

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2025-12-4-11-26>



## Гепатоцеллюлярная карцинома у детей и подростков: результаты ретроспективного анализа

С.Б. Бабаханова<sup>1</sup>, Д.Г. Ахаладзе<sup>1</sup>, Р.А. Моисеенко<sup>1</sup>, Л.Л. Рабаева<sup>1</sup>, П.А. Левин<sup>1</sup>, А.В. Метелин<sup>4</sup>, А.П. Шапочник<sup>2</sup>, А.Н. Зайчиков<sup>3</sup>, Д.М. Коновалов<sup>1</sup>, В.Ю. Рошин<sup>1</sup>, И.Н. Скапенков<sup>5</sup>, А.В. Филин<sup>4</sup>, Н.В. Жуков<sup>1</sup>, Н.С. Грачев<sup>1</sup>, Д.Ю. Качанов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

<sup>2</sup>ГАУЗ «Областная детская клиническая больница»; Россия, 460060, Оренбург, ул. Гаранькина, 22;

<sup>3</sup>ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1»; Россия, 620149, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32;

<sup>4</sup>ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского»; Россия, 119991, Москва, Абрикосовский пер., 2;

<sup>5</sup>Российская детская клиническая больница – филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119572, Москва, Ленинский проспект, 117

**Контактные данные:** Севиль Бабахановна Бабаханова [dr.sevil@yandex.ru](mailto:dr.sevil@yandex.ru)

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – редкая первичная опухоль печени у детей и подростков, характеризующаяся неблагоприятным прогнозом.

**Цель исследования** – оценка клинических характеристик, тактики лечения и исходов у детей и подростков с ГЦК, а также выявление факторов, влияющих на выживаемость.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 39 пациентов в возрасте от 4 до 16 лет с гистологически подтвержденной ГЦК, получавших лечение или консультативную помощь в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период 2012–2023 гг. Изучались демографические и клинические особенности, наличие предрасполагающих состояний, лабораторные показатели, распространенность опухолевого процесса по системе PRETEXT, характер и объем хирургического вмешательства, а также схемы лекарственного лечения.

**Результаты.** Медиана возраста составила 133,5 месяца (11,1 года; разброс – 49,7–199,4 месяца). Соотношение мальчики:девочки было равно 1,1:1. У 77 % пациентов ГЦК развилась *de novo*, у 23 % – на фоне предрасполагающих состояний (чаще всего на фоне хронического гепатита В). Клиническая картина была преимущественно неспецифичной, а в 28,9 % случаев опухоль обнаруживалась случайно. Уровень  $\alpha$ -фетопротеина был в норме у 45% пациентов, преимущественно при фиброламельлярном варианте.

Стадии PRETEXT III–IV наблюдались у 60 % детей, у 18 % выявлены отдаленные метастазы. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) составила 37 %, бессобытийная выживаемость – 26 %. Наличие метастазов было статистически значимо связано с худшим прогнозом: 5-летняя ОВ при отсутствии метастазов – 45 %, при их наличии – 0 % ( $p < 0,001$ ). Статистически значимого влияния стадии по PRETEXT и гистологического типа опухоли на показатели ОВ и бессобытийной выживаемости не наблюдалось.

Хирургическое лечение (резекция или трансплантация печени) проведено у 66 % пациентов, оно продемонстрировало достоверное влияние на прогноз: 5-летняя ОВ после операции – 54 % против 0 % в группе без хирургического вмешательства ( $p < 0,001$ ). Трансплантация печени продемонстрировала тенденцию к лучшим результатам, однако различия с резекцией не были статистически значимыми. Инициальная лечебная тактика (инициальная операция или биопсия с последующей неoadъювантной терапией) также не продемонстрировала влияния на выживаемость.

**Выводы.** Гепатоцеллюлярная карцинома у детей характеризуется агрессивным течением и часто диагностируется на поздних стадиях. Радикальное хирургическое вмешательство, включая трансплантацию печени, у части пациентов остается основным фактором, определяющим прогноз. Для улучшения результатов лечения необходимы ранняя диагностика, обсуждение тактики ведения в центрах, специализирующихся на гепатобилиарной хирургии, и участие пациентов детского возраста в многоцентровых клинических исследованиях.

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярная карцинома, фиброламельлярная карцинома, дети, подростки, резекция печени, трансплантация печени, химиотерапия

**Для цитирования:** Бабаханова С.Б., Ахаладзе Д.Г., Моисеенко Р.А., Рабаева Л.Л., Левин П.А., Метелин А.В., Шапочник А.П., Зайчиков А.Н., Коновалов Д.М., Рошин В.Ю., Скапенков И.Н., Филин А.В., Жуков Н.В., Грачев Н.С., Качанов Д.Ю. Гепатоцеллюлярная карцинома у детей и подростков: результаты ретроспективного анализа. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2025;12(4):11–26.

### Информация об авторах

С.Б. Бабаханова: врач-детский онколог приемного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: [dr.sevil@yandex.ru](mailto:dr.sevil@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-3864-7403>

Д.Г. Ахаладзе: д.м.н., заместитель главного врача по хирургии, директор Института детской хирургии и онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: [d.g.akhaldaze@gmail.com](mailto:d.g.akhaldaze@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

Р.А. Моисеенко: врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: [doktor-moiseenko@yandex.ru](mailto:doktor-moiseenko@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-9654-084X>

Л.Л. Рабаева: к.м.н., заведующая отделением онкологии и гематологии старшего возраста НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: lilia.leonidovna.kazakova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9450-125X>  
 П.А. Левин: заместитель начальника отдела биостатистики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pavel.levin@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2410-1223>  
 А.В. Метелин: младший научный сотрудник отделения пересадки печени РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, e-mail: alex2799757@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2399-6811>, SPIN-код: 7733-1158, ResearcherID: 1050975  
 А.П. Шапочник: к.м.н., заведующий детским онкологическим отделением ООКОД, e-mail: shapochnik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0630-9618>  
 А.Н. Зайчиков: заведующий онкологическим отделением ОДКБ № 1; <https://orcid.org/0000-0002-0462-6591>  
 Д.М. Коновалов: к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: dmk\_nadf@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>  
 В.Ю. Рошин: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: vit1982@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9375-7517>  
 И.Н. Скапенков: заведующий онкологическим отделением хирургических методов РДКБ – филиала РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: skapenkoff@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0003-0606-8954>  
 А.В. Филин: д.м.н., главный научный сотрудник, заведующий отделением пересадки печени РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, e-mail: docfilin@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4205-5627>, SPIN-код: 6926-5039, ResearcherID: 461517  
 Н.В. Жуков: д.м.н., заведующий отделом междисциплинарной онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: zhukov.nikolay@rambler.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9054-5068>, ResearcherID: I-3833-2018, SPIN-код: 8151-9305  
 Н.С. Грачев: д.м.н., профессор, генеральный директор НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: nikolay.grachev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>  
 Д.Ю. Качанов: д.м.н., заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины и заведующий отделением клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: denis.kachanov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-код: 9878-5540

#### Вклад авторов:

С.Б. Бабаханова: разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ полученных данных и научного материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, составление резюме  
 Д.Г. Ахаладзе, А.В. Филин, Н.С. Грачев: разработка концепции научной статьи, обсуждение хирургических аспектов при написании научной статьи, научное редактирование текста рукописи  
 Р.А. Моисеенко, Л.Л. Рабаева: разработка концепции научной статьи, сбор данных, научное редактирование текста рукописи  
 П.А. Левин: статистическая обработка полученных данных при написании научной статьи, подготовка иллюстративного материала  
 И.Н. Скапенков, А.В. Метелин, А.П. Шапочник, А.Н. Зайчиков: сбор данных, научное редактирование текста рукописи  
 Д.М. Коновалов, В.Ю. Рошин: сбор данных, обсуждение гистологических аспектов при написании научной статьи, научное редактирование текста рукописи  
 Н.В. Жуков: научное руководство, анализ полученных данных, научное редактирование текста рукописи  
 Д.Ю. Качанов: разработка концепции и дизайна научной статьи, научное и клиническое руководство, сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, научное редактирование текста рукописи

## Hepatocellular carcinoma in children and adolescents: results of a retrospective analysis

S.B. Babakhanova<sup>1</sup>, D.G. Akhaladze<sup>1</sup>, R.A. Moiseenko<sup>1</sup>, L.L. Rabaeva<sup>1</sup>, P.A. Levin<sup>1</sup>, A.V. Metelin<sup>4</sup>, A.P. Shapochnik<sup>2</sup>, A.N. Zaychikov<sup>3</sup>, D.M. Kononov<sup>1</sup>, V.Yu. Roshchin<sup>1</sup>, I.N. Skapenkov<sup>5</sup>, A.V. Filin<sup>4</sup>, N.V. Zhukov<sup>1</sup>, N.S. Grachev<sup>1</sup>, D.Yu. Kachanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; <sup>2</sup>Orenburg Regional Children's Clinical Hospital; 22 Garankina St., Orenburg, 460060, Russia; <sup>3</sup>Sverdlovsk Regional Children's Clinical Hospital No. 1; 32 Serafimy Deryabinoy St., Yekaterinburg, 620149, Russia; <sup>4</sup>Russian Scientific Centre of Surgery named after Academician B.V. Petrovskiy, Ministry of Health of Russia; 2 Abrikosovskiy Per., Moscow, 119991, Russia; <sup>5</sup>Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a rare primary liver malignancy in children and adolescents with poor prognosis.

**The aim of the study** – to evaluate the clinical characteristics, treatment strategies, and outcomes in pediatric and adolescent patients with HCC, and to identify factors influencing survival.

**Materials and methods.** A retrospective analysis was conducted on 39 patients aged 4 to 16 years with histologically confirmed HCC treated and consulted at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology between 2012 and 2023. Demographic and clinical features, underlying predisposing conditions, laboratory findings, intrahepatic tumor spread (PRETEXT staging), surgical interventions, and systemic treatment regimens were analyzed.

**Results.** Median age was 133.5 months (11.1 years; range 49.7–199.4 months). Male to female ratio was 1.1:1. HCC developed de novo in 77 % of patients, while 23 % had predisposing conditions – most commonly chronic hepatitis B. The clinical presentation was predominantly non-specific, and in 28.9 % of cases, the tumor was discovered incidentally. Serum alpha-fetoprotein levels were within normal limits in 45 % of patients, particularly in those with fibrolamellar HCC.

Advanced intrahepatic tumor spread (PRETEXT stage III–IV) was observed in 60 % of cases, and distant metastases were present in 18 % of patients. The 5-year overall survival (OS) was 37 %, and the event-free survival was 26 %. The presence of distant metastases was significantly associated with inferior outcomes (5-year OS: 45 % in non-metastatic vs. 0 % in metastatic cases,  $p < 0.001$ ). PRETEXT stage and histological subtype showed no significant impact on OS or event-free survival.

Surgical treatment (hepatic resection or orthotopic liver transplantation) was performed in 66 % of patients and was significantly associated with improved outcomes: 5-year OS was 54 % in the surgical group versus 0 % in those who did not undergo surgery ( $p < 0.001$ ). Liver transplantation showed a trend toward better outcomes compared to resection, although the difference was not statistically significant. Initial treatment strategy (primary resection vs. biopsy with neoadjuvant chemotherapy) had no impact on survival.

**Conclusions.** Pediatric HCC is a rare but highly aggressive malignancy that is often diagnosed at an advanced stage. Radical surgical resection, including liver transplantation in certain cases, remains the primary determinant of prognosis. Improved outcomes require early diagnosis, early discussion of therapeutic tactics in center specialized in hepatobiliary surgery and inclusion of pediatric patients in multicenter clinical trials.

**Key words:** hepatocellular carcinoma, fibrolamellar carcinoma, children, adolescents, liver resection, liver transplantation, chemotherapy

**For citation:** Babakhanova S.B., Akhaladze D.G., Moiseenko R.A., Rabaeva L.L., Levin P.A., Metelin A.V., Shapochnik A.P., Zaychikov A.N., Konovalov D.M., Roshchin V.Yu., Skapenkov I.N., Filin A.V., Zhukov N.V., Grachev N.S., Kachanov D.Yu. Hepatocellular carcinoma in children and adolescents: results of a retrospective analysis. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2025;12(4):11–26.

