

ФАКТОРЫ РИСКА И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕПАТОБЛАСТОМЫ

Щеголев А.И., Туманова У.Н.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, e-mail: ashegolev@oparina4.ru

Гепатобластома является наиболее частой злокачественной опухолью печени у детей в возрасте до 5 лет, составляя 91 % от всех первичных злокачественных новообразований печени. Проведен анализ данных литературы, посвященных факторам риска и морфологическим характеристикам гепатобластомы. Подчеркнуто, что в трети наблюдений гепатобластома сочетается с различными врожденными аномалиями развития и хромосомными патологиями. К факторам риска развития гепатобластомы относятся недоношенность и очень низкая (менее 1500 г) масса тела при рождении, преэклампсия и многоводие, а также длительное воздействие красок, нефти, угольных продуктов на матерей до и во время беременности. Точная диагностика гепатобластомы возможна лишь при микроскопическом исследовании гистологических препаратов биопсийного или операционного материала. В зависимости от гистологического строения гепатобластомы выделяют два основных ее типа: эпителиальные и эпителиально-мезенхимальные гепатобластомы. Представлены основные микроскопические признаки эпителиально-мезенхимальной гепатобластомы и различных вариантов эпителиальной гепатобластомы: фетального (с низкой митотической активностью и митотически активного), эмбрионального, мелкоклеточного недифференцированного, плеоморфного, холангиобластного, макротрабекулярного и смешанного. Отмечено, что гепатобластома развивается в печени без признаков цирроза. Для дифференциальной диагностики и верификации типа гепатобластомы рекомендуется проведение иммуногистохимического исследования в целях выявления альфа-фетопротеина, глипикана 3, Hepar-1, INI-1, бета-катенина, глутаминсинтетазы, виментина и цитокератинов.

Ключевые слова: печень, гепатобластома, факторы риска, микроскопия, иммуногистохимия

RISK FACTORS AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HEPATOBLASTOMA

Shchegolev A.I., Tumanova U.N.

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: ashegolev@oparina4.ru

Hepatoblastoma is the most common malignant liver tumor in children under 5 years of age and accounts for 91 % of all primary liver malignancies. The analysis of literature data on risk factors and morphological characteristics of hepatoblastoma was carried out. It is emphasized that hepatoblastoma is combined with various congenital malformations and chromosomal pathologies in a third of all cases. Risk factors for hepatoblastoma include prematurity and very low birth weight (less than 1500 g), preeclampsia, polyhydramnios, as well as prolonged exposure to paints, oil, coal products on mothers before and during pregnancy. Accurate diagnosis of hepatoblastoma is possible only with microscopic examination of histological preparations of biopsy or surgical material. Depending on the histological structure of hepatoblastoma, there are two main types: epithelial and epithelial-mesenchymal. The main microscopic signs of epithelial-mesenchymal hepatoblastoma and various variants of epithelial hepatoblastoma: fetal (with low mitotic activity and mitotically active), embryonic, small-cell undifferentiated, pleomorphic, cholangioblast, macrotrabecular and mixed are presented. It is noted that hepatoblastoma develops in the liver without signs of cirrhosis. An immunohistochemical study is recommended to detect alpha-fetoprotein, glypican 3, Hepar-1, INI-1, beta-catenin, glutamine synthetase, vimentin and cytokeratins for differential diagnosis and verification of the type of hepatoblastoma.

Keywords: liver, hepatoblastoma, risk factors, microscopy, immunohistochemistry

Первичные злокачественные новообразования печени составляют 0,5–2% от всех солидных опухолей у детей [1]. Среди них наиболее часто определяется гепатобластома [2], ежегодные показатели заболеваемости которой составляют в США 3,1 на 1 млн детей в возрасте до 14 лет [3]. В зависимости от гистологического строения выделяют два основных типа гепатобластом, которые, в свою очередь, подразделяют на варианты [4]. По данным литературы [5, 6], некоторые гистологические варианты ге-

патобластом лежат в основе выбора тактики лечения и коррелируют с прогнозом заболевания.

Цель работы: анализ данных литературы о факторах риска развития гепатобластомы и основных морфологических характеристиках ее различных вариантов.

