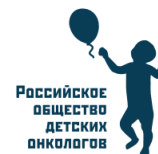




НИИ детской онкологии
и гематологии



Клинические рекомендации по лечению злокачественных опухолей печени у детей

Под редакцией академика РАН, главного детского онколога МЗ РФ

В. Г. Полякова

Авторский коллектив: А. П. Казанцев, П. А. Керимов

Нозологическая группа: злокачественные опухоли печени у детей

Нозологические единицы:

C22.0 Печеночноклеточный рак

Гепатоцеллюлярный рак

C22.1 Рак внутривнутрипеченочного желчного протока

Холангиокарцинома

C22.2 Гепатобластома

C22.4 Другие саркомы печени

C22.7 Другие уточненные раки печени

C22.9 Злокачественное новообразование печени неуточненное

Определение:

Гепатобластома, Гепатоцеллюлярный рак, Эмбриональная саркома печени?
и.т.д. – это первичные злокачественные опухоли печени.

Основная информация:

Первичные опухоли печени у детей являются относительно редкой патологией и составляют, по данным различных авторов, от 1 до 4 % всех новообразований, встречающихся в детском возрасте. Данная патология характеризуется медленным развитием патологического процесса и отсутствием специфичных для этого заболевания жалоб.

Наиболее частой злокачественной опухолью печени является гепатобластома. В мета-анализе А. Weinberg и М. Fiengold (1983 г.) были представлены 1 256 первичных опухолей печени: гепатобластома составляла 43 %;

гепатоцеллюлярный рак — 23 %; доброкачественные сосудистые опухоли — 13 %; мезенхимальные гамартомы — 6 %; саркомы — 6 %; аденомы — 2 %; нодулярная гиперплазия — 2 % и другие опухоли — 5 %. Редкими опухолями являются рабдоидные опухоли и герминогенные опухоли печени.

Гепатобластома более часто встречается у мальчиков. Половое соотношение в кооперативных исследованиях составляет от 1,5:1 до 2:1.

Гепатобластома имеет уникальное возрастное распределение. Отмечается 2 возрастных пика заболеваемости: первый происходит при рождении или в первый месяц жизни, а второй приходится на 16–18-й месяцы жизни.

Гепатобластома бывает и у взрослых, хотя чрезвычайно редко. Гепатобластома у детей старше 5 лет обычно более агрессивна, чем типичная гепатобластома, и имеет характеристики гепатоцеллюлярного рака.

Метастазирует гепатобластома наиболее часто в легкие и кости. Регионарные лимфоузлы печени поражаются чрезвычайно редко.

Заболеваемость опухолями печени увеличилась за последние несколько десятилетий, хотя редкость опухолей печени у детей и их небольшое число требуют осторожности в интерпретации. Недавнее исследование тенденций заболеваемости опухолями у детей с 1992 до 2004 г. продемонстрировало ежегодное увеличение заболеваемости гепатобластомой на 4,3 %. Причины увеличения заболеваемости гепатобластомой не известны, но одним из факторов считают увеличение выживаемости недоношенных детей, имеющих больший риск развития гепатобластомы.

Скрининг. Для проведения скрининга первичных злокачественных опухолей печени у детей используют исследование крови на содержание в сыворотке АФП и выполняют УЗИ брюшной полости.

Диагностика:

При сборе анамнеза необходимо детально выяснить акушерский анамнез матери, особенности беременности и развития ребенка от рождения до момента обследования. У многих детей за несколько месяцев до обращения к врачу возникает общий опухолевый симптомокомплекс. В ходе расспроса родителей и ребенка (если это возможно) необходимо установить наиболее ранние симптомы (например, обнаружение пальпируемого образования в брюшной полости), обратить внимание на длительность того или иного клинического проявления, его динамику, изменение внешнего вида и поведения ребенка.

Особое внимание следует уделить онкологическому семейному анамнезу, а также обратить внимание на возможность воздействия на родителей неблагоприятных факторов: профессиональных вредностей, облучения матери во время беременности и др. Необходимо помнить о нередком сочетании опухоли с пороками развития, которые своей манифестацией могут «скрывать» новообразование.

Физикальное обследование. Полный клинический осмотр с измерением ростовых показателей, размеров, консистенции и подвижности пальпируемых опухолевых узлов, оценкой органной недостаточности. У детей с большими опухолями печени можно обнаружить развитую сеть подкожных вен, развернутые края грудной клетки.

Лабораторные исследования. С помощью лабораторных методов исследования нередко удается обнаружить неспецифические изменения, которые возникают при злокачественных опухолях печени у детей.

Важным тестом в диагностике и дифференциальной диагностике злокачественных опухолей печени у детей является определение в сыворотке крови эмбрионального АФП. У детей с гепатобластомой, и нередко прочими злокачественными опухолями печени, наблюдается резкое повышение экскреции АФП.

Инструментальные исследования. Лучевые методы исследования являются одними из решающих в клинической диагностике. УЗИ — наиболее часто используемый метод в диагностике объемных образований в проекции живота у детей. КТ или МРТ применяются для установления характера новообразования и определения его стадии. Оба метода позволяют определить распространение опухоли в печени и наличие регионарных и отдаленных метастазов.

Дополнительными методами клинической диагностики заболевания являются аспирационная или лапароскопическая биопсия с цитологическим, иммунологическим и молекулярно-генетическим исследованием полученного материала. Во всех случаях диагностических исследований, особенно у маленьких детей, необходимо анестезиологическое пособие.

Дифференциальную диагностику проводят с нефробластомой, нейробластомой надпочечника, тератоидными опухолями, доброкачественными и объемными неопухолевыми поражениями печени.

Морфологическая характеристика:

Опухоль наиболее часто монофокальна в псевдокапсуле, которая не является абсолютной преградой для микроинвазии опухоли за ее пределы.

Гепатобластома разнообразна по своей морфологической структуре. Выделяют 6 морфологических форм опухоли. Эпителиальный тип включает следующие гистологические варианты: *фетальный, эмбриональный и фетальный, макротрабекулярный, мелкоклеточный недифференцированный*. Существует и смешанный тип ГБ с *тератоидными и без тератоидных признаков*.

Наиболее благоприятной формой в плане прогноза течения заболевания является фетальный вариант ГБ (см. «Группа очень низкого риска»).

Наличие мелкоклеточных недифференцированных (МНГ) компонентов является неблагоприятным в плане прогноза гистологическим вариантом. Таких пациентов описано в литературе мало. В большом исследовании Наас описаны эти элементы (МНГ) у 16 пациентов с I стадией. Число рецидивов оказалось больше, чем ожидалось для I стадии: у 10 из 16 детей. Рецидивы и смерти были даже у пациентов с маленькими фокусами недифференцированной мелкоклеточной опухоли, включая одного умершего пациента, имевшего только 1 фокус на 8 срезов опухоли.

В анализе CCG-881 выживаемость для I стадии была 70%, где не было фокусов МНГ (n=30) против 50% с фокусами МНГ (n=4). В схожем анализе INT-0098 рецидив заболевания был в 9% без фокусов МНГ при не фетальных вариантах ГБ I стадии (n=35) по сравнению с 38% рецидивов ГБ I стадии с фокусами МНГ (n=8). Недавнее сообщение суммировало 11 пациентов с III и IV стадиями ГБ с фокусами МНГ, показало, что пациенты плохо отвечали на ПХТ и имели низкую выживаемость. Безусловно, больные с МНГ вариантом требуют нового терапевтического подхода.

Стадирование

Наиболее распространены две системы стадирования опухолей печени: североамериканская постхирургическая и европейская дохирургическая — PRETEXT (Pretreatment Extent of Disease) (табл.1). Изначально эти системы были разработаны для гепатобластомы, затем стали применяться также и при гепатоцеллюлярном раке печени и саркомах печени.

Таблица 1. Североамериканская постхирургическая и европейская дохирургическая системы стадирования

Стадии	Постхирургическая	Дохирургическая (PRETEXT)
I	Нет метастазов, опухоль полностью удалена	Поражен только 1 сектор печени, прилежащие 3 сектора свободны от опухоли
II	Нет метастазов; большая часть удалена, оставлена резидуальная опухоль (позитивный край, разрыв опухоли, распространение опухоли во время операции)	Поражены 2 сектора печени, два соседних сектора свободны
III	Нет отдаленных метастазов; нерезектабельна или резецирована с оставлением макроскопической опухоли, или позитивные узлы	Поражены 3 соседних сектора печени или 2 несоседних, один сектор или 2 несоседних свободны от опухоли
IV	Отдаленные метастазы вне зависимости от поражения печени	Опухоль поражает все 4 сектора печени, нет свободных от опухоли секторов

Система PRETEXT была дополнена в 2005 г. в основном за счет уточнения экстрапеченочного распространения опухоли. Были добавлены новые критерии: вовлеченность хвостатой доли, разрыв опухоли, асцит, прямое врастание в желудок или диафрагму, фокальность опухоли, вовлечение лимфоузлов, отдаленные метастазы и поражение сосудов (табл.2). Включение дополнительных критериев позволяет стратифицировать пациентов по группам риска. Эта система в настоящее время применяется не только в протоколах SIOP (International Society of Pediatric Oncology), COG (Children's Oncology Group) и JLTG (Japanes Liver Tumor Group).

Для определения распространенности поражения печени после проведения неoadьювантной ХТ предложена классификация POSTTEXT. Критерии аналогичны системе PRETEXT.

Таблица 2. Дополнительные критерии PRETEXT (2005)

Категория	Критерии
С (хвостатая доля)	С1 — есть поражение; С0 — нет поражения
Е (внепеченочное интраабдоминальное)	Е0 — нет поражения; Е1 — врастание в органы или диафрагму; Е2 — перитонеальные узлы поражение; Добавляется «а», есть асцит (например: Е0а)
F (фокальность)	F0 — солитарная опухоль F1 — 2 и более опухоли
Н (разрыв или внутрибрюшное кровоотечение)	Н1 — внутрибрюшное кровоотечение (разрыв опухоли); Н0 — нет кровоотечения (нет разрыва)
М (отдаленные метастазы)	М0 — нет метастазов; М1 — любые метастазы (исключение Е и N); Добавляется «а» для определения локализации мишени
N (поражение лимфоузлов)	N0 — нет метастазов; N1 — только абдоминальные; N2 — внеабдоминальные (с или без абдоминальных)
Р (вовлечение воротной вены)	Р0 — нет вовлеченности; Р1 — только правая или левая ветви; Р2 — основной ствол; Добавляется «а», есть внутрисосудистое поражение (например, Р1а)
V (Нижняя полая вена и/или печеночные вены)	V0 — нет вовлеченности; V1 — вовлеченность одной печеночной вены и нет поражения; V2 — вовлеченность двух печеночных вен и нет поражения; V3 — вовлеченность трех печеночных вен и/или поражение; Добавляется «а», есть внутрисосудистое поражение (например, V3а)

Пример формулирования диагноза. Гепатобластома PRETEXT III (T₃ N₀ M₀, III ст.), состояние после неoadъювантной ПХТ. После проведенного хирургического этапа лечения сформулирован окончательный клинический диагноз с учетом морфологического заключения. Например: гепатобластома,

эпителиальный вариант PRETEXT III (T₃ N₀ M, III ст.), состояние после комбинированного лечения.

Лечение

Улучшение результатов лечения детей с гепатобластомой было достигнуто благодаря кооперативным исследованиям в Европе, Северной Америке и Японии, создавшим основы для интенсификации лечебных подходов. По данным современных статистик, выживаемость детей с гепатобластомой после радикального лечения составляет 75 – 95% [1,5,6,7,8,9,10].

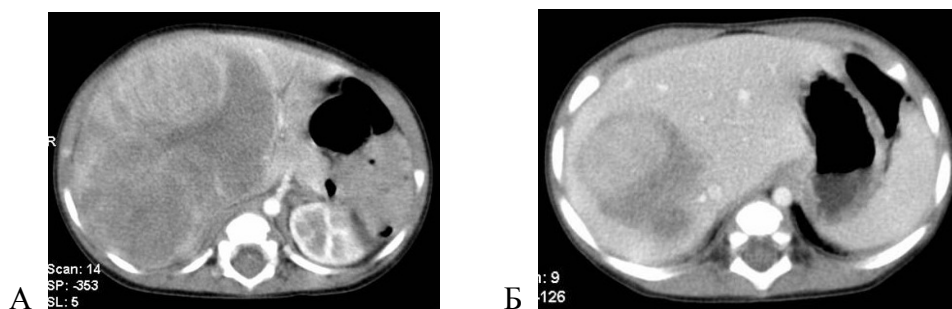
Эволюция методов лечения больных детей гепатобластомой прошла путь от хирургического вмешательства, как единственного метода, до комбинированного подхода: проведение полихимиотерапии до и после хирургического этапа лечения. Сегодня хирургический метод является важной составляющей мультимодальной терапии, а выполнение операции без предварительной ПХТ, возможно только при PRETEXT I/II [4].

Исторически радикальная резекция с удалением всех очагов вылечивала только 25% пациентов, так как только 50% пациентов имели резектабельные опухоли, с выживаемостью 50% [3]. Неудача была связана с наличием оккультных метастазов, не выявляемых лучевыми методами.

Современная полихимиотерапия весьма эффективна при гепатобластоме и позволяет в 70 – 85% случаев выполнить при первично нерезектабельных опухолях радикальное хирургическое вмешательство в объеме резекции печени. Кроме того, применяемая специальная лекарственная терапия, снижает биологическую активность опухоли, что подтверждается нормализацией уровня α -фетопротейна [1]. На рисунке 1 представлен выраженный положительный эффект лечения (сокращение объема опухоли на 70%) после двух курсов ПХТ по схеме DDP/DOXO/CARBO.

Лучевая терапия не применяется при гепатобластоме в связи с низкой толерантностью к лучевой нагрузке паренхимы печени [2].

Рисунок 1.



Пациент М., 3 года (НИИ ДОГ РОНЦ). РКТ брюшной полости с в/в контрастированием: опухолевый узел в правой доле печени. А. До лечения. Б. После неoadъювантной ПХТ

Литература

1. Керимов П.А. Первичные опухоли у детей. Диагностика и лечение. // дисс... канд. мед. наук. — М., 2004. — 114 с.
2. Cromheecke M., Piers B.A., Beekhuis H. et al. Tissue damage after single high-dose intraoperative irradiation of the canine liver: evaluation in time by means of radionuclide imaging and light microscopy. // Radiation Research. — 2000. — Vol. 154 (5). — P. 537 – 546.
3. Exelby P., Filler R., Grosfeld J. Liver tumors in children in the particular reference to the hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma: America Academy of Pediatrics Surgical Section Survey. // J. Pediatr. Surg. — 1975. — Vol. 10. — P. 329 – 337.
4. Lopez-Terrada D., Finegold M.J. Tumors of the liver. // In: Balisteri et al. editors. Liver disease in children. — New York, USA: Cambridge University Press, 2006. — P. 943 – 976.
5. Malogolowkin M.H., Katzenstein H.M., Krailo M. et al. Intensified platinum therapy is an ineffective strategy for improving outcome in pediatric patients with advanced hepatoblastoma. // J. Clin. Oncol. — 2006. — Vol. 24. — P. 2879 – 2884.
6. Perilongo G., Shafford E., Plaschkes J. SIOPEL trials using preoperative chemotherapy in hepatoblastoma. // Lancet Oncol. — 2000. — Vol. 94. — P. 94 – 100.

