

Оптимальный выбор лекарственного противоопухолевого лечения у пациентов с фиброламеллярной карциномой печени

Е.Ю. Антонова^{1✉}, elenaantonova5@mail.ru, Е.А. Мороз¹, И.А. Джанян¹, А.Ю. Волков³, К.К. Лактионов^{1,2}, В.В. Бредер¹

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

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

³ Федеральная клиника экспертной онкологии «Евроонко»; 115191, Россия, Москва, Духовской пер., д. 22б

Резюме

Введение. Фиброламеллярная гепатоцеллюлярная карцинома (ФЛК) представляет собой редкий подтип гепатоцеллюлярного рака (ГЦР). Лекарственное противоопухолевое лечение ФЛК изучено недостаточно ввиду редкости патологии и требует дальнейших исследований для выбора эффективного лечения.

Цель. Выбрать эффективное лекарственное противоопухолевое лечение у пациентов с фиброламеллярной карциномой печени.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 31 пациент с ФЛК, получивших лекарственную противоопухолевую терапию в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2005 по 2020 г. Пациенты были разделены на группы сравнения: «таргетная терапия» (преимущественно сорафениб), «химиотерапия» (преимущественно гемцитабин + цисплатин). Проводился сравнительный межгрупповой анализ эффективности лекарственного противоопухолевого лечения в 1-й и 2-й линиях терапии. Произведена оценка адьювантной химиотерапии на БРВ. Также оценивалась корреляция количества линий лечения в анамнезе с прогнозом заболевания.

Результаты. ВБП таргетной терапии (преимущественно сорафениб) достоверно выше по сравнению с химиотерапией, преимущественно гемцитабин + цисплатин/оксалиплатин ($p = 0,000$; log-rank test), у пациентов в 1-й линии лечения. Во 2-й линии также ВБП у пациентов, получающих таргетную терапию ($p = 0,042$; log-rank test), выше по сравнению с пациентами, получившими во 2-ю линию лечения химиотерапию. Более длительная ОВ была зафиксирована в группах пациентов, которым проводилась 2-я линия лекарственного противоопухолевого лечения, и в группе 3 и более линий по сравнению с применением только 1-й линии лечения ($p = 0,024$ и $p = 0,003$ соответственно).

Выводы. Результаты работы демонстрируют преимущество в назначении таргетной терапии в качестве 1-й и 2-й линий лекарственного противоопухолевого лечения, тогда как назначение химиотерапии остается менее прогностически благоприятной опцией. Назначение адьювантной терапии не продемонстрировало статистически значимой разницы в БРВ.

Ключевые слова: фиброламеллярная карцинома, опухоль печени, прогноз, таргетная терапия, химиотерапия, линии лечения

Для цитирования: Антонова Е.Ю., Мороз Е.А., Джанян И.А., Волков А.Ю., Лактионов К.К., Бредер В.В. Оптимальный выбор лекарственного противоопухолевого лечения у пациентов с фиброламеллярной карциномой печени. *Медицинский совет.* 2022;16(22):130–135. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-130-135>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Optimal choice of drug antitumor treatment in patients with Fibrolamellar liver carcinoma

Elena Yu. Antonova^{1✉}, elenaantonova5@mail.ru, Ekaterina A. Moroz¹, Irina A. Dzhanyan¹, Alexander Yu. Volkov³, Konstantin K. Laktionov², Valeriy V. Breder¹

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

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

³ Federal Clinic of Expert Oncology "Euroonco"; 22b, Dukhovskoy Lane, Moscow, 115191, Russia

Abstract

Introduction. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma (FLC) is a rare subtype of hepatocellular carcinoma (HCC). Drug antitumor treatment of FLC has not been studied sufficiently due to the rarity of the pathology and requires further research to choose an effective treatment.

Aim. The choice of effective drug antitumor treatment in patients with fibrolamellar liver carcinoma.

Materials and methods. The retrospective study included 31 patients with FLC who received drug antitumor therapy at the N.N. Blokhin National Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation in the period from 2005 to 2020. The patients were divided into comparison groups: "targeted therapy" (mainly sorafenib), "chemotherapy" (mainly gemcitabine + cisplatin). A comparative intergroup analysis of the effectiveness of drug antitumor treatment in the 1st and 2nd lines of therapy was carried out. Adjuvant chemotherapy was evaluated for time without progression. The correlation of the number of treatment lines in the anamnesis with the prognosis of the disease was also evaluated.

