

Результаты лечения пациентов с гепатобластомой группы высокого и очень высокого риска

Р.А. Моисеенко¹, Д.Г. Ахаладзе¹, А.В. Филин², М.Я. Ядгаров^{1,3}, Э.Ф. Ким⁴, Г.С. Рабаев¹, Е.В. Феоктистова⁵, Н.Н. Меркулов¹, А.В. Метелин², Г.В. Терещенко¹, В.В. Щукин¹, Т.В. Шаманская¹, С.Р. Варфоломеева⁶, Д.Ю. Качанов¹

¹ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

²ГНЦ РФ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»; Россия, 119991, ГСП-1, Москва, Абрикосовский пер., 2;

³ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»; Россия, 141534, Московская область, г.о. Солнечногорск, д. Лыткино, 777;

⁴ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 143515, Московская область, г.о. Красногорск, пос. Истра, 27;

⁵Российская детская клиническая больница — филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571, Москва, Ленинский просп., 117;

⁶ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23

Контактные данные: Денис Юрьевич Качанов denis.kachanov@dgoi.ru

Введение. Гепатобластома (ГБ) является самой частой злокачественной опухолью печени у детей в возрасте 0–14 лет. Внедрение интенсивной терапии на основе альтернирующих курсов цисплатина и карбоплатина/доксорубицина, а также дозо-компрессионных режимов введения цисплатина позволило значительно улучшить прогноз заболевания у пациентов группы высокого риска.

Цель исследования — изучить эффективность терапии ГБ у пациентов групп высокого риска (ВР) и очень высокого риска (ОВР), получавших лечение по протоколам Международной группы по оптимизации терапии опухолей печени у детей (SIOPEL) на базе 2 крупных медицинских центров в Российской Федерации.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты с верифицированным диагнозом ГБ групп ВР и ОВР, получавшие терапию в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского за период с 02.2012 по 07.2022 (125 мес). Для стратификации на группы риска использовались критерии группы SIOPEL. До 2017 г. все пациенты стратифицировались в группу ВР и получали лечение по протоколу SIOPEL-4, с 2017 г. проводилась дифференцированная терапия для пациентов группы ВР (протокол SIOPEL-3 HR) и ОВР (протокол SIOPEL-4). С 2017 г. в группу ОВР стратифицировались пациенты в возрасте старше 8 лет. Выживаемость оценивалась по методу Каплана–Майера. В нашем исследовании оценивались общая выживаемость (ОВ), бессобытийная выживаемость (БСВ) и кумулятивная вероятность смерти. Анализ выживаемости проведен по состоянию на 01.08.2023.

Результаты. За период с 02.2012 по 07.2022 (125 мес) зарегистрированы 49 пациентов с ГБ групп ВР и ОВР в возрасте от 0 до 13 лет. В анализ включены 47/49 (95,9 %) детей, получавших терапию по протоколам группы SIOPEL. Медиана возраста на момент постановки диагноза ГБ составила 24,9 мес (диапазон — 4,7–154,9 мес). Соотношение мальчики:девочки — 1,47:1. Распределение по стадиям PRETEXT: PRETEXT II — 13 (27,6 %) пациентов, PRETEXT III — 18 (38,3 %), PRETEXT IV — 16 (34,1 %) больных. Медиана показателя альфа-фетопротейна у пациентов с известными точными значениями ($n = 45$) на момент постановки диагноза составила 182 431 (0,85–1 998 000) нг/мл. Инициальное метастатическое поражение легких имели 24/47 (51 %) пациента. Объем отсроченной операции: резекция — 32 (68,1 %) пациента, трансплантация — 12 (25,5 %), отсроченная операция не проводилась у 3 (6,4 %) больных. Радикальность отсроченной операции: R0 — у 41/47 (87,2 %) пациента, R1 — у 3/47 (6,4 %), 3/47 (6,4 %) больным хирургическое вмешательство не проводилось. Медиана наблюдения была равна 39,2 (2,5–129,2) мес. Из 47 пациентов, включенных в исследование, 37 (78,7 %) живы, 10 (21,3 %) погибли (2/10 — хирургические осложнения, 1/10 — инфекционные осложнения, 7/10 — прогрессия ГБ). Рецидивы/прогрессии отмечены у 14/47 (29,8 %) больных, 7 (50 %) из которых погибли от прогрессии ГБ. При анализе всей группы пациентов ($n = 47$) 3-летняя ОВ и БСВ составили 80,1 ± 6,0 % и 64,9 ± 7,1 % соответственно. В группе после трансплантации печени ($n = 12$) 3-летняя ОВ и БСВ были равны — 73,3 ± 13,2 % и 64,2 ± 14,4 % соответственно; 3-летняя кумулятивная вероятность смерти от опухоли составила 16,7 ± 5,8 %; от других причин — 7,2 ± 4,0 %; 3-летняя ОВ и БСВ в группе пациентов с отдаленными метастазами — 76,5 ± 9,4 % и 57,1 ± 10,3 % соответственно, в группе пациентов без метастазов — 77,6 ± 8,8 % и 73,0 ± 9,4 % соответственно ($p = 0,919$ для ОВ; $p = 0,440$ для БСВ).

Выводы. Полученные в исследовании данные согласуются с оригинальными исследованиями группы SIOPEL. Подтверждены выполнимость и эффективность инкорпорирования трансплантации печени в лечение пациентов с ГБ групп ВР и ОВР.

Ключевые слова: гепатобластома, группа высокого риска, группа очень высокого риска, дети, альфа-фетопrotein, химиотерапия

Для цитирования: Моисеенко Р.А., Ахаладзе Д.Г., Филин А.В., Ядгаров М.Я., Ким Э.Ф., Рабаев Г.С., Феоктистова Е.В., Меркулов Н.Н., Метелин А.В., Терещенко Г.В., Щукин В.В., Шаманская Т.В., Варфоломеева С.Р., Качанов Д.Ю. Результаты лечения пациентов с гепатобластомой группы высокого и очень высокого риска. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(2):40–53.

Информация об авторах

Р.А. Моисеенко: врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: doktor-moiseenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9654-084X>
 Д.Г. Ахаладзе: д.м.н., заместитель главного врача по хирургии, директор Института детской хирургии и онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: d.g.akhaldze@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>
 А.В. Филин: д.м.н., главный научный сотрудник, заведующий отделением пересадки печени РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, e-mail: docfilin@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4205-5627>, SPIN-код: 6926-5039, ResearcherID: 461517
 М.Я. Ядгаров: к.м.н., заместитель руководителя по инновациям НИИ реабилитологии им. проф. И.В. Пряникова ФНКЦ РР, врач-кибернетик отделения радионуклидной диагностики и терапии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: mikhail.yadgarov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3792-1682>
 Э.Ф. Ким: д.м.н., заместитель главного врача по хирургической помощи МГОБ № 62, e-mail: kefl13@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1806-9180>
 Г.С. Рабаев: к.м.н., заместитель директора Института детской хирургии и онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: gabaevgesha@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5691-2522>
 Е.В. Феоктистова: к.м.н., заведующая отделением ультразвуковых исследований и функциональной диагностики РДКБ — филиала РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: 9433672@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2348-221X>
 Н.Н. Меркулов: заместитель заведующего отделением онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: dr.mernick@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0404-6420>
 А.В. Метелин: младший научный сотрудник отделения пересадки печени РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, e-mail: alex2799757@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2399-6811>, SPIN-код: 7733-1158, ResearcherID: 1050975
 Г.В. Терешенко: к.м.н., заведующая рентгенологическим отделением НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Galina.Tereshenko@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7317-7104>
 В.В. Шукин: к.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации с операционным блоком НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: schukin.vv@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7945-2565>
 Т.В. Шаманская: д.м.н., врач-детский онколог, заведующая отделом изучения эмбриональных опухолей Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Tatyana.Shamanskaya@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>
 С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: s.varfolomeeva@rnc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-код: 5177-1073
 Д.Ю. Качанов: д.м.н., заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины и заведующий отделением клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: denis.kachanov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-код: 9878-5540

Вклад авторов

Р.А. Моисеенко: разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ полученных данных и научного материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, составление резюме
 Д.Г. Ахаладзе, Г.С. Рабаев: обсуждение хирургических аспектов при написании научной статьи, анализ написания текста рукописи
 А.В. Филин: сбор данных, обсуждение хирургических аспектов при написании научной статьи, анализ написания текста рукописи
 М.Я. Ядгаров: статистическая обработка полученных данных при написании научной статьи
 Э.Ф. Ким, А.В. Метелин: сбор данных, обсуждение хирургических аспектов при написании научной статьи
 Е.В. Феоктистова, Г.В. Терешенко: обсуждение данных визуализации при написании научной статьи
 Н.Н. Меркулов: обсуждение хирургических аспектов при написании научной статьи
 В.В. Шукин: обсуждение анестезиологических аспектов при написании научной статьи
 Т.В. Шаманская, С.Р. Варфоломеева: разработка концепции научной статьи, научное руководство, научная редакция статьи
 Д.Ю. Качанов: разработка концепции и дизайна научной статьи, научное и клиническое руководство, сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, научная редакция статьи

Results of treatment of patients with high and very high risk hepatoblastoma

R.A. Moiseenko¹, D.G. Akhaladze¹, A.V. Filin², M.Ya. Yadgarov^{1,3}, E.F. Kim⁴, G.S. Rabaev¹, E.V. Feoktistova⁵, N.N. Merkulov¹, A.V. Metelin², G.V. Tereshchenko¹, V.V. Shchukin¹, T.V. Shamanskaya¹, S.R. Varfolomeeva⁶, D.Yu. Kachanov¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²Russian Scientific Centre of Surgery named after Academician B.V. Petrovskiy, Ministry of Health of Russia; 2 Abrikosovskiy Per., GSP-I, Moscow, 119991, Russia; ³Federal Research and Clinical Centre of Intensive Care Medicine and Rehabilitology; 777 Lytkino village, Solnechnogorsk, Moscow region, 141534, Russia; ⁴Moscow City Oncology Hospital No. 62 of the Moscow City Health Department; 27 Istra, Krasnogorsk, Moscow region, 143515, Russia; ⁵Russian Children's Clinical Hospital — Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia; ⁶N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Background. Hepatoblastoma (HB) is the most common malignant liver tumor in children aged 0–14 years. The introduction of intensive therapy based on alternating courses of cisplatin and carboplatin/doxorubicin, as well as dose-compression regimens of cisplatin administration, has significantly improved the prognosis in high-risk patients.

The aim of the study — to assess the effectiveness of therapy in high-risk (HR) and very high-risk (VHR) patients with HB treated according to the International Group for Optimization of Therapy in Pediatric Liver Tumors (SIOPEL) protocols based on 2 major medical centers in the Russian Federation.

