

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020485-94>

Гепатоцеллюлярный рак у детей – основные отличия от взрослых пациентов

Ахаладзе Д.Г. *, Рабаев Г.С.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва” Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1, Российская Федерация

Цель: сравнить особенности гепатоцеллюлярного рака у детей и взрослых, а также оценить возможность экстраполяции опыта лечения взрослых пациентов на педиатрическую практику.

Материал и методы. Проведен анализ литературы, посвященной изучению и лечению гепатоцеллюлярного рака у детей и взрослых. Отдельное внимание уделено сравнению патоморфологических и молекулярно-генетических особенностей болезни и подходов к медикаментозному и хирургическому лечению, в частности иммунотерапии и трансплантации печени.

Результаты. Для гепатоцеллюлярного рака у детей характерно превалирование фиброламеллярного гистологического подтипа, наличие характерных молекулярно-генетических маркеров, большие размеры первичной опухоли. У детей целесообразно применять методы лечения, заимствованные у взрослых, – таргетную и иммунотерапию. Подходы к хирургическому лечению, в частности показания к трансплантации печени, у детей должны отличаться.

Заключение. Дальнейший перенос опыта лечения взрослых пациентов на детскую популяцию позволит улучшить результаты лечения детей с гепатоцеллюлярным раком. Работа в рамках международных исследовательских групп необходима для оптимизации лечения детей с гепатоцеллюлярным раком.

Ключевые слова: печень, гепатоцеллюлярная карцинома, дети, детская онкология, опухоли печени у детей

Ссылка для цитирования: Ахаладзе Д.Г., Рабаев Г.С. Гепатоцеллюлярный рак у детей – основные отличия от взрослых пациентов. *Анналы хирургической гепатологии*. 2020; 25 (4): 85–94. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020485-94>

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Pediatric hepatocellular carcinoma – the main differences from adult patients

Akhaladze D.G. *, Rabaev G.S.

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology Ministry of Health of Russian Federation; 117997, Moscow, 1 Samory Mashela str., Russian Federation

Aim: to compare the features of hepatocellular carcinoma in children and adult patients and to assess the possibility of translating the experience of adult patients treating in pediatric oncology.

Methods. The literature dedicated to pediatric and adult hepatocellular carcinoma investigation and treatment has been analyzed. Pathomorphology, molecular genetic features of disease, the drug and surgical treatment approaches, in particular immunotherapy and liver transplantation were carefully compared in both groups.

Results. For pediatric hepatocellular carcinoma the analysis revealed that: fibrolamellar subtype as well as large size of primary tumor are more common; typical molecular genetic markers are presented. It is advisable to use the adopted adults treatment methods such as targeted and immunotherapy in children. In particular, the hepatocellular carcinoma surgery, and the indications for liver transplantation in children should be different from adults.

Conclusion. Further translation of the adult patients treating experience will help to improve outcome in children with hepatocellular carcinoma. In order to optimize the treatment of pediatric hepatocellular carcinoma it is necessary to continue the investigations in international research groups.

Keywords: liver, hepatocellular carcinoma, children, pediatric oncology, pediatric liver tumors

For citation: Akhaladze D.G., Rabaev G.S. Pediatric hepatocellular carcinoma – the main differences from adult patients. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2020; 25 (4): 85–94. (In Russian) <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020485-94>

There is no conflict of interests.

● Введение

У взрослых пациентов гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) является наиболее частой злокачественной опухолью печени [1]. ГЦР остается шестым по частоте злокачественным новообразованием (ЗНО) у взрослых и занимает второе место в структуре смертности от онкологических заболеваний в мире, что делает это заболевание одной из крайне актуальных проблем взрослой онкологии [2–4]. Чаще всего у взрослых больных ГЦР развивается на фоне вирусного гепатита В (ВГВ, HBV) и С (ВГС, HCV), а также на фоне алкогольного цирроза и неалкогольной жировой дистрофии печени [5]. Связь с ВГВ обуславливает наибольшую частоту ГЦР в эндемичных по вирусному гепатиту регионах, а именно в странах Африки и Азии [2].

У детей ГЦР составляет 0,5–1% всех опухолей и является редким заболеванием [6]. Однако, учитывая малую общую выживаемость (ОВ) и большую частоту рецидива при отсутствии эффективных методов лечения, ГЦР является важной проблемой детской онкологии.

ГЦР у детей имеет ряд отличий по сравнению со взрослыми пациентами. У детей эта опухоль чаще развивается при отсутствии фоновой болезни и (или) цирроза печени [7]. При этом профиль заболеваний, на фоне которых может развиваться ГЦР у детей, отличается, и на первый план выходят гликогеноз III типа, тирозинемия I типа, болезнь Вильсона и билиарная атрезия [8]. В отличие от взрослых, для которых характерно развитие ГЦР при длительном анамнезе цирроза печени на фоне HBV, у детей опухоли выявляют на фоне перинатальной HBV-инфекции [9]. Следует иметь в виду, что у детей в возрасте до 5 лет необходимо проводить дифференциальный диагноз с гепатобластомой (ГБ). Важно учитывать, что в детской популяции фиброламмеллярный подтип ГЦР встречается гораздо чаще, чем у взрослых больных (24,1% по сравнению с 0,3%) [10, 11].

Ниже перечислены ключевые вопросы, которые обсуждают в современной литературе, посвященной ГЦР у детей:

1. Что является стандартом лечения пациентов с первичным резектабельным ГЦР после первичного радикального вмешательства: наблюдение, сорафениб, PLADO (цисплатин и доксорубин), сорафениб и PLADO в адьювантном режиме?

2. Что является основой лечения больных с первично нерезектабельной (метастатической) формой болезни?

3. Существуют ли новые подходы к лечению ГЦР у детей?

4. Нужно ли строго придерживаться Миланских критериев у пациентов детского возраста?

● Эпидемиология ГЦР у детей

Первичные злокачественные опухоли печени составляют 1–2% всех злокачественных опухолей у детей [10]. Частота первичных ЗНО печени составляет 1,6 на 1 млн детского населения в возрасте 0–14 лет [6, 12], а на долю ГЦР приходится 0,5–1% всех опухолей у детей. ГБ составляет порядка 80% первичных ЗНО печени у детей, с наибольшей частотой в возрасте от 6 мес до 3 лет. ГЦР выявляют значительно реже, однако у детей старшего возраста отмечен рост заболеваемости и ГЦР, который превалирует над ГБ [6, 12].