Results. Analysis of the effect of adjuvant therapy on relapse-free survival did not prove significant differences between the comparison groups ($p = 0.112$; log-rank test). Therapy with multikinase inhibitors (mainly sorafenib) allows to achieve a better time without progression compared to chemotherapy (mainly gemcitabine + cisplatin / oxaliplatin) ($p = 0.000$; log-rank test) in patients in the 1st line of FLC treatment. OS did not significantly differ between the groups ($p = 0.417$; log-rank test). In line 2, time without progression in patients receiving targeted therapy ($p = 0.042$; log-rank test) is higher compared to patients receiving chemotherapy in line 2. A longer duration of OV was recorded in the groups of patients who underwent 2 lines of drug antitumor treatment and in the group of 3 or more lines compared with the use of only 1st line of treatment ($p = 0.024$) and ($p = 0.003$), respectively. **Conclusion.** The results of the work demonstrate an advantage in the appointment of targeted therapy as the 1st and 2nd lines of drug antitumor treatment, while the appointment of chemotherapy remains a less prognostically favorable option. Adjuvant therapy administration did not demonstrate a statistically significant difference in relapse-free survival.

Keywords: fibrolamellar carcinoma, liver tumor, prognosis, targeted therapy, chemotherapy, treatment lines

For citation: Antonova E.Yu., Moroz E.A., Dzhanan I.A., Volkov A.Yu., Laktionov K.K., Breder V.V. Optimal choice of drug antitumor treatment in patients with Fibrolamellar liver carcinoma. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(22):130–135. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-22-130-135>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Фиброламеллярная карцинома (ФЛК) представляет собой редкий подтип гепатоцеллюлярного рака (ГЦР), обладающий рядом отличительных клинических и патоморфологических особенностей, таких как преимущественно молодой возраст пациентов, отсутствие характерных для ГЦР факторов риска (наличие цирроза печени, хронического вирусного гепатита В/С) [1–6].

По различным данным, гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) и внутрипеченочные желчные протоки составляют около 0,85–16% всех случаев [7, 8].

Основной эффективный метод лечения ФЛК – хирургический. Однако после радикального хирургического лечения может возникать прогрессирование опухолевого процесса или опухоль, ввиду своей распространенности, изначально будет признана неоперабельной. В работе S. Yamashita et al. рецидивирующее заболевание наблюдалось у 86% пациентов после резекции ФЛК [9]. В таком случае рассматривается лекарственное противоопухолевое лечение, которое из-за редкости опухоли недостаточно изучено. Одна из причин плохого прогноза данной категории пациентов заключается в том, что до сих пор не найдено эффективного лечения при диссеминированной ФЛК. Медиана выживаемости у пациентов, получивших только химиотерапию, составляет 20,6 мес. [8, 9]. Лекарственное противоопухолевое лечение получают пациенты, как правило, с отдаленными метастазами, что также является фактором неблагоприятного прогноза [6, 10–13].

В мировой литературе описаны противоречивые данные в отношении эффективности адъювантной терапии [8, 9].

При обзоре ряда небольших исследований и клинических случаев выявлено, что чаще всего используются режимы, включающие сорафениб, FOLFOX (5-фторурацил, лейковорин, оксалиплатин), GEMOX (гемцитабин плюс оксалиплатин), доксорубин, гемцитабин, капецитабин плюс интерферон-альфа, GEMCIS (гемцитабин плюс цисплатин), цисплатин плюс доксорубин, бевацизумаб [11, 14–18]. Что касается мультикиназного ингибитора тирозинкиназ сорафениба, который доказал свою эффективность при лечении распространенных стадий ГЦР,

то при лечении ФЛК зафиксировано прогрессирование заболевания после 2,5–7 мес. лечения, отмеченное в небольшом клиническом наблюдении с участием 10 пациентов [19]. Также в литературе описан успешный случай приема ингибитора тирозинкиназ, включая VEGFR, PDGFR, KIT, RET и FLT3-сунитиниб, при лечении ФЛК с метастазами в яичниках, на фоне приема которого была достигнута стабилизация опухолевого процесса [20].

