

HEPATOCELULARNI KARCINOM U DÍTÍ

HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN CHILDREN

MALIŠ J.¹, JEŘABKOVA V.¹, KOUTECKÝ J.¹, ŠNAJDAUF J.², ČUMLIVSKA E.³, VONDŘICHOVA H.³,
KODET R.⁴, NEKOLNA M.¹

¹ Klinika dětské onkologie UK 2. LF, Praha

² Klinika dětské chirurgie UK 2. LF, Praha, subkatedra dětské chirurgie IPVZ

³ Klinika zobrazovacích metod UK 2. LF, Praha

⁴ Ústav patologické anatomie UK 2. LF, Praha

Souhrn: Zhoubné nádory jater u dětí představují 0,5 % až 2 %, jsou to především hepatoblastomy (HB). Hepatocelulární karcinom (HCC) je velmi vzácný, prognóza horší. V letech 1987 až 1998 bylo léčeno 10 nemocných mladších 18ti let s diagnózou HCC (5 chlapců a 5 dívek). Anamnéza přijatých dětí trvala průměrně 152 dnů, (rozmezí 7 dnů, 2 roky), nikdo neměl v předchorobí infekční hepatitidu. Pět dětí mělo postiženy pouze játra (2x oba laloky, 2x pravý lalok, 1x levý lalok), čtyři měly metastázy (uzliny v retroperitoneu, omentum, diafragma, plíce). Primární resekce byla možná u 6 nemocných, u třech radikální, u zbylých tří zůstalo reziduum (uzliny, diafragma). U čtyř dětí byla provedena biopsie. Operována byla také plicní metastáza. Chemoterapie odpovídala příslušné době (vinkristin, cisplatina, fluorouracil, adriamycin; SIOPEL-2, SIOPEL-3). Čtyři nemocní dostávali po biopsii neoadjuvantní chemoterapii. Z těchto čtyř u třech nemocných nádor progredoval, u čtvrtého byla parciální odpověď a byla provedena lobektomie, plicní metastáza u téhož pacienta byla řešena chirurgicky. Relaps nebo progresse nastala za mediánem 12 měsíců (rozmezí 8,2 měsíců a 6,5 let), Exitus nastal v průměru za 21,4 měsíců (rozmezí 11,5 měsíců a 11,7 let). Tři děti žijí bez známek onemocnění med. 3,6 let (rozmezí 3 roky a 4,5 roku).

Klíčová slova: hepatocelulární karcinom, děti, přežití

Summary: Malignant liver tumors account 0,5% to 2% of childhood malignancies, mainly consist of hepatoblastoma (HB). Hepatocellular carcinoma (HCC) is rare, its prognosis is much worse. In period 1987 to 1998 ten children with HCC were treated at our institution. The average duration of symptoms was 152 days (7 days - 2 years), no child has the history of infection hepatitis. Five children had involved liver only, 4 children had metastases (retroperitoneal lymph nodes, omentum, diaphragm, lungs). Primary tumor resection was performed in 6 children, 3 were total, 3 subtotal. Biopsy was performed in 4 children. Treatment protocols were used according to the development of chemotherapeutic regimen (vincristin, cisplatin, fluorouracil, adriamycin, SIOPEL-2, -3). After biopsy four children were treated with neoadjuvant chemotherapy, three of them had disease progression. Remaining forth child underwent right lobectomy and thoracotomy for pulmonary metastases. Relapse or disease progression occurred in the period of median 12 months (8,2 mths, 6,5 years). All children with progression or relapse died of the disease in med. 21.4 months (11,5 mths, 11,7 yrs). Three children are alive in complete remission 3, 3,6 and 4 yrs after completion of the treatment.