Materials and methods. The study included patients with a verified diagnosis of HR and VHR HB, who received therapy at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of the Pediatric Hematology, Oncology and Immunology and B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery for the period 02.2012 to 07.2022 (125 months). The criteria of the SIOPEL group were used to stratify into risk groups. Until 2017, all patients were stratified into the HR group and received treatment according to the SIOPEL-4 protocol; since 2017, differentiated therapy has been carried out for patients in the HR group (SIOPEL-3 HR protocol) and VHR (SIOPEL-4 protocol). Since 2017, patients over 8 years of age have been stratified into VHR group. Survival was estimated using the Kaplan–Meier method. This study assessed overall survival (OS), event-free survival (EFS), and cumulative probability of death. Survival analysis was carried out as of 01.08.2023.

Results. 49 patients with HR and VHR group HB aged 0 to 13 years were registered. The analysis included 47/49 (95.9 %) patients who received therapy according to the SIOPEL protocols. The median age at diagnosis was 24.9 months (range – 4.7–154.9). The male:female ratio was 1.47:1. Distribution by PRETEXT stage: PRETEXT II – 13 (27.6 %), PRETEXT III – 18 (38.3 %), PRETEXT IV – 16 (34.1 %) patients. The median α -fetoprotein level in patients with known exact values ($n = 45$) at the time of diagnosis was 182 431 (0.85–1 998 000) ng/ml. 24/47 (51 %) patients had initial lung metastases. The extent of delayed surgery: resection – 32 (68.1 %) patients, transplantation – 12 (25.5 %), without delayed surgery – 3 (6.4 %). Radicality of delayed surgery: R0 – 41/47 (87.2 %) patients, R1 – 3/47 (6.4 %), in 3/47 (6.4 %) patients the surgery wasn't performed. Median follow-up 39.2 (2.5–129.2) months. Of the 47 patients included in the study, 37 (78.7 %) are alive, 10 (21.3 %) died (2/10 – surgical complications, 1/10 – infectious complications, 7/10 – progression of HB). Relapses/progressions were observed in 14/47 (29.8 %) patients, 7 (50 %) of whom died from disease progression. 3-year OS and EFS of the whole cohort ($n = 47$) were 80.1 ± 6.0 % and 64.9 ± 7.1 %. In the group of patients after liver transplantation ($n = 12$), 3-year OS and EFS were 73.3 ± 13.2 % and 64.2 ± 14.4 %. The 3-year cumulative probability of death from the tumor was 16.7 ± 5.8 %. The 3-year cumulative probability of death from other causes was 7.2 ± 4.0 %. 3-year OS and EFS in the group of patients with distant metastases were 76.5 ± 9.4 % and 57.1 ± 10.3 %, in the group of patients without metastases 77.6 ± 8.8 % and 73.0 ± 9.4 %, respectively ($p = 0,919$ for OS; $p = 0,440$ for EFS).

Conclusions. The data obtained in the study are consistent with the original studies of the SIOPEL group. The feasibility and effectiveness of incorporating liver transplantation into the treatment of patients with HB in the HR and VHR groups was confirmed.

Key words: hepatoblastoma, high risk group, very high risk group, children, alpha-fetoprotein, chemotherapy

For citation: Moiseenko R.A., Akhaladze D.G., Filin A.V., Yadgarov M.Ya., Kim E.F., Rabaev G.S., Feoktistova E.V., Merkulov N.N., Metelin A.V., Tereshchenko G.V., Shchukin V.V., Shamanskaya T.V., Varfolomeeva S.R., Kachanov D.Yu. Results of treatment of patients with high and very high risk hepatoblastoma. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(2):40–53.

Information about the authors

R.A. Moiseenko: Pediatric Oncologist Department of Clinical Oncology at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: doktor-moiseenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9654-084X>

D.G. Akhaladze: Dr. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Surgery, Director of the Institute of Pediatric Surgery and Oncology at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: d.g.akhaladze@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

A.V. Filin: Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Head of the Liver Transplantation Department at Russian Scientific Centre of Surgery named after Academician B.V. Petrovskiy, Ministry of Health of Russia, e-mail: docfilin@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4205-5627>, SPIN-code: 6926-5039, ResearcherID: 461517

M.Ya. Yadgarov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Head of Innovations at the Research Institute of Rehabilitation named after prof. I.V. Pryanikov at Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Cybernetics Physician of the Radionuclide Diagnostics and Therapy Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: mikhai.yadgarov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3792-1682>

E.F. Kim: Dr. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Surgical Care of the Moscow City Oncology Hospital No. 62 of the Moscow City Health Department, e-mail: kef113@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1806-9180>

G.S. Rabaev: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director of the Institute of Pediatric Surgery and Oncology at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: rabaevgesha@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5691-2522>

E.V. Feoktistova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Ultrasound and Functional Diagnostics Department at the Separate Structural Subdivision of the Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: 9433672@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2348-221X>

N.N. Merkulov: Deputy Head of the Department of Oncology and Pediatric Surgery at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dr.mernick@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0404-6420>

A.V. Metelin: Junior Researcher Department of Liver Transplantation at Russian Scientific Centre of Surgery named after Academician B.V. Petrovskiy, Ministry of Health of Russia, e-mail: alex2799757@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2399-6811>, SPIN-code: 7733-1158, ResearcherID: 1050975

G.V. Tereshchenko: Cand. of Sci. (Med.), Radiologist, Head of the Radiology Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Galina.Tereshenko@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

V.V. Shchukin: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Reanimation with Operating Unit at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: schukin.vv@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7945-2565>

T.V. Shamanskaya: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Embryonal Tumors, Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Tatyana.Shamanskaya@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>, SPIN-code: 5177-1073

D.Yu. Kachanov: Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine & Head of the Department of Clinical Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: denis.kachanov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-code: 9878-5540

Authors' contributions

R.A. Moiseenko: development of article design, data collection, analysis of the data obtained and scientific material, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparation of a list of references, composing a resume

D.G. Akhaladze, G.S. Rabaev: discussing surgical aspects in writing a scientific article, analysis of writing of the article text

A.V. Filin: collecting data, discussing surgical aspects in writing a scientific article, analysis of writing of the article text

M.Ya. Yadgarov: statistical processing of the data obtained when writing a scientific article

E.F. Kim, A.V. Metelin: collecting data, discussing surgical aspects in writing a scientific article, analysis of writing of the article text

E.V. Feoktistova, G.V. Tereshchenko: discussion of visualization data in writing a scientific article

N.N. Merkulov: discussing surgical aspects in writing a scientific article

V.V. Shchukin: discussion of anesthesiological aspects in writing a scientific article

T.V. Shamanskaya, S.R. Varfolomeeva: development of the concept of the scientific article, scientific guidance, scientific editing of the article

D.Yu. Kachanov: development of the concept and design of the scientific article, scientific and clinical guidance, data collection, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, scientific editing of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / *Conflict of interest.* The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / *Funding.* The study was performed without external funding.

Введение

Гепатобластома (ГБ) — редкая злокачественная опухоль печени, встречающаяся почти исключительно в детском возрасте. Лечение ГБ на протяжении последних 30 лет претерпело значительную эволюцию от использования идентичной терапии у всех пациентов до разработки риск-адаптированной модели лечения, основанной на стратификации на группы риска в зависимости от сочетания неблагоприятных прогностических факторов, требующих дифференцированной по интенсивности терапии [1, 2].

Факторами, ухудшающими прогноз у пациентов с ГБ, традиционно рассматривались наличие отдаленных метастазов, низкий показатель альфа-фето-протеина (АФП), спонтанный разрыв опухоли и местно-распространенные стадии заболевания по системе PRETEXT (PRE-Treatment EXtent of the disease) со значительным вовлечением печеночных вен, а также воротной вены и ее ветвей [3–5].

Интенсификация системной терапии в данной когорте пациентов в трех последовательных исследованиях Международной группы по оптимизации терапии опухолей печени у детей (SIOPEL), наряду с увеличением доступности трансплантационных технологий, позволила улучшить результаты лечения [6–8].

Начиная с 2012 г. на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева проводилось внедрение протоколов группы SIOPEL для пациентов различных групп риска. Результаты лечения пациентов с ГБ группы стандартного риска на основе деэскалационной концепции протокола SIOPEL-3 SR и использования монотерапии цисплатином были представлены ранее [9].

Цель настоящей публикации — анализ результатов лечения пациентов с ГБ групп высокого риска (ВР) и очень высокого риска (ОВР), получавших лечение на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Материалы и методы

В данное ретроспективное исследование были включены пациенты с верифицированным диагнозом ГБ групп ВР и ОВР, получавшие терапию в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского за период с 02.2012 по 07.2022 включительно (125 мес).

Диагноз ГБ устанавливался на основе критериев международной группы SIOPEL и включал гистологическое исследование ткани опухоли или диагноз, основанный на клинко-рентгенологических данных, дополненных повышенным показателем АФП [9]. Детальные критерии постановки диагноза и алгоритм инициального обследования у пациентов с ГБ были подробно описаны ранее [9].

Необходимо отметить, что у пациентов с низким значением показателя АФП, составляющим менее 100 нг/мл, обязательным являлась морфологическая верификация диагноза ГБ с проведением иммуногистохимического исследования с оценкой экспрессии INI1 (*SMARCB1*). В случае отсутствия ядерной экспрессии INI1 (*SMARCB1*) устанавливался диагноз злокачественной рабдоидной опухоли печени [10].

Результаты анатомической визуализации и ультразвукового исследования интегрально анализировались совместно детскими онкологами, рентгенологами, специалистами ультразвуковой диагностики и оперирующим хирургом для оценки распространенности процесса на основе системы стадирования PRETEXT [5]. В течение всего периода проведения исследования использовалась система стадирования PRETEXT версии 2005 г. [5]. После публикации в 2018 г. обновленной системы стадирования PRETEXT (2017 г.) были внесены изменения в интерпретацию метастатического поражения легких. В системе PRETEXT 2005 г. к метастатическим относили одиночный очаг округлой формы размером > 5 мм. В версии системы стадирования PRETEXT 2017 г. доказанными метастазами считали, по крайней мере, один некальцифицированный легочный очаг диаметром ≥ 5 мм или 2 некальцифицированных легочных очага и более, каждый из которых ≥ 3 мм в диаметре [11].

Стратификация пациентов с ГБ на группы риска проводилась в рамках рекомендаций группы SIOPEL. До 2017 г. больные, не соответствующие критериям группы стандартного риска, стратифицировались в группу ВР [5]. Критериями выделения группы ВР являлись уровень АФП < 100 нг/мл; стадия по PRETEXT IV; наличие дополнительных критериев по системе PRETEXT, включая внепеченочное распространение (E1, E1a, E2, E2a), спонтанный разрыв в опухоли (H1), наличие отдаленных метастазов (M1), поражение региональных лимфатических узлов (N1, N2), вовлечение ствола воротной вены (P2) и вовлечение трех печеночных вен и/или нижней полой вены (V3) [5]. Все пациенты группы ВР до 2017 г. получали лечение по протоколу SIOPEL-4 [8].