Сообщалось о благоприятном исходе применения рапамицина (ингибитора mTOR) у неоперабельного пациента с ФЛК [21]. В то же время в многоцентровом рандомизированном открытом исследовании II фазы депривационная терапия эстрогенами (летрозол и лепролид) и mTOR-ингибитором эверолимусом, отдельно или в их комбинации, у пациентов с неоперабельным или метастатическим ФЛК не доказала своей эффективности и не улучшила результаты [22]. Однако контролируемых исследований, оценивающих ингибиторы контрольных точек при ФЛК, недостаточно для корректной оценки эффективности [23–25].

Эффективность применения той или иной схемы лекарственного противоопухолевого лечения носит разнонаправленный и противоречивый характер, требуется более углубленная детальная сравнительная оценка эффективности схем.

Цель настоящей работы – изучить эффективность лекарственного противоопухолевого лечения в адъювантном режиме, 1-й и 2-й линиях при ФЛК, а также влияние количества линий лечения на прогноз заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование включены 31 пациент с ФЛК, получивших лекарственную противоопухолевую терапию в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2005 по 2020 г. Пациенты с первично множественными злокачественными опухолями в исследование не были включены.

Проводился анализ влияния адъювантной терапии на прогноз заболевания. Пациенты разделены на две группы сравнения. В первую группу вошли пациенты после радикального оперативного вмешательства на первом

этапе без последующего проведения адъювантной терапии. Во вторую группу – с проведением адъювантной терапии в анамнезе. Подробное описание схем лекарственного противоопухолевого лечения представлено в *табл. 1*.

Для выбора 1-й линии лекарственного противоопухолевого лечения в статистический анализ вошло суммарно 31 больных ФЛК. Учитывая редкость исследуемой патологии и малую выборку пациентов, было решено объединить в одну группу пациентов, получивших один из мультикиназных ингибиторов, а в другую группу – одну из химиотерапевтических схем лечения (*табл. 1*).

При изучении эффективности 2-й линии лечения в статистический анализ вошло 15 больных ФЛК, оперированных на первом этапе и получивших 1-ю линию лекарственной противоопухолевой терапии (химиотерапию или таргетную терапию) или на первом этапе получивших 1-ю линию лекарственной терапии (химиотерапию или таргетную терапию) без оперативного вмешательства. Далее в связи с прогрессированием заболевания на фоне проведения 1-й линии терапии проведена 2-я линия лекарственной противоопухолевой терапии.

При изучении 3-й линии лекарственного противоопухолевого лечения статистический анализ не проводился ввиду вариабельности лекарственного противоопухолевого лечения и отсутствия необходимого количественно-го набора в группы сравнения. Стоит обратить внимание,

● **Таблица 1.** Схемы лекарственного противоопухолевого лечения

● **Table 1.** Schemes of drug antitumor treatment

Лекарственная противоопухолевая терапия	Количество пациентов	Длительность лечения (от/до, мес.)		Медиана (мес.)
Адъювантная терапия	5			
Сорафениб	3 (60%)	2	8	4
Капецитабин	1 (20%)	4		
Доксорубицин + цисплатин	1 (20%)	3		
1-я линия	31			
• Сорафениб	15 (45%)	1	19	3
• Гемцитабин + цисплатин/ оксалиплатин	8 (25%)	0	9	3
• Кабозантиниб	2 (7%)	10	14	
• Гемцитабин + капецитабин	2 (7%)	3	3	
• Капецитабин	1 (3%)	6		
• Доксорубицин + цисплатин	2 (7%)	3	3	
• Доксорубицин + 5-фторурацил	1 (3%)	3		
2-я линия	15			
• Гемцитабин + цисплатин/ оксалиплатин	4 (27%)	1	12	2
• Гемцитабин + капецитабин	2 (13%)	2	7	
• Ленватиниб	2 (13%)	4	6	
• Сорафениб	1 (7%)	20		
• Регорафениб	3 (20%)	2	17	5
• Капецитабин	1 (7%)	4		
• Доксорубицин + капецитабин	2 (13%)	3	8	
3-я линия	9			
• Ниволумаб	3 (33%)	2	17	3
• Гемцитабин + оксалиплатин	1 (11%)	12		
• Кабозантиниб	2 (23%)	4	9	
• Регорафениб	1 (11%)	16		
• Атезолизумаб + бевацизумаб	1 (11%)	1		
• Ленватиниб	1 (11%)	2		

что три пациента получили иммунотерапию, один – иммунотаргетную терапию.