Key words: hepatocellular carcinoma, children, mortality rate

Úvod

Zhoubné nádory jater u dětí jsou vzácné a představují přibližně 0,5 % až 2 % všech maligních novotvarů vyskytujících se v tomto věkovém období.^{1,2} Jsou jimi především hepatoblastomy (HB). Hepatocelulární karcinom (HCC) je u dětí velmi vzácný a jeho prognóza je v porovnání s HB horší. I přes nepříznivé léčebné výsledky je nutné komplexně zvažovat optimální léčebný postup u každého nemocného. Paušálně protokolární přístup, jinak běžný a velmi úspěšný u ostatních dětských nádorů, není vzhledem k nízké incidenci vhodné aplikovat.

Cíl práce

Cílem práce je retrospektivně analyzovat 10 nemocných mladších 18ti let, které jsme ošetřovali v průběhu 12 let na Klinice dětské onkologie 2. lékařské fakulty UK ve FN v Praze Motole.

Soubor

V období 12 let (1987 až 1998) jsme přijali na naši kliniku deset nemocných mladších 18ti let s diagnózou HCC (5 chlapců a 5 dívek, věk: medián 14,4 let (6,3-17,6). Hodnotili jsme vliv

rozsahu onemocnění, radikalitu operace, podanou chemoterapii, případně radioterapii na léčebné výsledky (viz tabulka).

Materiál a metody

Anamnéza uvedeného souboru dětí trvala průměrně 152 dnů, tj. 5 měsíců, nejkratší interval od projevu prvních příznaků ke dni stanovení diagnózy byl 7 dnů, nejdelší 2 roky (!!!). U žádného nemocného nebyla v anamnéze infekční hepatitida. Všichni měli v době přijetí již různě velkou hepatomegálii provázenou bolestmi pod pravým obloukem žeberním u třech dětí, u dvou nemocných předcházely nevysvětlitelné teploty a pouze jedenkrát jsme zaznamenali zvýšené jaterní enzymy.

K posouzení rozsahu onemocnění jsme u všech nemocných prováděli ultrazvukové a CT vyšetření břicha, retroperitonea a plic. Jen u 5 dětí byla postižena pouze játra (2x oba laloky, 2x pravý lalok, 1x levý lalok), čtyři nemocní měli známky extrahepatického šíření nádoru (uzliny v retroperitoneu, omentum a diafragma), jedno dítě mělo metastázy v plicích. Primární resekce byla možná u 6 nemocných, u třech byla radikální, u zbylých tří zůstalo po operaci reziduum (uzliny, diafragma). U čtyř zbylých dětí byla provedena primárně biptická verifikace otevřenou cestou (2x postižení obou laloků, 1x postižení pravého

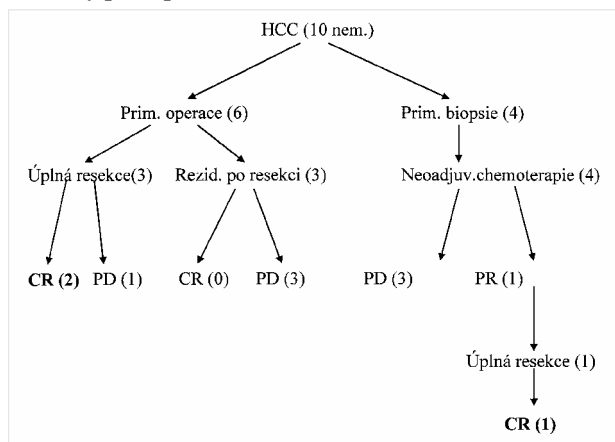
Tab.: Přehled jednotlivých nemocných v souboru