#### Information about the authors

S.B. Babakhanova: Pediatric Oncologist of the Admission Department at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dr.sevil@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3864-7403>

D.G. Akhaladze: Dr. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Surgery, Director of the Institute of Pediatric Surgery and Oncology at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: d.g.akhaladze@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

R.A. Moiseenko: Pediatric Oncologist Department of Clinical Oncology at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: doktor-moiseenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9654-084X>

L.L. Rabaeva: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Oncology and Hematology of the Elderly at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: lilia.leonidovna.kazakova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9450-125X>

P.A. Levin: Deputy Head of the Biostatistics Department at Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology Ministry of Health of Russia, e-mail: pavel.levin@fcho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2410-1223>

A.V. Metelin: Junior Researcher Department of Liver Transplantation at Russian Scientific Centre of Surgery named after Academician B.V. Petrovskiy, Ministry of Health of Russia, e-mail: alex2799757@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2399-6811>, SPIN-code: 7733-1158, ResearcherID: 1050975

A.P. Shapochnik: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pediatric Oncology Department at Orenburg Regional Clinical Oncology Hospital, e-mail: shapochnik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0630-9618>

A.N. Zaychikov: Head of Oncology Department Regional Children's Clinical Hospital № 1; <https://orcid.org/0000-0002-0462-6591>

D.M. Konovalov: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pathological Anatomical Department at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dmk\_nadf@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

V.Yu. Roshchin: Pathologist of the Pathological Anatomical Department at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: vit1982@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9375-7517>

I.N. Skapenkov: Head of the Department of Oncology and Surgical Methods of Treatment of the Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: skapenkoff@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0003-0606-8954>

A.V. Filin: Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Head of the Liver Transplantation Department at Russian Scientific Centre of Surgery named after Academician B.V. Petrovskiy, Ministry of Health of Russia, e-mail: docfilin@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4205-5627>, SPIN-code: 6926-5039, ResearcherID: 461517

N.V. Zhukov: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Interdisciplinary Oncology at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: zhukov.nikolay@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9054-5068>, ResearcherID: I-3833-2018, SPIN-code: 8151-9305

N.S. Grachev: Dr. of Sci. (Med.), Professor, General Director at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nikolay.grachev@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

D.Yu. Kachanov: Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine, Head of the Department of Clinical Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: denis.kachanov@dgoi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-code: 9878-5540

#### Authors' contributions

S.B. Babakhanova: study design development, data collection, analysis of obtained data and scientific material, literature review, manuscript drafting, preparation of the reference list, and abstract writing

D.G. Akhaladze, A.V. Filin, N.S. Grachev: development of the article concept, discussion of surgical aspects during manuscript preparation, and scientific editing of the text

R.A. Moiseenko, L.L. Rabaeva: development of the article concept, data collection, and scientific editing of the manuscript

P.A. Levin: statistical analysis of the obtained data and preparation of illustrative material

I.N. Skapenkov, A.V. Metelin, A.P. Shapochnik, A.N. Zaychikov: data collection and scientific editing of the manuscript

D.M. Konovalov, V.Yu. Roshchin: data collection, discussion of histological aspects during manuscript preparation, and scientific editing of the text

N.V. Zhukov: scientific supervision, data analysis, and scientific editing of the manuscript

D.Yu. Kachanov: development of the concept and design of the study, scientific and clinical supervision, data collection, analysis of scientific material, data analysis, literature review, preparation of the reference list, and scientific editing of the manuscript

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

## Введение

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) относится к редким злокачественным опухолям печени у детей и подростков и уступает по частоте встречаемости только гепатобластоме [1]. У детей в возрасте старше 15 лет ГЦК становится ведущей формой первичных злокачественных опухолей печени и встречается в 87 % случаев [1]. Заболеваемость ГЦК у детей старшего возраста и подростков оценивается как 0,04–0,14 на 100 000 детского населения и повышается по мере

взросления [1, 2]. Прогноз при педиатрической ГЦК остается крайне неблагоприятным. По данным различных источников, 5-летняя выживаемость не превышает 20–30 % для всей группы пациентов [1, 3].

У детей и взрослых пациентов заболевание отличается по этиологическим факторам, в частности его развитие реже сопряжено с предсуществующими заболеваниями печени [1–4]. У взрослых ГЦК в большинстве случаев формируется на фоне хронической патологии печени (вирусные гепатиты В и С, цирроз,

аутоиммунные и токсические поражения печени), тогда как у детей примерно 70 % случаев возникают *de novo* на фоне здоровой ткани печени [4].

В настоящее время алгоритм лечения педиатрической ГЦК основывается на протоколе РНИТТ (Paediatric Hepatic International Tumour Trial), который представляет собой международное многоцентровое исследование, направленное на оптимизацию лечения злокачественных опухолей печени у детей [5]. Протокол основан на 3 ключевых клинических исследованиях: COG (Children's Oncology Group), SIOPEL-1 (International Childhood Liver Tumors Strategy Group) и SIOPEL-3 High Risk, которые продемонстрировали ограниченную эффективность химиотерапии при отсутствии радикальной резекции и подчеркнули важность хирургического лечения [6–8]. Несмотря на различия в подходах, все 3 исследования легли в основу современного алгоритма лечения, учитывающего резектабельность опухоли, наличие/отсутствие метастазов и фоновую патологию печени [5].

Данные о пациентах детского возраста с ГЦК и результатах их лечения в Российской Федерации ограничены и представлены или описанием отдельных клинических случаев, или когортными исследованиями, включающими как взрослых пациентов, так и детей с определенными гистологическими вариантами образования [9–12].

В настоящей статье представлены результаты ретроспективного анализа когорты пациентов с ГЦК, наблюдавшихся в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

**Цель исследования** — оценка клинических характеристик, тактики лечения и исходов у детей и подростков с ГЦК, а также выявление факторов, влияющих на выживаемость.

### Материалы и методы

В исследование включены пациенты с гистологически подтвержденным диагнозом ГЦК, получавшие лечение или консультативную помощь в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с января 2012 г. по декабрь 2023 г. (144 мес). Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 39 пациентов, клинические данные были доступны в 38 случаях. Морфологический диагноз ГЦК был подтвержден в условиях патологоанатомического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, являющегося официальным референс-центром по патоморфологии детских опухолей в Российской Федерации. При верификации диагноза ГЦК использовалась консенсусная морфологическая классификация опухолей печени у детей, опубликованная в 2014 г. [13]. В рамках данной классификации выделяли классический, фиброламеллярный варианты ГЦК и гепатоцеллюлярную неоплазию без дополнительного уточнения (БДУ). Последняя рассматривается как промежуточный морфологический вариант между гепатобластомой и классической ГЦК.

Выполнен анализ сведений о возрастно-половых характеристиках, наличии предрасполагающих заболеваний, клинических проявлениях, лабораторных показателях, морфологическом варианте опухоли, распространенности процесса и проведенном лечении. Распространенность опухоли печени до начала лечения оценивалась по системе PRETEXT (Pre-Treatment Extent of Disease) [14]. У пациентов, получавших лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, оценка PRETEXT проводилась на этапе установки диагноза, в ряде случаев оценка распространенности была выполнена ретроспективно на основании пересмотра исходных данных визуализации. При расчете объема образования учитывался размер наиболее крупного опухолевого узла. Наличие отдаленных метастазов определяли по результатам лучевых методов диагностики.

Стандарты лечения детей с ГЦК в Российской Федерации в указанный период времени отсутствовали. Выбор схемы лечения и режимов химиотерапии зависел от доступных на тот момент международных данных и практики, принятой в конкретном медицинском центре. В НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева использовались рекомендации группы SIOPEL, преимущественно основанные на протоколе SIOPEL-1 (схема PLADO: цисплатин + доксорубин) [6], с 2018 г. пациенты получали лечение в рамках рекомендаций протокола РНИТТ [5]. У ряда пациентов, включенных в анализ, применялась схема superPLADO (комбинация цисплатина и карбоплатина + доксорубин) в рамках рекомендаций протокола SIOPEL-3 High Risk [8]. Также у части пациентов в первой линии терапии применялся сорафениб, основываясь на результатах исследований, проведенных немецкой группой [3].

Статистический анализ выполняли с использованием методов описательной статистики. Общую (ОВ) и бессобытийную (БСВ) выживаемость оценивали методом Каплана–Майера. В качестве события при оценке БСВ учитывали прогрессирование и рецидив заболевания, развитие второй опухоли или смерть от любой причины. Пациенты цензурировались на дату последнего наблюдения. При сравнении показателей выживаемости в различных группах использовался тест log-rank. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Анализ проведен по состоянию на 01.12.2024.

### Результаты

За период 2012–2023 гг. выявлены 39 пациентов с гистологически верифицированной ГЦК в возрасте от 4 до 16 лет. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 133,5 месяца (11,1 года; разброс — 49,7–199,4 месяца). Распределение по полу было практически равным: 21 (54%) мальчик и 18 (46%) девочек. Соотношение мальчики:девочки составило 1,1:1. Клинические данные были доступны в 38 случаях.

У 9 (23,1 %) пациентов ГЦК развилась на фоне предрасполагающих состояний. У 2/3 пациентов ( $n = 6$ ) имела место хроническая вирусная инфекция (гепатит В). По одному клиническому случаю было представлено такими редкими состояниями, как первичный иммунодефицит – дефицит аденозиндезаминазы, наследственная тирозинемия, хроническая сердечная недостаточность с развитием кардиального цирроза печени. У 30 (76,9 %) пациентов предрасполагающих заболеваний не отмечалось, что свидетельствовало о развитии опухоли *de novo*.

У 16 (42,1 %) детей первые проявления ГЦК характеризовались болями в животе. У 6 (15,8 %) пациентов заболеванию сопутствовала лихорадка. В 5 (13,2 %) случаях опухоль была выявлена при плановом обследовании по поводу другого сопутствующего заболевания. Примечательно, что у 11 (28,9 %) пациентов ГЦК была обнаружена при проведении профилактических осмотров как случайная находка.

Медиана от появления первых симптомов или выявления объемного образования до установления окончательного диагноза у 38 пациентов составила 3 мес (разброс – 0,4–43,2 мес).

Показатели онкомаркера  $\alpha$ -фетопротеина (АФП) варьировали, медиана на момент диагностики во всей группе ( $n = 38$ ) составила 186 МЕ/мл (разброс – 1,15–2 000 000 МЕ/мл). У 17 пациентов уровень АФП оставался в пределах нормы. Объем опухоли по данным визуализации был рассчитан у 24 пациентов, медиана составила 362 см<sup>3</sup> (разброс – 11–1537 см<sup>3</sup>).

Оценка распространенности процесса по системе PRETEXT выполнена у 32 (82 %) из 39 пациентов. В 7 (18 %) случаях стадирование не проводилось ввиду отсутствия инициальных данных визуализации. Среди пациентов с проведенным стадированием по системе PRETEXT ( $n = 32$ ) распределение по стадиям было следующим: стадия I – 2 (6,2%) пациента, стадия II – 11 (34,4 %), стадия III – 8 (25 %), стадия IV – 11 (34,4 %).

При постановке диагноза отдаленные метастазы были выявлены у 7 (17,9 %) из 39 пациентов. Наиболее частой локализацией метастатических очагов были легкие и лимфатические узлы брюшной полости, реже встречались метастазы в кости (позвонки), брюшину, сальник, а также поражение поджелудочной железы.

Морфологическая верификация диагноза проведена во всех случаях ( $n = 39$ ). Пациенты распределялись по гистологическому варианту опухоли следующим образом: в 24 (61,5 %) случаях диагностирована классическая ГЦК (в том числе случаи, отнесенные к ГЦК БДУ), в 14 (35,9 %) – фиброламеллярная ГЦК, и в 1 (2,6 %) – гепатоцеллюлярная неоплазия БДУ.

