

Гепатоцеллюлярная карцинома у детей и подростков: современное состояние проблемы

Бабаханова С.Б., Ахаладзе Д.Г., Рабаева Л.Л., Миннуллин М.М. Качанов Д.Ю.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

АННОТАЦИЯ

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) — очень редкая первичная опухоль печени у детей и подростков, характеризующаяся агрессивным клиническим течением и неблагоприятным прогнозом. Пятилетняя общая выживаемость при нерезектабельных опухолях составляет менее 20%, что подчеркивает значимость ранней диагностики и радикального хирургического лечения. Настоящий обзор посвящен актуальным проблемам в лечении педиатрической ГЦК. Рассматриваются вопросы эпидемиологии, включая группы риска по развитию ГЦК, молекулярно-генетические характеристики опухоли, особенности диагностики и оценки распространённости процесса при ГЦК. Представлены результаты лечения ГЦК в рамках проспективных клинических исследований, а также текущие стандарты терапии у детей и подростков. Отдельное внимание уделяется анализу результатов различных вариантов хирургического лечения, включая резекции и трансплантацию печени. Подчеркивается низкая чувствительность опухоли к стандартной химиотерапии и обсуждаются инновационные подходы контроля заболевания у пациентов с нерезектабельной опухолью. Анализируются перспективы использования таргетной и иммунотерапии у педиатрических пациентов. Обзор также подчеркивает важность мультидисциплинарного

подхода, своевременной диагностики и внедрения инновационных методов лечения для улучшения результатов терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гепатоцеллюлярная карцинома, дети, альфа-фетопротеин, химиотерапия, хирургическое лечение

Для корреспонденции:

Бабаханова Севиль Бабахановна, врач – детский онколог НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

E-mail: dr.sevil@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3864-7403>

КАК ЦИТИРОВАТЬ: Бабаханова С.Б., Ахаладзе Д.Г., Рабаева Л.Л., Миннуллин М.М. Качанов Д.Ю. Гепатоцеллюлярная карцинома у детей и подростков: современное состояние проблемы // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2025. – Т. 24. – № 3. – С. XX–XX. DOI: <https://doi.org/10.24287/j.942>

Поступила: 18.01.2025

Принята к печати: 09.09.2025

Hepatocellular carcinoma in children and adolescents: current state of the problem

Babakhanova S.B., Akhaladze D.G.,¹ Rabaeva L.L., Minnullin M.M. Kachanov D.Yu.

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a very rare primary liver tumor in children and adolescents, characterized by an aggressive clinical course and an unfavorable prognosis. The five-year overall survival rate for unresectable tumors is less than 20%, which underscores the importance of early diagnosis and radical surgical treatment. This review is devoted to topical issues in the treatment of pediatric HCC. The issues of epidemiology are considered, including risk groups for the development of HCC, molecular and genetic characteristics of the tumor, features of diagnosis and assessment of the prevalence of the process in HCC. The results of HCC treatment in prospective clinical trials, as well as current standards of therapy in children and adolescents, are presented. Special attention is paid to the analysis of the results of various surgical treatment options, including resections and liver transplantation. The low sensitivity of the tumor to standard chemotherapy is emphasized and innovative approaches to disease control in patients with unresectable tumors are discussed. The prospects of using targeted and immunotherapy in pediatric patients are analyzed. The review also highlights the importance of a multidisciplinary approach, timely diagnosis, and the introduction of innovative treatments to improve treatment outcomes.

KEYWORDS: hepatocellular carcinoma, children, alpha-fetoprotein, chemotherapy, surgical treatment

FOR CORRESPONDENCE:

Sevil B. Babakhanova, pediatric oncologist, Dmitry Rogachev National Research Medical Center; address: 1 Zamora Mashela str., Moscow, 117997

E-mail: dr.sevil@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3864-7403>

To cite this article: Babakhanova S.B., Akhaladze D.G.,¹ Rabaeva L.L., Minnullin M.M. Kachanov D.Yu. Hepatocellular carcinoma in children and adolescents: current state of the problem. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2025;24(3):XX–XX. DOI: <https://doi.org/10.24287/j.942>

Поступила: 18.01.2025

Принята к печати: 09.09.2025

FOR PRINT

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования (ЗНО) печени у детей встречаются редко и составляют лишь 1-2% от всех ЗНО в возрасте от 0 до 14 лет [1–4]. Из всех случаев ЗНО печени 67–80% приходится на долю гепатобластомы (ГБ), в то время как гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) составляет 20-33%, что делает ее крайне редкой опухолью в детской популяции [4,5].

Целью настоящего литературного обзора явилось обобщение современных данных об эпидемиологии, факторах риска, молекулярно-генетических особенностях, клиническом течении, диагностике и лечении ГЦК у детей и подростков, а также оценка перспектив применения инновационных терапевтических методов лечения.

Эпидемиология и этиология

В исследовании, организованном Международным агентством по исследованию рака и опубликованным в 2017 году, проведен анализ данных 153 популяционных канцер-регистров из 62 стран на пяти континентах, который охватывал структуру и показатели заболеваемости различных ЗНО у детей, включая географические различия [6]. Согласно этим данным, показатель заболеваемости опухолями печени у детей в возрасте от 0 до 14 лет составляет 0,23 на 100.000 детского населения. Существуют значительные географические различия: в Северной Африке этот показатель составляет 0,10 на 100.000 детского населения, в то время как в Восточной Азии он достигает 0,35 на 100.000 детского населения. Данные географические различия могут объясняться факторами риска, предрасполагающими как к развитию гепатобластомы, так и ГЦК, которые в свою очередь зависят от социально-экономических факторов [6].

В экономически развитых странах за последние три десятилетия наблюдается постепенное увеличение показателя заболеваемости гепатобластомой. Так, по данным Немецкого детского популяционного

канцер-регистра за период 1991–2012 гг., среднегодовой прирост составил +4,6% (95% Доверительный интервал (ДИ): 2,9%-6,4%) [7], что связано с уникальными предрасполагающими факторами, такими как недоношенность, маловесность и низкий гестационный возраст на момент рождения [8,9]. Достижения неонатологии, способствующие выживанию данных категорий детей, приводят к тому, что они доживают до развития гепатобластомы, риск развития которой у них значительно выше, чем в общей популяции.

В США [10] проведен анализ временных изменений показателей заболеваемости как гепатобластомой, так и ГЦК за период с 2000 по 2017 гг. Анализ 247 пациентов с ГЦК продемонстрировал, что показатели заболеваемости оставались стабильными с незначительным среднегодовым изменением в 0,9% (95% ДИ: -2,2% - 4,1%; $p>0,05$). В то же время для гепатобластомы прибавка данного показателя составляла 2,5% ежегодно (95% ДИ: 1,1% - 3,8%; $p<0,001$).

Хроническая инфекция, вызванная вирусным гепатитом В, является известным фактором, предрасполагающим к развитию ГЦК как у взрослых, так и у детей [11]. В эндемичных районах, к которым можно отнести страны Африки, расположенные к югу от пустыни Сахара, и Юго-Восточной Азии, перинатальное инфицирование вирусом гепатита В ответственно за значительное число случаев развития ГЦК.

В этой связи чрезвычайно интересной является работа группы авторов из Тайваня [12], в которой было показано, что внедрение универсальной национальной вакцинации от гепатита В привело к значительному снижению заболеваемости гепатит В-ассоциированной ГЦК у детей. Полученные данные свидетельствуют о возможности проведения первичной профилактики и снижения риска развития ГЦК в популяциях с высокой распространенностью вирусного гепатита В. Относительно недавний анализ, охватывающий временной период 1979-2018 гг., убедительно подтверждает снижение показателя заболеваемости ГЦК у детей и молодых взрослых в возрасте 5-39 лет [13]. Так, за период 2004-2018 гг. показатель заболеваемости ГЦК снизился

на 53% (скорректированный коэффициент заболеваемости 0,47%, 95% ДИ: 0,44–0,52) [13].

Известно, что в отличие от взрослых, ГЦК у детей в 70-80% случаев развивается *de novo*, без предшествующего поражения печени [4,14]. При этом у взрослых пациентов ГЦК преимущественно развивается на фоне хронических заболеваний печени, таких как цирроз, особенно алкогольного происхождения [3,15,16]. Тем не менее, в 20-30%, а по данным отдельных центров в 40% [16] случаев у детей с ГЦК выявляется сопутствующая патология печени, вызывающая гепатоцеллюлярное повреждение, которая может быть разделена на несколько групп: вирусные инфекции (гепатит В и С), наследственные болезни обмена веществ (болезнь Вильсона, болезни накопления гликогена I–IV, гемохроматоз, дефицит альфа-1 антитрипсина) и системные заболевания (тирозинемия I типа, гликогенозы, семейный аденоматозный полипоз, анемия Фанкони, атаксия-телеангиэктазия, первичный склерозирующий холангит и семейный прогрессирующий внутрипеченочный холестаз) [5,15,17–19]. Для некоторых заболеваний определена частота развития ГЦК, в частности для тирозинемии I типа - 37%, прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза - 5-15%, билиарной атрезии - 1,3%, врожденного портосистемного шунта – 2,5%, синдрома Бадда-Киари – 4%, болезни Вильсона-Коновалова – 0,67% [3,15,16].

Среди наследственных болезней наибольшего внимания заслуживает тирозинемия I типа, поскольку у данной группы пациентов частота развития ГЦК достигает 37% [16]. Тирозинемия I типа — аутосомно-рецессивное заболевание, которое встречается с частотой примерно 1 на 100 000 новорождённых. Основой патогенеза тирозинемии I типа является мутация в гене, кодирующем фермент фумарилацетоацетатгидролазу (ФАН), расположенном на хромосоме 15q25.1. Нарушение функции данного фермента приводит к накоплению тирозина и его токсичных производных, среди которых наиболее агрессивным является сукцинилацетоацетат [20,21]. Накопление сукцинилацетоацетата и других метаболитов тирозина в

гепатоцитах оказывает канцерогенное воздействие, индуцируя процессы опухолевой трансформации клеток и их переход в злокачественный фенотип с последующим развитием ГЦК [20,21].

