

## ФАКТОРЫ РИСКА И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ У ДЕТЕЙ

Туманова У.Н., Щеголев А.И.

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, e-mail: patan777@gmail.com*

Гепатоцеллюлярная карцинома является второй по частоте злокачественной опухолью печени у детей, составляя 20-33% от всех первичных злокачественных новообразований печени. Проведен анализ данных литературы, посвященных факторам риска и морфологическим характеристикам гепатоцеллюлярной карциномы у детей. Отмечено, что общее количество наблюдений гепатоцеллюлярной карциномы у детей и их доля в структуре всех новообразований отличаются в различных географических регионах и странах, а также зависят от пола и возраста. Географические различия в предрасположенности детей к развитию ГЦК главным образом определяются распространенностью инфекции вируса гепатита В (HBV). Основными факторами риска развития гепатоцеллюлярной карциномы у детей считаются перинатальное инфицирование HBV и тирозинемия, при этом опухоль может развиваться как на фоне уже имеющегося цирроза печени, так и без него. Наиболее достоверным методом диагностики гепатоцеллюлярной карциномы является морфологическое исследование гистологических препаратов биопсийного или операционного материала. В зависимости от гистологического строения гепатоцеллюлярной карциномы выделяют три ее типа: традиционная гепатоцеллюлярная карцинома, фиброламеллярная и гепатоцеллюлярная карцинома с элементами гепатобластомы. При дифференциальной диагностике и верификации типа гепатоцеллюлярной карциномы рекомендуется проведение иммуногистохимического исследования для выявления CD68, СЕА (раково-эмбрионального антигена), ЕМА (эпителиально-мембранного антигена) и цитокератина 7.

Ключевые слова: дети, печень, гепатоцеллюлярная карцинома, факторы риска, морфология, иммуногистохимия.

## RISK FACTORS AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN CHILDREN

Tumanova U.N., Shchegolev A.I.

*National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, e-mail: patan777@gmail.com*

Hepatocellular carcinoma is the second most common malignant liver tumor in children and accounts for 20-33% of all primary liver malignancies. The analysis of literature data on risk factors and morphological characteristics of hepatocellular carcinoma in children was carried out. It is noted that the total number of cases of hepatocellular carcinoma in children and their share in the structure of all neoplasms differ in different geographical regions and countries, and also depend on gender and age. Geographical differences in the predisposition of children to develop HCC are mainly determined by the prevalence of infection hepatitis B virus (HBV). The main risk factors for the development of hepatocellular carcinoma in children are considered to be perinatal HBV infection and tyrosinemia. In this case, the tumor can develop both against the background of already existing cirrhosis of the liver, and without it. The most reliable method of diagnosing hepatocellular carcinoma is morphological examination of histological preparations of biopsy or surgical material. Depending on the histological structure of hepatocellular carcinoma, there are three types of it: traditional hepatocellular carcinoma, fibrolamellar and hepatocellular carcinoma with elements of hepatoblastoma. For differential diagnosis and verification of the type of hepatocellular carcinoma, it is recommended to conduct an immunohistochemical study to detect CD68, CEA (cancerous-embryonic antigen), EMA (epithelial-membrane antigen) and cytokeratin 7.

Keywords: children, liver, hepatocellular carcinoma, risk factors, morphology, immunohistochemistry.

Первичные злокачественные опухоли печени составляют около 1-2% от всех солидных новообразований у детей [1]. Наиболее распространенными опухолями печени у

детей являются гепатобластома и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК): гепатобластома составляет порядка 67-80%, на ГЦК приходится 20-33% [2]. У взрослых же пациентов доля гепатоцеллюлярной карциномы среди всех злокачественных опухолей печени варьирует в пределах 85-95% [3]. По данным Регионального регистра детских опухолей Западного Мидленда, в Великобритании заболеваемость опухолями печени составляла 1,2 на миллион населения в год, а заболеваемость ГЦК - 0,09 [4]. При этом выявление ГЦК у детей представляет собой все более распространенное показание для трансплантации печени.

Цель работы: анализ данных литературы о факторах риска развития и основных морфологических характеристиках ГЦК у детей.