С 2017 г. пациенты, которые ранее стратифицировались в группу ВР, дополнительно подразделялись на пациентов групп ВР и ОВР [1]. К группе ОВР относили больных, имеющих в наличии любой из критериев: отдаленные метастазы (как правило, легкие), низкий показатель АФП (< 100 нг/мл), спонтанный разрыв опухоли. К группе ВР относили пациентов с локализованными опухолями, не подпадающих под критерии групп стандартного риска и ОВР. Проводилась дифференцированная терапия для больных групп ВР по протоколу SIOPEL-3 HR и для пациентов группы ОВР по протоколу SIOPEL-4. Таким образом,

с 2017 г. часть пациентов получали менее интенсивную терапию по протоколу SIOPEL-3 HR, что соответствовало рекомендациям группы SIOPEL по лечению пациентов с ГБ вне проспективных клинических исследований [1]. Как правило, к данной группе относились пациенты с распространенным поражением печени — PRETEXT IV или PRETEXT III с вовлечением магистральных сосудов. С 2017 г. в группу OBR стратифицировались пациенты с ГБ в возрасте старше 8 лет со стадиями по PRETEXT II–IV [12].

Терапия пациентам с ГБ проводилась по протоколам группы SIOPEL (SIOPEL-3 HR и SIOPEL-4), которые были одобрены ученым советом ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в 2011 г. В отличие от пациентов группы стандартного риска, у которых применялся протокол SIOPEL-3 SR на основе монотерапии цисплатином, больные, стратифицированные в группы BP и OBR, получали программную терапию по протоколам SIOPEL-3 HR и SIOPEL-4, включающую в себя курсы введения цисплатина и комбинации карбоплатина/доксорубина в альтернирующем режиме (протокол SIOPEL-3 HR) и курсы более интенсивной терапии в виде введения химиопрепаратов в дозо-компрессионном режиме (протокол SIOPEL-4).

Протокол SIOPEL-3 HR, применявшийся при лечении пациентов с ГБ группы BP, представлял собой терапевтическую программу, состоящую из 10 курсов химиотерапии (ХТ) по схеме цисплатин/карбоплатин/доксорубин, применяемых в альтернирующем режиме с интервалом введения в 14 дней (7 курсов неадьювантной ХТ в дни 1, 15, 29, 43, 57, 71 и 85 и 3 курса адьювантной ХТ в дни 1, 15 и 29) [7]. Дозовый режим введения химиопрепаратов: цисплатин 80 мг/м²/сут внутривенно за 24 ч, доксорубин 60 мг/м² внутривенно за 48 ч (30 мг/м²/сут), карбоплатин 500 мг/м²/сут внутривенно за 1 ч. При массе тела ребенка < 10 кг и возрасте младше 1 года расчет доз цитостатиков проводился на 1 кг массы тела пациента. Выполнение отсроченной операции согласно рекомендациям протокола SIOPEL-3 HR предусматривалось после 7 курсов неадьювантной ХТ. Объем операции зависел от степени распространенности опухолевого процесса в паренхиме печени — резекция печени или трансплантация фрагмента печени от живого родственного донора.

Протокол SIOPEL-4, применявшийся для лечения пациентов с ГБ группы OBR, представлял собой более интенсивную программу терапии, основным принципом которой являлся дозо-компрессионный режим введения цитостатиков [8]. Системная терапия состояла из 3 курсов неадьювантной ХТ (курсы A1, A2 и A3), введение цитостатиков в каждом курсе осуществлялось каждые 7 дней: курс A1 — дни 1, 8, 9 и 15; курс A2 — дни 29, 36, 37 и 43; курс A3 — дни 57, 58 и 64. Дозовый режим введения цитостатиков: цисплатин 80 мг/м²/сут внутривенно за 24 ч (день 1 цикла A1), далее дозировка составляет 70 мг/м²/сут внутривенно за 24 ч, доксорубин 60 мг/м² внутривенно за

48 ч (30 мг/м²/сут). Далее в случае санации внеорганных опухолевых очагов (чаще всего метастазов в легких) на фоне неадьювантной ХТ запланировано проведение радикальной отсроченной операции в объемах, указанных ранее, с последующим выполнением адьювантной ХТ в виде курса С, состоящего из 3 фаз с интервалом в 21 день, каждая из которых включала карбоплатин в модифицированной дозе 500 мг/м²/сут внутривенно за 1 ч и доксорубин в дозе 40 мг/м² внутривенно за 48 ч (20 мг/м²/сут в каждой фазе курса С). В случае отсутствия санации внеорганных опухолевых очагов после 3 курсов неадьювантной ХТ или нерезектабельного характера первичной опухоли предусматривалось проведение курса В, состоящего из 2 фаз с интервалом 21 день также с карбоплатином в модифицированной дозе 500 мг/м²/сут внутривенно за 1 ч и доксорубином в дозе 50 мг/м² внутривенно за 48 ч (25 мг/м²/сут в каждой фазе курса В). В интервалах между фазами курса В в случае необходимости выполнялась хирургическая санация легочных метастазов с последующим проведением отсроченной радикальной операции. В данном случае выполнение адьювантной ХТ не предусматривалось. Модификации расчета доз карбоплатина в курсах В и С по сравнению с оригинальной версией протокола SIOPEL-4 были проведены в связи с отсутствием технической возможности точной оценки скорости клубочковой фильтрации радиоизотопными методами с последующим расчетом доз карбоплатина на основе площади под кривой «концентрация—время».

Более подробно режимы введения препаратов и сопроводительная терапия на основе протоколов SIOPEL-3 HR и SIOPEL-4 представлены в национальных клинических рекомендациях по лечению ГБ (версия 2024 г.), утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации [13].

Планирование хирургического вмешательства начиналось в момент постановки диагноза с междисциплинарного обсуждения результатов инициального обследования с обязательным привлечением оперирующего хирурга. Хирургическое лечение, направленное на радикальное удаление первичной опухоли, являлось отсроченным [9].

Как уже было сказано выше, выполнение отсроченной радикальной операции в протоколе SIOPEL-3 HR для пациентов с ГБ группы BP предусмотрено после 7 курсов адьювантной ХТ и после 3 курсов с дозо-компрессионным режимом введения химиопрепаратов в протоколе SIOPEL-4 для пациентов с ГБ группы OBR. Объем отсроченной радикальной операции оценивался по результатам инициальной анатомической визуализации в зависимости от стадии по системе PRETEXT. Наличие стадии PRETEXT IV являлось абсолютным показанием к проведению трансплантации печени согласно рекомендациям группы SIOPEL.

Также основным принципом планирования хирургического этапа лечения являлось максимально раннее информирование центра, специализирующегося на гепатобилиарной хирургии, где планировалось

проведение данного этапа лечения, о появлении первичного пациента с ГБ. В случае наличия показаний к трансплантации печени формировалось обращение в трансплантационный центр в максимально ранние сроки для планирования сроков проведения операции и инициации поиска и обследования донора фрагмента печени, как правило, кровного (генетического) родственника.

У пациентов с наличием отдаленных метастазов, которые чаще всего локализовались в легких, выполнялась их оценка в динамике на фоне проводимой терапии. Обязательной являлась оценка санации отдаленных метастатических очагов у пациентов, получавших терапию по протоколу SIOPEL-4, после 3 курсов терапии (A1, A2, A3). Санация отдаленных метастазов, а также других внепеченочных проявлений опухолевого процесса служила важным критерием для определения возможности проведения трансплантации печени в случае наличия у пациента таких показаний.

У больных с сохраняющимися метастатическими очагами на момент завершения 3 курсов терапии по протоколу SIOPEL-4 рассматривался вопрос о проведении метастазэктомии. Сроки ее выполнения и этапность по отношению к операции, направленной на удаление первичной опухоли, зависели от стадии по системе PRETEXT. Пациентам, которым планировалась резекция печени, на первом этапе проводилась операция на первичном очаге с последующей метастазэктомией. Напротив, санация всех внепеченочных проявлений болезни, в том числе и хирургическим путем, определяла возможность выполнения трансплантации печени.

В период с 02.2012 по 05.2017 резекции печени проводились на базе отделения пересадки печени РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского (заведующий отделением — д.м.н. А.В. Филин). С 06.2017 резекции печени у пациентов с ГБ выполнялись на базе отделения онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (руководитель группы торакоабдоминальной хирургии — д.м.н. Д.Г. Ахаладзе).

После проведения хирургического этапа лечения в обязательном порядке выполнялось гистологическое исследование послеоперационного материала с оценкой степени посттерапевтического патоморфоза, а также радикальности операции (R0-, R1- или R2-резекции) [9].

По завершении специфической терапии проводилась оценка ответа с использованием критериев оценки ответа группы SIOPEL [9] с последующим проведением диспансерного наблюдения по ранее опубликованному плану [14]. В случае выявления прогрессирования основного заболевания пациенты исключались из протокола.

Сбор информации о пациентах проводили с использованием первичной медицинской документации (истории болезни), а также электронной базы данных НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Информация об этапах лечения, проводимых не в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, была получена из сопроводительной медицинской документации (выписной эпикриз, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования, проведенных в других медицинских учреждениях). Регистрация полученных данных осуществлялась в исследовательской базе с использованием программы Microsoft Excel 2016, содержащей 130 регистрационных полей. Анализ данных проводился с использованием специализированных статистических пакетов IBM SPSS Statistics v. 28.0 и STATA v. 18.0 с применением методов описательной статистики (средние значения, медиана). Оценка выживаемости проводилась по методу Каплана–Майера, для сравнения кривых применялся log-rank-критерий. При расчете и визуализации границ 95 % доверительных интервалов была применена формула Гринвуда. Общая выживаемость (ОВ) определялась в качестве временного интервала между датой постановки диагноза и датой смерти (независимо от причины) или датой последнего наблюдения. Пациенты, потерянные из-под наблюдения, цензурировались на дату последнего наблюдения (правостороннее цензурирование). Бессобытийная выживаемость (БСВ) определялась как промежуток времени от даты постановки диагноза до даты прогрессирования или рецидива, развития второй опухоли, даты смерти или даты последнего наблюдения, в зависимости от того, какое событие произошло раньше. Для сравнительной оценки кумулятивных вероятностей конкурирующих исходов применялись метод Нельсона–Аалена и модель Fine–Gray (для анализа конкурирующих рисков). Критический уровень значимости (двусторонний) выбран равным 0,05. Оценка выживаемости проводилась по состоянию на 01.08.2023.

