



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Гепатобластома

Кодирование по Международной статистической
классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **C22.2**

Год утверждения (частота пересмотра): **2020**

Возрастная категория: **Дети**

Год окончания действия: **2022**

ID: **68**

Разработчик клинической рекомендации

- **Национальное общество детских гематологов и онкологов**

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Оглавление

- Ключевые слова
- Список сокращений
- Термины и определения
- 1. Краткая информация
- 2. Диагностика
- 3. Лечение
- 4. Реабилитация
- 5. Профилактика
- 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания
- Критерии оценки качества медицинской помощи
- Список литературы
- Приложение А1. Состав рабочей группы
- Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
- Приложение А3. Связанные документы
- Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента
- Приложение В. Информация для пациентов
- Приложение Г.

Ключевые слова

Список сокращений

- β-ХГЧ – бета-хорионический гонадотропин человека
- АГ – ангиография
- АЛАТ – аланинаминотрансфераза
- АСАТ – аспаратаминотрансфераза
- АФП – альфа-фетопротеин
- АЧН – абсолютное число нейтрофилов
- БСВ – бессобытийная выживаемость
- в/в – внутривенное введение
- ВВ – воротная вена
- ГБ – гепатобластома
- ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
- ЗНО – злокачественное новообразование
- КТ – компьютерная томография
- КУ – контрастное усиление
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа
- ЛЛС - (LLS) - левый латеральный сектор печени
- ЛМС - (LMS) - левый медиальный сектор печени
- ЛТ – лучевая терапия
- мг/м² – миллиграмм на метр квадратный
- МЕ/мл – международных единиц на миллилитр
- МЗ РФ – Министерство Здравоохранения Российской Федерации
- МКБ – международная классификация болезней
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- НМИЦ ДГОИ – Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева
- НПВ – нижняя полая вена
- ОВ – общая выживаемость
- ПЗС – (RAP) - правый задний сектор печени
- ППС - (RAS) - правый передний сектор печени
- ПХТ – полихимиотерапия
- РГ – рентгенография
- СВ – срединная вена печени
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации
- РИД – радиоизотопная диагностика

РФ – Российская Федерация

УЗВТ – ультразвуковая томография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХТ – химиотерапия

ЩТ – щелочная фосфатаза

ЭКГ – электрокардиография

ЭХО-КГ – эхокардиография

CARBO – карбоплатин**

CDDP – цисплатин**

COG – Children’s Oncology Group (Детская онкологическая группа)

DOXO – доксорубицин**

JLTG – Japanese Liver Tumor Group (Японская группа изучения опухолей печени)

P2 – прорастание основного ствола воротной вены

PRETEXT – Pretreatment Extent of Disease (оценка распространенности опухолевого процесса до начала лечения)

POST-TEXT - (Post-Treatment Extent of Disease). (оценка распространенности опухолевого процесса перед проведением отсроченного хирургического вмешательства)

SIOP – International Society of Pediatric Oncology (Международное общество детских онкологов)

SIOPEL – Childhood Liver Tumors Strategy Group (Международная группа по оптимизации лечения опухолей печени)

T1-ВИ – режим МРТ

T2– режим МРТ

V3 – прорастание 3-х печеночных вен и/или НПВ

VIBE+KV – режим МРТ

Термины и определения

Общая выживаемость (ОВ) – это время, прошедшее с момента постановки диагноза гепатобластома (ГБ) до смерти пациента от любых причин или до даты последнего контакта с больным.

Бессобытийная выживаемость (БСВ) – это время, прошедшее с момента постановки диагноза ГБ до неблагоприятного события, под которым понимают прогрессию, рецидив (в случае достижения полного ответа), развитие вторичной злокачественной опухоли, смерть от любой причины, или даты последнего контакта с пациентом.

Прогрессия заболевания (ПЗ) - это появление любого нового опухолевого очага; увеличение любого доступного измерению очага > 25 %; повышение уровня АФП, зафиксированное на протяжении трех последовательных недель.

Рецидив заболевания (РЗ) – это появление любых новых опухолевых очагов у пациентов, достигших ранее полного ответа, согласно критериям оценки ответа на терапию у пациентов с ГБ.

1. Краткая информация

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Гепатобластома (ГБ) – это злокачественная низкокодифференцированная опухоль печени эмбрионального происхождения, развивающаяся из клеток предшественников гепатоцитов - гепатобластов. ГБ является наиболее частой первичной злокачественной опухолью печени у детей в возрасте 0 – 14 лет [1–5].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Этиология ГБ, как и других злокачественных новообразований детского возраста, до конца не изучена. Большинство случаев ГБ рассматриваются как спорадические, но некоторые из них связаны с конституциональными генетическими аномалиями и пороками развития, такими как синдром Беквитта-Видемана и семейный аденоматозный полипоз. Основным препятствием для выявления ее возможных этиологических причин является исключительная редкость данного вида злокачественных новообразований в детской практике. Несмотря на эти ограничения, крупными эпидемиологическими исследованиями показана повышенная частота развития ГБ у детей, родившихся с низкой и ультранизкой массой тела. Кроме этого, доказанным канцерогенным фактором при ГБ, является курение родителей [1,5].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Показатель заболеваемости ГБ составляет 0,1 – 0,2 случая на 100 тыс. детского населения. На долю ГБ приходится 72% от всех случаев ЗНО печени у детей 0-14 лет, и 85,5% от всех ЗНО печени у детей 0-4 лет. В РФ ежегодно выявляется 35 – 40 случаев заболевания ГБ. Проведение проспективных мультицентровых клинических исследований и разработка риск-адаптированных протоколов лечения, позволила значительно улучшить результаты терапии ГБ. ОВ у пациентов с локализованными формами заболевания приближается к 90%, при этом значительная часть больных требует проведения монотерапии #цисплатином**. ОВ пациентов с метастатической формой ГБ увеличилась с 27% в ранних исследованиях в 1990-х годах до 79% в исследовании SIOPEL-4. Эти улучшения были достигнуты благодаря сочетанию достижений в области хирургии печени, включая доступность ортотопической трансплантации печени, с внедрением режимов интенсивной ПХТ на основе #цисплатина** [1,6–12].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

C22.2 - Гепатобластома

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Современная стратификация пациентов на группы риска при ГБ в рамках стратегии группы SIOPEL выглядит следующим образом [13]:

Гепатобластома группы стандартного риска - локализованные опухоли (PRETEXT I, II и III) без дополнительных неблагоприятных критериев, таких как:

низкий уровень АФП (<100 нг/мл)

вовлечение магистральных сосудов, соответствующее V3 или P2

распространение за пределы капсулы печени

разрыв опухоли

отдаленные метастазы.

Гепатобластома группы высокого риска – локализованные опухоли, не подпадающие под критерии группы стандартного риска и группы очень высокого риска. Как правило, в данную группу попадают пациенты с распространенным поражением печени - PRETEXT IV или PRETEXT III с вовлечением магистральных сосудов.

Гепатобластома группы очень высокого риска – опухоли при наличии любого из критериев:

отдаленные метастазы (как правило, легкие)

ГБ с низким уровнем АФП (<100 нг/мл)

пациенты со спонтанным разрывом опухоли.

Метастазы легких – доказанными метастазами являются следующие изменения по данным РГ и КТ органов грудной клетки: один очаг без кальцификатов размером 5 мм и более, два и более очага без кальцификатов размером более 3 мм [14].

Во всех остальных случаях очаги рассматриваются как сомнительные. В этих ситуациях целесообразно рассмотреть вопрос о биопсии очаговых образований легкого.

Низкий уровень АФП - всем пациентам с низким уровнем АФП (<100 нг/мл) показано проведение патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала с проведением иммуногистохимического исследования для оценки ядерной экспрессии INI1 (SMARCB1) и исключения злокачественной рабдоидной опухоли печени [15].

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Зачастую заболевание протекает бессимптомно и характеризуется значительным увеличением размеров живота или наличием пальпируемого образования в верхнем квадранте живота. Гораздо реже отмечаются такие неспецифические симптомы, как снижение массы тела, анорексия, рвота, срыгивания, отказ от еды или уменьшение объема потребляемой пищи, болевой абдоминальный синдром. Несмотря на то, что зачастую опухоль имеет очень большие размеры на момент постановки диагноза, повышение уровня билирубина в крови и формирование желтухи отмечается относительно редко, и встречается, как правило, у пациентов с распространенными стадиями заболевания.

При дифференциальной диагностике объемных образований печени важным является феномен преждевременного полового развития, обусловленный гиперпродукцией бета-хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ), однако, данное состояние встречается достаточно редко у пациентов с ГБ. Характерными лабораторными феноменами являются микроцитарная анемия, достаточно часто - реактивный тромбоцитоз, обусловленный гиперпродукцией тромбопоэтина, повышение уровня альфа-фетопротеина в крови, который является важнейшим маркером и лабораторным показателем, позволяющим проводить дифференциальную диагностику объемных образований печени у детей.

2. Диагностика

Терапия пациентов с ГБ носит риск-адаптированный характер и основана на выделении трех групп риска в зависимости от распространенности опухолевого процесса в печени, уровня АФП в сыворотке крови, наличия внепеченочного распространения опухоли и отдаленных метастазов [13] (См. раздел 1.5.1)

Критерии установления диагноза: диагноз ГБ может быть установлен на основании анализа данных:

1. анамнеза;
2. физикального осмотра;
3. лабораторных исследований (общий анализ крови – микроцитарная анемия, реактивный тромбоцитоз, уровень онкомаркеров в крови – АФП и β -ХГЧ)
4. инструментального обследования (УЗИ органов брюшной полости, КТ органов брюшной полости, МРТ органов брюшной полости, подтверждающие наличие объемного образования печени, КТ органов грудной клетки с целью выявления возможных метастатических очагов);
5. гистологического исследования ткани опухоли, полученной при проведении биопсии.

При проведении визуализационных методов исследования целесообразно использование контрастного усиления для детального выявления очаговых изменений в исследуемых анатомических областях, а также оценка особенностей контрастирования очаговых изменений в различные фазы контрастирования (артериальная, венозная, отсроченные фазы) [13].

При невозможности выполнения гистологического исследования диагноз гепатобластома может быть установлен без гистологической верификации (см. раздел 2.5).

Перед проведением отсроченного хирургического вмешательства на основании данных визуализационных исследований оценивается распространенность опухолевого процесса и ответ на проводимую терапию. Оценка распространенности основана на критериях PRETEXT (см. раздел 7.1) и в данном случае носит название POSTTEXT (см. раздел 7.1), что отражает предшествующее проведение ПХТ.

- При постановке диагноза и перед проведением отсроченного хирургического вмешательства
- Во время терапии наблюдение за ответом опухоли может проводиться посредством физикального осмотра, мониторинга уровня АФП в сыворотке и проведения УЗИ брюшной полости.
- Перед проведением планового отсроченного хирургического вмешательства показано повторное проведение КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием и/или МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием
- Оценка экстрапечёчных очагов (метастазов, при их наличии). Критерии PRETEXT E, M, N

2.1 Жалобы и анамнез

- Рекомендуется: при сборе анамнеза проводить анализ акушерского и перинатального анамнеза, предшествующие заболевания, вакцинация, семейный анамнез (в частности указания на полипоз толстой кишки) [13].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 5)

2.2 Физикальное обследование

Всем пациентам с подозрением на ГБ и/или с установленным диагнозом ГБ перед планированием лечения необходимо провести антропометрические измерения (вес, рост и площадь поверхности тела), оценку нутритивного статуса (процентили) и оценку наличия пороков развития и стигм дизэмбриогенеза.

Каждый прием у врача-детского онколога должен включать визуальный терапевтический осмотр, терапевтическую пальпацию и терапевтическую аускультацию для уточнения распространенности заболевания и оценки состояния пациента, в том числе отдельных органов и систем.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

2.3.1. Лабораторные исследования для оценки общего состояния пациента

- Всем пациентам с подозрением на ГБ или с установленным диагнозом ГБ при первичном или повторном приеме, перед и после оперативного вмешательства, при оценке ремиссии, после завершения терапии, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания, для оценки общего состояния, определения необходимости проведения сопутствующей или сопроводительной терапии или редукции доз препаратов **рекомендуется** выполнение следующих лабораторных исследований [13,16]:
 - Развернутый клинический анализ крови с определением уровня гемоглобина, количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы для определения возможности проведения терапии и/или (в случае ранее проведенной терапии) – диагностики развития нежелательных явлений лечения
 - биохимического общетерапевтического анализа крови (определяют уровень лактатдегидрогеназы, мочевой кислоты, мочевины, креатинина, общего белка, альбумина, общего и прямого билирубина, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ШФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ), калия, натрия, хлора, кальция, магния;
 - коагулограммы (определяют уровень протромбина, фибриногена, D-димера, международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время), для уточнения наличия гемолитических осложнений ГБ;
 - общего (клинического) анализа мочи;
 - скорость клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина или по оценке уровня цистатина-С в сыворотке крови;
 - тесты тубулярной реабсорбции с использованием фракционированной экскреции фосфатов (требует определения уровня креатинина разовой порции мочи)

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 5)

2.3.2. Лабораторные исследования для верификации диагноза и оценки прогностических факторов

- Всем пациентам с подозрением на ГБ или с установленным диагнозом ГБ при первичном или повторном приеме, перед и после оперативного вмешательства, при оценке ремиссии, после завершения терапии, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания, для оценки прогноза, ответа на проводимую терапию, определения ремиссии и выявления рецидива рекомендуется исследование уровня АФП и β -ХГЧ в сыворотке крови [13,17,18].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: при нормальном уровне АФП в сыворотке убедитесь, что было проведено титрование. Помните о возможном ложноотрицательном результате. Низкий уровень АФП определяется как **АФП < 100 нг/мл** на момент постановки диагноза. Будьте внимательны, так как иногда очень высокий уровень АФП может приводить к ложноотрицательным результатам. Таким образом, отрицательное значение должно подтвердиться как минимум двумя последовательными измерениями и соответствующими титрами сывороточного АФП.

Обязательным является получение точного цифрового значения при измерении уровня АФП (недопустимо ориентироваться на результаты, в которых указано, что уровень АФП превышает, например 1000000 нг/мл или более 1000 нг/мл).

2.3.3. Другие обязательные лабораторные исследования

- Всем пациентам с ГБ рекомендуется определение основных групп крови по системе АВ0, определение антигена D системы резус (резус-фактора), определение фенотипа антигенов

эритроцитов, антител –Kell для возможности выполнения гемотрансфузии при наличии показаний до, во время или после терапии [16,19,20].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

- Всем пациентам с ГБ перед проведением терапии рекомендуется выполнение развернутого вирусологического исследования для выявления маркеров вируса гепатита В и С, которое должно включать определение [16,19,21]:
 - Антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В в крови;
 - Антител к вирусу гепатита С в крови (anti-HCV)

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Всем первичным пациентам с ГБ перед проведением терапии рекомендуется молекулярно-биологическое исследование крови на наличие вируса иммунодефицита человека (Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусам иммунодефицита человека ВИЧ-1 и ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 1 и Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови для уточнения необходимости одновременного проведения противоопухолевой и антиретровирусной терапии [16,19,22].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Всем пациентам с подозрением на ГБ или с установленным диагнозом ГБ при первичном или повторном приеме, после каждого курса химиотерапии, перед и после оперативного вмешательства, при оценке ремиссии, после завершения терапии, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания, для оценки прогноза, ответа на проводимую терапию, определения ремиссии и выявления рецидива **рекомендуется** выполнение УЗИ органов брюшной полости с доплерографией магистральных сосудов печени с целью определения распространения заболевания (стадия PRETEXT) с помощью визуализации перед лечением согласно системе PRETEXT, а также измерение максимальных диаметров первичной опухоли в трех измерениях и вычисление объема опухоли [13].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *объем опухоли используется для мониторинга ответа на химиотерапию, поэтому следует измерить его как можно точнее. Оценить (вместе с хирургом) резектабельность как первичной опухоли, так и метастазов, основываясь на диагностическом (перед началом терапии) и предоперационном обследовании.*

УЗИ исследование пациентов с ГБ желательно проводить на аппаратах экспертного класса с использованием как секторных, так и линейных датчиков максимально высокой разрешающей способности. Помимо подтверждения локализации опухоли в печени, необходимо провести оценку объема опухоли с определением трех ее размеров, определить расположение опухоли в зависимости от секторального деления печени, оценить возможность внепеченочного распространения опухоли, а также провести осмотр лимфатических узлов брюшной полости и забрюшинного пространства.

При УЗИ очень важно определить состояние магистральных сосудов печени и их взаимоотношения с объемным образованием. Необходимо определить ствол и долевые ветви воротной вены, три печеночные вены, а также печеночный и надпеченочный отделы нижней полой вены. Для исключения вовлечения сосудистых структур в опухоль, а также наличия внутрисосудистого компонента опухоли следует использовать режимы цветового и спектрального доплеровского анализа.

- Всем пациентам с подозрением на ГБ или с установленным диагнозом ГБ при первичном приеме, перед оперативным вмешательством, при оценке ремиссии, после завершения терапии, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания, для

оценки прогноза, ответа на проводимую терапию, определения ремиссии и выявления рецидива **рекомендуется** выполнение следующих исследований [13]:

- КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием
- КТ органов грудной клетки
- МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, предпочтительнее с применением гепатоспецифического контраста на основе гадоксетовой кислоты

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: целесообразно проведение референса визуализационных исследований в национальных/федеральных центрах, специализирующихся на лечении опухолей печени у детей, для подтверждения распространенности опухолевого процесса по системе PRETEXT и корректной стратификации пациентов на группы риска.

Исходя из опыта предыдущих исследований, обязательно проведение КТ органов грудной клетки, чтобы определить наличие и размеры легочных метастазов. При подозрении на опухоль с вовлечением магистральных сосудов (P2, V3) и IV стадии по системе PRETEXT строго необходимо выполнить референс данных визуализации в специализированном центре/клинике хирургии печени для возможного проведения трансплантации печени.

Для пациентов детского возраста при проведении КТ может потребоваться седация или общая анестезия. Оценка опухоли печени является одной из немногих процедур при проведении КТ органов брюшной полости в педиатрической практике, которую оправданно проводить как перед, так и после введения внутривенного контраста. Перед введением контраста следует делать только снимки печени. Тайминг сканирования после введения контраста зависит от возраста ребенка и типа используемого сканера. Снимки должны отображать все необходимые подробности. Исследование должно быть проведено с соблюдением всех фаз исследования (нативной, венозной, артериальной). В частности, следует использовать максимально возможную площадь изображения; ширина и уровень окна должны быть тщательно отобраны рентгенологом, проводящим исследование; на снимках всегда должна присутствовать калибровочная линейка, чтобы затем можно было провести измерения.

Интерпретация КТ-снимков грудной клетки может быть затруднено из-за ателектазов легких (обычно в базальных отделах), которые могут возникать из-за седации и анестезии, и/или из-за компрессии большой опухолью в печени. В сомнительных случаях обсудите с анестезиологом возможность повторного исследования в положении пациента лежа на животе. Если по-прежнему остаются сомнения относительно метастатического поражения легких, целесообразно провести референс визуализации в специализированном центре/клинике.

При проведении МРТ у детей может потребоваться седация или общая анестезия. Чтобы минимизировать появление артефактов, можно использовать различные техники. Фронтальная и поперечная проекции обычно наиболее эффективны для оценки опухолей печени у детей.

Другие визуализирующие исследования: Ангиография, сцинтиграфия, Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ), и внутривенная урография не используются в качестве стандартных процедур при обследовании детей с предполагаемой опухолью печени, однако могут быть использованы для уточнения распространенности опухоли и принятия решения об объеме терапии.

При планировании и проведении инициальных и контрольных визуализационных методов исследования необходимо учитывать следующие особенности:

1. МРТ с контрастированием позволяет с наибольшей диагностической точностью, по сравнению с МСКТ, выявлять очаги малого диаметра при мультифокальном поражении. В этой связи, при инициальной диагностической оценке распространенности опухоли и последующем контроле эффективности неoadъювантной химиотерапии, особенно при мультифокальном поражении печени, предпочтение следует отдавать МРТ.
2. МСКТ сопряжена с высокой лучевой нагрузкой.
3. МСКТ с регистрацией всех сосудистых фаз имеет преимущества перед МРТ в оценке вне- и внутривенной сосудистой архитектоники и вариантной анатомии, обеспечивая безопасное планирование и выполнение долевых и расширенных анатомических резекций.

4. В случае прогнозируемого выполнения расширенных гемигепатэктомий, в задачи специалистов радиологической диагностики при проведении контрольных исследований перед хирургическим вмешательством входит оценка резидуального объема печени, соотношенного к объему всей непораженной паренхимы. С целью прогнозирования послеоперационной печеночной недостаточности данная оценка является обязательной и должна проводиться с участием оперирующего хирурга.

2.5 Иные диагностические исследования

- Рекомендовано всем пациентам с подозрением на ГБ проведение биопсии опухоли с целью гистологической верификации [15,23].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: *диагноз ГБ верифицируется на основании патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала (первичной опухоли). Биопсия опухоли проводится всем пациентам с подозрением на злокачественное новообразование печени.*

Биопсия абсолютно показана следующим группам пациентов с подозрением на ГБ:

- *в возрасте младше 6 месяцев из-за широкого спектра возможных опухолей, проявляющихся в этом возрасте, а также высоких возрастных показателей АФП;*
- *у детей старше 3 лет, чтобы отличить ГБ от гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК);*
- *у всех пациентов с нормальным уровнем АФП (≤ 100 нг/мл) в сыворотке.*

У пациентов в возрасте 6 месяцев-3 лет проведение биопсии опухоли может не проводиться в ситуации, когда тяжесть состояния пациента не позволяет провести хирургическое вмешательство, при условии ясной клинической картины, включающей солидную опухоль печени, подтвержденную данными анатомической визуализации и динамическом повышением уровня АФП в сыворотке (измерение проводится не менее двух раз и уровень АФП должен превышать в три и более раза верхние пороговые значения для данной возрастной группы).