### **Материалы и методы исследования**

В основу работы положен анализ научных публикаций, представленных в базах данных eLibrary и National Center for Biotechnology Information (PubMed и PubMed Central) за период с января 2012 г. по декабрь 2021 г. Поиск осуществляли по терминам «гепатоцеллюлярная карцинома» (hepatocellular carcinoma), «дети» (children), «факторы риска» (risk factors). Дополнительные источники были выбраны из списков литературы анализируемых статей. В обзоре представлены основные данные о заболеваемости ГЦК детей различного возраста, факторах риска, классификации и морфологии гистологических типов ГЦК, полученные из 41 проанализированного источника литературы.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Согласно данным литературы [5], общее количество наблюдений ГЦК у детей и их доля в структуре всех новообразований отличаются в различных географических регионах и странах, а также зависят от пола и возраста. Географические различия в предрасположенности детей к развитию ГЦК главным образом определяются распространенностью инфекции вируса гепатита В (HBV). Так, в регионах с высокой эндемичностью вирусного гепатита В большинство наблюдений ГЦК у детей являются вторичными по отношению к перинатальному инфицированию HBV. В регионах с низкой эндемичностью инфекции HBV наиболее распространенными причинами развития ГЦК считаются тирозинемия и другие нарушения обмена веществ [6]. Эпидемиологические исследования, проведенные в восточных странах (Тайвань), отметили более высокую заболеваемость ГЦК у детей по сравнению с западными странами, что также объясняется высокой распространенностью перинатального инфицирования HBV [7]. Более того, в некоторых регионах (Тайвань, Южно-Африканская Республика) ГЦК оказалась наиболее частой злокачественной опухолью печени у детей [7; 8].

Говоря о возрастных отличиях, следует отметить бимодальное распределение частоты ГЦК с первым пиком у детей в возрасте около 1 года, затем снижением до минимума в 4 года

и вторым пиком в возрасте 12-15 лет [7]. При этом в восточных странах отмечено существенное преобладание в 2,1-13,3 раза лиц мужского пола [7; 8]. Гендерное неравенство является общим признаком для всех типов ГЦК и связано с протективным действием эстрогенов [9].

Примечательно, что с 1973 года по 1997 год наблюдалась тенденция к снижению заболеваемости ГЦК у детей при одновременном почти в 2 раза увеличении количества наблюдений гепатобластомы [10]. В то же время, по данным анализа SEER, общая заболеваемость детей ГЦК оценивалась как 0,59 на 1 миллион населения в год с относительно стабильными показателями за последние 4 десятилетия: 0,62 в 1970-х годах, 0,43 в 1980-х, 0,59 в 1990-х и 0,62 в 2000-х годах на 1 миллион населения в год [11]. Заболеваемость ГЦК мальчиков была выше по сравнению с девочками: 0,45 против 0,37 на 1 миллион населения. При этом 12,9% наблюдений ГЦК приходилось на детей младше 5 лет, а 34% - на лиц в возрасте от 15 до 19 лет. Наиболее высокие показатели заболеваемости (0,8 на 1 миллион населения) ГЦК отмечались у подростков, тогда как 91% случаев гепатобластомы выявлялся у детей младше 5 лет [10].

Основными факторами риска развития ГЦК у детей считаются перинатальное инфицирование HBV и тирозинемия [5]. Следует также учитывать, что ГЦК может развиваться как на фоне уже имеющегося цирроза печени, так и без него, что важно не только для выяснения звеньев онкогенеза, но и для диагностики и определения метода лечения больных с ГЦК [5].

Важно, что так называемые фоновые изменения печени, при которых возникает первичная карцинома, аналогичны для детей и взрослых пациентов. Независимо от возраста пациента в основе развития ГЦК лежит порочный круг повреждения и восстановления клеток печени, хотя в большинстве наблюдений ГЦК у взрослых пациентов отмечается наличие хронического вирусного гепатита, злоупотребление алкоголем или неалкогольная жировая болезнь печени, приводящие в итоге к циррозу печени [3].

Действительно, частота выявления ГЦК у пациентов, инфицированных вирусом гепатита В, почти в 100 раз больше по сравнению с неинфицированными лицами [12], вследствие чего ГЦК чаще встречается в районах с высоким уровнем эндемической инфекции HBV. Именно подобные обстоятельства лежат в основе географических различий заболеваемости ГЦК: наиболее высокие показатели заболеваемости (90-100 на 1 миллион населения) ГЦК отмечаются в южной части Африки и Юго-Восточной Азии, где высокая частота инфицирования вирусом гепатита В (HBV) [13]. В Китае и на Дальнем Востоке вирус гепатита В выявлялся у 65% взрослых пациентов с ГЦК, в США – менее чем у 20% [14]. По мнению Choo с соавт. [14], хроническое носительство HBV повышает риск развития

ГЦК в 30 раз. В большинстве таких наблюдений ГЦК представлена многоузловым образованием, хотя в 26-53% наблюдений отсутствуют признаки цирроза печени [15].

