

3. Хвастунова А.Н., Аль-Ради Л.С., Капранов Н.М., Федянина О.С., Горгидзе Л.А., Луговская С.А., Наумова Е.В., Джулакян У.Л., Филатов А.В., Атауллаханов Ф.И., Кузнецова С.А. Использование клеточного биочипа в диагностике волосатоклеточного лейкоза. Онкогематология. 2015; 1: 37–45.

4. Федянина О.С., Закирова А.О., Задорожная А.Е., Капранов Н.М., Хвастунова А.Н., Ядарова П.А., Филатов А.В., Бузова О.С., Атауллаханов Ф.И., Кузнецова С.А. Исследование морфологии и распределения α -нафтилбутиратэстеразы и нафтол-AS-D-хлор ацетат-эстеразы в нормальных предшественниках лейкоцитов миелоидного роста с помощью клеточного биочипа. Онкогематология. 2016; 11 (4): 74–79.

5. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению острого миелоидного лейкоза у детей. М., 2015.

6. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Румянцова Ю.В., Карачунский А.И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков. М., 2015.

7. Creutzig U, Van Den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, Dworzak MN, Adachi S, De Bont E, Harbott J, Hasle H, Johnston D, Kinoshita A, Lehrnbecher T, Leverger G, Mejstrikova E, Meshinchi S, Pession A, Raimondi SC, Sung L, Stary J, Zwaan CM, Kaspers GJL, Reinhardt D. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. Blood. 2012; 120 (16): 3187–3205.

8. Mason KD, Juneja SK, Szer J. The immunophenotype of

acute myeloid leukemia: is there a relationship with prognosis? Blood Reviews. 2006; 20: 71–82.

9. Ehninger A, Kramer M, Röllig C, Thiede C, Bornhäuser M, von Bonin M, Wermke M, Feldmann A, Bachmann M, Ehninger G, Oelschlägel U. Distribution and levels of cell surface expression of CD33 and CD123 in acute myeloid leukemia. Blood Cancer Journal. 2014; 4 (6): e218.

10. Munoz L, Nomdedéu JF, López O, Carnicer MJ, Bellido M, Aventin A, Brunet S, Sierra J. Interleukin-3 receptor alpha chain (CD123) is widely expressed in hematologic malignancies. Haematologica. 2001; 86 (12), 1261–1269.

11. Ortolani C. Flow cytometry of hematological malignancies. John Wiley & Sons, 2011.

12. Drexler HG, Thiel E, Ludwig WD. Review of the incidence and clinical relevance of myeloid antigen-positive acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 1991; 5(8): 637–645.

13. Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, Behm FG, Raimondi SG, Pei D, Cheng C, Su X, Rubnitz JE, Basso G, Biondi A, Pui C-H, Downing JR, Campana D. Early T-cell precursor leukemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukemia. The Lancet Oncology. 2009; 10 (2): 147–156.

14. Stemberger LA. The unlabeled antibody peroxidase antiperoxidase method. In: Immunocytochemistry. New York: Wiley, 1979: 104–169.

15. Mason DY, Farrell C, Taylo CR. The Detection of Intracellular Antigens in Human Leucocytes by Immunoperoxidase Staining. British Journal of Haematology. 1975; 31: 361–370.

© Коллектив авторов, 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-97-104
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-4-97-104>

Р.А. Моисеенко¹, Д.Ю. Качанов¹, А.С. Слинин¹, А.В. Филин², С.А. Плясунова¹,
Е.В. Феоктистова¹, Г.В. Терещенко¹, Э.Ф. Ким³, Т.В. Шаманская¹, С.Р. Варфоломеева¹

КИНЕТИКА АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИНА У ПАЦИЕНТОВ С ГЕПАТОБЛАСТОМОЙ ГРУППЫ СТАНДАРТНОГО РИСКА НА ФОНЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, ²ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», г. Москва; ³Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ, Московская область, г. Красногорск, РФ



Цель исследования: изучить кинетику уровня альфа-фетопротеина (АФП) в прогнозировании результатов лечения у пациентов с гепатобластомой (ГБ) группы стандартного риска на фоне комбинированной терапии по протоколу SIOPEL-3SR. **Материалы и методы исследования:** в исследование включены 30 пациентов с ГБ группы стандартного риска. Медиана возраста на момент постановки диагноза – 18,4 мес (0–36,8 мес). В исследуемой группе преобладали девочки (53,3%). У всех пациентов изначально был значительно повышен уровень АФП. **Результаты:** на фоне проводимой терапии отмечалось стабильное снижение уровня АФП у основной группы пациентов, один пациент – отсутствие ответа, один пациент – раннее прогрессирование. **Заключение:** оценка уровня АФП в процессе лечения показала свою диагностическую значимость, поскольку уровень АФП напрямую коррелировал с чувствительностью опухоли к проводимой терапии.

Контактная информация:

Моисеенко Роман Алексеевич – врач-детский онколог отделения клинической онкологии ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дм. Рогачева, МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1
Тел.: (495) 664-77-40,
E-mail: doktor-moiseenko@yandex.ru
Статья поступила 3.06.19,
принята к печати 20.07.19.

Contact Information:

Moiseyenko Roman Alekseyevich – pediatric oncologist, Clinical Oncology Department, National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev
Address: Russia, 117997, Moscow, SPS-7, Samory Mashela str., 1
Tel.: (495) 664-77-40,
E-mail: doktor-moiseenko@yandex.ru
Received on Jun. 3, 2019,
submitted for publication on Jul. 20, 2019.

