

Прогностическое значение доли склерозирующего компонента в фиброламеллярной карциноме печени

Е.Ю. Антонова¹✉, elenaantonova5@mail.ru, Е.А. Мороз¹, Д.В. Подлужный¹, Н.Е. Кудашкин¹, И.А. Джанян¹, А.Ю. Волков³, К.К. Лактионов^{1,2}, В.В. Бредер¹

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

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

³ Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32, корп. 1

Резюме

Введение. Фиброламеллярная гепатоцеллюлярная карцинома (ФлК) развивается чаще всего у молодого населения. В ФлК отмечается вариабельная гистоархитектоника, возможно наличие склерозирующего компонента, очагов некроза и дистрофии опухолевых клеток.

Цель исследования. Оценить влияние доли склерозирующего компонента в ФлК печени на течение и прогноз заболевания. Определить взаимосвязь доли склерозирующего компонента в опухоли и частоты микрососудистой инвазии.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включено 34 больных с диагнозом «ФлК», которым на первом этапе выполнялось радикальное хирургическое лечение. Произведена гистологическая оценка доли (%) склерозирующего компонента в ФлК. Было оценено влияние доли склерозирующего компонента на общую (ОВ) и безрецидивную (БРВ) выживаемость. Проведен анализ взаимосвязи доли склерозирующего компонента в опухоли и частоты микрососудистой инвазии.

Результаты. Достоверно худшая БРВ достигнута в группах больных со склерозирующим компонентом в ФлК > 5%, чем в группе больных со склерозирующим компонентом в ФлК ≤ 5% ($p = 0,0010$; $p = 0,024$; log-rank test). Медиана БРВ в 1-й группе – 107 (95% ДИ, 22–192) мес.; во 2-й – 11 (95% ДИ, 8–14) мес.; в 3-й – 21 (95% ДИ, 8–33). Частота гистологически подтвержденной микрососудистой инвазии в сравниваемых группах была 29, 74, 87,5% соответственно. ОВ достоверно хуже в двух группах (27 больных суммарно) со склерозирующим компонентом в ФлК > 5%, чем в группе больных со склерозирующим компонентом в ФлК ≤ 5%. Медиана ОВ в 1-й группе – 120 (95% ДИ, 60–180) мес.; во 2-й – 41 (95% ДИ, 15–92) мес.; в 3-й – 69 (95% ДИ, 35–103). Выявлена прямая зависимость между увеличением доли склерозирующего компонента в опухоли и увеличением частоты микрососудистой инвазии.

Выводы. Можно предположить, что выраженность склерозирующего компонента в опухоли ФлК может служить эффективным морфологическим маркером менее благоприятного прогноза при данном подтипе ГЦР и коррелировать с частотой микрососудистой инвазии.

Ключевые слова: фиброламеллярная карцинома, опухоль печени, прогноз, склерозирующий компонент, микрососудистая инвазия

Для цитирования: Антонова Е.Ю., Мороз Е.А., Подлужный Д.В., Кудашкин Н.Е., Джанян И.А., Волков А.Ю., Лактионов К.К., Бредер В.В. Прогностическое значение доли склерозирующего компонента в фиброламеллярной карциноме печени. *Медицинский совет.* 2021;(20):94–100. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-94-100>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prognostic value of the proportion of the sclerosing component in fibrolamellar liver carcinoma

Elena Yu. Antonova¹✉, elenaantonova5@mail.ru, Ekaterina A. Moroz¹, Danil V. Podluzhny¹, Nikolay E. Kudashkin¹, Irina A. Dzhanyan¹, Alexander Yu. Volkov³, Konstantin K. Laktionov², Valeriy V. Breder¹

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

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

³ Pletnev City Clinical Hospital; 32, Bldg. 1, 11th Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia

Abstract

Introduction. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma (FLC), which develops most often in the younger population. In FLC, variable histoarchitectonics are noted, possibly the presence of a sclerosing component, foci of necrosis and dystrophy of tumor cells.

Objective. Assessment of the influence of the proportion of the sclerosing component in fibrolamellar carcinoma (FLC) of the liver on the course and prognosis of the disease. Determination of the relationship between the proportion of the sclerosing component in the tumor and the frequency of microvascular invasion.

Materials and methods. A retrospective study included 34 patients with a diagnosis of FLC, who underwent radical surgical treatment at the first stage. A histological assessment of the proportion (%) of the sclerosing component in FLC was made. The effect

of the proportion of the sclerosing component on overall (OS) and relapse-free (DFS) survival was assessed. The analysis of the relationship between the proportion of the sclerosing component in the tumor and the frequency of microvascular invasion was carried out.