Согласно результатам эпидемиологических исследований, в большинстве случаев гепатобластома у людей встречается до 5-летнего возраста, пик заболеваемости приходится на первые два года жизни. Так,

в возрасте до 1 года частота гепатобластомы составляет 10,5 наблюдений на 1 млн детей соответствующего возраста и 5,2 – в возрасте 1–4 года [7]. У детей старше 5 лет гепатобластома встречается очень редко (1 случай на 10 млн детей в возрасте от 5 до 9 лет) [7], в единичных случаях она определяется и у взрослых пациентов [8, 9]. Примечательно, что у маленьких детей гепатобластома чаще встречается у мальчиков по сравнению с девочками (соотношение 2:1), в то время как у детей старшего возраста половые различия отсутствуют [10].

Для сравнения – среди пациентов моложе 5 лет 91% от всех первичных злокачественных новообразований печени приходится на гепатобластома, в возрасте от 15 до 19 лет 87% случаев составляет гепатоцеллюлярная карцинома [11]. У взрослых доля гепатоцеллюлярной карциномы варьирует в пределах 85–95% [9].

В то же время необходимо отметить увеличение частоты встречаемости гепатобластомы. Так, в США общий уровень заболеваемости гепатобластомой у детей увеличился с 2,59 на 1 млн в 1975–1979 гг. до 5,27 на 1 млн в 1995–1999 гг. (ежегодный рост заболеваемости составил 3,9%) [7].

Точные причины развития гепатобластомы, к сожалению, не установлены. Ранее существовала точка зрения, что гепатобластома является врожденной опухолью, поскольку примерно в трети наблюдений она сочетается с различными врожденными аномалиями развития и хромосомными патологиями. Среди последних описаны синдромы Беквита–Видемана (Beckwith–Wiedemann), Гарднера (Gardner), Гольденхара (Goldenhar), Бадда–Киари (Budd–Chiari), Дауна, а также гемигипертрофия, аплазия надпочечника, двусторонняя косолапость, семейный аденоматозный полипоз, врожденная диафрагмальная грыжа, подковообразная почка, удвоение мочеточника, мекелев дивертикул [9].

Согласно результатам молекулярно-биологических исследований установлено, что примерно в 70% наблюдений гепатобластомы определяются мутации бета-катенина (CTNNB1) сигнального пути Wnt, реже – также мутации NRAS и гена APC [12]. Помимо данных путей для развития клеток гепатобластомы, установлены изменения Sonic Hedgehog, Notch, Hepatocyte Growth Фактор / c-Met (активация передачи сигналов PI3K / AKT и MAPK), инсулин-Путь типа фактора роста (IGF) [13]. Генетическими методами и при помощи кариотипирования выявлены нарушения хромосом: трисомии хромосом 2, 8 и 20, а также дислокации и дупликации 1q, 4q, 2 и 22 [14].

Согласно данным литературы, к факторам риска развития гепатобластомы относятся недоношенность и очень низкая (менее 1500 г) масса тела при рождении [15]. Преэклампсия, многоводие, большая масса тела матери до беременности и лечение бесплодия также коррелируют с более высокой частотой встречаемости гепатобластомы у детей [11].

Имеются также указания на более высокую частоту развития гепатобластомы у детей, матери которых находились под длительным профессиональным воздействием красок или пигментов (отношение шансов 3,7), нефти и угольных продуктов (отношение шансов 3,7), металлов (отношение шансов 7,0) и пластмассы (отношение шансов 2,19) [16]. В качестве возможного звена онкогенеза следует рассматривать трансплацентарное попадание химических веществ в печень и последующий их метаболизм гепатоцитами. К сожалению, риск развития гепатобластомы, равно как и других карцином печени, повышен у детей, матери которых курили [17].

Решающим методом диагностики, определяющим тактику лечения, является морфологическое исследование. По мнению Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumors (JPLT), лечение опухолей печени у детей рекомендуется начинать только после морфологической верификации вида опухоли в биопсийном материале, за исключением неотложных угрожающих жизни состояний (при инвазии опухоли в правое предсердие или разрыве опухоли) [18].