Ключевые слова: дети, гепатобластома, стандартный риск, альфа-фетопротейн, злокачественные новообразования печени, PRETEXT.

Цит.: Р.А. Моисеенко, Д.Ю. Качанов, А.С. Слинин, А.В. Филин, С.А. Плясунова, Е.В. Феоктистова, Г.В. Терещенко, Э.Ф. Ким, Т.В. Шаманская, С.Р. Варфоломеева. Кинетика альфа-фетопротейна у пациентов с гепатобластомой группы стандартного риска на фоне комбинированной противоопухолевой терапии. *Педиатрия*. 2019; 98 (4): 97–104.

R.A. Moiseenko¹, D.Y. Kachanov¹, A.S. Slinin¹, A.V. Filin², S.A. Plyasunova¹, E.V. Feoktistova¹, G.V. Tereshchenko¹, E.F. Kim³, T.V. Shamanskaya¹, S.R. Varfolomeeva¹

ALPHA-FETOPROTEIN KINETICS IN PATIENTS WITH HEPATOBLASTOMA OF THE STANDARD RISK GROUP ON THE BACKGROUND OF COMBINED ANTITUMOR THERAPY

¹National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev; ²Russian Scientific Center of Surgery n.a. Acad. B.V. Petrovsky, Moscow; ³Moscow City Oncologic Hospital № 62, Moscow Region, Krasnogorsk, Russia

Objective: to study kinetics of alpha-fetoprotein (AFP) level in predicting the results of treatment in patients with hepatoblastoma (HB) of the standard risk group on the background of combined therapy using SIOPEL3SR protocol. **Materials and methods:** the study included 30 patients with HB of the standard risk group. The median age at the time of diagnosis was 18,4 months (0–36,8 months). In the study group, girls prevailed (53,3%). In all patients, the initial AFP level was significantly increased. **Results:** on the background of the therapy, there was a steady decline in AFP level in the main group of patients, one patient – no response, one patient – early progression. **Conclusion:** the assessment of AFP level in the course of treatment showed its diagnostic value, since AFP level directly correlated with the tumor sensitivity to the therapy.

Keywords: children, hepatoblastoma, standard risk, alpha-fetoprotein, hepatic malignant neoplasms, PRETEXT.

Quote: R.A. Moiseenko, D.Y. Kachanov, A.S. Slinin, A.V. Filin, S.A. Plyasunova, E.V. Feoktistova, G.V. Tereshchenko, E.F. Kim, T.V. Shamanskaya, S.R. Varfolomeeva. Alpha-fetoprotein kinetics in patients with hepatoblastoma of the standard risk group on the background of combined antitumor therapy. *Pediatrics*. 2019; 98 (4): 97–104.

Гепатобластома (ГБ) является редкой опухолью в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) детского возраста, но при этом самой частой первичной злокачественной опухолью печени у детей [1]. Показатель заболеваемости ГБ детей 0–14 лет равен 0,1–0,2 случая на 100 тыс детского населения. ГБ составляет 72% от всех ЗНО печени у детей в возрасте 0–14 лет и 85,5% от всех ЗНО печени у детей в возрасте 0–4 лет [2]. Повышенный риск развития отдельных видов ЗНО у детей с врожденными пороками развития, в частности, связь ГБ с синдромом Беквита–Видемана, является хорошо описанным феноменом [3].

Особенностью ГБ является секреция опухолевыми клетками альфа-фетопротейна (АФП), при этом повышенные значения данного онкомаркера определяются у большинства пациентов (>90%) [4, 5]. АФП рассматривается как точный индикатор массы опухоли, при этом его снижение четко коррелирует с ответом опухоли на проводимую терапию, тогда как повышение, напротив, может быть первым индикатором прогрессирования опухолевого процесса [6].

За последние десятилетия результаты лечения ГБ значительно улучшились благодаря появлению эффективных режимов химиотерапии (ХТ) и инновации хирургических мето-

дов лечения [7]. Внедрение Международной группой по оптимизации терапии опухолей печени (Childhood liver tumors strategy group – SIOPEL) системы предоперационной оценки распространенности процесса при ГБ PRETEXT (PRE-Treatment EXtent of the Disease) [8] и последующая разработка протоколов риска-адаптированной терапии ГБ позволили, с одной стороны, значительно деэскалировать терапию у пациентов группы стандартного риска (50–60% пациентов), с другой, напротив, выделить подгруппы больных, требующих проведения дозо-интенсивных режимов полихимиотерапии (ПХТ) [9].

Значительное снижение дозовой нагрузки у пациентов, стратифицированных в группу стандартного риска в рамках протокола SIOPEL-3 SR, за счет отказа от использования доксорубицина и применения монотерапии цисплатином позволило уменьшить риск развития отсроченной кардиотоксичности при сохранении высоких показателей бессобытийной (BCV) и общей выживаемости (ОВ) [9].

В рамках программы межинститутского сотрудничества ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ и ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петров-

ского» с 2012 г. была внедрена программа риска-адаптированной терапии ГБ, основанная на рекомендациях экспертов группы SIOPEL [10].

Следует отметить, что внедрение дескалационной модели лечения пациентов с ГБ группы стандартного риска требует четкой оценки ответа опухоли на проводимое лечение с целью раннего выявления пациентов, требующих перевода на более интенсивные программы лечения. При этом кинетика АФП у пациентов с ГБ на фоне монотерапии цисплатином в Российской Федерации ранее не исследовалась.

