

Лечение детей с гепатобластомой группы очень низкого риска по классификации Children's Hepatic tumors International Collaboration: серия клинических наблюдений

Р.И. Пименов, П.А. Керимов, А.П. Казанцев, М.В. Рубанская, М.А. Рубанский,
О.П. Близиюков, Е.В. Михайлова, С.Н. Михайлова, А.Л. Никулина, А.А. Малахова,
Г.Б. Сагоян, О.А. Капкова, Д.В. Рыбакова, С.Р. Варфоломеева, В.Г. Поляков
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контактные данные: Роман Иванович Пименов onco@list.ru

Актуальность. Успехи лечения детей с гепатобластомой (ГБ) связаны, прежде всего, с оптимизацией диагностических и терапевтических стратегий. Внедрение системы дотерапевтического определения группы риска, разработанной международным обществом по изучению опухолей печени у детей Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC), у больных с ГБ позволяет эффективно проводить риск-стратификацию. Пациенты группы очень низкого риска (ОНР) имеют благоприятный прогноз и в отличие от больных других групп у них возможно выполнение оперативного вмешательства на I-м этапе, а дети из группы ОНР с «чистым» фетальным вариантом (ЧФВ) морфологического строения опухоли могут быть излечены без химиотерапии (ХТ) — только хирургическим методом. В данной статье представлен анализ серии наблюдений детей с ГБ ОНР.

Методы и пациенты. Проведен ретроспективный анализ данных 138 больных, получавших лечение в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДООГ) с января 2006 г. по февраль 2018 г. Всем пациентам проводилось обследование в следующем объеме: компьютерная томография (КТ) грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства, КТ и/или магнитно-резонансная томография брюшной полости с контрастным усилением. Выполнялось определение уровня хорионического гонадотропина человека и альфа-фетопротеина (АФП) в сыворотке крови. Распространенность опухолевого поражения ретроспективно оценивалась по системе PRETEXT (Pre-Treatment Extent of Disease, оценка распространенности опухолевого процесса до начала лечения, версия 2017 г.). На основании полученных данных в группу ОНР по системе стратификации CHIC определены 18 (13 %) пациентов с ГБ. Из 18 (100 %) больных группы ОНР 8 (44,4 %) получали терапию в интервале с января 2006 г. по октябрь 2010 г. согласно протоколам лечения группы SIOPEL. Лечение включало в себя сочетание неоадьювантной ХТ с отсроченной операцией и адьювантной ХТ. С ноября 2010 г. в НИИ ДООГ принят протокол лечения детей с ГБ, предполагающий возможность выполнения оперативного лечения на I-м этапе у пациентов с локализованной стадией заболевания при распространении PRETEXT I/II. С декабря 2010 г. по ноябрь 2018 г. 10 (55,6 %) больных из группы ОНР были прооперированы на I-м этапе. Биопсия опухоли перед вмешательством не выполнялась. После гистологического исследования у 4 (22,2 %) пациентов установлен эпителиальный вариант строения ГБ, не соответствующий критериям ЧФВ. Им была проведена адьювантная ХТ по протоколу SIOPEL. И у 6 (33,3 %) больных по результатам морфологического исследования вариант строения ГБ трактовался как ЧФВ. Дальнейшая терапия в этой группе пациентов не проводилась. Анализ результатов лечения этих 6 пациентов без использования ХТ и представлен в нашей работе.

Результаты. Средний возраст больных — 3,7 (1–6) года, медиана — 3,7 ± 2,0. Мальчики/девочки — 4:2. Во всех случаях имело место бессимптомное течение болезни, новообразование было выявлено случайно при проведении УЗИ. Все дети имели повышенный уровень АФП в диапазоне 95,2–695 (286,0 ± 116,8) МЕ/мл. Распространение по PRETEXT I/II — 2 (33,3 %) и 4 (66,7 %) больных соответственно. Пациенты не имели дополнительных критериев PRETEXT и метастазов. Хирургическое лечение выполнено лапароскопическим методом у 2 из 6 больных. Объем операции: гемигепатэктомия правосторонняя — 3, левосторонняя — 1, бисегментэктомия — 1, атипичная резекция — 1. Лимфодиссекция в зоне печеночно-двенадцатиперстной связки не выполнялась. Осложнений лечения и повторных оперативных вмешательств не было. Радикальность вмешательства в объеме R0 подтверждена гистологическим исследованием у всех пациентов. При морфологическом исследовании во всех случаях выявлен ЧФВ строения опухоли. Все больные живы без признаков рецидива при сроках наблюдения от 14,7 до 59,2 (32,0 ± 18,7) мес.

Заключение. Использование системы дотерапевтической стратификации на группы риска CHIC позволяет эффективно выделить больных группы ОНР, а у части детей с ЧФВ гистологического строения опухоли для лечения может быть применен только хирургический подход. В то же время небольшой срок наблюдения за больными и малое их число не позволяют сделать окончательные выводы и диктуют необходимость проведения мультицентрового исследования. Следует отметить, что данная когорта пациентов требует тщательного соблюдения алгоритма посттерапевтического наблюдения.

Ключевые слова: гепатобластома, опухоли печени, детская онкология, дети, CHIC, PRETEXT, хирургия печени, очень низкий риск

Для цитирования: Пименов Р.И., Керимов П.А., Казанцев А.П., Рубанская М.В., Рубанский М.А., Близиюков О.П., Михайлова Е.В., Михайлова С.Н., Никулина А.Л., Малахова А.А., Сагоян Г.Б., Капкова О.А., Рыбакова Д.В., Варфоломеева С.Р., Поляков В.Г. Лечение детей с гепатобластомой группы очень низкого риска по классификации Children's Hepatic tumors International Collaboration: серия клинических наблюдений. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(1):12–21.

Treatment of children with very low-risk hepatoblastoma according to the Children's Hepatic tumors International Collaboration classification: a series of clinical observations

R.I. Pimenov, P.A. Kerimov, A.P. Kazantsev, M.V. Rubanskaya, M.A. Rubanskiy,
O.P. Blisnyukov, E.V. Mikhailova, S.N. Mikhailova, A.L. Nikulina, A.A. Malakhova,
G.B. Sagoyan, O.A. Kapkova, D.V. Rybakova, S.R. Varfolomeeva, V.G. Polyakov

Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology,
Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Relevance. The success of treatment of children with hepatoblastoma (HB) is associated primarily with the optimization of diagnostic and therapeutic strategies. The introduction of a system of therapeutic definition of a risk group developed by the International Society for the Study of Liver Tumors in Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC) in patients with HB allows for effective risk stratification. Patients of the very low-risk group have a favorable prognosis and, unlike patients of other groups, they can perform surgery at the 1st stage, and children from the very low-risk group with a "pure" fetal version of the morphological structure of the tumor can be cured without chemotherapy — only by surgical method. This article presents an analysis of a series of observations of children with HB very low-risk.