Говоря о ГЦК у детей, следует отметить ее отличия при развитии у инфицированных HBV пациентов по сравнению с неинфицированными: преобладание мальчиков (68-93% против 50%), более старший возраст клинических проявлений (14,5 лет против 10,9 года), наличие цирроза печени (56% против 23%) и инвазия воротной вены (56% против 23%) при отсутствии разницы в отношении размеров и количества опухолевых образований, а также метастазов [5; 6].

В качестве положительного момента необходимо указать, что введение массовой иммунизации против HBV привело к снижению заболеваемости ГЦК, связанной с инфицированием HBV, у детей в Азиатско-Тихоокеанском регионе. Так, после всеобщей вакцинации против HBV среднегодовая заболеваемость ГЦК у детей в возрасте 6-14 лет снизилась с 0,70 до 0,36 [16]. По данным Taiwan Childhood Hepatoma Study Group [17], внедрение программы вакцинации привело к снижению коэффициента заболеваемости мальчиков и девочек ГЦК с 4,5 в 1981-1984 годах до 1,9 в 1990-1996 годах.

Вместе с тем необходимо отметить, что хотя при молекулярно-биологических исследованиях было показано наличие генома HBV в опухолевых клетках ГЦК [18], подобное обстоятельство не обязательно является онкогенным, что указывает на необходимость наличия других (вторичных) промоторов для развития опухоли. В качестве таких вторичных промоторов рассматриваются генетические нарушения или влияние факторов окружающей среды.

Второй по значимости фактор риска развития ГЦК у детей – тирозинемия типа 1 (гепаторенальная тирозинемия), вызванная дефицитом фермента фумарилацетоацетатгидролазы. В результате блокировки деградации тирозина на последней стадии происходит накопление токсичных метаболитов (малеилацетоацетат, фумарилацетоацетат и сукцинилацетон), которые приводят к поражениям печени и почек, включая канцерогенез в виде ГЦК. Частота развития (или точнее выявления) ГЦК при тирозинемии варьирует от 14% до 75%, при этом распространенность ее увеличивается с возрастом ребенка [19; 20].

В свою очередь, применение нитизинона [2-(2-нитро-4-трифторметилбензоил)-1,3-циклогександиона], блокирующего диоксигеназу парагидроксифенилпировиноградной кислоты, предотвращает накопление вышеуказанных токсичных метаболитов (фумарилацетоацетат и сукцинилацетон), что наряду с диетой с низким содержанием тирозина приводит к выживаемости более 90% детей [19; 20]. При этом раннее (в течение 30

дней после рождения) начало приема нитизинона сопровождалось снижением частоты развития ГЦК с 37% до 1% [19; 20].

Помимо инфицирования HBV и тирозинемии к факторам риска ГЦК у детей также относят вирусный гепатит С, аутоиммунный гепатит, болезни накопления гликогена типа I–IV, синдром Алагиля, болезнь Вильсона-Коновалова, гемохроматоз, дефицит альфа-1-антитрипсина, дефицит трансальдолазы, синдром Гарднера, семейный аденоматозный полипоз, анемию Фанкони, атаксию, телеангиэктазию, первичный склерозирующий холангит и семейный прогрессирующий внутрипеченочный холестаз [2]. При этом ряд факторов риска присущ только для развития ГЦК, а ряд не только для ГЦК, но и гепатобластомы [21; 22].

В основе диагностики ГЦК у ребенка с циррозом или предшествующим заболеванием печени лежат выявление повышенного уровня альфа-фетопротеина в сыворотке крови и атипичного узла (объемного образования) при ультразвуковом, КТ- или МРТ-исследовании печени.