Целью настоящего исследования явилось изучение кинетики уровня сывороточного АФП в прогнозировании результатов лечения у пациентов с ГБ группы стандартного риска на фоне комбинированной противоопухолевой терапии.

Материалы и методы исследования

В период 2.2012–3.2017 гг. (61 мес) на базе отделения клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ проходили обследование и лечение 52 пациента с ГБ в возрасте от 0 до 8 лет.

Родителями всех пациентов было подписано информированное согласие на проведение терапии по протоколам, разработанным группой SIOPEL.

Протоколы терапии группы SIOPEL были одобрены независимым этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева».

Для диагностики использовали следующие методы исследования: оценка уровня онкомаркеров (АФП, бета-хорионический гонадотропин человека), УЗИ органов брюшной полости с доплеровским исследованием кровотока в кровеносных сосудах печени и магистральных сосудах брюшной полости, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием, магнитно-резонансная томография (МРТ) с использованием внутривенного контрастирования (в т.ч. гепатотропных контрастных препаратов при наличии информированного согласия), гистологическое и иммуногистохимическое исследование материала, полученного при проведении биопсии объемного образования печени.

Окончательную верификацию диагноза основывали на результатах гистологического исследования. У пациентов в возрасте 6 мес–3 лет допустимым являлся отказ от биопсии опухоли из-за тяжести состояния пациента, не позволяющего провести хирургическое вмешательство, при условии ясной клинической картины, включающей солидную опухоль печени, подтвержденную данными анатомической визуализации и повышением уровня АФП в сыворотке крови (в 3 раза выше верхнего порогового значения для данной возрастной группы).

Стадию заболевания определяли на основании использования критериев системы стадирования PRETEXT, внедренной в мировую практику экспертами группы SIOPEL и основанной на знаниях топографи-

ческой анатомии печени [8]. Стратификацию пациентов на группы риска осуществляли также по критериям исследовательского протокола по лечению ЗНО печени у детей, разработанного группой SIOPEL [8].

К группе стандартного риска относили пациентов с локализованной опухолью (PRETEXT I, II и III) без дополнительных неблагоприятных критериев, таких как низкий уровень АФП, вовлечение магистральных сосудов, соответствующее критериям V3 (вовлечение трех печеночных вен) или P2 (вовлечение двух ветвей воротной вены и/или ствола воротной вены), распространение за пределы капсулы печени, разрыв опухоли и отдаленные метастазы [8, 9].

Распределение по группам риска 52 пациентов выглядело следующим образом: группа стандартного риска – 35 (67,3%) пациентов, группа высокого риска – 17 (32,7%).

В рамках рекомендаций группы SIOPEL пациенты группы стандартного риска получали лечение по протоколу SIOPEL-3 SR [9]. Схема лечения включала проведение 4 курсов неoadъювантной монотерапии препаратом цисплатин в дозе 80 мг/м² внутривенно 24-часовой инфузией с интервалом в 14 дней, отсроченную операцию и 2 курса адъювантной монотерапии цисплатином по аналогичной схеме. Кумулятивная доза цисплатина составляла 480 мг/м². В случае массы тела пациента менее 10 кг и возраста менее 1 года расчет дозы химиопрепарата производили на 1 кг массы тела.

Хирургический этап лечения был направлен на радикальное удаление опухоли и осуществлялся на базе ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского». Предпочтение отдавали выполнению анатомических резекций печени. Радикальность хирургического вмешательства оценивалась патологом при оценке краев резекции. Отсутствие опухолевых клеток по линии резекции рассматривали как R0 резекция.

Оценку уровня АФП в сыворотке крови у пациентов проводили инициально перед началом терапии и далее каждые 7 дней, начиная от момента терапии, непосредственно перед проведением хирургического этапа лечения, а также после операции, перед началом 6-го курса ХТ и после окончания терапии по протоколу SIOPEL-3 SR. Оценку размеров опухоли проводили инициально перед началом лечения (УЗИ органов брюшной полости, КТ и МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием) и после 4 курсов неoadъювантной ХТ, непосредственно перед операцией.

Из 35 пациентов с ГБ группы стандартного риска описанным выше критериям соответствовали 30 (85,7%) больных. 5 пациентов исключены из анализа ввиду несоответствия вышеуказанным критериям.

Сбор информации проводили с использованием первичной медицинской документации (истории болезни) и электронной базы данных ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ. Информация об этапах лечения, которые проводились за пределами учреждения, были получены из сопроводительной медицинской документации. Полученные данные проспективно регистрировали в специально разработанной исследовательской базе данных в программе

Microsoft Excel 2011, содержащей 109 регистрационных полей. Анализ данных проводили в специализированном статистическом пакете SPSS с применением методов описательной статистики (средние значения, медианы, межквартильные диапазоны), непараметрических критериев (критерий Фридмана, корреляционный анализ по Спирмену).

Результаты

В исследование кинетики АФП на фоне комбинированной терапии по протоколу SIOPEL-3 SR были включены 30 (85,7%) пациентов с ГБ, стратифицированных в группу стандартного риска. Медиана возраста на момент постановки диагноза была равна 9,6 мес (разброс 0–36,8 мес). Распределение по возрасту среди пациентов исследуемой группы выглядело следующим образом: дети первого года жизни – 18 (60%) пациентов, от 1 года до 4 лет – 12 (40%). Мальчики – 14 (46,7%), девочки – 16 (53,3%). Соотношение мальчики : девочки оценивается как 0,87 : 1.