Methods and patients. A retrospective analysis of the data of 138 patients who received treatment at the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology of the Ministry of Health of Russia from January 2006 to February 2018, all patients underwent examination in the following volume: computed tomography (CT) of the chest, ultrasound of the abdominal cavity and retroperitoneal space, CT and/or magnetic resonance imaging of the abdominal cavity with contrast enhancement. Serum levels of human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein (AFP) were measured. The prevalence of tumor lesions was retrospectively evaluated using the PRETEXT system (Pre-Treatment Extent of Disease, assessment of the prevalence of the tumor process before treatment, 2017 version). Based on the data obtained, 18 (13 %) patients with hypertension were identified in the very low-risk group using the CHIC stratification system.

Of 18 (100 %) patients of the very low-risk group, 8 (44.4 %) received therapy in the interval from January 2006 to October 2010 according to the treatment protocols of the SIOPEL group. The treatment included a combination of neoadjuvant chemotherapy with delayed surgery and adjuvant chemotherapy. Since November 2010, the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology adopted a protocol for the treatment of children with hypertension, suggesting the possibility of performing surgical treatment at the 1st stage in patients with a localized stage of the disease with the spread of PRETEXT I/II. From December 2010 to November 2018, 10 (55.6 %) patients from the very low-risk group were operated on at the 1st stage. A tumor biopsy was not performed before the intervention. After a histological examination, 4 (22.2 %) patients had an epithelial variant of the structure of HB that did not meet the criteria of a "pure" fetal variant. He was given adjuvant chemotherapy according to the SIOPEL protocol. And in 6 (33.3 %) patients, according to the results of a morphological study, the HB structure variant was interpreted as a "pure" fetal variant. Further therapy in this group of patients was not performed. The analysis of the results of treatment of these 6 patients without the use of chemotherapy is presented in our article.

Results. The average age of patients is 3.7 (1–6) years, the median is 3.7 ± 2.0 . Boys/girls — 4:2. In all cases, there was an asymptomatic course of the disease, a neoplasm was detected by chance during an ultrasound scan. All children had an elevated AFP level in the range of 95.2–695 (286.0 ± 116.8) IU/ml. Distribution according to PRETEXT I/II — 2 (33.3 %) and 4 (66.7 %) patients, respectively. Patients did not have additional PRETEXT criteria and metastases. Surgical treatment was performed by the laparoscopic method in 2 of 6 patients. Scope of operation: right-sided hemihepatectomy — 3, left-sided — 1, bisegmentectomy — 1, atypical resection — 1. Lymphatic dissection in the area of the hepatoduodenal ligament was not performed. There were no complications of treatment and repeated surgical interventions. The radicalness of the intervention in the volume of R0 was confirmed by histological examination in all patients. Morphological examination in all cases revealed a "pure" fetal version of the structure of the tumor. All patients are alive without signs of relapse at follow-up periods of 14.7 to 59.2 (32.0 ± 18.7) months.

Conclusion. Using the system of therapeutic stratification into risk groups CHIC allows you to effectively distinguish patients with very low-risk groups, and for some children with a "pure" fetal version of the histological structure of the tumor, only the surgical approach can be used for treatment. At the same time, the short observation period for the patients and their small number do not allow us to draw final conclusions and dictate the need for a multicenter study. It should be noted that this cohort of patients requires careful observance of the post-therapeutic observation algorithm.

Key words: hepatoblastoma, liver tumors, pediatric oncology, children, CHIC, PRETEXT, liver surgery, very low-risk

For citation: Pimenov R.I., Kerimov P.A., Kazantsev A.P., Rubanskaya M.V., Rubanskiy M.A., Blisnyukov O.P., Mikhailova E.V., Mikhailova S.N., Nikulina A.L., Malakhova A.A., Sagoyan G.B., Kapkova O.A., Rybakova D.V., Varfolomeeva S.R., Polyakov V.G. Treatment of children with very low-risk hepatoblastoma according to the Children's Hepatic tumors International Collaboration classification: a series of clinical observations. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(1):12–21.

Информация об авторах

Р.И. Пименов: врач-детский онколог 2-го хирургического отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: onco@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5913-3604>

П.А. Керимов: д.м.н., ведущий научный сотрудник 2-го хирургического отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: polad73@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3225-1109>

А.П. Казанцев: д.м.н., заведующий 2-м хирургическим отделением НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: oncoanat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>

М.В. Рубанская: к.м.н., старший научный сотрудник 2-го хирургического отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: marishvecova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>

М.А. Рубанский: к.м.н., врач-детский хирург 2-го хирургического отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: mrubansky@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8278-0693>

О.П. Близняков: д.м.н., заведующий отделом морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: blisnikov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2401-5007>
 Е.В. Михайлова: к.м.н., заведующая рентгенодиагностическим отделением отдела лучевых методов диагностики и лечения опухолей НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: elena_1357@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7630-7496>, SPIN-код: 2880-1263
 А.Л. Никулина: врач-рентгенолог рентгенодиагностического отделения отдела лучевых методов диагностики и лечения опухолей НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: almich@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-9318-5785>
 Г.Б. Сагоян: врач-детский онколог НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: g.sagojan@ronc.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-код: 6304-0159
 С.Н. Михайлова: заведующая научно-консультативным отделением НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: astra-sn@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9502-072X>
 А.А. Малахова: заведующая организационно-методическим отделом с канцер-регистром и медархивом НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: malalina0506@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4807-1516>
 О.А. Капкова: врач-детский онколог 2-го хирургического отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: onkodoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5256-2193>
 Д.В. Рыбакова: врач-детский онколог 2-го хирургического отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: kalibridiana@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0634-8166>
 С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе — директор НИИ детской онкологии и гематологии аппарата управления НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, исполнительный директор РОО НОДГО, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>
 В.Г. Поляков: академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий отделением хирургическим № 1, советник директора НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, заведующий кафедрой детской онкологии РМАНПО, e-mail: vgp-04@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-код: 8606-3120