Results. Significantly worse RFS was achieved in the groups of patients with a sclerosing component in FLC > 5% than in the group of patients with a sclerosing component in FLC ≤ 5% ($p = 0.0010$; $p = 0.024$; log – rank test). Median DDS in group 1 is 107 (95% CI, 22–192) months; at 2 – 11 (95% CI, 8–14) months; in 3 – 21 (95% CI, 8–33). The frequency of histologically confirmed microvascular invasion in the compared groups was 29, 74, 87.5%, respectively. OS was significantly worse in 2 groups (27 patients in total) with a sclerosing component in FLC > 5% than in the group of patients with a sclerosing component in FLC ≤ 5%. Median OS in group 1 120 (95% CI, 60–180) months; at 2 – 41 (95% CI, 15–92) months; in 3 – 69 (95% CI, 35–103). A direct relationship was found between an increase in the proportion of the sclerosing component in a tumor and an increase in the frequency of microvascular invasion.

Conclusions. We can assume that the severity of the sclerosing component in the FLC tumor can serve as an effective morphological marker of a less favorable prognosis for this HCC subtype and correlate with the frequency of microvascular invasion.

Keywords: fibrolamellar carcinoma, liver tumor, prognosis, sclerosing component, microvascular invasion

For citation: Antonova E.Yu., Moroz E.A., Podluzhny D.V., Kudashkin N.E., Dzhanyan I.A., Volkov A.Yu., Laktionov K.K., Breder V.V. Prognostic value of the proportion of the sclerosing component in fibrolamellar liver carcinoma. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(20):94–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-94-100>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Фиброламеллярная гепатоцеллюлярная карцинома (ФлК) представляет собой вид гепатоцеллюлярного рака (ГЦР), описанный в 1956 г. Хью Эдмондсоном, который отметил атипичные гистологические особенности гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦР), резецированной у 14-летней девочки [1]. А в 1980 г. ФлК была выделена в отдельный подтип рака печени [1–3]. ФлК, как правило, встречается у более молодого населения от 14 до 33 лет, по большей части без сопутствующих заболеваний [4–8]. По различным оценкам, ФлК составляет от 0,85 до 16% всех случаев гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) и внутрипеченочных желчных протоков в зависимости от изученной популяции [9–12]. В России объективно изучить заболеваемость такого редкого подтипа опухоли печени, как ФлК, невозможно ввиду редкости патологии. ФлК не выделяется в отдельную группу заболеваний опухолей печени, хотя имеет свой уникальный код в гистологической классификации [13].

Патоморфологически ФлК представлена крупными полигональными клетками с обильной эозинофильной цитоплазмой и крупными ядрышками (рис. 1). Коллагеновые волокна в большинстве случаев располагаются параллельными тяжами. Средний размер злокачественных клеток ФлК в 1,6 раза больше, чем у опухолевой клетки «классического» ГЦР [1, 14, 15]. В ФлК отмечается переменная гистоархитектоника, возможно наличие склерозирующего компонента, очагов некроза и дистрофии опухолевых клеток. Тем не менее при данном подтипе ГЦР не производилась оценка связи того или иного гистологического компонента с прогнозом заболевания.

В настоящем исследовании мы изучили связь доли склерозирующего компонента в ФлК с отдаленными результатами хирургического лечения больных, а именно общей (ОВ) и безрецидивной выживаемостью (БРВ). К тому же определена взаимосвязь доли склерозирующего компонента в опухоли и частоты микрососудистой инвазии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

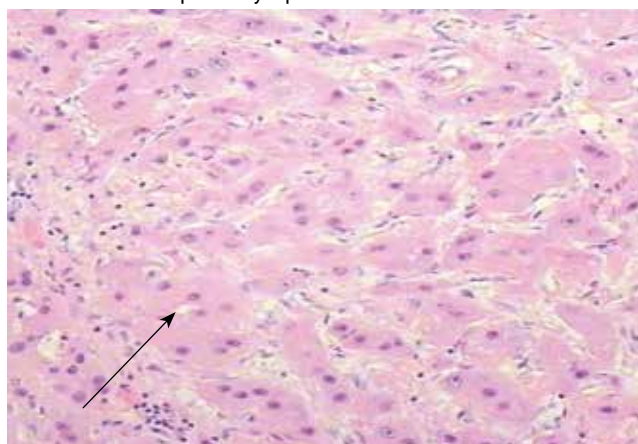
В ретроспективное исследование включено 34 больных с ФлК, которым на первом этапе выполнялось радикальное хирургическое лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России в период с 2005 по 2020 г. Пациенты с первично-множественными злокачественными опухолями в исследование не были включены.

В исследовании были использованы архивные гистологические препараты операционного материала, изготовленные стандартным методом и окрашенные гематоксилином и эозином. Макроскопическое исследование операционного материала при ГЦР (ФлК). Вырезка ФлК проводилась согласно рекомендациям Королевского колледжа патологов [16].

