

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 22.06.2020
Принята к печати 25.07.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-32-44

Рецидивы гепатобластомы у пациентов, получавших программную терапию по протоколам SIOPeL: клинические характеристики и результаты лечения

Р.А. Моисеенко¹, А.В. Филин², Д.Г. Ахаладзе¹, С.Р. Талыпов¹, М.А. Раков³,
Е.В. Феоктистова¹, Г.В. Терещенко¹, Э.Ф. Ким⁴, Т.В. Шаманская¹,
С.Р. Варфоломеева⁵, Г.А. Новичкова¹, Д.Ю. Качанов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва

³ГБУЗ «Брянская областная детская больница», Брянск

⁴ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения г. Москвы», Московская область, Красногорск

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Качанов Денис Юрьевич,
д-р мед. наук, заведующий отделением
клинической онкологии, заместитель
директора Института онкологии,
радиологии и ядерной медицины
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru

Гепатобластома (ГБ) является самой частой первичной злокачественной опухолью печени у детей. Рецидивы ГБ являются редкой ситуацией и составляют не более 12% случаев среди пациентов, достигших полного ответа после первой линии терапии. Целью настоящего исследования явилось изучение частоты встречаемости, клинических характеристик и результатов терапии рецидивов ГБ. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. За период с 02.2012 по 12.2018 (82 мес) в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и в рамках программы межинститутского сотрудничества с РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского обследовались и получали лечение 74 пациента с ГБ. У 7/70 (10,0%) пациентов констатирован рецидив ГБ. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 13,3 (0,6–62,9) месяца. Соотношение мальчики:девочки – 1:0,4. Распределение по стадиям PRETEXT: II – 2 (28,6%) пациента, III – 1 (14,3%) больной, IV – 4 (57,1%) человека. Отдаленные метастазы на момент постановки диагноза отмечены у 4 (57,1%) больных. Пациентов группы стандартного риска – 2 (28,6%), группы высокого риска – 5 (71,4%). Трансплантация печени (ТП) проведена 3 (42,8%) больным. Медиана возраста на момент рецидива ГБ – 33,5 (11,9–74,4) месяца. Медиана времени от момента окончания терапии первой линии до развития рецидива ГБ 5,3 (3,2–19,1) мес. Медиана уровня альфа-фетопротеина (АФП) в момент постановки диагноза рецидива ГБ – 35,0 (1,8–34160,4) нг/мл. У 5 (71,4%) пациентов рецидив ГБ выявлен на основании данных обследования, у 2 (28,6%) больных – на основании клинической картины. В 2 случаях рецидива ГБ, несмотря на высокие цифры в дебюте заболевания, уровень АФП в сыворотке крови в момент рецидива оставался в пределах возрастной нормы (ниже 12 нг/мл). Локализация рецидивов: системные – 5 (71,4%), комбинированные – 2 (28,6%). При проведении противорецидивной ПХТ 5 (71,4%) пациентов получали курсы на основе иринотекана. Хирургический этап лечения включал в себя удаление опухолевых очагов с использованием резекций различных модификаций у 6 (85,7%) пациентов. Из 7 пациентов 5 (71,4%) живы, 2 (28,6%) погибли. Из 5 пациентов, находящихся в настоящий момент под наблюдением, живы без опухоли – 4, жив с опухолью – 1 пациент. Медиана длительности наблюдения за пациентами с момента констатации рецидива составила 22,4 (5,2–51,3) мес, при этом медиана длительности наблюдения за 4 пациентами от момента завершения противорецидивной терапии – 39,5 (17,9–44,6) мес. Трехлетняя общая выживаемость после развития рецидива составила 66,6 ± 19,2%. Основным выводом настоящего исследования явилось то, что проведение полихимиотерапии второй линии в сочетании с повторными хирургическими вмешательствами позволяет достичь длительной выживаемости у части пациентов с рецидивами заболевания, включая больных, ранее перенесших ТП.

Ключевые слова: дети, гепатобластома, рецидив, альфа-фетопротеин, химиотерапия, иринотекан

Моисеенко Р.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4): 32–44.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-32-44

Hepatoblastoma relapses after front-line therapy according to SIOPEL protocols: clinical characteristics and outcome

R.A. Moiseenko¹, A.V. Filin², D.G. Akhaladze¹, S.R. Talypov¹, M.A. Rakov³, E.V. Feoktistova¹, G.V. Tereshchenko¹, E.F. Kim⁴, T.V. Shamanskaya¹, S.R. Varfolomeeva⁵, G.A. Novichkova¹, D.Y. Kachanov¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow

³Bryansk Regional Children's Hospital, Bryansk

⁴Moscow Oncological Hospital №62, Moscow region, Krasnogorsk

⁵N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Hepatoblastoma (HB) is the most common primary malignant liver tumor in children. Relapses of HB are rare and make up no more than 12% of cases among patients who have achieved complete response after the first-line therapy. The aim of the study was to analyze the incidence, clinical characteristics and outcome of HB relapses in patients treated according to SIOPEL protocols. This study is supported by the Independent Ethics Committee and approved by the Academic Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology. 74 patients with HB were treated for the period 02.2012–12.2018 (82 months). Patients were stratified and treated according to SIOPEL protocols. Relapses were detected in 7/70 (10,0%) patients, who achieved complete response after front-line therapy. We analyzed demographic data, initial tumor characteristics, details of front-line therapy, characteristics of HB relapses and treatment of relapse. Median age at the time of diagnosis of HB was 13,3 (range 0,6–62,9) months. Male:female ratio – 1:0,4. The distribution by PRETEXT stages: II – 2 (28,6%), III – 1 (14,3%), IV – 4 (57,1%). 4 (57,1%) patients had distant metastases. Patients were stratified to standard-risk group – 2 (28,6%) and high-risk group – 5 (71,4%). 3 (42,8%) underwent liver transplantation (LT). Median age at the time of relapse was 33,5 (range 11,9–74,4) months. Median time from the completion of front-line therapy to relapse – 5,3 (range 3,2–19,1) months. Median AFP level at relapse – 35,0 (range 1,8–34160,4) ng/ml. Methods of relapse detection: routine follow-up – 5 (71,4%), clinical symptoms – 2 (28,6%). The latter 2 patients with initially AFP-secreting HB had normal AFP levels at relapse. Pattern of relapse: systemic – 5 (71,4%), combined – 2 (28,6%). The majority of patients received irinotecan-based chemotherapy – 5 (71,4%). Chemotherapy was combined with surgery in 6 (85,7%) cases. Median follow-up time from the moment of relapse was 22,4 (range 5,2–51,3) months. Outcomes: 5 (71,4%) alive (4/5 – with no evidence of disease, 1/5 – with active disease), 2 (28,6%) died of the disease. 3-year overall survival after relapse was 66,6 ± 19,2%. The main conclusion of the study was that combination of second-line chemotherapy with surgical resections allowed achieving long-lasting survival in some HB relapsed patients, including patients who had previously undergone LT.

Key words: children, hepatoblastoma, relapse, alpha-fetoprotein, chemotherapy, irinotecan

Moiseenko R.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4): 32–44.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-32-44

Гепатобластома (ГБ) является самой частой первичной злокачественной опухолью печени у детей, составляя 1% в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) в возрастной группе 0–14 лет [1]. В структуре заболеваемости ЗНО печени у детей 0–14 лет удельный вес ГБ составляет 72% и возрастает до 85,5% в возрастной группе 0–4 лет [2]. Стандартизованный показатель заболеваемости ГБ, по данным международных эпидемиологических исследований, составляет 0,1–0,35 на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–14 лет [3].

Внедрение риск-адаптированной программной терапии привело к значительному улучшению результатов лечения пациентов с ГБ, способствуя повышению показателей бессобытийной выживаемости (БСВ) и, следовательно, снижению риска развития рецидива заболевания [4, 5].

