

Фиброламеллярный рак печени: современный взгляд на проблему

Е.Ю. Антонова¹✉, e-mail: elenaantonova5@mail.ru, В.В. Бредер¹, Е.А. Мороз¹, К.К. Лактионов², И.А. Джанян¹, А.Ю. Волков¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Фиброламеллярная гепатоцеллюлярная карцинома (ФлК) является относительно редкой первичной опухолью печени без известных факторов риска (хронические инфекции вирусами гепатитов В или С, хронические алкогольные отравления, цирроз печени), которая встречается в основном у молодого населения. ФлК чаще диагностируется уже на распространенных стадиях ввиду отсутствия у пациентов выраженных клинических проявлений в течение длительного времени. При патоморфологической диагностике ФлК представляет собой скопление больших полигональных эозинофильных клеток с четко выраженным везикулярным ядром, окруженным обильными разрастаниями ламеллярного фиброза. Коллагеновые волокна в большинстве случаев располагаются параллельными тяжами, в метастазирующих опухолях коллагеновые волокна могут быть расположены бессистемно (т.н. спутанные волокна). В течение многих лет предпринимались попытки идентифицировать надежные маркеры для выявления дифференциальной диагностики ФлК и определить причину возникновения опухолей у молодых пациентов, изучались молекулярные механизмы канцерогенеза ФлК. В 2014 г. при проведении полнотранскриптомного анализа образцов ФлК был открыт химерный транскрипт DNAJB1PRKACA, образующийся в результате делеции участка 19-й хромосомы размером 400 тыс. пар нуклеотидов (т.п.н.), приводящий к слиянию двух генов, который встречается в большинстве образцов ФлК. Основным методом лечения ФлК является хирургический – радикальный метод лечения заболевания. Учитывая, что поражение лимфатических узлов является важным прогностическим фактором, полная перипортальная лимфаденэктомия должна выполняться как часть радикальной операции пациентов с ФлК. Роль и возможности локорегионального и лекарственного методов лечения не до конца ясны, а поиск эффективных схем терапии и потенциальных мишеней, специфических для этой формы ГЦР, является актуальной. Исследования показывают противоречивые результаты для различных схем химиотерапии и применения таргетной терапии. В литературе описаны единичные клинические случаи успешного применения иммунотерапии у пациентов с экспрессирующей PD-L1-опухолью. Важнейшим условием для успешного лечения является глубокое изучение молекулярных механизмов канцерогенеза ФлК.

В обзоре представлены современные данные об эпидемиологии, классификациях, клинико-морфологических и молекулярно-генетических аспектах, особенностях диагностики и лечения ФлК.

Ключевые слова: фиброламеллярная карцинома печени, рак печени, крупные опухолевые клетки, DNAJB1-PRKACA

Для цитирования: Антонова Е.Ю., Бредер В.В., Мороз Е.А., Лактионов К.К., Джанян И.А., Волков А.Ю. Фиброламеллярный рак печени: современный взгляд на проблему. *Медицинский совет.* 2020;(20):134–142. doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-134-142.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Fibrolamellar liver cancer: the modern concept

Elena Yu. Antonova¹✉, e-mail: elenaantonova5@mail.ru, Valery V. Breder¹, Ekaterina A. Moroz¹, Konstantin K. Laktionov², Irina A. Dzhanyan¹, Alexander Yu. Volkov¹

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Fibrolamellar hepatocellular carcinoma (FLC) is a relatively rare primary liver tumor of unknown etiology (chronic infections with hepatitis B or C viruses, chronic alcohol poisoning, cirrhosis of the liver), which occurs mainly in the young population. FLC is more often diagnosed already at common stages due to the absence of pronounced clinical manifestations in patients for a long time. In pathomorphological diagnostics, FLC is a cluster of large polygonal eosinophilic cells with a clearly defined vesicular nucleus, surrounded by abundant growths of lamellar fibrosis. In most cases, collagen fibers are arranged in parallel strands; in metastatic tumors, collagen fibers can be arranged haphazardly (the so-called "tangled fibers"). For many years, attempts have been made to identify reliable markers for the detection and differential diagnosis of FLC and to determine the cause of tumors in young patients, and the molecular mechanisms of FLC carcinogenesis have been studied. In 2014 during the full transcriptome analysis of FLC samples, the chimeric transcript DNAJB1PRKACA was discovered, which is formed as a result of deletion of a section of chromosome 19 with a size of 400 thousand nucleotide pairs and leads to the fusion of two genes, which is found in most FLC samples. Surgery is the only curative treatment of this tumor type and radical method of treating the disease. Given that lymph node involvement is an important prognostic factor, complete periportal lymphadenectomy should be performed as part of radical surgery for patients with FLC. The role and possibilities of locoregional and drug-based treatment methods are not fully clear, and the search for effective treatment regimens and potential targets specific to this form of HCR is urgent. Studies show conflicting

results for different chemotherapy regimens and the use of targeted therapy. The literature describes isolated clinical cases of successful use of immunotherapy in patients with PD-L1-expressing tumors. The most important condition for successful treatment is an in-depth study of the molecular mechanisms of FLC carcinogenesis. This review presents current data on epidemiology, classification, clinico-morphological, molecular and genetic aspects, as well as some diagnostic features and FLC treatment modalities.

Keywords: fibrolamellar liver carcinoma, liver cancer, large tumor cells, DNAJB1-PRKCA

For citation: Antonova E.Yu., Breder V.V., Moroz E.A., Laktionov K.K., Dzhanyan I.A., Volkov A.Yu. Fibrolamellar liver cancer: the modern concept. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(20):134–142. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-20-134-142.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Фиброламеллярная гепатоцеллюлярная карцинома (ФлК) представляет собой отдельный вид гепатоцеллюлярного рака (ГЦР), который обычно встречается у более молодого населения. ФлК впервые была описана в 1956 г. Хью Эдмондсоном, который отметил атипичные гистологические особенности гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), резецированной у 14-летней девочки [1]. В 1980 г. ФлК была выделена в отдельный подтип рака печени, который отличается от «типичного» ГЦР рядом морфологических признаков, а также молодым возрастом пациентов, как правило неотягощенных другими заболеваниями, увеличивающими риск возникновения ГЦР (инфекции вирусных гепатитов В и С, цирроз) [2, 3].

По различным оценкам, фиброламеллярная карцинома (ФлК) составляет от 0,85 до 16% всех случаев гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) и внутривнутрипеченочных желчных протоков в зависимости от изученной популяции и дизайна исследования [4–10]. При этом показатель заболеваемости с учетом возраста оценивается в 0,02 на 100 000 [11].

В России на данный период времени существуют трудности объективного анализа заболеваемости ФлК. Это связано с тем, что фиброламеллярная гепатоцеллюлярная карцинома не выделяется в отдельную группу заболеваний опухолей печени, однако имеет свой уникальный код в гистологической классификации. В 2018 г. в России было зарегистрировано 8 810 новых случаев заболевания ГЦР и внутривнутрипеченочной ХЦР из 624 709 выявленных онкологических заболеваний в целом, что составляет 1,41%. Что касается динамики показателей заболеваемости ГЦР в России, то в 2008 г. он составил 2,84 на 100 тыс. населения, в 2018 г. – 3,31, что говорит о среднегодовом темпе прироста 2,04%, прирост в динамике за 10 лет составил 22,92% [12].