Выполнен пересмотр и реклассификация гистологических препаратов операционного материала всех случаев ФлК в соответствии с критериями ВОЗ (2019 г.). В соот-

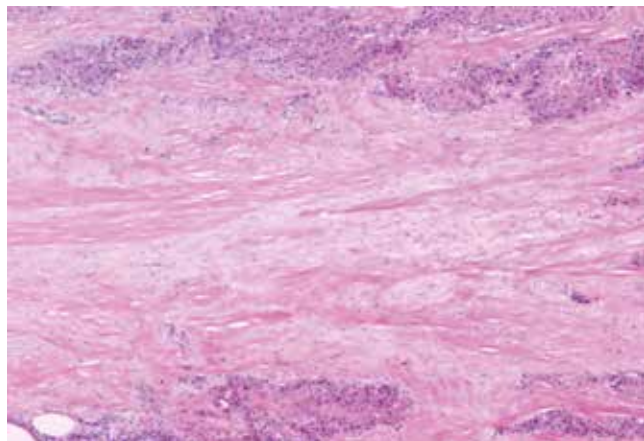
● **Рисунок 1.** Гепатоцеллюлярный рак, фиброламеллярный вариант. Микроскопическое исследование ($\times 200$, окраска гематоксилином и эозином): крупные опухолевые клетки с эозинофильной цитоплазмой

● **Figure 1.** Microscopic pathology (H&E, 200 \times): Large tumor cells with eosinophilic cytoplasm



● **Рисунок 2.** Фиброламеллярная карцинома печени. Склерозирующий компонент. Ув. $\times 5$ (окраска гематоксилином и эозином)

● **Figure 2.** FLC. Sclerosing component (H&E, 5 \times)



ветвствии с критериями классификации ВОЗ склерозирующий компонент определялся как нелипогенные коллагенизированные зоны с низкой клеточностью (рис. 2, 3).

Оценка доли склерозирующего компонента в опухоли ФЛК проводилась путем световой микроскопии: для каждого клинического случая во всех срезах опухолевой ткани был определен процентный состав склерозирующего 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 (%) склерозирующего компонента опухоли был выражен как среднее арифметическое и округлен в ближайшую сторону с шагом, равным 5%.

В зависимости от величины доли склерозирующего компонента в опухоли больные были разделены на группы сравнения:

- склерозирующий компонент в опухоли $\leq 5\%$;
- $> 5\% \leq 20\%$;
- $> 20\%$.

Стоит отметить, что в трех 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%.

Вторым этапом проведен анализ взаимосвязи склерозирующего компонента опухоли и частоты микрососудистой инвазии.

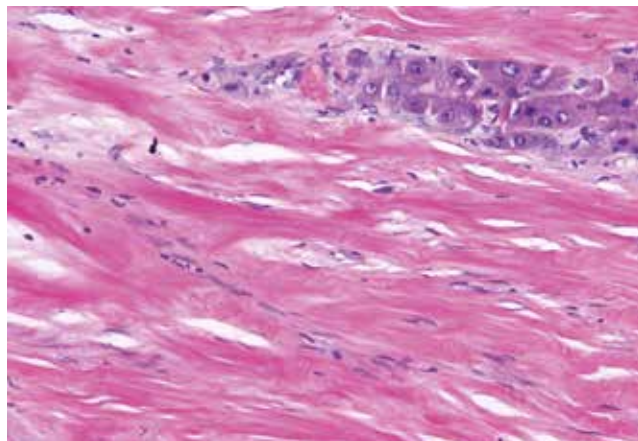
Определение частоты микрососудистой инвазии было основано на анализе данных морфологических исследований операционного материала методом световой микроскопии.

В зависимости от наличия доли склерозирующего компонента в опухоли больные были разделены на три группы сравнения и проведен анализ общей и безрецидивной выживаемости.

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

● **Рисунок 3.** Фиброламеллярная карцинома печени. Склерозирующий компонент. Ув. $\times 20$ (окраска гематоксилином и эозином)

● **Figure 3.** FLC. Sclerosing component (H&E, 20 \times)



РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов представлена в таблице. Пациенты распределялись в соответствии с TNM-классификацией 8-го издания. Необходимо отметить, что M1 – это во всех случаях были забрюшинные лимфоузлы, удаленные во время операции, других очагов отдаленного метастазирования нет. Также необходимо отметить, что во всех случаях были поражены и регионарные лимфоузлы. Таким образом, N+ было в 12 случаях.

С целью оценки влияния доли склерозирующего компонента в ФЛК на отдаленные результаты хирургического лечения (ОВ и БРВ) больные были поделены на три группы:

- 1) склерозирующий компонент в опухоли $\leq 5\%$ – 7 (21%) человек (в группе пациенты со II–IVB-стадиями);
- 2) склерозирующий компонент в опухоли $> 5\% \leq 20\%$ – 19 (56%) человек (в группе пациенты со II–IVB-стадиями);

● **Таблица.** Характеристика пациентов с фиброламеллярной гепатоцеллюлярной карциномой, включенных в исследование
 ● **Table.** Baseline characteristics of patients FLC

Характеристика	Количество пациентов (%)
Возраст	
Медиана возраста пациентов	20 лет (10–68 лет)
До 19 лет	16 (47%)
От 20 до 29 лет	12 (35%)
От 30 лет и старше	6 (18%)
Пол	
Мужчины	11 (32%)
Женщины	23 (68%)
Размер опухоли	
Медиана наибольшего размера опухоли	11,5 см (4,8–18,3)
Стадирование по TNM	
I стадия	0 (0%)
II стадия	3 (8%)
IIIА стадия	18 (53%)
IIIВ стадия	1 (3%)
IVА стадия	6 (18%)
IVВ стадия	6 (18%)

3) склерозирующий компонент в опухоли > 20% – 8 (23%) человек (в группе пациенты со II–IVB-стадиями).