Результаты

За период с 02.2012 по 07.2022 (125 мес) зарегистрированы 49 пациентов с ГБ групп ВР и ОВР. В анализ включены 47 (95,9 %) из 49 больных, получавших терапию по протоколам группы SIOPEL. Два (4,1 %) пациента были исключены из анализа ввиду получения непрограммной терапии (инициальное хирургическое лечение с последующей адъювантной терапией, $n = 1$; спонтанный разрыв опухоли и непрограммная терапия, $n = 1$).

Медиана возраста на момент постановки диагноза ГБ 47 пациентов анализируемой когорты составила 24,9 мес (диапазон — 4,7–154,9). Соотношение мальчики: девочки было равно 1,47:1. Медиана показателя АФП у пациентов с известными точными значениями ($n = 45$) на момент постановки диагноза составила 182 431 (0,85–1 998 000) нг/мл. Распределение по стадиям по системе PRETEXT: PRETEXT II — 13 (27,6 %) пациентов, PRETEXT III — 18 (38,3 %), PRETEXT IV — 16 (34,1 %). Инициальное метастатическое поражение легких имели 24 (51,1 %) пациента.

Из 47 пациентов исследуемой группы у 38 (80,85 %) больных диагноз ГБ был верифицирован гистологически и лишь 9 (19,15 %) пациентам был установлен на основании клинко-рентгенологических данных ввиду тяжести их состояния и необходимости начала специфической терапии в максимально ранние сроки.

Распределение на группы риска и протоколы терапии, а также исходы заболевания представлены на рис. 1. Как видно из рис. 1, в группу ОВР стратифицировались не только пациенты с инициальным метастатическим поражением легких (статус М1), но и дети, имеющие неблагоприятные прогностические факторы, такие как спонтанный разрыв опухоли ($n = 3$), уровень АФП в сыворотке крови < 100 нг/мл ($n = 2$) и возраст старше 8 лет на момент постановки диагноза ($n = 2$).

Терапия по протоколу SIOPEL-3 HR проведена 17 (36,1 %) пациентам, включая 1 больного, стратифицированного в группу ОВР. В последнем случае протокол SIOPEL-3 HR проводился с модификациями в виде ротации курсов и добавления 1 цикла по схеме винкристина/иринотекана ввиду инициального спонтанного разрыва опухоли и тяжести состояния пациента, обусловленной развитием острой почечной недостаточности. В 2 случаях пациенты с отдаленными метастазами получали лечение по указанному протоколу по решению регионального центра, в котором инициировалась терапия, в 1 наблюдении — ввиду наличия тяжелой сопутствующей патологии (детский церебральный паралич, хронический вирусный гепатит С), препятствующей проведению более интенсивной терапии.

Терапия по протоколу SIOPEL-3 HR была выполненной у большинства пациентов. В 1 наблюдении

у ребенка с ГБ, установленной в возрасте 5,2 месяца, терапия по протоколу SIOPEL-3 HR не была завершена ввиду развития тяжелого неконтролируемого инфекционного эпизода в виде энтероколита смешанной этиологии на фоне химиоиндуцированной аплазии кроветворения с последующим развитием сепсиса и полиорганной недостаточности, приведших к гибели пациента.

У 4/16 (25 %) пациентов, стратифицированных в группу ВР, радикальная операция была выполнена после 7 курсов неоадьювантной ХТ в рамках рекомендаций протокола SIOPEL-3 HR, 3/16 (18,7 %) больным было проведено 8 курсов неоадьювантной ХТ, 3/16 (18,7 %) — 9, 2/16 (12,5 %) — 5, 1/16 (6,2 %) — 6, 1/16 (6,2 %) — 10 курсов. В 2/16 (12,5 %) случаях отсроченная операция не проводилась ввиду прогрессии ГБ в одном наблюдении и гибели пациента от инфекционных осложнений, описанных выше, — во втором. У ребенка, стратифицированного в группу ОВР и получавшего терапию с модификациями, хирургическое лечение проведено после 8-го курса полихимиотерапии (ПХТ).

Терапия по протоколу SIOPEL-4 проведена 30 (63,9 %) пациентам, из них 10 детям, стратифицированным в группу ВР до 2017 г. Системная терапия была выполнима у большинства пациентов, 5/30 (16,7 %) больным были проведены курсы В, 2/5 (40 %) пациентам из данной группы в последующем была выполнена резекция печени, 3/5 (60 %) — трансплантация печени от живого родственного донора. Курсы С в рамках рекомендаций протокола SIOPEL-4 проводились 23/30 (76,7 %) больным. У 2/30 (6,6 %) пациентов терапия не была выполнена в полном объеме. В 1 наблюдении терапия по

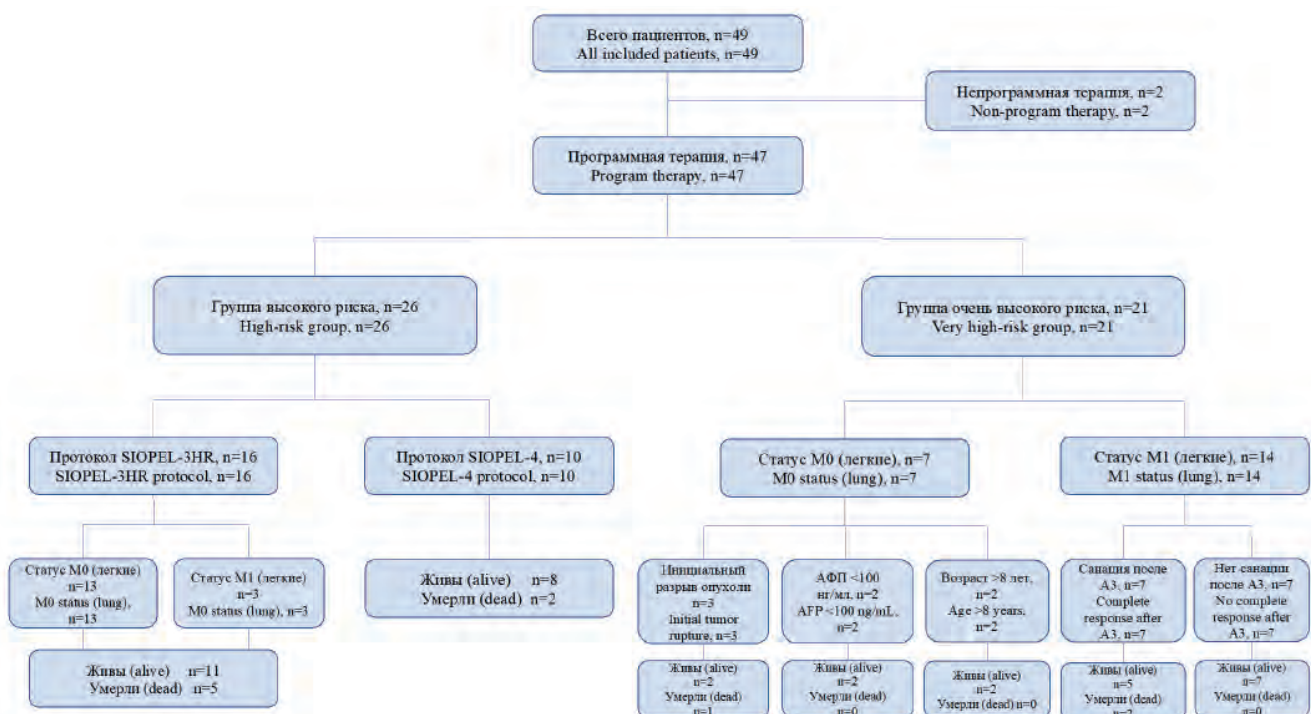


Рис. 1. Распределение пациентов исследуемой группы в зависимости от группы риска и протокола терапии

Fig. 1. Distribution of patients in the study group depending on the risk group and therapy protocol

протоколу SIOPEL-4 не была завершена по причине развития тяжелой токсичности в виде гастроэнтероколита и еще в 1 случае — ввиду прогрессии заболевания и последующей гибели ребенка. У пациента со стадией по PRETEXT IV ввиду отсутствия родственного донора и постановки в лист ожидания трупного донорства после завершения 4 курсов предписанной терапии дополнительно проведено 4 курса по схеме винкристин/иринотекан.

Хирургический этап лечения после 3 курсов неоадьювантной ХТ (курсы А1, А2 и А3) был проведен 21/30 (70,0 %) пациенту, 7/30 (23,4 %) больным отсроченная операция была выполнена после 4 курсов ХТ, 1/30 (3,3 %) — после 8 курсов ХТ и 1/30 (3,3 %) пациенту отсроченная операция не проводилась по причине прогрессии ГБ.

При выполнении хирургического этапа лечения использовались различные методы проведения отсроченных операций в зависимости от распространенности опухолевого процесса в паренхиме печени. Анализ всей группы пациентов ($n = 47$) показал, что резекция печени была проведена у 32 (68,1 %), трансплантация печени — у 12 (25,5 %) и у 3 (6,4 %) больных отсроченная операция не проводилась по следующим причинам: 2 пациента умерли от прогрессии основного заболевания, 1 ребенок — от инфекционных осложнений на фоне индуцированной аплазии кроветворения.

После проведения отсроченной операции в обязательном порядке выполнялось гистологическое исследование послеоперационного материала с оценкой краев резекции. Из 44 подвергшихся отсроченной операции пациентов в 41 (93,2 %) случае объем резекции оценивался как R0 (радикальная резекция), у 3 (6,8 %) — как R1 (микроскопически остаточная опухоль). Хирургические осложнения, приведшие к гибели, отмечены в 2/44 (4,5 %) случаях в различные сроки после данного этапа лечения.

В дальнейшем проведен анализ 2 подгрупп пациентов с ГБ: больных с наличием инициальных отдаленных метастазов и детей, которые были подвергнуты трансплантации печени. Как уже отмечалось выше, у 24 (51,1 %) из 47 пациентов исследуемой группы отмечались инициальные отдаленные метастазы, представленные исключительно метастатическим поражением легких. Медиана возраста на момент постановки диагноза в данной когорте составила 24,8 мес (диапазон — 8,8–63,2 мес). Медиана показателя АФП в сыворотке крови с известными точными значениями ($n = 22$) была равна 332 350,9 нг/мл (диапазон — 1627,3–1 998 000 нг/мл). Соотношение мальчики:девочки составило 2:1. Распределение по стадиям PRETEXT: PRETEXT II — 8/24 (33,3 %) больных, PRETEXT III — 8/24 (33,3 %), PRETEXT IV — 8/24 (33,3 %).