ФлК обычно поражает более молодое население в возрасте от 14 до 33 лет со средним возрастом 21 год. Большинство случаев (64%) диагностируется в возрасте до 40 лет. Бимодальное возрастное распределение наблюдалось с пиками заболеваемости в возрастной группе 10–30 лет, а второй пик отмечался в возрастной группе 60–69 лет [13]. По сравнению с «типичным» ГЦР некоторые исследования отмечают, что ФлК чаще встречается у женщин, в то время как другие авторы не отметили никаких специфических различий [5, 7, 14].

В статье представлены данные мировой литературы, касающиеся основных диагностических и лечебных аспектов при ФлК.

КЛАССИФИКАЦИЯ И СТАДИРОВАНИЕ ФЛК

Согласно классификации опухолей печени ВОЗ-2010, ФлК входит в группу эпителиальных опухолей и имеет свой уникальный гистологический код (8171/3) [15].

Определение стадии ФлК необходимо для выбора оптимальной стратегии лечения, прогнозирования течения заболевания и эффективности лечебных мероприятий. Большинство солидных злокачественных новообразований стадируются по системе «опухоль – лимфатические узлы – метастазы» или TNM/AJCC [16]. Учитывая редкость патологии, ФлК классифицируется так же, как и ГЦР (табл.) [17].

● **Таблица.** Стадирование рака печени по системе TNM/AJCC (8-я редакция, 2017 г.)

● **Table.** The TNM /AJCC staging system of liver cancer (8th edition)

Стадия I	T1	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IVA	Любая T	N ₁	M0
IVB	Любая T	Любая N	M1

В РФ нет общепринятого консенсуса по использованию какой-либо из существующих классификаций ГЦР (Барселонская классификация ГРЦ (BCLC), оценка цирроза печени по шкале Child-Pugh (CP)), учитывая отсутствие фоновой патологии печени, целесообразность их использования при ФлК, сомнительна. Официальная отчетность предполагает использование только TNM/AJCC.

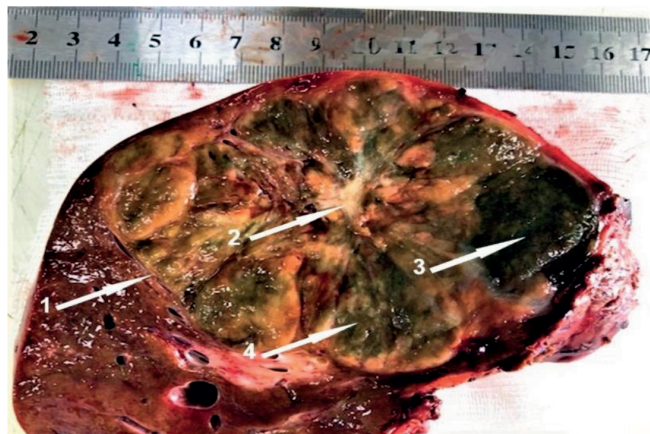
Согласно ряду исследований, средний размер впервые выявленной опухоли у пациентов с диагнозом ФлК составляет 12 см (диапазон 4–20 см) [13]. Только у 16% наблюдается опухоль с диаметром < 5 см (T2) по сравнению с 37% «типичной» формы ГЦР. Частота поражения регионарных л/у составляет 30–40%, в то время как у 33% пациентов имеются отдаленные метастазы, что говорит о неблагоприятной клинической перспективе больных ФлК [18, 19]. Большинство случаев ФлК выявляются уже на распространенной стадии на момент постановки диагноза: AJCC стадия III в 37,2% и AJCC стадия IV в 42,3% [20].

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФИБРОЛАМЕЛЛЯРНОГО РАКА. ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА

Фиброламеллярная карцинома макроскопически представляет собой хорошо очерченное гетерогенное объемное образование на фоне чаще всего нецирротической печени. Опухоль бывает с участками повышенной васкуляризации и некрозов (рис. 1) [21].

● **Рисунок 1.** Макроскопическое исследование гепатоцеллюлярного рака (ФЛК)

● **Figure 1.** Macroscopic pathology



1) опухоль дольчатого строения, ограничена от паренхимы печени капсулой; 2) рубец; 3, 4) некрозы и кровоизлияния

1) Lobular structure of the tumor, separated from the liver parenchyma by a capsule; 2) Scar; 3, 4) Necrosis and hemorrhage

Микроскопически ФЛК обычно состоит из злокачественных клеток, напоминающих гепатоциты, которые хорошо дифференцированы и полигональны с эозинофильными гиалиновыми телами и зернистой цитоплаз-

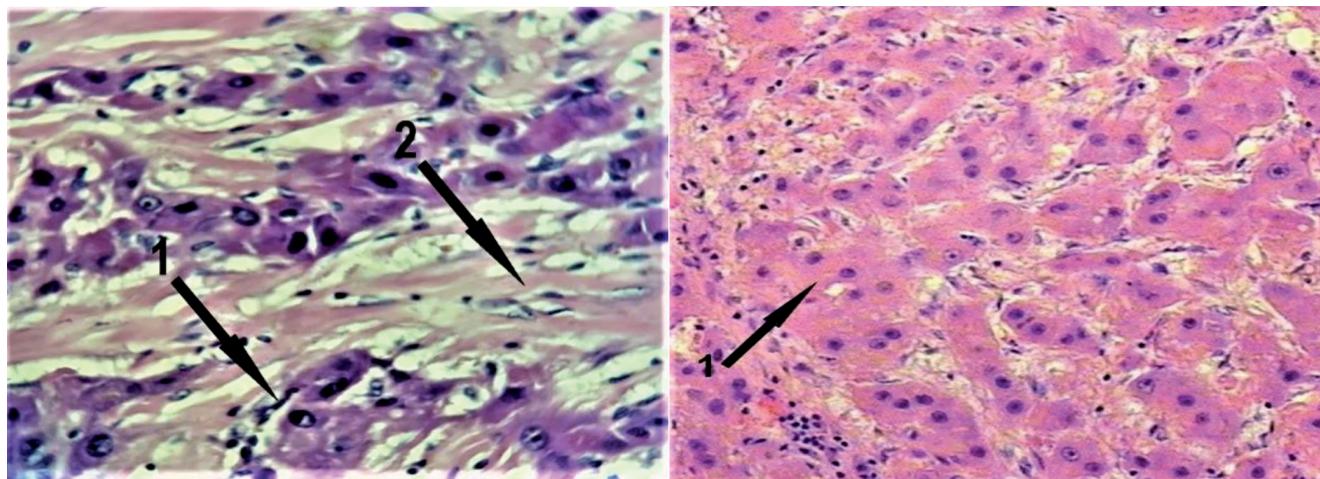
мой, окруженными обильными разрастаниями ламеллярного фиброза. Выявлено, что средний размер злокачественных клеток ФЛК в три раза больше, чем у нормального гепатоцита, и в 1,6 раза больше, чем у опухолевой клетки «классического» ГЦР [22]. Опухолевые клетки часто содержат крупные везикулярные ядра и крупные ядрышки. Коллагеновые волокна в большинстве случаев располагаются параллельными тяжами, в метастазирующих опухолях коллагеновые волокна могут быть расположены бессистемно (т. н. спутанные волокна) (рис. 2) [23, 24]. Неспецифическое хроническое воспаление, характеризующееся инфильтратами с мононуклеарными клетками и лимфоцитами, может присутствовать в окружающей паренхиме печени [21].

В целом при патогистологическом исследовании ФЛК отличают 3 основных признака: 1) крупные опухолевые клетки с эозинофильной цитоплазмой; 2) наличие клеток с крупным ядром; 3) обильная фиброзная строма, расположенная тонкими параллельными пластинами вокруг опухолевых клеток [25].

