

## Диспансерное наблюдение пациентов с гепатобластомой

Д.Ю. Качанов<sup>1</sup>, Т.В. Шаманская<sup>1</sup>, А.В. Филин<sup>2</sup>, Р.А. Моисеенко<sup>1</sup>, Г.В. Терещенко<sup>1</sup>,  
Е.В. Феоктистова<sup>1</sup>, Г.А. Новичкова<sup>1</sup>, С.Р. Варфоломеева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва; 117198, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. Б.В. Петровского», Москва; 119991, Россия, ГСП-1, Москва, Абрикосовский пер., 2

Контакты: Денис Юрьевич Качанов [clinoncology@gmail.com](mailto:clinoncology@gmail.com)

Злокачественные новообразования (ЗНО) печени составляют 1,3 % в структуре заболеваемости ЗНО детей в возрасте 0–14 лет. Наиболее часто встречающимся ЗНО печени у детей является гепатобластома. Показатель заболеваемости гепатобластомой составляет 0,1 на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–14 лет. Основу стратегии терапии пациентов с гепатобластомой составляет риск-адаптированный подход, включающий оценку таких факторов, как стадия заболевания по системе PRETEXT (Pre-Treatment Extent of Disease – распространение опухоли перед лечением) и уровень альфа-фетопротейна (АФП). В своей практике мы используем протоколы Международной группы по изучению опухолей печени у детей (Childhood Liver Tumors Strategy Group – SIOPEL). В соответствии с рекомендациями группы SIOPEL пациенты с гепатобластомой стратифицируются в группу низкого риска и группу высокого риска. Больные группы низкого риска получают терапию с использованием цисплатина (суммарно 6 введений). Пациенты с гепатобластомой группы высокого риска получают терапию с использованием цисплатина, карбоплатина и доксорубицина. Необходимо отметить, что гепатобластома, в отличие от многих видов ЗНО детского возраста, продуцирует АФП и относится к «секретирующим» опухолям. Повышение уровня АФП при гепатобластоме в дебюте заболевания отмечается в 90 % случаев. АФП является как диагностическим маркером при гепатобластоме, так и маркером ответа на проводимую терапию. Оценка уровня АФП используется для выявления рецидивов заболевания при динамическом наблюдении пациентов, окончивших курс специфической терапии. Возможность использовать уровни АФП для раннего выявления рецидивов заболевания позволяет, в отличие от других, «несекретирующих» типов ЗНО детского возраста, значительно сократить число визуализационных исследований, используемых в программах катamnестического наблюдения. Целый ряд проведенных международных исследований показал увеличение риска развития ЗНО, связанных с излучением, полученным при проведении рентгенографии и компьютерной томографии. Таким образом, при составлении протоколов наблюдения (визуализации) за больными, окончившими лечение по поводу ЗНО, необходимо учитывать все возможные риски, включающие как риск развития рецидива опухоли, так и риск развития тяжелых отдаленных последствий, в том числе обусловленных избыточными визуализационными исследованиями. В своей статье мы представили протокол наблюдения за больными гепатобластомой, окончившими специфическую терапию, в том числе за пациентами, перенесшими трансплантацию печени. Данный протокол основывается на рекомендациях группы SIOPEL. В качестве методов контроля рецидива заболевания используется определение уровня АФП в крови у пациентов с гепатобластомой, проведение рентгенографии органов грудной клетки и ультразвуковое исследование органов брюшной полости, как основных визуализационных методов. Кроме того, при проведении диспансерного наблюдения за детьми и подростками, перенесшими ЗНО, важным является мониторинг и раннее выявление отдаленных эффектов лечения. В статье освещены проблемы органной токсичности, обусловленной химиопрепаратами, входящими в схемы лечения пациентов с гепатобластомой. Учитывая спектр этих химиопрепаратов, важным является отслеживание таких побочных эффектов, как нефротоксичность, ототоксичность и кардиотоксичность, требующих длительного наблюдения. Объем обследования и кратность наблюдения представлены в виде таблиц для пациентов группы низкого и высокого риска и отдельно для пациентов, перенесших трансплантацию печени.

**Ключевые слова:** гепатобластома, дети, злокачественные новообразования, стадия по PRETEXT, альфа-фетопротейн, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковая диагностика, химиотерапия, диспансерное наблюдение, поздние эффекты терапии, кардиотоксичность, ототоксичность, нефротоксичность, трансплантация печени

### Long-term Follow Up of Patients with Hepatoblastoma

D. Yu. Kachanov<sup>1</sup>, T. V. Shamanskaya<sup>1</sup>, A. V. Filin<sup>2</sup>, R. A. Moiseenko<sup>1</sup>, G. V. Tereshchenko<sup>1</sup>,  
E. V. Feoktistova<sup>1</sup>, G. A. Novichkova<sup>1</sup>, S. R. Varfolomeeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev,  
Ministry of Health of Russia, Moscow; 1, Samory Mashela st., Moscow, Russia, 117198;

<sup>2</sup>B. V. Petrovskiy Russian Surgical Research Center, Moscow; 2, Abrikosovskiy lane, Moscow, GSP-1, Russia, 119991

Malignant neoplasms of the liver comprise 1.3 % in the structure of malignant neoplasms of children at the age of 0 to 14 y. o. The most frequently met malignant neoplasms of the liver of children are hepatoblastomas. The morbidity rate of hepatoblastomas comprises 0.1 per 100 thousand of children's population at the age of 0 to 14 years old. The basis of therapeutic strategy of patients with hepatoblastomas is the risk-adapted approach that includes the assessment of such factors, such as the stage of disease under the PRETEXT (Pre-Treatment Extent of Disease) system and the level of alpha-fetoprotein (AFP). We use protocols of the International Childhood Liver Tumors Strategy Group