Допустимо первичное удаление опухоли в объеме анатомической резекции печени при соблюдении условия гарантированного радикального удаления опухоли. Первичное удаление опухоли может рассматриваться у пациентов с солитарными (один очаг) опухолями, имеющими преимущественно “краевое” расположение с малым интрапаренхиматозным компонентом, или опухолями, расположенными преимущественно интрапаренхиматозно, при условии, что их радиологические характеристики соответствуют признакам гепатобластомы, распространение затрагивает не более двух сегментов или одного сектора печени и отсутствуют признаки сосудистой инвазии. (стратификация пациента в группу стандартного риска).

*Решение о проведении первичной резекции должно приниматься в рамках мультидисциплинарного консилиума с участием детских хирургов, детских онкологов и специалистов по визуализации **ТОЛЬКО в федеральных центрах**, специализирующихся на лечении пациентов с опухолями печени и использующими настоящие клинические рекомендации.*

Требования к гистологическому исследованию – см. раздел 7.2 данных рекомендаций.

Учитывая редкость патологии строго необходимо проведение референса гистологических препаратов в лабораториях патоморфологии национальных/федеральных центров, специализирующихся на лечении злокачественных новообразований у детей.

Всем пациентам с уровнем АФП менее 100 нг/мл показано выполнение гистологического исследования ткани опухоли с обязательным иммуногистохимической оценкой ядерной экспрессии INI1 (SMARCB1) с целью исключения злокачественной рабдоидной опухоли печени [24,25].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

Рекомендовано проведение исследования слуха у детей, получавших в ходе лечения платиносодержащие препараты (цисплатин**, карбоплатин**), в следующие сроки [13,26]:

- Базовое тестирование перед началом лечения.
- После каждого курса ПХТ с использованием цисплатина. При выявлении нейросенсорной тугоухости, вызванной ототоксическим действием препаратов платины, обсудить возможное изменение схемы лечения.
- Через 4-6 недель после завершения лечения (последнего введения цисплатина**, карбоплатина**, ЛТ).
- 1-2 раза в год в течение 3-5 лет после завершения лечения для пациентов с нормой слуха.

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: при выявлении тугоухости пациент направляется к врачу сурдологу-оториноларингологу для определения индивидуальной программы наблюдения, лечения, реабилитации.

Основные методы исследования слуха для выявления тугоухости, вызванной ототоксическим действием лекарственных препаратов:

- Тональная пороговая аудиометрия в стандартном и расширенном диапазоне частот до 16-20 кГц (методика определения тональных порогов слуха зависит от возраста и уровня развития ребенка: аудиометрия со зрительным подкреплением от 6 до 24 мес., игровая аудиометрия от 2 до 5 лет или стандартная аудиометрия от 5 лет).
- Регистрация отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения в диапазоне частот до 8-10 кГц.
- Импедансометрия.
- Регистрация коротколатентных и тоно-специфичных слуховых вызванных потенциалов (например, стационарных слуховых вызванных потенциалов – ASSR) для детей раннего возраста при отсутствии отоакустической эмиссии и невозможности проведения тональной пороговой аудиометрии.

Проведение инициального аудиологического обследования желательно при наличии технического обеспечения Центра, где проводится специфическая терапия пациента с гепатобластомой. После завершения терапии ребенок должен быть направлен на консультацию в сурдологический центр / кабинет.

- Всем пациентам с установленным диагнозом ГБ до начала терапии, перед оперативным вмешательством, после завершения терапии, при контрольных обследованиях и при подозрении на рецидив заболевания рекомендовано проведение, а пациентам, получающим терапию #доксорубицином** перед каждым курсом терапии рекомендуется оценка функции сердечно-сосудистой системы с помощью ЭКГ и измерения фракции укорочения (фракции выброса) по данным ЭХО-КГ [13,27].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4).

- Всем пациентам с подозрением или установленным диагнозом ГБ при наличии пороков развития рекомендуется консультация врача – генетика [13,28–30].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

3. Лечение

До начала терапии и перед планированием любого оперативного вмешательства пациент должен быть проконсультирован врачом-детским онкологом, врачом-детским хирургом (для принятия решения об объеме оперативного лечения) и врачом-анестезиологом (для решения вопроса об объеме анестезиологического пособия).

- Всем пациентам детского возраста (от рождения до достижения 18 лет), с диагнозом гепатобластома рекомендуется выбор риск – адаптированного лечения. Группа риска определяется в зависимости от прогностических факторов: возраста пациента; уровня АФП; распространенности опухолевого поражения печени по системе PRETEXT; дополнительных критериев PRETEXT (поражение опухолью первого сегмента печени, вовлечение магистральных сосудов (портальной вены и ее ветвей, нижней полой вены, печеночных вен), экстрапеченочное распространение, количества очагов поражения в печени, разрыв опухоли, наличие региональных и отдаленных метастазов); морфологического варианта строения опухоли. На основании анализа факторов риска проводится стратификация на три группы риска [15,24,31,32]:
 - группу стандартного риска;
 - группу высокого риска;
 - группу очень высокого риска.

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *стратегия риск-адаптированного лечения детей ГБ группы основана на сочетании двух одинаково важных методов терапии: хирургического и химиотерапии. Конечной целью лечения является полное хирургическое удаление опухоли что, в свою очередь, является обязательным условием излечения. Проведение предоперационной химиотерапии может способствовать сокращению размеров опухоли и метастазов, а также контролировать возможные микрометастазы. Кроме того, предоперационная терапия дает возможность подготовиться к отсроченному хирургическому вмешательству (в частности, определить центр, в котором данная процедура будет проводиться) [15,24,31,32].*

Для определения группы риска и принятия решения о назначении риск – адаптированной программы противоопухолевого лечения целесообразно проведение консилиума в составе: врача - детского онколога, врача-рентгенолога и врача-детского хирурга. При необходимости в мультидисциплинарный консилиум привлекаются дополнительные специалисты. В случаи распространенности PRETEXT III-IV – обязательная консультация пациента в трансплантационном центре не позднее одного месяца от начала терапии.

3.1 Лечение детей с гепатобластомой группы стандартного риска.

К группе стандартного риска относятся дети с локализованной гепатобластомой, с распространением по системе PRETEXT I, II или III при отсутствии дополнительных неблагоприятных критериев, таких как [15,24,31,32]:

- низкий уровень АФП (<100 нг/мл);
 - вовлечение магистральных сосудов, соответствующее V3 или P2;
 - распространение за пределы капсулы печени;
 - разрыв опухоли;
 - отдаленные метастазы.
- Пациентам с ГБ группы стандартного риска рекомендовано проведение лечения по протоколу SIOPEL-3 SR (стандартный риск) [12].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: *стратегия лечения при ГБ группы стандартного риска основывается на двух одинаково важных способах лечения: операции и химиотерапии. Конечной целью лечения является полное хирургическое удаление опухоли, что, в свою очередь, является обязательным условием излечения. Однако проведение предоперационной химиотерапии может*

способствовать сокращению размеров опухоли, а также контролировать возможные микрометастазы. Кроме того, предоперационная терапия дает возможность подготовиться к отсроченному хирургическому вмешательству (в частности, определить центр, в котором данная процедура будет проводиться).

План лечения включает следующие фазы:

- Предоперационная химиотерапия;
- Радикальная операция;
- Послеоперационная химиотерапия.
- Пациентам с ГБ группы стандартного риска рекомендовано в рамках лечения по протоколу SIOPEL-3 SR (стандартный риск) на первом этапе проведение предоперационной терапии препаратом #цисплатин** 80 мг/м² в дни 1, 15, 29, 44 [12].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: химиотерапия проводится по следующей схеме: #цисплатин** 80 мг/м² в течение 24 часов в виде непрерывной внутривенной инфузии. При массе тела ребенка менее 10 кг. доза #цисплатина** рассчитывается на массу тела (см. приложение) [33].

Во время предоперационной химиотерапии ответ опухоли будет определяться с помощью оценки уровня АФП еженедельно и визуализирующих исследований (УЗИ после второго и четвертого введения #цисплатина**).

Если после двух введений #цисплатина** не отмечена стабилизация уровня АФП и/или отмечается прогрессирование опухолевого процесса (увеличение размера очага или очагов, увеличение уровня опухолевого маркера), пациентам показано проведение более интенсивной терапии в рамках рекомендаций для пациентов группы высокого риска [6].

- Пациентам с ГБ группы стандартного риска рекомендовано в рамках лечения по протоколу SIOPEL-3 SR (стандартный риск) после предоперационной химиотерапии выполнение отсроченной радикальной операции, целью которой является полная резекция первичной опухоли. (см. раздел № 3.3.2) [12,34].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: проведение отсроченной операции планируется после предоперационной химиотерапии (после дня 44), включающей 4 введения #цисплатина**. Если после проведения четырех курсов химиотерапии, выполнение радикальной операции невозможно, но опухоль отвечает на химиотерапию, пациенту показано проведение еще максимум 2 курсов терапии #цисплатином** (суммарно 6), с выполнением радикальной операции после проведения этих дополнительных курсов химиотерапии.

- Как только состояние ребенка нормализуется после операции, рекомендовано проведение адъювантной химиотерапии #цисплатином** 80 мг/м² в дни 1 и 15 [12].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 2)

Комментарии: введение #цисплатина** дозе 80 мг/м² (суммарно два введения) в виде продленной внутривенной инфузии проводится за 24 часа с интервалом в 14 дней. При массе тела пациента менее 10 кг. доза цисплатина вычисляется из расчета на массу тела пациента (см. раздел «Приложение»).

Программа терапии пациентов группы стандартного риска предусматривает всего 6 введений цисплатина. Если пациент получил 4 введения цисплатина перед операцией, он должен пройти 2 послеоперационных курса цисплатина, а если перед операцией было проведено 6 курсов цисплатина, то после операции химиотерапия не назначается [6].

Прогрессирование после начала терапии встречается достаточно редко. ГБ является опухолевым заболеванием с «медленным ответом», и кроме случаев очевидного появления новых опухолевых очагов, ее ответ не может быть правильно оценен по прошествии, как минимум, 6 недель от начала химиотерапии. Также клиницисты должны знать о том, что «синдром лизиса опухоли» может способствовать первичному повышению уровня АФП прежде, чем он снизится.

3.2 Лечение детей с гепатобластомой группы высокого риска.

Критерии включения: к группе высокого риска относятся дети с локализованной гепатобластомой, не подпадающие под критерии группы стандартного риска и группы очень высокого риска.

Как правило, в данную группу попадают пациенты с распространенным поражением печени - PRETEXT IV или PRETEXT III с вовлечением магистральных сосудов.

- Пациентам с ГБ группы высокого риска рекомендовано проведение лечения по протоколу SIOPEL-3 HR (высокий риск) с использованием 10 курсов химиотерапии в альтернирующем режиме в сочетании с отсроченной радикальной операцией [10,11].

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: стратегия лечения при ГБ группы высокого риска основывается на двух одинаково важных способах лечения: операции и химиотерапии. Конечной целью лечения является полное хирургическое удаление опухоли, что, в свою очередь, является обязательным условием излечения. Предоперационная химиотерапия может способствовать сокращению размеров опухоли, изменению взаимосвязи в центральных сосудистыми структурами, а также контролировать возможные микрометастазы. Кроме того, предоперационная терапия дает возможность подготовиться к отсроченному хирургическому вмешательству (в частности, определить центр, в котором данная процедура будет проводиться).

План лечения включает следующие фазы:

- Предоперационная химиотерапия;
- Радикальная операция;
- Послеоперационная химиотерапия.

На разных фазах терапии проводится оценка изменений размеров опухоли ответа опухоли с оценкой резектабельности и/или статуса ремиссии согласно рекомендациям, описанным ниже.

- Пациентам с ГБ группы высокого риска рекомендовано в рамках лечения по протоколу SIOPEL-3 HR (высокий риск) на первом этапе проведение предоперационной терапии препаратами: #цисплатин** 80 мг/м², дни 1, 29, 57 и 85; #карбоплатин** 500 мг/кг², дни 15, 43 и 71; #доксорубицин** 60 мг/м², дни 15, 43 и 71 [10,11].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: при массе тела ребенка менее 10 кг доза препаратов рассчитывается на массу тела (см. приложение) [33].

- Пациентам с ГБ группы высокого риска после адъювантной химиотерапии пациентам рекомендовано в рамках лечения по протоколу SIOPEL-3 HR (высокий риск) выполнение отсроченной радикальной операции, целью которой является полная резекция первичной опухоли [10,11].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: отсроченная операция должна быть проведена не позднее 3 недель со дня 85 предоперационной химиотерапии. Тем не менее, при наличии возможности, отсроченная операция может быть проведена после второго введения #карбоплатина**/#доксорубицина** (после дня 43).

*Если операция невозможна после дня 85 предоперационной фазы полихимиотерапии, но опухоль продолжает отвечать на химиотерапию, пациенту проводится еще, максимум, два введения карбоплатина/доксорубицина, чередующихся с одним введением #цисплатина**. Возможность радикальной операции будет оценена в конце данных дополнительных курсов химиотерапии.*

Если на день 43 отмечается стабилизация (проведения радикальной операции остается невозможным или сомнительным), необходимо связаться с центром, специализирующимся в области трансплантации печени, с целью получения экспертного мнения и рассмотрения вопроса об ортотопической трансплантации печени.

- Пациентам с ГБ группы высокого риска, как только состояние нормализуется после операции показано в рамках лечения по протоколу SIOPEL-3 HR (высокий риск) проведение послеоперационной (адьювантной) химиотерапии #карбоплатином** 500 мг/м² на день 1 и 29 (в/в в течение 1 часа); #доксорубицином** 60 мг/м² на день 1 и 29 (в/в, 48-часовая непрерывная инфузия, то есть по 30 мг/м²/сутки в течение двух дней); #цисплатином** 80 мг/м² на день 15 (независимо от гематологических показателей, в/в, 24-часовая непрерывная инфузия) [10,11].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: при массе тела ребенка менее 10 кг. необходимо рассчитывать дозы препаратов на массу тела (см. раздел «Приложение») [33].

Завершение терапии целесообразно после проведения суммарно 10 курсов химиотерапии (5 курсов по схеме #карбоплатин**/#доксорубицин** и 5 доз #цисплатина**) в сочетании с радикальным удалением опухоли.

Вне зависимости от времени проведения отсроченной операции все пациенты получают одинаковое количество курсов и, следовательно, одну и ту же общую кумулятивную дозу химиопрепаратов.

Если на момент запланированного окончания терапии по-прежнему сохраняется остаточная опухоль и/или повышенный уровень АФП в сыворотке крови, необходимо рассмотреть возможность проведения альтернативной терапии, так как, несмотря на ответ опухоли на проводимую терапию, продолжение той же схемы лекарственной терапии не окажет значительного эффекта.

Постоянно повышенный уровень АФП в сыворотке говорит о прогрессировании активного заболевания, если не будет доказано обратного. Часто регистрируется немного повышенный уровень АФП (в частности уровень АФП менее 100 нг/мл) перед обнаружением фактической остаточной опухоли. В таких случаях следует проводить диагностический поиск (использование методов визуализации) пока не будет найден очаг, соответствующий рецидиву заболевания. В ряде случаев отмечено спонтанно понижается уровня АФП до нормального; причины этого явления до конца не ясны.

При прогрессирующем макроскопическом остаточном заболевании целесообразно проведение мультидисциплинарного консилиума со специалистами федерального центра, специализирующегося на лечении ГБ, так как подобная ситуация не является четко стандартизированной.

3.3 Лечение детей с гепатобластомой группы очень высокого риска

3.3.1 Предоперационная (неoadьювантная) химиотерапия у пациентов группы очень высокого риска

Критерии включения: к группе очень высокого риска относятся дети с гепатобластомой с любой стадией распространённости по системе PRETEXT, при наличии любого из критериев:

- отдаленные метастазы (как правило, легкие);
- ГБ с низким уровнем АФП (<100 нг/мл);
- пациентов со спонтанным разрывом опухоли.

Метастазы легких – доказанными метастазами являются следующие изменения по данным РГ и КТ органов грудной клетки: один очаг без кальцификатов размером 5 мм и более, два и более очага без кальцификатов размером более 3 мм. Во всех остальных случаях очаги рассматриваются как сомнительные. В этих ситуациях целесообразно рассмотреть вопрос о биопсии очаговых образований легкого [14].

- Пациентам с ГБ группы очень высокого риска рекомендовано проведение лечения по протоколу SIOPEL-4, включающему дозо-интенсивный режим введения #цисплатина** в сочетании с #доксорубицином** с отсроченной операцией [10,11].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: стратегия лечения при ГБ группы очень высокого риска основывается на двух одинаково важных способах лечения: операции и химиотерапии. Конечной целью лечения является полное хирургическое удаление опухоли, что, в свою очередь, является обязательным условием излечения. Проведение предоперационной химиотерапии может способствовать сокращению размеров опухоли, а также контролировать возможные микрометастазы и выявленные отдаленные метастазы. Кроме того, у части пациентов может потребоваться проведение метастазэктомии.

План лечения включает следующие фазы:

- Предоперационная химиотерапия (для всех пациентов)
- Дополнительная предоперационная химиотерапия (для части пациентов)
- Радикальная операция (для всех пациентов)
- Послеоперационная химиотерапия (для части пациентов) [11].

На разных фазах проводится оценка ответа опухоли, резектабельности и/или статуса ремиссии согласно рекомендациям, описанным ниже.

- Пациентам с ГБ группы очень высокого риска **рекомендовано** проведение лечения по программе SIOPEL 4 состоящую из трех БЛОКОВ: А1, А2 и А3, которые проводятся каждые 4 недели (неделя 1, 5 и 9 соответственно) [11].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: следует отметить, для получения достаточного контроля над опухолью, все пациенты должны получить предоперационную запланированную терапию в полном объеме, даже если опухоль станет резектабельной (возможность полного удаления) до завершения неoadъювантной программной химиотерапии.

Предоперационная (неoadъювантная) химиотерапия – БЛОК А1:

- #цисплатин** в дозе 80 мг/м²/день в дни 1
- #цисплатин** в дозе 70 мг/м²/день в дни 9, 15
- #доксорубин**30 мг/м²/день в дни 8,10

При массе тела ребенка менее 10 кг. необходимо рассчитывать дозы препаратов на массу тела.

В оригинальном протоколе описаны 2 различные схемы введения препаратов в зависимости от использования препарата из группы V03AF (дезинтоксикационные препараты для противоопухолевой терапии), не имеющего необходимой доказательной базы и не зарегистрированного в России. Настоящие рекомендации не включают данный препарат, в связи с чем эксперты рекомендуют выбор схемы с 24-часовыми инфузиями препаратов, что находит свое отражение в днях введения.

В случае начала курса ПХТ, его необходимо довести до конца вне зависимости от результатов анализов крови во время курса. Единственной причиной остановки лечения является токсичности 4 степени или угрожающих жизни осложнений.

Предоперационная (неoadъювантная) химиотерапия – БЛОК А2

- #цисплатин** в дозе 70 мг/м²/день в дни 29, 37, 43;
- #доксорубин**30 мг/м²/день в дни 36, 38.

При массе тела ребенка менее 10 кг необходимо рассчитывать дозы препаратов на массу тела.

Перед началом данного блока пациенту необходимо восстановиться после предыдущего курса, а также у него должны отсутствовать симптомы активной инфекции. Абсолютное число нейтрофилов (АЧН) и количество тромбоцитов должно достичь показателей выше 1х10⁹/л и 100х10⁹/л, соответственно. Целесообразно отложить химиотерапию (максимум на 2 недели) до тех пор, пока не будут достигнуты эти показатели, а не сокращать дозу препаратов. Если блок уже был начат, следует довести его до конца вне зависимости от показателей анализов крови во время блока. Единственной причиной для прекращения лечения является снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) степени 1, кардиотоксичность степени 2 или ототоксичность степени 3 и угрожающая жизни негематологическая токсичность или негематологическая токсичность степени 4 согласно общим критериям токсичности.

Предоперационная (неoadъювантная) химиотерапия – БЛОК А3

- #цисплатин** в дозе 70 мг/м²/день в дни 58, 64;
- #доксорубин**30 мг/м²/день в дни 57, 59.

При массе тела ребенка менее 10 кг необходимо рассчитывать дозы препаратов на массу тела.

В блоке А3 изменено количество доз цисплатина и время введения доксорубина для того, чтобы избежать отсрочки операции в связи с миелотоксичностью этого курса.

Введение #цисплатина** и #доксорубина** в блоках А1, А2, А3 осуществляется путем 24-часовой инфузии.

Во время предоперационных курсов полихимиотерапии ответ опухоли будет определяться после каждого курса с помощью оценки уровня АФП и визуализационных исследований. Если происходит прогрессирование после инициальной химиотерапии (как минимум БЛОК А1), пациенту следует прекратить лечение в рамках данных клинических рекомендаций и рассмотреть вопрос об индивидуальной терапии и возможности применения альтернативных методов терапии [11].

- Пациентам с ГБ группы очень высокого риска после завершения химиотерапии блоками А1-А2-А3 рекомендовано проведение оценки ответа опухоли и ее резектабельности [11].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарий: прогрессирование опухоли или метастазов - (терапевтическая неудача) – целесообразно прекращение лечения в рамках данных рекомендаций, целесообразно проведение мультидисциплинарного консилиума со специалистами федерального центра, специализирующегося на лечении ГБ, так как подобная ситуация не является четко стандартизированной.

- Пациентам с ГБ группы очень высокого риска, у которых после завершения химиотерапии блоками А1-А2-А3 достигнут полный ответ по всем экстрапеченочным проявлениям заболевания, **рекомендовано** выполнение радикальной операции (включая трансплантацию печени) [11].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

- Пациентам с ГБ группы очень высокого риска, у которых после проведения адъювантного лечения БЛОКОВ А1, А2 и А3 полное удаление всех опухолевых очагов невозможно (как правило, сохраняются множественные метастазы в легких и/или имеется неоперабельная опухоль печени), рекомендована дополнительная предоперационная химиотерапия протоколу SIOPEL-4 БЛОК-В по схеме:

#карбоплатин** 500 мг/м²на день 2 и 23 (в/в в течение 1 часа),

#доксорубин** 25 мг/м²/сутки дни 1, 2, 3 и 22, 23, 24 [11]. (в/в, 24-часовая непрерывная инфузия, суммарная курсовая доза 75 мг/м²),

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: Учитывая крайне неблагоприятный прогноз у данной группы пациентов, целесообразно консультирование пациента в федеральном центре, специализирующемся на лечении детей с гепатобластомой для получения экспертного мнения, так как подобная ситуация не является четко стандартизированной.