Несмотря на то что у детей и подростков в отличие от взрослых, страдающих ГЦР, реже выявляют этиологические факторы, связанные с развитием рака печени, в зонах, эндемичных по вирусу гепатита В, риск ГЦР у детей также больше и составляет 10–25% [7, 13]. На Тайване и в Гонконге среди детей, страдающих ГЦР, хроническую HBV-инфекцию регистрируют в 100 и 64% наблюдений [7]. По данным исследователей, 81,5% пациентов детского возраста имели хроническую HBV-инфекцию, при этом у 61,5% больных выявлены многоочаговые опухоли. В отличие от взрослых, для которых характерно развитие ГЦР при длительно текущем циррозе печени на фоне HBV, у детей опухоли встречаются на фоне перинатальной HBV-инфекции [9, 14].

Профиль неинфекционных заболеваний, приводящих к развитию ГЦР у детей, отличается от такового у взрослых. У детей только небольшая часть наблюдений ГЦР развивается на фоне гликогеноза III типа, тирозинемии I типа, болезни Вильсона и билиарной атрезии [8, 15].

Для пациентов детского возраста характерна большая частота фиброламмеллярного ГЦР (фГЦР) по сравнению со взрослыми. По данным литературы, частота фГЦР у детей составляет 24,1% по сравнению с 0,3% у взрослых ($p = 0,71$) [11]. В этом исследовании проанализированы демографические и клинические данные 63 771 пациента с ГЦР (257 пациентов ≤ 19 лет и 63 514 больных ≥ 20 лет), зарегистрированных в Surveillance, Epidemiology and End Result Database (SEER) с 1973 по 2011 г. При анализе результатов исследования Pediatric Intergroup Hepatoma Protocol INT-0098 (Pediatric Oncology Group Study 8945 / Children's Cancer Group Study 8881) получены схожие данные: из 46 больных, включенных в исследование, 10 (22%) имели фГЦР, 36 (78%) – не-фГЦР [16].

● Гистологические характеристики подтипов ГЦР

ГЦР у детей включает две группы болезней: ГЦР при наличии предрасполагающего заболевания печени и ГЦР *de novo*. При этом группа

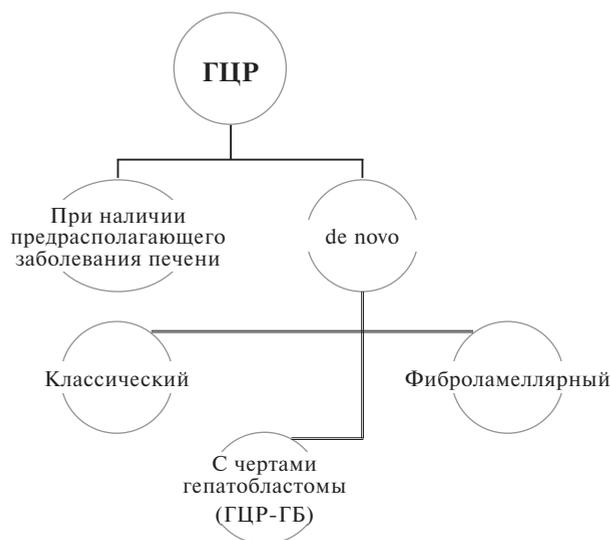


Рисунок. Патоморфологические варианты ГЦР у детей.
Fig. Pathomorphology subtypes of hepatocellular carcinoma in children.

de novo включает три гистологических подтипа: классический ГЦР, фиброламеллярный подтип (фГЦР) и ГЦР с чертами ГБ (ГЦР-ГБ) [17] (рисунок).

Патоморфологическая картина классического ГЦР у детей соответствует таковой при ГЦР у взрослых, не имеющих фоновых болезней печени [18]. Для фГЦР, преобладающего у пациентов детского возраста, характерно наличие стромы с ламеллярными коллагеновыми волокнами и крупными полигональными клетками с эозинофильной цитоплазмой. Цитоплазма может содержать бледные тельца и округлые гиалиновые элементы, а ядра клеток крупные, содержат малигнизированный хроматин и хорошо выделяющееся ядрышко [18, 19]. ГЦР с элементами ГБ классически обозначают как переходную печеночно-клеточную опухоль (ППКО, Transitional Liver Cell Tumor, TLCT), такие опухоли чаще выявляют у подростков, и характеризуются они крайне неблагоприятным прогнозом [20]. Описано 7 пациентов, из которых у 6 был плохой ответ на химиотерапию по протоколу для ГБ, а ремиссия была достигнута лишь у 1 пациента. Гистологически эти опухоли представлены клетками, характерными для ГБ и для ГЦР, а также слабо дифференцированными клетками среднего и большого размера [21].

С 2011 г. переходные первичные опухоли печени с признаками ГЦР и ГБ обозначают как Hepatocellular Neoplasm Not Otherwise Specified (HCN-NOS) [17, 20]. Этот термин получил распространение после конференции International Paediatric Liver Tumours Consensus Classification в 2011 г., когда этот редкий подтип был выделен в отдельную нозологию [22].

● Молекулярно-генетические характеристики подтипов ГЦР

Наиболее частые генетические альтерации в ГЦР у взрослых пациентов происходят в известных генах-супрессорах: гене бета-катенина (CTNNB1) и TP53 [18, 23]. Мутации в гене CTNNB1 в ГЦР взрослых чаще выявляют в опухолях с высокой дифференцировкой клеток и при отсутствии фоновой болезни печени [24]. В ГЦР у детей ядерную экспрессию CTNNB1 часто выявляют совместно с экспрессией E-кадгерина; также были обнаружены драйверные соматические мутации гена CTNNB1 [25, 26]. В литературе описано 3 наблюдения HCN-NOS с мутациями в гене CTNNB1 и промоторе гена TERT. Тот факт, что мутации в промоторе гена TERT были описаны исключительно в HCN-NOS и коррелируют с высоким уровнем АФП, свидетельствует о том, что первично эти опухоли развиваются как ГБ, а не как ГЦР [21].

Активация сигнального пути ERBB2 у взрослых пациентов с ГЦР ассоциирована с высоким риском прогрессирования заболевания, а активация c-MET ассоциирована с усиленным ангиогенезом и плохим прогнозом [27]. Интересно, что при сравнении 10 наблюдений ГЦР у детей и 16 наблюдений ГЦР взрослых, 21 холангиокарциномы и 28 наблюдений ГБ мутации в гене MET были выявлены только в ГЦР у детей [28].