Рецидивы ГБ являются редкой ситуацией и составляют не более 12% случаев среди пациентов, достигших ремиссии после первой линии терапии, по данным Международной группы по оптимизации лечения опухолей печени (Childhood liver tumors strategy group, SIOPEL) [6]. Небольшое число больных с рецидивами ГБ значительно затрудняет обобщение результатов лечения данной когорты пациентов. Кроме этого, редкость рецидивов ГБ привела к тому, что до настоящего времени отсутствуют стандартные рекомендации по лечению пациентов с данным заболеванием, у которых отмечено развитие рецидива.

Цель настоящей публикации: изучение рецидивов заболевания у пациентов с ГБ, получавших лечение в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и в рамках программы межинститутского сотрудничества с РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Период сбора данных составил 82 мес (02.2012–12.2018). В указанный период времени в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и в рамках программы межинститутского сотрудничества с РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского обследовались и получали лечение 74 пациента с ГБ в возрасте 0–14 лет.

Обследование проводили по стандартному алгоритму согласно рекомендациям группы SIOPEL [7]. Определение стадии заболевания основывалось на критериях системы клинической оценки распространенности процесса PRETEXT (pre-treatment extent of the disease), которая была внедрена в международную практику экспертами группы SIOPEL [7].

Стратификация пациентов по группам риска проводилась согласно рекомендациям группы SIOPEL и выглядела следующим образом [4]:

- **группа стандартного риска** – к данной группе относятся пациенты с локализованной опухолью

Correspondence:

Denis Yu. Kachanov,

Dr. med. sci., Head of the Department of Clinical Oncology, Deputy Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samoy Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru

(PRETEXT I, II и III) без дополнительных неблагоприятных критериев, таких как низкий уровень альфа-фетопротеина (АФП), вовлечение магистральных сосудов, соответствующее V3 или P2, распространение за пределы капсулы печени, разрыв опухоли и отдаленные метастазы;

- **группа высокого риска** – к данной группе относятся пациенты с локализованными опухолями, которые не попадают под критерии групп стандартного и очень высокого риска. В группу высокого риска входят также пациенты со значительным распространением опухолевого процесса по структурам печени (стадия PRETEXT III с вовлечением магистральных сосудов и стадия PRETEXT IV);

- **группа очень высокого риска** – в данную группу стратифицируются пациенты с ГБ при наличии отдаленных метастазов (как правило, поражение легких) или пациенты с ГБ, имеющие низкий уровень АФП в сыворотке крови (< 100 нг/мл). Также к данной группе относятся больные с инициальным спонтанным разрывом опухоли.

В период с 02.2012 по 12.2016 пациенты с ГБ стратифицировались на группу стандартного и группу высокого риска [7]. Лечение пациентов групп стандартного и высокого риска осуществлялось по протоколам SIOPEL-3SR и SIOPEL-4 [8, 9]. Начиная с 01.2017, дополнительно выделялась группа очень высокого риска. Согласно приведенным выше критериям, лечение пациентов групп стандартного и высокого риска осуществлялось по протоколам SIOPEL-3SR и SIOPEL-3HR [8, 10], больных группы очень высокого риска – по протоколу SIOPEL-4 [9].

В рамках критериев группы SIOPEL под полным ответом (ПО) на проведенную терапию при ГБ подразумевали отсутствие признаков заболевания и нормальный уровень АФП в сыворотке крови (соответственно возрасту ребенка) в течение минимум 4 нед [6]. После окончания программной терапии всем пациентам рекомендовали диспансерное наблюдение в рамках ранее разработанного и опубликованного алгоритма [11].

В настоящий анализ включали только пациентов с рецидивом ГБ, получавших программную терапию по протоколам группы SIOPEL. Диагностика рецидива ГБ основывалась на данных лабораторных (повышение уровня АФП в сыворотке крови) и инструментальных (наличие очаговых изменений в исследуемых анатомических областях по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ)/магнитно-резонансной томографии (МРТ)) методов исследования. Под рецидивом заболевания понимали опухолевый очаг (или очаги) – локальный или метастатический, выявленный при помощи визуализационных методов исследования и оценки уровня сывороточного АФП. При этом требовалось нарастание уровня

АФП в минимум 3 последовательных исследованиях, выполненных с интервалом 7 дней. В данной ситуации биопсия не была обязательной [6].

При наличии опухолевого очага (или очагов) – локального или метастатического – с нормальным уровнем АФП рецидив ГБ устанавливался на основании гистологического исследования.

Под локальным рецидивом понимали поражение ремнанта печени. Под системным рецидивом понимали наличие отдаленных метастазов, включая поражение брюшины. Комбинированный рецидив представлял собой сочетание локального и системного поражения.

Из 74 зарегистрированных пациентов с ГБ 4 (5,4%) были исключены из дальнейшего анализа по следующим причинам: 1 – инициальный разрыв опухоли, непрограммная терапия, 1 – смерть после биопсии, 2 – инициально выполнена радикальная операция. Среди оставшихся 70 (94,6%) больных рецидив заболевания был отмечен у 7 (10%) пациентов, получавших программную терапию и включенных в анализ. В анализ рецидивов ГБ не включали пациентов с рефрактерным течением заболевания.

На *рисунке 1* подробно представлена схема процесса отбора пациентов для данного исследования.

Для представленного анализа использовались следующие данные: пол, возраст, стадия заболевания по системе PRETEXT, наличие или отсутствие отдаленных метастазов, инициальный уровень АФП в сыворотке крови, группа риска и протокол терапии, гистологический вариант ГБ по международной гистологической классификации [12], вид и объем хирургического вмешательства (R0 – микроскопически радикальная операция, R1 – наличие опухолевых клеток в крае резекции, R2 – макроскопически нерадикальная операция), время до развития рецидива от момента постановки диагноза, характер рецидива заболевания и методы его выявления, возраст на момент констатации рецидива, время до развития рецидива от момента окончания терапии первой линии, терапевтические подходы, длительность наблюдения от момента рецидива, ответ на проведенную терапию первой линии и рецидива ГБ.

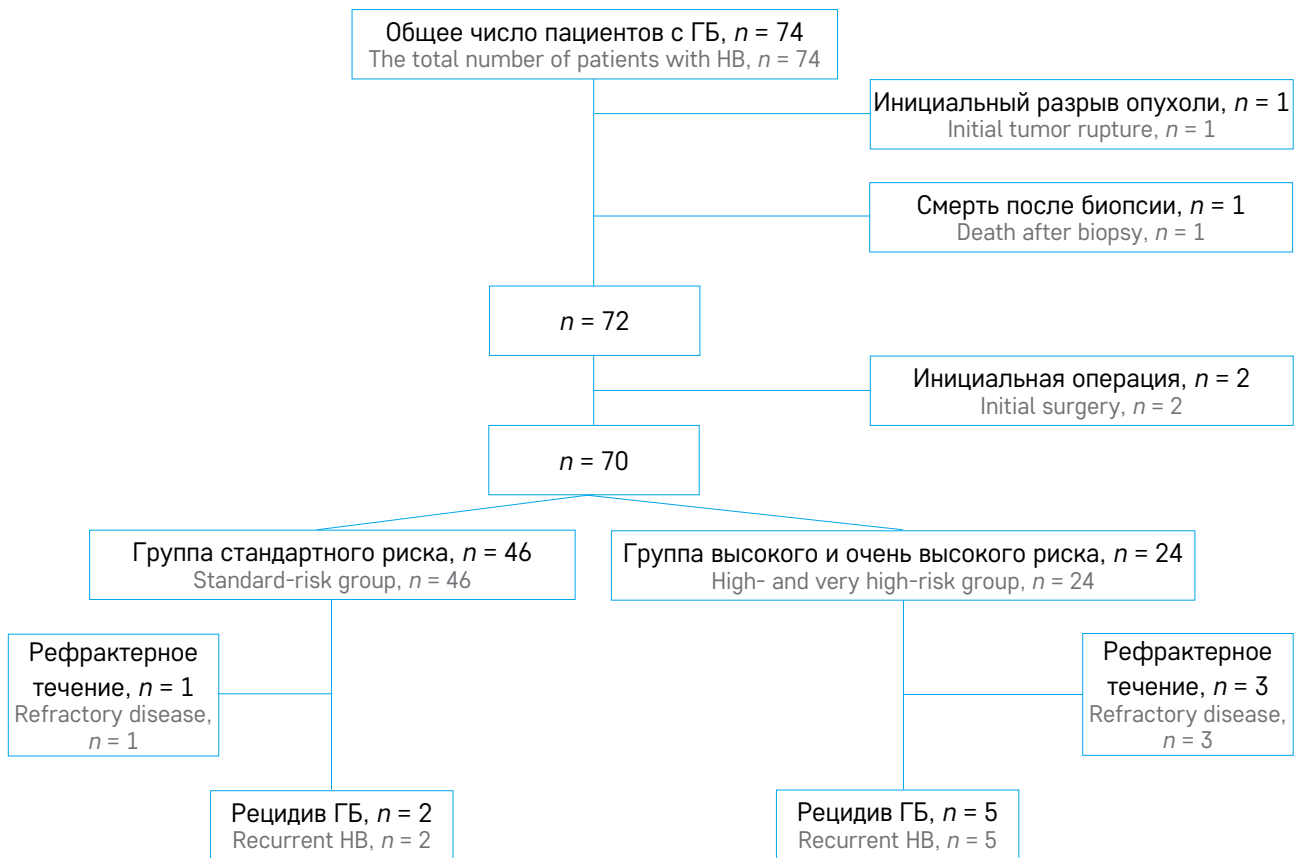
В терапии рецидивов ГБ использовались комбинации различных методов лечения, включая химиотерапию (ПХТ), хирургическое лечение и в 1 случае – лучевую терапию. ПХТ проводилась с использованием различных химиотерапевтических схем: курсы VIT (винкристин/иринотекан/темозолomid), VI (винкристин/иринотекан), IE (ифосфамид/этопозид), ICE (ифосфамид/карбоплатин/этопозид), Carbo/Dox (карбоплатин/доксорубин) и Carbo/Eto (карбоплатин/этопозид), доцетаксел/гемицитабин.

