

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-31-44

Эффективность монотерапии цисплатином у пациентов с гепатобластомой группы стандартного риска

Р.А. Моисеенко¹, Д.Г. Ахаладзе¹, А.В. Филин², Э.Ф. Ким³, Г.С. Рабаев¹,
Е.В. Феоктистова⁴, Н.Н. Меркулов¹, А.В. Метелин², Г.В. Терещенко¹, В.В. Щукин¹,
Т.В. Шаманская¹, С.Р. Варфоломеева⁵, 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 г. Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения г. Москвы», Красногорск

⁴Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

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

Риск-адаптированная терапия является стандартом лечения гепатобластомы (ГБ). Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности монотерапии цисплатином у пациентов с ГБ группы стандартного риска. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. За период 02.2012–12.2019 (95 мес) в условиях ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и в рамках программы межинститутского сотрудничества с ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» обследовались и получали лечение 60 пациентов с ГБ группы стандартного риска в возрасте от 0 до 8 лет. Для стратификации на группы риска использовались критерии группы SIOPEL. На протяжении всего периода исследования пациенты группы стандартного риска получали программную терапию по протоколу SIOPEL-3 SR, включающую цисплатин в монорежиме. Выживаемость оценивалась по методу Каплана–Майера. Анализировались общая выживаемость (ОВ), бессобытийная выживаемость (БСВ), где в качестве дополнительного события рассматривалось любое изменение в режиме химиотерапии в сторону его эскалации, и выживаемости без прогрессирования (ВБП). Оценка выживаемости проведена по состоянию на 15.01.2021. В анализ включены 54/60 (90%) пациента, получавших монотерапию цисплатином. Медиана возраста на момент постановки диагноза ГБ составила 11,3 (разброс 0,0–87,7) месяца. Соотношение мальчики:девочки составило 0,86:1. Распределение по стадиям PRETEXT: I – 14 (25,9%), II – 30 (55,6%), III – 10 (18,5%) пациентов. Медиана уровня альфа-фетопротейна на момент постановки диагноза составила 162 979 (разброс: 129–2 000 000) нг/мл. Модификация терапии, не связанная с рецидивом/прогрессией, потребовалась 3/54 пациентам. Медиана наблюдения составила 47,1 (разброс 2–99) мес. Из 54 пациентов, включенных в исследование, 52 (96,3%) живы, 2 (3,7%) погибли (1/2 – от осложнений хирургического лечения). Рецидивы/прогрессии отмечены у 4/54 (7,4%) пациентов, 1 из них погиб на фоне прогрессирования опухолевого процесса. Трехлетняя ОВ составила 98,1% (95% доверительный интервал (ДИ) 94,6–100), БСВ – 85,1% (95% ДИ 75,5–94,6), ВБП – 90,5% (95% ДИ 82,5–98,4). Полученные нами данные согласуются с оригинальными исследованиями группы SIOPEL и убедительно подтверждают эффективность монотерапии цисплатином у пациентов с ГБ группы стандартного риска в Российской Федерации. В настоящее время данная схема лечения включена в клинические рекомендации по лечению ГБ и может рассматриваться в качестве стандарта терапии.

Ключевые слова: гепатобластома, дети, альфа-фетопротейн, химиотерапия, цисплатин

Моисеенко Р.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (4): 31–44. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-31-44

Effectiveness of cisplatin monotherapy in standard-risk hepatoblastoma

R.A. Moiseenko¹, D.G. Akhaladze¹, A.V. Filin², E.F. Kim³, G.S. Rabaev¹, E.V. Feoktistova⁴, N.N. Merkulov¹,
A.V. Metelin², G.V. Tereshchenko¹, V.V. Shchukin¹, T.V. Shamanskaya¹, S.R. Varfolomeeva⁵, D.Yu. 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 National Scientific Center of Surgery, Moscow

³Moscow City Oncology Hospital No. 62 of the Department of Health of Moscow, Krasnogorsk

⁴Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

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

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

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 at the 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

Risk-adapted therapy is the standard of care for hepatoblastoma (HB). The aim of this study was to analyze the effectiveness of cisplatin monotherapy in patients with standard-risk HB. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. For the period 02.2012–12.2019 (95 months) 60 patients with standard-risk HB aged 0–8 years were treated within the framework of the cooperation of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation and B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery. The SIOPEL criteria were used for stratification into risk groups. Throughout the study period, standard-risk patients received therapy per SIOPEL-3 SR protocol, including cisplatin monotherapy. Survival was assessed by the Kaplan–Meier method. For the purposes of this study, overall survival (OS), event-free survival (EFS), where any modification of chemotherapy regimen towards its escalation were considered as an additional event, and progression-free survival (PFS) were calculated. The survival analysis was carried out on 15.01.2021; 54/60 (90%) patients were treated with cisplatin monotherapy and included in the final analysis. Median age at diagnosis was 11.3 (range 0.0–87.7) months. Male:female ratio – 0.86:1. Distribution by PRETEXT stages: I – 14 (25.9%), II – 30 (55.6%), III – 10 (18.5%) patients. The median alpha-fetoprotein level at the time of diagnosis was 162 979 (range 129–2 000 000) ng/ml. Modification of therapy without confirmed relapse/progression was required in 3/54 patients. Median follow-up was 47.1 (range 2–99) months. Among 54 patients 52 (96.3%) are alive, 2 (3.7%) patients died (1/2 – complications of surgical treatment). Relapses/progressions were noted in 4/54 (7.4%) patients, one of whom died due to disease progression. The three-year OS was 98.1% (95% confidence interval (CI) 94.6–100), EFS – 85.1% (95% CI 75.5–94.6), PFS – 90.5% (95% CI 82.5–98.4). Our data are consistent with the original studies of the SIOPEL group and convincingly confirm the effectiveness of cisplatin monotherapy in patients with HB of the standard risk group in the Russian Federation. Currently this regimen is incorporated into the national clinical guidelines of HB therapy and considered as a standard of care.

Key words: children, hepatoblastoma, alpha-fetoprotein, chemotherapy, cisplatin

Moiseenko R.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (4): 31–44.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-31-44

Гепатобластома (ГБ) – злокачественная опухоль печени эмбрионального происхождения, развивающаяся из клеток-предшественников гепатоцитов – гепатобластов [1]. ГБ является самой частой первичной опухолью печени у детей в возрасте 0–14 лет [2].

Лечение ГБ рассматривается как успешная модель риск-адаптированной терапии в детской онкологии [3]. Так, Международная группа по оптимизации лечения опухолей печени у детей (International Childhood Liver Tumour Strategy Group, SIOPEL) с начала 90-х годов XX века провела серию проспективных клинических исследований, направленных на определение прогностических факторов при данном заболевании, выделение групп риска и внедрение дифференцированного терапевтического подхода [4]. В частности, в рамках рандомизированного проспективного исследования SIOPEL-3 было показано, что доксорубин может быть безопасно исключен из терапии пациентов группы стандартного риска без ухудшения показателей общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости [5].

В Российской Федерации, напротив, длительное время использовались адаптированные международные протоколы, основанные на применении 3-компонентной полихимиотерапии (ПХТ) [6]. С 2012 г. в рамках работы группы по изучению опухолей печени у детей НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и программы межинститутского сотрудничества с РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского внедрена программная риск-адаптированная терапия ГБ на основе протоколов группы SIOPEL [7].

Целью настоящей работы явилось изучение эффективности терапии ГБ у пациентов группы стандартного риска, получавших монотерапию цисплатином.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены пациенты с верифицированным диагнозом ГБ стандартного риска, получавшие терапию в условиях ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» за период с 01.02.2012 по 30.12.2019 (94 мес). Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Диагноз ГБ устанавливался на основе критериев группы SIOPEL:

- гистологического и/или иммуногистохимического исследования ткани опухоли;
- клинико-рентгенологических данных и повышения уровня альфа-фетопротейна (АФП) при соблюдении следующих условий: возраст от 6 месяцев до 3 лет, невозможность проведения биопсии опухоли в силу тяжести состояния пациента, наличие ясной клинической картины, включающей солидную опухоль печени, подтвержденную данными анатомической визуализации и динамическим повышением уровня АФП в сыворотке (измерение проводится не менее 2 раз и уровень АФП должен превышать в 3 раза и более верхние пороговые значения для данной возрастной группы) [8].