У взрослых пациентов возраста активация сигнального пути mTOR и потеря функции опухолевого супрессора PTEN ассоциированы с метастазированием, худшим прогнозом и большим значением Ki67. При этом ГЦР с активацией сигнального пути mTOR у детей не описан [29].

В одном из исследований авторы выявили в трех образцах ГЦР пациентов детского возраста повышенную экспрессию транскрипционного фактора GATA4. Все пациенты относились к разным гистологическим подгруппам ГЦР. Примечательно, что повышенная экспрессия этого транскрипционного фактора авторами также была обнаружена в образцах ГБ, при этом экспрессия GATA4 не обнаруживается в опухолях печени у взрослых [30].

В 2016 г. был составлен генетический профиль фГЦР на основании молекулярно-генетических анализов 78 образцов фГЦР детей и молодых взрослых [31]. Авторы выделили три молекулярных подтипа фГЦР. Пролиферативный подтип демонстрирует повышенную экспрессию генов, регулирующих клеточную пролиферацию и активацию сигнального пути mTOR; воспалительный подтип имеет повышенную экспрессию генов, регулирующих воспалительные процессы и продукцию цитокинов; в неаннотированный подтип включены все опухоли с нетипичным для ГЦР экспрессионным профилем.

В 79% образцов был выявлен фьюжн-DNAJB1–PRKACA. Эта генетическая альтерация, которую считают типичной исключительно для фГЦР и не выявляют при других опухолях печени, была ранее обнаружена и описана группой авторов в серии образцов фГЦР [32]. Функциональная значимость этой перестройки неизвестна и требует дальнейшего изучения.

В последние годы все больший интерес привлекает анализ Tumor Mutation Burden (ТМВ) – суррогатного биомаркера, отражающего мутационную нагрузку опухоли по данным расширенного таргетного секвенирования ДНК опухоли (Next Generation Sequencing, NGS) и связанного с эффективностью иммунной терапии, в частности PD-L1-ингибиторов [33, 34]. Учитывая отсутствие таргетных генетических вариантов, характерных для молекулярного профиля ГЦР, анализ ТМВ для селекции пациентов и последующего назначения иммунотерапии является перспективной задачей. Проведено молекулярно-генетическое тестирование 755 образцов ГЦР взрослых пациентов, в том числе с подсчетом ТМВ [35]. Высокая опухолевая нагрузка при ГЦР (ТМВ-high) была определена как >20 mut/Mb. Среднее значение ТМВ в исследуемой группе составило 4 mut/Mb, только в 6 (0,8%) опухолях была выявлена ТМВ-high. Интересно, что только у 1 (0,2%) больного ТМВ-high была выявлена совместно с микросателлитной нестабильностью опухоли (MSI-high), а у 1 пациента с ТМВ-high исследователи идентифицировали патогенный вариант POLE R762W. В работе австралийских авторов отмечено, что высокий уровень ТМВ при ГЦР достоверно ассоциирован с ухудшением безрецидивной и общей выживаемости [36].

Собственный опыт ограничен анализом уровня ТМВ у пациентки 17 лет с системным рецидивом фГЦР. Результаты основаны на NGS ряда участков для 409 генов (панель IonAmpliSeq™ Comprehensive Cancer Panel). Уровень ТМВ составил 48,5 mut/Mb. Интересно, что анализ проведен на образце метастаза при рецидиве болезни после платиносодержащей полихимиотерапии (ПХТ), что, возможно, обуславливает высокий уровень ТМВ у пациентки.

● Эволюция подходов к лечению ГЦР

Лечение при ГЦР является трудной задачей, учитывая, что основополагающее влияние на выживаемость имеет возможность проведения радикальной резекции печени. В исследованиях использовали разные комбинации химиотерапии с целью уменьшения объема опухоли и обеспечения возможности проведения радикальной резекции печени. Исторически детей с ГЦР лечили по одинаковым протоколам с ГБ с применением цисплатина, доксорубицина, карбоплатина, 5-фторурацила и винкристина.

В исследование SIOPEL 1 было включено 39 пациентов с ГЦР в возрасте до 16 лет, 37 из которых получали предоперационную ПХТ по схеме PLADO (цисплатин 80 мг/м², доксорубицин 30 мг/м²) в объеме 1–6 курсов (медиана 4 курса) [6]. Частичный ответ отмечен в 18 (49%) наблюдениях, стабилизация – в 8 (22%), а у 6 (16%) детей отмечено прогрессирование болезни. Радикальное удаление опухоли (в том числе 2 трансплантации печени) выполнено 14 (36%) пациентам. Пятилетняя ОВ составила 28%, безрецидивная выживаемость (БРВ) – 17%. Всем пациентам с благоприятным исходом выполнена радикальная операция. Исследование продемонстрировало, что ГЦР является химиочувствительной опухолью.

В исследовании SIOPEL 2 изучали эффективность интенсифицированной схемы ПХТ с включением карбоплатина 500 мг/м² (SuperPLADO) [37]. Применение интенсифицированной ПХТ не показало преимуществ по сравнению с исследованием SIOPEL 1 – пятилетняя ОВ составила 22%. Радикальное оперативное вмешательство также было основным фактором благоприятного исхода заболевания.

По данным исследования HB99 (1999–2008), у пациентов, перенесших радикальную первичную операцию и последующие 2 курса карбоплатина 200 мг/м² в день × 4 и этопозида 100 мг/м² в день × 4, трехлетняя БРВ и ОВ составили 72 и 89% соответственно. При этом у пациентов с нерезектабельной первичной опухолью или метастазами результаты лечения были значительно хуже – БРВ и ОВ составили 12 и 20%. Интенсификация предоперационной ПХТ с двумя курсами карбоплатина и этопозида с последующими двумя курсами высокодозного карбоплатина и этопозида с аутоперитрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток не приводили к переходу в резектабельную форму, улучшению БРВ или ОВ [38]. Аналогичные результаты были получены в исследовании INT-0098. Пятилетняя БРВ и ОВ у пациентов детского возраста с нерезектабельным ГЦР составили 8 и 23%, при наличии метастазов – 0 и 19% соответственно [39]. При этом не получено различий в группах, в которых пациенты получали цисплатин и доксорубицин или цисплатин, 5-фторурацил и винкристин.

