

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии  
имени Н. Н. Блохина»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

*На правах рукописи*

**АНТОНОВА ЕЛЕНА ЮРЬЕВНА**

**ФИБРОЛАМЕЛЛЯРНЫЙ РАК ПЕЧЕНИ:  
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

**Бредер Валерий Владимирович**

Москва - 2023 г.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Эпидемиология.....	13
1.2 Краткая историческая справка .....	14
1.3 Классификация опухолей печени согласно ВОЗ-2019.....	15
1.3.1 Стадирование фиброламеллярной карциномы по TNM – классификации.....	16
1.4 Патоморфологические особенности фиброламеллярного рака печени .....	17
1.5 Молекулярно-генетические особенности фиброламеллярного рака.....	18
1.6 Факторы прогноза .....	20
1.7 Диагностика фиброламеллярного карциномы .....	21
1.8 Современные подходы к лечению фиброламеллярной карциномы .....	23
1.8.1 Хирургическое лечение .....	23
1.8.2 Трансплантация печени.....	25
1.8.3 Локорегиональная терапия .....	26
1.8.4 Лекарственное лечение фиброламеллярной карциномы .....	26
ГЛАВА 2. АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	29
2.1 Обследование больных.....	29
2.2 Методы морфологического исследования.....	30
2.2.1 Методика проведения иммуногистохимического (ИГХ)	

исследования .....	31
2.2.2 Полуколичественный метод подсчета доли компонентов фиброламеллярной карциномы .....	32
2.3. Морфологическая характеристика фиброламеллярной карциномы.....	33
2.4 Методы статистического анализа данных.....	36
2.5 Общая характеристика больных.....	37
<b>ГЛАВА 3. ФИБРОЛАМЕЛЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА- КАК ОТДЕЛЬНАЯ НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ ЕДИНИЦА.....</b>	<b>41</b>
3.1. Общая характеристика больных фиброламеллярной карциномой .....	41
3.2. Влияние хирургического лечения в анамнезе на прогноз пациентов с фиброламеллярной карциномой.....	45
3.3 Клинические факторы прогноза пациентов .....	46
3.4 Независимые факторы прогноза у пациентов с фиброламеллярной карциномой.....	47
Обсуждение.....	48
<b>ГЛАВА 4. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ФИБРОЛАМЕЛЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ ПЕЧЕНИ.....</b>	<b>51</b>
4.1 Общая характеристика больных, получивших хирургическое лечение .....	51
4.1.1 Клиническая картина больных фиброламеллярной карциномой, получивших хирургическое лечение.....	54
4.1.2 Лабораторная диагностика больных фиброламеллярной карциномой, на первом этапе получивших хирургическое лечение.....	57
4.1.3 Прогрессирование фиброламеллярной карциномы среди пациентов, на первом этапе получивших хирургическое лечение .....	58

4.2 Непосредственные результаты хирургического лечения.....	58
4.2.1 Влияние ряда клиническо-морфологических факторов на БРВ у пациентов с фиброламельлярной карциномой, получивших оперативное вмешательство. Оптимальный выбор классификации.....	58
4.2.2 Влияние ряда клиническо-морфологических факторов на ОВ у пациентов с фиброламельлярной карциномой, получивших оперативное вмешательство.....	69
4.2.2.1. Роль активной хирургической тактики у пациентов с фиброламельлярной карциномой .....	85
4.3 Анализ влияния на отдаленные результаты хирургического и лекарственного лечения при IVB стадии.....	87
4.4 Независимые факторы прогноза у радикально оперированных пациентов с фиброламельлярной карциномы печени.....	89
Обсуждение.....	90
<b>ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ</b>	
<b>ФИБРОЛАМЕЛЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ ПЕЧЕНИ. ФАКТОРЫ</b>	
<b>ПРОГНОЗА.....</b>	
5.1 Общая характеристика больных фиброламельлярной карциномой, получивших лекарственное противоопухолевое лечение.....	98
5.2 Прогностическое значение ряда клинических факторов (пол, возраст, ECOG статус) у пациентов, получивших лекарственное лечение.....	103
5.3 Результаты анализа лекарственного противоопухолевого лечения у пациентов с фиброламельлярной карциномой .....	104
5.4 Оптимальный выбор 2 и последующих линий лекарственного противоопухолевого лечения у пациентов с фиброламельлярной карциномой .....	110
5.5 Независимые факторы прогноза у пациентов, получивших лекарственное лечение .....	114
Обсуждение.....	115

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	118
ВЫВОДЫ.....	126
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	128
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	129
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	130

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы и степень её разработанности

Фиброламеллярная карцинома (ФлК) представляет собой отдельный, редкий клинико-морфологический вариант гепатоцеллюлярного рака (ГЦР), который обычно поражает более молодое население со средним возрастом 21 год. Большинство случаев (64%) диагностируется в возрасте до 40 лет.

Развитие ФлК обычно не связано с какими-либо заболеваниями печени (инфекции вирусами гепатита В и С, цирроз). Рентгенологически ФлК обычно представлены в виде крупных гетерогенных четко очерченных поражений (80–100%) печени с дольчатым контуром.

Классификация и стадирование ФлК аналогично «классическому» варианту гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) происходит по системе TNM-8.

В 2014 гг. Noneyman et al. идентифицировали внутривитомозную делецию на 19 участке хромосомы, приводящую к слиянию генов DNAJB1-PRKACA у многих пациентов с диагнозом ФлК. Обнаружение перестройки DNAJB1-PRKACA или PRKACA до недавнего времени являлось наиболее точным вспомогательным тестом для диагностики ФлК.

Считается, что более высокая выживаемость пациентов с ФлК по сравнению с пациентами, страдающими наиболее частыми вариантами ГЦР, связана с молодым возрастом и отсутствием значимой патологии печени. С другой стороны, среди ФлК встречаются высокоагрессивные, быстро метастазирующие опухоли, приводящие к летальному исходу в течение одного года даже после радикальной резекции. Причины высокой агрессивности данного вида опухоли в мировой литературе достоверно изучены не были.

Основным методом лечения локализованного ФЛК является хирургический. Более 70% пациентам, которым показано оперативное вмешательство, выполняется гемигепатэктомия.

Частота рецидивов после хирургической резекции довольно высока. По данным ряда источников она может составлять примерно 33–100%. Частота рецидивов может быть обусловлена и клиническими, и патоморфологическими особенностями опухоли, требующими дальнейшего изучения.

Роль лекарственного лечения также до конца не изучена. Прогноз неоперабельных случаев, например, с внепеченочными метастазами, аналогичен прогнозу традиционного ГЦР, а медиана и 5-летняя ОВ составляют 12-20 месяцев и 0-7,4%, соответственно. Одна из причин плохого прогноза заключается в том, что до сих пор не найдено эффективного лечения при диссеменированной ФЛК.

Данные литературы, касающиеся частоты регионарного метастазирования, вероятности рецидивирования и прогрессирования заболевания противоречивы и немногочисленны в связи с редкостью заболевания. Изучение вышеперечисленных аспектов имеет важное значение и может способствовать улучшению результатов лечения больных ФЛК.

В настоящее время в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина накоплен большой опыт лечения больных ФЛК, что позволяет более подробно изучить данную проблему и дать ответы на ряд малоизученных и спорных вопросов.

### **Цель исследования**

Выделение ФЛК как отдельной нозологической единицы, оптимизация тактики лечения и морфологической диагностики, направленных на улучшение результатов лечения.

## **Задачи исследования**

1. Оценить непосредственные и отдалённые результаты лечения пациентов с фиброламеллярной карциномой печени.
2. Определить возможности хирургического лечения пациентов с фиброламеллярной карциномой печени, в том числе при рецидивах и прогрессировании опухолевого процесса;
3. Изучить клинико-морфологические особенности фиброламеллярной карциномы и их влияние на прогноз заболевания;
4. Определить возможности лекарственного лечения пациентов с фиброламеллярной карциномой печени

## **Научная новизна**

Впервые на большом клиническом материале в российской популяции проанализированы результаты лечения больных ФЛК. Проведен комплексный анализ ряда клинических и морфологических характеристик у пациентов с ФЛК с использованием панели дифференциально-диагностических и прогностических маркеров.

Произведена оценка частоты, сроков возникновения рецидива после хирургического лечения у пациентов с ФЛК в зависимости от патоморфологических характеристик опухоли.

Основываясь на сравнительной оценке отдаленных результатов хирургического лечения больных с ФЛК, обоснована необходимость обсуждения возможности активной хирургической тактики у пациентов при рецидивах либо единичном прогрессировании опухолевого процесса. Выявлена положительная зависимость показателя общей выживаемости от количества повторных вмешательств, выполненных по причине прогрессирования ФЛК.



Впервые в России показано, что полуколичественная гистологическая оценка доли некроза и склерозирующего компонентов в опухолевом материале пациентов с ФЛК может служить дополнительным морфологическим фактором прогноза заболевания. Нарастание доли склерозирующего компонента в ФЛК является неблагоприятным прогностическим фактором, о чем свидетельствует уменьшение ОВ и БРВ. Также, нами доказано, что ОВ и БРВ достоверно ниже при нарастании доли некроза в ФЛК.

Показано, что уровень иммуногистохимического маркера Ki-67 в ФЛК может коррелировать с прогнозом заболевания: ОВ и БРВ достоверно ниже при нарастании уровня экспрессии Ki-67 в ФЛК.

Сравнительный анализ эффективности лекарственного лечения метастатической ФЛК показал, что в первой и во второй линиях лечения применение ингибиторов тирозинкиназ могут увеличить ОВ и ВБП пациентов с ФЛК по сравнению с химиотерапией на основе цитостатиков (х/т). Доказано, что количество линий лекарственного противоопухолевого лечения в анамнезе может благоприятно влиять на прогноз заболевания.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

По итогам работы определен выбор оптимальной лечебной тактики пациентов с ФЛК при различных стадиях заболевания. Выявлены независимые факторы прогноза по данным многофакторного анализа.

Обнаружены закономерности и корреляции морфологических характеристик опухоли и результатов хирургического и лекарственного противоопухолевого лечения. Морфологические факторы прогноза позволяют учитывать биологические свойства опухоли и особенности развития заболевания при определении тактики лечения.

Нами выявлены благоприятные и неблагоприятные факторы прогноза течения ФЛК.

### **Методология и методы исследования**

В диссертационную работу включено 53 пациента с ФЛК, получавших хирургическое и/или лекарственное лечение и наблюдавшихся по поводу фиброламеллярной карциномы различных стадий на базе ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Министерства здравоохранения РФ в период с 2005 по 2020 гг. Окончательный диагноз устанавливался после пересмотра гистологических препаратов операционного материала патоморфологом в соответствии с требованиями классификации опухолей печени ВОЗ-2019 и согласно рекомендациям Королевского колледжа патологов, а также после проведения дополнительных методов исследования, включая иммуно-гистохимическое исследование (ИГХ) в диагностически спорных случаях. Пациенты с первично-множественными злокачественными опухолями, а также умершие от послеоперационных осложнений в исследование не включались. В процессе исследования были изучены и выделены клинические и морфологические критерии, влияющие на отдаленные результаты и прогноз после хирургического и лекарственного методов лечения больных ФЛК. Статистические расчёты и графические построения выполнены с помощью стандартной программы Microsoft Excel и программы IBM SPSS Statistics v23.

### **Положения, выносимые на защиту**

Хирургическое лечение ФЛК является основным и наиболее эффективным видом лечения независимо от стадии заболевания. У пациентов с IVB стадией с поражением единичных забрюшинных лимфатических узлов, в максимальном количестве 3, может быть рассмотрен вопрос выполнения попытки радикального

хирургического лечения, что позволяет улучшить прогноз заболевания пациентов с ФЛК. Для более точного прогнозирования течения заболевания у больных с ФЛК при морфологическом исследовании операционного материала рекомендуется проводить полуколичественную оценку доли склерозирующего компонента и некроза. Также, для прогнозирования заболевания, при проведении иммуногистохимического исследования, целесообразно определение уровня экспрессии Ki-67 в опухолевом материале. При прогрессировании опухолевого процесса после радикального оперативного вмешательства, а также при изначально неоперабельном опухолевом процессе целесообразнее назначение мультикиназных ингибиторов (МКИ) тирозинкиназ в 1 и 2 линиях лекарственного противоопухолевого лечения.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Задачи и положения, выносимые на защиту диссертации, полученные результаты соответствуют паспорту специальности 3.1.6 Онкология, лучевая терапия («медицинские науки») и направлению исследований п.10 «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов».

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Исследование согласуется с современными представлениями опубликованными результатами комплексного лечения пациентов с ФЛК. Приводится сравнение полученных в результате исследования данных с данными литературы. Установлено количественное и качественное совпадение результатов исследования с результатами, представленными в независимых источниках по данной теме. Большой клинический материал, всесторонний анализ клинических данных и особенностей лечебно-диагностических подходов, стандартизированная

оценка данных, а также современные методы статистической обработки свидетельствуют о достоверности полученных результатов.

Результаты исследования используются в клинической работе онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) N17 отдела лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Акт о внедрении результатов от 10.02.2023 года).

Апробация диссертации состоялась 17 февраля 2023 г. на совместной научной конференции с участием онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) N17 отдела лекарственного лечения, онкологического отделения хирургических методов лечения N7 (опухолей гепато-панкреато-билиарной зоны), патологоанатомического отделения отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Эпидемиология

По различным данным фиброламеллярная карцинома (ФЛК) составляет около 0,85-16% всех случаев гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) и внутрипеченочных желчных протоков в зависимости от исследованной популяции и дизайна исследования [1-7]. При этом показатель заболеваемости с учетом возраста оценивается в 0,02 на 100 000 населения [8].

В России, также как и в других странах, на данный период времени существуют трудности объективного анализа заболеваемости ФЛК. Это связано с тем, что ФЛК не выделяется в отдельную группу заболеваний опухолей печени. В 2018 году в России было зарегистрировано 8810 новых случаев заболевания ГЦР и холангиоцеллюлярным раком (ХЦР) из 624709 выявленных онкологических заболеваний в целом, что составляет 1,41 %. Что касается динамики показателей заболеваемости ГЦР в России, то в 2008 году он составил 2,84 на 100 тыс. населения, в 2018 году составил 3,31, что говорит о среднегодовом темпе прироста 2,04%, прирост в динамике за данный период времени составил 22,92% [9].

ФЛК обычно поражает более молодое население в возрасте от 14 до 33 лет со средним возрастом 21 год. Большинство случаев (64%) диагностируется в возрасте до 40 лет. Бимодальное возрастное распределение наблюдалось с пиками заболеваемости в возрастной группе 10–30 лет, а второй пик отмечался в возрастной группе 60–69 лет [10]. По сравнению с «классическим» ГЦР, некоторые исследования отмечают, что у женщин ФЛК выявляется чаще, чем у мужчин, в то время как в других исследованиях не отмечено никаких специфических различий [2,4-11]. Лишь в одном исследовании, в котором использовались данные SEER, показана более высокая частота ФЛК по сравнению с ГЦР среди пациентов европеоидной расы [8,12]. Кроме того, ФЛК может диагностироваться со схожей

распространенностью у пациентов в странах по всему миру, включая Соединенные Штаты Америки, Мексику, Швецию, Саудовскую Аравию, Таиланд, Францию, Канаду, Южную Африку, Японию, Корею, Индию, Тайвань и Соединенное Королевство. Таким образом, полученные данные свидетельствуют об отсутствии выраженной связи расы или этнической принадлежности с риском развития ФЛК [4,13–17].

## **1.2. Краткая историческая справка**

В 1956 году Хью Эдмондсон впервые отметил атипичные гистологические особенности гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), резецированной у 14-летней девочки. Строма была обильной, и опухолевые клетки имели "поразительное" сходство с нормальными гепатоцитами [18]. Позже он подтвердил отсутствие рецидива у пациентки почти через пять лет после резекции [19]. С момента его первоначального описания этот гистологический вариант ГЦР был подтвержден и назывался либо гепатоцеллюлярной карциномой с ламинарным фиброзом, либо гепатоцеллюлярной карциномой с полигональным типом клеток и фиброзной стромой, либо онкоцитарной гепатоцеллюлярной опухолью, либо эозинофильной гепатоцеллюлярной карциномой с ламинарным фиброзом [20-23]. Термин, который в настоящее время используется - это фиброламеллярная карцинома. В 1980 году ФЛК была установлена как отдельный подтип рака печени, который отличается от «типичного» ГЦР рядом морфологических признаков, а также молодым возрастом пациентов и отсутствием сопутствующего заболевания печени [12,22, 24].

### 1.3. Классификация опухолей печени согласно ВОЗ 2019 [25]:

#### Опухоли печени

##### Доброкачественные гепатоцеллюлярные опухоли:

8170/0 гепатоцеллюлярная аденома: –HNF1A-инактивированная гепатоцеллюлярная аденома; – воспалительная гепатоцеллюлярная аденома; – $\beta$ -catenin-активированная гепатоцеллюлярная аденома;–  $\beta$ -catenin-активированная воспалительная гепатоцеллюлярная аденома

##### Злокачественные гепатоцеллюлярные опухоли и их предшественники:

8170/3 гепатоцеллюлярная карцинома NOS; 8171/3 гепатоцеллюлярная карцинома, фиброламеллярная 8172/3 гепатоцеллюлярная карцинома, скirrosная; 8174/3 гепатоцеллюлярная карцинома, светлоклеточная: - гепатоцеллюлярная карцинома; - гепатоцеллюлярная карцинома, макротрабекулярная массивная; - гепатоцеллюлярная карцинома хромофобная; - гепатоцеллюлярная карцинома (богатая нейтрофилами); гепатоцеллюлярная карцинома (богатая лимфоцитами); 8970/3 гепатобластома NOS

##### Доброкачественные билиарные опухоли и их предшественники

8160/0 Аденома желчных протоков; 9013/0 Аденофиброма NOS; 8148/0 Билиарная интраэпителиальная неоплазия, low grade; 8148/2 Билиарная интраэпителиальная неоплазия, high grade; 8503/0 Интрадуктальная папиллярная неоплазия с интраэпителиальной неоплазией low grade; 8503/2 Интрадуктальная папиллярная неоплазия с интраэпителиальной неоплазией high grade; 8503/3 Интрадуктальная папиллярная неоплазия с ассоциированной инвазивной карциномой; 8470/0 Муцинозная кистозная опухоль с интраэпителиальной неоплазией low grade; 8470/2 Муцинозная кистозная опухоль с интраэпителиальной неоплазией high grade; 8470/3 Муцинозная кистозная опухоль с ассоциированной инвазивной карциномой.

## Злокачественные билиарные опухоли

8160/3 Холангиокарцинома: – внутрпеченочная холангиокарцинома крупных протоков; – внутрпеченочная холангиокарцинома мелких протоков; 8020/3 Карцинома недифференцированная NOS; 8180/3 Комбинированная гепатоцеллюлярная и холангиокарцинома; 8240/3 Нейроэндокринная опухоль NOS; 8240/3 Нейроэндокринная опухоль grade 1; 8249/3 Нейроэндокринная опухоль grade 2; 8249/3 Нейроэндокринная опухоль grade 3; 8246/3 Нейроэндокринома NOS; 8013/3 Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома; 8041/3 Мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома; 8154/3 Смешанная нейроэндокринная-не-нейроэндокринная неоплазия (MiNEN).

### 1.3.1. Стадирование фиброламеллярной карциномы

Принято считать, что определение стадии ФЛК необходимо для выбора оптимальной стратегии лечения, прогнозирования течения заболевания и эффективности лечебных мероприятий. Большинство солидных злокачественных новообразований стадируются по системе «опухоль - лимфатические узлы - метастазы» или TNM-классификации Международного противоракового союза. [26] Учитывая редкость патологии, ФЛК классифицируется так же как и «классический» вариант ГЦР (Таблица 1) [12,27].

В Российской Федерации нет общепринятого консенсуса по использованию какой-либо из существующих классификаций ГЦР. Официальная отчетность предполагает использование только TNM (Таблица 1).

**Таблица 1** - Стадирование по системе TNM (8-й редакции, 2017 г.)

Стадия I	T1	N0	M0
Стадия IA	T1a	N0	M0
Стадия IB	T1b	N0	M0



Стадия II	T2	N0	M0
Стадия IIIA	T3	N0	M0
Стадия IIIB	T4	N0	M0
Стадия IVA	Любая T	N1	M0
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1

Согласно ряду исследований средний размер опухоли у пациентов с диагнозом ФЛК составляет 12 см (диапазон, 4-20 см) [10]. Только у 16% диагностируется опухоль с диаметром <5 см (T2), по сравнению с 37% «типичной» формы ГЦР [28]. Частота поражения регионарных лимфатических узлов (л/у) составляет 30-40%, тогда как у 33% пациентов на момент установления диагноза уже имеются отдаленные метастазы [28-29]. Большинство случаев ФЛК выявляются уже на распространенной стадии на момент постановки диагноза: AJCC стадия III в 37,2% и AJCC стадия IV в 42,3% [12,30].

#### **1.4. Патоморфологические особенности фиброламеллярного рака печени**

При патоморфологической диагностике ФЛК выделяют 3 основных признака: 1) крупные опухолевые клетки с эозинофильной цитоплазмой; 2) наличие клеток с крупным ядром; 3) обильная фиброзная строма, расположенная тонкими параллельными пластинами вокруг опухолевых клеток [31-35].

При иммуногистохимическом исследовании лизосомы в опухолевых клетках могут быть обнаружены с помощью CD68, также доказано, что положительная экспрессия Her Par1 (признанного маркера дифференцировки гепатоцеллюлярного белка) подтверждает диагноз ФЛК [36]. Некоторые ФЛК характеризуются синтезом цитокератинов 8 и 18. Окрашивание с глипиканом 3 (GPC3), гиперэкспрессирующий в ГЦР, выявляется в 17–59% случаев [12,34,37]. В то же время ФЛК экспрессируют

дифференцировочные маркеры эпителиальных желчных протоков – ЕМА, цитокератин 7 и в редких случаях цитокератин 19 (5–25%) [34]. В ФЛК часто выявляется синтез ЕpСАМ (Epithelial Cell Adhesion Molecule) – мембранно-локализованного гликопротеина, являющегося опухолевым антигеном и маркирующего стволовые клетки-предшественники различных тканей, в том числе и печени [38,39].

Для того чтобы максимально достоверно дифференцировать ФЛК от других типов опухолей печени, в настоящее время используется набор маркеров, включающий HepPar1, СК7, ЕМА и CD68 [34, 40-41].

Пролиферативная активность (индекс Ki-67) в ФЛК, а также исследования его влияния на прогноз пациентов с ФЛК, в мировой литературе практически не изучены. А у пациентов с «классическим» вариантом ГЦР результаты работ по оценке индекса Ki-67 носят противоречивый характер. [42-47].

Тем не менее, Ki-67 широко используется как надежный индикатор оценки пролиферативной активности клеток. Были проведены исследования, демонстрирующие, что высокий индекс Ki-67 был тесно связан с агрессивным течением злокачественного процесса, включая рак предстательной железы, астроцитомы, гастроэнтеро-панкреатические нейроэндокринные опухоли, рак легких, рак молочной железы, почечно-клеточный рак [48-54].

### **1.5. Молекулярно-генетические особенности фиброламеллярного рака**

В 2014 г. группой Noneuman с соавторами при полнотранскриптомном анализе образцов ФЛК был впервые описан слитный транскрипт DNAJB1-PRKCA, исследование которого позволило взглянуть на проблему онкогенеза ФЛК по-новому. Было установлено, что слитный транскрипт является продуктом химерного гена DNAJB1-PRKCA, образующегося в результате делеции участка 19 хромосомы размером 400 тысяч пар нуклеотидов (т. п. н.), при которой утрачиваются последние

экзоны гена DNAB1, несколько промежуточных генов и первый экзон гена PRKACA. Формирующийся в результате такой перестройки слитный транскрипт в большинстве опухолей содержит 1 экзон гена DNAB1 и 2–10 экзоны гена PRKACA. В некоторых образцах ФЛК выявлен также более длинный минорный транскрипт, включающий часть 2 экзона гена DNAB1 [12,55]. Этот транскрипт является специфичным для ФЛК и не выявляется в других типах опухолей печени [56-57]. В работе Graham с соавторами при исследовании 106 образцов опухолей печени (26 образцов ФЛК, включая метастазы, 25 случаев классического ГЦР, а также образцы гепатоцеллюлярной аденомы, холангиокарциномы, гепатобластомы) экспрессия DNAB1–PRKACA в клинических образцах ФЛК была подтверждена тремя независимыми методами (методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), при РНК-гибридизации *in situ* (RNA-ISH), методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) [12,56].

Более 75% первичных и метастатических ФЛК демонстрируют гиперэкспрессию переднего градиента-2 (AGR2), потенциального онкогена, гиперэкспрессия которого была обнаружена в нескольких типах солидных опухолях, включая первичный рак молочной железы, рак легкого и рак предстательной железы [58].

ФЛК характеризуется наличием ламеллярного фиброза, волокна которого состоят преимущественно из коллагена. Simon и соавторы продемонстрировали увеличение экспрессии генов, кодирующих коллагены различных типов, в том числе тех классов, которые ассоциированы с канцерогенезом. Также было выявлено повышение экспрессии генов, кодирующих белки, участвующие в межклеточных взаимодействиях: коннексины (GJC1 и GJA5), альфа субъединицы интегринов, компоненты адгезионных контактов, например кадгерин 13, гиперэкспрессия которого была ранее описана при ГЦР [12,59].

Гиперэкспрессия генов, участвующих в пролиферации клеток, таких как RAS, MAPK, PIK3, TGF, EGFR, а также генов, участвующих в путях деградации

ксенобиотиков, наблюдалась в ФЛК [60-63]. В фиброламеллярной карциноме практически не встречаются мутации или метилирование гена TP53 [64], однако при транскриптомном анализе ФЛК выявлены нарушения TP53-зависимой регуляции экспрессии генов. Sorenson с соавторами описали повышение уровня экспрессии 17 генов, репресслируемых p53, что указывает на инактивацию или снижение активности p53 в ФЛК. Некоторые из гиперэкспрессированных в ФЛК p53-зависимых генов, такие как CDC20 и AURKA, могут рассматриваться как потенциальные мишени для направленной терапии. [12,65].

В 2015 г. Cornella и соавторы провели мутационный анализ и транскриптомное профилирование клинических образцов ФЛК и описали уникальный генетический профиль ФЛК. Авторы выделяют 3 молекулярных подкласса этого подтипа опухолей:

1. Пролиферирующий подкласс (51% ФЛК) – опухоли, в которых нарушена экспрессия генов, регулирующих пролиферацию, mTOR-зависимый сигнальный каскад;
2. Воспалительный подкласс (26% ФЛК) – в опухолях нарушена экспрессия генов, отвечающих за воспаление и продукцию цитокинов;
3. Неаннотированный подкласс (23% ФЛК) – сигнатура экспрессии генов, ранее не описанная для опухолей печени. Вариант экспрессии нейроэндокринных маркеров, описанный Malouf с соавторами, характерен для всех трех подклассов.

При мутационном анализе в ФЛК не было выявлено нарушений в генах TP53, CTNNB1, ARID1A, EGFR, BRAF, KRAS, IDH1, IDH2, наиболее характерных для опухолей печени. Исключение составил ген BRCA2, мутации (и герминальные, и соматические) в котором описаны у 4,2% пациентов с ФЛК [66].

## **1.6. Факторы прогноза**

К настоящему времени известно несколько факторов, которые связаны с лучшим прогнозом. К ним относятся: более молодой возраст пациента, ранняя

стадия при постановке диагноза, хирургическое лечение ФЛК, а также отсутствие инвазии крупных сосудов или тромбоза.

Факторами, связанными с плохим прогнозом, являются метастатический характер заболевания (поражение лимфатических узлов и органов), мультифокальное поражение, сосудистая инвазия и взрослый возраст пациентов [2,12,67-70].

Также имеются противоречивые данные в отношении пола как прогностического фактора, поскольку исследования неоднократно указывали на то, что женский пол является как благоприятным, так и неблагоприятным фактором, связанным с длительной выживаемостью [4,12,71].

В мировой литературе не описаны данные о морфологических и молекулярно-генетических факторах прогноза в виду редкости патологии.

### **1.7. Диагностика фиброламеллярного карциномы**

ФЛК, как правило, развивается без фоновой патологии печени и выявляется на ранних стадиях. Но иногда ФЛК диагностируется уже на распространенных стадиях ввиду длительного бессимптомного периода у пациентов. Боль в животе является наиболее распространенным симптомом (72%), за которым следует вздутие живота (44%), анорексия (32%), лихорадка и желтуха (20%) [68].

При анализе сыворотки крови бета-хорионический гонадотропин человека ( $\beta$ -ХГЧ) иногда может быть повышен [71]. Чаще всего, уровни маркеров цитолиза, такие как аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ) и щелочная фосфатаза (ЩФ), в пределах нормы или умеренно повышены [73-75]. Повышение уровня щелочной фосфатазы при ФЛК, вероятно, обусловлено инвазией опухолью желчных протоков и/или их обструкцией [76]. Уровень альфа-фетопротеина (АФП) обычно бывает в пределах нормальных значений у пациентов с ФЛК, в отличие от пациентов с «классическим» ГЦР [12,77].

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) ФлК проявляется в виде четко очерченных образований с переменной эхогенностью [78]. УЗИ обеспечивает диагностику размеров печени, которая требует дальнейшей оценки с помощью КТ (компьютерной томографии) или МРТ (магнитно-резонансной томографии) с внутривенным усилением для дальнейшей более подробной характеристики заболевания.

На КТ ФлК обычно представлена в виде крупных гетерогенных четко очерченных очагов поражения (80-100%) с дольчатым контуром. Кальцификация и центральный звездчатый рубец наблюдаются в 65-70% случаев наряду с некрозом опухоли. Большой рубец (ширина >2 см) и наличие «излучающих» фиброзных полос или перегородок являются общими и патогномичными для ФлК [79].

На МРТ ФлК являются гипоинтенсивными на T1-взвешенных изображениях и гиперинтенсивными на T2-взвешенных изображениях. Фиброзный центральный рубец гипоинтенсивен как на T1 -, так и на T2-взвешенных изображениях, что отличает его от очаговой узловой гиперплазии [12,80]. Кальцификация редко наблюдается на МРТ. При контрастировании картина аналогична компьютерной томографии с гетерогенным контрастным усилением в артериальную фазу исследования [81]. ФлК обычно не удерживает гепатобилиарные специфические контрастные вещества, такие как гадоксетат динатриевый и гадобенат димеглюмин. Это отличает ее от фокальной нодулярной гиперплазии [82-83].

Иногда в диагностике рака печени используется позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ) [12,83]. Используя данное исследование, можно выявить аномальную метаболическую активность на молекулярном уровне в органах, которые морфологически находятся в норме. ПЭТ-КТ используется не только для выявления метастатических поражений, но и для дифференциации злокачественных и доброкачественных образований, а также для определения стадии рака [31]. Но необходимы дополнительные дальнейшие исследования, прежде чем ПЭТ/КТ можно

будет рекомендовать для рутинного использования в клинической практике для диагностики рака печени, а именно ФЛК.

Для морфологического подтверждения диагноза ФЛК выполняют биопсию опухоли печени под контролем УЗИ. Также биопсия может быть необходима пациентам с нерезектабельными опухолями или с сопутствующими заболеваниями, исключающими резекцию, чтобы начать паллиативную терапию [12,36].

## **1.8. Современные подходы к лечению фиброламеллярной карциномы**

### **1.8.1. Хирургическое лечение**

К настоящему времени единственным радикальным способом лечения пациентов с локализованной формой ФЛК остается хирургический. Считается, что у молодых пациентов моложе 40 лет частота резекций выше, чем у более взрослых [4]. У пациентов, перенесших резекцию, средний размер опухоли составляет 10,5 см [83]. Более 70% пациентам, которым показано проведение хирургического лечения выполняется гемигепатэктомия или расширенная гемигепатэктомия. Около 24% пациентов подвергаются резекции печени [7,69,84]. В отличие от «классического» ГЦР, у 30-60% оперированных пациентов с ФЛК выявляется поражение лимфатических узлов. Поскольку поражение лимфатических узлов является важным неблагоприятным прогностическим фактором, полная перипортальная лимфаденэктомия должна регулярно выполняться как часть радикальной резекции у пациентов с ФЛК. Данные ряда исследований показывают, что у 42% пациентов есть сосудистая инвазия, причем у большинства из них с поражением крупных сосудов - ветви печеночной и/или воротной вены [12,69].

В систематическом обзоре Mavros с соавторами проанализировали 575 пациентов с ФЛК, где было отмечено, что у пациентов, перенесшие резекцию, 5-летняя выживаемость составляла 70% по сравнению с 0% среди тех пациентов,

которые не подвергались хирургической резекции [10]. В исследовании Darcy с соавторами, представлены данные хирургического лечения 21 пациента с ФЛК, радикальная резекция (R0) была достигнута у 17 (80,9%) пациентов, резекция R1 - у двух пациентов (9,5%) и R2 - у двух пациентов (9,5%). Общая 5-летняя выживаемость в этой когорте составила 42,6%, в то время как общая 5-летняя выживаемость тех, кому удалось выполнить резекцию R0, составила 51,6%. Улучшение общей выживаемости (ОВ) было связано с резекцией R0 ( $p=0,003$ ) [85]. В этом исследовании, как и в некоторых других, было показано, что при резекции R0 регионарная лимфодиссекция оправдана в связи с высокой частотой метастазирования лимфатических узлов и регионарного рецидива у пациентов с ФЛК [12,67,86,87].

Пациентам, у которых выявлен рецидив заболевания, также может быть показана хирургическая резекция. В серии работ Yamashita с соавторами рецидив заболевания наблюдался у 86% пациентов после резекции ФЛК. Наиболее частыми очагами метастазирования были внутрибрюшные и / или внутригрудные лимфатические узлы, печень, легкие и брюшина. Хирургическая резекция рецидива ФЛК ассоциировалась с улучшением медианы общей выживаемости до 122 месяцев по сравнению с 37 месяцами без хирургической резекции [88].

У пациентов, перенесших резекцию по поводу ФЛК, выживаемость выше по сравнению с «классическим» ГЦР. В мета-анализе, проведенном Njei et al., который включал 17 исследований и 368 пациентов с ФЛК, значительное увеличение общей выживаемости было зарегистрировано у пациентов с ФЛК по сравнению с теми, у кого был ГЦР ( $84,9 \pm 15,8$  против  $42,9 \pm 6,5$  месяцев), которым выполнялась гемигепатэктомия [12,89]. Считается, что более высокая выживаемость пациентов с ФЛК по сравнению с пациентами, страдающими «классическим» вариантом ГЦР, связана с молодым возрастом и отсутствием выраженной фоновой патологии печени. С другой стороны, среди ФЛК встречаются высокоагрессивные, быстро



метастазирующие опухоли, приводящие к летальному исходу в течение одного года даже после радикальной резекции [12,28].

### **1.8.2. Трансплантация печени**

Ортотопическая трансплантация печени (ОТП) рассматривается только в отдельных случаях ФЛК, когда выполнение резекции печени невозможно [90, 91]. Этот метод лечения не имеет широкого применения у пациентов с ФЛК, поскольку данные о его эффективности основаны на небольших исследованиях или клинических случаях.

Из 41 пациента по данным исследования Pinna и соавторов 13 пациентам была проведена трансплантация печени по поводу распространенного ФЛК. Выживаемость после резекции была выше, чем после трансплантации, и через 5 лет эта разница составила 44%. Выживаемость при резекции была выше, чем при трансплантации, вероятно, из-за дифференциального отбора пациентов по стадиям заболевания [2].

Atienza и соавторы проанализировали базу данных United Network of Organ Sharing (UNOS) в период с 1988 по 2013 года для оценки исходов у 63 пациентов с ФЛК, перенесших трансплантацию печени в Соединенных Штатах Америки. Средняя оценка модели терминальной стадии заболевания печени (MELD) на момент трансплантации составила 11,3 балла, а среднее время холодной ишемии - 6 часов. Общая выживаемость пациентов с ФЛК через 1, 3 и 5 лет составила 96%, 80% и 48% по сравнению с пациентами с ГЦК, частота которых составила 89%, 77% и 68%. Периоперационная летальность у пациентов с ФЛК отсутствовала. Частота рецидивов составила 10%. Было установлено, что оценка MELD и холодное ишемическое время являются наиболее характерными предикторами общей выживаемости у пациентов с ФЛК. Не было отмечено влияния возраста или времени ожидания трансплантации на прогноз [12,92-93].