Pacient	Věk (roky)	Metastázy	Prim. oper.	Second look oper.	Lokalizace relasu	Rel. za (měs.)	Stav onem.
divka	17,6	retrop. uzliny	resekce	neprovedena – prim. resekce	uzliny v retrop.	77,9	exitus
chlapec	15,8	0	biopsie	neprovedena	lokální	10,4	exitus
chlapec	6,3	0	biopsie	neprovedena	lokální	12,0	exitus
divka	17,2	omentum	resekce	neprovedena – prim. resekce	plíce	36,1	exitus
chlapec	16,7	0	resekce	neprovedena – prim. resekce	plíce	38,6	exitus
divka	14,1	0	resekce	neprovedena – prim. resekce	0	žije	žije bez zn. onem.
chlapec	11,1	plíce	biopsie	lobektomie	0	žije	žije bez zn. onem.
chlapec	14,1	bránice	resekce	neprovedena – prim. resekce	lokální	8,2	exitus
divka	9,2	0	resekce	neprovedena – prim. resekce	0	žije	žije bez zn. onem.
divka	14,6	retrop. uzliny	biopsie	neprovedena	lokální	9,0	exitus

laloku s plicní metastázou, 1x rozsáhlé postižení pravého laloku). Operaci jsme indikovali také u plicní metastázy zjištěné u jediného pacienta.

Používaná chemoterapie odpovídala léčebným protokolům příslušné doby - od kombinací vinkristinu, cisplatiny, fluorouracilu, adriamycinu až k SIOp protokolům SIOPEL-2 a SIOPEL-3 (cisplatina, adriamycin). Všechny primárně operované děti jsme léčili příslušnou adjuvantní chemoterapií, včetně těch, u kterých bylo možné provést radikální chirurgický výkon.

Léčebný postup u dětí s HCC:



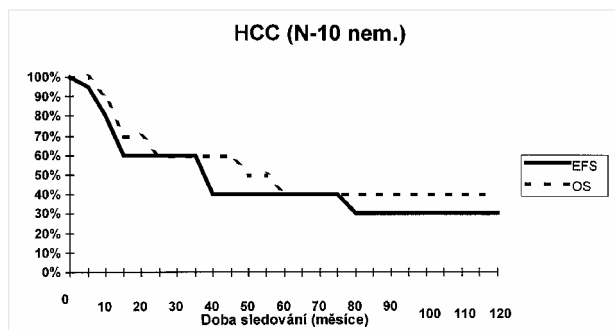
Vysvětlení zkratk:

CR - complete response - úplná remise onemocnění

PR - partial response - částečná odpověď

PD - progression of disease - progresse onemocnění

Graf přežití bez známek onemocnění (EFS) a celkového přežití (OS)



Výsledky

Čtyři nemocní dostávali po bioptickém stanovení diagnózy neoadjuvantní chemoterapii ve snaze umožnit pozdější radikální chirurgický výkon. U třech nemocných z této skupiny nádor progredoval v průběhu chemoterapie, u čtvrtého jsme zaznamenali parciální odpověď, což umožnilo resekci primárního nádoru a později také plicní lobektomii pro metastázu. Relaps nebo progresi onemocnění jsme diagnostikovali v průměru za 12 měsíců (rozmezí 8,2 měsíců a 6,5 let). Žádného z nemocných, u kterých onemocnění progredovalo, se nepodařilo zachránit a posléze zemřeli. Progrese se nejčastěji projevila lokální recidivou (3x), metastázou do retroperitoneálních uzlin (1x) či metastázami do plic. Děti zemřely progresí onemocnění v průměru za 21,4 měsíců (rozmezí 11,5 měsíců a 11,7 let). Tři děti žijící bez známek onemocnění s mediánem sledování 3,6 let (rozmezí 3 roky a 4,5 roku) zůstávají v celkově dobrém stavu, bez známek pozdních následků. (viz graf přežití a schéma léčebných postupů sledované skupiny nemocných).

