

Гепатоцеллюлярный рак. Диагностика и лечение *Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment*

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020215-26>

Современные принципы лечения гепатоцеллюлярного рака

Вишневский В.А.¹, Айвазян Х.А.^{1*}, Икрамов Р.З.¹, Ионкин Д.А.¹, Жаворонкова О.И.¹,
Степанова Ю.А.¹, Варава А.Б.¹, Коваленко Ю.А.¹, Жариков Ю.О.², Гончаров А.Б.¹,
Олифир А.А.¹, Пахомова А.Ю.¹, Бугаев С.А.¹, Чжао А.В.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского»
Минздрава России; 117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27, Российская Федерация

² Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России; 129090, Москва, Большая Сухаревская пл., 3, корп. 1,
Российская Федерация

Цель исследования: улучшить результаты лечения, качество и продолжительность жизни, прогноз у пациентов с гепатоцеллюлярным раком на основании анализа исходов лечения.

Материал и методы. Проведен анализ отдаленных результатов лечения 114 больных гепатоцеллюлярным раком за 2015–2020 гг. Выделены 2 группы больных: в 1-ю группу (потенциально резектабельная опухоль в объеме R₀) включили 41 (35,9%) больного, во 2-ю (распространенность опухоли не предполагает объем резекции R₀) – 63 (55,2%) больных.

Результаты. Актуаральная выживаемость пациентов после резекции R₀ (48) составила: 1 год – 85%, 3 года – 65%, 5 лет – 55%; у нерезектабельных больных после трансартериальной химиоэмболизации: 1 год – 65%, 3 года – 29%, 5 лет – 11%; после локальных методов деструкции: полгода – 75%, 1 год – 36%, 1,5 года – 22%.

Заключение. Результаты лечения больных гепатоцеллюлярным раком подтверждают целесообразность и эффективность рационального мультидисциплинарного подхода. Он позволяет добиваться удовлетворительных результатов в многопрофильных стационарах. Результаты совпадают с данными крупных хирургических центров.

Ключевые слова: печень, гепатоцеллюлярный рак, классификация, лечение, отдаленные результаты.

Ссылка для цитирования: Вишневский В.А., Айвазян Х.А., Икрамов Р.З., Ионкин Д.А., Жаворонкова О.И., Степанова Ю.А., Варава А.Б., Коваленко Ю.А., Жариков Ю.О., Гончаров А.Б., Олифир А.А., Пахомова А.Ю., Бугаев С.А., Чжао А.В. Современные принципы лечения гепатоцеллюлярного рака. *Анналы хирургической гепатологии*. 2020; 25 (2): 15–26. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020215-26>.

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Modern principles of hepatocellular carcinoma treatment

Vishnevsky V.A.¹, Ayvazyan Kh.A.^{1*}, Ikramov R.Z.¹, Ionkin D.A.¹, Zhavoronkova O.I.¹,
Stepanova Yu.A.¹, Varava A.B.¹, Kovalenko Yu.A.¹, Zharikov Yu.O.², Goncharov A.B.¹,
Olifir A.A.¹, Pakhomova A.Yu.¹, Bugaev S.A.¹, Zhao A.V.¹

¹ Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; d. 27, Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow,
117997, Russian Federation

² Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University;
3, bldg. 1, Bolshaya Sukharevskaya sq., Moscow, 129090, Russian Federation

Aim. To improve the treatment outcomes, quality and life expectancy, prognosis in patients with hepatocellular carcinoma based on an analysis of treatment outcomes.

Materials and methods. The analysis of the long-term results of treatment of 114 patients with hepatocellular carcinoma for 2015–2020 was carried out. Two groups of patients were distinguished: 41 (35.9%) patients were included in group I (a potentially resectable tumor with R₀ surgery), and 63 (55.2%) patients were included in group II (advanced tumor does not suggest R₀ resection).

Results. Actuarial survival for patients with R₀ surgery (48) was: 1 year – 85%, 3 years – 65%, 5 years – 55%; in patients with unresectable tumor after transarterial chemoembolization: 1 year – 65%, 3 years – 29%, 5 years – 11%; after local destruction methods – 0.5 years – 75%, 1 year – 36%, 1.5 years – 22%.