### 1.8.3. Локорегионарная терапия

В то время как региональные методы лечения печени (например, химиоэмболизация, селективная лучевая терапия иттрием  $^{90}\text{Y}$ , абляция) были хорошо описаны для лечения ГЦР, их применение для лечения ФЛК остается не до конца изученным.

Реасок с соавторами продемонстрировали 85% снижение объема опухоли с метастазами ФЛК при использовании 40 Гр в десяти фракциях в течение 13-дневного периода [12,92]. Mafeld с соавторами сообщали о случае успешного лечения ФЛК с помощью ТАХЭ и последующей селективной лучевой терапией с использованием  $^{90}\text{Y}$ , что привело к уменьшению опухоли до резектабельного размера [94]. Для пациентов с ФЛК, которые не реагируют на химиотерапию и не являются кандидатами на трансплантацию печени, химиоэмболизация печеночных артерий может быть рассмотрена в качестве альтернативного подхода к лечению. Однако, в литературе описаны разнонаправленные данные об эффективности применения данного метода [12,95].

### 1.8.4. Лекарственная терапия фиброламеллярной карциномы

Учитывая редкость заболевания, невозможность систематизированных исследований большого масштаба, роль лекарственного противоопухолевого лечения в неoadъювантном, адъювантном режиме и при прогрессировании опухоли с ФЛК изучена недостаточно, а проведенные исследования показывают противоречивые результаты для различных схем лечения. В одном исследовании 94 пациента, перенесшие хирургическое лечение с последующей адъювантной терапией, имели самую длительную общую выживаемость - 110,5 месяца, а те, кто перенес неoadъювантную терапию с последующей хирургией (n=10), имели медиану ОВ 60,0 месяцев [7,12]. В том же ретроспективном исследовании лучшие показатели

ответа наблюдались при использовании комбинированных схем на основе интерферона и 5-фторурацила. В 2014 г. в литературе описан случай успешного проведения химиотерапии по схеме гемцитабин + оксалиплатин (GEMOX) в неадьювантном режиме с последующим хирургическим лечением [96]. Однако, Chakrabarti с соавторами, показали, что ни адьювантная, ни неадьювантная системная терапия не продемонстрировала преимущества выживания у резектабельных пациентов с ФЛК. Анализ их серии случаев показал, что периоперационная системная терапия существенно не изменила общую выживаемость (ОВ). Кроме того, информация о системной терапии у пациентов, которые не являются кандидатами на хирургическое лечение, очень скудна, и ни одна системная терапия не показала выраженной эффективности [12,97].

При распространенных стадиях заболевания, когда проведение хирургического лечения невозможно, чаще всего проводится химиотерапия (ХТ) или таргетная терапия (ТТ). 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), доксорубицин, гемцитабин, капецитабин плюс интерферон альфа, GEMCIS (гемцитабин плюс цисплатин), цисплатин плюс доксорубицин, бевацизумаб [97-102]. В одном исследовании использование ХТ на основе платины у пациентов с ФЛК привело к частичному ответу у 31% пациентов, но 3-летняя выживаемость составила только 22% [100]. Прогноз у пациентов, получавших только ХТ, остается плохим при медиане выживаемости 20,6 месяца [7,12].

Что касается мультикиназных (МКИ) тирозинкиназ - сорафениба, который доказал свою эффективность при лечении распространенных стадий ГЦР, то при лечении ФЛК зафиксировано прогрессирование заболевания после 2,5-7 месяцев лечения, отмеченное в небольшом клиническом наблюдении с участием 10 пациентов [99]. Полученные результаты могут указывать на то, что оценка эффективности сорафениба, а также других представителей МКИ тирозинкиназ

требует дальнейшего более глубокого изучения. Также в литературе описан успешный случай приёма ингибитора тирозинкиназ, включая VEGFR, PDGFR, KIT, RET и FLT3- сунитиниба при лечении ФЛК с метастазами в яичниках, на фоне приема которого была достигнута стабилизация опухолевого процесса [12,103].

По литературным данным применение иммунотерапии для лечения ФЛК показало разнонаправленную эффективность. В одном описанном клиническом случае 2 пациента с прогрессирующим ФЛК с метастазами в легких получали лечение ниволумабом. У обоих развилось прогрессирование заболевания через 2 и 3 месяца, соответственно [104]. Однако в другом случае отмечался полный ответ после двух месяцев терапии ниволумабом, который продолжался и после 11 месяцев наблюдения у пациента, с опухолью, экспрессирующей PD-L1 [12,97]. Эффективность пембролизумаба при лечении ФЛК не была отмечена, у пациента выявлено прогрессирование заболевания после 3 месяцев лечения [104].

Сообщалось о благоприятном исходе применения рапамицина (ингибитора mTOR) у неоперабельного пациента с ФЛК [105]. А 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 [106]. Однако, контролируемых исследований, оценивающих ингибиторы контрольных точек при ФЛК, недостаточно, а сообщения о случаях на сегодняшний день ограничены и неоднозначны [107-109].

Таким образом, в настоящее время возможности лекарственного противоопухолевого лечения крайне ограничены ФЛК, и для достижения улучшения результатов потребуются дальнейшие исследования.

## **ГЛАВА 2. АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В работе проведен анализ данных обследования и лечения 53 пациентов, находившихся на лечении и под динамическим наблюдением по поводу первичной ФлК в период с 2005 г. по 2020 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Клиническая оценка материала проведена на основании изучения историй болезни, данных обследования, протоколов операций, выписных эпикризов с использованием архива ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Пациенты с первично-множественными злокачественными опухолями, а также умершие от послеоперационных осложнений в исследование не включались. В процессе исследования были изучены и выделены клинические и морфологические критерии, влияющие на отдаленные результаты и прогноз после хирургического лечения больных с ФлК. У пациентов, получивших только лекарственное противоопухолевое лечение, были также изучены и выделены клинические и морфологические критерии, влияющие на отдаленные результаты и прогноз заболевания. Отдаленные результаты оценивались по продолжительности жизни после проведенного лечения ФлК. Анализ исхода заболевания анализирован на июнь 2021 года.

### **2.1. Обследование больных**

Все больные были обследованы в соответствии с основными принципами диагностики опухолей печени. Стандартный план обследования включал:

1. Объективное обследование больного – осмотр и пальпация брюшной полости, ректальное, вагинальное исследование.
2. Общеклиническое обследование - клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, определение в крови уровня опухолевого маркера

альфафетопротеина (АФП), ЭКГ, спирометрия, рентгеновское исследование грудной клетки.

3. Ультразвуковая томография на аппарате УЗТ «ELEGRA» (фирма SIEMENS), работающих в режиме реального времени, с частотой ультразвуковых колебаний 3,5 МГц.

4. Рентгеновская компьютерная томография на томографах SOMATOM AR STAR, SOMATOM PLUS 4 (фирма SIEMENS), по необходимости - МСКТ-ангиография.

5. Ангиография (абдоминальная аортография, тазовая ангиография, нижняя мезентерикография, нижняя каваграфия, флебография подвздошных вен, выделительная урография).

6. Магнито-резонансная томография (МРТ) на томографе «MAGNETOM – HARMONY (фирма SIEMENS).

7. Диагностическая пункционная биопсия опухоли под УЗТ – контролем, по необходимости – под МСКТ - контролем.

8. Эндоскопическое исследование по показаниям.

В качестве рентгенологического метода диагностики в 55% случаях ФЛК выполнялась МРТ органов брюшной полости с внутривенным (в/в) контрастированием, в 45% случаев выполнялась КТ брюшной полости с в/в контрастированием.

## **2.2. Методы морфологического исследования**

В исследовании были использованы архивные гистологические препараты операционного материала, изготовленные стандартным методом и окрашенные гематоксилином и эозином. Вырезка ФЛК проводилась согласно рекомендациям экспертов Королевского колледжа патологов [110].

Для постановки окончательного диагноза, определения частоты микрососудистой инвазии (наличие опухолевых эмболов в сосудах микрососудистого роста), а также выявления особенностей морфологического строения опухоли выполнен пересмотр и реклассификация гистологических препаратов операционного материала всех случаев ФЛК в соответствии с критериями ВОЗ 2019 [25]. Проведение дополнительных методов исследования, включая иммуногистохимическое исследование (ИГХ), выполнялось в диагностически спорных случаях.

### **2.2.1. Методика проведения иммуно-гистохимического (ИГХ) исследования**

Техника приготовления срезов:

1. С помощью ротационного микротомы HM-3600 (MICROM Laborgerate GmbH) были сделаны серийные срезы толщиной 3-4 микрона для окрашивания гематоксилином и эозином, Ван Гизоном и Массоном-триколором.

2. Ткань печени в парафиновых срезах подвергалась ИГХ-исследованию в соответствии со стандартизированными протоколами после демаскирования температурного антигена и подавления активности эндогенной пероксидазы. Использовали первичные антитела и систему визуализации Dako EnVision Flex («ДАКО») с диаминобензидином (DAB).

3. Использовали моноклональные антитела CK7 (клон Ks20.8) для определения профиля цитокератина клеток ФЛК, моноклональные антитела, специфичные к антигену гепатоцитов (клон HepPar-1 OCH1E5), антитела к эпителиальному мембранному антигену (EMA), к CD68 (клон PD-M1), индекс пролиферативной активности Ki-67 (клон MIB-1).

4. В качестве негативного контроля срезы инкубировали с нормальной сывороткой животного, от которого были получены первые антитела.

5. Проводили инкубацию первых антител со срезами тех тканей, в которых исследуемый антиген отсутствовал. Позитивным контролем служила нормальная ткань печени (операционный материал).

6. Гистологические препараты исследовались с помощью микроскопа Nikon eclipse E200.

Среднее количество клеток, экспрессирующих иммуногистохимические маркеры, оценивали в 10 полях зрения (увеличение  $\times 400$ ).

Подсчет индекса пролиферации проводился двумя способами: с использованием «горячих зон» и с расчетом среднего уровня пролиферативной активности. Индекс пролиферации рассчитывался по стандартной методике: количество окрашенных клеток опухоли делилось на количество исследованных клеток опухоли с последующим умножением на 100.

При оценке «горячих зон» в ткани опухоли на малом и среднем увеличении выявлялся участок с максимальным числом окрашенных ядер опухолевых клеток, где затем проводился подсчет пролиферативной активности не менее чем в 500-1000 клеток опухоли при максимальном увеличении ( $\times 400$ ).

При расчете среднего показателя Ki-67 в ткани опухоли на малом и среднем увеличении выявлялся участок с максимальным числом окрашенных ядер опухолевых клеток, где затем начинался подсчет пролиферативной активности при максимальном увеличении ( $\times 400$ ) с последующим продвижением к участку опухоли с наименьшим числом окрашенных ядер. В данном случае подсчет пролиферативной активности выполнялся не менее чем в 1000-2500 клеток опухоли.

### **2.2.2. Полуколичественный метод подсчета доли компонентов фиброламеллярной карциномы**

В ходе пересмотра гистологических препаратов операционного материала ФЛК был использован полуколичественный метод подсчета доли склерозирующего



компонента и некроза, выражаемых в процентах. Путем световой микроскопии для каждого клинического случая во всех срезах опухолевой ткани был определен процентный состав каждого компонента с округлением в ближайшую сторону с 5%-ным шагом (например, 0%, 5%, 10% и т.д.). Полученные значения доли (%) были суммированы, а полученная сумма разделена на число исследованных срезов в каждом случае. Итоговый показатель доли (%) каждого компонента опухоли был выражен как среднее арифметическое и округлен в ближайшую сторону с 5%-ным шагом.

### **2.3 Морфологическая характеристика фиброламеллярной карциномы**

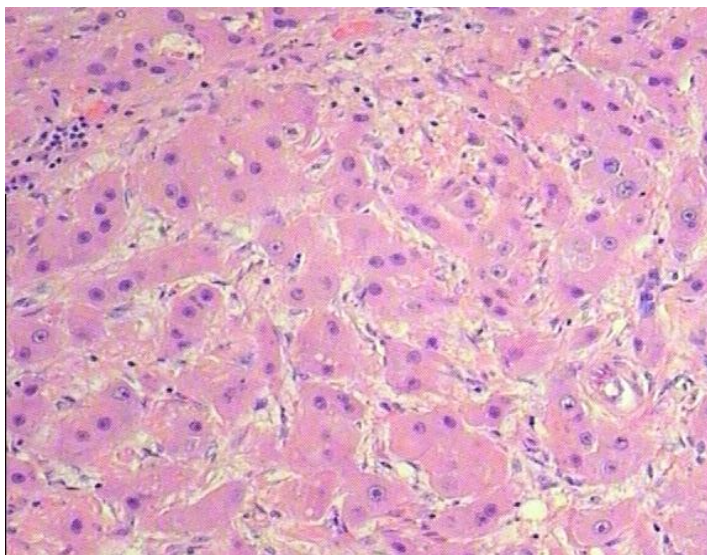
Морфологическим критерием отбора пациентов являлся гистологически подтвержденный диагноз фиброламеллярной карциномы печени. Окончательный диагноз устанавливался после пересмотра гистологических препаратов операционного или биопсийного материалов патоморфологом в соответствии с требованиями классификации опухолей печени ВОЗ 2019 г [25] и проведения дополнительных методов исследования, включая ИГХ в диагностически спорных случаях.

Фиброламеллярная карцинома макроскопически представляет собой хорошо очерченное гетерогенное объёмное образование на фоне, чаще всего, нецирротической печени. Опухоль бывает с участками повышенной васкуляризации и некроза (Рисунок 1).



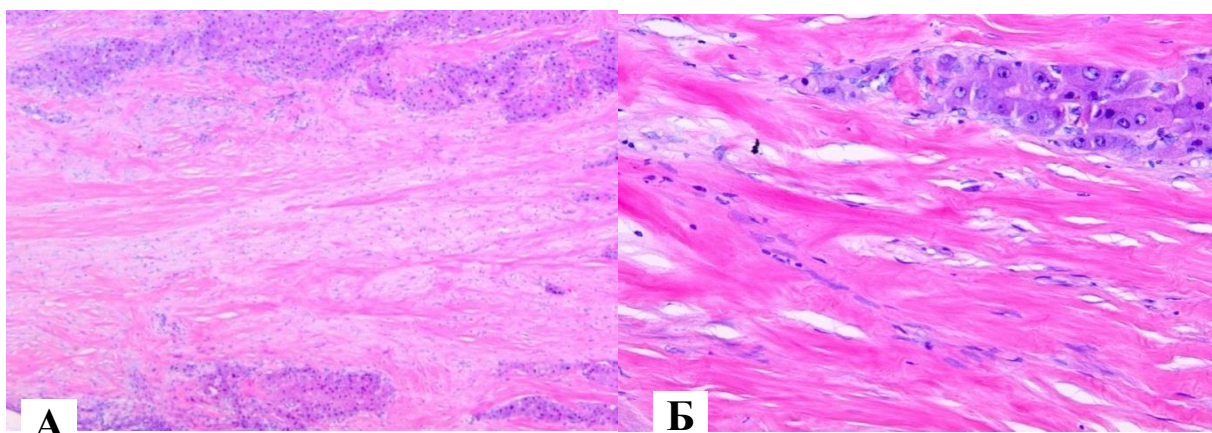
**Рисунок 1** - Вид фиброламеллярной карциномы при разрезе

Микроскопически ФЛК обычно состоит из клеток, напоминающих гепатоциты, полигональной формы с эозинофильной цитоплазмой, окруженные обильными разрастаниями ламеллярного фиброза. Средний размер клеток опухоли ФЛК в три раза больше, чем у нормального гепатоцита, и в 1,6 раза больше, чем у опухолевой клетки «классического» ГЦР [32]. Опухолевые клетки часто содержат крупные везикулированные ядра и крупные ядрышки. Коллагеновые волокна в большинстве случаев располагаются параллельными тяжами, в метастазирующих опухолях коллагеновые волокна могут быть расположены бессистемно (так называемые «спутанные волокна») [12,33-34]. Неспецифическое хроническое воспаление, характеризующееся инфильтратами с мононуклеарными клетками и лимфоцитами, может присутствовать в окружающей паренхиме печени (Рисунок 2).



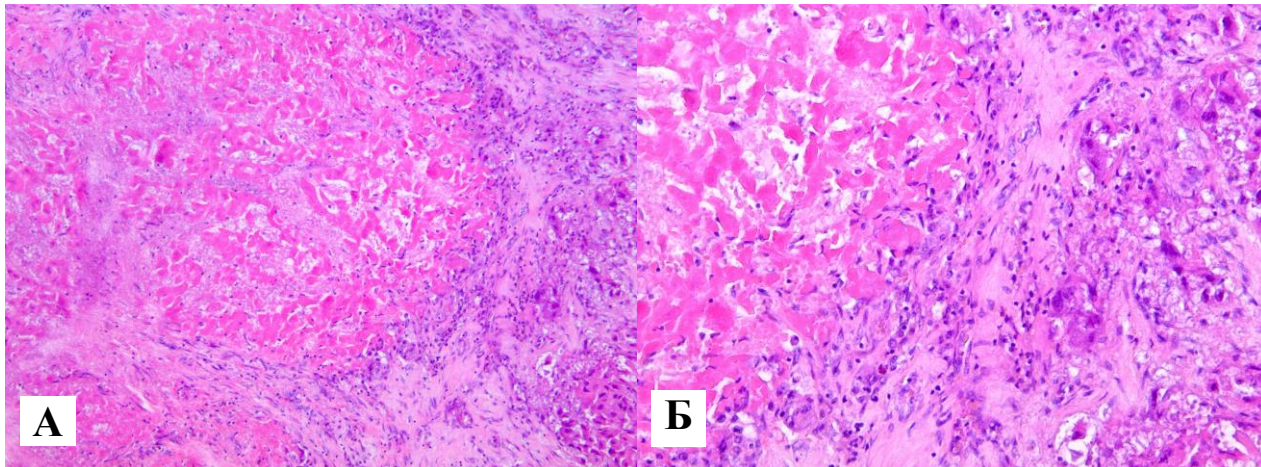
**Рисунок 2** - Микроскопическое исследование фиброламеллярной карциномы (Х200, окраска гематоксилином и эозином)

Микроскопически в ФЛК отмечается переменное соотношение долей различных компонентов. Склерозирующий компонент ФЛК определялся как коллагенизированные зоны внутри опухоли (Рисунок 3 А-Б), очагов некроза (Рисунок 4 А-Б) и дистрофия опухолевых клеток.



А - Увеличение x50 (окраска гематоксилином и эозином), Б - Увеличение x200 (окраска гематоксилином и эозином)

**Рисунок 3** - Фиброламеллярная карцинома печени. Склерозирующий компонент



А-Увеличение x50 (окраска гематоксилином и эозином), Б - Увеличение x200 (окраска гематоксилином и эозином)

**Рисунок 4** - Фиброламеллярная карцинома печени. Доля некроза

#### 2.4. Методы статистического анализа данных

Статистические расчёты и графические построения выполнены с помощью стандартной программы Microsoft Excel и программы IBM SPSS Statistics v23. Оценка статистической значимости результатов исследований проводилась с помощью ряда параметрических и непараметрических методов с 5% уровнем значимости. Непараметрические методы: критерий  $\chi^2$  для таблиц сопряжённости, если ожидаемые значения в любой из клеток не меньше 5, при малом числе наблюдений – точный критерий Фишера для таблиц сопряжённости 2x2. Графики общей и безрецидивной выживаемости построены по методу Kaplan-Meier. Достоверность различий между группами определялась по логарифмическому ранговому (log-rank) критерию. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0.05$ . С помощью однофакторного статистического анализа прогностической значимости, проведённого с учетом основных клинико-морфологических признаков были отобраны наиболее значимые факторы прогноза. Также для оценки

взаимосвязи частоты микрососудистой инвазии и доли склерозирующего компонента, был проведен статистический анализ полученных данных методом таблиц сопряженности попарно. Достоверность различий между результатами, полученными морфологами при подсчете индекса пролиферации, а также между двумя методами подсчета индекса Ki-67 определялась методом Mann-WhitneyTest. Различия считались статистически значимыми при критерии (альфа)  $\alpha < 0.05$ .

На основе данных однофакторного анализа проведён многофакторный анализ прогностической значимости комплекса клиничко-морфологических факторов методом регрессионного анализа пропорциональных рисков по Cox (Proportional hazard regression model) Также выполнялась проверка необходимых условий проведения регрессионного анализа Кокса. Согласно корреляционному матриксу регрессионных коэффициентов при выявлении корреляции очень слабой (до 0,2), слабой (0,2-0,5) и средней (0,5-0,7) силы позволяло сделать вывод о возможности применения модели.

## **2.5. Общая характеристика больных**

В период с 2005 г по 2020 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в отделениях было пролечено 815 пациентов с диагнозом рак печени из них 53 (7%) пациента были с диагнозом ГЦР, фиброламеллярный вариант.

В анализ вошло 53 пациента. Из них 34 (64%) больным была выполнена операция в объеме радикального удаления первичной ФЛК. В 19 (36%) случаях выполнена биопсия опухоли для верификации диагноза; случаи признаны неоперабельными. Общая характеристика пациентов с ФЛК представлена в таблице 2.

**Таблица 2** - Общая характеристика пациентов с фиброламеллярной карциномой

<b>Характеристика пациентов с ФЛК</b>	<b>Количество пациентов (%)</b>
<b>ЕСОГ</b>	
0	32 (60%)
1	16 (30%)
2	5 (10%)
<b>Жалобы</b>	
Периодическая боль в правом подреберье	52 (98%)
Общая слабость	25 (47%)
Периодическая гипертермия	9 (17%)
<b>Возраст</b>	
Медиана возраста пациентов	25 лет
Минимальный возраст	10 лет
Максимальный возраст	68 лет
До 19 лет	20 (38%)
От 20 лет до 29 лет	24 (45%)
От 30 лет и старше	9 (17%)
<b>Пол</b>	
Мужчины	18 (34%)
Женщины	35 (66%)
<b>Размер первичной опухоли</b>	
Медиана размера опухоли	12,1 см
Минимальный размер	4,8 см
Максимальный размер	18,3 см

<b>Стадирование по TNM/AJCC</b>	
I стадия	0 (0%)
II стадия	3 (8%)
IIIА стадия	18 (34%)
IIIВ стадия	1 (2%)
IVА стадия	6 (18%)
IVВ стадия	25 (47%)
<b>Стадирование по BCLC</b>	
0 стадия	0 (0%)
A стадия	3 (6%)
B стадия	0 (0%)
C стадия	49 (94%)
D стадия	0 (0%)
<b>Гепатиты (B, C)</b>	0 (0%)
<b>Цирроз печени</b>	0 (0%)
<b>АФП:</b>	
повышен	3 (6%)
не повышен	50 (94%)

Основные лабораторные показатели и отклонения у пациентов с ФЛК представлены в таблице 3. В анализах крови не было клинически значимых отклонений.

**Таблица 3** - Основные лабораторные показатели пациентов с фиброламельлярной карциномой

<b>Анализы крови</b>	<b>Отклонения 1 степени (%)</b>	<b>Отклонения 2 степени (%)</b>	<b>Отклонения 3 степени (%)</b>
<b>Общий анализ крови (ОАК)</b>			
Гемоглобин (анемия)	14 (26%)	6 (11%)	1(2%)
Тромбоциты (тромбоцитопения)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
Лейкоциты:			
- лейкоцитопения	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
- лейкоцитоз	4 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Биохимический анализ крови</b>			
О. Билирубин	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)
АЛТ	9 (18%)	4 (7%)	0 (0%)
АСТ	7 (13%)	6 (11%)	1 (2%)
Щелочная фосфатаза (ЩФ)	6 (11%)	2 (4%)	1 (2%)

Вирусные гепатиты В и С не были выявлены ни у одного пациента с ФЛК. Цирроза печени также не отмечалось.

Уровень Альфа-фетопротеина (АФП) был выше нормы в 3 (6%) случаях, у остальных 50 пациентов (94%) с ФЛК уровень данного маркера был в норме.



## ГЛАВА 3. ФИБРОЛАМЕЛЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА – КАК ОТДЕЛЬНАЯ НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ ЕДИНИЦА

### 3.1 Общая характеристика больных фиброламееллярной карциномой

В анализ вошло 53 пациента с ФлК (7%) из 815 пациентов с диагнозом ГЦР (С22.0 по МКБ-10) за исследованный период времени, госпитализированных и получавших лечение в стационарах ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Рисунок 5). Данный результат в 7% несколько выше, чем частота встречаемости ФлК в общей популяции. Из них 34 (64%) больным была выполнена операция в объеме радикального удаления первичной опухоли. В 19 (36%) случаях выполнена биопсия опухоли для верификации диагноза - случаи признаны неоперабельными. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 37 месяцев (от 3 мес. до 165 мес.).



**Рисунок 5** – Доля встречаемости пациентов с фиброламееллярной карциномой в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России за исследуемый период

Статус по шкале ECOG у пациентов с ФЛК варьировал от 0 до 2 баллов: ECOG 0 был у 32 пациентов (60%), ECOG 1 – у 16 пациентов (30%), ECOG 2 – у 5 (10%).

У 52 пациентов (98 %) основной жалобой на момент постановки диагноза являлась периодическая боль в правом подреберье, у 25 пациентов (47%) была общая слабость, у 9 пациентов (17%) были жалобы на периодическую гипертермию. Время от момента начала субъективных жалоб до момента установления диагноза ФЛК варьировалось от 0 до 12 месяцев, медиана 4 месяца.

Количество женщин -35 (66%) превышало количество мужчин – 18 (34%) при выявлении первичной ФЛК (Рисунок 6).



**Рисунок 6** - Соотношение мужчин и женщин среди пациентов с первичной фиброламеллярной карциномой

Выполнено стадирование пациентов с ФЛК по TNM/AJCC. С I стадией заболевания пациентов выявлено не было (0%), со II стадией выявлено 3 пациента (6%), с IIIA стадией- 18 пациентов (34%), с IIIB-1 (2%), с IVA- 6 пациентов (11%), с IVB- 24 пациента (47%). Необходимо отметить, что у 6 пациентов с IVB стадией имели место поражение единичных забрюшинных лимфатических узлов, что подтверждено данными дооперационного обследования/ интраоперационно/по

данным гистологического исследования. Максимально выявлено 3 забрюшинных лимфоузла, расположенных парааортально или в аортокавальном промежутке выше уровня почечных сосудов, размер которых не превышал 2,5 см в наибольшем измерении, в максимальном количестве 3. Выявленные единичные забрюшинные лимфоузлы были удалены во время операции, других очагов отдаленного метастазирования не было. Остальные 19 пациентов с IVB стадией имели отдаленные метастазы помимо забрюшинных л/у и получили лекарственное противоопухолевое лечение и/или симптоматическую терапию (Рисунок 7).

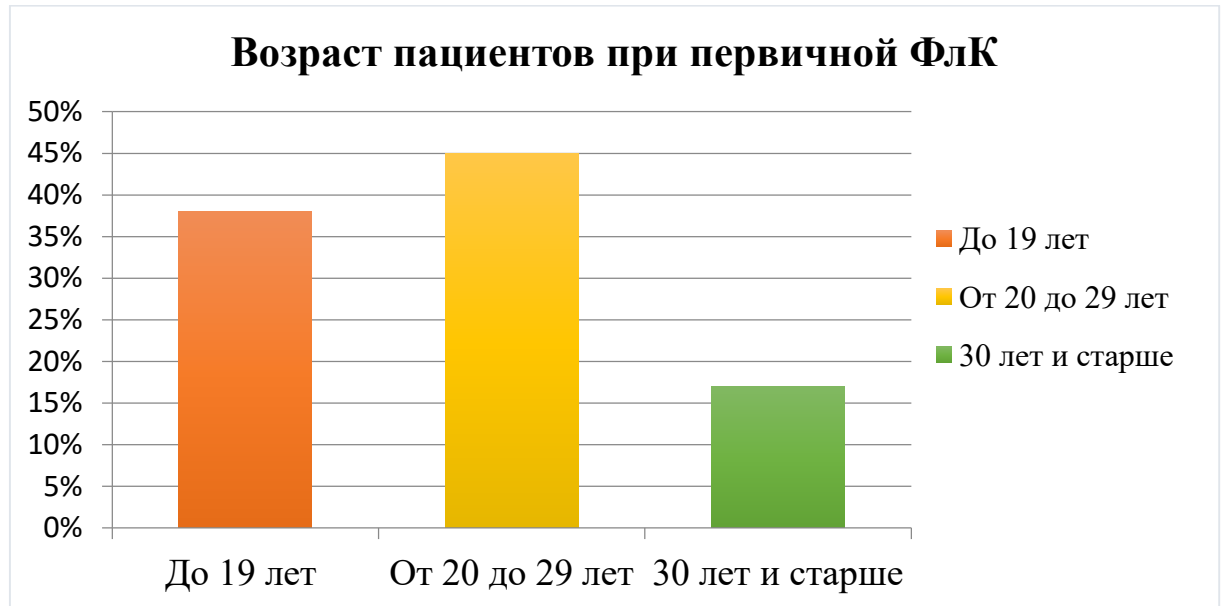


**Рисунок 7** - Соотношение пациентов с фиброламеллярной карциномой по стадиям

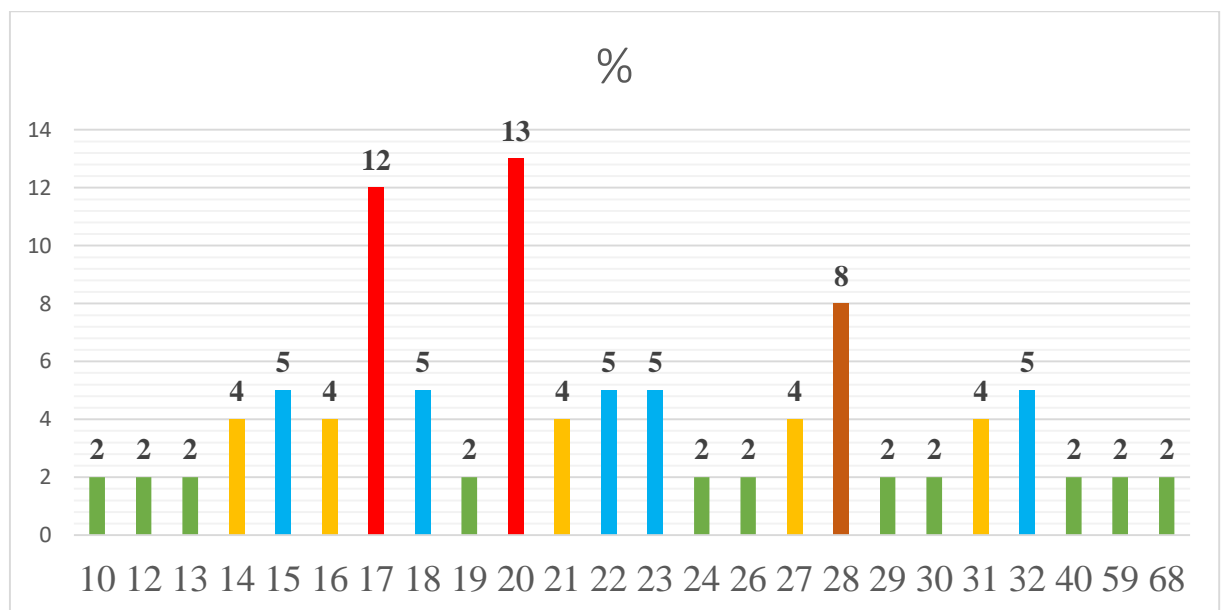
При оценке распространенности заболевания по Барселонской системе стадирования рака печени: пациентов со стадией 0 выявлено не было (0%), А стадия выявлена у 3 (6%) пациентов, В стадия не была выявлена (0%), стадия С – в 49 (94%) случаях, стадия D не была выявлена (0%).

Размер первичной опухоли варьировался от 4,8 см до 12,1 см. Медиана размера опухоли составила 12,1 см.

Возраст пациентов варьировал от 10 до 68 лет. Медиана 20 лет. 20 (38 %) человек до 19 лет, 24 (45%) – от 20 до 29 лет, 9 (17%) – 30 лет и старше (Рисунки 8 и 9).



**Рисунок 8** - Соотношение возрастных групп пациентов при первичном выявлении фиброламеллярной карциномы



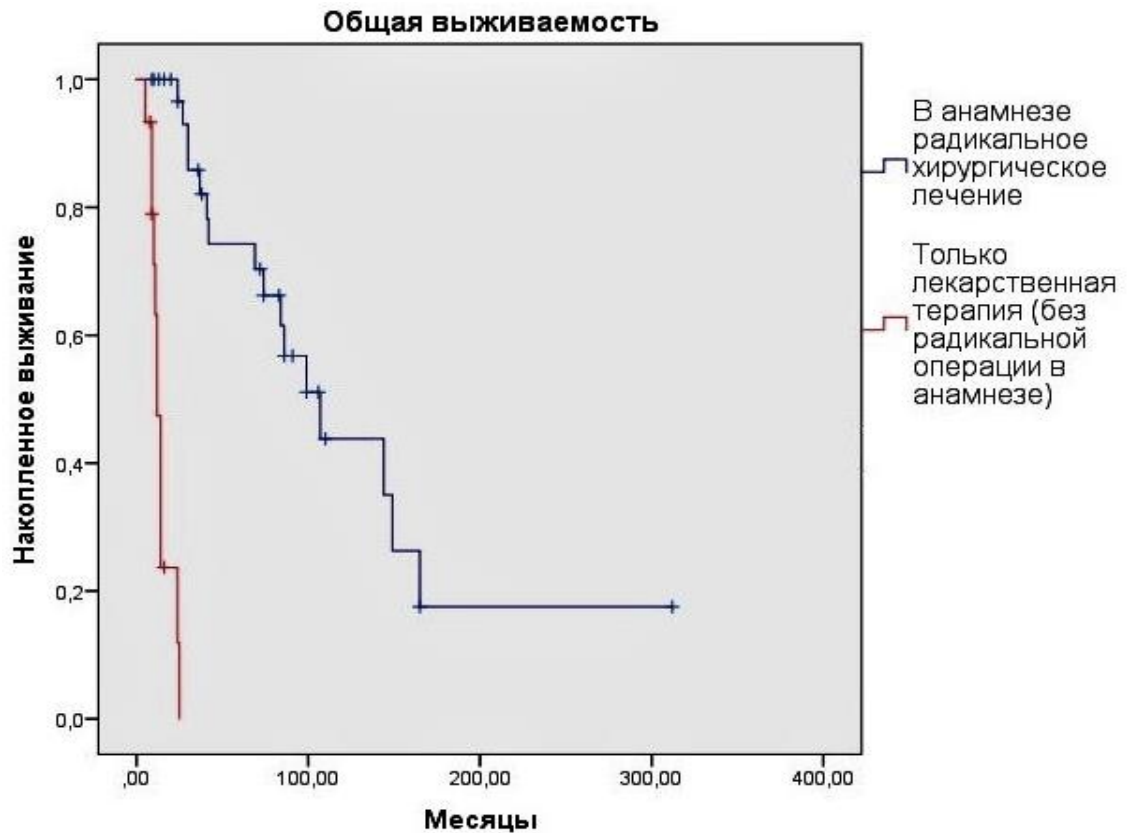
**Рисунок 9** – Распределение пациентов с фиброламеллярной карциномой по возрасту

### **3.2. Влияние хирургического лечения в анамнезе на прогноз пациентов с фиброламеллярной карциномой**

С целью оценки влияния радикального хирургического лечения в анамнезе на прогноз заболевания у пациентов с ФЛК проведен сравнительный межгрупповой анализ ОВ.

В анализ вошли 49 пациентов с ФЛК. Три пациента, получившие симптоматическую терапию, не были включены в анализ. Пациенты были разделены на группы сравнения. В 1 группу вошли 34 (69%) пациента, которым на первом этапе выполнялось радикальное оперативное вмешательство. Во 2 группу вошли 15 (31%) пациентов, у которых опухолевый процесс был признан неоперабельным и на первом этапе проводилось лекарственное противоопухолевое лечение. Из отдаленных метастазов у данных пациентов были: метастазы в печени, в легкие, в надпочечниках, в кости, в селезенку, в двенадцатиперстную кишку. Также имелись поражения регионарных лимфоузлов и отдаленных лимфоузлов, включая забрюшинные, лимфоузлы средостения и лимфоузлы ворот селезенки.