(SIOPEL) in our practice. In accordance with recommendations of the SIOPEL group, patients with hepatoblastomas are stratified into the low risk group and high risk group. Patients in the low risk group receive therapy with the use of cisplatin (totally, 6 injections). Patients with hepatoblastomas in the high risk group receive therapy with the use of cisplatin, carboplatin, and doxorubicin. It must be noted that hepatoblastomas, unlike many types of malignant neoplasms of children, produce AFP and is attributed to "secreting" tumors. Increasing of the AFP level with hepatoblastomas during the onset of the disease is marked in 90 % of cases. AFP is both a diagnostics marker with hepatoblastomas and a marker of response to the therapy performed. Assessment of the AFP level is used for revealing of disease recurrences with dynamic observation of the patients that have completed the specific therapy. The possibility of using AFP level for early revealing of disease recurrences allows significantly decreasing of the number of imaging studies used in programs of follow-up observation, unlike other, "non-secreting" types of malignant neoplasms of childhood. A whole number of performed international studies demonstrated increasing of the risk of development of malignant neoplasms associated with the radiation received in the course of X-ray diagnostics and computed tomography. Thus, in the course of making up the protocols of observation (imaging) of the patients that have completed the treatment associated with malignant neoplasms, it is necessary to take into consideration all possible risks that include both risks of development of tumor recurrences and the risk of development of severe late consequences including those caused with excessive imaging studies. In our article, we have provided the protocol of observation of patients with hepatoblastomas that have completed the specific therapy including the patients that have undergone transplantation of the liver. This protocol is based upon recommendations of the SIOPEL group. Determination of the AFP level in blood of patients with hepatoblastomas, X-ray diagnostics of the chest organs, and ultrasonic study of the abdominal organs are the major imaging methods used for controlling of disease recurrences. Besides, monitoring and early revealing of late effects of treatment are important in the course of clinical examination of children and adolescents after malignant neoplasms. The article reviews the problems of organ toxicity caused with chemotherapy included into the schemes of treatment of patients with hepatoblastomas. Taking into consideration the specter of these chemical drugs, an important factor is monitoring of such side effects as nephrotoxicity, ototoxicity, and cardiac toxicity that require long-term observation. The volume of examination and resolution of examination is represented in the form of tables for patients of groups of low and high risk, and separately for the patients after the liver transplantation.

**Key words:** hepatoblastoma, children, malignant neoplasms, stage under PRETEXT, alpha-fetoprotein, computed tomography, magnetic resonance imaging, ultrasonic diagnosis, chemotherapy, clinical examination, late effects of therapy, cardiotoxicity, ototoxicity, nephrotoxicity, liver transplantation

### Актуальность

В мировом научном сообществе **протокол** — это документ, который описывает цели, методологию и организацию того или иного исследования. В медицине применение клинических протоколов позволяет оптимизировать и стандартизировать лечение заболеваний как в разных лечебных учреждениях, так и в разных странах. При этом, как правило, протокол построен на результатах серьезных клинических исследований и является обобщением текущих знаний о заболевании с позиций доказательной медицины.

В протоколах по лечению злокачественных новообразований (ЗНО) одна из завершающих частей посвящена динамическому наблюдению за пациентами, окончившими этап основного лечения. Эта немаловажная часть протокола помогает врачам-онкологам, врачам общего звена (педиатрам/терапевтам) иметь перед собой четкий план ведения пациента в течение, как правило, 5 лет от момента окончания специального лечения. Данный раздел протокола включает в себя набор основных клинически обоснованных диагностических процедур в соответствии с диагнозом больного и четко обозначенные декретированные сроки для их проведения.

Стандартизация подходов к диспансерному наблюдению позволяет не только своевременно выявить рецидив заболевания, не прибегая к излишним диагностическим процедурам, но и отследить развитие отдаленных побочных эффектов, связанных с прове-

дением химиолучевого и другого специального лечения, и таким образом улучшить качество оказываемой помощи пациенту с онкологическим заболеванием.

При выборе объема и методик обследования пациента, особенно если это касается таких визуализационных методов исследования, как компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), рентгенография, стоимость и безопасность должны быть уравновешены с полнотой и достоверностью получаемой информации, что согласуется с порядком оказания медицинских услуг в РФ согласно ст. 36 ФЗ № 323 от 21.11.2011 г. «Об охране здоровья граждан».

При выборе объема обследования необходимо учитывать такие параметры, как частота локального или метастатического рецидива, зоны метастазирования при том или ином виде онкологического заболевания. Протокол обследования должен основываться на знании кинетики опухолевого роста и эффективности результатов проводимой терапии, а также обозначать те методы обследования, которые помогут наиболее точно и безопасно для пациента получить всю необходимую для врача информацию. Все протоколы визуализации должны включать анализ дозы радиации, которую получит обследуемый за определенный промежуток времени. В то же время немаловажное значение, особенно в сегодняшних условиях, имеет стоимость исследований.

Настоящая статья посвящена диспансерному наблюдению за пациентами, окончившими специфическое лечение по поводу такого ЗНО печени, как **гепатобластома**.

**Технологии диагностики, лечения и наблюдения при гепатобластоме**

ЗНО печени составляют 1,3 % в структуре заболеваемости ЗНО детей в возрасте 0–14 лет [1]. Наиболее частыми ЗНО печени у детей являются гепатобластома, гепатоцеллюлярный рак и эмбриональная саркома. На долю гепатобластомы приходится более 80 % случаев в группе детей до 3 лет. Показатель заболеваемости составляет 0,1 на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–14 лет [1].

