отсутствие точного морфологического диагноза, в дальнейшем была выполнена атипичная резекция правой доли печени с удалением опухоли в пределах здоровых тканей. Окончательный морфологический диагноз соответствовал фокальной узловой гиперплазии. Спустя 1,5 года после окончания лечения признаков рецидива опухоли не отмечено.

По данным нашего исследования ни в одном случае оперативное лечение по поводу гемангиом и кист печени не предпринималось, проводилось динамическое наблюдение, прогрессирования заболевания мы не отмечали.

Выводы

1. Доброкачественные новообразования печени могут диагностироваться у детей в любом возрасте, чаще всего выявляются случайно при обследовании по поводу других заболеваний.

2. УЗИ – как скрининг метод и КТ с контрастным усилением, обладают высокой информативностью в выявлении доброкачественных новообразований печени у детей.

3. Лабораторная диагностика при доброкачественных опухолях и опухолеподобных процессах печени не обладает специфичностью, однако определение уровня АФП в сыворотке крови позволяет проводить правильную дифференциальную диагностику со злокачественными новообразованиями печени у детей.

4. Подтверждение морфологического диагноза необходимо всем больным с доброкачественными новообразованиями печени, за исключением кавернозных гемангиом и кист, для определения тактики дальнейшего лечения. Методом выбора инструментальной диагностики является диагностическая лапароскопия с биопсией опухоли.

5. Прямым показанием к выполнению операции является наличие у ребенка аденомы печени, гемангиоэндотелиомы, тератомы, мезенхимальной или смешанной гамартомы в случаях отграниченного процесса. Решение вопроса о необходимости удаления новообразования у больных с фокальной узловой гиперплазией принимается индивидуально, основываясь на локализации и распространенности

процесса, возможных осложнениях при прогрессировании и степени хирургического риска.

Литература

1. Гранов, А.М. Эндоваскулярная хирургия в лечении гемангиом печени / А.М. Гранов, В.Н. Польшалов, П.Г. Тарасов // Вестн. рентгенологии. – 1998. – №3. – С. 12-17.
2. Два наблюдения тератомы печени у детей раннего возраста / М.А.Шабанов [и др.] // Детская онкология. – 2004. – №1. – С. 12-19.
3. Диагностика и лечение гемангиом печени: взгляд на проблему на рубеже XXI века / А.М. Гранов [и др.] // Актуальные вопросы хирургической гепатологии: Материалы IX конференции хирургов-гепатологов России и стран СНГ, Санкт-Петербург, 16-18 мая 2002. – Анналы хир. гепатологии. – 2002. – Т.7, №1. – С.252.
4. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. – 10-й пересмотр, 1-4 том / Всемирная организация здравоохранения. – Женева, 1998. – М.: Медицина, 1998.
5. Пункционно – аспирационный метод лечения кист печени у детей / В.И. Аверин [и др.] // Актуальные вопросы гепатологии: тез. докл. третьего симп. гепатологов Беларуси. – Гродно, 1998. – С. 147.
6. Черствой, Е.Д. Опухоли и опухолеподобные процессы у детей / Е.Д.Черствой, Г.И.Кравцова, А.В.Фурманчук. – Минск: Асар, 2002. – С. 289-308.
7. Чрескожная пункционная склеротерапия кист печени / Н.В. Олещук [и др.] // Диагностика и лечение опухолей печени: Материалы науч. конференции (с участием специалистов стран ближнего и дальнего зарубежья). – С-Пб, 1999. – С. 196.
8. Congenital solitary liver cysts / M. Rygl [et al.] // Eur. J. Pediatr. Surg. – 2006. – Vol. 16, №6. – P. 443-448.
9. Craig, J.R. Tumors of the Liver and Intrahepatic Bile Ducts: Atlas of Tumor Pathology. Second Series. F. 26 / J.R. Craig, R.L. Peters, H.A. Edmondson. – Washington: AFIP, 1988. – P. 8-62.
10. DNA sequence of the translocation breakpoints in undifferentiated embryonal sarcoma arising in mesenchymal hamartoma of the liver harboring the t (11;19)(q11;q13.4) translocation / V. Rajaram [et al.] // Genes Chromosomes Cancer. – 2007. – Vol. 46, №5. – P. 508-513.
11. Focal nodular hyperplasia of the liver in 86 patients / Y.H. Shen [et al.] // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. – 2007. – Vol. 6, №1. – P. 52-57.
12. Focal nodular hyperplasia / P.N. Bjerring [et al.] // Ugeskr. Laeger. – 2007. – Vol. 169, №5. – P. 410-414.
13. Hepatic angiosarcoma arising in an adult mesenchymal hamartoma / Q. Li [et al.] // Int. Semin. Surg. – 2007. – Vol. 4. – P. 3.
14. Hepatic hemangiomas: subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry / E.R. Christison-Lagay [et al.] // J. Pediatr. Surg. – 2007. – Vol. 42, №1. – P. 62-67.
15. Hepatic mesenchymal hamartoma in adulthood: a case report with literature review / A. Ayadi-Kaddour [et al.] // Tunis Med. – 2006. – Vol. 84, №4. – P. 263-265.

16. Lizardi-Cervera, J. Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: a review / J. Lizardi-Cervera, L. Cuellar-Gamboa, D. Motola-Kuba // *Ann. Hepatol.* – 2006. – Vol. 5, №3. – P. 206-211.
17. Long-term Results of Surgery for Liver Hemangiomas / Ilgin Ozden [et al.] // *Arch. Surg.* – 2000. – Vol. 135. – P. 978-981.
18. Multifocal epithelioid hemangioendothelioma: case report of a clinical chamaeleon / E. Bolke [et al.] // *Eur. J. Med. Res.* – 2006. – Vol. 11, №11. – P. 462-466.
19. Recurrent mesenchymal hamartoma associated with 19q translocation. A call for more radical surgical resection / K. Sharif [et al.] // *Eur. J. Pediatr. Surg.* – 2006. – Vol. 16, №1. – P. 64-67.
20. Siddiqui, M.A. Hepatic mesenchymal hamartoma: a short review / M.A. Siddiqui, B.J. McKenna // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2006. – Vol. 130, №10. – P. 1567-1569.
21. Weinberg, A.G. *Patology of Neoplasia in Children and Adolescents* / A.G. Weinberg, M.J. Finegold; ed. M. Finegold. – Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1986. – P. 333-372.