7. Pimpalwar A.P., Sharif K., Ramani P. et al. Strategy for hepatoblastoma management: transplant versus nontransplant surgery. // J. Pediatr. Surg. – 2002. – Vol. 37(2). – P. 240 – 245.
8. Schnater J.M., Aronson D.C., Plaschkes J. et al. Surgical view of the treatment of patients with hepatoblastoma: results from the first prospective trial of the International Society of Pediatric Oncology Liver Tumor Study Group (SIOPEL-1). // Cancer. – 2002. – Vol. 94 (4). – P. 1111 – 1120.
9. Tiao G.M., Bobey N., Allen S. et al. The current management of hepatoblastoma: a combination of chemotherapy, conventional resection and liver transplantation. // J. Pediatr. – 2005. – Vol. 146(2). – P. 204 – 211.
10. Towu E., Kiely E., Pierro A. et al. Outcome and Complications After resection of Hepatoblastoma. // J. of Ped. Surg. – Vol. 9. (2). – 2004. – P. 199 – 202.

12.1 Эффективность разных агентов лекарственной терапии

В ранних исследованиях была показана эффективность ряда химиотерапевтических препаратов (винкристин, цисплатин, доксорубицин) в монорежиме [5]. Очень мало информации об активности в монорежиме ифосфамида, этопазида, винкристина, 5ФУ, циклофосфамида, карбоплатина в лечении ГБ, большинство этих агентов используются в комбинации [1,2,4].

Ксенограф исследования были проведены, используя доксорубицин, цисплатин, карбоплатин, этопозид и ифосфамид [3]. Уменьшение размеров опухоли и снижение АФП было только при цисплатине и доксорубицине. Ифосфамид, карбоплатин, и этопазид были причиной незначительного уменьшения роста опухоли в сравнении с контролем. Эти исследования показали, что цисплатин и доксорубицин наиболее эффективны, ифосфамид обладает некоторой эффективностью, карбоплатин умеренной, а этопазид не эффективен.

Литература

1. Evans A.E., Land V.J., Newton W.A. et al. Combination chemotherapy (vincristine, adriamycin, cyclophosphamide, and 5-fluorouracil) in the

treatment of children with malignant hepatoma. // Cancer. – 1982. – Vol. 50. – P. 821 – 826.

2. Fuchs J., Bode U., von Schweinitz D. et al. Analysis of treatment efficiency of carboplatin and etoposide in combination with radical surgery in advanced and recurrent childhood hepatoblastoma: a report of the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB 89 and HB 94. // Klin. Padiatr. -1999. –Vol. 211. – P. 305 – 309.
3. Fuchs J., Wenderoth M., von Schweinitz D. et al. Comparative activity of cisplatin, ifosfamide, doxorubicin, carboplatin, and etoposide in heterotransplanted hepatoblastoma. // Cancer. - 1998. - Vol. 83. – P. 2400-24007.
4. Katzenstein H.M., London W.B., Douglass E.C. et al. Treatment of unresectable and metastatic hepatoblastoma: a pediatric oncology group phase II study. // J. Clin. Oncol. –Vol. 20. – P. 3438 – 3444.
5. Selawry O.S., Holland J.F., Wolman I.J. Effect of vincristine (NSC – 67574) on malignant solid tumors in children. // Cancer Chemother. Rep. – 1968. – Vol. 52. – P. 497 – 500.

Винкристин

В одном из этих исследований была достигнута полная регрессия у 4 месячного ребенка, другом - ответ был поддержан более 20 мес на одном винкристине [1].

Литература

6. Lascari A. Vincristin therapy in an infant with probable hepatoblastoma. // Pediatrics. – 1970. – Vol. 45. – P. 109 – 112.
- 7.

Винкристин+5-фторурацил

5ФУ и винкристин входят в стандартные схемы лечения в протоколах COG – C5V и C5VD. Существуют лишь косвенные доказательства, что эти 2 агента активны и могут быть синэргичны с платиной, так как результаты COG сравнимы с результатами выживаемости протоколов SIOPEL и German Cooperative Pediatric Liver Tumor Studies, в которых использовали PLADO и IPA (ифосфамид, цисплатин, доксорубицин) соответственно. Если бы винкристин и 5ФУ были бы неактивны, то необходимо было бы ожидать

превосходство PLADO and IPA. Однако результаты SIOPEL и NB или эквивалентны или ниже COG, не смотря на более интенсивную экспозицию в этих исследованиях. В исследовании P9645 в экспериментальной ветви результаты интенсификации платиносодержащих режимов (платина + карбоплатин) были хуже в сравнении с C5V, что доказывает, что винкристина и 5ФУ добавляет активности цисплатине. Токсичность, связанная с винкристином и 5ФУ умеренная и с минимальной отсроченной токсичностью, тогда как острая и отсроченная токсичности ассоциируются с доксорубицином, ифосфамидом и этопозидом.

Доксорубицин

Доксорубицин второй по активности после цисплатина агент в отношении ГБ. В раннем мультицентровом исследовании Acute Leukemia Group В показана эффективность доксорубицина при серии солидных опухолей, которые были рефрактерны к другой терапии. Из трех случаев ГБ в этой работе в 2ух был достигнут полный ответ. Режим полихимиотерапии был или 4ех дневным 15-20 мг/м²/день или 3ех дневным 30 мг/м²/день [7].

В современных программах доксорубицин применяется в комбинациях. Наиболее распространенные схемы: DDP/**DOXO**/CARBO, DDP/**DOXO** и C5VD.

Доксорубицин вводится продленно и болюсно. Введение доксорубицина в большинстве предыдущих исследований для увеличения цитотоксического эффекта было продленным [6,1,3]. Однако нет данных, говорящих, что продленная инфузия доксорубицина более эффективна, чем болюсное его введение. Пролонгированное введение доксорубицина требует госпитализации в результате большего количества мукозитов и миелосупрессии. **Нет доказательств, что продленная инфузия доксорубицина уменьшает кардиотоксичность** [2,5,8]. Кардиотоксичность в INT-0098 была относительно небольшой - у 3 из 81 пациентов (4%), кто получал 320 mg/m² (n = 24) или 640 mg/m² (n = 57) доксорубицина [4]. В более старом исследовании CCG-823F, > 400 mg/m² доксорубицина было дано 30 пациентам без кардиотоксичности [3]. Нет данных, что dexrazoxane (DXRZ) улучшает выживаемость при педиатрических злокачественных опухолях. Поэтому этот препарат исследуется при превышении дозы доксорубицина более 240 mg/m².

В нашем протоколе доксорубин вводится в течение 3 часов 2 последовательные дня в дозе 30 мг/м². Суммарная доза на 6 курсов – 160 – 240 мг/м². Учитывая характер введения и суммарную дозу, не приходится ожидать значительной кардиотоксичности.

Литература

1. Brown J, Perilongo G, Shafford E, 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. - Vol. 36. – P.1418 – 1425.
2. Lipshultz S.E., Giantris A.L., Lipsitz S.R. et al. Doxorubicin administration by continuous infusion is not cardioprotective: the Dana-Farber 91-01 Acute Lymphoblastic Leukemia protocol. // J. Clin. Oncol. - 2002. – Vol. 20. – P. 1677-1682.
3. Ortega J.A., Douglass E.C., Feusner J.H. et al. Randomized comparison of cisplatin/vincristine/fluorouracil and cisplatin/continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma: A report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol.18. – P. 2665 – 2675.
4. Ortega J.A., Krailo M.D., Haas J.E. et al. Effective treatment of unresectable or metastatic hepatoblastoma with cisplatin and continuous infusion doxorubicin chemotherapy: a report from the Childrens Cancer Study Group. // J. Clin. Oncol. – 199. – Vol. 19. – P.2167-2176.
5. Simpson C., Herr H., Courville K.A. Concurrent therapies that protect against doxorubicin-induced cardiomyopathy. // Clin. J. Onco.l Nurs. – 2004. – Vol. 8. – P. 497 – 501.
6. von Schweinitz D., Byrd D.J., Hecker H. et al. Efficiency and toxicity of ifosfamide, cisplatin and doxorubicin in the treatment of childhood hepatoblastoma. Study

- Committee of the Cooperative Paediatric Liver Tumour Study HB89 of the German Society for Paediatric Oncology and Haematology. // Eur. J. Cancer. – 1997. – Vol. 33. – P. 1243 – 1249.
7. Wang J., Holland J., Sinks L. Phase II study of adriamycin (NCC – 123127) in childhood solid tumors. // Cancer. Chemother. Rep. – 1975. – Vol. 6. – P. 267 – 270.
8. Wexler L.H. Ameliorating anthracycline cardiotoxicity in children with cancer: clinical trials with dexrazoxane. // Semin. Oncol. 1998. – Vol. 25. – P. 86 – 92.

Цисплатин

Цисплатин основной препарат терапии пациентов с ГБ [2,3] С его использованием началась новая эра лечения детей с ГБ. Douglas из St. Jude Children's Research Hospital доложили об ответе на cis-DDP (diamminedichloroplatinum) в дозе 90мг/м² у 9 из 11 пациентов [3]. У пятирех пациентов, рефрактерных к винкристину и доксорубину, DDP использовался в монорежиме. И только у одного из этих пяти не было значительного эффекта. У оставшихся шестерых DDP использовался вначале как один агент с последующим добавлением комбинации цисплатина, винкристина и доксорубина. Последующее исследование в MD Andersen Cancer Center при нерезектабельной ГБ использовали однократно высокие дозы цисплатина 150 мг/м² и обнаружили явный ответ в отношении размера опухоли, а также метастазов заболевания [2].

Компоненты платины проявили себя как наиболее эффективные в лечении детей с ГБ, хотя ассоциировались со значительной токсичностью. Согласно Европейскому исследованию, включавшего 120 детей, с средним возрастом 2,6 лет с опухолевой патологией, из которых 11 были с ГБ, ототоксичность была зарегистрирована у 37% детей, пролеченной препаратами платины. Потеря слуха особенно была явна у детей моложе 3,6 лет, а ухудшение потери слуха было при длительном наблюдении [1]. Так семьи с ГБ

должны быть предупреждены о таком осложнении, а дети мониторироваться на предмет проявления ототоксичности.

Сегодня цисплатин является основным препаратом в многокомпонентных схемах лечения: DDP/DOXO/CARBO, DDP/DOXO(SIOPEL);C5V, C5VD (COG) и IPA (HB99).

В SIOPEL – 3 (1998 – 2006) исследовали цисплатин в монорежиме при стандартном риске (PRETEXT I,II,III и АФП 100 > нг/мл) и DDP/DOXO. Цисплатин вводился в продленной инфузии (24 часа) а дозе 80 мг/м² с интервалом в 14 дней (суммарно 6 курсов). В группе монотерапии, как и ожидалось, была меньше гематологическая токсичность, а нефро- и ототоксичность в этих двух группах были схожи. Исследователи получили схожую резектабельность и выживаемость в группах. 3-летняя общая выживаемость была для групп с монотерапией и комбинированного лечения 95% и 93% соответственно, а бессобытийная – 83% и 85% соответственно (медиана наблюдения 46 месяцев). Это исследование показало, что цисплатин может быть эффективен, как программа DDP/DOXO. В результате исследователи сделали заключение, что при стандартном риске доксорубицин может быть безопасно исключен из программы лечения [4].

Исследователи понимают, что для определения эффективности такого подхода необходимо более длительное наблюдение за пациентами.

В этой связи, в нашем протоколе мы не пошли на монотерапию для стандартного риска (как в SIOPEL-3), предпочитая сокращение курсов ПХТ в зависимости от группы риска.

Литература

1. Bertolini P., Lassalle M., Mercier G. et al. Platinum compound-related ototoxicity in children. // J. Pediatr. Hematol. Oncol. – 2004. – Vol. 26. – P. 649 – 655.
2. Black C.T., Cangir A., Choroszy M. et al. Marked response to preoperative high-dose cis-platinum in children with unresectable hepatoblastoma. // J. Pediatr. Surg. - 1991. – Vol. 26. – P. 1070 – 1073.

3. Douglass E.C., Green A.A., Wrenn E. et al. Effective cisplatin (DDP) based chemotherapy in the treatment of hepatoblastoma. // Med. Pediatr. Oncol. – 1985. – Vol. 13. – P. 187 - 90.
4. Perilongo G., Maibach R., Shafford et al. Cisplatin versus Cisplatin plus Doxorubicin for Standard-Risk Hepatoblastoma. // N. Engl. J. Med. – Vol. 361. – P.1662-70.

Цисплатин + доксорубицин

Использование в комбинации цисплатина и доксорубицина показало эффективность. Первое сообщение о комбинированном использовании этих препаратов касается 15 месячной девочки с нерезектабельной ГБ смешанной гистологии [2]. J.J. Quinn et al. (1985) доложили о 4 пациентах пролеченных данной комбинацией [3].

Успешное комбинирование цисплатина и доксорубицина отражено и в сообщении R. Filler et al. (1991) 15 детей (13 с нерезектабельными опухолями) были пролечены цисплатином 20 мг/м^2 в течение 5 дней и доксорубицином 25 мг/м^2 - 3 дней [1]. Другое сообщение этих исследователей касалось проведения терапии этими же препаратами в тех же дозах в длительных инфузиях с попыткой увеличить цитотоксический эффект со снижением токсичности [4]. Значительный эффект, позволивший выполнить операцию, был у всех 6 пациентов. Пятеро имели длительную выживаемость, один ребенок умер в результате послеоперационных осложнений.

Children's Cancer Study Group представили программу введения цисплатина в дозе $100 \text{ мг/м}^2/\text{день}$ совместно с продолженной инфузией доксорубицина и доложили эффективность при первично нерезектабельной ГБ [6].

Для оценки эффективности и безопасности этой комбинации Северамериканские кооперативные группы провели на большой группе пациентов рандомизированное исследование, сравнивавшего доксорубицин+цисплатин с комбинацией цисплатин+ 5фторурацил+винуристин (C5V). По их данным эффективность этих программ оказалась схожа, в то время как токсичность схемы C5V ниже, особенно у младенцев [5].

Литература

1. Filler R., Ehrlich P.F., Greenberg M., Babyn P. Preoperative chemotherapy in hepatoblastoma. – 1991. – Vol. 110. – P. 591 – 597.
2. Forouhar F., Quinn J., Cooke R., Foster J. The effect of chemotherapy on hepatoblastoma. // Arch. Pathol. Lab. Med. – 1984. – Vol. 108. – P. 311 – 314.
3. Quinn J.J., Attman A.J., Robinson H.T. et al. Adriamycin and cisplatin for hepatoblastoma. // Cancer. – 1985. – Vol. 56. – P. 1926 – 1929.
4. Langevin A., Pierro A., Liu P. et al. Adriamycin and cisplatin administered by continuous infusion preoperatively in hepatoblastoma unresectable at presentation. // Med. Pediatr. Oncol. – 1990. – Vol. 18. – P. 181 – 184.
5. Ortega J.A., Douglass E.C., Feusner J.H. et al. Randomized comparison of cisplatin/vincristine/fluorouracil and cisplatin/continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma: A report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol.18. – P. 2665 – 2675.
6. Ortega J.A., Krailo M.D., Haas J.E. et al. Effective treatment of unresectable or metastatic hepatoblastoma with cisplatin and continuous infusion doxorubicin chemotherapy: a report from the Childrens Cancer Study Group. // J. Clin. Oncol. – 1991. – Vol. 19. – P.2167-2176.

Цисплатин+карбоплатин

Использование чередование аналогов платины цисплатина и карбоплатина без других агентов было изучено в рандомизированном исследовании Pediatric Oncology Group (POG 9645). Результаты оказались

удручающими: 37% безсобытийная выживаемость в группе платиносодержащей схемы в сравнении с 57% у пациентов, получавших C5V. При увеличении доз препаратов платины получили только большую токсичность и необходимость увеличения гидратации пациента. Поэтому в США стандартом остается C5V: или 4 курса ПХТ после операции при начальных стадиях, или 2-4 курса ПХТ до операции с последующими послеоперационными курсами при PRETEXT III/IV.