Наиболее достоверным методом диагностики является морфологическое исследование. При этом следует учитывать, что, согласно рекомендациям American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) [23], взрослым пациентам не следует проводить биопсийное исследование при наличии цирроза печени и рентгенологических признаков ГЦК. При очаговых поражениях, патологию которых невозможно определить при лучевой визуализации, следует провести другой вид лучевой визуализации или применить другое контрастное вещество, или же взять биоптат для морфологического исследования [23]. По мнению консенсуса Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL), биопсийному исследованию подлежит узел (образование) без признаков гиперваскулярности или гиперваскулярный без последующего снижения плотности узел размером не менее 1 см [24].

Лечение же опухолей печени у детей, согласно рекомендациям Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor (JPLT), рекомендуется начинать только после морфологической диагностики вида опухоли в биоптате за исключением неотложных угрожающих жизни состояний в виде инвазии опухоли в правое предсердие или разрыва опухолевой ткани [25]. По мнению Khanna с соавт. [5], при выявлении у детей образования печени в отсутствие цирроза следует проводить гистологическое исследование. При этом игловую биопсию печени необходимо проводить под УЗ или лучевым контролем квалифицированным специалистом с соблюдением ряда условий [21]:

- подход иглы через сегмент печени, который не поражен опухолью, но будет удален во время операции;
- использование коаксиальной системы, позволяющей проводить несколько

сердечников из одного прокола;

- размещение биоптатов на специальной подложке, например пенопласте.

ГЦК у детей по аналогии с опухолями взрослых пациентов подразделяют на две группы: ГЦК, развившуюся на фоне предшествующего поражения печени (цирроз, метаболического, инфекционного или сосудистого), и ГЦК, возникшую *de novo* (спорадически, без предшествующей патологии печени). У детей с ГЦК цирроз печени отсутствует в 26-62% наблюдений [7; 8]. ГЦК *de novo* может быть представлена тремя гистологическими типами строения: традиционная ГЦК, фиброламеллярная ГЦК и ГЦК с элементами гепатобластомы [2]. Согласно сведениям базы данных Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Национального института рака США, наиболее распространенным гистологическим типом ГЦК у детей является традиционная (нефиброламеллярная) ГЦК, составляющая 73% наблюдений, 25% приходится на фиброламеллярную ГЦК и 2% на так называемую светлоклеточную карциному [11].

Гистологическое строение нефиброламеллярной ГЦК у детей аналогично таковому у взрослых пациентов с отсутствием признаков предшествующего поражения печени. В зависимости от степени гистологической дифференцировки выделяют высокодифференцированные (ВД), умереннодифференцированные (УД) и низкодифференцированные (НД) виды ГЦК [26]. Для ВД ГЦК характерны трабекулы шириной не менее 3 клеток с выраженными синусоидами, признаки желчеобразования и псевдоацинарное строение. От окружающей ткани печени опухоль отделена достаточно отчетливой псевдокапсулой. Могут наблюдаться непарные артерии. При иммуногистохимическом исследовании отмечается положительная реакция клеток с антителами на глипикан 3 и глутаминсинтетазу, а также отрицательная реакция на  $\beta$ -катенин [27]. Именно иммуногистохимические и молекулярно-биологические исследования позволяют провести более четкую дифференциальную диагностику ГЦК и гепатобластомы (табл.). Примечательно, что высокодифференцированный вариант ГЦК преобладает у детей с тирозинемией [28].

Морфологические характеристики ГЦК и гепатобластомы

| Показатель           | ГЦК  | Гепатобластома   |
|----------------------|--|--|
| Возраст пациента (г) | обычно 10-20, редко 2-10                                 | 0-8  |
| Уровень АФП          | повышен (> 100 гг/дл)                                    | повышен или в норме  |
| Гистология опухоли   | макротрабекулярное (шириной 15-20 клеток), часто некрозы | трабекулярное, иногда макротрабекулярное (шириной до 5 клеток) |
| Цитология опухоли    | полиморфные, с крупными ядрами, имеющими четкие          | различные типы клеток: при фетальном варианте                  |