В данной когорте пациентов терапия по протоколу SIOPEL-3 HR проводилась 3/24 (12,5 %) пациентам, по протоколу SIOPEL-4 лечение получал 21/24 (87,5 %) ребенок. В рамках рекомендаций протокола

SIOPEL-4 курсы В получили 4/21 (19,0 %) пациента, курсы С — 16/21 (76,2 %), 1/21 (4,8 %) больному курсы В и С не проводились ввиду гибели от прогрессии ГБ на фоне курсов ХТ по схеме А.

Санация метастазов в легких на фоне неоадьювантной ХТ (курсы А1, А2, А3) была достигнута у 11/24 (45,8 %) пациентов, у 13/24 (54,2 %) она достигнута не была. Пяти/13 (38,5 %) больным, не достигшим санации метастазов в легких после неоадьювантной ХТ, дополнительно потребовалось проведение торакотомии/торакоскопии для санации метастатических очагов в легких или оценки наличия жизнеспособных опухолевых клеток в резидуальных очагах, у 5/13 (38,5 %) пациентов санация метастатических очагов в легких достигнута на фоне проведения курсов С. Двум/13 (15,4 %) детям программная терапия не была завершена ввиду прогрессии ГБ, у 1/13 (7,7 %) пациента не было достигнуто санации метастатических очагов в легких после окончания программной терапии, хирургическое удаление очагов не проводилось ввиду их незначительных размеров и глубокого расположения в паренхиме легких. В последующем у данного пациента было отмечено развитие прогрессии ГБ, проведена противорецидивная терапия в объеме 6 курсов по схеме винкристин/иринотекан, достигнут полный ответ, ребенок жив без опухоли.

Хирургическое лечение, направленное на удаление первичной опухоли, проведено 22/24 (91,6 %) пациентам, включая резекцию печени в 17 (70,8 %) и трансплантацию в 5 (20,8 %) случаях. В 2/24 (8,4 %) наблюдениях отсроченная операция не проводилась ввиду прогрессии основного заболевания на фоне неоадьювантной ХТ.

Также отдельно нами была проанализирована группа пациентов с ГБ, перенесших трансплантацию фрагмента печени, в которую включены 12/47 (25,5 %) пациентов. Медиана возраста на момент постановки диагноза в данной группе составила 24,2 мес (диапазон — 10,6–130,6 мес). Медиана показателя АФП в сыворотке крови на момент постановки диагноза с известными точными значениями ($n = 12$) была равна 167 486 нг/мл (диапазон — 1300–1 688 159,4 нг/мл). Соотношение мальчики:девочки составило 2:1. Все пациенты из данной группы имели стадию распространенности опухоли по паренхиме печени PRETEXT IV. Таким образом, мы видим, что основным показанием к проведению трансплантации печени у этих больных являлась стадия PRETEXT IV и, соответственно, отсутствие возможности проведения радикального удаления опухоли. Пять/12 (41,6 %) пациентов имели инициальное метастатическое поражение легких, 5/12 (41,6 %) больным проводилась ПХТ по протоколу SIOPEL-4, 7/12 (58,4 %) — по протоколу SIOPEL-3 HR.

Трансплантация фрагмента печени от родственного донора была выполнена 11/12 (92 %) пациентам, 1/12 (8 %) больному — трансплантация фрагмента печени от трупного донора ввиду отсутствия

родственного. Трансплантация фрагмента печени проводилась пациентам, получавшим терапию по протоколу SIOPEL-4, в следующие сроки: 2 детям после 3 курсов неoadъювантной ХТ по протоколу SIOPEL-4 (курсы А1, А2 и А3), 2 больным после курсов В по протоколу SIOPEL-4. Следует отметить, что 1 пациенту, получившему 4 курса ХТ по протоколу SIOPEL-4 (курсы А1, А2, А3 и В), была вынужденно проведена модификация неoadъювантной ХТ с добавлением 4 курсов по схеме винкристин/иринотекан ввиду отсутствия родственного донора и необходимости продолжения системного контроля над опухолью в период поиска фрагмента печени от трупного донора. Данная схема была выбрана как одна из наиболее эффективных в терапии ГБ с учетом накопления допустимых кумулятивных доз цитостатиков по протоколу SIOPEL-4 [15]. Трансплантация фрагмента печени пациентам, получавшим терапию по протоколу SIOPEL-3 HR, проводилась в следующие сроки: 2 больным после 5 курсов неoadъювантной ПХТ, 2 — после 7 курсов, по 1 пациенту получили 6, 8 и 9 курсов терапии.

Медиана наблюдения за всеми пациентами исследуемой группы составила 39,2 (2,5–129,2) мес. Из 47 детей, включенных в данное исследование, живы 37 (78,7 %), 10 (21,3 %) погибли: 2 пациента — от хирургических осложнений, 1 — от инфекционных осложнений и 7 — от рецидива/прогрессии основного заболевания.

Неблагоприятные события в виде рецидива/прогрессии отмечены у 14/47 (29,8 %) больных. Рецидивы ГБ зафиксированы у 10/47 (21,3 %) пациентов исследуемой группы. Подавляющее большинство рецидивов имели метастатический характер — 7/10 (70 %), в 2/10 (20 %) случаях отмечался комбинированный рецидив, в 1/10 (10 %) — локальный рецидив. Медиана времени до рецидива от момента первичной постановки диагноза ГБ составила 12,4 (8,4–61,3) мес. Зоны локализации поражения у пациентов с метастатическими рецидивами включали легкие и в 1 случае —

легкие и заднее средостение. У пациентов с комбинированными рецидивами ГБ отмечалось поражение легких и трансплантата печени, а также грудной клетки и брюшной полости (внеоргано расположенные опухолевые узлы).

Прогрессирование ГБ диагностировано у 4/47 (8,5 %) больных. Основное количество составили системные прогрессии ГБ — 3/4 (75 %) пациента, локальная прогрессия отмечена у 1/4 (25 %) ребенка. У 2/4 (50 %) пациентов развитие прогрессии ГБ наблюдалось на фоне проводимой терапии, у 2/4 (50 %) — после окончания специфической терапии, которая не привела к достижению полного ответа.

При анализе всей группы пациентов ($n = 47$) 3-летняя ОВ и БСВ составили $80,1 \pm 6,0$ % и $64,9 \pm 7,1$ % соответственно (рис. 2).

Трехлетняя кумулятивная вероятность смерти от опухоли составила $16,7 \pm 5,8$ %, от других причин — $7,2 \pm 4,0$ % (рис. 3).

В группе пациентов после трансплантации печени ($n = 12$) 3-летняя ОВ и БСВ были равны $73,3 \pm 13,2$ % и $64,2 \pm 14,4$ % соответственно. Причинами неудач в группе больных, перенесших трансплантацию печени, в 3 наблюдениях были рецидивы ГБ (в 2 случаях пациенты погибли) и в 1 наблюдении смерть ребенка произошла в результате хирургических осложнений в раннем посттрансплантационном периоде.

Статистически значимых различий в показателях выживаемости между группами с отдаленными метастазами и без метастазов в нашем исследовании выявлено не было: 3-летняя ОВ и БСВ в группе пациентов с отдаленными метастазами составили $76,5 \pm 9,4$ % и $57,1 \pm 10,3$ %; в группе пациентов без метастазов — $77,6 \pm 8,8$ % и $73,0 \pm 9,4$ % соответственно ($p_{ОВ} = 0,919$, $p_{БСВ} = 0,440$; log-rank) (рис. 4).

Обсуждение

Лечение пациентов с ГБ может рассматриваться как модель риск-адаптированного подхода к терапии у детей с солидными злокачественными новообра-

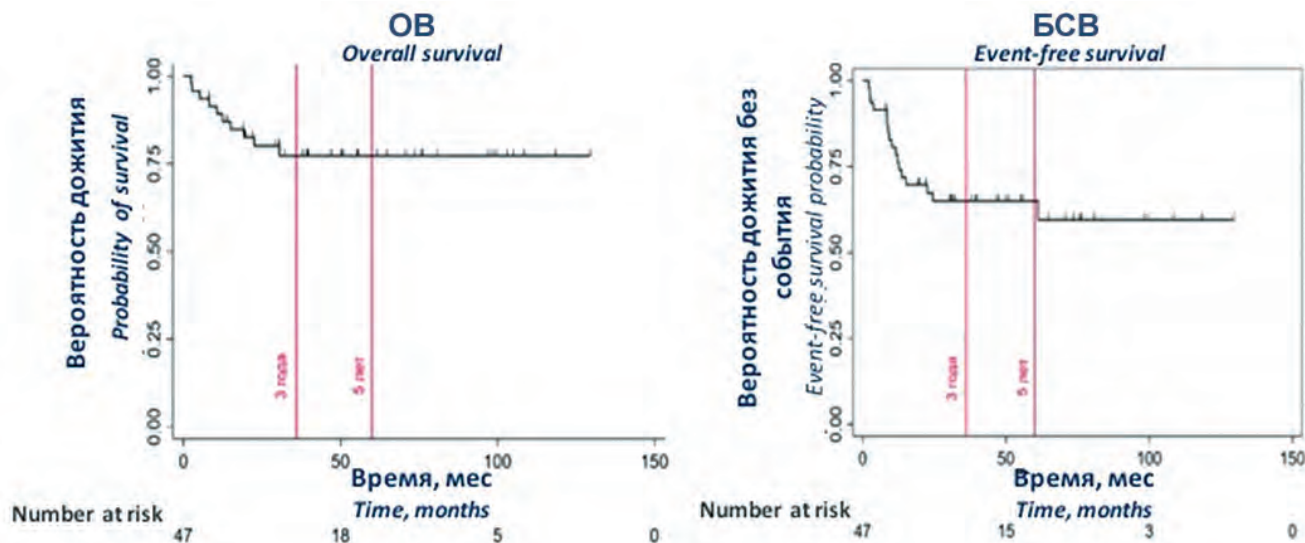


Рис. 2. Показатели ОВ и БСВ пациентов исследуемой группы ($n = 47$)

Fig. 2. OS and EFS of patients in the study group ($n = 47$)