Точный онкогенез гепатобластомы не установлен. При этом еще в 1996 г. P. Ruck с соавт. [19] установили, что как эпителиальные, так и мезенхимальные элементы гепатобластомы являются опухолевыми, происходящими из общего предшественника – стволовой клетки. Еще раньше, в 1987 г., M. Tsaο и J.W. Grisham [20] при культивировании химически трансформированных эпителиальных клеток крыс получили опухоль с признаками гепатобластомы, что указывает на возможность разнонаправленного дифференцировочного потенциала эпителиальных клеток печени.

Вместе с тем отмечено, что гепатобластома развивается преимущественно в печени без признаков цирроза в виде солитарного образования, окруженного псевдокапсулой. В отдельных случаях гепатобластома имеет многоузловое строение. Вид опухоли на разрезе зависит от микроскопического строения. Опухоли, представленные эпителиальным компонентом, как правило, однородного зеленовато-коричневатого цвета. Опухоли, состоящие из эпителиального и мезенхимального компонентов, обычного

пестрого вида, в том числе за счет наличия участков кровоизлияний и некроза.

В зависимости от гистологического строения гепатобластомы выделяют два основных ее типа: эпителиальные и эпителиально-мезенхимальные, которые, в свою очередь, подразделяют на различные варианты. Согласно современной международной классификации опухолей печени, выделяют следующие гистологические типы и варианты гепатобластомы (табл. 1) [4].

Действительно, по своему строению гепатобластомы могут быть представлены только эпителиальными (56–67% наблюдений) или смешанными, эпителиально-мезенхимальными (33–44% наблюдений) элементами. В свою очередь, гепатобластомы, построенные из эпителиальных клеток, делятся на несколько типов (табл. 1).

Фетальная (плодная) гепатобластома, составляющая порядка 30% опухолей, представлена клетками, напоминающими гепатобласты плода в эмбриональном периоде и формирующими пласты либо трабекулы толщиной в 1–2 клетки [2 из 2017 Sharma]. Сами опухолевые клетки полигональной формы диаметром 10–20 мкм с округлыми центрально расположенными ядрами, имеющими четкую ядерную мембрану и мелкогранулярный хроматин с плохо заметным ядрышком. Цитоплазма клеток выглядит обычно просветленной за счет включений гликогена или липидов. Характерным признаком является наличие гемопоэтических клеток, отражающих процессы экстрамедуллярного кроветворения.

При этом выделяют два микроскопических варианта фетальной гепатобластомы: высокодифференцированный (чистый, свободный) и так называемый переполненный. Данные варианты отличаются по уровню митотической активности опухолевых клеток: на гистологических препаратах высокодифференцированной (чистой) фетальной

гепатобластомы отмечается менее 2 митозов в 10 полях зрения при большом (x400) увеличении микроскопа, а на препаратах переполненной гепатобластомы – 2 и более митозов в 10 полях зрения [21]. Помимо большего количества митозов, для второго варианта характерным микроскопическим признаком является также наличие в опухолевых клетках крупных ядер, создающих картину большего ядерно-цитоплазматического соотношения и соответственно переполненности ткани. При этом в ядрах отмечаются четкие крупные ядрышки.

Важно, что для свободного варианта фетальной гепатобластомы радикальным видом лечения считается резекция новообразования, тогда как пациентам с переполненным вариантом фетальной гепатобластомы необходимо дополнительное проведение адьювантной химиотерапии [22].

Плеоморфный (полиморфный) тип эпителиальной гепатобластомы отмечается преимущественно у пациентов после химиотерапевтического лечения. Хотя плеоморфный характер эпителиального компонента чаще ассоциируется с плодной гепатобластомой, он также может наблюдаться и при эмбриональной гепатобластоме. При этом опухолевые клетки имеют вид плодных или эмбриональных клеток (полигональная форма, насыщенная эозинфильная цитоплазма), но с крупными ядрами, содержащими четкие ядрышки и крупные глыбки хроматина. Достаточно часто отмечаются крупные, в 3–4 раза больше обычных, опухолевые клетки и большое количество митозов, но не патологических. При этом наличие участков с макротрабекулярным строением может напоминать картину гепатоцеллюлярной карциномы, что нашло отражение в обозначении таких участков как подобных гепатоцеллюлярной карциноме или анапластических фетальных и требует изучения большего количества препаратов.