|  |   |   |
|--|---|---|
|  | ядрышки и внутриядерные включения, и гранулами в цитоплазме | (мелкие полигональные со светлой или эозинофильной цитоплазмой), при эмбриональном варианте (со скудной цитоплазмой и гиперхромными ядрами, наличием розеток) |
| Печень вне опухоли                     | нормальная или цирроз                                       | нормальная  |
| Иммуногистохимические реакции          |   |   |
| β-катенин (ядро)                       | обычно отрицательная, редко положительная                   | при фетальном варианте +, при смешанном (фетально-эмбриональном) варианте 3+  |
| ГС (цитоплазма)                        | вариабельная: от слабой до выраженной                       | при фетальном варианте 3+, при эмбриональном варианте 1-3+  |
| Глипикан 3 (цитоплазма)                | неоднородная 1-2+   | 1-3+  |
| МОС31 (мембрана)                       | 1-2+  | 1-3+  |
| Prox 1 (ядро)                          | -   | 2-3+  |
| Sall4 (ядро)                           | обычно отрицательная  | 3+  |
| Молекулярные нарушения (мутации генов) | <i>TERT</i> , <i>p53</i> , <i>CTNNB1</i> (редко)            | <i>CTNNB1</i> (в 90%)   |

Примечания: АФП – α-фетопротеин, ГС – глутаминсинтетаза, 1+ - выраженное очаговое окрашивание до 10% клеток, 2+ - умеренное окрашивание 10-50% клеток, 3+ - выраженное окрашивание большинства (>50%) клеток.

При УД ГЦК трабекулы шириной от 15 до 20 клеток, с умеренным полиморфизмом ядер и наличием эозинофильных гранул в цитоплазме, определяется продукция желчи и могут встречаться участки некроза. Примерно в половине случаев отмечается положительная иммуногистохимическая реакция на глипикан 3 и глутаминсинтетазу и слабая ядерная на β-катенин. При этом глипикан 3 в клетках ГЦК у детей выявляется гораздо чаще по сравнению с карциномами взрослых пациентов. НД ГЦК представлена солидными участками и очагами мелких, не похожих на гепатоциты опухолевых клеток с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Характерны многочисленные митозы и участки некроза.

Фиброламеллярная ГЦК построена из скоплений больших полигональных эозинофильных клеток с четкими везикулярными ядрами, разделенных ламеллярно (пластинчато) расположенными коллагеновыми волокнами. В цитоплазме опухолевых клеток могут наблюдаться гиалиновоподобные гранулы, а в ядрах – выраженные ядрышки и маргинация хроматина [29]. Отличительной иммуногистохимической особенностью фиброламеллярной ГЦК является положительная экспрессия маркеров как гепато-, так и холангиоцеллюлярной дифференцировки. Именно поэтому считается, что данный тип

опухолей развивается из бипотентных клеток-предшественников, способных дифференцироваться в гепатоциты или в холангиоциты [30; 31]. Для дифференциальной диагностики фиброламеллярной ГЦК от традиционной ГЦК рекомендуется использовать CD68, СЕА (раково-эмбриональный антиген), ЕМА (эпителиально-мембранный антиген) и цитокератин 7. Важно, что течение фиброламеллярной ГЦК характеризуется относительно лучшим прогнозом [11].

Еще одной редкой разновидностью ГЦК, выявляющейся, как правило, у детей в возрасте 5-10 лет, является ГЦК с элементами гепатобластомы, ранее называвшаяся переходной печеночно-клеточной опухолью (transitional liver cell tumor). В настоящее время все типы опухолей смешанного (ГЦК и гепатобластомы) строения рекомендуется называть «неуточненное гепатоцеллюлярное новообразование» (hepatocellular neoplasm not otherwise specified) [32].

Вышеприведенные характеристики строения ГЦК лежат в основе неинвазивной лучевой диагностики новообразований, направленной на определение точной локализации и стадии заболевания, наличия метастазов и возможности проведения хирургической резекции [33; 34]. К сожалению, используемая в настоящее время система LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System) и критерии КТ-диагностики ГЦК эффективны для анализа лишь ГЦК, развившейся на фоне цирроза печени у взрослых пациентов [35]. Именно в последних случаях основными КТ-критериями ГЦК считаются повышение КТ-плотности (контрастности) в артериальную фазу исследования (на 10-20 сек.) и понижение КТ-плотности (контрастности) в портальную венозную (на 60-80 сек.) и отсроченную венозную фазу (на 3-5 мин.) [36]. Однако в результате анализа эффективности использования системы LI-RADS (версия 2018 года) для лучевой диагностики ГЦК у детей Khanna с соавт. [37] установили умеренную чувствительность и низкую специфичность основных критериев, используемых для диагностики ГЦК у взрослых пациентов.