Для определения влияния на прогноз заболевания количества линий лекарственного противоопухолевого лечения в анамнезе у пациентов был проведен анализ, где пациенты были разделены на три группы сравнения: 1) получившие одну линию лекарственного противоопухолевого лечения; 2) получившие две линии лечения; 3) три и более линии (*табл. 2*).

Статистический анализ проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics v23. Графики общей и безрецидивной выживаемости построены по методу Каплана – Мейера. Достоверность различий между группами определялась по логарифмическому ранговому (log-rank) критерию.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для изучения прогностической роли адъювантной терапии пациенты разделены на две группы сравнения. В первую группу вошли 29 пациентов (85%), которым было проведено радикальное оперативное вмешательство на первом этапе без последующего проведения адъювантной терапии. Во вторую группу вошли 5 пациентов (15%), которым было проведено радикальное оперативное вмешательство на первом этапе с последующим проведением адъювантной терапии. В трех случаях адъювантное лекарственное противоопухолевое лечение проводилось по причине подтвержденного гистологически метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

Проведен анализ влияния адъювантной терапии на БРВ. По результатам проведенного нами сравнительного анализа выявлено, что достоверных различий между двумя группами нет ($p = 0,112$; log-rank test).

В качестве выбора 1-й линии лекарственного противоопухолевого лечения в статистический анализ вошло сум-

● **Таблица 2.** Характеристика пациентов, получивших лекарственное противоопухолевое лечение

● **Table 2.** Characteristics of patients who received drug antitumor treatment

Характеристика	Результат (%)
ECOG	
0 баллов	8 (26%)
1 балл	18 (58%)
2 балла	5 (16%)
Гепатиты (B, C)	0 (0%)
Цирроз печени	0 (0%)
Виды лечения на первом этапе:	
Хирургическое лечение	16 (52%)
Одно оперативное лечение	10 (63%)
Повторное оперативное лечение	6 (37%)
Лекарственное противоопухолевое лечение	15 (48%)
Адъювантная х/т	5 (15%)
1-я линия	31 (100%)
2-я линия	15 (48%)
3-я и более линия	9 (29%)
Токсичность:	20 (68%)
Гематологическая	15 (75%)
Тошнота/рвота	10 (50%)
Кожная токсичность	2 (10%)

марно 31 больных ФЛК, которые были разделены на группы сравнения: в первую группу вошло 17 (55%) больных, получивших таргетную терапию, преимущественно сорафениб. Во вторую группу вошло 14 (45%) больных, получивших химиотерапию, преимущественно гемцитабин + платина (оксалиплатин/цисплатин).

Результаты проведенного анализа представлены на *рис. 1*. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) достоверно хуже в группе больных, получивших химиотерапию, чем в группе больных, получивших таргетную терапию ($p = 0,000$; log-rank test). Медиана ВБП в группе «таргетная терапия» – 7 (95% ДИ, 4–10) мес., а в группе «химиотерапия» – 3 (95% ДИ, 2–5) мес. Показатели 3-месячной выживаемости в 1-й и 2-й группах были 76 и 21% соответственно. Показатели 6-месячной выживаемости в 1-й и 2-й группах были 53 и 7% соответственно.

При оценке влияния вида лекарственной терапии в первой линии терапии на общую выживаемость (ОВ) достоверно значимой межгрупповой разницы не получено ($p = 0,417$; log-rank test). Медиана ОВ в группе «таргетная терапия» – 25 (95% ДИ, 20–30) мес., а в группе «химиотерапия» – 19 (95% ДИ, 5–33) мес. Показатели 2-летней ОВ в 1-й и 2-й группах были 71 и 50% соответственно. Показатели 5-летней ОВ в 1-й и 2-й группах были 12 и 7% соответственно.