Рисунок 1

Блок-схема распределения пациентов с ГБ групп стандартного и высокого риска

Figure 1

A flow chart of the distribution of patients with standard- and high-risk hepatoblastoma (HB)



Хирургический этап лечения включал в себя удаление опухолевых очагов с использованием резекции различных модификаций. Радикальность хирургического лечения оценивалась по ранее приведенным критериям.

Методы сбора и обработки информации

Сбор информации о пациентах проводили с использованием первичной медицинской документации (истории болезни) и электронной базы данных ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Информация об этапах лечения, проводимых за пределами учреждения, была получена из сопроводительной медицинской документации (выписной эпикриз, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования). Регистрация полученных данных осуществлялась в исследовательской базе с использованием программы Microsoft Excel 2016, содержащей 130 регистрационных полей. Анализ данных проводился в специализированном статистическом пакете Statistica 8.0 (Stat Soft, США) с использованием методов описательной статистики (средние значения, медиана). Оценка общей выживаемости (ОВ) после развития рецидива заболевания проводилась по методу Каплана–Майера. ОВ после развития реци-

дива оценивалась как время, прошедшее с момента постановки диагноза рецидива ГБ до смерти пациента от любых причин или до последнего наблюдения за больным.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование рецидивов были включены 7 пациентов с ГБ групп стандартного и высокого риска. Медиана возраста пациентов в исследуемой группе на момент постановки диагноза ГБ составила 13,3 (0,6–62,9) месяца. Мальчиков было 5 (71,4%), девочек – 2 (28,6%). Соотношение мальчики:девочки составило 1:0,4. Распределение по стадиям PRETEXT выглядело следующим образом: II – 2 (28,6%) пациента, III – 1 (14,3%) больной, IV – 4 (57,1%) пациента. Пациентов стратифицировали в группу стандартного риска в 2 (28,6%) случаях, в группу высокого риска – в 5 (71,4%). Метастатическое поражение легких в дебюте заболевания было отмечено у 4 (57,1%) пациентов. Медиана уровня АФП на момент постановки первичного диагноза составила 167 660 (24 701,9–1 471 971) нг/мл. Три (42,8%) пациента получали терапию первой линии по протоколу SIOPEL-4, 2 (28,6%) – по протоколу SIOPEL-3HR, в 2 (28,6%) случаях лечение осуществлялось по прото-

колу SIOPEL-3SR для пациентов группы стандартного риска. В 4 (57,1%) случаях ГБ по данным гистологического и иммуногистохимического исследований была представлена эпителиальным фетальным вариантом, в 2 (28,6%) случаях инициальная оценка гистологического варианта ГБ не проводилась ввиду тяжести состояния пациентов и необходимости начала специфической терапии по витальным показаниям и в 1 (14,3%) случае определение варианта ГБ не представлялось возможным из-за малого количества материала, полученного при проведении биопсии опухоли. Все больные завершили неоадьювантную химиотерапию в полном объеме. При выполнении отсроченной операции после завершения неоадьювантной химиотерапии 4 (57,1%) пациентам была выполнена резекция печени и 3 (42,9%) – трансплантация печени (ТП). В 6 (85,7%) случаях, включая ТП, объем операции оценен как R0 (радикальное удаление опухоли), и в 1 (14,3%) – как R1 (микроскопически остаточная опухоль). У всех пациентов исследуемой группы был констатирован ПО на проведенную терапию первой линии. У 1 пациента (№5) в раннем послеоперационном периоде после выполнения планового хирургического вмешательства отмечен имплантационный метастаз в области постбиопсийного рубца, что потребовало проведения резекции данного метастаза с последующим проведением 1 курса ПХТ по схеме PLADO (доксорубин/цисплатин), что позволило достигнуть полного ответа. Данная клиническая ситуация подробно описана ранее [13].

Детальная характеристика пациентов исследуемой группы до развития рецидива ГБ представлена в *таблице 1*.

На момент констатации рецидива ГБ распределение по возрасту среди пациентов исследуемой группы выглядело следующим образом: дети первого года жизни – 1 (14,3%), от 1 года до 8 лет – 6 (85,7%). Медиана возраста на момент установления рецидива ГБ составила 33,5 (11,9–74,4) месяца. Медиана времени от момента постановки диагноза ГБ до развития рецидива составила 12,6 (6,5–34,1) мес. Медиана времени от момента окончания терапии первой линии до развития рецидива ГБ составила 5,3 (3,2–19,1) мес. Медиана уровня АФП в момент постановки диагноза рецидива ГБ составляла 35,0 (1,8–34 160,4) нг/мл. У 5 (71,4%) пациентов рецидив ГБ был выявлен на основании данных обследования (рост уровня АФП, появление очаговых изменений в легких, органах брюшной полости по данным анатомической визуализации) и у 2 (28,6%) – на основании клинической картины (фебрильная лихорадка, увеличение живота в размерах). Следует подчеркнуть, что в 2 последних случаях уровень АФП в сыворотке крови в момент выявления рецидива заболевания

оставался в пределах возрастной нормы (ниже 12 нг/мл), при этом инициально опухоли продуцировали АФП. Данные пациенты были подробно описаны ранее [13]. Таким образом, нормальный уровень АФП в момент регистрации рецидива заболевания был у 2 пациентов. У 1 пациента (№3) с постепенным повышением уровня АФП локализация поражения в рецидиве заболевания была уточнена при проведении позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой.

При анализе локализации рецидивов ГБ системные рецидивы отмечены в 5 (71,4%) случаях, комбинированные – в 2 (28,6%). Следует подчеркнуть, что поражение легких отмечалось у всех пациентов исследуемой группы, при этом в 1 случае выявлено поражение внутригрудных лимфатических узлов. У пациентов с комбинированным рецидивом ГБ помимо метастатического поражения легких в 1 случае отмечалось поражение трансплантата печени, в 1 случае – массивная внутрибрюшная диссеминация и поражение культи печени. Детальная характеристика локализации поражения в момент констатации рецидива ГБ представлена в *таблице 2*.

В данном исследовании при рецидивах ГБ использовалась как неоадьювантная, так и адьювантная химиотерапия с использованием различных схем и комбинаций химиопрепаратов с учетом данных зарубежных исследовательских групп.