Information about the authors

R.I. Pimenov: Pediatric Oncologist Department of Surgery No. 2 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: onco@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5913-3604>
 P.A. Kerimov: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher Department of Surgery No. 2 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: polad73@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3225-1109>
 A.P. Kazantsev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Surgery No. 2 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: oncoanat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>
 M.V. Rubanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Researcher and Pediatric Oncologist Department of Surgery No. 2 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: marishvecova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>
 M.A. Rubanskiy: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Surgeon Department of Surgery No. 2 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: mrubansky@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8278-0693>
 O.P. Bliznyukov: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Pathology Department Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: blisnikov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2401-5007>
 E.V. Mikhailova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Radiology of the Department of Radiation Methods for the Diagnosis and Treatment of Tumors of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: elena_1357@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7630-7496>, SPIN-code: 2880-1263
 A.L. Nikulina: Radiologist Department of Radiology of the Department of Radiation Methods for the Diagnosis and Treatment of Tumors of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: almich@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-9318-5785>
 G.B. Sagojan: Pediatric Oncologist Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: g.sagojan@ronc.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-code: 6304-0159
 S.N. Mikhailova: Head of Scientific Advisory Division Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: astra-sn@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9502-072X>
 A.A. Malakhova: Head of the Organizational and Methodological Department with a Cancer Registry and a Medical Archive Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: malalina0506@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4807-1516>
 O.A. Kapkova: Pediatric Oncologist Department of Surgery No. 2 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: onkodoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5256-2193>
 D.V. Rybakova: Pediatric Oncologist Department of Surgery No. 2 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kalibridiana@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0634-8166>
 S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research and Clinical Work — Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Executive Director of Regional Public Organization National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>
 V.G. Polyakov: Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Surgery Department No. 1, Advisor to the Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of the Pediatric Oncology Department at Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: vgp-04@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-code: 8606-3120

Вклад авторов

Р.И. Пименов: сбор, систематизация и анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме
 П.А. Керимов, А.П. Казанцев: выбор тематики публикации, анализ полученных данных, предоставление данных о хирургическом этапе терапии
 М.В. Рубанская, М.А. Рубанский: анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи
 О.П. Близняков: предоставление данных гистологической картины опухоли с описанием морфологического строения опухоли
 Е.В. Михайлова, А.Л. Никулина: предоставление данных визуализации и их описание, стадирование по системе PRETEXT и CHIC
 С.Н. Михайлова, А.А. Малахова: регистрация, обработка и предоставление катamnестических данных пациентов
 Г.Б. Сагоян: анализ полученных данных, литературное редактирование
 О.А. Капкова, Д.В. Рыбакова: описание серии клинических наблюдений
 С.Р. Варфоломеева: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, научное редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи
 В.Г. Поляков: анализ научного материала, научное редактирование статьи

Authors' contributions

R.I. Pimenov: systematization and analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, article writing, composing a resume

A.P. Kazantsev, P.A. Kerimov: selection of publication topics, analysis of the data obtained, provision of data on the surgical stage of therapy

M.V. Rubanskaya, M.A. Rubanskiy: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article

O.P. Blisnyukov: submitting histology of the tumor with a description of the morphological structure of the tumor

E.V. Mikhailova, A.L. Nikulina: submitting imaging data and the description, staging to PRETEXT and CHIC

A.A. Malakhova, S.N. Mikhailova: registration, processing and provision of patient follow-up data

G.B. Sagoyan: analysis of the data obtained, literary editing

O.A. Kapkova, D.V. Rybakova: description of the clinical case

S.R. Varfolomeeva: concept development and article design, data collection and processing, data analysis and interpretation, scientific edition of the article, approval of the final version

V.G. Polyakov: analysis of scientific material, scientific edition 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 эмбриональная опухоль печени у детей с пиком заболеваемости в возрасте 3 лет. Среди всех злокачественных новообразований (ЗНО) печени ГБ занимает лидирующее положение, на ее долю приходится более 80 % случаев. Заболеваемость оценивается как 1 случай на 1,2–1,5 млн здоровых детей в год, что составляет около 1 % всех случаев онкологических заболеваний [1, 2]. В России ежегодно выявляется 35–45 первичных случаев заболевания у детей [3, 4].

Для лечения детей с ГБ используют 2 основных метода: хирургическое удаление опухоли или комбинированное — сочетание системной химиотерапии (ХТ) и локального контроля. Редкость и в то же время многообразие морфологических форм заболевания создают проблемы в изучении и оценке терапевтических подходов, что требует больших временных затрат для накопления статистически значимого числа больных. Одним из механизмов решения проблемы является создание кооперативных групп, использующих единые терапевтические подходы, что способствует ускорению набора пациентов, получению достоверных данных и разработке оптимальных терапевтических стратегий. Для достижения вышеописанных целей состоялось объединение 4 основных групп по лечению детей с опухолями печени (International Childhood Liver tumors Strategy Group (SIOPEL), Children's Oncology Group (COG), German Society for Pediatric Oncology (GPOH) и Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumors (JPLT)), и была создана единая международная группа по изучению опухолей печени у детей — Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC) [5]. На основании анализа лечения 1605 больных с ГБ были определены прогностические факторы, оказывающие наибольшее влияние на результаты лечения: распространенность по системе PRETEXT (PreTreatment Extent of Disease, оценка распространенности опухолевого процесса до начала лечения) и наличие дополнительных критериев PRETEXT (таких, как вовлечение в опухолевый процесс сосудистых структур, многоочаговое поражение, экстрапеченочное распространение, поражение S1 печени, уровень альфа-фетопротеина

(АФП), возраст и возможность полного удаления опухоли на момент постановки диагноза). На основании полученных данных группой CHIC была разработана система стратификации на 4 группы для проведения риск-адаптированной терапии. Другим, не менее важным результатом исследования CHIC, стала разработка и внедрение международного протокола лечения детей с опухолями печени, объединившего исследовательские группы всего мира в рамках единого подхода. Исследование стартовало в начале 2018 г. и получило название Pediatric Hepatic International Tumor Trial (PHITT, идентификационный номер на сайте clinicaltrials.gov — NCT03017326) [6].

Хирургическое удаление опухоли является неотъемлемой частью лечения пациентов с ГБ, однако до недавнего времени алгоритмы хирургического лечения детей значительно различались между исследовательскими группами. COG и JPLT рекомендовали удаление опухоли на 1-м этапе в группе пациентов стандартного риска с распространением PRETEXT I/II и в ряде случаев III, в то время как исследование SIOPEL рекомендовали для всех больных неoadъювантную ХТ с отсроченной резекцией печени [7]. В североамериканском исследовании группы COG ANEP-0731 была выделена когорта пациентов, у которых добиться полного излечения удалось путем выполнения радикального удаления опухоли без проведения ХТ. В данную группу были отнесены больные с локализованными формами заболевания, распространенностью процесса PRETEXT I/II, с отсутствием неблагоприятных дополнительных критериев и имеющих гистологическое строение «чистый» фетальный вариант (ЧФВ) [8].

Цель нашего исследования — изучение результатов хирургического лечения больных с ГБ группы очень низкого риска (ОНР) по CHIC.