В настоящее время в мире существует несколько исследовательских групп, разработавших и внедривших в клиническую практику протоколы терапии пациентов с гепатобластомой. В нашей практике мы используем протоколы Международной группы по изучению опухолей печени у детей (Childhood Liver Tumors Strategy Group – SIOPEL). Группа SIOPEL в течение последних 20 лет провела целую серию клинических исследований, направленных на оптимизацию терапии пациентов с первичными ЗНО печени, включая гепатобластому и гепатоцеллюлярную карциному [2]. Полученные данные позволили сформулировать подходы к терапии пациентов с гепатобластомой [3]. Основу стратегии терапии больных гепатобластомой составляет риск-адаптированный подход, включающий оценку таких факторов, как стадия заболевания по системе PRETEXT (Pre-Treatment Extent of Disease – распространение опухоли перед лечением) и уровень альфа-фетопротеина (АФП) [4].

В соответствии с рекомендациями группы SIOPEL пациенты с гепатобластомой стратифицируются в группу низкого риска и группу высокого риска [4].

Пациенты с гепатобластомой, отвечающие хотя бы одному из нижеперечисленных критериев, считаются больными группы высокого риска:

- уровень АФП < 100 мкг/л;
- опухоль, распространяющаяся во все 4 сектора печени – PRETEXT IV;
- любая стадия по PRETEXT и наличие или внепеченочного распространения (критерии E, H, N, M), или значительного вовлечения магистральных сосудов (критерии V, P).

*Критерии распространения опухоли за пределы печени:*

- E1 – внепеченочное распространение опухоли;
- H1 – разрыв опухоли;
- N1–2 – метастазы в лимфатические узлы;
- M1 – наличие отдаленных метастазов.

*Критерии вовлечения магистральных сосудов:*

- V3 – вовлечение опухолью нижней полой вены и/или трех печеночных вен;
- P2 – вовлечение опухолью двух ветвей воротной вены или основного ствола воротной вены.

Все остальные пациенты, не соответствующие критериям включения в группу высокого риска, стратифицируются в группу низкого риска.

В рамках рекомендаций группы SIOPEL пациентам с гепатобластомой группы низкого риска проводится терапия с использованием цисплатина (суммарно 6 введений) [3, 5]. Необходимо отметить, что результаты рандомизированного исследования SIOPEL-3 показали равную эффективность терапии цисплатином и терапии по схеме PLADO (цисплатин, доксорубин) [5]. Результаты данного исследования послужили основой для значительной деэскалации терапии в данной группе пациентов и исключения из протокола терапии кардиотоксичного препарата доксорубин. Вероятность 3-летней бессобытийной выживаемости в данной группе составляет 83 % [5].

Пациенты с гепатобластомой группы высокого риска получают терапию с использованием цисплатина, карбоплатина и доксорубина [3]. В настоящее время в рамках рекомендаций группы SIOPEL для больных группы высокого риска без наличия отдаленных метастазов и низкого уровня АФП рекомендуется терапия в рамках протокола SIOPEL-3 HR – курсы super PLADO [6], для пациентов с наличием отдаленных метастазов и низким инициальным уровнем АФП – терапия по протоколу SIOPEL-4 [7]. Вероятность 3-летней бессобытийной выживаемости при использовании интенсивной полихимиотерапии составляет 65–73 % [6, 7]. Кумулятивные дозы препаратов в рамках рекомендуемых протоколов терапии представлены в табл. 1.

**Таблица 1.** Кумулятивные дозы химиопрепаратов в протоколе SIOPEL в зависимости от группы риска

Группа риска	Протокол терапии	Цитостатические препараты, мг/м <sup>2</sup>		
		цисплатин	карбоплатин	доксорубин
Низкий	SIOPEL-3 SR	480	–	–
Высокий	SIOPEL-3 HR	400	2500	300
	SIOPEL-4	570	1000–1500	300–330

Следует отметить, что хирургическое лечение является неотъемлемой частью комбинированной терапии, направленной на излечение пациента. Объем хирургических вмешательств определяется стадией заболевания по PRETEXT и может включать как анатомические резекции печени, так и трансплантацию печени у ряда пациентов.

В зависимости от группы риска прогноз по развитию рецидива или отдаленных последствий химиотерапии будет отличаться, что в свою очередь будет влиять на объем диспансерного наблюдения.

Прежде чем перейти к обсуждению вопросов диспансерного наблюдения, необходимо охарактеризовать частоту и локализацию рецидивов у пациентов с гепато-

бластомой. Следует отметить, что ситуации, связанные с персистенцией очаговых изменений после окончания специального лечения, или отсутствие нормализации уровня АФП следует трактовать как прогрессирование заболевания. План наблюдения за такими пациентами определяется индивидуально в зависимости от клинической ситуации. Частота рецидивов у пациентов с локализованными формами заболевания составляет 7 % и возрастает до 13,6 % у больных с наличием отдаленных метастазов на момент постановки диагноза [8]. Медиана времени от момента постановки диагноза до констатации рецидива составила 12 мес (разброс — 4–115 мес). Рецидив характеризовался как местный в 36 %, системный — в 55 % и комбинированный — в 9 % случаев. Поздние рецидивы (> 3 лет от момента постановки диагноза) были выявлены только у 6 (10 %) из 59 пациентов. Необходимо подчеркнуть, что частота рецидивов у больных, перенесших трансплантацию печени, выше и составляет 21 % (11 из 53) [8].