Распределение по стадиям системы PRETEXT в данной группе выглядело следующим образом: стадия PRETEXT I – 7 (23,3%) пациентов, стадия PRETEXT II – 19 (63,4%), стадия PRETEXT III – 4 (13,3%) (табл. 1).

Оценка кинетики снижения АФП

В настоящем исследовании производили оценку динамики снижения уровня АФП в крови на разных этапах лечения, включая курсы неoadъювантной ХТ, послеоперационный период (оценка АФП перед началом 1-го курса адъювантной ХТ), а также после окончания терапии у всех пациентов исследуемой группы. В качестве основных значений для проведения расчета были взяты инициальные значения уровня АФП до начала терапии и его значения перед каждым циклом неoadъювантной ХТ, после операции, а также после окончания терапии. При интерпретации полученных результатов учитывали период полуэлиминации онкомаркера, составляющий 7 суток. На рис. 1 продемонстрированы различия инициального уровня АФП у пациентов с различными стадиями заболевания по системе PRETEXT и динамика снижения уровня онкомаркера в крови в фиксированные моменты терапии по протоколу SIOPEL-3 SR для пациентов группы стандартного риска.

В табл. 2 отражена динамика изменения медианы уровня АФП в крови на фоне проведения комбинированной противоопухолевой терапии по протоколу SIOPEL-3 SR у пациентов исследуемой группы с учетом градаций по стадиям системы PRETEXT и оценкой уровней онкомаркера перед каждым курсом ХТ, а также после отсроченной операции и окончания терапии.

На рис. 1 видно значимое снижение уровня АФП, отраженное в десятичных логарифмах, на фоне проведения неoadъювантной ХТ, после операции, а также после окончания терапии по протоколу SIOPEL-3 SR для пациентов группы стандартного риска, измерение которого проводилось в фиксированные моменты лечения,

что более наглядно отображает положительную динамику на фоне проводимой терапии.

При сравнительном анализе данных уровней АФП в сыворотке крови между каждым измерением выявляется статистически значимое различие ($p < 0,05$; критерий Фридмана). Однако наименьшее изменение уровня АФП отмечено между 4-м и 5-м измерениями (до и после 4-го курса неoadъювантной ХТ), что говорит о замедлении динамики снижения АФП (рис. 1). Таким образом, замедление кинетики снижения уровня АФП перед операцией не является основанием для увеличения количества курсов неoadъювантной ХТ, так как данный подход к лечению может способствовать развитию химиорезистентности опухоли и ухудшению прогноза.

В процессе проведения исследования после курсов неoadъювантной ХТ в отдельную группу выделены 6 пациентов из 30 (рис. 2).

У одного пациента данной группы (радикальная операция выполнена после 2 курсов неoadъювантной ХТ по протоколу SIOPEL-3SR) было отмечено транзиторное повышение уровня АФП в крови после проведения операции с последующим его снижением в процессе адъювантной ХТ,

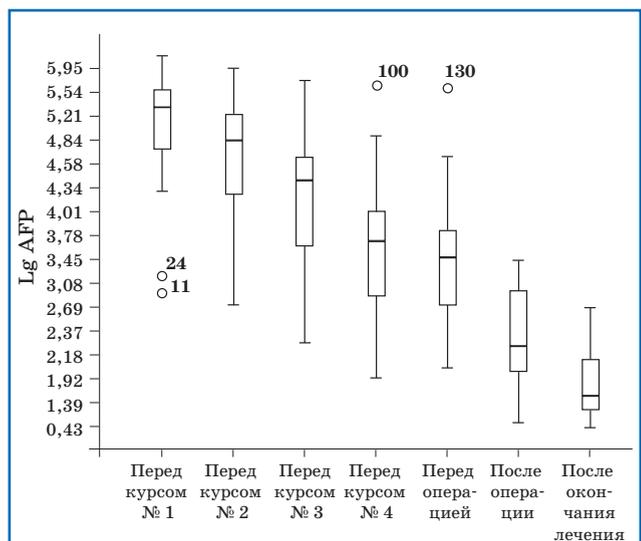


Рис. 1. График логарифмических уровней АФП в сыворотке крови в различные моменты времени на фоне неoadъювантной ХТ, после операции и по окончании терапии с медианой, межквартильными диапазонами, а также минимальными и максимальными значениями онкомаркера без распределения по стадиям системы PRETEXT.



Рис. 2. Пациенты, включенные в исследование (блок-схема).

Общая характеристика пациентов исследуемой группы

Характеристики пациентов	Количество пациентов	
	абсолютное число	%
Общее количество пациентов	30	
Возраст, мес: медиана разброс	9,6 0–36,8	100
Возрастные диапазоны, годы: <1 1–4 5–9	18 12 0	60 40 0
Пол: мужской женский	14 16	46,7 53,3
Морфологический вариант ГБ: фетальный эпителиальный вариант эпителиальный вариант смешанный вариант фетальный вариант фетально-эмбриональный вариант эпителиально-мезенхимальный вариант плеоморфный эпителиальный вариант вариант не установлен гистологическая верификация не проводилась	18 3 1 1 1 1 1 1 2 2	60 10 3,3 3,3 3,3 3,3 3,3 3,3 6,7 6,7
Стадия по системе PRETEXT: PRETEXT I PRETEXT II PRETEXT III	7 19 4	23,3 63,4 13,3
Количество пациентов и значения АФП на момент постановки диагноза (n=30): пациенты с нормальными значениями АФП пациенты с повышенными значениями АФП	0 30	0 100
Уровень АФП до начала терапии, нг/мл: медиана разброс	202 868,6 714,21–1 971 991	

