






ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ

- 
- ▶ Опухоли печени у детей редки. Их диагностика может быть весьма сложной, отчасти из-за отсутствия консенсуса в отношении системы классификации данного вида ЗНО в детской и подростковой популяциях.

- 
- ▶ Исторически сложилось, что четыре основные исследовательские группы (Международная стратегическая группа по детским опухолям печени [ранее известная как Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique – Исследовательская группа по эпителиальным опухолям печени (SIOPEL)], Детская онкологическая группа [COG], Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie для детской онкологии и гематологии] и Японская исследовательская группа по опухолям печени у детей) имели различные категории классификации, что затрудняло сравнение результатов на разных континентах. Все группы в настоящее время используют системы группирования **PRE-Treatment EXTent of disease (PRETEXT)** и **POST-Treatment EXTent of disease (POSTTEXT)** как составных частей классификации.

- 
- ▶ Основной целью лечения пациентов с раком печени является хирургическое удаление первичной опухоли. Планирование объема операции в значительной степени зависит от факторов, определяемых данными визуализации опухоли, а также с признаками опухоли по PRETEXT. Эти результаты визуализации называются ещё факторами аннотации .

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ГЕПАТОБЛАСТОМЫ

- ▶ Синдром Айкарди
- ▶ Синдром Беквита-Видемана
- ▶ Гемигиперплазия (гемигипертрофия)
- ▶ Семейный аденоматозный полипоз
- ▶ Болезни накопления гликогена I – IV типов

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ГЕПАТОБЛАСТОМЫ

- ▶ Младенцы с низкой массой тела при рождении
- ▶ Синдром Симпсона-Голаби-Бемеля
- ▶ Трисомия 18, а также другие трисомии

Синдром Беквита — Видемана

- ▶ **Синдром Беквита — Видемана** (англ. BWS — *Beckwith-Wiedemann-Syndrom*, EMG — *Exomphalos-Makroglossie-Gigantismus*, также синдром «гигантизма с пуповинной грыжей») — одна из редких генетических аномалий, связана с превышением норм роста плода при беременности и с несогласованным развитием различных отделов организма.
- ▶ Типичными признаками синдрома являются увеличенные размер и вес плода (новорождённого ребёнка), причем происходят не только асимметричный рост организма и внешние отклонения в размерах тела, но и непропорционально большой размер некоторых внутренних органов: печени, селезёнки, почек и языка

Синдром Айкарди

- ▶ **Синдром Айкарди (Aicardi syndrom)** - это редкое генетическое заболевание, характеризующееся агенезией мозолистого тела, эпилептическими приступами по типу инфантильных спазмов с ранним дебютом, специфическими лакунарными изменениями на глазном дне, типичными изменениями на ЭЭГ (паттерн "расщепленного мозга"), задержкой психомоторного развития, а также лицевым дизморфизмом.

Синдром Симпсона-Голаби-Бемеля

- ▶ Синдром Симпсона-Голаби-Бемеля представляет собой редкий синдром X-сцепленных множественных врожденных аномалий, характеризующийся пре- и постнатальным гигантизмом, характерными черепно-лицевыми особенностями, разнообразными врожденными аномалиями, органомегалией и повышенным

Синдром Симпсона-Голаби-Бемеля

- ▶ Характеризуется пре- и постнатальным гигантизмом с макросомией, характерными черепно-лицевыми особенностями (макроцефалия с грубыми чертами лица, макроглоссия, гипертелоризм, зубочелюстная недостаточность, небные аномалии), добавочные соски, врожденные пороки сердца и аритмия, сегментные дефекты позвонков, висцеромегалия (почечная дисплазия/нефромегалия, спленомегалия и гепатомегалия),

Синдром Симпсона-Голаби-Бемеля

- ▶ Вовлечение центральной нервной системы включает в себя различную степень умственной неполноценности, задержки двигательного и речевого развития. Пациенты с синдромом Симпсона-Голаби-Бемеля подвергаются повышенному риску возникновения эмбриональных опухолей (нефробластома, гепатобластома, надпочечниковая нейробластома, гонадобластома, гепатоцеллюлярная карцинома). Также была описана летальная форма синдрома, известная как синдром Симпсона-Голаби-Бемеля второго типа, характеризующаяся развитием водянки плода.

Синдром Эдвардса (синдром трисомии 18))

- ▶ **Синдром Эдвардса (синдром трисомии 18)** —характеризуется комплексом множественных пороков развития и трисомией 18 хромосомы Описан в 1960 году Джоном Эдвардсом (John H. Edwards). Популяционная частота примерно 1:3000 в США, и 1:5000 в мире на 2016 год. Дети с трисомией в 18 хромосоме чаще рождаются у пожилых матерей, взаимосвязь с возрастом матери менее выражена, чем в случаях трисомии хромосомы 21 и 13.