При проведении циклов противорецидивной ПХТ учитывались комбинации и кумулятивные дозы препаратов в первой линии терапии ГБ. В *таблице 2* представлены подробные схемы химиотерапии и количество курсов, примененных в каждом клиническом случае. С учетом применения в 6 наблюдениях схем лечения с включением доксорубина в первой линии терапии ГБ назначение данного препарата при лечении рецидивов ГБ было невозможно во избежание усугубления кардиотоксического действия доксорубина. В связи с этим пациентам, инициально стратифицированным в группу высокого риска, рекомендовалось проведение ПХТ на основе иринотекана. Данная терапия была проведена 5 пациентам, включая комбинацию VI (пациенты №2, 3 и 6) и VII (пациенты №1 и 4). В 2 случаях терапия носила неоадьювантный характер, у 3 пациентов после инициального хирургического вмешательства проводилась адьювантная терапия. У 1 пациента группы стандартного риска (№5), получавшего доксорубин, использовалась комбинация ICE.

Лишь в 1 наблюдении (пациент №7) при проведении противорецидивной терапии применен доксорубин, учитывая развитие рецидива ГБ у пациента группы стандартного риска и отсутствие применения данного химиопрепарата в терапии первой линии,

Таблица 1
Общая характеристика пациентов до развития рецидива ГБ
Table 1
General characteristics of patients prior to HB recurrence

№	Возраст, месяцы Age, months	Пол Gender	Стадия по PRETEXT PRETEXT stage	Отдаленные метастазы Distant metastases	Уровень АФП инициально, нг/мл Alpha-fetoprotein level at baseline, ng/ml	Группа риска Risk group	Протокол терапии Treatment protocol	Гистологический вариант Histological type	Вид и объем операции Type and extent of surgery	Лучший ответ на терапию The best response to therapy
1	13,3	Мужской Male	IV	Легкие Lungs	1 471 971	Высокая High	SIOPEL-4	Инициально не оценивался Was not assessed at baseline	Резекция R0 R0 resection	ПО CR
2	41,0	Мужской Male	II	Легкие Lungs	24 701,9	Высокая High	SIOPEL-4	Эпителиальный фетальный вариант Epithelial type, fetal subtype	Резекция R0 R0 resection	ПО CR
3	62,9	Женский Female	IV	Легкие Lungs	88 699	Высокая High	SIOPEL-3HR	Эпителиальный фетальный вариант Epithelial type, fetal subtype	ТП, резекция R0 LT, R0 resection	ПО CR
4	13,0	Мужской Male	IV	Нет None	494 800	Высокая High	SIOPEL-3HR	Без дополнительного уточнения Was not further specified	ТП, резекция R0 LT, R0 resection	ПО CR
5	6,6	Мужской Male	III	Нет None	151 229	Стандартная Standard	SIOPEL-3SR	Эпителиальный фетальный вариант Epithelial type, fetal subtype	Резекция R0 Резекция метастаза в передней брюшной стенке (R0) R0 resection, R0 resection of an anterior abdominal wall metastasis	ПО после резекции метастаза в передней брюшной стенке и 1 курса PLADO CR after the resection of the anterior abdominal wall metastasis and 1 cycle of PLADO
6	19,0	Мужской Male	IV	Легкие Lungs	167 660	Высокая High	SIOPEL-4	Инициально не оценивался Was not assessed at baseline	ТП, резекция R0 LT, R0 resection	ПО CR
7	0,6	Женский Female	II	Нет None	238 294,16	Стандартная Standard	SIOPEL-3SR	Эпителиальный фетальный вариант Epithelial type, fetal subtype	Резекция R1 R1 resection	ПО CR

Notes. LT – liver transplant; CR – complete response; PLADO – doxorubicin/cisplatin.

в данном случае использовались альтернирующие курсы карбоплатин/доксорубин и карбоплатин/этопозид. В 2 наблюдениях у пациентов с массивным опухолевым поражением применяли дополнительные комбинации цитостатических препаратов, в частности схемы ифосфамид/этопозид и доцетаксел/гемцитабин. Применение схемы терапии с использованием доцетаксела и гемцитабина показало лишь кратковременный положительный эффект с последующим прогрессированием опухолевого процесса (пациент №1). К сожалению, учитывая малую выборку и использование различных комбинаций цитостатиков провести сравнительный анализ эффективности отдельных комбинаций не представляется возможным.

Принимая во внимание данные о положительном влиянии на прогноз заболевания хирургического лечения, в каждом случае в рамках мультидисциплинарного обсуждения оценивалась возможность хирургической санации зон поражения.

В 3 (42,9%) случаях после подтверждения рецидива ГБ на первом этапе было выполнено хирургическое удаление опухолевых очагов с последующим проведением курсов противорецидивной ПХТ. В 2 случаях выполнено удаление легочных метастазов, у 1 пациента резекция легочных метастазов сочеталась с удалением внутригрудных лимфатических узлов.

У 3 (42,9%) пациентов удаление метастатических очагов в легких проводилось после применения

Таблица 2

Общая характеристика пациентов при развитии рецидива ГБ

Table 2

General characteristics of patients after HB recurrence

№	Время от момента постановки диагноза до рецидива, мес Time from diagnosis to relapse, months	Время от момента окончания терапии до рецидива, мес Time from the end of therapy to relapse, months	Метод выявления рецидива (обследование/симптомы) Method of detection (investigations/symptoms)	Уровень АФП, нг/мл Alpha-fetoprotein level, ng/ml	Локализация рецидива Location of the recurrence	Схемы ПХТ и число курсов Polychemotherapy regimens and the number of cycles	Хирургическое лечение (инициальное, отсроченное, название операции, объем резекции) Surgery (initial, delayed, type of surgery, extent of resection)	Лучевая терапия, доза Radiotherapy, dose	Ответ Response	Длительность наблюдения от момента рецидива, мес Follow-up from relapse, months	Статус Status
1	12,6	3,2	Повышение АФП, КТ органов грудной клетки Increased alpha-fetoprotein levels, chest CT	35	Легкие: 4 очага справа, 2 – слева Lungs: 4 lesions on the right, 2 lesions on the left	VIT – 3 IE – 4 DG – 5	Отсроченная, торакотомия, резекция S3 и S10 правого легкого (R0), торакотомия, резекция верхней доли левого легкого (R0) Delayed, thoracotomy, R0 resection of the S3 and S10 segments of the right lung, thoracotomy, R0 resection of the upper lobe of the left lung	Да, тотальное облучение легких, 15 Гр Yes, whole lung irradiation, 15 Gy	РТ RD	20,7	Смерть от прогрессии опухоли (метастазы в головном мозге) Death due to disease progression (brain metastases)
2	24,5	19,1	Клиническая картина Clinical symptoms	1,8	Легкие – 1 очаг справа, средостение – 1 очаг Lungs – 1 lesion on the right, mediastinum – 1 lesion	IV – 6	Инициальная, торакотомия, удаление опухоли заднего средостения, атипичная резекция S10 правого легкого (R0) Initial, thoracotomy, resection of the tumor in the posterior mediastinum, atypical resection of the S10 segment of the right lung (R0)	Нет No	ПО CR	40,9	Жив без признаков рецидива Alive with no signs of recurrence
3	11,5	4,2	Повышение АФП + КТ органов грудной клетки, ПЭТ/КТ Increased alpha-fetoprotein levels + chest CT, positron emission tomography combined with CT	1791,7	Легкие – 3 очага справа Lungs – 3 lesions on the right	IV – 5	Инициальная, удаление очагов S2 и S10 правого легкого (R0) Initial, R0 resection of the lesions in the S2 and S10 segments of the right lung	Нет No	ПО CR	52,1	Жив, без признаков рецидива Alive with no signs of recurrence
4	34,1	5,3	Повышение АФП, КТ органов грудной клетки Increased alpha-fetoprotein levels + chest CT	34160,4	Легкие: 20 очагов справа, 13 слева, поражение трансплантата Lungs: 20 lesions on the right, 13 lesions on the left Transplanted liver	VIT – 3 IE – 2	Нет No surgery	Нет No	РТ RD	7,5	Смерть от прогрессии опухоли Death due to disease progression
5	6,5	3,5	Клиническая картина Clinical symptoms	2,9	Печень – 4 очага, брюшина – 2 очага, передняя брюшная стенка – 1 очаг, легкие – 1 очаг Liver – 4 lesions, peritoneum – 2 lesions, anterior abdominal wall – 1 lesion, lungs – 1 lesion	ICE – 5	Отсроченная, торакотомия, удаление очага в S4 правого легкого Delayed, thoracotomy, resection of the lesion in the S4 segment of the right lung	Нет No	ЧО PR	21,7	Жив с опухолью Alive with tumor