Результат сравнительного межгруппового анализа ОВ представлен на рисунке 10. ОВ достоверно выше в 1 группе больных с оперативным вмешательством в анамнезе, чем в группе «только лекарственная противоопухолевая терапия» ( $p=0,000$ ; log-rank test). Медиана ОВ в 1 группе - 107 (95%ДИ, 71-143) месяцев, а во 2 группе - 12 (95%ДИ, 9-14) месяцев. Показатели 2-летней ОВ в 1 и 2 группах были 82% и 7%, соответственно. Показатели 5-летней ОВ в 1 и 2 группах были 56% и 0%, соответственно. Показатели 10-летней ОВ в 1 и 2 группах были 15% и 0%, соответственно.



**Рисунок 10** - ОБ в зависимости от наличия радикального хирургического лечения в анамнезе у пациентов с фиброламеллярной карциномой, метод Kaplan-Meier

### 3.3. Клинические факторы прогноза пациентов

Нами было изучено влияние таких клинических факторов прогноза как пол, возраст, размер опухоли, TNM-стадия заболевания и ECOG-статус на ОБ у пациентов с ФЛК. Результаты проведенного нами анализа представлены в таблице 4.

**Таблица 4** - Результаты проведенного анализа влияния клинических факторов на прогноз

Характеристика	Количество пациентов	Медиана ОБ, мес (95%ДИ)	p; log-rank test
Возраст			
≤ 19 лет	20	99 (55-143)	p= 0,026
> 19 лет	29		

Пол			
Женский	32	50 (7- 93)	p= 0,876
Мужской	17	84 (59-108)	
ECOG статус			
0	32	86 (64-122)	p= 0,147
1-2	17	29 (8-104)	
Размер опухоли			
≤ 10 см	10	129 (50-233)	p= 0,003
> 10 см	39	24 (10-58)	
Стадия заболевания			
I-III	22	144 (80-207)	p= 0,007
IV A-B	27	16 (4-28)	
Радикальное хирургическое лечение			
Да	34	107 (71-143)	p= 0,000
Нет	15	12 (9-14)	

### 3.4. Независимые факторы прогноза ОВ у пациентов с фиброламеллярной карциномой

Целью данного анализа был поиск независимых факторов, влияющих на прогноз пациентов с ФЛК.

Проведен многофакторный регрессионный анализ Кокса для оценки независимых факторов, влияющих на прогноз больных, а именно: радикальное оперативное вмешательство в анамнезе, стадия по системе TNM/AJCC, размер опухоли, возраст. Результаты анализа представлены в таблице 5.

**Таблица 5** - Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки факторов, влияющих на ОВ при фиброламельлярной карциноме

Показатель	Многофакторный анализ Кокса		
	Общая выживаемость		
	<i>HR</i>	<i>95% CI</i>	<i>P</i>
Радикальная операция*	0,460	0,184 - 1,149	0,001
Стадии TNM**	0,458	0,139 – 1,501	0,012
Размер опухоли***	0,447	0,158 – 1,264	0,005
Возраст пациента****	0,074	0,033 – 0,165	0,464

\*Радикальная операция в анамнезе была или только лекарственная терапия  
 \*\*Стадии TNM II-III или IVA-B  
 \*\*\*Размер опухоли до 10см включительно и более 10см  
 \*\*\*\*Возраст пациента до 19 лет включительно и старше

Выполнена проверка необходимых условий проведения регрессионного анализа Кокса. Согласно корреляционному матриксу регрессионных коэффициентов выявлены корреляции очень слабой (до 0,2), слабой (0,2-0,5) и средней (0,5-0,7) силы, что позволяет применять модель.

### Обсуждение

ФлК представляет собой редкий подтип ГЦР, встречающийся всего в 7% случаев от всех пациентов с ГЦР, которые были госпитализированы и проходили лечение в онкологическом центре. По данным мировой литературы ФлК составляет около 0,85-16,0% всех случаев ГЦР и внутripеченочных желчных протоков в зависимости от исследованной популяции [1-7]. В большинстве случаев статус по шкале ECOG у пациентов с ФлК составлял 0 баллов, что может быть обусловлено молодым возрастом пациентов (медиана возраста пациентов составила 20 лет) и, как



правило, отсутствием сопутствующей патологии печени. Большая часть случаев ФЛК была выявлена в 17, 20 и 28 лет. Средний возраст пациентов с ФЛК по данным литературы 21 год [10]. Число больных женского пола было вдвое больше по сравнению с мужчинами, тогда как, «классический» вариант ГЦР у мужчин выявляется чаще [2,4-11]. Медиана ОВ составила 36 месяцев. Корреляция с известными факторами риска характерных для классического ГЦР также отсутствовала. Однако, учитывая молодой возраст и, возможно, не достаточно критичное отношение пациентов к имеющимся симптомам на начальном этапе, в 47% случаев у пациентов с ФЛК при стадировании по TNM/AJCC встречается IVB стадия заболевания.

Нами было изучено влияние радикального хирургического лечения в анамнезе у пациентов с ФЛК на прогноз заболевания. Доказано, что ОВ достоверно выше в группе больных с радикальной операцией в анамнезе, чем в группе, где проводилась только лекарственная терапия ( $p= 0,000$ ; log-rank test). Полученные результаты проанализированы с учетом опыта зарубежных исследователей. При выполнении радикального оперативного вмешательства с лимфаденэктомией пораженных лимфатических узлов и регионарной лимфодиссекцией у пациентов с ФЛК может улучшаться ОВ по сравнению с пациентами, которые не получили этот вид вмешательства. Проведение только лишь лекарственного противоопухолевого лечения делает прогноз пациентов с ФЛК менее благоприятным. [2,7,54-56,74-75]. Нами показано, что более молодой возраст ( $\leq 19$  лет), размер опухоли  $\leq 10$  см, стадия заболевания I-IIIВ и радикальное оперативное вмешательство в анамнезе ассоциированы с благоприятным прогнозом пациентов с ФЛК ( $p= 0,026$ ,  $p= 0,003$ ,  $p= 0,007$  и  $p= 0,000$  соответственно). Полученные результаты согласуются с литературными данными [2,68-71]. Статус по шкале ECOG, пол пациентов не доказали своего влияния на прогноз заболевания ( $p= 0,876$  и  $p= 0,147$ ). В отношении пола, как фактора прогноза, в мировой литературе данные противоречивы, что,

возможно, связано с редкостью патологии и малым количеством больных в исследуемых группах [4,57,68].

При проведении многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки независимых факторов, влияющих на ОВ при ФЛК, выявлено, что радикальное оперативное лечение в анамнезе, ряд клинических факторов прогноза таких как размер первичной опухоли и стадия заболевания являются независимыми факторами прогноза, влияющими на ОВ. Тогда как такой показатель как возраст пациентов не доказал непосредственное влияние на ОВ.

Фиброламеллярная карцинома представляет собой отдельную нозологическую единицу, имеющую ряд значимых отличий от классического варианта ГЦР: молодой возраст пациентов, отсутствие сопутствующей патологии печени, преимущественно ECOG 0, преобладающий женский пол. Данный вид опухоли обладает своими особенностями течения заболевания, прогнозом и ответом на лечение, требующими детального изучения.

## ГЛАВА 4. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ФИБРОЛАМЕЛЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ ПЕЧЕНИ

### 4.1. Общая характеристика больных, получивших хирургическое лечение

На первом этапе 34 пациентам проводилось радикальное хирургическое лечение по поводу первичного ФлК. В анализ пациентов, получивших радикальное хирургическое лечение на первом этапе, вошло 34 наблюдения. Медиана времени наблюдения за пациентами составила 86 месяца. Медиана ОВ - 74 месяца. Характеристика пациентов представлена в таблице 6.

**Таблица 6 - Характеристика больных, получивших хирургическое лечение**

Характеристика	Результат (%)
<b>Возраст</b>	
Медиана возраста пациентов	20 лет
Минимальный возраст	10 лет
Максимальный возраст	68 лет
До 19 лет	16 (47%)
От 20 лет до 29 лет	12 (35%)
От 30 лет и старше	6 (18%)
<b>Пол</b>	
Мужчины	11 (32%)
Женщины	23 (68%)
<b>Размер первичной опухоли</b>	
Медиана	11,5 см
Минимальный размер	4,8 см
Максимальный размер	18,3 см

<b>Стадирование по TNM/AJCC</b>	
I стадия	0 (0%)
II стадия	3 (8%)
IIIA стадия	18 (53%)
IIIB стадия	1 (3%)
IVA стадия	6 (18%)
IVB стадия	6 (18%)
<b>Стадирование по BCLC</b>	
0 стадия	0 (0%)
A стадия	3 (9%)
B стадия	0 (0%)
C стадия	31 (91%)
D стадия	0 (0%)
<b>ECOG</b>	
0 баллов	30 (88%)
1 балл	4 (12%)
<b>Гепатиты (B, C)</b>	0 (0%)
<b>Цирроз печени</b>	0 (0%)
<b>Виды хирургического лечения</b>	
Гемигепатэктомия	30 (88%)
Сегментэктомия	3 (9%)
Трансплантация печени	1 (3%)
Дополнительно лимфаденоэктомия	13 (38%)
Одно оперативное вмешательство	26 (76%)
Два и более	8 (24%)

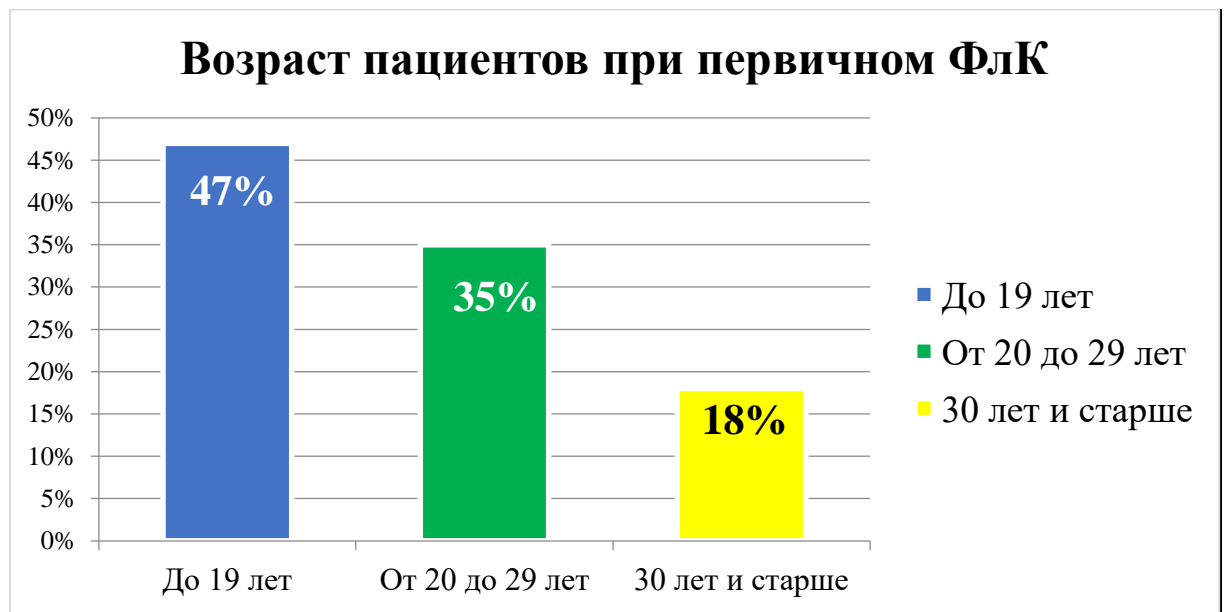
<b>Морфология</b> Склерозирующий компонент: $\leq 5\%$ $> 5\% \leq 20\%$ $> 20\%$ Некроз: 0% $\leq 5\%$ $> 5\%$	  7 (21%) 19 (56%) 8 (23%)  17 (50%) 7 (21%) 10 (29%)
<b>Микрососудистая инвазия</b> Отсутствует Присутствует Ki-67: $\leq 5\%$ $> 5\% \leq 20\%$ $> 20\%$	  11 (32%) 23 (68%)  18 (53%) 9 (26%) 7(21%)
<b>Прогрессирование</b> Нет Да: Рецидив Единичные метастазы Множественные метастазы	 5 (27%) 29 (73%) 4 (14%) 4 (14%) 21 (72%)

#### 4.1.1. Клиническая картина больных фиброламеллярной карциномой, получивших хирургическое лечение

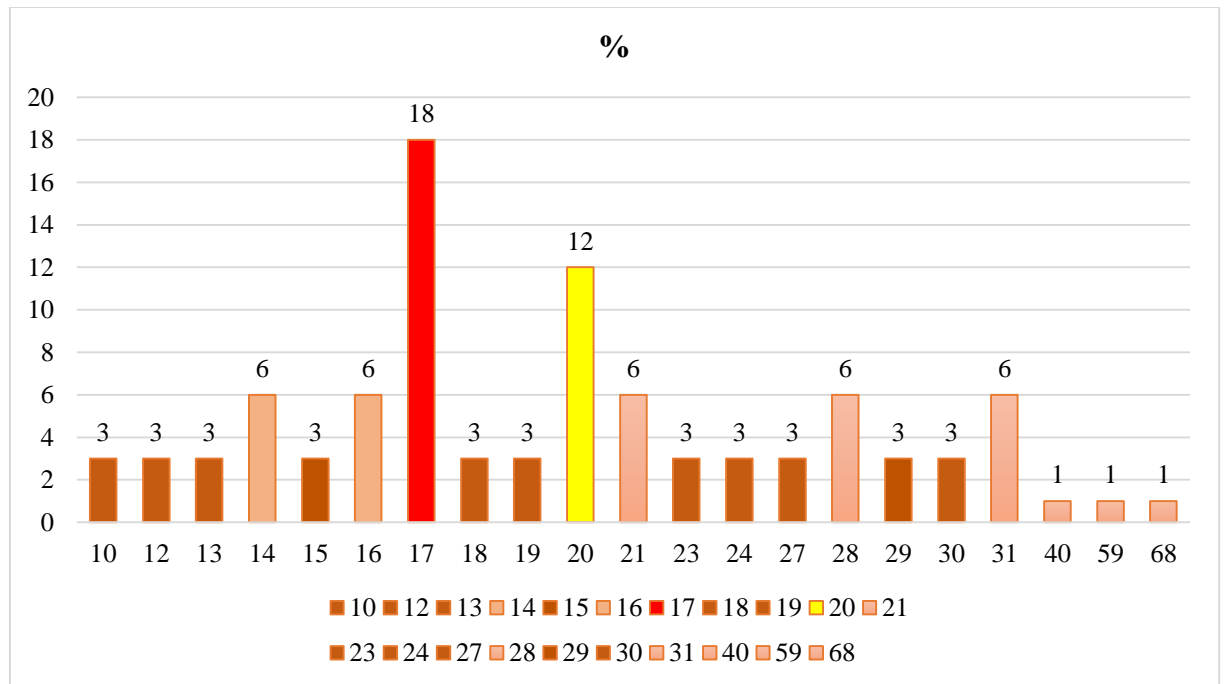
Статус по шкале ECOG у пациентов с ФЛК варьировал от 0 до 1 баллов: у 30 пациентов (88%) ECOG был 0 баллов, у 4 пациентов (12%) – 1 балл.

У 33 пациентов (97 %) основной жалобой на момент постановки диагноза являлась периодическая боль в правом подреберье, у 12 пациентов (35%) была общая слабость. Время от момента появления жалоб до установления диагноза ФЛК варьировалось от 0 до 8 месяцев, медиана 3 месяца.

Возраст пациентов варьировал от 10 до 68 лет, медиана – 20 лет: 16 (47%) человек до 19 лет, 12 (35%) – от 20 до 29 лет, 6 (18%) – 30 лет и старше (Рисунки 11 и 12).



**Рисунок 11** - Соотношение возрастных групп пациентов при первичном выявлении фиброламеллярной карциномы, которым было выполнено хирургическое лечение



**Рисунок 12** - Возраст пациентов с фиброламеллярной карциномой, которым было выполнено хирургическое лечение

Размер первичной опухоли в наибольшем измерении варьировал от 4,8 до 18,3 см, медиана – 11,5 см (Рисунок 13).



**Рисунок 13** - Соотношение размеров первичной опухоли пациентов с фиброламеллярной карциномой, которым было выполнено хирургическое лечение

Первичная опухоль была представлена одним узлом в 34 случаях (100%).

Оперативное вмешательство выполнено на первом этапе 34 пациентам (100%) в период с 2005 г. по 2020 г. Из них в 30 случаях (88%) выполнялась гемигепатэктомия, в 3 случаях выполнялась сегментэктомия (9%), в 1 случае (3%) выполнена трансплантация печени. В 13 случаях дополнительно выполнена лимфаденэктомия, в 17 случаях выполнена холецистэктомия, в 1 случае была выполнена резекция нижней полой вены по причине опухолевого тромбоза. Послеоперационная летальность отсутствовала, все пациенты пережили 90 дней после хирургического вмешательства. Выраженность сопутствующей патологии и функциональное состояние пациентов по классификации ASA в сравниваемых группах не различались.

В 11 (32%) случаях по данным гистологического заключения отсутствовала микрососудистая инвазия; в 23 (68%) случаях было подтверждено наличие микрососудистой инвазии (Рисунок 14).



**Рисунок 14** - Частота микрососудистой инвазии при фиброламеллярной карциноме

Подсчет индекса пролиферации в опухоли выполнялся двумя независимыми патоморфологами двумя способами. В результате подсчета одного патоморфолога: 1) метод горячих зон – уровень Ki-67 в ФЛК составлял от 1% до 80%, медиана – 4%;



2) метод средних значений – уровень Ki-67 в ФЛК составлял от 1% до 76%, медиана – 3%.

#### 4.1.2. Лабораторная диагностика больных фиброламеллярной карциномой, на первом этапе получивших хирургическое лечение

Основные лабораторные показатели и отклонения у пациентов с ФЛК представлены в таблице 7.

**Таблица 7** – Характеристика основных лабораторных показателей у пациентов с фиброламеллярной карциномой, получивших хирургическое лечение

<b>Анализ крови</b>	<b>Отклонения 1 степени (%)</b>	<b>Отклонения 2 степени (%)</b>	<b>Отклонения 3 степени (%)</b>
<b>Общий анализ крови (ОАК)</b>			
Гемоглобин (анемия)	10 (30%)	2 (6%)	0 (0%)
Тромбоциты (тромбоцитопения)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Лейкоциты:			
- лейкоцитопения	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
- лейкоцитоз	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Биохимический анализ крови</b>			
О. Билирубин	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
АЛТ	6 (18%)	0 (0%)	0 (0%)
АСТ	4 (12%)	0 (0%)	0 (0%)
Щелочная фосфатаза (ЩФ)	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)

Вирусные гепатиты В и С не были выявлены ни у одного пациента с ФЛК. Цирроз печени также не отмечалось.

Уровень АФП был выше нормы в 2 (6%) случаях, у остальных 32 пациентов (94%) с ФЛК уровень данного маркера был в норме.

#### **4.1.3. Прогрессирование фиброламеллярной карциномы среди пациентов, на первом этапе получивших хирургическое лечение**

Прогрессирование заболевания после проведенного на первом этапе хирургического лечения выявлено у 29 (73%) пациентов с ФЛК. Медиана БРВ составила 14 месяцев. Анатомическая характеристика распространенности рецидивных опухолей: в печени отмечена в 9 случаях (31%), в легких - в 7 случаях (24%), в большой сальник - в 3 случаях (10%), в л/у средостения - в 2 случаях (7%), в диафрагме- в 1 случае (3%), в надпочечнике- в 1 случае (3%), в костях- в 1 случае (3%), в 7 случаях (24%) было отмечено поражение различных групп лимфатических узлов (л/у ворот печени, забрюшинных л/у, шейно-надключичных).

При прогрессировании заболевания после проведенного на первом этапе хирургического лечения в 8 случаях (28%) выполнено повторное оперативное вмешательство. Остальным 21 пациентам (72%) при прогрессировании опухолевого процесса проводился другой метод противоопухолевого лечения.

### **4.2. Непосредственные результаты хирургического лечения**

#### **4.2.1. Влияние ряда клинико-морфологических факторов на БРВ у пациентов с фиброламеллярной карциномой, получивших оперативное вмешательство. Оптимальный выбор классификации**

Изучено влияния стадии заболевания пациентов с ФЛК, размера опухоли на отдаленные результаты лечения (безрецидивную выживаемость (БРВ)), а также оценена практическая значимость систем стадирования операбельной ФЛК

(TNM/AJCC, BCLC) и ряда морфологических факторов. Результаты проведенного анализа представлены в таблице 8.

**Таблица 8** - Влияние ряда клинических и морфологических факторов на безрецидивную выживаемость

<b>Характеристика</b>	<b>Результат (%)</b>	<b>Медиана БРВ, мес (95%ДИ)</b>	<b>p; log-rank test</b>
<b>Размер первичной опухоли</b>			
≤ 10 см	7 (32%)	50 (15-106);	p= 0.027
>10 см	15 (68%)	15 (8-46)	
<b>Стадирование по TNM/AJCC</b>			
I стадия	0 (0%)	1 группа:	p= 0.002
II стадия	3 (8%)	48 (27-69);	
IIIA стадия	18 (53%)	2 группа:	p= 0.000
IIIB стадия	1 (3%)	9 (5-13);	
IVА стадия	6 (18%)	3 группа:	p= 0.013
IVB стадия	6 (18%)	3 (2-6)	
<b>Морфология</b>			
<b>Склерозирующий компонент:</b>			
≤ 5%	7 (21%)	107(22-192);	p= 0.0010
> 5% ≤ 20%	19 (56%)	11 (8-14);	p= 0.444
> 20%	8 (23%)	21(8-33)	p= 0.024
<b>Некроз:</b>			
0%	17 (50%)	48(14-138);	p= 0.043
≤ 5%	7 (21%)	12(8-16);	p= 0.454
> 5%	10 (29%)	7 (4-16)	p= 0.008

Микрососудистая инвазия			
Отсутствует	11 (32%)	143(15-302)	p= 0.001
Присутствует	23 (68%)	9 (3-15)	
Ki-67:			
≤ 5%	18 (53%)	50(31-69);	p= 0.000
> 5% - ≤ 20%	9 (26%)	9 (5-20);	p= 0.271
> 20%	7(21%)	7 (4-10)	p= 0.000

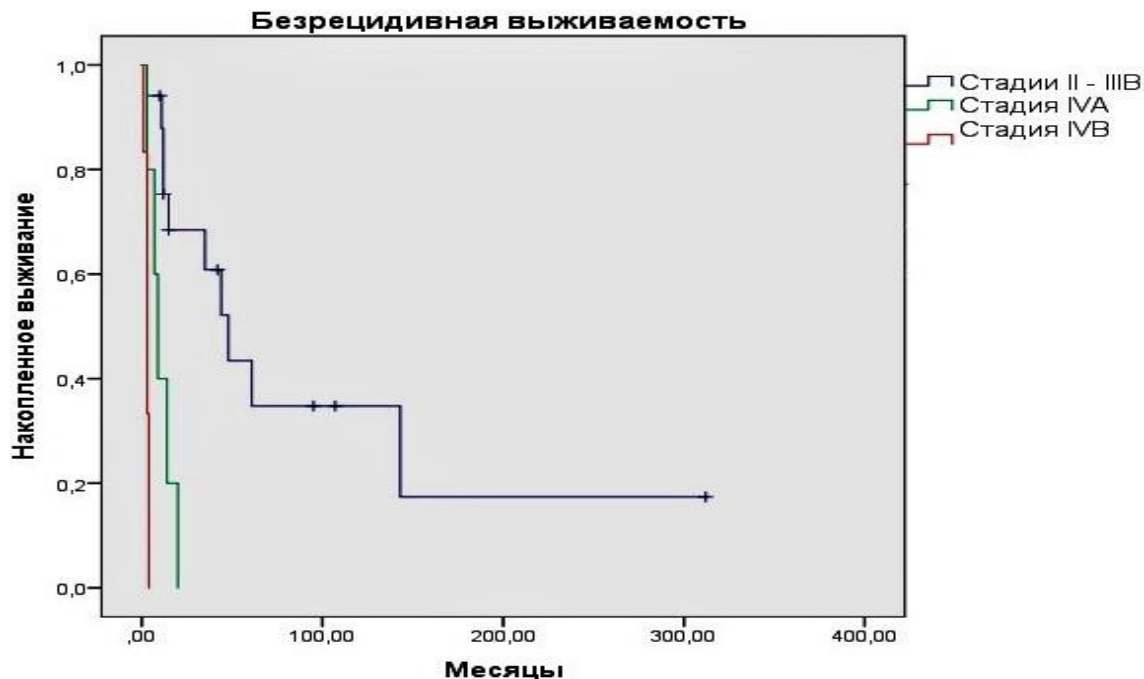
Пациенты были разделены по стадиям заболевания согласно TNM-8. Пациентов с I стадией заболевания выявлено не было, со II стадией заболевания выявлено 3 пациента (8%), с IIIA стадией заболевания было выявлено 18 пациентов (53%), с IIIB стадией - 1 пациент (3%), с IVA стадией - 6 пациентов (18%), с IVB стадией - 6 пациентов (18%).

Необходимо отметить, что «M1» - во всех случаях по данным обследования/интраоперационно/по данным гистологического исследования это единичные забрюшинные лимфоузлы, размер которых не превышал 2,5 см в наибольшем измерении, в максимальном количестве 3, расположенные парааортально или в аортокавальном промежутке выше уровня почечных сосудов.

Выявленные единичные забрюшинные лимфоузлы были удалены во время операции, других очагов отдаленного метастазирования не было. В каждом случае выполнялось радикальное (R0) оперативное вмешательство. Поскольку для проведения статистического анализа количество случаев с II и IIIB стадиями было недостаточным – произведено их объединение с IIIA стадией. В первую группу вошли 22 (64%) пациента с II–IIIB стадиями, во вторую группу - 6 пациентов с IVA (18%) стадией, в третью группу - 6 пациентов (18%) с IVB стадией.

Результат сравнительного межгруппового анализа БРВ представлен на рисунке 15. Наибольшая БРВ достигнута в группе II–IIIB стадий, в то время как самая

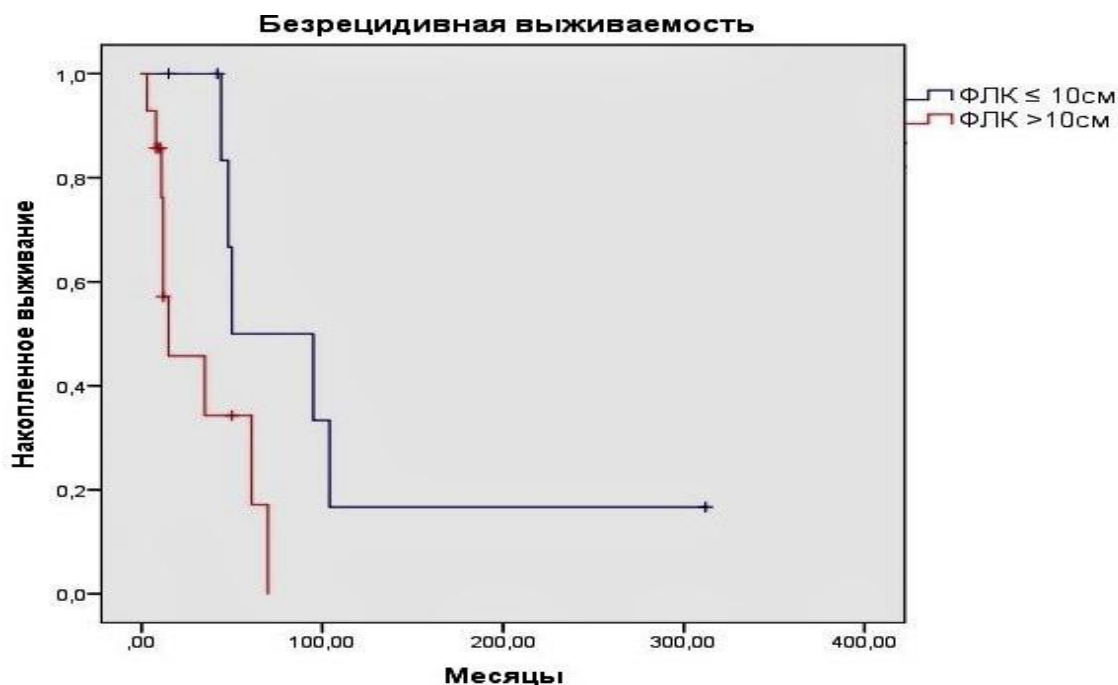
короткая БРВ в группе с IVB стадией. Достоверность межгрупповых различий достигнута между каждой группой больных. Между 1 и 2 группами ( $p= 0.002$ ; log-rank test); между 1 и 3 группами ( $p= 0.000$ ; log-rank test), между 2 и 3 ( $p= 0.013$ ; log-rank test). Медиана БРВ в 1 группе 48 (95%ДИ, 27-69) месяцев; во 2 группе - 9 (95%ДИ, 5-13) месяцев; в 3 – 3 (95%ДИ, 2-6) месяца; Показатели 2-летней БРВ в 1, 2 и 3 группах составили 47%, 0%, и 0%, соответственно.



**Рисунок 15** - БРВ пациентов с фиброламеллярной карциномой в зависимости от стадии заболевания по системе TNM-8, метод Kaplan-Meier

При оценке распространенности заболевания по Барселонской системе стадирования рака печени пациенты с 0 стадией выявлены не были (0%), А стадия выявлена у 3 (6%) пациентов, В стадия не была выявлена (0%), стадия С – в 31 (91%) случаев, стадия D не была выявлена (0%). В своем исследовании мы решили изучить клиническую значимость и прогностическую точность, и в целом приемлемость Барселонской системы стадирования рака печени (BCLC) при ФЛК. Однако в связи с особенностями распределения пациентов по стадиям, провести сравнительную оценку выживаемости в зависимости от критерия стадирования (BCLC) не представлялось возможным.

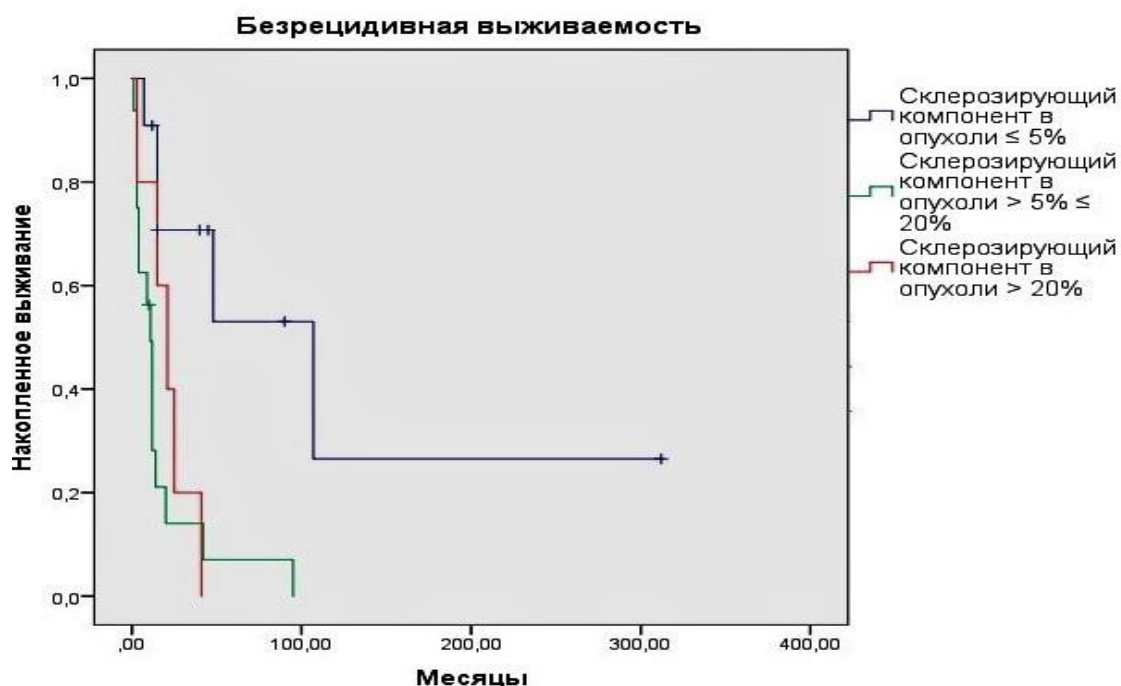
В анализ по изучению взаимосвязи размера опухоли с отдаленными результатами лечения вошли 22 пациента с ФЛК со стадиями заболевания II-III включительно по системе TNM-8, которым на первом этапе выполнялось радикальное хирургическое лечение. Стадии IVA и IVB были исключены из данного анализа поскольку в предыдущем исследовании выяснилось, что при данных стадиях, а именно при поражении л/у, выживаемость достоверно хуже, чем без поражения л/у, при II-III стадиях. В первую группу вошли 7 пациентов (32%) с размером первичной опухоли  $\leq 10$  см, во вторую группу вошли 15 пациентов (68%) с размером первичной опухоли  $>10$  см. Результат сравнительного межгруппового анализа БРВ представлен на рисунке 16. Наибольшая БРВ достигнута в группе ФЛК  $\leq 10$  см, в то время как самая короткая БРВ в группе ФЛК  $>10$  см ( $p= 0.027$ ; log-rank test. Медиана БРВ в 1 группе 50 (95%ДИ, 15-106) месяцев; во 2 группе - 15 (95%ДИ, 8-46) месяцев. Показатели 2-летней БРВ в 1 и 2 группах составили 88% и 29%; 5-летней БРВ - 37% и 14%, соответственно.



**Рисунок 16** - БРВ пациентов с фиброламеллярной карциномой в зависимости от размера первичной опухоли. Метод Kaplan-Meier

В зависимости от величины доли склерозирующего компонента в опухоли больные были разделены на 3 группы сравнения. В первую группу вошли 7 пациентов (21%) с долей склерозирующего компонента в опухоли  $\leq 5\%$ , во вторую группу вошло 19 человек (56%) с долей склерозирующего компонента в опухоли 5-20%, в третью группу вошли 8 пациентов (23%) с долей склерозирующего компонента в опухоли  $>20\%$ . Стоит отметить, что в 3 случаях склерозирующий компонент в ФЛК отсутствовал, а в тех случаях, где был выявлен, доля склерозирующего компонента в опухоли составляла от 5 до 40%, медиана 20%. В каждой группе наблюдалась адекватная наполненность по стадии заболевания (II–IVB стадии). Проведен сравнительный межгрупповой анализ БРВ, результат которого представлен на рисунке 17.

Достоверно худшая БРВ выявлена в группах больных со склерозирующим компонентом в ФЛК  $>5\%$ , чем в группе больных со склерозирующим компонентом в ФЛК  $\leq 5\%$ ; Достоверность межгрупповых различий достигнута между 1 и 2 группами ( $p= 0.0010$ ; log–rank test); между 1 и 3 группами ( $p= 0.024$ ; log–rank test). Между 2 и 3 группами статистически значимая разница не достигнута ( $p= 0.444$ ; log–rank test). Медиана БРВ в 1 группе 107 (95%ДИ, 22-192) месяцев; во 2 - 11 (95%ДИ, 8-14) месяцев; в 3 – 21 (95%ДИ, 8-33). Показатели 2-летней БРВ в 1, 2 и 3 группах составили 55%, 13% и 40%; 5-летней БРВ - 27%, 6% и 0%, соответственно.