Среди инфекционных болезней ведущую роль играют вирусные гепатиты В и С [3]. Для обсуждаемой детской популяции, как уже было подчеркнуто выше, основной вклад вносит хронический вирусный гепатит В. Для формирования ГЦК на фоне течения гепатита С требуется длительный период времени, обычно превышающий 18 лет. Поэтому случаи ГЦК, связанные с гепатитом С, редко встречаются в детской практике [3].

Клинические особенности ГЦК

ГЦК часто протекает бессимптомно на ранних стадиях или сопровождается неспецифическими симптомами, такими как слабость, потеря аппетита и веса [15]. По мере прогрессирования заболевания появляются боли в правом подреберье, гепатомегалия, асцит, желтуха и признаки печёночной недостаточности [5]. На более поздних стадиях могут развиваться осложнения (кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, тромбоз воротной вены и др.), что усугубляет клиническую картину и ухудшает прогноз [15].

Учитывая различные этиологические факторы, лежащие в основе развития ГЦК, представляет интерес особенности клинической презентации заболевания у пациентов с наличием и отсутствием сопутствующей патологии печени. Авторы из крупного центра Baylor college of medicine (Хьюстон, США) провели анализ 61 пациента с ГЦК за период 1996-2016 гг [16]. Пациенты были разделены на группы в зависимости от причины развития заболевания. Предшествующая патология печени была отмечена у 25 из 61 пациентов и составляла 40,9%, среди которых у 9 пациентов был криптогенный цирроз, у 7 — генетические заболевания, у 4 — билиарная патология, у 1 — вирусная инфекция и у 4 другие заболевания. У 36 из 61 пациента заболевание развилось *de novo*, и у 13 из них был верифицирован фиброламеллярный тип ГЦК. У пациентов с предшествующей патологией

печени отмечался более ранний возраст начала заболевания (7,2 года), реже выявлялись отдаленные метастазы (15%), и опухоль характеризовалась меньшими размерами: у 80% пациентов опухоль была менее 4 см на момент постановки диагноза. Напротив, в группе пациентов с *de novo* ГЦК возраст составил 10,2 года ($p<0,05$), отдаленные метастазы выявлялись у 44% пациентов и во всех случаях опухоль превышала 4 см в максимальном измерении на момент постановки диагноза ($p<0,005$) [16]. Авторы делают вывод, что пациенты с сопутствующей патологией печени должны проходить более систематические обследования, и, следовательно, узловые изменения в печени могут выявляться на более ранних стадиях благодаря проведению скрининговых мероприятий. Полученные данные подчеркивают важность скрининга и раннего выявления изменений в печени у пациентов с предрасполагающими заболеваниями печени [16].

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ

В 2011 г. состоялась консенсусная конференция детских онкологов, патологов и молекулярных онкологов, посвящённая опухолям печени у детей. Результаты конференции были опубликованы в журнале "Modern Pathology" в 2014 г. и легли в основу Лос-Анджелесской классификации опухолей печени детского возраста, выделяющей три основных типа злокачественных эпителиальных образований: гепатобластому, ГЦК и гепатоцеллюлярную неоплазию без дополнительного уточнения (БДУ) [22]. При ГЦК выделяют классический и фиброламеллярный вариант, различающиеся по биологическим и клиническим характеристикам, но имеющие схожий прогноз [23].

До недавнего времени существовало ограниченное понимание биологических процессов, лежащих в основе развития ГЦК у детей и подростков, в то время как гепатобластома, как более распространённое злокачественное новообразование печени, стала объектом нескольких значительных исследований, охватывающих большие популяции пациентов

[24,25]. Эти исследования подтвердили её высокую генетическую стабильность с минимальными изменениями в геноме, чаще всего связанными с мутациями в гене *CTNNB1*, кодирующем белок бета-катенин [26].

В отличие от гепатобластомы, данные о молекулярно-генетическом профиле гепатоцеллюлярной карциномы были ограничены и требовали дополнительного изучения и анализа. В 2019 году Haines K. и соавт. описали молекулярно-генетические характеристики 15 пациентов с ГЦК. Из них у 8 пациентов заболевание развилось *de novo*, у 6 пациентов ГЦК возникла на фоне предсуществующей патологии печени, а у 1 пациента заболевание было связано с вирусным поражением печени [27].

Анализ этих данных выявил интересные закономерности: биология ГЦК, развивающейся *de novo*, характеризуется более сложным молекулярным профилем с большим количеством генетических событий. В отличие от этого, у пациентов с ГЦК, развившейся на фоне предсуществующей патологии печени, обнаруживаются более изолированные молекулярные изменения. Данное наблюдение подчёркивает возможные различия в биологических механизмах возникновения ГЦК, которые могут быть связаны с химическим канцерогенезом и нарушениями обмена веществ в условиях предсуществующей патологии печени [27].

Классический вариант ГЦК в сравнении с гепатобластомой характеризуется большим количеством молекулярно-генетических событий. Обобщённо выявленные нарушения включают: изменения в сигнальном пути WNT (гены *CTNNB1*, *AMER1*, *APC*), которые также часто встречаются при гепатобластоме; альтерации генов, вовлечённых в поддержание длины теломер (гены *TERT*, *ATRX*); альтерации сигнального пути MAPK/ERK (гены *MAPK1*, *BRAF*, *RPS6KA3*); альтерации генов *TP53*, *CDKN2A* и хромосомные нарушения (делеции 1p, 4p и gain 1q, 2p, 2q, 7q, 7p, 19q) [27].

Характер молекулярных процессов, лежащих в основе классической ГЦК у детей, в целом отражает картину, наблюдающуюся у взрослых, однако, спектр и частота молекулярных событий у взрослых значительно выше. Эти

результаты имеют важное значение для понимания возможности корректной экстраполяции подходов к лечению взрослых на детскую популяцию больных [27].

В 2018 году группа авторов из Нидерландов проанализировала литературные данные посвященные различным аспектам педиатрической и взрослой ГЦК в попытке дать ответ на вопрос насколько корректно использовать взрослые подходы в лечении детей. Авторы пришли к выводу, что при классической ГЦК у детей схожие молекулярные процессы преобладают по сравнению с различиями, что несомненно дает возможность рассматривать потенциал использования молекулярных мишеней применяемых у взрослых в детской практике [17].

Отдельного внимания заслуживает гепатоцеллюлярная неоплазия БДУ [22]. Данная опухоль была описана Prokurat A. и соавт., как переходная опухоль печени (Transitional Liver Cell Tumor), характеризующаяся более старшим возрастом дебюта заболевания по сравнению с гепатобластомой, высокими цифрами АФП, гистологическими чертами как гепатобластомы, так и ГЦК, а также агрессивным клиническим течением и неблагоприятным прогнозом [28]. Недавно проведенное Sumazin P. и соавт. исследование было направлено на сравнительный анализ клинических и молекулярно-генетических характеристик гепатоцеллюлярной неоплазии БДУ, выделенной авторами подгруппы гепатобластомы с фокальной анаплазией и плеоморфизмом, а также гепатобластомы и ГЦК [29]. Авторы предлагают термин «гепатобластома с чертами ГЦК» для обозначения вышеуказанных двух групп новообразований печени на основании схожести их молекулярного профиля, включающего относительно высокую частоту мутаций (~3 соматических мутации/Мб), мутации и альтерации в ключевых сигнальных путях и наличие хромосомных аномалий. Сравнительный анализ молекулярно-генетических характеристик гепатобластомы, гепатобластомы с чертами ГЦК (гепатоцеллюлярной неоплазии БДУ) и ГЦК представлен в табл. 1.

Табл. 1. Молекулярно-генетические характеристики ГБ, гепатоцеллюлярной неоплазии БДУ и ГЦК [Sumazin P]. [29]

Table 1. Molecular and genetic characteristics of GB, hepatocellular neoplasia of BDU and HCC [Sumazin P]. [29]

Заболевание	ГБ	Гепатоцеллюлярная неоплазия БДУ	ГЦК
Частота мутаций	0,2 соматических мутаций на Мб	3 соматических мутации на Мб	3-5 соматических мутаций на Мб
Гены с выявляемыми повторяющимися альтерациями	<i>CTNNB1, APC, NFE2L2, ARID1A, KMT2D, RPS6KA3</i>	<i>CTNNB1, ARID1A, ARID1B, BRCA2, CCND1, CDKN2A, EP300, FGF19, FGFR4, KEAP1, KMT2C, KMT2D, MAPK1, MDM4, NFE2L2, NOTCH1, PIK3CA, RPS6KA3, SALL4, TERT промотор</i>	<i>CTNNB1, KEAP1, ARID1A, ARID2, ATM, AXIN, CCND1, FAK, FGF19, IGF2, KMT2C, MET, MYC, NFE2L2, PDL1, RAS, RB1, RPS6KA3, TERT промотор, TP53, VEGFA</i>
Сигнальные пути, обогащенные мутациями	Wnt-сигнальный путь	Плюрипотентность стволовых клеток, Wnt, PIK, AKT/mTOR и RAS/MAPK сигнальные пути; путь ГЦК	Wnt, AKT/mTOR и RAS/MAPK сигнальные пути; поддержание длины теломер; путь иммунных контрольных точек
Повторяющиеся изменения числа копий	Gain 1q, 2, 8, 20, 22, потеря 4q, 1p, несбалансированные транслокации с вовлечением 1q12-21	Gain 1q, 2q, 6p, 20; сегментарные и полные потери всего плеча хромосом 1p, 4q, 11, 15, 16	Gain 1q ; 1p, 4q, 11, 15, 16 и протяженные делеции или потери всего плеча хромосом; увеличение числа копий всего плеча различных хромосом в Wnt-ассоциированной ГЦК

Фиброламеллярный вариант ГЦК (фГЦК) представляет собой отдельную нозологическую форму в структуре гепатоцеллюлярных неоплазий, которая отличается специфической морфологией и клиническим течением, преимущественно поражает молодых пациентов без фонового заболевания печени. Впервые атипичная ГЦК была описана Хью Эдмондсом в 1956 году как опухоль с эозинофильной инфильтрацией и ламеллярным

фиброзом [30]. Лишь в 1980 году Craig J.R. и соавт. ввели термин "фиброламеллярная карцинома печени" [31]. В 2010 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) присвоила фГЦК уникальный гистологический код (8171/3).