Таблица 2

Динамика изменения медианы уровня АФП (нг/мл) на фоне проведения неoadъювантной терапии цисплатином в монорежиме для групп пациентов с различными стадиями заболевания по системе PRETEXT

Стадия по системе PRETEXT	Измерение АФП перед курсом № 1 (медиана)	Измерение АФП перед курсом № 2 (медиана)	Измерение АФП перед курсом № 3 (медиана)	Измерение АФП перед курсом № 4 (медиана)	Измерение АФП перед операцией (медиана)	Измерение АФП после операции (медиана)	Измерение АФП после окончания лечения
PRETEXT I	60 466,03	15 089	25 575*	4161	3297,43	391	82,5
PRETEXT II	266 343	77 966,7	34 531,8	6611,7	3935,9	170,1	29,3
PRETEXT III	349 650	39 402	4697	1882	678,5	83,9	56,5

*При анализе значений АФП в каждом измерении у пациентов в данной группе сохранялась тенденция к снижению показателей онкомаркера в процессе лечения, однако значительное уменьшение числа пациентов после 2-го курса неoadъювантной ХТ привело к смещению значения медианы уровня АФП в измерении № 3 группы пациентов со стадией PRETEXT I.

что вероятнее всего обусловлено течением репаративных процессов в печени после операции.

После 4 курсов ХТ для пациентов группы стандартного риска из 24 пациентов выделены отдельно еще 2 пациента (рис. 2). Таким образом, при проведении данного исследования в отдельную группу выделено суммарно 8 пациентов, которые в настоящий момент живы. У одного пациента данной группы отмечен рецидив ГБ с отсутствием повышения уровня АФП в крови.

Статистически значимых различий в уровнях АФП между пациентами с различными стадиями заболевания по системе PRETEXT в рам-

ках каждого измерения (курсы неoadъювантной ХТ, а также после операции и после окончания терапии) выявлено не было (рис. 3).

При анализе динамики уровня АФП перед началом и после 4-го курса неoadъювантной ХТ, перед радикальной операцией у 24 пациентов изменение уровня АФП в сыворотке крови составило более 1 lg (десятичного логарифма), что является показателем эффективности проводимой ХТ согласно данным протокола SIOPEL-3 SR, из них у 12 (50%) пациентов изменение уровня АФП в крови превысило 2 lg, что свидетельствовало о высокой чувствительности

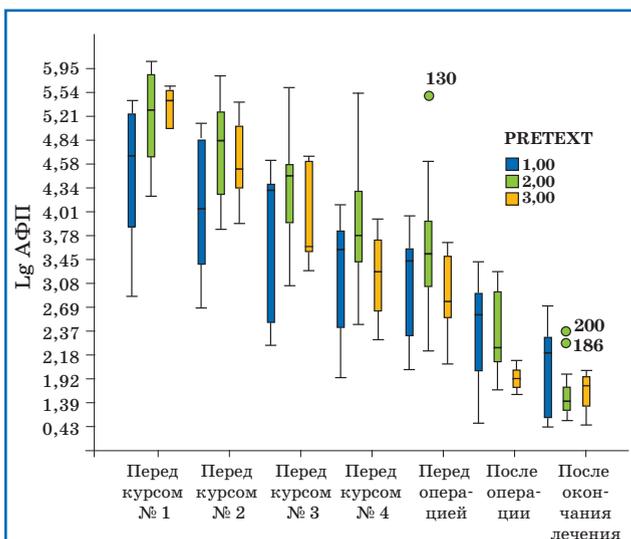


Рис. 3. Результаты измерений уровней АФП в сыворотке крови в различные моменты времени на фоне неoadъювантной ХТ, после операции и по окончании терапии с распределением по стадиям в соответствии с системой стадирования PRETEXT.

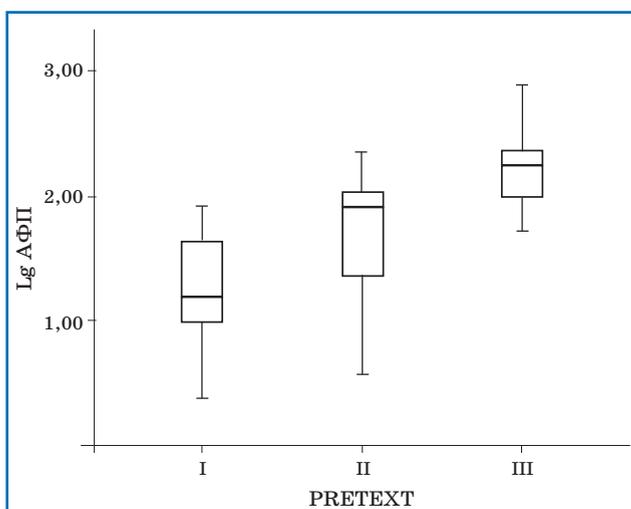


Рис. 4. Степень снижения уровня АФП в сыворотке крови в зависимости от стадии PRETEXT.