Также было равномерное межгрупповое распределение по половой принадлежности пациентов с ФЛК. Результаты сравнительного межгруппового анализа ОВ и БРВ представлены на рис. 4, 5.

Достоверно худшая БРВ 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-й и 2-й группами ($p = 0,0010$); между 1-й и 3-й группами ($p = 0,024$). Между 2-й и 3-й группами статистически значимая разница не достигнута ($p = 0,444$). Медиана БРВ в группе 1 – 107 (95% ДИ, 22–192) мес.; в группе 2 – 11 (95% ДИ, 8–14) мес.; в группе 3 – 21 (95% ДИ, 8–33). Показатели 2- и 5-летней БРВ в 1, 2 и 3-й группах составили 55, 13, 40 и 27, 6 и 0% соответственно.

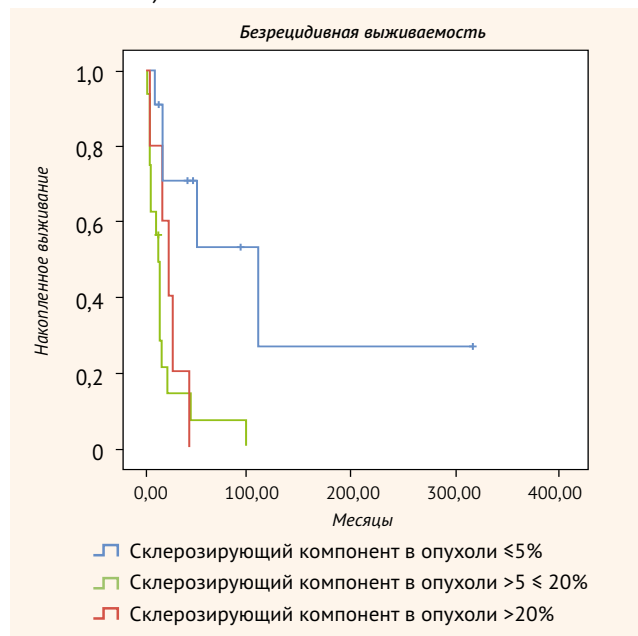
Достоверно худшая ОВ достигнута в группах больных со склерозирующим компонентом в ФЛК > 5%, чем в группе больных со склерозирующим компонентом в ФЛК ≤ 5%; Достоверность межгрупповых различий достигнута между 1-й и 2-й группами ($p = 0,050$; log-rank test); между 1-й и 3-й группами ($p = 0,010$); Между 2-й и 3-й группами статистически значимая разница не достигнута ($p = 0,898$). Медиана ОВ в 1-й группе – 120 (95% ДИ, 60–180) мес.; во 2-й – 41 (95% ДИ, 15–92) мес.; в 3-й – 69 (95% ДИ, 35–103). Показатели 5-летней ОВ в 1, 2 и 3-й группах составили 72, 23 и 33%; 10-летней ОВ – 27, 0 и 0% соответственно.

Далее для оценки взаимосвязи частоты микрососудистой инвазии и доли склерозирующего компонента пациенты были разделены на три 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 (рис. 5). При проведении статистического анализа полученных данных методом таблиц сопряженности попарно: 1-я группа против 2-й ($p = 0,036$), 1-я против 3-й ($p = 0,021$) и 2-я против 3-й ($p = 0,431$) – достоверно значимая разница в зависимости частоты микрососудистой инвазии от доли (%) склерозирующего компонента в ФЛК была выявлена между каждой группой, за исключением 2-й и 3-й. Таким образом, нами было подтверждено предположение о том, что при увеличении доли склероза в ФЛК увеличивается частота микрососудистой инвазии (рис. 6).

Вместе с тем нами произведена попытка оценки взаимосвязи доли склерозирующего компонента в ФЛК и размера опухоли. Пациенты были разделены на три описанных более подробно ранее группы сравнения в зависимости от доли склерозирующего компонента в опухоли. Достоверных различий в частоте встречаемости опухоли < 10 см и > 10 см в сравниваемых группах достигнуто не было ($p = 0,685$).