В этой связи перспективным способом диагностики вида и дифференциальной диагностики ГЦК у детей в отсутствие цирроза печени может явиться, на наш взгляд, КТ-оценка особенностей васкуляризации, в частности определение артериального и венозного притоков, опухолевого узла. Так, ранее при изучении КТ-семиотики ГЦК в отсутствие цирроза печени у взрослых пациентов нами было установлено, что степень увеличения интенсивности сигнала (гиперваскуляриности) в артериальную фазу КТ-исследования зависит от размеров опухолевого узла [38] и степени гистологической дифференцировки опухоли [39; 40]. Кроме того, по данным КТ с контрастным усилением снижение степени дифференцировки ГЦК сопровождается снижением притока крови по системе воротной вены и увеличением притока по печеночной артерии к ткани ГЦК [41].



## **Заключение**

Имеющиеся в литературе научные данные свидетельствуют, что у детей ГЦК развивается преимущественно в отсутствие цирроза печени и встречается гораздо реже, чем у взрослых пациентов. Основными факторами риска ее развития являются инфицирование вирусом гепатита В и тирозинемия. Основным методом верификации диагноза ГЦК является морфологическое исследование. Именно гистологическое и иммуногистохимическое исследование позволяет установить гистологический тип ГЦК, способствуя определению тактики лечения, в частности резекции и неoadъювантной химиотерапии, а также прогноз заболевания.

## **Список литературы**

1. Emre S., Umman V., Rodriguez-Davalos M. Current concepts in pediatric liver tumors. *Pediatric Transplantation*. 2012. vol. 16. no 6. P. 549-563. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2012.01704.x.
2. Aronson D.C., Meyers R.L. Malignant tumors of the liver in children. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2016. vol. 25. no. 5. P. 265-275. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2016.09.002.
3. Щеголев А.И., Мишнёв О.Д. Онкоморфология печени. М.: Издательство РГМУ, 2006. 252 с.
4. Mann J.R., Kasthuri N., Raafat F., Pincott J.R., Parkes S.E., Muir K.R., Ingram L.C., Cameron A.H. Malignant hepatic tumours in children: incidence, clinical features and a etiology. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 1990. vol. 4. no. 3. P.276-89. DOI: 10.1111/j.1365-3016.1990.tb00651.x.
5. Khanna R., Verma S.K. Pediatric hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*. 2018. vol. 24. no. 35. P. 3980-3999. DOI: 10.3748/wjg.v24.i35.3980.
6. Zhang X.F., Liu X.M., Wei T., Liu C., Li M.X., Long Z.D., Lv Y. Clinical characteristics and outcome of hepatocellular carcinoma in children and adolescents. *Pediatric Surgery International*. 2013. vol. 29. no. 8. P. 763-770. DOI: 10.1007/s00383-013-3334-4.
7. Lee C.L., Ko Y.C. Survival and distribution pattern of childhood liver cancer in Taiwan. *European Journal of Cancer*. 1998. vol. 34. no. 13. P. 2064-2067. DOI: 10.1016/s0959-8049(98)00281-0.
8. Moore S.W., Millar A.J., Hadley G.P., Ionescu G., Kruger M., Poole J., Stones D., Wainwright L., Chitnis M., Wessels G. Hepatocellular carcinoma and liver tumors in South African children: a case for increased prevalence. *Cancer*. 2004. vol. 101. no. 3. P. 642-649. DOI: 10.1002/cncr.20398.