Conclusions. The results of treatment of patients with hepatocellular carcinoma confirm the feasibility and effectiveness of a rational multidisciplinary approach. It allows you to achieve satisfactory results in multidisciplinary hospitals. The results are consistent with the data of large surgical centers.

Keywords: liver, hepatocellular carcinoma, classification, treatment, long-term results.

For citation: Vishnevsky V.A., Ayvazyan Kh.A., Ikramov R.Z., Ionkin D.A., Zhavoronkova O.I., Stepanova Yu.A., Varava A.B., Kovalenko Yu.A., Zharikov Yu.O., Goncharov A.B., Olifir A.A., Pakhomova A.Yu., Bugaev S.A., Zhao A.V. Modern principles of hepatocellular carcinoma treatment. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2020; 25 (2): 15–26. (In Russian). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020215-26>.

No conflict of interests to declare.

● Введение

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) занимает четвертое место в мире по смертности и пятое место по распространенности среди всех онкологических заболеваний [1]. Более 80% наблюдений первичных злокачественных опухолей печени приходится на ГЦР [2]. Заболеваемость и смертность при этой болезни зависят от многих факторов, таких как географическое расположение, раса, пол, уровень развития экономики страны, доступность медицинской помощи и система профилактических осмотров в группах высокого риска. 80% наблюдений ГЦР приходится на страны Восточной Азии и юга Африки, где в 40–90% наблюдений он связан с хроническим гепатитом В [2–4]. В Китае регистрируют более половины всех первичных больных ГЦР – порядка 120 млн жителей КНР являются носителями вируса гепатита В, что соответствует почти 1/3 инфицированных людей в мире [5, 6]. В Сингапуре, Японии, Австралии и Новой Зеландии ГЦР развивается на фоне HCV [7, 8]. Гепатит С широко распространен в Европе, а также в США. Заболеваемость ГЦР в США за последние 10 лет выросла в 2–3 раза, что связано как с распространенностью гепатита С, так и с увеличением числа пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (NASH). В США насчитывается порядка 3 млн человек с хроническим гепатитом С, при этом частота ГЦР у них варьирует от 0,5 до 5% в год [9, 10]. В Европе заболеваемость вирусным гепатитом С связана с массовой вакцинацией детей в 1940–1950 гг.: вплоть до середины 70-х гг. ее осуществляли многократными иглами и шприцами. В последующие 30 лет у инфицированных людей значительно увеличился риск развития цирроза; возросла и заболеваемость ГЦР [11].

Мужчины болеют ГЦР чаще, чем женщины, соотношение варьирует от 3:1 в Китае до 5:1 в Италии и Франции, и только в Японии это соотношение составило 2:5 [12–14]. Общая выживаемость пациентов с ГЦР широко варьирует [15, 16]. Медиана выживаемости на Тайване и в Японии значительно больше, чем, например, в Африке, где она составляет 2,5 мес ввиду отсутствия программ скрининга, динамического наблюдения и возможности эффективного лечения. Тайвань и Япония демонстрируют лучшие

результаты лечения пациентов с ГЦР. Обе страны разработали программы для групп риска и проводят регулярный скрининг, при этом используют не только лучевые методы диагностики, но и опухолевые маркеры. В результате в 70% наблюдений заболевание выявляют на ранних стадиях. В Южной Корее, Китае, Северной Америке и Европе ГЦР диагностируют в 60% наблюдений на поздних стадиях [15, 17].