Морфологическая картина фГЦК значительно отличается от классической ГЦК. Опухолевые клетки фГЦК имеют крупные размеры, обильную эозинофильную цитоплазму и крупные ядра. Строма представлена ламеллярным фиброзом, образованным коллагеновыми волокнами, которые располагаются тонкими параллельными пластинами вокруг опухолевых клеток. Важной диагностической особенностью фГЦК является уникальная комбинация иммуногистохимических маркеров: HerPar1 (маркер гепатоцеллюлярной дифференцировки), CK7 (цитокератин 7), EMA (эпителиальный мембранный антиген) и CD68 (маркер кластера дифференцировки 68), что помогает точно верифицировать этот подтип ГЦК. Для фГЦК также характерно отсутствие экспрессии глипикана-3, который часто выявляется при классической форме ГЦК [32–34].

Патогенетический механизм развития фГЦК долгое время оставался неясным. Однако в 2014 году был обнаружен химерный транскрипт *DNAJB1-PRKACA*, возникающий в результате слияния двух генов, что лежит в основе онкогенеза фГЦК. Этот процесс сопровождается делецией участка 19-й хромосомы [35]. Более углубленные молекулярно-генетические исследования выявили активацию сигнального пути mTOR и экспрессию рецепторов фактора роста фибробластов (Fibroblast Growth Factor Receptor - FGFR), что открывает перспективы для молекулярно-направленной терапии [36].

Фиброламеллярная ГЦК составляет примерно треть всех случаев ГЦК у детей и подростков и обычно не сопровождается повышенным уровнем альфа-фетопротеина (АФП), в отличие от классической ГЦК [23]. Солитарное поражение печени является наиболее частым клиническим

проявлением фГЦК, при этом в 30-60% случаев регистрируется метастазирование в регионарные лимфатические узлы [33,36,37].

Ранее фГЦК считалась формой ГЦК с более благоприятным прогнозом по сравнению с классической. Однако результаты исследования педиатрической группы SIOPEL, опубликованные в 2013 году, опровергли эту гипотезу, продемонстрировав, что показатели общей и бессобытийной выживаемости (БСВ) у пациентов с фГЦК сопоставимы с классической ГЦК, при использовании одинаковых схем лечения [23]. Трехлетняя БСВ составила 22% для фГЦК против 28% для классической ГЦК. Общая выживаемость через три года составила 42% и 33% соответственно [23].

Диагностика

В диагностике ГЦК у детей оценка уровня АФП имеет важное значение, поскольку в большинстве случаев ГЦК, как было подчеркнуто выше, за исключением фГЦК, секретируют этот маркер. АФП служит важным диагностическим и прогностическим показателем, однако интерпретация его уровней требует тщательного подхода [3].

Принципы интерпретации уровня АФП в контексте ГЦК схожи с теми, которые применяются при гепатобластоме. Оценка уровня АФП должна проводиться в динамике, а не на основе одного измерения, особенно у детей раннего возраста (поскольку нормальные уровни АФП варьируются в зависимости от возраста и физиологического состояния ребенка). Особое внимание следует уделить возможному "hook effect" — ошибочному определению низкого уровня АФП у пациентов с чрезвычайно высокими концентрациями этого маркера. В таких случаях результат может быть занижен из-за ограничений метода измерения, что требует критического анализа в контексте клинической картины заболевания [38]. Кроме того, необходимо исключить неопухолевые причины повышения уровня АФП, такие как цирроз печени, вирусные гепатиты, и синдром Луи-Бар, поскольку эти состояния могут также вызывать увеличение концентрации АФП в крови

[39]. У пациентов с предсуществующим поражением печени и повышенными уровнями АФП, в пользу развития ГЦК будет свидетельствовать появление очаговых изменений в печени, сопровождающихся значительным нарастанием АФП [3,20].

Качественная анатомическая и функциональная визуализация печени является обязательной для оценки распространённости опухолевого процесса. Магнитно-резонансная томография (МРТ) с использованием гепатоспецифичных контрастных веществ, таких как гадооксетовая кислота, предоставляет наиболее полное представление о распространённости опухоли в печени. МРТ позволяет лучше выявлять мелкие сателлитные очаги и более точно оценивать распространение опухолевого процесса. Согласно рекомендациям Детской онкологической группы, МРТ с контрастированием показана всем пациентам [40]. В случаях, когда проведение МРТ невозможно, рекомендуется проведение мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости (МСКТ ОБП) с обязательными фазами контрастирования, включая позднюю артериальную, портальную венозную и отсроченную фазы. Эти фазы помогают детально визуализировать опухоль и её сосудистую инвазию.

ГЦК представляет собой высокозлокачественную опухоль, которая характеризуется тенденцией к региональному и отдаленному метастазированию (чаще всего в регионарные лимфатические узлы, лёгкие и кости). В связи с этим, МСКТ органов грудной клетки рекомендуется всем пациентам. Кроме того, в качестве стандартного метода для исключения метастатического распространения, рекомендуется использование позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ). ПЭТ/КТ может быть полезна для выявления отдалённых метастазов [40].

При оценке распространённости опухолевого процесса необходимо учитывать сегментарную анатомию печени. В детской онкологии широко используется система PRETEXT (Pretreatment Extent of Disease), которая

применяется до начала лечения [41,42]. Данная система позволяет оценить количество вовлечённых в опухолевый процесс сегментов и секций печени. В свою очередь, количество поражённых секций играет ключевую роль в планировании оперативного вмешательства и является важным прогностическим фактором [40].

У взрослых пациентов в настоящее время для оценки распространенности процесса при ГЦК применяется 8-я редакция системы TNM, опубликованная в 2017 году AJCC (American Joint Committee on Cancer). В рамках данной системы оцениваются размер первичной опухоли (T), вовлечение регионарных лимфатических узлов (N) и наличие отдалённых метастазов (M) [43]. Кроме того, при классической ГЦК в зависимости от степени дифференцировки клеток опухоли, TNM-классификация включает гистопатологическую оценку степени злокачественности (G1-G4).

Для оценки стадии ГЦК у детей преимущественно в североамериканских протоколах также используется систему Evans, которая была разработана в конце 1970-х годов и адаптирована для опухолей печени, подвергающихся первичному хирургическому вмешательству. Система Evans фокусируется на оценке остаточной опухоли после хирургического вмешательства и позволяет определить эффективность проведённого лечения и необходимость дополнительной терапии. Стадия I представляет собой радикально удаленную опухоль, стадия II наличие микроскопической остаточной опухоли, стадия III нерезектабельную опухоль, или макроскопически остаточную опухоль после хирургического лечения или поражение регионарных лимфатических узлов, стадия IV – наличие отдаленных метастазов [44].

ВЕРИФИКАЦИЯ ДИАГНОЗА

Верификация диагноза ГЦК требует особого подхода, учитывая значительные отличия этого заболевания от гепатобластомы по

биологическим характеристикам, клиническому течению, и чувствительности к химиотерапии [2]. Если для ГБ допустимо проведение инициальной биопсии с последующей неoadьювантной химиотерапией и отсроченным хирургическим вмешательством [25,45], то при ГЦК подход к диагностике и лечению ГЦК отличается.

Пациенты с ГЦК, как правило, относятся к более старшей возрастной группе или имеют сопутствующие заболевания [15,17]. В случаях, когда подозревается ГЦК, пациенты должны обсуждаться на мультидисциплинарном консилиуме с участием специалистов по гепатопанкреатобилиарной хирургии, детских онкологов, рентгенологов для оценки возможности первичного хирургического вмешательства. Для морфологической верификации проводится эксцизионная биопсия или резекция печени с полным удалением опухолевого очага, что является предпочтительным методом и может рассматриваться как наиболее куративный подход [3].

В случаях, где для подтверждения диагноза необходима биопсия, предпочтение должно отдаваться толстоигольной биопсии, поскольку она позволяет получить адекватный образец ткани для морфологической и молекулярной диагностики и снижает риск кровотечения и потенциальной диссеминации опухолевых клеток [46]. Анализ трех вариантов биопсии печени (открытая, лапароскопическая и чрескожная толстоигольная) у пациентов с гепатобластомой, включенных в протокол АНЕР0731 (n=121) показал, что все три метода характеризовались забором адекватного объема ткани опухоли для постановки диагноза, при этом трансфузии компонентов крови для восполнения кровопотери после проведения биопсии были наименьшими при чрескожной толстоигольной биопсии (n=0/28, 0%) по сравнению с открытым (n=27/76, 36%) и лапароскопическим (n=4/17, 24%) доступами (p<0,01) [46].