Объем инициального обследования включал в себя:

- 1) анамнез жизни и заболевания: акушерский анамнез, предшествующие заболевания, вакцинация, семейный анамнез (в частности указания на полипоз толстой кишки), клинические признаки на момент дебюта заболевания, динамика течения заболевания и терапевтические опции до постановки диагноза ГБ;

2) физикальный осмотр: антропометрические измерения (вес, рост, площадь поверхности тела) и оценка нутритивного статуса (процентили), наличие пороков развития и стигм дизэмбриогенеза;

3) лабораторные исследования: общий анализ крови (с акцентом на уровень гемоглобина и тромбоцитов), биохимический анализ крови (билирубин, (аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, креатинин, мочевины, электролиты), коагулограмма с определением уровня протромбина, фибриногена, D-димера, международного нормализованного отношения (МНО), активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ), тромбинового времени, оценка скорости клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина или по оценке уровня цистатина С в сыворотке крови, серология на вирус иммунодефицита человека, гепатиты В и С, общий анализ мочи;

4) уровень онкомаркеров: АФП (при оценке уровня АФП обязательно требовалось получение точного цифрового значения) и бета-хорионического гонадотропина человека в сыворотке крови. Для интерпретации уровней АФП использовались референтные значения [9];

5) анатомическую визуализацию: рентгеновская компьютерная томография (КТ) и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) первичной опухоли с обязательным внутривенным болюсным фазовым контрастированием, КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. УЗИ пациентов с ГБ проводилось на аппаратах экспертного класса с использованием как секторных, так и линейных датчиков максимально высокой разрешающей способности (обязательно с использованием доплерографии магистральных сосудов печени). Объем опухоли оценивался как произведение длин 3 максимальных перпендикулярных диаметров, умноженное на коэффициент 0,52;

6) другие исследования: слуховые вызванные потенциалы, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), цитогенетическое исследование лимфоцитов периферической крови (у пациентов первого года жизни и наличие стигм дизэмбриогенеза), при выявлении малых аномалий и пороков развития, положительном семейном анамнезе – консультация медицинского генетика;

7) гистологическое исследование: при проведении биопсии операционный материал подвергался специальной обработке для выполнения в последующем гистологического и иммуногистохимического исследований в целях определения гистологического типа и подтипа опухоли. Для оценки гистологиче-

ского подтипа ГБ использовалась классификация, опубликованная D. López-Terrada и соавт. [10].

Оценка распространенности опухолевого процесса

Для оценки распространенности опухолевого процесса перед лечением использовалась система стадирования PRETEXT (PRE-Treatment EXTent of the disease), которая используется до проведения какого-либо терапевтического вмешательства и основывается на результатах анатомической визуализации при постановке диагноза [11].

Стратификация пациентов на группы риска

При проведении настоящего исследования использовалась стратификация пациентов на группы риска при ГБ в рамках стратегии протоколов группы SIOPEL [4, 11]. В качестве критериев использовались: возраст ребенка на момент постановки диагноза, стадия по системе PRETEXT, вовлечение магистральных сосудов печени, уровень АФП в сыворотке крови, наличие отдаленных метастазов, спонтанного разрыва опухоли.

Стратификация пациентов на группы риска осуществлялась путем совместного обсуждения результатов проведенных обследований с рентгенологами, специалистами ультразвуковой диагностики, детским онкологом с обязательным привлечением оперирующего хирурга.

К группе стандартного риска относились пациенты с локализованной опухолью (PRETEXT I, II и III) без дополнительных неблагоприятных критериев, таких как низкий уровень АФП, вовлечение магистральных сосудов (3 печеночных вен и/или нижней полой вены – V3; 2 ветвей и/или ствола воротной вены – P2), распространение опухоли за пределы капсулы печени (E1), спонтанный разрыв опухоли (H1) и отдаленные метастазы (M1).

В период с 02.2012 по 12.2016 пациенты с ГБ стратифицировались на группу стандартного и группу высокого риска [11]. Начиная с 01.2017 дополнительно выделялась группа очень высокого риска [4].

Необходимо отметить, что критерии группы стандартного риска за время проведения настоящего исследования не изменялись.

Риск-адаптированная терапия пациентов с гепатобластомой

Лечение пациентов с ГБ проводилось по протоколам группы SIOPEL (SIOPEL-3 и SIOPEL-4), одобренным ученым советом Центра им. Дмитрия Рогачева в 2011 г. В период с 02.2012 по 12.2016 лечение пациентов групп стандартного и высокого риска осуществлялось по протоколам SIOPEL-3

SR и SIOPEL-4 [5, 12], с 01.2017 – по протоколам SIOPEL-3 SR и SIOPEL-3 HR [5, 13], пациентов группы очень высокого риска – по протоколу SIOPEL-4 [12]. На протяжении всего периода исследования больные, стратифицированные в группу стандартного риска, получали лечение по протоколу SIOPEL-3 SR, включающее монотерапию цисплатином.

Протокол лечения пациентов с гепатобластомой группы стандартного риска

Всем пациентам независимо от возраста проводилась химиотерапия по протоколу SIOPEL-3 SR для группы стандартного риска с применением цисплатина в монорежиме. Суммарно предусмотрено 6 курсов химиотерапии. Введение цисплатина осуществлялось внутривенно в виде 24-часовой инфузии, интервал между курсами 14 дней. Цисплатин вводился из расчета 80 мг/м² для пациентов старше 1 года и весом более 10 кг. Детям младше 1 года и весом от 5 до 10 кг цисплатин вводился в дозе 2,6 мг/кг массы тела, детям весом менее 5 кг – в дозе 1,7 мг/кг массы тела.

В плане сопроводительной терапии использовалась инфузионная терапия из расчета 3000 мл/м²/сут с дотацией электролитов.

Цисплатин рассматривается как препарат с выраженным эметогенным потенциалом, в связи с чем сопроводительная терапия включала в себя обязательную адекватную профилактику тошноты и рвоты на основе комбинации антагонистов 5-HT₃-серотониновых рецепторов и дексаметазона [8]. Всем пациентам на весь период химиотерапии, начиная с первого цикла, назначались препараты магния, исходя из физиологической потребности, которая составляет 5–15 мг/кг/сут, в среднем 6–8 мг/кг/сут перорально.

Параллельно с введением цисплатина не рекомендовалось использование нефротоксичных антибиотиков группы аминогликозидов (амикацин, гентамицин), трициклических гликопептидов (ванкомицин) и петлевых диуретиков (фуросемид) [8].

Критериями начала курса химиотерапии являлись следующие гематологические показатели: абсолютное число нейтрофилов (АЧН) и количество тромбоцитов должно достигнуть показателей выше 0,75 × 10⁹/л и 75 × 10⁹/л соответственно. Рекомендовалось отложить химиотерапию (максимум на 2 нед) до тех пор, пока не будут достигнуты эти показатели, а не сокращать дозу препаратов. Рутинное назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) с учетом низкой миелотоксичности проводимой терапии не рекомендовалось.

Оценка ответа на терапию проводилась после 2-го, 4-го и 6-го курсов химиотерапии, уровня АФП –

еженедельно (в 1-й, 8-й и 15-й дни курса) до момента нормализации данного показателя.

Для оценки ответа на фоне проводимой терапии использовались следующие методы:

– после 2-го курса – УЗИ органов брюшной полости с определением уровня АФП в сыворотке крови;

– после 4-го курса (перед проведением хирургического этапа лечения) – УЗИ органов брюшной полости с доплерографией магистральных сосудов печени, рентгеновская КТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным фазовым контрастированием и/или МРТ органов брюшной полости с использованием контрастного препарата на основе гадоксетовой кислоты и режима оценки состояния желчных протоков, а также панкреатического протока (магнитно-резонансная холангтопанкреатография), эзофагогастродуоденоскопия в целях определения состояния вен пищевода, а также исключения инвазии опухоли в стенку желудка (в случае наличия подозрительных участков стенки желудка необходима биопсия), ЭхоКГ, оценка уровня кортизола в крови, ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки. В рамках научного проекта в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с 06.2017 использовали скинтиграфию печени перед отсроченной операцией для оценки резервной функции планируемого остатка печеночной паренхимы с применением препарата бромезида, который представляет собой комплекс технеция-99m с 2,4,6-триметил-3-бромфенилкарбамоилметилиминодиуксусной кислотой и при внутривенном введении поглощается полигональными (звездчатыми) клетками печени (hepatic stellate cell), находящимися в перисинусоидальном пространстве печеночной дольки [14].