Необходимо отметить, что гепатобластома, в отличие от многих видов ЗНО детского возраста, продуцирует АФП и относится к «секретирующим» опухолям. Повышение уровня АФП при гепатобластоме в дебюте заболевания отмечается в 90 % случаев [9]. АФП является как диагностическим маркером при гепатобластоме, так и маркером ответа на проводимую терапию. Оценка уровня АФП используется для выявления рецидивов заболевания при динамическом наблюдении пациентов, окончивших курс специфической терапии. Возможность использовать уровни АФП для раннего выявления рецидивов заболевания позволяет, в отличие от других, «несекретирующих» типов ЗНО детского возраста, значительно сократить число визуализационных исследований, используемых в программах катamnестического наблюдения.

Следует особо подчеркнуть, что в последние годы проблема необоснованно частого использования визуализационных методик, таких как КТ и МРТ, при динамическом наблюдении за пациентами со ЗНО широко обсуждается детскими онкологами и рентгенологами [10, 11].

После завершения терапии дети с гепатобластомой часто подвергаются повторным, зачастую необоснованным обследованиям, в частности проведению КТ, для обнаружения рецидива опухоли [12]. Однако, учитывая низкую вероятность развития рецидива (11 % пациентов, которые достигли полной ремиссии), высокую стоимость визуализационных исследований и повышенный риск развития вторых злокачественных опухолей, индуцированных радиацией от проведенных исследований (рентгенография и томография), оптимизация протоколов динамического наблюдения за пациентами с гепатобластомой является актуальной проблемой [8].

Целый ряд проведенных исследований показал увеличение риска развития ЗНО, связанных с излучением, полученным при проведении рентгенографии и КТ.

M.S. Pearce et al. показали увеличение риска развития лейкоза и опухолей головного мозга у детей, которым проводилась КТ, при получении суммарных доз излучения более 50 мГр [13]. J.D. Voice et al. в своей работе доказали увеличение риска развития рака молочной железы у пациентов с туберкулезом. Риск развития рака находился в прямой взаимосвязи с дозой облучения, которую получили больные за все время проведенных исследований [14].

Кроме того, необходимо учитывать, что дети обладают большей радиочувствительностью, чем взрослое население, и, кроме того, они имеют большую продолжительность предстоящей жизни и, следовательно, более длительный период времени, за который возможно развитие радиационно-индуцированных ЗНО. Так, при проведении КТ органов брюшной полости с болюсным введением контрастного вещества дети могут получить лучевую нагрузку в дозе до 20 мГр, в то время как взрослые — только 10 мГр [15].

Таким образом, при составлении протоколов наблюдения (визуализации) необходимо учитывать все возможные риски, включающие как риск развития рецидива опухоли, так и риск развития тяжелых отдаленных последствий, в том числе обусловленных избыточными визуализационными исследованиями.

Учитывая низкую вероятность развития рецидивов гепатобластомы после 30 мес от момента окончания терапии, исследователи из Детской онкологической группы в США рекомендуют с целью уменьшения лучевой нагрузки на пациентов для контроля за рецидивом заболевания выполнять определение уровня АФП, ультразвуковое исследование (УЗИ) и рентгенографию грудной клетки, а не КТ и МРТ [12]. Тем не менее данный подход, по мнению ряда авторов, требует пересмотра в сторону уменьшения числа проводимых визуализационных методик, в первую очередь КТ [16].

Так Y. Rojas et al. [16] показали, что рецидивы инициально АФП-позитивных гепатобластом достаточно хорошо регистрируются путем оценки уровня АФП. Это, в свою очередь, позволяет избежать ненужной дополнительной лучевой нагрузки от проводимых визуализационных методик. В этом исследовании рецидивы развились у 5 из 26 пациентов. Все рецидивы заболевания сопровождались повышением уровня АФП. Было выявлено только 2 ложно-АФП-позитивных исследования, подозрительных на рецидив заболевания, против 15 ложнопозитивных визуализационных исследований [16].

Исследование группы SIOPEL показало, что рецидивы были выявлены у 59 из 695 пациентов с гепатобластомой. Рецидивы без повышения уровня АФП были диагностированы только в 9 (15 %) случаях. Тем не менее углубленный анализ этих случаев показал, что у 2 пациентов при последующих определениях было отмечено повышение уровня АФП, а у 2 других

больных уровень АФП был в пределах нормальных значений на момент постановки диагноза. Таким образом, частота развития рецидива без повышения АФП составила 8,4 % всех случаев рецидива заболевания. После проведения анализа всех пациентов, получавших терапию, достигших первой ремиссии и мониторировавшихся с целью выявления рецидива, АФП-негативный рецидив был диагностирован только в 0,9 % случаев [8]. Другими словами, необходимо проведение повторных визуализационных исследований 100 пациентам для того, чтобы выявить рецидив у 1 больного [16].

На основании этих работ авторы пришли к выводу, что определение уровня АФП в сыворотке крови больных, окончивших терапию по поводу гепатобластомы, может являться приоритетным методом наблюдения за данной группой пациентов и выявления рецидива заболевания. Исключение составляют дети, имеющие высокий риск развития рецидива заболевания, а именно дети старшего возраста, пациенты с низким уровнем АФП в дебюте заболевания, больные с мелкоклеточным недифференцированным вариантом гепатобластомы, а также пациенты, получающие деэскалационную терапию.

Рекомендации группы SIOPEL, которые мы используем для проведения мониторинга за пациентами, завершившими специальное лечение, основаны на вышеуказанной концепции. В качестве методов визуализации у пациентов с гепатобластомой рекомендации предполагают использование рентгенографии органов грудной клетки и УЗИ органов брюшной полости.