Diskuse

HCC je nejčastějším letálním maligním onemocněním u dospělých³, ve Spojených státech tvoří sice méně než 2 % všech zhoubných nádorů,⁴ avšak jeho výskyt je daleko častější v některých oblastech subsaharské Afriky a v Orientu.^{5,6} Ze zvýšené frekvence se obviňuje infekce hepatitidou B a přítomností HBsAg antigenu.⁷ V oblastech, kde se provádí plošná imunizace proti hepatitidě B je také výskyt hepatocelulárního karcinomu nižší⁸. U dětí je závažná perinatálně získaná virová infekce. V těchto situacích je doba latence mezi infekcí a vznikem HCC velmi krátká.⁹ Chang uvádí, že na Taiwanu téměř 100 % dětí s HCC mělo pozitivní povrchový antigen hepatitidy B. Transplacentární přenos HBV představuje nejvýznamnější cestu infekce.¹⁰ Obecně se uvádí dlouhá latence mezi infekcí HBsAg a vznikem HCC, ale u dětí s perinatálně akvirovanou infekcí je doba latence často kratší než 2 roky.^{11,12}

Dalšími faktory, které se podílejí na vzniku HCC je cirhóza a chronická jaterní onemocnění, 63% dospělých s HCC má cirhózu.^{13, 14, 15} Studie, které hodnotily vliv interferonu alfa na rozvoj cirhózy a posléze HCC u dospělých po dlouhodobém podávání interferonu alfa prokázaly, že jestliže se podaří zabránit vzniku cirhózy, lze zabránit i pozdějšímu vzniku HCC. Tam, kde není odpověď na interferon, nelze ani zvrátit nebo oddálit vznik HCC.¹⁶ U dětí se považuje za rizikový faktor i biliární atrezie.¹⁷ Mezi další potenciální etiologické faktory patří aflatoxiny,¹⁸ anabolické steroidy, vrozené poruchy metabolismu a pravděpodobně alkoholismus.¹⁹ Jedinci, kteří propadli alkoholismu a jsou současně i kuřáky, mají 17,9 krát vyšší relativní riziko vzniku HCC než ti, kteří těmto závislostem nepodlehli. I závislost na jedné ze zmíněných návykových látek zvyšuje relativní riziko téměř desetinásobně.^{20,21} Hladina serového alfa-1-fetoproteinu (AFP) bývá zvýšená u nemocných s HCC

v oblastech subsaharské Afriky v 75% až 92% na rozdíl od nemocných v Evropě a USA.²² V námi hodnocené skupině neměl žádný nemocný vyšší hladinu AFP. Prognóza nemocných s vysokou hladinou AFP je statisticky horší.²³ Molekulární mechanismy vzniku HCC jsou prozkoumány velmi málo, u dospělých byly v Jižní Africe v 50 % detekovány delece alel na chromozómu 17p a p53 mutace.^{24,25} Japonští autoři prokázali jednoznačně horší prognózu u nemocných, kteří měli detekovány mutace v DNA opravném („repair“) genu hMSH2 nebo mutaci p53 supresorového genu.²⁶ Makroskopicky je HCC většinou solitární (jednoloziskový) či multinodulární, difúzní je vzácný.²⁷ Pravý lalok bývá postižen dvakrát častěji než levý, asi 45 % nemocných dětí s HCC má infiltrován oba laloky.²⁸ Histologický obraz HCC je identický u dětí i dospělých, i když některé významné varianty byly popsány a vyskytují se převážně u mladších jedinců (median výskytu 25 let, rozmezí 5 a 35 let). Fibrolamelární typy HCC jsou většinou lokalizované, jsou tudíž resekovatelné a jejich prognóza je příznivější.²⁹ Léčba a léčebné výsledky souvisejí s možností chirurgické radikality. Pouze malé procento nemocných je ve stadiu primárního možné radikální reseke nádoru.³⁰ V situacích kdy konvenční chemoterapie navodila přechodnou odpověď, nebyla stejně dostatečná pro kompletní resekci nádoru. Léčebné výsledky nebyly lepší než u předchozích terapeutických postupů. Také první rozsáhlejší studie léčby HCC u dětí - SIOPEL 1 - nepřinesla zásadní zlepšení výsledků: 28% nemocných s HCC přežilo v intervalu 3 let, ale podstatným faktorem, který rozhodoval o přežití byla resekabilita, ať už primární, nebo po předoperační chemoterapii.^{31,32,33} Nepřesvědčivé výsledky byly důvodem k zavádění některých neobvyklých nebo specifických léčebných postupů, jejichž společným cílem bylo dosáhnout operability primárně chirurgicky neřešitelných situací. Malgoulovkín popisuje úspěšný zvrát inoperability v operabilitu u 5 z 11 dětí s HB nebo HCC po aplikaci chemoembolizace do hepatální arterie (hepatic arterial chemoembolization HACE). Tuto metodu neprovázely závažnější toxické reakce. Podstatné je, že všichni nemocní z této skupiny, kromě jednoho, byli nejdříve léčeni konvenční chemoterapií, která ale neprokázala žádný efekt.³⁴ Jinou možností jak příznivě ovlivnit HCC jsou perkutánní injekce etanolu. Tato metoda však nebyla podle dostupné literatury použita u dětí. U dospělých vykazovala efekt pouze tehdy, jestliže léze nepřesáhly průměr 3 cm.³⁵ Další velmi významnou a perspektivní možností je transplantace jater. Tato metoda se začala používat nejdříve u dospělých nemocných.