Планирование хирургического вмешательства начиналось в момент постановки диагноза и междисциплинарного обсуждения результатов инициального обследования с обязательным привлечением оперирующего хирурга. Хирургическое лечение, направленное на радикальное удаление первичной опухоли, являлось отсроченным. Его рекомендовалось проводить после 4–6 курсов химиотерапии. Выполнение резекции печени с опухолью, как правило, планировалось после 4-го курса химиотерапии. Если после 4 курсов проведение отсроченного хирургического вмешательства представлялось невозможным, но отмечался объективный ответ на химиотерапию, пациенту предписывалось еще максимум 2 курса цисплатина в монорежиме (суммарно 6) с выполнением радикальной операции после них. В случае выполнения хирургического вмешательства после 6-го курса цисплатина адъювантная терапия не проводилась.

В период с 01.2012 по 05.2017 операции проводились на базе отделения пересадки печени РНЦХ

им. акад. Б.В. Петровского (заведующий отделением д-р мед. наук А.В. Филин). С 06.2017 резекции печени у пациентов с ГБ проводились на базе отделения онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (заведующий отделением д-р мед. наук Н.С. Грачев, руководитель отдела торакоабдоминальной хирургии д-р мед. наук Д.Г. Ахаладзе).

После проведения хирургического этапа лечения выполнялось гистологическое исследование послеоперационного материала с оценкой степени посттравматического патоморфоза и краев резекции:

R0 – блок удаленных тканей включает в себя всю опухоль с капсулой, зону реактивного воспаления, а также часть окружающих тканей без изменения структуры;

R1 – линия резекции проходит через капсулу опухоли или зону реактивного воспаления, в ложе удаленной опухоли остаются ее микроскопические элементы;

R2 – в зоне резекции визуализируется макроскопически различимая ткань опухоли.

После 6 курсов химиотерапии и отсроченного хирургического вмешательства проводилось комплексное обследование в целях оценки ответа на проведенную терапию.

В плане обследования применялись следующие методы: МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием гадооксетовой кислотой или КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием, УЗИ органов брюшной полости, определение уровня АФП в сыворотке крови, оценка вызванных слуховых потенциалов.

В случае отсутствия данных за наличие опухолевых очагов в исследуемых анатомических областях по данным проведенного обследования комплексная противоопухолевая терапия по протоколу SIOPEL-3 считалась завершённой. Рекомендовалось проведение диспансерного наблюдения по ранее опубликованному плану [15]. В случае выявления прогрессирования основного заболевания пациенты исключались из протокола.

Критерии оценки ответа на терапию

Для оценки ответа на проведенную терапию использовались критерии группы SIOPEL. В рамках данных критериев были выделены следующие варианты ответа: полный ответ (ПО), частичный ответ (ЧО), стабилизация заболевания, прогрессия заболевания.

Под ПО понимали отсутствие признаков заболевания и нормальный уровень АФП в сыворотке крови (для соответствующего возраста). Под ЧО – любое сокращение объема опухоли, ассоцииро-

ванное со снижением уровня АФП более чем на 1 log от начального значения, при этом отсутствие изменения фактического объема опухоли при стабильном сокращении уровня АФП также рассматривалось как ответ на лечение. Критериями стабилизации являлись отсутствие изменения объема опухоли или уровня АФП, или снижение уровня АФП меньше, чем на 1 log от инициальных значений. Прогрессия заболевания определялась как явное увеличение в одном измерении или более размеров опухоли и/или любое повышение концентрации АФП в сыворотке крови (3 последовательных анализа 1–2 раза в неделю) даже без клинических (физикальных и/или радиологических) проявлений возобновления роста опухоли [8].

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 ELSTAT с применением методов описательной статистики (средние значения, медиана). Оценка выживаемости проводилась по методу Каплана–Майера, для сравнения кривых применялся критерий log-rank. При расчете 95% доверительных интервалов (ДИ) была применена формула Гринвуда. ОВ определялась в качестве временного интервала между датой постановки диагноза и датой смерти (независимо от причины) или датой последнего наблюдения. Пациенты, потерянные из-под наблюдения, цензурировались на дату последнего наблюдения. БСВ определялась как промежуток времени от даты постановки диагноза до даты прогрессирования или рецидива, даты модификации химиотерапии путем добавления цитостатических препаратов, развития второй опухоли, даты смерти или даты последнего наблюдения, в зависимости от того, какое событие произошло раньше. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) рассчитывалась на основе того же метода, что и БСВ, за исключением того, что факт изменения химиотерапии в сторону эскалации не рассматривался в качестве события. Эти параметры анализа выживаемости были выбраны для возможности сравнения полученных в настоящем исследовании данных с результатами

ранее опубликованных международных исследований [5, 16]. Оценка выживаемости проводилась по состоянию на 15.01.2021.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с 01.02.2012 по 30.12.2019 (94 мес) зарегистрированы 95 пациентов с ГБ, из них в группу стандартного риска стратифицированы 60 (63,2%) больных. Медиана возраста всей группы пациентов составила 11,9 (разброс 0,0–87,7) мес. С учетом оценки эффективности монотерапии цисплатином как основной цели настоящей публикации в анализ включены только пациенты, которые получали данный препарат в монорежиме ($n = 54$). Шесть больных исключены из анализа эффективности монотерапии цисплатином, но оценивались при изучении ОВ для всей группы пациентов. Причины исключения представлены в *таблице 1*.

Дальнейший анализ проведен в группе из 54 пациентов, которым инициирована монотерапия цисплатином. Медиана возраста больных в исследуемой группе на момент постановки диагноза ГБ составила 11,3 (разброс 0,0–87,7) мес. Мальчиков было 25 (46,2%), девочек – 29 (53,8%). Соотношение мальчики:девочки составило 0,86:1. Распределение по возрасту в данной группе пациентов выглядело следующим образом: дети первого года жизни – 28 (51,8%), от 1 года до 2 лет – 14 (25,9%), от 3 до 8 лет – 12 (22,3%). При распределении пациентов по стадиям PRETEXT превалировала стадия II – 30 (55,6%) пациентов, далее следовали стадия I – 14 (25,9%) и стадия III – 10 (18,5%) пациентов.

Таблица 1
Причины исключения пациентов из анализа эффективности монотерапии цисплатином

Table 1
Causes for exclusion of patients from the analysis of the effectiveness of cisplatin monotherapy

Возраст, месяцы Age, months	Пол Gender	Стадия по PRETEXT PRETEXT stage	Причина исключения The cause for exclusion
10,2	Женский Female	II	Применение в терапии более 1 препарата Therapy with more than 1 drug
3,4	Мужской Male	II	Применение в терапии более 1 препарата Therapy with more than 1 drug
12,8	Женский Female	I	Смерть до начала лечения (тромбоэмболические осложнения после биопсии) Death before treatment (thromboembolic complications after biopsy)
41,1	Женский Female	II	Инициальная резекция опухоли Initial tumor resection
13,5	Женский Female	I	Инициальная резекция опухоли Initial tumor resection
53,9	Женский Female	II	Применение в терапии более 1 препарата Therapy with more than 1 drug

Медиана уровня АФП на момент постановки первичного диагноза составила 162 979 (разброс 129–2 000 000) нг/мл (*таблица 2*). У 50 (92,5%) пациентов диагноз был верифицирован гистологически.