6	14,5	9,9	КТ органов грудной клетки Chest computed tomography	23,3	Легкие – 1 очаг Lungs – 1 lesion	IV – 4	Инициальная, видеоторакокопическая сублобарная резекция нижней доли правого легкого (R0) Initial, video-assisted thoracoscopic sublobar resection of the lower lobe of the right lung (R0)	Нет No	ПО CR	50,5	Жив, без признаков рецидива Alive with no signs of recurrence
7	11,2	7,1	Повышение АФП Increased alpha-fetoprotein levels	870,5	Легкие: 2 очага справа, 2 слева Lungs: 2 lesions on the right, 2 lesions on the left	Carbo/Dox – 3 Carbo/Eto – 3	Отсроченная, торакокопическое удаление очага S3 правого легкого (R0) Delayed, thoracoscopic resection of the lesion in the S3 segment of the right lung (R0)	Нет No	ПО CR	2,3	Жив, без признаков рецидива Alive with no signs of recurrence

Примечание. КТ – компьютерная томография; IV – иринотекан/винкристин; VIT – винкристин, иринотекан, темозоломид; DG – доцетаксел, гемцитабин; ICE – ифосфамид, карбоплатин, этопозид; IE – ифосфамид, этопозид; Carbo/Dox – карбоплатин, доксорубин; Carbo/Eto – карбоплатин, этопозид; PT – рефрактерное течение, ЧО – частичный ответ.

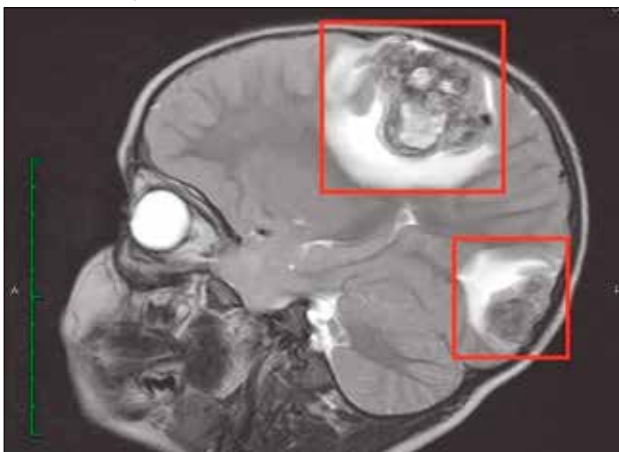
Notes. CT – computed tomography; IV – irinotecan/vincristine; VIT – vincristine, irinotecan, temozolomide; DG – docetaxel, gemcitabine; ICE – ifosfamide, carboplatin, etoposide; IE – ifosfamide, etoposide; Carbo/Dox – carboplatin, doxorubicin; Carbo/Eto – carboplatin, etoposide; RD – refractory disease; PR – partial response.

Рисунок 2

MPT, сагиттальная проекция, T2-взвешенное изображение: прогрессирование ГБ с массивным поражением вещества головного мозга через 20 мес от момента констатации рецидива заболевания

Figure 2

Sagittal T2-weighted magnetic resonance imaging: HB progression with massive involvement of the brain 20 months after the relapse



курсов противорецидивной ПХТ. В 1 из указанных случаев операция на легком проводилась в целях подготовки пациента к ТП, однако последняя не была выполнена из-за массивного внутрибрюшного поражения. Одному (14,2%) пациенту с комбинированным рецидивом ГБ хирургическое удаление опухолевых очагов не проводилось ввиду массивного распространения опухолевого процесса и рефрактерного течения заболевания.

В когорте исследуемых пациентов всего 1 больной (№1) получал лучевую терапию в объеме тотального облучения легких в дозе 15 Гр в качестве попытки сдерживания прогрессирующего опухолевого процесса на фоне проведения курсов ПХТ второй и третьей линий. Эскалация дозы облучения в данной ситуации была невозможна, учитывая возраст пациента, предшествующий объем инициального метастатического поражения легких, количество пред-

Рисунок 3

МСКТ с контрастированием: рецидив ГБ с поражением печеночного трансплантата

Figure 3

Contrast-enhanced multislice computed tomography: a recurrence of HB in the transplanted liver



Рисунок 4

МСКТ с контрастированием: рецидив ГБ с поражением легких

Figure 4

Contrast-enhanced multislice computed tomography: a recurrence of HB in the lungs



шествующих операций и в результате этого большого риска развития в последующем пневмофиброза.

Исходы

Из 7 пациентов, включенных в настоящий анализ, 5 живы и 2 умерли в результате прогрессии основного заболевания. Из 5 (71,4%) пациентов в процессе динамического наблюдения после окончания терапии отмечены следующие события: живы без опухоли 4 пациента (№2, 3, 6 и 7), жив с опухолью 1 больной (№5). Трехлетняя ОВ после развития рецидива ГБ составила $66,6 \pm 19,2\%$ (рисунок 5). Медиана длительности наблюдения за пациентами с момента констатации рецидива составила 22,4 (5,2–51,3) мес. При этом медиана длительности наблюдения за 4 пациентами от момента завершения противорецидивной терапии составила 39,5 (17,9–44,6) мес.

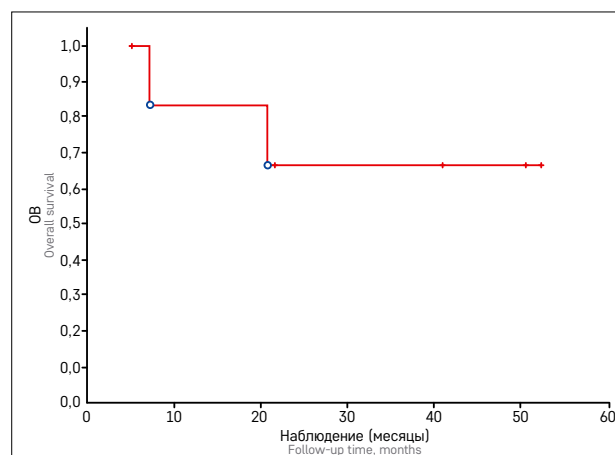
Из 5 выживших 3 пациента (№2, 3 и 6) получили противорецидивную ПХТ с применением иринокана, 1 пациент (№5) – терапию с применением ифосфамида, и 1 пациент (№7) – терапию с применением доксорубицина, этопозиды и карбоплатина. Следует отметить, что в 3 случаях (пациенты №2, 3, 6) проведено радикальное хирургическое удаление опухолевых очагов в легких в момент констатации рецидива заболевания, в 1 случае (пациент №7) выполнена резекция резидуального очага в легком после проведения ПХТ. Одному пациенту (№5) с комбинированным рецидивом выполнено только удаление легочного метастаза, в настоящий момент ребенок жив с опухолью. Среди выживших у 4 пациентов (№2, 3, 6 и 7) достигнут ПО на проведенную противорецидивную терапию, у 1 пациента (№5) отмечен ЧО.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Современная концепция терапии ГБ основывается на мультимодальном подходе, включающем сочетание химиотерапии и радикального хирургического лечения [4, 5]. Проведенные проспективные клинические исследования позволили сформулировать принципы риск-адаптированной терапии ГБ, основанной на использовании системы оценки распространенности процесса PRETEXT и уровня АФП [4, 7]. В свою очередь, стандартизация терапии первой линии у пациентов с ГБ привела к значительному улучшению результатов лечения и к закономерному снижению числа рецидивов заболевания [8–10]. Следует отметить, что неудачи лечения пациентов с ГБ могут включать помимо рецидивов заболевания первично-рефрактерное течение, а также нерезектабельный характер опухолевого процесса в сочетании с невозможностью проведения ТП [6, 14]. В настоящей публикации мы проанализи-

Рисунок 5
ОВ после рецидива ГБ

Figure 5
Overall survival after HB recurrence



ровали частоту и сроки развития рецидивов ГБ, зоны поражения и результаты лечения у больных, достигших ПО на терапию первой линии.