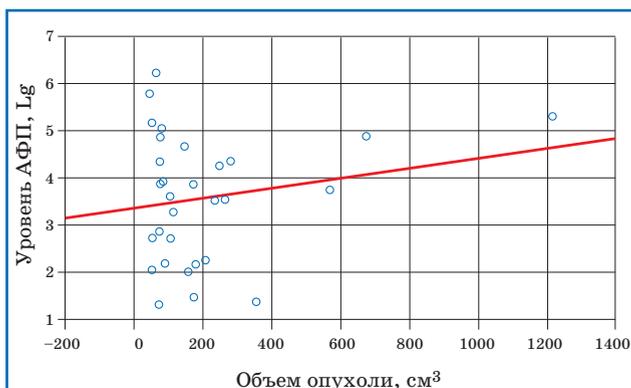


Рис. 5. Корреляция объема опухоли и уровня АФП в крови после 4 курсов неoadъювантной ХТ. Коэффициент корреляции Спирмена равен 0,41 ($p=0,02$).

опухолевых клеток к проводимой монотерапии цисплатином. Однако нами не выявлено влияния различия степени изменения уровня АФП (1 или 2 lg) на выживаемость пациентов группы стандартного риска.

При анализе выявлено статистически значимое различие динамики уровней АФП между пациентами с различными стадиями по системе PRETEXT ($p=0,029$), т.е. у пациентов с ГБ PRETEXT III динамика изменения уровня АФП выше, чем у пациентов со стадией PRETEXT I и II, что указывает на значительно большую массу опухоли у пациентов со стадией PRETEXT III (рис. 4).

При проведении данного исследования выявлено отсутствие снижения уровня сывороточного АФП до нормы перед радикальной операцией у всех пациентов исследуемой группы, что не являлось показанием для эскалации ХТ и противопоказанием для проведения хирургического этапа лечения с учетом сохраняющейся тенденции к его дальнейшему снижению.

Из 22 пациентов, прошедших терапию с проведением 6 курсов ХТ и отсроченной операции после 4 курсов ХТ, нормализация уровня сывороточного АФП отмечена у 9 (40,9%) из 22 пациентов, у остальных 13 (59,1%) уровень АФП оставался выше нормы, но также сохранялась тенденция к его дальнейшему снижению, что не оказало никакого влияния на стратегию терапии.

На рис. 1, 3 и 4 наглядно показана динамика снижения уровня АФП в сыворотке крови на различных этапах лечения по протоколу SIOPEL-3 для пациентов с ГБ группы стандартного риска, что является индикатором эффективности проводимой терапии, с учетом прямой зависимости уровня АФП в крови от биологической активности опухоли, позволяя прогнозировать результаты лечения у пациентов с ГБ и определять тактику терапии в зависимости от направленности кинетики АФП в сторону увеличения или снижения значений на фоне терапии у отдельных пациентов.

На рис. 5 отображена корреляция объема опухоли и уровня АФП в крови на фоне неoadъювантной терапии, также указывая на прямую зависимость уровня сывороточного АФП от степени сокращения опухоли в процессе лечения.

Исход терапии в исследуемой группе

Из числа пациентов, включенных в исследование, живы все 30 детей. Полный ответ достигнут у 28 детей, у одного пациента отмечен рецидив основного заболевания после достижения ремиссии на фоне проводимой терапии (пациент со стадией PRETEXT III), один пациент – прогрессия на фоне проводимой терапии. Следует отметить, что один из 28 пациентов, достигших полного ответа, потребовал интенсификации терапии, учитывая отсутствие динамики со стороны АФП после двух введений цисплатина. Средний срок наблюдения за пациентами составил 41,4 мес, медиана наблюдения – 42 мес, разброс 22–77 мес.

Обсуждение

Секреция АФП опухолевыми клетками ГБ является важнейшей характеристикой опухоли и имеет важное клиническое значение. АФП представляет собой гликопротеин массой 70 кДа, синтезируемый в желточном мешке плода, пече-

ни и желудочно-кишечном тракте с периодом полувыведения 5–7 дней и является фетальным аналогом альбумина. АФП, как и другие известные онкомаркеры, используются клетками злокачественной опухоли для организации опухолевого гомеостаза путем улучшения питания и регуляции прогрессивного роста. АФП, являясь белком, осуществляющим транспорт жизненно важных молекул, например, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, захватывает данные молекулы и целенаправленно переносит их внутрь клетки [11].

АФП сыворотки крови рассматривается как биомаркер активности и жизнеспособности клеток ГБ. В процессе диагностики и лечения АФП в качестве опухолевого маркера оценивается как прогностический индикатор у детей с ГБ [6, 12]. Во-первых, оценка уровня АФП в сыворотке крови на этапе постановки диагноза позволяет подтвердить диагноз ГБ и выявить прогностически неблагоприятные подгруппы пациентов [4, 13]. Во-вторых, оценка уровня АФП на определенных этапах во время лечения необходима для прогнозирования результатов терапии, поскольку уровень АФП напрямую зависит от биологической активности опухоли и свидетельствует об ответе опухоли на проводимую ХТ [6, 12, 14, 15].

Следует отметить, что при оценке и интерпретации уровней АФП в сыворотке крови существуют определенные особенности, которые обязательно должны учитываться в клинической практике. Во-первых, у детей первого года жизни имеет место физиологически повышенный уровень АФП, который снижается до уровня взрослого человека приблизительно к 12 месяцам (норма 0–15 нг/мл) [11]. Во-вторых, несмотря на то, что у подавляющего большинства пациентов с ГБ значительно повышен уровень АФП в крови в дебюте заболевания, очень низкие и даже нормальные значения АФП регистрируются примерно в 2,7–10% случаев, что расценивается как неблагоприятный прогностический признак [4, 5]. В-третьих, повышение уровня АФП в сыворотке крови может встречаться после резекции печени за счет процессов ускоренной клеточной пролиферации и регенерации.