Отдельного внимания заслуживает подгруппа пациентов с фиброламеллярной ГЦК. Медиана возраста в этой группе составила 152,3 месяца (12,7 года; разброс – 77,5–199,4 месяца), что несколько выше, чем во всей группе в целом. Соотношение по полу среди больных с фиброламеллярной ГЦК было сопо-

ставимо с распределением в общей группе и составило 8 мальчиков и 6 девочек (мальчики:девочки – 1,3:1). Следует отметить, что у 11 (78,6 %) из 14 пациентов с фиброламеллярной ГЦК уровень АФП оставался в пределах нормы ( $\leq 15$  МЕ/мл). Повышение уровня АФП было зафиксировано лишь у 3 (21,4 %) пациентов, в то время как в группе с классической ГЦК повышение уровня АФП отмечено в 73,9 % ( $n = 17$ ) случаев, а у 6 (26,1 %) детей значения АФП оставались в пределах нормы.

Медианный объем опухоли у пациентов с фиброламеллярной ГЦК был 455 см<sup>3</sup> (разброс – 16–1313 см<sup>3</sup>), что превышает таковой при классической форме – 297,5 см<sup>3</sup> (разброс – 11–1536 см<sup>3</sup>). Отдаленные метастазы имелись у 3 (21,4 %) из 14 пациентов с фиброламеллярной ГЦК, несколько превышая частоту отдаленного метастазирования у пациентов с классической формой заболевания ( $n = 4/24$ ; 16,7 %).

Характеристика пациентов с ГЦК, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Выбор первоначальной тактики лечения зависел от операбельности опухоли и общего состояния пациента. Для целей настоящего анализа все больные с наличием информации о терапии ( $n = 38$ ) были разделены на 3 группы в зависимости от начального этапа терапии (рис. 1).

Как видно из рис. 1, специфическое лечение не проводилось 3 (7,9 %) пациентам. Первичная резекция после проведенной биопсии ( $n = 12$ ) или без биопсии ( $n = 7$ ) выполнялась 19 (50 %) пациентам (табл. 2). В данной группе адъювантная терапия проведена в 13 случаях, наиболее частыми режимами адъювантной терапии были PLADO ( $n = 4$ ) и комбинация PLADO и сорафениба ( $n = 6$ ). У 6 пациентов адъювантная терапия по решению лечащих врачей не проводилась с учетом верифицированной фиброламеллярной ГЦК после радикальной резекции R0, наличия сопутствующей патологии, а также летального исхода в ранние сроки после операции.

Первичная биопсия с последующим проведением неoadъювантной химиотерапии выполнена 16 (42,1 %) пациентам (табл. 3). Наиболее частые режимы неoadъювантной терапии включали классическую схему PLADO ( $n = 5$ ), у 3 детей этот режим сочетался с сорафенибом, в 1 случае – одновременно с сорафенибом, а в последующем с леватинибом, еще в 1 случае – с предшествующей монотерапией цисплатином. Режим SuperPLADO использовался у 3 пациентов, причем у 2 из них он комбинировался с сорафенибом. Кроме того, использовались следующие схемы: A1 – у 2 пациентов, модифицированный протокол SIOPEL-4 с карбоплатином и доксорубицином – у 1 пациента. Таким образом, 14 (87,5 %) из 16 пациентов в качестве основы неoadъювантного лечения получали режимы, включающие производные платины и антрациклины. Ответ на неoadъювантную химиотерапию оценивался по динамике сокращения объема опухоли и уровню АФП.

**Таблица 1.** Характеристика пациентов с ГЦК, включенных в исследование

**Table 1.** Characteristics of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) included in the study

| Параметр<br><i>Parameters</i>  | Значение<br><i>Value</i>   |
|--|--|
| Всего пациентов<br><i>Total number of patients</i>   | 39   |
| Медиана возраста (разброс), месяцы<br><i>Median age (range), months</i>  | 133,5 (49,7–199,4)   |
| Пол (мужской/женский), n (%)<br><i>Sex (male/female), n (%)</i>  | 21 (54)/18 (46)  |
| Предрасполагающие состояния, n (%):<br><i>Predisposing conditions, n (%):</i>  | 9 (23,1)   |
| вирусный гепатит В<br><i>viral hepatitis B</i>   | 6 (66,7; от предрасполагающих/<br><i>of predisposing cases</i> ) |
| редкие состояния<br><i>rare conditions</i>   | 3 (33,3; от предрасполагающих/<br><i>of predisposing cases</i> ) |
| <i>De novo</i> , n (%)   | 30 (76,9)  |
| Первые симптомы, n (%):<br><i>Initial symptoms, n (%):</i>   |  |
| боль в животе<br><i>abdominal pain</i>   | 16 (42,1)  |
| лихорадка<br><i>fever</i>  | 6 (15,8)   |
| выявление при плановом обследовании<br><i>detected during routine examination</i>  | 5 (13,2)   |
| случайная находка<br><i>incidental finding</i>   | 11 (28,9)  |
| Медиана времени от симптомов до диагноза (разброс), мес<br><i>Median time from symptoms to diagnosis (range), months</i> | 3 (0,4–43,2)   |
| Медиана АФП (разброс), МЕ/мл<br><i>Median AFP (range), IU/mL</i>   | 186 (1,15–2 000 000)   |
| Нормальный уровень АФП, n (%)<br><i>Normal AFP level, n (%)</i>  | 17/38 (44,7)   |
| Медиана объема опухоли (разброс), см <sup>3</sup><br><i>Median tumor volume (range), cm<sup>3</sup></i>                  | 362 (11–1537)  |
| PRETEXT I/II/III/IV, n   | 2/11/8/11  |
| Отдаленные метастазы, n (%)<br><i>Distant metastases, n (%)</i>  | 7 (17,95)  |
| Локализация метастазов, n:<br><i>Sites of distant metastases, n:</i>   |  |
| позвоночник (L4)<br><i>spine (L4)</i>  | 1  |
| легкие, забрюшинные, надключичные лимфоузлы<br><i>lungs, retroperitoneal, supraclavicular lymph nodes</i>                | 1  |
| сальник, канцероматоз<br><i>omentum, carcinomatosis</i>  | 1  |
| лимфоузлы брюшной полости и забрюшинного пространства, легкие<br><i>abdominal and retroperitoneal lymph nodes, lungs</i> | 1  |
| сальник, поджелудочная железа<br><i>omentum, pancreas</i>  | 1  |
| малый таз<br><i>pelvis</i>   | 1  |
| сальник, внутрибрюшные лимфоузлы, легкие<br><i>omentum, intra-abdominal lymph nodes, lungs</i>                           | 1  |
| Гистологический вариант, n (%):<br><i>Histological subtype, n (%):</i>   |  |
| классическая ГЦК<br><i>classic HCC</i>   | 24 (61,5)  |
| фиброламеллярная ГЦК<br><i>fibrolamellar HCC</i>   | 14 (35,9)  |
| неоплазия БДУ<br><i>neoplasm, NOS</i>  | 1 (2,6)  |

Note. AFP – alfa-fetoprotein; NOS – not otherwise specified.

У 5 пациентов с отдаленными метастазами выполнение отсроченного хирургического вмешательства оказалось невозможным. Несмотря на проведение неоадьювантной химиотерапии, 2 из них продемонстрировали лишь частичное сокращение опухоли и снижение уровня АФП, однако оба случая завершились летальным исходом вследствие тяжелых осложнений: у одного пациента развился спонтанный разрыв опухоли с тромбозом правой ветви воротной вены, у второго – печеночная недостаточность. Таким образом, ни одному из 5 пациентов проведение резекции не представлялось возможным, а наличие метастатического процесса определяло крайне неблагоприятный прогноз, несмотря на попытки системной терапии (см. табл. 3).

Хирургическое вмешательство, направленное на удаление первичной опухоли, было выполнено у 26 (68,4 %) пациентов: в 17 случаях проведена резекция печени, в 9 – ортотопическая трансплантация. Среди пациентов, получивших неоадьювантную терапию (n = 16), 7 (43,7 %) были прооперированы после стабилизации или уменьшения размеров опухоли (3 – резекция, 4 – трансплантация), в то время как у 9 пациентов опухоль оставалась нерезектабельной, несмотря на проведенное лечение, все пациенты, не подвергшиеся хирургическому лечению, умерли. Пациенты, которые не получали специфическую терапию (n = 3), также умерли от прогрессирования заболевания.

Полученные данные демонстрируют, что хирургическое лечение остается ключевым компонентом терапии педиатрической ГЦК. При этом неоадьювантная терапия может быть эффективной для перевода нерезектабельных опухолей в резектабельные у части пациентов или контроля опухолевого процесса до момента трансплантации печени.

При анализе объема хирургического лечения, направленного на удаление первичной опухоли, было показано, что наилучший вариант – радикальная операция с достижением чистых краев (R0) путем резекции или тотальной гепатэктомии с последующей трансплантацией – была выполнена у 25 (96,2 %) из 26 пациентов; в 1 (3,8 %) случае выполнена нерадикальная операция с макроскопически остаточной опухолью (R2-резекция).

Биопсия без последующего удаления опухоли проведена в 13 (34,2 %) случаях. Следует отметить, что длительная выживаемость была отмечена только у пациентов, которым было проведено радикальное хирургическое лечение.

Медиана времени наблюдения за всей когортой составила 6,1 года (73,2 мес; разброс – 0,02–9,90 года). Медиана времени наблюдения за живущими – 5,5 лет (66 мес; разброс – 0,9–9,9 года).

В анализируемой когорте из 38 пациентов с ГЦК ОВ и БСВ оставались низкими и отражали агрессивное течение заболевания. Трехлетняя ОВ составила 41 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 27–60),

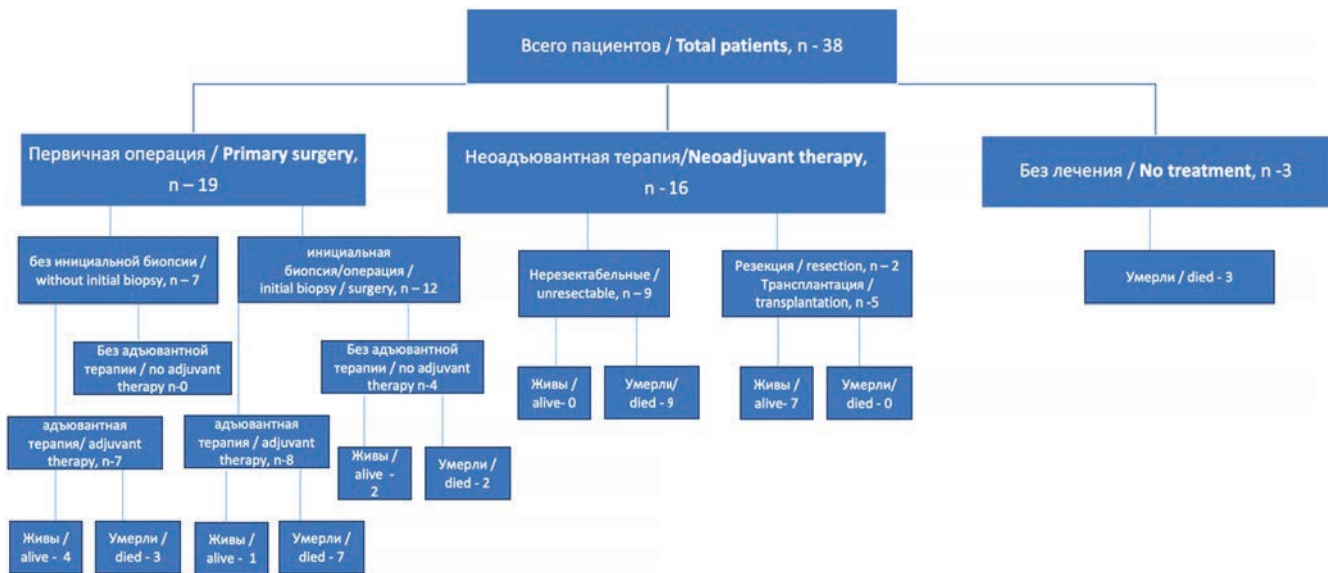


Рис. 1. Распределение пациентов с ГЦК в зависимости от объема инициального лечения

Fig. 1. Distribution of patients with HCC according to the extent of initial treatment

а 5-летняя ОВ – 37 % (95 % ДИ 24–57). Медиана времени до события была равна 2,1 года (95 % ДИ 1,2 – невозможно оценить) (рис. 2).