Программа DDP/DOXO/CARBO

Данная схема является базовой в нашем протоколе.

Положительные стороны. В нее входят наиболее эффективные в плане ГБ химиотерапевтические агенты (цисплатин и доксорубицин). Изучена эффективность, как описано выше, сочетания цисплатина с доксорубицином и цисплатина с карбоплатином. Сама программа изучалась в серии международных протоколов. Такое сочетание агентов в основном используют у нерезектабельных пациентов и высоким риском гепатобластомы. Таким образом, предполагая высокую эффективность схемы. Для пациентов более низкого риска данную программу лечения не реализуют в связи с высокой токсичностью лечения. В нашем протоколе кумулятивные дозы цисплатина (на 6 курсов) ниже, чем в текущем SIOPEL 4 (а значит меньше токсичность), кроме того количество курсов в нашем исследовании определено группой риска заболевания, поэтому у целого ряда пациентов число курсов может быть 2 или 4, а значит также предполагаем меньшую токсичность. В нашем исследовании дозы/м² химиотерапевтических агентов аналогичны таковым в исследованиях SIOPEL – 3. Существует отличие в методике ведения. В SIOPEL-3 цисплатин вводится продлено (24 часа) в дозе 80 mg/m² на 1, 29, 57, 85 до операции и 15 день в адъювантной программе. Карбоплатин вводится в дозе 500 mg/m² в течение 1 час в 15, 43, 71 дни и в адъювантной программе на 1 и 29 дни. В случае почечной дисфункции доза карбоплатина рассчитывается согласно формуле Calvert's. Доксорубицин вводится в дозе 60 mg/m² в течение 48 часов после окончания инфузии карбоплатина на 15, 43, 71 до операции и после операции в адъювантной программе на 1 и 29 дни. При необходимости число дооперационных курсов в этом исследовании может быть увеличено до 5 для

DOXO/CARB и 5 для DDP. Во всех протоколах стремятся достичь единой кумулятивной дозы препарата для каждого пациента.

Кумулятивные дозы (mg/m²) химиотерапевтических агентов для пациентов с промежуточным и высоким рисками гепатобластомы (табл. 3)

Таблица 3

Исследования	CDDP	DOXO	CARBO
SIOPEL-2	320	360	3000
SIOPEL-3	400	300	2500
SIOPEL-4	570	300-350	2-3 курса
РОНЦ	480	360	3000

Иринотекан

Иринотекан – ингибитор топоизомеразы 1 со значительной противоопухолевой активностью у опухолевых ксенотрансплантатов [33-35]. Иринотекан с и без доксорубина в настоящее время исследуется при рецидивах в исследовании SIOPEL. Накопление пациентов происходит медленно, результаты ожидаются.

Есть единичные данные в литературе [1,2] (порядка 10 пациентах) с рецидивом или прогрессированием ГБ, которые лечились иринотеканом по разным программам. Из них у 6 получили частичный эффект длительностью 3 – 12 месяцев. 2 пациента с метастазами в легкие имели полное исчезновение метастазов и нормализацию АФП (6 и 11 месяцев). Два других пациента не ответили на терапию. Терапия была оптимальна в плане миелосупрессии и диареи (наиболее типичные побочные эффекты). Пациенты с частичным эффектом были сильно предлечены, что говорит об эффективности иринотекана и оправдывает его использование в группе пациентов, кто имеет 70% шанс прогрессирования заболевания на стандартную терапию.

Наш протокол, как и протокол АНЕР0731, оценит ответ, связанный с 2 циклами винкристина и иринотекана (VI), администрированных как “up-front”

window therapy для пациентов высокого риска. Режим VI уже был пилотным в фазах 1 и 2 исследований COG (P9971, D9802).

Пациенты, у которых заболевание будет прогрессировать на VI, переводятся сразу на 6 курсов DDP/DOXO/CARBO. Ответившие на лечение пациенты получают альтернирующие курсы с VI и DDP/DOXO/CARBO. Общее количество курсов 4 с VI и 6 циклов с DDP/DOXO/CARBO. Предварительно планируется набрать 30 пациентов.

Литература

1. Katzenstein H.M., Rigsby C., Shaw P.H. et al. Novel therapeutic approaches in the treatment of children with hepatoblastoma. // J. Pediatr. Hematol. Oncol. - 2002. – Vol. 24. – P. 751-755,
2. Palmer R.D., Williams D.M. Dramatic response of multiply relapsed hepatoblastoma to irinotecan (CPT-11). // Med. Pediatr .Oncol. - 2003. – Vol. 41. – P. 78 – 80.

1. Обоснование деления на группы риска и алгоритмы лечебной тактики

Очень низкий риск

Эта группа включает пациентов ГБ фетального варианта PRETEXT I и уровнем АФП > 100 ng/mL.

Ранние обзоры на больших сериях показали, что пациенты с фетальной формой ГБ имели более благоприятные результаты, чем те, у кого преобладал эмбриональный компонент и/или макротрабекулярные характеристики [1,4].

Современная тенденция направлена на уменьшение интенсивности ПХТ после полной резекции ГБ с фетальной гистологией. Первая попытка уменьшить ПХТ у этой подгруппы ГБ была предпринята в Intergroup Study (POG 8881). Пациенты с первой стадией ГБ фетального варианта получали послеоперационную терапию только доксорубицином 4 курса, тогда как другие пациенты лечились мультиагентной терапией.

В настоящее время существует стремление лечить эту когорту пациентов только хирургически. Рациональность такого подхода строилась на основе данных о пациентах, которые долго жили после операции без лечения [3].

Рациональность такого подхода подтверждают данные текущего протокола Р9645 и живущих по настоящее время, 18 пациентов [2]. Пострезекционный интервал 3,7 лет. Потенциальный отказ от адъювантной терапии подчеркивается необходимостью **тщательным** гистологическим анализом всей опухоли.

Таким образом, нет необходимости проведение бесполезной и вредной ПХТ приблизительно у 4% с I стадией ГБ.

В нашем протоколе подход к таким пациентам аналогичен взглядам исследователей COG ANEP0731.

Литература

1. Lack E., Naeve C., Vawter G. Hepatoblastoma: a clinical and pathological study of 54 cases. // Am. J. Surg. Pathol. – 1982. – Vol. 6. – P. 693 – 705.
2. Malogolowkin M.H., Katzenstein H., Krailo M.D. et al. Intensified platinum therapy is an ineffective strategy for improving outcome in pediatric patients with advanced hepatoblastoma. // J. Clin. Oncol. – 2006. - Vol. 24. – P. 2879 – 2884.
3. Stringer M.D., Hennayake S., Howard E.R. et al. Improved outcome for children with hepatoblastoma. // Br. J. Surg. - 1995. – Vol. 82. – P. 386 – 391.
4. Weinberg A., Finegold M. Primary hepatic tumors of childhood. // Hum. Pathol. – 1983. – Vol. 14. – P. 512 – 537.

Алгоритм лечебной тактики группы очень низкого риска

1. АФП > 100 ng/mL
2. Все пациенты PRETEXT I оперируются на первом этапе в объеме атипичной резекции печени эндохирургически или открыто.
3. Морфологическое исследования и подтверждение фетального варианта
4. Мониторинг

Низкий риск

Включает пациентов с резектабельными опухолями PRETEXT I и II без неблагоприятных факторов прогноза (без МНГ).

Приблизительно 20-30% ГБ могут быть отнесены к группе низкого риска. В протоколах POG8696/8697, INT-0098 и P9645 эти пациенты получали 4 курса адъювантной ПХТ C5V. 5-летняя безсобытийная выживаемость была 84% и общая выживаемость 96% [1]. Авторы считали, что оправдано не использовать антрациклина и ифосфамида, учитывая их токсичность. Для первой стадии этой группы 5-летняя безсобытийная выживаемость была 91% и общая выживаемость 98% [1]. Кумулятивная токсичность 3-4 степени связанная с 4 циклами ПХТ в P9645 включала: анемию (45%), нейтропению (75%), тромбоцитопению (11%), анорексию (10%), рвоту (14%), фкбрильную нейтропению (16%) и стоматит 2%. Значимая потеря слуха была у 10% детей. Эта терапия оказывала значительное влияние на краткосрочное и долгосрочное качество жизни детей.

Цисплатин является базовым препаратом, а дополнительные агенты отличаются в разных исследованиях. Поэтому сложно сравнивать исследования, кроме того затрудняет это и разные системы стадирования.

В SIOPEL-2 сфокусировались на использовании цисплатина в монотерапии для стандартного риска (6 циклов цисплатина 80мг/м^2 в кумулятивной дозе 489 мг/м^2) [2]. Это больше чем кумулятивная доза 4 курсов цисплатины по 100 мг/м^2 , использованных после резецированных 1 и 2 стадий в P9645. В German Cancer Group резецированные пациенты получали 2-3 курса доксорубина (60мг/м^2), ифосфомида (3500 мг/м^2) с цисплатином ($20\text{мг/м}^2 \times 5$) имели большую токсичность, чем резецированные при 1 и 2 стадиях в исследованиях COG [3,4].

Платина основной компонент токсичности в режиме у пациентов с низким риском, поэтому основная стратегия на уменьшение доз платины. Дальнейшее уменьшение до 2 курсов цисплатины в низком риске в протоколе ANEP0731 должно уменьшить токсичность и стоимость лечения.

В предлагаемом нами протоколе пациенты с нефетальным вариантом гепатобластомы PRETEXT I после первичной резекции получают также 2 курса ПХТ по программе DDP/DOXO/CARBO. Пациенты же с нефетальным вариантом гепатобластомы PRETEXT II получают 2 курса неoadъювантной терапии DDP/DOXO/CARBO, а после резекции еще 2 курса ПХТ по программе DDP/DOXO/CARBO. Мы считаем оправданным проведение 2 курсов

неоадьювантной терапии при PRETEXT II во имя обеспечения радикальности резекции.

Выживаемость в исследованиях COG и SIOPEL-1 (Таблица) сравнимы с SIOPEL-2 стандартным риском, имея 3-х летнюю безрецидивную выживаемость $89\pm 7\%$ в сравнении с $88\pm 6\%$ низкого риска леченного C5V в INT—0098 и $86\pm 6\%$ COG C5V без amifostine P9645 [2]. Однако результаты SIOPEL2 должны быть интерпритированы осторожно по нескольким причинам:

1. Это исследование трактовало любое сокращение опухоли или снижение АФП как ответ, что намного менее строго, чем 50% сокращение по критериям COG
2. Из 77 пациентов, кто классифицировался как стандартный риск, 23 (30%) не лечились согласно протоколу, получали более интенсивную терапию доксорубицином и карбоплатином, поэтому результаты сложно интерпретировать

Лечение и выживаемость при резектабельной неметастатической гепатобластомы (табл.4)

Таблица 4

Исследования	Схема терапии	Число пациентов	Стадия	EFS %	S %
P9645 [26]	C5V	55	I/II	84*	96*
INT-00986 [6]	C5V	26	I/II	88*	100*
	CDDP/DOXO	24	I/II	96*	96*
		6	I/II/III		

SIOPEL-2[3]	CDDP	36 25	(PRETEXT)	73 [#]	91 [#]
SIOPEL-1[14]	CDDP/DOXO	6 52 45	I/II/III (PRETEXT)	100 ^{&} 83 ^{&} 56 ^{&}	100 ^{&} 91 ^{&} 68 ^{&}
HB-94[7]	CDDP/DOXO /IFOS	27 3	I II	89 100	96 100
HB-89[27]	CDDP/DOXO /IFOS	21 6	I II	100 50	Нет данных

Примечание: * = 4-летняя EFS (безсобытийная) и S (выживаемость); & = 5-летняя EFS и S; # = 3-летняя EFS и S

Когда нарушения протокола были учтены в SIOPEL-2, то 3-х летняя EFS оказалась значительно ниже, чем в COG для стандартного риска и составила только 73±11% [2].

Существуют противоречивые данные об увеличении летальности и осложнений после операции, обусловленные предоперационной ПХТ. Исследователи SIOPEL - 2 доложили о 4 смертных исходах после операции в группе неoadъювантной ПХТ [dingamer3] и это было больше в исследовании COG (INT-0098), в котором смерть связанная с операцией была только в 1 случае из 182 пациентов [1]. В HB-89 хирургические осложнения были в 15% после первичных резекций и 21%, если была неoadъювантная ПХТ [4]. На наш взгляд подобные сравнения не корректны, потому что первично оперируются в большинстве случаев пациенты с PRETEXT I /II, которым зачастую выполняют экономные резекции. Кроме того надо учитывать и то, что при выполнении резекционного этапа должна быть полная уверенность в ее радикальности. В

этой связи при PRETEXT II мы планируем проведение 2 курсов неoadьювантной ПХТ.

Литература

1. Ortega J.A., Douglass E.C., Feusner J.H. et al: Randomized comparison of cisplatin/vincristine/fluorouracil and cisplatin/continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma: A report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. // J. Clin. Oncol. – 2000 - Vol. 18. – P. 2665 – 2675.
2. Perilongo G., Brown J., Shafford E. et al. Hepatoblastoma presenting with lung metastases: treatment results of the first cooperative, prospective study of the International Society of Paediatric Oncology on childhood liver tumors. // Cancer. – 2000. – Vol. 89. – P. 1845 – 1853.
3. Fuchs J., Rydzynski J., Hecker H. et al. The influence of preoperative chemotherapy and surgical technique in the treatment of hepatoblastoma--a report from the German Cooperative Liver. Tumour Studies HB 89 and HB 94. // Eur. J. Pediatr. Surg. – 2002. – Vol. 12. – P. 255 – 261.
4. von Schweinitz D, Byrd DJ, Hecker H, et al: Efficiency and toxicity of ifosfamide, cisplatin and doxorubicin in the treatment of childhood hepatoblastoma. Study Committee of the Cooperative Paediatric Liver Tumour Study HB89 of the German Society for Paediatric Oncology and Haematology. // Eur. J. Cancer. - 1997. – Vol. 33. – P. 1243 – 1249.

Алгоритм лечебной тактики группы низкого риска

А.

1. АФП > 100 ng/mL
2. Все пациенты PRETEXT I оперируются на первом этапе в объеме атипичной резекции эндохирургически или открыто
3. Морфологическое исследование и подтверждение не фетального, не недифференцированного мелкоклеточного варианта
4. Проведение 2 курса DDP/DOXO/CARBO

Б.

1. АФП > 100 ng/mL
2. Всем пациенты PRETEXT II проводится 2 курса DDP/DOXO/CARBO
3. Операция – эндохирургическая атипичная резекция или открыто: атипичная резекция или анатомическая резекция S II+III
4. Морфологическое исследования и подтверждение не фетального, не недифференцированного мелкоклеточного варианта
5. Проведение 2 курсов адъювантной ПХТ: DDP/DOXO/CARBO
6. Мониторинг

Промежуточный риск

В эту группу включены:

1. Большая нерезектабельная или сомнительно резектабельная опухоль (PRETEXT III)
2. Резектабельное заболевание (PRETEXT I/II) с мелкоклеточным недифференцированным компонентом, но не имеющее метастазов и АФП < 100 ng/mL.