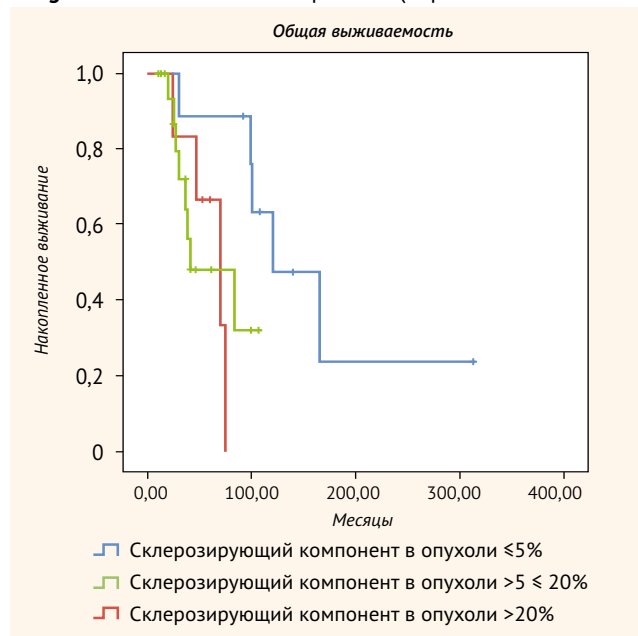
● **Рисунок 4.** Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от доли склерозирующего компонента в опухоли (метод Каплана – Мейера)

● **Figure 4.** Progression-free survival of patients (Kaplan – Meier method)



● **Рисунок 5.** Общая выживаемость пациентов в зависимости от доли склерозирующего компонента в опухоли (метод Каплана – Мейера)

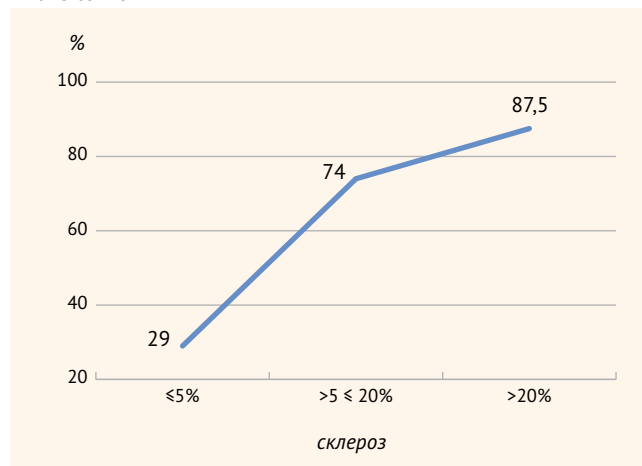
● **Figure 5.** Overall survival of patients (Kaplan – Meier method)



ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании нами впервые выявлена связь доли склерозирующего компонента в ФЛК с течением и прогнозом заболевания. ОВ и БРВ у пациентов с ФЛК достоверно хуже с долей склероза в опухоли > 5%, чем в группе больных со склерозирующим компонентом в ФЛК ≤ 5% ($p = 0,050$, $p = 0,010$, $p = 0,024$). Данная работа

- **Рисунок 6.** Зависимость частоты микрососудистой инвазии от доли склерозирующего компонента в опухоли
- **Figure 6.** Dependence of the frequency of microvascular invasion on the proportion of the sclerosing component in the tumor



демонстрирует более агрессивное течение ФЛК при нарастании доли склероза 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.

Метод подсчета проводился аналогично опубликованным ранее проведенным исследованиям, представленным в научных базах данных и доказавшим 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 две группы сравнения в зависимости от доли склероза в опухоли. В 1-ю группу вошли пациенты с долей склероза в ВДЛПС до 10%, во 2-ю – более 10%. ОВ и БРВ больных статистически значимо были выше в 1-й группе, где доля склероза менее 10% ($p = 0,002$) [17]. 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 $> 5\%$. В другой работе пациенты были разделены на две группы сравнения и было доказано, что при нарастании

доли склероза увеличивается частота вкраиваний в органы и, как следствие, агрессивность опухоли: статистически значимо снижаются ОВ и БРВ ($p = 0,009$ и $p = 0,001$) [18, 19].

Также в нашем исследовании была продемонстрирована связь доли склерозирующего компонента в ФЛК с течением заболевания. Выявлена прямая зависимость между увеличением доли склерозирующего компонента в опухоли и увеличением частоты микрососудистой инвазии. Так, при доле склерозирующего компонента в опухоли до 5% частота микрососудистой инвазии была выявлена в 29% случаев, тогда как при доле склерозирующего компонента в опухоли 20% и более – 87,5%.

Учитывая, что в соответствии с критериями классификации ВОЗ 2019 г. разделение по степени дифференцировки при ФЛК не предусмотрено, мы полагаем, что полученные нами данные могут свидетельствовать о том, что появление и увеличение доли склерозирующего компонента в ФЛК может быть связано со снижением клеточной дифференцировки и, как следствие, с увеличением злокачественного потенциала опухоли.