Методы и пациенты

Исследование выполнено на базе хирургического отделения № 2 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДОиГ). Продолжительность исследования — с января 2006 г. по февраль 2018 г.

Для достижения поставленной цели нами были проведены ретроспективный и проспективный анализы данных 138 больных с ГБ, получивших лечение с января 2006 г. по февраль 2018 г. в НИИ ДООГ. Распространенность опухолевого поражения оценивалась по системе PRETEXT (версия 2017 г.) на основании данных, полученных методами визуализации: компьютерная томография (КТ) грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ), КТ и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости с контрастным усилением. Выполнялось определение хорионического гонадотропина человека и динамическая оценка АФП в сыворотке крови. На основании анализа полученных данных нами была проведена стратификация больных на группы риска, согласно критериям системы CHIC. Критерии ОНР по CHIC определялись как локализованная стадия ГБ, без метастазов (M—) и дополнительных критериев PRETEXT, с возможностью выполнения радикальной операции на 1-м этапе лечения. Для стадии PRETEXT I без учета уровня АФП, а для PRETEXT II дополнительно учитывался возраст младше 8 лет и уровень АФП > 100 нг/мл (83 МЕ/мл). В группу ОНР были стратифицированы 18 (13 %) пациентов, из них 6 (4,3 %) проведено только хирургическое лечение и его результаты приведены в нашем исследовании.

Характеристика больных группы ОНР приведена в табл. 1.

Результаты

Возраст детей группы ОНР составил от 1 года до 3,75 ± 2,0 года, распределение по полу — 4 мальчика и 2 девочки. Из анамнеза известно, что все пациенты рождены в декретированные сроки и не относились к категории маловесных детей. Особенности развития отмечались у 2 больных, 1 ребенок наблюдался у врача-невролога с диагнозом «детский церебральный паралич» и у 2-го при обследовании выявлены аномалии развития ребер — дополнительные шейные ребра. Во всех случаях отмечалось бессимптомное течение болезни, опухоль печени была случайной находкой

при проведении УЗИ брюшной полости, выполненного при скрининговом обследовании.

На этапе планирования оперативного вмешательства проводился комплекс диагностических мероприятий, включавший в себя общескрининговые исследования; УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства; рентгенографию органов грудной клетки в 2 проекциях (переднезадней и боковой); КТ органов грудной клетки, КТ или МРТ брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастным усилением, двукратное измерение уровня АФП в сыворотке крови с оценкой динамики изменений. На рис. 1, 2 представлены T1-взвешенные изображения МРТ с контрастным усилением пациента 3 лет с диагнозом ГБ PRETEXT II. В правой доле печени (SVIII—VII) определяется объемное новообразование неоднородной солидной структуры, активно накапливающее контрастное вещество. Ветви воротной вены, печеночные вены и нижняя полая вена интактны. Рис. 2 демонстрирует ультразвуковую картину объемного образования в правой доле печени, с неровными, преимущественно четкими, контурами солидной структуры. Отмечается высокая скорость распространения сдвиговой волны в опухоли, указывающая на повышенную жесткость ткани, вероятно, фиброзные изменения.

Всем больным установлен клиничко-рентгенологический диагноз ГБ на основании локализации опухоли в печени по данным методов визуализации и динамического увеличения уровня АФП.

Оценка распространенности проводилась по системе дотерапевтического стадирования PRETEXT (версия 2017 г.) [9]. Стадии PRETEXT I соответствовали 2 (33,3 %) пациента и PRETEXT II — 4 (66,7 %). Дополнительных критериев PRETEXT и метастазов выявлено не было. Поражение правой доли печени наблюдалось у 4, левой — у 2 больных. Распределение по количеству вовлеченных в опухолевый процесс сегментов печени представлено следующим образом: 1 сегмент — у 1, 2 сегмента — у 3 и 3 сегмента — у 2 пациентов.

Все 6 больных имели повышенный уровень АФП в диапазоне 95,2–695 (286,0 ± 116,8) МЕ/мл. Для исключения ложноположительных результатов определение уровня онкомаркера проводилось

Таблица 1. Характеристика больных группы ОНР

Table 1. Characteristics of patients in the very low-risk group

Временные периоды Temporary period	Число больных Number of patients	PRETEXT		Объем резекции Resection volume		Вариант гистологического строения ГБ Variant of histological structure of HB		Число больных, получивших ХТ Number of patients receiving chemotherapy	
		I	II	R0	R1	ЧФВ PFV	другой* other	неоадьювантная neoadjuvant	адьювантная adjuvant
2006–2010	8	4	4	8	0	4	4	8	8
2011–2018	10	4	6	10	0	6	4	0	4
Всего Total	18	8	10	18	0	10	8	8	12

Примечание. R0 — полное (радикальное) удаление опухоли; R1 — неполное (нерадикальное) удаление опухоли, в крае резекции при гистологическом исследовании микроскопически определяются опухолевые клетки; * — эпителиальный вариант строения ГБ не соответствовал критериям ЧФВ.

Note. R0 — complete (radical) removal of the tumor; R1 — incomplete (non-radical) tumor removal, tumor cells are microscopically determined at the edge of the resection during histological examination; PFV — “pure” fetal variant; * — the epithelial variant of the HB structure did not meet the criteria of PFV.

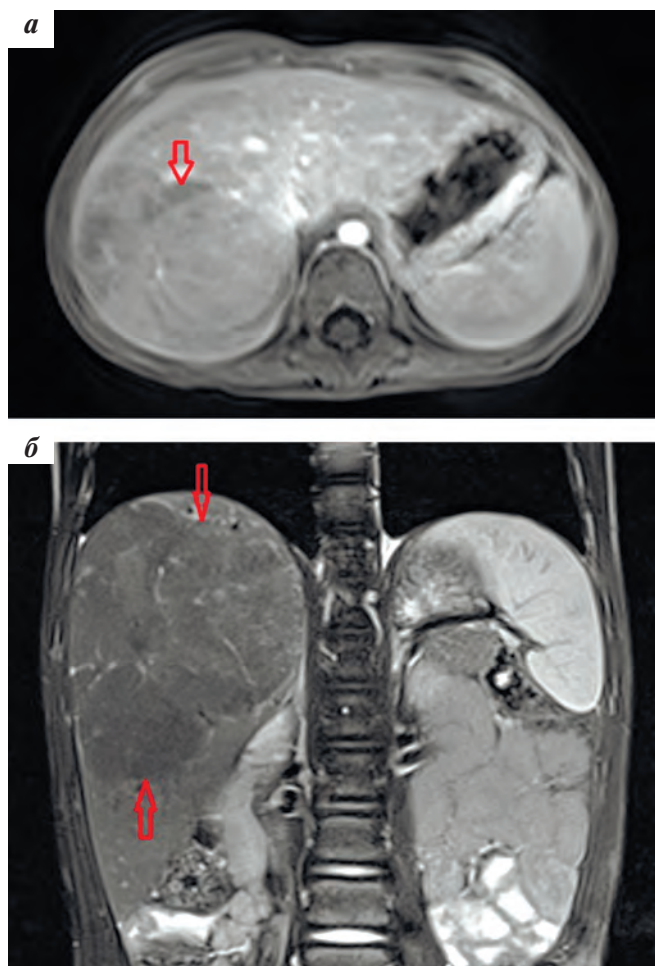


Рис. 1. МРТ брюшной полости, T1-взвешенные изображения с контрастным усилением: а — аксиальная проекция; б — корональная проекция. Красными стрелками указано новообразование