Úspěšnost transplantace jater ovšem nezávisí pouze na výběru vhodného dárce, ale na radikalitě operace. Infiltrace lymfatických uzlin, nádorová infiltrace obou laloků, invaze do cév představují objektivní limity radikální operace a tudíž prognosticky nepříznivé faktory. Selby a spol. uvádějí celkové pětileté přežití 36 % nemocných s HCC po transplantaci, úspěšnost však prudce klesá se zvyšujícím se stadiem postižení (I - 75 %, IV - 11 %).³⁶ Rozhodující je kompletní remise v době transplantace. To také vede k rozvoji účinné neoadjuvantní chemoterapie, jejímž úkolem je zmenšit primární nádor a zničit mikrometastázy.³⁷ První úspěšnou transplantaci u dítěte s maligním nádorem jater publikovali již v roce 1968 Starzl se spol., kteří popisují úspěšnou transplantaci jater u 14ti měsíčního děvčátka, které zemřelo 13 měsíců po transplantaci kadaverózního štěpu generalizací nádorového procesu.³⁸ V průběhu posledního desetiletí se objevují práce zabývající se transplantací jater pro maligní choroby pouze u dětí.^{39,40} Ty představují pouze 2 % všech transplantací jater.⁴¹ Nejčastějšími indikacemi jsou biliární atrezie, cholestatické poruchy a metabolické vady.⁴² V roce 1993 byly v Paříži stanoveny následující indikace pro ortotopickou transplantaci jater (transplantovaný jaterní štěp je umístěn v lokalizaci původních jater): 1. primární onemocnění jater, které bude progredovat v jaterní selhání vedoucí ke smrti jedince, 2. neprogresivní onemocnění jater provázená závažnými komplikacemi (pruritus, vysoký cholesterol), přičemž rizika progresu těchto komplikací převažují rizika transplantace a 3. metabolické poruchy. Kontraindikací transplantace jater jsou: 1. závažná porucha činnosti ostatních orgánů, 2. vrozená nebo získaná imunodeficience, 3. předpokládaná nedostatečná kvalita života po transplantaci, 4. nekontrolovatelná extrahepatální infekce a 5. očekávaná rekurence onemocnění po transplantaci.⁴³ Indikací naprostě většiny transplantací jater u dětí byly HB. HCC je pro svůj vzácný výskyt logicky méně častou indikací, ale vzhledem k velmi špatným léčebným výsledkům při použití konvenčních terapeutických postupů, jsou výsledky transplantací jater povzbudivé. Ze 14 transplantovaných dětí žije 1-5 let pět, tj. 36%.^{44,45,46}

Závěr

Léčba dětí s HCC vyžaduje komplexní postup, který dokáže správně řadit jednotlivé léčebné modalitty tak, aby naděje na vyléčení nemocného dítěte byla co největší. Týmovou spoluprací lze tohoto požadavku dosáhnout pouze na specializovaných pediatricko-onkologických pracovištích.