Проведение толстоигольной биопсии требует строгого соблюдения ряда принципов: пункционный доступ должен осуществляться через

непоражённую паренхиму печени, чтобы минимизировать риск имплантационного метастазирования, и данный фрагмент должен быть удалён при последующем хирургическом вмешательстве. Использование коаксиальной методики при толстоигольной биопсии рекомендуется для уменьшения травматизации тканей и обеспечения более точного контроля процедуры [3]. Важно также проведение адекватной профилактики кровотечений при выполнении биопсии. Биопсийный тракт должен быть обработан специальными материалами, такими как желатин или коллаген, для предотвращения геморрагических осложнений и диссеминации опухолевых клеток [3]. Для пациентов с циррозом печени, наличием очагового образования в печени и высокими уровнями АФП, необходимо первично рассмотреть возможность трансплантации печени, учитывая высокую вероятность наличия ГЦК [4]. Необходимо также отметить, что ГЦК может быть случайной находкой при проведении планового патоморфологического исследования ткани печени у пациентов, подвергнутых трансплантации печени [47]. Тщательная верификация диагноза и выбор оптимального метода лечения являются критически важными для улучшения прогноза у пациентов с ГЦК [4].

ТЕРАПИЯ

История лечения пациентов детского возраста с ГЦК неразрывно связана с оптимизацией терапии гепатобластомы. Ключевые исследования в области педиатрической ГЦК принадлежат двум основным исследовательским группам: Американской (Children's Oncology Group, COG) и Европейской (International Childhood Liver Tumors Strategy Group, SIOPEL) [48,49]. До 2000-х годов COG проводила исследования под эгидой Pediatric Oncology Group (POG) и Children's Cancer Group (CCG), которые впоследствии объединились в COG.

В исследованиях в Северной Америке на первом этапе пациенты с ГЦК подвергались хирургической резекции, после чего получали

адьювантную полихимиотерапию (ПХТ) с использованием двух цисплатин-содержащих режимов: режима А (цисплатин, винкристин и 5-фторурацил) или режима В (цисплатин и доксорубицин). 5-летняя БСВ для этих пациентов составила 19% и режим ПХТ не влиял на выживаемость. У пациентов, подвергнутых первичной резекции, прогноз был гораздо лучше – 5-летняя БСВ составила 88%. Однако, необходимо отметить, что у 47% пациентов опухоль была нерезектабельной [48]. 5-летняя БСВ пациентов со стадиями III и IV была равна 8% и 0%, соответственно.

В исследовании SIOPEL-1 проводилась традиционная для Европейских программ терапии опухолей печени неoadьювантная ПХТ по схеме PLADO (цисплатин, доксорубицин). Было показано, что 5-летняя БСВ пациентов с ГЦК составила 17%. Важным результатом явилась демонстрация достижения объективного ответа на неoadьювантную ПХТ у 49% пациентов (у 18 из 37 пациентов), что значительно превышало частоту объективных ответов на цитостатические препараты у взрослых пациентов с ГЦК [49]. Всем выжившим пациентам было выполнено радикальное хирургическое вмешательство. При проведении мультивариантного анализа факторами, оказывающими влияние на показатели ОВ являлись стадия по системе PRETEXT и наличие отдаленных метастазов.

Следующей попыткой поиска оптимального режима цитостатической терапии была интенсификация ПХТ в протоколе SIOPEL-3 HR, где пациенты вместо привычного режима PLADO, получали режим SuperPLADO, включающий альтернирующие курсы цисплатина и карбоплатина, доксорубицина. Было показано, что интенсификация терапии и использование режима SuperPLADO не привело к улучшению прогноза. Ответ на неoadьювантную ПХТ составил 40% (у 29 из 72 пациентов) и был сопоставим с таковым в исследовании SIOPEL-1 [50]. В исследовании SIOPEL-3 HR было показано, что 5-летняя общая выживаемость составила лишь 22%. Важно отметить, что у 39 (45,8%) из 85 пациентов опухоль была

нерезектабельной. При этом только 1 из 7 пациентов, которым была выполнена R1 резекция, выжил [50].

Полученные данные свидетельствуют о важности выполнения радикального хирургического лечения, как единственного доказанного метода терапии, обладающего куративным потенциалом. Наилучшие результаты были продемонстрированы при выполнении первичных радикальных хирургических вмешательств [48]. При этом в исследовании CCG/POG пациентам проводилась адъювантная ПХТ, роль которой, тем не менее, требует подтверждения в дополнительных проспективных клинических исследованиях.

Прогноз у детей с первично нерезектабельной ГЦК является неблагоприятным и долгосрочная выживаемость возможна только при проведении отсроченного радикального хирургического вмешательства [50].

Кроме этого, важным выводом представленных выше клинических исследований явилось то, что ГЦК у детей и подростков характеризуется лучшей химиочувствительностью, по сравнению с опухолями у взрослых пациентов [49,50]. Частота объективных ответов составила 40-49% [50], что позволило рассматривать проведение неадъювантной ПХТ как метод, направленный на сокращение размеров опухоли с целью достижения резектабельности.

У взрослых пациентов с ГЦК была продемонстрирована активность мультикиназного ингибитора сорафениба [51]. У детей данные по его применению ограничены. Группой авторов из Германии описан опыт применения сорафениба и цисплатина/доксорубицина у пациентов с ГЦК [52]. В исследовании Schmid I. и соавт., показано, что комбинация сорафениба и PLADO (цисплатин и доксорубицин) демонстрирует потенциальную активность у педиатрических пациентов, у которых невозможно проведение первичной резекции. В исследовании 6 из 12 пациентов были живы с медианой наблюдения в 20 месяцев [52]. У 4 (57%)

из 7 пациентов с изначально нерезектабельной опухолью, был констатирован объективный ответ на комбинацию PLADO+сорафениб.

Необходимо отметить, что несмотря на потенциальную эффективность приведенных выше режимов, возможности системной терапии ГЦК у детей чрезвычайно ограничены. Одной из возможных комбинаций цитостатических препаратов является режим GemOx (гемцитабин и оксалиплатин). Ретроспективный анализ 24 пациентов педиатрического возраста (14 пациентов с фГЦК), получавших указанную комбинацию, продемонстрировал частоту объективных ответов равную 29% (7/24 пациентов), что превышало аналогичный показатель во взрослой популяции больных (18%). Тем не менее, авторы анализа подчеркивают, что ни в одном случае не была достигнута резектабельность опухоли, а у 10 пациентов отмечено прогрессирование заболевания на фоне проводимой терапии [53].

Для взрослых пациентов с ГЦК сегодня доступен широкий спектр терапевтических опций, который предполагает использование разнообразных препаратов и комбинаций, охватывающих ингибиторы тирозинкиназ (сорафениб, ленватиниб, регорафениб, кабозантиниб), ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб), антиангиогенные препараты (бевацизумаб, рамуцирумаб) [17,37,54]. Однако, данные об эффективности этих препаратов, полученные в рамках проспективных клинических исследований, при педиатрической ГЦК отсутствуют.

Таблица 2 иллюстрирует результаты крупнейших международных исследований лечения детей с ГЦК, проведенных в период с конца 1980-х по 2010 год. [54]

Табл. 2. Результаты лечения пациентов детского и подросткового возраста с ГЦК [54]

Table 2. Results of treatment of children and adolescents with HCC [54]

Исследование	Годы проведения	Количество пациентов	Режим химиотерапии	Результаты
INT0098 (CCG/POG) [48]	1989-1992	Стадия I: 3 (C5V), 5 (CD) Стадия III: 10 (C5V), 15 (CD) Стадия IV: 7 (C5V), 6 (CD)	C5V (цисплатин, 5-фторурацил, винкристин) / CD (цисплатин, доксорубин)	5-летняя общая выживаемость (ОВ): Стадия I: 88%, Стадия III: 23%, Стадия IV: 10%
SIOPEL 1 [49]	1990-1994	PRETEXT I/II: 15 PRETEXT III/IV: 22	PLADO (цисплатин, доксорубин)	5-летняя ОВ: PRETEXT I/II: 44% PRETEXT III: 22% PRETEXT IV: 8% Метастазы: 9%
SIOPEL 2 and 3 [50]	1995-2006	PRETEXT I/II: 33 PRETEXT III/IV: 30 Метастазы: 30	SUPERPLADO (цисплатин, доксорубин, карбоплатин)	5-летняя ОВ: для всех пациентов 22% Первичная резекция: ~50% Отсроченная резекция: ~40% Нерезектабельные: 0%
GPOH [52]	2007-2010	PRETEXT II: 5 PRETEXT III: 3 PRETEXT IV: 4 Метастазы: 2	PLADO + сорафениб	PRETEXT II: Полный ответ (CR) (3 пациента), прогрессирование (PD) (1 пациент), смерть от заболевания (1) PRETEXT III: CR (2), стабилизация (SD) (1) PRETEXT IV: CR (1), PD (1), смерть от заболевания (1) Метастазы: CR (1), смерть от заболевания (1)

Как уже отмечалось выше, целью хирургического лечения ГЦК является радикальное удаление опухоли, что может быть достигнуто либо путём резекции, либо путём тотальной гепатэктомии с последующей трансплантацией донорского органа [55].

Важность радикального хирургического лечения подтверждается не только результатами клинических исследований, но и при анализе популяционных данных. Так, Allan B.J. и соавт. провели анализ результатов терапии 218 пациентов с ГЦК в возрасте 0-19 лет, зарегистрированных в

программе SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) в США за период 1973-2009 гг. [1]. Показатели 5-, 10-, 20-летней ОВ составили 24%, 23% и 8%. При этом 5-летняя ОВ у пациентов с резектабельной опухолью была равна 60% против 0% у пациентов, которым не проводилось хирургическое лечение ($p < 0,0001$).