Анализ, проведенный Международной группой по оптимизации терапии опухолей печени у детей SIOPEL, показал, что частота развития рецидивов ГБ составляет 11%, при этом следует отметить, что данный показатель коррелировал с инициальной группой риска и был равен 6% (26/430) у пациентов группы стандартного риска, но возрастал до 12,6% (32/253) у больных группы высокого риска [6].

Полученные нами на большой когорте пациентов с ГБ, подвергшихся стандартизированной риск-адаптированной терапии, данные соответствуют международным. Рецидивы заболевания были отмечены у 10% пациентов, при этом закономерно более высокая частота встречаемости была зарегистрирована у больных группы высокого риска (5/24, 20,8%). Обоснованием данному факту является большая инициальная распространенность опухолевого процесса, включая наличие отдаленных метастазов. Кроме этого, рецидивы были отмечены у 3 пациентов, подвергшихся ТП, при этом в литературе обсуждается роль иммуносупрессивной терапии, которой подвергаются больные, и связанному с ней повышенному риску развития рецидивов ГБ [15].

Следует отметить, что рецидивы ГБ развиваются, как правило, в достаточно ранние сроки от момента постановки диагноза и окончания специфической терапии. Так, в нашей когорте больных медиана времени от момента постановки диагноза до момента констатации рецидива составила 12,6 мес, от момента окончания терапии медиана времени составила 5,3 мес. Полученные данные согласуются с международными, в частности, в исследовании группы SIOPEL время до констатации рецидива от момента постановки диагноза ГБ было равно 12 (4–115) мес [6].

Интересным представляется изучение методов выявления рецидивов ГБ. Современная концепция мониторинга за пациентами, завершившими программную терапию, варьирует от инициальной группы риска, инициального уровня АФП и объема хирургического лечения, включая применение трансплантационных технологий [11]. При этом у пациентов с изначально высокими значениями АФП основным принципом является минимализация использования МСКТ в силу лучевой нагрузки и МРТ, учитывая необходимость достаточно длительной общей анестезии у пациентов раннего возраста, а основной контроль за заболеванием осуществляется при помощи оценки уровня АФП в сыворотке крови. Полученные нами данные указывают на то, что в большинстве случаев рецидив заболевания был заподозрен на основании результатов рутинного мониторинга, при этом следует отметить, что первым указанием на рецидив являлось повышение уровня АФП у значительного числа больных (71,4%). У 2 пациентов рецидив был подтвержден после обследования, проведенного в связи с развитием клинической симптоматики. Особенностью последних 2 случаев явились нормальные уровни АФП в момент констатации рецидива заболевания, что может рассматриваться как изменение фенотипа опухолевых клеток за счет дедифференцировки [13]. Данные международных исследований также указывают на то, что повышение уровня АФП может рассматриваться как наиболее чувствительный метод выявления рецидива ГБ, характеризуясь при этом значительно меньшей вероятностью ложноположительных результатов по сравнению с данными анатомической визуализации. Так, анализ, проведенный Y. Rojas и соавт. [16], указывает на то, что в процессе динамического наблюдения за 26 пациентами с ГБ были выявлены 15 ложноположительных результатов визуализационных исследований, тогда как некорректные уровни АФП были отмечены только в 2 случаях. Авторы высказывают мнение о том, что АФП должен рассматриваться как ведущий метод выявления рецидивов ГБ при условии того, что опухоль секретировала АФП в дебюте заболевания. Полученные нами данные и описанные в литературе случаи АФП-негативных рецидивов ГБ, по нашему мнению, диктуют необходимость следовать разработанному ранее алгоритму, который, несмотря на максимальную минимализацию визуализационных исследований, тем не менее включает ультразвуковое исследование и рентгенографию органов грудной клетки [11].

Необходимо подчеркнуть, что в ряде случаев повышение уровня АФП предшествует появлению изменений по данным визуализационных исследований. В этом случае рекомендуется повторное проведение анатомической визуализации в целях выявления зон опухолевого поражения. Последний

факт представляется чрезвычайно важным для планирования последующего объема противорецидивной терапии, включая хирургическое лечение. В литературе обсуждается роль ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой для выявления рецидивов ГБ в ситуации, когда стандартные методы анатомической визуализации не позволяют определить зоны поражения [17, 18]. Наш собственный опыт указывает на то, что ПЭТ/КТ в ряде случаев может оказаться полезной, как в ситуации с пациентом №3. Появление клинической симптоматики также должно рассматриваться как повод для исключения развития рецидива.

Литературные данные указывают на то, что в зависимости от локализации поражения наиболее часто рецидивы ГБ являются системными (32/58, 55,1%) с преимущественным поражением легких, 2-е место занимают локальные рецидивы (21/58, 36,2%), далее следуют комбинированные рецидивы (5/58, 8,7%) [6]. Несмотря на относительно небольшое количество наблюдений, наши данные также подтверждают указанную тенденцию. Легкие являлись наиболее частой локализацией поражения, что было отмечено у всех описанных пациентов. При этом в 5 из 7 случаев были описаны системные рецидивы, в 2 – комбинированные. Интересным наблюдением явилось то, что изолированных локальных рецидивов в нашем исследовании отмечено не было, включая пациента с R1-резекцией. Последний факт может быть обусловлен тем, что негативное влияние микроскопически позитивных краев резекции на прогноз заболевания у пациентов с ГБ не столь однозначно [19]. В 2 случаях комбинированных рецидивов у одного пациента первоначально была выполнена радикальная операция в объеме ТП от живого родственного донора, которая была проведена ввиду отсутствия терапевтических альтернатив на фоне биологической прогрессии (нарастание уровня АФП). У второго пациента отмечалось массивное кровотечение после биопсии опухоли в региональном центре, что могло явиться фактором развития в дальнейшем внутрибрюшного рецидива (поражение культи печени, брюшины, передней брюшной стенки).

В настоящее время отсутствуют стандартные международные рекомендации по лечению рецидивов ГБ. В первую очередь это обусловлено как редкостью ГБ, так и относительно низкой частотой развития рецидивов заболевания. Проведение первого международного исследования по лечению первичных пациентов с ГБ – PHITT (Pediatric Hepatic International Tumour Trial), объединившее 4 крупных исследовательских группы, явилось важным шагом к стандартизации терапевтических подходов и позволит в будущем разработать единые алгоритмы ведения больных с рецидивами ГБ [20].

Накопленный к настоящему моменту опыт по лечению рецидивов ГБ указывает на необходимость

использования тех же принципов, которые лежат в основе терапии первой линии, а именно комбинированного подхода, сочетающего химиотерапию и повторные хирургические вмешательства [6]. Следует отметить, что ГБ рассматривается как опухоль, при которой спектр активных цитостатических препаратов достаточно ограничен [21]. Наиболее активные цитостатические агенты, такие как цисплатин, карбоплатин и доксорубин, используются в первой линии терапии, оставляя относительно небольшие возможности клиницистам для выбора комбинаций в момент констатации рецидива заболевания.