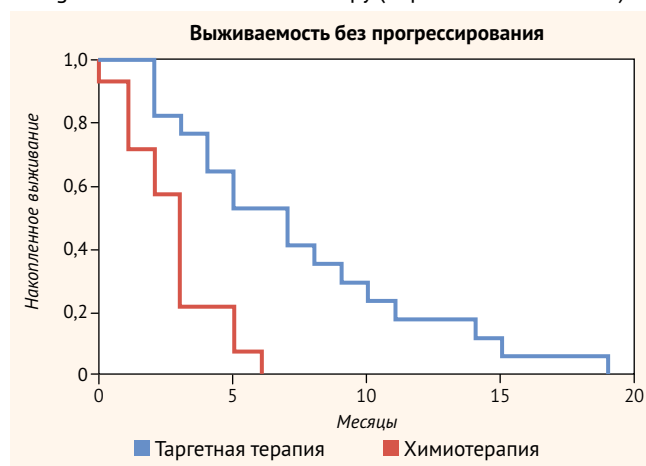
Выбор 2-й линии лечения, как правило, определялся ранее проведенным лечением. В статистический анализ вошло 15 больных ФЛК. В первую группу вошли 6 пациентов (40%), которым во 2-й линии лечения проводилась терапия мультикиназными ингибиторами. Во вторую группу вошли 9 пациентов (60%), которым во 2-й линии проводилась химиотерапия. Схемы лекарственного противоопухолевого лечения, применявшиеся во 2-й линии лечения, описаны в *табл. 1*. В каждой группе была адекватная наполненность по стадиям заболевания и по проведенному на первом этапе лечению.

Проведен сравнительный межгрупповой анализ (*рис. 2*). ВБП достоверно хуже в группе больных, получивших во второй линии химиотерапию, чем в группе больных, получивших таргетную терапию ($p = 0,042$; log-rank test). Медиана ВБП в группе «таргетная терапия» – 7 (95% ДИ, 2–12) мес., а в группе «химиотерапия» – 2 (95% ДИ, 1–3) мес. Показатели 3-месячной выживаемости в 1-й и 2-й группах были 78 и 44% соответственно. Показатели 6-месячной выживаемости в 1-й и 2-й группах были 54 и 31% соответственно.

В анализ пациентов с ФЛК, получивших 3-ю линию лекарственного противоопухолевого лечения, суммарно включено 9 пациентов с ФЛК, из них 7, оперированных на первом этапе с последующим проведением 1-й и 2-й линии лекарственной противоопухолевой терапии по поводу прогрессирования заболевания в виде локорегионарного рецидива и/или отдаленного метастазирования (в легкие, печень, в большой сальник, в средостение, диафрагму, надпочечники, кости, забрюшинные лимфоузлы), и 2 пациента с ФЛК, на первом этапе получивших 1-ю и 2-ю линии лекарственной противоопухолевой терапии без хирургического лечения, которым была назначена 3-я линия лечения по поводу прогрессирования заболева-

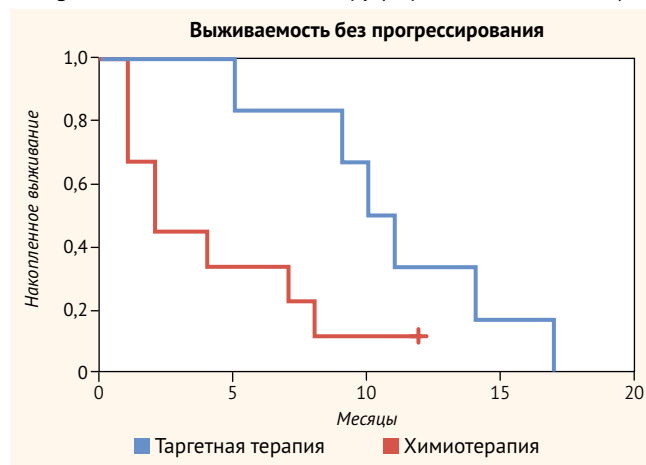
● **Рисунок 1.** Выживаемость без прогрессирования пациентов с фиброламеллярной гепатоцеллюлярной карциномой на фоне 1-й линии терапии (метод Каплана – Мейера)

● **Figure 1.** Progression-free survival of patients with FLC on the background of the 1st line of therapy (Kaplan – Meier method)



● **Рисунок 2.** Выживаемость без прогрессирования пациентов с фиброламеллярной гепатоцеллюлярной карциномой на 2-й линии лекарственной противоопухолевой терапии (метод Каплана – Мейера)

● **Figure 2.** Progression-free survival of patients with FLC on the background of the 2nd line of therapy (Kaplan – Meier method)