Первичная резекция является предпочтительным вариантом лечения и обеспечивает лучшие результаты, однако, ее проведение возможно не более, чем у 20% пациентов [3]. У части пациентов резектабельность опухоли достигается проведением неoadъювантной терапии. В случае, если опухоль расценивается как нерезектабельная и при условии отсутствия внепеченочного распространения процесса, единственным вариантом куративного хирургического лечения является трансплантация печени [56].

Важно отметить, что длительное время в педиатрической практике показания к проведению трансплантации печени при ГЦК определялись по Миланским критериям, разработанным для взрослых пациентов [57]. Миланские критерии подразумевали селекцию пациентов с относительно небольшими опухолями (одна опухоль < 5 см или до 3 опухолей ≤ 3 см), но были в первую очередь направлены на улучшение результатов трансплантации у взрослых пациентов с наличием сопутствующей патологии печени и развитием цирроза [58]. Многими авторами оспаривалась целесообразность применения указанных критериев у пациентов детского возраста с опухолями печени, включая ГЦК [58]. К настоящему времени накоплен большой клинический опыт, позволяющий сделать вывод о возможности и безопасности проведения трансплантации педиатрическим пациентам с ГЦК вне Миланских критериев [4,47,59,60].

Так, в исследовании D'Souza A.M. и соавт. был проведен ретроспективный анализ 12 пациентов в возрасте младше 18 лет, получивших только хирургическое лечение за период с 2004 по 2015 год в Cincinnati Children's Hospital (США) [59]. 7 из 12 пациентов перенесли трансплантацию, несмотря на то, что опухоль превышала Миланские

критерии, пятерым пациентам была выполнена резекция. Все пациенты живы и не имеют признаков заболевания с медианой наблюдения в 54,1 месяца (разброс от 28,1 до 157,7 месяцев). Эти результаты подчеркивают необходимость оценки возможности проведения трансплантации у пациентов с нерезектабельной ГЦК, при условии отсутствия экстрапеченочного распространения опухоли [59].

Крупное популяционное исследование, проведённое в Северной Америке на основе базы данных SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*), охватило группу из 127 пациентов с ГЦК в возрасте до 18 лет за период с 2004 по 2015 гг. [55]. Результаты показали, что у 46 (36,2%) хирургическое лечение не проводилось, у 32 (25,2%) пациентов была выполнена трансплантация печени, а у 49 (38,6%) была проведена резекция печени. Исследование продемонстрировало, что четырёхлетняя общая выживаемость после трансплантации составила 87%, тогда как после резекции — 63% [55]. В исследовании Ziogas I.A. и соавт. продемонстрировали несоответствие Миланским критериям, которое отмечалось у 62,1% пациентов (27,6% с T2-стадией и 34,5% с T3-стадией опухоли), которые подверглись трансплантации печени, что указывает на значительное число случаев, выходящих за рамки традиционных ограничений [55]. При проведении мультивариантного анализа только стадии T3/T4 (соотношение рисков 13,63, 95% ДИ 2,9-64,07, $p=0,001$) и резекция печени (соотношение рисков 7,51, 95% ДИ 2,07-27,29, $p=0,002$) оказывали независимое прогностическое влияние на смертность от опухоли. Авторы делают вывод, что у пациентов с местно-распространёнными формами ГЦК в отсутствии отдалённых метастазов, проведение трансплантации печени оказывает положительное влияние на прогноз, по сравнению с резекцией печени и, следовательно, пациентам с нерезектабельными опухолями целесообразно проведение консультации в трансплантационных центрах в максимально ранние сроки от момента постановки диагноза.

В таблице 3 суммирована информация об исследованиях, проводивших сравнительный анализ результатов различных видов хирургического лечения ГЦК у детей, включая резекции и трансплантацию печени.

FOR PRINT

Табл. 3. Сравнительные исследования хирургического лечения ГЦК у детей: результаты резекции и трансплантации печени [цит. по [4] с дополнениями]

Table 3. Comparative studies of surgical treatment of HCC in children: results of resection and liver transplantation [cited in [4] with additions]

Авторы, год публикации	Тип операции	Кол-во пациентов	Возраст (годы)	Предшествующая резекция	Сопутствующее хроническое заболевание печени	Миланские критерии (в/вне)	Множественные поражения печени	Внепеченочная опухоль	Неoadъювантная ХТ	Адъювантная ХТ	Тип дозора	Длительность наблюдения (годы)	Рецидивы	Выживаемость (%)	Исходы
<i>Ismail и соавт., 2009 [60]</i>	Резекция	8	9,9±5,2	-	5 (63%)	0 в/8 вне	4	5	4	8	-	4	6 (75%)	50%	4 живы, 4 умерли
	Трансплантация	11	9,9±5,2	2	5 (45%)	3 в/8 вне	5	4	6	5	8 умерли, 3 живы	4	1 (9,1%)	72%	8 живы, 3 умерли (1 рецидив, 1 полиорганная недостаточность, 1 хроническое отторжение + рецидив вирусного гепатита С)
<i>Malek и соавт., 2010 [61]</i>	Резекция	5	12,3 (5,6–15,8)	-	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	5	5	-	10	1 (20%)	Нет данных	Нет данных
	Трансплантация	2	12,3 (5,6–15,8)	1	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	2	2	Нет данных	10	0 (0%)	Нет данных	Нет данных
<i>McAteer и соавт., 2013 [56]</i>	Резекция	60	14,6±4,1	-	Нет данных	Нет данных	12 (20%)	13	Нет данных	Нет данных	-	5	Нет данных	53,4%	32 живы, 28 (46,7%) умерли
	Трансплантация	20	10,7±6,2	Нет данных	Нет данных	Нет данных	10 (50%)	2	Нет данных	Нет данных	Нет данных	5	Нет данных	85,3%	17 живы, 3 (15%) умерли
<i>Ziogas и соавт., 2020 [55]</i>	Резекция	49	15 (11–16,5)	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	28 (57,1%)	Нет данных	80 мес (6,8 лет)	Нет данных	5-летняя опухоль специфическая выживаемость - 63%	Нет данных

				-											
	Трансплантация	32	10 (2-14)	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных	15 (46,9%)	Нет данных	80 мес (6,8 лет)	Нет данных	5-летняя опухоль специфическая выживаемость - 87%	Нет данных

FOR PRINT

Kakos C.D. и соавт. провели систематический анализ исследований, посвященных трансплантации печени у пациентов с ГЦК [62]. В анализ было включено 245 пациентов из 67 исследований. Диагноз ГЦК был верифицирован до проведения трансплантации у 61,2% (n=155/188) и являлся случайной находкой при патоморфологическом исследовании после выполнения трансплантации у 38,8% (n=73/188). Сопутствующая патология печени отмечалась у 80,9% пациентов. Выживаемость без опухоли (Disease-free survival) в группе из 150 пациентов с известными исходами составила 92,3%, 89,1% и 84,5% через 1, 3 и 5 лет наблюдения. 1-летняя, 3 и 5-летняя ОВ были равны 87,9%, 78,8% и 74,3%, соответственно. Анализ показателей ОВ в зависимости от проведения неoadъювантной/адъювантной терапии и ее отсутствия, а также гистологического типа ГЦК (классический против фГЦК) не выявил статистически значимых различий. Авторами был проведен сравнительный анализ результатов лечения пациентов, подвергнутых трансплантации печени в соответствии с Миланскими критериями и с критериями UCSF (University of California San Francisco) [63], продемонстрировавший отсутствие различий в показателях общей выживаемости при использовании Миланских критериев, однако, худшие результаты трансплантации у пациентов, не соответствующих менее строгим критериям UCSF (одна опухоль $\leq 6,5$ см или до 3 опухолей $\leq 4,5$ см или общий диаметр опухолей ≤ 8 см) [62].

Таким образом, накопленные к настоящему моменту данные, свидетельствуют о том, что результаты трансплантации печени у пациентов детского возраста с ГЦК как минимум не хуже, чем результаты резекций. Более того, трансплантация печени может рассматриваться как метод выбора у пациентов с нерезектабельной ГЦК, которая не может быть переведена в категорию резектабельной при использовании различных вариантов неoadъювантной терапии.

В последние годы также появились публикации, касающиеся применения новых технологий для лечения пациентов с нерезектабельной ГЦК. Одним из таких методов является трансартериальная радиоэмболизация (TransArterial RadioEmbolization - TARE) с использованием иттрия-90, который показал свою эффективность в управлении опухолевым процессом у педиатрических пациентов с нерезектабельными опухолями печени [64]. Исследование, проведенное Aguado A. и соавт., описывает успешное применение TARE у детей с первичными злокачественными опухолями печени, включая ГЦК. Авторы отмечают, что процедура с иттрием-90 является относительно безопасной и может стать важной опцией для тех пациентов, которым противопоказаны или невозможны хирургическая резекция или трансплантация.

Использование TARE позволяет целенаправленно воздействовать на опухолевую ткань с минимальным повреждением окружающих здоровых тканей, что особенно важно для детей. Результаты показывают уменьшение размера опухоли и увеличение продолжительности жизни у части пациентов, что делает эту методику перспективной в педиатрической онкологии. Кроме того, TARE может быть использована в комплексе с другими методами локальной терапии, такими как радиочастотная абляция и химиоэмболизация, что открывает дополнительные возможности для контроля заболевания и улучшения прогноза у пациентов с нерезектабельной ГЦК, в том числе за счет обеспечения дополнительного времени для поиска донора перед трансплантацией печени [64].