В настоящее время идет исследование Pediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT), в котором объединены пациенты с ГБ и ГЦР [40]. Одна из задач исследования заключается в том, чтобы определить, улучшается ли результат лечения при добавлении комбинации препаратов GEMOX (гемцитабин и оксалиплатин) к PLADO у пациентов с нерезектабельным ГЦР. В протоколе исследования пациенты с ГЦР разделены на две группы. Группа E – пациенты с резекта-

бельным ГЦР. В этой группе после инициально-го хирургического вмешательства без фоновых болезней печени больные получают 4 курса PLADO. Пациенты с фоновой болезнью печени подлежат динамическому наблюдению после радикальной резекции печени. В группу F включены пациенты с нерезектабельным и метастатическим ГЦР. Пациентов этой группы рандомизируют для проведения неоадьювантной ПХТ, состоящей из 3 циклов PLADO и сорафениба или 4 циклов PLADO/GEMOX с сорафенибом в дозоинтенсивном режиме. После проведения предоперационной ПХТ рассматривают целесообразность трансплантации печени.

В 2008 г. были опубликованы результаты изучения эффективности сорафениба (мультикиназный ингибитор VEGFR, PDGFR и Raf) по сравнению с плацебо у взрослых пациентов с распространенным ГЦР [41]. У больных, получавших сорафениб, отмечено статистически значимое увеличение как времени до прогрессирования болезни (5,5 и 2,8 мес), так и ОВ (10,7 и 7,9 мес в подгруппе с плацебо). На основании результатов этого исследования сорафениб был одобрен в США FDA для лечения распространенного ГЦР. В том же году было продемонстрировано, что комбинация сорафениба с доксорубицином позволяет добиться лучшей БРВ (8,6 и 4,8 мес) по сравнению с сорафенибом в монотерапии [42]. В нескольких последующих исследованиях также была показана эффективность сорафениба в лечении ГЦР у взрослых пациентов [43, 44].

Успешное применение сорафениба у взрослых пациентов послужило толчком к трансляции этого опыта на детскую популяцию. В 2012 г. опубликованы результаты применения сорафениба в комбинации с PLADO в группе 12 детей с ГЦР в возрасте 7–16 лет. При этом на момент первичной диагностики 7 пациентов имели нерезектабельную первичную опухоль. У 4 из 7 больных с нерезектабельной опухолью отмечен частичный ответ, у 3 – стабилизация, прогрессирование – у 1 ребенка [45, 46]. В настоящее время многие онкологи рекомендуют сорафениб для терапии ГЦР у детей. Тем не менее точные показания к применению, необходимость применения сорафениба в режиме адьювантной химиотерапии являются предметом дискуссии, а организация проспективных клинических исследований в детской популяции затруднена в связи с небольшим числом пациентов [46].

Ряд мультикиназных ингибиторов (регорафениб, ленватиниб, кабозантиниб, рамуцирумаб) в 2017–2018 гг. показали в клинических исследованиях эффективность у взрослых пациентов с ГЦР [47–50]. В настоящее время ленватиниб применяют в первой линии лечения взрослых больных, а рамуцирумаб, регорафениб и кабо-

зантиниб – у пациентов с прогрессированием заболевания [51]. Описано клиническое наблюдение пациента 10 лет с рецидивом ГЦР, которому было назначено лечение кабозантинибом. На фоне лечения получен ответ в течение 12 месяцев, после чего констатирован системный рецидив заболевания [46].

В 2017 г. FDA было одобрено применение ниволумаба (PD-L1-блокатор) в качестве второй линии терапии ГЦР у взрослых пациентов [52]. Этот метод терапии был одобрен на основании результатов I и II фаз исследования Checkmate-040, куда были включены взрослые пациенты с ГЦР. Ответ на терапию был получен у 20% больных, у 3 пациентов достигнут полный ответ на лечение. В 2018 г. также пембролизумаб получил одобрение FDA в качестве 2-й линии лечения ГЦР после сорафениба на основании результатов II фазы исследования KEYNOTE-224 [53]. Пациент с рецидивом ГЦР после прогрессирования заболевания на фоне кабозантиниб получил терапию препаратом ниволумаб. Авторы отметили непродолжительный, но выраженный ответ на лечение [46]. В настоящее время в Dana-Farber Cancer Institute проводят изучение эффективности пембролизумаба у пациентов с рецидивом или рефрактерным течением ГЦР у детей и молодых взрослых [54].

Другим перспективным направлением иммунной терапии ГЦР у детей является лечение GPC3-CAR-T-клетками. Glypican-3, протеогликан, повышенная экспрессия которого определяется на поверхности клеток ГБ и ГЦР, но не обнаруживается в нормальных тканях организма, является перспективной мишенью для терапии [55, 56]. В Dana-Farber Cancer Institute инициировано клиническое исследование CAR-T-клеток с химерным антигеном к Glypican 3 с участием детей и молодых взрослых до 21 года с GPC3-позитивными опухолями печени [57].

● Хирургическое лечение ГЦР

Обсуждая хирургическое лечение при ГЦР, необходимо отметить, что разные группы и исследователи используют различные системы стадирования болезни. В США получила распространение система стадирования по Evans (I–IV стадия), в Европе для определения стадии ГЦР в исследованиях применяют систему PRETEXT, а также систему TNM, по аналогии со взрослыми пациентами [10, 17, 37].

Исторически принято считать основной целью хирургического вмешательства при ГЦР радикальное иссечение опухоли с отступом от ее края 10 мм. Однако в ряде публикаций отмечено, что микроскопически “чистый” край резекции с отступом менее 10 мм также оправдан у взрослых пациентов [10]. Этот факт необходимо учитывать при определении резектабельности опу-

холи, а также плана оперативного вмешательства.

Радикальная резекция печени в настоящее время является основным, наиболее эффективным и важным этапом лечения ГЦР у детей. Уже при анализе результатов исследования SIOPEL 1 (2002) было показано, что возможность радикальной операции является основным фактором, благоприятно влияющим на выживаемость. Наличие факторов, ограничивающих возможность проведения радикальной операции, таких как распространение в лимфатические узлы, экстрапеченочные очаги, отдаленные метастазы, в значительной степени негативно сказывается на выживаемости больных (БРВ <10%) [6]. При анализе данных 218 пациентов с первичным ГЦР, включенных в реестр SEER, было показано, что радикальная резекция опухоли значительно улучшает пятилетнюю выживаемость пациентов с ГЦР без предрасполагающих заболеваний печени (60% по сравнению с 0% в группе больных без операции, $p < 0,0001$), а больные с фГЦР имеют лучшую десятилетнюю выживаемость по сравнению с не-фГЦР подтипом (59 и 37%, $p = 0,002$) [58].