У пациентов этой группы риска исследовалась целая политра лекарственных схем. Pediatric Intergroup Study (INT-0098) рандомизировало пациентов, получавших цисплатин (90 mg/m^2), 5ФУ (600 mg/m^2), and винкристин ($1,5 \text{ mg/m}^2$) (C5V) и цисплатин + доксорубицин (80 mg/m^2) (DDP/DOXO). Резектабельные пациенты получили 4 курса ПХТ, в то время как первично нерезектабельные получали 6 – 8 курсов с кумулятивными дозами цисплатина 720 mg/m^2 и доксорубицина 640 mg/m^2 [1]. У трех пациентов с DDP/DOXO развилась сердечная недостаточность, двое умерли. В сериях не было значимой ренальной недостаточности и не зафиксирована ототоксичность. Пятилетняя бессобытийная выживаемость была 64% для 83 пациентов с III стадией и 25% для 40 детей с IV стадией. Выживаемость для локализованной ГБ была приблизительно 70%, тогда как для метастатической болезни - 35%. Хотя не было отличия между двумя подходами, они отличались дальнейшими событиями. Опухолевая прогрессия среди «событий» была у 86% с C5V, но

только у 50% с DDP/DOXO. COG одобрил C5V как стандартную терапию. В то время как доксорубин ассоциировался с большей токсичностью и смертностью, эти результаты показали некоторый лучший ответ в группе детей, получивших доксорубин.

В German Cooperative Pediatric Liver Group была другая лечебная стратегия, включающая ифосфамид и этопазид наряду с цисплатином и карбоплатином. В HB-89 пациенты лечились ифосфамидом (3500 mg/m^2), доксорубином (60 mg/m^2) и цисплатином ($20 \text{ mg/m}^2 \times 5$) на каждый цикл. 21 пациент I стадии получили 3 цикла и имели 100% выживаемость, в то время как 6 пациентов II стадии получили 4 цикла и имели только 50% безрецидивную выживаемость, при третьей стадии пациенты получали ифосфамид, этопазид, цисплатин и карбоплатин с безрецидивной выживаемостью 71% у 38 пациентов и только 9% для 7 с IV стадией [3]. В отдельном сообщении HB-89 доложено о 37 пациентах с нерезектабельными или метастатическими опухолями. Однако число курсов не было стандартизировано: 21 пациент получил 2 курса, 5 – 3 курса, 7 – 4 курса, 3 – 5 курсов, и 1 – 6 курсов [4]. Таким образом, эффективность IPA, включающую резектабельность и выживаемость не оценена, потому что не было корректного проведения протокола. В HB-94, 69 пациентов, пролеченных по схеме CDDP/DOXO/IFOS с добавлением карбоплатина и этопазида, имели в 46% не удовлетворительный ответ. Опять было очень сложно различить число циклов, полученных пациентами, но EFS была 89% для 27 пациентов с I стадией, 100% для 3 II стадии, 68% для 25 III стадией и 21% для 14 IV стадии. Эти результаты не отличаются и не лучше, чем в COG [2]. В таблице показано, что нет преимущества в режимах в международных исследованиях. Общая выживаемость в P9645 была выше, чем в SIOPEL-2. И может отражать возможность повысить выживаемость с добавлением доксорубина.

Лечение и выживаемость при нерезектабельной и метастатической гепатобластоме (табл.5)

Таблица 5

--	--	--	--	--	--

Исследования	Схема терапии	Число пациентов	Стадия	EFS %	S %
P9645 [26]	C5V	38	III	63*	88*
		10	IV	50 [#]	67 [#]
INT-0098 [6]	C5V CDDP/DOXO	45	III	60*	68*
		21	IV	14*	33*
		38	III	68*	71*
		13	IV	37*	72*
SIOPEL-2[3]	CDDP/DOXO /CARBO	21	IV	48 [#]	61 [#]
		25	mts (PRETEXT)	combine d	44 [#]
SIOPEL-1[14]	CDDP/DOXO /IFOS	39	IV	46 ^{&}	57 ^{&}
		31	mts (PRETEXT)	28 ^{&}	57 ^{&}
HB-94[7]	CDDP/DOXO /IFOS/VP /CARBO	25	III	68	76
		14	IV	21	36
HB-89[27]	CDDP/DOXO /IFOS	38	III	71	Нет данных
		7	IV	9	

Примечание: * = 4-летняя EFS (безсобытийная) и S (выживаемость); & = 5-летняя EFS и S; # = 3-летняя EFS и S

Литература

5. Ortega J.A., Douglass E.C., Feusner J.H. et al: Randomized comparison of cisplatin/vincristine/fluorouracil and cisplatin/continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma: A report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. // J. Clin. Oncol. – 2000 - Vol. 18. – P. 2665 – 2675.
6. Fuchs J., Rydzynski J., Hecker H. et al. The influence of preoperative chemotherapy and surgical technique in the treatment of hepatoblastoma--a report from the German Cooperative Liver. Tumour Studies HB 89 and HB 94. // Eur. J. Pediatr. Surg. – 2002. – Vol. 12. – P. 255 – 261.
7. von Schweinitz D., Byrd D.J., Hecker H., et al. Efficiency and toxicity of ifosfamide, cisplatin and doxorubicin in the treatment of childhood hepatoblastoma. Study Committee of the Cooperative Paediatric Liver Tumour Study HB89 of the German Society for Paediatric Oncology and Haematology. // Eur. J. Cancer. - 1997. – Vol. 33. – P. 1243 – 1449.
8. von Schweinitz D., Hecker H., Harms D. et al. Complete resection before development of drug resistance is essential for survival from advanced hepatoblastoma--a report from the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB-89. // J. Pediatr. Surg. - 1995. – Vol. 30. – P. 845 – 852.

Алгоритм лечебной тактики группы промежуточного риска

А.

1. АФП > 100 ng/mL
2. Все пациенты PRETEXT I оперируются на первом этапе в объеме атипичной резекции эндохирургически или открыто
3. Морфологическое исследование и подтверждение недифференцированного мелкоклеточного варианта
4. Проведение 6 курсов DDP/DOXO/CARBO

Б.

1. АФП > 100 ng/mL
2. Всем пациенты PRETEXT II проводится 2 курса DDP/DOXO/CARBO
3. Операция – эндохирургическая атипичная резекция или открыто: атипичная резекция или анатомическая резекция S II+III
4. Морфологическое исследования недифференцированного мелкоклеточного варианта
5. Проведение 4 курсов адъювантной ПХТ: DDP/DOXO/CARBO
6. Мониторинг

В.

1. АФП > 100 ng/mL
2. Всем пациенты PRETEXT III проводится 2 курса DDP/DOXO/CARBO
3. Оценка эффекта в плане резектабельности

В.1. Если опухоль резектабельна

1. резекция
2. 4 курсов адъювантной ПХТ: DDP/DOXO/CARBO

В.2. Если опухоль ответила на лечение (уменьшение размера >50%, есть снижение АФП), но нерезектабельна

1. 2 курса DDP/DOXO/CARBO
2. резекции или трансплантации печени
3. 2 курсов адъювантной ПХТ: DDP/DOXO/CARBO
4. Мониторинг

В.3. Если опухоль не ответила на лечение (уменьшения размера <50% и есть снижение АФП)

1. 2 курса DDP/DOXO/CARBO
2. Оценка эффекта: резекция или трансплантация
3. 2 курса DDP/DOXO/CARBO
4. Мониторинг

В.4. Если опухоль не ответила на лечение (нет уменьшения размера и нет снижения АФП)

1. трансплантации печени
3. аллогенная трансплантация костного мозга или иммунотерапия
4. Мониторинг

Высокий риск

В эту группу включены:

1. Все пациенты с метастазами ГБ
2. Все пациенты с уровнем АФП < 100 ng/mL вне зависимости от PRETEXT
3. Все пациенты с PRETEXT IV

На основе серии кооперативных исследований показатели безсобытийной выживаемости для нерезектабельных пациентов составляют 40 - 70%, а для метастатических 20 - 40%, то есть остается субоптимальными. У пациентов с нерезектабельным и метастатическим заболеванием нет режимов ПХТ, которые бы демонстрировали бы явное преимущество. До сих пор не известна оптимальная доза цисплатины для нерезектабельных и метастатических ГБ.

Мы назначаем в протоколе цисплатин в дозе 40 мг/м² 15,16 дни, на 6 курсов суммарно - **250 – 480 мг/м²**, альтернируя с карбоплатиной 100 мг/м² 1 – 5 дни, на 6 курсов суммарно 2000 – 3000 мг/м² и доксорубицин 30 мг/м² 1,2 дни, суммарно **160 – 360 мг/м²**. Дозы цисплатина ниже, чем в АНЕР0731 SIOPEL-4. Если в SIOPEL – 2 суммарная доза цисплатина в программе DDP/DOXO/CARBO - **320 mg/m²**, то в SIOPEL – 4 (текущее исследование) программа для высокого риска включает уже суммарную дозу цисплатина **570 mg/m²**, доксорубицин 300 - 350 mg/m² и 2-3 курса карбоплатина. В исследованиях АНЕР0731 и НВ-GPON кумулятивные дозы цисплатины 600 mg/m² и 400 mg/m² соответственно (Табл.).

Кумулятивные дозы (mg/m²) химиотерапевтических агентов для пациентов с промежуточным и высоким рисками гепатобластомы (табл.6)

Таблица 6

Исследования	CDDP	DOXO	IFOS	CARBO	VCR	FU
АНЕР0731	600	360	0	0	33-39	3600
P9645	600	0	0	0	0	0

SIOPEL-2	320	360	0	3000	0	0
SIOPEL-3	400	300	0	2500	0	0
SIOPEL-4	570	300-350	0	2-3 курса	0	0
НВ-ГРОН	400	240	12000	0	0	0
НИИ ДОГ	480	360	0	3000	0	0

Как мы видим, в терапии детей с ГБ новых химиотерапевтических агентов почти нет. Такие исследования находятся в 1 и 2 фазах и количество пациентов минимально.

Пациенты с метастазами ГБ составляют 25% всех больных. Результаты лечение в течение последних 30 лет остаются плохими, не смотря на интенсивную терапию с наилучшими агентами: цисплатин и доксорубицин (PLADO), - в исследованиях SIOPEL и COG или с C5V в POG и INT-0098 [2]. Все эти исследования показывают непремлемые результаты < 40% безсобытийной выживаемости [2,3,4]. Хотя пациенты часто хорошо отвечают вначале на терапию, зачастую эти ранние ответы не определяют прогноз лечения. Например, Н.М. Katzenstein et al. (2002) исследовали инициальный частичный ответ на карбоплатин, который составил 55% при распространенных стадиях (IV стадия), но 5-летняя безсобытийная выживаемость была только 27% [1].

Таким образом, для этой группы пациентов необходимы новые лекарственные агенты. В нашем протоколе мы вводим новый препарат **Иринотекан** (см. «эффективность разных агентов»)

Литература

1. Katzenstein H.M., London W.B., Douglass E.C. et al. Treatment of unresectable and metastatic hepatoblastoma: a pediatric oncology group phase II study. // J. Clin. Oncol. – 2002. - Vol. 20. – P. 3438 – 3444.

2. Ortega J.A., Douglass E.C., Feusner J.H. et al: Randomized comparison of cisplatin/vincristine/fluorouracil and cisplatin/continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma: A report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. // J. Clin. Oncol. – 2000 - Vol. 18. – P. 2665 – 2675.
3. Perilongo G., Brown J., Shafford E. et al. Hepatoblastoma presenting with lung metastases: treatment results of the first cooperative, prospective study of the International Society of Paediatric Oncology on childhood liver tumors. // Cancer. – 2000. – Vol. 89. – P. 1845 – 1853.
4. Fuchs J., Rydzynski J., Hecker H. et al. The influence of preoperative chemotherapy and surgical technique in the treatment of hepatoblastoma--a report from the German Cooperative Liver. Tumour Studies HB 89 and HB 94. // Eur. J. Pediatr. Surg. – 2002. – Vol. 12. – P. 255 – 261.

13.1 Метастазы гепатобластомы в легкие

ГБ наиболее часто метастазирует в легкие. Терапевтический подход и прогноз остается неясным. Частота поражения легких при ГБ составляет порядка 20% [3]. При солитарном поражении легкого (легких) и наличием повышения АФП выполняется хирургический этап лечения с объём клиновидной резекции легочной ткани, с последующим динамическим контролем АФП. При снижении АФП до нормальных цифр, проводится динамическое наблюдение, при дальнейшем росте АФП, больному назначается ПХТ. Всегда на первом этапе при множественном поражении легких проводится ПХТ и, только затем резидуальные очаги могут оперироваться. С.Т. Black et al. (1991) представили 4 пациентов с длительной выживаемостью, имевших метастазы в легкие, и полным локальным контролем на фоне ПХТ. Кроме того, исследователи провели корреляцию метастазэктомии с уровнем альфа-фетопротеина. В результате чего отстаивали раннюю метастазэктомию особенно у пациентов с ростом АФП на проводимую ПХТ. J.H. Feusner et al. (1993) из Children's Cancer Group показали, что из 6 пациентов с рецидивами в легких трое имели полную ремиссию и жили более 5 лет. Их подход был полихимиотерапия и агрессивная хирургическая резекция. Кроме Североамериканских результатов, заслуживают внимание две работы из International Society of Pediatric Oncology on Childhood Liver Tumors по

гепатобластоме и легочным метастазами. Исследование G. Perilongo et al. (2000) представило результаты SIOPEL-1: 20% пациентов с ГБ имели метастазы в легкие из них достигли 5-летней безрецидивной выживаемости только 28%. Поддержание ремиссии у 26% пациентов из когорты с метастазами в легкие было достигнуто только благодаря химиотерапии. J.M. Schnater et al. (2002) проанализировали хирургический подход в SIOPEL-1 и документировали, что 41% с метастазами в легкие имели длительную выживаемость. Из 22 пациентов, кто был оперирован и получал полихимиотерапию, 4 были живы на время анализа (минимум 2,5 года после лечения). Их данные говорят, что хирургия и химиотерапия метастазов в лёгких возможна для локального контроля заболевания. Исследование поддержало возможность метастазэктомии при гепатобластоме в выборочных резидуальных состояниях. В то же время результаты не были обнадеживающими в хирургической группе SIOPEL - 2, где из 8/25 оперированных пациентов только 3 имели длительную выживаемость [4]. Разница в клинической ремиссии, которая достигается операцией или химиотерапией не была исследована.

Пациенты, имевшие до этапа полихимиотерапии метастазы в легкие, которые регрессировали в результате лечения или остаточные после неoadъювантной ПХТ единичные метастазы гепатобластомы в легкие были удалены считаются перспективными не только для выполнения резекции печени, но и для ее **трансплантации**. В исследовании SIOPEL-1 пятерым детям, с имевшимися легочными метастазами, которые регрессировали после предоперационной ПХТ, была выполнена трансплантация печени. Четверо детей живы без проявления заболевания, срок наблюдения с момента трансплантации составил 52 – 99 месяцев [6]. Проблема заключается в выборе эффективной программы ПХТ в отношении метастазов гепатобластомы в легкие.

Литература

1. Black C.T., Luck S.R., Musemeche C.A., Andrassy R.J. Aggressive exicion of pulmonary metastases is warranted in the management of childhood hepatic tumors. // J.Pediatr. Surg. – 1991. – Vol. 26. – P. 1082 – 1085; discussion 1085 – 1086.

2. Feusner J.H., Krailo M.D., Haas J.E. et al. Treatment of pulmonary metastases of initial stage I hepatoblastoma in childhood. Report from the Children's Cancer Group. // Cancer. – 1993. – Vol. 71. – P. 859 – 864.
3. Perilongo G., Brown J., Shafford E. et al. Hepatoblastoma presenting with lung metastases: treatment results of the first cooperative, prospective study of the International Society of Paediatric Oncology on childhood liver tumors. // Cancer. – 2000. – Vol. 89. – P. 1845 – 1853.
4. Perilongo G., Shafford E., Maibach R. et al. 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. – Vol. 40. – P. 411 – 421.
5. Schnater J.M., Aronson D.C., Plaschkes J. et al. Surgical view of the treatment of patients with hepatoblastoma: results from the first prospective trial of the International Society of Pediatric Oncology Liver Tumor Study Group (SIOPEL-1). // Cancer. – 2002. – Vol. 94 (4). – P. 1111 – 1120.
6. Stringer M.D., Hennayake S., Howard E.R. et al. Improved outcome for children with hepatoblastoma. // Br. J. Surg. - 1995. – Vol. 82. – P. 386 – 391.