При иммуногистохимическом исследовании лизосомы в опухолевых клетках могут быть обнаружены с помощью маркера кластера дифференцировки 68 (CD68), также доказано, что положительная экспрессия Нераг1 (маркера дифференцировки гепатоцеллюлярного белка) подтверждает диагноз ФЛК [26]. Некоторые ФЛК характеризуются экспрессией цитокератинов 8 и 18 (белки промежуточных филаментов цитоскелета, экспрессирующиеся в гепатоцитах). Окрашивание на глипикан-3 (GPC3, гепарин сульфат протеогликан), гиперэкспрессируемый в ГЦР, выявляется в 17–59% случаев [24, 27]. В то же время фиброламеллярные карциномы экспрессируют дифференцировочные маркеры клеток желчных протоков – ЕМА (эпителиальный мембранный антиген), цитокератин 7 и в редких случаях цитокератин 19 (5–25%) [24]. В ФЛК часто выявляется синтез ЕpCAM (Epithelial Cell Adhesion Molecule) – мембраннолокализованного гликопротеина,

● **Рисунок 2.** Микроскопическое исследование гепатоцеллюлярного рака (ФЛК) (×200, окраска гематоксилином и эозином)

● **Figure 2.** Microscopic pathology (H&E, 200×)



1) крупные опухолевые клетки с эозинофильной цитоплазмой; 2) обильная фиброзная строма, расположенная между клетками

1) Large tumor cells with eosinophilic cytoplasm; 2) Abundant fibrous stroma located between the cells

являющегося опухолевым антигеном и маркирующего стволовые клетки – предшественники различных тканей, в т. ч. и печени [28, 29].

Для того чтобы максимально достоверно дифференцировать ФлК от других типов опухолей печени, в настоящее время используется набор маркеров, включающий HerPar1, СК7, ЕМА и CD68 [24, 30, 31].

Для морфологического подтверждения диагноза ФлК выполняют биопсию опухоли печени под контролем УЗИ. Также биопсия может быть необходима пациентам с нерезектабельными опухолями или с сопутствующими заболеваниями, исключающими резекцию, чтобы начать паллиативную терапию [26].

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФЛК

В 2014 г. исследовательской группой J.N. Honeyman при полнотранскриптомном анализе образцов ФлК был впервые описан транскрипт, приводящий к слиянию двух генов *DNAJB1-PRKCA*, исследование которого позволило взглянуть на проблему онкогенеза ФлК по-новому. Было установлено, что слитный транскрипт является продуктом химерного гена *DNAJB1-PRKCA*, образующегося в результате делеции участка 19-й хромосомы размером 400 тыс. пар нуклеотидов (т.п.н.), при которой утрачиваются последние экзоны гена *DNAJB1*, несколько промежуточных генов и первый экзон гена *PRKCA*. Формирующийся в результате такой перестройки слитный транскрипт в большинстве опухолей содержит 1 экзон гена *DNAJB1* и 2–10 экзоны гена *PRKCA*. В некоторых образцах ФлК выявлен также более длинный минорный транскрипт, включающий часть 2 экзона гена *DNAJB1* [32]. Этот транскрипт является специфичным для ФлК и не выявляется в других типах опухолей печени [33, 34]. В работе R.P. Graham et al. при исследовании 106 образцов опухолей печени (26 образцов ФлК, включая метастазы, 25 случаев классического ГЦР, а также образцы гепатоцеллюлярной аденомы, холангиокарциномы, гепатобластомы) экспрессия *DNAJB1-PRKCA* в клинических образцах ФлК была подтверждена тремя независимыми методами (флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), при РНК-гибридизации *in situ* (RISH), полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТПЦР)) [33].

Более 75% первичных и метастатических ФлК демонстрируют гиперэкспрессию переднего градиента-2 (AGR2), потенциального онкогена, гиперэкспрессия которого была обнаружена в нескольких типах солидных опухолей, включая первичный рак молочной железы, рак легких и рак предстательной железы [35].

Как уже отмечалось, ФлК характеризуется наличием ламеллярного фиброза, волокна которого состоят преимущественно из коллагена. E.P. Simon et al. продемонстрировали увеличение экспрессии генов, кодирующих коллагены различных типов, в т. ч. тех классов, которые ассоциированы с канцерогенезом. Также было выявлено повышение экспрессии генов, кодирующих белки, участвующие в межклеточных взаимодействиях: коннексины (GJC1 и GJA5), альфа-субъединицы интегри-

нов, компоненты адгезионных контактов, например кадгерин 13, гиперэкспрессия которых была ранее описана при ГЦР [36].

Гиперэкспрессия генов, участвующих в пролиферации клеток, таких как RAS, MAPK, PIK3, TGF, EGFR, а также генов, участвующих в путях деградации ксенобиотиков, наблюдалась и в ФлК [37–40]. В ФлК практически не встречаются мутации или метилирование гена *P53* [41], однако при транскриптомном анализе ФлК выявлены нарушения *P53*-зависимой регуляции экспрессии генов. E.C. Sorenson et al. описали повышение уровня экспрессии 17 генов, репрессируемых *P53*, что указывает на инактивацию или снижение активности *P53* в ФлК. Некоторые из гиперэкспрессированных в ФлК *P53*-зависимых генов, такие как *CDC20* и *AURKA*, могут рассматриваться как потенциальные мишени для направленной терапии [42].

ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ФЛК ПЕЧЕНИ

К настоящему времени известны несколько факторов, которые связаны с лучшим прогнозом, – это хирургическое лечение ФлК, более молодой возраст пациента и ранняя стадия при постановке диагноза, а также отсутствие опухолевой инвазии крупных сосудов или тромбоза.

Также ассоциируется с плохим прогнозом метастатический характер заболевания (поражение лимфатических узлов и органов), множественные опухоли, сосудистая инвазия и взрослый возраст пациентов [5, 9, 43–44].

Данные в отношении пола пациентов как прогностического фактора весьма противоречивы – разные исследования неоднократно указывали на то, что женский пол является как благоприятным, так и неблагоприятным фактором, связанным с длительной выживаемостью [7, 10].

Убедительных данных за наличие морфологических факторов прогноза в мировой литературе не представлено.

ДИАГНОСТИКА ФЛК

Ввиду отсутствия у пациентов выраженных клинических проявлений в течение длительного времени, большинство случаев ФлК выявляются на распространенной стадии на момент постановки диагноза. Боль в животе является наиболее распространенным симптомом (72%), за которым следует вздутие живота (44%), анорексия (32%), лихорадка и желтуха (20%) [20, 43].

При анализе сыворотки крови иногда может быть повышен бета-хорионический гонадотропин человека (В-ХГЧ) [45]. Чаще всего уровни маркеров нарушения функции печени, таких как аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ) и щелочная фосфатаза (ЩФ), в пределах нормальных значений или умеренно повышены [2, 15, 46]. Повышение уровня щелочной фосфатазы при ФлК, вероятно, обусловлено ростом опухоли в билиарное дерево и обструкцией желчевыводящих путей [47]. Уровень альфа-фетопротеина (АФП) не повышен у пациентов с ФлК в отличие от «классического» ГЦР [27].

По данным ультразвукового исследования (УЗИ), ФЛК печени проявляется в виде четко очерченных образований с переменной эхогенностью [48]. УЗИ обеспечивает диагностику размеров печени и опухолевого образования, которое требует дальнейшей оценки с помощью КТ (компьютерной томографии) или МРТ (магнитно-резонансной томографии) с внутривенным контрастированием для дальнейшей, более подробной характеристики заболевания.

