

DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-58-65

© 2019 НИИЦ ДГОИ

Поступила 25.06.2019

Принята к печати 19.08.2019

Рецидивы гепатобластомы с нормальным уровнем альфа-фетопротейна

Д.Ю. Качанов¹, Т.З. Алиев¹, Р.А. Моисеенко¹, В.Ю. Рощин¹, А.В. Метелин²,
Н.Г. Ускова¹, Т.В. Шаманская¹, А.В. Филин², С.Р. Варфоломеева¹

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

² ФГБУ «Российский национальный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва

Контактная информация:
Качанов Денис Юрьевич, д-р мед. наук, зав. отделением клинической онкологии, зам. директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.
Адрес: 117198, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru

Гепатобластома (ГБ) – наиболее частая злокачественная опухоль печени у детей. Значения показателя альфа-фетопротейна (АФП) используются для мониторинга ответа на противоопухолевую терапию и диагностики рецидивов заболевания. Развитие рецидивов ГБ при нормальных значениях АФП в тех случаях, когда в дебюте заболевания у пациентов отмечали повышенные значения данного онкомаркера, – редкая ситуация. В статье описаны случаи развития АФП-негативных рецидивов ГБ. В исследование включены два пациента с ГБ, изначально стратифицированные в группы высокого и стандартного риска, получавших лечение в условиях НИИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева и Российского национального центра хирургии им. академика Б.В. Петровского, у которых в момент констатации рецидива заболевания отмечены нормальные уровни АФП, подтвержденные повторными измерениями. На парных образцах опухоли в дебюте и рецидиве заболевания проведено иммуногистохимическое исследование для оценки экспрессии АФП. Представленные клинические случаи свидетельствуют о том, что нормальные значения АФП при сомнительной клинической симптоматике не исключают рецидива ГБ. Возможность развития рецидивов при нормальных значениях АФП подчеркивает важность следования текущему плану диспансерного наблюдения, включающему не только оценку уровня АФП, но и рентгенографию органов грудной клетки и УЗИ органов брюшной полости. Родители пациентов дали согласие на использование информации о детях в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: гепатобластома, альфа-фетопротейн, рецидив

Качанов Д.Ю. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (4): 58–65.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-58-65

© 2019 by NMRC PHOI

Received 25.06.2019

Accepted 19.08.2019

Hepatoblastoma relapses with a normal level of alpha-fetoprotein: report of two cases

D.Yu. Kachanov¹, T.Z. Aliev¹, R.A. Moiseenko¹, V.Yu. Roschin¹, A.V. Metelin², N.G. Uskova¹,
T.V. Shamanskaya¹, A.V. Filin², S.R. Varfolomeeva¹

¹ Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology,

Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

² B.V. Petrovsky Russian National Center of Surgery Russian Academy of Science, Moscow

Correspondence:
Denis Yu. Kachanov, MD,
Department of clinical oncology,
Dmitriy Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology, Immunology
Ministry of Healthcare
of Russian Federation.
Address: Russia 117997, Moscow,
Samory Mashela st., 1
E-mail: Denis.Kachanov@
fccho-moscow.ru

Hepatoblastoma (HB) is the most common malignant liver tumor in children. The level of alpha-fetoprotein (AFP) is used for monitoring the response to antitumor therapy and for diagnosing relapses. The occurrence of HB relapses with normal AFP levels in patients who had elevated levels of this tumor marker at disease onset is considered to be an uncommon situation. The aim of this study was to describe cases in which AFP-negative hepatoblastoma relapses developed. The study participants included two HB patients who were initially stratified into high-risk and standard-risk groups and who received treatment at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology and the Petrovsky National Research Center of Surgery in Moscow. At the moment of relapse acknowledgement these patients had normal AFP levels, which was confirmed by serial measurements. Immunohistochemistry (IHC) tests were performed on paired samples of the tumor at disease onset and at disease relapse respectively to evaluate AFP expression. The presented clinical cases demonstrate that normal AFP levels, when accompanied by suspicious clinical symptoms, do not allow to exclude an HB relapse. The possibility of relapse with a normal AFP level reinforces the importance of following the current plan of screening tests, which includes not only an evaluation of AFP levels, but also other tests such as a chest X-ray and an abdominal ultrasound. Parents gave their consent to use information about the child in the article.

Key words: .hepatoblastoma, alpha-fetoprotein, relapse

Kachanov D.Yu., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2019; 18 (4): 58–65.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-58-65

Злокачественные новообразования (ЗНО) печени относятся к редким опухолям детского возраста и составляют 1–2% всех ЗНО у детей в возрасте 0–14 лет [1]. Гепатобластома (ГБ) – наиболее частая первичная злокачественная опухоль печени у детей 0–14 лет, на долю которой приходится до 72% случаев [2]. У детей в возрастной группе 0–4 лет удельный вес ГБ возрастает до 85,5% [2].