Таблица 1

Гистологические типы и варианты гепатобластомы

Эпителиальные	фетальная с низкой митотической активностью (высокодифференцированная)
	фетальная, митотически активная
	плеоморфная
	эмбриональная
	мелкоклеточная недифференцированная
	– INI-1 негативная
	– INI-1 позитивная
	холангиобластная
Смешанные эпителиально-мезенхимальные	макротрабекулярная
	смешанная эпителиальная
	без тератоидного компонента
	с тератоидным компонентом

Таблица 2

Иммуногистохимические характеристики различных типов гепатобластомы

Маркер	Плодная		Эмб	Пл	МкНД	Хб	МезК
	ВД	Пп					
АФП	–	+	+	+	–	+	–
Глипикан-3	+	+	+	+	–	–	–
Бета-катенин	+(я)	+(я)	+(я)	+(я)	+(я)	вар	+(я)
ГС	+	+	вар	вар	–	–	–
Нераг-1	+	+	-	вар	–	–	–
INI-1	+	+	+	+	-	+	+
СК 7	–	–	–	–	–	+	вар
СК 19	–	–	–	–	–	+	–
Виментин	–	–	–	–	+	–	+

Примечания: ВД – высокодифференцированная, Пп – переполненная, Пл – плеоморфная, Эмб – эмбриональная, МкНД – мелкоклеточная недифференцированная, Хб – холангиобластная, МезК – мезенхимальный компонент, АФП – альфа-фетопротейн, ГС – глютаминсинтетаза, + – положительная реакция (окрашивание), – – отрицательная реакция (нет окрашивания), я – ядерная локализация, вар – варьирование реакции.

Эмбриональный тип гепатобластомы, являющийся наиболее часто встречающимся, по своему микроскопическому строению напоминает печень плода на сроках 6–8 недель гестации. Опухолевые клетки округлой или изогнутой формы, диаметром 10–15 мкм, с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением обычно формируют тубулярные или ацинарные структуры с центрально расположенным просветом.

Мелкоклеточная недифференцированная гепатобластома состоит из мелких недифференцированных клеток округлой или овальной формы, размеры которых несколько больше, чем лимфоцитов, и составляют в среднем 7–8 мкм. Цитоплазма клеток скудная, в ядрах наблюдаются мелкие гранулы хроматина и плохо заметное ядрышко, митозов мало. В отдельных наблюдениях могут отмечаться участки миксоматозной стромы. Ранее такие новообразования обозначались термином «анапластическая опухоль». В настоящее время мелкоклеточная недифференцированная гепатобластома составляет порядка 3–5% от всех гепатобластом. Она характеризуется агрессивным течением и низким уровнем выживаемости [23].

Холангиобластный вариант гепатобластомы диагностируется при выявлении признаков холангиоцитарной дифференцировки в виде мелких протоковых структур, имеющих положительную реакцию с цитокератинами 7 и 19 и отрицательную с глипиканом.

Макротрабекулярный тип гепатобластомы, составляющий порядка 5%, определяется при наличии в опухолевой ткани пластин, представленных более 20 клетками.

При этом сами клетки могут фетальными, эмбриональными, полиморфными гепатобластами или напоминать клетки гепатоцеллюлярной карциномы. Соответственно опухоли, построенные из клеток, подобных гепатоцеллюлярной карциноме, составляют так называемый вариант МТ-1, а представленные фетальными и/или эмбриональными клетками – вариант МТ-2. Первый вариант, подобный гепатоцеллюлярной карциноме, характеризуется более неблагоприятным прогнозом.

Смешанная эпителиально-мезенхимальная гепатобластома наряду с вышеописанными эпителиальными опухолевыми клетками содержит мезенхимальные компоненты в виде фибробластической стромы, мышцы, хряща, костной ткани. Остеоид наиболее часто отмечается в опухолях больных после химиотерапевтического лечения. В случаях выявления гетерологичных компонентов эндодермы, эктодермы и/или меланинсодержащих клеток говорят о смешанной гепатобластоме с тератоидным компонентом.