На КТ ФЛК обычно представлена в виде крупных гетерогенных, четко очерченных очагов поражения (80–100%) с дольчатым контуром. Кальцификация и центральный звездчатый рубец наблюдаются в 65–70% случаев наряду с некрозом опухоли. Большой рубец (шириной > 2 см) и наличие фиброзных полос или перегородок являются общими и патогномичными для ФЛК [49].

На МРТ узлы ФЛК являются гипоинтенсивными на T1-взвешенных изображениях и гиперинтенсивными на T2-взвешенных изображениях. Фиброзный центральный рубец гипоинтенсивен как на T1-, так и на T2-взвешенных изображениях, что отличает его от очаговой узловой гиперплазии [50]. Кальцификация редко наблюдается на МРТ. При введении МР-контраста картина аналогична компьютерной томографии с гетерогенным контрастным усилением в артериальной фазе [51]. ФЛК обычно не удерживает гепатобилиарные специфические контрастные вещества, такие как гадокетат натрия и гадобенат димеглюмин. Это также является полезным отличием от нодулярной гиперплазии печени [52, 53].

Иногда в диагностике рака печени используется **позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ)** [54]. Но прежде чем ПЭТ/КТ можно будет рекомендовать для рутинного использования в клинической практике для диагностики рака печени, а именно ФЛК, необходимы дополнительные дальнейшие исследования.

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ФИБРОЛАМЕЛЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ

Хирургическое лечение

К настоящему времени единственным эффективным способом лечения пациентов с ФЛК остается оперативное лечение – радикальный метод лечения заболевания. Считается, что у молодых пациентов (возраст менее 40 лет) частота радикальных резекций выше, чем у более взрослых [7]. У пациентов, перенесших резекцию, средний размер опухоли составляет 10,5 см [55]. Более 70% пациентам, которым показано проведение хирургического лечения, выполняется гемигепатэктомия или расширенная гепатэктомия. Около 24% пациентов подвергаются частичной гепатэктомии [10, 44, 55].

В отличие от «классического» ГЦР, 30–60% оперированных пациентов с ФЛК имеют поражение лимфатических узлов. Поскольку поражение лимфатических узлов является важным прогностическим фактором, полная перипортальная лимфаденэктомия должна выполняться как часть радикальной операции пациентов с ФЛК. Данные ряда исследований показывают, что 42% пациен-

тов имеют сосудистую инвазию, причем большинство из них имеют крупную сосудистую инвазию (крупная ветвь печеночной или воротной вены) [44].

В систематическом обзоре M.N. Mavros et al. проанализировали 575 пациентов с ФЛК, где было отмечено, что пациенты, перенесшие резекцию, имели 5-летнюю выживаемость 70% по сравнению с 0% среди тех пациентов, которые не подвергались хирургической резекции [13]. В исследовании D.G. Darcy et al., в котором изучался 21 пациент, оперированный по поводу ФЛК, полная резекция (R0) была достигнута у 17 (80,9%) пациентов, R1 – у двух пациентов (9,5%) и R2 – у двух пациентов (9,5%). Общая 5-летняя выживаемость в этой когорте составила 42,6%, в то время как общая 5-летняя выживаемость тех, кто перенес R0-резекцию, составила 51,6%. Улучшение общей выживаемости ассоциировалось с резекцией R0 ($P = 0,003$) [45]. В дополнение к резекции R0 регионарная лимфодиссекция оправдана в связи с высокой частотой метастазирования лимфатических узлов и регионарного рецидива у пациентов с узловым заболеванием [9, 56, 57].

Пациентам с рецидивирующим заболеванием также может быть показано хирургическое лечение. В серии работ S. Yamashita et al. рецидивирующее заболевание наблюдалось у 86% пациентов после резекции ФЛК. Наиболее частыми очагами рецидива были внутрибрюшные и/или внутригрудные лимфатические узлы, печень, легкие и брюшина. Хирургическая резекция рецидивирующего заболевания ассоциировалась с улучшением медианы общей выживаемости на 122 мес. по сравнению с 37 мес. без хирургической резекции [58].

У пациентов, перенесших резекцию по поводу ФЛК, выживаемость выше по сравнению с «классическим» ГЦР. В метаанализе, проведенном B. Njei et al., включившем 17 исследований и 368 пациентов с ФЛК, значительное увеличение общей выживаемости было отмечено у пациентов с ФЛК по сравнению с пациентами с «классическим» ГЦР ($84,9 \pm 15,8$ vs $42,9 \pm 6,5$ мес.), которым выполнялась гепатэктомия [59]. Некоторые авторы считают, что более высокая выживаемость пациентов с ФЛК по сравнению с пациентами, страдающими гепатоцеллюлярным раком, связана с молодым возрастом и отсутствием значимой патологии печени. С другой стороны, среди ФЛК встречаются высокоагрессивные, быстро метастазирующие опухоли, приводящие к летальному исходу в течение одного года даже после радикальной резекции [18].

Трансплантация печени

Ортопеченочная трансплантация печени (ОТП) рассматривается только в отдельных случаях ФЛК, когда выполнение резекции невозможно [6, 60]. Этот метод не является надежным, поскольку данные основаны на небольших исследованиях или клинических случаях. В серии историй болезни 41 пациента, по данным исследования A.D. Pinna et al., 13 пациентам была проведена трансплантация печени по поводу распространенной ФЛК. Выживаемость после резекции была выше, чем после трансплантации, и через 5 лет эта разница составила 44%. Выживаемость при резекции была выше, чем при транс-

плантации, вероятно, из-за дифференцированного отбора пациентов с прогрессирующим заболеванием, проведением трансплантации при объемных, нерезектабельных опухолях [5].

L.G. Atienza et al. проанализировали базу данных United Network of Organ Sharing (UNOS) в период с октября 1988 по январь 2013 г. для оценки исходов у пациентов с ФЛК, перенесших трансплантацию печени в США. Средняя оценка по модели терминальной стадии заболевания печени (MELD) на момент трансплантации составила 11,3 балла, а среднее время холодной ишемии – 6 ч. Общая выживаемость пациентов с ФЛК через 1, 3 и 5 лет составила 96, 80 и 48% по сравнению с пациентами с «классическим» ГЦР, частота которых составила 89, 77 и 68%. Периоперационная летальность у пациентов с ФЛК отсутствовала. Частота рецидивов составила 10%. Было установлено, что показатель шкалы MELD и холодное ишемическое время являются наиболее характерными предикторами общей выживаемости у пациентов с ФЛК. Возраст пациента и время ожидания трансплантации не влияли на прогноз [61].

Локорегиональная терапия ФЛК

В то время как региональные методы лечения печени (например, химиоэмболизация, радиоэмболизация с иттрием 90 (Y 90), абляция) были хорошо описаны для лечения ГЦР, их применение для лечения ФЛК остается не до конца изученным.

J.G. Peacock et al. продемонстрировали 85%-ное снижение объема опухоли с метастазами ФЛК при использовании дистанционной лучевой терапии в режиме 40 Гр в десяти фракциях в течение 13-дневного периода [62]. S. Mafeld et al. сообщили о случае успешного лечения ФЛК с помощью ТАХЭ и последующей радиоэмболизацией с иттрием 90, что привело к уменьшению опухоли до резектабельного размера [63]. Для пациентов с ФЛК, которые не реагируют на химиотерапию и не являются кандидатами на трансплантацию печени, химиоэмболизация печеночных артерий может быть рассмотрена в качестве альтернативного подхода к лечению опухолей печени [64].