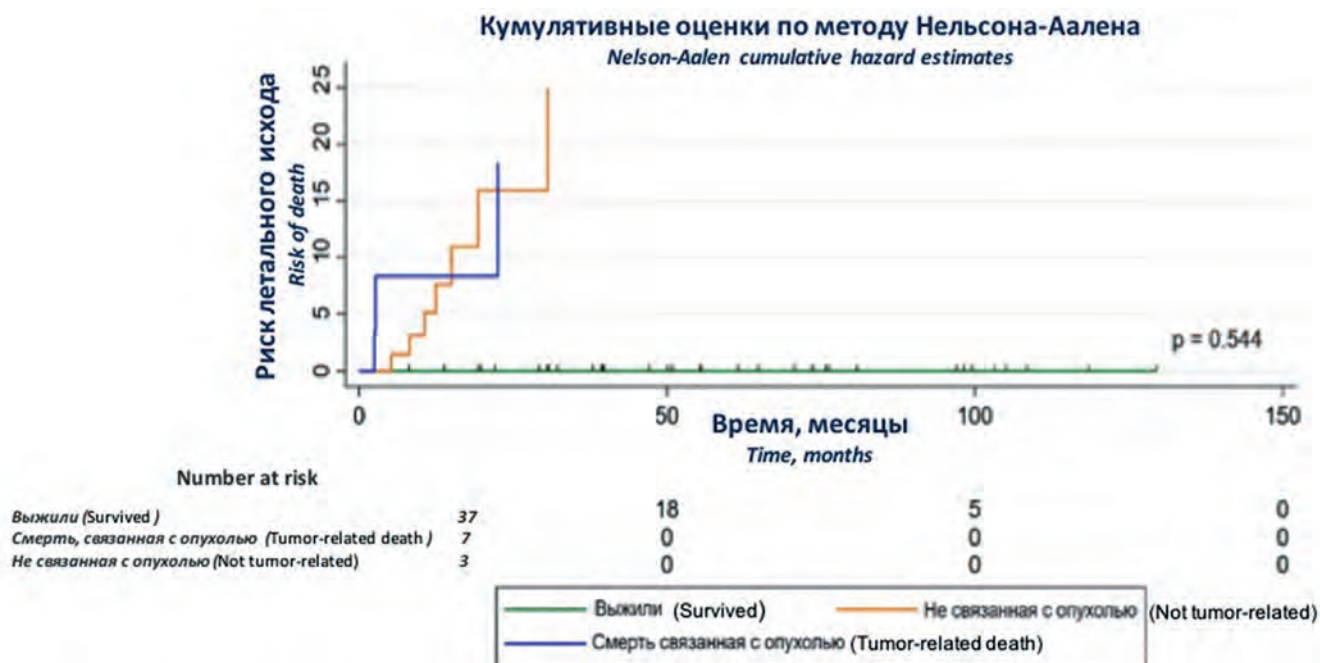


Рис. 3. Показатель 3-летней кумулятивной вероятности смерти от опухоли или других причин

Fig. 3. 3-year cumulative probability of death from tumor or other causes

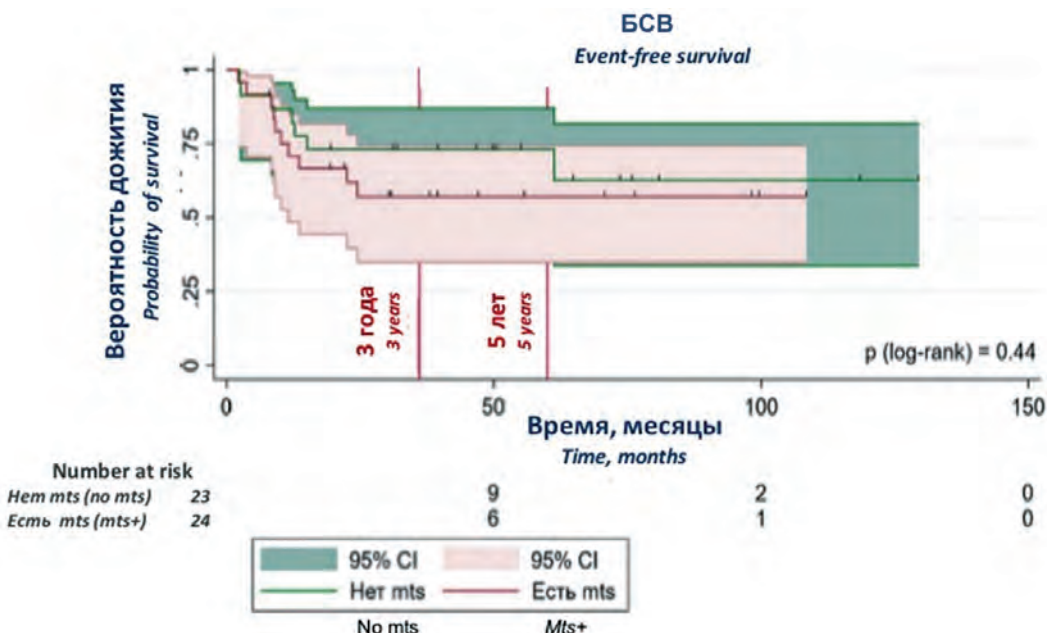


Рис. 4. БСВ пациентов исследуемой группы в зависимости от статуса метастазов

Fig. 4. EFS of patients in the study group depending on the status of metastases

зованиями [1]. Внедрение системы PRETEXT для оценки распространенности опухолевого процесса, основанной в первую очередь на рентгенологических характеристиках опухоли и дополненной показателем АФП, позволило выделить 2 группы риска для дальнейшей оптимизации терапии [5]. В последующем анализ результатов последовательных исследований группы SIOPEL позволил разделить пациентов группы ВР на 2 подгруппы, сформировав таким образом 3 стратификационные группы [1].

Эволюция системной терапии в протоколах группы SIOPEL включала переход от использования

режима PLADO (цисплатин, доксорубин) у всех больных [3] к деэскалации у пациентов группы стандартного риска за счет отказа от доксорубина [16] и, напротив, постепенную эскалацию лечения у больных с наличием неблагоприятных прогностических факторов, включающих изначально нерезектабельную опухоль, значительно вовлекающую крупные магистральные сосуды печени, наличие внепеченочного распространения, в том числе спонтанного разрыва опухоли, наличие региональных и отдаленных метастазов и факторов, свидетельствующих об агрессивной биологии опухоли (низкие показатели АФП).

Интенсификация терапии строилась на добавлении нового активного препарата карбоплатина в исследованиях SIOPEL-2 и SIOPEL-3 HR [6, 7], а также внедрения дозо-компрессионного режима введения цисплатина (еженедельные введения в курсах A1, A2, A3) в протоколе SIOPEL-4 [8].

Сравнительный анализ результатов лечения пациентов группы ВР, проведенный P. Czauderna et al., продемонстрировал, что интенсификация системной терапии способствовала улучшению результатов лечения, что в первую очередь было отмечено у наименее прогностически благоприятной когорты пациентов с наличием инициальных отдаленных метастазов (таблица) [2]. Таким образом, до настоящего момента дозо-компрессионный режим введения цисплатина, предложенный в протоколе SIOPEL-4, рассматривается как наиболее эффективный.

Параллельно с эволюцией системной терапии развивались хирургические методы лечения ГБ, основанные как на большей доступности трансплантации печени, так и на внедрении расширенных резекций печени [17]. Удельный вес пациентов, которым была проведена трансплантация печени, повысился с 5 % в исследовании SIOPEL-1 до 27 % в исследовании SIOPEL-4 [2].

В настоящей статье проанализированы результаты лечения наиболее крупной в Российской Федерации когорты пациентов с ГБ, не относящейся к группе стандартного риска. Необходимо отметить, что в течение анализируемого временного интервала и по мере появления новых международных данных произошел переход от использования только протокола SIOPEL-4 для всех пациентов с неблагоприятными характеристиками опухоли до дифференцированного подхода с применением протокола SIOPEL-3 HR для пациентов с местно-распространенной нерезектабельной формой заболевания и протокола SIOPEL-4 для пациентов с инициальными метастазами, спонтанным разрывом опухоли и низкими показателями АФП. Данная концепция нашла свое отражение в национальных клинических рекомендациях по лечению ГБ [13].

Демографические характеристики пациентов

в описанной нами когорте, такие как возраст и преобладание мальчиков при распределении по полу, соответствовали данным других исследовательских групп [8]. Два (4,2 %) пациента были включены в группу ВР в связи с низкими показателями АФП, что было сопоставимо с 3 % больных с аналогичными характеристиками опухоли в исследовании SIOPEL-4 [8].

Наличие отдаленных метастазов было выявлено у чуть более 50 % больных, что было несколько ниже, чем в других описанных когортах пациентов группы ВР. Важно отметить, что в момент постановки диагноза ни в одном случае не было документировано поражение региональных лимфатических узлов, а также других зон отдаленного метастазирования, помимо легких.

Терапия по протоколам SIOPEL-3 HR и SIOPEL-4 была выполнима у большинства пациентов. Тяжелые осложнения лечения были редки и представлены инфекционными осложнениями в одном случае, повлекшими гибель ребенка первого года жизни, а в другом — невозможностью проведения предписанной адъювантной терапии. Выполнимость протокола SIOPEL-4 в реальной клинической практике была продемонстрирована и другими исследовательскими группами [18].

Прогрессия на фоне проведения системной терапии была отмечена только у 2 (4,2 %) пациентов. В одном случае ребенок поступил с выраженным дефицитом массы тела на фоне задержки в постановке диагноза метастатической формы ГБ, а в другом наблюдении отмечено формирование химиорезистентности на фоне пролонгации ПХТ, что было связано с невозможностью проведения трансплантации печени из-за тяжелой сопутствующей патологии. Указанные случаи подчеркивают то, что в наше исследование были включены все пациенты с ГБ, получавшие лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, независимо от инициального статуса и характеристик опухоли. Данный факт необходимо учитывать при интерпретации результатов лечения и сравнительного анализа с данными других исследований, посвященных ГБ группы ВР. В частности, проспективные клинические исследования требуют соответствия инициальных характеристик пациентов критериям включения. Недавний

Результаты лечения пациентов группы ВР в исследованиях SIOPEL [2, с дополнениями]

Treatment outcomes of HR patients in the SIOPEL trials [2, with additions]

Показатель Parameter	SIOPEL-1	SIOPEL-2	SIOPEL-3	SIOPEL-4	Собственные данные Own data
Частота ответа Response rate	78 %	76 %	77,5 %	97 %	95,7 %
Частота проведения R0-резекции Frequency of R0-resection	58 %	66 %	69 %	87 %	87,2 %
Трехлетняя БСВ 3-year EFS	45 %	47 %	65 %	80 %	64,9 %
Трехлетняя ОВ 3-year OS	57 %	52 %	73 %	82 %	80,1 %
БСВ у пациентов с отдаленными метастазами EFS in patients with distant metastases	28 %	44 %	56 %	80 %	57,1 %
БСВ у пациентов с PRETEXT IV EFS in patients with PRETEXT IV	46 %	61 %	68 %	81 %	54,2 %

анализ, проведенный Детской онкологической группой США (Children's Oncology Group, COG), показал, что основными причинами исключения пациентов из клинического исследования АНЕР1531 являлись органная патология, в первую очередь дыхательная недостаточность, а также сопутствующая патология, в том числе влияющая на общее состояния больных [19].