Важная особенность ГБ – секреция альфа-фетопротеина (АФП), которая выявляется более чем у 90% пациентов [3]. Оценка уровня АФП в сыворотке крови используется для подтверждения диагноза ГБ, мониторинга ответа опухоли на проводимую специфическую терапию, а также для раннего выявления рецидива заболевания [4, 5].

Внедрение риск-адаптированных протоколов терапии ГБ в течение последних 30 лет позволило значительно улучшить результаты лечения [6]. Трехлетняя бессобытийная и общая выживаемость у пациентов группы стандартного риска при использовании цисплатина составила 83 и 95% [7]; у больных группы высокого риска при применении дозоинтенсивной терапии – 76 и 83% [8].

Частота рецидивов ГБ после проведения мультимодальной терапии, по данным Международной группы по оптимизации терапии опухолей печени (*Childhood liver tumors strategy group* – SIOPEL), составляет 8,4% (у 59 из 695 человек) [9]. При этом развитие рецидивов ГБ у пациентов с нормальными значениями АФП, у которых в дебюте заболевания отмечали повышенные значения данного онкомаркера, – редкая ситуация (8,5% случаев, или 5 из 59); эти случаи могут представлять существенные трудности при диагностике [9].

Цель работы: описание двух случаев развития АФП-негативных рецидивов гепатобластомы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены два пациента с ГБ, получавшие лечение в условиях НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (далее – НМИЦ ДГОИ) и Российского национального центра хирургии им. академика Б.В. Петровского РАМН (далее – РНЦХ), у которых в момент констатации рецидива заболевания были отмечены нормальные значения АФП, подтвержденные повторными измерениями. Родители пациентов дали согласие на использование информации о детях в научных исследованиях и публикациях. Для оценки уровня АФП использовали референтные значения данного онкомаркера у детей разного возраста [10]. На парных образцах опухоли в дебюте и рецидиве заболевания прове-

дено иммуногистохимическое исследование (ИГХ) для оценки экспрессии АФП.

Клинический случай № 1

Мальчик в возрасте 40 мес. поступил в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для дообследования и проведения терапии в связи с выявленным объемным образованием печени. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 3-й беременности, вторых родов, протекавших без осложнений; роды через естественные родовые пути на 38-й неделе. Масса тела при рождении – 3500 г, рост – 53 см. Оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Ребенок рос и развивался в соответствии с возрастом. Из анамнеза заболевания известно, что в возрасте 35 мес. впервые отмечено развитие абдоминального болевого синдрома. В возрасте 40 мес. в связи с повторным эпизодом абдоминального болевого синдрома, сопровождавшегося фебрильной лихорадкой, тошнотой и рвотой, проведено обследование в стационаре по месту жительства: ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография (КТ); выявлены объемное образование правой доли печени, вторичные изменения в легких.

Пациент в возрасте 40 мес. был госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для верификации диагноза. По данным КТ органов брюшной полости, в правой доле с распространением преимущественно на VII сегмент определялось массивное

Рисунок 1

Компьютерная томография органов брюшной полости (инициальная): в правой доле массивное объемное образование с четкими, неровными контурами, неоднородное по своей структуре за счет гиподенсивных участков и мелких кальцинатов, активно неравномерно накапливающее контрастный препарат

Figure 1
Computed tomography scan of the abdominal organs (initial scan): there is a massive space-occupying lesion in the right lobe, with clear uneven contours, heterogeneous in its structure due to hypodense areas and small calcifications; the lesion absorbs the contrast medium actively and unevenly

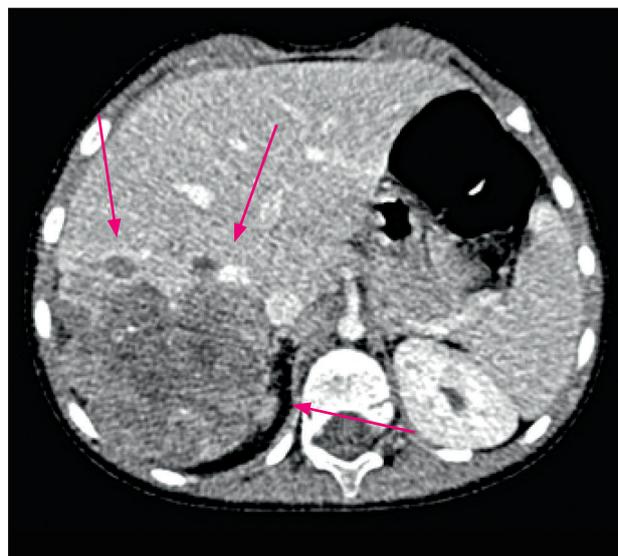


Рисунок 2

Компьютерная томография органов грудной клетки (инициальная): выявлены множественные очаговые образования в обоих легких