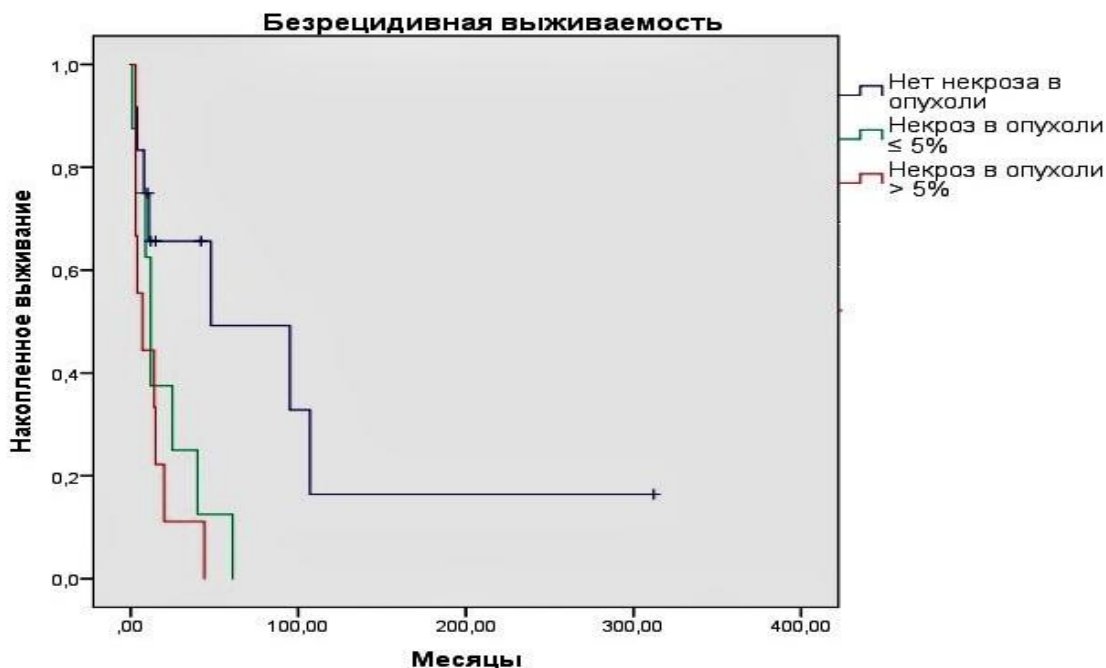
**Рисунок 17** – Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от доли склерозирующего компонента в опухоли (метод Kaplan–meier)

Для оценки влияния доли (%) некроза в ФЛК на течение и прогноз заболевания пациенты были разделены на группы сравнения. В первую группу вошли 17 пациентов (50%), у которых отсутствовал некроз в опухоли. В группе были пациенты с II–IVB стадиями опухолевого процесса. Во вторую группу вошли 7 пациентов (21%), у которых некроз в опухоли присутствовал в  $\leq 5\%$ . В данной группе также были пациенты с II–IVB стадиями опухолевого процесса. В третью группу вошли 10 пациентов (29%), у которых некроз в опухоли  $> 5\%$ . В группе также присутствовали пациенты с II–IVB стадиями заболевания. Стоит отметить, что в тех случаях, где был выявлен некроз - доля некроза в опухоли составляла от 5 до 20%, медиана 10%. Результат проведенного сравнительного межгруппового анализа БРВ представлен на рисунке 18.

Достоверно худшая БРВ выявлена в группах больных с некрозом, чем в группе больных без некроза; Достоверность межгрупповых различий достигнута между 1 и 2 группами ( $p= 0.043$ ; log–ranktest); между 1 и 3 группами ( $p= 0.008$ ; log–rank test). Между 2 и 3 группами статистически значимая разница не достигнута ( $p= 0.454$ ; log–



rank test). Медиана БРВ в 1 группе 48 (95%ДИ, 14-138) месяцев; во 2 – 12 (95%ДИ, 8-16) месяцев; в 3 - 7 (95%ДИ, 4-16). Показатели 2-летней БРВ в 1, 2 и 3 группах составили 42%, 37% и 11%; 5-летней БРВ - 25%, 12% и 0%, соответственно.

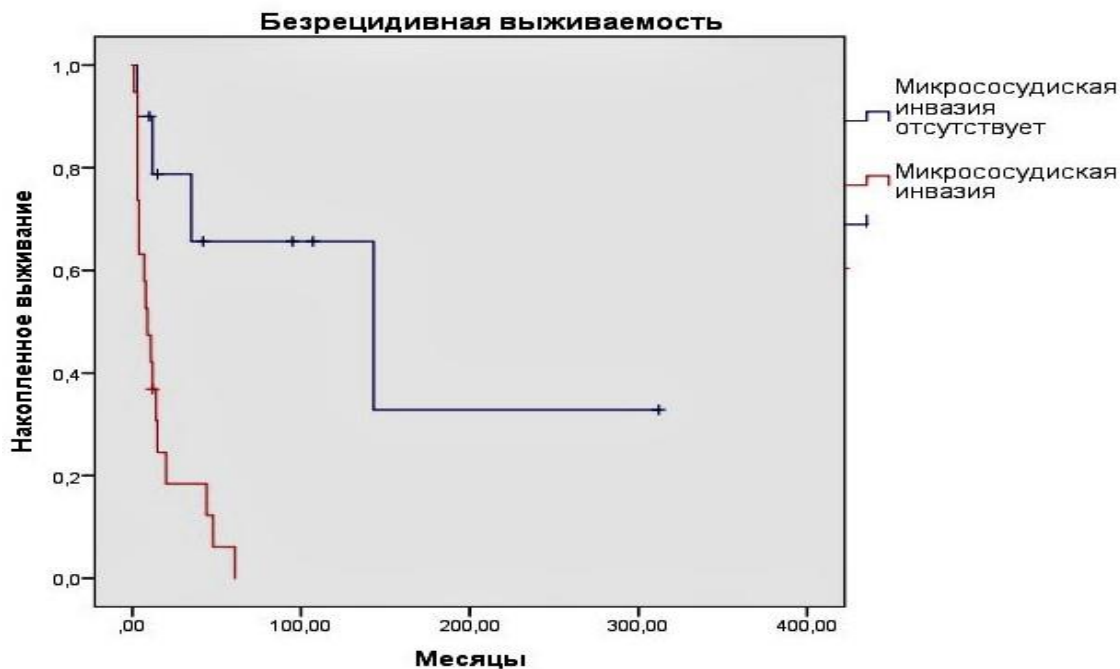


**Рисунок 18** – Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от доли некроза в опухоли (метод Kaplan–meier)

С целью оценки прогностической значимости микрососудистой инвазии у пациентов с ФЛК, проведен анализ влияния микрососудистой инвазии на показатели выживаемости. Произведено разделение на 2 группы сравнения. В первую группу вошли 11 пациентов (32%) с ФЛК, у которых отсутствовала микрососудистая инвазия. Во вторую группу вошли 23 пациента (68%), у которых наличие микрососудистой инвазии было подтверждено гистологически. В каждой группе отмечалась адекватная наполненность по стадиям заболевания. Проведен сравнительный межгрупповой анализ безрецидивной выживаемости, результат которого представлены на рисунке 19.

Достоверно худшая БРВ выявлена в группе больных с микрососудистой инвазией, чем в группе больных без инвазии ( $p=0.001$ ; log–rank test); Медиана БРВ в

1 группе 143 (95%ДИ, 15-302) месяца; во 2 - 9 (95%ДИ, 3-15) месяцев. Показатели 2-летней БРВ в 1 и 2 группах составили 60% и 16%; 5-летней БРВ - 40% и 5%, соответственно.



**Рисунок 19** - Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от наличия микрососудистой инвазии в фиброламеллярной карциноме, метод Kaplan-Meier

Далее проведен анализ, целью которого являлась оценка взаимосвязи индекса Ki-67 в ФЛК с отдаленными результатами лечения больных ФЛК, а также выбор оптимального метода подсчета индекса пролиферации.

Первый патоморфолог: 1) метод горячих зон – уровень Ki-67 в ФЛК составлял от 1% до 80%, медиана – 4%; 2) метод средних значений – уровень Ki-67 в ФЛК составлял от 1% до 76%, медиана – 3%.

Выполнен Mann-Whitney Test для оценки различий в показателях Ki-67, полученных при гистологической оценке двумя методами: критерий (альфа)  $\alpha = 0.467$ . Следовательно, статистически значимых различий в полученных значениях

Ki-67 при гистологической оценке операционного материала двумя разными методами нет.

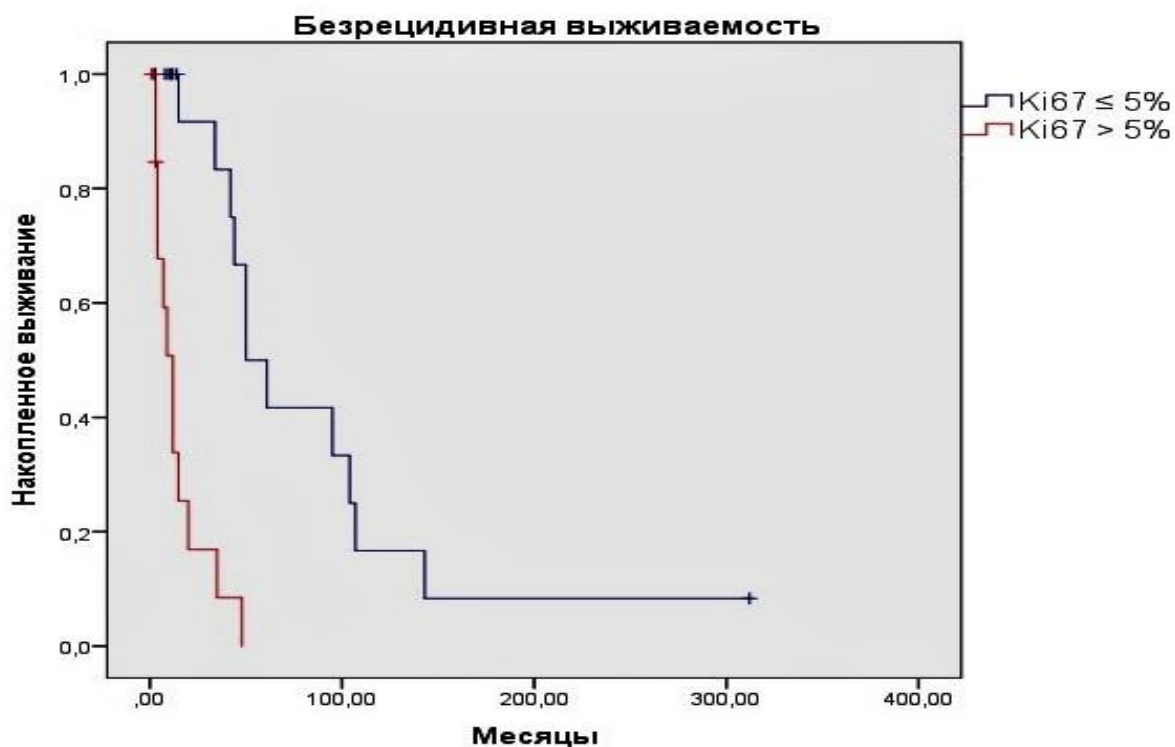
Второй патоморфолог: 1) метод горячих зон – уровень Ki-67 в ФЛК составлял от 1% до 85%, медиана – 5%; 2) метод средних значений – уровень Ki67 в ФЛК составлял от 1% до 82%, медиана – 4%.

Проведен Mann-Whitney Test для оценки различий в показателях Ki-67, полученных при гистологической оценке двумя методами: критерий (альфа)  $\alpha = 0.393$ . Следовательно, статистически значимых различий в полученных значениях Ki-67 при гистологической оценке операционного материала двумя разными методами нет.

Проведен Mann-Whitney Test для оценки различий в показателях Ki-67, полученных при гистологической оценке двумя патоморфологами: критерий (альфа)  $\alpha = 0.719$ . Следовательно, статистически значимых различий в полученных значениях Ki-67 при гистологической оценке операционного материала двумя независимыми патоморфологами нет.

На первом этапе в зависимости от уровня Ki-67 в ФЛК, пациенты были разделены вначале на 2 группы сравнения: в первую группу вошли 18 (53%) человек с уровнем Ki-67 в опухоли  $\leq 5\%$ ; во вторую группу вошли 16 (47%) человек с уровнем Ki-67  $> 5\%$ . Группы были однородны по стадиям. Проведен сравнительный анализ БРВ между двумя группами. Результат проведенного исследования представлены на рисунке 20.

Достоверно худшая БРВ выявлена в группах больных при Ki-67  $> 5\%$  в ФЛК, чем в группе больных при Ki-67  $\leq 5\%$  в ФЛК ( $p = 0.000$ ; log-rank test); Медиана БРВ в 1 группе 50 (95%ДИ,31-69) месяцев; во 2 - 12 (95%ДИ,7-18) месяцев. Показатели 2-летней БРВ в 1 и 2 группах составили 58% и 13%; 5-летней БРВ - 32% и 0%, соответственно.

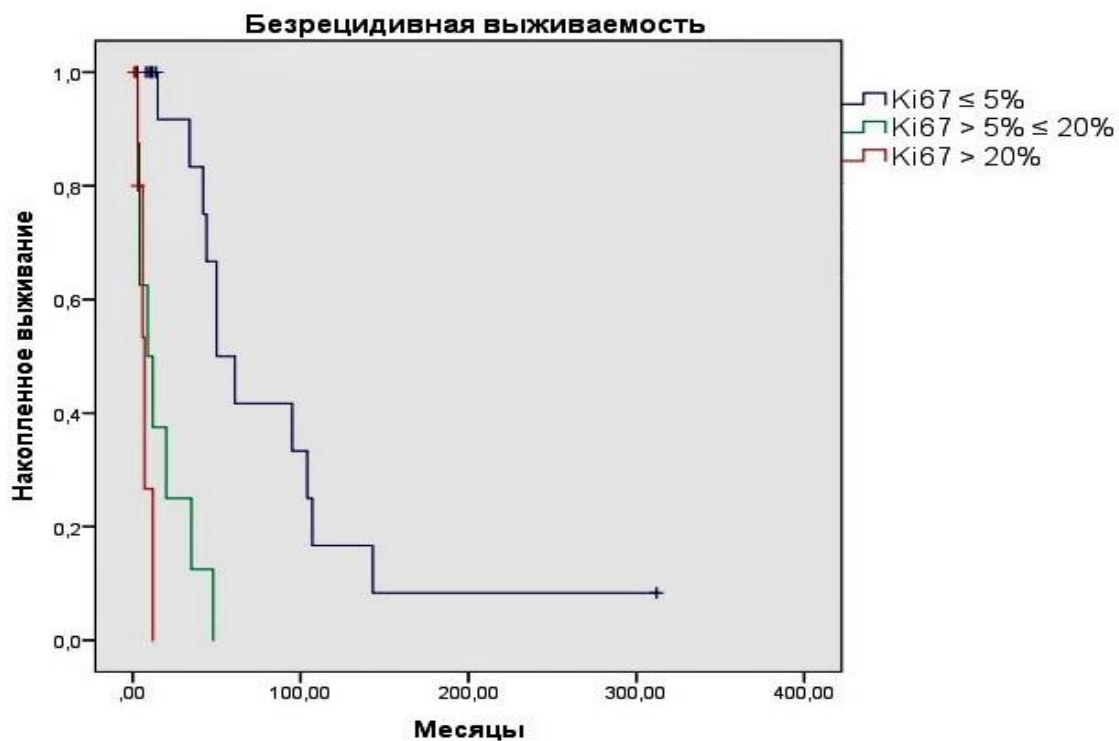


**Рисунок 20** - Безрецидивная выживаемость пациентов с фиброламеллярной карциномой в зависимости от уровня Ki-67 в опухоли (метод Kaplan-Meier)

Затем пациенты были разделены на 3 группы сравнения в зависимости от уровня Ki-67 в опухоли: в 1 группу вошли 18 (53%) человек с уровнем Ki-67  $\leq$  5%; во вторую группу вошли 9 (26%) человек с уровнем Ki-67 5-20%; в третью группу вошли 7 (21%) человек с Ki-67  $>$  20%. Частота каждой стадии в каждой группе была одинакова. Проведен межгрупповой сравнительный анализ с целью оценки влияния уровня Ki-67 в ФЛК на БРВ пациентов после хирургического лечения. Результат сравнительного анализа представлен на рисунке 21.

Достоверно худшая БРВ выявлена в группах больных при Ki-67  $>$  20% в ФЛК, чем в группах больных при Ki-67 менее 20% в ФЛК. Достоверность межгрупповых различий достигнута между 1 и 2 группами ( $p=0.000$ ; log-rank test); между 1 и 3 группами ( $p=0.000$ ; log-rank test). Между 2 и 3 группами статистически значимая разница не достигнута ( $p=0.271$ ; log-rank test). Медиана БРВ в 1 группе 50 (95%ДИ, 31-69) месяцев; во 2 - 9 (95%ДИ, 5-20) месяцев; в 3 - 7 (95%ДИ, 4-10). Показатели 2-

летней БРВ в 1, 2 и 3 группах составили 58%, 25% и 0%; 5-летней БРВ - 32%, 0% и 0%, соответственно.



**Рисунок 21** - Безрецидивная выживаемость пациентов с фиброламеллярной карциномой в зависимости от уровня Ki-67 в опухоли, метод Kaplan-Meier

#### 4.2.2. Влияние ряда клинко-морфологических факторов на ОВ у пациентов с фиброламеллярной карциномой, получивших оперативное вмешательство

Изучено влияния ряда клинических (возраста пациентов, пола, стадии заболевания по системе TNM/AJС, размера опухоли) и морфологических факторов пациентов с ФЛК на отдаленные результаты лечения (общую выживаемость (ОВ)). Результаты проведенных однофакторных анализов представлены в таблице 9.

**Таблица 9** – Результаты анализов влияния ряда клинических и морфологических факторов на общую выживаемость

<b>Характеристика</b>	<b>Результат (%)</b>	<b>Медиана ОВ, мес (95%ДИ)</b>	<b>p; log-rank test</b>
<b>Возраст</b>			
Медиана возраста пациентов	20 лет		
Минимальный возраст	10 лет		
Максимальный возраст	68 лет		
До 19 лет	16 (47%)		p= 0,011
От 20 лет до 29 лет	12 (35%)	41 (8-73)	p= 0,787
От 30 лет и старше	6 (18%)	37 (7-136)	p=0,042
<b>Пол</b>			
Мужчины	11 (32%)		p= 0,679
Женщины	23 (68%)		
<b>Размер первичной опухоли</b>			
≤ 10 см	7 (32%)	165 (79- 251)	
>10 см	15 (68%)	110 (75-146)	p= 0.054
<b>Стадирование по TNM/AJCC</b>			
I стадия	0 (0%)	1 группа:	p= 0.050
II стадия	3 (8%)	165(96-234);	
IIIА стадия	18 (53%)	2 группа:	p= 0.603
IIIВ стадия	1 (3%)	38 (26-50);	
IVА стадия	6 (18%)	3 группа:	
IVВ стадия	6 (18%)	30(10-50)	p= 0.000

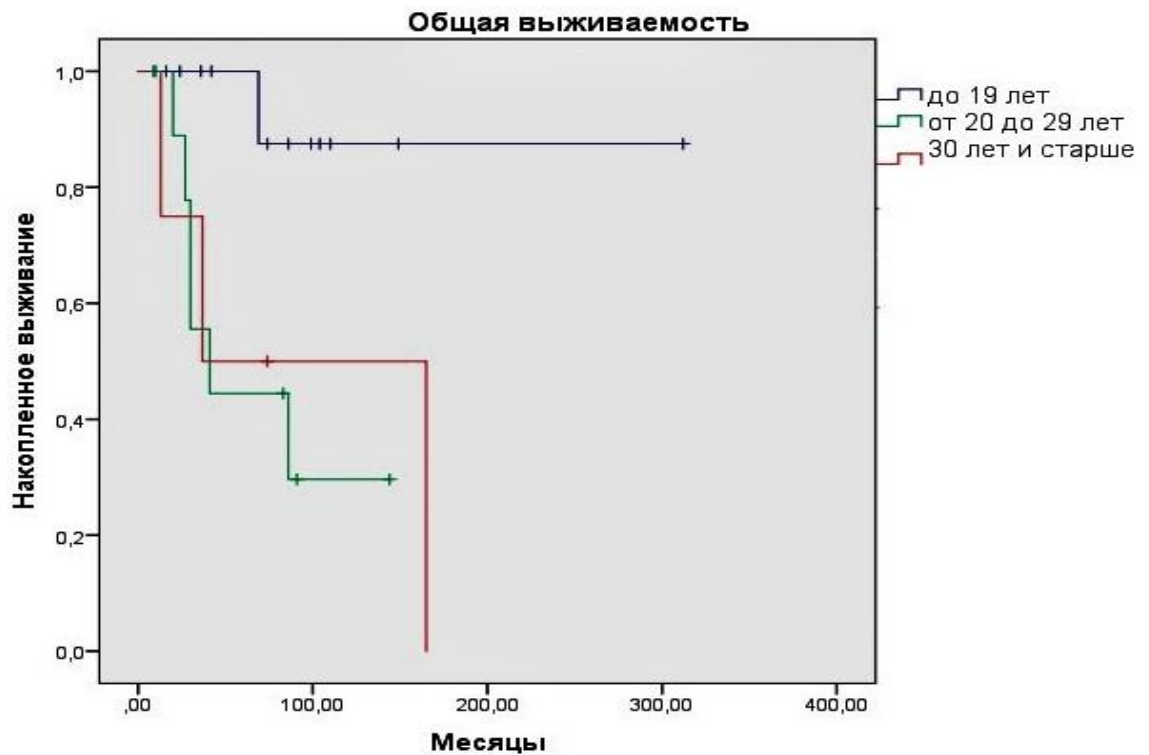
<b>Морфология</b>			
Склерозирующий компонент:			
≤ 5%	7 (21%)	120(60-180);	p= 0.050
> 5% ≤ 20%	19 (56%)	41 (15-92); 69	p= 0.898
> 20%	8 (23%)	(35-103)	p= 0.010
Некроз:			
0%	17 (50%)	48(14-138);	p= 0.040
≤ 5%	7 (21%)	12(8-16);	p= 0.690
> 5%	10 (29%)	7 (4-16)	p= 0.017
Микрососудистая инвазия			
Отсутствует	11 (32%)	169(66-272); 83	p= 0.045
Присутствует	23 (68%)	(29-137)	
Ki-67:			
≤ 5%	18 (53%)	107(93-121); 38	p= 0.000
> 5% ≤ 20%	9 (26%)	(13-89);	p= 0.016
> 20%	7(21%)	16 (8-24)	p= 0.000
Хирургическое лечение:			p= 0.052
одно оперативное вмешательство	26 (76%)	86 (14-158);	
два и более	8 (24%)	150 (59-241)	

Возраст пациентов варьировал от 10 до 68 лет, медиана – 20 лет. 34 пациента с ФЛК были поделены на группы сравнения: в первую группу до 19 лет вошли 16 пациентов (47%), во вторую группу от 20 до 29 лет вошли 12 пациентов (35%), в третью группу 30 лет и старше вошли 6 человек (18%). Частота встречаемости IIIA, IVA, IVB в сравниваемых группах достоверно не различалась ( $p>0,05$ ) (Таблица 10).

**Таблица 10** - Распределение оперированных больных по стадиям и по возрастным группам

Группы пациентов	II стадия (%)	IIIА стадия (%)	IIIВ стадия (%)	IVА стадия (%)	IVВ стадия (%)	Общее количество пациентов
До 19 лет	1(6%)	9(56%)	1(6%)	3(19%)	2(13%)	16
От 20 до 29 лет	2(7%)	6(50%)	-	1(8%)	3(25%)	12
30 лет и старше	-	3(50%)	-	2(33%)	1(17%)	6

Результаты сравнительного межгруппового анализа ОВ представлены на рисунке 22.



**Рисунок 22** – Общая выживаемость пациентов в зависимости от возраста при фиброламеллярной карциноме, метод Kaplan-Meier

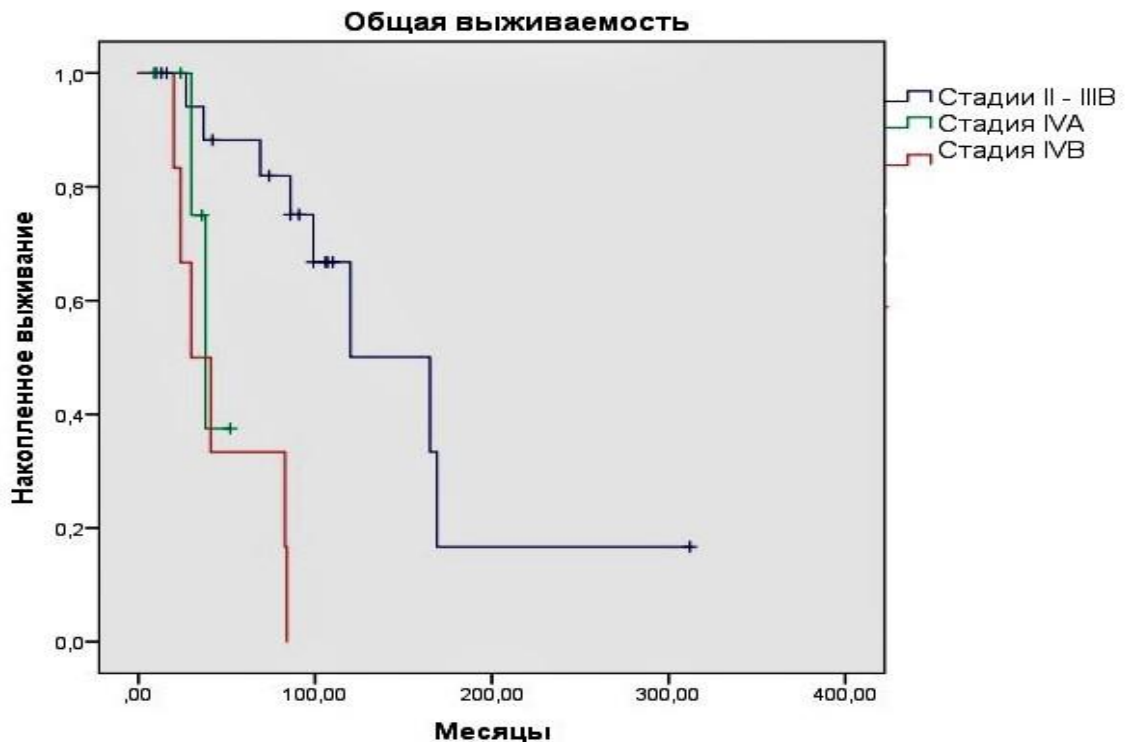


ОВ достоверно выше в группе больных ФЛК до 19 лет включительно, чем в группах 20 лет и старше. Статистическая значимость достигнута между 1 и 2 группами ( $p=0,011$ ; log-rank test), 1 и 3 группами ( $p=0,042$ ; log-ranktest). Между 2 и 3 группами статистически значимой разницы нет ( $p=0,787$ ; log-rank test) Медиана ОВ в первой группе не достигнута, во 2 составила 41 (95% ДИ, 8-73) месяцев, в 3 - 37 (95% ДИ, 7-136) месяцев. Показатель общей 5-летней выживаемости в 1, 2 и 3 группах составил 62%, 40% и 50%, соответственно. Показатель общей 10-летней выживаемости в 1, 2 и 3 группах составил 15%, 10% и 13%, соответственно.

Тридцать четыре пациента с ФЛК были поделены на группы сравнения по половому признаку. В первую группу пациентов вошли 23 пациента (68%) женского пола, во вторую группу 11 (32%) мужчин. По данным проведенного анализа было выявлено, что достоверных различий между группами сравнения нет ( $p=0,679$ ; log-ranktest). Следовательно, ОВ пациентов с ФЛК, которым на первом этапе было проведено радикальное оперативное вмешательство, не зависит от их пола.

Далее нами было проанализировано влияние стадии по системе TNM-8/ AJCC пациентов с ФЛК на ОВ. Подробное распределение по стадиям описано в подглаве 3.2.1.

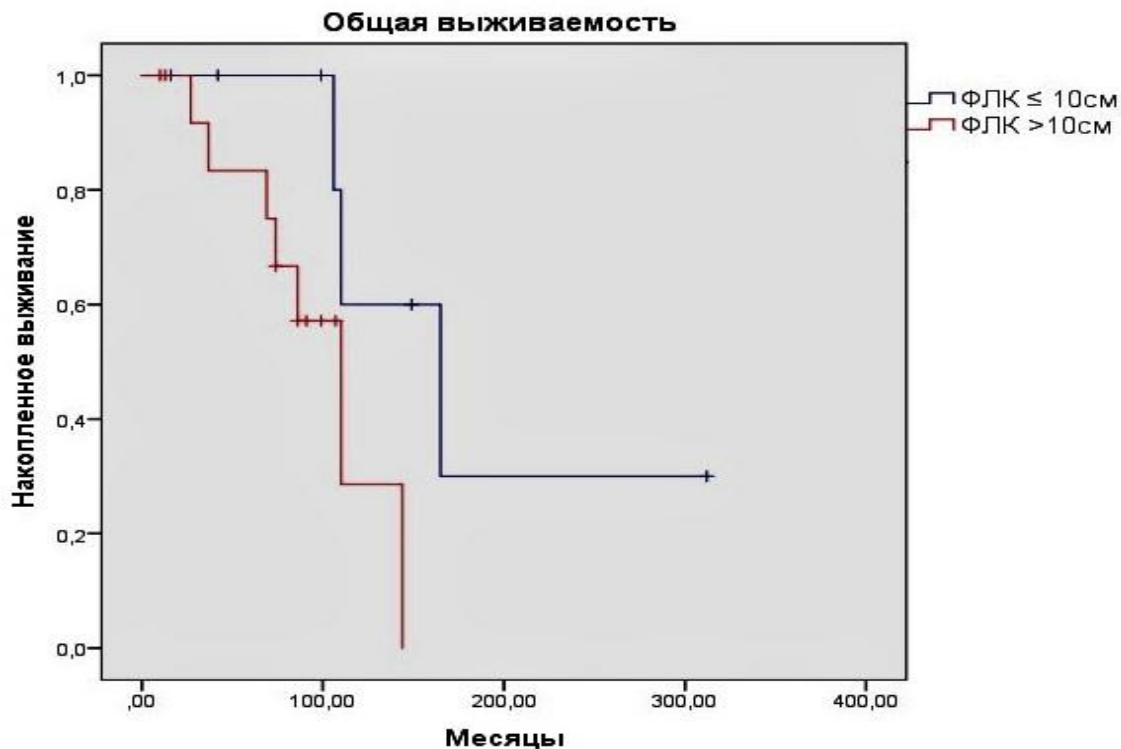
Результат сравнительного межгруппового анализа ОВ представлен на рисунке 23. Наибольшая ОВ достигнута в группе II-IIIВ стадий, в то время как самая короткая ОВ в группе с IVB стадией. Достоверность межгрупповых различий достигнута между 1 и 2 группами ( $p=0,050$ ; log-rank test); между 1 и 3 группами ( $p=0,000$ ; log-ranktest). Между 2 и 3 группами статистически значимая разница не достигнута ( $p=0,603$ ; log-rank test). Медиана ОВ в 1 группе 165 (95%ДИ, 96-234) месяцев; во 2 группе - 38 (95%ДИ, 26-50) месяцев; в 3 - 30(95%ДИ, 10-50) месяцев; Показатели 5-летней ОВ в 1, 2 и 3 группах составили 70%, 0%, и 17%; 10-летней ОВ - 15%, 0% и 0%, соответственно.



**Рисунок 23** - Общая выживаемость пациентов с фиброламеллярной карциномой в зависимости от стадии заболевания по системе TNM-8, метод Kaplan-Meier

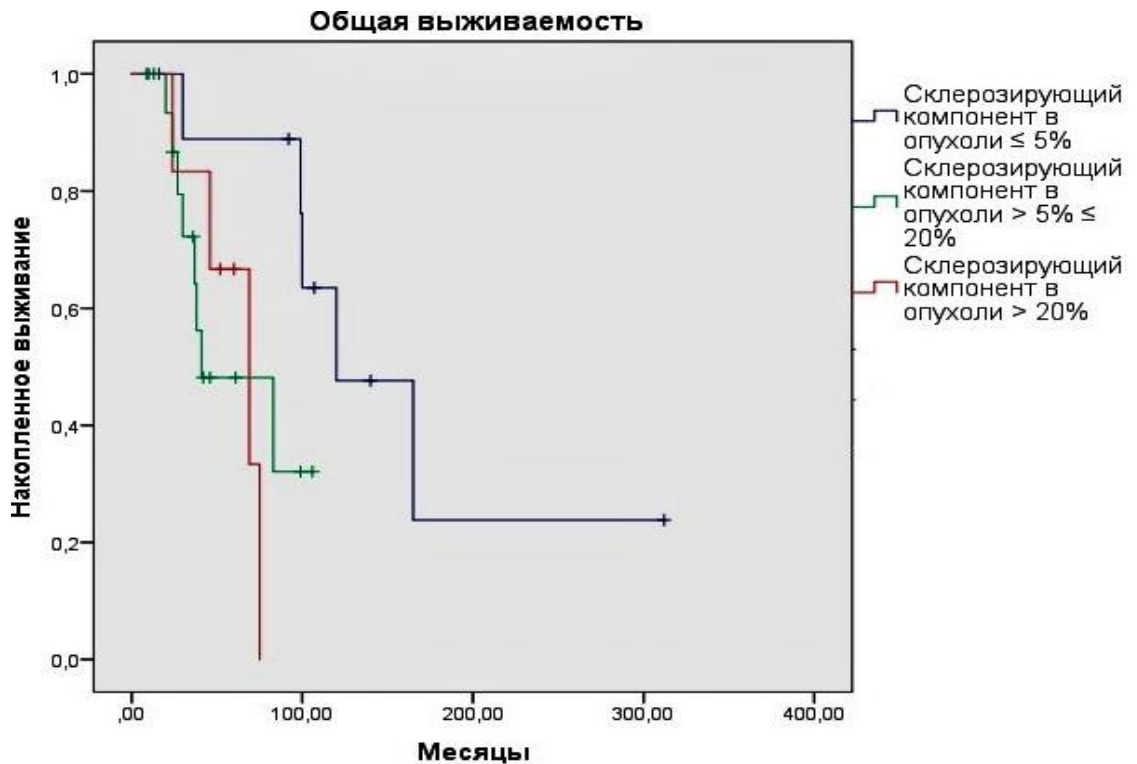
С целью определения влияния размера опухоли у пациентов с ФЛК на отдаленные результаты лечения, проведен межгрупповой анализ ОВ.

В данный анализ вошли 22 пациента с ФЛК со стадиями заболевания II-IIIВ включительно по системе TNM-8. Результат сравнительного межгруппового анализа ОВ представлен на рисунке 24. Наибольшая ОВ достигнута в группе ФЛК  $\leq 10$  см, в то время как самая короткая ОВ в группе ФЛК  $>10$  см ( $p= 0.054$ ; log-rank test). Медиана ОВ в 1 группе 165 (95%ДИ, 79 - 251) месяцев; во 2 группе - 110 (95%ДИ, 75-146) месяцев. Показатели 5-летней ОВ в 1 и 2 группах составили 75% и 64%; 10-летней ОВ - 38% и 7%, соответственно.