Другой технологией, направленной на контроль нерезектабельных форм ГЦК, является трансартериальная химиоэмболизация (TransArterial ChemoEmbolization – TACE). Одним из исследований, подтверждающих эффективность TACE, является работа Weiss K.E. и соавт. (США) [65], проведенная с участием 8 пациентов в возрасте от 4 до 17 лет (средний возраст составил 12,5 лет). В исследовании показано, что применение TACE

с использованием различных комбинаций цитостатических препаратов (цисплатин, доксорубицин и митомицин С) эффективно уменьшает объем опухоли, что позволяет контролировать заболевание и обеспечить время для поиска донора и подготовки пациентов к трансплантации печени. После TACE 6 из 8 пациентам была выполнена трансплантация печени, при этом выживаемость среди пациентов, подвергшихся трансплантации, составила 83%, длительность наблюдения варьировала от 3,4 до 11 лет [65]. Важно подчеркнуть, что среднее время от момента проведения первой процедуры TACE до трансплантации печени было равно 141 дню (разброс 11-514).

Использование радиочастотной абляции (РЧА) также представляет собой эффективный метод для локального контроля при ГЦК у детей [66].

Одним из значимых исследований в этой области является работа Long Н. и соавт. (Китай), в которой рассматривалась РЧА в лечении рецидивирующей ГЦК. В исследовании, проведенном с участием 10 пациентов (средний возраст 11,7 лет), было показано, что РЧА позволила добиться полной абляции опухоли в 93,3% случаев (14 из 15 очагов). Процедура привела к значительному уменьшению опухолевой массы и отсутствию местных рецидивов в зоне проведения РЧА на протяжении всего наблюдения (средний период наблюдения составил 63,1 месяца) [66].

В настоящее время накопленный педиатрический опыт по лечению пациентов с ГЦК нашел свое отражение в проспективном мультицентровом рандомизированном исследовании PHITT (Pediatric Hepatic International Tumor Trial) (рис 1.) [67]. Организация подобного исследования стала возможной благодаря сотрудничеству ведущих кооперированных групп, занимающихся исследованиями детских опухолей печени, в том числе COG, SIOPEL, немецкой (German Society for Pediatric Oncology and Hematology - GPOH) и японской групп (Japanese Children's Cancer Group – JCCG), и является важным шагом в направлении улучшения лечения детских опухолей печени, включая ГЦК.

В протоколе РНІТТ при выборе тактики ведения пациентов с ГЦК у детей учитываются такие факторы, как наличие сопутствующей патологии печени, резектабельность опухоли и наличие отдалённых метастазов. Примечательно, что тактика лечения по протоколу РНІТТ не зависит от гистологического варианта опухоли, включая фиброламеллярный подтип ГЦК.

При наличии резектабельной опухоли и отсутствии метастазов пациенту рекомендуется инициальное хирургическое лечение. Если опухоль развилась *de novo* (без предшествующего заболевания печени), в том числе и при фиброламеллярном варианте ГЦК, после хирургического вмешательства назначают 4 цикла химиотерапии по схеме PLADO. В случае наличия предшествующей патологии печени, адъювантная химиотерапия не проводится, данная группа пациентов переходит в группу наблюдения. Это связано с высоким риском печеночной токсичности, особенно при использовании доксорубина.

В случаях, когда опухоль является нерезектабельной или имеются отдалённые метастазы, необходимо немедленное обращение в специализированные лечебные учреждения — в трансплантационный центр и центр интервенционной радиологии. Для таких пациентов протокол РНІТТ предусматривает рандомизацию на один из двух режимов неоадъювантной химиотерапии: PLADO (цисплатин + доксорубин) с добавлением сорафениба либо GemOx (гемцитабин + оксалиплатин) также в сочетании с сорафенибом. В ходе лечения проводится оценка ответа опухоли, и при положительной динамике возможно продолжение терапии для повышения шансов на резектабельность и контроля над метастазами. Таким образом, протокол РНІТТ представляет собой структурированный и многоуровневый подход к лечению ГЦК у детей, ориентированный на максимальное применение хирургического лечения при учёте индивидуальных особенностей каждого пациента. В то же время рекомендации протокола

РНТТ (Paediatric Hepatic International Tumour Trial) не включают дифференцированные подходы к лечению классической ГЦК и фГЦК, что является предметом обсуждения в свете их различий в биологии и чувствительности к терапии [67].

Фиброламеллярная ГЦК долгое время оставалась недостаточно изученной опухолью, и множество вопросов о её характеристиках и лечении оставались без ответа. Тем не менее, на сегодняшний день известны ключевые факторы, которые определяют прогноз пациентов с фГЦК и могут способствовать более благоприятному исходу. В первую очередь, это радикальное удаление опухоли, отсутствие инвазии опухоли в крупные сосуды и/или тромбоза, отсутствие поражения регионарных лимфатических узлов, локализованная форма заболевания [68].

Радикальное хирургическое лечение остается основным методом лечения фГЦК. Пациенты, которым проведена R0-резекция (полное удаление опухоли), имеют лучший прогноз, чем те, кто перенес R1 или R2 резекцию. С учетом высокого риска поражения регионарных лимфатических узлов (до 60% случаев) рекомендуется плановая лимфодиссекция во время первичной операции. Учитывая уникальное течение фГЦК, повторное хирургическое лечение при рецидиве или прогрессии заболевания также может улучшить выживаемость [68].

Исследования SIOPEL показали, что стандартная цитостатическая терапия (карбоплатин, доксорубицин/цисплатин), эффективная при классической ГЦК, не продемонстрировала значимой эффективности при фГЦК. Исследователи из США предложили альтернативные лекарственные комбинации, такие как GemOx в сочетании с ленватинибом, которые показали эффективность у пациентов с метастатической фГЦК. В небольшом исследовании с участием 16 пациентов была достигнута клиническая ремиссия в одном случае и частичный ответ у 8 пациентов [69].

В последние годы рассматривается возможность использования иммунотерапии в лечении ГЦК, что подтверждается первыми публикациями о потенциальной активности ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в том числе и у пациентов детского возраста [70].

В исследовании O'Neill A.F. и соавт. из Бостона (США) шесть пациентов с прогрессией ГЦК получали иммунотерапию (пембролизумаб/ниволумаб в сочетании с ипилимумабом). Трое из них продемонстрировали положительный ответ на терапию с использованием ингибиторов контрольных точек: у одного пациента был достигнут полный ответ, у двоих — стабилизация. У троих пациентов отмечено прогрессирование заболевания. У тех, кто ответил на лечение, была выявлена высокая мутационная нагрузка и выраженная инфильтрация опухоли лимфоцитами. Эти результаты подчеркивают необходимость дальнейшего изучения иммунотерапии как потенциального дополнительного метода лечения детей с ГЦК, особенно в случаях, когда проведение хирургического вмешательства невозможно [70]. В настоящее время проводится набор пациентов в исследование II фазы пембролизумаба у данной категории пациентов (NCT04134559).

Перспективными подходами к терапии рецидивов и рефрактерных форм ГЦК у детей является терапия, направленная на поверхностный маркер глипикан-3 при классической ГЦК, включая разработку специфических моноклональных антител и Т-клеток с химерным антигенным рецептором [54]. Различные иммунотерапевтические подходы и воздействие на регуляцию апоптоза исследуются у пациентов с фГЦК [54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ГЦК является очень редкой злокачественной опухолью печени, характеризующейся неблагоприятным прогнозом. ГЦК характеризуется молекулярно-генетической гетерогенностью в зависимости

от гистологического варианта опухоли и сопутствующего поражения печени.

Молекулярные механизмы классической ГЦК у детей в некоторой степени схожи с таковыми у взрослых пациентов. Это сходство предполагает наличие общих патогенетических путей, которые могут включать альтерации в генах, ответственных за регуляцию клеточного цикла, апоптоза и передачу внутриклеточных сигналов. Независимо от возраста при классической ГЦК часто наблюдаются мутации в генах, таких как *TP53* и *CTNNB1*, а также активация сигнальных путей, включая Wnt/ β -катенин и PI3K/АКТ. Понимание этих общих молекулярных механизмов может способствовать разработке новых терапевтических стратегий, которые могут быть эффективны как для детей, так и для взрослых.

Радикальное хирургическое вмешательство, включая трансплантацию печени, является единственным куративным методом терапии для детей с ГЦК. Хирургическое удаление опухоли часто является первоочередным шагом в лечении, особенно если опухоль локализована и рассматривается как резектабельная.

Несмотря на известные сложности планирования и проведения, трансплантация печени продемонстрировала высокую эффективность у детей с ГЦК и является предпочтительным методом лечения в случаях, когда традиционная резекция невозможна или неэффективна.

Необходимость поиска новых вариантов системной терапии остается актуальным вопросом. Современные подходы к системной терапии ограничены и не всегда приводят к положительным результатам, особенно при наличии метастазов.

Необходимо учитывать молекулярные особенности ГЦК для разработки персонализированных схем лечения, что может значительно улучшить прогноз и качество жизни пациентов. Клинические исследования

новых терапевтических подходов играют ключевую роль в поиске более эффективных методов лечения педиатрической ГЦК.

Источники финансирования

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

Funding source

This study did not have financial support from third-party organizations

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Вклад авторов

Бабаханова С.Б. - разработка дизайна статьи, сбор и анализ полученных данных, написание текста рукописи, подготовка списка литературы; Ахаладзе Д.Г., Миннуллин М.М. - обсуждение хирургических аспектов, научная редакция текста; Рабаева Л.Л. – обсуждение принципов системной терапии, научная редакция текста; Качанов Д.Ю. – разработка концепции и дизайна научной статьи, научное руководство, анализ научного материала, подготовка списка литературы, научная редакция текста, финальное утверждение рукописи.

Author contributions

Babakhanova S.B. - design, collection and analysis of the data, draft writing, preparation of the references; Akhaladze D.G., Minnullin M.M. - discussion of surgical aspects, scientific revision of the text; Rabaeva L.L. – discussion of the principles of systemic therapy, scientific revision of the text; Kachanov D.Yu. –

concept and design, guidance, analysis of scientific material, preparation of the references, scientific revision of the text, final approval of the manuscript.