В рамках протокола SIOPEL изначально предлагался расчет дозы #карбоплатина** по АUC. Этот метод широко используется во взрослой практике. Однако, для такого расчета необходимо точное значение скорости клубочковой фильтрации, а существующие методы расчета СКФ в детской практике показывают значительные вариации данного показателя [35], в то время как методика, предложенная в оригинальном протоколе (радиоизотопный метод оценки СКФ по клиренсу этилендиамина тетрауксусной кислоты), в России не доступна. Поэтому в настоящее время у детей необходимо использовать фиксированные дозовые режимы с расчетом мг/м².

В оригинальном протоколе описаны 2 различные схемы введения препаратов в зависимости от использования препарата из группы V03AF (дезинтоксикационные препараты для противоопухолевой терапии), не имеющего необходимой доказательной базы и не зарегистрированного в России. Настоящие рекомендации не включают данный препарат, в связи с чем эксперты рекомендуют выбор схемы с 24-часовыми инфузиями препаратов, что находит свое отражение в днях введения.

При массе тела ребенка менее 10 кг необходимо рассчитывать дозы препаратов на массу тела.

БЛОК-В целесообразно начать, как только у пациента купируются осложнения БЛОК-А3. У пациента должны отсутствовать симптомы активной инфекции, купированы осложнения проведенного лечения, абсолютное число нейтрофилов (АЧН) более $1 \times 10^9/\text{л}$, а количество тромбоцитов должно достичь показателей выше $100 \times 10^9/\text{л}$. Целесообразно отложить начало БЛОКА-В (максимум на 2 недели) до тех пор, пока не будут достигнуты вышеуказанные гематологические показатели, сокращение доз препаратов не целесообразно.

- Пациентам с ГБ группы очень высокого риска после завершения химиотерапии блоком В рекомендовано проведение оценки ответа опухоли и ее резектабельности [11].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: Исходя из данных оценок, пациенты перейдут к одному из вариантов лечения:

- Полная резекция всех опухолевых очагов - целесообразно выполнение радикальной операции (включая трансплантацию печени);
- Полная резекция всех опухолевых очагов не возможна (нерезектабельная опухоль), целесообразно проведение мультидисциплинарного консилиума со специалистами федерального центра, специализирующегося на лечении ГБ, так как подобная ситуация не является четко стандартизированной.
- Прогрессирование опухоли или метастазов - (терапевтическая неудача) – целесообразно прекращение лечения в рамках данных рекомендаций и консультирование пациента в федеральном центре, специализирующемся на лечении детей с гепатобластомой для получения экспертного мнения, так как подобная ситуация не является четко стандартизированной.
- Пациентам с ГБ группы очень высокого риска, у которых после проведения предоперационной химиотерапии (БЛОК А1, А2 и А3 (для части пациентов БЛОК-В)) возможна полная резекция всех опухолевых очагов рекомендовано выполнение отсроченной радикальной операции путем частичной резекции печени или гепатэктомии с трансплантацией печени [11].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: целью операции является полное удаление опухоли полностью (без микроскопических остатков) путем частичной или полной гепатэктомии. Резекцию опухоли следует проводить сразу после того, как у пациента произойдет восстановление гемопоэза и купируются токсические осложнения после последнего курса химиотерапии [11].

3.3.2 Хирургическая тактика лечения пациентов с метастазами в легкие.

Наличие метастазов в легких на момент постановки диагноза не является противопоказанием для частичной резекции печени. Легочные метастазы хорошо реагируют на химиотерапию на фоне терапии может быть достигнут полный эффект или метастазы могут стать резектабельными к концу предоперационной химиотерапии. Удаление резидуальных легочных метастазов с последующей резекцией первичной опухоли, считается допустимым и эффективным способом лечения. Обратите внимание: для трансплантации печени необходимо санация всех экстрапеченочных опухолевых очагов опухоли.

- Пациентам с ГБ группы очень высокого риска с метастазами в легкие после БЛОКОВ А1, А2 и А3 или в случае достижения полного эффекта (подтверждено с помощью КТ органов грудной полости (КТ ОГК)) – рекомендовано выполнить радикальное удаление первичной опухоли посредством частичной гепатэктомии, либо посредством трансплантации печени [11].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

- Пациентам с ГБ группы очень высокого риска с метастазами в легкие после БЛОКОВ А1, А2 и А3 в случае нерезектабельности метастазов рекомендовано проведение БЛОКА-В с повторной оценкой возможности резектабельности метастазов [11].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

- Пациентам с ГБ группы очень высокого риска с метастазами в легкие после БЛОКОВ А1, А2 и А3 или в случае резектабельности метастазов рекомендовано удаление легочных метастазов и первичной опухоли. Полное удаление метастазов должно быть подтверждено при помощи соответствующего визуализирующего обследования (КТ ОГК) перед осуществлением резекции первичной опухоли [11].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: пациентам с ГБ группы очень высокого риска с метастазами в легкие после БЛОКОВ А1, А2 и А3 или в случае прогрессии целесообразно прекращение лечения в рамках данных рекомендаций и консультирование пациента в федеральном центре, специализирующемся на лечении детей с гепатобластомой для получения экспертного мнения, так как подобная ситуация не является четко стандартизированной.

При достижении полной ремиссии по метастазам в легких (подтверждено отсутствие очагов в легких по данным КТ ОГК) посредством химиотерапии (БЛОКИ А1, А2, А3) и хирургического удаления метастазов сохраняется вероятность микроскопической остаточной болезни в ткани легких (микрометастазы). Данной когорте пациентов показано проведение БЛОКА-В перед операцией по удалению опухоли печени. Тем не менее, необходимо строго отслеживать объем первичной опухоли, а также уровень сывороточного АФП чтобы избежать прогрессирования заболевания.

Не целесообразно выполнение симультантных (одномоментных, сочетанных торакальных и абдоминальных) оперативных вмешательств так как, данный подход связан со значительной хирургической травмой, высоким рисками интра- и послеоперационных осложнений. Для пациентов, которым необходима и торакальная, и абдоминальная операции, целесообразно проведение курса химиотерапии между операциями для обеспечения химиотерапевтического контроля за ростом опухоли до тех пор, пока все очаги не будут удалены. Программа может включать как БЛОК-В так и части послеоперационного БЛОКА-С. Число курсов целесообразно подбирать индивидуально в зависимости от необходимого числа оперативных вмешательств, статуса опухоли, времени необходимого для восстановления, времени ожидания операции. Оставшиеся курсы (0-2) должны быть проведены послеоперационно [11].

3.3.3 Послеоперационная (адьювантная) химиотерапия у пациентов группы очень высокого риска

- Пациентам с ГБ группы очень высокого риска, у которых после завершения химиотерапии блоками А1-А2-А3 достигнут полный ответ по всем экстрапеченочным проявлениям заболевания и выполнено радикальное удаление опухоли, рекомендовано после восстановления состояния после операции проведение послеоперационной (адьювантной) химиотерапии по протоколу SIOPEL-4 БЛОК С препаратами #карбоплатин** 500 мг/м² в день 2, 23, 44 (в/в в течение 1 часа) и #доксорубицин** 20 мг/м²/сут в день 1, 2, 22, 23, 43, 44 (в/в, 24-часовая непрерывная инфузия, суммарная курсовая доза 40 мг/м²) [10,11].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: при массе тела ребенка менее 10 кг. необходимо рассчитывать дозы препаратов на массу тела (см. раздел «Приложение») [33].

Послеоперационную химиотерапию следует начать, как только пациент восстановится после операции. Пациентам, которым выполнена трансплантация печени после БЛОКОВ А1 – А3, также показана послеоперационная химиотерапия, только если нет ярко выраженных хирургических или иммунологических противопоказаний.

В рамках протокола SIOPEL изначально предлагался расчет дозы #карбоплатина** по AUC. Этот метод широко используется во взрослой практике. Однако, для такого расчета необходимо точное значение скорости клубочковой фильтрации, а существующие методы расчета СКФ в детской практике показывают значительные вариации данного показателя

[35], в то время как методика, предложенная в оригинальном протоколе (радиоизотопный метод оценки СКФ по клиренсу этилендиамина тетрауксусной кислоты), в России не доступна. Поэтому в настоящее время у детей рекомендуется использовать фиксированные дозовые режимы с расчетом мг/м².

В оригинальном протоколе описаны 2 различные схемы введения препаратов в зависимости от использования препарата из группы V03AF (дезинтоксикационные препараты для противоопухолевой терапии), не имеющего необходимой доказательной базы и не зарегистрированного в России. Настоящие рекомендации не включают данный препарат, в связи с чем эксперты рекомендуют выбор схемы с 24-часовыми инфузиями препаратов, что находит свое отражение в днях введения.

- Пациентам с ГБ группы очень высокого риска, которым выполнена радикальная операция после БЛОКОВ А1, А2, А3 и В не рекомендовано проведение послеоперационной терапии, чтобы избежать избыточной токсичности [11].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: пациенты с неполной хирургической резекцией и/или наличием нерезектабельных внепеченочных очагов заболевания требуют рассмотрения индивидуальной терапии, подобная ситуация не является четко стандартизированной и требует обязательно обсуждения со специалистами федерального центра, специализирующегося на лечении ГБ [11].

3.4 Лечение микроскопической остаточной болезни

- Пациентам с ГБ с микроскопической остаточной болезнью, обнаруженной при гистопатологическом обследовании краев резекции (радикальность операции R1), при отсутствии макроскопического заболевания (подтвержденного данными визуализирующих методов) и при нормальном или снижающемся в динамике уровне АФП, не рекомендуется вносить изменения в схему лечения [11].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

3.5 Проведение сопутствующей и сопроводительной терапии

Схемы химиотерапии, разработанные для лечения детей с гепатобластомой, является достаточно интенсивными и включает в себя рекомендации, позволяющие избежать выраженной токсичности и позволяют придерживаться тайминга введения препаратов. Основные принципы проведения химиотерапии:

- Всем детям целесообразно устанавливать центральный венозный доступ.
- При массе тела ребенка менее 10 кг. необходимо рассчитывать дозы препаратов на массу тела.
- Все дети, имеющие дефицит массы тела, должны получать нутритивную поддержку (см. раздел «Нутритивная поддержка»);
- В случае почечной дисфункции первая доза #карбоплатина** должна быть сокращена на 25%.
- В случае кардиотоксичности вопрос о дальнейшем использовании #доксорубицина** необходимо обязательное консультирование в специалистами федерального центра, специализирующегося на лечении ГБ.
- Инфузионная терапия проводится на протяжении проведения ПХТ и в течение 2-4 дней после ее окончания. Объем должен быть равномерно распределен на 24 часа и составлять 3 л/м²/сутки (110 мл/кг массы тела для пациентов с массой тела менее 10 кг.). При слабой выраженности интоксикации и стабильного состояния пациента объем может быть в дальнейшем уменьшен до 2-2,5 л/м²/сутки.
- При фебрильной нейтропении назначаются антибактериальные лекарственные препараты.
- Следует вести (мониторинг) точные измерения баланса жидкости, чтобы предотвратить почечную токсичность и гиперволемию. Любая потеря жидкости из-за рвоты, жидкого стула, должна быть восстановлена внутривенно.
- Трансфузионная поддержка должна осуществляться по показаниям, с применением облученных продуктов крови.

- Всем пациентам на весь период химиотерапии, начиная с первого цикла, назначаются препараты магния исходя из физиологической потребности в магнии, которая составляет 5-15 мг/кг/сутки, в среднем 6-8 мг/кг/сутки перорально. На фоне проведения курса терапии с препаратами платины пероральный прием магния отменяется, проводится инфузионная терапия с добавлением 25% раствора сульфата магния** в дозе 2 ммоль/500 мл инфузионного раствора.
- Пациентам, у которых курс химиотерапии сопровождается осложнением в виде выраженной затянувшейся нейтропении (вне зависимости от того, сопровождается ли она нейтропенической лихорадкой), из-за которого был отложен следующий курс, рекомендовано использование рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора человека [рчГ-КСФ] (Г-КСФ) [36].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: Г-КСФ вводится подкожно или внутривенно в дозе в соответствии с инструкцией к применению лекарственного препарата. Его следует вводить до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не будет составлять более 500/мм² в течение, по крайней мере, двух дней подряд. Введение Г-КСФ необходимо прекратить за 48 часов начала следующего курса химиотерапии. Тем не менее, рутинное использование Г-КСФ не целесообразно.

- Пациентам, получающим химиотерапию, рекомендовано проведение профилактики пневмоцистной пневмонии с помощью #ко-тримоксазола [Сульфаметоксазол+Триметоприм]** в дозе 5 мг/кг/сутки (расчет по триметоприму), 3 раза в неделю [37].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 4)

- Пациентам, получающим химиотерапию, рекомендовано проведение профилактики тошноты и рвоты в соответствии с существующими профильными рекомендациями [16].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 5)

- Не рекомендовано пациентам во время или сразу после введения #цисплатина** использование нефротоксичных антибактериальных препаратов группы аминогликозидов (амикацин**, гентамицин**), антибиотиков гликопептидной структуры (ванкомицин**) [38,39].

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: если же они используются, то их уровень в сыворотке необходимо строго мониторировать.

3.6 Нутритивный скрининг и мониторинг

- Всем пациентам, получающим лечение в стационаре, при поступлении в стационар и далее от 1 до 4 раз в месяц **рекомендуется** проводить нутритивный скрининг с целью выявления белково-энергетической недостаточности либо риска ее развития [40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: критерии белково-энергетической недостаточности и факторы нутритивного риска – см. приложение Г1. Первичный скрининг проводится либо с помощью оценки антропометрических показателей и выявления риска, либо с использованием стандартных шкал/утилит для проведения нутритивного скрининга [41,42]. Основными антропометрическими параметрами для оценки нутритивного статуса являются: масса тела, рост, индекс массы тела, окружность плеча (ОП), толщина кожно-жировой складки над трицепсом (КЖСТ), окружность мышц плеча (ОМП) [43,44].

Нутритивный скрининг заключается в первичной и затем регулярной оценке нутритивного статуса и риска развития белково-энергетической недостаточности, в том числе скрытой, у каждого пациента, с момента поступления в стационар. Частота проведения нутритивного скрининга может варьировать от 1 до 4 раз в месяц и должна определяться конкретной клинической ситуацией и особенностями проводимого лечения [45,46].

- Пациентам с выявленными нутритивными нарушениями при поверхностном скрининге с помощью специальных шкал, либо в результате антропометрии **рекомендуется** более детальное обследование нутритивного статуса: анализ питания, оценка тканевого состава тела, оценка лабораторных показателей, а также детальный физикальный осмотр на предмет выявления нутритивно-метаболических нарушений и их предикторов [47].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Всем пациентам с белково-энергетической недостаточностью или высоким риском ее развития (независимо от нутритивного статуса) **рекомендуется** проведение нутритивной поддержки (НП) [40,48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *первой формой НП должно являться диетологическое консультирование с последующей коррекцией основного рациона и возможным назначением дополнительно лечебных питательных смесей.*

Расчет тотального расхода энергии (ТРЭ) проводится по формуле: $ТРЭ = ЭОО \times КК$, где ЭОО – энергия основного обмена, КК – конверсионный коэффициент. Золотым стандартом для определения ЭОО является непрямая калориметрия. При невозможности проведения непрямой калориметрии, ЭОО возможно вычислять по формуле (например, Schofield) [49]. Во избежание гипералиментации на начальных этапах нутритивной поддержки детям с хронической белково-энергетической недостаточностью и/или с предполагаемым дефицитом поступления нутриентов 3 и более месяцев подряд в анамнезе для вычисления ТРЭ используется $КК=0,85-1,4$. Точный объем нутритивного вмешательства определяется в зависимости от конкретной клинической ситуации.

При выборе формы, метода, вида и объема НП необходимо руководствоваться, в первую очередь, принципом индивидуального подхода – сообразно клинической ситуации и логике.

Энтеральное питание (ЭП) является приоритетным при выборе метода нутритивной поддержки [48]: оно является наиболее физиологичным, обеспечивая внутрипросветную трофику слизистой оболочки ЖКТ, препятствует микробной транслокации из просвета кишечника в кровь, является экономически более выгодным, чем парентеральное питание.

Выбор метода ЭП определяется сохранностью глотательной функции, а также функциональным состоянием ЖКТ: отсутствие аппетита, нежелание принимать пищу и смеси для ЭП, нарушение глотательной функции, невозможность перорального восполнения потребности в нутриентах и энергии – показания для проведения ЭП через назогастральный зонд. Наличие патологических состояний, при которых пациент не должен принимать пищу естественным путем (острый панкреатит, стеноз выходного отдела желудка, высокие проксимальные свищи) – в этих случаях показана реализация ЭП через назоюнальный зонд. Выбор режима введения энтерального питания определяется конкретной клинической ситуацией, состоянием гастроинтестинального тракта: в зависимости от клинического состояния используется болюсный или капельный (непрерывное или сеансовое введение) режим введения питательной смеси.

Начинать энтеральное питание истощенным пациентам целесообразно с изокалорической полимерной смеси с последующим переходом на гиперкалорийную (под контролем переносимости). При наличии явлений мальабсорбции следует рассмотреть вопрос о назначении полуэлементарной/олигомерной смеси.

При необходимости проведения зондового питания продолжительностью более 6 недель, а также при невозможности адекватной алиментации другими методами энтерального питания и при отсутствии противопоказаний для проведения ЭП и самой гастростомии показано наложение гастростомы. В случае, когда на начальных этапах нутритивной поддержки выявляется необходимость длительного проведения энтерального питания и прогнозируется риск развития нутритивной недостаточности (в т.ч. при проведении химиолучевого лечения), либо при наличии у ребенка тяжелой хронической белково-энергетической недостаточности с высоким риском ее усугубления в дальнейшем возможно превентивное наложение гастростомы, минуя этап зондового питания. Преимущественным и, желательно, единственным питательным субстратом, вводимым в гастростому должны являться специализированные питательные смеси.

- Всем пациентам, которым невозможно обеспечить расчетную нутритивную потребность энтеральным путем, **рекомендуется** назначение парентерального питания [50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: *ключевым (и единственным) показанием для назначения парентерального питания (ПП) является невозможность обеспечить расчетную нутритивную потребность пациента энтеральным путем – текущая или потенциально возможная в краткосрочной перспективе. Потребность в парентеральном введении аминокислот рассчитывается индивидуально и зависит от возраста пациента, клинического статуса, количества поступающего белка энтеральным путем (см. приложение Г3). Парентеральное поступление жиров должно быть ограничено до максимум 4 г/кг/сут у доношенных и недоношенных детей и 3 г/кг/сут у детей старшего возраста. Введение жиров нужно начинать с меньших доз, за 3-4 дня наращивая объем до расчетных значений, следя за переносимостью по лабораторным показателям [50]. В процессе ПП необходим постоянный мониторинг уровня триглицеридов в плазме крови и уменьшение введения липидов при необходимости. Отсутствуют точные данные о том, какой уровень триглицеридов у детей может приводить к неблагоприятным последствиям – предположительно, их максимальная концентрация не должна превышать 250 мг/дл (2,8 ммоль/л) для новорожденных и 400 мг/дл (4,5 ммоль/л) для детей более старшего возраста [50]. Потребность в парентеральном введении глюкозы рассчитывается индивидуально и зависит от возраста пациента, клинического статуса, количества поступающих углеводов энтеральным путем. Введение глюкозы нужно начинать с меньших объемов, за 3-4 дня наращивая объем до расчетных значений – следя за уровнем гликемии.*

- Всем пациентам, получающим НП, **рекомендуется** нутритивный мониторинг, который может включать антропометрию, анализ тканевого состава тела, лабораторные показатели (биохимическое исследование крови, копрологическое исследование) [40,48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

4. Реабилитация

- Всем пациентам с гепатобластомой на всех этапах терапии заболевания, а также после завершения лечения **рекомендуется** комплексная реабилитация, а также при необходимости сопроводительная терапия для улучшения результатов лечения и качества жизни пациента, в зависимости от коморбидной патологии и осложнений основной терапии [51].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: *объем, длительность и характер реабилитационных мероприятий зависит от возраста пациента на момент постановки первичного диагноза и времени проведения реабилитационных мероприятий, объема проведенного лечения (полихимиотерапия, хирургия и др.), сопутствующей патологии, обусловленной как ГБ (печеночная недостаточность, абдоминальный компартмент-синдром), так и состояниями не связанными с опухолью (врожденный порок сердца и др.).*

Начало реабилитационных мероприятий зависит от стадии, группы риска, и начинается на этапах проведения первичной полихимиотерапии и продолжается после ее окончания на всех этапах динамического наблюдения.

Реабилитация делится на медицинскую, психологическую, социальную и др.

В программе принимают участие педагоги (дошкольного и школьного образования), социальные работники, психологи и врачи разных специальностей (реабилитологи, неврологи, эндокринологи, кардиологи, ортопеды и т.д.).

Реабилитационные мероприятия должны проводиться под контролем врача - детского онколога медицинского учреждения, где пациент получал все основные этапы терапии, в региональных центрах на базе поликлиник и в специализированных лечебно-реабилитационных центрах. Кратность реабилитации должна быть 2-3 раза в год и может быть увеличена в зависимости от психо-соматического статуса пациента.

5. Профилактика

- Всем пациентам с ГБ рекомендуется проведение профилактических мероприятий и диспансерного наблюдения согласно стратификации по группам риска и по установленному ниже плану (таблицы 5.1-5.3) ориентируясь на время, прошедшее после окончания терапии [11,13,52].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5)

Таблица 5.1. Комплексный клинико-лабораторный и инструментальный мониторинг у пациентов с гепатобластомой группы стандартного риска, окончивших специфическую терапию (модифицированная версия в рамках протокола SIOPEL3 SR).