Трех- и 5-летняя БСВ составила 26 % (95 % ДИ 15–45), а медиана времени до события – 0,9 года (95 % ДИ 0,6–2,7).

Для оценки прогностической значимости отдаленных метастазов на момент постановки диагноза был проведен сравнительный анализ выживаемости в зависимости от их наличия. Согласно полученным результатам выживаемость была статистически значимо ассоциирована с фактом наличия метастазов ( $p < 0,001$ ). У пациентов без метастазов 3- и 5-летняя ОВ составила 50 % (95 % ДИ 35–72) и 45 % (95 % ДИ 30–68) соответственно. В группе с метастазами 3- и 5-летняя ОВ была равна 0 %, что свидетельствует об абсолютно неблагоприятном прогнозе (рис. 3).

Медиана времени до события у пациентов без метастазов составила 4,7 года, в то время как при наличии метастазов – всего 0,82 года.

Сходные результаты были получены и при анализе БСВ: в группе без метастазов 3- и 5-летние показатели составили 32 % (95 % ДИ 19–53), тогда как в группе с метастазами – 0 % ( $p = 0,044$ ).

В подгруппе пациентов с установленной стадией по системе PRETEXT ( $n = 32$ ) была проведена сравнительная оценка выживаемости в зависимости от распространенности опухоли на момент постановки диагноза. Согласно результатам анализа 3-летняя ОВ составила 50 % для стадии I, 55 % для II, 38 % для III и 38 % для IV. Пятилетняя ОВ была равна 50 %, 41 %, 38 % и 38 % соответственно ( $p = 0,6$ ). Медианы времени до события составляли 4,2 года, 4,7 года, 1,2 года и 2,7 года соответственно. При объединении стадий I–III и сравнении их с IV стадией 3- и 5-летняя ОВ составила 48% и 41% против 38% и 38% соответственно, различия также оказались недостоверными ( $p > 0,9$ ). Таким образом, в представленной когорте статистически значимых различий в выживаемости выявлено не было (рис. 4).

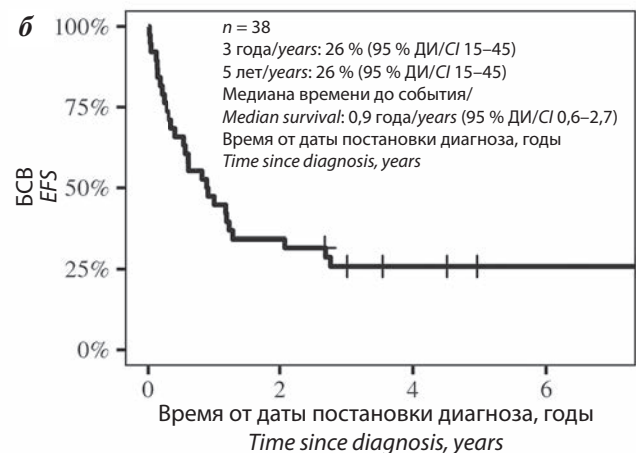
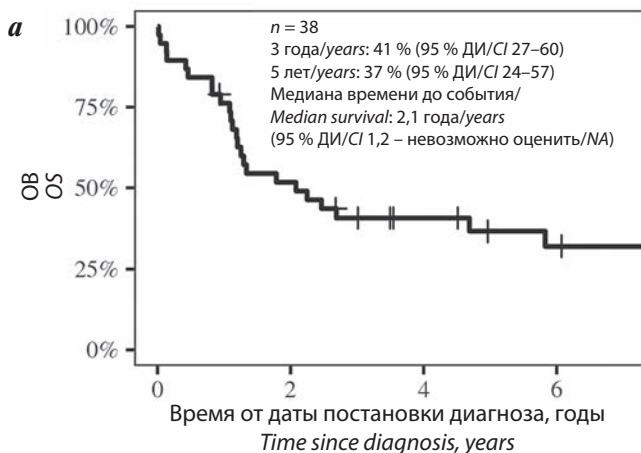


Рис. 2. Показатели ОВ (а) и БСВ (б) пациентов исследуемой группы ( $n = 38$ )

Fig. 2. Overall survival (OS; a) and event-free survival (EFS; б) of patients in the study group ( $n = 38$ ). CI – confidence interval

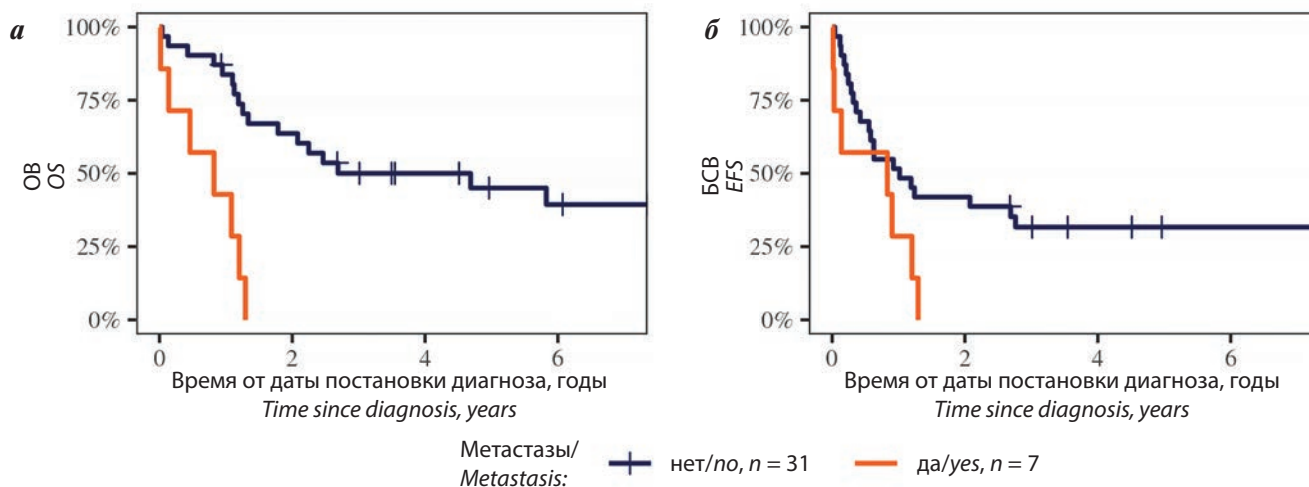


Рис. 3. ОВ (а) и БСВ (б) у пациентов с ГЦК в зависимости от наличия отдаленных метастазов на момент постановки диагноза

Fig. 3. OS (a) and EFS (b) in patients with HCC depending on the presence of distant metastases at diagnosis

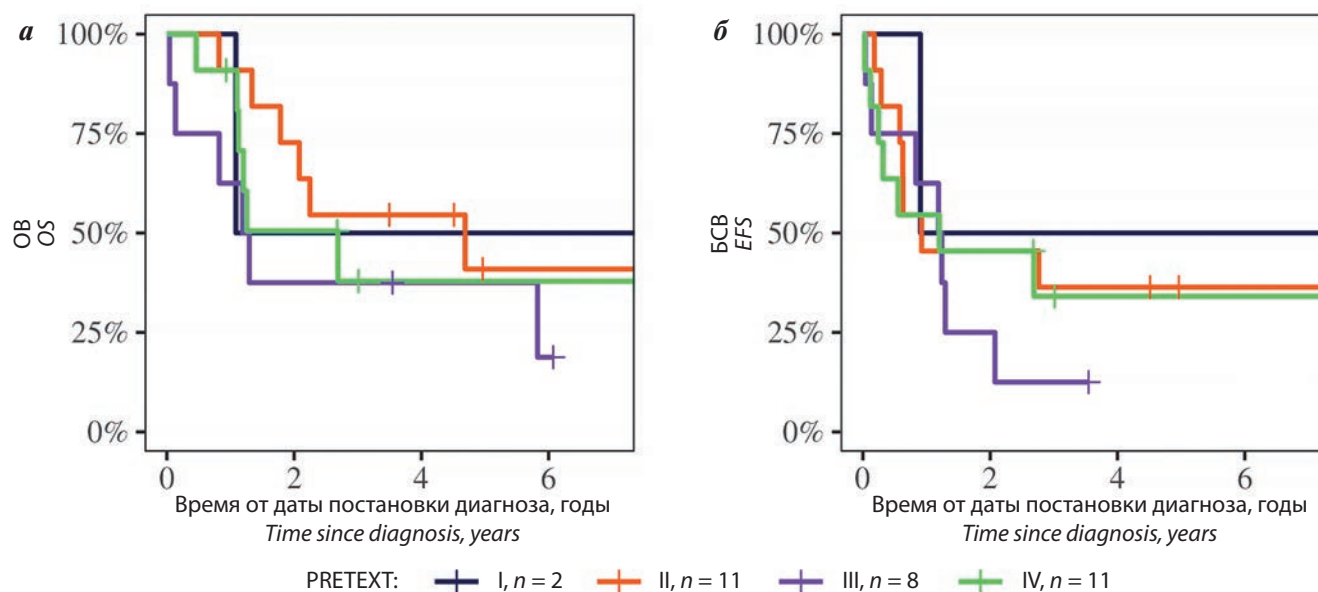


Рис. 4. ОВ (а) и БСВ (б) у пациентов с ГЦК в зависимости от стадии PRETEXT на момент постановки диагноза

Fig. 4. OS (a) and EFS (b) in patients with HCC according to PRETEXT stage at diagnosis

Анализ БСВ также не выявил статистически значимых различий в зависимости от стадии PRETEXT ( $p = 0,8$ ). Так, 3-летняя БСВ составляла 50 % при PRETEXT I, 36 % при PRETEXT II, 13 % при PRETEXT III и 34 % при PRETEXT IV. Медианы времени до события составили 4,2 года, 0,9 года, 1,2 года и 1,2 года соответственно.

Дополнительно был проведен сравнительный анализ выживаемости между сгруппированными стадиями PRETEXT I–III и IV. Согласно полученным данным ОВ через 3 года составила 48 % (95 % ДИ 30–75) в группе I–III и 38 % (95 % ДИ 16–87) при стадии IV. Пятилетняя выживаемость сохранялась на уровне 41 % (95 % ДИ 24–70) и 38 % (95 % ДИ 16–87) соответственно. Медиана времени до события составила 2,2 года в при стадиях I–III и 2,7 года при IV стадии (рис. 5).

Трех- и 5-летняя БСВ составила 29 % (95 % ДИ 15–56) при стадиях I–III и 34 % (95 % ДИ 14–81)

при IV стадии. Медианное время до события было одинаковым – 1,2 года. Статистически значимых различий между группами выявлено не было ( $p > 0,9$ ).

После исключения из анализа 5 пациентов ( $n = 27$ ) с отдаленными метастазами стадия PRETEXT не имела статистически значимого влияния на показатели выживаемости. Трехлетняя ОВ составила 100 % для стадии I, 55 % для стадии II, 50 % для стадии III и 47 % для стадии IV. Пятилетняя выживаемость сохранялась на уровне 100 %, 41 %, 50 % и 47 % соответственно ( $p = 0,7$ ). Медиана времени до события варьировала от 4,7 года при PRETEXT II до 2,7 года при PRETEXT IV (рис. 6).

Анализ БСВ также не выявил достоверных различий между стадиями ( $p = 0,6$ ). Трех- и 5-летняя БСВ составила 100 % для стадии I, 36 % для стадии II, 17 % для стадии III и 42 % для стадии IV. Медианное время до события при II–IV стадиях варьировало от 0,9 до 2,7 года.