Указанные выше особенности могли бы объяснить несколько меньшие показатели ОВ и БСВ в нашем исследовании по сравнению с результатами проспективных клинических исследований (см. таблицу). Тем не менее необходимо подчеркнуть, что результаты внедрения протоколов группы SIOPEL в реальную клиническую практику в других странах, в частности в Индии, демонстрируют худшие показатели выживаемости [20] по сравнению с российской когортой. Так, в исследовании S. Srinivasan et al. 3-летняя БСВ и ОВ у пациентов с группы ВР с ГБ составили 56 % и 66 % соответственно [20]. Одним из объяснений данного факта является большая доступность трансплантации печени в России, а также отсутствие отказов от терапии. Так, в описанной нами когорте пациентов трансплантация печени была проведена у 25,5 %, что сопоставимо с данными развитых зарубежных стран [8]. В большинстве наблюдений выполнялась трансплантация от живого родственного донора, лишь в 1 случае использовалась трупная печень, при этом ребенку потребовалась пролонгация системной терапии вне рекомендаций протокола в ожидании проведения хирургического вмешательства. Следует отметить, что в научной литературе обсуждается проведение расширенных резекций печени у пациентов с распространенными стадиями по системе PRETEXT как альтернатива трансплантации донорского органа [21, 22]. Важным является то, что планирование хирургического лечения, включая применение трансплантации печени, должно осуществляться в момент постановки диагноза с обязательным привлечением хирурга, специализирующегося на гепатобилиарной хирургии, и/или специалистов отделения трансплантации печени.

Больные с отдаленными метастазами характеризуются относительно неблагоприятным прогнозом. В нашей когорте пациентов показатели ОВ и БСВ составили 76,5 % и 57,1 % соответственно, что было ниже, чем в исследованиях SIOPEL, но выше, чем в ряде опубликованных независимых работ [20]. Ответ на неoadьювантную терапию является значимым прогностическим фактором [23]. Полная санация метастатических очагов оказывает положительное влияние на показатели ОВ и БСВ, при этом санация легочных метастазов может быть достигнута как при проведении только системной терапии, так и при дополнительной метастазэктомии резидуальных очагов в легких. Выполнение метастазэктомий позволило ряду пациентов нашей группы, имеющих показания к проведению трансплантации, выполнить данное хирургическое вмешательство после санации экстра-

печеночных проявлений заболевания. Достижение полного ответа при ГБ рассматривается как важный благоприятный прогностический фактор [23, 24]. Так, авторы из госпиталя Св. Иуды (Мемфис, США) подчеркивают, что долгосрочная выживаемость может быть достигнута даже у пациентов с множественными отдаленными метастазами при условии сочетания адекватной системной терапии и иногда повторных метастазэктомий [24].

Необходимо отметить, что спектр препаратов, используемых при системной терапии ГБ группы ВР, достаточно ограничен. За последние годы единственной новой комбинацией классических цитостатических препаратов, продемонстрировавшей свою эффективность, стало сочетание винкристина и иринотекана [15]. Попытки улучшения прогноза путем эскалации доз препаратов не увенчались успехом, это было продемонстрировано и для высоких доз циклофосфида у пациентов с рецидивами заболевания [25], и при проведении высокодозной терапии, в том числе инкорпорированной в первую линию лечения [26, 27]. Добавление к комбинации винкристина и иринотекана препарата темсиrolimus, являющегося mTOR-ингибитором, у пациентов группы ВР в режиме «терапевтического окна» также не продемонстрировало увеличения частоты объективных ответов [28].

Дальнейшее улучшение результатов терапии пациентов с ГБ основано на улучшении стратификации на группы риска, поиске оптимальных комбинаций цитостатических препаратов в зависимости от сочетания прогностических факторов, а также лучшего понимания биологических механизмов, лежащих в основе развития ГБ, с возможностью последующего инкорпорирования молекулярных данных в схемы стратификации [29]. Проведенный анализ когорты пациентов, включенных в объединенную базу данных CHIC (Children's Hepatic tumors International Collaboration), основанную на данных 4 международных и национальных исследовательских групп, позволил сформировать новую стратификацию на группы риска, в рамках которой выделяют 4 группы риска, 2 из которых можно отнести к пациентам ВР [12]. В рамках данной классификации возраст, аннотирующие факторы и уровень АФП являются стратификационными критериями. Ряд элементов данной системы стратификации, в частности возраст 8 лет и старше, были использованы для выбора терапии пациентам, описанным в настоящем анализе.

Новая система стратификации используется в проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании PHITT (Pediatric Hepatic International Tumour Trial) [30]. У пациентов группы промежуточного риска проводится рандомизация на 3 режима системной терапии, включающих схему протокола SIOPEL-3 HR, монотерапию высокими дозами цисплатина и режим COG (винкристин, цисплатин, 5-фторурацил, доксорубин). В группе ВР больные, достигшие полной санации легочных метастазов на

курсах A1, A2, A3, продолжают лечение с использованием модифицированных курсов С (доза карбоплатина 500 мг/м²). У пациентов с сохранением резидуальных метастазов предусмотрена рандомизация на 2 исследовательских режима: карбоплатин + доксорубин, карбоплатин + этопозид или карбоплатин + доксорубин, винкристин + иринотекан (суммарно 6 курсов) [30]. Результаты РНИТТ позволят в будущем сформировать новые стандарты терапии для пациентов с ГБ.

Важно подчеркнуть, что за последние годы появились данные, которые потребуют внесения изменений в систему стратификации на группы риска СНИС. В частности, ретроспективный анализ пациентов, включенных в базу данных СНИС, характеризующихся низкими значениями АФП, показал, что после исключения больных со злокачественной рабдоидной опухолью прогноз при подтвержденном диагнозе ГБ и значениях АФП < 100 нг/мл не ухудшался [31]. Таким образом, полученные данные позволяют уменьшить объем терапии у незначительной подгруппы пациентов с ГБ и, следовательно, снизить риск развития отдаленных последствий терапии. Аналогичные данные об отсутствии негативного влияния на прогноз были получены в проспективном исследовании АНЕР в отношении мелкоклеточного недифференцированного варианта ГБ [32].

Выводы

Таким образом, полученные в настоящем исследовании результаты лечения пациентов с ГБ группы ВР свидетельствуют о выполнимости и эффективности протоколов SIOPEL в российской популяции пациентов.

В настоящее время данные схемы терапии также включены в клинические рекомендации по лечению ГБ, утвержденные Минздравом России в 2020 г. (пересмотр в 2024 г.), и рассматриваются в качестве стандарта терапии в Российской Федерации [13].

Необходимо подчеркнуть, что важнейшим компонентом поддержания результатов лечения пациентов с ГБ группы ВР является активное мультицентровое взаимодействие и проспективное планирование локального контроля, включая трансплантацию печени.

Дальнейшая оптимизация терапии данной группы пациентов в нашей стране связана с переходом на систему стратификации СНИС и будущей модификацией терапии на основании результатов исследования РНИТТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Aronson D.C., Czauderna P., Maibach R., Perilongo G., Morland B. The treatment of hepatoblastoma: Its evolution and the current status as per the SIOPEL trials. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2014;19(4):201–7. doi: 10.4103/0971-9261.142001.
- Czauderna P., Lopez-Terrada D., Hiyama E., Häberle B., Malogolowkin M.H., Meyers R.L. Hepatoblastoma state of the art: pathology, genetics, risk stratification, and chemotherapy. *Curr Opin Pediatr.* 2014;26(1):19–28. doi: 10.1097/MOP.0000000000000046.
- Brown J., Perilongo G., Shafford E., Keeling J., Pritchard J., Brock P., Dicks-Mireaux C., Phillips A., Vos A., Plaschkes J. Pretreatment prognostic factors for children with hepatoblastoma -- results from the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL 1. *Eur J Cancer.* 2000;36(11):1418–25. doi: 10.1016/s0959-8049(00)00074-5.
- De Ioris M., Brugieres L., Zimmermann A., Keeling J., Brock P., Maibach R., Pritchard J., Shafford L., Zsiros J., Czauderna P., Perilongo G. Hepatoblastoma with a low serum alpha-fetoprotein level at diagnosis: the SIOPEL group experience. *Eur J Cancer.* 2008;44(4):545–50. doi: 10.1016/j.ejca.2007.11.022.
- Roebuck D.J., Aronson D., Clapuyt P., Czauderna P., de Ville de Goyet J., Gauthier F., Mackinlay G., Maibach R., McHugh K., Olsen O.E., Otte J.B., Pariente D., Plaschkes J., Childs M., Perilongo G.; International Childhood Liver Tumor Strategy Group. 2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group. *Pediatr Radiol.* 2007;37(2):123–32; quiz 249–50. doi: 10.1007/s00247-006-0361-5.
- Perilongo G., Shafford E., Maibach R., Aronson D., Brugieres L., Brock P., Childs M., Czauderna P., MacKinlay G., Otte J.B., Pritchard J., Rondelli R., Scopinaro M., Staalman C., Plaschkes J.; International Society of Paediatric Oncology-SIOPEL 2. Risk-adapted treatment for childhood hepatoblastoma. final report of the second study of the International Society of Paediatric Oncology--SIOPEL 2. *Eur J Cancer.* 2004;40(3):411–21. doi: 10.1016/j.ejca.2003.06.003.
- Zsiros J., Maibach R., Shafford E., Brugieres L., Brock P., Czauderna P., Roebuck D., Childs M., Zimmermann A., Laithier V., Otte J.B., de Camargo B., MacKinlay G., Scopinaro M., Aronson D., Plaschkes J., Perilongo G. Successful treatment of childhood high-risk hepatoblastoma with dose-intensive multiagent chemotherapy and surgery: final results of the SIOPEL-3 HR study. *J Clin Oncol.* 2010;28(15):2584–90. doi: 10.1200/JCO.2009.22.4857.
- Zsiros J., Brugieres L., Brock P., Roebuck D., Maibach R., Zimmermann A., Childs M., Pariente D., Laithier V., Otte J.B., Branchereau S., Aronson D., Rangaswami A., Ronghe M., Casanova M., Sullivan M., Morland B., Czauderna P., Perilongo G.; International Childhood Liver Tumours Strategy Group (SIOPEL). Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4): a prospective, single-arm, feasibility study. *Lancet Oncol.* 2013;14(9):834–42. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70272-9.
- Моисеенко Р.А., Ахаладзе Д.Г., Филин А.В., Ким Э.Ф., Рабаев Г.С., Феоктистова Е.В., Меркулов Н.Н., Метелин А.В., Терещенко Г.В., Щукин В.В., Шаманская Т.В., Варфоломеева С.Р., Качанов Д.Ю. Эффективность монотерапии цисплатином у пациентов с гепатобластомой группы стандартного риска. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022;21(4):31–44. doi: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-31-44. [Moiseenko R.A., Akhaladze D.G., Filin A.V., Kim E.F., Rabaev G.S., Feoktistova E.V., Merkulov N.N., Metelin A.V., Tereshchenko G.V., Shchukin V.V., Shamanskaya T.V., Varfolomeeva S.R., Kachanov D.Yu. Effectiveness of cisplatin monotherapy in standard-risk hepatoblastoma. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022;21(4):31–44. (In Russ.).]
- Vokuhl C., Oyen F., Häberle B., von Schweinitz D., Schneppenheim R., Leuschner I. Small cell undifferentiated (SCUD) hepatoblastomas: All malignant rhabdoid tumors? *Genes Chromosomes Cancer.* 2016;55(12):925–31. doi: 10.1002/gcc.22390.