Как уже было упомянуто, в протоколе РНИТТ пациенты с нерезектабельным ГЦР отнесены к группе F [40]. Пациентам этой группы показано проведение предоперационной ПХТ. При этом до начала проведения ПХТ пациенты должны быть консультированы в трансплантационном центре для определения показаний к трансплантации. Однако для пациентов с ГБ, равно как и при ГЦР, точные показания к трансплантации печени в настоящее время не определены.

В 1996 г. было продемонстрировано, что трансплантация является эффективным методом лечения маленьких, нерезектабельных ГЦР у пациентов с циррозом [59]. В последующем для определения показаний к трансплантации у взрослых пациентов с ГЦР и циррозом печени были разработаны Миланские критерии. Согласно Миланским критериям, трансплантация печени показана при солитарных опухолях размером не более 5 см, мультифокальных опухолях, но не более 3 очагов, не более 3 см, без внепеченочного распространения и вовлечения сосудов [60].

В отличие от взрослых пациентов у детей чаще выявляют большие или многоочаговые ГЦР, которые не соответствуют Миланским критериям; радикальная резекция при таких опухолях возможна, по данным литературы, в 25% наблюдений [6, 37]. За последние 20 лет накоплен опыт трансплантации печени у пациентов с ГЦР, не удовлетворяющих Миланским критериям. С точки зрения ряда авторов, выполнение резекции этим пациентам связано с риском нерадикальности [61].

Согласно рекомендациям American Association for Transplantation and The North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, показания к трансплантации следует рассматривать индивидуально при отсутствии рентгенологических признаков внепеченочного распространения и инвазии сосудов, независимо от размеров опухоли и числа очагов [62]. Обращает внимание то, что в рекомендациях указаны абсолютные противопоказания к трансплантации, такие как экстрапеченочное распространение, и относительные противопоказания, такие как вовлечение сосудов и прогрессирование заболевания на фоне химиотерапии.

По данным литературы, стратегия вне Миланских критериев в детской популяции оправдана и позволяет добиться приблизительно 80% пятилетней ОВ после трансплантации печени. Более либеральные критерии отбора пациентов, в том числе при наличии больших опухолей, мультифокальных опухолей, внепеченочного распространения и вовлечения сосудов, позволяют добиться хороших результатов лечения [63, 64].

Было проведено сравнение результатов лечения пациентов с ГЦР, которым выполнена резекция печени и трансплантация. Из 11 пациентов, перенесших трансплантацию, 8 (73%) не соответствовали Миланским критериям. БРВ пациентов, перенесших трансплантацию (медиана наблюдения 66 мес), составила 72% [65]. Другие исследователи описали 6 пациентов с ГЦР, перенесших трансплантацию. Ни один больной не соответствовал Миланским критериям, при этом все пациенты получили неoadъювантную ПХТ. Пятилетняя ОВ составила 80%, а десятилетняя – 67%. Важно отметить, что стадия по системе PRETEXT не влияла на исход заболевания. Неблагоприятными факторами были незначительное уменьшение уровня АФП на фоне неoadъювантной ПХТ, а также попытка проведения резекции печени перед трансплантацией [66].

В 2013 г. был проведен анализ результатов лечения 150 пациентов детского возраста с ГЦР, включенных в регистр Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER). 80 (53%) больных перенесли хирургическое лечение (60 резекций, 20 трансплантаций печени). При этом половина пациентов, перенесших трансплантацию, не соответствовали Миланским критериям. В группе больных, перенесших трансплантацию, чаще выявляли вовлечение сосудов и сателлитные опухоли, чем у пациентов, перенесших резекцию печени. При этом пятилетняя выживаемость после трансплантации составила 85,3%, после резекции печени – 53,4% [67].

● Заключение

Проведенный анализ мировой литературы демонстрирует актуальность дальнейшего изуче-

ния особенностей ГЦР у детей, учитывая невысокую их выживаемость при этом заболевании. В отличие от взрослых у детей при ГЦР отмечают превалирование фиброламеллярного гистологического подтипа опухоли, развитие заболевания чаще происходит без фоновой болезни печени, ведущей к циррозу, в том числе вирусного гепатита, и спектр болезней, предрасполагающих к развитию ГЦР у детей, отличается. В возрасте до 5 лет необходимо проводить дифференциальный диагноз с ГБ. Для детского ГЦР характерны молекулярно-генетические особенности, нетипичные для взрослых, например, повышенная экспрессия транскрипционного фактора GATA4, наличие типичного для фГЦР фьюжн-DNAJB1-PRKACA. Опухоли печени у детей чаще представлены крупными образованиями, требующими проведения обширных резекций печени.

Хирургическое вмешательство, как радикальная резекция, так и трансплантация печени, остаются единственными методами лечения ГЦР у пациентов детского возраста. Дальнейшая трансляция результатов исследований и опыта лечения взрослых пациентов с этим заболеванием позволит улучшить результаты лечения детей с распространенными формами и рецидивом болезни. Однако основной проблемой развития и внедрения новых терапевтических методов в педиатрическую практику является редкость ГЦР у детей. Организация мультицентровых исследований и работа в рамках международных исследовательских групп (SIOPEL, COG и JPLT) позволят оптимизировать протоколы лечения при детском ГЦР.

Участие авторов

Ахаладзе Д.Г. — дизайн статьи, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Рабаев Г.С. — сбор материала, написание текста статьи, ответственность за целостность всех частей работы.

Authors participation

Akhaladze D.G. — design of the article, editing, approval of the final version of the article.

Rabaev G.S. — data collection, writing text, responsibility for the integrity of all parts of the article.