Всем пациентам, включенным в настоящий анализ, начато проведение монотерапии цисплатином. При оценке ответа на терапию у 51 (94,4%) пациента отмечен ЧО. В 1 случае зафиксировано

Таблица 2
Общая характеристика пациентов с ГБ группы стандартного риска, включенных в анализ эффективности терапии цисплатином ($n = 54$)

Table 2
General characteristics of standard-risk patients with hepatoblastoma (HB) included in the analysis of the effectiveness of cisplatin therapy ($n = 54$)

Параметр Parameter	Значение Value
Характеристика пациентов Patient characteristics	
Возраст, месяцы Age, months	11,3 (разброс 0,0–87,7) 11.3 (range 0.0–87.7)
Возрастные группы, n (%): Age groups, years, n (%):	
< 1 года < 1 year	28 (51,8)
1–2 года 1–2 years	14 (25,9)
3–8 лет 3–8 years	12 (22,3)
Пол, n (%): Gender, n (%):	
мальчики male	25 (46,2)
девочки female	29 (53,8)
Соотношение мальчики:девочки Male:female ratio	0,86:1
Вес при рождении, г Birth weight, g	3573,5 (разброс 1520–4210) 3573.5 (range 1520–4210)
Наследственные синдромы, n (%) Hereditary syndromes, n (%)	2 (3,7)
АФП, нг/мл (инициально), $n = 53$ Alpha-fetoprotein (AFP), ng/ml (initial), $n = 53$	162 979 (разброс 129–2 000 000) 162 979 (range 129–2 000 000)
Гемоглобин, г/л (инициально), $n = 51$ Hemoglobin, g/l (initially), $n = 51$	101 (разброс 55–166) 101 (range 55–166)
Тромбоциты, тыс/мкл (инициально), $n = 51$ Platelets, thousand/ μ l (initially), $n = 51$	665 (разброс 138–1306) 665 (range 138–1306)
Метод верификации диагноза, n (%): Method of diagnosis verification, n (%):	
гистологическое исследование histological examination	50 (92,5)
клинико-рентгенологический clinical and radiological	4 (7,5)
Характеристика опухоли Tumor characteristics	
Стадия по PRETEXT, n (%): PRETEXT stage, n (%):	
I	14 (25,9)
II	30 (55,5)
III	10 (18,5)
Дополнительные критерии стадирования PRETEXT Additional PRETEXT staging criteria	
C0/C1, n (%)	50 (92,5)/4 (7,5)
E0/E1, n (%)	54 (100)/0 (0)
F0/F1, n (%)	53 (98)/1 (2)
H0/H1, n (%)	54 (100)/0 (0)
M0/M1, n (%)	54 (100)/0 (0)
N0/N1, n (%)	54 (100)/0 (0)
P0/P1, n (%)	47 (87)/7 (13)
V0/V1–V2, n (%)	40 (74)/10 (26)

отсутствие ответа после 2 курсов цисплатина, что потребовало интенсификации терапии и продолжения лечения по протоколу SIOPEL-4. В 2 случаях наблюдалась прогрессия заболевания после 2 и 4 курсов лечения. Данным пациентам также потребовалась эскалация проводимой терапии (таблица 3).

Анализ сроков и объема хирургического лечения у всех пациентов, включенных в анализ оценки эффективности монотерапии цисплатином ($n = 54$), продемонстрировал, что во всех случаях удалось выполнить резекцию печени с опухолью. Трансплантация печени не потребовалась ни у одного пациента. В 43 (79,6%) случаях хирургическое лечение было проведено в сроки, рекомендованные протоколом – после 4 курсов терапии цисплатином (таблица 4). Следует отметить, что из-за организационных проблем у 4 (7,4%) пациентов операция была выполнена после 2 курсов терапии, что не повлияло на ее эффективность и отдаленные результаты лечения.

При анализе радикальности хирургического лечения было показано, что у 52 (96%) пациентов операция на основании результатов планового гистологического исследования оценивалась как R0, у 2 (4%) больных отмечены положительные края резекции (R1). У одного из них в последующем отмечены послеоперационные осложнения, повлекшие

смерть ребенка, у второго развился метастатический рецидив заболевания.

Модификация терапии за счет ее интенсификации потребовалась суммарно 5 (9,3%) больным, включая 2 пациентов, упомянутых ранее, с прогрессированием заболевания (таблица 3). В 3 случаях включение в программу терапии дополнительных цитостатических препаратов не было связано с доказанной прогрессией заболевания. Так, у 1 ребенка в ходе инициальной чрескожной толстоигольной биопсии отмечено развитие внутрибрюшного кровотечения. Ему проводилась программная терапия с достижением ЧО после 4 курсов цисплатина, однако в ходе выполнения планового хирургического вмешательства отмечено поражение большого сальника опухолевыми клетками, что потребовало модификации проводимой терапии путем перевода пациента на протокол SIOPEL-3 HR (альтернирующие курсы карбоплатина/доксорубицина и цисплатина). В 1 случае после завершения всех 6 предписанных протоколом курсов лечения резектабельность опухоли вызывала сомнения, что потребовало проведения дополнительного цикла терапии по схеме карбоплатин/доксорубицин в целях подготовки родственного донора перед возможной трансплантацией печени. Однако интраоперационно было принято

Таблица 3

Характеристика пациентов, потребовавших модификации программной терапии

Table 3

Characteristics of patients requiring modification of program therapy

№	Возраст, месяцы Age, months	Пол Gender	Стадия по PRETEXT PRETEXT stage	Критерии FPV FPV criteria	Инициальный уровень АФП, нг/мл Initial AFP level, ng/ml	Причины модификации терапии Causes for therapy modifications	Сроки модификации терапии Timing of therapy modification	Модификация программной терапии Modification of program therapy	Ответ на терапию Response to therapy	Исход и длительность наблюдения Outcome and follow-up time
1	36,8	Мужской Male	II	F0, P0, V0	20 041	Отсутствие объективного ответа Lack of objective response	После 2 курсов After 2 courses	SIOPEL-4	Полный ответ Complete response	Жив, 96,8 мес Alive, 96.8 months
2	26,7	Женский Female	II	F1, P0, V1	1 314 191,6	Выявление поражения большого сальника в ходе отсроченной операции Detection of greater omentum involvement during delayed surgery	После 4 курсов After 4 courses	CARBO/DOXO – CDDP	Полный ответ Complete response	Жив, 17,5 мес Alive, 17.5 months
3	5,3	Женский Female	III	F0, P1, V1	186 042	Отсутствие возможности проведения операции The inability to carry out the operation	После 6 курсов After 6 courses	Дополнительный 7-й цикл CARBO/DOXO Additional 7 th cycle CARBO/DOXO	Полный ответ Complete response	Жив, 20 мес Alive, 20 months
4	6,6	Мужской Male	III	F0, P0, V0	151 229	Прогрессия Progression	После 4 курсов After 4 courses	PLADO	Полный ответ с последующим развитием рецидива Complete response followed by relapse	Жив, 47 мес Alive, 47 months
5	21,3	Мужской Male	II	F0, P0, V0	202 868,6	Прогрессия Progression	После 2 курсов After 2 courses	CARBO/DOXO	Прогрессия Progression	Умер, 37,7 мес Died, 37.7 months

Примечание. F – мультифокальность; P – поражение воротной вены; V – поражение печеночных вен и/или нижней полой вены.
Notes. F – multifocality; P – portal vein involvement; V – involvement of the hepatic veins and/or inferior vena cava.

Таблица 4

Характеристика сроков и объема выполненных хирургических вмешательств

Table 4

Characteristics of the timing and the extent of surgical interventions performed

Параметр Parameter	n (%)
Количество курсов химиотерапии до выполнения резекции печени* The number of chemotherapy courses before liver resection*	
2	4 (7,4)
3	0
4	43 (79,6)
5	4 (7,4)
6	2 (3,7)
7	1 (1,9)
Всего Total	54 (100)
Объем хирургического вмешательства The extent of surgery	
R0	52 (96)
R1	2 (4)
R2	0 (0)
Всего Total	54 (100)

Примечание. * – у пациентов, потребовавших модификации системной терапии, при расчете количества курсов учитывалась терапия второй линии.

Note. * – in patients requiring modification of systemic therapy, second-line therapy was taken into account when calculating the number of courses.

решение о возможности выполнения анатомической резекции печени (таблица 3, пациент №3). Подробная характеристика пациентов, которым потребовалась модификация терапии за счет применения дополнительных цитостатических препаратов, представлена в таблице 3.

Следует отметить, что у 1 ребенка с врожденной ГБ после выполнения отсроченной операции после 4-го курса терапии цисплатином отмечено развитие нефротоксичности, послужившее основанием к завершению лечения. В настоящее время ребенок жив без признаков болезни, длительность наблюдения составила 94,3 мес.

Медиана наблюдения за пациентами составила 47,1 (разброс 2–99) мес. Из 54 пациентов, включенных в анализ, 52 (96,3%) живы, 2 (3,7%) умерли. Рецидивы/прогрессирование заболевания выявлены в 4 (7,4%) случаях. У 2 пациентов отмечено прогрессирование заболевания на фоне проводимой терапии: в одном случае после 2 курсов терапии цисплатином, во втором – после 4 курсов, в ранние сроки после выполнения планового хирургического лечения. Последний пациент подробно описан в предшествующей публикации [17]. У 2 больных отмечен метастатический рецидив ГБ. У девочки с диагностированной в возрасте 0,6 месяца ГБ, выполненной отсроченной R1-резекцией через 12,6 мес от момента постановки диагноза, констатировано метастатическое поражение легких. Ребенку успешно проведена комбинированная противорецидивная терапия, достигнут ПО, длительность наблюдения от момента поста-

новки диагноза составила 26,9 мес. Данный случай также был подробно описан ранее [18]. Во втором случае у мальчика с диагностированной в возрасте 12,1 месяца ГБ через 14,2 мес от момента постановки диагноза констатированы метастатическое поражение легких и мультифокальное поражение головного мозга. На момент проведения анализа ребенку проводилась противорецидивная терапия.