Исследование	Срок от окончания лечения				
	1 год	2 год	3 год	год	Более 5 лет
Клинический осмотр (врач-педиатр, врач-детский онколог)	1 раз в 2 мес.	1 раз в 2 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год
ОАК, ОАМ	1 раз в 2 мес.	1 раз в 2 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год
Определение уровня АФП в сыворотки крови	1 раз в месяц в первые 6 мес, далее 1 раз 2 мес (суммарно 9 раз)	1 раз в 2 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год
Биохимический анализ крови (+креатинин, Мг, Са)	1 раз в 2 мес.	1 раза в 2 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год
Рентгенография органов грудной клетки (при наличии изменений на рентгенограмме показано проведение КТ органов грудной клетки)	1 раз в 3 мес.	1 раза в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год	1 раз в год
УЗИ органов брюшной полости	1 раз в 2 мес.	1 раз в 2 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год
КТ/МРТ органов брюшной полости с в\к контрастированием	При повышении уровня АФП, изменениях при проведении УЗИ, подозрительных на развитие рецидива				
Аудиометрия	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год

Таблица 5.2. Комплексный клинико-лабораторный и инструментальный мониторинг у пациентов с гепатобластомой группы высокого риска и группы очень высокого риска, окончивших специфическую терапию (модифицированная версия в рамках протоколов SIOPEL-3 HR и SIOPEL4).

Исследование	Срок от окончания лечения				
	1 год	2 год	3 год	4 год	Более 5 лет
Клинический осмотр (педиатр, детский онколог)	1 раз в 2 мес.	1 раз в 2 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год
ОАК, ОАМ	1 раз в 2 мес.	1 раз в 2 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год
АФП	1 раз в месяц (суммарно 12 раз)	1 раз в 2 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год
Биохимический анализ крови (+креатинин, Мг, Са)	1 раз в 2 мес.	1 раз в 2 мес..	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год
Клиренс креатинина	1 раз в год		При уровне <80 мл/мин/1,72 кв.м. площади поверхности тела ежегодно		
Рентгенография органов грудной клетки (при наличии изменений на рентгенограмме показано проведение КТ органов грудной клетки)	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год	1 раз в год
УЗИ органов брюшной полости	1 раз в 2 мес.	1 раз в 2 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год
КТ/МРТ органов брюшной полости с в\к контрастированием	При повышении уровня АФП, изменениях при проведении УЗИ, подозрительных на развитие рецидива				
Тональная аудиометрия	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год
ЭХО-КГ	1 раз в 6 мес.	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год

Таблица 5.3. Комплексный клинико-лабораторный и инструментальный мониторинг у пациентов с гепатобластомой после трансплантации печени (неосложненном течении), окончивших специфическую терапию.

Исследование	Срок от окончания лечения				
	1 год	2 год	3 год	4 год	Более 5 лет
Клинический осмотр (педиатр, онколог, детский)	1 раз в 1 мес.	1 раз в 2 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в год
Мониторинг АД	ежедневно	ежедневно	ежедневно	ежедневно	ежедневно
ОАК, ОАМ	1 раз в 2 мес.	1 раз в 2 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.
Биохимический анализ крови ¹	1 раз в 2 мес.	1 раз в 2 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.
Коагулограмма (ПТИ, АЧТВ, фибриноген, МНО)	1 раз в 4 мес.	1 раз в 4 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.
АФП	1 раз в месяц (суммарно 12 раз)	1 раз в 2 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.
Концентрация (такролимус, циклоспорин А) ИК или	1 раз в месяц	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.
Определение антител к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови, Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу Эпштейна-Барра (Epstein - Barr virus) в крови, Определение антител к вирусу простого герпеса (Herpes simplex virus) в крови, Определение антител класса G (IgG) к вирусу простого герпеса 1 типа (Herpes simplex virus 1) в крови, Определение антител класса G (IgG) к вирусу простого герпеса 2 типа (Herpes simplex virus 2) в крови, Определение антител класса М (IgM) к вирусу простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) в крови, Определение антител к вирусу герпеса человека 6 типа (Herpes-virus 6) в крови	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год
Рентгенография органов грудной клетки КТ органов грудной клетки (при наличии инициальных метастазов в легких) при наличии изменений на рентгенограмме показано проведение КТ органов грудной клетки	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год	1 раз в год
ЭКГ, ЭХО-КГ	1 раз в 6 мес.	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год
Абдоминальное УЗИ (В-сканирование, спектральное доплеровское исследование)	1 раз в 2 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 3 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год
МРТ органов брюшной полости	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в год.	По показаниям	По показаниям
Аудиометрия	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год
ЭЭГ, консультация врача-невролога	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год
Консультация стоматолога, санация ротовой полости врача-санация	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	Не реже 1 раза в год
Консультация офтальмолога (глазные среды, глазное дно) врача-офтальмолога (глазные среды, глазное дно)	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	1 раз в 6 мес.	Не реже 1 раза в год

¹ – необходимо проведение расширенного биохимического исследования крови: общий и прямой билирубин, общий белок, глюкоза, альбумин, мочевины, креатинин, АСТ, АЛТ, ЩФ, гамма-ГТ, амилаза, липидный профиль, мочевины, кислоты, электролиты сыворотки крови (калий, натрий, кальций, магний), гликозилированный гемоглобин, сывороточное железо, насыщение трансферина, ОЖСС.

Организация медицинской помощи

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

1) все первичные пациенты с выявленным объемным образованием печени

Показания к выписке пациента из медицинской организации

1) окончание терапии по протоколу

2) полный ответ на проведенную терапию, достижение ремиссии

1) окончание терапии по протоколу

2) полный ответ на проведенную терапию, достижение ремиссии

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

6.1 Оценка распространенности процесса по системе PRETEXT

Система, принятая для оценки распространения опухоли перед лечением, названа PRETEXT [14,15,31]. Она разработана для описания распространения опухоли до проведения какого-либо терапевтического вмешательства. Согласно системе PRETEXT, сегменты печени по С. Couinaud (1989 г.) объединены в четыре сектора (рис. 6.1.1), а принцип стадирования проводится путем вычитания количества смежных непораженных секторов печени.

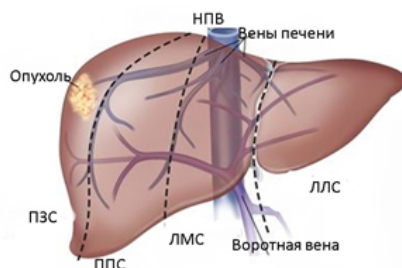


Рис. 6.1.1. Схема формирования секторов печени по PRETEXT. ЛЛС (LLS) - левый латеральный сектор, 2/3 сегменты; ЛМС (LMS) - левый медиальный сектор, 4 сегмент; ППС (RAS) - правый передний сектор, 5 и 8 сегменты; ПЗС (RPS) - правый задний сектор, 6 и 7 сегменты

Анатомическая граница между ЛЛС (LLS) и ЛМС (LMS) - круглая связка печени и вертикальная ветвь ЛВВ, между ЛМС и ППС - срединная вена печени и ложе желчного пузыря. ППС и ПЗС отграничены правой печеночной веной.

Система PRETEXT является описательной и основывается на результатах анатомической визуализации при постановке диагноза. Данная система используется для распределения пациентов по группам риска («стандартного», «высокого» и «очень высокого»). Так как хирургическая резекция является ключевым прогностическим фактором, а непораженные сектора печени, которые можно сохранить, определяют исход, система PRETEXT нацелена на предположение анатомического расположения здоровых тканей печени, которые останутся после резекции.

После курсов неoadъювантной ПХТ, все категории PRETEXT пересматриваются и регистрируются как POSTEXT (Post-Treatment Extent of Disease).

Стадии по PRETEXT

Цифры PRETEXT отражают количество секторов, пораженных опухолью.

Таблица: стадирование по системе PRETEXT.

<i>Стадии по PRETEXT</i>	<i>Поражение секторов печени</i>
PRETEXT I	один сектор поражен ; три смежных сектора не поражены опухолью
PRETEXT II	два сектора поражены ; два смежных сектора не поражены
PRETEXT III	три сектора или два несмежных сектора поражены ; один или два несмежных сектора поражены
PRETEXT IV	секторы, не пораженные опухолью, отсутствуют; все четыре сектора поражены

Описание стадий по системе PRETEXT

PRETEXT I характеризуется отсутствием поражения опухолью трех смежных секторов.

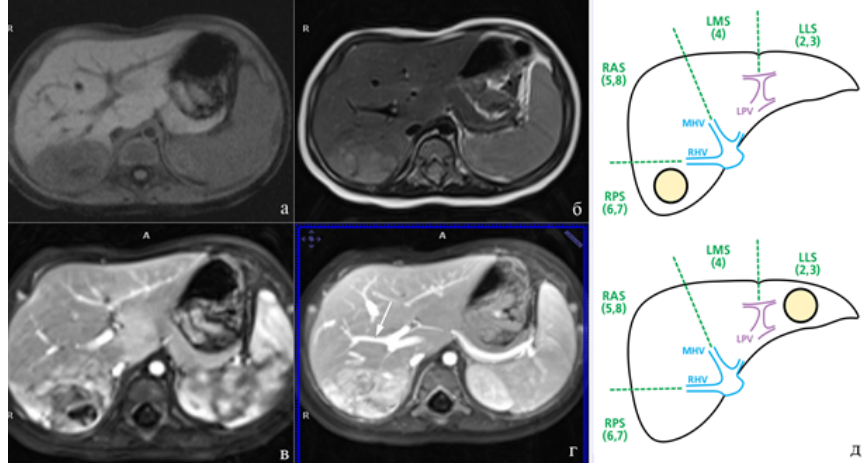


Рисунок 6.1.2. Пациентка, 13 мес. Образование правой доли печени: (а) – на T1-ВИ гипоинтенсивное в 6/7 сегментах печени; (б) – на T2 ВИ умеренно-повышенного МР-сигнала; (в, г) – T1 VIBE с контрастным усилением (КУ): гетерогенное накопление контрастного вещества (КВ) образованием в артериальную (в) и портальную фазы (г), транспозиция правой передней ветви воротной вены (ВВ) от левой ВВ (стрелка); (д) схема топографии опухоли при **PRETEXT I**.

PRETEXT II - два смежных сектора не поражены. Мультифокальные опухоли с поражением ЛЛС (LLS) и ПЗС (RPS), изолированные опухоли ЛМС (LMS) или ППС (RAS) так же относятся к PRETEXT II.

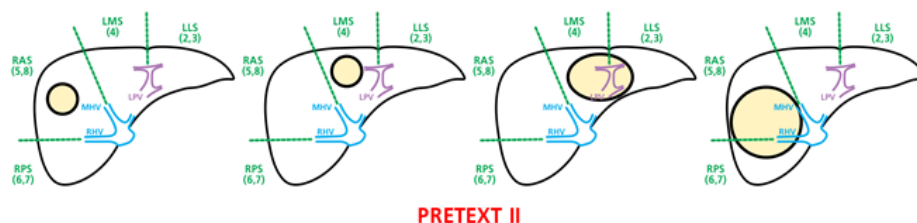


Рисунок 6.1.3 Схема топографии опухоли при **PRETEXT II**.

Опухоли правой доли печени, как правило, имеют большие размеры. Большое значение имеет динамический контроль после курсов ПХТ, тогда правильному стадированию опухоли помогает дифференциация и топография срединной вены (СВ).

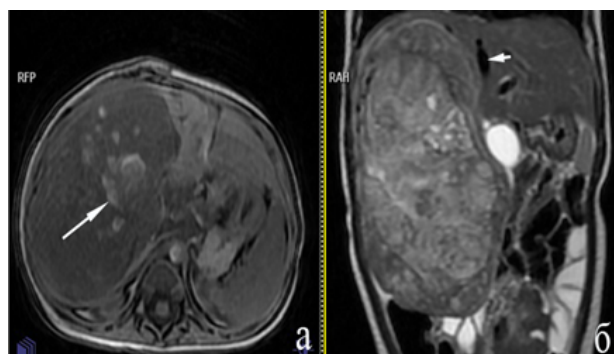


Рисунок 6.1.4. Пациент, 11 мес. ГБ правой доли печени, **PRETEXT II**. (а) – на T1-ВИ: образование правой доли печени, с участками кровоизлияний (стрелка); (б) – T2-ВИ: ГБ гетерогенной структуры, по медиальному краю образования дифференцируется СВ печени (короткая стрелка).

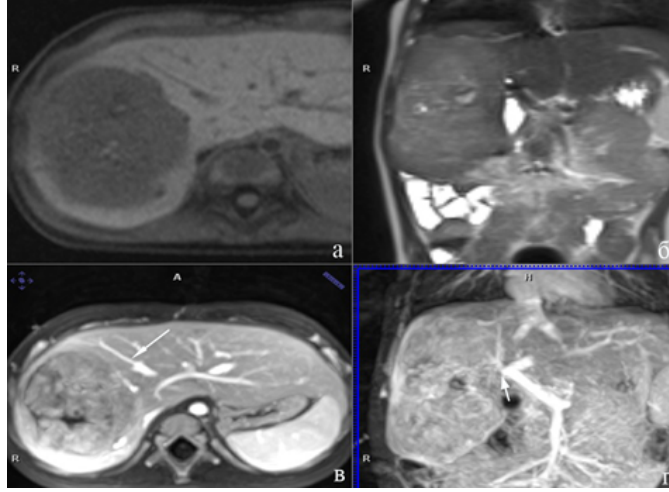


Рисунок 7\6.1.5. Пациент, 13 мес. ГБ правой доли печени после курсов ПХТ, **POSTEXT II**. (а) - T1-ВИ и (б) – T2-ВИ: уменьшение размеров ГБ правой доли печени; (в) - T1 VIBE+KY: срединная вена печени (стрелка) дифференцируется по медиальному краю образования на расстоянии до 2см; (г) – T1 VIBE+KY: инвазия правой ветви ВВ (короткая стрелка).

PRETEXT III - нет непораженных двух смежных секторов печени. Монофокальные (одноузловые) опухоли в этой категории обычно достигают большого объема (рис. 6), оставляют свободными только ЛЛС (LLS) и/или ПЗС (RPS).

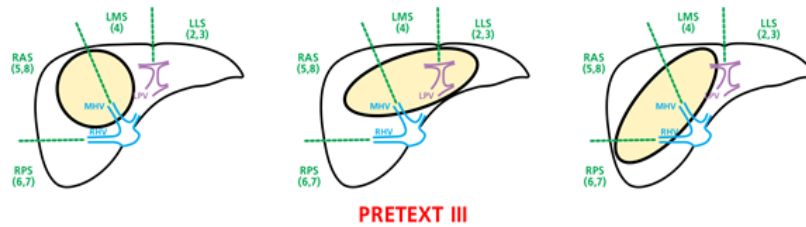


Рисунок 6.1.6. Схема топографии опухоли при **PRETEXT III**.

Основная задача исследования с контрастным усилением – отличить инвазию сосуда от его компрессии и минимальную вовлеченность в опухолевый процесс прилежащих участков паренхимы печени, поскольку от этого зависит стратификация риска. Отсутствие визуализации и контрастирования воротной вены или ее ветвей является убедительным доказательством ее инвазии. Составляющими высокого риска является поражение двух ветвей воротной вены или ствола воротной вены, а также инвазия одной ветви ВВ в сочетании с поражением собственных вен печени (рис. 6.1.7).

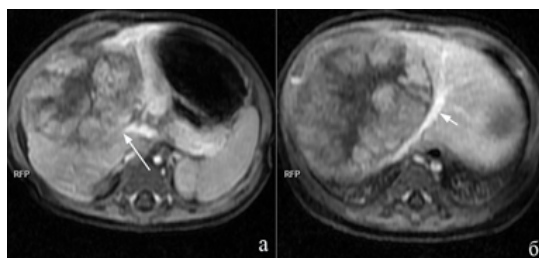


Рисунок 7. Пациентка, 4 месяца. ГБ правой доли печени + 4 сегмент. **PRETEXT III**, высокий риск. (а) – T1 VIBE+KY, ГБ гетерогенно накапливающее контрастное вещество с инвазией правой ветви ВВ (стрелка); (б) – T1 VIBE с КУ, инвазия правой и СВ печени, дифференцируется левая вена печени (короткая стрелка).

При наличии опухоли левой доли и при подозрении на вовлечение в процесс ППС важное значение имеет визуализация срединной вены печени, как границы 4 и 8 сегментов печени. Надо отметить, что гетерогенность структуры опухоли с наличием гиперинтенсивных включений на T1 ВИ, характерных для геморрагического компонента, может быть признаком разрыва опухоли и отнесена к группе очень высокого риска ГБ. Поражение лимфатических узлов при ГБ встречается довольно редко. Чаше имеет место доброкачественное увеличение забрюшинных лимфатических узлов, особенно после проведения курсов ПХТ. Такие узлы хорошо дифференцируются на T2 ВИ с подавлением

сигнала от жировой ткани и практически не визуализируются при исследовании с КУ. Эти изменения расцениваются как реактивные.

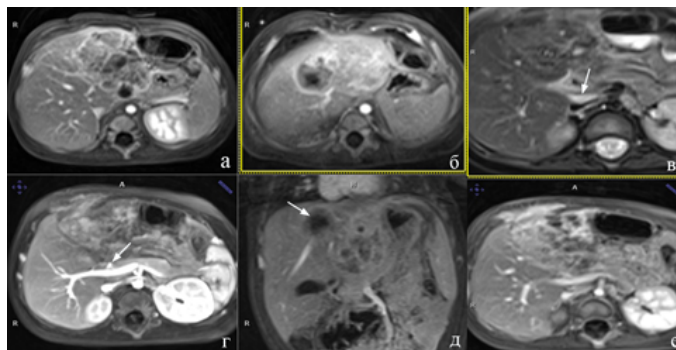


Рисунок 6.1.8. Пациентка, 8 месяцев. ГБ левой доли печени + 8 сегмент, после курсов ПХТ. **POSTEXT III**, высокий риск. (а) – T1 VIBE+КУ, ГБ гетерогенно накапливает контрастное вещество; (б) – T1 vibe с КУ, распространение опухоли на 8 сегмент; (в) - T2 FS – визуализируется лимфатический узел кзади от стола ВВ размером до 10мм (стрелка); (г) - МР-ангиография, инвазия левой ветви ВВ и правой передней ветви ВВ (стрелка); (д) - T1 VIBE+КУ, инвазия левой и СВ печени, очаг в 8 сегменте печени (стрелка) в проекции топографии СВ; (е) – T1 + КУ, отмеченный (в) лимфатический узел не дифференцируется.

Передние центральные опухоли с поражением ЛМС и ППС (4, 5 и 8 сегменты) встречаются редко (4%). В этих условиях разработанные хирургические методики рекомендуют проводить центральную резекцию без трисекторэктомии.

PRETEXT IV - поражение всех секторов печени. Эта стадия часто проявляется как мультифокальное поражение или представлена массивной одиночной опухолью, которая поражает все четыре сектора. ГБ при этой форме часто характеризуется выраженной сосудистой инвазией, часто с внутриопухолевыми кровоизлияниями и вторичными метастазами в легких. Изменение стадии заболевания после курсов ПХТ встречается редко, однако наблюдается уменьшение размеров, количества узлов при мультифокальном поражении и патоморфоз структуры ГБ. При уменьшении опухоли лучше дифференцируются сосудистые структуры (Рис. 6.1.10).

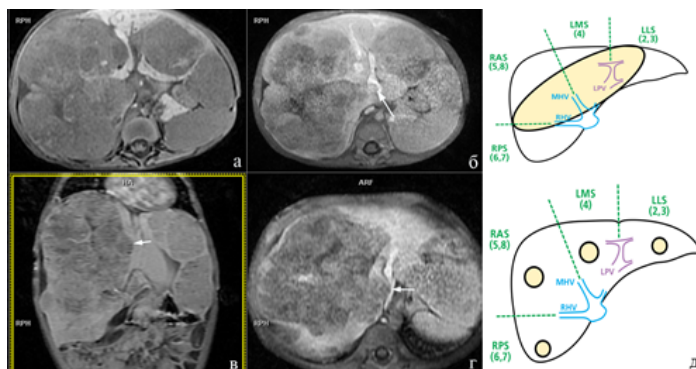


Рисунок 6.1.9. Пациент, 1 год 10 месяцев. Гепатобластома печени, **PRETEXT IV**. (а) – T1 ВИ, мультифокальная форма ГБ; (б) - T1 VIBE+КУ, тромб в устье левой вены печени (стрелка); (в, г) - T1 VIBE+КУ, инвазия опухоли в нижнюю полую вену (НПВ) (короткие стрелки); (д) – схема топографии опухоли при **PRETEXT IV**

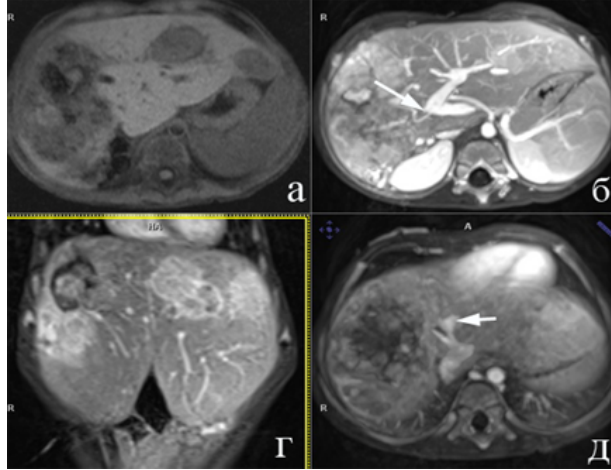


Рисунок 6.1.10. Пациент, 2 года. ГБ после курсов ПХТ, **POSTTEXT IV**. (а) - T1 ВИ, уменьшение размеров образования; (б) T1 VIBE+KV инвазия ПВ ВВ (стрелка); (в) T1 VIBE+KV, множественные гиперваскулярные образования печени; (г) T1 VIBE+KV отсутствие тромба в левой вены печени (короткие стрелки).

Полученное по данным МРТ заключение о локализации опухолевых очагов и состояние афферентного/эфферентного кровотока, позволяет планировать у данной группы пациентов проведение предельно допустимых резекций печени с портальной и/или кавальной реконструкцией, билатеральные (билобарные) резекции или же выполнение трансплантации фрагмента печени.