ВЫВОДЫ

Настоящее исследование демонстрирует более агрессивное течение заболевания у пациентов с ФЛК при нарастании доли склерозирующего компонента в опухоли, что приводит к снижению ОВ и БРВ соответственно, а также выявляет прямую взаимосвязь между увеличением доли склерозирующего компонента в опухоли и увеличением частоты микрососудистой инвазии. Мы предполагаем, что полуколичественная оценка доли склерозирующего компонента в ФЛК способна служить простым и эффективным морфологическим маркером течения заболевания и прогноза при ФЛК. Тем не менее более точная клиническая значимость данного параметра требует дальнейшего исследования.

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



Поступила / Received 24.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 16.10.2021
Принята в печать / Accepted 22.10.2021

Список литературы

1. Craig J.R., Peters R.L., Edmondson H.A., Omata M. Fibrolamel – lar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinicopathologic features. *Cancer*. 1980;46(2):372–379. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19800715\)46:2<372::aid-cnrcr2820460227>3.0.co;2-s](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19800715)46:2<372::aid-cnrcr2820460227>3.0.co;2-s).
2. Edmondson H.A. Differential diagnosis of tumors and tumor – like lesion of liver in infancy and childhood. *AMA Arch Dis Child*. 1956;91(2):168–186. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1956.02060020170015>.
3. Berman M.M., Libbey P., Foster J.H. Hepatocellular carcinoma. Polygonal cell type with fibrous stroma--an atypical variant with a favorable prognosis. *Cancer*. 1980;46(6):1148–1155. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19800915\)46:6<1148::aid-cnrcr2820460626>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19800915)46:6<1148::aid-cnrcr2820460626>3.0.co;2-j).
4. Lau W.Y. Primary hepatocellular carcinoma. In: Blumgart L.H., Fong Y. (eds). *Surgery of the Liver and Biliary Tract*. 3rd ed. London: W.B. Saunders; 2000, pp. 1423–1450.
5. Choti M.A., Espat N.J., Talavera F., Balducci L., Nathan H. Fibrolamellar carcinoma. *eMedicine*. 2020. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/278354-overview>.
6. Epstein B.E., Pajak T.F., Haulk T.L., Herpst J.M., Order S.E., Abrams R.A. Metastatic nonresectable fibrolamellar hepatoma: prognostic features and natural history. *Am J Clin Oncol*. 1999;22(1):22–28. <https://doi.org/10.1097/00000421-199902000-00006>.
7. Okuda K. Natural history of hepatocellular carcinoma including fibrolamellar and hepato-cholangiocarcinoma variants. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17(4):401–405. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2002.02734.x>.

8. Pinna A.D., Iwatsuki S., Lee R.G., Todo S., Madariaga J.R., Marsh J.W. et al. Treatment of fibrolamellar hepatoma with subtotal hepatectomy of transplantation. *Hepatology*. 1997;26(4):877–883. <https://doi.org/10.1002/hep.510260412>.
9. Ringe B., Wittekind C., Weimann A., Tusch G., Pichlmayr R. Results of hepatic resection and transplantation for fibrolamellar carcinoma. *Surg Gynecol Obstet*. 1992;175(4):299–305. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1329242>.
10. El-Gazzaz G., Wong W., El-Hadary M.K., Gunson B.K., Mirza D.F., Mayer A.D. et al. Outcome of liver resection and transplantation for fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Transpl Int*. 2000;13(1 Suppl):S406–S409. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11112043>.
11. Moreno-Luna L.E., Arrieta O., García-Leiva J., Martínez B., Torre A., Uribe M., León-Rodríguez E. Clinical and pathologic factors associated with survival in young adult patients with fibrolamellar hepatocarcinoma. *BMC Cancer*. 2005;5:142. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-5-142>.
12. Stipa F., Yoon S.S., Liau K.H., Fong Y., Jarnagin W.R., D'Angelica M. et al. Outcome of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2006;106(6):1331–1338. <https://doi.org/10.1002/cncr.21703>.
13. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2017 г. (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018. С. 14–71. Режим доступа: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf.
14. Kakar S., Burgart L.J., Batts K.P., Garcia J., Jain D., Ferrell L.D. Clinicopathologic features and survival in fibrolamellar carcinoma: comparison with conventional hepatocellular carcinoma with and without cirrhosis. *Mod Pathol*. 2005;18(11):1417–1423. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800449>.
15. Pérez-Guillermo M., Masgrau N.A., García-Solano J., Sola-Pérez J., de Agustín y de Agustín P. Cytologic aspect of fibrolamellar hepatocellular carcinoma in fine-needle aspirates. *Diagn Cytopathol*. 1999;21(3):180–187. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0339\(199909\)21:3<180::aid-dc7>3.0.co;2-o](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0339(199909)21:3<180::aid-dc7>3.0.co;2-o).
16. Allen D.C., Cameron R.I. (eds.). *Histopathology Specimens: Clinical, Pathological and Laboratory Aspects*. 2nd ed. London: Springer-Verlag; 2013, pp. 99–110. <http://doi.org/10.1007/978-0-85729-673-3>.
17. Chrisinger J.S.A., Al-Zaid T., Keung E.Z., Leung C., Lin H.Y., Roland C.L. et al. The degree of sclerosis is associated with prognosis in well-differentiated liposarcoma of the retroperitoneum. *J Surg Oncol*. 2019;120(3):382–388. <https://doi.org/10.1002/jso.25585>.
18. Волков А.Ю., Козлов Н.А., Неред С.Н., Стилиди И.С., Строгонова А.М., Архирей П.П. и др. Инвазивные свойства забрюшинных высококодифференцированных липосарком в зависимости от доли склерозирующего компонента в опухоли. *Российский онкологический журнал*. 2020;25(2):14–23. <https://doi.org/10.17816/1028-9984-2020-25-2-50-55>.
19. Волков А.Ю., Козлов Н.А., Неред С.Н., Стилиди И.С., Строгонова А.М., Архирей П.П. и др. Прогностическое значение миксоидного матрикса в забрюшинной высококодифференцированной липосаркоме. *Сибирский онкологический журнал*. 2021;20(1):46–52. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-1-46-52>.