Для дифференциальной диагностики и морфологической верификации типа гепатобластомы рекомендуется проведение иммуногистохимического исследования (табл. 2). В качестве основных маркеров следует использовать альфа-фетопротейн, глипикан 3, Нераг-1, INI-1, бета-катенин, глютаминсинтетазу, виментин и цитокератин (панцитокератин) [4].

Положительная экспрессия альфа-фетопротейна наблюдается в эпителиальных клетках. В мезенхимальном компоненте, а также в участках мелкоклеточной не-

дифференцированной гепатобластомы окрашивание отсутствует. Кроме того, в отдельных наблюдениях фетальной высокодифференцированной и макротрабекулярной гепатобластомы также может отмечаться отрицательная экспрессия. Напротив, HerPax-1 считается маркером фетальной гепатобластомы. Глипиан 3 также является маркером опухолевого эпителиального компонента, отсутствуя при этом в нормальных гепатоцитах. К сожалению, положительная экспрессия глипикана-3 не позволяет дифференцировать гепатобластомы от гепатоцеллюлярной карциномы. Тем не менее мелкозернистое цитоплазматическое окрашивание глипиканом 3 характерно для фетальной высокодифференцированной гепатобластомы, в то время как крупноглыбчатое цитоплазматическое окрашивание – для фетального переполненного и эмбрионального типов гепатобластомы и гепатоцеллюлярной карциномы.

Бета-катенин как маркер активированного пути Wnt характеризуется как ядерной, так и диффузной цитоплазматической экспрессией в опухолевых клетках эпителиального и мезенхимального компонентов гепатобластомы. В нормальных же гепатоцитах и холангиоцитах отмечается мембранное окрашивание. Глютаминсинтетаза, также являющаяся маркером активации пути Wnt, имеет высокую экспрессию в клетках фетального типа и умеренную при эмбриональном и мелкоклеточном недифференцированном типах гепатобластомы. В опухолевых клетках обычно отмечается положительная реакция с цитокератинами 8 и 18. Цитокератины 7 и 19, как правило, не выявляются в эпителиальном и мезенхимальном компонентах гепатобластомы, но наблюдаются в участках мелкоклеточной недифференцированной гепатобластомы. При этом в последних в ряде наблюдений отсутствует экспрессия INI 1, что легло в основу выделения двух вариантов мелкоклеточной недифференцированной гепатобластомы (INI 1 негативной и INI 1 позитивной). По мнению P. Russo с соавт. [24], пациенты с INI 1 негативным вариантом, характерным также для рабдоидных злокачественных опухолей, должны быть направлены на дальнейшее выявление хромосомных мутаций и делеций.

Вышеизложенные особенности строения гепатобластомы отражаются и на лучевых характеристиках новообразований [25]. При компьютерно-томографическом (КТ) исследовании большинство новообразований имели округлую форму с четкими границами. После введения контрастного вещества отмечалось неоднородное по-

вышение контрастности новообразования в виде гиперинтенсивных узлов или полос в центре и по периферии в артериальную фазу. В последующем, по мере роста новообразования, оно характеризуется увеличением размеров и слиянием гиперденсных участков, но постепенным уменьшением степени контрастности в портальную и отсроченную фазы исследования. При этом в отсроченную фазу большинство новообразований характеризовалось наличием множественных участков с периферическим гиперденсным сигналом [26, 27]. Именно подобные КТ-характеристики лежат в основе дифференциальной диагностики гепатобластомы с гепатоцеллюлярным раком.

Для гепатоцеллюлярной карциномы при КТ-исследовании характерны сплошное повышение контрастности опухолевого узла в артериальную фазу и уменьшение его контрастности по сравнению с окружающей паренхимой печени в венозную фазу исследования [28]. При этом степень изменения контрастности в виде увеличения интенсивности сигнала (гиперваскулярности) в артериальную фазу КТ-исследования зависит от размеров опухолевого узла [29] и степени гистологической дифференцировки опухоли [30, 31]. Следует также добавить, что гепатоцеллюлярная карцинома чаще выявляется на фоне цирроза печени, а гепатобластома, наоборот, развивается, как правило, в ткани печени без признаков цирроза.

Таким образом, комплексное гистологическое и иммуногистохимическое исследование закономерно считается основным методом диагностики гепатобластомы с определением ее типа и варианта строения. Именно морфологическое исследование позволяет проводить объективную биопсийную диагностику новообразования, способствуя определению тактики лечения и прогноза заболевания.