Таблица стадирования по системе PRETEXT

X - сектор печени пораженный опухолью					
PRETEXT	C 1	Правый задний RPS 6, 7	Правый передний RAS 5, 8	Левый медиальный LMS 4a, 4b	Левый латеральный LLS 2, 3
1		x			
1					x
2		x	x		
2			x		
2				x	
2				x	x
2	x				
2	x	x			
2	x		x		
2	x	x	x		
2	x			x	
2	x			x	x
2	x				x
2		x			x
3		x	x	x	
3			x	x	
3			x	x	x
3	x	x	x	x	
3	x		x	x	
3	x		x	x	x
3		x		x	
3		x		x	x
3		x	x		x
3	x		x		
3	x	x		x	
3	x	x		x	x
3	x	x	x		x
3	x	x	x	x	
4	x	x	x	x	x
4		x	x	x	x

Название секции	Секции печени	Сегмент по Курлову	
Хвостатая доля (caudate)	C	1	
Левый латеральный	LLS	2	
		3	
Левый медиальный	LMS	4a 4b	
Правый передний	RAS	5 8	
Правый задний	RPS	6	
		7	

Таблица: Определение дополнительного критерия PRETEXT V+ (положительный)

Степень вовлечения печеночных вен	Правая печеночная вена	Средняя печеночная вена	Левая печеночная вена	Печеночный сегмент верхней полой вены
Опухоль <u>облитерирует</u> вену или окружает её более 50%/ 180°				
Внутрисосудистый опухолевый тромбоз				

<p>Считается положительным (V+ или V3) если выбраны все 3 светло-серых поля или любой из тёмно-серых. Критерии вовлечения в опухолевый процесс нижней полой вены SIOPEL: означает распространение в полую вену и/или в любую из трех печёночных вен</p>	
• V1+ поражена одна печёночная вена	
• V2+ поражены две печёночные вены	
• V3+ все три печёночные вены и/или полная вена поражены	

Таблица: Дополнительный критерий PRETEXT P+ (положительный)

Степень вовлечения воротной вены	Правая воротная вена	Левая воротная вена	Центральный ствол воротной вены
Опухоль <u>облитерирует</u> вену или окружает её более 50%/ 180°			
Внутрисосудистый опухолевый тромбоз			

Считается положительным (P+ или P3+) если выбраны 2 светло-серых поля или любой из тёмно-серых.

Критерии вовлечения в опухолевый процесс портальной вены SIOPEL :

P	означает распространение в ствол воротной вены и/или левую или правую ветвь воротной вены
P1+	поражена одна воротная ветвь
P2+	обе воротные ветви или главная воротная вена поражены

Степень распространения опухоли за пределы печени по системе PRETEXT*:

Комментарии: Рекомендовано заполнение таблицы для указания дополнительных критериев PRETEXT.

С	Е	F	Н	V	P	M	N

Критерий PRETEXT С – поражение первого сегмента печени (хвостатой доли)

Критерий PRETEXT Е - внепеченочное заболевание в брюшной полости (которое включает поражение лимфатических узлов в гепатодуоденальной связке)*

Критерий PRETEXT F – отображает количество очагов в печени, F0- монофокальное поражение, F1- мультифокальное (многоочаговое поражение)

Критерий PRETEXT Н – разрыв опухоли с кровотечением

Критерий PRETEXT V - вовлечения в опухолевый процесс нижней полой вены

Критерий PRETEXT P - вовлечения в опухолевый процесс воротной вены

*Несмотря на то, что только нижняя полая вена и главная воротная вена расположены за пределами печени, их главные притоки и ветви внутри печени также включаются в V и P.

Критерий PRETEXT N - означает наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах.

Критерий PRETEXT M - означает наличие отдаленных метастазов

Примечание: V1+, V2+ и P1+ = стандартный риск; V3+, P2+ = высокий риск. Таким образом, определенная стадия по системе PRETEXT будет выражаться, например, как PRETEXT IV, V3+, P1+, E+, M+.

Важно отличать действительное поражение сектора от компрессии сектора, вызванной опухолью. Такое же различие характерно при оценке вовлечения сосудов. Оно присутствует, только если опухоль находится в пределах вены, или произошла полная закупорка вены опухолью. Считается, что опухоли на ножке располагаются в пределах печени и занимают только тот сектор, из которого они произрастают. Разрыв опухоли не указывает на степень E+. Наличие перитонеальных метастазов должно быть подтверждено биопсией. Спонтанный разрыв опухоли на момент постановки диагноза автоматически переводит пациента в группу очень высокого риска. Кровотечение после биопсии не рассматривается как разрыв опухоли и не требует проведения более интенсивной терапии.

Определение стадии по PRETEXT целесообразно осуществлять совместно лечащим врачом – детским онкологом, врачом - рентгенологом и врачом – детским хирургом в каждом отдельном центре. Определение точной оценки категории по PRETEXT требуется на момент постановки диагноза, затем она будет сравниваться с распространением опухоли после лечения, которое будет оцениваться непосредственно перед операцией (POST-TEXT). Оценка распространения опухоли перед лечением в первую очередь нацелена на определение возможного масштаба резекции печени.

Расчет фактического объема опухоли не повлияет на окончательное распределение опухолей по четырем стадиям PRETEXT. Однако, расчет объема опухоли необходим для оценки возможного влияния на исход лечения пациента и для того, чтобы как можно точнее отследить ответ опухоли на терапию. Для упрощения вычислений «объем» будет означать фактическое произведение длин трёх максимальных перпендикулярных диаметров умноженное на коэффициент 0,52. Например: 112 мм x 98 мм x 119 мм x 0,52 = 679 мл (см³).

6.2 Патолого-анатомическое исследование опухолей печени

Всем пациентам с подозрением на ГБ, с установленным диагнозом ГБ, рецидивом ГБ, после проведения биопсии и/или удаления как опухоли, так и метастазов материал и направление на гистологическое исследование доставляют в гистологическую лабораторию как можно раньше (желательно в течение первого часа после резекции), в неповреждённом виде, в маркированном контейнере, заполненном 10% забуференным раствором формалина. Не допускается рассечение макропрепарата вне патологоанатомического отделения. Врач-патологоанатом осматривает, и фотографирует макропрепарат, аккуратно снимает с него клипсы и лигатуры, не повреждая при этом макропрепарат. Края резекции общего

печёночного протока, воротной вены, печёночной артерии (в случае гемигепатэктомии – их ветвей), а также печёночных вен отсекают для последующего морфологического исследования и сохраняют до момента вырезки основного препарата в маркированных гистологических кассетах, погружённых в 10% забуференный раствор формалина. Целесообразно на край резекции печени нанесение кисточкой специальной краски. Участки, подозрительные на инвазию капсулы печени, а также края резекции подпаянных к печени анатомических структур маркируются краской иного цвета. Для обеспечения равномерности и полноценности фиксации на макропрепарат ножом с длинным, широким лезвием наносят параллельные разрезы, направленные от передней поверхности к задней, справа налево, с шагом в 1 см. При этом в области задней поверхности оставляют не рассечённый пласт печени толщиной 1 см. Материал, рассечённый в виде «книжки» помещают для дальнейшей фиксации в 10% забуференный раствор формалина на 24-48 часов.

Перед последующей вырезкой макропрепарата измеряют его размеры, по ранее выполненным разрезам ткань печени разделяют на пласты толщиной в 1 см. Производят фотографирование каждого пласта. Указывают количество опухолевых узлов, их локализацию, размеры, цвет и консистенцию. Отмечают расстояние от узлов до капсулы печени, краёв резекции ткани печени, крупных сосудов, указывают, при наличии, макроскопические признаки опухолевого роста в данных структурах. При вырезке кусочков для гистологического исследования в обязательном порядке берут несколько кусочков с опухолевым узлом (узлами) и ближайшими участками капсулы печени, стенок крупных сосудов, краёв резекции ткани печени, а также, при наличии, подпаянных крупных анатомических структур (например, сальника). В соответствии с рекомендациями Коллегии американских патологов (CAP), производится забор минимум 1 кусочка с каждого 1 см опухоли по наибольшему её размеру. Краевые участки опухоли следует брать с прилежащими участками ткани печени. Гистологическая проводка материала проводится по стандартному протоколу.

6.2.1 Гистологическое исследование.

Гистологически ГБ состоит из эпителиальных и мезенхимальных компонентов в различном сочетании, при этом эпителиальные компоненты представлены ГБ различной степени зрелости: от незрелых до гепатоцитоподобных.

Комментарии: Гистологическая классификация гепатобластомы принятая на консенсусе группы детской онкологии [53]:

1. Эпителиальный вариант:

а) Фетальный с низкой митотической активностью

б) Фетальный, митотически активный

в) Плеоморфный, низкодифференцированный

г) Эмбриональный

д) Мелкоклеточный недифференцированный

- INI1-положительный

- INI1-отрицательный

е) Смешанный эпителиальный (присутствуют какие-либо/все вышеперечисленные компоненты)

ж) Холангиобластический

з) Эпителиальный макротрабекулярный

2. Смешанные эпителиально-мезенхимальные варианты:

а) Без тератоидных характеристик

б) С тератоидными характеристиками

6.2.2 Описание гистологических вариантов

6.2.2.1 Эпителиальный вариант:

а) Фетальный компонент с низкой митотической активностью.

Сформирован мономорфными клетками диаметром 10-20 мкм с округлыми ядрами, едва заметными ядрышками, светлой, либо слабозозинофильной цитоплазмой, формирующими тяжи и пучки толщиной до 2 клеток, либо несколько более толстые трабекулы. Светлый цвет цитоплазмы связан с большим содержанием в ней жиров и гликогена. Количество фигур митоза в данном компоненте <2 в 10 полях зрения при увеличении x400. Среди пучков клеток фетального типа в данном компоненте зачастую можно обнаружить островки экстремедулярного гемопоэза. Для установления диагноза необходимо исследование большого количества материала, не подвергавшегося химиотерапии, что возможно только после выполнения радикальной операции на инициальном этапе. Биоптат, представляющий собой лишь < 3/100000 всего опухолевого узла (при массе около 15 мг и средней массе опухоли до лечения около 500 г), отражает строение всей опухоли лишь в небольшом (8-10%) количестве случаев. В образцах опухолевой ткани после химиотерапии имеются выраженные дегенеративные и некротические изменения, которые могут включать в себя оссификацию, плоскоклеточную метаплазию, разрастание соединительной ткани, протоковую пролиферацию, изменение размеров и формы ядер. При этом митотический индекс оставшейся части опухолевых клеток не может достоверно характеризовать особенности опухоли. Данный компонент также предложено называть высокодифференцированным фетальным компонентом.

б) Фетальный, митотически активный фетальный компонент

Данный паттерн ГБ представлен трабекулами, сформированными клетками с более высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, более выраженными ядрышками, амфифильной цитоплазмой и более высокой митотической активностью (>2 фигур митоза в 10 полях зрения при увеличении x400), чем в высокодифференцированном фетальном компоненте. При этом в целом сохраняется высокодифференцированное строение, зачастую можно обнаружить островки экстремедулярного кроветворения. Выявление митотически активного фетального паттерна в структуре ГБ важно для дифференциального диагноза с ранее описанным вариантом.

в) Плеоморфный низкодифференцированный компонент.

Ранее данный компонент называли анапластическим фетальным, а также ГЦК-подобным, однако на консенсусе Группы детской онкологии приняли наименование «плеоморфного компонента». Встречается нечасто, преимущественно в опухолях, ранее подверженных химиотерапии. Плеоморфный компонент может структурно напоминать ГЦК, представлен клетками фетального или эмбрионального типа, с крупными полиморфными ядрами и хорошо различимыми ядрышками. В данном компоненте также может наблюдаться высокая митотическая активность, при этом отсутствуют признаки анаплазии, такие как увеличенные в размере (в 3-4 раза, по сравнению с окружающими) клетки, атипические фигуры митоза. Прогностическое значение данного паттерна остаётся неясным. При выявлении плеоморфного компонента в дифференциальной диагностике с ГЦК может помочь обнаружение иных, более часто встречающихся компонентов ГБ. При этом, однако, сохраняется возможность сочетания двух данных форм злокачественных опухолей.

г) Эмбриональный компонент.

Сформирован гепатобластами, структурно соответствующими 6-8 неделям гестации. Данные клетки несколько меньше клеток фетального компонента (10-15 мкм в диаметре), угловатой формы, содержат небольшое количество эозинофильной цитоплазмы, в связи с чем обладают высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Пучки клеток эмбрионального компонента формируют ацинарные и трабекулярные структуры. Данный компонент практически никогда не является единственным в структуре гепатобластом, и всегда следует выявлять участки фетального строения.

д) Мелкоклеточный недифференцированный компонент.

Представлен группами недифференцированных мелких клеток размером 7-8 мкм (чуть крупнее лимфоцита), округлой и овальной формы, с небольшим количеством цитоплазмы, едва заметными ядрышками и низкой митотической активностью, растущими диффузно, либо формирующими скопления, иногда смешиваясь с клетками иных компонентов ГБ. В некоторых случаях возможно обнаружение миксоидной стромы. Зачастую можно обнаружить фокусы инвазии в просветы венозных сосудов, а также участки некроза.

Комментарии: В клетках мелкоклеточного недифференцированного компонента может наблюдаться коэкспрессия виментина, а также цитокератинов 8 и 18, что отражает их «ни эпителиальную, ни стромальную» дифференцировку. При этом в клетках данного компонента отсутствует экспрессия α -фетопротейна и глипикана 3. В редких случаях вся опухоль может быть представлена мелкоклеточным недифференцированным компонентом, что клинически отражается отсутствием повышения уровня α -фетопротейна в плазме крови. Известно, что присутствие данного компонента в опухоли является неблагоприятным прогностическим признаком. В ряде исследований было показано, что иногда мелкоклеточный недифференцированный компонент ГБ может иметь морфологическое и биологическое сходство со злокачественными рабдоидными опухолями. Одним из признаков такого варианта мелкоклеточного недифференцированного компонента является отсутствие экспрессии INI-1. Данный, рабдоидно-подобный, вариант мелкоклеточного недифференцированного компонента важно выявлять, поскольку в лечении таких пациентов более эффективной может быть химиотерапия, направленной на лечение злокачественных рабдоидных опухолей [24]. Отсутствие экспрессии INI-1 в рабдоидных опухолях объясняется мутацией гена *SMARCB1/INI-1*. Однако, в данных новообразованиях известны мутации и иных генов, поэтому стандартом диагностики остаётся морфологическое исследование. Клетки злокачественных рабдоидных опухолей отличаются эксцентрично расположенными везикулярными ядрами, выраженными ядрышками. При окраске реактивом Шиффа срезом, обработанного диастазой, в цитоплазме можно выявить розоватые включения.

е) Смешанный эпителиальный. (присутствуют какие-либо/все вышеперечисленные компоненты).

ж) Эпителиальный холангиобластический компонент.

В структуре ГБ в ряде случаев можно обнаружить компонент, представляющий собой холангиоцитарную линию дифференцировки гепатобластов. Клетки холангиобластического компонента формируют ацинарные и протоковые структуры. Холангиоцитарную линию дифференцировки отражает экспрессия цитокератинов 7 и 19 при иммуногистохимическом окрашивании. В отличие от пролиферирующих желчных протоков, в клетках холангиобластического компонента определяется ядерная экспрессия β -катенина. При этом обычно отсутствует экспрессия глипикана 3, что отличает данный компонент от тубулярных и ацинарных структур эмбрионального компонента. Также необходимо дифференцировать холангиобластический компонент с так называемыми опухолями протоковой пластинки, внутрипечёночной холангиокарциномой и гнёздной стромально-эпителиальной опухолью.

з) Эпителиальный макротрабекулярный компонент.

Встречается нечасто (<5% случаев), сформирован клетками фетального, эмбрионального, либо плеоморфного типа, организованными в трабекулы толщиной от 5 клеток. Компонент требует дальнейшего изучения, для чего в настоящее время целесообразно разделять его на подтипы толщиной ≥ 5 клеток и ≥ 20 клеток, а также отмечать, является ли строение опухоли исключительно или преимущественно макротрабекулярным, либо данный компонент присутствует в ГБ лишь фокально.

6.2.2.1 Смешанные эпителиально-мезенхимальные варианты;

а) Смешанная эпителиально-мезенхимальная ГБ без тератоидных характеристик.

Большинство ГБ являются смешанными, то есть состоят либо из различных эпителиальных компонентов, либо из эпителиальных и мезенхимальных компонентов. Смешанная эпителиально-мезенхимальная ГБ без тератоидных признаков состоит из эпителиальных компонентов, а также мезенхимальных компонентов, представленных незрелой веретенноклеточной мезенхимой (также называемой «бластемой»), остеоидом, незрелой поперечнополосатой мышечной тканью, либо гиалиновым хрящом.

б) Смешанная эпителиально-мезенхимальная ГБ с тератоидными характеристиками.

Часть смешанных эпителиально-мезенхимальных ГБ содержат производные всех трёх эмбриональных листков (например, производные нейроэктодермы, энтодермы, меланинсодержащие клетки, цилиндрический эпителий бронхиального, либо кишечного типа, плоский эпителий). Прогностическая значимость данного варианта ГБ неясна.

6.2.3 Иммуногистохимическое исследование.

Показано всем пациентам с гистологическим диагнозом ГБ после планового гистологического исследования первичного, рецидивного или метастатического опухолевого материала. Исследование целесообразно проводить после каждого оперативного вмешательства. Проведение иммуногистохимического исследования целесообразно по стандартному протоколу

В протоколе Коллегии американских патологов отмечено, что в настоящее время не существует такой иммуногистохимической окраски, которая позволила бы достоверно отличить ГБ от ГЦК. Однако, данный вид исследования позволяет уточнить вариант ГБ, а также, в некоторых случаях, установить клинический диагноз при неоднозначной морфологической картине. Для иммуногистохимического исследования ГБ консенсусом Группы детской онкологии рекомендована минимально необходимая панель, включающая в себя альфа-фетопротеин, глипикан 3, β -катенин, глутаминсинтетазу, виментин, цитокератины, Her-1, INI1 [53].

Характеристика иммуногистохимических маркеров:

- **Альфа-фетопротеин:** экспрессия АФП наиболее часто определяется в цитоплазме эпителиальных компонентов опухоли, в то время как в мезенхимальном и мелкоклеточном недифференцированном компонентах экспрессия данного белка отсутствует. В высокодифференцированном фетальном и макротрабекулярном компонентах экспрессия АФП также может не определяться. Ограничение применения антител к АФП связано с тем, что данный белок является секретлируемым, и часто имеет место выраженная фоновая «сывороточная» окраска, что затрудняет интерпретацию результатов. У детей самого раннего возраста также может наблюдаться слабо выраженная экспрессия АФП в гепатоцитах.
- **Глипикан 3:** экспрессия глипикана 3 определяется в цитоплазме эпителиальных компонентов ГБ и не определяется в нормальных гепатоцитах, доброкачественных опухолях печени, мезенхимальном, холангиобластическом и мелкоклеточном недифференцированном компонентах ГБ. При этом экспрессия данного белка также определяется в ГЦК. Также возможна экспрессия глипикана 3 в гепатоцитах при неопухолевых холестатических заболеваниях печени, например при семейном внутривнутрипечёночном холестазае и макрорегенеративной гиперплазии, при выраженном воспалительном процессе и циррозе печени.
- **β -катенин:** мутации данного ключевого белка сигнального пути Wnt (wingless int) обнаруживаются более чем в 80% ГБ. В нормальных гепатоцитах и холангиоцитах имеется только мембранная экспрессия β -катенина. В эпителиальных компонентах опухоли экспрессия β -катенина переменна, при этом известны случаи слабо выраженной ядерной экспрессии β -катенина в высокодифференцированных фетальных ГБ. Опухолевые клетки незрелой мезенхимы (бласты), остеоида, а также мелкоклеточного недифференцированного компонента характеризуются ядерной экспрессией β -катенина. Кроме того, ядерная экспрессия β -катенина также отмечается в желчных протоках холангиобластического компонента опухоли, в то время как в реактивно изменённых желчных протоках на периферии опухолевого узла определяется только мембранная и цитоплазматическая экспрессия.
- **Глутаминсинтетаза:** представляет собой один из белков, регулируемых путём Wnt (wingless int). В норме экспрессия глутаминсинтетазы в печени определяется в гепатоцитах, расположенных вокруг центральных вен. В ГБ данный белок чаще всего определяется в клетках фетального компонента, а также, в некоторых случаях – эмбрионального, мезенхимального и мелкоклеточного недифференцированного компонентов. Имеются данные, что в образцах опухолей, ранее подверженных химиотерапии, экспрессия глутаминсинтетазы определяется во всех паттернах ГБ, причём даже в тех участках высокодифференцированного компонента, в которых не наблюдается ядерная экспрессия β -катенина.

- **Виментин:** экспрессия виментина обычно определяется в мезенхимальном и в мелкоклеточном недифференцированном компонентах и не определяется в эпителиальных компонентах ГБ.
- **Цитокератины:** экспрессия панцитокреатина (AE1/AE3) определяется в эпителиальных компонентах ГБ. Цитокератины 7 и 19 определяются в желчных протоках, а также в холангиобластическом компоненте опухоли. Антитела к цитокератинам 5/6 позволяют выявить плоскоклеточный компонент. Цитокератин 8 – помогает дифференцировать клетки ГБ (не экспрессируют CK8) от нормальных гепатоцитов и клеток гепатоцеллюлярного рака (экспрессируют CK8).
- **Нер Par-1:** экспрессия антигена Нер Par-1 определяется в нормальной ткани печени и в фетальном компоненте ГБ, но может отсутствовать в эмбриональном компоненте. В мелкоклеточном недифференцированном компоненте экспрессия НерPar1 не определяется.
- **INI1:** INI1 считается геном-супрессором опухолевого роста. Известно, что экспрессия продукта данного гена, белка INI1, не определяется в злокачественных рабдоидных опухолях различной локализации. В ГБ оценка экспрессии INI1 позволяет разделить мелкоклеточный недифференцированный компонент на INI1-положительный и INI1-отрицательный, который рассматривается как злокачественная рабдоидная опухоль, что требует лечения по принципиально другому протоколу ПХТ.