Лекарственная терапия ФЛК

Роль химиотерапии в неоадьювантном, адьювантном режиме и при прогрессировании опухоли с ФЛК изучена недостаточно – исследования показывают противоречивые результаты для различных схем лечения. В одном исследовании 94 пациента, перенесших хирургическое лечение с последующей адьювантной терапией, имели самую длительную общую выживаемость – 110,5 мес., а те, кто получил неоадьювантную терапию с последующим хирургическим лечением (n = 10), имели медиану ОВ 60 мес. [10]. В том же исследовании лучшие показатели ответа наблюдались при использовании комбинированных схем на основе интерферона и 5-фторурацила. В 2014 г. в литературе описан случай успешного проведения химиотерапии по схеме Гемцитабин + Оксалиплатин (GEMOX) в неоадьювантном режиме с последующим

хирургическим лечением [65]. Однако S. Chakrabarti et al. показали, что ни адьювантная, ни неоадьювантная системная терапия не продемонстрировала преимуществ выживания у резектабельных пациентов с ФЛК. Анализируя 42 случая (с 1990 по 2007 г.), авторы показали, что периоперационная системная терапия существенно не изменила общую выживаемость (ОВ). Кроме того, информация о системной терапии у пациентов, которые не являются кандидатами на хирургическое лечение, была скудной, и никакая системная терапия не показала выраженной эффективности [66].

При распространенных стадиях заболевания, когда проведение хирургического лечения невозможно, чаще всего проводится лекарственная терапия. При обзоре ряда небольших исследований и клинических случаев выявлено, что чаще всего используются режимы, включающие сорафениб, FOLFOX (5-фторурацил, лейковорин, оксалиплатин), GEMOX (гемцитабин плюс оксалиплатин), доксорубин, гемцитабин, капецитабин в комбинации с интерфероном альфа, GEMCIS (гемцитабин плюс цисплатин), цисплатин плюс доксорубин, бевацизумаб [46, 66–69]. В одном исследовании использование химиотерапии на основе платины у пациентов с ФЛК привело к частичному ответу у 31% пациентов, но 3-летняя выживаемость составила только 22% [68]. Прогноз у пациентов, получавших только химиотерапию, остается плохим при медиане выживаемости 20,6 мес. [10].

В 2015 г. K.J. Riehle et al. выявили существенное повышение экспрессии рецептора фактора роста фибробластов и активацию сигнального пути mTORC1 в ФЛК по сравнению с неопухолевыми тканями печени и другими подтипами ГЦР. На основании этих данных авторы предлагают рассмотреть mTORC1 и FGFR1 в качестве новых мишеней для таргетной терапии с использованием комбинации эверолимуса (ингибитор mTOR-зависимого сигнального каскада) и бриваниба/пазопаниба (ингибиторы FGFR) [70].

Мультикиназный ингибитор тирозинкиназ – сорафениб, доказавший свою эффективность при лечении распространенных стадий ГЦР, при лечении ФЛК показал ограниченную эффективность: было зафиксировано прогрессирование заболевания после 2,5–7 мес. лечения, отмеченное в небольшом клиническом наблюдении с участием 10 пациентов [46]. Также в литературе описан успешный случай приема мультикиназного ингибитора тирозинкиназ, включая VEGFR, PDGFR, KIT, RET, FLT3, – сунитиниба при лечении ФЛК с метастазами в яичники. Была достигнута длительная (12 мес.) стабилизация опухолевого процесса после постановки диагноза на фоне лечения [71].

В мировой литературе описывается применение антиэстрогена тамоксифена при прогрессировании ГЦР. Однако в обзоре A.K. Nowak et al., в котором проанализировано 10 исследований (в общей сложности 1 709 пациентов), изучающих применение тамоксифена у пациентов с ГЦР, препарат не оказал существенного влияния на выживаемость или размер опухоли, а также не улучшил качество жизни. Убедительных данных о применении

тамоксифена у пациентов с ФЛК в настоящий момент не получено [72].

По литературным данным, использование иммунотерапии для лечения ФЛК показало разнонаправленную эффективность. В одном описанном клиническом случае 2 пациента с прогрессирующим ФЛК с метастазами в легкие получали лечение ингибитором PD-L1 ниволумабом. У обоих развилось прогрессирование заболевания через 2 и 3 мес. соответственно [73]. Однако в другом случае отмечен полный ответ после двух месяцев терапии ниволумабом, который продолжался и после 11 мес. наблюдения у пациента с экспрессирующей PD-L1 опухолью [66]. Эффективность пембролизумаба при лечении ФЛК не была зафиксирована – у пациента отмечена отрицательная динамика по данным контрольного обследования после трех месяцев лечения [73].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ФЛК остается малоизученным отдельным видом печеночно-клеточного рака. В настоящее время нет убедительных доказательств эффективности того или иного варианта лекарственного лечения ФЛК, и

для достижения улучшения результатов потребуются дальнейшие исследования.

В отсутствие известных факторов риска развития ФЛК можно лишь надеяться на повышенное внимание диагностов к малым объемным образованиям, выявляемым случайно в здоровой печени подростков и молодых людей. Только своевременное выявление опухоли и радикальное хирургическое лечение позволяют надеяться на выздоровление. Следует отметить, что в ряде случаев оправданно и удаление метастатических и рецидивных опухолей. Плохо изученные механизмы канцерогенеза ФЛК определяют неудовлетворительные результаты лекарственного лечения распространенных опухолей. С появлением новых лекарственных препаратов и режимов лечения ГЦР неизбежно будут предприняты попытки их изучения при ФЛК. По мере накопления опыта, связанного с ранней диагностикой и появлением направленного лечения ФЛК, можно надеяться на улучшение результатов медицинской помощи данной категории пациентов.



Поступила / Received 20.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 07.10.2020