Причинами смерти 2 (3,7%) пациентов являлись рефрактерное течение заболевания и развитие осложнений после планового отсроченного хирургического вмешательства в объеме R1-резекции.

Проведен анализ выживаемости всех 60 зарегистрированных пациентов группы стандартного риска за период проведения исследования. Трехлетняя ОВ всех больных ($n = 60$) составила 96,7% (95% ДИ 92,1–100), ВБП – 89,8% (95% ДИ 82,0–97,5) (рисунки 1). При анализе выживаемости у пациентов, получавших монотерапию цисплатином ($n = 54$), получены следующие показатели: 3-летняя ОВ – 98,1% (95% ДИ 94,6–100), БСВ – 85,1% (95% ДИ 75,5–94,6), ВБП – 90,5% (95% ДИ 82,5–98,4) (рисунки 2).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лечение пациентов с ГБ может рассматриваться как одна из успешных моделей внедрения риска-адаптированной терапии в детской онкологии [3, 4, 19]. Несколькими крупными исследовательскими группами были проведены проспективные клинические исследования, которые позволили выделить группы риска, требующие дифференцированного подхода к терапии.

Фундаментальная идеология лечения, разработанная группой SIOPEL, основывалась на инициальной биопсии с последующим проведением предоперационной химиотерапии у всех пациентов, независимо от начального распространения опухоли [4]. Отсроченная операция выполнялась после нескольких курсов предоперационной ПХТ с последующим проведением циклов адьювантной терапии.

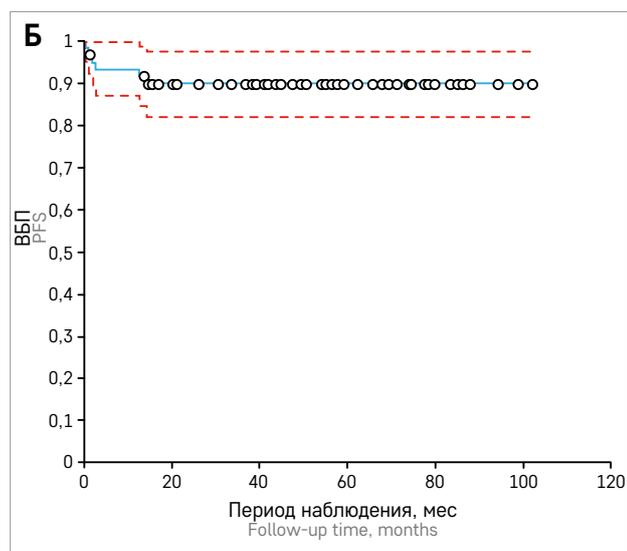
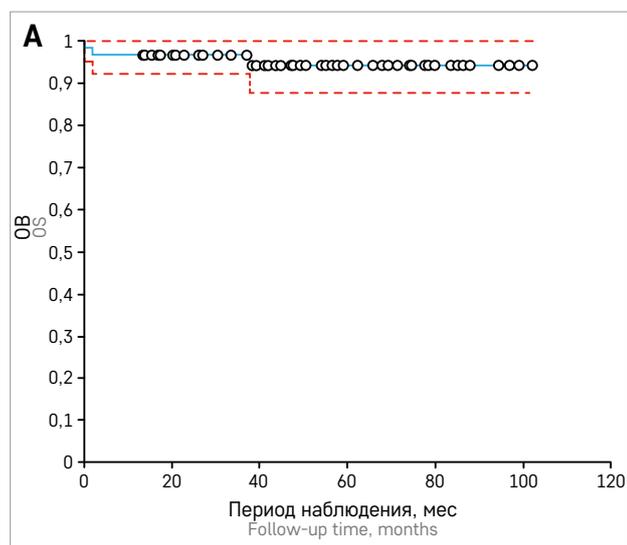
SIOPEL-1 было первым международным проспективным исследованием, в котором использовалась концепция неоадьювантной химиотерапии и отсроченного хирургического вмешательства. В исследование были включены 193 пациента из 91 центра в 30 странах мира за период 1990–1994 гг. [20]. Следует отметить, что всем пациентам, независимо от инициальных характеристик опухоли, проводилась терапия по схеме PLADO, включающая цисплатин и доксорубин. Суммарно было предписано проведение 6 курсов ПХТ, при этом отсроченная операция, как правило, рекомендовалась после 4-го курса терапии. Анализ прогностических факторов показал, что

Рисунок 1

Трехлетняя выживаемость всех пациентов, включенных в исследование ($n = 60$): А – ОВ составила 96,7% (95% ДИ 92,1–100); Б – ВБП – 89,8% (95% ДИ 82,0–97,5)

Figure 1

The three-year survival rates for all patients included in the study ($n = 60$): А – overall survival (OS) was 96.7% (95% confidence interval (CI) 92.1–100); Б – progression-free survival (PFS) was 89.8% (95% CI 82.0–97.5)



наиболее значимыми из них являлись стадия по системе PRETEXT и наличие отдаленных метастазов [21].

Параллельно с группой SIOPEL в Северной Америке изучались вопросы оптимизации адъювантной терапии у пациентов, которым на первом этапе выполнялась резекция печени с опухолью. Полученные данные указывали на ключевую роль цисплатина как наиболее активного цитостатического препарата в лечении ГБ [22].

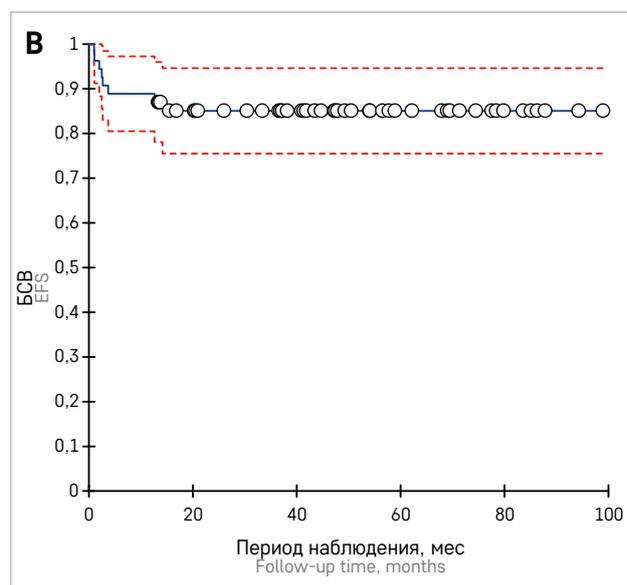
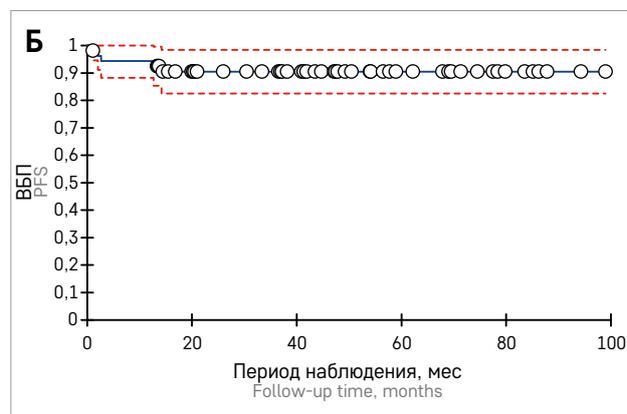
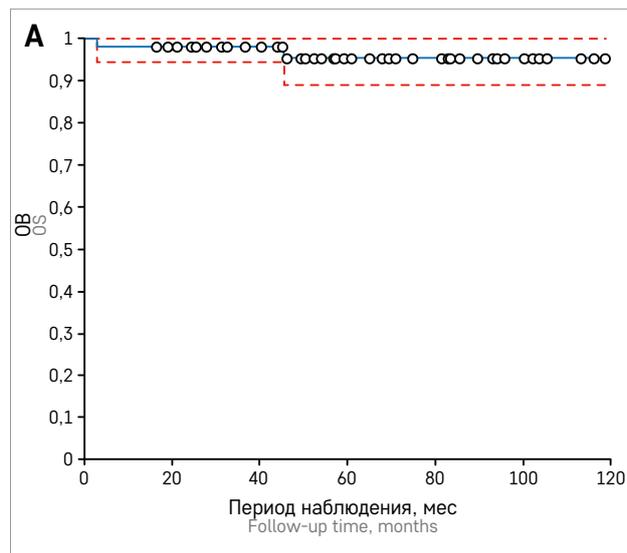
Вышеупомянутые данные легли в основу исследования SIOPEL-2, в котором впервые пациенты с ГБ были стратифицированы на группу стандартного риска, под которой понимали поражение,