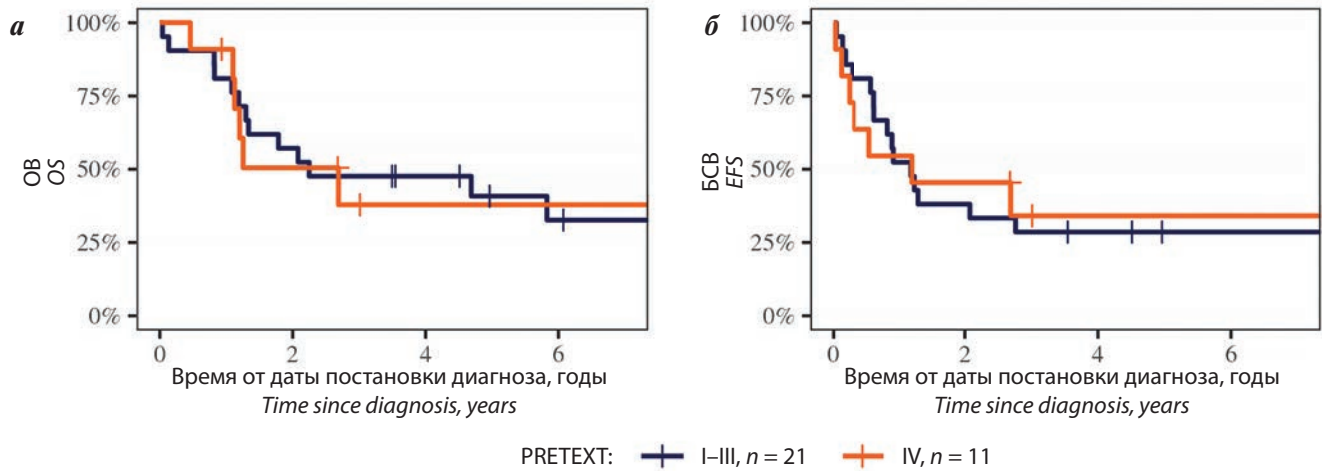


Рис. 5. ОВ (а) и БСВ (б) у пациентов с ГЦК в зависимости от сгруппированных стадий PRETEXT (I–III против IV)

Fig. 5. OS (a) and EFS (b) in patients with HCC according to grouped PRETEXT stages (I–III vs IV)

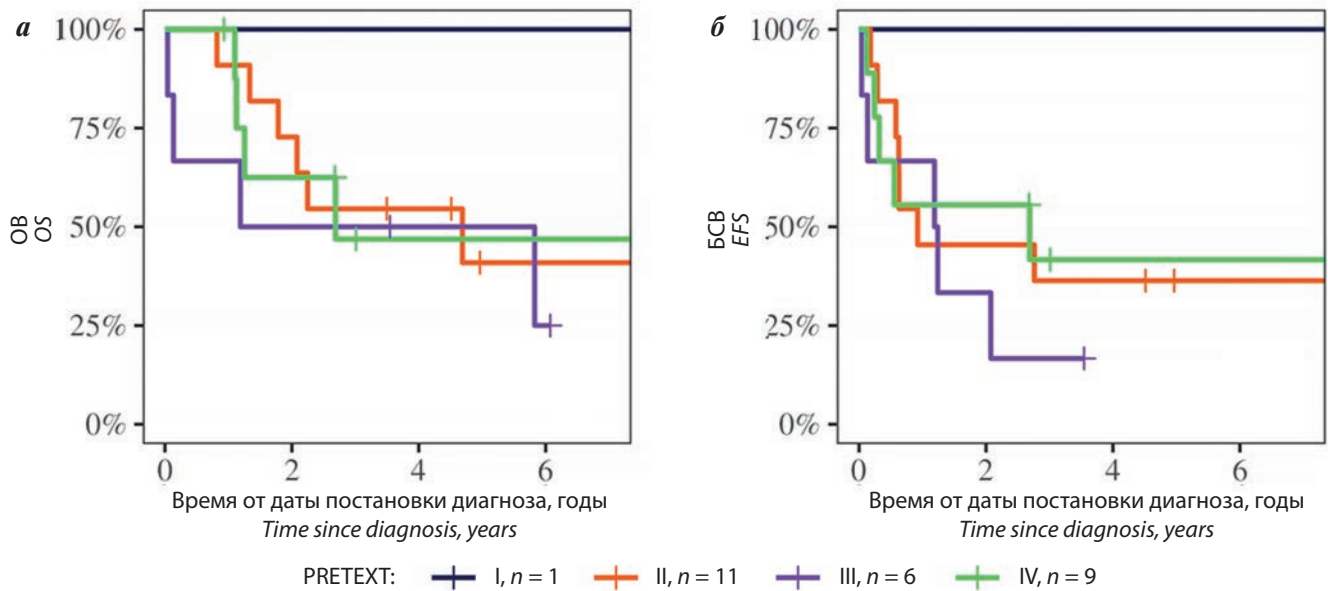


Рис. 6. ОВ (а) и БСВ (б) у пациентов с ГЦК без отдаленных метастазов в зависимости от стадии PRETEXT

Fig. 6. OS (a) and EFS (b) in patients with HCC without distant metastases according to PRETEXT stage

При дополнительной группировке стадий I–III и сравнении их с IV стадией в группе без отдаленных метастазов ( $n = 27$ ) различия показателей ОВ и БСВ также не были статистически значимыми. Трехлетняя ОВ составила 56 % в при стадиях I–III и 47 % при стадии IV, 5-летняя – 48 % и 47 % соответственно ( $p = 0,9$ ). Медиана времени до события составила 4,7 года для стадий I–III и 2,7 года для стадии IV (рис. 7). Анализ БСВ также не выявил достоверных различий ( $p = 0,8$ ): 3- и 5-летняя БСВ составила 33 % (95 % ДИ 17–64) и 42 % (95 % ДИ 18–94) соответственно, медиана времени до события – 1,2 года против 2,7 года.

Анализ в зависимости от гистологического варианта ГЦК показал, что у пациентов с фиброламеллярным вариантом наблюдались более высокие показатели выживаемости по сравнению с пациентами с классическим, однако статистически значимые различия не выявлены.

Так, 3- и 5-летняя ОВ у пациентов с классическим вариантом составила 32 % (95 % ДИ 17–59), медиана – 1,3 года (95 % ДИ 1,2–невозможно оценить). У пациентов с фиброламеллярной формой эти показатели были выше: 3-летняя ОВ – 50 % (95 % ДИ 30–84), 5-летняя – 42 % (95 % ДИ 22–79), медиана – 3,5 года (рис. 8). Однако статистически значимых различий между группами по общему показателю выживаемости не наблюдалось ( $p = 0,6$ ).

При анализе БСВ в группе с классическим вариантом 3- и 5-летняя БСВ составила 16 % (95 % ДИ 6,2–43), медиана времени до события – 0,9 года (95 % ДИ 0,36–1,3). В группе с фиброламеллярным вариантом 3- и 5-летняя БСВ составила 36 % (95 % ДИ 18–72), медиана времени до события – 1,5 года. Различия БСВ между группами не были статистически значимыми ( $p = 0,2$ ).

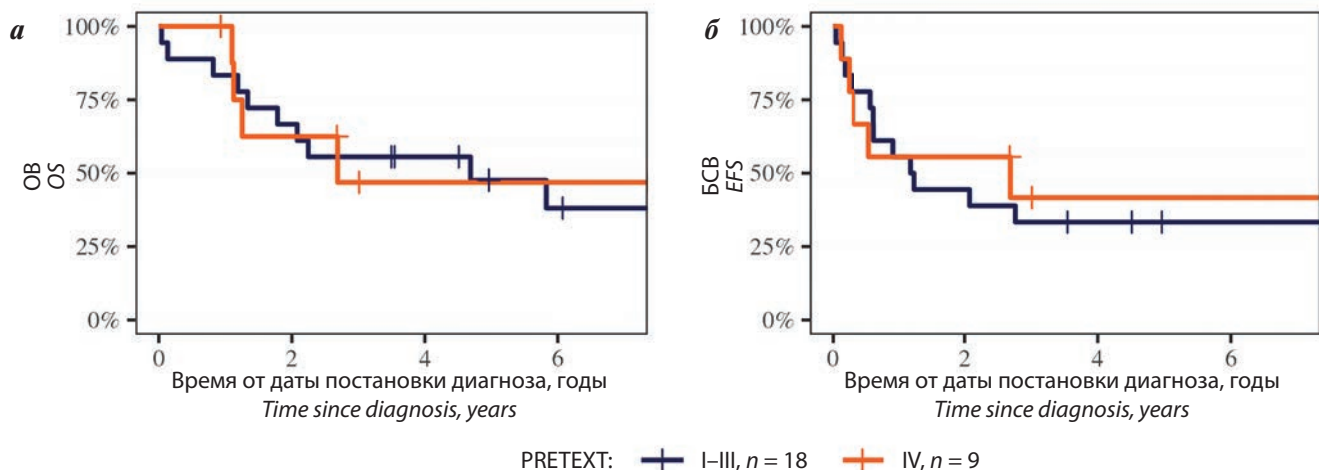


Рис. 7. ОВ (а) и БСВ (б) у пациентов с ГЦК без отдаленных метастазов в зависимости от сгруппированных стадий PRETEXT (I–III против IV)  
Fig. 7. OS (a) and EFS (б) in patients with HCC without distant metastases according to grouped PRETEXT stages (I–III vs IV)

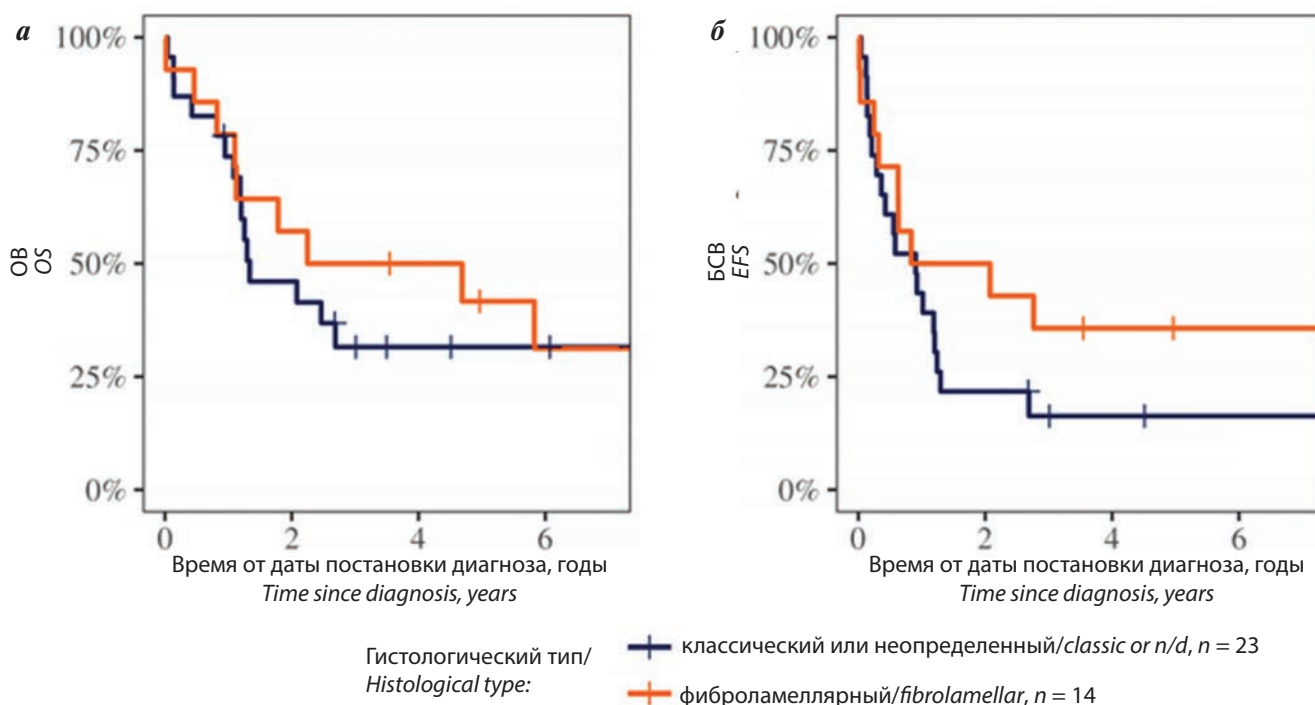


Рис. 8. ОВ (а) и БСВ (б) у пациентов с ГЦК в зависимости от гистологического варианта (классический или фиброламеллярный)  
Fig. 8. OS (a) and EFS (б) in patients with HCC according to histological variant (classical vs fibrolamellar)

На основании анализа выживаемости в зависимости от инициальной тактики лечения ( $n = 35$ ) не выявлено статистически значимых различий между группами пациентов, которым была выполнена первичная резекция опухоли, и теми, кому проводилась биопсия с последующей неоадьювантной терапией.