Принята в печать / Accepted 02.11.2020

Список литературы / References

- Edmonson H.A. Differential diagnosis of tumors and tumor – like lesion of liver in infancy and childhood. *AMA Arch Dis Child*. 1956;91(2):168–186. doi: 10.1001/archpedi.1956.02060020170015.
- Craig J.R., Peters R.L., Edmondson H.A., Omata M. Fibrolamelar – lar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinicopathologic features. *Cancer*. 1980;46(2):372–379. doi: 10.1002/1097-0142(19800715)46:2<372::aid-cncr2820460227>3.0.co;2-s.
- Berman M.M., Libbey P., Foster J.H. Hepatocellular carcinoma. Polygonal cell type with fibrous stroma—an atypical variant with a favorable prognosis. *Cancer*. 1980;46(6):1148–1155. doi: 10.1002/1097-0142(19800915)46:6<1148::aid-cncr2820460626>3.0.co;2-j.
- Ringe B., Wittekind C., Weimann A., Tusch G., Pichlmayr R. Results of hepatic resection and transplantation for fibrolamelar carcinoma. *Surg Gynecol Obstet*. 1992;175(4):299–305. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1329242/>.
- Pinna A.D., Iwatsuki S., Lee R.G., Todo S., Madariaga J.R., Marsh J.W. et al. Treatment of fibrolamelar hepatoma with subtotal hepatectomy of transplantation. *Hepatology*. 1997;26(4):877–883. doi: 10.1002/hep.510260412.
- El-Gazzaz G., Wong W., El-Hadary M.K., Gunson B.K., Mirza D.F., Mayer A.D. et al. Outcome of liver resection and transplantation for fibrolamelar hepatocellular carcinoma. *Transpl Int*. 2000;13(1 Suppl.):S406–S409. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11112043/>.
- El-Serag H.B., Davila J.A. Is fibrolamelar carcinoma different from hepatocellular carcinoma? A US population-based study. *Hepatology*. 2004;39(3):798–803. doi: 10.1002/hep.20096.
- Moreno-Luna L.E., Arrieta O., García-Leiva J., Martínez B., Torre A., Uribe M., León-Rodríguez E. Clinical and pathologic factors associated with survival in young adult patients with fibrolamelar hepatocarcinoma. *BMC Cancer*. 2005;5:142. doi: 10.1186/1471-2407-5-142.
- Stipa F., Yoon S.S., Liao K.H., Fong Y., Jarnagin W.R., D'Angelica M., Abou-Alfa G., Blumgart L.H., DeMatteo R.P. Outcome of patients with fibrolamelar hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2006 Mar 15;106(6):1331-8. doi: 10.1002/cncr.21703. PMID: 16475212. doi: 10.1002/cncr.21703.
- Kaseb A.O., Shama M., Sahin I.H., Nooka A., Hassabo H.M., Vauthey J.-N. et al. Prognostic indicators and treatment outcome in 94 cases of fibrolamelar hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 2013;85(4):197–203. doi: 10.1159/000354698.
- Cronin K.A., Ries L.A., Edwards B.K. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute. *Cancer*. 2014;120(S23):S3755–S3757. doi: 10.1002/cncr.29049.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. Режим доступа: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf.
- Kaprin A. D., Starinsky V. V., Petrova G. V. (ed.). *Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)*. Moscow: mniioi. P. A. Herzen – branch fgbu “SMRC radiology” of Ministry of healthcare of Russia; 2018 (In Russ.) Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf.
- Mavros M.N., Mayo S.C., Hyder O., Pawlik T.M. A systematic review: Treatment and prognosis of patients with fibrolamelar hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2012;215(6):820–830. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.08.001.
- Hemming A.W., Langer B., Sheiner P., Greig P.D., Taylor B.R. Aggressive surgical management of fibrolamelar hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 1997;1(4):342–346. doi: 10.1016/s1091-255x(97)80055-8.
- Алиева С.Б., Бредер В.В. и др. *Клинические рекомендации АОР 2019 г. Рак печени (гепатоцеллюлярный)*. Режим доступа: https://oncology-association.ru/files/new-clinical-guidelines/rak_pecheni.pdf.
- Алиева С.Б., Бредер В.В. et al. *AOR clinical guidelines 2019 Liver cancer (hepatocellular)*. (In Russ.) Available at: https://oncology-association.ru/files/new-clinical-guidelines/rak_pecheni.pdf.
- Greene F.L., Sobin L.H. The staging of cancer: a retrospective and prospective appraisal. *CA Cancer J Clin*. 2008;58(5):180–190. doi: 10.3322/CA.2008.0001.
- Amin M.B., Greene F.L., Edge S.B., Compton C.C., Gershenwald J.E., Brookland R.K. et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more «personalized» approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93–99. doi: 10.3322/caac.21388.
- Eggert T., McGlynn K.A., Duffy A., Manns M.P., Greten T.F., Altekruze S.F. Fibrolamelar hepatocellular carcinoma in the USA, 2000-2010: a detailed report on frequency, treatment and outcome based on the surveillance, epidemiology, and end results database. *United European Gastroenterol J*. 2013;1(5):351–357. doi: 10.1177/2050640613501507.
- Lee C.W., Chan K.M., Lee C.F., Yu M.C., Lee W.C., Wu T.J., Chen M.F. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma with lymph node metastasis: clinicopathological analysis and survival outcome. *Asian J Surg*. 2011;34(2):53–62. doi: 10.1016/S1015-9584(11)60020-1.
- Watanabe J., Nakashima O., Kojiro M. Clinicopathologic study on lymph node metastasis of hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 660 consecutive autopsies cases. *Jpn J Clin Oncol*. 1994;24(1):37–41. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8126919/>.
- Liu S., Chan K.W., Wang B., Qiao L. Fibrolamelar hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(10):2617–2625. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19638962/>.
- Pérez-Guillermo M., Masgrau N.A., García-Solano J., Sola-Pérez J., de Agustín y de Agustín P. Cytologic aspect of fibrolamelar hepatocellular