Следует подчеркнуть, что специалист ультразвуковой диагностики (УЗД), осуществляющий наблюдение за детьми со ЗНО печени в катмнезе, должен быть

знаком с данными предоперационного лучевого (КТ) обследования и протоколом оперативного вмешательства. Использование системы PRETEXT позволяет передавать информацию о пациенте при перемене лечебного учреждения на этапах лечения с максимальной полнотой и объективностью.

Доктор УЗД должен иметь опыт работы с пациентами с патологией органов гепатобилиарной зоны хирургического или онкологического профиля.

УЗИ необходимо проводить только на аппаратах экспертного класса и ориентироваться на массо-ростовые показатели пациента, с использованием линейных датчиков с частотой не менее 7 МГц для осмотра паренхимы печени, что значительно повышает разрешающую способность и чувствительность метода. Использование высокочастотных датчиков оправданно у большинства детей в возрасте до 12 лет.

Схема наблюдения за пациентами зависит от группы риска, в которую инициально стратифицирован пациент, и представлена в табл. 2 и 3.

МРТ является более чувствительным методом, при котором патологический участок, локализованный в печени, виден при нативном исследовании. Проведение МРТ с введением контрастного вещества позволяет, как правило, дать четкий ответ о характере патологического образования. Для выявления метастатического рецидива в легких следует отдавать предпочтение проведению КТ органов грудной клетки.

#### Мониторинг пациентов, перенесших трансплантацию печени

Отдельного внимания заслуживают пациенты, перенесшие трансплантацию печени (табл. 4). После вы-

**Таблица 2.** Комплексный клиничко-лабораторный и инструментальный мониторинг у пациентов с гепатобластомой группы стандартного риска, окончивших курс специфической терапии (модифицированная версия в рамках протокола SIOPEL-3)

Метод обследования	1-й год	2-й год	3-й год	4-й 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
Общий анализ крови, общий анализ мочи	1 раз в 2 мес	1 раз в 2 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год
Уровень АФП	1 раз в месяц в первые 6 мес, далее 1 раз в 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, Mg, Ca)	1 раз в 2 мес	1 раз 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 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/в 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 3.** Комплексный клинико-лабораторный и инструментальный мониторинг у пациентов с гепатобластомой группы высокого риска, окончивших курс специфической терапии (модифицированная версия в рамках протокола SIOPEL-4)

Метод обследования	1-й год	2-й год	3-й год	4-й 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
Общий анализ крови, общий анализ мочи	1 раз в 2 мес	1 раз в 2 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес	1 раз в год
Уровень 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, Mg, Ca)	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 м <sup>2</sup> 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/в 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
Эхокардиография (ЭхоКГ)	1 раз в 6 мес	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год	1 раз в год

поски пациента из трансплантационного центра основная ответственность за контроль над состоянием его здоровья ложится на специалистов медицинских учреждений по месту жительства. Для организации объективного и информативного мониторинга медицинским работникам следует понимать основные принципы ведения посттрансплантационного периода. В этой связи следует выделить 3 основные составляющие диспансерного наблюдения:

- 1) контроль функции печеночного трансплантата;
- 2) контроль «безрецидивного» статуса пациента;
- 3) контроль осложнений, связанных с проведенным химиотерапевтическим лечением и пожизненной иммуносупрессией.

Все 3 составляющие предполагают регулярное проведение комплексного обследования пациента.

Важно понимать и помнить, что иммуносупрессивная терапия является неотъемлемой составляющей трансплантации органов. Ее всегда следует рассматривать с двух позиций. Первая и основополагающая созидательная роль — защита трансплантата от иммунологического конфликта в системе трансплантат — реципиент. Обратная сторона медали — роль деструктивная, сопряженная с серьезными побочными эффектами длительного, фактически пожизненного приема иммунодепрессантов. Наиболее значимыми из числа побочных эффектов являются:

- повышенный риск развития инфекционных осложнений;
- артериальная гипертензия;
- нефротоксичность;
- нейротоксичность;

- атерогенность;
- диабетогенность;
- онкогенность.

В ходе наблюдения за пациентом всегда необходимо помнить о взаимодействии лекарственных средств и в строгом порядке учитывать потенциальные риски таких взаимодействий при изменении ранее прописанных лекарственных протоколов и назначении новых лекарственных средств.

С учетом мирового опыта и ретроспективного анализа результатов наблюдения за пациентами, которым были выполнены резекции и трансплантации печени в Российском научном центре хирургии им. акад. Б.В. Петровского (40 пациентов, включая 6 трансплантаций от живых родственных доноров), нам представляется важным определить следующие положения диспансерного наблюдения для пациентов после трансплантации.

1. На фоне проводимой иммуносупрессии, минимизация которой в большинстве наблюдений возможна лишь к 6–12 мес после трансплантации, все пациенты после трансплантации должны рассматриваться как группа высокого риска; необходимо включение рутинного использования КТ/МРТ даже при отсутствии повышения уровня АФП.