Большинство данных об активности противоопухолевых препаратов основывается на относительно небольшом числе наблюдений и лишь единичных клинических исследованиях [21], что еще раз подчеркивает проблемы в изучении эффективности новых противоопухолевых препаратов у пациентов с редкими опухолями [22]. К числу активных препаратов относятся ифосфамид (использовался в первой линии терапии немецкой группой по изучению ГБ) [23], этопозид, винкристин, иринотекан [24], доцетаксел [25]. Проспективное исследование группы SIOPEL не подтвердило активность высоких доз циклофосфамида у пациентов с рефрактерными формами и рецидивами ГБ. Объективный ответ был зарегистрирован лишь у 1 из 17 пациентов [26]. Напротив, этой же группой была показана достаточно высокая активность иринотекана. Препарат вводился в дозе 20 мг/м² в течение 1–5-го и 8–12-го дней курса, объективный ответ (ЧО) был зарегистрирован у 6 (26%) из 23 пациентов [27]. Группой COG (Children's Oncology Group) было проведено исследование активности комбинации винкристина и иринотекана у пациентов с рецидивами заболевания, продемонстрировавшее возможность достижения объективного ответа у 46,6% пациентов [24].

Рядом авторов предпринимались попытки использования высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с ГБ, однако недавний анализ накопленного опыта свидетельствует в пользу отказа от подобной практики ввиду отсутствия доказанной эффективности и преимуществ перед стандартными дозовыми режимами противорецидивной терапии [28, 29].

Принимая во внимание отсутствие рекомендаций по терапии рецидивов ГБ, при выборе препаратов необходимо учитывать объем предшествующего химиотерапевтического лечения (использованные препараты и их кумулятивные дозы). Как правило, противорецидивная терапия строится на использовании ранее не применявшихся цитостатических препаратов с другим механизмом действия для преодоления резистентности опухолевых клеток.

У пациентов группы стандартного риска, которые в рамках текущих рекомендаций получают только монотерапию цисплатином [8, 30], возможно применение карбоплатина, доксорубина и этопозиды, как было нами сделано у пациента №7 [6, 14, 21]. Так, анализ эффективности противорецидивной терапии в исследованиях SIOPEL показал, что частота объективных ответов у пациентов, получавших комбинации карбоплатина с этопозидом или доксорубином, составила 58% [6]. Напротив, у больных, изначально стратифицированных в группы высокого и очень высокого риска, и, следовательно, достигших клинически значимых кумулятивных доз цисплатина, карбоплатина и доксорубина, количество комбинаций химиопрепаратов еще более ограничено и, как правило, включает схемы на основе ифосфамида/этопозиды и винкристина/иринотекана [21, 24]. Небольшая выборка пациентов в нашем исследовании не позволяет сделать однозначных выводов об эффективности различных комбинаций химиопрепаратов. Тем не менее комбинация винкристина/иринотекана представляется наиболее оптимальной, учитывая отличный механизм действия от классических алкилирующих агентов и антрациклиновых антибиотиков, а также подтвержденную в клинических исследованиях активность при ГБ, с одной стороны [24, 27], и отсутствие значимой органной токсичности, в частности нефротоксичности, – с другой. Последний факт представляется особенно важным в контексте лечения детей раннего возраста, получивших ранее высокие дозы платино-содержащей терапии, что выгодно отличает комбинацию винкристина/иринотекана от схем на основе ифосфамида. Так, в нашем исследовании указанная комбинация цитостатических препаратов была использована у 5 пациентов, из которых 3 живы на момент проведения анализа.

Возможность хирургического удаления опухоли у пациентов с рецидивами заболевания рассматривается как важный компонент куративной терапии [6, 31]. Это касается как ситуаций локального рецидива заболевания, так и выполнения метастазэктомий у пациентов с системными рецидивами, при которых, как уже упоминалось ранее, наиболее часто поражаются легкие. Исследование американских авторов показало положительное влияние на прогноз заболевания метастазэктомии [31]. Так, в описанной Y. Shi и соавт. [31] когорте пациентов с изолированными метастатическими очагами в легких метастазэктомия была проведена 10 больным, 8 из которых живы без признаков заболевания с медианой наблюдения от момента окончания терапии 18,5 мес.

В случае локального рецидива заболевания возможны различные варианты хирургического лечения, включая как повторные резекции печени,

так и выполнение ТП, которая в этом случае может рассматриваться как терапия спасения ("rescue") [6].

Роль лучевой терапии при лечении ГБ достаточно ограничена. Имеются единичные сообщения о возможности ее использования у селективных пациентов. Данная методика применяется в основном при невозможности радикального удаления опухолевых очагов в случае рецидива ГБ. В исследовании J.L. Habrand и соавт. [32] пациенты получали лучевую терапию в случае наличия остаточных компонентов опухоли после комбинации многокомпонентной химиотерапии и хирургической резекции. Облучение проводилось на ограниченные зоны в дозах 25–45 Гр (медиана 40 Гр), при этом 6 из 8 пациентов были живы на момент проведения анализа. В нашей когорте 1 пациенту с множественными метастазами в легких было проведено тотальное облучение легких, однако значимого эффекта получено не было.

В литературе имеются единичные описания случаев успешного использования у больных с рецидивами ГБ таких препаратов, как сорафениб [33]. Перспективными представляются исследования инновационных подходов, в частности иммунотерапии, использующей в качестве мишени глипикан-3, экспрессирующийся на поверхности опухолевых клеток ГБ [34].

Трехлетняя ОВ и бессобытийная выживаемость пациентов с рецидивами ГБ в исследовании SIOPEL составили 43% и 34% соответственно [6]. Сопоставимые данные были получены на нашей когорте больных. Трехлетняя ОВ, рассчитанная от момента констатации рецидива, была равна 66%.

Анализ прогностических факторов у пациентов с рецидивами ГБ продемонстрировал, что факторами, ухудшающими прогноз, являлись инициальные характеристики опухоли (группа высокого риска, PRETEXT IV), низкий уровень АФП в момент рецидива и невозможность хирургического удаления опухолевых очагов при рецидиве ГБ [6]. Следует отметить, что комбинированные рецидивы заболевания не продемонстрировали своей прогностической значимости при проведении мультивариантного анализа, тем не

менее все пациенты с указанной распространенностью процесса умерли. При проведении мультивариантного анализа основными факторами, влияющими на риск развития последующих неблагоприятных событий, являлись низкий уровень АФП при рецидиве (отношение рисков (OR) = 3,85, $p = 0,004$) и стадия PRETEXT IV на момент постановки диагноза ГБ (OR = 2,49, $p = 0,02$) [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе настоящего исследования результаты анализа пациентов с рецидивами ГБ продемонстрировали сопоставимые с международными данными частоту развития рецидивов и временной диапазон (в течение первого года от момента окончания терапии). Проведение комбинированного лечения, включающего помимо противорецидивной химиотерапии хирургическое удаление опухолевых очагов (локальных и метастатических), позволяет добиться долгосрочной выживаемости у части пациентов. Данный факт подчеркивает то, что больные с рецидивами ГБ должны рассматриваться как потенциально курабельные и им должна проводиться мультимодальная терапия.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Moiseenko R.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9654-084X>

Filin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4205-5627>

Akhaladze D.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

Talypov S.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5308-6544>

Feoktistova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2348-221X>

Tereshchenko G.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

Kim E.F. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1806-9180>

Shamanskaya T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Varfolomeeva S.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6131-178>

Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Kachanov D.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

Литература

1. Stiller C.A., Pritchard J., Steliarova-Foucher E. Liver cancer in European children: incidence and survival, 1978–1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42 (13): 2115–23. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.05.011
2. Birch L.J. Epidemiology of pediatric liver tumors. In: *Pediatric liver tumors*. Zimmermann A., Perilongo G. (eds). Springer-Verlag, Berlin; 2011. Pp. 15–26.
3. Steliarova-Foucher E., Colombet M., Ries L.A.G., Moreno F., Dolya A., Bray F., et al.; ICCC-3 contributors. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *Lancet Oncol* 2017; 18 (6): 719–31. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30186-9
4. Aronson D.C., Czauderna P., Maibach R., Perilongo G., Morland B. The treatment of hepatoblastoma: Its evolution and the current status as per the SIOPEL trials. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2014; 19 (4): 201–7. DOI: 10.4103/0971-9261.142001
5. Czauderna P., Lopez-Terrada D., Hiyama E., Häberle B., Malogolowkin M.H., Meyers R.L. Hepatoblastoma state of the art: pathology, genetics, risk stratification, and chemotherapy. *Curr Opin Pediatr* 2014; 26 (1): 19–28. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000046
6. Semeraro M., Branchereau S., Maibach R., Zsiros J., Casanova M., Brock P., et al.