Так, ОВ через 3 года составила 47 % (95 % ДИ 29–76) в группе первичной резекции и 41 % (95 % ДИ 22–75) в группе с инициальной биопсией и последующей химиотерапией. Пятилетние показатели ОВ были идентичны – 41 % в обеих подгруппах. Медиана времени до события была выше при первичной резекции – 2,5 года (1,8 – невозможно оценить), тогда как в группе биопсии с последующей терапией медиана

составила 1,2 года (1,1–невозможно оценить) (рис. 9). Однако различия не были статистически значимы ( $p = 0,6$ ).

БСВ также не показала статистически значимых отличий между выбранными тактиками ведения. Через 3 и 5 лет БСВ в группе первичной резекции составила 21 % (95 % ДИ 8,8–50), а в группе биопсии с неоадьювантной терапией – 38 % (95 % ДИ 20–71). Медиана времени до события в этих группах составила 0,92 года (0,58–невозможно оценить) и 1,1 года (0,32–невозможно оценить) соответственно. Статистически значимой разницы не наблюдалось ( $p = 0,5$ ).

Таким образом, в пределах данной выборки различия в показателях выживаемости в зависимости от инициальной лечебной тактики статистически значимыми не являлись.

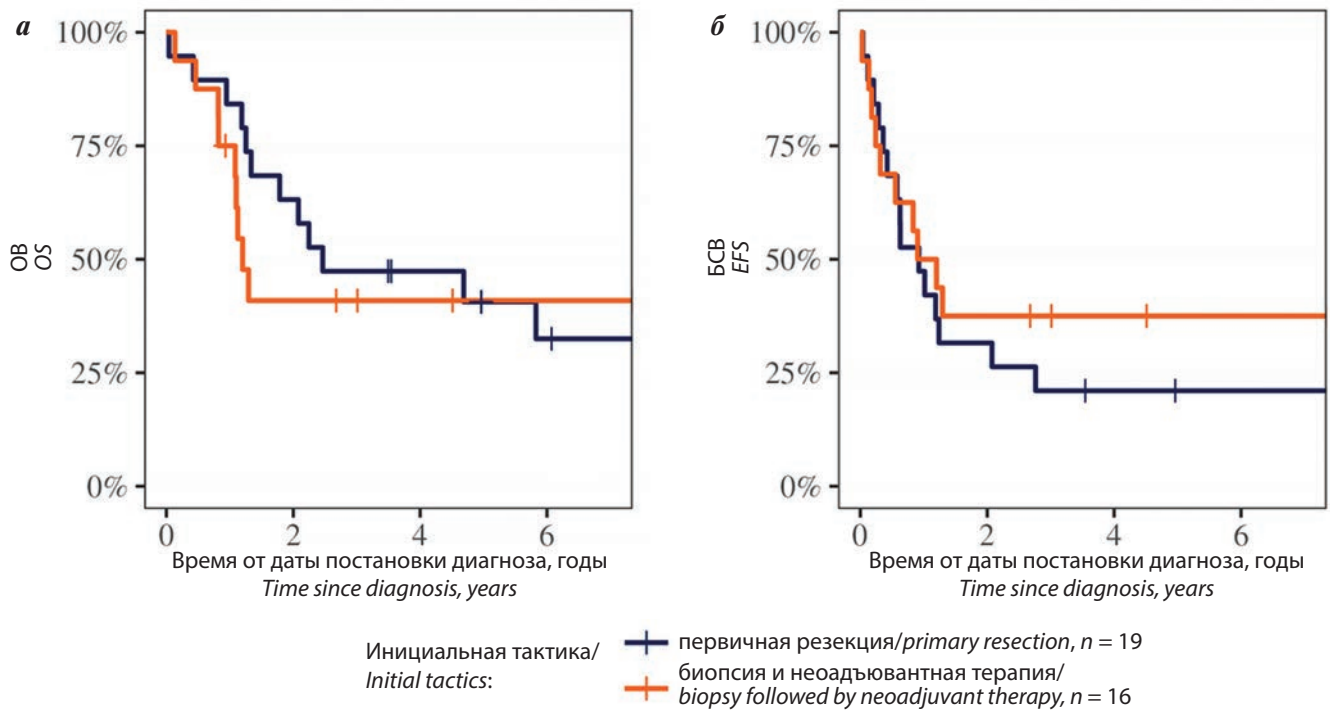


Рис. 9. ОВ (а) и БСВ (б) у пациентов с ГЦК в зависимости от инициальной тактики лечения (первичная резекция или биопсия с последующей неoadъювантной терапией)

Fig. 9. OS (a) and EFS (б) in patients with HCC according to initial treatment strategy (primary resection vs biopsy followed by neoadjuvant therapy)

Сравнительный анализ выживаемости пациентов ( $n = 38$ ) в зависимости от наличия хирургического лечения выявил статистически значимое преимущество у оперированных пациентов ( $p < 0,001$ ).

ОВ через 3 года составила 60 % (95 % ДИ 44–83) у пациентов, перенесших операцию, тогда как среди тех, кому хирургическое вмешательство не проводилось, она составила 0 %. Через 5 лет аналогичные показатели составили 54 % (95 % ДИ 37–79) и 0 % соответственно. Различия между группами было статистически значимым ( $p < 0,001$ ). Медиана времени до события также была существенно выше у оперированных пациентов – 5,8 года против 0,95 года у пациентов без хирургического вмешательства (рис. 10).

БСВ через 3 и 5 лет у пациентов с проведенной операцией составила 38 % (95 % ДИ 23–62), в то время как у пациентов без операции она оставалась на уровне 0 % в оба срока наблюдения. Различия были статистически значимыми ( $p = 0,003$ ). Медиана времени до наступления события составила 1,2 года у оперированных пациентов против 0,28 года у неоперированных.

Полученные результаты подтверждают ключевую роль хирургического этапа в лечении данной категории пациентов. Отсутствие хирургического лечения ассоциировано с абсолютно неблагоприятным прогнозом в отношении как ОВ, так и БСВ.

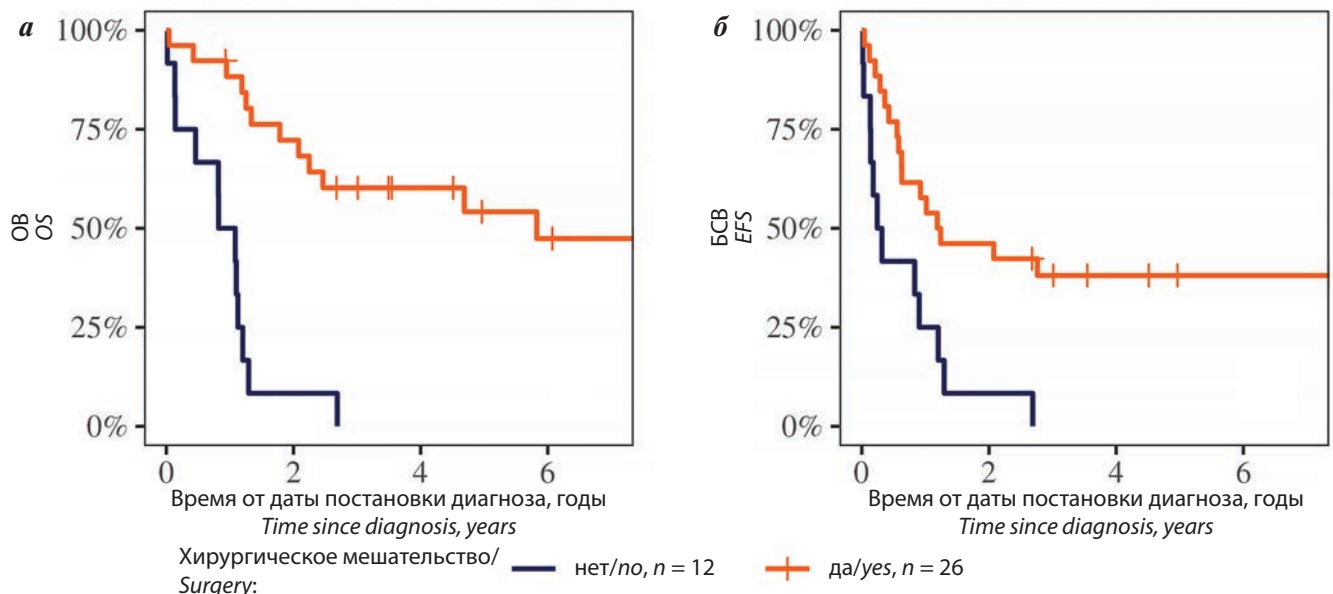


Рис. 10. ОВ (а) и БСВ (б) у пациентов с ГЦК в зависимости от выполнения хирургического вмешательства

Fig. 10. OS (a) and EFS (б) in patients with HCC according to whether surgical treatment was performed

В группе пациентов, перенесших хирургическое лечение ( $n = 26$ ), проведена сравнительная оценка ОВ и БСВ в зависимости от объема оперативного вмешательства: резекция ( $n = 17$ ) или ортотопическая трансплантация ( $n = 9$ ) печени (рис. 11). Из анализа были исключены 12 пациентов, которые не подвергались хирургическому лечению.

К третьему году наблюдения ОВ после резекции составила 50 % (95 % ДИ 31–82), а после трансплантации – 78 % (95 % ДИ 55–100). Пятилетние показатели ОВ составили 43 % (95 % ДИ 24–77) и 78 % (95 % ДИ 55–100) соответственно. Различия между группами статистически незначимы ( $p = 0,14$ ). При этом следует отметить, что пациенты, подвергшиеся трансплантации печени, преимущественно имели стадию по PRETEXT III–IV.

Аналогичная тенденция выявлена при анализе БСВ. Трех- и 5-летние показатели после резекции составили 29 % (95 % ДИ 14–61), а после трансплантации – 56 % (95 % ДИ 31–100). Тем не менее различия между подгруппами по данному показателю также не были статистически значимыми ( $p = 0,3$ ).

Таким образом, несмотря на более высокие показатели как ОВ, так и БСВ у пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени, по сравнению с резекцией, статистически значимых различий между сравниваемыми подгруппами не получено.

### Обсуждение

ГЦК является редкой опухолью печени у детей и подростков. До настоящего времени в Российской Федерации не проводился анализ результатов лечения педиатрической ГЦК на больших когортах пациентов. Настоящее исследование было направлено на восполнение данного пробела и проведение ретроспективного анализа клинических характеристик и резуль-

татов лечения на значительной выборке пациентов, получавших терапию или консультативную помощь в специализированном медицинском центре.

Объем анализируемой выборки ( $n = 39$ ) отражает редкость ГЦК в педиатрической популяции. Немецкий регистр опухолей печени за период 2011–2022 гг. зарегистрировал 43 случая заболевания [15]. Данный факт подчеркивает важность мультицентровой кооперации как для проведения объединенных ретроспективных исследований, так и для планирования проспективных интервенционных исследований, направленных на оптимизацию терапии [16]. Несмотря на достаточно большую для столь редкого вида опухоли выборку, недостатками настоящего исследования являются его ретроспективный характер и сбор информации за длительный период времени.

В педиатрической практике ГЦК возникает преимущественно у детей старшего возраста и молодых взрослых *de novo* – без связи с предшествующим заболеванием печени [1, 3, 6]. Тем не менее около 30 % педиатрических случаев связаны с предрасполагающими состояниями, такими как вирусные, наследственные или метаболические заболевания, способствующие развитию цирроза печени [17]. Результаты нашего исследования подтверждают, что ГЦК у детей и подростков представляет собой заболевание, отличающееся от такового у взрослых пациентов, в частности за счет преимущественного развития *de novo*. В описанной нами когорте лишь у 23,1 % пациентов были выявлены предрасполагающие состояния, причем наиболее часто встречался хронический гепатит В, что соответствует данным мировой литературы об относительно низкой частоте фоновой патологии у педиатрических пациентов. Тем не менее ассоциация развития ГЦК с рядом заболеваний и состояний, по мнению международных экспертов, является основанием к скринингу в группах риска [1].