9. Wu J.F., Chang M.H. Natural history of chronic hepatitis B virus infection from infancy to adult life - the mechanism of inflammation triggering and long-term impacts. *Journal of Biomedical Science*. 2015. vol. 22. P. 92. DOI: 10.1186/s12929-015-0199-y.
10. Darbari A., Sabin K.M., Shapiro C.N., Schwarz K.B. Epidemiology of primary hepatic malignancies in US children. *Hepatology*. 2003. vol. 38. no. 3. P. 560-566. DOI: 10.1053/jhep.2003.50375.
11. Allan B.J., Wang B., Davis J.S., Parikh P.P., Perez E.A., Neville H.L., Sola J.E. A review of 218 pediatric cases of hepatocellular carcinoma. *Journal of Pediatric Surgery*. 2014. vol. 49. no. 1. P. 166-171. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2013.09.050.
12. Hall A.J., Winter P.D., Wright R. Mortality of hepatitis B positive blood donors in England and Wales. *Lancet*. 1985. vol. 1. no. 8429. P. 91-93. DOI: 10.1016/s0140-6736(85)91976-2.
13. Kelly D., Sharif K., Brown R.M., Morland B. Hepatocellular Carcinoma in Children. *Clinics in Liver Disease*. 2015. vol. 19. no. 2. P. 433-447. DOI: 10.1016/j.cld.2015.01.010.
14. Choo S.P., Tan W.L., Goh B.K., Tai W.M., Zhu A.X. Comparison of hepatocellular carcinoma in Eastern versus Western populations. *Cancer*. 2016. vol. 122. no. 22. P. 3430-3446. DOI: 10.1002/cncr.30237.
15. Wang J., Mao Y., Liu Y., Chen Z., Chen M., Lao X., Li S. Hepatocellular carcinoma in children and adolescents: Clinical characteristics and treatment. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2017. vol. 21. no. 97. 1128-1135. DOI: 10.1007/s11605-017-3420-3.
16. Chang M.H., Chen C.J., Lai M.S., Hsu H.M., Wu T.C., Kong M.S., Liang D.C., Shau W.Y., Chen D.S. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *The New England Journal of Medicine*. 1997. vol. 336. no. 26. P. 1855-1859. DOI: 10.1056/NEJM199706263362602.
17. Chang M.H., Shau W.Y., Chen C.J., Wu T.C., Kong M.S., Liang D.C., Hsu H.M., Chen H.L., Hsu H.Y., Chen D.S., Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. Hepatitis B vaccination and hepatocellular carcinoma rates in boys and girls. *JAMA*. 2000. vol. 284. no. 23. P. 3040-3042. DOI: 10.1001/jama.284.23.3040.
18. Brechot C., Pourcel C., Louise A., Rain B., Tiollais P. Presence of integrated hepatitis B virus DNA sequences in cellular DNA of human hepatocellular carcinoma. *Nature*. 1980. vol. 286. no. 5772. P. 533-535. DOI: 10.1038/286533a0.
19. Mayorandan S., Meyer U., Gokcay G., Segarra N.G., de Baulny H.O., van Spronsen F. Cross-sectional study of 168 patients with hepatorenal tyrosinaemia and implications for clinical practice. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2014. vol. 9. P. 107. DOI: 10.1186/s13023-014-0107-7.

20. Zeybek A.C., Kiykim E., Soyucen E., Cansever S., Altay S., Zubarioglu T., Erkan T., Aydin A. Hereditary tyrosinemia type 1 in Turkey: twenty year single-center experience. *Pediatrics International*. 2015. vol. 57. no. 92. P. 281-289. DOI: 10.1111/ped.12503.
21. Ng K., Mogul D.B. Pediatric liver tumors. *Clinics in Liver Disease*. 2018. vol. 22. no. 4. P. 753-772. DOI: 10.1016/j.cld.2018.06.008.
22. Щеголев А.И., Туманова У.Н. Факторы риска и морфологическая характеристика гепатобластомы // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2021. № 1. С. 24-29.
23. Heimbach J.K., Kulik L.M., Finn R.S., Sirlin C.B., Abecassis M.M., Roberts L.R., Zhu A.X., Murad M.H., Marrero J.A. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018. vol. 67. no. 1. P. 358-380. DOI: 10.1002/hep.29086.
24. Omata M., Cheng A.L., Kokudo N., Kudo M., Lee J.M., Jia J., Tateishi R. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatology International*. 2017. Vol. 11. no. 4. P. 317-370: DOI: 10.1007/s12072-017-9799-9.
25. Hiyama E., Hishiki T., Watanabe K., Ida K., Yano M., Oue T., Iehara T., Hoshino K., Koh K., Tanaka Y., Kurihara S. Mortality and morbidity in primarily resected hepatoblastomas in Japan: Experience of the JPLT (Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor) trials. *Journal of Pediatric Surgery*. 2015. vol. 50. no. 12. P. 2098-2101. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2015.08.035.
26. Torbenson M.S., Ng I.O.L., Park Y.N., Roncalli M., Sakamoto M. Hepatocellular carcinoma. WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours. 5th edition. WHO press, 2019. P. 229-239.
27. Ranganathan S., Lopez-Terrada D., Alaggio R. Hepatoblastoma and pediatric hepatocellular carcinoma: An update. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2020. vol. 23. no. 2. P. 79-95. DOI: 10.1177/1093526619875228.
28. Zen Y., Vara R., Portmann B., Hadzic N. Childhood hepatocellular carcinoma: a clinicopathological study of 12 cases with special reference to EpCAM. *Histopathology*. 2014. vol. 64. no. 5. P. 671-682. DOI: 10.1111/his.12312.
29. El Jabbour T., Lagana S.M., Lee H. Update on hepatocellular carcinoma: Pathologists' review. *World Journal of Gastroenterology*. 2019. Vol. 25. no. 14. P. 1653-1665. DOI: 10.3748/wjg.v25.i14.1653.
30. Lin C.C., Yang H.M. Fibrolamellar carcinoma: A concise review. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2018. vol. 142. no. 9. P. 1141-1145. DOI: 10.5858/arpa.2017-0083-RS.
31. Шавочкина Д.А., Кустова И.Ф., Лазаревич Н.Л. Фиброламеллярная карцинома как отдельный подтип гепатоцеллюлярного рака: молекулярно-генетические особенности,