References

1. Craig J.R., Peters R.L., Edmondson H.A., Omata M. Fibrolamellar – lar carcinoma of the liver: a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinicopathologic features. *Cancer*. 1980;46(2):372–379. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19800715\)46:2<372::aid-cncr2820460227>3.0.co;2-s](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19800715)46:2<372::aid-cncr2820460227>3.0.co;2-s).
2. Edmonson H.A. Differential diagnosis of tumors and tumor – like lesion of liver in infancy and childhood. *AMA Arch Dis Child*. 1956;91(2):168–186. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1956.02060020170015>.
3. Berman M.M., Libbey P., Foster J.H. Hepatocellular carcinoma. Polygonal cell type with fibrous stroma--an atypical variant with a favorable prognosis. *Cancer*. 1980;46(6):1148–1155. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19800915\)46:6<1148::aid-cncr2820460626>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19800915)46:6<1148::aid-cncr2820460626>3.0.co;2-j).
4. Lau W.Y. Primary hepatocellular carcinoma. In: Blumgart L.H., Fong Y. (eds.). *Surgery of the Liver and Biliary Tract*. 3rd ed. London: W.B. Saunders; 2000, pp. 1423–1450.
5. Choti M.A., Espat N.J., Talavera F., Balducci L., Nathan H. Fibrolamellar carcinoma. *eMedicine*. 2020. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/278354-overview>.
6. Epstein B.E., Pajak T.F., Haulk T.L., Herpst J.M., Order S.E., Abrams R.A. Metastatic nonresectable fibrolamellar hepatoma: prognostic features and natural history. *Am J Clin Oncol*. 1999;22(1):22–28. <https://doi.org/10.1097/00000421-199902000-00006>.
7. Okuda K. Natural history of hepatocellular carcinoma including fibrolamellar and hepato-cholangiocarcinoma variants. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17(4):401–405. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2002.02734.x>.
8. Pinna A.D., Iwatsuki S., Lee R.G., Todo S., Madariaga J.R., Marsh J.W. et al. Treatment of fibrolamellar hepatoma with subtotal hepatectomy of transplantation. *Hepatology*. 1997;26(4):877–883. <https://doi.org/10.1002/hep.510260412>.
9. Ringe B., Wittekind C., Weimann A., Tusch G., Pichlmayr R. Results of hepatic resection and transplantation for fibrolamellar carcinoma. *Surg Gynecol Obstet*. 1992;175(4):299–305. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1329242>.
10. El-Gazzaz G., Wong W., El-Hadary M.K., Gunson B.K., Mirza D.F., Mayer A.D. et al. Outcome of liver resection and transplantation for fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Transpl Int*. 2000;13(1 Suppl):S406–S409. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11112043>.
11. Moreno-Luna L.E., Arrieta O., García-Leiva J., Martínez B., Torre A., Uribe M., León-Rodríguez E. Clinical and pathologic factors associated with survival in young adult patients with fibrolamellar hepatocarcinoma. *BMC Cancer*. 2005;5:142. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-5-142>.
12. Stipa F., Yoon S.S., Liau K.H., Fong Y., Jarnagin W.R., D'Angelica M. et al. Outcome of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2006;106(6):1331–1338. <https://doi.org/10.1002/cncr.21703>.
13. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (eds.). *Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)*. Moscow: MNIОI im. P.A. Herzen – branch of FSBI NMITS Radiology of the Ministry of Health of Russia; 2018, pp. 14–71. (In Russ.) Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf.
14. Kakar S., Burgart L.J., Batts K.P., Garcia J., Jain D., Ferrell L.D. Clinicopathologic features and survival in fibrolamellar carcinoma: comparison with conventional hepatocellular carcinoma with and without cirrhosis. *Mod Pathol*. 2005;18(11):1417–1423. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800449>.
15. Pérez-Guillermo M., Masgrau N.A., García-Solano J., Sola-Pérez J., de Agustín y de Agustín P. Cytologic aspect of fibrolamellar hepatocellular carcinoma in fine-needle aspirates. *Diagn Cytopathol*. 1999;21(3):180–187. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0339\(199909\)21:3<180::aid-dc7>3.0.co;2-o](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0339(199909)21:3<180::aid-dc7>3.0.co;2-o).
16. Allen D.C., Cameron R.I. (eds.). *Histopathology Specimens: Clinical, Pathological and Laboratory Aspects*. 2nd ed. London: Springer-Verlag; 2013, pp. 99–110. <http://doi.org/10.1007/978-0-85729-673-3>.
17. Chrisinger J.S.A., Al-Zaid T., Keung E.Z., Leung C., Lin H.Y., Roland C.L. et al. The degree of sclerosis is associated with prognosis in well-differentiated liposarcoma of the retroperitoneum. *J Surg Oncol*. 2019;120(3):382–388. <https://doi.org/10.1002/jso.25585>.
18. Volkov A.Yu., Kozlov N.A., Nered S.N., Stilidi I.S., Stroganova A.M., Archery P.P. et al. Invasive potential of retroperitoneal well-differentiated liposarcomas depending on the extent of sclerosing component in the tumor. *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal = Russian Journal of Oncology*. 2020;25(2):14–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/1028-9984-2020-25-2-50-55>.
19. Volkov A.Yu., Kozlov N.A., Nered S.N., Stilidi I.S., Stroganova A.M., Arkhriy P.P., Antonova E.Yu., Privezentsev S.A. The prognostic significance of myxoid matrix in retroperitoneal well-differentiated liposarcoma. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology*. 2021;20(1):46–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-1-46-52>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Антонова Е.Ю., Бредер В.В., Джаниян И.А., Волков А.Ю., Подлужный Д.В.