Literatura

- Davidson P.M., Waters K.D. et al.: Liver Tumors in Children, *Pediat. Surg. Int.*, 1988, No. 3, pp.377-381
- Moore S.W., Hesselring P.B., Wessels G.: Hepatocellular carcinoma in children, *Pediat. Surg. Int.*, 1997, No. 12, pp.266-270
- Boring C.C., Squires T.S., Tong T.: *Cancer Statistic*, 1992, No.42, pp. 19-38
- Cancer Statistics*, CA Cancer J Clin. 1994, No.44, p.18
- Kew M.C.: Hepatocellular carcinoma with and without cirrhosis. *Gastroenterology*. 1989, No. 97, pp. 136-139
- Chin P.L., Chu D.Z., Clarke K.G., Odom-Maryon T., Yen Y., Wagman L.D.: Ethnic differences in the behavior of hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 1999, No 9, pp.1931-6
- Leuschner I., Harms D., Schmidt D.: The association of hepatocellular carcinoma in childhood with hepatitis B virus infection. *Cancer* 62, 1988, pp. 2363-68
- Chang M.H., Chen C.J., et al.: The Taiwan Childhood Hepatoma Study Group: Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *New England Journal of Medicine* 336(26): 1855-1859, 1997
- Park W.S., Dong S.M., Kim S.Y., et al.: Somatic mutations in the kinase domain of the Met/hepatocyte growth factor receptor gene in childhood hepatocellular carcinomas. *Cancer Research* 59, No 2, pp. 307-310, 1999
- Chang M.H.: Hepatocellular carcinoma in children. *Chung Hua Min Kuo Hsiao Erh Ko I Hsueh Hui Tsa Chih*, 1998, Nov-Dec, 39:6, pp. 366-70 - abstract
- Fosati Bellani F., Massimino M.: Liver tumors in childhood: epidemiology a clinics. *J Surg Oncol (suppl)* 3, pp. 119-21, 1993
- Johnson P.: Hepatitis viruses, cirrhosis and liver cancer. *J Surg Oncol (Supl)* 3, pp. 28-33, 1993
- Leuschner I., Harms D.: The association of hepatocellular carcinoma in childhood with hepatitis B virus infection. *Cancer* 62, pp. 2363-2369, 1988
- Ko Suenaga M., Nakao A., Harada A., Nonami T., Okada Y., Suguiwa H., Uehara S., Takagi H.: Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 16, pp. 97-105, 1992
- Johnson P.: Hepatitis viruses, cirrhosis and liver cancer. *J Surg Oncol (Supl)* 3, pp. 28-33, 1993
- Shindo M., Ken A., Okuno T.: Varying incidence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C responding differently to interferon therapy. *Cancer* 85, No 9, pp. 1943-50, 1999
- Kohno M., Kitatani H. et al.: Hepatocellular carcinoma complicating biliary cirrhosis caused by bilary atresia: report of a case. *J Pediatr Surg* 30, pp. 1713-1716, 1995
- Omer R.E., Bakker M.I., van 't Veer P., Hoogenboom R.L. et al.: Aflatoxin and liver cancer in Sudan. *Nutr Cancer* 32, No 3, pp.174-80, 1998
- Ames B.N., Yamasaki E., Lee F.D.: Carcinogens are mutagens: a simple screen test system combining liver homogenates for activation and bacteris for detection. *Proc. Natl Acad Sci USA* 70, pp. 2281-2285, 1973
- Mukaiya M., Nishi M., Miyake H., Hirata K.: Chronic liver diseases for the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Japan. Etiologic association of alcohol consumption, cigarette smoking and the development of chronic liver diseases. *Hepato gastroenterology* 45, No 24, pp. 2328-32, 1998
- Makimoto K., Higuchi S.: Alcohol consumption as a major risk factor for the rise in liver cancer mortality rates in Japanese men. *Int J Epidemiol* 28,