диагностика, перспективы лечения // Злокачественные опухоли. 2017. № 3. С. 71-80. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3-71-80.

32. López-Terrada D., Alaggio R., de Dávila M.T., Czauderna P., Hiyama E., Katzenstein H., Children's Oncology Group Liver Tumor Committee. Towards an international pediatric liver tumor consensus classification: proceedings of the Los Angeles COG liver tumors symposium. *Modern Pathology*. 2014. vol. 27. no. 3. P. 472-491. DOI: 10.1038/modpathol.2013.80.

33. Акинфиев Д.М., Бахмутова Е.Е., Беляков Г.А., Вишневский В.А., Гурченкова Е.Ю., Давыдова С.В., Демидова В.С., Дубова Е.А., Зеленов М.А., Израйлов Р.Е., Кармазановский Г.Г., Климов А.Е., Коков Л.С., Кокова Н.И., Кулезнева Ю.В., Шевченко Т.В., Шуракова А.Б., Шутихина И.В., Щеголев А.И. Лучевая диагностика и малоинвазивное лечение механической желтухи. М.: Радиология-пресс, 2010. 259 с.

34. Schooler G.R., Squires J.H., Alazraki A., Chavhan G.B., Chernyak V., Davis J.T., Khanna G., Krishnamurthy R., Lungren M.P., Masand P.M., Podberesky D.J., Sirlin C.B., Towbin A.J. Pediatric hepatoblastoma, hepatocellular carcinoma, and other hepatic neoplasms: Consensus imaging recommendations from American College of Radiology Pediatric Liver Reporting and Data System (LI-RADS) Working Group. *Radiology*. 2020. vol. 296. no. 3. P. 493-497. DOI: 10.1148/radiol.2020200751.

35. Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И. Система LI-RADS при компьютерно-томографической диагностике гепатоцеллюлярного рака // Медицинская визуализация. 2014. № 6. С. 44-50.

36. Roberts L.R., Sirlin C.B., Zaiem F., Almasri J., Prokop L.J., Heimbach J.K., Murad M.H., Mohammed K. Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2018. vol. 67. no. 1. P. 401-421. DOI: 10.1002/hep.29487.

37. Khanna G., Chavhan G.B., Schooler G.R., Fraum T.J., Alazraki A.L., Squires J.H., Salter A., Podberesky D.J., Towbin A.J. Diagnostic performance of LI-RADS version 2018 for evaluation of pediatric hepatocellular carcinoma. *Radiology*. 2021. vol. 299. no. 1. P. 190-199. DOI: 10.1148/radiol.2021203559.

38. Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Дубова Е.А., Щёголев А.И. Сравнительный анализ степени васкуляризации гепатоцеллюлярного рака и очаговой узловой гиперплазии печени по данным компьютерно-томографического и морфологического исследований // Вестник Российской академии медицинских наук. 2013. № 12. С. 9-15.

39. Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Щёголев А.И. Денситометрические характеристики гепатоцеллюлярного рака при спиральной компьютерной томографии. *Медицинская визуализация*. 2012. № 6. С. 42-49.

40. Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И. Компьютерно-томографические характеристики степени васкуляризации гепатоцеллюлярного рака // Медицинская визуализация. 2013. № 1. С. 52-58.
41. Туманова У.Н., Дубова Е.А., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И. Компьютерная томография в оценке кровоснабжения гепатоцеллюлярного рака // Анналы хирургической гепатологии. 2013. № 4. С. 53-60.