При оценке уровня АФП в сыворотке крови необходимо также учитывать возможность существования так называемого «hook effect» – ошибочно определяемые лабораторными методами низкие или даже нормальные значения АФП у пациентов с чрезвычайно высокими показателями онкомаркера в сыворотке крови [16].

Поскольку значения АФП в крови коррелируют с опухолевой нагрузкой, то последовательное измерение уровней АФП в фиксированные сроки лечения позволяет получить информацию о химиочувствительности опухоли и выделить подгруппы больных, требующих модификации терапии [15]. В международной литературе представлены единичные публикации, оценивающие кинетику АФП в сыворотке крови у

пациентов с нерезектабельными и метастатическими формами ГБ, которые демонстрируют возможность выделения больных с «плохим ответом» на предоперационную ПХТ [6, 12, 14, 15]. В качестве порогового значения предложено снижение АФП на один десятичный логарифм (1 log) от исходного значения, полученного до начала лечения [12].

В результате проведения данного исследования впервые в Российской Федерации на большой группе больных изучена роль кинетики уровня сывороточного АФП в прогнозировании результатов лечения пациентов с ГБ группы стандартного риска на фоне комбинированной противоопухолевой терапии по протоколу SIOPEL-3 SR. Особенностью настоящего исследования явилось изучение кинетики АФП у пациентов, получающих монотерапию цисплатином, что представляется значительной деэскалацией терапии по сравнению с целым рядом других программ лечения [9].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у всех пациентов, получивших 4 введения цисплатина в рамках неoadъювантной терапии, отмечено снижение уровня АФП по сравнению с инициальным на 1 log и более, что рассматривается как адекватный ответ на проводимую терапию и согласуется с данными других авторов, указывающих на 1 log как критерий химиочувствительности при ГБ [12]. Следует отметить, что различий в результатах лечения между группами пациентов со снижением уровня АФП на 1 log и 2 log отмечено не было, что, по-видимому, может объясняться наличием во всех случаях резектабельной опухоли. Отсутствие снижения уровня АФП и его повышение были отмечены только у 2 (6,6%) пациентов, что потребовало интенсификации терапии. Интересным наблюдением явилось отсутствие значимого снижения уровня АФП в интервале от 4-го введения цисплатина до момента хирургического лечения, что, на наш взгляд, позволяет рассматривать сроки после 4-го цикла ХТ как оптимальные для выполнения хирургического вмешательства с целью исключения приобретения опухолевыми клетками вторичной резистентности. Необходимо подчеркнуть, что отсутствие нормализации уровня АФП в сыворотке крови перед операцией в случае его стабильного понижения не является противопоказанием для проведения хирургического этапа лечения. Транзиторное повышение уровня АФП в крови после операции, отмеченное у одного пациента в нашей группе, не должно рассматриваться как показатель прогрессии или рецидива, учитывая то, что незначительное повышение значений АФП может быть обусловлено течением репаративных процессов в печени после операции. В случае повышения уровня АФП в послеоперационном периоде необходимо проводить повторные еженедельные изменения уровня онкомаркера и только четкая тенденция к повышению

АФП (как правило, в течение 3 последовательных недель) должна трактоваться как прогрессирование заболевания. Важным выводом настоящей работы явилось то, что завершение терапии по протоколу SIOPEL-3 SR возможно без нормализации показателей уровня АФП в сыворотке крови с учетом сохраняющейся тенденции к его дальнейшему снижению.

Кроме этого, следует отметить, что отсутствие повышения уровня АФП в сыворотке крови не является критерием отсутствия заболевания, учитывая тот факт, что при проведении исследования у одного пациента выявлен рецидив ГБ без повышения уровня АФП в крови, хотя в дебюте заболевания у данного пациента отмечалось значительное повышение уровня онкомаркера. Возможно, данная ситуация обусловлена возникновением клональных перестроек в клетках опухоли, что приводит к утрате экспрессии АФП.

В дальнейшем в рамках продолжения исследования планируется проведение сравнительной оценки роли кинетики АФП в сыворотке крови как прогностического фактора при проведении терапии у пациентов с ГБ группы стандартного, высокого и очень высокого риска.

Заключение

Настоящее исследование продемонстрировало важность динамической оценки уровня

сывороточного АФП у пациентов с ГБ группы стандартного риска, получающих терапию по протоколу SIOPEL-3 SR. Полученные данные свидетельствуют о необходимости определения точных значений АФП на этапах как неoadъювантной, так и адъювантной терапии, при этом стабильное снижение данного онкомаркера рассматривается как критерий эффективности противоопухолевой терапии. Полученные результаты продемонстрировали высокую эффективность монотерапии цисплатином у пациентов группы стандартного риска, что позволяет рекомендовать использование протокола SIOPEL-3 SR в клиниках РФ.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Moiseenko R.A.  0000-0002-9654-084X