Figure 2

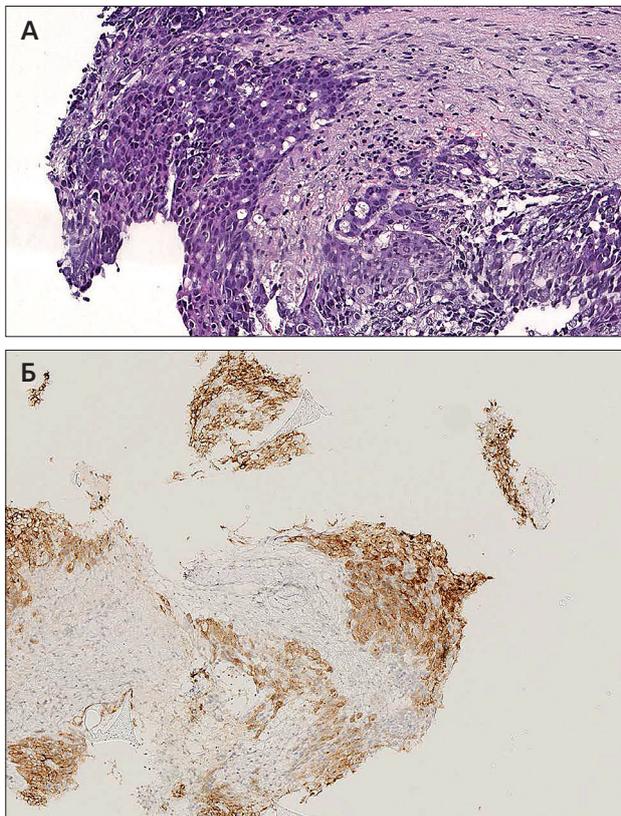
Computed tomography scan of the chest organs (initial scan): there are multiple focal lesions in both lungs

**Рисунок 3**

Гистологическая картина гепатобластомы (инициальная): А – скопление преимущественно униформных клеток среднего размера со скудной эозинофильной или светлой гранулярной цитоплазмой; ядра округлой или овоидной формы, гиперхромные (окраска Г/Э, ув. × 200); Б – положительная мембранно-цитоплазматическая реакция с антителом против АФП

Figure 3

Histological picture of hepatoblastoma (initial image): A – a cluster of primarily uniform medium-size cells with scanty eosinophilic or light-colored granular cytoplasm. The nuclei are hyperchromatic and round or ovoid in shape (H&E, × 200); Б – a positive cytoplasmic membrane reaction with AFP antibody



объемное образование с четкими, неровными контурами, неоднородное по своей структуре за счет гиподенсивных участков, а также мелких кальцинатов, активно неравномерно накапливающее контрастный препарат с 25–40HU до 80–100HU; приблизительный размер – до 82,0 × 73,0 × 80,0 мм. Идентичные по строению и характеру контрастирования образования размером от 5,0 до 27,0 × 22,0 × 30,0 мм визуализировались также в VI сегменте (рисунок 1). В брюшной полости по ходу сосудов брыжейки, забрюшинном пространстве и полости таза определялись многочисленные лимфатические узлы размером до 21,0 мм. При КТ органов грудной клетки выявлены множественные очаговые образования в обоих легких максимальным размером 6 × 12 мм (рисунок 2). Уровень АФП в сыворотке крови – 24 703 нг/мл.

С целью гистологической верификации диагноза проведена чрезкожная толстоигольная биопсия опухоли. Гистологическая картина соответствовала фетальному типу гепатобластомы. По результатам ИГХ отмечена экспрессия опухолевыми клетками АФП (рисунок 3).

Таким образом, с учетом критериев системы предоперационной оценки распространенности процесса при ГБ PRETEXT (*PRE-Treatment EXTent of the Disease*) [11] установлен диагноз: ГБ правой доли печени с билатеральным метастатическим поражением легких, лимфатических узлов ворот печени, PRETEXT II, C0, E0, F1, H0, M1, N1, P1, V0.

Пациент стратифицирован в группу высокого риска в рамках критериев группы SIOPEL [11]. Проведено 3 курса дозоинтенсивной полихимиотерапии (ПХТ) по протоколу SIOPEL-4, включающему цисплатин и доксорубицин (курсы А1, А2, А3). На фоне проведенной терапии по результатам контрольных обследований отмечена положительная динамика: уменьшение образования печени на 88%, санация легочных метастазов, а также снижение показателей АФП до 25,48 нг/мл.

В условиях отделения трансплантации печени РНЦХ им. академика Б.В. Петровского проведен хирургический этап лечения в объеме лапаротомии, резекции правой доли печени. Гистологически выявлена ГБ, смешанный вариант, патоморфоз 2-й степени; края резекции не содержали опухолевых клеток (R0 резекция). После операции отмечена нормализация показателя АФП. Продолжена адъювантная терапия по протоколу SIOPEL-4 (курс С). После завершения специфической терапии констатирован полный ответ по данным комплексного обследования. В последующем проводилось диспансерное наблюдение по месту жительства в рамках существующих рекомендаций [12].