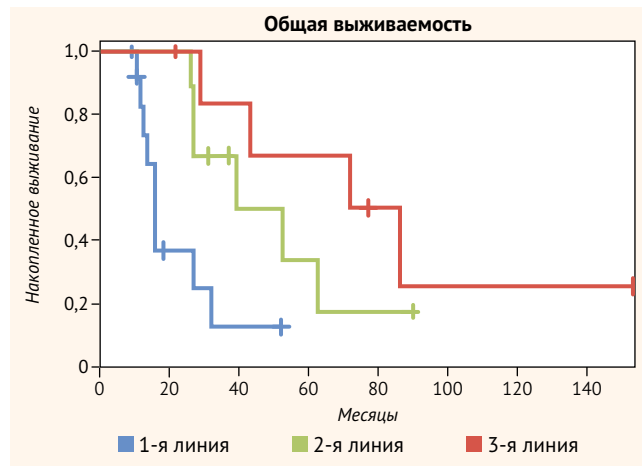
ния. Подробное описание схем представлено в *табл. 1*. Стоит обратить внимание, что 3 пациента получили иммунотерапию, 1 – иммунотаргетную терапию.

Статистический анализ проведен не был ввиду вариабельности лекарственного противоопухолевого лечения и отсутствия необходимого количественного набора в группы сравнения.

Для определения влияния на прогноз заболевания количества линий лекарственного противоопухолевого лечения в анамнезе был проведен анализ, где пациенты были разделены на 3 группы сравнения: в 1-ю группу вошло 13 (42%) человек, получивших только 1-ю линию лекарственной противоопухолевой терапии, во 2-ю группу вошло 9 (29%) человек, получивших 2 линии, в 3-ю группу вошло 9 (29%) человек, получивших 3 и более линии лечения. В каждой группе была адекватная наполненность по стадиям заболевания и по проведенному на первом этапе лечению.

● **Рисунок 3.** Общая выживаемость пациентов с фиброла-меллярной гепатоцеллюлярной карциномой в зависимости от количества линий лекарственной противоопухолевой терапии (метод Каплана – Мейера)

● **Figure 3.** Overall survival of patients with FLK depending on the number of lines of drug antitumor therapy (Kaplan – Meier method)



Проведен сравнительный анализ выживаемости в трех группах, результаты которого представлены на рис. 3. Общая выживаемость (ОВ) статистически значимо хуже в 1-й группе пациентов, чем в группах 2 и 3 ($p < 0,024$; log-rank test). Достоверные различия в показателе ОВ достигнуты между 1-й и 2-й группами ($p = 0,024$), между 1-й и 3-й группами ($p = 0,003$). Между 2-й и 3-й группами статистически значимая разница не достигнута ($p = 0,257$). Медиана ОВ в 1-й группе – 14 (95% ДИ, 12–16) мес., во 2-й – 37 (95% ДИ, 10–64) мес., в 3-й – 118 (95% ДИ, 28–109).

Показатели 2-летней ОВ в 1, 2 и 3-й группах были 23, 100 и 67% соответственно. Показатели 5-летней ОВ в 1, 2 и 3-й группах были 0, 11 и 44% соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашей работы демонстрируют статистически значимое преимущество в назначении таргетной терапии в качестве 1-й и 2-й линий лекарственного противоопухолевого лечения, тогда как назначение химиотерапии остается менее прогностически благоприятной опцией для пациентов с ФЛК. Аджьювантная терапия не доказала статистически значимого влияния на БРВ.

Доказано, что количество линий в анамнезе коррелирует с прогнозом заболевания. Принимая во внимание редкость патологии, разнонаправленные данные о выборе эффективного лекарственного противоопухолевого лечения, по данным литературы, основанные на единичных клинических случаях или небольших выборках пациентов, проблема заслуживает дальнейшего детального изучения.

ВЫВОДЫ

ФЛК очень редко встречающийся и малоизученный подтип ГЦР. Выбор эффективного лечения у этой категории, преимущественно молодых пациентов, является актуальной по настоящий момент проблемой. При подборе правильного лечения можно улучшить качество жизни и достигнуть более длительной выживаемости пациентов с ФЛК.