Kachanov D.Y.  0000-0002-3704-8783

A.S. Slinin  0000-0002-9300-5198

Filin A.V.  0000-0003-4205-5627

Plyasunova S.A.  0000-0002-4503-0735

Feoktistova E.V.  0000-0003-2348-221X

Tereshchenko G.V.  0000-0001-7317-7104

Kim E.F.  0000-0003-1806-9180

Shamanskaya T.V.  0000-0002-3767-4477

Varfolomeeva S.R.  0000-0001-6131-178

Литература

1. Shaikh F. A common global risk stratification system for hepatoblastoma. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (1): 13–15.
2. Birch L.J. Epidemiology of pediatric liver tumors. In book *Pediatric liver tumors*. A. Zimmermann, G. Perilongo, eds. Springer-Verlag, Berlin, 2011: 15–26.
3. Качанов Д.Ю., Тамазян Г.В., Крючко Н.В., Добрынина Ю.В. Злокачественные новообразования у детей первого года жизни (обзор литературы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2010; 9 (1): 14–21.
4. De Ioris M, Brugieres L, Zimmermann A, Keeling J, Brock P, Maibach R, Pritchard J, Shafford L, Zsiros J, Czuderna P, Perilongo G. Hepatoblastoma with a low serum alpha-fetoprotein level at diagnosis: the SIOPEL group experience. *Eur. J. Cancer.* 2008; 44 (4): 545–550.
5. Fuchs J, Rydzynski J, Von Schweinitz D, Bode U, Hecker H, Weinel P, Bürger D, Harms D, Erttmann R, Oldhafer K, Mildenerberger H; Study Committee of the Cooperative Pediatric Liver Tumor Study Hb 94 for the German Society for Pediatric Oncology and Hematology. Pretreatment prognostic factors and treatment results in children with hepatoblastoma: a report from the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB 94. *Cancer.* 2002; 95 (1): 172–182.
6. Lovvorn HN 3rd, Ayers D, Zhao Z, Hilmes M, Prasad P, Shinall MC Jr, Berch B, Neblett WW 3rd, O'Neill JA Jr. Defining hepatoblastoma responsiveness to induction therapy as measured by tumor volume and serum alpha-fetoprotein kinetics. *J. Pediatr. Surg.* 2010; 45 (1): 121–129.
7. Hiyama E. Pediatric hepatoblastoma: diagnosis and treatment. *Transl. Pediatr.* 2014; 3 (4): 293–299.
8. Roebuck DJ, Aronson D, Clapuyt P, Czuderna P, de Ville de Goyet J, Gauthier F, Mackinlay G, Maibach R, McHugh K, Olsen OE, Otte JB, Pariente D, Plaschkes J, Childs M, Perilongo G; International Childhood Liver Tumor Strategy Group. 2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group. *Pediatr. Radiol.* 2007; 37 (2): 123–132.
9. Perilongo G, Maibach R, Shafford E, Brugieres L, Brock P, Morland B, de Camargo B, Zsiros J, Roebuck D, Zimmermann A, Aronson D, Childs M, Widing E, Laithier V, Plaschkes J, Pritchard J, Scopinaro M, MacKinlay G, Czuderna P. Cisplatin versus cisplatin plus doxorubicin for standard-risk hepatoblastoma. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (17): 1662–1670. doi: 10.1056/NEJMoa0810613.
10. Качанов Д.Ю., Филлин А.В., Моисеенко Р.А., Бурмистров Д.С., Тальцов С.Р., Роцин В.Ю., Терещенко Г.В., Феоктистова Е.В., Шаманская Т.В., Новичкова Г.А., Варфоломеева С.Р. Монотерапия цисплатином у пациентов с гепатобластомой группы стандартного риска: первые результаты использования протокола SIOPEL-3 SR в Российской Федерации. *Материалы VI съезда детских онкологов России.* 1–3 октября 2015 г. *Онкопедиатрия.* 2015; 2 (3): 277.
11. Schneider DT, Calaminus G, Göbel U. Diagnostic value of alpha 1-fetoprotein and betahuman chorionic gonadotropin in infancy and childhood. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2001; 18: 11–26.
12. Van Tornout JM, Buckley JD, Quinn JJ, Feusner JH, Krailo MD, King DR, Hammond GD, Ortega JA. Timing and magnitude of decline in alpha-fetoprotein levels in treated children with unresectable or metastatic hepatoblastoma are predictors of outcome: a report from the Children's Cancer Group. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15 (3): 1190–1197.
13. Maibach R, Roebuck D, Brugieres L, Capra M, Brock P, Dall'Igna P, Otte JB, De Camargo B, Zsiros J, Zimmermann A, Aronson D, Childs M, Scopinaro M, Morland B, Plaschkes J, Czuderna P, Perilongo G. Prognostic stratification for children with hepatoblastoma: the SIOPEL experience. *Eur. J. Cancer.* 2012; 48 (10): 1543–1549.
14. Koh KN, Park M, Kim BE, Bae KW, Kim KM, Im HJ, Seo JJ. Prognostic implications of serum alpha-fetoprotein response during treatment of hepatoblastoma. *Pediatr. Blood Cancer.* 2011; 57 (4): 554–560. doi: 10.1002/pbc.23069. Epub. 2011 Mar 2.
15. Nguyen R, McCarville MB, Sykes A, Mao S, Wu J, Langham MR Jr, Furman WL. Rapid decrease of serum alpha-fetoprotein and tumor volume predicts outcome in children with hepatoblastoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Int. J. Clin. Oncol.* 2018; 23 (5): 900–907. doi: 10.1007/s10147-018-1285-4. Epub 2018 May 9
16. Bertsch T, Hoffmann U, Bollheimer LC. Alpha-1-Fetoprotein (AFP) Measurements and the High-Dose Hook Effect. *Clinical Laboratory.* 2014; 60 (9): 1585–1586.