2. Режимы и протоколы проведения контрольных УЗИ и радиологических исследований координируются со специалистами онкологического и трансплантационного центров, где пациент проходил первичное лечение. Оптимальным является проведение квалификационных циклов в указанных центрах специалистами (педиатр, детский онколог, специалисты

**Таблица 4.** Комплексный клинико-лабораторный и инструментальный мониторинг у пациентов с гепатобластомой после трансплантации печени (при неосложненном течении), окончивших курс специфической терапии

Метод обследования	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	Более 5 лет
Клинический осмотр (педиатр, детский онколог)	1 раз в месяц	1 раз в 2 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в год
Мониторинг артериального давления	Ежедневно	Ежедневно	Ежедневно	Ежедневно	Ежедневно
Общий анализ крови, общий анализ мочи	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 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 (протромбиновый индекс, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, международное нормализованное отношение)	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
Уровень 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 ингибиторов кальциневрина (такролимус или циклоспорин А)	1 раз в месяц	1 раз в 3 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 3 мес	1 раз в 6 мес
Вирусологическое исследование крови: цитомегаловирус; вирус герпеса I, II, VI типов; вирус Эпштейна–Барр	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
Электрокардиография (ЭКГ), ЭхоКГ	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, цветное доплеровское картирование, 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
Электроэнцефалография, консультация 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	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)	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

**Примечание.** \* Необходимо проведение расширенного биохимического исследования крови: общий и прямой билирубин, общий белок, глюкоза, альбумин, мочевины, креатинин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза, амилаза, липидный профиль, мочевины, электролиты сыворотки крови (калий, натрий, кальций, магний), гликозилированный гемоглобин, сывороточное железо, насыщение трансферрина, общая железосвязывающая способность сыворотки.

\*\* Протокол УЗИ см. в Приложении.

УЗД и КТ/МРТ), осуществляющими диспансерное наблюдение по месту жительства.

Детальная схема динамического наблюдения за реципиентами трансплантации печени представлена в табл. 4.

#### Мониторинг органной токсичности

По мере увеличения популяции лиц, излеченных от ЗНО детского возраста, начали накапливаться данные об отдаленных эффектах проводимой терапии. Отдаленные последствия терапии напрямую связаны

с видом противоопухолевого лечения, которое получал пациент. В настоящее время убедительно показано, что, несмотря на излечение от опухолевого процесса, дети и подростки, перенесшие лечение по поводу злокачественной опухоли, могут иметь целый спектр медицинских и социальных проблем, включающих риск ранней смерти, возможность развития вторых злокачественных опухолей, дисфункцию внутренних органов, задержку роста и развития, нарушения интеллекта, проблемы социальной адаптации, снижение качества жизни [17].

Эти данные указывают на необходимость длительного, возможно пожизненного наблюдения за данной группой больных с целью раннего выявления отдаленных последствий терапии. При этом необходимо подчеркнуть важность взаимодействия детского онколога, педиатра и самого больного. Помимо информации, которую предоставляет детский онколог, касающейся аспектов противоопухолевой терапии (вид лечения, сроки проведения, дозы химиопрепаратов, лучевой терапии), важным является информирование пациента о риске развития отдаленных последствий лечения. Специальные опросы, проведенные среди лиц, излеченных от злокачественной опухоли в детском возрасте, показали, что даже в странах с хорошо налаженной системой мониторинга только 72 % опрошенных больных могли указать свой точный диагноз, 70 % помнили зоны, на которые проводилась лучевая терапия [18]. Помимо пациента важным представляется информирование врачей-педиатров и узких специалистов о возможности развития тех или иных отдаленных эффектов терапии. И тут важным связующим звеном между

врачами разных специальностей выступает детский онколог. Именно он, имеющий полное представление обо всех препаратах и дозах, которые больной получил за время специфического лечения, вовремя может назначить адекватное обследование и отправить к узким специалистам пациента, перенесшего ЗНО.

При проведении диспансерного наблюдения за здоровыми детьми и подростками, перенесшими ЗНО, важным является мониторинг и раннее выявление отдаленных эффектов лечения. Частота осмотров и число специалистов, которые должны проводить диспансеризацию детей, зависят от целого ряда факторов, включающих наличие или отсутствие у больного генетических синдромов и сопутствующих заболеваний, гистологический вариант опухоли, виды специального лечения, которые проводились по поводу ЗНО, наличие осложнений в ходе лечения.

Учитывая спектр химиопрепаратов, включенных в схемы лечения гепатобластомы в рамках протокола SIOPEL, важным является отслеживание таких побочных эффектов, как нефротоксичность, ототоксичность и кардиотоксичность, требующих длительного наблюдения (табл. 5). Информация по мониторингу органной токсичности адаптирована из рекомендаций Детской онкологической группы в США [19].

#### Кардиотоксичность

Важным является сбор анамнеза с целью выявления симптомов сердечной недостаточности, таких как повышенная утомляемость при физических нагрузках, одышка, сердцебиение, боли в груди. У детей могут превалировать не сердечные симптомы, а жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота).

Рекомендуется проведение ЭКГ перед началом диспансерного наблюдения с целью возможности сравнения результатов при возникновении патологии в дальнейшем. При наличии патологии на ЭКГ дальнейшую частоту проведения этого исследования определяет кардиолог.

Базисным методом скрининга является проведение ЭхоКГ, позволяющей выявить снижение фракции выброса. Частота проведения ЭхоКГ зависит от суммарных доз лучевой терапии и кумулятивной дозы антрациклинов.

Всем больным, которые получали потенциально кардиотоксичную терапию, показано соблюдение диетических рекомендаций, регулярные физические упражнения (не менее 30 мин каждый день), отказ от курения.