6.3. Рекомендации по хирургическому лечению

6.3.1. Биопсия опухоли перед проведением лечения

Диагностическая биопсия опухоли обязательна для всех пациентов независимо от их возраста и уровня АФП в сыворотке.

Биопсия проводится с целью забора достаточного количества опухолевого материала для:

- Постановки гистологического диагноза и классификации гепатобластомы;
- Дифференциальной диагностики с другими новообразованиями печени.

Биопсия абсолютно* показана следующим группам пациентов:

- в возрасте младше 6 месяцев из-за широкого спектра возможных опухолей, проявляющихся в этом возрасте, а также высоких возрастных показателей АФП;
- у детей старше 3 лет, чтобы отличить ГБ от гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК);
- у всех пациентов с нормальным уровнем АФП в сыворотке.
- *Исключения могут составлять солитарные опухоли, имеющие преимущественно “краевое” расположение с малым интрапаренхиматозным компонентом, или опухоли, расположенные преимущественно интрапаренхиматозно, при условии, что их радиологические характеристики соответствуют признакам гепатобластомы, распространение затрагивает не более двух сегментов или одного сектора печени и отсутствуют убедительные признаки инвазии в систему воротной вены, печеночные и/или нижнюю полую вену (стратификация пациента в группу стандартного риска). В таких случаях допустимо первичное удаление опухоли в объеме атипичной или анатомической резекции при условии гарантированно радикального удаления опухоли.*
- *Решение о проведении первичной резекции должно приниматься в рамках мультидисциплинарного обсуждения с участием детских хирургов, детских онкологов и специалистов по визуализации ТОЛЬКО в федеральных центрах, специализирующихся на лечении пациентов с опухолями печени и использующими настоящие клинические рекомендации.*

У пациентов в возрасте 6 мес – 3 лет проведение биопсии опухоли может не проводиться в ситуации, когда тяжесть состояния пациента не позволяет провести хирургическое вмешательство, при условии ясной клинической картины, включающей солидную опухоль печени, подтвержденную данными анатомической визуализации и повышением уровня АФП в сыворотке (в три раза выше верхнего порогового значения для данной возрастной группы).

Методика

Выбор методики биопсии зависит от имеющихся технических навыков и оснащения клиники. Однако, следует иметь в виду, что в подавляющем большинстве случаев получение материала может быть осуществлено чрескожным пункционным методом без нанесения большей хирургической травмы пациенту. Рассматривать лапароскопический или мини-лапаротомный доступы целесообразно при неинформативности пункционной биопсии, а не в качестве первоначального доступа.

Толстоигольная пункционная биопсия выполняется в условиях кратковременной седации или под местной анестезией у детей старшей возрастной группы, под ультразвуковым наведением. Диагностический материал может быть получен с использованием режущей иглы "Tru-cut", при этом необходимо получить не менее 3-5 образцов ткани. Дополнительно необходимо получить 1 образец здоровой паренхимы печени при помощи отдельной «чистой» иглы. Пункционная биопсия должна выполняться через участок паренхимы печени, который предполагается удалить на этапе хирургического лечения.

Тонкоигольная биопсия не применяется, поскольку она не обеспечивает забора достаточного материала.

6.3.2 Резекции печени

Радикальное удаление опухоли – единственная возможность излечить пациента с гепатобластомой. В связи с этим основной целью хирургического лечения гепатобластомы является выполнение радикальной R0 резекции первичного и/или вторичного(ых) очагов. Таким образом, для достижения этой цели могут быть использованы любые хирургические технологии, среди которых могут быть рассмотрены как традиционные резекции печени, так и последние с использованием трансплантационных технологий, а также собственно трансплантация печени.

Хирургия печени - сложный раздел как со стороны анестезиологического обеспечения, так и с позиций хирургической техники и оснащения клиники. В арсенале клиники, занимающейся хирургической гепатологией, должен быть ряд медикаментозных и инструментальных опций, использование которых позволяет снизить травматичность вмешательства и уменьшить кровопотерю. К необходимому инвентарю относят ранорасширитель стоечного типа, адекватный набор хирургических инструментов, включающий сосудистые и микрохирургические, атравматический шовный материал, а также моно-, биполярную коагуляцию, ультразвуковой и/или водоструйный деструктор. Наиболее легко воспроизводимой и доступной опцией интраоперационной навигации считается ультразвуковая. Наличие С-дуги и возможности выполнения интраоперационной холангиографии требуются не на каждой операции, но способны разрешить ряд диагностических задач.

Вслед за определением показаний к резекции печени необходимо оценить безопасность предстоящего вмешательства. Помимо оценки анестезиологического риска, понятие безопасности складывается из характеристик образования с точки зрения его топографии, размеров, структуры, взаиморасположения с внутри- и внепечёночными сосудистыми структурами и жёлчными протоками. Принципиально важным в хирургической гепатологии является знание и понимание анатомического расположения сосудов и вариантной анатомии афферентного и эфферентного кровоснабжения, жёлчного оттока, а также сегментарного строения печени. Подавляющее большинство сведений, необходимых для планирования операций на печени, получают при детальном ультразвуковом исследовании и магнитно-резонансной томографии (или компьютерной томографии). Определение характеристик новообразования, анатомии печени, равно как и волюметрических данных способны дать первоначальное представление о потенциальной резектабельности конкретной опухоли печени. В редких случаях для окончательного определения резектабельности опухоли может потребоваться диагностическая лапароскопия, которая должна проводиться в трансплантационном центре. В большинстве случаев необходимости выполнения этого вмешательства нет, поскольку зачастую опытный радиолог совместно с хирургом способны оценить резектабельность опухоли до операции.

Технические аспекты

Наиболее распространёнными анатомическими резекциями печени считают: кавальную лобэктомия (бисегментэктомию 2, 3), левостороннюю гемигепатэктомию, правостороннюю гемигепатэктомию, лево- и правосторонние расширенные гемигепатэктомии (лево- и правосторонние трисекторэктомии), а также сегментэктомию и бисегментэктомию. Допустимым объёмом остаточной паренхимы печени у детей считают 25-30%, что определяется функциональным состоянием паренхимы, наличием или отсутствием её диффузного поражения, а также токсичного влияния перенесённой неoadъювантной химиотерапии.

Срединная лапаротомия обеспечивает удобство при вмешательствах на левой доле печени. Доступ к правой доле печени, в частности к её задним сегментам, осуществляется из бисубкостальной лапаротомии или J-лапаротомии. При необходимости выполняется доступ по Sir R. Calne типа «Мерседес». После установки ретрактора оперативный приём предваряет детальная ревизия брюшной полости, направленная на визуальную и пальпаторную оценку первичного очага, распространённости процесса, по возможности – вариантной анатомии печени и патологических изменений других органов. Особого внимания заслуживает визуальная и пальпаторная оценка лимфатических узлов печеночно-двенадцатиперстной связки. При наличии структурно измененных и/или увеличенных регионарных лимфатических узлов, особенно в случаях предварительно зарегистрированной регионарной лимфаденопатии, подозрительной на метастатическое поражение, обязательным является удаление всех измененных лимфатических узлов со срочным гистологическим исследованием. Подтверждение наличия метастазов в лимфатических узлах печеночно-двенадцатиперстной связки является показанием к проведению расширенной лимфодиссекции. Интраоперационное УЗИ и цветное дуплексное картирование позволяет определить взаимоотношения образования печени с печёночными венами и глиссоновыми структурами. Как правило, анатомические резекции подразумевают мобилизацию печени путём пересечения связочного аппарата. Широкая экспозиция НПВ необходима при операциях на задних сегментах печени, правосторонней гемигепатэктомии и на этапе подготовки к тотальной сосудистой изоляции печени.

Наиболее распространённым и до сих пор не утратившим актуальности приёмом, профилаксирующим кровотечение при резекции печени, остаётся манёвр Pringle. Он заключается в продолжительном пережатии гепатодуоденальной связки зажимом или турникетом. Кратковременная остановка афферентного кровотока на 10-15 минут с 5-10-минутными интервалами позволяет продлить пережатие гепатодуоденальной связки до суммарного времени 90 минут при здоровой паренхиме печени и 60 минут при циррозе печени. Необходимость использования манёвра Pringle определяется конкретной хирургической бригадой.

Тесный контакт опухоли с крупными сосудами системы НПВ вынуждает частично или полностью «выключить» печень из кровообращения, что также можно отнести к мерам интраоперационной профилактики кровотечения. В ряде случаев частичная и тотальная сосудистая изоляция подразумевает холодовую перфузию органа консервирующим раствором, резекцию и протезирование НПВ, резекцию и имплантацию печёночной вены (вен) в НПВ или протез.

Предпочтительно выполнение собственно резекции печени при цифрах центрального венозного давления ниже 5 мм водного столба.

Наиболее безопасно, но в тоже время сложно выполнение анатомических и сегмент-ориентированных резекций печени. Залогом успеха их выполнения является понимание анатомии печени и владение приёмами осуществления доступа к глиссоновым элементам соответствующего сегмента/сектора/доли печени, в частности экстрапаренхиматозного выделения сосудисто-секреторных ножек.

Разделение паренхимы печени должно выполняться предпочитаемым хирургом методом. Современные методики включают комбинации биполярной, ультразвуковой коагуляции с водоструйной или ультразвуковой диссекцией паренхимы. Два последних метода позволяют наиболее безопасно выделять интрапаренхиматозные сосудистые элементы на достаточной площади и безопасно их лигировать, либо оставить нетронутыми. Основными требованиями к струпу на раневой поверхности культи печени является его герметичность для крови и желчи.

Радикализм и абластика во время резекции печени могут потребовать выполнения резекции как внутри- так и внепечёночных жёлчных протоков. Восстановление желчеотведения в подобных случаях должно осуществляться путём наложения билиодигестивного анастомоза (-ов) на выключенной по Ру петле тощей кишки.

В ряде случаев тесного контакта/прорастания опухоли и основных афферентных (воротная вена и ее ветви, печеночная артерия) и эфферентных (печеночные вены) сосудов, на этапе предоперационной диагностики не представляется возможным принять решение о резектабельности опухоли в объеме R0, и возможность радикального удаления опухоли устанавливается в процессе интраоперационной ревизии или, даже, в процессе выполнения резекции. Для таких случаев следует рассматривать вариант предварительной подготовки актуального родственного донора и непосредственного изменения первичного плана операции с конверсией на трансплантацию.

Операции по поводу гепатобластомы должны сопровождаться срочным гистологическим исследованием края резекции печени. Обнаружение атипичных клеток в крае резекции является показанием к выполнению повторной резекции края с последующим повторным гистологическим исследованием. По окончании резекции хирургом должна быть проведена обязательная макроскопическая оценка плоскости (края) резекции удаленной части печени. При наличии признаков нарушения капсулы опухоли и /или отсутствии непораженной ткани печени между опухолью и плоскостью резекции, требуется проведение биопсии участков резидуальной паренхимы со срочным гистологическим исследованием.

6.3.3. Трансплантация печени

Данные исследований SIOPEL и мировой опыт доказывают эффективность трансплантации печени в лечении нерезектабельных гепатобластом.

Оценка резектабельности с использованием оптимальных визуализационных исследований, должна проводиться при постановке диагноза и после неоадьювантной химиотерапии. **Однако, информировать трансплантационный центр о наличии потенциального кандидата для трансплантации печени необходимо заблаговременно, в начале лекарственного лечения.** Окончательное решение о дальнейшей хирургической тактике лечения принимается при совместном взаимодействии трансплантолога, хирурга, лучевого диагноста и детского онколога.

Показания к трансплантации печени:

- **Солитарная опухоль, стадируемая как PRETEXT IV** (поражение 4 секторов печени на момент постановки диагноза) при отсутствии снижения стадии после неоадьювантной полихимиотерапии. При рестадировании необходимо иметь ввиду, что радикальная резекция возможна при доказанной компрессии анатомической границы сектора печени без наличия признаков его исходной инвазии;
- **Мультифокальное поражение печени, стадируемое как PRETEXT IV.** Даже в случае хорошего ответа на химиотерапию, сопровождающегося понижением стадии (исчезновение опухолевого очага хотя бы из одного сектора печени), рекомендуется выполнение гепатэктомии с последующей трансплантацией печени, с целью обеспечения радикализма и удаления очагов, не определяющихся макроскопически.

ОТКАЗ от трансплантации в сторону резекции печени (включая билобарные) в случае исчезновения одного или нескольких очагов требует дальнейшего изучения и требует **ОБЯЗАТЕЛЬНОГО** информирования РОДИТЕЛЕЙ ребенка о достоверном ухудшении прогностических результатов трансплантаций, выполненных по поводу рецидива (трансплантация “второй линии”). Возможность выполнения трансплантации “второй линии” определяется совместным решением детских онкологов и трансплантологов с учетом первичного морфологического варианта опухоли, распространенности диагностированного рецидива, значений АФП (позитивный или негативный рецидив), химиочувствительности рецидивной опухоли. Рецидив опухоли после резекции не может рассматриваться в качестве абсолютного противопоказания к трансплантации.

Унифокальные, центрально расположенные опухоли, инвазирующие основные структуры портальных и/или кавальных ворот печени даже при стадировании гепатобластомы как PRETEXT II или III V+/P+, при исключении возможности выполнения радикальной резекции с использованием трансплантационных технологий.

Первичное поражение воротной (Р) или печёночных вен/полой вены (V) не является противопоказанием к трансплантации печени. Сохраняющаяся после неoadъювантной полихимиотерапии инвазия магистральных сосудов печени не рассматривается в качестве абсолютного противопоказания к трансплантации. Следует иметь в виду, что радикальное хирургическое удаление органа, несущего злокачественную опухоль, подразумевает резекцию поражённых сосудов en block.

Противопоказания к трансплантации печени:

-Наличие доказанных жизнеспособных внепеченочных метастазов, не подлежащих хирургическому удалению.

При инициальном плохом ответе требуется пересмотр проводимого неoadъювантного протокола химиотерапии. При наличии признаков химиорезистентности опухоли (размеры очагов не уменьшаются или увеличиваются; имеются признаки повышения биологической активности опухоли в виде роста АФП) возможно выполнение трансплантации печени, как единственного метода спасения жизни пациента, с обязательным информированием родителей о плохом прогнозе результатов трансплантации. Выбор протокола адъювантной химиотерапии должен определяться с учетом химиорезистентности опухоли к инициальным препаратам и результатов морфологического и иммуногистохимического исследований.

Оптимальными сроками для трансплантации печени являются ближайшие 4 недели после окончания последнего курса химиотерапии.

Трансплантация печени у детей с метастатическим поражением лёгких

Наличие инициальных отдалённых метастазов в лёгких не является противопоказанием к трансплантации печени. Однако все метастатические очаги должны быть санированы при химиотерапии, или оперативным путём.

Отсутствие вторичного поражения лёгких должно быть подтверждено современными методами визуализации.

6.3.4. Хирургическое лечение лёгочных метастазов

Последние данные подтверждают, что у пациентов с гепатобластомой, наличием первичных лёгочных метастазов и резектабельной опухолью печени, удовлетворительную выживаемость можно достичь с помощью химиотерапии на основе цисплатина и хирургического лечения метастатических очагов. Чаще лёгочные метастазы хорошо отвечают на начальную химиотерапию, что в некоторых случаях позволяет достичь полного исчезновения метастазов. В ряде случаев резидуальные очаги в легких определяются при диагностической визуализации, что требует их хирургического удаления. Сведения, полученные в ходе исследований SIOPEL и других групп, подтверждают тезис, что хирургическое удаление метастазов является оправданным методом лечения. После метастазэктомии необходимо удалить опухоль печени.

Прогноз для пациентов с наличием легочных метастазов и нерезектабельной опухолью печени существенно хуже, чем для группы пациентов, описанной выше. У этих детей трансплантация печени часто необходима для радикального удаления опухоли печени. Однако, даже у этих пациентов хирургическое удаление остаточных легочных метастазов оправдано и рекомендуется, в случае подтверждения резектабельности, а также если наблюдался положительный ответ на предоперационную химиотерапию. Подтверждение при компьютерной томографии санации лёгочных метастазов, создаёт благоприятные условия для выполнения резекции первичной опухоли или трансплантации печени.

Технические аспекты

С точки зрения числа метастазов, подлежащих удалению, ограничения не существует. Несмотря на то, что к качеству диагностической визуализации предъявляются высокие требования, при удалении метастазов в лёгких рекомендуется мануальная пальпация лёгкого с целью выявления дополнительных, ранее не диагностированных метастазов. Не редко число метастазов, определенных при пальпации, превышает количество метастазов, обнаруженных с помощью визуализирующих исследований.

Доступ при метастазэктомии выбирается хирургической бригадой и может подразумевать передне- или задне-боковую торакотомию, стернотомию или может выполняться торакоскопически при условии наличия технической возможности радикального удаления вторичных очагов.

6.3.5. Лечебная тактика при наличии микроскопически определяемого остаточного заболевания

Прогностическая значимость наличия микроскопического остаточного заболевания вдоль хирургических краев резекции противоречива. Наличие микроскопического остаточного заболевания не подразумевает обязательного неблагоприятного прогноза. Однако полагают, что обнаруженные микроскопические остаточные проявления могут служить признаком диффузного мультифокального внутривнутрипеченочного роста гепатобластомы. Более того, считается, что существует разница между тем, когда хирург знает о том, что край резекции может быть позитивным, и тем, когда обнаружение оставленной опухоли вдоль краев резекции является случайной находкой. Специфических рекомендаций в случае микроскопического остаточного заболевания не существует. В подобной ситуации необходимо провести совместный анализ случая с участием специалиста радиолога, хирурга, детского онколога и патолога. Должны рассматриваться следующие вопросы:

- Был ли исключен артефакт, который мог быть принят за очаговое образование?
- Является ли опухоль мультифокальной, а не унифокальной (одноузловой) и, следовательно, являются ли, по определению патолога, положительные края независимыми микроскопическими опухолевыми узлами?
- Присутствуют ли другие очаговые образования в печени?
- Не проходила ли, по мнению хирургической бригады, линия (линии) резекции слишком близко к опухоли? В случае положительного ответа были ли для этого обоснованные причины?
- Располагаются ли микроскопические остаточные очаги вдоль краев иссеченной основной опухоли или вдоль краев оставшейся здоровой печени?
- Каково количество микроскопических остаточных опухолевых очагов?
- Была ли удаленная опухоль полностью или частично некротической?
- Вернулся ли уровень АФП в норму после операции или продолжает снижаться?

Когда все эти вопросы были рассмотрены, предлагаются следующие тактические решения:

1) Признаки того, что резецированный образец является частью мультифокальной гепатобластомы отсутствуют и если полученные данные являются «непредвиденной находкой», следует продолжать химиотерапию по запланированной схеме с тщательным контролем уровня АФП. Последний должен вернуться к нормальным значениям после операции. Следует иметь в виду, что:

a) продолжительное снижение показателя АФП в сыворотке крови может продолжаться несколько недель, прежде чем достигнет нормальных значений;

b) минимальное повышение показателя АФП может как правило наблюдаться в ранние сроки после операции, что является косвенным признаком регенераторной гипертрофии культи печени.

2) Признаки того, что резецированный образец является частью мультифокальной гепатобластомы отсутствуют, и хирург знает, что осталось минимально измеряемое заболевание или микроскопические остаточные явления вдоль границ резекции. В этих случаях предполагается, что хирург должен промаркировать область остаточного заболевания и связаться с лучевыми терапевтами для решения вопроса о возможности проведения локальной лучевой терапии (stamp-like field).

3) Наличие признаков мультифокальной гепатобластомы не исключается. В этом случае предполагается, что уровень АФП не нормализуется. При отсутствии признаков внепеченочного заболевания должна быть рассмотрена возможность повторной хирургической операции. Ортотопическая трансплантация печени может рассматриваться в качестве метода выбора в подобной ситуации.

6.4. Оценка ответа на терапию

6.4.1. Критерии оценки ответа опухоли

Полный ответ (CR):	отсутствие признаков заболевания и нормальный уровень АФП в сыворотке (для соответствующего возраста)
Частичный ответ (PR):	любое сокращение объема опухоли, ассоциированное со снижением уровня АФП более чем на 1 log ниже начального измерения
Стабильное заболевание (SD):	изменения в объеме опухоли отсутствуют или уровень АФП без изменений или снижение уровня АФП меньше, чем на 1 log от инициальных значений -
Прогрессирующее заболевание (PD):	явное увеличение в одном или более измерениях размеров опухоли и/или любое явное повышение концентрации АФП в сыворотке (3 последовательных анализа 1-2 раза в неделю) даже без клинических (физикальных и/или радиологических) проявлений возобновления роста опухоли -

Примечание:

- Размеры опухоли, особенно первичной, должны быть приведены в 3 плоскостях
- Обратите внимание, что «отсутствие изменений» или даже увеличение «опухолевого» объема, особенно во время первых нескольких недель химиотерапии, может являться следствием внутриопухолевого кровоизлияния/отёка. Если уровень АФП в сыворотке падает, продолжайте ту же химиотерапию, по меньшей мере, еще один курс.
- Синдром лизиса опухоли может привести к начальному повышению уровня АФП, который затем снизится.
- **Иногда фактический объем опухоли не изменяется в ответ на терапию, но АФП снижается; эти варианты «ответа» не следует рассматривать как стабилизацию.**

6.4.2. Определение полной (хирургической) резекции

Полное макроскопическое удаление опухоли по данным хирурга и патолога⁷. При любых возникших сомнениях отсутствие остаточной опухоли должно быть подтверждено с помощью визуализирующих исследований, проводимых не позднее чем через 2 недели после хирургической операции. Это определение относится как к первичным, так и метастатическим очагам поражения.

Примечание:

- Полная гепатэктомия с последующей трансплантацией печени будет считаться полной резекцией (R0) и эффективным лечением, если сопровождается полным удалением первичной опухоли.
- Метастазэктомия легочных очагов будет считаться полной резекцией и эффективным лечением, если сопровождается полным удалением метастатического очага(ов).
- Удаление опухоли с микроскопическим остаточным заболеванием (подтвержденным гистологическим исследованием), но не макроскопическим (как определено выше) будет считаться полной резекцией.