Синдром Эдвардса (синдром трисомии 18))

- ▶ Дети с трисомией 18 рождаются с низким весом, в среднем около 2200 грамм, при этом длительность беременности — нормальная или даже превышает норму. Фенотипические проявления синдрома Эдвардса многообразны. Чаще всего возникают аномалии мозгового и лицевого черепа, мозговая череп имеет долихоцефалическую форму

Синдром Эдвардса (синдром трисомии 18))

- ▶ Ушные раковины деформированы и в подавляющем большинстве случаев расположены низко, несколько вытянуты в горизонтальной плоскости. Мочка, а часто и козелок отсутствуют. Наружный слуховой проход сужен, иногда отсутствует. Грудина короткая, из-за чего межреберные промежутки уменьшены и грудная клетка шире и короче нормальной. В 80 % случаев наблюдается аномальное развитие стопы: пятка резко выступает, свод

Синдром Эдвардса (синдром трисомии 18))

- ▶ Из дефектов внутренних органов наиболее часто отмечаются пороки сердца и крупных сосудов: дефект межжелудочковой перегородки, аплазии одной створки клапанов аорты и лёгочной артерии. У всех больных наблюдаются гипоплазия мозжечка и мозолистого тела, изменения структур олив, выраженная умственная отсталость, снижение мышечного тонуса, переходящее в повышение со спастикой.

Скрининг детей, предрасположенных к гепатобластоме

- ▶ **Скрининг детей, предрасположенных к гепатобластоме**
- ▶ Американская ассоциация исследований рака предложила проводить скрининг всех детей с риском развития гепатобластомы более 1%. Скринингу подлежат пациенты с синдромами Беквита-Видемана, гемигиперплазии, Симпсона-Голаби-Бемеля и трисомии 18. Скрининг проводится с помощью УЗИ брюшной полости и определения альфа-фетопротеина каждые 3 месяца от рождения до четырёх лет жизни, что позволяет выявить от 90% до 95% гепатобластом, которые развиваются у этих детей

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА

- ▶ Ежегодная заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой в Соединенных Штатах составляет 0,8 случая на 1 миллион детей в возрасте от 0 до 14 лет и 1,5 случая на 1 миллион подростков в возрасте от 15 до 19 лет. Хотя заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой у взрослых в США неуклонно росла с 1970-х годов, возможно, из-за увеличения частоты хронических инфекций гепатита С, заболеваемость

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ГЕПТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ

- ▶ Синдром Алагилля (Широкий лоб, глубоко посаженные глаза и маленький выступающий подбородок. Нарушение желчных протоков приводит к внутриспеченочному рубцеванию)
- ▶ Болезни накопления гликогена I – IV типов.
- ▶ Гепатиты В и С.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ

- ▶ Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (Симптомы желтухи, зуда и задержки развития начинаются в период новорожденности и переходят в портальную гипертензию и печеночную недостаточность).
- ▶ Тирозинемия (В первые несколько месяцев жизни жизни отмечаются задержка развития, рвота, желтуха).

ДИАГНОСТИКА

- ▶ Аналогичная диагностике
гепатобластомы

ПРОГНОЗ И ПРОНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

- ▶ Общая 5-летняя выживаемость (составляет 42% для детей и подростков с гепатоцеллюлярной карциномой. 5-летняя выживаемость для гепатоцеллюлярной карциномы может зависеть от стадии; В исследовании межгрупповой химиотерапии, проведенном в 1990-х годах, выжили семь из восьми пациентов со стадией I и менее 10% пациентов со стадиями III и IV Анализ данных эпиднадзора, эпидемиологии и конечных результатов (SEER) показал, что 5-летний показатель выживаемости составляет 24%, 10-летний показатель составляет 23%, а 20-летний показатель составляет 8% у пациентов в возрасте 19 лет и моложе. В многомерном анализе данных SEER хирургическая резекция, локализованная опухоль и неиспаноязычная этническая принадлежность были связаны с улучшенным исходом. У пациентов с полной хирургической резекцией частота выживаемости составляла 60%, а у пациентов с неполной резекцией - 0% .

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ

▶ Хирургия

- ▶ Исторически полная хирургическая резекция первичной опухоли требовалась для лечения злокачественных опухолей печени у детей. Такой подход продолжает оставаться в силе и в настоящее время. Часто хирургические операции часто сочетаются с химиотерапией.
- ▶ Существует три способа хирургического лечения первичного рака печени у детей:
- ▶ Первичная хирургическая резекция (моно или после химиотерапии).
- ▶ Отсроченная хирургическая резекция (предшествует химиотерапия).
- ▶ Ортотопическая трансплантация печени (трупного или живого донора) (чаще всего предшествует химиотерапия).