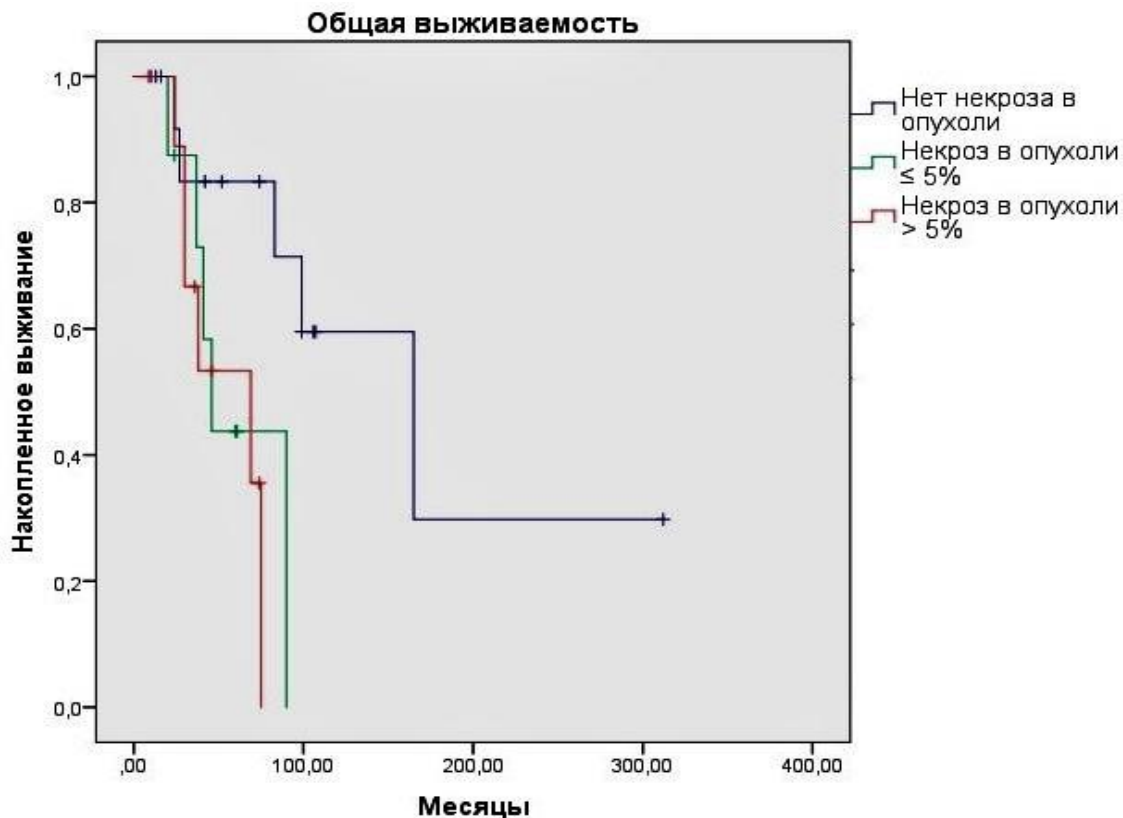
**Рисунок 24** - Общая выживаемость пациентов с фиброламеллярной карциномой в зависимости от размера первичной опухоли, метод Kaplan-Meier

Для оценки влияния доли склерозирующего компонента в ФЛК на течение и прогноз заболевания, проведен сравнительный межгрупповой анализ ОВ, результаты которого представлены на рисунке 25. Достоверно худшая ОВ достигнута в группах больных со склерозирующим компонентом в ФЛК >5%, чем в группе больных со склерозирующим компонентом в ФЛК ≤5%. Достоверность межгрупповых различий достигнута между 1 и 2 группами ( $p=0.050$ ; log-rank test); между 1 и 3 группами ( $p=0.010$ ; log-rank test). Между 2 и 3 группами статистически значимая разница не достигнута ( $p=0.898$ ; log-rank test). Медиана ОВ в 1 группе 120 (95%ДИ, 60-180) месяцев; во 2 - 41 (95%ДИ, 15-92) месяцев; в 3 - 69 (95%ДИ, 35-103). Показатели 5-летней ОВ в 1, 2 и 3 группах составили 72%, 23% и 33%; 10-летней ОВ - 27%, 0% и 0%, соответственно.



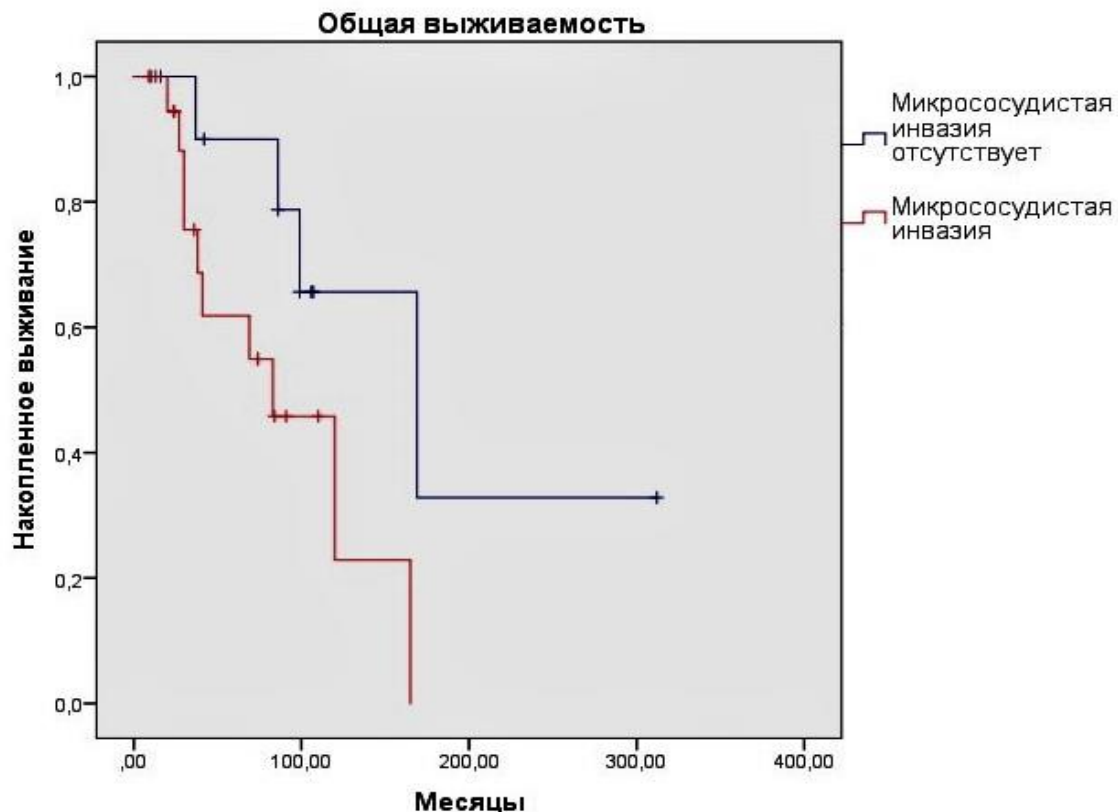
**Рисунок 25** - Общая выживаемость пациентов с фиброламеллярной карциномой в зависимости от доли склерозирующего компонента в опухоли, метод Kaplan–meier

При исследовании влияния доли некроза в ФЛК на течение и прогноз заболевания проведен межгрупповой анализ ОБ, результаты которого представлены на рисунке 26. Достоверно худшая ОБ достигнута в группах больных с некрозом в ФЛК, чем в группе больных без некроза в ФЛК. Достоверность межгрупповых различий достигнута между 1 и 2 группами ( $p=0.040$ ; log–ranktest); между 1 и 3 группами ( $p=0.017$ ; log–ranktest). Между 2 и 3 группами статистически значимая разница не достигнута ( $p=0.690$ ; log–rank test). Медиана ОБ в 1 группе 165 (95%ДИ, 67-263) месяцев; во 2 - 46 (95%ДИ, 33-59) месяцев; в 3 - 69 (95%ДИ, 23-114). Показатели 5-летней ОБ в 1, 2 и 3 группах составили 53%, 25% и 30%; 10-летней ОБ - 13%, 0% и 0%, соответственно.



**Рисунок 26** - Общая выживаемость пациентов с фиброламеллярной карциномой в зависимости от доли некроза в опухоли, метод Kaplan–meier

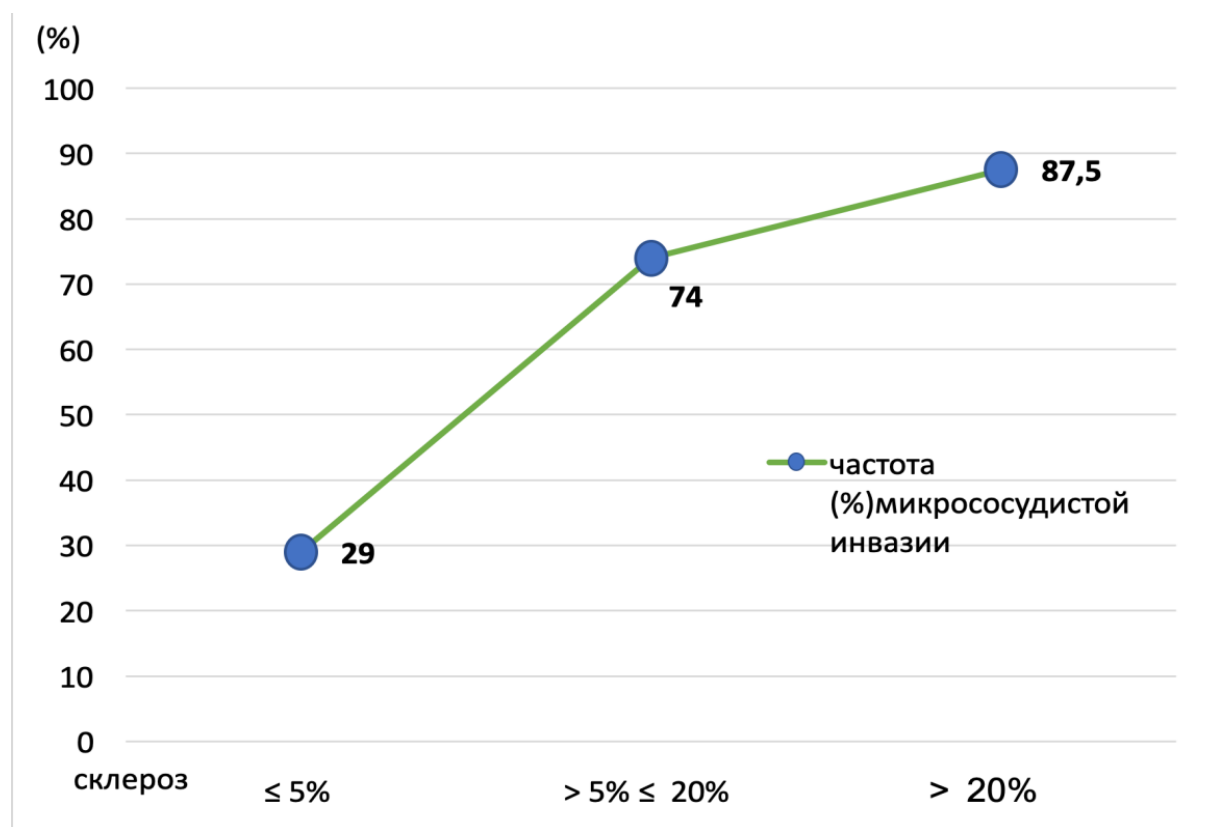
При изучении оценки прогностической значимости микрососудистой инвазии у пациентов с ФЛК, проведен анализ влияния микрососудистой инвазии на показатели выживаемости (Рисунок 27). Достоверно худшая ОВ достигнута в группе больных с микрососудистой инвазией, чем в группе больных без инвазии ( $p=0.045$ ; log–rank test). Медиана ОВ в 1 группе 169 (95%ДИ, 66-272) месяцев; во 2 группе - 83 (95%ДИ, 29-137) месяцев. Показатели 5-летней ОВ в 1 и 2 группах составили 67% и 45%; 10-летней ОВ - 17% и 5%, соответственно.



**Рисунок 27** - Общая выживаемость пациентов в зависимости от наличия микрососудистой инвазии в фиброламеллярной карциноме, метод Kaplan-Meier

Также стоит отметить, что микрососудистая инвазия была отмечена при IIIA стадии в 10 случаях (из 18 случаев с IIIA стадией это 56% случаев), при IIIB стадии в 1 случае (из 1), при IVA стадии в 6 случаях (100% случаев), при IVB стадии в 6 случаях (100% случаев).

С целью оценки взаимосвязи частоты микрососудистой инвазии и доли склерозирующего компонента пациенты были разделены на 3 группы. В первую группу вошли 7 пациентов (21%) с долей склерозирующего компонента до 5%. Во вторую группу вошли 19 пациентов (56%) с долей склерозирующего компонента в опухоли более 5%, но менее 20%. В третью группу вошли 8 пациентов (23%) с долей склерозирующего компонента в опухоли более 20%. Частота гистологически подтвержденной микрососудистой инвазии в сравниваемых группах была 29%, 74% и 87,5 %, соответственно. Результат представлен на рисунке 28.



**Рисунок 28** - Зависимость частоты микрососудистой инвазии от доли склерозирующего компонента в опухоли

При проведении статистического анализа полученных данных методом таблиц сопряженности попарно: 1 группа против 2 ( $p=0,036$ ), 1 против 3 ( $p=0,021$ ) и 2 против 3 ( $p=0,431$ ) – достоверно значимая разница в зависимости частоты микрососудистой инвазии от доли (%) склерозирующего компонента в ФЛК была выявлена между каждой группой, за исключением 2 и 3 (Таблицы 11-13).

**Таблица 11** - Таблица сопряженности 1 vs 2 группа

	Микрососудистая инвазия есть	Микрососудистой инвазия отсутствует	<i><b>ВСЕГО</b></i>
Склерозирующий компонент в опухоли ≤ 5%	2	5	7

Склерозирующий компонент в опухоли > 5% ≤ 20%	14	5	19
<b>ВСЕГО</b>	16	10	26

**Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска**

<b>Наименование критерия</b>	<b>Значение критерия</b>	<b>Уровень значимости</b>
Критерий Хи-квадрат	4.398	0.036
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	2.699	0.101
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	4.370	0.037
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0.06865	p>0,05

*Минимальное значение ожидаемого явления - 2.69*

**Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом**

<b>Наименование критерия</b>	<b>Значение критерия</b>	<b>Сила связи</b>
Критерий $\phi$ Критерий V Крамера Критерий K Чупрова	0.411	относительно сильная
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0.380	Средняя
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0.538	относительно сильная



Таблица 12 - Таблица сопряженности 1 vs 3 группа

	Микрососудистая инвазия есть	Микрососудистой инвазия отсутствует	<i><b>ВСЕГО</b></i>
Склерозирующий компонент в опухоли > 5%	2	5	7
Склерозирующий компонент в опухоли > 20%	7	1	8
<i><b>ВСЕГО</b></i>	9	6	15
<b>Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска</b>			
Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости	
Критерий Хи-квадрат	5.402	0.021	
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	3.225	0.073	
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	5.786	0.017	
Точный критерий Фишера (двусторонний)	0.04056	p<0,05	
<i>Минимальное значение ожидаемого явления - 2.80</i>			
<b>Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом</b>			
Критерий $\phi$			
Критерий V Крамера	0.600	Сильная	
Критерий K Чупрова			

Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0.515	относительно сильная
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0.728	Сильная

Таблица 13 - Таблица сопряженности 2 vs 3 группа

	<b>Микрососудистая инвазия есть</b>	<b>Микрососудистой инвазия отсутствует</b>	<b>ВСЕГО</b>
Склерозирующий компонент в опухоли > 5% ≤ 20%	14	5	19
Склерозирующий компонент в опухоли > 20%	7	1	8
<b>ВСЕГО</b>	21	6	27

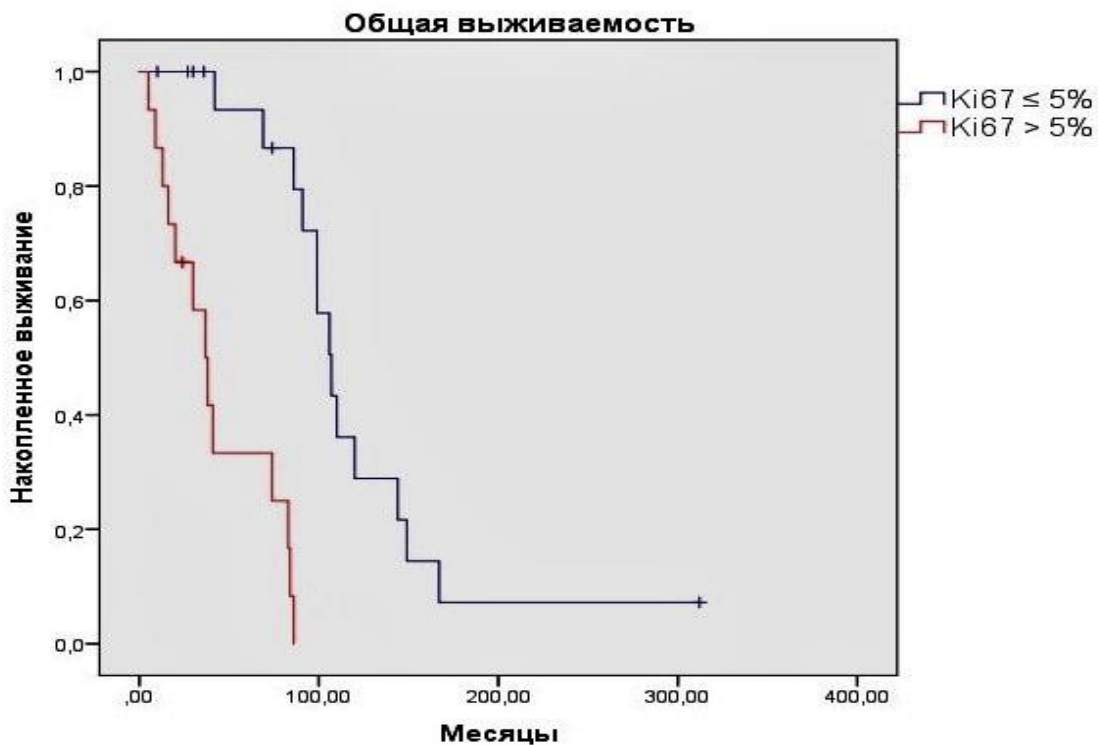
**Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска**

<b>Наименование критерия</b>	<b>Значение критерия</b>	<b>Уровень значимости</b>
Критерий Хи-квадрат	0.622	0.431
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	0.079	0.779
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	0.675	0.412

Точный критерий Фишера (двусторонний)	0.63336	p>0,05
<i>Минимальное значение ожидаемого явления - 1.78</i>		
<b>Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом</b>		
<b>Наименование критерия</b>	<b>Значение критерия</b>	<b>Сила связи</b>
Критерий $\varphi$		
Критерий $V$ Крамера	0.152	слабая
Критерий $K$ Чупрова		
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0.150	слабая
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0.212	средняя

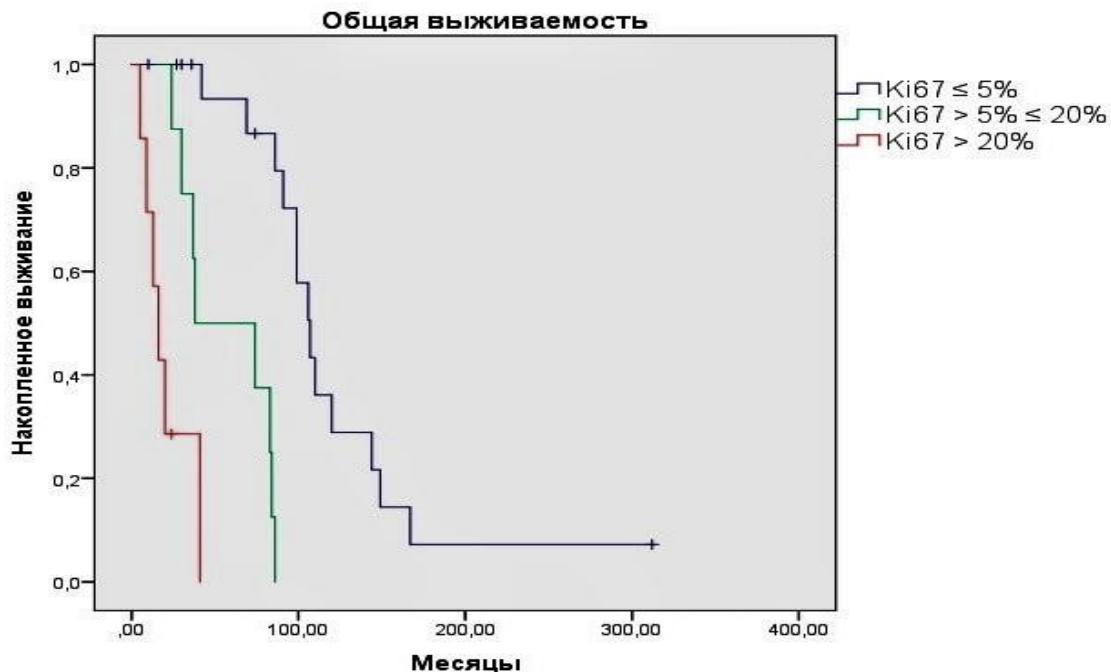
Для оценки взаимосвязи уровня Ki-67 в ФЛК с отдаленными результатами лечения больных проведен сравнительный межгрупповой анализ ОВ. Результаты проведенного исследования представлены на рисунках 29 и 30.

Достоверно худшая ОВ достигнута в группах больных при Ki-67 > 5% в ФЛК, чем в группе больных при Ki-67 ≤ 5% в ФЛК (p=0.000; log-rank test); Медиана ОВ в 1 группе составила 107 (95%ДИ, 93-121) месяцев; во 2 - 37 (95%ДИ, 24-50) месяцев. Показатели 5-летней ОВ в 1 и 2 группах составили 74% и 27%; 10-летней ОВ - 21% и 0%, соответственно.



**Рисунок 29** - Общая выживаемость пациентов с фиброламеллярной карциномой в зависимости от уровня Ki-67 в опухоли, метод Kaplan-Meier

Затем пациенты были разделены на 3 группы сравнения в зависимости от уровня Ki-67 в опухоли. Достоверно худшая ОВ выявлена в группах больных при Ki-67 >20% в ФЛК, чем в группах больных при Ki-67 менее 20% в ФЛК. Достоверность межгрупповых различий достигнута между всеми группами, так между 1 и 2 группами ( $p= 0.000$ ; log-rank test); между 1 и 3 группами ( $p= 0.000$ ; log-rank test); между 2 и 3 группами ( $p= 0.016$ ; log-rank test). Медиана ОВ в 1 группе составила 107 (95%ДИ, 93-121) месяцев; во 2 - 38 (95%ДИ,13-89) месяцев; в 3 - 16 (95%ДИ,8-24) месяцев. Показатели 5-летней ОВ в 1, 2 и 3 группах составили 74%, 50% и 0%; 10-летней ОВ - 21%, 0% и 0%, соответственно.



**Рисунок 30** - Общая выживаемость пациентов с фиброламеллярной карциномой в зависимости от уровня Ki-67 в опухоли, метод Kaplan-Meier

#### 4.2.2.1. Роль активной хирургической тактики у пациентов с фиброламеллярной карциномой

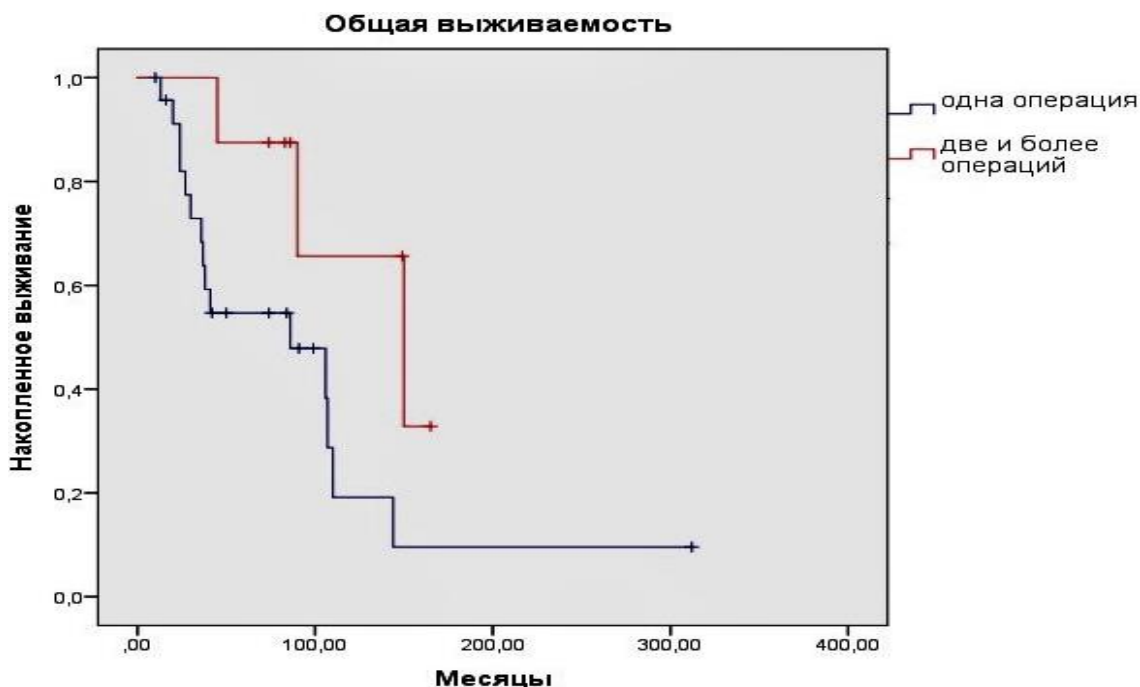
В данный анализ вошли 34 пациента, радикально прооперированные по поводу первичного ФЛК

Нами была изучена взаимосвязь повторных оперативных вмешательств с ОВ пациентов.

Повторные оперативные вмешательства (от 1 до 5, медиана 2) выполнялись у 8 больных (24%) по поводу рецидива (ФЛК печени) и/или единичных отдаленных метастазов (забрюшинные лимфоузлы, легкие, надпочечник, печень, единичные метастатические очаги на плевре\брюшине). Остальным 26 (76%) больным проводилось одно оперативное вмешательство, далее, при возникновении прогрессирования опухолевого процесса, выполнялся другой метод противоопухолевого лечения или прогрессирование отсутствовало. Пациенты были разделены на группы сравнения: в первую группу вошли 26 больных (76%), которым

выполнялось одно оперативное вмешательство, во вторую группу вошли 8 больных (24%), которым выполнено два и более оперативных вмешательств. Распределение больных по стадиям в группах сравнения равномерное.

Результат сравнительного межгруппового анализа ОВ представлен на рисунке 31. Наибольшая ОВ достигнута в группе с двумя и более операциями, в то время как самая короткая ОВ в группе с одной операцией ( $p= 0.052$ ; log-rank test). Медиана ОВ в 1 группе 86 (95%ДИ, 14-158) месяцев; во 2 группе - 150 (95%ДИ, 59-241) месяцев. Показатели 5-летней ОВ в 1 и 2 группах составили 42% и 88%; 10-летней ОВ - 8% и 37%, соответственно.



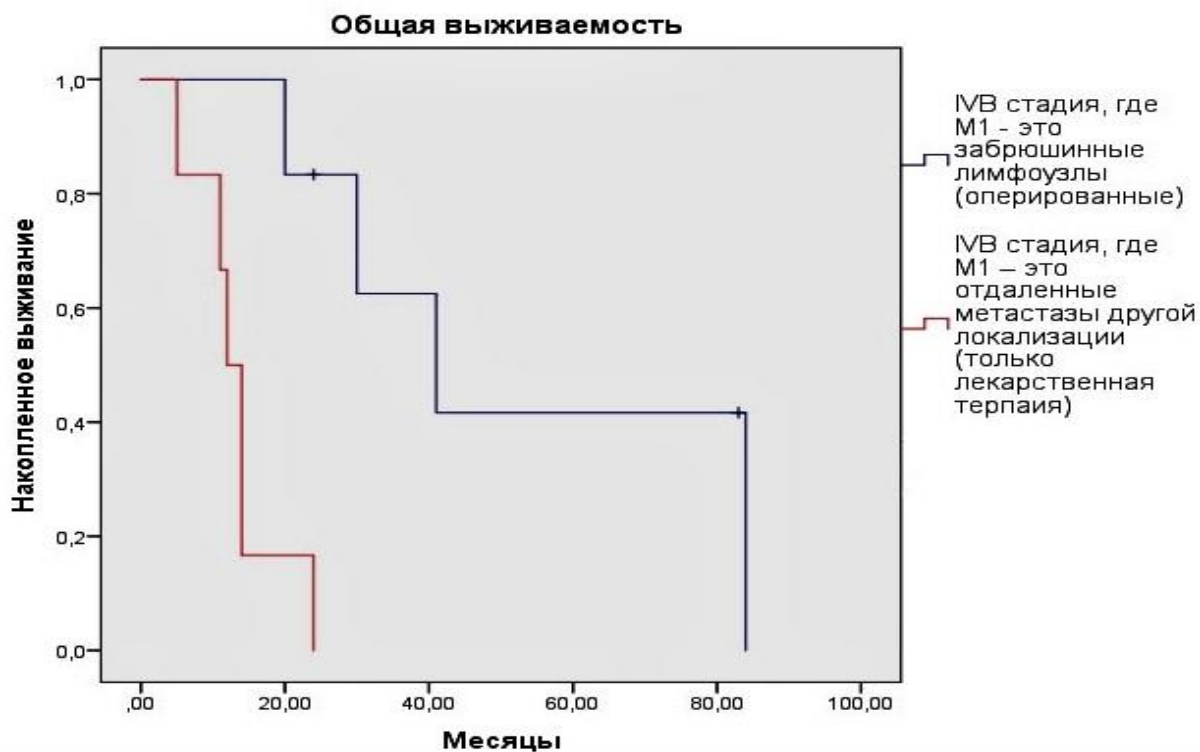
**Рисунок 31** - Общая выживаемость пациентов при фиброламеллярной карциноме в зависимости от количества перенесенных радикальных операций. Метод Kaplan-Meier

### **4.3. Анализ влияния на отдаленные результаты хирургического и лекарственного лечения при IVB стадии**

С целью сравнения эффективности хирургического и лекарственного метода лечения при IVB стадии опухолевого процесса у пациентов с ФЛК нами был проведен сравнительный межгрупповой анализ ОВ.

В анализ вошли 22 пациента, из них 6 пациентов (27%) с IVB стадией, которым на первом этапе выполнялось радикальное хирургическое лечение. Важно отметить, что «M1» - поражение единичных забрюшинных лимфатических узлов, что подтверждено данными дооперационного обследования/ интраоперационно/по данным гистологического исследования. Максимально выявлено 3 забрюшинных лимфоузла, расположенных парааортально или в аортокавальном промежутке выше уровня почечных сосудов, размер которых не превышал 2,5 см в наибольшем измерении, в максимальном количестве 3. Выявленные единичные забрюшинные лимфатические узлы были удалены во время операции, других очагов отдаленного метастазирования не было. В каждом случае выполнялось радикальное (R0) оперативное вмешательство. Остальным 16 пациентам с IVB стадией на первом этапе хирургическое лечение выполнено не было в виду распространенности опухолевого процесса. Из отдаленных метастазов у данных пациентов были: метастазы в печени, в легкие, в надпочечниках, в костях, в селезенке, в двенадцатиперстной кишке. Также имелись поражения регионарных лимфатических узлов и отдаленных лимфатических узлов, включая забрюшинные, лимфоузлы средостения и лимфоузлы ворот селезенки. На первом этапе 1 пациенту (5%) проводилась лучевая терапия, остальным 15 пациентам (68%) проводилось лекарственное противоопухолевое лечение. Пациенты были разделены на группы сравнения. В первую группу вошли 6 пациентов (27%) с IVB стадией, которым на первом этапе было выполнено радикальное хирургическое лечение. Так как статистический анализ предполагает включение минимум 5 пациентов в каждую

группу сравнения, единственный пациент, получивший на первом этапе лучевую терапию, был объединен в группу с пациентами, которым на первом этапе проводилось лекарственное противоопухолевое лечение. Таким образом, во второй группе пациентов, которым не проводилось хирургического лечения, было 16 человек (73%). Результат сравнительного межгруппового анализа ОВ представлен на рисунке 32. Наибольшая ОВ достигнута в 1 группе, в то время как самая короткая ОВ во 2 группе ( $p= 0.002$ ; log-rank test). Медиана ОВ в 1 группе составила 30 (95%ДИ, 10-50) месяцев; во 2 группе – 12 (95%ДИ, 10-14) месяцев. Показатели одногодичной ОВ в 1 и 2 группах составили 100% и 50%; 2-летней ОВ - 67% и 0%; 5-летней ОВ - 17% и 0%, соответственно.



**Рисунок 32** - Общая выживаемость пациентов при фиброламеллярной карциноме с IVB стадией в зависимости от проведенного метода лечения, метод Kaplan-Meier



#### 4.4. Независимые факторы прогноза у радикально оперированных пациентов с фиброламеллярной карциномой печени

Целью данного исследования был поиск независимых факторов, ассоциированных с прогнозом у пациентов, которым на первом этапе выполнялось радикальное оперативное лечение.

Проведен многофакторный регрессионный анализ Кокса для оценки независимых факторов, влияющих на прогноз ФЛК. Результаты анализа представлены в таблице 14.

**Таблица 14** - Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки факторов, влияющих на общую выживаемость и безрецидивную выживаемость при фиброламеллярной карциноме

Показатель	Многофакторный анализ Кокса					
	Общая выживаемость			Безрецидивная выживаемость		
	<i>HR</i>	<i>95% CI</i>	<i>P</i>	<i>HR</i>	<i>95% CI</i>	<i>P</i>
Индекс Ki-67*	0,703	0,233 - 2,115	0,001	0,509	0,185 - 1,401	0,002
Доля склерозирующего компонента**	0,890	0,214 - 3,704	0,003	0,197	0,036 - 1,066	0,051
Некроз в опухоли***	0,512	0,208 - 1,260	0,000	0,539	0,151 - 1,917	0,009
Микрососудистая инвазия****	0,325	0,107 - 0,986	0,047	0,353	0,131 - 0,952	0,012
Размер опухоли*****	0,095	0,038 - 0,241	0,923	0,390	0,107 - 1,411	0,038
Возраст пациента*****	0,071	0,032 - 0,157	0,399	—	—	—

\*Ki67 до 5% включительно и более 5%  
 \*\*Доля склерозирующего компонента до 5% включительно и более 5%  
 \*\*\*Некроз в опухоли есть или отсутствует  
 \*\*\*\*Микрососудистая инвазия есть или отсутствует  
 \*\*\*\*\*Размер опухоли до 10см включительно и более 10см  
 \*\*\*\*\*Возраст пациента до 19 лет включительно и старше

Выполнена проверка необходимых условий проведения регрессионного анализа Кокса. Согласно корреляционному матриксу регрессионных коэффициентов выявлены корреляции очень слабой (до 0,2), слабой (0,2-0,5) и средней (0,5-0,7) силы, что позволяет применять модель.

### Обсуждение

Нами проведено исследование с целью оценки прогностической значимости клинических показателей, а именно: возраст, пол, стадия заболевания по TNM 8-го издания, размер опухоли у пациентов с ФлК, которым на первом этапе проводилось радикальное хирургическое лечение.

Данная работа демонстрирует, что возраст пациентов с ФлК может влиять на отдаленные результаты лечения. Так, в нами доказана статистически значимая разница в ОВ между пациентами с возрастом до 19 лет и старше 20 лет ( $p=0,011$ ;  $p=0,042$ ; log-rank test). Однако, у пациентов в возрасте от 20 до 29 лет и старше 30 лет статистически значимой разницы в межгрупповом анализе получено не было ( $p=0,787$ ; log-rank test). Из полученных данных можно сделать вывод, что пациенты в возрасте до 19 лет могут иметь более благоприятный прогноз, чем пациенты более старшего возраста. Об этом также свидетельствуют большинство исследовательских работ, посвященных ФлК [2,54-56].

Также в работе изучалась прогностическая значимость пола пациентов с ФлК. По данным проведенного анализа было выявлено, что достоверных различий между группами сравнения нет ( $p=0,679$ ; log-rank test). Следовательно, ОВ пациентов с ФлК, которым на первом этапе было проведено радикальное оперативное вмешательство, не зависит от их пола. В мировой литературе описаны противоречивые данные в отношении пола пациентов как прогностического фактора [4,57,68].

Система стадирования TNM/AJCC является основной и должна быть применима для ФЛК, тогда как Барселонская система стадирования рака печени, вероятно, не отражает полноценно распространенность онкологического процесса и прогноз заболевания. Учитывая редкость патологии, преимущественно молодой возраст больных, отсутствие на сегодняшний день доказанного эффективного алгоритма лечения данной группы больных, применение BCLC-классификации при ФЛК нецелесообразно. Проведен сравнительный межгрупповой анализ пациентов с ФЛК с разными стадиями заболевания с целью определения прогностической значимости стадии заболевания по системе TNM-8 у пациентов с ФЛК. В нашем исследовании среди 34 пациентов, прошедших хирургическое лечение по поводу первичной ФЛК не найдено пациентов с I стадией заболевания, было выделено 3 прогностические группы пациентов с II–IIIВ стадиями, с IVA стадией и IVB стадией соответственно. Достоверно худшая ОВ и БРВ была отмечена в группе с IVB стадией, тогда как самая высокая ОВ и БРВ достигнута в группе с II–IIIВ стадиями. На графиках продемонстрирована отчетливая статистически значимая разница в ОВ и БРВ между 1 и 2 группами ( $p=0.050$ ; log-rank test); между 1 и 3 группами ( $p=0.000$ ; log-rank test). Между пациентами с поражением регионарных и отдаленных лимфоузлов (IVA стадия и IVB стадия соответственно) статистически значимая разница не достигнута ( $p=0.603$ ; log-rank test). Из полученных нами данных можно сделать вывод, что стадия заболевания по системе TNM-8 у пациентов с ФЛК может коррелировать с ОВ при хирургическом лечении [111].