Классификация ГЦР. Первой прогностической шкалой для ГЦР была OKUDA, опубликованная в 80-е гг. Она включала ряд связанных с опухолью и функцией печени признаков – инвазию паренхимы печени больше или меньше 50%, асцит, уровень альбумина и билирубина [18]. В конце 90-х гг. была предложена шкала CLIP, в которой был учтен ряд параметров, связанных с опухолью – тромбоз воротной вены, уровень альфа-фетопroteина (АФП) в крови, а также функция печени по шкале Child–Pugh [19]. В настоящее время актуальна классификация BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer, Барселонская классификация), согласно которой выделяют 4 стадии ГЦР: А – ранняя, В – промежуточная, С – “запущенная”, D – терминальная. В противоположность предыдущим шкалам, стадии в BCLC определяют на основании числа опухолевых узлов, их размеров, сопутствующих заболеваний, давления в воротной вене. Классификация BCLC признана эффективной и используется Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL) и Американской ассоциацией по изучению болезней печени (AASLD) [20]. Для западных стран она является референсной классификацией и широко применяется в повседневной практике и клинических испытаниях. Тем не менее в азиатском регионе BCLC не признана, причина – различия в тактике лечения по сравнению со странами Запада. Например, в странах Азии при распространенном ГЦР применяют наружную лучевую терапию, внутриартериальную и системную химиотерапию или трансартериальную химиоэмболизацию (ТАХЭ) несмотря на то, что эти методы достоверно не увеличивают выживаемость [21].

Вследствие отсутствия референсной классификации и ввиду противоречий результатов ис-

следований, проведенных по имеющимся классификациям, в 2010 г. опубликована Интегративная система подсчета “Тайпей” (The Taipei Integrated Scoring system, TIS) [22]. TIS представляет собой балльную систему подсчета, включающую следующие показатели: уровень АФП, оценку по Child–Pugh, сумму объемов всех узлов опухоли (общий объем опухоли), рассчитанную по специальной формуле.

Гонконгская классификация рака печени (HKLC) была опубликована в 2014 г. [23]. HKLC ближе других к системе BCLC и построена на анализе результатов лечения 3856 пациентов, преимущественно с вирусным гепатитом В и Child–Pugh A (73%). Шкала HKLC выделяет 5 основных групп и 9 подгрупп для дальнейшего определения прогноза [24]. Связанный с HKLC алгоритм лечения широко использует хирургический метод, в том числе для “запущенных” стадий, увеличивая выживаемость [24, 25]. Прогностическое значение HKLC сопоставимо с BCLC для европейской когорты пациентов с ГЦР.

В целом же в западных странах стала “референсной” и практически полностью вытеснила остальные прогностические классификации и шкалы классификация BCLC [25]. Тем не менее в последние годы в BCLC выявлены серьезные недостатки. Стадия В – промежуточная стадия по BCLC, включает множественные узлы при отсутствии сосудистой инвазии, но исключает одиночные крупные узлы ГЦР, которые в новой редакции BCLC отнесены к стадии А [26]. Стадия В (новая редакция BCLC) продолжает оставаться очень гетерогенной [27]. Например, в новой BCLC диффузное поражение или просто 4 опухолевых узла по 1 см в одной доле отнесены к стадии В. Для стадии В предложена лишь одна лечебная опция – ТАХЭ. “Запущенные” наблюдения ГЦР представляют собой различный спектр ситуаций, но все отнесены к стадии С по классификации BCLC, которая, в частности, включает отдаленные метастазы, местнораспространенную опухоль с портальным тромбозом, узловые или инфильтративные опухоли, связанные с Child–Pugh A или В и т.д. Стадия С также связана только с одним вариантом лечения (сорафениб) [26]. Расширение показаний к хирургическому лечению ГЦР нуждается в активном изучении [28–30]. В некоторых ситуациях при нерезектабельном ГЦР может быть эффективна химиоэмболизация [29, 31].

Рассматривая основные системы определения стадии ГЦР – TNM [32], OKUDA [18], BCLC [20], Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) [19], HKLC [23] и другие – с точки зрения их прогностической значимости, можно сделать вывод, что многообразие классификаций ГЦР свидетельствует о некоторой неудов-

летворенности специалистов существующими системами. Вместе с тем классификация BCLC, будучи несколько консервативной, несмотря на 20-летнюю историю применения, в настоящее время остается одним из наиболее удобных инструментов в определении оптимальной лечебной тактики и прогноза для больных ГЦР [25, 33, 34].