Спустя 24 мес. от момента постановки диагно-

за и 19 мес. от окончания специфической терапии у ребенка по месту жительства отмечены эпизоды фебрильной лихорадки. Уровень АФП оставался в пределах референтных значений. По результатам КТ органов грудной клетки выявлено увеличение внутригрудных лимфатических узлов и очаговое образование в правом легком (рисунок 4). КТ органов брюшной полости не выявила изменений.

Пациент был госпитализирован в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для дообследования и определения дальнейшей тактики лечения. По результатам обследования выявлено мягкотканное образование в Х сегменте правого легкого. Обращал на себя внимание уровень АФП, который находился в пределах нормы (1,66 нг/мл).

Проведено оперативное вмешательство в объеме удаления образования заднего средостения справа и резекции Х сегмента правого легкого с патологическим очагом. Гистологически подтверждены метастазы ГБ без признаков патоморфоза. Иммуногистохимически экспрессии АФП клетками ГБ не отмечено (рисунок 5). Таким образом, констатирован системный рецидив основного заболевания с поражением правого легкого и лимфатических узлов заднего средостения.

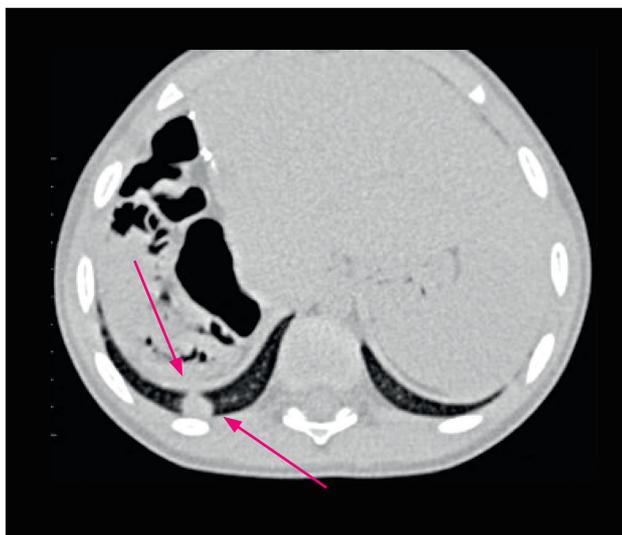
В дальнейшем по месту жительства было проведено 6 курсов противорецидивной ПХТ по схеме винкристин/иринотекан [13]. На сегодняшний день, спустя 59 мес. от постановки диагноза и 33 мес. от окончания противорецидивной терапии, ребенок соматически стабилен и находится под наблюдением детского онколога по месту жительства.

Рисунок 4

Компьютерная томография органов грудной клетки (рецидив): выявлено очаговое образование в правом легком

Figure 4

Computed tomography scan of the chest organs (relapse): there is a focal lesion in the right lung



Клинический случай № 2

Мальчик в возрасте 7 мес. поступил в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для дообследования и проведения терапии в связи с установленным диагнозом ГБ. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 2-й беременности, вторых родов, протекавших без осложнений; роды через естественные родовые пути на 40-й неделе. Масса тела при рождении – 4030 г, рост – 54 см. Оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. В дальнейшем рос и развивался по возрасту.

Из анамнеза заболевания известно, что ребенок наблюдался в стационаре по месту жительства с возраста 5 мес. в связи с фебрильной лихорадкой в течение 2 недель, без ответа на проводимую антибактериальную терапию. По данным УЗИ выявлено объемное образование правой доли печени. Ребенок подвергнут углубленному обследованию в объеме КТ органов грудной клетки и брюшной полости, по результатам которого выявлено массивное образование, занимающее правую долю печени, размером 8,9 × 8,6 × 8,0 см; двусторонняя пневмония (рисунок 6). Уровень АФП в сыворотке крови – 124983 нг/мл. Лечащие врачи приняли решение о проведении биопсии образования, которое выполнили лапаротомическим доступом. Операция осложнилась кровотечением из места проведения биопсии. Гистологически подтверждено соответствие образования эпителиальному варианту ГБ.