- Relapses in hepatoblastoma patients: Clinical characteristics and outcome – Experience of the International Childhood Liver Tumour Strategy Group (SIOPEL). *Eur J Cancer* 2013; 49: 915–22.
7. Roebuck D., Aronson D.C., Clapuyt P., Czauderna P., Ville de Goyet J., Gauthier F., et al. 2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group. *Pediatr Radiol* 2007; 37: 123–32 DOI 10.1007/s00247-006-0361-5
 8. Perilongo G., Maibach R., Shafford E., Brugieres L., Brock P., Morland B., et al. Cisplatin versus cisplatin plus doxorubicin for standard-risk hepatoblastoma. *N Engl J Med* 2009; 361 (17): 1662–70. DOI: 10.1056/NEJMoa0810613
 9. Zsiros J., Brugieres L., Brock P., Roebuck D., Maibach R., Zimmermann A., et al. Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4): a prospective, single-arm, feasibility study. *International Childhood Liver Tumours Strategy Group (SIOPEL). Lancet Oncol* 2013; 14 (9): 834–42. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70272-9
 10. Zsiros J., Maibach R., Shafford E., Brugieres L., Brock P., Czauderna P., et al. 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. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.4857
 11. Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Филин А.В., Моисеенко Р.А., Терещенко Г.В., Феоктистова Е.В. и др. Диспансерное наблюдение пациентов с гепатобластомой. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2014; (4): 78–89.
 12. López-Terrada D., Alaggio R., de Dávila M.T., Czauderna P., Hiyama E., Katzenstein H., et al. Children's Oncology Group Liver Tumor Committee. Towards an international pediatric liver tumor consensus classification: proceedings of the Los Angeles COG liver tumors symposium. *Mod Pathol* 2014; 27 (3): 472–91. DOI: 10.1038/modpathol.2013.80
 13. Качанов Д.Ю., Алиев Т.З., Моисеенко Р.А., Рошин В.Ю., Метелин А.В., Ускова Н.Г. и др. Рецидивы гепатобластомы с нормальным уровнем альфа-фетопротеина. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2019; 18 (4): 58–65.
 14. Malogolowkin M.H., Katzenstein H.M., Krailo M., Chen Z., Quinn J.J., Reynolds M., et al. Redefining the role of doxorubicin for the treatment of children with hepatoblastoma. *J Clin Oncol* 2008; 26 (14): 2379–83. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.7204
 15. Suh M.Y., Wang K., Gutweiler J.R., Misra M.V., Krawczuk L.E., Jenkins R.L., et al. Safety of minimal immunosuppression in liver transplantation for hepatoblastoma. *J Pediatr Surg* 2008; 43 (6): 1148–52. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2008.02.045
 16. Rojas Y., Guillerman R.P., Zhang W., Vasudevan S.A., Nuchtern J.G., Thompson P.A. Relapse surveillance in AFP-positive hepatoblastoma: re-evaluating the role of imaging. *Pediatr Radiol* 2014; 44 (10): 1275–80. DOI: 10.1007/s00247-014-3000-6
 17. Figarola M.S., McQuiston S.A., Wilson F., Powell R. Recurrent hepatoblastoma with localization by PET-CT. *Pediatr Radiol* 2005; 35 (12): 1254–8.
 18. Philip I., Shun A., Mc Cowage G., Howman-Giles R. Positron emission tomography in recurrent hepatoblastoma. *Pediatr Surg Int* 2005; 21 (5): 341–5.
 19. Aronson D.C., Weeda V.B., Maibach R., Czauderna P., Dall'igna P., de Ville de Goyet J., et al. Childhood Liver Tumour Strategy Group (SIOPEL). Microscopically positive resection margin after hepatoblastoma resection: what is the impact on prognosis? A Childhood Liver Tumours Strategy Group (SIOPEL) report. *Eur J Cancer* 2019; 106: 126–32. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.10.013
 20. Paediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03017326*. Assessed 05.04.2020
 21. Trobaugh-Lotrario A.D., Feusner J.H. Relapsed hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59 (5): 813–7. DOI: 10.1002/pbc.24218
 22. Trobaugh-Lotrario A.D., Meyers R.L., Feusner J.H. Outcomes of Patients With Relapsed Hepatoblastoma Enrolled on Children's Oncology Group (COG) Phase I and II Studies. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016; 38 (3): 187–90. DOI: 10.1097/mpb.0000000000000474
 23. Fuchs J., Rydzynski J., Von Schweinitz D., Bode U., Hecker H., Weinl P., et al. Study Committee of the Cooperative Pediatric Liver Tumor Study Hb 94 for the German Society for Pediatric Oncology and Hematology. 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): 172–82.
 24. Katzenstein H.M., Furman W.L., Malogolowkin M.H., Krailo M.D., McCarville M.B., Towbin A.J., et al. Upfront window vincristine/irinotecan treatment of high-risk hepatoblastoma: A report from the Children's Oncology Group AHEP0731 study committee. *Cancer* 2017; 123 (12): 2360–7. DOI: 10.1002/cncr.30591
 25. George S.L., Broster S., Chisholm J.C., Brock P. Docetaxel in the treatment of children with refractory or relapsed hepatoblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012; 34 (7): e295–7.
 26. Cacciavillano W.D., Brugières L., Childs M., Shafford E., Brock P., Pritchard J., et al. Phase II study of high-dose cyclophosphamide in relapsing and/or resistant hepatoblastoma in children: a study from the SIOPEL group. *Eur J Cancer* 2004; 40 (15): 2274–9.
 27. Zsiros J., Brugières L., Brock P., Roebuck D., Maibach R., Child M., et al. 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; 48 (18): 3456–64. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.06.023
 28. Karski E.E., Dvorak C.C., Leung W., Miller W., Shaw P.J., Qayed M., et al. Treatment of hepatoblastoma with high-dose chemotherapy and stem cell rescue: the pediatric blood and marrow transplant consortium experience and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014; 36 (5): 362–8. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000130
 29. Häberle B., Maxwell R., Schweinitz D.V., Schmid I. High Dose Chemotherapy with Autologous Stem Cell Transplantation in Hepatoblastoma does not Improve Outcome. Results of the GPOH Study HB99. *Klin Padiatr* 2019; 231 (6): 283–90. DOI: 10.1055/a-1014-3250
 30. Kachanov D., Filin A., Moiseenko R., Usychkina A., Roschin V., Tereschenko G., et al. Cisplatin alone in therapy of standard-risk hepatoblastoma: feasibility of SIOPEL-3 SR protocol in Russia. 47th Congress of The International Society of Paediatric Oncology (SIOP) 2015. Cape Town, South Africa. 8–11 October, 2015. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62 (S4): 309–10.
 31. Shi Y., Geller J.L., Ma I.T., Chavan R.S., Masand P.M., Towbin A.J., et al. Relapsed hepatoblastoma confined to the lung is effectively treated with pulmonary metastasectomy. *J Pediatr Surg* 2016; 51 (4): 525–9. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2015.10.053
 32. Habrand J.L., Nehme D., Kalifa C., Gauthier F., Gruner M., Sarrazin D., et al. Is there a place for radiation therapy in the management of hepatoblastomas and hepatocellular carcinomas in children? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23 (3): 525–31. doi: 10.1016/0360-3016(92)90007-5
 33. Shanmugam N., Valamparampil J.J., Scott J.X., Vij M., Narasimhan G., Reddy M.S., et al. Complete remission of refractory hepatoblastoma after liver transplantation in a child with sorafenib monotherapy: A new hope? *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64 (12). DOI: 10.1002/pbc.26701
 34. Ortiz M.V., Roberts S.S., Glade Bender J., Shukla N., Wexler L.H. Immunotherapeutic Targeting of GPC3 in Pediatric Solid Embryonal Tumors. *Front Oncol* 2019; 9: 108. DOI: 10.3389/fonc.2019.00108