Список литературы

1. Cawich S.O., Johnson P.B., Shah S., Roberts P., Arthurs M., Murphy T., Bonadie K.O., Crandon I.W., Harding H.E., Abu Hilal M., Pearce N.W. Overcoming obstacles to establish a multidisciplinary team approach to hepatobiliary diseases: a working model in a Caribbean setting. *J. Multidiscip. Healthc.* 2014. V. 7. P. 227–230. DOI: 10.2147/JMDH.S60604.
2. Рыков М.Ю., Севрюков Д.Д., Вилкова А.С. Злокачественные новообразования у детей: клинические проявления и диагностика // *Вопросы современной педиатрии.* 2017. № 5. С. 370–382. DOI: 10.15690/vsp.v16i5.1801.
3. Czauderna P., Lopez-Terrada D., Hiyama E., Haberle B., Malogolowkin M.H., Meyers R.L. Hepatoblastoma state of the art: pathology, genetics, risk stratification, and chemotherapy. *Curr. Opin. Pediatr.* 2014. V. 26. P. 19–28. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000046.
4. Saxena R., Quaglia A. Hepatoblastoma // *WHO Classification of Tumours. Digestive System Tumours.* 5th Edition. WHO press, 2019. P. 240–244.

5. Hubbard A.K., Spector L.G., Fortuna G., Marcotte E.L., Poynter J.N. Trends in International Incidence of Pediatric Cancers in Children Under 5 Years of Age: 1988–2012. *JNCI Cancer Spectr.* 2019. V. 3. pkz007. DOI: 10.1093/jncics/pkz007.
6. Пименов Р.И., Керимов П.А., Казанцев А.П., Рубанская М.В., Рубанский М.А., Близиюков О.П., Михайлова Е.В., Михайлова С.Н., Никулина А.Л., Малахова А.А., Сагоян Г.Б., Капкава О.А., Рыбакова Д.В., Варфоломеева С.Р., Поляков В.Г. Лечение детей с гепатобластомой группы очень низкого риска по классификации Children's Hepatic tumors International Collaboration: серия клинических наблюдений // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2020. № 1. С. 12–21. DOI: 10.21682/2311-1267-2020-7-1-12-21.
7. Spector L.G., Birch J. The epidemiology of hepatoblastoma. *Pediatr. Blood Cancer.* 2012. V. 59. P. 776–779.
8. Celotti A., D'Amico G., Ceresoli M., Tomasoni M., Raimondo S., Baggi P., Baiocchi G.L. Hepatoblastoma of the adult: A systematic review of the literature. *Surg. Oncol.* 2016. V. 25. P. 339–347. DOI: 10.1016/j.suronc.2016.07.003.
9. Щеголев А.И., Мишнёв О.Д. Онкоморфология печени. М.: Издательство РГМУ, 2006. 252 с.
10. Matkowskyj K.A., Rao M.S., Yang G.-Y. Pathologic features of primary and metastatic hepatic malignancies. *Gastrointestinal malignancies.* Eds. D. Bentrem and A.B. Benson. Springer International Publishing Switzerland. 2016. P. 257–293.
11. Pateva I.B., Egler R.A., Stearns D.S. Hepatoblastoma in an 11-year-old. Case report and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2017. V. 96. e5858. DOI: 10.1097/MD.0000000000005858.
12. Nicolle D., Fabre M., Simon-Coma M., Gorse A., Kappler R., Nonelli L. Patient derived xenografts from pediatric liver cancer predict tumor recurrence and advise clinical management. *Hepatology.* 2016. V. 64. P. 1121–1135. DOI: 10.1002/hep.28621.
13. Adesina A.M., Lopez-Terrada D., Wong K.K., Gunaratne P., Nguyen Y., Pulliam J., Margolin J., Finegold M.J. Gene expression profiling reveals signatures characterizing histologic subtypes of hepatoblastoma and global deregulation in cell growth and survival pathways. *Hum. Pathol.* 2009. V. 40. P. 843–853. DOI: 10.1016/j.humpath.2008.10.022.
14. Tomlinson G.E., Douglass E.C., Pollock B.H., Finegold M.F., Schneider N.R. Cytogenetic evaluation of a large series of hepatoblastomas: numerical abnormalities with recurring aberrations involving 1q12-q21. *Genes Chromosomes Cancer.* 2005. V. 44. P. 177–184. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.08.068.