- carcinoma in fine-needle aspirates. *Diagn Cytopathol.* 1999;21(3):180–187. doi: 10.1002/(sici)1097-0339(199909)21:3<180::aid-dc7>3.0.co;2-o.
23. Torbenson M.S. Review of the Clinicopathologic Features of Fibrolamellar Carcinoma. *Adv Anat Pathol.* 2007;14:217–223. doi: 10.1097/PAP.0b013e3180504913.
 24. Torbenson M.S. Morphologic Subtypes of Hepatocellular Carcinoma, Gastroenterol. *Clin N Am.* 2017;46(2):365–391. doi: 10.1016/j.gtc.2017.01.009.
 25. Kitabayashi K., Yokoi M., Ueno K.-I., Saito H., Takashima S., Kurose N., Nojima T. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: report of a case. *Hepatogastroenterology.* 2003;50(54):1886–1888. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14696425/>.
 26. Chaudhari V.A., Khobragade K., Bhandare M., Shailesh V. Shrikhande. Management of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Chinese Clinical Oncology.* 2018;7(5):51. doi: 10.21037/cco.2018.08.08.
 27. Ward S.C., Huang J., Tickoo S.K., Thung S.N., Ladanyi M., Klimstra D.S. Fibrolamellar carcinoma of the liver exhibits immunohistochemical evidence of both hepatocyte and bile duct differentiation. *Mod Pathol.* 2010;23(9):1180–1190. doi: 10.1038/modpathol.2010.105.
 28. de Boer C.J., van Krieken J.H.J.M., Janssen-van Rhijn C.M., Litvinov S.V. Expression of Ep-CAM in normal, regenerating, metaplastic, and neoplastic liver. *J Pathol.* 1999;188(2):201–206. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(199906)188:2<201::AID-PATH339>3.0.CO;2-8.
 29. Gires O. EpCAM in hepatocytes and their progenitors. *J Hepatol.* 2012;56(2):490–492. doi: 10.1016/j.jhep.2011.05.036.
 30. Sergi C.M. Hepatocellular Carcinoma, Fibrolamellar Variant: Diagnostic Pathologic Criteria and Molecular Pathology Update. *A Primer Diagnostics.* 2015;6(1):3. doi: 10.3390/diagnostics6010003.
 31. Graham R.P., Torbenson M.S. Fibrolamellar carcinoma: A histologically unique tumor with unique molecular findings. *Semin Diagn Pathol.* 2017;34(2):146–152. doi: 10.1053/j.semdp.2016.12.010.
 32. Honeyman J.N., Simon E.P., Robine N., Chiaroni-Clarke R., Darcy D.G., Lim I.I. et al. Detection of a Recurrent DNAJB1-PRKACA Chimeric Transcript in Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma. *Science.* 2014;343(6174):1010–1014. doi: 10.1126/science.1249484.
 33. Graham R.P., Jin L., Knutson D.L., Kloft-Nelson S.M., Greipp P.T., Waldburger N. et al. DNAJB1-PRKACA is specific for fibrolamellar carcinoma. *Modern Pathology.* 2015;28(6):822–829. doi: 10.1038/modpathol.2015.4.
 34. Dinh T.A., Vitucci E.C.M., Wauthier E., Graham R.P., Pitman W.A., Oikawa T. et al. Comprehensive analysis of The Cancer Genome Atlas reveals a unique gene and non-coding RNA signature of fibrolamellar carcinoma. *Sci Rep.* 2017;7:44653. doi: 10.1038/srep44653.
 35. Vivekanandan P., Micchelli S.T., Torbenson M. Anterior gradient-2 is overexpressed by fibrolamellar carcinomas. *Hum Pathol.* 2009;40(3):293–299. doi: 10.1016/j.humpath.2008.08.003.
 36. Simon E.P., Freije C.A., Farber B.A., Lalazar G., Darcy D.G., Honeyman J.N. et al. Transcriptomic characterization of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci.* 2015;112(44):E5916–E5925. doi: 10.1073/pnas.1424894112.
 37. Orsatti G., Hytiroglou P., Thung S.N., Ishak K.G., Paronetto F. Lamellar fibrosis in the fibrolamellar variant of hepatocellular carcinoma: a role for transforming growth factor beta. *Liver.* 1997;17(3):152–156. doi: 10.1111/j.1600-0676.1997.tb00798.x.
 38. Buckley A.F., Burgart L.J., Kakar S. Epidermal growth factor receptor expression and gene copy number in fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol.* 2006;37(4):410–414. doi: 10.1016/j.humpath.2005.12.009.
 39. Kannangai R., Sahin F., Torbenson M.S. EGFR is phosphorylated at Ty845 in hepatocellular carcinoma. *Mod Pathol.* 2006;19:1456–1461. doi: 10.1038/modpathol.3800665.
 40. Kannangai R., Vivekanandan P., Martinez-Murillo F., Choti M., Torbenson M. Fibrolamellar carcinomas show overexpression of genes in the RAS, MAPK, PIK3, and xenobiotic degradation pathways. *Hum Pathol.* 2007;38(4):639–644. doi: 10.1016/j.humpath.2006.07.019.
 41. Torbenson M., Kannangai R., Abraham S., Sahin F., Choti M., Wang J. Concurrent evaluation of p53, beta-catenin, and alpha-fetoprotein expression in human hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2004;122(3):377–382. doi: 10.1309/YHOH-3FKY-M4RM-U1JF.
 42. Sorenson E.C., Khanin R., Bamboat Z.M., Cavnar M.J., Kim T.S. et al. Genome and transcriptome profiling of fibrolamellar hepatocellular carcinoma demonstrates p53 and IGF2BP1 dysregulation. *PLoS One.* 2017;12(5):0176562. doi: 10.1371/journal.pone.0176562.
 43. Darcy D.G., Malek M.M., Kobos R., Klimstra D.S., DeMatteo R., La Quaglia M.P. Prognostic factors in fibrolamellar hepatocellular carcinoma in young adults. *J Pediatr Surg.* 2015;50(1):153–156. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.10.039.
 44. Ang C.S., Kelley R.K., Choti M.A., Cosgrove D.P., Chou J.F., Klimstra D. et al. Clinicopathologic characteristics and survival outcomes of patients with fibrolamellar carcinoma: data from the fibrolamellar carcinoma consortium. *Gastrointest Cancer Res.* 2013;6(1):3–9. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23505572/>
 45. Dahan M.H., Kastell P. Fibrolamellar hepatic carcinoma with a presentation similar to that of septic pregnancy. A case report. *J Reprod Med.* 2002;47(1):47–49. Available at: <https://www.pubfacts.com/detail/11838311/Fibrolamellar-hepatic-carcinoma-with-a-presentation-similar-to-that-of-septic-pregnancy-A-case-repor>.
 46. Torbenson M. Fibrolamellar carcinoma: 2012 update. *Scientifica.* 2012;2012:743790. doi: 10.6064/2012/743790.
 47. Lloreta J., Vadell C., Fabregat X., Serrano S. Fibrolamellar hepatic tumor with neurosecretory features and systemic deposition of AA amyloid. *Ultrastruct Pathol.* 1994;18(1–2):287–292. doi: 10.3109/01913129409016302.
 48. Friedman A.C., Lichtenstein J.E., Goodman Z., Fishman E.K., Siegelman S.S., Dachman A.H. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Radiology.* 1985;157(3):583–587. doi: 10.1148/radiology.157.3.2997835.
 49. Ichikawa T., Federle M.P., Grazioli L., Madariaga J., Nalesnik M., Marsh W. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: imaging and pathologic findings in 31 recent cases. *Radiology.* 1999;213(2):352–361. doi: 10.1148/radiology.213.2.r99nv31352.
 50. Brandt D.J., Johnson C.D., Stephens D.H., Weiland L.H. Imaging of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 1988;151(2):295–299. doi: 10.2214/ajr.151.2.295.
 51. Kadoya M., Matsui O., Takashima T., Nonomura A. Hepatocellular carcinoma: correlation of MR imaging and histopathologic findings. *Radiology.* 1992;183(3):819–825. doi: 10.1148/radiology.183.3.1316622.
 52. Ringe K.I., Husarik D.B., Sirlin C.B., Merkle E.M. Gadaxetate disodium-enhanced MRI of the liver. Part 1, Protocol optimization and lesion appearance in the noncirrhotic liver. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195(1):13–28. doi: 10.2214/ajr.10.4392.
 53. Palm V., Sheng R., Mayer P., Weiss K.H., Springfield C., Mehrabi A. et al. Imaging features of fibrolamellar hepatocellular carcinoma in gadaxetic acid-enhanced MRI. *Cancer Imaging.* 2018;18:9. doi: 10.1186/s40644-018-0143-y.
 54. Badiee S., Franc B.L., Webb E.M., Chu B., Hawkins R.A., Coakley F. Role of IV iodinated contrast material in 18F-FDG PET/CT of liver metastases. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191(5):1436–1439. doi: 10.2214/ajr.07.3750.
 55. Mayo S.C., Mavros M.N., Nathan H., Cosgrove D., Herman J.M., Kamel I. et al. Treatment and prognosis of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma: a national perspective. *J Am Coll Surg.* 2014;218(2):196–205. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.10.011.
 56. McAttee J.P., Goldin A.B., Healey P.J., Gow K.W. Hepatocellular carcinoma in children: epidemiology and the impact of regional lymphadenectomy on surgical outcomes. *J Pediatr Surg.* 2013;48(11):2194–2201. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2013.05.007.
 57. Amini N., Ejaz A., Spolverato G., Maithele S.K., Kim Y., Pawlik T.M. Management of lymph nodes during resection of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review. *J Gastrointest Surg.* 2014;18(12):2136–2148. doi: 10.1007/s11605-014-2667-1.
 58. Yamashita S., Vauthey J.N., Kaseb A.O., Aloia T.A., Conrad C., Hassan M.M. et al. Prognosis of Fibrolamellar Carcinoma Compared to Non-cirrhotic Conventional Hepatocellular Carcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2016;20(10):1725–1731. doi: 10.1007/s11605-016-3216-x.
 59. Njei B., Konjeti V.R., Ditah I. Prognosis of Patients With Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma Versus Conventional Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastrointest Cancer Res.* 2014;7(2):49–54. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4007676/>.
 60. Fouzas I., Sotiropoulos G.C., Molmenti E.P., Beckebaum S., Schmitz K.J., Broelsch C.E. et al. «Preemptive» live donor liver transplantation for fibrolamellar hepatocellular carcinoma: A case report. *Transplant Proc.* 2008;40(10):3806–3807. doi: 10.1016/j.transproceed.2008.09.050.
 61. Atenza L.G., Berger J., Mei X., Shah M.B., Daily M.F., Grigorian A., Gedaly R. Liver transplantation for fibrolamellar hepatocellular carcinoma: A national perspective. *J Surg Oncol.* 2017;115(3):319–323. doi: 10.1002/jso.24515.
 62. Peacock J.G., Call J.A., Olivier K.R. Radiotherapy for metastatic fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Rare Tumors.* 2013;5(3):e28. doi: 10.4081/rt.2013.e28.
 63. Mafeld S., French J., Tiniakos D., Haugk B., Manas D., Littler P. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: treatment with yttrium-90 and subsequent surgical resection. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2018;41(5):816–820. doi: 10.1007/s00270-018-1903-6.
 64. Czadurna P., Zbrzezniak G., Narozanski W., Korzon M., Wyszomirska M., Stoba C. Preliminary experience with arterial chemoembolization for hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46(7):825–828. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16123986/>.
 65. Fonseca G.M., Varella A.D., Coelho F.F., Abe E.S., Dumarco R.B., Herman P. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma downstaging. *World J Gastrointest Surg.* 2014;6(6):107–111. doi: 10.4240/wjgs.v6.i6.107.
 66. Chakrabarti S., Tella S.H., Kommalapati A., Huffman B.M., Yadav S., Riaz I.B. et al. Clinicopathological features and outcomes of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Oncol.* 2019;10(3):554–561. doi: 10.21037/jgo.2019.01.35.
 67. Patt Y.Z., Hassan M.M., Lozano R.D., Brown T.D., Vauthey J.N., Curley S.A., Ellis L.M. Phase II trial of systemic continuous fluorouracil and subcutaneous recombinant interferon Alfa-2b for treatment of hepatocel-