11. Towbin A.J., Meyers R.L., Woodley H., Miyazaki O., Weldon C.B., Morland B. 2017 PRETEXT: radiologic staging system for primary hepatic malignancies of childhood revised for the Paediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT). *Pediatr Radiol.* 2018;48(4):536–54. doi: 10.1007/s00247-018-4078-z.
12. Meyers R.L., Maibach R., Hiyama E., Häberle B., Krailo M., Rangaswami A., Aronson D.C., Malogolowkin M.H., Perilongo G., von Schweinitz D., Ansari M., Lopez-Terrada D., Tanaka Y., Alaggio R., Leuschner I., Hishiki T., Schmid I., Watanabe K., Yoshimura K., Feng Y., Rinaldi E., Saraceno D., Derosa M., Czauderna P. Risk-stratified staging in paediatric hepatoblastoma: a unified analysis from the Children's Hepatic tumors International Collaboration. *Lancet Oncol.* 2017;18(1):122–31. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30598-8.
13. Национальные клинические рекомендации. Гепатобластома. Версия 2024 г. [Электронный ресурс]: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/68_2. [National clinical guidelines. Hepatoblastoma. Version 2024. [Electronic resource]: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/68_2. (In Russ.)].
14. Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Филин А.В., Моисеенко Р.А., Терещенко Г.В., Феоктистова Е.В., Новичкова Г.А., Варфоломеева С.Р. Диспансерное наблюдение пациентов с гепатобластомой. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2014;(4):78–89. doi: 10.17650/2311-1267-2014-0-4-78-89. [Kachanov D.Yu., Shamanskaya T.V., Filin A.V., Moiseenko R.A., Tereshchenko G.V., Feoktistova E.V., Novichkova G.A., Varfolomeeva S.R. Long-term Follow Up of Patients with Hepatoblastoma. *Rossiiskij zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2014;(4):78–89. (In Russ.)].
15. Katzenstein H.M., Furman W.L., Malogolowkin M.H., Krailo M.D., McCarville M.B., Towbin A.J., Tiao G.M., Finegold M.J., Ranganathan S., Dunn S.P., Langham M.R., McGahren E.D., Rodriguez-Galindo C., Meyers R.L. Upfront window vincristine/irinotecan treatment of high-risk hepatoblastoma: A report from the Children's Oncology Group AHEP0731 study committee. *Cancer.* 2017;123(12):2360–7. doi: 10.1002/cncr.30591.
16. Perilongo G., Maibach R., Shafford E., Brugieres L., Brock P., Morland B., de Camargo B., Zsiros J., Roebuck D., Zimmermann A., Aronson D., Childs M., Widing E., Laithier V., Plaschkes J., Pritchard J., Scopinaro M., MacKinlay G., Czauderna P. Cisplatin versus cisplatin plus doxorubicin for standard-risk hepatoblastoma. *N Engl J Med.* 2009;361(17):1662–70. doi: 10.1056/NEJMoa0810613.
17. Riehle K.J., Vasudevan S.A., Bondoc A., Cuenca A.G., Garnier H., Kastenberger Z., Roach J., Weldon C.B., Karpelowsky J., Hishiki T., Tiao G. Surgical management of liver tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2024:e31155. doi: 10.1002/pbc.31155.
18. Watanabe K., Mori M., Hishiki T., Yokoi A., Ida K., Yano M., Fujimura J., Nogami Y., Iehara H., Hoshino K., Inoue T., Tanaka Y., Miyazaki O., Takimoto T., Yoshimura K., Hiyama E. Feasibility of dose-dense cisplatin-based chemotherapy in Japanese children with high-risk hepatoblastoma: Analysis of the JPLT3-H pilot study. *Pediatr Blood Cancer.* 2022;69(2):e29389. doi: 10.1002/pbc.29389.
19. Trobaugh-Lotrario A.D., O'Neill A.F., Belmonte K.A., Malogolowkin M.H., Tiao G.M., Geller J.I. Characteristics of patients with liver tumors deemed ineligible for enrollment on Children's Oncology Group trial AHEP1531: An opportunity to expand inclusion criteria and improve outcome. *Pediatr Blood Cancer.* 2025;72(1):e31389. doi: 10.1002/pbc.31389.
20. Srinivasan S., Prasad M., Parambil B.C., Shrima A., Gollamudi V.R.M., Subramani V., Ramadwar M., Khanna N., Baheti A.D., Gala K., Patil V., Laskar S., Qureshi S., Chinnaswamy G. Treatment outcomes and prognostic factors in children with hepatoblastoma using a risk-stratified approach. *Pediatr Blood Cancer.* 2023;70(7):e30302. doi: 10.1002/pbc.30302.
21. Fuchs J., Cavdar S., Blumenstock G., Ebinger M., Schäfer J.F., Sipos B., Warmann S.W. POST-TEXT III and IV Hepatoblastoma: Extended Hepatic Resection Avoids Liver Transplantation in Selected Cases. *Ann Surg.* 2017;266(2):318–23. doi: 10.1097/SLA.0000000000001936.
22. Fuchs J., Rabaux-Eygassier L., Ruping F., Kessler M., Günther P., Hoffmann K., Czigan Z., Michalski C., Hery G., Mehrabi A., Branchereau S. Reappraisal of liver resection as an alternative to transplantation in locally advanced hepatoblastoma: A systematic review and analysis of pooled individual patient data. *Pediatr Blood Cancer.* 2024;71(12):e31339. doi: 10.1002/pbc.31339.
23. Hishiki T., Watanabe K., Ida K., Hoshino K., Iehara T., Aoki Y., Kazama T., Kihira K., Takama Y., Taguchi T., Fujimura J., Honda S., Matsumoto K., Mori M., Yano M., Yokoi A., Tanaka Y., Fuji H., Miyazaki O., Yoshimura K., Takimoto T., Hiyama E. The role of pulmonary metastasectomy for hepatoblastoma in children with metastasis at diagnosis: Results from the JPLT-2 study. *J Pediatr Surg.* 2017;52(12):2051–5. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2017.08.031.
24. Abramson Z., Mansfield S.A., Abdelhafeez H., Davidoff A.M., Gosain A., Gartrell J.A., Furman W.L., Langham M.R. Jr. Aggressive Pursuit of No Evidence of Disease Status in Hepatoblastoma Improves Survival: An Observational Study. *J Pediatr Surg.* 2023;58(6):1081–7. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2023.02.022.
25. Cacciavillano W.D., Brugières L., Childs M., Shafford E., Brock P., Pritchard J., Maibach R., Scopinaro M., Perilongo G. Phase II study of high-dose cyclophosphamide in relapsing and/or resistant hepatoblastoma in children: a study from the SIOPEL group. *Eur J Cancer.* 2004;40(15):2274–9. doi: 10.1016/j.ejca.2004.01.042.
26. Karski E.E., Dvorak C.C., Leung W., Miller W., Shaw P.J., Qayed M., Katsanis E., Feusner J.H. Treatment of hepatoblastoma with high-dose chemotherapy and stem cell rescue: the pediatric blood and marrow transplant consortium experience and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014;36(5):362–8. doi: 10.1097/MPH.0000000000000130.
27. Häberle B., Maxwell R., Schweinitz D.V., Schmid I. High Dose Chemotherapy with Autologous Stem Cell Transplantation in Hepatoblastoma does not Improve Outcome. Results of the GPOH Study HB99. *Klin Padiatr.* 2019;231(6):283–90. doi: 10.1055/a-1014-3250.
28. Thompson P.A., Malogolowkin M.H., Furman W.L., Piao J., Krailo M.D., Chung N., Brock L., Towbin A.J., McCarville E.B., Finegold M.J., Ranganathan S., Dunn S.P., Langham M.R., McGahren E.D., Tiao G.M., Weldon C.B., O'Neill A.F., Rodriguez-Galindo C., Meyers R.L., Katzenstein H.M. Vincristine/irinotecan/temsirolimus upfront window treatment of high-risk hepatoblastoma: A report from the Children's Oncology Group AHEP0731 Study Committee. *Pediatr Blood Cancer.* 2023;70(7):e30365. doi: 10.1002/pbc.30365.
29. O'Neill A.F., Meyers R.L., Katzenstein H.M., Geller J.I., Tiao G.M., López-Terrada D., Malogolowkin M.; Liver Tumor Committee. Children's Oncology Group's 2023 blueprint for research: Liver tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2023;70 Suppl 6(Suppl 6):e30576. doi: 10.1002/pbc.30576.
30. Paediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT). *ClinicalTrials.gov* ID: NCT03017326.
31. Trobaugh-Lotrario A.D., Maibach R., Aronson D.C., Rangaswami A., Häberle B., O'Neill A.F., Schmid I., Ansari M., Hishiki T., Ranganathan S., Alaggio R., de Krijger R.R., Tanaka Y., Cho S.J., Vokuhl C., Maxwell R., Krailo M., Hiyama E., Czauderna P., Finegold M., Feusner J.H., Malogolowkin M.H., Meyers R.L., Lopez-Terrada D. Outcomes of Patients Treated for Hepatoblastoma with Low Alpha-Fetoprotein and/or Small Cell Undifferentiated Histology: A Report from the Children's Hepatic Tumors International Collaboration (CHIC). *Cancers (Basel).* 2023;15(2):467. doi: 10.3390/cancers15020467.
32. Trobaugh-Lotrario A., Katzenstein H.M., Ranganathan S., Lopez-Terrada D., Krailo M.D., Piao J., Chung N., Randazzo J., Malogolowkin M.H., Furman W.L., McCarville E.B., Towbin A.J., Tiao G.M., Dunn S.P., Langham M.R., McGahren E.D., Feusner J., Rodriguez-Galindo C., Meyers R.L., O'Neill A.F., Finegold M.J. Small Cell Undifferentiated Histology Does Not Adversely Affect Outcome in Hepatoblastoma: A Report From the Children's Oncology Group (COG) AHEP0731 Study Committee. *J Clin Oncol.* 2022;40(5):459–67. doi: 10.1200/JCO.21.00803.