Алгоритм лечебной тактики группы высокого риска

А.

1. АФП < 100 ng/mL, PRETEXT I
2. Атипичная резекция эндохирургически или открыто
3. Морфологическое исследование – любой вариант
4. Проведение 6 курсов DDP/DOXO/CARBO

Б.

1. PRETEXT II/III с АФП < 100 нг/мл,
PRETEXT IV с/без АФП < 100 нг/мл,
Любой PRETEXT (M)

2 Биопсия

3. Проведение 2 курсов DDP/DOXO/CARBO
4. **Если есть эффект**
5. Операция (резекция или трансплантация)
6. 4 курса адъюванта CDDP/DOXO/CARBO

7. Суммарно 6 курсов ПХТ 6 CDDP/DOXO/CARBO
8. Мониторинг

В.

1. PRETEXT II/III с АФП < 100 нг/мл,
PRETEXT IV с/без АФП < 100 нг/мл,
Любой PRETEXT (М)
2. Биопсия
3. Проведение 2 курсов DDP/DOXO/CARBO
4. **Если нет эффекта**
5. 2 курса адъюванта CDDP/DOXO/CARBO
6. Оценка эффекта
7. Операция (резекция или трансплантация)
 1. 2 курса адъюванта CDDP/DOXO/CARBO
 2. Суммарно 6 курсов ПХТ (CDDP/DOXO/CARBO)
 3. Мониторинг

***Примечание:** Резекция печени или трансплантация может быть произведена после любого курса предоперационной ПХТ, когда это становится возможным. Желательно произвести операцию в сроки соответственно представленным в алгоритме.*

Алгоритм терапии при первичных метастазах ГБ в легкие

1. Пациенты с метастазами в легкие получают 2 курса по высокому риску.
2. Если метастазы отсутствуют после 2 – 4 курсов, то такому пациенту выполняют резекцию или трансплантацию
3. Если после 2 - 4 курса печень может быть резецирована, что выполняется ее резекция, а метастазы затем резецируются или продолжается ПХТ
4. Если после 4 курсов продолжают определяться единичные резидуальные метастазы в легких, а необходима трансплантация печени, то производится радикальная резекция метастазов легких. Затем выполняется трансплантация печени.

8. План лечения

Как только установлен диагноз гепатобластома необходимо стадировать по критериям PRETEXT и определить уровень АФП.

Режимы химиотерапии для диагностированной локализованной стадии заболевания

Расчет препаратов производят на площадь поверхности тела. Для детей с массой тела ≤ 10 кг или возраст < 12 месяцев производится расчет препарата на массу тела (кг). Перерасчет на кг массы тела производится по формуле:

Доза препарата делится на 25, полученное число умножается на массу тела. При тяжелой переносимости доза каждого препарата редуцируется на 1/3.

Хирургическое вмешательство производится через 7 дней после последнего введения химиотерапевтического агента

Послеоперационная химиотерапия должна начаться на 21 день от последней дозы предоперационной химиотерапии, т.е. желательно через 14 дней после операции.

15.1 Предоперационная химиотерапия

Неoadъювантная полихимиотерапия

Проводится по программе DDP/DOXO/CARBO. Максимальное количество курсов 4.

Вне зависимости от группы риска и связи с операционным вмешательством программа ПХТ в протоколе стандартная.

Доксорубицин в дозе 30 мг/м^2 вводится капельно в течение 3 часов 1 и 2 дни (1 мг/кг при массе тела $< 10 \text{ кг}$).

Карбоплатин в дозе 100 мг/м^2 вводится капельно в течение 2 часов 1 - 5 дни. (4 мг/кг при массе тела $< 10 \text{ кг}$).

Цисплатин в дозе 40 мг/м^2 вводится капельно в течение 2 часов 15 и 16 дни. ($1,6 \text{ мг/кг}$ при массе тела $< 10 \text{ кг}$).

Продолжительность двух курсов полихимиотерапии составляет 46 дней.

CARBO 100мг/м ²	↓ ↓ ↓ ↓ ↓
DOX 30 мг/м ²	↓ ↓
CISP 40 мг/м ²	—
Дни введения	♦ 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16

♦ЭХОкардиография * - перед началом полихимиотерапии, передхирургическим этапом лечения, и в конце лечения (* если ЕСНО с патологией - дополнительно)

Информация по препаратам, способах и режимах введения.

Не вводится Карбоплатин, Доксорубин, Цисплатин если абсолютное число нейтрофилов $<1.0 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$.

Препараты и дозы.

КАРБОПЛАТИН

Флаконы по 50 мг/5 мл, 150 мг/15 мл и 450 мг/45 мл в растворах

Препарат разводится в 200-400 (в зависимости от возраста ребенка) мл 5% раствора глюкозы или физиологическим раствором натрия хлорида 0,9% и вводится внутривенной капельной инфузией за 2 часа в дозе 100 мг/м² с 1 по 5 дни при массе тела ребенка ≥ 10 кг и возрасте ≥ 12 месяцев.

Учитывая нефротоксичность препарата, расчет его осуществляется с учетом показателя клиренса по эндогенному креатинину.

Кумулятивная общая доза 3000 мг/м².

ДОКСОРУБИЦИН

Флаконы по 10, 20, 50, 100 и 150 мг лиофилизированного порошка

Флаконы по 10 мг/5 мл, 20 мг/10 мл, 50 мг/ 25 мл, 200 мг/100 мл

Препарат разводится в 200-400 (в зависимости от возраста ребенка) мл физиологического раствора натрия хлорида 0,9% и вводится внутривенной капельной инфузией за 3 часа в дозе 30 мг/м^2 в течение 1 и 2 дня при массе тела ребенка $\geq 10 \text{ кг}$ и возрасте ≥ 12 месяцев

Кумулятивная доза не более 300 мг/м^2

ЦИСПЛАТИН

Раствор для инфузий 1 мл цисплатин 1 мг во флаконах темного стекла по 10, 25 или 50 мл. Примечание: иглы и системы для вливания, содержащие алюминиевые детали, не должны использоваться для введения данного препарата. Алюминий вступает в реакцию с цисплатином, вызывая образование осадка и снижение силы действия препарата.

Препарат разводится в 200-400 (в зависимости от возраста ребенка) мл физиологического раствора натрия хлорида 0,9% и вводится внутривенной капельной инфузией за 2 часа в дозе 40 мг/м^2 в течение 15 и 16 дня при массе тела ребенка $\geq 10 \text{ кг}$ и возрасте ≥ 12 месяцев

Кумулятивная доза не более 480 мг/м^2

Введение препаратов

Препараты разводятся непосредственно перед применением. Необходима адекватная гидратация. Это особенно относится к детям до года и для профилактики веноокклюзионной болезни. Как и в случае других, потенциально токсичных соединений, необходимо соблюдать осторожность при обращении с растворами химиопрепаратов. Могут возникнуть кожные реакции из-за попадания на кожу раствора химиопрепарата. Рекомендуется использование перчаток. Если раствор химиопрепарата попадает на кожу или слизистую оболочку, немедленно смыть его тщательно с водой и мылом. Соблюдать необходимые меры предосторожности, установленные для цитотоксических средств.

Методика проведения полихимиотерапии

(расчет доз препаратов и инфузионной терапии рассчитан на $S=0,5 \text{ м}^2$
поверхности тела)

Лечение проводится на фоне общей гидратации в объеме 3 л/м^2 . Ведение химиопрепаратов производится на фоне водной нагрузки 3 л/м^2 . У пациентов, вес которых не превышал 10 кг и возраст больного меньше года, дозы препаратов пересчитываются на килограмм веса. Пересчет доз препаратов производился по формуле: $\text{ДОЗА} \div 25 \times \text{кг}$ (известная доза делится на 25, полученное число умножается на вес больного ребенка). При пересчете на массу тела при весе ребенка $< 10 \text{ кг}$ водная нагрузка составляет 100 мл/кг .

1 и 2 й дни введения химиопрепаратов

NaCl 0,9% - 200,0

KCl 10% - 5,0

(№1 инфузия за 2 часа)

#

NaCl 0,9% - 200,0

Carboplatin - 50mg

(№2 инфузия за 2 часа)

#

NaCl 0,9% - 200,0

KCl 10% - 5,0

(№3 инфузия за 2 часа)

#

NaCl 0,9% - 200,0

Doxorubicin - 15mg

(№4 инфузия за 3 часа)

#

NaCl 0,9% - 200,0

KCl 10% - 5,0

(№5 инфузия за 2 часа)

3, 4, 5 й дни введения

NaCl 0,9% - 200,0

KCl 10% - 5,0

(№1 инфузия за 2 часа)

#

NaCl 0,9% - 200,0

Carboplatin - 50mg

(№2 инфузия за 2 часа)

#

NaCl 0,9% - 200,0

KCl 10% - 5,0

(№3 инфузия за 2 часа)

#

NaCl 0,9% - 200,0

Панангин - 5,0

(№4 инфузия за 2 часа)

ИНФУЗИОННАЯ И ДЕЗИНТОКСИКАЦИОННАЯ ТЕРАПИИ

(проводятся на протяжении 2 дней или продолжается по показаниям)

NaCl 0,9% - 200,0

KCl 10% - 5,0

(№1 инфузия за 2 часа)

#

5% р-р Глюкозы - 200,0

Панангин – 5,0

(№2 инфузия за 2 часа)

#

Рингер – 200,0

15, 16 й дни введения химиопрепаратов

NaCl 0,9% - 200,0

KCl 10% - 5,0

(№1 инфузия за 2 часа)

#

NaCl 0,9% - 200,0

Cisplatin - 20mg

(№2 инфузия за 2 часа)

#

NaCl 0,9% - 200,0

KCl 10% - 5,0

(№3 инфузия за 2 часа)

#

NaCl 0,9% - 200,0

Панангин - 5,0

(№4 инфузия за 2 часа)

ИНФУЗИОННАЯ И ДЕЗИНТОКСИКАЦИОННАЯ ТЕРАПИИ

(проводятся на протяжении 2 дней или продолжается по показаниям)

NaCl 0,9% - 200,0

KCl 10% - 5,0

(№1 инфузия за 2 часа)

#

5% р-р Глюкозы - 200,0

Панангин – 5,0

(№2 инфузия за 2 часа)

#

Рингер – 200,0

Количество курсов неоадьювантной терапии в зависимости от PRETEXT:

1. 2 курса для PRETEXT II низкого риска и промежуточного рисков
2. 2 – 4 курса для PRETEXT III промежуточного риска.

В группе высокого риска (кроме PRETEXT I) проводится 2 курса IV (иринотекан+винкристин). В зависимости от эффекта:

1. Если есть эффект, то 2 курса DDP/DOXO/CARBO с 2 IV «window therapy» по 1 между курсами
2. Если нет эффекта, то 2-4 курса DDP/DOXO/CARBO

Резекции печени или трансплантация выполняются в течение 4 недель после 2-4 курсов ПХТ.

15.2 Адьювантная полихимиотерапия

Проводится по программе: DDP/DOXO/CARBO

Адьювантная ПХТ должны начаться в течение 42 дней после операции. За этот период должны быть скорректированы все послеоперационные осложнения.

Однако более желательно начать терапию в течение 28 суток. Начало каждого цикла возможно, когда абсолютное число нейтрофилов $\geq 750/\mu\text{L}$ and тромбоцитов $\geq 75,000/\mu\text{L}$. Если резецируется более 75% печени, то с точки зрения печеночной регенерацией необходимо начинать ПХТ минимум через 2 недели.

В зависимости от количества предоперационных курсов и группы риска число послеоперационных курсов DDP/DOXO/CARBO колеблется от 2 до 6.

Низкий риск

2 курса DDP/DOXO/CARBO

Промежуточный риск

2-4 курса DDP/DOXO/CARBO

Высокий риск

2-6 курсов DDP/DOXO/CARBO

15.3 Терапия после трансплантации печени

Несмотря на все преимущества трансплантации печени при гепатобластоме, основной причиной смерти остается рецидив заболевания [4]. По данным UNOS (United Network for Organ Sharing) 54% смертей после трансплантации наступает в результате рецидива заболевания [2]. В этой связи исследуются как прогностические характеристики самой опухоли, так и влияние режимов иммуносупрессии и адъювантной ПХТ на возникновение рецидива заболевания [3]. Перспективным считается изучение проведения последовательного трансплантации печени и аллогенной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток на фоне немиелоаблативного режима кондиционирования от родственного гаплоидентичного донора (мать, отец) с целью получения в посттрансплантационном периоде эффекта трансплантат-против-опухоли.

С прогрессом в адъювантной ПХТ связывают надежду на улучшение результатов лечения. В настоящее время нет стандартной послетрансплантационной ПХТ, а ее эффективность не известна. В большей степени, возможно, она показана пациентам, которые были оперированы в связи с местным рецидивом заболевания или с имеющимися до начала лечения отдаленными метастазами.

Проведение ПХТ после трансплантации печени может быть затруднено в связи с осложнениями после трансплантации печени или самой полихимиотерапии. В сообщении W. Al-Oabandi et al. (1999) из 8 прооперированных пациентов только 4 провели адъювантную ПХТ, а двух детей ее завершили в связи с развитием почечной недостаточности.

Сегодня нет критериев прогнозирования эффективности адъювантной ПХТ после трансплантации печени при гепатобластоме. Дальнейшее изучение биологии гепатобластомы и закономерностей опухолевой прогрессии поможет в будущем более эффективно управлять терапией данного заболевания у детей.

Литература

1. Al-Oabandi W., Jenkinson H. C., Buckels J. A. et al. Orthotopic liver transplantation for unresectable hepatoblastoma: A single center's experience. // J. of Pediatr. Surgery. – 1999. – Vol. 34. – P. 1261 – 1264.
2. Austina M.T., Leysa C.M., Feurera I.D. et al. Liver transplantation for childhood hepatic malignancy: a review of the United Network for Organ Sharing (UNOS) database. // J. Pediatr. Surg. – 2006. – Vol. 41. – P. 182 – 186.
3. Otte J.B., Aronson D.C., Brown J. et al. Liver transplantation for hepatoblastoma. Results from the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) Study SIOPEL-1 and review of the world experience. // Pediatr. Blood Cancer. – 2004. – Vol. 42. – P. 74 – 83.
4. Pimpalwar A.P., Sharif K., Ramani P. et al. Strategy for hepatoblastoma management: transplant versus nontransplant surgery. // J. Pediatr. Surg. – 2002. – Vol. 37(2). – P. 240 – 245.