Рисунок 2

Трехлетняя выживаемость пациентов, получавших цисплатин ($n = 54$): А – ОВ составила 98,1% (95% ДИ 94,6–100); Б – ВБП – 90,5% (95% ДИ 82,5–98,4); В – бессобытийная выживаемость (БСВ) – 85,1% (95% ДИ 75,5–94,6)

Figure 2

The three-year survival rates for patients receiving cisplatin ($n = 54$): А – OS was 98.1% (95% CI 94.6–100); Б – PFS was 90.5% (95% CI 82.5–98.4); В – event-free survival (EFS) was 85.1% (95% CI 75.5–94.6)



ограниченное капсулой печени и не распространяющееся более чем на 3 сектора печени (PRETEXT I–III), и на группу высокого риска, куда были отнесены пациенты с большей распространенностью опухолевого процесса, включая стадию PRETEXT IV и наличие отдаленных метастазов [16]. Основной целью исследования была оценка эффективности 2 режимов риск-адаптированной терапии, включающей интенсификацию лечения у пациентов группы высокого риска путем добавления карбоплатина к цисплатину и доксорубину. Напротив, у больных группы стандартного риска впервые была предпринята попытка деэскалации терапии путем отказа от доксорубина, обладающего известной кардиотоксичностью, и применения цисплатина только в монорежиме (суммарно 6 циклов, курсовая доза препарата 80 мг/м², кумулятивная доза 480 мг/м²).

В этом исследовании в группу стандартного риска были включены 77 пациентов, однако предписанную монотерапию цисплатином получили только 67 больных [16]. Медиана возраста в этой группе составила 16 (разброс 0–82) мес. При распределении по стадиям PRETEXT стадия I была установлена у 6, II – у 36, III – у 25 пациентов. Оценка ответа осуществлялась после 2 введений цисплатина и продемонстрировала достижение частичного ответа в 90% случаев (60/67 пациентов). У 2 больных было отмечено прогрессирование заболевания, у 5 – стабилизация, что потребовало интенсификации режимов ПХТ. Часть пациентов в последующем по решению лечащих врачей также получали дополнительные курсы карбоплатина/доксорубина ($n = 13$). Тем не менее была подтверждена высокая эффективность цисплатина в качестве моноагента, частота резекций достигала 84%. Медиана наблюдения за пациентами составила 48 мес. Трехлетняя БСВ, рассчитанная на всех пациентов группы стандартного риска ($n = 67$) и рассматривающая переход на другую схему терапии как событие, составила 73%, ОВ была равна 91%. Важным явилось то, что у пациентов, достигших полного ответа на монотерапии цисплатином рецидивов заболевания зафиксировано не было [16].

Успешное пилотное исследование SIOPEL-2 явилось основой для проспективного рандомизированного исследования III фазы SIOPEL-3 SR, направленного на сравнение 2 режимов терапии у пациентов с ГБ группы стандартного риска (PLADO против монотерапии цисплатином) [5]. За период 1998–2006 гг. 126 пациентов были рандомизированы на терапию цисплатином (110 больным терапия проведена строго по протоколу), 129 – на терапию по схеме PLADO. Первичной конечной точкой исследования являлась частота полной резекции опухоли. Было показано,

что частота полной резекции не различалась в группе цисплатина и PLADO как при проведении анализа на всей когорте рандомизированных пациентов (анализ intention-to-treat, 90% против 95%), так и у больных, которые получили терапию строго по протоколу (per-protocol, 99% против 95%). Трехлетняя БСВ, определяемая по стандартным критериям, и ОВ также не различались. В группе цисплатина данные показатели составили 95% и 83% против 93% и 85% в группе цисплатина/доксорубина. Следует подчеркнуть, что частота токсичности III–IV степени была ожидаемо выше у пациентов, получавших режим PLADO [5].

Таким образом, монотерапия цисплатином в исследованиях SIOPEL стала рассматриваться как стандарт лечения для пациентов группы стандартного риска [4]. Основной проблемой данной терапии являлась кумулятивная доза цисплатина, составлявшая 480 мг/м², что сопровождалось значимой частотой развития ототоксичности.

В Российской Федерации на момент внедрения на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева программной терапии по протоколам SIOPEL опыт применения цисплатина в монорежиме отсутствовал [6], основу лечения составляли схемы, включающие помимо цисплатина доксорубин и карбоплатин.

Выбранная нами концепция лечения пациентов с ГБ, основанная на предоперационной терапии, представлялась наиболее оптимальной. Это было связано с целым рядом особенностей оказания специализированной медицинской помощи детям с ГБ в нашей стране, в первую очередь с ограниченным числом центров, специализирующихся на гепатобилиарной хирургии у пациентов данной возрастной группы со злокачественными новообразованиями. С одной стороны, данный факт может рассматриваться как положительный, поскольку пациенты с редкими опухолями, требующие сложных хирургических вмешательств, должны концентрироваться в крупных центрах, с другой стороны, это может привести к ожиданию госпитализации и задержке начала специфической терапии. Важной особенностью протоколов группы SIOPEL является идентичная инициальная терапия в виде одного введения цисплатина в дозе 80 мг/м² независимо от группы риска [4], что позволяет лечащим врачам в течение 7 дней завершить необходимое обследование, провести междисциплинарное обсуждение для корректной оценки распространенности процесса и, следовательно, выбора оптимальной терапии в зависимости от группы риска. Неoadьювантная терапия позволяет добиться сокращения размеров опухоли, нарушает ее кровоснабжение, снижает риск интраоперационного разрыва и позволяет проспективно планировать хирургический этап лечения в сроки, предписанные программой лечения.

Наш анализ выявил несколько важных аспектов диагностики и ведения пациентов с ГБ, на которых необходимо заострить внимание. В первую очередь это важность соблюдения принципов абластики при выполнении первичной биопсии опухоли. Биопсия новообразования печени должна выполняться только хирургом, который имеет опыт выполнения подобных операций, при этом методика проведения должна обеспечить адекватный гемостаз для предотвращения диссеминации опухолевых клеток [23].

В описанной нами когорте 1 пациент умер в раннем послеоперационном периоде после выполнения лапароскопической биопсии печени, осложнившейся массивным кровотечением и последующими тромбозомболическими осложнениями. В другом случае у ребенка после толстоигольной биопсии печени было отмечено развитие внутрибрюшного кровотечения. Следует отметить, что система PRETEXT не рассматривает кровотечение, развившееся после биопсии, как фактор, требующий интенсификации терапии. Тем не менее в представленном выше случае (таблица 3, пациент №2) в ходе планового хирургического вмешательства, несмотря на выполнение радикальной операции на печени, были выявлены опухолевые депозиты в большом сальнике, которые могли быть следствием состоявшегося кровотечения. Интенсификация терапии с добавлением карбоплатина и доксорубина позволила добиться длительной безрецидивной выживаемости, однако подчеркнула важность гемостаза в процессе первичной операции.

Недавний анализ пациентов ($n = 121$), включенных в протокол COG ANEP0731 и подвергнутых на первом этапе биопсии печени в связи с нерезектабельной опухолью, продемонстрировал, что заместительные гемотрансфузии для коррекции кровотечения после биопсии требовались в 26% случаев. При этом авторы показали, что заместительные гемотрансфузии требовались исключительно при выполнении открытой ($n = 27/76$, 36%) и лапароскопической ($n = 4/17$, 24%) биопсии по сравнению с чрезкожной толстоигольной биопсией ($n = 0/28$, 0%) [23].

Следует отметить, что ряду пациентов в нашей когорте (7,5%) диагноз был установлен на основании клиничко-рентгенологических данных и повышения уровня АФП, при этом во всех случаях диагноз ГБ был подтвержден при выполнении отсроченного хирургического вмешательства. Текущие клинические рекомендации позволяют в ряде случаев устанавливать клиничко-рентгенологический диагноз при условии невозможности выполнения хирургического вмешательства или при дополнительных рисках для больного в случае выполнения биопсии (например, при наличии коагулопатии) [8].