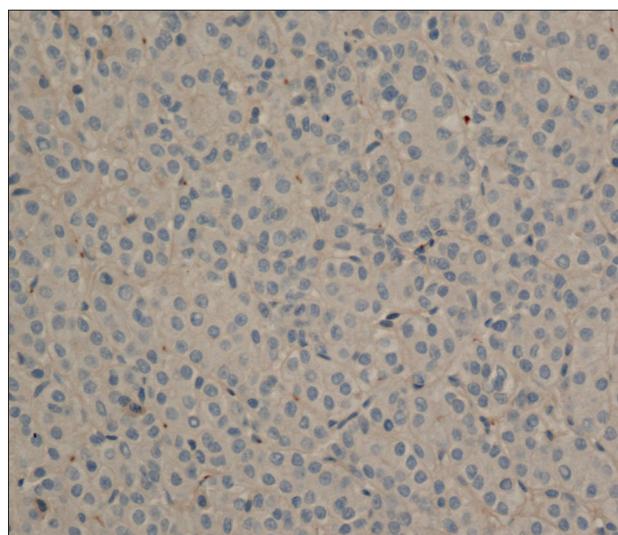
На основании проведенных обследований ребенку установлен диагноз: ГБ правой доли печени, PRETEXT III, C0, E0, F0, H0, M0, N0, P0, V0. В рамках рекомендаций группы SIOPEL начата специфическая

Рисунок 5

Гистологическая картина гепатобластомы (рецидив): неспецифическое фоновое окрашивание при реакции с антителом против АФП, реакция негативная; ув. × 200

Figure 5

Histological picture of hepatoblastoma (relapse): non-specific background staining during reaction with AFP antibody. The reaction is negative, × 200



терапия цисплатином. По окончании первого курса химиотерапии пациент госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для продолжения лечения. По данным контрольных обследований подтверждена распространенность опухолевого процесса, что позволило стратифицировать пациента в группу стандартного риска и продолжить терапию по протоколу SIOPEL-3 SR – монотерапия цисплатином. В рамках рекомендаций этого протокола проведено 4 курса химиотерапии, на фоне которых отмечено снижение показателя АФП до 113,08 нг/мл, а также сокращение размеров объемного образования печени на 72%.

Ребенок был госпитализирован в отделение трансплантации печени РНЦХ им. академика Б.В. Петровского для проведения хирургического этапа лечения в объеме расширенной правосторонней гемигепатэктомии. Гистологически подтверждена эпителиально-мезенхимальная ГБ с участками высокой митотической активности; по линии резекции в ткани печени рост опухоли не определялся.

В послеоперационном периоде в области рубца передней брюшной стенки после инициальной инцизионной биопсии отмечено появление объемного образования (рисунок 7). Учитывая небольшие размеры образования и ранее выполненную резекцию печени с опухолью, повышения уровня АФП отмечено не было. Проведено хирургическое вмешательство в объеме тотального удаления образования, которое гистологически верифицировано как имплантационный метастаз ГБ. Гистологически выявлена смешанная ГБ с индуцированным посттерапевтическим патомор-

фозом 3-й степени. Отмечено, что элементы опухоли представлены анаплазированными клетками смешанного типа (эмбриональными и фетальными), растущими в виде трабекул. Имелись очаги плеоморфного строения: клетки опухоли с плеоморфизмом ядер, крупными ядрышками и варьируемыми глыбками хроматина; среди трабекул формируется подобие железистых и сосочковых структур, имеются обильные фигуры митоза.

Учитывая наличие имплантационного метастаза ГБ в передней брюшной стенке, данная ситуация расценена как прогрессирование основного заболевания на фоне монотерапии цисплатином. Принято решение об интенсификации терапии – проведение адъювантной химиотерапии по схеме PLADO (цисплатин/доксорубин). Однако после первого курса ПХТ было отмечено развитие тяжелых инфекционных осложнений в виде сепсиса, что не позволило продолжить специфическое лечение.

В динамике отмечено постепенное снижение уровня АФП с последующей полной его нормализацией. Проведено комплексное обследование, которое подтвердило полный ответ на проводимую терапию; принято решение о завершении специфической терапии.

Через 3 мес. от окончания специфической терапии у ребенка были отмечены эпизоды рвоты и фебрильной лихорадки. Мальчика госпитализировали в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для дообследования и определения дальнейшей тактики лечения. При осмотре обращало на себя внимание увеличение жи-

Рисунок 6

Компьютерная томография органов брюшной полости (инициальная): выявлено массивное образование, занимающее правую долю печени

Figure 6

Computed tomography scan of the abdominal organs (initial scan): there is a massive lesion occupying the right lobe of the liver

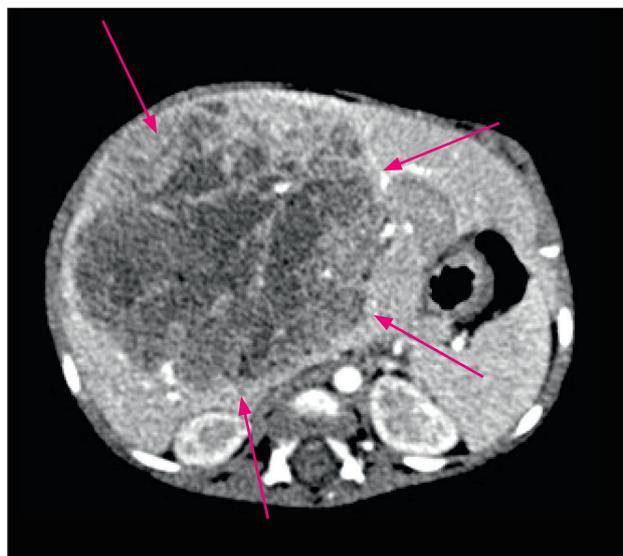


Рисунок 7

Ультразвуковое исследование (рецидив): в области рубца передней брюшной стенки после инициальной инцизионной биопсии отмечено появление объемного образования