- No 1, pp. 30-4, 1999
22. Moore S.W., Hessling P.B., Wessels G., Schneider J.W.: Hepatocellular carcinoma in children. *Pediatr Surg Int* 12, pp.266-270, 1997
 23. Stilwagon G., Order S.E., Guse C., Leibel S.A., Asbell S., Klein J., Leichner P.K.: Prognostic factor in unresectable hepatocellular cancer: Radioation Therapy Oncology Group Study. *Int. J radiat Oncol Biol Phys* 20, pp. 65-71, 1991
 24. Bresac B., Wands J., Ozturk M.: Selective G to T mutations of p53 gene in hepatocellular carcinoma from southern Africa. *Nature* 350, pp.429-431, 1991
 25. Hsu I.C., Metcalf R.A., Sun T., Welsh J.A., Wang N.J., Harris C.C.: Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinoma. *Nature* 350, pp. 427-428, 1991
 26. Yano M., Asahara T., Dohi K., Mizuno T., Iwamoto K.S., Seyama T.: Close correlation between a p53 or hMSH2 gene mutation in the tumor and survival of hepatocellular carcinoma patients. *Int J Oncol Mar* 14, No 3, pp: 447-51, 1999
 27. Stroffolini T., Andreone P., Andriulli A. et al.: Gross pathologic types of hepatocellular carcinoma in Italy. *Oncology* 56, No. 3, pp. 189-92, 1999
 28. Exelby, P.R., Filler, R.M., Grosfeld, J.M.: Liver tumors in children in the particular reference to hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma. The American Academy of pediatrics Surgical Survey-1974, *J. Pediatr Surg* 10, pp.329-337, 1975
 29. Lack E.E., Neave C., Vawter G.: Hepatocellular carcinoma: review of 32 cases in childhood and adolescence. *Cancer* 52, pp. 1510 - 1515, 1980
 30. Venook A.P.: Treatment of hepatocellular carcinoma: too many options? *J Clin Oncol* 12, pp. 1323-1334, 1994
 31. Ninane J., Perilongo G., Stalens J.P. et al.: Effectiveness and toxicity of Cisplatin and Doxorubicin (PLADO) in childhood hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma: a SIOP pilot study. *Med Ped Oncol*; 199-203, 1991
 32. Plaschkes J., Perilongo G., Shafford E. et al.: Preoperative chemotherapy - Ciplatin and Doxorubicin (PLADO) for the treatment of hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma - results after 2 years follow up. *Med Ped Oncol* 27, No. 4, p. 256, 1996
 33. Šnajdauf J., Koutecký J., Kodet R.: Indikace k resekci jater v dětském věku. *Čas.Lék.čes.*, 134, , No. 16, p.504-507,1995.
 34. Malogolowkin M.H., Stanley P., Steele D.A., Ortega J.A.: Feasibility and Toxicity of Chemoembolization for Children With Liver Tumors *Journal of Clinical Oncology* 18, No. 6, p. 1279-1284, 2000
 35. Leocini R., Bartolozzi C., Caramella D. et al.: Treatment of Small Hepatocellular Carcinoma with Percutaneous Ethanol Injection, *Cancer* 76, No.10, p.1737-1746, 1995
 36. Selby R., Kadry Z., Carr B. et al.: Liver Transplantation for hepatocellular Carcinoma, *World j. Surg.* 19, 53-58, 1995
 37. Carr B.I., Selby R., Madariaga J. et al.: Prolonged survival after liver transplantation and cancer chemotherapy for advanced-stage hepatocellular carcinoma. *Transpl. Proc.* 25, p. 1128, 1993
 38. Starzl T.E., Groth C.G., Brettschneider L. et al.: Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg.* 168, pp.392-415, 1968
 39. Andrews W., Sommerauer J., Roden J. et al.: 10 Years of pediatric liver transplantation. *J Pediatr Surgery*, 31, pp.619-624, 1996
 40. Achilleos O.A., Bruist L.J., Kelly D.A. et al.: Unresectable hepatic tumors in childhood and the role of liver transplantation. *J. Pediatr Surg* No. 13, pp.1563-1567, 1996
 41. Dower N.A., Smith L.J.: Liver transplantation for malignant liver tumors in children, *Med Ped Oncol* 34, pp.136-140, 2000
 42. Reyes J., Marariagos G.V.: Pediatric transplantation. *Surg Clin North Am* 79, pp. 163-189, 1999
 43. Consensus statement on indications for liver transplantation, Paris, June 22-23, 1993. *Hepatology* 20, pp.635-68S, 1994
 44. Dower N.A., Smith L.J.: Liver transplantation for malignant liver tumors in children, *Med Ped Oncol* 34, pp.136-140, 2000
 45. Laine J., Jalanko H., Saarinen-Pihkala U.M. et al.: Successful liver transplantation after induction chemotherapy in children with inoperable, multifocal primary hepatic malignancy. *Transplantation* 10, pp.1369-72, 1999
 46. Otte J.B., Aronson D., Vraux H. et al.: Preoperative chemotherapy, major liver resection and transplantation for primary malignancies in children. *Transplant Proc.* 28, pp. 2393-2394, 1996