Как уже подчеркивалось выше, чрезвычайно важным является выполнение анатомической визуализации высокого качества, включающей рентгеновскую КТ с обязательным внутривенным болюсным введением контрастных препаратов и соблюдением всех фаз контрастирования и МРТ с предпочтительным использованием гепатотропных контрастных веществ с проведением фазового болюсного контрастирования и получением гепатоспецифической фазы контрастирования. Окончательно группа риска может быть установлена только при интегральной оценке результатов УЗИ, КТ и МРТ, которые носят взаимодополняющий характер и позволяют определить не только количество вовлеченных секторов печени, но и взаимосвязь опухоли с крупными сосудами (воротная вена и ее ветви, печеночные вены, нижняя полая вена). При этом данное обсуждение должно осуществляться с привлечением хирурга, который будет в будущем выполнять отсроченную операцию. Наш опыт показывает, что проспективное планирование хирургического вмешательства во всех случаях позволило выполнить резекцию опухоли. Трансплантация печени не потребовалась ни в одном случае.

Чрезвычайно важной для нашей страны является необходимость определения точных значений АФП, поскольку многие клиничко-диагностические лаборатории при фактическом очень высоком уровне данного показателя указывают значения выше какого-то порога без указания точных цифр. Подробный анализ динамики АФП на фоне проведения монотерапии цисплатином был проведен нами ранее [24].

Оценка ответа проводится после 2 и 4 курсов терапии цисплатином. В нашей практике мы выполняем оценку уровня АФП и УЗИ с описанием волюметрических показателей опухоли. Объективный ответ был констатирован у 51/54 пациента, при этом после 2 курсов терапии только в 1 случае была документирована прогрессия заболевания. У 1 пациента была констатирована стабилизация, что потребовало перевода на другую линию терапии с последующим выполнением радикального хирургического вмешательства. В дополнение к 2 указанным случаям у 1 пациента с объективным ответом после 2 курсов терапии отмечено прогрессирование в ранние сроки после отсроченного хирургического вмешательства.

Важно подчеркнуть, что ответ на терапию, согласно критериям группы SIOPEL, может включать не только уменьшение объема опухоли, но и снижение уровня АФП. При этом в случае отсутствия динамики со стороны размеров новообразования, но при условии стабильного снижения уровня АФП ситуация должна трактоваться как ответ на терапию и требовать продолжения введения цисплатина в монорежиме.

Частота резекций печени в нашем исследовании была сопоставима с международными данными. В 96% случаев была выполнена R0-резекция, лишь у 2 пациентов определялись положительные края резекции. Следует отметить, что анализ большой группы пациентов с ГБ не продемонстрировал ухудшения прогноза у пациентов с R1-резекцией в группе стандартного риска по сравнению с R0-резекцией [25]. В связи с этим данная клиническая ситуация не требует модификации терапии, что и было сделано в нашем случае.

Изменение схемы терапии потребовалось только в нескольких случаях, при этом доля пациентов, у которых клиническая ситуация требовала применения дополнительных препаратов, была сопоставима с описанными ранее в международной литературе (таблица 5) [5, 16]. Интересным представляется то, что у 1 пациента с врожденной ГБ лечение было завершено после 4 курсов неoadъювантной терапии и радикального хирургического вмешательства по причине токсичности, без ухудшения отдаленного прогноза.

Полученные нами данные согласуются с цитируемыми выше оригинальными исследованиями группы SIOPEL. Трехлетняя ОВ для всех пациентов группы стандартного риска составила 96,7%

(95% ДИ 92,1–100). При анализе больных, которым была начата терапия по протоколу SIOPEL-3 SR, показатели 3-летней ОВ, БСВ и ВБП составили 98,1% (95% ДИ 94,6–100), 85,1% (95% ДИ 75,5–94,6) и 90,5% (95% ДИ 82,5–98,4) соответственно, что сопоставимо с опубликованными международными данными (таблица 5) [5, 16]. Полученные результаты убедительно подтверждают эффективность монотерапии цисплатином у российских детей с ГБ группы стандартного риска. В настоящее время данная схема лечения включена в клинические рекомендации по лечению ГБ и может рассматриваться в качестве стандарта терапии [8].

Дальнейшая эволюция лечения ГБ группы стандартного риска должна быть направлена на снижение токсичности проводимой терапии и определение оптимальной длительности лечения и минимально достаточных суммарных доз цисплатина [26].

Как уже отмечалось выше, несмотря на высокую эффективность, основным неблагоприятным отдаленным побочным эффектом терапии цисплатином является ототоксичность. Частота ототоксичности у пациентов, получавших цисплатин, может достигать 63% [27]. В исследовании SIOPEL-6 в формате рандомизированного проспективного лечения оценивалась роль тиосульфата натрия в качестве отопротектора,

Таблица 5
Сравнительные результаты лечения пациентов с ГБ группы стандартного риска

Table 5
Comparative results of treatment of standard-risk HB patients

Характеристика Characteristic	SIOPEL-2 SR [16]	SIOPEL-3 SR [5]	Собственные данные Own data
Число пациентов, n Number of patients, n	67	126	54
Число пациентов, получавших другие химиопрепараты в первой линии терапии, n (%) The number of patients who received other chemotherapy drugs in the first line of therapy, n (%)	13 (19,4)	16 (12,6)	5 (9,3)
Ответ на терапию, n (%) Response to therapy, n (%)			
ЧО partial response	60 (89,5)	114 (90,5)	51 (94,4)
стабилизация stable disease	5 (7,5)	5 (4,0)	1 (1,8)
прогрессирование progression	2 (3,0)	6 (4,8)	2 (3,8)
нет данных no data		1 (0,8)	
Частота ответа, % Response rate, %	90	90,5	94,4
Частота резекций на момент окончания предоперационной терапии, % The frequency of resections at the end of preoperative therapy, %	97	95,2	98,1 ³
Трехлетняя ОВ Three-year OS	91 ± 7%	95% (95% ДИ 91–99) 95% (95% CI 91–99)	98,1% (95% ДИ 94,6–100) 98,1% (95% CI 94,6–100)
Трехлетняя БСВ Three-year EFS	73 ± 11% ¹	Нет данных No data	85,1% (95% ДИ 75,5–94,6) 85,1% (95% CI 75,5–94,6)
Трехлетняя ВБП Three-year PFS	89 ± 7%	83% (95% ДИ 77–90) ² 83% (95% CI 77–90) ²	90,5% (95% ДИ 82,5–98,4) 90,5% (95% CI 82,5–98,4)

Примечание. ¹ – в протоколе SIOPEL-2 SR в качестве события при анализе БСВ также учитывалась смена схемы ПХТ; ² – в оригинальной публикации описана как БСВ, однако включена в раздел ВБП, поскольку не учитывала смену линии терапии как событие; ³ – в 1 случае хирургическое вмешательство после 6 курсов не проведено, потребовалось продолжение ПХТ (таблица 3, пациент №3).

Notes: ¹ – in the SIOPEL-2 SR protocol, a change in the chemotherapy regimen was also considered as an event in the analysis of event-free survival; ² – described as EFS in the original publication, but included in the PFS section because it did not include a change in therapy as an event; ³ – in one case, surgery was not performed after 6 courses, and chemotherapy was continued (table 3, patient No. 3).

снижающего частоту развития тугоухости у детей. Пациенты получали стандартную терапию в виде 6 циклов цисплатина с или без тиосульфата натрия. Было показано, что применение тиосульфата натрия значительно снижает ототоксичность (grade 1 или выше у 18/55 (33%) пациентов в группе циплатина/тиосульфата натрия против 29/46 (63%) в группе цисплатина, $p = 0,002$) без отрицательного влияния на показатели БСВ и ОВ [27].

Важные данные о длительности адъювантной терапии у пациентов с первично резектабельными опухолями получены в исследовании ANEP0731 [28]. Пациенты со стадиями I–II по Evans получали 2 цикла адъювантной терапии по схеме цисплатин, 5-фторурацил и винкристин, при этом кумулятивная доза цисплатина составила лишь 200 мг/м². Несмотря на ограниченный объем системной терапии 4-летняя БСВ и ОВ были равны 92% (95% ДИ 79–97) и 88% (95% ДИ 72–95) соответственно.