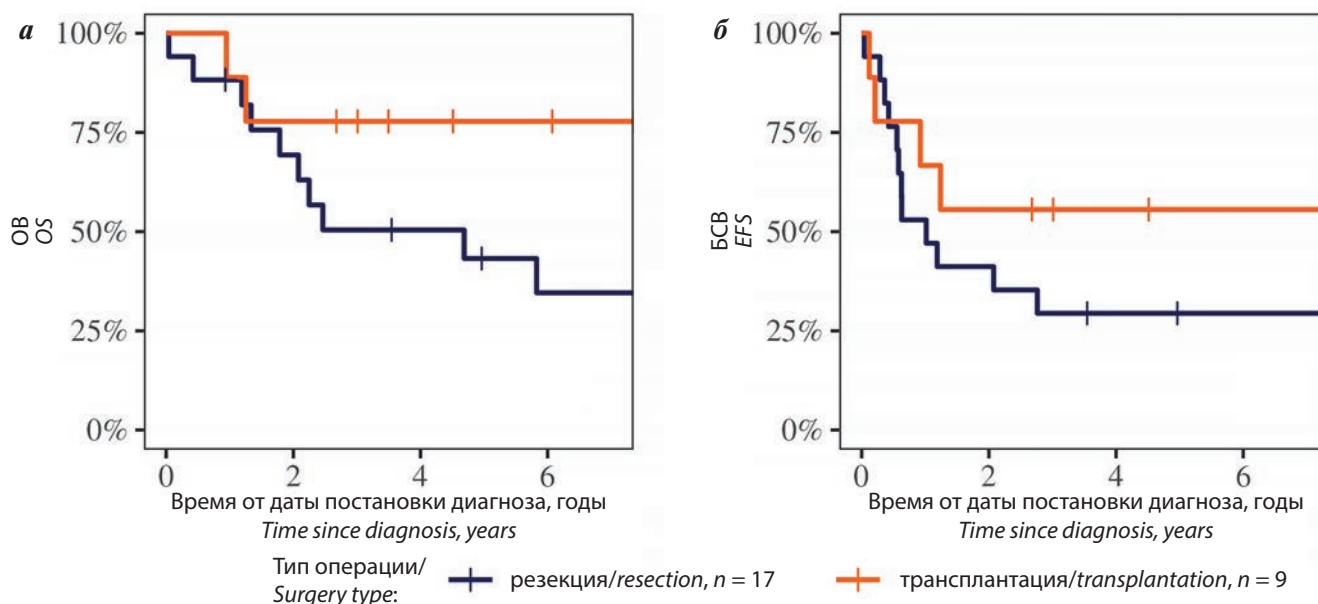


Рис. 11. ОВ (а) и БСВ (б) у пациентов с ГЦК в зависимости от объема хирургического вмешательства (резекция печени или ортотопическая трансплантация печени)

Fig. 11. OS (a) and EFS (b) in patients with HCC according to the extent of surgical intervention (liver resection vs orthotopic liver transplantation)

Клиническая манифестация ГЦК в большинстве случаев в нашем исследовании была неспецифичной и проявлялась болями в животе, эпизодами лихорадки или часто бессимптомным течением. Почти у трети пациентов (28,9 %) диагноз был установлен случайно, что отражает сложности ранней диагностики и подчеркивает необходимость активного наблюдения в группах повышенного риска [4]. Необходимо отметить, что уровень АФП не являлся универсальным маркером ГЦК: у значительной доли пациентов, особенно с фиброламеллярным вариантом, его значения оставались в пределах нормы. Таким образом, нормальные значения АФП не исключают ГЦК, и в случае подозрения на наличие данного вида злокачественного новообразования на основании клинических (например, возраста) и рентгенологических данных у пациента с объемным образованием печени требуется междисциплинарное обсуждение тактики ведения.

Фиброламеллярный вариант ГЦК был выявлен у трети пациентов и характеризовался более старшим возрастом на момент постановки диагноза и низким уровнем АФП, что согласуется с данными других исследовательских групп [15]. Существенный удельный вес фиброламеллярной ГЦК отличает педиатрическую когорту пациентов с ГЦК от взрослой популяции больных. Полученные нами данные в целом согласуются с международными и свидетельствуют о сопоставимых показателях выживаемости у пациентов с классической и фиброламеллярной ГЦК [18].

Распределение пациентов по стадиям PRETEXT и наличию отдаленных метастазов на момент постановки диагноза продемонстрировало превалирование пациентов с распространенными стадиями: почти 60 % пациентов имели стадии PRETEXT III–IV, а у 18 % были выявлены отдаленные метастазы, преимущественно в легких. Несмотря на визуально различающиеся кривые выживаемости, статистически значимых различий в показателях у пациентов в зависимости от стадии по PRETEXT выявлено не было.

В исследуемой нами когорте пациентов с ГЦК 5-летняя ОВ составила 37 %, а БСВ – 26 %, что сопоставимо с ранее опубликованными международными данными литературы и демонстрирует неблагоприятный прогноз при педиатрической ГЦК [6, 8]. В частности, в исследованиях SIOPEL-1 и SIOPEL-3 показатели ОВ и БСВ составили 28 % и 17 % и 22 % и ≤ 22 % соответственно [6, 8].

Вместе с тем показано, что в последние десятилетия более структурированный подход к ведению пациентов с ГЦК, включая междисциплинарное обсуждение тактики ведения, раннее направление в специализированные центры, имеющие возможность проведения как специфического противоопухолевого лечения, так и хирургического лечения, включая трансплантацию печени, позволил улучшить результаты терапии

[15]. Так, маршрутизация в целях проведения лечения пациентов с ГЦК в центры, специализирующиеся на трансплантации печени, в Аргентине показала значительное улучшение результатов лечения по сравнению с другими центрами (5-летняя ОВ 46,3 % против 17,5 %;  $p = 0,01$ ) [19]. В недавней публикации немецких авторов 5-летняя ОВ составила 55,5 %, превысив полученные нами данные [15].

Тактика ведения пациентов детского возраста с ГЦК определяется целым рядом параметров, включая наличие сопутствующей патологии печени, резектабельность опухоли и наличие отдаленных метастазов [20]. Радикальное хирургическое лечение является важнейшим и единственным доказанным методом куративной терапии.

Современная тактика ведения пациентов с ГЦК включает обсуждение инициальной резекции опухоли, поскольку в целом ряде исследований было продемонстрировано положительное влияние первичной операции на прогноз [7]. В описанной нами когорте возможность проведения хирургического лечения являлась ключевым прогностическим фактором, продемонстрировавшим достоверную связь с исходами. Пациенты, перенесшие резекцию или ортотопическую трансплантацию печени, имели 5-летнюю выживаемость 54 % против 0 % в группе без операции ( $p < 0,001$ ). Важность выполнения радикальных хирургических вмешательств подчеркивается тем фактом, что долгосрочная выживаемость была достигнута только у пациентов, которым была выполнена R0-резекция. Отсутствие хирургического вмешательства было ассоциировано с прогрессированием и летальным исходом, что подчеркивает необходимость максимально ранней оценки резектабельности, а также направления больных с инициально нерезектабельной опухолью в специализированные центры, где возможно проведение трансплантации печени.

Обращает на себя внимание несколько более высокая частота летальных исходов у пациентов, которым выполнялась биопсия с последующей резекцией, по сравнению с пациентами, которым резекция была выполнена сразу (см. рис. 1). Одним из объяснений полученных данных может являться ассоциация биопсии опухоли (в особенности проведенной не в специализированном онкологическом учреждении) с риском кровотечения и потенциальной диссеминации опухолевых клеток после проведенной биопсии [18]. В связи с этим критически важным является обсуждение тактики ведения пациентов детскими онкологами и детскими хирургами, специализирующимися на гепатобилиарной хирургии, до момента проведения каких-либо инвазивных диагностических процедур.

Тактика ведения пациентов с нерезектабельной ГЦК требует междисциплинарного обсуждения с обязательным привлечением специалистов, занимаю-

щихся трансплантацией печени и интервенционной радиологией [5]. Одной из отличительных особенностей педиатрической ГЦК является лучшая чувствительность к классическим цитостатическим препаратам, в частности к цисплатину и доксорубину [6]. Частота объективных ответов может достигать 40–49 %, обеспечивая в ряде случаев возможность проведения отсроченной резекции или поиска и подготовки донора к проведению трансплантации печени [6, 8].

На сегодняшний день оптимальная схема системной терапии при детской ГЦК продолжает изучаться в рамках проспективного международного исследования РНИТТ, в котором пациенты с нерезектабельной и метастатической формами ГЦК независимо от гистологического вида опухоли рандомизируются на две ветви: PLADO + сорафениб или GEMOX (гемцитабин и оксалиплатин) + сорафениб [5].

Необходимо отметить, что, по-видимому, в будущем тактика ведения пациентов с нерезектабельной ГЦК будет требовать более дифференцированного подхода. В этом контексте заслуживают внимания результаты лечения ГЦК, опубликованные немецкой группой [15]. В исследовании описаны результаты анализа лечения 43 детей с гистологически верифицированной ГЦК (27 пациентов с классической формой и 16 – с фиброламельлярной). Было показано, что проведение неoadъювантной химиотерапии у пациентов с классической ГЦК позволило достичь частичной ремиссии у 62,5 % детей с нерезектабельной ГЦК. Наиболее часто применяемым режимом являлась комбинация цисплатина и доксорубина ( $n = 21$ ), в ряде случаев в сочетании с сорафенибом ( $n = 16$ ). В общей сложности 79,1 % пациентов получали химиотерапию, а 67,4 % – мульткиназный ингибитор. Напротив, при фиброламельлярной ГЦК продемонстрирована неэффективность стандартных режимов химиотерапии (частота объективных ответов – 0 %), что указывает на необходимость разработки альтернативных схем системного лечения при данном варианте опухоли [15].

В случае инициации неoadъювантной терапии в зависимости от ее эффективности необходимо повторное обсуждение возможности проведения радикального хирургического вмешательства, в том числе в объеме трансплантации печени. В ряде исследований не показано различий в выживаемости при проведении инициальных и отсроченных хирургических вмешательств [16]. Наши данные также свидетельствуют о том, что выбор инициальной тактики не влиял на показатели ОВ: не было выявлено статистически значимого влияния первичной резекции по сравнению с неoadъювантной химиотерапией. Одним из объяснений этого у анализируемых нами пациентов являлась относительно высокая частота проведения трансплантации печени в виде отсроченной операции.

Вопрос о показаниях к трансплантации печени при нерезектабельной ГЦК у детей остается дискуссионным. Во взрослой практике используются Миланские критерии, которые в большинстве случаев неприменимы в детском возрасте из-за особенностей распространения опухоли и низкой частоты сопутствующей патологии печени [6, 8]. Более того, опубликованы работы, демонстрирующие удовлетворительные отдаленные результаты трансплантации у детей с ГЦК, не соответствующих данным критериям [21, 22].

В нашей когорте части детей ( $n = 9$ ) проведена трансплантация печени, включая пациентов после проведения неoadъювантной химиотерапии. Статистически значимых различий в показателях выживаемости между группами пациентов, подвергнутых резекции или трансплантации печени, не получено, что еще раз подчеркивает важность рассмотрения вопроса о трансплантации печени, у пациентов детского возраста с нерезектабельной ГЦК. Относительно высокие показатели выживаемости пациентов, которым была проведена трансплантация печени в нашем исследовании, могут объяснять тот факт, что стадия по PRETEXT IV не являлась доказанным фактором, ухудшающим прогноз заболевания, как это показано исследованиями других авторов [16]. Необходимо отметить, что в настоящее время в качестве методов контроля над заболеванием, обеспечивающих возможность поиска донора печени, изучаются трансартериальная химиоэмболизация и трансартериальная радиоэмболизация [23, 24].