15. Reyes J.D., Carr B., Dvorchik I., Kocoshis S., Jaffe R., Gerber D., Mazariegos G.V., Bueno J., Selby R. Liver transplantation and chemotherapy for hepatoblastoma and hepatocellular cancer in childhood and adolescence. *J. Pediatr.* 2000. V. 136. P. 795–804.
16. Janitz A.E., Ramachandran G., Tomlinson G.E., Krailo M., Richardson M., Spector L. Maternal and paternal occupational exposures and hepatoblastoma: results from the HOPE study through the Children's Oncology Group (COG). *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 2017. V. 27. P. 359–364. DOI: 10.1038/jes.2017.1.
17. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Мишнёв О.Д. Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. № 9. С. 164–169.
18. Nitta A., Hisamatsu S., Fukuda H., Kurosawa H., Arikawa O. Cardiopulmonary arrest on arrival in an infant due to ruptured hepatoblastoma. *J. Pediatr.* 2012. V. 160. P. 35. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.08.068.
19. Ruck P., Xiao J.C., Kaiseling E. Small epithelial cells and histogenesis of hepatoblastoma. Electron-microscopic, immuno-electronmicroscopic and immunohistochemical findings. *Am. J. Pathol.* 1996. V. 148. P. 321–329.
20. Tsao M., Grisham J.W. Hepatocarcinomas, cholangiocarcinomas and hepatoblastomas produced by chemically transformed cultured rat liver epithelial cells. A light and electron-microscopic analysis. *Am. J. Pathol.* 1987. V. 127. P. 168–181.
21. Weinberg A.G., Finegold M.J. Primary hepatic tumors of childhood. *Hum. Pathol.* 1983. V. 14. P. 512–537. DOI: 10.1016/s0046-8177(83)80005-7.
22. Malogolowkin M.H., Katzenstein H.M., Meyers R.L. Complete surgical resection is curative for children with hepatoblastoma with pure fetal histology: a report from the Children's Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2011. V. 29. P. 3301–3306. DOI: 10.1200/JCO.2010.29.3837.
23. Trobaugh-Lotrario A.D., Tomlinson G.E., Finegold M.J., Gore L., Feusner J.H. Small cell undifferentiated variant of hepatoblastoma: adverse clinical and molecular features similar to rhabdoid tumors. *Pediatr. Blood Cancer.* 2009. V. 52. P. 328–334. DOI: 10.1002/pbc.21834.
24. Russo P, Biegel J.A. SMARCB1/INI1 alterations and hepatoblastoma: another extrarenal rhabdoid tumor revealed? *Pediatr. Blood Cancer.* 2009. V. 52. P. 312–313. DOI: 10.1002/pbc.21893.
25. Акинфиев Д.М., Бахмутова Е.Е., Беляков Г.А. и др. Лучевая диагностика и малоинвазивное лечение механической желтухи. М.: Радиология-пресс, 2010. 259 с.
26. Li L., Liu W., Wen R., Jin K. Computed tomography imaging and clinical features of congenital hepatoblastoma: a retrospective analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020. V. 99. e21174. DOI: 10.1097/MD.00000000000021174.
27. Tang M., Li Y., Lin Z., Shen B., Huang M., Li Z.-P., Li X., Feng S.-T. Hepatic nodules with arterial phase hyperenhancement and washout on enhanced computed tomography/magnetic resonance imaging: how to avoid pitfalls. *Abdom Radiol (NY).* 2020. V. 45. P. 3730–3742. DOI: 10.1007/s00261-020-02560-0.
28. 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.
29. 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.
30. Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И. Денситометрические характеристики гепатоцеллюлярного рака при спиральной компьютерной томографии // Медицинская визуализация. 2012. № 6. С. 42–49.
31. Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И. Компьютерно-томографические характеристики степени васкуляризации гепатоцеллюлярного рака // Медицинская визуализация. 2013. № 1. С. 52–58.