Ортотопическая пересадка печени

- ▶ **Ортотопическая пересадка печени**
- ▶ Пересадки печени были связаны со значительным успехом в лечении детей с неоперабельными опухолями печени. Обзор мирового опыта задокументировал уровень выживаемости после трансплатации от 70% до 80% для детей с гепатобластомами. Инвазия в сосуды, метастазы в лимфатические узлы, и смежное внепеченочное распространение не оказало существенного неблагоприятного влияния на исход. Было высказано предположение, что адъювантная химиотерапия после трансплантации может снизить риск рецидива опухоли
- ▶ Пациенты с гепатоцеллюлярной карциномой были старше, и чаще получали трупный орган, чем пациенты с гепатобластомой.
- ▶ Пятилетняя выживаемость пациентов составляла 73%, а выживаемость трансплантата составляла 74% для всей когорты, при этом большинство случаев смерти происходило в результате злокачественных новообразований




▶ **Химиотерапия**


- ▶ Химиотерапия гораздо более успешна в лечении гепатобластомы, чем при гепатоцеллюлярной карциноме .
- ▶ Стандартом медицинской помощи в Соединенных Штатах Америки и ряде развитых стран является предоперационная химиотерапия, когда опухоль неоперабельна, и послеоперационная химиотерапия после полной резекции, даже если предоперационная химиотерапия уже была проведена. Было показано, что лечение предоперационной химиотерапией приносит пользу детям с гепатобластомой.





▶ **Радиационная терапия**


- ▶ Лучевая терапия, даже в сочетании с химиотерапией, не вылечила детей с неоперабельными опухолями печени. Хотя стандартных показаний нет, лучевая терапия может играть роль в лечении не полностью резецированной гепатобластомы. Стереотаксическая лучевая терапия организма является безопасным и эффективным альтернативным лечением, которое успешно применяется при гепатоцеллюлярной карциноме у взрослых, которые не могут подвергнуться абляции / резекции печени. **Конформная радиотерапевтическая методика**, если таковая имеется, может рассматриваться индивидуально у детей с гепатоцеллюлярной карциномой.


- 
- ▶ Конформная лучевая терапия — радиационное воздействие на опухоль, при котором для создания требуемой формы радиационного поля необходимо применение трехмерного планирования облучения.
 - ▶ При традиционной лучевой терапии планирование радиационного поля облучения строится на основе рентгенограмм, и план строится в одной плоскости. Перед конформной терапией построение плана радиационного лечения идет на основе данных компьютерной томографии. Сеансы конформной лучевой терапии проводят на линейных ускорителях. Формирование пучка частиц в линейном ускорителе происходит таким образом, чтобы быть направленным на зону опухоли, избегая воздействия на здоровые ткани.

- 
- ▶ Современные технологии радиотерапии используют большие суммарные дозы (СОД), ввиду чего ключевую роль играет корректность подведения дозы к облучаемому объекту. Эффективность 3D конформной терапии прежде всего обусловлена возможностью подведения к опухолям адекватных доз излучения (в среднем не менее 76Гр), что существенно увеличивает вероятность излечения.
 - ▶ Однако, в процессе проведения радиотерапии (направленного по плану излучения на опухоль) объект (раковая опухоль) зачастую смещается, что резко меняет суммарную дозу, получаемую опухолью. Для исключения возможности выхода опухоли из облучаемой зоны предложены различные приспособления. В частности, аппаратура для активного контроля за дыханием (Real-Time Position Management – RPM respiratory gating), система задержки дыхания (Active Breathing Coordinator) и другие.

- 
- ▶ Одними из основных методов конформной терапии является интенсивно модулированная терапия (IMRT intensity– modulated radiation therapy) и радиотерапия, корректируемая по изображениям (IGRT – image guided radiation therapy), облучение с активным контролем дыхания. В данных технологиях для фиксирования положения опухоли с целью стабилизации значения СОД применяется технология RapidArc и аналогичные ей системы.

- 
- ▶ RapidArc – технология для проведения лучевой терапии под визуальным контролем с модуляцией интенсивности (технологии IMRT intensity– modulated radiation therapy и IGRT - image guided radiation therapy) с возможностью одновременного изменения формы, интенсивности пучка, а также угловой скорости вращения линейного ускорителя.
 - ▶ Основными достоинствами технологии являются точность и вариативность подведения радиации, а также значительное ускорение лечения в сравнении со стандартной реализацией облучения с модуляцией интенсивности.

- 
- ▶ Технологии IMRT или IGRT требуют как минимум 4-8 минут для проведения сеанса, что не слишком много, но RapidArc® превосходит эти показатели в разы. Другие методики применяют более длительное облучение. Так, томотерапия может занять до 20 минут, а лечение посредством кибер-ножа – до 40 минут.