Пациенты с ГЦК и наличием отдаленных метастазов характеризуются чрезвычайно неблагоприятным прогнозом. В нашей когорте пациенты с отдаленными метастазами не продемонстрировали положительного ответа на неoadъювантную химиотерапию, все пациенты с отдаленными метастазами умерли от прогрессирования опухолевого процесса. Это подтверждает ограниченную эффективность стандартной системной терапии при диссеминированном процессе и подчеркивает острую потребность в поиске и внедрении новых терапевтических подходов в этой когорте больных. Перспективными считаются стратегии, основанные на применении таргетной и иммунотерапии, в частности комбинации ингибиторов ангиогенеза и контрольных точек иммунного ответа, ранее показавших эффективность у взрослых пациентов с ГЦК [25]. Так, клинические исследования на взрослой популяции пациентов с нерезектабельной ГЦК продемонстрировали, что комбинация ингибитора PD-L1 атезолизумаба с бевацизумабом превосходит стандартную терапию сорафенибом [26]. Кроме того, показана активность комбинации ингибитора PD-1 ниволумаба с ингибитором CTLA-4 ипилимумабом у пациентов как с классической, так и с фиброламельлярной ГЦК [27, 28]. Подтверждение эффективности данных подходов у детей и подростков с ГЦК требует проведения проспективных клинических исследований.

### Заключение

ГЦК представляет собой редкое и агрессивное злокачественное новообразование печени у детей и подростков и характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом.

По данным настоящего исследования, 5-летняя ОВ составила 37 %, БСВ – 26 %, что подтверждает высокую агрессивность заболевания и низкую эффективность текущих схем терапии. Ключевым фактором, определяющим положительный исход, остается радикальное хирургическое лечение – резекция или ортотопическая трансплантация печени.

В целом полученные в настоящем исследовании данные подчеркивают необходимость дальнейшего изучения молекулярных и клинико-биологических особенностей ГЦК у детей и включения таких пациентов в многоцентровые клинические исследования. Ранняя диагностика, расширение показаний к трансплантации печени, а также внедрение современных стратегий системной терапии являются ключевыми направлениями для улучшения прогноза у этой крайне сложной когорты пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Young E.P., O'Neill A.F., Rangaswami A.A. Pediatric hepatocellular carcinoma: a review of predisposing conditions, molecular mechanisms, and clinical considerations. *Int J Mol Sci.* 2025;26:1252. doi: 10.3390/ijms26031252.
- Khanna R., Verma S.K. Pediatric hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2018;24(35):3980–99. doi: 10.3748/wjg.v24.i35.3980.
- Schmid I., von Schweinitz D. Pediatric hepatocellular carcinoma: challenges and solutions. *Hepatocell Carcinoma.* 2017;4:15–21. doi: 10.2147/JHC.S94008.
- Cowell E., Patel K., Heczey A., Finegold M., Venkatramani R., Wu H., López-Terrada D., Miloh T. 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.
- Paediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT). *ClinicalTrials.gov.* [Electronic resource]: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03017326> (accessed 06.05.2020).
- Czuderna P., Mackinlay G., Perilongo G., Brown J., Shafford E., Aronson D., Pritchard J., Chapchap P., Keeling J., Plaschkes J., Otte J.B. Hepatocellular carcinoma in children: results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology group. *J Clin Oncol.* 2002;20(12):2798–804. doi: 10.1200/JCO.2002.06.102.
- Katzenstein H.M., Krailo M.D., Malogolowkin M.H., Ortega J.A., Liu-Mares W., Douglass E.C., Feusner J.H., Reynolds M., Quinn J.J., Newman K., Finegold M.J., Haas J.E., Sensel M.G., Castleberry R.P., Bowman L.C. 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):2789–97. doi: 10.1200/JCO.2002.06.155.
- Murawski M., Weeda V.B., Maibach R., Zimmerman A., Morland B., Roebuck D.J., Casanova M., Perilongo G., Laithier V., Kebudi R., Scopinaro M.J., Shun A., Brichard B., de Camargo B., Childs M., Aronson D.C., Czuderna P. 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):1050–6. doi: 10.1200/JCO.2014.60.2250.
- Бабаханова С.Б., Ахаладзе Д.Г., Жуков Н.В., Уталиева Д.Т., Рабаева Л.Л., Пшонкин А.В., Вилесова И.Г., Кривенцова Н.А., Рошин В.Ю., Качанов Д.Ю. Современные возможности лечения распространенной гепатоцеллюлярной карциномы у детей: клиническое наблюдение и обзор литературы. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2024;103(6):198–204. doi: 10.24110/0031-403X-2024-103-6-198-204. [Babakhanova S.B., Akhaladze D.G., Zhukov N.V., Utalieva D.T., Rabaeva L.L., Pshonkin A.V., Vilesova I.G., Kriventsova N.A., Roshchin V.Yu., Kachanov D.Yu. Modern treatment approaches for advanced hepatocellular carcinoma in children: a clinical case report and literature review. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal n. a. G.N. Speranskogo.* 2024;103(6):198–204. (In Russ.).]
- Туманова У.Н., Щеголёв А.И. Факторы риска и морфологическая характеристика гепатоцеллюлярной карциномы у детей. Современные проблемы науки и образования. 2022;2. doi: 10.17513/spno.31532. [Tumanova U.N., Shchegolev A.I. Risk factors and morphological characteristics of hepatocellular carcinoma in children. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern problems of science and education.* 2022;2. (In Russ.).]
- Россина А.Л., Чуелов С.Б., Смирнов А.В., Филиппова Е.А., Цейтлин Г.Я., Поляков В.Г., Рубанский М.А. Гепатоцеллюлярная карцинома у ребенка с HBV-инфекцией. *Детские инфекции.* 2006;(1). [Rossina A.L., Chuelov S.B., Smirnov A.V., Filippova E.A., Tseytlin G.Ya., Polyakov V.G., Rubanskiy M.A. Hepatocellular carcinoma in a child with HBV infection. *Detские infektsii = Childhood infections.* 2006;(1). (In Russ.).]
- Ахаладзе Д.Г., Рабаев Г.С., Жуков Н.В., Пятницкий М.А., Горохов Н.С., Жуликов Я.А., Рабаев Г.Г., Касацкий А.А., Володин И.В., Мякова Н.В. Начальный опыт оценки мутационной нагрузки опухоли у детей с гепатоцеллюлярной карциномой. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2021;100(3):193–9. [Akhaladze D.G., Rabaev G.S., Zhukov N.V., Pyatnitskiy M.A., Gorokhov N.S., Zhulikov Ya.A., Rabaev G.G., Kasatskiy A.A., Volodin I.V., Myakova N.V. Initial experience assessing tumor mutational burden in children with hepatocellular carcinoma. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal n. a. G.N. Speranskogo.* 2021;100(3):193–9. (In Russ.).]
- López-Terrada D., Alaggio R., de Dávila M.T., Czuderna P., Hiyama E., Katzenstein H., Leuschner I., Malogolowkin M., Meyers R., Ranganathan S., Tanaka Y., Tomlinson G., Fabrè M., Zimmermann A., Finegold M.J. Towards an international pediatric liver tumor consensus classification: proceedings of the Los Angeles COG liver tumors symposium. *Mod Pathol.* 2014;27(3):472–91. doi: 10.1038/modpathol.2013.80.
- Roebuck D.J., Aronson D., Clapuyt P., Czuderna P., de Ville de Goyet J., Gauthier F., MacKinlay G., Maibach R., McHugh K., Olsen Ø.E., Otte J.B., Pariente D., Plaschkes J., Childs M., Perilongo G. 2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group. *Pediatr Radiol.* 2007;37(2):123–32. doi: 10.1007/s00247-006-0361-5.
- Rassner M., Häberle B., Maxwell R., von Frowein J., Kappler R., Rassner M., Vokuhl C., von Schweinitz D., Schmid I. Does chemotherapy have an effect on the treatment success of children and adolescents with unresectable hepatocellular carcinoma? Findings from the German Liver Tumour Registry. *Cancers.* 2025;17(15):2444. doi: 10.3390/cancers17152444.
- Румянцев А.Г., Варфоломеева С.Р., Грачёв Н.С., Карачунский А.И., Новичкова Г.А. Принципы и инструменты доказательной медицины в детской гематологии/онкологии. *Доктор.Ру.* 2015;10(111):6–13. [Rumyantsev A.G., Varfolomeeva S.R., Grachev N.S., Karachunsky A.I., Novichkova G.A. Principles and tools of evidence-based medicine in pediatric hematology/oncology. *Doctor.Ru.* 2015;10(111):6–13. (In Russ.).]
- 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. doi: 10.21037/tgh.2018.09.05.
18. Weeda V.B., Murawski M., McCabe A.J., Maibach R., Brugieres L., Roebuck D., Fabre M., Zimmermann A., Otte J.B., Sullivan M., Perilongo G., Childs M., Brock P., Zsifros J., Plaschkes J., Czauderna P., Aronson D.C. 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):2698–704. doi: 10.1016/j.ejca.2013.04.012.
  19. Moreno F., Rose A., Chaplin M.A., Cipolla M.C., García Lombardi M., Nana M., Cervio G., Halac E., Viso M., Ayarzal V., Bosaleh A., Liberto D., Sarabia E., Rizzi A., Morici M., Streitenberger P., de Dávila M.T.G. Childhood liver tumors in Argentina: incidence trend and survival by treatment center. A report from the national pediatric cancer registry, ROHA network 2000–2015. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(11):e28583. doi: 10.1002/psc.28583.
  20. Kelly D., Sharif K., Brown R.M., Morland B. Hepatocellular carcinoma in children. *Clin Liver Dis.* 2015;19(2):433–47. doi: 10.1016/j.cld.2015.01.010.
  21. 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):744–50. doi: 10.1111/ptr.12144.
  22. Ismail H., Broniszczak D., Kaliciński P., Markiewicz-Kijewska M., Teisseyre J., Stefanowicz M., Szymczak M., Dembowska-Bagińska B., Kluge P., Perek D., Kościerza A., Dzik E., Lembas A., Teisseyre M. Liver transplantation in children with hepatocellular carcinoma: do Milan criteria apply to pediatric patients? *Pediatr Transplant.* 2009;13(6):682–92. doi: 10.1111/j.1399-3046.2009.01062.x.
  23. D'Souza A.M., Shah R., Gupta A., Towbin A.J., Alonso M., Nathan J.D., Bondoc A., Tiao G., Geller J.I. Surgical management of children and adolescents with upfront completely resected hepatocellular carcinoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(11):e27293. doi: 10.1002/psc.27293.
  24. Aguado A., Ristagno R., Towbin A.J., Gupta A., Haberle S., Qi Z., Patel M.N., Kukreja K.U., Tiao G.M., Geller J.I. Transarterial radioembolization with yttrium-90 of unresectable primary hepatic malignancy in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(7):e27510. doi: 10.1002/psc.27510.
  25. O'Neill A.F., Church A.J., Feraco A., Spidle J., Wall C.B., Kim H.B., Elisofon S., Vakili K., Pimkin M., Dharia N.V., Shelman N.R., Perez-Atayde A.R., Rodriguez-Galindo C. 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.
  26. Finn R.S., Qin S., Ikeda M., Galle P.R., Ducreux M., Kim T.Y., Kudo M., Breder V., Merle P., Kaseb A.O., Li D., Verret W., Xu D.Z., Hernandez S., Liu J., Huang C., Mulla S., Wang Y., Lim H.Y., Zhu A.X., Cheng A.L.; IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1894–905. doi: 10.1056/NEJMoa1915745. PMID: 32402160.
  27. Yau T., Kang Y.K., Kim T.Y., El-Khoueiry A.B., Santoro A., Sangro B., Melero I., Kudo M., Hou M.M., Matilla A., Tovoli F., Knox J.J., Ruth He A., El-Rayes B.F., Acosta-Rivera M., Lim H.Y., Neely J., Shen Y., Wisniewski T., Anderson J., Hsu C. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib: the CheckMate 040 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(11):e204564. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.4564. PMID: 33001135.
  28. Berger R., Dinstag G., Tirosh O., Schiff E., Kleiner D., Aldape K.D., Ruppert E., Beker T., Kurzrock R. Fibrolamellar carcinoma transcriptomic-based treatment prediction: complete response after nivolumab and ipilimumab. *J Immunother Cancer.* 2022;10(12):e005620. doi: 10.1136/jitc-2022-005620. PMID: 36600603.

Статья поступила в редакцию: 30.10.2025. Принята в печать: 11.11.2025.

Article was received by the editorial staff: 30.10.2025. Accepted for publication: 11.11.2025.