Figure 7

Ultrasound scan (relapse): a space-occupying lesion has appeared in the area of the scar on the anterior abdominal wall after the initial incisional biopsy



вота в объеме, определялось уплотнение в области послеоперационного шва размером 1,5–2 см. По данным КТ выявлено множественное поражение остаточной паренхимы печени, множественные имплантационные метастазы по брюшине, метастатическое поражение правого легкого (рисунки 8). При этом показатель АФП оставался в пределах нормальных значений (2,9 нг/мл).

Выполнено оперативное вмешательство в объеме биопсии образования передней брюшной стенки. Гистологическое заключение соответствовало ГБ, фетально-эпителиальному варианту с высокой митотической активностью. При ИГХ-исследовании отмечена слабая экспрессия опухолевыми клетками АФП. Таким образом, констатирован комбинированный рецидив заболевания, характеризующийся нормальными значениями АФП.

Учитывая распространенность опухолевого процесса, включая внеорганные расположения опухолевых очагов, хирургическое лечение не представлялось возможным. Было принято решение о проведении терапии второй линии по схеме ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид) [14]. Суммарно проведено 5 курсов ПТХ и оперативное вмешательство в объеме правосторонней торакотомии, удаления метастатического очага S4 правого легкого, подтвердившее метастаз ГБ.

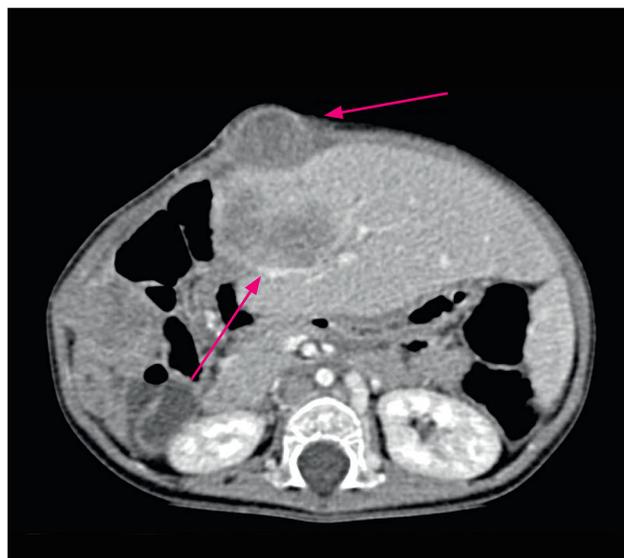
В РНЦХ им. академика Б.В. Петровского выполнена диагностическая лапаротомия для оценки распространенности процесса и решения вопроса о возможности проведения трансплантации печени

Рисунок 8

Компьютерная томография (рецидив): выявлены множественное поражение остаточной паренхимы печени, множественные имплантационные метастазы по брюшине

Figure 8

Computed tomography scan (relapse): there are multiple lesions of the residual liver parenchyma, as well as multiple peritoneal implantation metastases



при условии санации внепеченочных очагов. Однако в связи с подтвержденным внепеченочным распространением опухоли проведение трансплантации печени было признано невозможным, рекомендована симптоматическая терапия.

В настоящее время, спустя 27 мес. от постановки диагноза и 16 мес. от окончания противорецидивной терапии, проводится паллиативная терапия по месту жительства.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы представили описание двух случаев развития рецидива ГБ у пациентов с нормальными значениями показателя АФП, у которых в дебюте заболевания отмечена продукция АФП опухолевыми клетками. Внедрение риск-адаптированной терапии ГБ у детей привело к улучшению результатов лечения и снижению риска развития рецидива заболевания, под которым понимают появление признаков ГБ у больных, достигших полного ответа (отсутствие остаточной опухоли по данным визуализационных исследований и нормальные значения уровня АФП в течение не менее 4 недель) [9].

Гепатобластома, в отличие от многих видов ЗНО детского возраста, продуцирует АФП и относится к «секретирующим» опухолям. Способность опухоли секретировать АФП позволяет использовать оценку значений данного онкомаркера для мониторинга статуса опухоли у пациентов, завершивших курс специального лечения. Повышение значений АФП – чувствительный метод, с его помощью можно заподозрить рецидив заболевания до выявления изменений в ходе визуализационных исследований. Кроме того, возможность использования значения АФП для раннего выявления рецидивов заболевания позволяет, в отличие от других, «несекретирующих» типов ЗНО детского возраста, значительно сократить число визуализационных исследований, выполняемых в программах катамнестического наблюдения [12, 15]. Важно отметить, что текущие рекомендации для пациентов группы стандартного и высокого риска основываются на оценке уровня АФП, УЗИ органов брюшной полости и рентгенографии органов грудной клетки, при этом КТ и магнитно-резонансная томография (МРТ) зарезервированы только для тех ситуаций, когда вышеупомянутые методы позволяют заподозрить рецидив заболевания [12].