● Список литературы [References]

1. Stuver S., Trichopoulos D. Cancer of the liver and biliary tract. In: Adami H.O., Hunter D., Trichopoulos D., editors. Textbook of Cancer Epidemiology. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2008. P. 308–332.
2. Tang A., Hallouch O., Chernyak V., Kamaya A., Sirlin C.B. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: target population for surveillance and diagnosis. *Abdom. Radiol. (NY)*. 2018; 43 (1): 13–25. <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1209-1>.
3. World Health Organization, I.A.f.R.o.C. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Available from: <https://www.iarc.fr/news-events/latest-world-cancer-statistics-globocan-2012-estimated-cancer-incidence-mortality-and-prevalence-worldwide-in-2012/> (дата обращения: 06.05.2020).
4. SEER Cancer Statistics Factsheets: Liver and Intrahepatic Bile Duct Cancer. National Cancer Institute. 2014. [Last accessed on 2017 Apr]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/livibd.html> (дата обращения: 06.05.2020).
5. Ghouri Y.A., Mian I., Rowe J.H. Review of hepatocellular carcinoma: epidemiology, etiology, and carcinogenesis. *J. Carcinog.* 2017; 16: 1. https://doi.org/10.4103/jcar.JCar_9_16.
6. Czauderna P., Mackinlay G., Perilongo G., Brown J., Shafford E., Aronson D., Pritchard J., Chapchap P., Keeling J., Plaschkes J., Otte J.B. Liver Tumors Study Group of the International Society of Pediatric Oncology. 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.06.102>.
7. McGlynn K.A., London W.T. The global epidemiology of hepatocellular carcinoma: present and future. *Clin. Liver Dis.* 2011; 15 (2): 223–243. vii-x. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2011.03.006>.
8. Czauderna P. Adult type vs. Childhood hepatocellular carcinoma – are they the same or different lesions? Biology, natural history, prognosis, and treatment. *Med. Pediatr. Oncol.* 2002; 39 (5): 519–523. <https://doi.org/10.1002/mpo.10178>.
9. El-Serag H.B. Hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (12): 1118–1127. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1001683>.
10. Kelly D., Sharif K., Brown R.M., Morland B. Hepatocellular carcinoma in children. *Clin. Liver Dis.* 2015; 19 (2): 433–447. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.01.010>.
11. Lau C.S., 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 Surg.* 2015; 2015: 670728. <https://doi.org/10.1155/2015/670728>.
12. Litten J.B., Tomlinson G.E. Liver tumors in children. *Oncologist.* 2008; 13 (7): 812–820. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2008-0011>.
13. Otte J.B. Progress in the surgical treatment of malignant liver tumors in children. *Cancer Treat. Rev.* 2010; 36 (4): 360–371. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2010.02.013>.
14. Darbari A., Sabin K.M., Shapiro C.N., Schwarz K.B. Epidemiology of primary hepatic malignancies in U.S. children. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2003; 38 (3): 560–566. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50375>.
15. Buendia M.A. Genetic alterations in hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma: common and distinctive aspects. *Med. Pediatr. Oncol.* 2002; 39 (5): 530–535. <https://doi.org/10.1002/mpo.10180>.
16. Katzenstein H.M., Krailo M.D., Malogolowkin M.H., Ortega J.A., Qu 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. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in children and adolescents. *Cancer.* 2003; 97 (8): 2006–2012. <https://doi.org/10.1002/encr.11292>.
17. Aronson D.C., Meyers R.L. Malignant tumors of the liver in children. *Semin. Pediatr. Surg.* 2016; 25 (5): 265–275. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2016.09.002>.
18. 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. <https://doi.org/10.1002/pbc.27475>.
19. Torbenson M. Review of the clinicopathologic features of fibrolamellar carcinoma. *Adv. Anat. Pathol.* 2007; 14 (3): 217–223. <https://doi.org/10.1097/PAP.0b013e3180504913>.
20. Prokurat A., Kluge P., Kosciesza 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. <https://doi.org/10.1002/mpo.10177>.
21. Eichenmüller M., Trippel F., Kreuder M., Beck A., Schwarzmayr T., Häberle B., Cairo S., Leuschner I., von Schweinitz D., Strom T.M., Kappler R. The genomic landscape of hepatoblastoma and their progenies with HCC-like features. *J. Hepatol.* 2014; 61 (6): 1312–1320. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.009>.
22. López-Terrada D., Alaggio R., de Dávila M.T., Czauderna P., Hiyama E., Katzenstein H., Leuschner I., Malogolowkin M., Meyers R., Ranganathan S., Tanaka Y., Tomlinson G., Fabrè M., Zimmermann A., Finegold M.J. Children's Oncology Group Liver Tumor Committee. Towards an international pediatric liver tumor consensus classification: proceedings of the Los Angeles COG liver tumors symposium. *Mod. Pathol.* 2014; 27 (3): 472–491. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.80>.
23. Jain S., Singhal S., Lee P., Xu R. Molecular genetics of hepatocellular neoplasia. *Am. J. Transl. Res.* 2010; 2 (1): 105–118.
24. Cieply B., Zeng G., Proverbs-Singh T., Geller D., Monga S. Unique phenotype of hepatocellular cancers with exon-3 mutations in beta-catenin gene. *Hepatology*. 2009; 49 (3): 821–831. <https://doi.org/10.1002/hep.22695>.
25. Yamaoka H., Ohtsu K., Sueda T., Yokoyama T., Hiyama E. Diagnostic and prognostic impact of beta-catenin alterations in pediatric liver tumors. *Oncol. Rep.* 2006; 15 (3): 551–556.
26. Vilarinho S., Erson-Omay E.Z., Harmanci A.S., Morotti R., Carrion-Grant G., Baranoski J., Knisely A.S., Ekong U., Emre S., Yasuno K., Bilguvar K., Günel M. Paediatric hepatocellular carcinoma due to somatic CTNNB1 and NFE2L2 mutations in the setting of inherited bi-allelic ABCB11 mutations. *J. Hepatol.* 2014; 61 (5): 1178–1183. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.07.003>.
27. Chu J.S., Ge F.J., Zhang B., Wang Y., Silvestris N., Liu L.J., Zhao C.H., Lin L., Brunetti A.E., Fu Y.L., Wang J., Paradiso A., Xu J.M. Expression and prognostic value of VEGFR-2, PDGFR- β , and c-Met in advanced hepatocellular carcinoma. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2013; 32 (1): 16. <https://doi.org/10.1186/1756-9966-32-16>.
28. Park W.S., Dong S.M., Kim S.Y., Na E.Y., Shin M.S., Pi J.H., Kim B.J., Bae J.H., Hong Y.K., Lee K.S., Lee S.H., Yoo N.J., Jang J.J., Pack S., Zhuang Z., Schmidt L., Zbar B., Lee J.Y. Somatic mutations in the kinase domain of the Met/hepatocyte growth factor receptor gene in childhood hepatocellular carcinomas. *Cancer Res.* 1999; 59 (2): 307–310.
29. Chen J., Wang Q., Fu X., Huang X.H., Chen X.L., Cao L.Q., Chen L.Z., Tan H.X., Li W., Bi J., Zhang L.J. Involvement of PI3K/PTEN/AKT/mTOR pathway in invasion and metastasis in hepatocellular carcinoma: association with MMP-9. *Hepatol. Res.* 2009; 39 (2): 177–186. <https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2008.00449.x>.
30. Soini T., Haveri H., Elo J., Kauppinen M., Kyrönlähti A., Salo M.K., Lohi J., Andersson L.C., Wilson D.B., Heikinheimo M. Transcription factor GATA-4 is abundantly expressed in childhood but not in adult liver tumors. *J. Pediatr. Gastroenterol.* 2012; 54 (1): 101–108. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31822d52cf>.
31. Cornella H., Sayols S., Zhang Z., Hao K., Cabellos L., Hoshida Y. Unique genomic profile of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2015; 148 (4): 806–818. e10. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.12.028>.
32. Honeyman J.N., Simon E.P., Robine N., Chiaroni-Clarke R., Darcy D.G., Lim I.I., Gleason C.E., Murphy J.M., Rosenberg B.R., Teegan L., Takacs C.N., Botero S., Belote R., Germer S., Emde A.K., Vacic V., Bhanot U., LaQuaglia M.P., Simon S.M. Detection of a recurrent DNAJB1-PRKACA chimeric transcript in fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Science*. 2014; 343 (6174): 1010–1014. <https://doi.org/10.1126/science.1249484>.
33. Rizvi N.A., Hellmann M.D., Snyder A., Kvistborg P., Makarov V., Havel J.J., Lee W., Yuan J., Wong P., Ho T.S., Miller M.L., Rekhtman N., Moreira A.L., Ibrahim F., Bruggeman C., Gasmı B., Zappasodi R., Maeda Y., Sander C., Garon E.B., Merghoub T., Wolchok J.D., Schumacher T.N., Chan T.A. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 2015; 348 (6230): 124–128. <https://doi.org/10.1126/science.aaa1348>.
34. Chan T.A., Yarchoan M., Jaffee E., Swanton C., Quezada S.A., Stenzinger A., Peters S. Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic. *Ann. Oncol.* 2019; 30 (1): 44–56. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy495>.
35. Ang C., Klempner S.J., Ali S.M., Madison R., Ross J.S., Severson E.A., Fabrizio D., Goodman A., Kurzrock R., Suh J., Millis S.Z. Prevalence of established and emerging biomarkers of immune checkpoint inhibitor response in advanced hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2019; 10 (40): 4018–4025. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26998>.
36. Shrestha R., Prithviraj P., Anaka M., Bridle K.R., Crawford D., Dhungel B., Steel J.C., Jayachandran A. Monitoring immune checkpoint regulators as predictive biomarkers in hepatocellular carcinoma. *Front. Oncol.* 2018; 8: 269. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00269>.
37. Murawski M., Weeda V.B., Maibach R., Morland B., Roebuck D.J., Zimmerman A., Casanova M., Perilongo G., Laithier V., Kebudi R., Scopinaro M.J., Shun A., Brichard B., de Camargo B., Childs M., Aronson D.C., Czauderna 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): 1050–1056. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.60.2250>.
38. Schmid I., Albert M.H., Häberle B. HB99-Hepatozelluläre Karzinome: Behandlungsergebnisse und neue Konzepte. *Monatsschr. Kinderheilkd.* 2008; 156: 412.
39. Katzenstein H.M., Kralıo 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): 2789–2797. <https://doi.org/10.1200/JCO.2002.06.155>.
40. Paediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03017326> (дата обращения: 06.05.2020).

41. Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V., Hilgard P., Gane E., Blanc J.F., de Oliveira A.C., Santoro A., Raoul J.L., Forner A., Schwartz M., Porta C., Zeuzem S., Bolondi L., Greten T.F., Galle P.R., Seitz J.F., Borbath I., Häussinger D., Giannaris T., Shan M., Moscovici M., Voliotis D., Bruix J. SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (4): 378–390. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708857>.
42. Abou-Alfa G.K., Johnson P., Knox J.J., Capanu M., Davidenko I., Lacava J., Leung T., Gansukh B., Saltz L.B. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *JAMA.* 2010; 304 (19): 2154–2160. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1672>.
43. Cheng A.L., Kang Y.K., Chen Z., Tsao C.J., Qin S., Kim J.S., Luo R., Feng J., Ye S., Yang T.S., Xu J., Sun Y., Liang H., Liu J., Wang J., Tak W.Y., Pan H., Burock K., Zou J., Voliotis D., Guan Z. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10 (1): 25–34. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70285-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70285-7).
44. Ganten T.M., Stauber R.E., Schott E., Malfertheiner P., Buder R., Galle P.R., Göhler T., Walther M., Koschny R., Gerken G. Sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma – results of the observational INSIGHT study. *Clin. Cancer Res.* 2017; 23 (19): 5720–5728. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-0919>.
45. Schmid I., Häberle B., Albert M.H., Corbacioglu S., Fröhlich B., Graf N., Kammer B., Kontny U., Leuschner I., Scheel-Walter H.G., Scheurlen W., Werner S., Wiesel T., von Schweinitz D. Sorafenib and cisplatin/doxorubicin (PLADO) in pediatric hepatocellular carcinoma. *Pediatr. Blood Cancer.* 2012; 58 (4): 539–544. <https://doi.org/10.1002/pbc.23295>.
46. Schmid I., von Schweinitz D. Pediatric hepatocellular carcinoma: challenges and solutions. *J. Hepatocell. Carcinoma.* 2017; 4: 15–21. <https://doi.org/10.2147/JHC.S94008>.
47. Kudo M., Finn R.S., Qin S., Han K.H., Ikeda K., Piscaglia F., Baron A., Park J.W., Han G., Jassem J., Blanc J.F., Vogel A., Komov D., Evans J., Lopez C., Dutcus C., Guo M., Saito K., Kraljevic S., Tamai T., Ren M., Cheng A.L. Lenvatinib vs sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2018; 391 (10126): 1163–1173. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1).
48. Bruix J., Qin S., Merle P., Granito A., Huang Y.H., Bodoky G., Pracht M., Yokosuka O., Rosmorduc O., Breder V., Gerolami R., Masi G., Ross P.J., Song T., Bronowicki J.P., Ollivier-Hourmand I., Kudo M., Cheng A.L., Llovet J.M., Finn R.S., LeBerre M.A., Baumhauer A., Meinhardt G., Han G. RESORCE Investigators. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 389 (10064): 56–66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32453-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32453-9).
49. Abou-Alfa G.K., Meyer T., Cheng A.L., El-Khoueiry A.B., Rimassa L., Ryo B.Y., Cicin I., Merle P., Chen Y., Park J.W., Blanc J.F., Bolondi L., Klumpen H.J., Chan S.L., Zagonel V., Pressiani T., Ryu M.H., Venook A.P., Hessel C., Borgman-Hagey A.E., Schwab G., Kelley R.K. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379 (1): 54–63. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1717002>.
50. Zhu A.X., Park J.O., Ryo B.Y., Yen C.J., Poon R., Pastorelli D., Blanc J.F., Chung H.C., Baron A.D., Pffifer T.E., Okusaka T., Kubackova K., Trojan J., Sastre J., Chau I., Chang S.C., Abada P.B., Yang L., Schwartz J.D., Kudo M. REACH Trial Investigators. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16 (7): 859–870. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00050-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00050-9).
51. Kudo M. Targeted and immune therapies for hepatocellular carcinoma: predictions for 2019 and beyond. *World J. Gastroenterol.* 2019; 25 (7): 789–807. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i7.789>.
52. Kudo M. Immune checkpoint inhibition in hepatocellular carcinoma: basics and ongoing clinical trials. *Oncology.* 2017; 92 (Suppl 1): 50–62. <https://doi.org/10.1159/000451016>.
53. Zhu A.X., Finn R.S., Edeline J., Cattani S., Ogasawara S., Palmer D. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19 (7): 940–952. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30351-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30351-6).
54. Checkpoint Inhibition In Pediatric Hepatocellular Carcinoma <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04134559> (дата обращения: 06.05.2020).
55. Zhou F., Shang W., Yu X., Tian J. Glypican-3: a promising biomarker for hepatocellular carcinoma diagnosis and treatment. *Med. Res. Rev.* 2018; 38 (2): 741–767. <https://doi.org/10.1002/med.21455>.
56. El-Saadany S., El-Demerdash T., Helmy A., Mayah W.W., El-Sayed H.B., Hassanien M., Elmashad N., Fouad M.A., Basha E.A. Diagnostic value of Glypican-3 for hepatocellular carcinomas. *Asian Pac. J. Cancer Prev. APJCP.* 2018; 19 (3): 811–817. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.3.811>.
57. Glypican 3-specific Chimeric Antigen Receptor Expressing T Cells for Hepatocellular Carcinoma (GLYCAR) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02905188> (дата обращения: 06.05.2020).
58. Allan B.J., Wang B., Davis J.S., Parikh P.P., Perez E.A., Neville H.L., Sola J.E. A review of 218 pediatric cases of hepatocellular carcinoma. *J. Pediatr. Surg.* 2014; 49 (1): 166–171; discussion 171. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.09.050>.
59. Mazzaferro V., Regalia E., Doci R., Andreola S., Pulvirenti A., Bozzetti F., Montalto F., Ammatuna M., Morabito A., Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334 (11): 693–699. <https://doi.org/10.1056/NEJM199603143341104>.
60. Zhu Z. Milan criteria and its expansions in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2016; 5 (6): 498–502. <https://doi.org/10.21037/hbsn.2016.12.09>.
61. De Ville G.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. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(17\)30084-5](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(17)30084-5).
62. Squires R.H., Ng V., Romero R., Ekong U., Hardikar W., Emre S., Mazariegos G.V. Evaluation of the pediatric patient for liver transplantation: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American Society of Transplantation and the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology. *Hepatology.* 2014; 60 (1): 362–398. <https://doi.org/10.1002/hep.27191>.