Написание текста – Антонова Е.Ю., Бредер В.В., Джаниян И.А., Волков А.Ю.

Обзор литературы – Антонова Е.Ю., Бредер В.В., Джаниян И.А., Кудашкин Н.Е.

Перевод на английский язык – Антонова Е.Ю., Волков А.Ю., Кудашкин Н.Е.

Анализ материала – Мороз Е.А., Лактионов К.К.

Статистическая обработка – Антонова Е.Ю., Бредер В.В., Джаниян И.А., Волков А.Ю.

Редактирование – Мороз Е.А., Лактионов К.К., Подлужный Д.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena Yu. Antonova, Valeriy V. Breder, Irina A. Dzhanyan, Alexander Yu. Volkov, Kudashkin N. Evgenievich

Text development – Elena Yu. Antonova, Valeriy V. Breder, Irina A. Dzhanyan, Alexander Yu. Volkov

Translation into English – Elena Yu. Antonova, Alexander Yu. Volkov, Kudashkin N. Evgenievich

Material analysis – Ekaterina A. Moroz, Konstantin K. Laktionov, Danil V. Podluzhny

Statistical processing – Elena Yu. Antonova, Valeriy V. Breder, Irina A. Dzhanyan, Alexander Yu. Volkov, Danil V. Podluzhny

Editing – Ekaterina A. Moroz, Konstantin K. Laktionov

Информация об авторах:

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

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

Подлужный Данил Викторович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением №7 опухолей печени и поджелудочной железы, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0001-7375-3378>; dr.podluzhny@mail.ru

Кудашкин Николай Евгеньевич, к.м.н., научный сотрудник отделения №7 опухолей печени и поджелудочной железы, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0003-0504-585X>; dr.kudashkin@mail.ru

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

Волков Александр Юрьевич, к.м.н., врач-хирург 2-го онкохирургического отделения, Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнева; 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4412-2256>; SPIN-код: 3013-4392; Author ID: 1036201; 79164577128@yandex.ru

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

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

Information about the authors:

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

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

Danil V. Podluzhny, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatopancreatobiliary Surgery, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7375-3378>; dr.podluzhny@mail.ru

Nikolay E. Kudashkin, Cand. Sci. (Med.), Researcher of Department No. 7 of Liver and Pancreas Tumors, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0504-585X>; dr.kudashkin@mail.ru

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

Alexander Yu. Volkov, Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Onco-surgery No. 2 Department, Pletnev City Clinical Hospital; 32, Bldg. 1, 11th Parkovaya St., Moscow, 105077, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4412-2256>; Author ID: 1036201; 79164577128@yandex.ru

Konstantin K. Laktionov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>; Author ID: 160970; lkoskos@mail.ru

Valeriy V. Breder, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Medicinal Treatment (Chemotherapy No. 17 Department), Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>; Author ID: 280121; vbreder@yandex.ru