Fig. 1. Abdominal MRI, T1-weighted image with contrast enhancement: a — axial projection; б — coronal projection. Red arrows indicate neoplasm

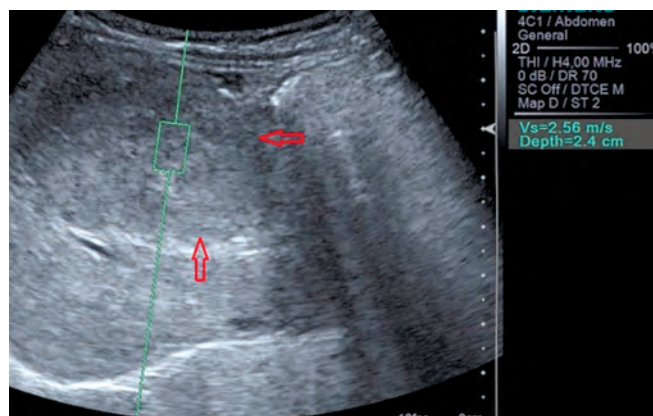


Рис. 2. Поперечная сонограмма правой доли печени в сочетании с эластографией

Fig. 2. Transverse sonogram of the right lobe of the liver in combination with elastography

минимум двукратно. Объем опухоли составлял 41,5–215,7 ($104,2 \pm 35,1$) см³. Для относительной оценки объема опухолевого поражения нами был введен коэффициент соотношения объема опухоли к массе тела ребенка (КО), который в группе ОНР составил 2,6–34,4 ($9,4 \pm 5,1$) см³/кг. Подробная информация о больных приведена в табл. 2.

Биопсия опухоли не выполнялась. Диагноз ГБ без сомнения устанавливался на мультидисциплинарном консилиуме с привлечением детских онкологов, специалистов визуализирующей диагностики и детских хирургов на основании данных визуализации (анатомическое расположение опухоли в печени), динамики уровня АФП с учетом возраста пациентов.

Лечение проводилось согласно протоколу для детей с ГБ, утвержденному на ученом совете НИИ ДДиГ. После выполнения комплексного обследования всем пациентам на 1-м этапе проведено хирургическое удаление опухоли. На рис. 3 представлен макроскопический вид опухоли правой доли печени у ребенка 3 лет.

Таблица 2. Характеристика больных группы ОНР

Table 2. Characteristics of patients in the very low-risk group

№ пациента Patient No.	Возраст, годы Age, years	Пол Gender	Объем опухоли, см ³ Tumor volume, cm ³	КО, см ³ /кг Coefficient of the ratio of tumor volume to body weight of the child, cm ³ /kg	АФП 1 AFP 1	АФП 2 AFP 2	АФП 3 AFP 3	Время наблюдения, мес Observation time, months
1	3,6	Мальчик Boy	213,2	34,4	695	7	6	57,6
2	4,3	Девочка Girl	41,5	2,6	174	5	3	59,7
3	1,0	Мальчик Boy	43,6	5,1	707	4	5	23,6
4	5,7	Мальчик Boy	63,0	3,0	95,2	3	2	27,3
5	6,0	Девочка Girl	215,7	7,2	519	22	12	28,7
6	1,9	Мальчик Boy	48,4	4,0	134	4	2	14,7

Примечание. Объем опухоли вычислялся по формуле: высота × длина × ширина × 0,52. АФП 1 — уровень перед операцией; АФП 2 — уровень через месяц после операции; АФП 3 — уровень через 12 мес после операции. Время наблюдения — от дня операции до даты последнего визита (19.06.2019).

Note. Tumor volume was calculated by the formula: height × length × width × 0.52. AFP 1 — level before surgery; AFP 2 — level one month after surgery; AFP 3 — level 12 months after surgery. The observation time is from the day of the operation to the date of the last visit (19.06.2019).

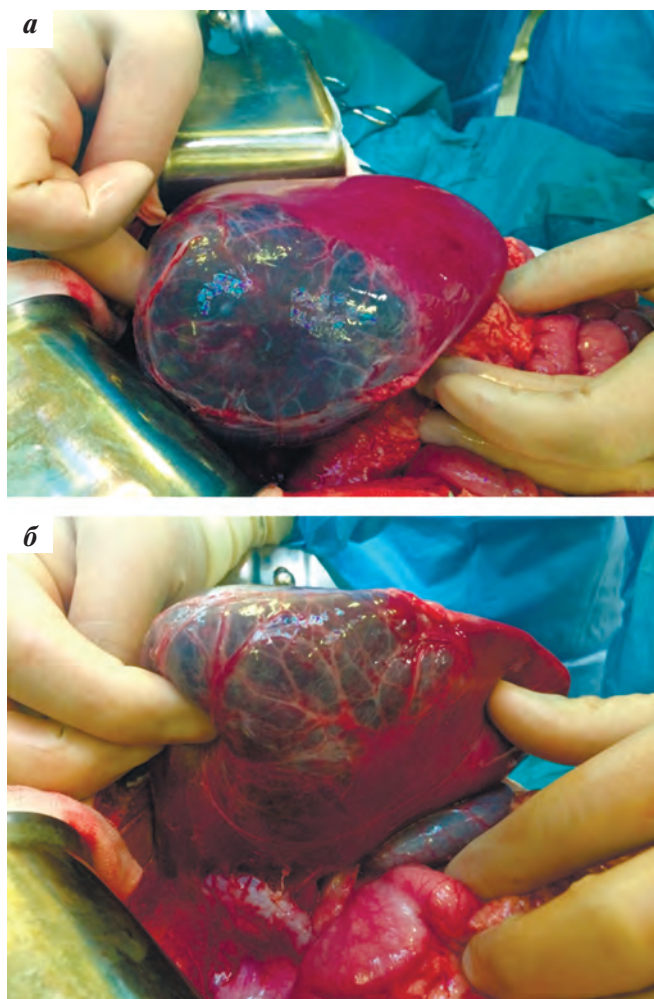


Рис. 3. ГБ с поражением правой доли, макроскопический вид опухоли: а – диафрагмальная поверхность; б – висцеральная поверхность