Поступила / Received 11.10.2022

Поступила после рецензирования / Revised 28.10.2022

Принята в печать / Accepted 02.11.2022

Список литературы / References

- Berman M.M., Libbey P., Foster J.H. Hepatocellular carcinoma. Polygonal cell type with fibrous stroma--an atypical variant with a favorable prognosis. *Cancer*. 1980;46(6):1148–1155. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19800915\)46:6<1148::aid-cnrcr2820460626>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19800915)46:6<1148::aid-cnrcr2820460626>3.0.co;2-j).
- Lau W.Y. Primary hepatocellular carcinoma. In: Blumgart L.H., Fong Y. (eds.) *Surgery of the Liver and Biliary Tract*. 3rd ed. London: W.B. Saunders; 2000, pp. 1423–1450.
- Choti M.A., Espat N.J., Talavera F., Balducci L., Nathan H. Fibrolamellar carcinoma. *eMedicine*. 2020. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/278354-overview>.
- Epstein B.E., Pajak T.F., Haulk T.L., Herpst J.M., Order S.E., Abrams R.A. Metastatic nonresectable fibrolamellar hepatocellular carcinoma: prognostic features and natural history. *Am J Clin Oncol*. 1999;22:22–28. <https://doi.org/10.1097/00000421-199902000-00006>.
- Okuda K. Natural history of hepatocellular carcinoma including fibrolamellar and hepatocellular carcinoma variants. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17(4):401–405. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2002.02734.x>.
- Pinna A.D., Iwatsuki S., Lee R.G., Todo S., Madariaga J.R., Marsh J.W. et al. Treatment of fibrolamellar hepatoma with subtotal hepatectomy of transplantation. *Hepatology*. 1997;26(4):877–883. <https://doi.org/10.1002/hep.510260412>.
- Moreno-Luna L.E., Arrieta O., García-Leiva J., Martínez B., Torre A., Uribe M., León-Rodríguez E. Clinical and pathologic factors associated with survival in young adult patients with fibrolamellar hepatocarcinoma. *BMC Cancer*. 2005;5:142. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-5-142>.
- Kaseb A.O., Shama M., Sahin I.H., Nooka A., Hassabo H.M., Vauthey J.N. et al. Prognostic indicators and treatment outcome in 94 cases of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 2013;85(4):197–203. <https://doi.org/10.1159/000354698>.
- Fonseca G.M., Varella A.D., Coelho F.F., Abe E.S., Dumarco R.B., Herman P. Downstaging and resection after neoadjuvant therapy for fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *World J Gastrointest Surg*. 2014;6(6):107–111. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v6.i6.107>.
- Stipa F., Yoon S.S., Liau K.H., Fong Y., Jarnagin W.R., D'Angelica M. et al. Outcome of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2006;106(6):1331–1338. <https://doi.org/10.1002/cncr.21703>.
- Darcy D.G., Malek M.M., Kobos R., Klimstra D.S., DeMatteo R., La Quaglia M.P. Prognostic factors in fibrolamellar hepatocellular carcinoma in young people. *J Pediatr Surg*. 2015;50(1):153–156. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.10.039>.
- Ang C.S., Kelley R.K., Choti M.A., Cosgrove D.P., Chou J.F., Klimstra D. et al. Clinicopathologic characteristics and survival outcomes of patients with fibrolamellar carcinoma: data from the fibrolamellar carcinoma consortium. *Gastrointest Cancer Res*. 2013;6(1):3–9. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Clinicopathologic+characteristics+and+survival+outcomes+of+patients+with+fibrolamellar+carcinoma%3A+data+from+the+fibrolamellar+carcinoma+consortium>.
- Assi H.A., Mukherjee S., Machiorlatti M., Vesely S., Pareek V., Hatoum H. Predictors of Outcome in Patients With Fibrolamellar Carcinoma: Analysis of the National Cancer Database. *Anticancer Res*. 2020;40(2):847–855. <https://doi.org/10.21873/anticancer.14017>.
- Yamashita S., Vauthey J.N., Kaseb A.O., Aloia T.A., Conrad C., Hassan M.M. et al. Prognosis of Fibrolamellar Carcinoma Compared to Non-cirrhotic Conventional Hepatocellular Carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2016;20(10):1725–1731. <https://doi.org/10.1007/s11605-016-3216-x>.
- Badiee S., Franc B.L., Webb E.M., Chu B., Hawkins R.A., Coakley F., Singer L. Role of IV iodinated contrast material in 18F-FDG PET/CT of liver metastases. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191(5):1436–1439. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.3750>.
- Mayo S.C., Mavros M.N., Nathan H., Cosgrove D., Herman J.M., Kamel I. et al. Treatment and prognosis of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma: a national perspective. *J Am Coll Surg*. 2014;218(2):196–205. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2013.10.011>.
- McAteer J.P., Goldin A.B., Healey P.J., Gow K.W. Hepatocellular carcinoma in children: epidemiology and the impact of regional lymphadenectomy on surgical outcomes. *J Pediatr Surg*. 2013;48(11):2194–2201. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.05.007>.
- Amini N., Ejaz A., Spolverato G., Maithel S.K., Kim Y., Pawlik T.M. Management of lymph nodes during resection of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review. *J Gastrointest Surg*. 2014;18(12):2136–2148. <https://doi.org/10.1007/s11605-014-2667-1>.