Алгоритм адъювантной терапии после трансплантации печени

А. Первичная трансплантация (опухоль чувствительна к неоадъювантной ПХТ)

1. 2 курса адъюванта CDDP/DOXO/CARBO

Б. Первичная трансплантация (опухоль не чувствительна к неоадъювантной ПХТ)

1. Аллогенная трансплантация +/- иммунотерапия

В. Любая первичная трансплантация вне зависимости от чувствительности на индукционную терапию (нет нормализации через 30 суток уровня АФП)

1. Аллогенная трансплантация +/- иммунотерапия

Г. Трансплантация по поводу рецидива заболевания или нерадикальной резекции (есть нормализация уровня АФП)

1. 2 курса Иринотекан+Винкристин

Д. Трансплантация по поводу рецидива заболевания или нерадикальной резекции (нет нормализации уровня АФП через 30 суток)

1. Аллогенная трансплантация+/- иммунотерапия

15.4 Токсичность

Гематологическая токсичность

Анализ крови (тромбоциты, лейкоциты, гемоглобин) должен быть выполнен до начала химиотерапии всем пациентам. Карбоплатин и доксорубицин могут вводиться при условии если нейтрофилов $> 1000/\text{mm}^3$ и тромбоцитов $> 100.000/\text{mm}^3$. Предпочтительней задержать начало ПХТ, нежели редуцировать дозы. Если задержка ПХТ происходит более одной недели, то необходимо уменьшить дозы препаратов на 25% в следующем курсе и использовать гранулоцитстимулирующего фактора. Если в результате терапии развивается тяжелая нейтропения ($< 500/\text{mm}^3$) в ассоциации с лихорадкой и сепсисом или тяжелой инфекцией и/или тяжелой тромбоцитопенией ($< 10.000/\text{mm}^3$ более 5 дней) с кровотечением, необходимо на следующий курс уменьшить дозу ПХТ на 25%. Если последующий курс не осложняется, то дозу препарата увеличивают до прежнего уровня. *Анемия*: анемия не является основанием для изменения терапии. Трансфузия крови необходима при показателях гемоглобина 70г/л.

Ототоксичность

Градуированную систему потерю слуха предложил P. R. Brock et al. Используется в SIOPEL 3. Тщательный мониторинг осуществляет эксперт аудиолог в течение курса CDDP. При наличии 3 и 4 степеней ототоксичности цисплатин должен быть отменен.

Ранжированная шкала потери слуха в результате цисплатина

<i>Билатеральная потеря слуха</i>	<i>Ранг</i>	<i>Обозначение</i>
< 40 dB at all frequencies	0	None
> 40 dB at 8,000 Hz only	1	Mild
> 40 dB at 4,000 Hz and above	2	Moderate
> 40 dB at 2,000 Hz and above	3	Marked
> 40 dB at 1,000 Hz and above	4	Severe

Кроме того в литературе есть указание на увеличение ототоксичности при назначении CARBO и CDDP. Мониторинг в плане ототоксичности должен осуществляться не только в процессе лечения, но и после него.

Нефротоксичность

Нефротоксичность цисплатина дозозависима и иногда протекает тяжело. CDDP не дает большую нефротоксичность у младенцев, чем у старших детей. Измерение креатина в плазме и клиренса креатинина не надежные критерии уровня повреждения функции почек цисплатином. Тщательное измерение гломерулярного фильтрационного показателя (GFR) по клиренсу изотопа является точным методом мониторинга функции почек. Cr^{51} EDTA GFR является предпочтительной технологией. В случаях серьезного сокращения $^{51}\text{CrEDTA}$ GFR ($<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), то прекращается введение цисплатина.

Если эта технология недоступна клиники, то функцию почек оценивают по клиренсу креатинина.

Тубулярная токсичность может быть причиной «потери» магния в результате чего развивается гипوماгнемия, поэтому рекомендуется его коррекция за счет перорального приема. Снижение концентрации магния не является основанием для прекращения введения цисплатина. Гипомагниемия может персистировать в течение лет после остановки терапии.

Изолированная гастроинтестинальная токсичность

Рвота обычно возникает в течение нескольких часов после введения Доксорубицина. Лечение симптоматическое и редко требует изменения терапии.

Диарея с или без рвоты чаще всего возникает после Иринотекана. По показаниям назначаются спазмолитики, кишечные антисептики, инфузионная терапия.

Запор возникает при применении винкристина. В случае паралитического илеуса винкристин прерывается и начинается в 50% дозе.

Гепатотоксичность.

Осложнения могут возникнуть при введении Доксорубина. Пациенты с дисфункцией печени тщательно обследуются. Винкристин также может увеличить гепатотоксичность.

Нет стандартных критериев определения режима введения доксорубина при печеночной дисфункции. Кажется разумным рекомендовать 50% редукцию дозы DOXO если общий билирубин $> 3 \text{ mg/100 ml}$ и/или уровень AST, ALT больше чем в 5 раз от нормы. NB токсичность от DOXO развивается чрезвычайно редко, поэтому при пожъеме ферментов необходимо искать в том числе другие причины (вирусную природу). Дозы карбоплатина и цисплатина не должны изменяться.

Ветряная оспа или Herpes Zoster.

Пациенты, которые заболевают ветряной оспой или герпетической инфекцией, получают Ацикловир и не исключаются из протокола, а продолжают лечение спустя неделю после разрешения сыпи.

Кардиологическая токсичность

Не существует общепринятых рекомендаций, на которых может базироваться дозирование Доксорубина. Есть предположения, что кардиотоксичность этого препарата можно снизить, если вводить Доксорубин в течение 24 часовой инфузии.

Мониторинг работы сердца обязателен, включающий ЭКГ и ЭХО-кардиографию, проводится перед первым введением Доксорубина, по достижении кумулятивной дозы 200 мг/м^2 у пациентов с локализованными стадиями и по окончании лечения (в течение 3 месяцев от последнего введения антрациклинов).

Необходимо временно прервать назначение доксорубина при снижении фракции выброса ниже 29%. Снижение фракции более чем на > 10%, но при этом ФВ остается > 29% (ФВ 42% → SF 31%) может также отражать серьезные нарушения функции сердца.

Спустя 3 недели повторяют ЭХО-кардиографию и если возможно введение Доксорубина возобновляют, но ЭКГ или ЭХО-кардиографию выполняют перед каждым введением Доксорубина.

Неврологическая токсичность

Гипотония и гипорефлексия – главные побочные эффекты Винкристина. Могут наблюдаться боль при глотании, хрипота, боль в челюсти. В случае периферических параличей, боли в ногах отменяются две дозы Винкристина, а последующие снижают до 2/3.

Непереносимость предоперационной химиотерапии.

Главные критерии прекращения химиотерапии:

1. Глубокая тромбоцитопения (тромбоциты $<50 \times 10^9/\text{л}$) с или без геморрагического синдрома, ассоциирующиеся с веноокклюзионной болезнью:
 - боль в животе с диареей, асцит, отеки, гепатомегалия, олигурия, лихорадка и желтуха; с кожной эритемой, шелушением и зудом.
2. Серьезные неврологические осложнения с парестезиями, параличами, судорогами, комой и амаврозом.

Поддерживающая терапия.

Назначение поддерживающей терапии находится в компетенции лечащего врача.

Слабительные назначаются для профилактики запоров при введении Винкристина.

При проведении лучевой терапии показана *диета с исключением лактозы, сахарозы и клейковины*. С целью профилактики пневмоцистной пневмонии рекомендовано назначение *Котримоксазола (Бисептол)*. *G-CSF* должен

вводится больным, получающим лечение по протоколу высокого риска по показаниям, которые определяет лечащий врач.

9. Особенности анестезиологического пособия

Все травматичные операции неизбежно сопровождаются развитием «хирургического стресса», который может принять характер выраженной затянувшейся симпатoadреналовой реакции. Поэтому, главная задача анестезиолога - защита пациента от пагубных последствий неконтролируемой симпатoadреналовой реакции, что достигается применением специальных мер антиноцицептивной защиты. Эта комбинированная сбалансированная многокомпонентная анестезия с эпидуральной анальгезией. В такой схеме анестезии главная роль - использование эпидуральной блокады местными анестетиками (ропивакаин 0,2%) в сочетании опиоидов (фентанил, промедол). Эпидуральная анальгезия играет важную роль не столько даже во время операции, но, что еще более важно, в период пробуждения и в качестве средства послеоперационного обезболивания. Эпидуральный катетер ставится до операции на уровне Th 8 – Th 9, обеспечивая также ранее восстановление перистальтики кишечника.

Индукция анестезии проводят по общим правилам севофлураном. Однозначно, надо избегать фторотана.

ИВЛ - избегать ПДКВ, использовать небольшие дыхательные объёмы, избегать перерастяжения лёгких.

Необходимо подготовка больного прогнозируемой интраоперационной массивной кровопотери: обеспечение доступа в венозное русло, позволяющий поддерживать высокую скорость инфузии, превышающую темп потери крови. 3-4 крупные вены (центральные и/или периферические) канюлями (катетерами) калибра 16 G или так называемые гемодиализные двухпросветные катетеры калибром 16+16 G. Эти канюли должны быть расположены в венах, которые находятся в функционирующем сосудистом русле, не заблокированном патологическим образованием и не подлежащем перевязке в процессе хирургических манипуляций.

В процессе выполнения расширенных резекций печени возможна острая кровопотеря. Поэтому, сначала оперативного вмешательства проводился забор

крови из операционной раны с целью аутологичной гемотрансфузии с использованием аппарата «Селл Сейвер» С.А.Т.С фирмы «Fresenius» методом возврата аутокрови высокой степени очистки «on line». В арсенале анестезиолога необходимо подготовка больших доз свежзамороженной плазмы, эритроцитарной взвеси и коллоидных растворов (волювен 6%) для поддержки ОЦК. При необходимости, для стабилизации сердечно-сосудистой деятельности применяются адреномиметики - допмин (в бета дозах). Согревание больного обязательно (одеялом), подогрев в/в жидкостей также. Плановая превентивная антибактериальная терапия (учитывая также особенности пациента).

Мониторинг – Кроме стандартного набора показателей необходим ЦВД. Уровень до 5 мм.рт.ст., а также на начальных этапах операции (до резекции печени) следует избегать агрессивного восполнения объёма циркулирующей крови, держать пациента в состоянии управляемой гипотонии. При прогнозируемых кровотечениях также необходим инвазивный мониторинг артериального давления (катетеризация лучевой артерии), что позволяет также контролировать газы артериальной крови, кислотно-основное состояние крови. В зависимости от состояния больного, возможно экстубация трахеи по окончании операции. Перевод больного с эпидуральной анальгезией в отделение реанимации.

Особенности анестезиологического обеспечения при лапароскопических резекциях печени

Особенностью анестезиологического обеспечения лапароскопии является наличие пневмоперитонеума. Повышенное внутрибрюшное давление и, как следствие, ограничение подвижности диафрагмы приводит к растяжимости легочной ткани. Возникают микроателектазы, уменьшается функциональная остаточная емкость легких, появляются и прогрессируют вентиляционно-перфузионные нарушения, растет легочное шунтирование, гипоксемия, развиваются гиповентиляция и гиперкапния, дыхательный ацидоз. Все эти факторы существенно влияют на организм ребенка вследствие физиологических особенностей всасывания CO_2 через брюшину, маленького объема и резервов вентиляции легких. В этой связи, эндотрахеальная анестезия с ИВЛ в режиме гипервентиляции и увеличение минутного объема вентиляции на 20-30% (под

контролем показателей газов артериализированной крови) позволяют избежать подобных нарушений.

Пример - протокол анестезии пациента 4 лет, которому была выполнена трисегментэктомия, сопровождавшаяся кровотечением

В состоянии медикаментозного сна больной переведен в операционную. Дексаметазон 2 мг. Индукция анестезии: севоран до 7 об%. На интубацию: фентанил 0,005%-2,0; нимбекс 3,2мг. Вспомогательная вентиляция легких. Интубация трахеи оротрахеальной трубкой № 5 с манжеткой. ИВЛ на аппарате PRIMUS (Drager) в режиме нормо и гипервентиляции. На уровне Th7- Th8 произведена пункция и катетеризация эпидурального пространства катетером 18 G. Тест-доза лидокаин 2%-20 мг. Основная анестезия: эпидурально: наропин 0,375% - 2,0 + смесь наропин 0,2% и фентанила 100 мкг 3,2 мл/ч. Поставлен желудочный зонд. FiO₂ = 0,5- 1,0. Мочевой катетер. Поддержание анестезии: фентанил 0,005%-2,0; севоран до 2 об%. Миоплегия обеспечена постоянной инфузией нимбекса в дозе 1,6 мг/час.

В 10.00 в/в введен фортум 0,5 гр.

Учитывая локализацию опухоли, запланированную кровопотерю сначала оперативного вмешательства проводился забор крови из операционной раны с целью **аутологичной гемотрансфузии с использованием аппарата «Селл Сейвер» С.А.Т.С фирмы «Fresenius» методом возврата аутокрови высокой степенью очистки «on line».**

Слева катетеризирована лучевая артерия без технических трудностей. Проба Алена отрицательная. По окончании операции удален катетер из лучевой артерии.

Во время операции проводился мониторинг в следующем объеме: АД инвазивное 120/80-110/70-50/20-106/65 мм рт.ст.; ЧСС 124-133-110-105-99 уд. в мин; SpO₂ = 100%, Et CO₂ – 33-26- мм рт. ст., газы артериализированной и артериальной крови, об.ан. крови.

Учтенная кровопотеря: **3000,0**. Мочи: 450 мл.

Прокапано: физ.р-р 600,0; р-р Рингера 1400,0; волювен 6%-1500,0; свежемороженая плазма АВ (IV) Rh+ 300,0 + 300,0 + 300,0 = 900,0 мл. Эр. взвесь АВ (IV) Rh+ 250,0 +330,0, **аутокровь 600,0**, трометамола 260,0, глюкоза 5%-150,0.

При ранении крупных сосудов гемодинамика поддерживалась постоянной инфузией допмина 5-7-10-3 мкг/кг/мин.

В/в дексаметазон 14 мг. В сопровождении анестезиолога больной, с поддержкой дыхания мешоком «Амбу» переводится в отделении реанимации на ИВЛ.

Инфузионная программа в отделении реанимации в раннем послеоперационном периоде:

1. Обезболивание: эпидурально наропин 0,2%- 3 мл/ч
2. фортум 0,5 гр в 18.00, 2,00 в/в медленно
3. Р-р Глюкоза 5%-200,0x1 р
Вит.С5%-5,0
4. р-р Глюкоза 20%-200,0x1р
Инс 8 ед
5. Р-р глюкозы 5%- 75,0
Р-р Новокаина 0,25%- 75,0x1 р
6. Физ. Р-р 0,9%- 200,0x1р
Вит.В1-0,5
7. Физ. Р-р 0,9% - 200,х1р
Вит.В6-0,5
8. Димедрол 1%-1,0 x2 р
9. Дицинон 1,0x2 р
10. Контроль: ОАК, ОАМ, б/х, электролиты в 18.00, 22.00.
11. Волювен 6%- 200,0x1р
12. Рингер 200,0x1р

10. Хирургический этап лечения и рекомендации.

17.1 Биопсия опухоли

В исследовании SIOPEL – 1 20% пациентов не имели морфологического диагноза до начала лечения. Диагноз ставился на основании клиники (возраст, пол), лучевой симптоматики и уровня АФП. В SIOPEL – 3 из 255 пациентов у 172

диагноз был поставлен на основании биопсии, а 83 – на основании клинических данных.

В нашем исследовании, если возможно выполнить на первом этапе радикальную органосохранную резекцию (PRETEXT I), вне зависимости от уровня маркера, то биопсия не производится.

В протоколах COG лекарственное лечение не начинается без морфологической верификации диагноза.

Мы придерживаемся точки зрения, что биопсия опухоли обоснована когда:

1. имеются маркер-негативные опухоли PRETEXT II/III/IV, при дифференциальной диагностике (АФП < 100 нг/мл).
2. при планировании трансплантации печени (при лапароскопии возможно кроме того оценить интраабдоминальную распространенность).
3. Возраст меньше 6 месяцев, когда повышение АФП может быть обусловлено возрастной нормой и другими опухолями
4. Возраст более 3 лет, для проведения дифференциального диагноза с ГЦР

Материал получают в результате лапаротомии, лапароскопической или чрескожной пункции (тонкоигольной или tru-cut) под УЗИ навигацией [1]. Для исключения опухолевых отсеков и резидивов по ходу иглы, пункцию производят через паренхиму печени, которая будет в последствие резецирована. Необходимо выполнять несколько вколов для уверенности, что морфолог будет иметь полноценный материал.