Fig. 3. HB with lesions of the right lobe, macroscopic view of the tumor: а – diaphragmatic surface; б – visceral surface

Оперативные вмешательства представлены резекциями доли у 4 (66,7 %) пациентов. Правосторонняя (ПГЭ) и левосторонняя (ЛГЭ) гемигепатэктомии выполнены у 3 (33,3 %) и 1 (16,7 %) больного соответ-

ственно. В 1 (16,7 %) случае проведена бисегментэктомия (БСЭ, анатомическая резекция SVIa и SVIII) и еще у 1 (16,7 %) ребенка – анатомическая резекция SVII печени. Два (33,3 %) больных оперированы лапароскопическим методом, в этих случаях проведены сегментэктомия (СЭ) и ЛГЭ (табл. 3). Все резекции выполнены без использования маневра Прингла, лимфодиссекция в зоне печеночно-двенадцатиперстной связки не проводилась. Радикальность вмешательства подтверждена морфологически (операция в объеме R0). Интраоперационных осложнений не отмечено. Длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии составляла 1–3 дня. У всех пациентов послеоперационный период протекал без осложнений, повторных оперативных вмешательств не было.

При плановом гистологическом исследовании у всех пациентов морфологическое строение опухоли определено как ЧФВ строения ГБ с низкой митотической активностью клеток в соответствии с критериями классификации новообразований печени у детей, принятой Лос-Анджелесской консенсусной группой экспертов по изучению опухолей печени у детей [10]. Опухоль построена из крупных гепатоцитов со светлой цитоплазмой и мономорфными круглыми ядрами с ядрышками. В фетальных гепатоцитах низкая митотическая активность с количеством фигур митозов менее 2 в 10 полях зрения при увеличении 400. При гистологическом исследовании фиброзная псевдокапсула опухолевого узла выявлена у 3 больных, опухоль инфильтрировала ткань печени в 3 случаях. Признаки ангиолимфатической инвазии и транкапсулярной инвазии ГБ не обнаружены (рис. 4). Минимальная ширина резекции составляла от 2 до 15 ($7,7 \pm 5,7$) мм. В краях резекции печени опухолевые клетки не обнаружены.

В послеоперационном периоде проводилось определение уровня АФП на 7-е и 15-е сутки. Во всех случаях констатировано динамическое снижение уровня АФП по сравнению с дооперационным, что в сочета-

Таблица 3. Локализация опухоли и объем хирургического лечения

Table 3. Tumor localization and volume of surgical treatment

№ пациента Patient No.	Локализация опухоли (S печени) Tumor localization (liver segments)	PRETEXT	Объем резекции Resection volume	Результат Result
1	VII, VIII	II	ПГЭ Right-sided hemihepatectomy	Жив без признаков заболевания Alive without disease
2	II, III	I	БСЭ Bisegmentectomy	Жив без признаков заболевания Alive without disease
3	V, VI, VII	II	ПГЭ Right-sided hemihepatectomy	Жив без признаков заболевания Alive without disease
4	VII	I	СЭ* Segmentectomy*	Жив без признаков заболевания Alive without disease
5	V, VI	II	БСЭ Bisegmentectomy	Жив без признаков заболевания Alive without disease
6	II, III, IV	II	ЛГЭ* Left-sided hemihepatectomy*	Жив без признаков заболевания Alive without disease

Примечание. S – сегменты печени по К. Куино (C. Couinaud); * – резекция выполнена лапароскопическим методом.

Note. S – liver segments according to C. Couinaud; * – resection is performed by laparoscopic method.

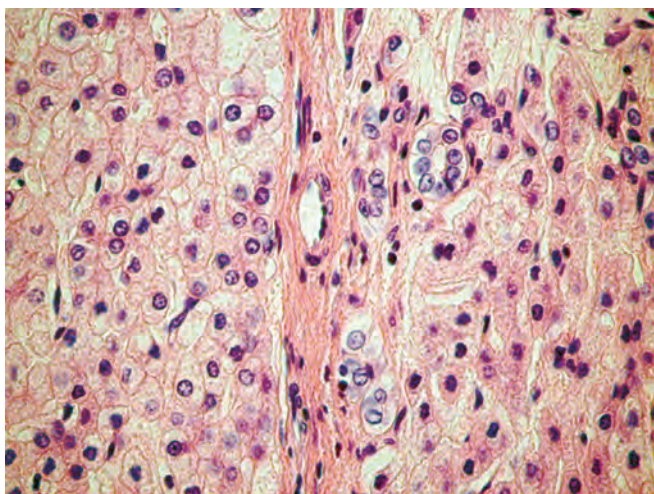


Рис. 4. Гистологическое исследование ГБ, ЧФВ строения опухоли. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 4. Histological examination of HB, PFV of the structure of the tumor. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 200$

нии с морфологическим вариантом строения опухоли (ЧФВ) позволило отказаться от проведения ХТ.

Через месяц после операции наблюдалась нормализация уровня АФП у 5 больных, 1 пациент демонстрировал уровень 22 МЕ/мл (норма до 5 МЕ/мл), однако, принимая во внимание динамическое снижение уровня АФП в сыворотке крови и отсутствие признаков рецидива по данным визуализирующих методов обследования, было принято решение воздержаться от проведения ХТ. К году наблюдения у него сохранялся повышенный уровень АФП (12 МЕ/мл), при последующем контроле отмечалось колебание уровня маркера от 9 до 22 МЕ/мл. Ребенок жив без признаков рецидива 28 мес.

Программа наблюдения включала: УЗИ брюшной полости 1 раз в 3 мес в течение первого года, далее с частотой 2 раза в год; рентгенографию органов грудной клетки 2 раза в год на 1-м и 2-м годах наблюдения, далее ежегодно; определение уровня АФП на 7-е и 15-е сутки после операции, в сроки с 1-го по 3-й месяцы с частотой 1 раз в 2 нед, с 4-го по 12-й месяцы — ежемесячно, 2-й и 3-й годы наблюдения — 1 раз в квартал, далее — 2 раза в год.

Дополнительные исследования назначаются только при повышении уровня АФП или при подозрении на рецидив по данным методов визуализации.