63. Malek M.M., Shah S.R., Atri P., Paredes J.L., DiCicco L.A., Sindhi R., Soltys K.A., Mazariegos G.V., Kane T.D. Review of outcomes of primary liver cancers in children: our institutional experience with resection and transplantation. *Surgery*. 2010; 148 (4): 778–782. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2010.07.021>.
64. Beaunoyer M., Vanatta J.M., Ogihara M., Strichartz D., Dahl G., Berquist W.E., Castillo R.O., Cox K.L., Esquivel C.O. Outcomes of transplantation in children with primary hepatic malignancy. *Pediatr. Transplant*. 2007; 11 (6): 655–660. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2007.00751.x>.
65. Ismail H., Broniszczak D., Kaliciński P. Liver transplantation in children with hepatocellular carcinoma Do Milan criteria apply to pediatric patients? *Pediatr. Transplant*. 2009; 13 (6): 682–692. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2009.01062.x>.
66. Kosola S., Lauronen J., Sairanen H. High survival rates after liver transplantation for hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma. *Pediatr. Transplant*. 2010; 14 (5): 646–650. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2010.01312.x>.
67. 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. <https://doi.org/10.1111/petr.12144>.

Сведения об авторах [Authors info]

Ахаладзе Дмитрий Гурамович – канд. мед. наук, руководитель группы торакоабдоминальной хирургии ФГБУ “НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>. E-mail: d.g.akhaladze@gmail.com.

Рабаев Гавриил Савельевич – врач – детский хирург отделения онкологии и детской хирургии ФГБУ “НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-5691-2522>. E-mail: rabaevgesha@gmail.com

Для корреспонденции *: Ахаладзе Дмитрий Гурамович – 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1, Российская Федерация. Тел.: 8-905-587-89-92. E-mail: d.g.akhaladze@gmail.com

Dmitry G. Akhaladze – Cand. of Sci. (Med.), Head of Thoracoabdominal Surgery Group, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Health of Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>. E-mail: d.g.akhaladze@gmail.com

Gavriil S. Rabaev – Resident of the Department of Pediatric Oncology and Surgery, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Health of Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-5691-2522>. E-mail: rabaevgesha@gmail.com

For correspondence *: Dmitry G. Akhaladze – 1, Samory Mashela str., Moscow, 117997, Russian Federation. Phone: 8-905-587-89-92. E-mail: d.g.akhaladze@gmail.com

Статья поступила в редакцию журнала 21.04.2020.
Received 21 April 2020.

Принята к публикации 29.09.2020.
Accepted for publication 29 September 2020.