#### Ототоксичность

Основными факторами риска развития ототоксичности являются ранний возраст (< 4 лет) на момент проведения терапии, высокие кумулятивные и курсовые дозы цисплатина (кумулятивная доза > 360 мг/м<sup>2</sup>), сочетанное использование лучевой терапии и циспла-

Таблица 5. Отдаленные побочные эффекты химиотерапевтических препаратов, применяющихся при лечении гепатобластомы

Химиотерапевтический агент	Виды токсичности	Клинические проявления
Цисплатин Карбоплатин	Ототоксичность	Нейросенсорная тугоухость Тиннитус (шум в ушах) Головокружения
Цисплатин Карбоплатин	Нефротоксичность	Хроническая почечная недостаточность Гипертензия Гломерулярные нарушения Канальцевые повреждения
Доксорубин	Кардиотоксичность	Кардиомиопатия Аритмия Фиброз перикарда Инфаркт миокарда Патология клапанов сердца Атеросклероз коронарных артерий
Цисплатин Карбоплатин Доксорубин	Вторичные опухоли	



тина, особенно после курса лучевой терапии. Важную роль в формировании тугоухости играет одновременное применение цисплатина и других ототоксичных препаратов, таких как аминогликозиды и петлевые диуретики.

Диспансерное наблюдение пациентов из группы риска по развитию тугоухости включает ежегодный осмотр ЛОР-врача.

В процессе сбора анамнеза необходимо обращать внимание на жалобы на снижение слуха, шум в ушах, головокружения. Ежегодно проводится отоскопия, оценка слуха.

Перед началом диспансерного наблюдения всем больным из группы риска показано проведение тональной аудиограммы или акустических стволовых вызванных потенциалов (АСВП). В случае выявления изменений необходимо выполнение одной из данных методик ежегодно. Кроме того, проведение тональной аудиограммы или АСВП показано всем пациентам при выявлении тугоухости в процессе диспансеризации.

### Нефротоксичность

Нефротоксичность может манифестировать острой необратимой почечной недостаточностью, медленно прогрессирующей почечной недостаточностью или специфическими нарушениями тубулярного аппарата почек. Клиническими проявлениями повреждения почек служат гипертензия, протеинурия или различной степени выраженности почечная недостаточность.

Скрининг асимптоматических больных из группы риска по развитию нефротоксичности включает измерение артериального давления, общий анализ мочи и определение биохимических показателей крови (кальций, магний, фосфор, мочевины, креатинин). В дальнейшем при отсутствии изменений ежегодно измеряется артериальное давление, исследуется общий анализ мочи. Ранним симптомом повреждения почек является протеинурия. В случае выявления артериальной гипертензии, протеинурии, почечной недостаточности больной направляется к нефрологу.

### Диспансерное наблюдение

1. Врачебный контроль — педиатр, детский онколог, узкие специалисты (невролог, кардиолог, ЛОР, стоматолог и др.).

2. Объем и кратность обследования (см. табл. 2–4).

3. Вакцинация — разрешена в рамках национального календаря прививок после окончания специфического лечения через 6 мес — убитыми вакцинами, через 1 год — живыми (исключение составляют пациенты после трансплантации, у которых исключается вакцинация живыми вакцинами ввиду пожизненного приема иммуносупрессантов).

4. Группа здоровья — все больные со ЗНО распределяются по группам диспансерного учета в соответствии с «Инструкцией по ведению учета больных злокачественными новообразованиями» № 590 от 15.11.1986 г. Минздрава СССР.

5. Инвалидность — всем детям, страдающим ЗНО, показано оформление инвалидности с детства.

6. Отношение к организованным коллективам (детский сад, школа) — ребенок, перенесший лечение по поводу ЗНО, может посещать организованные детские коллективы после достижения стойкой ремиссии по основному заболеванию, после окончания терапии и при условии отсутствия тяжелой сопутствующей патологии. Школьникам предоставляется дополнительный выходной день. Для пациентов после трансплантации следует рассматривать возможность домашнего обучения в течение первого года после трансплантации.

7. Физические нагрузки, занятия спортом, лечебная физическая культура (ЛФК) — детям после достижения стойкой ремиссии по основному заболеванию, после окончания специфического лечения не противопоказаны занятия ЛФК с дозированными физическими нагрузками. Занятия в спортивных секциях разрешены не ранее чем через год после окончания специфического лечения при условии наличия стойкой ремиссии, отсутствия тяжелой сопутствующей патологии. Исключение составляют дети после тяжелых органоуносящих операций, которым показано ограничение физической нагрузки.

8. Санаторно-курортное лечение, физиотерапия — детям, перенесшим лечение по поводу ЗНО, показано проведение санаторно-курортного лечения в специализированных учреждениях по окончании специфической терапии при условии наличия стойкой ремиссии заболевания. Противопоказаны резкая смена климата и инсоляции в течение всей жизни, проведение любых физиотерапевтических методов лечения.

9. Выбор профессии — не рекомендован выбор профессий, связанных с тяжелым физическим трудом, работой с токсическими веществами, на предприятиях с возможной лучевой нагрузкой.

10. Отношение к рождению детей — необходимо медико-генетическое консультирование. Для пациентов после трансплантации — консультация специалистов трансплантационного центра.

11. Показания для снятия с диспансерного учета — все дети, перенесшие онкологическое заболевание, наблюдаются детским онкологом до перехода во взрослую сеть.