Особого внимания заслуживает прогностическое значение поражения лимфатических узлов, включая и регионарные, и отдаленные у пациентов с ФЛК. Нами показана достоверно худшая ОВ и БРВ у пациентов с поражением лимфатических узлов по сравнению с пациентами, у которых поражение лимфоузлов отсутствует, что согласуется с данными мировой литературы [2,54-56,74-75]. Учитывая, что поражение лимфатических узлов является важным прогностическим фактором, выполнение регионарной лимфаденэктомии должно регулярно

выполняться как часть радикального оперативного вмешательства у пациентов с ФЛК.

В нашей работе, доказана статистически значимая разница в ОВ пациентов с ФЛК в зависимости от размера опухоли. Пациенты были разделены на группы сравнения по размеру первичной опухоли ( $\leq 10$  см и  $>10$  см). Выбор границы в 10 см обусловлен тем, что именно при такой стратификации пациентов получена адекватная наполненность каждой из групп сравнения и достоверность межгрупповых различий в показателях выживаемости. Таким образом, нами доказано, что достоверные различия в показателях ОВ были достигнуты между двумя исследуемыми группами больных, сформированными по размерам первичной опухоли ( $p= 0.054$ ; log-rank test). Общая выживаемость была выше в группе, где размер первичной опухоли был  $\leq 10$  см. Безрецидивная выживаемость также достоверно различалась в этих группах ( $p= 0.027$ ; log-rank test) и была выше в группе пациентов с меньшим размером опухоли, что позволяет сделать вывод, что пограничный размер, влияющий на выживаемость как ОВ так и БРВ, соответствует 10 см. В мировой литературе размер первичной опухоли у пациентов с ФЛК не был описан как фактор прогноза заболевания. Нами же было доказано его прогностическое значение при данном заболевании [111].

Нами проведено ретроспективное исследование с целью определения роли активной хирургической тактики при ФЛК, а также сравнительной оценки ОВ пациентов при ФЛК с IVB стадией в зависимости от проведенного метода лечения. Результаты работы демонстрируют важную роль активной хирургической тактики при ФЛК. Согласно полученным результатам исследования, ОВ достоверно выше в группе пациентов, которым было выполнено два и более оперативных вмешательства по удалению рецидивирующих и метастатических проявлений ФЛК по сравнению с пациентами с ФЛК, которым выполнялось одно оперативное вмешательство ( $p= 0.052$ ; log-rank test). Известно, что хирургическое лечение является благоприятным фактором прогноза при ФЛК. Но также известно, что ФЛК

часто имеет тенденцию к рецидивированию или прогрессированию. В ряде работ также было доказано, что повторное хирургическое вмешательство рецидивирующего заболевания ассоциировано с улучшением медианы общей выживаемости [54-56,76]. Следовательно, при диагностировании рецидива или прогрессирования заболевания, целесообразно (при возможности) выполнение повторного оперативного вмешательства для улучшения прогноза ФЛК.

Также нами проведен сравнительный межгрупповой анализ пациентов с одинаковой стадией заболевания (IVB), которым на первом этапе выполнялось радикальное хирургическое лечение и которым не проводилось хирургическое лечение по причине признанной неоперабельности опухолевого процесса. Статистически значимо выявлено, что ОВ выше в группе пациентов, которым на первом этапе проводилось радикальное оперативное лечение, по сравнению с группой пациентов получившим другой вид противоопухолевого лечения ( $p=0.002$ ; log-rank test). Хотелось бы отметить тот факт, что даже при распространенной стадии заболевания, такой как IVB, при метастатическом поражении единичных отдаленных лимфоузлов целесообразно рассмотрение вопроса о выполнении радикального оперативного вмешательства, что может улучшить прогноз заболевания. При отдаленном метастазировании ФЛК целесообразно определить возможности оперативного вмешательства на мультидисциплинарном консилиуме специалистов. Наши данные демонстрируют медиану ОВ в группе 30 (95%ДИ, 10-50) месяцев у пациентов, на первом этапе получивших радикальное оперативное вмешательство, в сравнении с медианой в 12 (95%ДИ, 10-14) месяцев у пациентов без хирургического вмешательства при IVB стадии. Выявленные единичные забрюшинные лимфатические узлы были удалены во время операции, других очагов отдаленного метастазирования не было.

Нами продемонстрирована связь доли склерозирующего компонента в ФЛК с течением и прогнозом заболевания. ОВ у пациентов со склерозирующим компонентом в опухоли  $>5\%$  была достоверно выше, чем у пациентов со склерозирующим

компонентом в опухоли  $\leq 5\%$  и  $> 20\%$  соответственно ( $p= 0.050$ ;  $p= 0.010$ ; log-rank test). Аналогичным образом продемонстрированы результаты различий в БРВ ( $p= 0.0010$ ;  $p= 0.024$ ; log-rank test).

Данная работа демонстрирует более агрессивное течение ФЛК при наличии доли склерозирующего компонента в опухоли или при его нарастании в опухоли. Ранее этот вопрос при данной патологии не был изучен [112]. За более чем 10-летний период нами не обнаружено ни одного исследования, в котором изучалась взаимосвязь доли склерозирующего компонента в ГЦР, а также в ФЛК с прогнозом.

Метод подсчета проводился аналогично опубликованным ранее проведенным исследованиям, представленных в научных базах данных и доказавших взаимосвязь доли склерозирующего компонента в забрюшинных высокодифференцированных липосаркомах (ВДЛПС) с прогнозом. В 2019 г. опубликованы результаты исследовательской работы, демонстрирующие взаимосвязь доли склерозирующего компонента в забрюшинной ВДЛПС с прогнозом. Авторы поделили исследуемую когорту пациентов на 2 группы сравнения в зависимости от доли склероза в опухоли. В 1 группу вошли пациенты с долей склероза в ВДЛПС до 10%, во 2 – более 10%. ОВ и БРВ больных статистически значимо была выше в 1 группе, где доля склероза менее 10% ( $p = 0,002$ ). Аналогичные результаты были получены в другом исследовании: ОВ и БРВ у пациентов с долей склероза в ВДЛПС менее 5% достоверно ( $p = 0,0001$ ) были выше, чем у больных с долей склероза в опухоли более 5%. В другой работе пациенты были разделены на 2 группы сравнения и было доказано, что при нарастании доли склероза, увеличивается частота вращений в органы и как следствие увеличивается агрессия опухоли-статистически значимо снижаются ОВ и БРВ ( $p = 0,009$  и  $p = 0,001$ ) [113-115].

Также продемонстрирована связь доли некроза в опухоли с ОВ и БРВ у пациентов с ФЛК. Доказано, что пациенты с отсутствием некроза в опухоли имели более высокую ОВ по сравнению с пациентами, у которых некроз в опухоли был выявлен вне зависимости от его объема ( $p= 0.040$ ;  $p= 0.017$ ; log-rank test). У

пациентов с объемом некроза в опухоли  $\leq 5\%$  и  $>5\%$  межгрупповых различий в ОВ выявлено не было ( $p=0.690$ ; log-rank test). Также настоящая работа демонстрирует достоверно худшую БРВ у пациентов, у которых гистологически подтверждено наличие некроза в опухоли вне зависимости от его объема ( $p=0.043$ ;  $p=0.008$ ; log-rank test).

Подобных научно-исследовательских работ у других авторов в литературе выявлено не было. Принимая во внимание данные настоящего исследования можно сделать вывод о том, что некроз в ФЛК вне зависимости от его объема отрицательно влияет прогноз и течение заболевания при ФЛК.

Нами была доказана связь гистологически подтвержденной микрососудистой инвазии в ФЛК с течением и прогнозом заболевания. ОВ и БРВ у пациентов с ФЛК без микрососудистой инвазии достоверно выше, чем у больных ФЛК с микрососудистой инвазией ( $p=0.045$ ;  $p=0.001$ ; log-rank test). Так же стоит отметить тот факт, что при более распространенных стадиях заболевания у пациентов с ФЛК, микрососудистая инвазия встречалась чаще, что, соответственно, может ухудшать прогноз заболевания. Ряд работ подтверждает, что наличие сосудистой инвазии у пациентов с ФЛК может относиться к неблагоприятным факторам прогноза и ухудшать ОВ и БРВ [2,54-56]. Было достоверно подтверждено предположение о том, что при увеличении доли склерозирующего компонента в ФЛК увеличивается частота микрососудистой инвазии ( $p=0,036$ ,  $p=0,021$ ). Мы можем предположить, что выраженность склерозирующего компонента в опухоли ФЛК может служить эффективным морфологическим маркером менее благоприятного прогноза при данном подтипе ГЦР и влиять на частоту микрососудистой инвазии, что в совокупности влияет на прогноз заболевания.

Согласно результатам проведенного нами анализа доказано, что статистически значимых различий в полученных значениях Ki-67 при гистологической оценке операционного материала двумя разными методами и между двумя независимыми морфологами нет. Выявлено, что у пациентов, у которых уровень Ki-67  $\leq 5\%$  в

опухоли достоверно выше ОВ и БРВ, чем у пациентов с Ki-67 >5% ( $p=0.000$ ;  $p=0.000$ ; log-rank test). Из полученных нами данных следует, что Ki-67 может являться новым иммуногистохимическим фактором прогноза у пациентов с ФЛК.

Были проанализированы данные мировой литературы. В одном исследовании, суммарно включающего в себя 4996 пациентов с диагнозом ГЦР, которым была выполнена гемигепатэктомия или трансплантация печени, в ряде случаев РЧА, достоверно доказано, что уровень Ki-67 в опухоли оказал неблагоприятное влияние на БРВ ( $p<0,001$ ), и ОВ ( $p<0,001$ ) соответственно. Также было доказано, что высокий уровень Ki-67 был тесно связан с размером опухоли, количеством опухолевых узлов и активностью проявления цирроза у пациентов с ГЦР [116].

В другом исследовании, включавшем 333 пациента с диагнозом ГЦР, на первом этапе выполнялась гемигепатэктомия, было доказано, что медиана БРВ у пациентов с высоким индексом Ki-67 (> 35%) составила всего 7 месяцев, в то время как БРВ достигла 31 месяца у пациентов с низким ( $\leq 35\%$ ) индексом ( $p<0,001$ ). Таким образом, доказано, более высокий индекс Ki-67 может быть фактором риска рецидива ГЦР после гимигепатэктомии [117].

В ряде других работ изучалась взаимосвязь между уровнем Ki-67 и клинико-патологическими особенностями у пациентов с ГЦР, а также прогностической значимостью при ГЦР, но результаты были противоречивыми [118-122].

Изучение влияния доли неклочечных компонентов в опухоли на прогноз заболевания представляет особый интерес, основанный на единой для большинства злокачественных опухолей концепции о прямой связи между снижением клеточной дифференцировки и увеличением потенциала злокачественности.

При проведении многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки независимых факторов, влияющих на БРВ и ОВ при хирургическом лечении ФЛК, выявлено, что индекс Ki-67 в ФЛК, доля склерозирующего компонента и некроза в опухоли, а также микрососудистая инвазия являются независимыми факторами прогноза, влияющие на БРВ и ОВ. Тогда как размер опухоли доказал свое влияние



только на БРВ, а такой показатель как возраст пациентов не доказал свое непосредственное влияние на ОВ.

## **ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ ФИБРОЛАМЕЛЛЯРНОЙ КАРЦИНОМОЙ ПЕЧЕНИ. ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА**

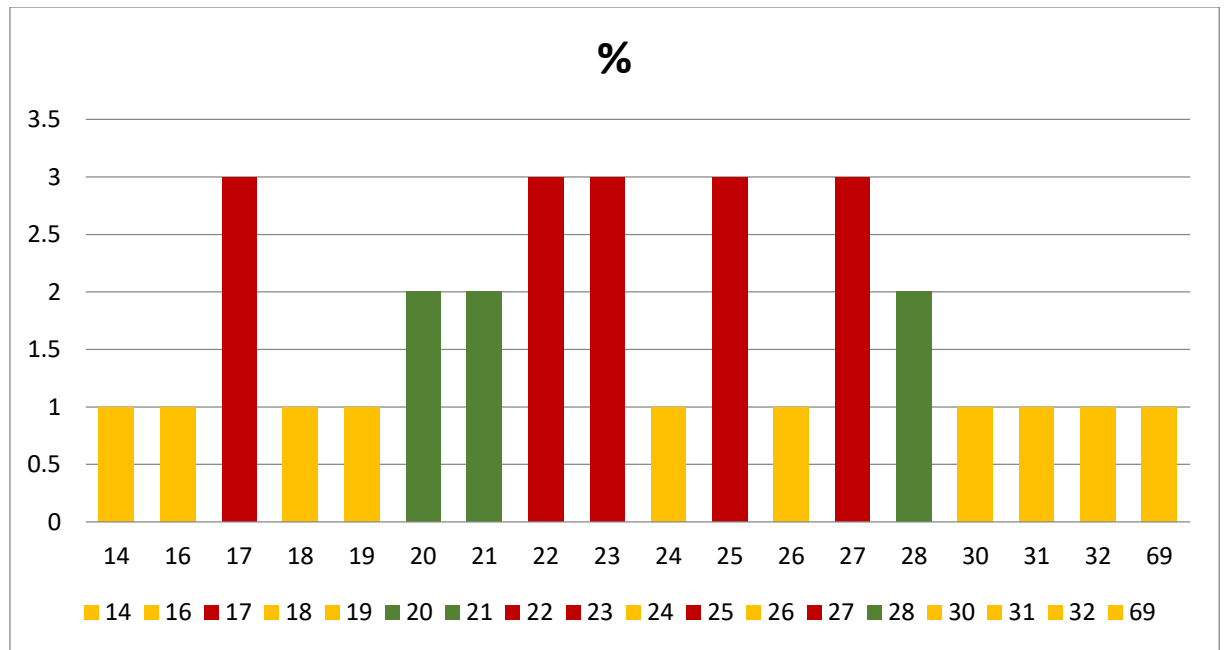
### **5.1. Общая характеристика больных фиброламеллярной карциномой, получивших лекарственное противоопухолевое лечение**

Тридцать один пациент с ФЛК получил лекарственную противоопухолевую терапию, из них - 16 больных ФЛК, оперированных на первом этапе, затем, в связи с прогрессированием опухолевого процесса в виде локорегионарного рецидива и/или отдаленного метастазирования (в лёгких, печень, в большой сальник, в средостение, диафрагму, надпочечники, кости, забрюшинные лимфоузлы) проведено лекарственное противоопухолевой терапии (ХТ или ТТ). И 15 больных ФЛК на первом этапе получивших 1 линию лекарственной противоопухолевой терапии (ХТ или ТТ) без оперативного лечения.

Адьювантное лечение по поводу первичной ФЛК получили 5 (15%) пациентов. Все 5 пациентов получили послеоперационное лекарственное противоопухолевое лечение. Схемы лекарственного противоопухолевого лечения в адьювантном варианте были следующими - капецитабин, доксорубицин+ цисплатин, сорафениб.

Распределение по возрасту пациентов, получивших лекарственное противоопухолевое лечение, представлено на рисунке 33.

Характеристика пациентов, получивших лекарственное противоопухолевое лечение, представлена в таблице 15.



**Рисунок 33** – Распределение по возрасту пациентов, получивших лекарственное противоопухолевое лечение

**Таблица 15** – Характеристика пациентов, получивших лекарственное противоопухолевое лечение

Характеристика	Результат (%)
<b>ЕСОГ</b>	
0 баллов	8 (26%)
1 балл	18 (58%)
2 балла	5 (16%)
<b>Гепатиты (В, С)</b>	0 (0%)
<b>Цирроз печени</b>	0 (0%)
<b>Виды лечения на 1 этапе:</b>	
<b>Хирургическое лечение</b>	16 (52%)
Одно оперативное лечение	10 (63%)
Повторное оперативное лечение	6 (37%)

<b>Лекарственное противоопухолевое лечение</b>	15 (48%)
Адьювантная х/т	5 (15%)
1 линия	31 (100%)
2 линия	15 (48%)
3 и более линии	9 (29%)
<b>Токсичность</b>	20 (68%)
Гематологическая	15 (75%)
Тошнота/рвота	10 (50%)
Кожная токсичность	2 (10%)

Подробное описание схем лекарственного противоопухолевого лечения представлено в таблице 16.

**Таблица 16 - Схемы лекарственного противоопухолевого лечения**

<b>Лекарственная противоопухолевая терапия</b>	<b>Количество пациентов</b>	<b>Длительность лечения (от/до мес.)</b>		<b>Медиана (мес.)</b>
Адьювантная терапия	5			
Сорафениб	3 (60%)	2	8	4
Капецитабин	1 (20%)	4		
Доксорубицин+Цисплатин	1 (20%)	3		
<b>1 линия</b>	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		
<b>2 линия</b>	<b>15</b>			
Гемцитабин+Цисплатин/ Оксалиплатин	4(%%%)	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	
<b>3 линия</b>	<b>9</b>			
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		

Основные лабораторные показатели и отклонения у пациентов с ФЛК представлены в таблице 17.

**Таблица 17** – Характеристика основных лабораторных показателей у неоперабельных пациентов с фиброламельлярной карциномой

<b>Анализ крови</b>	<b>Отклонения 1 степени (%)</b>	<b>Отклонения 2 степени (%)</b>	<b>Отклонения 3 степени и выше (%)</b>
<b>Общий анализ крови (ОАК)</b>			
Гемоглобин (анемия)	4 (13%)	4 (13%)	1 (3%)
Тромбоциты (тромбоцитопения)	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
Лейкоциты:			
- лейкоцитопения	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
- лейкоцитоз	4 (13%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Биохимический анализ крови</b>			
О. Билирубин	1 (3%)	0 (0%)	1 (3%)
АЛТ	5 (16%)	4 (13%)	0 (0%)
АСТ	3 (10%)	6 (19%)	1 (3%)
Щелочная фосфатаза (ЩФ)	5 (16%)	2 (7%)	1 (3%)

Вирусные гепатиты В и С не были выявлены ни у одного пациента с ФЛК. Цирроза печени также не отмечалось.

Уровень АФП был выше нормы в 1 (4%) случае, у остальных 30 пациентов (96%) с ФЛК уровень маркера был в норме.

## 5.2. Прогностическое значение ряда клинических факторов (пол, возраст, ECOG статус) у пациентов, получивших лекарственное лечение

Результаты проведенного исследования приведены в таблице 18.

**Таблица 18** – Результаты оценки влияния ряда клинических факторов на прогноз у пациентов, получивших лекарственное лечение

<b>Характеристика</b>	<b>Результат (%)</b>	<b>Медиана ВВП, мес (95%ДИ)</b>	<b>p; log-rank test</b>	<b>Медиана ОВ, мес (95%ДИ)</b>	<b>p; log-rank test</b>
<b>Возраст</b>					
До 25 лет включительно	21 (68%)	3 (2-4);	0,698	24 (14-34);	0,342
Старше 25 лет	10 (32%)	3(1-5)		14 (12-16)	
<b>Пол</b>					
Мужчины	8 (26%)	3(2-4)	0,792	12 (7-26);	0,275
Женщины	23 (74%)	3(2- 4)		25 (22- 28)	
<b>ECOG:</b>					
0 баллов	8 (26%)	3 (2-4);	0.767;	32 (15- 49);	>0,5;
1 балл	18 (58%)	3(2-4);	0.748;	16(11- 21);	0.088;
2 балла	5 (16%)	3(1-5)	0.661	14(12-16)	0.768
<b>Количество метастазов:</b>					
1 метастаз	5 (16%);	3 (1-4);	0.358;	10 (4-16);	0.195;
2-3 метастаза	20 (65%);	3(2-4);	0.776;	22 (12-32);	0.242;
4 и более	6 (19%)	2(1-5)	0.100	14(3-25)	0.557

При изучении пола, как фактора, влияющего на прогноз, статистических значимых различий не получено (Таблица 18). Показатели 6-месячной ВБП в 1 и 2 группах были 17% и 13%, соответственно. Показатели 2-летней ОВ в 1 и 2 группах были 30% и 25%, соответственно.

Статус ECOG также не доказал статистически значимого влияния на прогноз. Показатели 6-месячной ВБП в 1 и 2, 3 группах были 25% и 17%, 20% соответственно. Показатели 2-летней ОВ в 1 и 2, 3 группах были 50% и 22%, 0% соответственно.

Оценивая возраст пациентов, как фактор прогноза, статистически значимой межгрупповой разницы получено не было. Распределение по возрасту в группах происходило таким образом, что именно при такой стратификации пациентов получена адекватная наполненность каждой из групп сравнения. Показатели 6-месячной ВБП в 1 и 2 группах были 14% и 20% соответственно. Показатели 2-летней ОВ в 1 и 2 группах были 33% и 20% соответственно.

Достоверных различий при изучении прогностической значимости количества метастазов у пациентов с ФЛК не было получено. Показатели 6-месячной ВБП в 1 и 2, 3 группах были 40% и 10%, 33% соответственно. Показатели 2-летней ОВ в 1 и 2, 3 группах были 0% и 35%, 17% соответственно.

### **5.3. Результаты анализа лекарственного противоопухолевого лечения у пациентов с фиброламельлярной карциномой**

Пациенты разделены на 2 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. Подробное описание схем х/т представлено в таблице 19.



**Таблица 19** – Результаты анализа лекарственного противоопухолевого лечения

<b>Характеристика</b>	<b>Результат (%)</b>	<b>Медиана БРВ, мес (95%ДИ)</b>	<b>p; log-rank test</b>	<b>Медиана ОВ, мес (95%ДИ)</b>	<b>p; log-rank test</b>
<b>Лекарственное лечение</b>					
Адьювантная терапия*	5 (15%)		p=0,112		
1 линия:			p= 0,00 0	25 (20-30);	p= 0,417
-таргетная терапия	17(55%)	7(4-10);		19 (5-33)	
- химиотерапия	14 (45%)	3 (2-5)			
<b>Длительность:</b>					
- 1-4 мес.	22 (71%)			14 (10-18);	
- 5 и более мес.	9 (29%)			39 (24-54)	
2 линия:			p=0,042		p= 0,147
- таргетная терапия	6 (40%)	7 (2-12);			
- химиотерапия	9 (60%)	2 (1-3)			
<b>Количество линий лечения:</b>					
1 линия	13 (42%)			14 (12-16);	p =0.024
2 линии	9 (29%)			37 (10-64);	p =0.257
3 и более	9 (29%)			118 (28-109)	p =0.003

\* при изучении адьювантной терапии оценивалось влияние на БРВ

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 сравнительного анализа выявлено, что достоверных различий между двумя группами нет ( $p=0,112$ ; log-rank test).

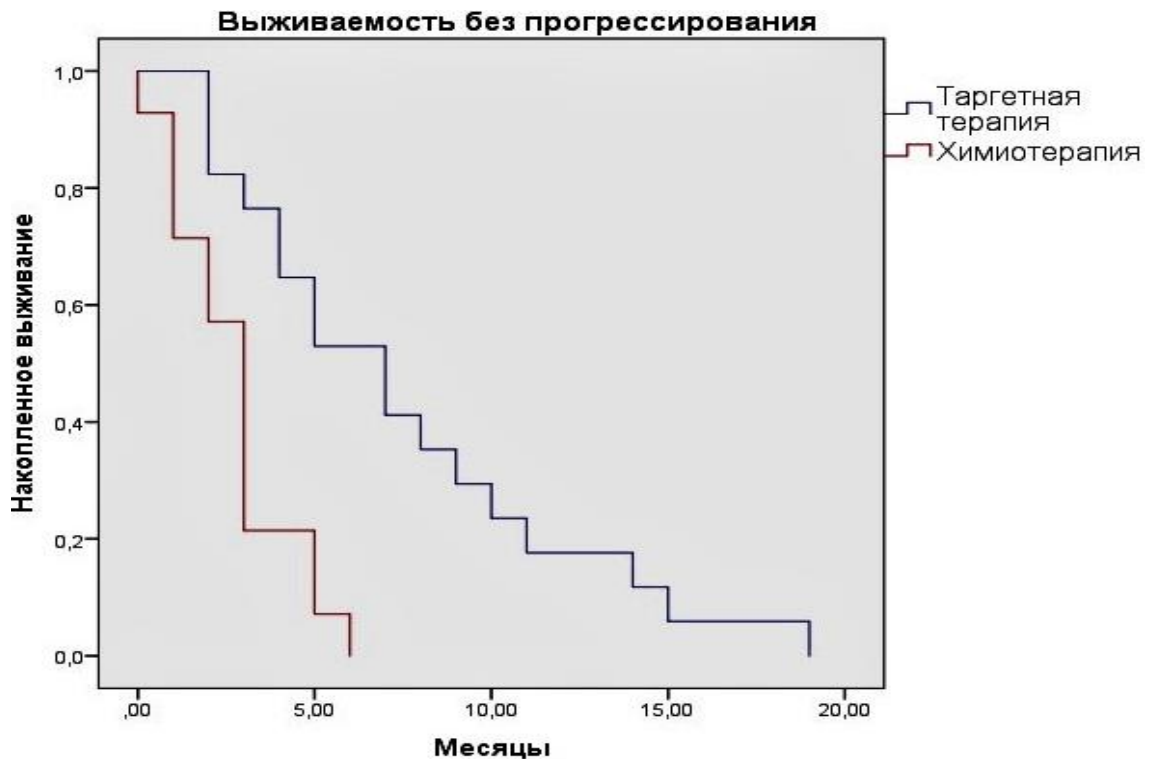
Для выбора 1 линии лекарственного противоопухолевого лечения в статистический анализ вошло суммарно 31 больных ФЛК, из них - 16 больных ФЛК, оперированных на первом этапе. Затем, в связи с прогрессированием опухолевого процесса в виде локорегионарного рецидива и/или отдаленного метастазирования (в лёгкие, печень, в большом сальнике, в средостении, диафрагме, надпочечниках, костях, забрюшинных лимфатических узлах) проведена 1 линия лекарственной противоопухолевой терапии (ХТ или ТТ), а также 15 больных ФЛК, на первом этапе получивших 1 линию лекарственной противоопухолевой терапии (ХТ или ТТ) без оперативного лечения.

Учитывая редкость исследуемой патологии и малую выборку пациентов, было решено объединить в одну группу пациентов, получивших один из МКИ, а в другую группу - одну из химиотерапевтических схем лечения. Подробно схемы лекарственного противоопухолевого лечения, применявшиеся во 1 линии лечения описаны в таблице 16.

Проведен анализ выживаемости в двух группах сравнения. В первую группу вошло 17 (55%) больных, получивших ТТ (преимущественно сорафениб). Во вторую группу вошло 14 (45%) больных, получивших ХТ (преимущественно гемцитабин + платина (оксалиплатин/цисплатин)).

Результаты проведенного анализа представлены на рисунке 34. Выживаемость без прогрессирования достоверно хуже в группе больных, получивших ХТ, чем в группе больных получивших ТТ ( $p=0,000$ ; log-rank test). Медиана ВВП в группе «Таргетная терапия» - 7 (95%ДИ, 4-10) месяцев, а в группе «Химиотерапия» - 3

(95%ДИ, 2-5) месяцев. Показатели 3-месячной выживаемости в 1 и 2 группах были 76% и 21% соответственно. Показатели 6-месячной выживаемости в 1 и 2 группах были 53% и 7% соответственно.



**Рисунок 34** – Выживаемость без прогрессирования пациентов с фиброламеллярной карциномой на фоне 1-ой линии терапии, метод Kaplan-Meier

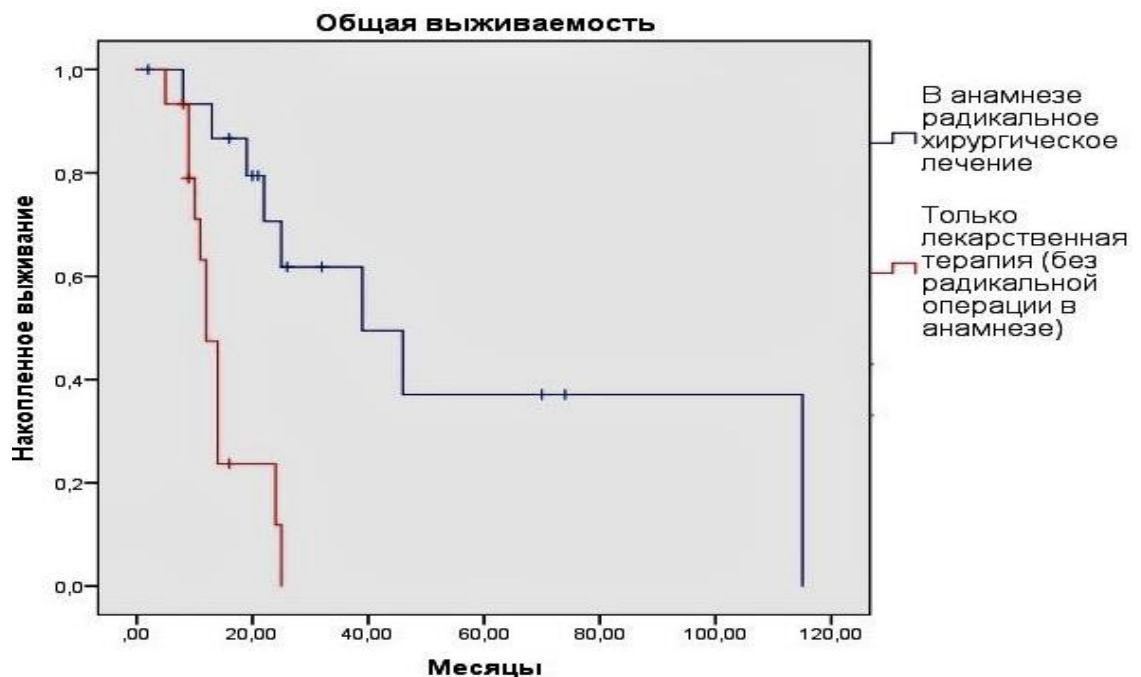
Далее изучено влияние вида лекарственной терапии в первой линии терапии на ОВ. ОВ достоверно значимо между группами не различалась ( $p=0,417$ ; log-rank test). Медиана ОВ в группе «Таргетная терапия» - 25 (95%ДИ, 20-30) месяцев, а в группе «Химиотерапия» - 19 (95%ДИ, 5-33) месяцев. Показатели 2-летней ОВ в 1 и 2 группах были 71% и 50%, соответственно. Показатели 5-летней ОВ в 1 и 2 группах были 12% и 7%, соответственно.

При изучении влияния длительности 1 линии лекарственного противоопухолевого лечения на ОВ, статистически значимой разницы между

группами сравнения не получено. Показатели 2-летней ОВ в 1 и 2 группах были 18% и 44%, соответственно.

Для оценки прогностического значения радикального хирургического лечения в анамнезе, получивших лекарственное противоопухолевое лечения проведен анализ, в который вошло суммарно 31 больных, разделенные на две группы сравнения с момента начала 1 линии противоопухолевого лечения. Первая группа – радикальное хирургическое лечение в анамнезе 16 (52%) больных. Вторая группа – только лекарственная терапия (без радикального оперативного вмешательства в анамнезе) 15 (48%) больных.

Результаты проведенного анализа представлены на рисунке 35.



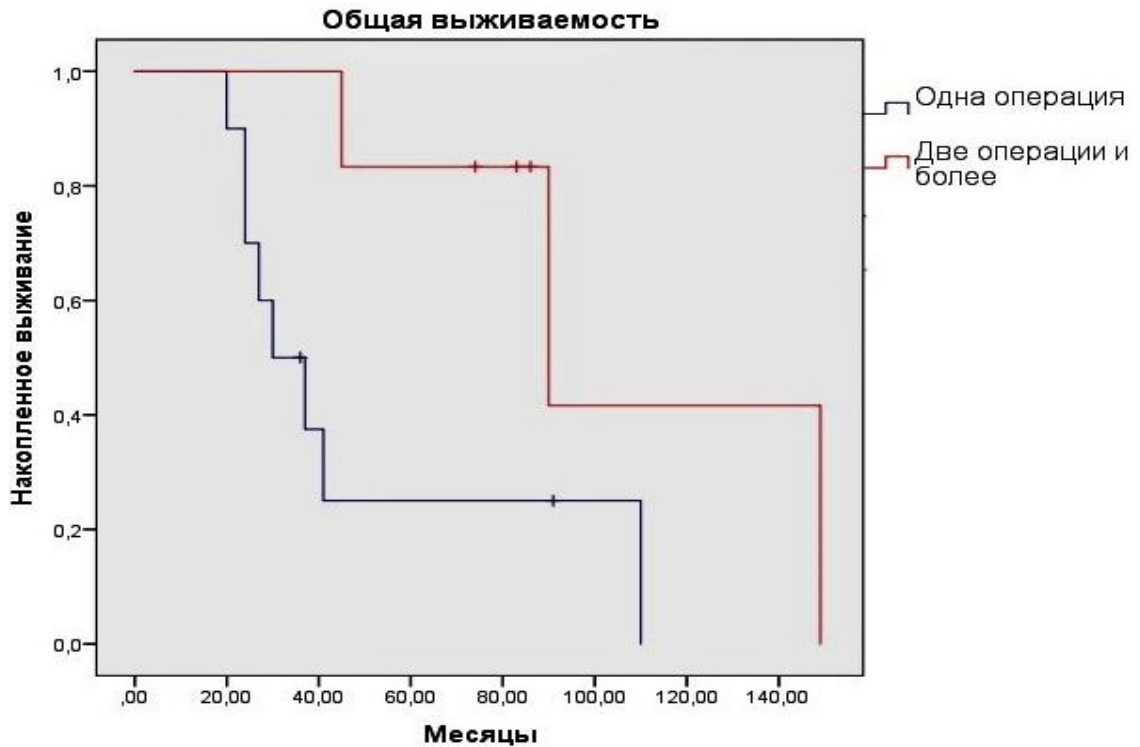
**Рисунок 35** - Влияние радикального хирургического лечения в анамнезе на общую выживаемость у пациентов с фиброламеллярной карциномой, получавших 1 линию лекарственного противоопухолевого лечения, метод Kaplan-Meier

ОВ достоверно выше в 1 группе больных с радикальной операцией, чем в группе только лекарственная терапия ( $p=0,000$ ; log-rank test). Медиана ОВ в 1 группе - 38 (95%ДИ, 13-65) месяцев, а во 2 группе - 12 (95%ДИ, 9-14) месяцев.

Показатели 2-летней ОВ в 1 и 2 группах были 50% и 7%, соответственно. Показатели 5-летней ОВ в 1 и 2 группах были 19% и 0%, соответственно. Показатели 10-летней ОВ в 1 и 2 группах были 0 % и 0%, соответственно.

Для оценки влияния повторных радикальных оперативных вмешательств в анамнезе на ОВ у пациентов, получавших 1 линию лекарственного противоопухолевого лечения при прогрессировании опухолевого процесса после хирургического лечения, пациенты разделены на группы сравнения. В 1 группу вошло 10 (63%) больных, у которых была одно радикальное хирургическое лечение 10 (63%) больных, во 2 группу вошло 6 (37%) больных, у которых было два и более радикальных хирургических вмешательств в анамнезе по поводу ФЛК.

Результаты проведенного исследования представлены на рисунке 36. Наибольшая ОВ достигнута в группе «две и более операций», в то время как самая короткая ОВ в группе «одна операция» ( $p= 0.039$ ; log-rank test). Медиана ОВ в 1 группе 30 (95%ДИ, 16-44) месяцев; во 2 группе - 90 (95%ДИ, 26-154) месяцев. Показатели 5-летней ОВ в 1 и 2 группах составили 20% и 83%; 10-летней ОВ - 0% и 17% соответственно.