ORCID:

S.B. Babakhanova <https://orcid.org/0000-0002-3864-7403>

D.G. Akhaladze <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

L.L. Rabaeva <https://orcid.org/0000-0001-9450-125X>

M.M. Minnullin <http://orcid.org/0009-0002-0473-0310>.

D.Yu. Kachanov <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Allan B.J., Wang B., Davis J.S., Parikh P.P., Perez E.A., Neville H.L., et al. A review of 218 pediatric cases of hepatocellular carcinoma. *J Pediatr Surg* 2014;49(1):166–171. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.09.050>.
2. Ranganathan S., Lopez-Terrada D., Alaggio R. Hepatoblastoma and Pediatric Hepatocellular Carcinoma: An Update. *Pediatr Dev Pathol* 2020;23(2):79–95. doi: 10.1177/1093526619875228.
3. Kelly D., Sharif K., Brown R.M., Morland B. Hepatocellular Carcinoma in Children. *Clinics in Liver Disease* 2015;19(2):433–447. doi: 10.1016/j.cld.2015.01.010.
4. Angelico R., Grimaldi C., Saffioti M.C., Castellano A., Spada M. Hepatocellular carcinoma in children: hepatic resection and liver transplantation. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2018;3:59–59. doi: 10.21037/tgh.2018.09.05.
5. Khanna R., Verma S.K. Pediatric hepatocellular carcinoma. *WJG* 2018;24(35):3980–3999; doi: 10.3748/wjg.v24.i35.3980.
6. Steliarova-Foucher E., Colombet M., Ries LAG., Moreno F., Dolya A., Bray F., et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *Lancet Oncol* 2017;18(6):719–731. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30186-9.

7. Tulla M., Berthold F., Graf N., Rutkowski S., Von Schweinitz D., Spix C., et al. Incidence, Trends, and Survival of Children With Embryonal Tumors. *Pediatrics* 2015;136(3):e623–e632. doi: 10.1542/peds.2015-0224..
8. De Fine Licht S., Schmidt L.S., Rod N.H., Schmiegelow K., Lähteenmäki P.M., Kogner P., et al. Hepatoblastoma in the Nordic countries. *Int Journal Cancer* 2012;131(4). doi: 10.1002/ijc.27351.
9. Heck J.E., Meyers .T.J., Lombardi C., Park A.S., Cockburn M., Reynolds P., et al. Case-control study of birth characteristics and the risk of hepatoblastoma. *Cancer Epidemiol* 2013;37(4):390–395. doi: 10.1016/j.canep.2013.03.004.
10. Li P., Kong Y., Guo J., Ji X., Han X., Zhang B. Incidence and trends of hepatic cancer among children and adolescents in the United States from 2000 to 2017: Evidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results registry data. *Cancer Causes Control* 2023;34(1):69–79. doi: 10.1007/s10552-022-01640-4.
11. Kedar Mukthinuthalapati VVP., Sewram V., Ndlovu N., Kimani S., Abdelaziz A.O., Chiao E.Y., et al. Hepatocellular Carcinoma in Sub-Saharan Africa. *JCO Glob Oncol* 2021;(7):756–766. doi: 10.1200/GO.20.00425.
12. Chang M-H., You S-L., Chen C-J., Liu C-J., Lee C-M., Lin S-M., et al. Decreased Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Hepatitis B Vaccinees: A 20-Year Follow-up Study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(19):1348–1355. doi: 10.1093/jnci/djp288.
13. Chiang C-J., Jhuang J-R., Yang Y-W., Zhuang B-Z., You S-L., Lee W-C., et al. Association of Nationwide Hepatitis B Vaccination and Antiviral Therapy Programs With End-Stage Liver Disease Burden in Taiwan. *JAMA Netw Open* 2022;5(7):e2222367. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.22367.
14. O'Neill A.F., Trobaugh-Lotrario A., Geller J.I., Hiyama E., Watanabe K., Aerts I., et al. The RELIVE consortium for relapsed or refractory pediatric hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma: a scoping review of the problem and a proposed solution. *eClinicalMedicine* 2024;69:102446. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102446.

- 15.Varol F.İ. Pediatric Hepatocellular Carcinoma. *J Gastrointest Canc* 2020;51(4):1169–1175. doi: 10.1007/s12029-020-00494-w.
- 16.Cowell E., Patel K., Heczey A., Finegold M., Venkatramani R., Wu H., et al. Predisposing Conditions to Pediatric Hepatocellular Carcinoma and Association With Outcomes: Single-center Experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019;68(5):695–699. doi: 10.1097/MPG.0000000000002285.
- 17.Weeda V.B., Aronson D.C., Verheij J., Lamers W.H. Is hepatocellular carcinoma the same disease in children and adults? Comparison of histology, molecular background, and treatment in pediatric and adult patients. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66(2):e27475. doi: 10.1002/pbc.27475.
- 18.Lau CSM., Mahendraraj K., Chamberlain R.S. Hepatocellular Carcinoma in the Pediatric Population: A Population Based Clinical Outcomes Study Involving 257 Patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Result (SEER) Database (1973–2011). *HPB Surgery* 2015;2015:1–10. doi: 10.1155/2015/670728.
- 19.Beaunoyer M., Vanatta J.M., Ogihara M., Strichartz D., Dahl G., Berquist W.E., et al. Outcomes of transplantation in children with primary hepatic malignancy. *Pediatr Transplant* 2007;11(6):655–660. doi: 10.1111/j.1399-3046.2007.00751.x.
- 20.Tanguay R.M., editor. *Hereditary Tyrosinemia: Pathogenesis, Screening and Management*. vol. 959. Cham: Springer International Publishing; 2017. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-55780-9>.
- 21.Sniderman King L., Trahms C., Scott C.R. Tyrosinemia Type I. 2006 Jul 24 [дата обращения 15.12.2024]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025*. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1515/d>.
- 22.López-Terrada D., Alaggio R., De Dávila M.T., Czauderna P., Hiyama E., Katzenstein H., et al. Towards an international pediatric liver tumor consensus classification: proceedings of the Los Angeles COG liver tumors symposium. *Mod Pathol* 2014;27(3):472–491. doi: 10.1038/modpathol.2013.80.

23. 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.
24. Eichenmüller M., Trippel F., Kreuder M., Beck A., Schwarzmayr T., Häberle B., et al. The genomic landscape of hepatoblastoma and their progenies with HCC-like features. *J Hepatol* 2014;61(6):1312–1320. doi: 10.1016/j.jhep.2014.08.009.
25. Czauderna P., Lopez-Terrada D., Hiyama E., Häberle B., Malogolowkin M.H., Meyers R.L. Hepatoblastoma state of the art: pathology, genetics, risk stratification, and chemotherapy. *Curr Opin Pediatr* 2014;26(1):19–28. doi: 10.1097/MOP.0000000000000046.
26. Crippa S., Ancey P., Vazquez J., Angelino P., Rougemont A., Guettier C., et al. Mutant CTNNB 1 and histological heterogeneity define metabolic subtypes of hepatoblastoma. *EMBO Mol Med* 2017;9(11):1589–1604. doi: 10.15252/emmm.201707814.
27. Haines K., Sarabia S.F., Alvarez K.R., Tomlinson G., Vasudevan S.A., Heczey A.A., et al. Characterization of pediatric hepatocellular carcinoma reveals genomic heterogeneity and diverse signaling pathway activation. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(7):e27745. doi: 10.1002/pbc.27745.
28. Prokurat A., Kluge P., Kościeszka A., Perek D., Kappeler A., Zimmermann A. Transitional liver cell tumors (TLCT) in older children and adolescents: A novel group of aggressive hepatic tumors expressing beta-catenin. *Med Pediatr Oncol* 2002;39(5):510–518. doi: 10.1002/mpo.10177.
29. Sumazin P., Peters T.L., Sarabia S.F., Kim H.R., Urbicain M., Hollingsworth E.F., et al. Hepatoblastomas with carcinoma features represent a biological spectrum of aggressive neoplasms in children and young adults. *J Hepatol* 2022;77(4):1026–1037. doi: 10.1016/j.jhep.2022.04.035.

30. Edmondson H.A. Differential diagnosis of tumors and tumor-like lesions of liver in infancy and childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1956;91(2):168. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1956.02060020170015>.
31. Craig J.R, Peters R.L, Edmondson H.A, Omata M. Fibrolamellar carcinoma of the liver: A tumor of adolescents and young adults with distinctive clinico-pathologic features. *Cancer* 1980;46(2):372–379. doi: 10.1002/1097-0142(19800715)46:2<372::AID-CNCR2820460227>3.0.CO;2-S.
32. Torbenson M. Review of the Clinicopathologic Features of Fibrolamellar Carcinoma. *Adv Anat Pathol* 2007;14(3):217–223. doi: 10.1097/PAP.0b013e3180504913.
33. 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.
34. Ross H.M., Daniel HDJ., Vivekanandan P., Kannangai R., Yeh M.M., Wu T-T, et al. Fibrolamellar carcinomas are positive for CD68. *Mod Pathol* 2011;24(3):390–395. doi: 10.1038/modpathol.2010.207.
35. Honeyman J.N., Simon E.P., Robine N., Chiaroni-Clarke R., Darcy D.G., Lim IIP., 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.
36. Riehle K.J., Yeh M.M., Yu J.J., Kenerson H.L., Harris W.P., Park J.O., et al. mTORC1 and FGFR1 signaling in fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Mod Pathol* 2015;28(1):103–110. doi: 10.1038/modpathol.2014.78.
37. Gummadi J., Wang X., Xie C. Current Advances in the Treatment of Fibrolamellar Carcinoma of Liver. *JHC* 2023;Volume 10:745–752. doi: 10.2147/JHC.S406902.
38. Bertsch T., Bollheimer C., Hoffmann U., Triebel J., Sieber C., Christ M., et al. Alpha-1-Fetoprotein (AFP) Measurements and the High-Dose Hook Effect. *Clin Lab* 2014;60(09/2014). doi: 10.7754/Clin.Lab.2014.140122.