- lular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2003;21(3):421–427. doi: 10.1200/JCO.2003.10.103.
68. Weeda V.B., Murawski M., McCabe A.J., Maibach R., Brugières L., Roebuck D. et al. Fibrolamellar variant of hepatocellular carcinoma does not have a better survival than conventional hepatocellular carcinoma – results and treatment recommendations from the Childhood Liver Tumour Strategy Group (SIOPEL) experience. *Eur J Cancer.* 2013;49(12):2698–2704. doi: 10.1016/j.ejca.2013.04.012.
69. Gras P., Truant S., Boige V., Ladrat L., Rougier P., Pruvot F.R., Hebbbar M. Prolonged Complete Response after GEMOX chemotherapy in a Patient with Advanced Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma. *Case Rep Oncol.* 2012;5(1):169–172. doi: 10.1159/000338242.
70. Riehle K.J., Yeh M.M., Yu J.J., Kenerson H.L., Harris W.P., Park J.O., Yeung R.S. mTORC1 and FGFR1 signaling in fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Mod Pathol.* 2015;28(1):103–110. doi: 10.1038/modpathol.2014.78.
71. Benito V., Segura J., Martínez M.S., Arencibia O., Lubrano A. Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma Metastatic to the Ovary. *Obstet Gynaecol.* 2012;32(2):200–202. doi: 10.3109/01443615.2011.621558.
72. Nowak A.K., Findlay M., Culjak G., Stockler M.R. Tamoxifen for hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;(8):CD001024. doi: 10.1002/14651858.
73. Bauer U., Mogler C., Braren R.F., Algül H., Schmid R.M., Ehmer U. Progression after Immunotherapy for Fibrolamellar Carcinoma. *Visc Med.* 2019;35(1):39–42. doi: 10.1159/000497464.

Вклад авторов

Концепция статьи – Антонова Е.Ю., Бредер В.В., Джаниян И.А., Волков А.Ю.
 Написание текста – Антонова Е.Ю., Бредер В.В., Джаниян И.А., Волков А.Ю.
 Редактирование текста – Мороз Е.А., Лактионов К.К.
 Обзор литературы – Антонова Е.Ю., Бредер В.В., Джаниян И.А.
 Перевод на английский язык – Антонова Е.Ю., Волков А.Ю.
 Анализ материала – Мороз Е.А., Лактионов К.К.
 Статистическая обработка – Антонова Е.Ю., Бредер В.В., Джаниян И.А., Волков А.Ю.

Contribution of authors

Concept of the article – Elena Yu. Antonova, Valery V. Breder, Irina A. Dzhanian, Alexander Yu. Volkov
 Text development – Elena Yu. Antonova, Valery V. Breder, Irina A. Dzhanian, Alexander Yu. Volkov
 Editing text – Ekaterina A. Moroz, Konstantin K. Laktionov
 Literature review – Elena Yu. Antonova, Valery V. Breder, Irina A. Dzhanian
 Translation into English – Elena Yu. Antonova, Alexander Yu. Volkov
 Material analysis – Ekaterina A. Moroz, Konstantin K. Laktionov
 Statistical processing – Elena Yu. Antonova, Valery V. Breder, Irina A. Dzhanian, Alexander Yu. Volkov

Информация об авторах:

Антонова Елена Юрьевна, аспирант отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени Н.Н. Трапезникова, Национальный исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-9740-3839; SPIN-код: 6335-7053; e-mail: elenaantonova5@mail.ru

Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-6244-4294; SPIN-код: 9846-4360; Author ID: 280121; e-mail: vbreder@yandex.ru

Мороз Екатерина Александровна, к.м.н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения Научно-исследовательского института клинической онкологии имени Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-6775-3678; e-mail: moroz-kate@yandex.ru

Лактионов Константин Константинович, д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.Н. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: 0000-0003-4469-502X; SPIN-код: 7404-5133, Author ID: 160970; e-mail: lkoskos@mail.ru

Джаниян Ирина Анатольевна, врач-хирург онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17 Научно-исследовательского института клинической онкологии имени Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0002-6323-511X; e-mail: i-dzhanian@mail.ru

Волков Александр Юрьевич, аспирант хирургического отделения №6 (абдоминальной онкологии) торакоабдоминального отдела Научно-исследовательского института клинической онкологии имени Н.Н. Трапезникова, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0003-4412-2256; SPIN-код: 3013-4392; Author ID: 1036201; e-mail: 79164577128@yandex.ru

Information about the authors:

Elena Yu. Antonova, graduate student of the Department of Medicinal Treatment (Chemotherapy №17 Department), Blokhin National Medical Research Centre of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-9740-3839; e-mail: elenaantonova5@mail.ru

Valery V. Breder, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Medicinal Treatment (Chemotherapy №17 Department), Blokhin National Medical Research Centre of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-6244-4294; e-mail: vbreder@yandex.ru

Ekaterina A. Moroz, Cand. of Sci. (Med.), pathologist of the pathology Department, Blokhin National Medical Research Centre of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-6775-3678; e-mail: moroz-kate@yandex.ru

Konstantin K. Laktionov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0003-4469-502X; e-mail: lkoskos@mail.ru

Irina A. Dzhanian, Surgeon, Department of Medicinal Treatment (Chemotherapy №17 Department), Blokhin National Medical Research Centre of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0002-6323-511X; e-mail: i-dzhanian@mail.ru

Alexander Yu. Volkov, graduate student of the Surgical Department №6 (abdominal oncology) of Thoracoabdominal Department, Blokhin National Medical Research Centre of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; ORCID: 0000-0003-4412-2256; e-mail: 79164577128@yandex.ru