У описанных нами пациентов рецидив ГБ был заподозрен на основании клинической симптоматики, включающей фебрильную лихорадку в первом клиническом наблюдении и фебрильную лихорадку и пальпируемое образование передней брюшной стенки – во втором. Вышеописанная симптоматика послу-

жила основанием для выполнения дополнительных визуализационных исследований – КТ и УЗИ, позволивших выявить объемные образования.

Частота развития рецидивов ГБ, по данным различных исследовательских групп, варьирует от 8 до 20% [3, 9]. При этом вероятность развития рецидива выше у пациентов с изначально отдаленными метастазами по сравнению с пациентами с локализованными формами заболевания (13,6 против 7%). Медиана времени от момента постановки диагноза до констатации рецидива составляет 12 мес. (от 4 до 115 мес.). Рецидив характеризуется как местный в 36% случаев, системный – в 55% и комбинированный – в 9% [9]. Как отмечено выше, развитие рецидивов заболевания при нормальных показателях АФП – достаточно редкое событие.

Анализ характера рецидивов ГБ у пациентов, включенных в протоколы группы SIOPEL, в зависимости от уровня АФП продемонстрировал, что медиана уровня АФП на момент рентгенологического подтверждения рецидива заболевания составляла 185 нг/мл (от 0,5 до 119500 нг/мл); только у 9 (15,2%) из 59 пациентов с рецидивами ГБ отмечены значения АФП менее 10 нг/мл в момент констатации рецидива заболевания. При повторных измерениях высокие значения были продемонстрированы у 2 из 9 больных. Последний факт, по-видимому, можно рассматривать как лабораторный феномен, известный под названием «hook-эффект», – ложнонегативные значения АФП у пациентов с экстремально высокими цифрами данного онкомаркера [16]. Детальный анализ данных остальных 7 пациентов показал, что у двух из них в дебюте заболевания значения АФП были нормальными, при этом гистологически верифицирован мелкоклочный недифференцированный вариант ГБ (*small-cell undifferentiated* – SCUD). Таким образом, истинные нормальные значения АФП в рецидиве заболевания у больных с первоначально высокими значениями онкомаркера имелись только у 5 (8,5%) из 59 больных [9].

Как уже отмечено, примерно у 2,7–10,2% пациентов в дебюте заболевания значения АФП менее 100 нг/мл [3, 17], что рассматривается как прогностически неблагоприятный фактор [18]. При этом низкие или нормальные уровни АФП коррелируют с мелкоклочным недифференцированным вариантом ГБ – у 9 (60%) из 15 пациентов в исследовании *M. De Ioris* и соавт. [17]. Вопрос о принадлежности мелкоклочного недифференцированного варианта к ГБ остается открытым. Ряд исследователей показал, что этот вариант ГБ правильнее рассматривать как злокачественную рабдоидную опухоль печени, что подтверждают данные ИГХ-исследований, свидетельствующие о потере ядерной экспрессии

SMARCB1/INI1, и данные молекулярно-генетических исследований, указывающие на биаллельную инактивацию гена *SMARCB1* [19, 20].

У описанных нами пациентов отмечены высокие значения АФП в дебюте заболевания, при этом нормальные его значения подтверждены в повторных тестах, что исключает вероятность ложноотрицательных результатов («hook-эффект»). Кроме этого, изменение фенотипа опухолевых клеток подтверждено результатами гистологического исследования, дополненного ИГХ. Ни в одном случае не был диагностирован мелкоклочный недифференцированный вариант ГБ. Экспрессию АФП опухолевыми клетками подтверждают результаты ИГХ-исследования на образцах первичной опухоли, при этом аналогичное исследование на образцах опухоли в момент рецидива заболевания выявило потерю экспрессии АФП в первом клиническом случае и низкий уровень экспрессии – во втором.

Интересным наблюдением стал значительный полиморфизм клеток, полученных из имплантационного метастаза у второго пациента. Механизмы, лежащие в основе изменения фенотипа опухоли в момент рецидива заболевания, точно не известны, их изучение активно продолжается. Среди возможных вариантов рассматривается дедифференцировка опухоли с потерей экспрессии ряда молекул, включая АФП, или развитие рецидива из минорного АФП-негативного клона, существовавшего изначально [21].