39. Schneider D.T., Calaminus G., Göbel U. Diagnostic value of alpha1-fetoprotein and beta-human chorionic gonadotropin in infancy and childhood. *Pediatr Hematol Oncol* 2001;18(1):11–26. doi: 10.1080/088800101750059828.
40. Schooler G.R., Infante J.C., Acord M., Alazraki A., Chavhan G.B., Davis J.C., et al. Imaging of pediatric liver tumors: A COG Diagnostic Imaging Committee/SPR Oncology Committee White Paper. *Pediatr Blood Cancer* 2023;70(S4):e29965. doi: 10.1002/pbc.29965.
41. Roebuck D.J., Aronson D., Clapuyt P., Czauderna P., De Ville De Goyet J., Gauthier F., et al. 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. doi: 10.1007/s00247-006-0361-5.
42. Towbin A.J., Meyers R.L., Woodley H., Miyazaki O., Weldon C.B., Morland B., et al. 2017 PRETEXT: radiologic staging system for primary hepatic malignancies of childhood revised for the Paediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT). *Pediatr Radiol* 2018;48(4):536–554. doi: 10.1007/s00247-018-4078-z.
43. Liao X., Zhang D. The 8th Edition American Joint Committee on Cancer Staging for Hepato-pancreato-biliary Cancer: A Review and Update. *Arch Pathol Lab Med* 2021;145(5):543–553. doi: 10.5858/arpa.2020-0032-RA.
44. Ortega J.A., Krailo M.D., Haas J.E., King D.R., Ablin A.R., Quinn J.J., et al. Effective treatment of unresectable or metastatic hepatoblastoma with cisplatin and continuous infusion doxorubicin chemotherapy: a report from the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1991;9(12):2167-76. doi: 10.1200/JCO.1991.9.12.2167.
45. Aronson D., Czauderna P., Maibach R., Perilongo G., Morland B. The treatment of hepatoblastoma: Its evolution and the current status as per the SIOPEL trials. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2014;19(4):201. doi: 10.4103/0971-9261.142001.
46. Weldon C.B., Madenci A.L., Tiao G.M., Dunn S.P., Langham M.R., McGahren E.D., et al. Evaluation of the diagnostic biopsy approach for children with hepatoblastoma: A report from the children's oncology group AHEP 0731 liver

- tumor committee. *J Pediatr Surgery* 2020;55(4):655–659. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2019.05.004.
47. Romano F., Stroppa P., Bravi M., Casotti V., Lucianetti A., Guizzetti M., et al. Favorable outcome of primary liver transplantation in children with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Pediatr Transplant* 2011;15(6):573–579. doi: 10.1111/j.1399-3046.2011.01528.x.
48. Katzenstein H.M., Krailo M.D., Malogolowkin M.H., Ortega J.A., Liu-Mares W., Douglass E.C., et al. Hepatocellular Carcinoma in Children and Adolescents: Results From the Pediatric Oncology Group and the Children's Cancer Group Intergroup Study. *J Clin Oncol* 2002;20(12):2789–2797. doi: 10.1200/JCO.2002.06.155.
49. Czauderna P., Mackinlay G., Perilongo G., Brown J., Shafford E., Aronson D., et al. Hepatocellular Carcinoma in Children: Results of the First Prospective Study of the International Society of Pediatric Oncology Group. *J Clin Oncol* 2002;20(12):2798–2804. doi: 10.1200/JCO.2002.06.102.
50. Murawski M., Weeda V.B., Maibach R., Morland B., Roebuck D.J., Zimmerman A., et al. Hepatocellular Carcinoma in Children: Does Modified Platinum- and Doxorubicin-Based Chemotherapy Increase Tumor Resectability and Change Outcome? Lessons Learned From the SIOPEL 2 and 3 Studies. *J Clin Oncol* 2016;34(10):1050–1056. doi: 10.1200/JCO.2014.60.2250.
51. Llovet JM, Ricci S., Mazzaferro V., Hilgard P., Gane E., Blanc J.F., et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008; 359(4):378-90. doi: 10.1056/NEJMoa0708857.
52. Schmid I., Häberle B., Albert M.H., Corbacioglu S., Fröhlich B., Graf N., et al. Sorafenib and cisplatin/doxorubicin (PLADO) in pediatric hepatocellular carcinoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58(4):539-44. doi: 10.1002/pbc.23295.
53. O'Neill A.F., Malogolowkin M.H., Brugieres L., Casanova M., Geller J., Schmid I., et al. Gemcitabine and oxaliplatin for the treatment of pediatric patients with hepatocellular carcinoma. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(S2) 128-129

- 54.O'Neill A.F., Meyers R.L., Katzenstein H.M., Geller J.I., Tiao G.M., López-Terrada D., et al. Children's Oncology Group's 2023 blueprint for research: Liver tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2023;70(S6):e30576. doi: 10.1002/pbc.30576.
- 55.Ziogas I.A., Ye F., Zhao Z., Matsuoka L.K., Montenovo M.I., Izzy M., et al. Population-Based Analysis of Hepatocellular Carcinoma in Children: Identifying Optimal Surgical Treatment. *J Am Coll Surg* 2020;230(6):1035-1044e3. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.03.024.
- 56.McAteer J.P., Goldin A.B., Healey P.J., Gow K.W. Surgical treatment of primary liver tumors in children: Outcomes analysis of resection and transplantation in the SEER database. *Pediatr Transplant* 2013;17(8):744–750. doi: 10.1111/petr.12144.
- 57.Mazzaferro V., Regalia E., Doci R., Andreola S., Pulvirenti A., Bozzetti F., et al. Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334(11):693–700. doi: 10.1056/NEJM199603143341104.
- 58.De Ville De Goyet J., Meyers R.L., Tiao G.M., Morland B. Beyond the Milan criteria for liver transplantation in children with hepatic tumours. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2(6):456–462. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30084-5.
- 59.D'Souza A.M., Shah R., Gupta A., Towbin A.J., Alonso M., Nathan J.D., et al. Surgical management of children and adolescents with upfront completely resected hepatocellular carcinoma. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(11):e27293. doi: 10.1002/pbc.27293.
- 60.Ismail H., Broniszczak D., Kaliciński P., Markiewicz-Kijewska M., Teisseyre J., Stefanowicz M., et al. Liver transplantation in children with hepatocellular carcinoma Do Milan criteria apply to pediatric patients? *Pediatr Transplant* 2009;13(6):682–692. doi: 10.1111/j.1399-3046.2009.01062.x.
- 61.Malek M.M., Shah S.R., Atri P., Paredes J.L., DiCicco L.A., Sindhi R., et al. Review of outcomes of primary liver cancers in children: Our institutional experience with resection and transplantation. *Surgery* 2010;148(4):778–784. doi: 10.1016/j.surg.2010.07.021.

- 62.Kakos C.D., Ziogas I.A., Demiri C.D., Esagian S.M., Economopoulos K.P., Moris D., et al. Liver Transplantation for Pediatric Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. *Cancers* 2022;14(5):1294. doi: 10.3390/cancers14051294.
- 63.Yao F.Y., Ferrell L., Bass N.M., Watson J.J., Bacchetti P., Venook A., et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Expansion of the Tumor Size Limits Does Not Adversely Impact Survival. *Hepatology* 2001;33(6):1394–1403. doi: 10.1053/jhep.2001.24563.
- 64.Aguado A., Ristagno R., Towbin A.J., Gupta A., Haberle S., Qi Z., et al. Transarterial radioembolization with yttrium-90 of unresectable primary hepatic malignancy in children. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66(7):e27510. doi: 10.1002/pbc.27510.
- 65.Weiss K.E., Sze D.Y., Rangaswami A.A., Esquivel C.O., Concepcion W., Lebowitz E.A., et al. Transarterial chemoembolization in children to treat unresectable hepatocellular carcinoma. *Pediatr Transplant* 2018;22(4):e13187. doi: 10.1111/petr.13187.
- 66.Long H., Wu W., Zhou L., Shen H., Xie X., Liu B. Radiofrequency ablation for pediatric recurrent hepatocellular carcinoma: a single-center experience. *BMC Med Imaging* 2023;23(1):202. doi: 10.1186/s12880-023-01159-3.
- 67.PHITT - Paediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03017326> (дата обращения: 06.05.2020). 92 n.d.
- 68.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 people. *J Pediatr Surg* 2015;50(1):153–156. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.10.039.
- 69.Davison R., Kent P. Gemcitabine-Oxaliplatin-Lenvatinib (GEMOX-LEN) For Unresectable Fibrolamellar Carcinoma: Promising Results in First 16 Patients. Poster presentation for the 2021 American Society of Pediatric Hematology Oncology Conference <https://fibrofoundation.org/flc-research/gemcitabine-oxaliplatin-lenvatinib-gemox-len-for-unresectable-fibrolamellar-carcinoma-promising-results-in-first-16-patients-2/> (дата обращения: 06.05.2020)

70.O'Neill A.F., Church A.J., Feraco A., Spidle J., Wall C.B., Kim H.B., et al. Clinical and immunophenotype correlating with response to immunotherapy in paediatric patients with primary liver carcinoma. A case series. *eBioMedicine* 2024;104:105147. doi: 10.1016/j.ebiom.2024.105147

FOR PRINT

Рис. 1. Терапия пациентов с ГЦК в рамках проспективного клинического исследования РНІТТ.

Fig. 1. Therapy of patients with HCC in the framework of the prospective clinical trial of PHITT.