6.4.3. Определение полной ремиссии

“Отсутствие признаков остаточной опухоли и нормальный (в соответствии с возрастом) уровень АФП на момент окончания терапии”

Для того, чтобы сделать заключение о полной ремиссии, должны быть выполнены все следующие требования:

- Отсутствие признаков внутрибрюшной опухоли: отрицательное УЗИ брюшной полости (включая печень) и КТ-сканирование, и МРТ органов брюшной полости.
- Отсутствие признаков метастазов: КТ-сканирование легких в норме для пациентов с легочными метастазами при постановке диагноза.
- Уровень АФП в сыворотке в норме или сопоставим с возрастом в течение минимум 4 недель после нормализации.

Примечание:

- Отсутствие признаков заболевания, которое было достигнуто благодаря полной гепатэктомии с последующей трансплантацией печени, будет считаться полной ремиссией, если сопровождается отсутствием оставшихся опухолевых очагов по данным визуализации и нормальным уровнем АФП.
- Пациенты с микроскопическим остаточным заболеванием (подтвержденным гистологическим исследованием – R1 резекция) после резекции опухоли, но с отсутствием

макроскопически остаточной опухоли и нормальным уровнем АФП в сыворотке находятся рассматриваются как пациенты, находящиеся в ремиссии.

- Может пройти несколько недель, прежде чем повышенный уровень АФП в сыворотке вернется к нормальным значениям. При отсутствии остаточной опухоли, АФП постепенно снижается до нормального уровня.
- **Минимальное повышение значения АФП сразу после хирургической операции может быть признаком регенерации печени.**
- Постоянно повышенный уровень АФП в сыворотке обычно свидетельствует о наличии активного заболевания, пока не будет доказано обратное. Нередко наблюдается медленно повышающийся уровень АФП (особенно для уровня АФП < 100 нг/мл), перед тем, как обнаруживается резидуальная опухоль. В этом случае необходимо повторять радиологические исследования брюшной полости и грудной клетки до тех пор, пока не будет обнаружен очаг рецидива. В редких случаях, особенно у детей первого года жизни, уровень АФП внезапно снижается до нормального без каких-либо выявленных причин.

6.4.4. Критерии рецидива заболевания

Рецидив определяется как одна из следующих ситуаций:

- Вновь появившийся опухолевый очаг(и) (локальный или метастатический), выявленный при помощи визуализирующих методов и серии анализов на сывороточный АФП (как минимум 3 последовательно увеличивающихся значения, с интервалом в 1 неделю). Этим пациентам биопсия опухоли рекомендована, но не обязательна.
- Вновь появившийся опухолевый очаг(и) (локальный или метастатический) с нормальным уровнем АФП, подтвержденный гистологически с помощью биопсии.

Если наблюдается только повышенный уровень АФП без выявленных очагов опухолевого поражения, рекомендуется повторное определение уровня АФП. Если он продолжает возрастать, следует провести визуализационные исследования (УЗИ, КТ, МРТ, ПЭТ-сканирование, остеосцинтиграфия и т.д.) для поиска возможных сайтов локализации рецидива. *Опыт показывает, что повышенный уровень АФП (биохимический рецидив) может регистрироваться за несколько недель до фактического обнаружения рецидива опухоли. Однако необходимо дождаться четкого определения локализации рецидива, чтобы обеспечить возможность проведения локального лечения.*

PRETEXT I характеризуется отсутствием поражения опухолью трех смежных секторов.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1. Этап диагностики			
1.	Выполнен осмотр врачом-детским онкологом	2	В
2.	Выполнена компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием	2	В
3.	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства	2	В
4.	Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки	2	В
№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
5.	Выполнено морфологическое исследование ткани первичной опухоли (исключение могут составлять пациенты в возрасте 6 мес-3 лет с повышенными значениями АФП)		
6.	Выполнена оценка уровня АФП в сыворотке крови	2	В
2. Этап лечения			
7.	Выполнен общий (клинический) анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы перед началом каждого курса ПХТ	3	В
8.	Выполнен анализ крови биохимический (мочевина, креатинин, общий белок, альбумин, общий билирубин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, натрий, калий) перед началом каждого курса ПХТ	3	В
9.	Выполнен анализ мочи общий перед началом каждого курса ПХТ	3	В
10.	Выполнена оценка уровня АФП перед каждым курсом ПХТ	3	В
11.	Выполнено введение химиотерапевтических препаратов на фоне инфузионной терапии из расчета 3 л/м ² /сутки (при внутривенной полихимиотерапии)	3	В
12.	Выполнена оценка СКФ перед курсами с введением цисплатина	3	В
13.	Выполнена ЭХО-КГ пере курсами с доксорубицином	3	В
14.	Выполнено УЗИ органов брюшной полости перед курсами ПХТ	3	В
15.	Выполнено КТ/МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием в сроки предусмотренные протоколом лечения	3	В
16.	Выполнено хирургическое вмешательство в объеме резекции печени или трансплантации печени.	3	В

Список литературы

1. Birch J.M. Epidemiology of Pediatric Liver Tumors. 2011. P. 15–26.
2. Hiyama E. Pediatric hepatoblastoma: diagnosis and treatment. // *Transl. Pediatr.* 2014. Vol. 3, № 4. P. 293–299.
3. Isaacs H. Fetal and neonatal hepatic tumors // *Journal of Pediatric Surgery.* 2007. Vol. 42, № 11. P. 1797–1803.
4. Malogolowkin M.H. Treatment of hepatoblastoma: the North American cooperative group experience // *Front. Biosci.* 2012. Vol. E4, № 1. P. 1717.
5. Tomlinson G.E., Kappler R. Genetics and epigenetics of hepatoblastoma // *Pediatric Blood and Cancer.* 2012. Vol. 59, № 5. P. 785–792.
6. Perilongo G., Malogolowkin M., Feusner J. Hepatoblastoma clinical research: Lessons learned and future challenges // *Pediatric Blood and Cancer.* 2012. Vol. 59, № 5. P. 818–821.
7. Trobaugh-Lotrario A.D., Katzenstein H.M. Chemotherapeutic approaches for newly diagnosed hepatoblastoma: Past, present, and future strategies // *Pediatric Blood and Cancer.* 2012. Vol. 59, № 5. P. 809–812.
8. Malogolowkin M.H. et al. Complete surgical resection is curative for children with hepatoblastoma with pure fetal histology: A report from the Children's Oncology Group // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29, № 24. P. 3301–3306.
9. Ortega J.A. et al. Randomized comparison of cisplatin/vincristine/fluorouracil and cisplatin/continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma: A report from the Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18, № 14. P. 2665–2675.
10. Zsiros J. et al. Successful treatment of childhood high-risk hepatoblastoma with dose-intensive multiagent chemotherapy and surgery: Final results of the SIOPEL-3HR study // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28, № 15. P. 2584–2590.
11. Zsiros J. et al. Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4): A prospective, single-arm, feasibility study // *Lancet Oncol.* 2013. Vol. 14, № 9. P. 834–842.
12. Perilongo G. et al. Cisplatin versus cisplatin plus doxorubicin for standard-risk hepatoblastoma // *N. Engl. J. Med.* Massachusetts Medical Society, 2009. Vol. 361, № 17. P. 1662–1670.
13. Aronson D.C. et al. The treatment of hepatoblastoma: Its evolution and the current status as per the SIOPEL trials // *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons.* Medknow Publications, 2014. Vol. 19, № 4. P. 201–207.
14. Towbin A.J. et al. 2017 PRETEXT: radiologic staging system for primary hepatic malignancies of childhood revised for the Paediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT) // *Pediatric Radiology.* Springer Verlag, 2018. Vol. 48, № 4. P. 536–554.
15. Roebuck D.J. et al. 2005 PRETEXT: A revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group // *Pediatric Radiology.* 2007. Vol. 37, № 2. P. 123–132.
16. Детская онкология. Национальное руководство. Под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. М.: Издательская группа РОНЦ. Практическая медицина, 2012. 684 p.
17. Nakagawara A. et al. Hepatoblastoma producing both alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin. Clinicopathologic analysis of four cases and a review of the literature // *Cancer.* 1985. Vol. 56, № 7. P. 1636–1642.

18. Wu J.-F. et al. Prognostic roles of pathology markers immunoeexpression and clinical parameters in Hepatoblastoma // J. Biomed. Sci. BioMed Central Ltd., 2017. Vol. 24, № 1. P. 62.

19. Онкология. Национальное руководство. Под редакцией В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. ГЭОТАР-Медицина, 2014. 1072 p.

20. Waters A.M. et al. A Synopsis of Pediatric Patients With Hepatoblastoma and Wilms Tumor: NSQIP-P 2012-2016 // J. Surg. Res. Academic Press Inc., 2019. Vol. 244. P. 338–342.

21. Ferrís I Tortajada J. et al. Factores de riesgo para los tumores hepáticos malignos pediátricos // An. Pediatr. Elsevier Doyma, 2008. Vol. 68, № 4. P. 377–384.

22. Aricò M. et al. Malignancies in children with human immunodeficiency virus type 1 infection. The Italian Multicenter Study on Human Immunodeficiency Virus Infection in Children // Cancer. 1991. Vol. 68, № 11. P. 2473–2477.

23. Sharma D., Subbarao G., Saxena R. Hepatoblastoma // Semin. Diagn. Pathol. W.B. Saunders, 2017. Vol. 34, № 2. P. 192–200.

24. Haas J.E., Feusner J.H., Finegold M.J. Small cell undifferentiated histology in hepatoblastoma may be unfavorable. // Cancer. 2001. Vol. 92, № 12. P. 3130–3134.

25. Fazlollahi L. et al. Malignant rhabdoid tumor, an aggressive tumor often misclassified as small cell variant of hepatoblastoma // Cancers (Basel). MDPI AG, 2019. Vol. 11, № 12.

26. Bertolini P. et al. Platinum compound-related ototoxicity in children: Long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss // J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2004. Vol. 26, № 10. P. 649–655.

27. Hu H.M. et al. Detection of Subclinical Anthracyclines' Cardiotoxicity in Children with Solid Tumor // Chin. Med. J. (Engl). Wolters Kluwer Medknow Publications, 2018. Vol. 131, № 12. P. 1450–1456.

28. Pakakasama S., Tomlinson G.E. Genetic predisposition and screening in pediatric cancer // Pediatric Clinics of North America. 2002. Vol. 49, № 6. P. 1393–1413.

29. Sumazin P. et al. Genomic analysis of hepatoblastoma identifies distinct molecular and prognostic subgroups // Hepatology. John Wiley and Sons Inc., 2017. Vol. 65, № 1. P. 104–121.

30. Lawson C.E. et al. Genetic Counselor Practices Involving Pediatric Patients with FAP: an Investigation of their Self-Reported Strategies for Genetic Testing and Hepatoblastoma Screening // J. Genet. Couns. Springer New York LLC, 2017. Vol. 26, № 3. P. 586–593.

31. Meyers R.L. et al. Predictive power of pretreatment prognostic factors in children with hepatoblastoma: A report from the Children's Oncology Group // Pediatr. Blood Cancer. 2009. Vol. 53, № 6. P. 1016–1022.

32. Meyers R.L. et al. Risk-stratified staging in paediatric hepatoblastoma: a unified analysis from the Children's Hepatic tumors International Collaboration // Lancet Oncol. Lancet Publishing Group, 2017. Vol. 18, № 1. P. 122–131.

33. Dall'Igna P. et al. Hepatoblastoma in children aged less than six months at diagnosis: A report from the SIOPEL group // Pediatr. Blood Cancer. John Wiley and Sons Inc., 2018. Vol. 65, № 1.

34. Sunil B.J. et al. Surgical resection for hepatoblastoma—updated survival outcomes // J. Gastrointest. Cancer. Humana Press Inc., 2018. Vol. 49, № 4. P. 493–496.

35. Adamson P.C. et al. Fundamental problems with pediatric adaptive dosing of carboplatin using nuclear-medicine-based estimates of renal function // Pediatr. Blood Cancer. John Wiley and Sons Inc., 2019. Vol. 66, № 6. P. e27672.

36. Chybicka A. et al. [G-CSF and GM-CSF in treatment of neutropaenia after chemotherapy in children with neoplasms]. // Med. Wieku Rozwoj. 2000. Vol. 4, № 1 Suppl 2. P. 121–129.

37. Prasad P., Nania J.J., Shankar S.M. Pneumocystis pneumonia in children receiving chemotherapy // Pediatr. Blood Cancer. 2008. Vol. 50, № 4. P. 896–898.

38. Kooijmans E.C.M. et al. Early and late adverse renal effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd, 2019. Vol. 2019, № 3.
39. Lanvers-Kaminsky C., Ciarimboli G. Pharmacogenetics of drug-induced ototoxicity caused by aminoglycosides and cisplatin // *Pharmacogenomics*. Future Medicine Ltd., 2017. Vol. 18, № 18. P. 1683–1695.
40. August D.A., Huhmann M.B. A.S.P.E.N. Clinical guidelines: Nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2009. Vol. 33, № 5. P. 472–500.
41. Isenring E., Elia M. Which screening method is appropriate for older cancer patients at risk for malnutrition? // *Nutrition*. Elsevier Inc., 2015. Vol. 31, № 4. P. 594–597.
42. Martin L. et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss // *J. Clin. Oncol.* American Society of Clinical Oncology, 2015. Vol. 33, № 1. P. 90–99.
43. Manary M.J., Sandige H.L. Management of acute moderate and severe childhood malnutrition // *BMJ*. BMJ, 2008. Vol. 337, № 7680. P. 1227–1230.
44. van den Broeck J., Eeckels R., Massa G. Validity of Single-Weight Measurements to Predict Current Malnutrition and Mortality in Children // *J. Nutr.* 1996. Vol. 126, № 1. P. 113–120.
45. Meijers J.M.M. et al. Nutritional care; do process and structure indicators influence malnutrition prevalence over time? // *Clin. Nutr.* Churchill Livingstone, 2014. Vol. 33, № 3. P. 459–465.
46. Muscaritoli M. et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics” // *Clin. Nutr. Clin Nutr*, 2010. Vol. 29, № 2. P. 154–159.
47. Kondrup J. et al. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002 // *Clin. Nutr.* Churchill Livingstone, 2003. Vol. 22, № 4. P. 415–421.
48. Arends J. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients // *Clin. Nutr.* Churchill Livingstone, 2017. Vol. 36, № 1. P. 11–48.
49. Joosten K.F.M., Kerklaan D., Verbruggen S.C.A.T. Nutritional support and the role of the stress response in critically ill children // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. Lippincott Williams and Wilkins, 2016. Vol. 19, № 3. P. 226–233.
50. Koletzko B. et al. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatrics // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2005. Vol. 41, № SUPPL. 2. 87 p.
51. Tanner L. et al. Cancer Rehabilitation in the Pediatric and Adolescent/Young Adult Population // *Seminars in Oncology Nursing*. Elsevier Inc, 2020. Vol. 36, № 1. P. 150984.
52. Yang W. et al. Analysis of factors related to recurrence of paediatric hepatoblastoma - A single Centre retrospective study // *BMC Pediatr.* BioMed Central Ltd., 2019. Vol. 19, № 1.
53. López-Terrada D. et al. Towards an international pediatric liver tumor consensus classification: Proceedings of the Los Angeles COG liver tumors symposium // *Modern Pathology*. 2014. Vol. 27, № 3. P. 472–491.
54. Knight K.R. et al. Group-Wide, Prospective Study of Ototoxicity Assessment in Children Receiving Cisplatin Chemotherapy (ACCL05C1): A Report From the Children’s Oncology Group // *J. Clin. Oncol.* 2017. Vol. 35, № 4. P. 440–445.

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. **Качанов Денис Юрьевич (руководитель рабочей группы)**, доктор медицинских наук, заведующий отделением клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», член Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО).
2. **Моисеенко Роман Алексеевич (секретарь рабочей группы)**, врач - детский онколог отделения клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО).
3. **Варфоломеева Светлана Рафаэлевна**, - директор НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» доктор медицинских наук, профессор, исполнительный директор Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО).
4. **Пименов Роман Иванович** – врач – детский онколог хирургического отделения № 2 (опухолей торако-абдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», член Российского общества детских онкологов (РОДО).
5. **Филин Андрей Валерьевич** – зав. отделением пересадки печени Российского Научного Центра Хирургии им. академика Б.В. Петровского, д.м.н
6. **Ахаладзе Дмитрий Гурамович** – руководитель группы торакоабдоминальной хирургии, врач детский хирург отделения онкологии и детской хирургии Национального Медицинского Исследовательского Центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, к.м.н.
7. **Ким Эдуард Феликсович** – зам. главного врача по хирургической помощи ГКБ № 67 г. Москвы, д.м.н., профессор РАН
8. **Метелин Алексей Владимирович** – врач-хирург отделения пересадки печени Российского Научного Центра Хирургии им. академика Б.В. Петровского
9. **Галян Татьяна Николаевна** – старший научный сотрудник отделения рентгенодиагностики и компьютерной томографии Российского Научного Центра Хирургии им. академика Б.В. Петровского, к.м.н.
10. **Терещенко Галина Викторовна** – зав. рентгенологическим отделением Национального Медицинского Исследовательского Центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, к.м.н
11. **Феоктистова Елена Владимировна** – зав. отделением ультразвуковой диагностики Национального Медицинского Исследовательского Центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, д.м.н
12. **Должанский Олег Владимирович** – зав. I патологоанатомическим отделением Российского Научного Центра Хирургии им. академика Б.В. Петровского, д.м.н.
13. **Рощин Виталий Юрьевич** – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
14. **Морозова Маргарита Мироновна** – ведущий научный сотрудник патологоанатомического отделения Российского Научного Центра Хирургии им. академика Б.В. Петровского, к.м.н.
15. **Литвинов Дмитрий Витальевич** – главный врач ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, к.м.н.
16. **Вашура Андрей Юрьевич** – зав. отделом научных основ питания и нутритивно-метаболической терапии, к.м.н.

Конфликт интересов: отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи – детские онкологи
2. Врачи – педиатры
3. Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы, аспиранты

Таблица А2.1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющиеся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица А2.2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица А2.3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённому КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Связанные документы

Приложение А3.1. Модификация доз химиопрепаратов

Для пациентов первого года жизни и детей с массой менее 10 кг расчет доз рекомендовано производить на массу тела, предполагая, что 1 м² площади поверхности тела равен 30 кг., а также следует производить дальнейшее сокращение на 1/3.

Таблица 1. Модификация доз химиопрепаратов в зависимости от массы тела.

	Масса тела ребенка		
	Более 10 кг	5-10 кг	Менее < 5 кг
Препарат	Дозировка мг/м ²	Дозировка мг/кг	Дозировка мг/кг
#Цисплатин**	70	2,3	1,5 *
#Цисплатин**	80	2,7	1,8 *
#Доксорубин**	20	0,67	0,44 *
#Доксорубин**	25	0,83	0,56 *
#Доксорубин**	30	1,0	0,67 *
#Карбоплатин**	500	16,7	11,7 *
Примечание	*доза препарата указана для первого введения, при хорошей переносимости дозу химиопрепарата следует увеличить до рекомендуемой для детей с массой тела 5-10 кг.		

Приложение А3.2. Мониторинг состояния пациента при проведении химиотерапии.

Целесообразно избегать беспорядочного сокращения доз и излишних отсрочек в химиотерапии. Каждому пациенту необходимо давать рекомендуемую максимальную и переносимую дозу препарата в соответствующее время.

Чрезвычайно важным является мониторинг токсичности на фоне проведения интенсивной ПХТ. Методами мониторинга будут являться СКФ для функции почек и, по возможности, тональная аудиометрия для определения ототоксичности [54].

В связи с дозо-интенсивной ПХТ и ожидаемой миелосупрессией, вызываемой данным лечением, карбоплатин не может быть просто заменен на цисплатин в случае сокращения СКФ. В этих случаях целесообразно рассмотреть вопрос о редукции дозы карбоплатина.

#Доксорубин** вводится под контролем фракции выброса по данным ЭХОКГ. ЭКГ и ЭХО-КГ проводится перед каждым курсом с #доксорубицином**.

Миелотоксичность – Перед началом химиотерапии с #карбоплатином** и #доксорубицином** необходимо, чтобы абсолютное число нейтрофилов было более 1000/мм³ и количество тромбоцитов - более 100.000/мм³. Если данный критерий не соблюден, то лучше отложить химиотерапию, а не снижать дозу.

Если необходима отсрочка на одну неделю и более, то в следующем курсе следует уменьшить дозу на 25% и использовать Г-КСФ.

Во время химиотерапии пациенту должно проводиться еженедельное измерение уровня сывороточного АФП - если изначально уровень повышен. Для группы высокого риска целесообразно перед каждым введением химиопрепаратов.

Перед началом каждого курса:

- антропометрические измерения и оценку нутритивного статуса, определение размеров новообразования в печени/абдоминальной области, от реберного края правой и левой средней ключичной линии и от мечевидного отростка.

Перед началом проведения химиотерапии:

- лабораторные анализы:
 - развернутый клинический анализ крови с определением уровня гемоглобина, количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы
 - биохимический общетерапевтический анализ крови (уровень лактатдегидрогеназы, мочевой кислоты, мочевины, креатинина, общего белка, альбумина, общего и прямого билирубина, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ШФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ), калия, натрия, хлора, кальция, магния);
 - коагулограмма (уровень протромбина, фибриногена, D-димера, международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время)
 - исследование уровня АФП и β -ХГЧ в сыворотке крови (если изначально были повышены)
 - общий (клинический) анализ мочи, тесты тубулярной реабсорбции с использованием фракционированной экскреции фосфатов (требует определения уровня креатинина разовой порции мочи)

Мониторинг ответа опухоли на химиотерапию:

- визуализирующие исследования:
 - ультразвуковое исследование органов брюшной полости на день 29, 50 и 90;
 - рентген грудной клетки (в двух проекциях: заднепередней и боковой) или КТ грудной клетки (если необходимо, на день 50 и 90);

Мониторинг токсичности химиотерапии:

- скорость клубочковой фильтрации необходимо оценивать перед каждым введением химиопрепаратов, поскольку и #цисплатин** и #карбоплатин** обладают выраженным нефротоксичным действием;
- аудиограмма (оценка вызванных слуховых потенциалов для детей раннего возраста) перед операцией и после окончания лечения;
- ЭКГ должно быть выполнено инициально до начала лечения, перед операцией и в конце лечения, а также в другие периоды, если возникают клинические опасения (появление нарушений сердечного ритма);
- ЭХОКГ должно быть выполнено инициально до начала лечения, перед операцией и в конце лечения, а также в другие периоды, если возникают клинические опасения.