В текущем проспективном исследовании РНИТТ (Paediatric Hepatic International Tumour Trial) пациенты с ГБ стратифицируются на 4 группы риска [29]. При этом важным отличием протокола РНИТТ от предшествующих исследований отдельных кооперированных групп является сочетание подходов группы SIOPEL и COG, включающее как возможность первичных резекций у ряда пациентов со стадиями PRETEXET I–II, так и проведение биопсии с последующей неoadъювантной терапией. Пациенты, стратифицированные в группу низкого риска, будут оценены на предмет резектабельности опухоли после 2 курсов монотерапии цисплатином. В случае, если резекция не представляется возможной, лечение будет продолжено в соответствии с протоколом SIOPEL-3 SR. В случае выполнения резекции после 2 курсов химиотерапии пациенты будут рандомизированы на 2 группы, получающие 2 или 4 цикла адъювантной терапии цисплатином. Таким образом, результаты

РНИТТ могут оказать дальнейшее влияние на общую длительность терапии пациентов с ГБ группы стандартного риска и, возможно, привести к минимализации ПХТ и отдаленных побочных эффектов при сохранении высоких показателей выживаемости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в нашем исследовании данные впервые продемонстрировали эффективность внедренной модели деэскалационной терапии, основанной на монотерапии циплатином, на большой группе российских пациентов с ГБ стандартного риска. Четкое следование текущим рекомендациям по первичной диагностике и стратификации на группы риска, а также проспективная регистрация данных пациентов в центрах, специализирующихся на гепатобилиарной хирургии, позволит поддерживать высокие показатели БСВ и ОВ, сопоставимые с международными.

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>
Akhaladze D.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>
Filin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4205-5627>
Kim E.F. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1806-9180>
Rabaev G.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5691-2522>
Feoktistova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2348-221X>
Merkulov N.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0404-6420>
Metelin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2399-6811>
Tereshchenko G.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7317-7104>
Shchukin V.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7945-2565>
Shamanskaya T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>
Varfolomeeva S.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>
Kachanov D.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

Литература

- Lim I.I.P., Bondoc A.J., Geller J.I., Tiao G.M. Hepatoblastoma – The Evolution of Biology, Surgery, and Transplantation. *Children (Basel)* 2018; 6 (1): 1. DOI: 10.3390/children6010001
- Birch J.M. Epidemiology of Pediatric Liver Tumors. In: Zimmermann A., Perilongo G., Malogolowkin M., von Schweinitz D. (eds.). *Pediatric Liver Tumors*. Springer; 2011. Pp. 15–23.
- 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
- 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
- Perilongo G., Maibach R., Shaford 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
- Рябов А.Б., Ким Э.Ф., Долгополов И.С., Керимов П.А., Поляков В.Г. Современные подходы в лекарственной терапии детей с гепатобластомой. *Врач* 2011; (12): 52–4.
- Kachanov D., Filin A., Moiseenko R., Usyckina A., Roschin V., Tereshchenko 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 Paediat-

- ric Oncology (SIOP) 2015. Cape Town, South Africa. 8–11 October, 2015. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62 (S4): 309–10.
8. Гепатобластома. Клинические рекомендации. ID 68. [Электронный ресурс] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/68_1. (Дата обращения 10.11.2022).
 9. Blohm M.E., Vesterling-Hörner D., Calaminus G., Göbel U. Alpha 1-feto-protein (AFP) reference values in infants up to 2 years of age. *Pediatr Hematol Oncol* 1998; 15 (2): 135–42. DOI: 10.3109/08880019809167228
 10. López-Terrada D., Alaggio R., de Dávila M.T., Czauderna P., Hiyama E., Katzenstein H., et al. 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
 11. Roebuck D.J., 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. *Pediatr Radiol* 2007; 37 (2): 123–32. DOI: 10.1007/s00247-006-0361-5
 12. Zsiros J., Brugieres L., Brock P., Roebuck D., Maibach R., Zimmermann A., et al.; International Childhood Liver Tumours Strategy Group (SIOPEL). Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4): a prospective, single-arm, feasibility study. *Lancet Oncol* 2013; 14 (9): 834–42. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70272-9
 13. 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
 14. Ликарь Ю.Н., Ахаладзе Д.Г., Румянцев А.Г. Гепатобилиарная сцинтиграфия в предоперационной оценке функции планируемого остатка печени (обзор литературы и собственные примеры). *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2020; 7 (1): 62–9. DOI: 10.21682/2311-1267-2020-7-1-62-69
 15. Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Филин А.В., Моисеенко Р.А., Терещенко Г.В., Феоктистова Е.В. и др. Диспансерное наблюдение пациен- тов с гепатобластомой. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2014; (4): 79–89.
 16. Perilongo G., Shafford E., Maibach R., Aronson D., Brugieres L., Brock P., et al.; International Society of Paediatric Oncology–SIOPEL 2. Risk-adapted treatment for childhood hepatoblastoma. final report of the second study of the International Society of Paediatric Oncology – SIOPEL 2. *Eur J Cancer* 2004; 40 (3): 411–21. DOI: 10.1016/j.ejca.2003.06.003
 17. Качанов Д.Ю., Алиев Т.З., Моисеенко Р.А., Рощин 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. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-58-65
 18. Моисеенко Р.А., Филин А.В., Ахаладзе Д.Г., Талыпов С.Р., Раков М.А., Феоктистова Е.В. и др. Рецидивы гепатобластомы у пациентов, получавших программную терапию по протоколам SIOPEL: клинические характеристики и результаты лечения. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020; 19 (4): 32–44. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-32-44
 19. Malogolowkin M.H., Katzenstein H.M., Krailo M., Meyers R.L. Treatment of hepatoblastoma: the North American cooperative group experience. *Front Biosci (Elite Ed)* 2012; 4 (5): 1717–23. DOI: 10.2741/492
 20. Pritchard J., Brown J., Shafford E., Perilongo G., Brock P., Dicks-Mireaux C., et al. Cisplatin, doxorubicin, and delayed surgery for childhood hepatoblastoma: a successful approach – results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 2000; 18 (22): 3819–28. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.22.3819
 21. Brown J., Perilongo G., Shafford E., Keeling J., Pritchard J., Brock P., et al. Pretreatment prognostic factors for children with hepatoblastoma – results from the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL 1. *Eur J Cancer* 2000; 36 (11): 1418–25. DOI: 10.1016/s0959-8049(00)00074-5
 22. Ortega J.A., Krailo M.D., Haas J.H. Effective treatment of unresectable metastatic hepatoblastoma with cisplatin and continuous infusion doxorubicin chemotherapy: A report from the Childrens Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1991; 9: 2167–76.
 23. Weldon C.B., Madenci A.L., Tiao G.M., Dunn S.P., Langham M.R., McGahren E.D., et al. Evaluation of the diagnostic biopsy approach for children with hepatoblastoma: A report from the children's oncology group AHEP 0731 liver tumor committee. *J Pediatr Surg* 2020; 55 (4): 655–9. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2019.05.004
 24. Моисеенко Р.А., Качанов Д.Ю., Слинин А.С., Филин А.В., Плясунова С.А., Феоктистова Е.В. и др. Кинетика альфа-фетопротеина у пациентов с гепатобластомой группы стандартного риска на фоне комбинированной противоопухолевой терапии. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2019; 98 (4): 97–104. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-97-104
 25. 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
 26. Czauderna P., Garnier H. Hepatoblastoma: current understanding, recent advances, and controversies. *F1000Res* 2018; 7: 53. DOI: 10.12688/f1000research.12239.1
 27. Brock P.R., Maibach R., Childs M., Rajput K., Roebuck D., Sullivan M.J., et al. Sodium Thiosulfate for Protection from Cisplatin-Induced Hearing Loss. *N Engl J Med* 201; 378 (25): 2376–85. DOI: 10.1056/NEJMoa1801109
 28. Katzenstein H.M., Langham M.R., Malogolowkin M.H., Krailo M.D., Towbin A.J., McCarville M.B., et al. Minimal adjuvant chemotherapy for children with hepatoblastoma resected at diagnosis (AHEP0731): a Children's Oncology Group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20 (5): 719–27. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30895-7
 29. Paediatric Hepatic International Tumour Trial. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03017326. [Internet] URL: <https://www.birmingham.ac.uk/Documents/college-mds/trials/crctu/phitt/Protocol/Current/PHITT-Protocol-version-3-0-17Oct2018.pdf>. (Access 04.07.2021).