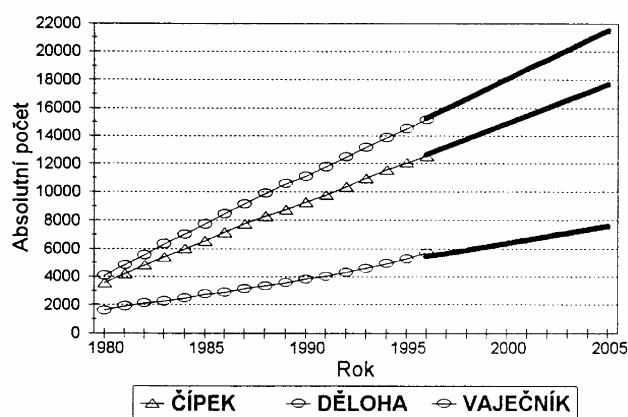
informace

VÝVOJ POČTU ŽEN LÉČENÝCH PRO NADORY RODIDEL V ČR

V roce 1996 bylo do databáze Národního onkologického registru ČR nahlášeno 4 185 nových malignit rodidel, ze kterých bylo 1 129 (21,3/100 000) nádorů cervixu, 1 541 (29,1/100 000) dělohy, 1 181 (22,3/100 000) ovaria. V letech 1989–96 byl průměrný meziroční nárůst u nádorů cervixu 6,4 %, dělohy 6,4 %, ovaria 8,6 %. Počet léčených žen se postupně zvyšuje (k 31. 12. každého roku) u nádorů:

- cervixu za roky 1981–85 o 70,6 %, za roky 1986–90 o 36,2 %, za roky 1991–95 o 28,4 %
- dělohy za roky 1981–85 o 74,6 %, za roky 1986–90 o 39,4 %, za roky 1991–95 o 28,8 %
- ovaria za roky 1981–85 o 53,3 %, za roky 1986–90 o 39,7 %, za roky 1991–95 o 40,8 %.

V roce 1996 bylo v registru evidováno 12 537 patientek léčených pro nádor cervixu, 15 173 dělohy a 5 691 ovaria. Při pokračujícím vývoji lze v roce 2005 očekávat, že počet nemocných pro tři uvedené diagnózy překročí 46 700 žen.



Zdroj: Národní onkologický registr České republiky, <http://www.mou.cz/odd/epidemiologie/> a Trendy počtu onkologicky nemocných v ČR (MOÚ, 2000). -Ger-