19. Patt Y.Z., Hassan M.M., Lozano R.D., Brown T.D., Vauthey J.N., Curley S.A., Ellis L.M. Phase II trial of systemic continuous fluorouracil and subcutaneous recombinant interferon Alfa-2b for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2003;21(3):421–427. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.10.103>.
20. Benito V., Segura J., Martínez M.S., Arencibia O., Lubrano A. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma metastatic to the ovary. *J Obstet Gynaecol.* 2012;32(2):200–202. <https://doi.org/10.3109/01443615.2011.621558>.
21. Ang C.S., Kelley R.K., Choti M.A., Cosgrove D.P., Chou J.F., Klimstra D. et al. Clinicopathologic characteristics and survival outcomes of patients with fibrolamellar carcinoma: data from the fibrolamellar carcinoma consortium. *Gastrointest Cancer Res.* 2013;6(1):3–9. Available at: PMC3597938 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Clinicopathologic+characteristics+and+survival+outcomes+of+patients+with+fibrolamellar+carcinoma%3A+data+from+the+fibrolamellar+carcinoma+consortium>.
22. El Dika I., Mayer R.J., Venook A.P., Capanu M., LaQuaglia M.P., Kobos R. et al. A Multicenter Randomized Three-Arm Phase II Study of (1) Everolimus, (2) Estrogen Deprivation Therapy (EDT) with Leuprolide + Letrozole, and (3) Everolimus + EDT in Patients with Unresectable Fibrolamellar Carcinoma. *Oncologist.* 2020;25(11):925–e1603. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0367>.
23. Chakrabarti S., Tella S.H., Kommalapati A., Huffman B.M., Yadav S., Riaz I.B. et al. Clinicopathological features and outcomes of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Oncol.* 2019;10(3):554–561. <https://doi.org/10.21037/jgo.2019.01.35>.
24. Bauer U., Mogler C., Braren R.F., Algül H., Schmid R.M., Ehmer U. Progression after Immunotherapy for Fibrolamellar Carcinoma. *Visc Med.* 2019;35(1):39–42. <https://doi.org/10.1159/000497464>.
25. Smith M., Tomboc P.J., Markovich B. Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.

Вклад авторов:

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

Contribution of authors:

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

Информация об авторах:

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

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

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

Волков Александр Юрьевич, к.м.н., врач-онколог, хирург федеральной клиники экспертной онкологии «Евроонко»; 115191, Москва, Духовской пер., д. 22б; <https://orcid.org/0000-0003-4412-2256>; РИНЦ Author ID: 1036201; SPIN-код: 3013-4392; 79164577128@yandex.ru

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

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

Information about the authors:

Elena Yu. Antonova, Oncologist of the Department of Medicinal Treatment (Chemotherapy No. 17 Department), Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9740-3839>; elenaantonova5@mail.ru

Ekaterina A. Moroz, Cand. Sci. (Med.), Pathologist of the Pathology Department, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6775-3678>; moroz-kate@yandex.ru

Irina A. Dzhanian, Surgeon, Department of Medicinal Treatment (Chemotherapy No. 17 Department), Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6323-511X>; i-dzhanyan@mail.ru

Alexander Yu. Volkov, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Surgeon of the Federal Clinic of Expert Oncology "Euroonco"; 22b, Dukhovskoy Lane, Moscow, 115191, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4412-2256>; 79164577128@yandex.ru

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

Valeriy V. Breder, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Medicinal Treatment (Chemotherapy No. 17 Department), Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>; vbreder@yandex.ru