ВЫВОДЫ

Нормальные значения АФП при сомнительной клинической симптоматике не исключают рецидива ГБ. Возможность развития рецидивов при нормальном уровне АФП подчеркивает важность следования текущему плану диспансерного наблюдения, включающему не только оценку уровня АФП, но и рентгенографию органов грудной клетки и УЗИ органов брюшной полости [12].

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

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

Aliiev T.Z. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>

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

Roschin V.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9375-7517>

Metelin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2399-6811>

Uskova N.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9424-1646>

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

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

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

Литература

- Howlader N., Noone A.M., Krapcho M., Neyman N., Aminou R., Waldron W., et al. SEER Cancer Statistics Review 2011; 1975–2008.
- Birch L.J. Epidemiology of National Cancer Institute pediatric liver tumors. In book *Pediatric liver tumors*. Zimmermann A., Perilongo G. ed. Springer-Verlag, Berlin, 2011; 15–26.
- Fuchs J., Rydzynski J., Von Schweinitz D., Bode U., Hecker H., Weinel 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.
- Herzog C.E., Andrassy R.J., Eftekhari F. Childhood cancers: hepatoblastoma. *Oncologist* 2000; 5 (6): 445–53.
- 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. *Pediatric Radiology* 2014; 44 (10): 1275–80.
- Czauderna P., Lopez-Terrada D., Hiyauma E., Häberle B., Malogolowkin M., Meyers R. Hepatoblastoma state of the art. *Current Opinion In Pediatrics* 2014; 26 (1): 19–28.
- Perilongo G., Maibach R., Shafford E., Brugieres L., Brock P., Morland B., et al. Cisplatin versus Cisplatin plus Doxorubicin for Standard-Risk Hepatoblastoma. *New England Journal of Medicine* 2009; 361 (17), 1662–70.
- 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. *The Lancet Oncology* 2013; 14 (9): 834–42.
- Semeraro M., Branchereau S., Maibach R., Zsiros J., Casanova M., Brock P. Relapses in hepatoblastoma patients: Clinical characteristics and outcome – Experience of the International Childhood Liver Tumour Strategy Group (SIOPEL). *European Journal of Cancer* 2013; 49 (4): 915–22.
- Schneider D., Calaminus G., Göbel U. Diagnostic value of alpha1-fetoprotein and beta-human chorionic gonadotropin in infancy and childhood. *Pediatric Hematology and Oncology* 2001; 18 (1): 11–26.
- Roebuck D., Aronson D., Clapuyt P., Czauderna P., de 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. *Pediatric Radiology* 2006; 37 (2): 123–32.
- Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Филин А.В., Моисеенко Р.А., Терещенко Г.В., Феоктистова Е.В. и соавт. Диспансерное наблюдение пациентов с гепатобластомой. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2014; 4: 79–89.
- Katzenstein H., Furman W., Malogolowkin M., Krailo M., McCarville M., Towbin A., 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.
- Kung F., Desai S., Dickerman J., Goorin A., Harris M., Inoue S., et al. Ifosfamide/Carboplatin/Etoposide (ICE) for Recurrent Malignant Solid Tumors of Childhood. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 1995; 17 (3): 265–9.
- McCarville M., Kao S. Imaging recommendations for malignant liver neoplasms in children. *Pediatric Blood and Cancer* 2005; 46 (1): 2–7.
- Jassam N., Jones C., Briscoe T., Horner J. The hook effect: a need for constant vigilance. *Annals of Clinical Biochemistry* 2006; 43 (4): 314–7.
- De Ioris M., Brugieres L., Zimmermann A., Keeling J., Brock P., Maibach R., et al. Hepatoblastoma with a low serum alpha-fetoprotein level at diagnosis: The SIOPEL group experience. *European Journal of Cancer* 2008; 44 (4): 545–50.
- Maibach R., Roebuck D., Brugieres L., Capra M., Brock P., Dall'igna P., et al. Prognostic stratification for children with hepatoblastoma: The SIOPEL experience. *European Journal of Cancer* 2012; 48 (10): 1543–9.
- Trobaugh-Lotrario A., Tomlinson G., Finegold M., Gore L., Feusner J. Small cell undifferentiated variant of hepatoblastoma: Adverse clinical and molecular features similar to rhabdoid tumors. *Pediatric Blood and Cancer* 2009; 52 (3): 328–34.
- Vokuhl C., Oyen F., Häberle B., von Schweinitz D., Schneppenheim R., Leuschner I. Small cell undifferentiated (SCUD) hepatoblastomas: all malignant rhabdoid tumors? *Genes, Chromosomes and Cancer* 2016; 55 (12): 925–31.
- Hoshino N., Seki M., Kato M., Yoshida K., Sato Y., Nakazawa A., et al. Clonal evolution and integral analysis of hepatoblastoma. [abstract]. In: *Proceedings of the 106th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research*; 2015 Apr 18–22; Philadelphia, PA. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res* 2015; 75 (15 Suppl): Abstract nr 3294. DOI: 10.1158/1538-7445.AM 2015-3294.