Методика биопсии

Разрез кожи 1,0 см под пупком, пневмоперитонеум иглой Вереша, в брюшную полость вводится порт 10 мм и лапароскоп. Выполняется ревизия брюшной полости и малого таза на предмет диссеминации. Устанавливается 1 или 2 порта 5/10 мм в зависимости от расположения опухолевого узла и интенсивности кровотечения из места биопсии. После выявления опухоли и определения пораженных сегментов печени, используя моно или биполярный коагулятор, выполняется коагуляция вокруг очага для предупреждения диффузного кровотечения. С помощью эндоскопической биопсийной цапки выполняется **множественная** биопсия опухолевого узла, в случае выявления

нескольких опухолевых образований материал берется из нескольких узлов. Биопсии так же подвергаются подозрительные участки, обнаруженные при ревизии и увеличенные лимфоузлы в области гепатодуоденальной зоны. Коагуляция выполняется моно или биполярным коагулятором только после завершения забора материала или в случае выраженного кровотечения. При необходимости в область дефекта устанавливается гемостатический материал. На сутки устанавливается страховочный дренаж, который подводится к месту биопсии через один из установленных портов.

Литература

1. Czauderna P., Otte J.B., Pritchard J. et al. Guidelines for surgical treatment of hepatoblastoma in the modern era. Recommendations from the Childhood Liver Tumor Strategy Group (SIOPEL) of the International Society of Pediatric Oncology (SIOP). // Eur. J. Cancer. – 2005. – Vol. 41. – P. 1031 – 1036.

17.2 Хирургическая методология

В настоящее время, несмотря на высокую чувствительность опухоли к химиотерапии, необходимо планировать **только радикальное хирургическое вмешательство** с желательным выполнением лимфодиссекции в области гепато-дуоденальной связки и общей печеночной артерии. Отрадно, что прогрессирование заболевания после радикально выполненной операции происходит редко. По данным SIOPEL (Childhood liver tumor study group of SIOP) из 757 оперированных детей рецидив заболевания развился только у 56 (7,4%) [5]. Если операция выполнена не радикально, то прогноз у таких пациентов неблагоприятный, перспектив на излечение чрезвычайно мало [4].

В литературе нет строгих рекомендаций в плане лимфодиссекции во время выполнения резекции печени в связи с казуистически редким поражением лимфатических узлов гепатодуоденальной связки, вдоль сосудов чревного ствола и отсутствием данных о локальных в них рецидивах. Мы встретили только в статье G.E. Tomlinson и M.J. Finegold «Tumors of the liver» книги «Principles and Practice of Pediatric Oncology» по ред. P.A. Pizzo и D.G. Poplack (2001) рекомендации к выполнению лимфодиссекции в зонах гепатодуоденальной связки и общей печеночной артерии, как путях регионарного

оттока лимфы. Большинство авторов рекомендует при ГБ брать лимфоузлы для исследования, **если они увеличены и есть подозрение на их поражение.**

ГБ остается хирургической патологией, так как существуют только казуистические наблюдения вылечивания детей одной лекарственной терапией [3].

Сегодня отмечается тенденция на выполнение хирургического вмешательства после неоадьювантной ПХТ. Исследователи COG отмечают уменьшение I стадии и увеличение III стадии. Когда сравнили пропорцию I стадии в протоколах INT-0098 и P9645, то оказалось, что в первом исследовании I стадия была в 28% (51/182), а во втором в 23% (40/175). Отмечается и парадигма в изменении стратегии SIOPEL на неоадьювантную терапию с целью увеличения резектабельности и уменьшения осложнений.

Вне зависимости от возраста все резекции печени в нашем исследовании выполняются через срединную лапаротомию. При трансплантации печени используется доступ типа «мерседес». Пациенты PRETEXT I и POSTEXT I/II могут быть оперированы эндохирургически (см. «лапароскопические резекции печени»). При PRETEXT I выполняется атипичная резекция печени. Лимфатические узлы гепатодуоденальной связки и сосудов чревного ствола берутся на исследовании при их увеличении и подозрении на mts поражение. При POSTEXT II выполняется гемигепатэктомия. При использовании эндоскопической технологии производится фиссуральная резекция при открытом вмешательстве - анатомическая резекция, на основании сегментарной анатомии Couinaud. Лимфатические узлы берутся на исследовании при подозрении на их поражение. При открытом вмешательстве лимфодиссекция гепатодуоденальной связки и по ходу общей печеночной артерии и правой полуокружности чревного ствола входит в методику оперативного вмешательства. При POSTEXT III выполняются гемигепатэктомии или трисегментэктомии, в зависимости от распространенности процесса: без или с SI,.

Вопрос о возможности выполнения атипичных резекциях остается открытым. Противники подобных вмешательств считают, что они возможны в исключительных случаях, когда опухоль соединена с печенью тонкой ножкой, в противном случае резекция может быть не радикальна и сопряжена с осложнениями [1]. На основании нашего 20летнего опыта мы считаем, что при

правильном планировании малоинвазивного вмешательства и использовании современных средств гемостаза такие операции возможны. На этой основе мы развиваем эндохирургию при ГБ.

Во имя обеспечения радикальности операции менее чем у 5% детей с гепатобластомой возникает необходимость выполнять предельно допустимые резекции печени (ПДРП), т.е. с оставлением 2 - 3 сегментов (20-25% объема печени), или ее трансплантацию [6]. Полная регенерация наступает в течение 3 месяцев вне зависимости отрезимов предоперационной ПХТ [7]. В литературе есть информация о ПДРП с резекцией и реконструкцией трех печеночных, портальной вен и нижней полой вены. Описаны центральные резекции (IV, V, VII) и трисегментэктомии с резекцией печеночных вен с дренированием V и VII сегментов через добавочную правую вену [3]. При планировании подобных объемов хирургических вмешательств необходимо всегда учитывать позитивный опыт трансплантации печени при гепатобластоме [2,4].

При планировании трисегментэктомии или решения вопроса резектабельности ребенок должен быть консультирован за два предоперационных курса ПХТ трансплантологами. Если встает вопрос о родственном донорстве, то обследуется кто-либо из родителей, при трупном - ребенок должен быть внесен в московский лист ожидания.

Литература

1. Fuchs J., Rydzynski J., Hecker H. et al. The influence of preoperative chemotherapy and surgical technique in the treatment of hepatoblastoma--a report from the German Cooperative Liver. Tumour Studies HB 89 and HB 94. // Eur. J. Pediatr. Surg. – 2002. – Vol. 12. – P. 255 – 261.
2. Haeberle B., Fuchs J., Schmid I. et al. Infiltration of large vessels in high-risk hepatoblastoma – is respectability and complete remission achievable? // 41st Annual Conference of the International Society of Paediatric Oncology, Sao Paulo, 5 – 9 Oct, 2009. – P. 716.
3. Otte J. Progress in the surgical treatment of malignant liver tumors in children. // Cancer Treat. Reviews. – 2010. - Vol. 36. – P. 360 – 371.
4. Otte J.B., Pritchard J., Aronson D.C. et al. Liver transplantation for hepatoblastoma: results from the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL-1 and review of the world experience. // Pediatr. Blood Cancer. – 2005. – Vol. 42. – P. 74 – 83.

5. Semeraro M., Brugieres L., Zsiros J. Relapses in HB patients: clinical characteristics and outcome – experience of the Internatonal childhood liver tumour strategy group – SIOPEL. // 41st Annual Conference of the International Society of Paediatric Oncology, Sao Paulo, 5 – 9 Oct, 2009. – P. 746.
6. von Schweinitz D. Management of liver tumors in childhood. // Semin. Pediatr. Surg. – 2006. – Vol.15. – P. 17 – 24.
7. Wheatley J.M., Rosenfield N.S., Berger L., LaQuaglia M.P. Liver regeneration in children after major hepatectomy for malignancy-evaluation using a computer-aided technique of volume measurement. // J. Surg. Res. – 1996. – Vol. 61. – P. 183 – 189.

Общие позиции хирургического вмешательства.

Хирургическое вмешательство осуществляется в оптике х4 – х4,5 с фокусным расстоянием 45 – 40 см. Оптические системы должны быть у хирурга и первого ассистента.

Операция начинается с ревизии брюшной полости. Исследуются печень, лимфатические узлы и брюшина на предмет метастатического поражения. Любое подозрительное в отношении опухоли новообразование удаляется или выполняется биопсия при нерезектабельности. Это касается и биопсии лимфатических узлов, если они макроскопически выглядят не пораженными. В случае, когда опухоль признана неоперабельной, выполняется ее биопсия.

В случае резектабельности процесса осуществляется мобилизация печени. При правосторонней гемигепатэктомии пересекаются круглая, серповидная, правые треугольная и венечная связки. При левосторонней гемигепатэктомии пересекаются левые треугольная и венечная связки. Если выполняется трисегментэктомия, особенно когда имеется взаимодействие опухоли с печеночными венами или структурами гепатодуоденальной связки, то мобилизуется вся печень. Кроме того, проводятся турникеты под НПВ в супраренальном ее сегменте, в поддиафрагмальном или, если заинтересованы печеночные вены, то турникет проводится в интраперикардальном ее сегменте. На турникет берется также и гепатодуоденальная связка.

Далее выполняется интраоперационное УЗИ исследование, для определения распространенности опухоли, исследуется паренхима на

мультифокальное поражение, прослеживается ход срединной вены и печеночных вен. Выделение структур связки начинаем с лимфодиссекции по ходу общей печеночной артерии до правой полуокружности чревного ствола и вдоль левой полуокружности портальной вены. Таким образом, открываются общая печеночная артерия, гастродуоденальная и собственная печеночная. Становится очевидным ход портальной вены. Затем осуществляем отработку холецистэктомии от шейки, что позволяет определить гепатикохоledох и его взаимоотношение с правой печеночной артерией. Далее по ходу собственной печеночной артерии определяется ее деление на правую и левую печеночную артерию, прослеживается ход артерии SIV. Под заинтересованную артерию проводится лигатура, отводится печеночный проток и выделяется бифуркация портальной вены. Под заинтересованную ветвь воротной вены проводится лигатура. Следующим этапом производится соотнесение данных операционной ревизии с данными о сосудистой архитектонике лучевых методов диагностики (КТ ангиографии, реконструктивными трехмерными моделями). При абсолютной уверенности в топике сосудов и объеме предполагаемой резекции осуществляется лигирование печеночной артерии и ветви портальной вены. Культи вены ушивается в попеченном направлении к оси ствола портальной вены непрерывной нитью Проленом 6-0. Дистальный конец прошивается под зажимом или лигируется. Если нет уверенности в топографии и при наличии сложностей в обработке печеночной вены можно наложить на нее предварительно клипсу, а уже пересечь на этапе рассечения паренхимы. Желчные протоки лигируются только на этапе рассечения паренхимы. При неуверенности в их топографии используем методику «2ух бужей». При работе в зоне гепатикохоledоха необходимо стремиться сохранить «адвентициальный футляр» протока, содержащий капиллярную сеть. Если существует возможность, то на этом этапе лигируем печеную вену, если есть необходимость, и срединную. Печеночная культя вены, чтобы избежать ее сокращения после отсечения, ушивается с захватом паренхимы печени. Краниальная культя прошивается непрерывно Проленом 5-0/6-0. Этап рассечения паренхимы производится с учетом ультразвуковых границ резекции, зоны демаркации и топографии срединной вены. Для облегчения определения плоскости резекции при левосторонней гемигепатэктомии можно использовать hanging – maneuver. Этап резекции осуществляется с использованием одной из

методик: пинцет+монополярной коагуляции, Liga-Sure и ультразвукового деструктора фирмы Solinger. Желчные протоки лигируются интрапаренхиматозно. В случае резекции желчных протоков реконструкция осуществляется формированием билиодигестивного анастомоза на Ру петле. В случае выполнения резекции НПВ необходимо предварительно мобилизовать хвостатую долю. Резецированная поверхность печени может быть обработана аргноплазменной коагуляцией и укрыта пластиной Тахакомба. Если выполняется правосторонняя гемигепатэктомия левая доля печени фиксируется к диафрагме за счет восстановления связочного аппарата. Брюшная полость дренируется обычно 2 дренажами.

10.3 Лапароскопические резекции печени

Методики

Сегментэктомия SII-III

Разрез кожи 1.0 см под пупком, пневмоперитонеум иглой Вереша, в брюшную полость вводится порт 10 мм и лапароскоп. Выполняется ревизия брюшной полости и малого таза на предмет диссеминации. После выявления опухоли в проекции II-III сегментов и определения границ узлового образования используя эндоскопический УЗ датчик. В случае увеличения лимфоузлов в области гепатодуоденальной зоны выполняется биопсия. Дополнительно устанавливаются 3 порта по 10 мм: по средней подмышечной линии на уровне пупка справа, в левом подреберье, по передней подмышечной линии слева на уровне пупка. Ультразвуковым скальпелем рассекается серповидная, левая треугольная и венечная связки, выделяется левая печеночная вена. Поверхностный слой печени рассекается вдоль серповидной связки 5 мм ультразвуковым скальпелем «ULTRACISION» насадкой длиной 32 см и ø 5 мм. Далее в основном с помощью 5 мм эндоскопической рукоятки LigaSure, а в случае обнаружения крупных сосудистых структур 10 мм рукояткой выполняется фиссуральное рассечение паренхимы печени. Левая печеночная вена выделяется, прошивается и пересекается аппаратом ENDO GIA 30 (высота скрепок 2,5 мм). Резецированная левая доля погружается в контейнер «EndoCatch» и эвакуируется через разрез в левой подвздошной области, длина разреза зависит от размера удаленной доли от 4 до 6 см. Поверхность резецированной доли обрабатывается аргонно-плазменным коагулятором и

укрывается гемостатической сеткой "Surgesel". В ложе удаленной доли оставляется дренаж.

Правосторонняя гемигепатэктомия

Положение на операционном столе: на спине с разведенными в стороны ногами, без валика. Хирург располагается между ног пациента, два ассистента – справа и слева от него. Давление CO₂, искусственно создаваемое в брюшной полости, варьирует от 8 до 12 мм рт. ст.

Разрез кожи 1.0 см параумбиликально, пневмоперитонеум иглой Вереша, в брюшную полость вводится порт 10мм и лапароскоп. Устанавливается 4 порта: 10 мм – параумбиликально, 12 мм – в эпигастральной области по среднеключичной линии справа, 5 мм – в правом подреберье по средней подмышечной линии, 5 мм – в левом подреберье по передней подмышечной линии, 12 мм – в эпигастральной области по среднеключичной линии слева.

Выполняется ревизия брюшной полости и малого таза на предмет диссеминации. После выявления опухоли и определения пораженных сегментов печени используя эндоскопический УЗ датчик. Последовательно выделяется, клипруется и пересекается пузырный проток и артерия желчного пузыря. Ультразвуковым скальпелем «ULTRACISION» насадкой длиной 32 см и ø 5мм, а так же эндоскопическим лигирующим и пересекающим инструментом LigaSure к энергетической платформе «Force Triad» диаметр 10 и 5 мм, длина 32 см рассекается серповидная и правая треугольная связки печени. Используя то же набор инструментом рассекается париетальная брюшина над НПВ, выполняется коагуляция коротких печеночных вен. Намечается линия резекции паренхимы от медиального края дна желчного пузыря до места впадения правой печеночной вены в НПВ. Расекается печеночно-двенадцатиперстной связка, на печеночную ножку накладывается страховочная лигатура для выполнения, в случаи, необходимости Pringle-маневра. Поверхностный слой печени рассекается 5 мм ультразвуковым скальпелем. Далее в основном с помощью 5 мм эндоскопической рукоятки LigaSure, а в случае обнаружения крупных сосудистых структур 10 мм рукояткой выполняется фиссуральное рассечение паренхимы печени. Необходимо отметить, что эндоскопическая рукоятка LigaSure ø 10 мм позволяла коагулировать отдельные сосуды и диффузно кровящую паренхиму, осуществляя надежный гемостаз. Правая ветвь воротной вены пересекается интрапаренхиматозно. Правая печеночная вена выделяется,

прошивается и пересекается аппаратом ENDO GIA 30 (высота скрепок 2,5 мм). Резецированная правая доля погружается в контейнер «EndoCatch» и эвакуируется через разрез в правой подвздошной области, длина разреза зависит от размера правой доли от 4 до 6 см. Поверхность резецированной доли обрабатывается аргано-плазменным коагулятором и укрывается гемостатической сеткой "Surgesel". В ложе удаленной доли оставляется дренаж.