**Рисунок 36** - Влияние повторного радикального хирургического лечения в анамнезе на общую выживаемость у пациентов с фиброламеллярной карциномой, получавших 1 линию лекарственного противоопухолевого лечения, метод Kaplan-Meier

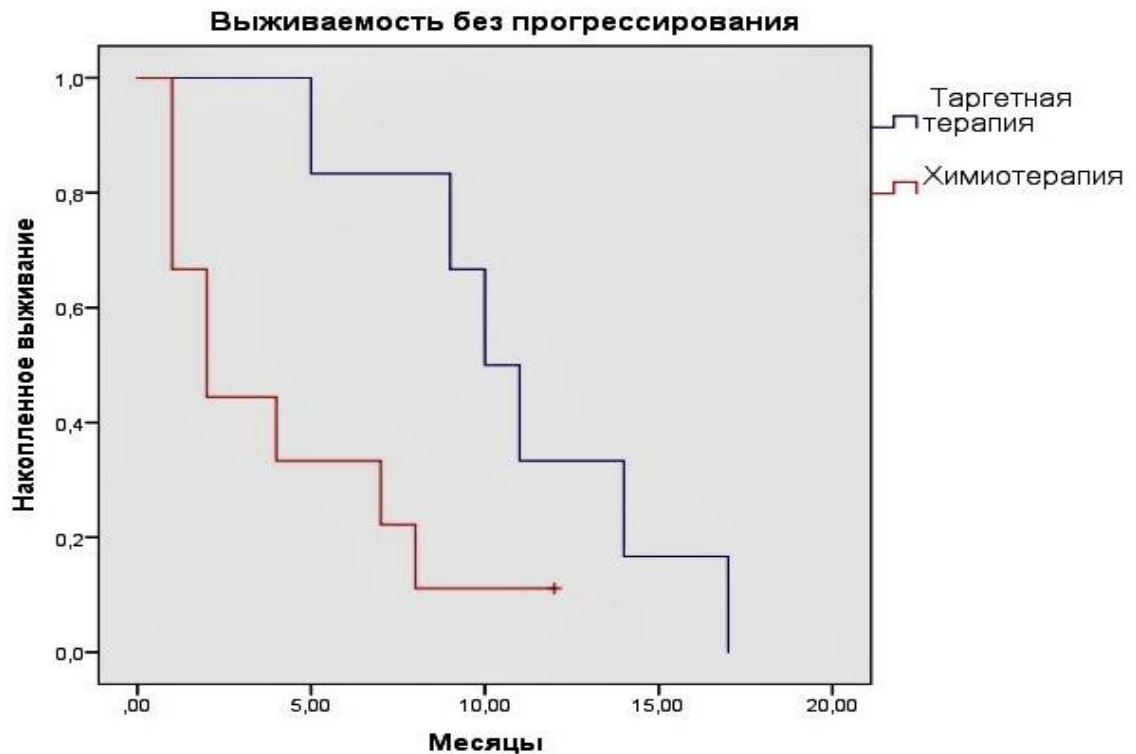
#### **5.4. Оптимальный выбор второй и последующих линий лекарственного противоопухолевого лечения у пациентов с фиброламеллярной карциномой**

Изучение выживаемости от начала 2 линии лекарственного лечения по поводу прогрессирования на фоне проведения 1 линии до последующего прогрессирования являлось основополагающим фактом, для проведения следующего исследования. Выбор 2 линии лечения, как правило, определялся ранее проведенным лечением. В статистический анализ вошло 15 больных ФЛК, оперированных на первом этапе и получивших 1 линию лекарственной противоопухолевой терапии (ХТ или ТТ) или на первом этапе получивших 1 линию лекарственной терапии (ХТ или ТТ) без оперативного вмешательства. Далее, в связи с прогрессированием заболевания на

фоне проведения 1 линии терапии, проведена 2 линия лекарственной противоопухолевой терапии.

Принимая во внимание редкость исследуемой патологии, было принято решение разделить пациентов на 2 группы сравнения. В первую группу вошли 6 пациентов (40%), которым во 2 линии лечения проводилась терапия МКИ. Во вторую группу вошли 9 пациентов (60%), которым во 2 линии проводилась химиотерапия. Схемы лекарственного противоопухолевого лечения, применявшиеся во 2 линии лечения описаны в таблице 16. В каждой группе была адекватная наполненность по стадиям заболевания и по проведенному на первом этапе лечению.

Результаты сравнительного межгруппового анализа представлены на рисунке 37. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) достоверно хуже в группе больных, получивших во второй линии ХТ, чем в группе больных получивших ТТ ( $p=0,042$ ; log-rank test). Медиана ВБП в группе «таргетная терапия» - 7 (95%ДИ, 2-12) месяцев, а в группе «химиотерапия» - 2 (95%ДИ, 1-3) месяцев. Показатели 3-месячной выживаемости в 1 и 2 группах были 78% и 44% соответственно. Показатели 6-месячной выживаемости в 1 и 2 группах были 54% и 31%, соответственно.



**Рисунок 37** – Выживаемость без прогрессирования пациентов с фиброламельлярной карциномой на 2 линии лекарственной противоопухолевой терапии, метод Kaplan-Meier

В анализ пациентов с ФЛК, получивших 3 линию лекарственного противоопухолевого лечения суммарно включено 9 пациентов с ФЛК из них - 7 , оперированных на первом этапе с последующим проведением 1 и 2 линии лекарственной противоопухолевой терапии по поводу прогрессирования заболевания в виде локорегионарного рецидива и/или отдаленного метастазирования (в лёгкие, печень, в большой сальник, в средостение, диафрагму, надпочечники, кости, забрюшинные лимфоузлы), а также 2 пациентов с ФЛК, на первом этапе получавших 1 и 2 линии лекарственной противоопухолевой терапии без хирургического лечения, которым была назначена 3 линия лечения в связи с прогрессированием заболевания. Подробное описание схем представлено в таблице 16. Стоит обратить внимание, что 3 пациента получили иммунотерапию, 1 иммуно-таргетную терапию.

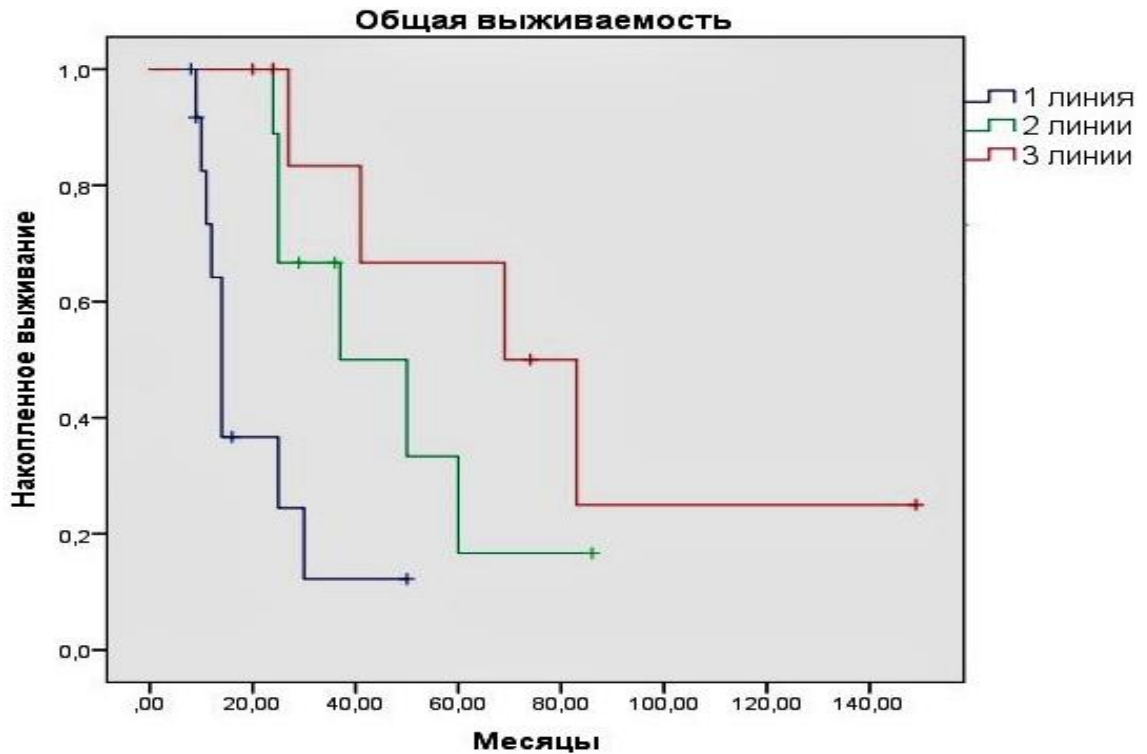


Статистический анализ не проводился ввиду вериабельности лекарственного противоопухолевого лечения и отсутствия необходимого количественного набора в группы сравнения.

Для определения влияния на прогноз заболевания количества линий лекарственного противоопухолевого лечения в анамнезе у пациентов был проведен анализ, в который включен 31 больной: 16 больных, оперированных на первом этапе и по причине прогрессирования опухолевого процесса проведена 1 и последующие линии лекарственной противоопухолевой терапии; остальные 15 больных на первом этапе получили 1 и последующие линии лекарственной противоопухолевой терапии без оперативного лечения.

Пациенты были разделены на 3 группы сравнения: в 1 группу вошло 13 (42%) человек, получивших только 1 линию лекарственной противоопухолей терапии, во 2 группу вошло 9 (29%) человек, получивших 2 линии, в 3 группу вошло 9 (29%) человек, получивших 3 и более линий лечения. В каждой группе была адекватная наполненность по стадиям заболевания и по проведенному на первом этапе лечению.

Проведен анализ выживаемости в трех группах сравнения. Результаты сравнительного анализа представлены на рисунке 38. Общая выживаемость статистически значимо хуже в 1 группе пациентов, чем в группах 2 и 3 ( $p < 0.024$ ; log-rank test). Достоверные различия в показателе ОВ достигнуты между 1 и 2 группой ( $p = 0.024$ ), между 1 и 3 группой ( $p = 0.003$ ). Между 2 и 3 группами статистически значимая разница не достигнута ( $p = 0.257$ ). Медиана ОВ в 1 группе - 14 (95%ДИ, 12-16) месяцев, во 2 - 37 (95%ДИ, 10-64) месяцев, в 3 - 118 (95%ДИ, 28-109). Показатели 2-летней ОВ в 1, 2 и 3 группах были 23%, 100% и 67% соответственно. Показатели 5-летней ОВ в 1, 2 и 3 группах были 0%, 11% и 44%, соответственно.



**Рисунок 38** – Общая выживаемость пациентов с фиброламеллярной карциномой в зависимости от количества линий лекарственной противоопухолевой терапии, метод Kaplan-Meier

### **5.5. Независимые факторы прогноза у пациентов, получивших лекарственное лечение**

При проведении многофакторного регрессионного анализа Кокса изучалась оценка независимых факторов, влияющих на ОВ больных ФЛК, получивших лекарственное противоопухолевое лечение в анамнезе. Результаты анализа представлены в таблице 20. Поскольку достоверной разницы между 2 и 3 линиями лечения не было – следовательно в многофакторный анализ можно включить показатель в следующем виде – «одна или две и более линий».

Выполнена проверка необходимых условий проведения регрессионного анализа Кокса. Согласно корреляционному матриксу регрессионных коэффициентов выявлена корреляция слабой (0,3) силы, что позволяет применять модель.

**Таблица 20** - Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки факторов, влияющих на общую выживаемость при лекарственном лечении фиброламельлярной карциномы

Показатель	Многофакторный анализ Кокса		
	Общая выживаемость		
	<i>HR</i>	<i>95% CI</i>	<i>P</i>
Радикальное хирургическое лечение*	0,835	0,252 - 7,767	0,001
Количество линий лекарственной терапии**	0,254	0,081 – 0,798	0,019
* Радикальное хирургическое лечение в анамнезе было или только лекарственная терапия			
**Количество линий лекарственной терапии в анамнезе: одна или две и более			

### Обсуждение

Нами была изучена прогностическая значимость клинических показателей (возраст, пол, статус ECOG, количество метастазов) у пациентов с ФЛК, которым проводилось лекарственное противоопухолевое лечение. По данным проведенных анализов было выявлено, что ОВ пациентов с метастатическим ФЛК, не зависит от их возраста, статуса ECOG и количества метастазов. Достоверных различий между группами сравнения нет ( $p=0,342$ ; log-rank test;  $p=0,275$ ; log-rank test). Для ECOG -  $p=0,088$ ; log-rank test;  $p>0,5$ ;  $p=0,768$ ; log-rank test. При изучении влияния количества метастазов на прогноз -  $p=0,195$ ; log-rank test,  $p=0,242$ ;  $p=0,557$ ; log-rank test. Однако, стоит отметить факт наличия малой выборки пациентов, который мог повлиять на полученные результаты.

В настоящем исследовании проводился ретроспективный анализ влияния адъювантной химиотерапии на БРВ больных. Результаты работы

продемонстрировали отсутствие достоверно значимой разницы в БРВ у пациентов с ФЛК, которым проводилась адьювантная терапия по сравнению с пациентами, которым она не была проведена, получено не было ( $p= 0,112$ ; log-rank test). В мировой литературе данные об эффективности адьювантной терапии у пациентов с ФЛК противоречивы и немногочисленны в виду редкости данной патологии [7,12,84-85].

Данная работа демонстрирует преимущество в ВБП таргетной терапии (преимущественно, сорафениб) по сравнению с ХТ (преимущественно гемцитабин+цисплатин/оксалиплатин) ( $p= 0,00 0$ ; log-rank test) у пациентов, оперированных на первом этапе, которым по причине прогрессирования опухолевого процесса в виде локорегионарного рецидива и/или отдаленного метастазирования проведена 1 линия лекарственной противоопухолевой терапии и у пациентов, которые на первом этапе получили 1 линию лекарственной противоопухолевой терапии без оперативного лечения [123]. 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), доксорубицин, гемцитабин, капецитабин плюс интерферон альфа, GEMCIS (гемцитабин плюс цисплатин), цисплатин плюс доксорубицин, бевацизумаб. Эффективность применения той или иной схемы лекарственного противоопухолевого лечения носит разнонаправленный и противоречивый характер, требуется более углубленная детальная сравнительная оценка эффективности схем [7,84-90].

Дополнительно был изучен факт наличия радикального оперативного вмешательства в анамнезе, у пациентов с ФЛК, получавших 1 линию лекарственного противоопухолевого лечения. ОВ была достоверно выше в группе больных с радикальной операцией, чем в группе с только лекарственной противоопухолевой терапией ( $p= 0,000$ ; log-rank test). Также проводилась оценка влияния повторных

радикальных оперативных вмешательств в анамнезе на ОВ у пациентов с ФлК, получавших 1 линию лекарственного противоопухолевого лечения при прогрессировании опухолевого процесса после хирургического лечения. Показана наибольшая ОВ в группе «две и более операций», по сравнению с группой «одна операция» ( $p = 0.039$ ; log-rank test).

При проведении сравнительной оценки эффективности химиотерапии и таргетной терапии в качестве 2 линии лечения у пациентов с ФлК, нами получены данные, доказывающие преимущество в ВБП у пациентов, получающих во 2 линии ТТ ( $p = 0,042$ ; log-rank test), по сравнению с пациентами, получавших во 2 линию лечения ХТ [12,123].

Также нами изучено влияние количества линий лекарственного противоопухолевого лечения в анамнезе у пациентов с ФлК на прогноз заболевания. Более длительная ОВ была зафиксирована в группах пациентов «2 линии» и в группе «3 и более линий» по сравнению с применением только 1 линии лечения ( $p = 0.024$ ) и ( $p = 0.003$ ) соответственно. Статистически значимая разница между группой пациентов с ФлК, которым проводилось 2 линии и группой, в которой проводилось 3 и более линии не была достигнута ( $p = 0.257$ ).

С целью оценки независимых факторов прогноза, влияющих на ОВ у больных ФлК, получавших лекарственное противоопухолевое лечение в анамнезе, был проведен многофакторный регрессионный анализ Кокса. Выявлено, что наличие радикального оперативного вмешательства и количество линий противоопухолевого лечения являются независимыми факторами прогноза, доказывающие влияние на ОВ.

Результаты проведенной нами работы продемонстрировали, что применение ТТ в 1 и 2 линиях лечения пациентов с ФлК может быть эффективнее по сравнению с применением ХТ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фиброламеллярная карцинома является очень редким подтипом опухоли печени, кординально отличающаяся от классического варианта ГЦР. Нами проведено ретроспективное исследование на базе крупнейшей онкологической клиники России и Европы - НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, где накоплен сравнительно большой опыт лечения больных ФЛК.

В большинстве случаев статус по шкале ECOG у пациентов составляет 0 баллов, что может быть обусловлено молодым возрастом пациентов (медиана возраста пациентов составила 20 лет) и, как правило, отсутствием сопутствующей патологии печени. Большая часть случаев ФЛК была выявлена в 17, 20 и 28 лет. Женский пол преобладал над мужским полом по частоте встречаемости, тогда как, для сравнения, при классическом варианте ГЦР у мужчин выявление данного вида опухоли происходит чаще [2,4-11]. Корреляция с известными факторами риска характерных для классического ГЦР также отсутствовала. Однако, учитывая молодой возраст и, возможно, недостаточно «серьёзное» отношение пациентов к имеющимся симптомам на начальном этапе, в 47% случаев у пациентов с ФЛК при стадировании по TNM/AJCC встречается IVB стадия заболевания.

Доказано, что ОВ достоверно выше у пациентов с радикальной операцией в анамнезе, чем у пациентов, которым проводилась только лекарственная терапия ( $p=0,000$ ; log-rank test). Более молодой возраст ( $\leq 19$  лет), размер опухоли  $\leq 10$  см, стадия заболевания I-IIIВ и радикальное оперативное вмешательство в анамнезе ассоциированы с благоприятным прогнозом пациентов с ФЛК ( $p=0,026$ ,  $p=0,003$ ,  $p=0,007$  и  $p=0,000$  соответственно). Статус по шкале ECOG, пол пациентов не доказали своего влияния на прогноз заболевания ( $p=0,876$  и  $p=0,147$ ).

При проведении многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки независимых факторов, влияющих на ОВ при ФЛК, выявлено, что радикальное оперативное лечение в анамнезе, размер первичной опухоли и стадия

заболевания являются независимыми факторами прогноза, влияющими на ОВ. Тогда как такой показатель как возраст пациентов не доказал свое непосредственное влияние на ОВ.

Данная работа демонстрирует влияние ряда клинических факторов на прогноз заболевания у пациентов с ФЛК, которым на первом этапе проводилось радикальное хирургическое лечение. При размере опухолевого узла  $\leq 10$  см прогноз пациентов был более благоприятным. Наблюдалась статистически значимая разница в ОВ между пациентами с возрастом до 19 лет и пациентами старше 20 лет ( $p= 0,011$ ;  $p= 0,042$ ; log-rank test). Однако, у пациентов с возрастом от 20 до 29 лет и у пациентов от 30 лет и старше статистически значимой разницы в межгрупповом анализе получено не было ( $p= 0,787$ ; log-rank test). Из полученных нами данных можно сделать вывод, что пациенты более молодого возраста (до 19 лет) имеют более благоприятный прогноз, чем пациенты старшего возраста. Тогда как пол пациентов на показатели выживаемости не влиял ( $p=0,679$ ; log-rank test).

Доказано, что система стадирования TNM/AJCC является основной и должна быть применима для ФЛК, тогда как Барселонская система стадирования рака печени, согласно проведенному нами исследованию, не отражает полноценно распространенность онкологического процесса и прогноз заболевания. При проведении сравнительного межгруппового анализа пациентов с ФЛК с разными стадиями заболевания среди 34 пациентов, прошедших хирургическое лечение по поводу первичной ФЛК, не выявлено пациентов с I стадией заболевания. В связи с чем было выделено 3 прогностические группы пациентов с II–IIIВ стадиями, с IVA стадией и с IVB стадией соответственно. Достоверно худшая ОВ и БРВ была отмечена в группе с IVB стадией, тогда как самая высокая ОВ и БРВ достигнута в группе с II – IIIВ стадиями. На графиках выживаемости продемонстрирована статистически значимая разница в ОВ и БРВ между 1 и 2 группами ( $p= 0.050$ ; log-rank test); между 1 и 3 группами ( $p= 0.000$ ; log-rank test). Между пациентами с поражением регионарных и отдаленных лимфатических узлов (IVA стадия и IVB

стадия соответственно) статистически значимая разница не достигнута ( $p= 0.603$ ; log-rank test). Из полученных нами данных можно сделать вывод, что стадия заболевания по системе TNM-8 у пациентов с ФЛК может влиять на прогноз заболевания и отдаленные результаты лечения. Особого внимания заслуживает прогностическое значение поражения лимфатических узлов, включая и регионарные, и отдаленные у пациентов с ФЛК. Доказана достоверно худшая ОВ и БРВ у пациентов с поражением лимфатических узлов по сравнению с пациентами, у которых поражение лимфоузлов отсутствует. Учитывая, что поражение лимфатических узлов является важным прогностическим фактором, выполнение регионарной лимфаденэктомии должно регулярно выполняться как часть радикального оперативного вмешательства у пациентов с ФЛК. При проведении сравнительного межгруппового анализа 22 пациентов с ФЛК, целью которого была оценка прогностической значимости размера первичной опухоли пациентов, пациенты разделились на группы сравнения по максимальному размеру первичной опухоли ( $\leq 10$ см и  $>10$ см). Выбор такого пограничного значения в 10см обусловлено тем, что именно при такой стратификации пациентов получена адекватная наполненность каждой из групп сравнения и достоверность межгрупповых различий в показателях выживаемости. Было доказано, что достоверные различия в показателях ОВ были достигнуты между двумя исследуемыми группами больных, сформированными по размерам первичной опухоли ( $p= 0.054$ ; log-rank test). Общая выживаемость была выше в группе, где размер первичной опухоли у пациентов с ФЛК был  $\leq 10$ см. Безрецидивная выживаемость также достоверно различалась в этих группах ( $p= 0.027$ ; log-rank test) и была выше в группе пациентов с меньшим размером опухоли. Из чего можно сделать вывод, что пограничный размер, влияющий на выживаемость как ОВ так и БРВ – 10 см.

Кроме того, отмечается важная роль активной хирургической тактики при ФЛК. Согласно полученным результатам, ОВ достоверно выше в группе пациентов, которым было выполнено два и более оперативных вмешательства по сравнению с



пациентами с ФЛК, по сравнению с пациентами, которым выполнялось одно оперативное вмешательство ( $p= 0.052$ ; log-rank test). Известно, что хирургическое лечение является благоприятным фактором прогноза при ФЛК. Но также немаловажно, что пациенты часто имеют тенденцию к рецидиву или прогрессированию опухолевого процесса. Следовательно, при выявлении рецидива или прогрессирования заболевания, целесообразно (при возможности) выполнение повторного оперативного вмешательства для улучшения прогноза ФЛК. Решение должно приниматься на мультидисциплинарном консилиуме специалистов. При проведении сравнительного межгруппового анализа пациентов с одинаковой стадией заболевания (IVB), которым на первом этапе выполнялось радикальное хирургическое лечение и которым не проводилось хирургическое лечение по причине признанной неоперабельности опухолевого процесса, выявлено, что ОВ выше в группе пациентов, которым на первом этапе проводилось радикальное оперативное лечение ( $p= 0.002$ ; log-rank test). Необходимо отметить, что даже при IVB стадии заболевания, при олигометастазировании в забрюшинные лимфатические узлы, целесообразно рассмотреть вопрос о рассмотреть вопрос о проведении радикального хирургического лечения с целью увеличения ОВ. Наши данные демонстрируют медиану ОВ в группе 30 (95%ДИ, 10-50) месяцев у пациентов, на первом этапе получивших радикальное оперативное вмешательство в сравнении с медианой в 12 (95%ДИ,10-14) месяцев у пациентов без хирургического вмешательства при IVB стадии. Дополнительно нами было изучено влияние радикального хирургического лечения в анамнезе у пациентов с ФЛК, которым проводилось лекарственное противоопухолевое лечение, на прогноз заболевания. Принимая во внимание ретроспективный характер исследования, малую выборку пациентов, в результате проведенного анализа выявлено, что ОВ достоверно выше в группе больных с радикальной операцией в анамнезе, чем в группе, где проводилась только лекарственная терапия ( $p= 0,000$ ; log-rank test). Что еще раз доказывает

благоприятное влияние хирургического лечения на прогноз заболевания пациентов с ФлК.

Проведен ретроспективный анализ влияния ряда морфологических параметров ФлК на потенциал опухоли и выживаемость больных. Нами обнаружена связь объема склерозирующего компонента в ФлК с течением и прогнозом заболевания. ОВ у пациентов со склерозирующим компонентом в опухоли  $> 5\%$  была достоверно выше, чем у пациентов со склерозирующим компонентом в опухоли  $\leq 5\%$  и  $> 20\%$  соответственно ( $p= 0.050$ ;  $p= 0.010$ ; log-rank test). Аналогичным образом продемонстрированы результаты БРВ ( $p= 0.0010$ ;  $p= 0.024$ ; log-ranktest). Данная работа демонстрирует более агрессивное течение ФлК при наличии доли склерозирующего компонента в опухоли ФлК или при его нарастании в опухоли. Ранее этот вопрос при данной патологии не был изучен. За более чем 10-летний период нами не обнаружено ни одного исследования, в котором изучалась взаимосвязь доли склерозирующего компонента в ГЦР, а также в ФлК с прогнозом. Изучение влияния доли неклочечных компонентов в опухоли на прогноз заболевания представляет особый интерес, основанный на единой для большинства злокачественных опухолей концепции о прямой связи между снижением клеточной дифференцировки и увеличением потенциала злокачественности.

Выявлена связь доли некроза в опухоли с ОВ и БРВ у пациентов с ФлК. Доказано, что у пациентов, у которых некроз в опухоли отсутствовал имели более высокую ОВ по сравнению с пациентами, у которых некроз в опухоли был выявлен вне зависимости от его уровня в опухоли ( $p=0.040$ ;  $p=0.017$ ; log-rank test). У пациентов, у которых уровень некроза в опухоли  $\leq 5\%$  и  $> 5\%$  межгрупповых различий в ОВ выявлено не было ( $p= 0.690$ ; log-rank test). Также настоящая работа демонстрирует достоверно худшую БРВ у пациентов, у которых гистологически подтверждено наличие некроза в опухоли вне зависимости от его объема ( $p= 0.043$ ;  $p= 0.008$ ; log-rank test).

В данной работе продемонстрирована корреляция наличия микрососудистой инвазии в ФЛК с течением и прогнозом заболевания. ОВ и БРВ у пациентов с ФЛК без микрососудистой инвазии достоверно выше, чем у больных ФЛК без микрососудистой инвазии ( $p=0.045$ ;  $p=0.001$ ; log-rank test). Также стоит отметить тот факт, что при более распространенных стадиях заболевания у пациентов с ФЛК, микрососудистая инвазия встречалась чаще, что, соответственно, может делать прогноз заболевания менее благоприятным. Нами достоверно подтверждено предположение о том, что при увеличении доли склерозирующего компонента в ФЛК увеличивается частота микрососудистой инвазии ( $p=0,036$ ,  $p=0,021$ ).

Изучено влияние индекса Ki-67 на отдаленные результаты лечения пациентов с ФЛК. Статистически значимых различий между двумя разными методиками подсчета и в полученных значениях Ki-67 при гистологической оценке операционного материала двумя независимыми патоморфологами получено не было (критерий (альфа)  $\alpha = 0.467$ ;  $\alpha = 0.393$ ;  $\alpha = 0.719$ ). У пациентов, у которых индекса Ki-67  $\leq 5\%$  в опухоли, отмечены достоверно высокие ОВ и БРВ, по сравнению с пациентами с Ki-67  $>5\%$  ( $p=0.000$ ;  $p=0.000$ ; log-rank test). Из полученных нами данных следует, что индекс Ki-67 может являться новым иммуногистохимическим фактором прогноза у пациентов с ФЛК.

При проведении многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки независимых факторов влияющих на БРВ и ОВ при ФЛК, радикально оперированных на первом этапе, выявлено, что радикальное оперативное лечение в анамнезе, ряд клинических факторов прогноза таких как размер первичной опухоли, стадия заболевания, индекс Ki-67 в ФЛК, доля склерозирующего компонента и некроза в опухоли, а также микрососудистая инвазия являются независимыми факторами прогноза, влияющие на БРВ и ОВ. Тогда как размер опухоли доказал свое влияние только на БРВ, а такой показатель как возраст пациентов не доказал свое непосредственное влияние на ОВ.

При изучении прогностической значимости клинических показателей (возраст, пол, статус ECOG, количество метастазов) у пациентов с ФЛК, которым проводилось лекарственное противоопухолевое лечение было выявлено, что ОВ пациентов с метастатическим ФЛК, не зависит от их возраста, статуса ECOG и количества метастазов. Достоверных различий между группами сравнения нет ( $p=0,342$ ; log-rank test;  $p=0,275$ ; log-rank test). Для ECOG -  $p=0,088$ ; log-rank test;  $p>0,5$ ;  $p=0,768$ ; log-rank test. При изучении влияния количества метастазов на прогноз -  $p=0,195$ ; log-rank test,  $p=0,242$ ;  $p=0,557$ ; log-rank test. Однако, стоит отметить факт наличия малой выборки пациентов, который мог повлиять на полученные результаты.

Впервые был изучен выбор лекарственного противоопухолевого лечения у пациентов с ФЛК. При изучении влияния адъювантной химиотерапии на БРВ больных продемонстрировано отсутствие достоверно значимых различий в БРВ у пациентов с ФЛК, которым проводилась адъювантная терапия и по сравнению с пациентами, которым она проведена не была ( $p=0,112$ ; log-rank test).

В качестве 1 линии лекарственного противоопухолевого лечения продемонстрировано преимущество в ВБП таргетной терапии (преимущественно сорафениб) по сравнению с химиотерапией (преимущественно гемцитабин/цисплатин/оксалиплатин) ( $p=0,000$ ; log-rank test) у пациентов, оперированных на первом этапе, которым по причине прогрессирования опухолевого процесса в виде локорегионарного рецидива и/или отдаленного метастазирования проведена 1 линия лекарственной противоопухолевой терапии и у пациентов, которые на первом этапе получили 1 линию лекарственной противоопухолевой терапии без оперативного лечения. Дополнительно был изучен факт наличия радикального оперативного вмешательства в анамнезе, у пациентов с ФЛК, получавших 1 линию лекарственного противоопухолевого лечения. ОВ была достоверно выше в группе больных с радикальной операцией, чем в группе с только лекарственной противоопухолевой терапией ( $p=0,000$ ; log-rank test). Также проводилась оценка влияния повторных оперативных вмешательств в анамнезе на ОВ у пациентов с ФЛК, получавших 1

линию лекарственного противоопухолевого лечения при прогрессировании опухолевого процесса после хирургического лечения. Доказана наибольшая ОВ в группе две и более операций, по сравнению с группой пациентов, у которых была одна операция в анамнезе ( $p = 0.039$ ; log-rank test).

При сравнительной оценке эффективности химиотерапии и терапии МКИ в качестве 2 линии лечения у пациентов с ФЛК, нами получены данные, доказывающие преимущество в БРВ у пациентов, получавших во 2 линии таргетную терапию ( $p = 0,042$ ; log-rank test), по сравнению с пациентами, получавших во 2 линию лечения химиотерапию. Дополнительно нами изучено влияние количества линий лекарственного противоопухолевого лечения в анамнезе у пациентов с ФЛК на прогноз заболевания. Более длительная ОВ была зафиксирована в группах пациентов, которым проводилась 2 линии лекарственного противоопухолевого лечения и в группе 3 и более линий по сравнению с применением только 1 линии лечения ( $p = 0.024$ ) и ( $p = 0.003$ ) соответственно. Статистически значимая разница между группой пациентов с ФЛК, которым проводилось 2 линии и группой, в которой проводилось 3 и более линии не была достигнута ( $p = 0.257$ ).

При проведении многофакторного регрессионного анализа Кокса выявлено, что наличие радикального оперативного вмешательства и количество линий противоопухолевого лечения являются независимыми факторами прогноза, доказывающие влияние на ОВ у пациентов, получавших лекарственное противоопухолевое лечение в анамнезе ( $p = 0.001$ ;  $p = 0.019$ ).

Нами работа доказывает, что фиброламельлярная карцинома представляет собой отдельную нозологическую единицу, имеющую ряд значимых отличий от классического варианта ГЦР. Данный вид опухоли обладает своими особенностями течения заболевания, прогнозом и ответом на лечение, требующими детального изучения.

## ВЫВОДЫ

1. ОВ и БРВ у больных фиброламеллярной карциномой статистически значимо хуже при: 1) IV-A и IV-B стадиях заболевания по системе стадирования TNM/AJCC ( $p=0.000$ ;  $p=0.000$  log-rank test); 2) размере опухоли  $>10$  см ( $p=0.054$ ;  $p=0.027$ ; log-rank test). 3) возрасте больных старше 20 лет ( $p=0,011$ ;  $p=0,042$ ; log-rank test).

2. Радикальное хирургическое лечение в анамнезе, размер первичной опухоли и стадия заболевания являются независимыми факторами прогноза, влияющими на ОВ при проведении многофакторного анализа ( $p=0,001$ ;  $p=0,012$ ;  $p=0,005$ ).

3. Хирургическое лечение первичной опухоли, включая удаление внепеченочных проявлений, рецидивных и метастатических проявлений является благоприятным фактором прогноза, ассоциированным с более длительной ОВ ( $p=0.002$ ;  $p=0,000$ ;  $p=0.002$ ; log-rank test). Показатель ОВ достоверно выше в группе больных, перенесших две и более операции ( $p=0.052$ ; log-rank test).

4. Доли склерозирующего компонента и некроза в фиброламеллярной карциноме могут служить дополнительными морфологическими факторами прогноза. Нарастание доли склерозирующего компонента и/или некроза в опухоли приводит к более агрессивному течению заболевания с ухудшением ОВ и БРВ ( $p=0.050$ ;  $p=0.001$ ; log-rank test); ( $p=0.040$ ;  $p=0.043$ ; log-rank test). Индекс Ki-67 может являться новым независимым фактором прогноза у больных фиброламеллярной карциномой. При росте индекса Ki-67 в опухоли достоверно значимо сокращается ОВ и БРВ ( $p=0.000$ ;  $p=0.000$ ; log-rank test). ОВ и БРВ статистически значимо хуже при наличии микрососудистой инвазии ( $p=0.045$ ;  $p=0.001$ ; log-rank test). При этом, увеличение доли склерозирующего компонента в фиброламеллярной карциноме

достоверно коррелирует с увеличением частоты микрососудистой инвазии ( $p=0,036$ ,  $p=0,021$ ).

5. При фиброламеллярной карциноме целесообразно назначение таргетной терапии в 1 и 2 линиях лекарственного противоопухолевого лечения ( $p= 0,030$ ;  $p= 0,042$ ; log-rank test). ( $p= 0.020$ ;  $p= 0.0050$ ; log-rank test). Количество линий лекарственной противоопухолевой терапии в анамнезе у неоперабельных пациентов достоверно коррелирует с более благоприятным прогнозом заболевания ( $p = 0.024$ ) и ( $p = 0.003$ ). Количество линий лекарственного противоопухолевого лечения является независимыми факторами прогноза, влияющим на ОВ по данным многофакторного анализа ( $p = 0.019$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При возможности радикального удаления опухоли на первом этапе следует выполнять хирургическое лечение. При рецидивах/прогрессировании ФЛК обоснована необходимость рассмотрения вопроса об активной хирургической тактике.
2. Для более точного прогнозирования течения заболевания у пациентов с ФЛК при морфологическом исследовании операционного материала рекомендуется проводить полуколичественную оценку доли склерозирующего компонентов в опухоли.
3. Также с целью прогнозирования заболевания рекомендуется определение индекса Ki-67 в опухоли.
4. При проведении лекарственной противоопухолевой терапии у пациентов с ФЛК целесообразнее в 1 и 2 линиях лечения назначение таргетной терапии.



**СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

AJCC (American Joint Committee on Cancer) - Американский объединенный комитет по изучению рака

ASA (American Society of Anesthesiologists) –Американское общество анестезиологов

BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) - Барселонская система стадирования рака печени

БРВ - безрецидивная выживаемость

ВБП – выживаемость без прогрессирования

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ГЦР – гепатоцеллюлярная карцинома

ИГХ – иммуногистохимия

Л/у – лимфоузлы

МКИ – мультикиназный ингибитор

ОВ - общая выживаемость

ТТ – таргетная терапия

ФлК – фиброламеллярная карцинома

ХТ - химиотерапия

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Ringe, B. Results of hepatic resection and transplantation for fibrolamellar carcinoma / B. Ringe, C. Wittekind, A. Weimann, G. Tusch, R. Pichlmayr // Surg Gynecol Obstet. - 1992. - Vol.175 - № 4. - P.299–305.
2. Pinna, A.D. Treatment of fibrolamellar hepatoma with subtotal hepatectomy of transplantation / A.D. Pinna, S. Iwatsuki, R.G. Lee, S. Todo, J.R. Madariaga, J.W. Marsh, et al. // Hepatology. - 1997. - Vol.26. - №4. – P.877–83.
3. El-Gazzaz, G. Outcome of liver resection and transplantation for fibrolamellar hepatocellular carcinoma / G. El-Gazzaz, W. Wong, M.K. El-Hadary, B.K. Gunson, D.F. Mirza, A.D. Mayer, J.A. Buckels, P. McMaster // Transpl Int. – 2000. – Vol.13. - № 1. – P.406–9.
4. El-Serag, H.B. Is fibrolamellar carcinoma different from hepatocellular carcinoma? A US population-based study / H.B. El-Serag, J.A. Davila // Hepatology. – 2004. – Vol.39. - № 3. – P.798–803.
5. Moreno-Luna, L.E. Clinical and pathologic factors associated with survival in young adult patients with fibrolamellar hepatocarcinoma / L.E. Moreno-Luna, O. Arrieta, J.G. Leiva, B. Martinez, A. Torre, M. Uribe, et al. // BMC Cancer. – 2005. – Vol. 31. - №5. – P. 142.
6. Stipa, F. Outcome of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma / F. Stipa, S.S. Yoon, K.H. Liao, Y. Fong, W.R. Jarnagin, M. D’Angelica, et al. // Cancer. - 2006. – Vol. 106. - № 6. – P. 1331–8.
7. Kaseb, A.O. Prognostic indicators and treatment outcome in 94 cases of fibrolamellar hepatocellular carcinoma / A.O. Kaseb, M. Shama, I.H. Sahin, A. Nooka, H.M. Hassabo, J.N. Vauthey, et al. // Oncology. - 2013. – Vol. 85. - № 4. – P. 197–203.
8. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program [ Электронный ресурс]. - National Cancer Institute D SRP, Cancer Statistics Branch. - 2015.

9. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. - 2018. – С.14,32,70,71.
10. Mavros, M.N. A systematic review: Treatment and prognosis of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma / M.N. Mavros, et al. // J Am Coll Surg. - 2012. – Vol. 215. - № 6. – P.820-30.
11. Hemming, A.W. Aggressive surgical management of fibrolamellar hepatocellular carcinoma / A.W. Hemming, B. Langer, P. Sheiner, P.D. Greig, B.R. Taylor // J Gastrointest Surg. – 1997. – Vol. 1. - № 4. – P. 342–346.
12. Antonova, E.Yu. Fibrolamellar liver cancer: the modern concept / E.Yu. Antonova, V.V. Breder, E.A. Moroz, K.K. Laktionov, I.A.Dzhanyan, A.Yu. Volkov // Meditsinskiy sovet. – 2020. – № 20. – P. 134-142.
13. Arista-Nasr, J. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in Mexican patients / J. Arista-Nasr, L. Gutierrez-Villalobos, J. Nuncio, H. Maldonado, L. Bornstein-Quevedo // Pathol Oncol Res. – 2002. – Vol. 8. - № 2. – P. 133–137.
14. Moore, S.W. Malignant liver tumors in South African children: a national audit / S.W. Moore, A. Davidson, G.P. Hadley, et al. // World J Surg. – 2008. – Vol. 32. - № 7. – P. 389–1395.
15. Sooklim, K. Histologic subtypes of hepatocellular carcinoma in the southern Thai population / K. Sooklim, H. Sriplung, T. Piratvisuth T // Asian Pac J Cancer Prev. – 2003. – Vol.4. - № 4. – P. 302–306.
16. Dadke, D. The detection of HBV antigens and HBx-transcripts in an Indian fibrolamellar carcinoma patient: a case study / D. Dadke, P. Jaganath, S. Krishnamurthy, S. Chiplunkar // Liver. – 2002. – Vol.22. - № 1. – P.87–91.
17. Yuan, C.Y. Fibrolamellar variant of hepatocellular carcinoma – report of a Chinese patient / C.Y. Yuan, C.C. Yuan, G.F. Shiou, C.H. Tseng, M.T. Yau // Hepatogastroenterology. – 1995. – Vol. 42. - № 2. – P.182–184.

18. Edmonson, H.A. Differential diagnosis of tumors and tumor- like lesion of liver in infancy and childhood / H.A. Edmonson // Arch Dis Child. - 1956. – Vol. 91. - №2. – P.168-186.
19. Edmonson H.A. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. hi Atlas of Tumor Pathology / H.A. Edmodson // Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology. - 1958. - Sect 7, Fasc. 25. – P.98.
20. Peters R.L. Pathology of hepatocellular carcinoma, hi Hepatocellular Carcinoma / K. Okuda, R. Peters (eds). // New York: John Wiley & Sons. - 1976. – 107. - P.166.
21. Slavutin, L.J. Case report. Hepatocellular carcinoma with lamella'r fibrosis: An important histological variant / L.J. Slavutin, N. Diamond // Pathology. – 1981. – Vol. 13. - № 4. – P.775-81.
22. Craig, J.R. Fibrolamellar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinicopathologic features / J.R. Craig, R.L. Peters, H.A. Edmondson, M. Omata // Cancer. – 1980. – Vol. 46. - № 2. – P.372-379.
23. Baithun, S.I. Oncocytichepatocellular carcinoma / S.I. Baithun, D.J. Pollock // Histopathology. – 1983. – Vol. 7. - № 1. – P.107-112.
24. Berman, M.M. Hepatocellular carcinoma. Polygonal cell type with fibrous stroma--an atypical variant with a favorable prognosis / M.M. Berman, P. Libbey, J.H. Foster // Cancer. – 1980. – Vol. 46. - № 6. – P. 1148-1155.
25. Nagtegaal, I.D. WHO classification of tumours. 5th Edition. Digestive System Tumours. Edited by the WHO Classification of Tumours Editorial Board / I.D. Nagtegaal, R.D. Odze, D. Klimstra, V. Paradis, M. Rugge, P. Schirmacher, K.M. Washington, F. Carneiro, I.A. Cree // Lyon: IARC Press. - 2019. – P.224.
26. Greene, F.L. The staging of cancer: a retrospective and prospective appraisal / F.L. Greene, L.H. Sobin // CA Cancer J. Clin. – 2008. – Vol. 58. - № 3. – P. 180–190.

27. Chun, Y.S. 8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Pancreas and Hepatobiliary Cancers / Y.S. Chun, T.M. Pawlik, J-N. Vauthey // *Ann Surg Oncol.* - 2018. – Vol. 25. - № 4. – P. 845–847.
28. Eggert, T. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in the USA, 2000-2010: a detailed report on frequency, treatment and outcome based on the surveillance, epidemiology, and end results database / T. Eggert, K.A. McGlynn, A. Duffy, et al. // *United European Gastroenterol J.* – 2013. – Vol.1. - № 5. – P.351-7.
29. Lee, C.W. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma with lymph node metastasis: clinicopathological analysis and survival outcome / C.W. Lee, K.M. Chan, C.F. Lee, et al. // *Asian J Surg.* – 2011. – Vol. 34. - № 2. – P.53-62.
30. Watanabe, J. Clinicopathologic study on lymph node metastasis of hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 660 consecutive autopsy cases / J. Watanabe, O. Nakashima, M. Kojiro // *Jpn J Clin Oncol.* - 1994. – Vol. 24. - № 1. – P.37-41.
31. Shu, L. Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma / L. Shu, W.Ch. Kwok, et al. // *Am J Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. - № 10. – P. 2617–2624.
32. Perez-Guillermo, M. Cytologic aspect of fibrolamellar hepatocellular carcinoma in fine-needle aspirates / M. Perez-Guillermo, N. AlbertinMasgrau, J. Garcia Solano, et al. // *Diagn Cytopathol.* – 1999. – Vol.21. - № 3. – P.180–7.
33. Torbenson, M.S. Review of the Clinicopathologic Features of Fibrolamellar Carcinoma / M.S. Torbenson // *Adv. Anat. Pathol.* – 2007. - Vol. 14. - № 3. – P. 217–223.
34. Torbenson, M.S. Morphologic Subtypes of Hepatocellular Carcinoma / M.S.Torbenson // *Gastroenterol. Clin. N. Am.* - 2017. - Vol. 46. - № 2. – P. 365–391.
35. Kitabayashi, K. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: report of a case / K. Kitabayashi, M. Yokoi, K. Ueno, et al. // *Hepatogastroenterology.* – 2003. – Vol. 50. - №54. – P.1886–8.

36. Chaudhari, V.A. Management of fibrolamellar hepatocellular carcinoma / V.A. Chaudhari, K. Khobragade, M. Bhandare, et al. // Chinese Clinical Oncology. – 2018. - Vol. 7. - № 5. – P. 51.
37. Ward, S.C. Fibrolamellar carcinoma of the liver exhibits immunohistochemical evidence of both hepatocyte and bile duct differentiation / S.C. Ward, J. Huang, S.K. Tickoo, et al. // Mod. Pathol. - 2010. - Vol. 23. - № 9. - P. 1180–1190.
38. de Boer, C.J. Expression of Ep-CAM in normal, regenerating, metaplastic, and neoplastic liver / C.J. de Boer, J. H. J. M. van Krieken, C.M. Janssen-van Rhijn, S.V. Litvinov // J. Pathol. – 1999. - Vol. 188. - № 2. – P. 201–206.
39. Gires, O. EpCAM in hepatocytes and their progenitors / O. Gires // J. Hepatol. – 2012. - Vol. 56. - № 2. – P. 490–492.
40. Sergi, C.M. Hepatocellular Carcinoma, Fibrolamellar Variant: Diagnostic Pathologic Criteria and Molecular Pathology Update. A Primer / C.M. Sergi // Diagnostics (Basel). – 2015. - Vol. 6. - № 1. P. 3
41. Graham, R.P. Fibrolamellar carcinoma: A histologically unique tumor with unique molecular findings / R.P. Graham, M.S. Torbenson // Semin. Diagn. Pathol. – 2017. - Vol. 34. - № 2. – P. 146–152.
42. Dhingra, S. Cell cycle biology of fibrolamellar hepatocellular carcinoma / S. Dhingra, W. Li, D. Tan, M. Zenali, H. Zhang, R.E. Brown // Int J Clin Exp Pathol. – 2010. – Vol. 3. - № 8. – P. 792-7.
43. Stroescu, C. Expression of p53, Bcl-2, VEGF, Ki67 and PCNA and prognostic significance in hepatocellular carcinoma / C. Stroescu, A. Dragnea, B. Ivanov, C. Pechianu, V. Herlea, O. Sgarbura, A. Popescu, I. Popescu // J Gastrointestin Liver Dis. – 2008. – Vol. 17. - № 4. – P. 411-7.
44. Sofocleous, C.T. Ki-67 is a prognostic biomarker of survival after radiofrequency ablation of liver malignancies / C.T. Sofocleous, S. Garg, L.M. Petrovic, M. Gonen, E.N. Petre, D.S. Klimstra, S.B. Solomon, K.T. Brown, L.A. Brody, A.M.

Covey, R.P. Dematteo, L. Schwartz, N.E. Kemeny // *Ann Surg Oncol.* – 2012. – Vol. 19. - № 13. – P. 4262-9.

45. Schmilovitz-Weiss, H. Tissue expression of squamous cellular carcinoma antigen and Ki67 in hepatocellular carcinoma-correlation with prognosis: a historical prospective study / H. Schmilovitz-Weiss, A. Tobar, M. Halpern, I. Levy, E. Shabtai, Z. Ben-Ari // *Diagno Pathol.* – 2011. – Vol. 6. – P. 121.

46. Morinaga, S. Growth index, assessed with Ki-67 and ssDNA labeling; a significant prognosticator for patients undergoing curative resection for hepatocellular carcinoma / S. Morinaga, N. Ishiwa, Y. Noguchi, Y. Yamamoto, Y. Rino, T. Imada, Y. Takanashi, M. Akaike, Y. Sugimasa, S. Takemiya // *J Surg Oncol.* - 2005. – Vol. 92. - №4. – P. 331-6.

47. Aktas, S. Effects of risk factors and Ki-67 on rates of recurrence on patients who have undergone liver transplant for hepatocellular carcinoma / S. Aktas, H. Karakayali, G. Moray, H. Ozdemir, M. Haberal // *Transplant Proc.* – 2011. – Vol. 43. - №10. – P. 3807-12.

48. Johannessen, A.L. The clinical value of Ki-67/MIB-1 labeling index in human astrocytomas / A.L. Johannessen, S.H. Torp // *Pathol Oncol Res.* – 2006. – Vol. 12. - №3. – P. 143-7.

49. Moul, J.W. Angiogenesis, p53, bcl-2 and Ki-67 in the progression of prostate cancer after radical prostatectomy / J.W. Moul // *Eur Urol.* – 1999. – Vol. 35. - № 5-6. – P.399- 407.

50. Patil, D.T. Sialoblastoma: utility of Ki- 67 and p53 as a prognostic tool and review of literature / D.T. Patil, P.M. Chou // *Pediatr Dev Pathol.* - 2010. – Vol. 13. - № 1. – P. 32-8.

51. Jakobsen, J.N. Clinical impact of ki-67 labeling index in non-small cell lung cancer / J.N. Jakobsen, J.N. Sorensen // *Lung Cancer.* – 2013. – Vol. 79. - № 1. – P. 1-7.

52. Pathmanathan, N. Ki67 and proliferation in breast cancer / N. Pathmanathan, R.L. Balleine // *J Clin Pathol.* - 2013. – Vol. 66. - № 6. – P. 512-6.

53. Chiloiro, S. Radically resected pituitary adenomas: prognostic role of Ki-67 labeling index in a monocentric retrospective series and literature review / S. Chiloiro, A. Bianchi, F. Doglietto, C. de Waure, A. Giampietro, A. Fusco, D. Iacovazzo, L. Tartaglione, F. Di Nardo, F. Signorelli, L. Lauriola, C. Anile, G. Rindi, G. Maira, A. Pontecorvi, L. De Marinis // *Pituitary*. – 2014. – Vol.17. - № 3. – P. 267-76.
54. Dudderidge, T.J. Mcm2, Geminin, and KI-67 define proliferative state and are prognostic markers in renal cell carcinoma / T.J. Dudderidge, K. Stoeber, M. Loddo, G. Atkinson, T. Fanshawe, D.F. Griffiths, G. H. Williams // *Clin Cancer Res*. - 2005. - Vol. 11. - № 7. - P. 2510–2517.
55. Honeyman, J.N. Detection of a Recurrent DNAJB1-PRKACA Chimeric Transcript in Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma / J.N. Honeyman, E.P. Simon, N. Robin, et al. // *Science*. – 2014. - Vol. 343. - № 6174. - P. 1010.
56. Graham, R.P. DNAJB1-PRKACA is specific for fibrolamellar carcinoma / R.P. Graham, L. Jin, D.L. Knutson, et al. // *Modern Pathology*. – 2015. - Vol. 28. - № 6. – P. 822–829.
57. Dinh, T.A. Comprehensive analysis of The Cancer Genome Atlas reveals a unique gene and non-coding RNA signature of fibrolamellar carcinoma / T. A. Dinh, E.C. Vitucci, E. Wauthier, et al. // *Sci. Rep*. - 2017. - Vol. 7. – P. 44653.
58. Vivekanandan, P. Anterior gradient-2 is overexpressed by fibrolamellar carcinomas / P. Vivekanandan, S.T. Micchelli, M. Torbenson // *Hum Pathol*. – 2009. – Vol. 40. - № 3. – P.293–9.
59. Simon, E.P. Transcriptomic characterization of fibrolamellar hepatocellular carcinoma / E.P. Simon, C.A. Freije, B.A. Farbe, et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci*. - 2015. - Vol. 112. - № 44. – P. 5916–5925.
60. Orsatti, G. Lamellar fibrosis in the fibrolamellar variant of hepatocellular carcinoma: a role for transforming growth factor beta / G. Orsatti, P. Hytiroglou, S.N. Thung, et al. // *Liver*. – 1997. – Vol. 17. - № 3. – P.152–6.



61. Buckley, A.F. Epidermal growth factor receptor expression and gene copy number in fibrolamellar hepatocellular carcinoma / A.F. Buckley, L.J. Burgart, S. Kakar // *Hum Pathol.* – 2006. – Vol. 37. - № 4. – P. 410–4.
62. Kannangai, R. EGFR is phosphorylated at Ty845 in hepatocellular carcinoma / R. Kannangai, F. Sahin, M.S. Torbenson // *Mod Pathol.* – 2006. – Vol. 19. - № 11. – P. 1456–61.
63. Kannangai, R. Fibrolamellar carcinomas show overexpression of genes in the RAS, MAPK, PIK3, and xenobiotic degradation pathways / R. Kannangai, P. Vivekanandan, F. Martinez-Murillo, et al. // *Hum Pathol.* – 2007. – Vol. 38. - № 4. – P. 639–44.
64. Torbenson, M. Concurrent evaluation of p53, beta-catenin, and alpha-fetoprotein expression in human hepatocellular carcinoma / M. Torbenson, R. Kannangai, S. Abraham, et al. // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2004. - Vol. 122. - № 3. – P. 377–382.
65. Sorenson, E.C. Genome and transcriptome profiling of fibrolamellar hepatocellular carcinoma demonstrates p53 and IGF2BP1 dysregulation / E.C. Sorenson, R. Khanin, Z.M. Bamboat, et al. // *PLoS One.* – 2017. - Vol. 12. - № 5. - e0176562.
66. Cornella, H. Unique genomic profile of fibrolamellar hepatocellular carcinoma / H. Cornella, C. Alsinet, S. Sayols, et al. // *Gastroenterology.* - 2015. - Vol. 148. - № 4. – P. 806–818.
67. Stipa, F. Outcome of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma / F. Stipa, S.S. Yoon, K.H. Liao, et al. // *Cancer.* - 2006. – Vol. 106. - № 6. – P. 1331–1338.
68. Darcy, D.G. Prognostic factors in fibrolamellar hepatocellular carcinoma in young adults / D.G. Darcy, M.M. Malek, R. Kobos, D.S. Klimstra, R. DeMatteo, M.P. La Quaglia // *J Pediatr Surg.* - 2015. – Vol. 50. - № 1. – P. 153-6.
69. Ang, C.S. Clinicopathologic characteristics and survival outcomes of patients with fibrolamellar carcinoma: data from the fibrolamellar carcinoma consortium / C.S. Ang, R.K. Kelley, M.A. Choti, et al. // *Gastrointest Cancer Res.* - 2013. – Vol. 6. - № 1. – P. 3–9.

70. Assi, H.A. Predictors of Outcome in Patients with Fibrolamellar Carcinoma: Analysis of the National Cancer Database / H.A. Assi, S. Mukherjee, M. Machiorlatti, S. Vesely, V. Pareek, H. Hatoum // *Anticancer Res.* – 2020. - Vol. 40. - № 2. – P. 847-855.
71. Kaseb, A.O. Prognostic indicators and treatment outcome in 94 cases of fibrolamellar hepatocellular carcinoma / A.O. Kaseb, M. Shama, I.H. Sahin, et al. // *Oncology.* – 2013. – Vol. 85. - № 4. P. 197–203.
72. Dahan, M.H. Fibrolamellar hepatic carcinoma with a presentation similar to that of septic pregnancy. A case report / M.H. Dahan, P. Kastell // *J Reprod Med.* 2002. – Vol. 47. - № 1. – P. 47–49.
73. Craig, J.R. Fibrolamellar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinico-pathologic features / J.R. Craig, R.L. Peters, H.A. Edmondson, M. Omata // *Cancer.* – 1980. – Vol. 46. - № 2. – P. 372–379.
74. Hemming, A.W. Aggressive surgical management of fibrolamellar hepatocellular carcinoma / A.W. Hemming, B. Langer, P. Sheiner, P.D. Greig, B.R. Taylor // *J Gastrointest Surg.* – 1997. – Vol. 1. - № 4. P. 342–346.
75. Torbenson, M. Fibrolamellar carcinoma: 2012 update / M. Torbenson // *Scientifica.* - 2012. – Vol. 2012.
76. Lloreta, J. Fibrolamellar hepatic tumor with neurosecretory features and systemic deposition of AA amyloid / J. Lloreta, C. Vadell, X. Fabregat, S. Serrano // *UltrastructPathol.* – 1994. – Vol.18. - № 1–2. – P. 287–292.
77. Ward, S.C. Fibrolamellar carcinoma of the liver exhibits immunohistochemical evidence of both hepatocyte and bile duct differentiation / S.C. Ward, J. Huang, S.K. Tickoo, S.N. Thung, M. Ladanyi, D.S. Klimstra // *Mod Pathol.* – 2010. – Vol. 23. - № 9. – P. 1180–1190.
78. Friedman, A.C. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma / A.C. Friedman, J.E. Lichtenstein, Z. Goodman, et al. // *Radiology.* – 1985. – Vol. 157. - № 3. – P. 583-7.

79. Ichikawa, T. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: imaging and pathologic findings in 31 recent cases / T. Ichikawa, M.P. Federle, L. Grazioli, et al. // *Radiology*. – 1999. – Vol. 213. - № 2. – P. 352-61.
80. Brandt, D.J. Imaging of fibrolamellar hepatocellular carcinoma / D.J. Brandt, C.D. Johnson, D.H. Stephens, et al. // *AJR Am J Roentgenol*. – 1988. – Vol. 151. - № 2. – P. 295-9.
81. Kadoya, M. Hepatocellular carcinoma: correlation of MR imaging and histopathologic findings / M. Kadoya, O. Matsui, T. Takashima, et al. // *Radiology*. – 1992. – Vol.183. - № 3. – P. 819-25.
82. Ringe, K.I. Gadoxetate disodium-enhanced MRI of the liver. Part 1, Protocol optimization and lesion appearance in the noncirrhotic liver / K.I. Ringe, D.B. Husarik, C.B. Sirlin, et al. // *AJR Am J Roentgenol*. – 2010. – Vol. 195. - № 1. – P. 13-28.
83. Palm, V. Imaging features of fibrolamellar hepatocellular carcinoma in gadoxetic acid-enhanced MRI / V. Palm, R. Sheng, P. Mayer, et al. // *Cancer Imaging*. - 2018. – Vol. 18. - № 1. – P. 9.
84. Badiie, S Role of IV iodinated contrast material in 18F-FDG PET/CT of liver metastases / S. Badiie S, B.L. Franc, E.M. Webb, et al. // *AJR Am J Roentgenol*. – 2008. – Vol. 191. - № 5. – P. 1436–9.
85. Mayo, S.C. Treatment and prognosis of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma: a national perspective / S.C. Mayo, M.N. Mavros, H. Nathan, et al. // *J Am Coll Surg*. - 2014. – Vol. 218. - № 2. – P. 196-205.
86. Darcy, D.G. Prognostic factors in fibrolamellar hepatocellular carcinoma in young people / D.G. Darcy, M.M. Malek, R. Kobos, D.S. Klimstra, R. DeMatteo, M.P. La Quaglia // *J Pediatr Surg*. – 2015. – Vol. 50. - № 1. – P. 153–156.
87. McAteer, J. P. Hepatocellular carcinoma in children: epidemiology and the impact of regional lymphadenectomy on surgical outcomes / J.P. McAteer, A.B. Goldin, P.J. Healey, K.W. Gow // *J Pediatr Surg*. – 2013. – Vol. 48. - № 11. – P. 2194–2201.

88. Amini, N. Management of lymph nodes during resection of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review / N. Amini, A. Ejaz, G. Spolverato, S.K. Maithel, Y. Kim, T.M. Pawlik // *J Gastro- intestSurg.* - 2014. – Vol. 18. - №12. – P. 2136–2148.
89. Yamashita, S. Prognosis of Fibrolamellar Carcinoma Compared to Non-cirrhotic Conventional Hepatocellular Carcinoma / S. Yamashita, J.N. Vauthey, A.O. Kaseb, et al. // *J Gastrointest Surg.* - 2016. – Vol. 20. - № 10. – P. 1725-31.
90. Njei, B. Prognosis of Patients With Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma Versus Conventional Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis / B. Njei, V.R. Konjeti, I. Ditah // *Gastrointest Cancer Res.* – 2014. – Vol. 7. - № 2. – P. 49-54.
91. El-Gazzaz, G. Outcome of liver resection and transplantation for fibrolamellar hepatocellular carcinoma / G. El-Gazzaz, W. Wong, M.K. El-Hadary, et al. // *Transpl Int.* - 2000. – Vol.13. - № 1. - P. S406-9.
92. Fouzas, I. “Preemptive” live donor liver transplantation for fibrolamellar hepatocellular carcinoma: A case report / I. Fouzas, G.C. Sotiropoulos, E.P. Molmenti, et al. // *Transplant Proc.* – 2008. – Vol. 40. - № 10. – P. 3806-7.
93. Atienza, L.G. Liver transplantation for fibrolamellar hepatocellular carcinoma: A national perspective / L.G. Atienza, J. Berger, X. Mei, et al. // *J Surg Oncol.* – 2017. – Vol. 115. - № 3. – P. 319-23.
94. Peacock, J.G. Radiotherapy for metastatic fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Rare Tumors* / J.G. Peacock, J.A. Call, K.R. Olivier // 2013. – Vol. 5. - № 3. – P. e28.
95. Mafeld, S. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: treatment with yttrium-90 and subsequent surgical resection / S. Mafeld, J. French, D. Tiniakos, B. Haugk, D. Manas, P. Littler // *Cardiovasc InterventRadiol.* – 2018. – Vol. 41. - № 5. – P. 816–20.

96. Czauderna, P. Preliminary experience with arterial chemoembolization for hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma in children / P. Czauderna, G. Zbrzezniak, W. Narozanski, et al. // *Pediatr Blood Cancer*. – 2006. – Vol. 46. - № 7. – P. 825–8.

97. Fonseca, G.M. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma downstaging / G.M. Fonseca, et al. // *World J Gastrointest Surg*. – 2014. – Vol. 6. - № 6. – P. 107-111.

98. Chakrabarti, S. Clinicopathological features and outcomes of fibrolamellar hepatocellular carcinoma / S. Chakrabarti, S.H. Tella, A. Kommalapati, B.M. Huffman, S. Yadav, I.B. Riaz, G. Goyal, K. Mody, M. Borad, S. Cleary, R.L. Smoot, A. Mahipal, et al. // *J Gastrointest Oncol*. – 2019. – Vol. 10. - № 3. – P. 554-561.

99. Patt, Y.Z. Phase II trial of systemic continuous fluorouracil and subcutaneous recombinant interferon Alfa-2b for treatment of hepatocellular carcinoma / Y.Z. Patt, M.M. Hassan, R.D. Lozano, et al. // *J Clin Oncol*. – 2003. – Vol. 21. - № 3. – P.421–7.

100. Ang, C.S. Clinicopathologic Characteristics and Survival Outcomes of Patients With Fibrolamellar Carcinoma: Data From the Fibrolamellar Carcinoma Consortium / C.S. Ang, R.K. Kelley, M.A. Choti, D.P. Cosgrove, J.F. Chou, D. Klimstra, M.S. Torbenson, L. Ferrell, T.M. Pawlik, Y. Fong, E.M. O'Reilly, J. Ma, J. McGuire, G.P. Vallarapu, A. Griffin, F. Stipa, M. Capanu, R.P. Dematteo, A.P. Venook, G.K. Abou-Alfa // *Gastrointestinal Cancer Research*. – 2013. – Vol. 6. - № 1. – P. 3–9.

101. Weeda, V.B. 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 / V.B. Weeda, M. Murawski, A.J. McCabe, R. Maibach, L. Brugières, D. Roebuck, et al. // *Eur J Cancer*. – 2013. – Vol. 49. - № 12. – P. 2698–704.

102. Gras, P. Prolonged Complete Response after GEMOX Chemotherapy in a Patient with Advanced Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma / P. Gras, S. Truant, V. Boige, et al. // *Case Rep Oncol*. – 2012. – Vol. 5. - № 1. – P. 169-72.

103. Benito, V. Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma Metastatic to the Ovary / V. Benito, J. Segura, M.S. Martínez, O. Arencibia, A. Lubrano // *J Obstet Gynaecol.* – 2012. – Vol. 32. - № 2. – P. 200-2.
104. Baueer, U. Progression after Immunotherapy for Fibrolamellar Carcinoma / U. Bauer, C. Mogler, R.F. Braren, H. Algül, R.M. Schmid, U. Ehmer // *Visc Med.* – 2019. – Vol. 35. - № 1. P. 39–42.
105. Ang, C.S. Clinicopathologic characteristics and survival outcomes of patients with fibrolamellar carcinoma: data from the fibrolamellar carcinoma consortium / C.S. Ang, R.K. Kelley, M.A. Choti, D.P. Cosgrove, J.F. Chou, D. Klimstra, M.S. Torbenson, L. Ferrell, T.M. Pawlik, Y. Fong, E.M. O'Reilly, J. Ma, J. McGuire, G.P. Vallarapu, A. Griffin, F. Stipa, M. Capanu, R.P. Dematteo, A.P. Venook, G.K. Abou-Alfa // *Gastrointest Cancer Res.* – 2013. – Vol. 6. - № 1. P. 3-9.
106. El Dika, I. 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 / I. El Dika, R.J. Mayer, A.P. Venook, M. Capanu, M.P. LaQuaglia, R. Kobos, A.F. O'Neill, J.F. Chou, M. Ly, C. Ang, E.M. O'Reilly, J.D. Gordan, G.K. Abou-Alfa // *Oncologist.* – 2020. - Vol. 25. - № 11. – P. 925-e1603.
107. Huffman, B.M. Clinicopathological features and outcomes of fibrolamellar hepatocellular carcinoma / B.M. Huffman, S. Yadav, I.B. Riaz, G. Goyal, K. Mody, M. Borad, S. Cleary, R.L. Smoot, A. Mahipal // *J Gastrointest Oncol.* – 2019. - Vol. 10. - № 3. – P. 554-561.
108. Bauer, U. Progression after Immunotherapy for Fibrolamellar Carcinoma / U. Bauer, C. Mogler, R.F. Braren, H. Algül, R.M. Schmid, U. Ehmer // *Visc Med.* – 2019. – Vol. 35. - № 1. - P 39-42.
109. Smith, M. Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma / M. Smith, P.J. Tomboc, B. Markovich // *StatPearls [Internet].* – 2022.

110. Allen, D.C. Histopatology Specimens: Clinical, Pathological and Laboratory Aspects. 2nd ed. / D.C. Allen, R.I. Cameron // London: Springer- Verlag. - 2013. – 99 – P.110.

111. Antonova, E.Yu. Clinical prognostic factors for fibrolamellar liver carcinoma / E.Yu. Antonova, E.A. Moroz, D.V Podluzhny, N.E. Kudashkin, A.Yu. Volkov, I.A. Dzhanyan, K.K. Laktionov, V.V. Breder // Russian Journal of Oncology. - 2021. - Vol. 26. - № 1. - P. 13-22.

112. Antonova, E.Yu. Prognostic value of the proportion of the sclerosing component in fibrolamellar liver carcinoma / E.Yu. Antonova, E.A. Moroz, D.V Podluzhny, N.E. Kudashkin, I.A.Dzhanyan, A.Yu. Volkov, K.K. Laktionov, V.V. Breder // Meditsinskiy sovet. – 2021. – № 20. – P. 94-10.

113. Chrisinger, J.S.A. The degree of sclerosis is associated with prognosis in well-differen- tiated liposarcoma of the retroperitoneum / J.S.A, Chrisinger, T. Al-Zaid, E.Z. Keung, C. Leung, H.Y. Lin, C.L. Roland, K.E. Torres, R.S. Benjamin, D.R. Ingram, S. Khan, N. Somaiah, B. Amini, B.W. Feig, A.J. Lazar, W.L.J. Wang // Surg. Oncol. – 2019. – Vol. 120. - № 3. – P. 382–88.

114. Volkov, A.Yu. Retroperitoneal well-differentiated liposarcoma: prognostic significance of the degree of sclerosis in the tumor / A.Yu. Volkov, N.A. Kozlov, S.N. Nered, I.S. Stilidi, A.M. Stroganova, P.P. Archery, E. Yu. Antonova, S.A. Privezentsev // Sarkomy kostey myagkih tkaney I opukhali kozhi. - 2020. – Vol.12. - № 1. – P. 14–23.

115. Volkov, A.Yu. The prognostic significance of myxoid matrix in retroperitoneal well-differentiated liposarcoma / A.Yu. Volkov, N.A. Kozlov, S.N. Nered, I.S. Stilidi, A.M. Stroganova, P.P. Archery, E. Yu. Antonova, S.A. Privezentsev // Siberian Journal of Oncology. – 2021. – Vol. 20. - № 1. – P. 46–52.

116. Yihuan, L. Clinicopathological and prognostic significance of high Ki-67 labeling index in hepatocellular carcinoma patients: a meta-analysis / L. Yihuan, R. Fanghui, L. Yongru, S. Zhenhong, T. Zhong, X. Huojie, D. Yiwu, C. Gang // Int J Clin Exp Med. – 2015. – Vol. 8. - № 7. - P. 10235-10247.

117. Li, H.H. Effect of Ki-67 positive cellular index on prognosis after hepatectomy in Barcelona clinic liver cancer stage a and B hepatocellular carcinoma with microvascular invasion / H.H. Li, L.N. Qi, L. Ma, Z.S. Chen, B.D. Xiang, L.Q. Li // *OncoTargets and Therapy*. – 2018. – Vol. 11. - № 11. – P. 4747–4754.

118. Pathmanathan, N. Ki67 and proliferation in breast cancer / N. Pathmanathan, R.L. Balleine // *J Clin Pathol*. – 2013. – Vol. 66. - № 6. – P. 512-6.

119. Chiloiro, S. Radically resected pituitary adenomas: prognostic role of Ki 67 labeling index in a monocentric retrospective series and literature review / S. Chiloiro, A. Bianchi, F. Doglietto, C. de Waure, A. Giampietro, A. Fusco, D. Iacovazzo, L. Tartaglione, F. Di Nardo, F. Signorelli, L. Lauriola, C. Anile, G. Rindi, G. Maira, A. Pontecorvi, L. De Marinis // *Pituitary*. – 2014. – Vol. 17. - № 3. – P. 267-76.

120. Martin, B. Ki- 67 expression and patients survival in lung cancer: systematic review of the literature with meta-analysis / B. Martin, M. Paesmans, C. Mascaux, T. Berghmans, P. Lothaire, A.P. Meert, J.J. Lafitte, J.P. Sculier // *Br J Cancer*. – 2004. – Vol. 91. - № 12. – P. 2018- 25.

121. de Azambuja, E. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients / E. de Azambuja, F. Cardoso, G. de Castro Jr, M. Colozza, M.S. Mano, V. Durbecq, C. Sotiriou, D. Larsimont, M.J. Piccart-Gebhart, M. Paesmans // *Br J Cancer*. – 2007. – Vol. 96. - № 10. – P. 1504-13.

122. He, X. Ki-67 is a valuable prognostic predictor of lymphoma but its utility varies in lymphoma subtypes: evidence from a systematic meta-analysis / X. He, Z. Chen, T. Fu, X. Jin, T. Yu, Y. Liang, X. Zhao, L. Huang // *BMC Cancer* 2014. – Vol. 14. – P. 153.

123. Antonova, E.Yu. Optimal choice of drug antitumor treatment in patients with Fibrolamellar liver carcinoma / E.Yu. Antonova, E.A. Moroz, I.A. Dzhanyan, A.Yu. Volkov, K.K. Laktionov, V.V. Breder // *Meditinskiy sovet*. –2022. – Vol. 16. – № 22. – P. 96-101.