Отдаленные результаты и методы регистрации исходов

Регистрация исходов исследования осуществлялась лечащими врачами в медицинской документации пациентов и анализировалась авторами данной статьи. Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета программ Statistical Package for the Social Science software program (version 20.0; SPSS Inc. Chicago, IL). Выбывших из-под наблюдения больных нет. Все пациенты живы без признаков рецидива заболевания от 14,7 до 59,7 ($32,0 \pm 18,7$) мес.

Обсуждение

До появления ХТ хирургическое лечение позволяло излечивать только 30–35 % больных [11], однако следует учитывать, что смертность от осложнений в 60–70-е годы прошлого столетия могла достигать 30 % [12]. Проводилась селекция больных, что могло приводить к искажению статистических результатов того времени, следовательно, трактовать эти данные следует с осторожностью, однако анализ публикаций показывает, что часть больных возможно вылечить только хирургическим методом. Ранние исследования A.E. Evans et al. [13] продемонстрировали, что возможность полного удаления опухоли является наиболее значимым прогностическим фактором для пациентов с ГБ. До настоящего времени успехи лечения больных с ГБ неразрывно связаны с проведением радикального оперативного вмешательства, без выполнения которого невозможно выздоровление ребенка [7, 14].

В 1960–70-е годы 5-летняя выживаемость детей с ГБ составляла 30–35 %, а к настоящему времени, с появлением новых препаратов и совершенствованием методов ХТ, достигает 85–92 % и продолжает увеличиваться [15]. Возможность проведения оперативного лечения на 1-м этапе допускалась только в исследованиях групп COG и JPLT. Европейские исследовательские протоколы предполагали обязательное проведение предоперационной ХТ. Ее успехи отодвинули на 2-й план роль хирургического лечения, однако опыт североамериканской детской онкологической группы (POG, COG) позволил задуматься об уменьшении объема проводимого лечения у определенной группы пациентов.

Возможность данного подхода была сформирована в исследованиях M. Kasai в начале 70-х годов прошлого века, где авторы продемонстрировали повышение выживаемости у детей с ЧФВ ГБ по сравнению с пациентами, имевшими анапластический или недифференцированный мелкоклеточный вариант строения опухоли [16]. Похожие результаты были получены A.G. Weinberg et al., исследователи сообщили об успешных результатах после радикального удаления ЧФВ ГБ у 6 детей, в то время как с другими типами гистологического строения опухоли выжили только 2 из 10 пациентов [17]. J.E. Haas et al. подтвердили полученные ранее результаты в более крупной серии, которая продемонстрировала, что у пациентов с ЧФВ при условии R0-резекции отмечались значительно лучшие результаты лечения по сравнению со всеми другими больными [18]. Из всех гистологических подтипов ГБ ЧФВ ассоциировался с наиболее благоприятным прогнозом [8, 17, 18]. Частота ЧФВ ГБ не превышает 5–7 % всех случаев [19, 20]. Эти данные легли в основу 2 последовательных исследований INT-0098 и P9645, проведенных POG и COG. Обобщенные результаты представлены в работе M. Malogolowkin et al., где авторы сделали однозначный вывод о том, что пациенты с локализованными стадиями ГБ и ЧФВ гистологического строения

опухоли могут быть излечены только хирургическим путем при условии выполнения радиальной резекции [8]. Подобные результаты получены и группой китайских исследователей [21].

Данный подход в настоящее время реализован в международном протоколе лечения детей с опухолями печени РНГТ [6]. Согласно рекомендациям, проведение только хирургического лечения возможно у пациентов группы ОНР по СНС с морфологическим строением, соответствующим критериям ЧФВ. В клинике НИИ ДООГ для группы низкого риска с 2010 г. принята стратегия выполнения оперативного вмешательства на 1-м этапе.

Влияние гистологического подтипа опухоли становится все более важным, поскольку может изменять алгоритм лечения. Данные исследований показывают, что прогноз для опухолей с эпителиальным, хорошо дифференцированным типом гистологического строения является хорошим, однако прогностическая значимость данного фактора в исследованиях различалась [19, 21, 22]. Неоднозначность влияния гистологического строения на выживаемость может быть связана с различиями в оценке гистологических препаратов разными группами экспертов. В настоящее время группой СНС проводится отдельный анализ влияния фактора гистологического строения на прогноз, в котором будет проведен ретроспективный пересмотр всего гистологического материала с последующим рестадированием, согласно критериям международной консенсусной гистологической классификации 2014 г. [10]. Публикация результатов данного исследования планируется на 2020 г.

Выводы

Парадигма развития детской онкологии, направленная на достижение минимальнодостаточного для излечения объема терапии, ставит перед исследователями опухолей печени новые вызовы. Так, в протоколе РНГТ изучается возможность уменьшения объема ХТ у пациентов как группы ОНР, так и низкого и промежуточного рисков.

Существующая в детской онкологии устойчивая тенденция деэскалации терапии в группах благоприятного прогноза диктует необходимость пересмотра традиционных терапевтических стратегий лечения. Стратификация на группы риска СНС учитывает гистологическое строение опухоли только в группе ОНР при условии получения ЧФВ, но остается открытым вопрос о возможности отказа от проведения ХТ у пациентов с другими вариантами гистологического строения (не только ЧФВ), радикально оперирован-

ных на 1-м этапе лечения. На наш взгляд, реализация данного подхода выглядит многообещающе. Так, при условии АФП-позитивной опухоли мы имеем легкодоступный механизм контроля ремиссии, и даже при возникновении рецидива у врача-детского онколога в наличии будет широкий спектр как химиотерапевтических, так и хирургических методов, с помощью которых возможно достижение долгосрочной ремиссии. Отказ от проведения ХТ позволит минимизировать последствия лечения, что особенно важно, так как речь в большинстве случаев идет о детях первых 3 лет жизни. В заключение позвольте привести слова профессора С.Р. Варфоломеевой: «Мы не должны быть фабрикой инвалидов».

Заключение

В нашей работе впервые в России мы провели анализ ретроспективных данных с определением группы риска у детей с ГБ по системе дотерапевтического определения группы риска СНС. Оценка результатов показала возможность излечения больных с ГБ группы ОНР только хирургическим методом. Полученные результаты полностью соотносятся с результатами международных исследовательских групп [8, 23]. В то же время следует отметить, что небольшой срок наблюдения за больными и малое их число, вследствие редкости заболевания, не позволяют сделать окончательные выводы.