Обследование перед операцией:

- физический осмотр, включая оценку нутритивного статуса (обратите внимание, что осложнения после операции чаще встречаются у детей с плохим нутритивным статусом);
- определение размеров новообразования в печени/абдоминальной области, от реберного края правой и левой средней ключичной линии и от мечевидного отростка;
- лабораторные исследования:
 - развернутый клинический анализ крови с определением уровня гемоглобина, количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы
 - биохимический общетерапевтический анализ крови (уровень лактатдегидрогеназы, мочевой кислоты, мочевины, креатинина, общего белка, альбумина, общего и прямого билирубина, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ШФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ), калия, натрия, хлора, кальция, магния);
 - коагулограмма (уровень протромбина, фибриногена, D-димера, международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время)
- КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием и КТ органов грудной клетки

Для оценки ответа опухоли и ее размера:

- УЗИ брюшной полости,
- КТ брюшной полости с в/в контрастированием,
- МРТ брюшной полости с в/в контрастированием, проводится оценка распространенности опухолевого процесса по системе POST-TEXT.

В конце терапии:

- физический осмотр, включающий также антропометрические измерения и оценку нутритивного статуса;
- лабораторные исследования:
 - развернутый клинический анализ крови с определением уровня гемоглобина, количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, подсчетом лейкоцитарной формулы
 - биохимический общетерапевтический анализ крови (уровень лактатдегидрогеназы, мочевой кислоты, мочевины, креатинина, общего белка, альбумина, общего и прямого билирубина, аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ШФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ), калия, натрия, хлора, кальция, магния);
 - коагулограмма (уровень протромбина, фибриногена, D-димера, международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время)
 - исследование уровня АФП и β -ХГЧ в сыворотке крови (если изначально были повышены)
 - общий (клинический) анализ мочи, тесты тубулярной реабсорбции с использованием фракционированной экскреции фосфатов (требует определения уровня креатинина разовой порции мочи)
- КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием и КТ органов грудной клетки

Оценка опухолевого статуса:

- ультразвуковое исследование органов брюшной полости + КТ брюшной полости с контрастированием или МРТ с гадолинием;
- КТ грудной клетки;

Мониторинг токсичности химиотерапии на момент завершения:

- скорость клубочковой фильтрации;
- аудиограмма – тональная для детей от 3 лет, либо вызванные слуховые потенциалы;
- ЭХО-КГ – измерение фракции выброса

Приложение А3.4. Рекомендации по введению лекарственных препаратов.

*Гидратация перед #цисплатином*** включает в себя 12-часовую инфузионную терапию в дозе 3 л/м^2 растворами 5% глюкозы и 0,9% раствора натрия хлорида**. Обязательным является добавление в инфузионные растворы электролитов:

- Калия хлорид** 10 ммоль (10 мЭкв) /500 мл
- Магния сульфат** 2 ммоль (4 мЭкв) /500 мл
- Кальция глюконат** 1,5 ммоль (3 мЭкв) /500 мл

*Инфузия #цисплатина***

а) #Цисплатин** 80 мг/м^2 вводится внутривенно капельно непрерывной 24-часовой инфузией на фоне инфузионной терапии:

б) 3 л/м^2 в течение 24 часов растворами 5% декстрозы** и 0,9% раствора натрия хлорида**. Обязательным является добавление в инфузионные растворы электролитов:

- Калия хлорид** 10 ммоль (10 мЭкв) /500 мл
- Магния сульфат** 2 ммоль (4 мЭкв) /500 мл
- Кальция глюконат** 1,5 ммоль (3 мЭкв) /500 мл

с) Обязательным является введение маннитола в дозе 40 мл/м² внутривенно медленно каждые 6 часов (суммарно 4 введения)

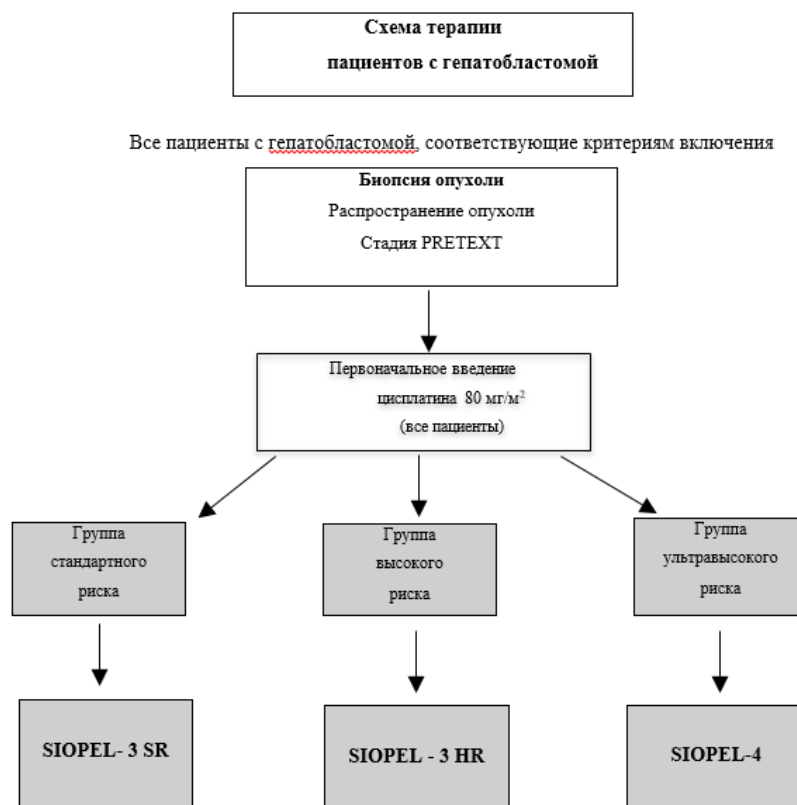
*Гидратация после введения #цисплатина*** включает в себя не менее чем 12-часовую инфузионную терапию в дозе 3 л/м² растворами 5% декстрозы** и 0,9% раствора натрия хлорида**. Обязательным является добавление в инфузионные растворы электролитов:

- Калия хлорид** 10 ммоль (10 мЭкв) /500 мл
- Магния сульфат** 2 ммоль (4 мЭкв) /500 мл
- Кальция глюконат** 1,5 ммоль (3 мЭкв) /500 мл

Обратите внимание, что младенцы подвержены большему риску электролитного дисбаланса, вызванного #цисплатином** и, соответственно, необходимость регулярного контроля количества электролитов особенно важна для этой возрастной группы. Не забудьте также рассчитать количество восполняемой жидкости в соответствии с весом и возрастом младенца.

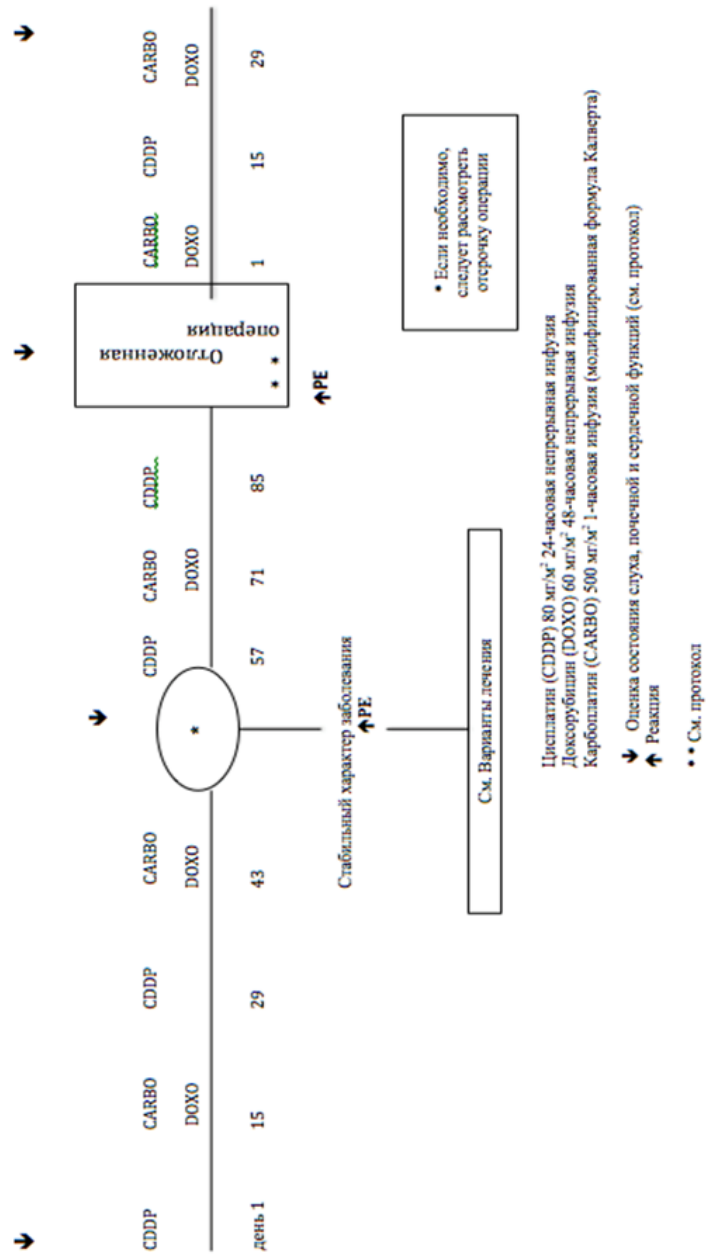
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Алгоритм обследования и лечения пациентов с гепатобластомой.



Алгоритм лечения пациента с гепатобластомой группы высокого риска.

SIOPeL 3 ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТОБЛАСТОМЫ ВЫСОКОГО РИСКА – ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ СТРАТЕГИЯ



Алгоритмы действий врача для лечения пациента с гепатобластомой группы очень высокого риска.

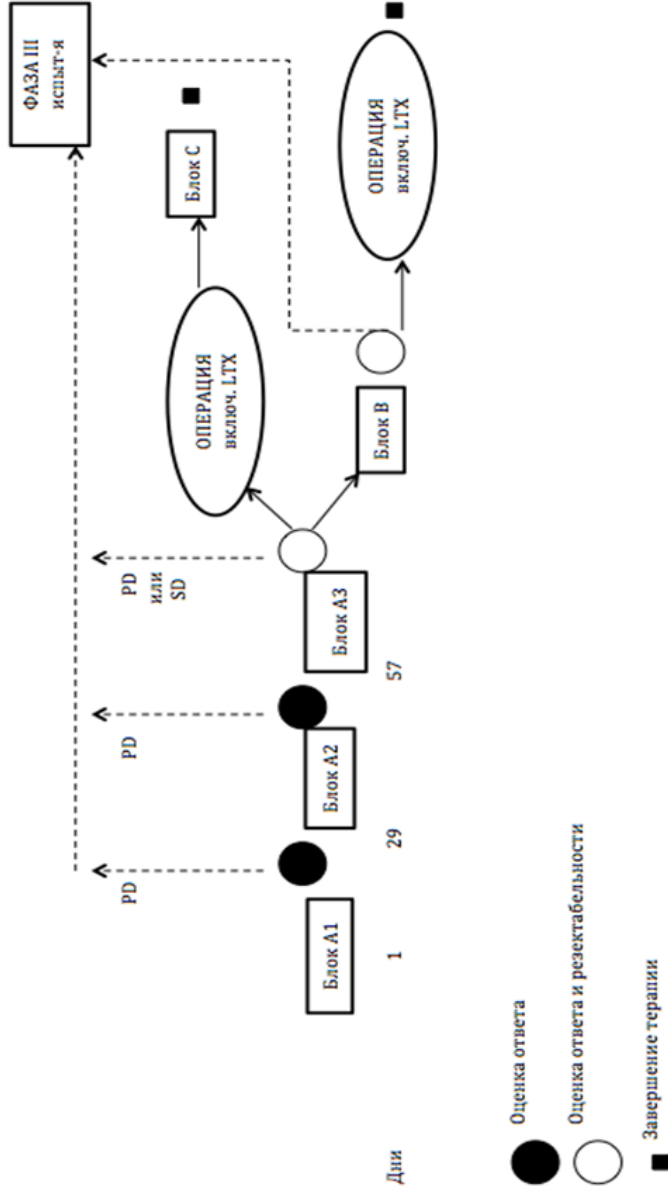


Рисунок 1.1.1 ГЕПАТОБЛАСТОМА ВЫСОКОГО РИСКА
ОБЗОР КУРСА ЛЕЧЕНИЯ

Приложение В. Информация для пациентов

Опухоли печени у детей.

Спектр объемных патологических образований печени в детском возрасте включает в себе большое количество заболеваний, среди которых могут встречаться и опухоли. Опухоли могут быть как доброкачественными, примерно в 1/3 случаев, так и злокачественными (ЗНО). У детей злокачественные опухоли характеризуются значительным многообразием, из которого можно выделить три наиболее частые - гепатобластома (ГБ), которая составляет 85% от общего числа всех ЗНО печени, печеночно-клеточный (гепатоцеллюлярный) рак – 10%, саркомы печени 3% и другие опухоли - 2%. Мы рассмотрим лечение на примере гепатобластомы, так как остальные опухоли встречаются очень редко. .

Что такое гепатобластома?

Гепатобластома (ГБ) – злокачественная эмбриональная (врожденная) опухоль печени у детей. Более 80% случаев ГБ приходится на первые 3 года жизни, с возрастом ребенка частота этой опухоли уменьшается, у взрослых описаны лишь единичные случаи гепатобластомы.

Причины возникновения гепатобластомы

Причины гепатобластомы, как и других злокачественных новообразований детского возраста, до конца не изучены. Некоторые случаи гепатобластомы связаны с генетическими аномалиями и пороками развития, такими как синдром Беквита-Видемана и семейным аденоматозным полипозом. В крупных исследованиях показана повышенная частота развития гепатобластомы у детей, родившихся с низкой и ультранизкой массой тела. Кроме этого, доказанным фактором риска при гепатобластоме, является курение родителей.

Симптомы гепатобластомы

Зачастую заболевание протекает бессимптомно и характеризуется значительным увеличением размеров живота или наличием образования в правом подреберье. В ряде случаев отмечаются такие неспецифические симптомы, как снижение массы тела, уменьшение объема потребляемой пищи или отказ от еды (анорексия), возможно появление тошноты и/или рвоты, срыгиваний, ребенок может жаловаться на боль в животе. В редких случаях отмечается желтуха или обесцвечивание стула.

Маленькие дети не способны рассказать о своих ощущениях и болях, поэтому родителям нужно быть начеку, если у ребенка:

- отмечается увеличение живота и его уплотнение, особенно в правом подреберье;
- кожа имеет бледный или жёлтый цвет;
- высокая температура (39 градусов и выше);
- слабость, вялость;
- отсутствие аппетита, отказ от еды;
- резкое похудение, или отсутствие прибавка в массе тела;
- отмечается жёлтый оттенок глаз;
- боли при прикосновении к животу, сопровождающиеся плачем;
- тёмный цвет мочи;
- светлый, иногда белый цвет кала.

Крайне редко, когда опухолевые ткани продуцируют гормон – хорионический гонадотропин (именуемый гормоном беременности), у ребенка может наблюдаться преждевременное половое созревание.

Если вы заметили даже некоторые из вышеописанных симптомов, необходимо незамедлительно обратиться к врачу - педиатру. Но необходимо заметить, что появление указанных симптомов не обязательно связано со злокачественным образованием печени, тем не менее требует обращения к врачу с целью тщательного обследования.

Диагностика

Так как болезнь часто протекает бессимптомно, редко удается обнаружить гепатобластому на ранних сроках ее возникновения. Раннему выявлению заболевания способствуют плановые осмотры врача – педиатра и проведения УЗ- исследования брюшной полости.

Все пациенты с подозрением на опухоль печени обязательно должны быть консультированы врачом – детским онкологом, который определит объем необходимого обследования.

Всем пациентам при подозрении на опухоли печени и с уже установленным диагнозом обязательно проводятся исследования опухолевых маркеров с определением в сыворотке крови альфа-фетопротеина (АФП) и хорионического гонадотропина (ХГЧ).

Ультразвуковое исследование печени с доплерографией сосудов печени и органов брюшной полости позволяет выявить расположение новообразования, его распространенность, количество уплотнений (узлов) и соотношение с крупными кровеносными сосудами и рядом расположенными органами.

Компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография органов брюшной полости, малого таза с контрастным усилением позволяет с большой точностью определить распространенность процесса и объема образования, что необходимо для определения оптимального объема терапии. Детям раннего возраста для проведения исследования может потребоваться проведение наркоза.

Компьютерная томография органов грудной клетки дает возможность обнаружить метастатическое поражение легочной ткани, которое встречается в 20% случаев на момент диагностики основной опухоли, а так же на фоне терапии.

Для постановки гистологического диагноза и классификации гепатобластомы проводится биопсия опухоли (взятие кусочка опухоли).

Чтобы проверить как работают различные органы до начала лечения пациентам проводят дополнительные исследования, например, работу сердца проверяют, выполняя электрокардиограмму – ЭКГ и эхокардиограмму – ЭхоКГ, слух - аудиометрию. Во время лечения выполняют исследования крови и другие необходимые исследования. Если во время лечения наступают какие-то изменения, то их обязательно сравнивают с начальными результатами обследования. В зависимости от этого тактика лечения может корректироваться.

Количество анализов и исследований у каждого ребенка может быть различным, и наоборот, кому-то могут назначить дополнительные исследования, которые не указаны. Поговорите с лечащим врачом, какие конкретно обследования будут делать Вашему ребёнку, и почему они необходимы.

Лечение

Терапия пациентов с гепатобластомой основана на выделении четырех групп риска в зависимости от распространенности опухолевого процесса в печени, уровня АФП в крови, наличия или отсутствия распространения опухоли за пределы органа, а так же в зависимости от наличия отдаленных метастазов. Выделяют следующие группы риска:

- группа стандартного риска
- группа высокого риска
- группа очень высокого риска.

Определение группы риска у пациентов позволяет выбрать оптимально достаточный объем терапии. Так, например, для группы очень низкого риска возможно излечение пациента только с помощью операции, а для пациентов группы очень высокого риска требуется высокоинтенсивная химиотерапия и, в ряде случаев, трансплантация печени.

Схема и объем терапии зависят от того, в какую группу риска будет стратифицирован ребенок после проведения обследования. Обсудите с лечащим врачом, какое лечение предстоит Вашему ребёнку.

Лечение детей с гепатобластомой основано на двух одинаково важных методах: хирургическом удалении опухоли и химиотерапии. Хирургическое вмешательство - один из

важнейших методов лечения, основная цель которого - полное удаление опухоли, без этого практически невозможно излечение ребенка от гепатобластомы. Кроме того, в некоторых случаях, хирургическое лечение может быть проведено для того, чтобы взять образец опухоли для морфологического и других видов исследования опухоли. Химиотерапия проводится перед операцией для уменьшения размеров опухоли и уничтожения метастазов. После операции химиотерапии проводят для разрушения возможных остатков опухоли (микрочелюстозов).

Прогноз

Лечение детей с гепатобластомой является одним из успешных примеров в детской онкологии. За неполные 30 лет выживаемость детей локализованными формами заболевания (без метастазов) увеличилась с 20-30 % до 95-100%, а при наличии метастазов до 75-85%. Подобные результаты достигнуты благодаря использованию командного подхода, который сочетает в себе слаженную работу коллектива специалистов, и внедрение новых технологий в области детской онкологии, детской хирургии, анестезиологии, трансплантации печени, визуализации и реабилитации. Совместные усилия врачей и родителей позволяют победить грозное заболевание.

Приложение Г.

Приложение Г1. Оценка нутритивного статуса

Таб. Г1.1. Критерии оценки белково-энергетической недостаточности.

Антропометрические показатели	Нутритивный статус		
	Тяжелая нутритивная недостаточность	Умеренная нутритивная недостаточность	Нормальный нутритивный статус
Вес (на возраст), перцентиль	<5	5-15	16-84
Рост (на возраст), перцентиль	<5	5-15	16-84
ИМТ, перцентиль	<5	5-15	16-84
ОМП, перцентиль	<5	5-10	>10

Примечания. ИМТ – индекс массы тела, ОМП – окружность мышц плеча.

ИМТ и ОМП являются ключевыми антропометрическими показателями, в случае низких значений одного из них нутритивный статус оценивается как нутритивная недостаточность. При значении одного из них менее 5 перцентилей, а другого более 15 нутритивный статус обозначается как умеренная нутритивная недостаточность, в остальных случаях – как тяжелая нутритивная недостаточность.

Таб. Г1.2. Определение наличия клинических факторов нутритивного риска

Нутритивный риск	Критерии
Высокий	<ol style="list-style-type: none">1. Нарушения аппетита (снижение, инверсия вкуса) – текущие или потенциально возможные в течение 1 недели на фоне проводимой терапии основного заболевания2. Потребление менее половины от необходимого рациона3. Нарушения функции ЖКТ – текущие или потенциально возможные в течение 1 недели на фоне проводимой терапии основного заболевания4. Потеря более 2% массы тела за неделю или более 5% за месяц.5. Опухоли, локализованные забрюшинно, в брюшной полости, области малого таза6. Возраст до 2 лет
Низкий	Все, кроме критериев высокого риска

Таб. Г1.3. Потребность в аминокислотах у стабильных пациентов при проведении ПП

Недоношенные младенцы	1,5-4 г/кг/сут
Доношенные младенцы	1,5-3 г/кг/сут
2 мес – 3 г	1,5-2,5 г/кг/сут
3 - 18	1,5 -2 г/кг/сут

Таб. Г1.4. Энергетические потребности у стабильных пациентов при парентеральном питании

Диапазон возраста	Ккал/кг веса тела/день
Недоношенные	110-120
Младенцы 0-1 год	90-100
Дети 1-7 лет	75-90
Дети 7-12 лет	60-75
Дети 12-18 лет	30-60