- 
- ▶ Сокращение при использовании RapidArc – технологии времени облучения от 10-15 минут до двух минут, то есть почти в восемь раз, позволяет предоставить больному более комфортную терапию. Это имеет очень большое значение особенно у детей младшего возраста, так как уменьшается время наркоза.

РАДИОЭМБОЛИЗАЦИЯ — регионарная внутриартериальная радиотерапия

- ▶ применение дистанционной лучевой терапии для лечения злокачественных новообразований печени сдерживается высокой чувствительностью здоровых тканей к облучению. Одним из альтернативных способов локального лучевого воздействия на опухоль является **радиоэмболизация**. Это терапия радиоактивными изотопами, носителями которых, к примеру, могут быть микросферы, выполненные из стекла или полимеров, либо масляное рентгеноконтрастное вещество липиодол. Носители изотопов избирательно доставляются к опухоли путём введения через катетер в печёночную артерию, то есть, таким же способом, как это происходит при химиоэмболизации.

Радиоэмболизация липиодолом, содержащим иод-131 (131I)

- ▶ Имеется незначительное число публикаций, касающихся использования липиодола, меченого иодом-131, при лечении рака печени. Известны результаты единичного клинического исследования, проведённого методом случайной выборки на 142 пациентах с нерезектабельным первичным раком печени. Сравнивались две технологии лечения: радиоэмболизация 131I липиодолом и трансартериальная химиоэмболизация (ТАСЕ) с использованием противоопухолевого препарата цисплатина. Сокращение размеров опухолей было сходным при том и другом методе. Но пациенты гораздо лучше переносили применение 131I липиодола: количество случаев тяжёлых побочных реакций – 3 против 29. Липиодол, меченый иодом-131, может использоваться и для адъювантной (то есть вспомогательной) терапии после резекции опухоли печени

Радиоэмболизация микросферами, содержащими иттрий-90 (^{90}Y)

- ▶ Радиоэмболизация, использующая внутриартериальное введение микросфер с иттрием – 90, приводит к обширному некрозу опухоли с приемлемыми показателями безопасности лечения. Однако отсутствуют исследования, показывающие влияние метода на выживаемость, и пока что нет единого мнения по поводу оптимального использования такого лечения. Если радиоэмболизация микросферами иттрия-90 применяется перед трансплантацией печени, она сдерживает прогрессирование заболевания, предоставляя пациентам больше времени для ожидания донорского органа. Больные, не отвечающие обычным критериям трансплантации, могут стать кандидатами на проведение радиоэмболизации с целью достижения соответствия этим критериям. Но при этом у них не должно быть тромбоза воротной вены и распространение опухоли должно ограничиваться пределами печени.

Радиоэмболизация микросферами, содержащими иттрий-90 (^{90}Y)

- ▶ Считается, что радиоэмболизация с использованием стеклянных (TheraSphere) или полимерных (SIR-Spheres) микросфер, маркированных иттрием-90, безопасна и эффективна для пациентов с нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномой (первичным печёночно-клеточным раком). При таком лечении наблюдались клинические симптомы лучевой интоксикации: тошнота, боль в области живота, появление и/или усиление слабости и временное повышенное содержание билирубина в крови.

Применение радиоэмболизации

- ▶ Если при нерезектабельном первичном раке печени слишком имеются большие размеры или множественность очагов опухоли не позволяют проведение процедур локальной деструкции (таких как RFA), то радиоэмболизация не может быть рекомендована как предпочтительное лечение (из-за высокой стоимости).

Применение радиоэмболизации

- ▶ В то же время селективная радиоэмболизация может рассматриваться как альтернатива ТАСЕ для пациентов с прогрессирующей гепатоцеллюлярной карциномой, которые имеют сосудистые инвазии опухоли или тромбоз воротной вены.
- ▶ Даже сторонники радиоэмболизации полагают, что она должна применяться лишь у пациентов с нерезектабельным первичным раком, не

Применение радиоэмболизации

- ▶ **Относительные противопоказания** включают ограниченный объём здоровой паренхимы печени, необратимо повышенную концентрацию билирубина в сыворотке крови, а также предшествующую лучевую терапию печени.

Радиоэмболизация: осложнения

- ▶ Осложнения, встречающиеся после радиоэмболизации, включают умеренные проявления постэмболизационного синдрома с появлением и/или усилением слабости и болью в области живота, нарушения функции печени или её лучевое поражение, нарушения желчеобразования и желчеотделения, лучевой пневмонит, повреждение желудка или двенадцатиперстной кишки, сосудистые нарушения (более обычные у пациентов после химиотерапии), лимфопению.