Набор статистически значимых групп в отдельном медицинском учреждении невозможен, редкость заболевания потребует нескольких десятилетий исследования. Данное обстоятельство диктует необходимость создания общероссийской группы по изучению опухолей печени, принятие единых диагностических и терапевтических стандартов (протоколов лечения). В рамках данного проекта необходимо формирование центра компетенций, объединяющего под своей эгидой экспертный мультидисциплинарный совет, включающий референс-центр оценки визуализации и морфологической диагностики, что продиктовано редкостью заболевания и многообразием морфологических форм. Создание центра компетенций позволит транслировать лучший отечественный и международный опыт во все профильные подразделения, что даст возможность добиться лучших результатов лечения при меньших экономических затратах, освободив тем самым дополнительные ресурсы здравоохранения. Другим не менее важным следствием создания единого терапевтического подхода станет возможность интеграции данных в международные исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Birch J.M. Epidemiology of Pediatric Liver Tumors. In: Zimmermann A., Perilongo G. (eds.). *Pediatric Liver Tumors*. Pediatric Oncology. Springer, Berlin, Heidelberg, 2011. Pp. 15–26.
- Spector L.G., Birch J. The epidemiology of hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(5):776–9. doi: 10.1002/pbc.24215.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с. [The status of cancer care for the population of Russia in 2017. A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova (eds.). M.: P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2018. 236 p. (In Russ.)].
- Керимов П.А. Первичные опухоли у детей. Диагностика и лечение. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. 114 с. [Kerimov P.A. Primary tumors in children. Diagnosis and treatment. Thesis abstract of ... Cand. of Sci. (Med.). M., 2004. 114 p. (In Russ.)].
- Czuderna P., Häberle B., Hiyama E., Rangaswami A., Krailo M., Maibach R., Rinaldi E., Feng Y., Aronson D., Malogolowkin M., Yoshimura K., Leuschner I., Lopez-Terrada D., Hishiki T., Perilongo G., von Schweinitz D., Schmid I., Watanabe K., Derosa M., Meyers R. The Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC): novel global rare tumor database yields new prognostic factors in hepatoblastoma and becomes a research model. *Eur J Cancer*. 2016;52:92–101. doi: 10.1016/j.ejca.2015.09.023.
- Pediatric Hepatic International Tumor Trial (PHITT) <https://www.birmingham.ac.uk/research/activity/mds/trials>.
- Meyers R.L. Tumors of the liver in children. *Surg Oncol* 2007;16(3):195–203. doi: 10.1016/j.suronc.2007.07.002.
- Malogolowkin M.H., Katzenstein H.M., Krailo M.D., Rowland J., Haas J., Meyers R., Finegold M.J. Complete surgical resection for children with pure fetal histology hepatoblastoma (PFH): A report of the Children's Oncology Group (COG). *J Clin Oncol* 2008;26(15 suppl.):10049. doi: 10.1200/jco.2008.26.15_suppl.10049.
- Towbin A.J., Meyers R.L., Woodley H., Miyazaki O., Weldon C.B., Morland B., Hiyama E., Czuderna P., Roebuck D.J., Tiao G.M. 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.
- López-Terrada D., Alaggio R., de Dávila M.T., Czuderna P., Hiyama E., Katzenstein H., Leuschner I., Malogolowkin M., Meyers R., Ranganathan S., Tanaka Y., Tomlinson G., Fabre M., Zimmermann A., Finegold M.J.; Children's Oncology Group Liver Tumor Committee. Towards an international pediatric liver tumor consensus classification: proceedings of the Los Angeles COG liver tumors symposium. *Mod Pathol* 2014;27(3):472–91. doi: 10.1038/modpathol.2013.80.
- Exelby P.R., Filler R.M., Grosfeld J.L. Liver tumors in children in the particular reference to hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma: American Academy of Pediatrics Surgical Section Survey – 1974. *J Pediatr Surg* 1975;10:329–37. doi: 10.1016/0022-3468(75)90095-0.
- Randolph J.G., Altman R.P., Arensman R.M., Matlak M.E., Leikin S.L. Liver resection in children with hepatic neoplasms. *Ann Surg* 1978;187(6):599–605. doi: 10.1097/0000658-197806000-00003.
- Evans A.E., Land V.J., Newton W.A., Randolph J.G., Sather H.N., Tefft M. Combination chemotherapy (vincristine, adriamycin, cyclophosphamide, and 5-fluorouracil) in the treatment of children with malignant hepatoma. *Cancer* 1982;50(5):821–6. doi: 10.1002/1097-0142(19820901)50:5<821::aid-cnrcr2820500502>3.0.co;2-k.
- Meyers R.L., Tiao G., de Ville de Goyet J., Superina R., Aronson D.C. Hepatoblastoma state of the art: pre-treatment extent of disease, surgical resection guidelines and the role of liver transplantation. *Curr Opin Pediatr* 2014;26(1):29–36. doi: 10.1097/MOP.0000000000000042.
- Czuderna 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.
- Kasai M., Watanabe I. Histologic classification of liver-cell carcinoma in infancy and childhood and its clinical evaluation. A study of 70 cases collected in Japan. *Cancer* 1970;3(25):551–63. doi: 10.1002/1097-0142(197003)25:3<551::aid-cnrcr2820250309>3.0.co;2-5.
- Weinberg A.G., Finegold M.J. Primary hepatic tumors of childhood. *Hum Pathol* 1983;14(6):512–37. doi: 10.1016/s0046-8177(83)80005-7.
- Haas J.E., Muczynski K.A., Krailo M., Ablin A., Land V., Vietti T.J., Hammond G.D. Histopathology and prognosis in childhood hepatoblastoma and hepatocarcinoma. *Cancer* 1989;64(5):1082–95. doi: 10.1002/1097-0142(19890901)64:5<1082::aid-cnrcr2820640520>3.0.co;2-g.
- Kiruthiga K.G., Ramakrishna B., Saha S., Sen S. Histological and immunohistochemical study of hepatoblastoma: correlation with tumour behaviour and survival. *J Gastrointest Oncol* 2018;9(2):326–37. doi: 10.21037/jgo.2018.01.08.
- Kremer N., Walther A.E., Tiao G.M. Management of hepatoblastoma: an update. *Curr Opin Pediatr* 2014;26(3):362–9. doi: 10.1097/MOP.0000000000000081.
- Qiao G.L., Chen Z., Wang C., Ge J., Zhang Z., Li L., Ren J. Pure fetal histology subtype was associated with better prognosis of children with hepatoblastoma: A Chinese population-based study. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31(3):621–7. doi: 10.1111/jgh.13165.
- Lim I.I.P., Bondoc A.J., Geller J.I., Tiao G.M. Hepatoblastoma – The Evolution of Biology, Surgery, and Transplantation. *Children (Basel)* 2018;6(1). pii: E1. doi: 10.3390/children6010001.
- 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., Czuderna 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.

Статья поступила в редакцию: 16.12.2019. Принята в печать: 16.01.2020.
Article was received by the editorial staff: 16.12.2019. Accepted for publication: 16.01.2020.