17.4 Трансплантация печени

Трансплантацию печени при гепатобластоме проводят при нерезектабельности процесса после неоадьювантной полихимиотерапии, мультифокальном поражении печени, при центральной локализации опухоли и/или вовлечении структур ворот печени или печеночных вен, нерадикальной резекции (R1 резекции), местном рецидиве заболевания или функциональной неспособности оставшейся паренхимы печени (ремнант) после трисегментэктомии [2,3,4,8,9].

У детей, которым выполняют трансплантации печени, приблизительно в 2% производится по поводу ГБ [7]. Средний возраст $2,9 \pm 2,5$ лет [3]. Даже в кооперативных исследованиях в лечении больных с гепатобластомой трансплантация печени занимает скромное место. В проспективном исследовании SIOPEL - 1 12 из 138 (1990 – 1994) пациентов после неоадьювантной ПХТ подверглись трансплантации. Причем только 7 (5%) детям, у которых опухоль оказалась резистентной к ПХТ, была произведена первичная трансплантация, остальные 5 трансплантации были выполнены после первичных резекций [17]. Небольшая доля трансплантаций связана с большой эффективностью ПХТ при гепатобластоме и с технологическими возможностями выполнения предельно допустимых резекций печени. В тоже время анализ протокола SIOPEL – 1 потенциально трансплантация должна была быть выполнена не в 5% (12/138), а около 15% [12].

Трансплантацию печени ребенку при гепатобластоме необходимо рассматривать, как современный и эффективный метод лечения, несмотря на всю его сложность [10,11,13,16,18,19]. В исследовании SIOPEL - 1 5-летняя выживаемости после трансплантации составила в группе 66%, при первичной

трансплантации - 85%, а в группе, где трансплантация была выполнена по поводу рецидива заболевания или нерадикальной резекции выживаемость составила 40%. В прогностически благоприятной группе (чувствительной к ПХТ) отдаленные 10-летние результаты выживаемости были соизмеримы с результатами стандартной резекции – 80%. [13].

В обзоре J.B. Otte et al. (2005) 6-летняя безрецидивная выживаемость была 86% для 106 пациентов после первичной трансплантации, которая соизмерима с 3-летней безрецидивной выживаемостью – 89% для 77 пациентов с ГБ стандартного риска с поражением не более 3 секторов (SIOPEL – 2) [14]. По данным UNOS 135 (1987 – 2004) детей были трансплантированы по поводу ГБ. С отдаленной 1, 5 и 10-летней выживаемостью 79%, 69% и 66% соответственно [3]. В последнем ELTR сообщении (129 пациентов) 1 и 5-летняя выживаемости были 100% и 74% соответственно [Hoti]. Прекрасные результаты трансплантаций были представлены из отдельных трансплантологических центров [11,12,15,18]. В клинике Birmingham, 5-летняя DFS была 100%, когда у пациентов был хороший ответ на ПХТ, 5-year DFS 60% - первичная трансплантация при плохом ответе, 5-year DFS 50% при резидуальной болезни и рецидиве и 0% без хирургии [12]. Наилучшие результаты после трансплантации получены в группе пациентов, у которых опухоли оказались чувствительны к ПХТ, однако выполнить резекцию печени в связи с распространенностью процесса было не возможно. Выполнение трансплантации печени у пациентов с местнораспространенным процессом рефрактерным даже к интенсивно проводимым курсам ПХТ, это, своего рода, последний шанс на выздоровление.

Наиболее часто в представленных современных статистиках трансплантация выполняется по поводу первичной гепатобластомы. В большом обзоре J.B. Otte et al. (2004) был представлен опыт 24 центров (12 из Северной Америки, 10 из Европы, 1 из Японии, 1 из Австралии), в которых произведено 147 трансплантаций печени по поводу гепатобластомы. 106 пациентам произведена первичная плановая трансплантация (72%), а 41 ребенку (28%) – трансплантация производилась в связи с рецидивом заболевания или нерадикальной первичной резекции (R1/R2). 28 пациентов (19%) были с наличием макроскопической венозной инвазией и 12 (8%) имели легочные метастазы. Медиана наблюдения с момента диагностики (1 – 121 месяц).

Выживаемость блетняя безрецидивная был 82% после первичной трансплантации и 30% после вторичной.

В мире при гепатобластоме преобладает технология пересадки трупной печени (split технология). В той же публикации только 28 (19%) пациентам произведена родственная трансплантация, а 119 (81%) – трупная. Выживаемость 82% после трансплантации от родственного донора и 71% после трупной. По данным UNOS (США) родственная трансплантация составила только 16%. В России далеко несовершенна система трупного донорства даже у взрослых, поэтому более эффективной является родственная трансплантация печени от живого донора. Мультивариантный статистический анализ показал, что ни пол, ни возраст, ни легочные метастазы или тип трансплантации не влияли на результат. Для первичной трансплантации один показатель был связан с общей выживаемостью – макроскопическая венозная инвазия.

Хотя нет данных об оптимальных сроках для трансплантации, в большинстве центрах придерживаются подхода проведения по крайней мере 2 курсов ПХТ с попыткой сокращения опухоли с определением возможности резекции. Когда планируется терапия пациентам, которым может понадобиться трансплантация печени, необходимо обязательно более раннее направление в трансплантационные центры. Небольшое окно между циклами для проведения трансплантации, требует тесного взаимодействия онкологов и трансплантологов. В этой связи сотрудники НИИ ДОГ работают в кооперации со специалистами РНЦХ им. академика Б.В.Петровского, которые занимаются трансплантацией печени у детей.

Кроме того, при планировании каждой предельно допустимой резекции печени нет гарантии, что остающаяся часть печени будет достаточна для ребенка и удастся избежать неуправляемой острой печеночной недостаточности в раннем послеоперационном периоде, что может потребовать трансплантации печени. Для решения этой проблемы возможно привлечение родственного донора с целью получения печеночного фрагментарного трансплантата. Поэтому при планировании ПДРП необходимо обследовать родителей ребенка на предмет возможной родственной трансплантации печени.

В США Орган по распределению печени - United Network for organ Sharing предоставляет высокий приоритет для детей, нуждающихся в трансплантации при гепатобластоме. Ребенку с диагнозом ГБ, у которого рассматривается

вопрос трансплантации, автоматически присваивается индекс 30 (Pediatric End Stage Liver Disease - PELD) и имеет возможность подняться до статуса 1B через 30 дней. Среднее время ожидания при статусе 1 - 3-7 дней [12]. Такой приоритет в листе ожидания позволяет получить трансплантацию между циклами ПХТ, когда гематологические показатели еще не упали. В случае родственной трансплантации, время для трансплантации может определяться электроивно. Во время трансплантации операционная ревизия необходима для оценки распространенности заболевания. Если выявлены метастазы в брюшной полости, которые не могут быть резецированы, тогда трансплантация не возможна. В таком случае важно иметь резервного реципиента, чтобы ценный трансплантат не пропал. Liver tumor subcommittee of COG Rare Tumor Committee начали протокол «COG ANEP-04P1: раннего направления потенциально нерезектабельных пациентов в трансплантационные центры» [10]. Это исследование исследует роль трансплантации при нерезектабельной ГБ.

В литературе долгое время обсуждали тактику лечения пациентов с мультифокальным поражением печени (PRETEX IV), у которых после предоперационной ПХТ визуализируется лишь один остаточный очаг в печени, по поводу которого возможно выполнить радикальную резекцию. В настоящее время отдано предпочтение трансплантации печени, принимая во внимание первичную распространенность опухолевого процесса в связи с большим риском резидуальной болезни у таких пациентов.

Мы планируем вносить пациентов после трансплантации печени по поводу ГБ в открытый международный регистр PLUTO (Pediatric Liver Tumor Observatory) организованный SIOPEL. Это регистр позволяет on-line регистрировать пациентов. Цель регистра создание международной базы данных для трансплантированных пациентов моложе 18 лет с нерезектабельными опухолями (ГБ, ГЦР, эпителиальная гемангиоэндотелииома и др.). На период ноябрь 2008 года зарегистрировано 42 института из Европы, Северной и Южной Америк, Азии и Австралии, участвующих в регистре. Регистрация открыта для пациентов трансплантированных с 1 июля 2006 года ([http:// Pluto.cineca.org](http://Pluto.cineca.org)) [12]. Накопление данных позволит ответить на нерешенные вопросы: прогностическая ценность сосудистой инвазии, оптимальное время для трансплантации, оптимальное количество до и после трансплантации ПХТ,

ценность трансплантации по поводу рецидива после первичной резекции, ценность трансплантации у пациентов с метастазами, которые разрешились после ПХТ и необходимая иммуносупрессия после трансплантации.

Литература

1. Al-Oabandi W., Jenkinson H. C., Buckels J. A. et al. Orthotopic liver transplantation for unresectable hepatoblastoma: A single center's experience. // J. of Pediatr. Surgery. – 1999. – Vol. 34. – P. 1261 – 1264.
2. Aronson D., Schnater J.M., Staalman C. et al. The predictive value of the PREtreatment EXTent of disease (PRETEXT) system in hepatoblastoma: results from the international Society of Pediatric Oncology Liver Tumor Study Group (SIOPEL-1). // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 1245 – 1252.
3. Austina M.T., Leysa C.M., Feurera I.D. et al. Liver transplantation for childhood hepatic malignancy: a review of the United Network for Organ Sharing (UNOS) database. // J. Pediatr. Surg. – 2006. – Vol. 41. – P. 182 – 186.
4. Czauderna P., Otte J.,B., Roebuck D.J. et al. Surgical treatment of hepatoblastoma in children. // Pediatr Radiol. – 2006. – Vol. 36. – P. 187 – 191.
5. Faraj W., Dar F., Marangoni G., Bartlett A. et al. Liver transplantation for hepatoblastoma. // Liver Transplant. – 2008. Vol. 14(11). – P. 1614 – 1619.
1. Hoti E. Adam R. Liver transplantation for primary and metastatic liver cancers. // Transplant. Int. – 2008. – Vol. 21. – P. 1107 – 1117.
2. Kasahara M., Ueda M., Haga H. et al. Living-donor liver transplantation for hepatobldstoma. // Am. J. Transplant. – 2005. – Vol. 5. – P. 2229 – 2235.
3. Li C., Ross W.S., Nadler M.L. et al. Liver Transplantation and chemotherapy in children with unresectable primary hepatic malignancies: development of a management algorithm // J. of Pediatr. Gastr. and Nutr. – 2006. – Vol. 43. – P. 487 – 493.
4. Molmenti E., Wilkinson K., Molmenti H. et al. Treatment of unresectable hepatoblastoma with liver transplantation in the pediatric population. // Am. J. Transplant. – 2002. – Vol. 2. – P. 535 – 538.

5. Orkin S.H. Oncology of infancy and childhood, 2009. – 1392 P.
6. Otte J.B. Paediatric liver transplantation – a review based on 20 years of personal experience. // Transpl. Int. – 2004. – Vol. 17. – P. 562 – 573.
7. Otte J. Progress in the surgical treatment of malignant liver tumors in children. // Cancer Treat. Reviews. – 2010. - Vol. 36. – P. 360 – 371.
8. Otte J.B., Pritchard J., Aronson D.C. et al. Liver transplantation for hepatoblastoma: results from the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL-1 and review of the world experience. // Pediatr. Blood Cancer. – 2005. – Vol. 42. – P. 74 – 83.
9. Perilongo G., Shafford E., Maibach R. et al. Risk-adapted treatment for childhood hepatoblastoma. Final report of the second study of the International Society of Pediatric Oncology – SIOPEL 2. // Eur. J. Cancer. – 2004. – Vol.40. – P. 411 – 421.
10. Pimpalwar A.P., Sharif K., Ramani P. et al. Strategy for hepatoblastoma management: Transplant versus nontransplant surgery. // J. Pediatr. Surg. - 2002. – Vol. 37. – P. 240 – 245.
11. Reyes J.D., Carr B., Dvorchik I. et al. Liver transplantation and chemotherapy for hepatoblastoma and hepatocellular cancer in childhood and adolescence. // J. Pediatr. – 2000. – Vol. 136(6). – P. 795 – 804.
12. Schnater J.M., Aronson D.C., Plaschkes J. et al. Surgical view of the treatment of patients with hepatoblastoma: results from the first prospective trial of the International Society of Pediatric Oncology Liver Tumor Study Group (SIOPEL-1). // Cancer. – 2002. – Vol. 94 (4). – P. 1111 – 1120.
13. Tiao G.M., Bobey N., Allen S. et al. The current management of hepatoblastoma: a combination of chemotherapy, conventional resection and liver transplantation. // J. Pediatr. – 2005. – Vol. 146(2). – P. 204 – 211.
14. Yao F.Y. Expanded criteria for liver transplantation in patients with HCC. // Hepatol. Res. – 2007. – Vol. 37. – P. 267 – 274.

Хирургические осложнения

В экспертных центрах число хирургических осложнений после расширенных резекций, такие как: кровотечение, воздушная эмболия,

нераспознанное повреждение желчного протока, - не частые, а летальность низкая.

Например, в клинике Saint-Luc (Брюссель) за 25 лет (1978 – 2003) было оперировано 53 ребенка с ГБ в разном объеме. Только 1 пациент умер от массивного тромбоза воротной вены. Значимое послеоперационное кровотечение было у 2 (3,5%). Билиарные осложнения развились в 7,6% после резекций печени и в 23% после трансплантации. Актуриальная безрецидивная выживаемость была 89% и 79% после трансплантации и резекции печени соответственно [1].

Литература

1. Beaunoyer M., Vanatta J.M., Ogihara M., et al. Outcomes of transplantation in children with primary hepatic malignancy. // *Pediatr. Transplant.* – 2007. – Vol.11(6). – P. 655 – 660.

11. Мониторинг больных

В процессе лечения

Уровень АФП определяется после 2 курсов ПХТ

Рентгенография органов грудной клетки каждые 3 месяца при локализованных опухолях и в неделю 6, 12, затем каждые 3 месяца при метастатических формах.

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства при постановке диагноза, непосредственно перед резекцией печени и далее каждые 3 месяца.

Развернутый анализ крови перед каждым курсом химиотерапии.

Креатинин сыворотки крови перед началом лечения и далее перед каждым курсом химиотерапии.

Печеночные тесты перед началом лечения, перед каждым введением Доксорубина (при гепатотоксичности и тромбоцитопении более часто).

Артериальное давление при первичном осмотре и по необходимости.

ЭКГ и ЭХО-кардиография перед началом лечения, при достижении кумулятивной дозы Доксорубина 200 мг/м² и 300 мг/м², далее по необходимости при нарушении функции сердца, по окончании лечения через 3 месяца от последнего введения Доксорубина.

Мониторинг почечной функции динамическая реносцинтиграфия выполняется перед началом лечения, перед каждым третьим курсом с Цисплатином. Более частые исследования показаны при нарушении функции почек.

По окончании лечения

Уровень АФП ежеквартально в течение 5 лет.

УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства ежеквартально в течение 5 лет.