Общественная палата создала горячую линию по вопросам доступности препаратов больным после трансплантации внутренних органов — тел. 8-800-700-8-800. Горячая линия работает по графику: пн–чт с 9:00 до 18:00, пт — с 9:00 до 17:00 по московскому времени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bulterys M., Goodman M.T., Smith M.A. et al. Hepatic tumors. In: Ries L.A.G., Smith M.A., Gurney J.G. et al.(eds.). Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975–1995, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99–4649. Bethesda, MD, 1999.
2. Czauderna P. Hepatoblastoma throughout SIOPEL trials – clinical lessons learnt. Front Biosci(Elite Ed) 2012;4:470–9.
3. <http://www.siope.org/Access> 04.11.2014/.
4. Roebuck D.J., Aronson D., Clapuyt P. et al.; International Childhood Liver Tumor Strategy Group. 2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group. *Pediatr Radiol* 2007;37(2):123–32.
5. Perilongo G., Maibach R., Shafford E. et al. Cisplatin versus cisplatin plus doxorubicin for standard-risk hepatoblastoma. *N Engl J Med* 2009;361(17):1662–70.
6. Zsiros J., Maibach R., Shafford E. et al. Successful treatment of childhood high-risk hepatoblastoma with dose-intensive multiagent chemotherapy and surgery: final results of the SIOPEL-3HR study. *J Clin Oncol* 2010;28(15):2584–90.
7. Zsiros J., Brugieres L., Brock P. et al.; International Childhood Liver Tumours Strategy Group (SIOPEL). Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4): a prospective, single-arm, feasibility study. *Lancet Oncol* 2013;14(9):834–42.
8. Semeraro M., Branchereau S., Maibach R. et al. Relapses in hepatoblastoma patients: clinical characteristics and outcome – experience of the International Childhood Liver tumour Strategy Group(SIOPEL). *Eur J Cancer* 2013;49(9):915–22.
9. Meyers R.L. Tumors of the liver in children. *Surg Oncol* 2007;16(3):195–203.
10. Rathore N., Eissa H.M., Margolin J.F. et al. Pediatric Hodgkin lymphoma: are we over-scanning our patients? *Pediatr Hematol Oncol* 2012;29(5):415–23.
11. Dauer L.T., St Germain J., Meyers P.A. Let's image gently: reducing excessive reliance on CT scans. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(6):838; author reply 839–40.
12. McCarville M.B., Kao S.C. Imaging recommendations for malignant liver neoplasms in children. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46(1):2–7.
13. Pierce D.A., Preston D.L. Radiation-related cancer risks at low doses among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 2000;154(2):178–86.
14. Matanoski G.M., Boice JD. Jr., Brown S.L. et al. Radiation exposure and cancer: case study. *Am J Epidemiol* 2001;154(12 Suppl):S91–8.
15. Brenner D.J., Hall E.J. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357(22):2277–84.
16. Rojas Y., Guillerman R.P., Zhang W. et al. Relapse surveillance in AFP-positive hepatoblastoma: re-evaluating the role of imaging. *Pediatr Radiol* 2014;44(10):1275–80.
17. Kurt B.A., Armstrong G.T., Cash D.K. et al. Primary care management of the childhood cancer survivor. *J Pediatr* 2008;152(4):458–66.
18. Kadan-Lottick N.S., Robison L.L., Gurney J.G. et al. Childhood cancer survivors' knowledge about their past diagnosis and treatment: Childhood Cancer Survivor Study. *JAMA* 2002;287(14):1832–9.
19. Children's Oncology Group. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent and young adult cancers, Version 3.0. Arcadia, CA: Children's Oncology Group, 2008. Available on-line: [www.survivorshipguidelines.org](http://www.survivorshipguidelines.org).

**Приложение**

1. Протокол абдоминального УЗИ после резекции или трансплантации фрагмента печени по поводу опухолевого поражения.

**1.1. Трансплантат или культя печени:**

- расположение;
- контуры;
- размеры: латеро-латеральный размер, продольный размер (по линии, где печень имеет наибольшие продольные размеры), объем (по формуле:  $3,14/6 \times$  латеро-латеральный размер  $\times$  передне-задний размер  $\times$  верхне-нижний размер);
- экзогенность: однородность, интенсивность;
- наличие очаговых изменений (подробное описание, включая цветовое и спектральное доплеровское исследование).

1.2. Внутри- и внепеченочные желчные протоки (диаметр, локализация, толщина стенок, характеристика внутреннего содержимого).

**1.3. Поджелудочная железа:**

- контуры;
- размеры;
- экоструктура.

**1.4. Селезенка:**

- контуры;

– экоструктура;

– размеры (размеры при косом сканировании по межреберью слева, площадь косого сечения).

**1.5. Почки:**

- контуры;
- экоструктура;
- размеры.

1.6. Абдоминальные лимфатические узлы (в случае обнаружения – размеры, экоструктура, локализация).

1.7. Скопления жидкости в брюшной и плевральных полостях (локализация, однородность, количество и т. д.).

**1.8. Внутри- и внепеченочные портальные вены:**

- проходимость, диаметр, правильность хода;
- ствол портальной вены (или область порто-портального анастомоза): диаметр (см), средняя скорость кровотока (ССК) (см/с), объемная скорость кровотока (ОСК) (мл/мин)  $[3,14 \times (\text{диаметр}/2)^2 \times \text{ССК} \times 60]$ .

1.9. Собственная печеночная артерия (или область артерио-артериального анастомоза): диаметр (см), ССК (см/с), PI (Pulsatility Index, индекс пульсации), RI (Resistivity Index, индекс сосудистого сопротивления), ОСК (мл/мин)  $[3,14 \times (\text{диаметр}/2)^2 \times \text{ССК} \times 60]$ .

1.10. Печеночная (-ые) вена (-ы): диаметр (см), проходимость, направление кровотока, форма кровотока (HV0, HV1, HV2).

**1.11. Нижняя полая вена:** диаметр (за печенью) (см), проходимость, направление кровотока.

**1.12. Брюшная аорта:** диаметр (см), проходимость.

**1.13. Дополнение** (любая дополнительная информация, которая не отражена в пунктах, отмеченных выше).

**2. Заключение:** УЗИ-признаки.