Современные принципы лечения. Успешное лечение ГЦР требует междисциплинарного подхода, включающего участие гастроэнтерологов-гепатологов, онкологов, хирургов, специалистов по рентгенэндоваскулярным технологиям и трансплантологов [35]. Резекция печени и трансплантация, оставаясь единственными способами лечения, позволяющими достичь максимальной продолжительности жизни, применимы не более чем в 20–30% наблюдений [36, 37]. В то время как резекция и трансплантация печени (ТП) являются краеугольным камнем терапии ГЦР на ранней стадии, локорегионарная терапия и сорафениб эффективны у пациентов с более поздними стадиями заболевания или у тех, кто не является кандидатом для хирургического лечения [38].

ГЦР часто развивается у больных циррозом печени (ЦП). Лучшими кандидатами для резекции являются пациенты с солитарной опухолью и сохраненной функцией печени. ТП целесообразно выполнять пациентам, которым не показана резекция вследствие декомпенсированного ЦП. Лучшими кандидатами являются те, кто соответствует Миланским критериям (солитарная опухоль ≤5 см или до 3 опухолевых узлов ≤3 см) [39].

Абляция (термическая, химическая) является часто применяемым методом лечения, однако ее эффективность ограничена размерами опухоли и ее локализацией [39, 40]. Химиоэмболизация имеет преимущество в выживаемости у бессимптомных пациентов с мультифокальным заболеванием без сосудистой инвазии или внепеченочного распространения. Наконец, сорафениб, ленватиниб и регорафениб увеличивают выживаемость и являются стандартной схемой лечения при прогрессирующем ГЦР, не подлежащем оперативному лечению [34, 39].

Оценка функционального резерва печени до резекции является принципиально важной. Большое значение имеет определение максимального объема печени, который можно безопасно удалить. С одной стороны, функциональная переоценка печени может привести к острой пострезекционной печеночной недостаточности; с другой – минимальная резекция может сопровождаться увеличением риска раннего рецидива заболевания [40].

Что касается комбинированного лечения, то одним из наиболее распространенных и изу-

чаемых подходов является комбинированное применение радиочастотной абляции (РЧА) и ТАХЭ. На самом деле уменьшение притока крови к опухоли после ТАХЭ уменьшает потери тепла и улучшает результат РЧА. С другой стороны, ТАХЭ улучшает локальный контроль прогрессирования синхронных опухолевых узлов [34, 37, 40].

К благоприятным факторам прогноза относят также высокую гистологическую дифференцировку ГЦР и наличие капсулы [2, 5]. Несмотря на большие размеры, такие опухоли не склонны к метастазированию и сосудистой инвазии. Вероятно, именно благоприятной гистологической формой можно объяснить и большую эффективность повторных вмешательств: резекции печени, удаления метастазов в лимфатические узлы, криодеструкции (КД), циклов химиоэмболизации [39, 25].

Трансплантация печени. В большинстве наблюдений ГЦР развивается на фоне ЦП, и такие пациенты часто нуждаются в ТП [41]. Ее проведение не всегда возможно и зависит от баланса между предполагаемой пользой (продолжительностью жизни) и риском хирургических осложнений, связанных с операцией, увеличением сердечно-сосудистого и общего онкологического риска на фоне проводимой иммуносупрессив-

ной терапии [25]. Мир активно ищет новые параметры для оценки рисков ТП при ГЦР [36]. Ученые из Университета Торонто (Канада) в 2016 г. опубликовали исследование, в котором к критериям отбора пациентов для ТП в том числе были отнесены расположение опухолевых узлов (интрапаренхиматозно, без инвазии в крупные сосуды), отсутствие признаков истощения на фоне онкологического процесса и высокая или умеренная степень дифференцировки опухоли [42]. В ретроспективном исследовании среди пациентов, соответствовавших Миланским критериям, пятилетняя выживаемость реципиентов после ТП с исходным АФП <100 нг/мл составила 80%, а при уровне АФП >1000 нг/мл — только 52% [43]. В настоящее время в рамках национального протокола США всем кандидатам на ТП с АФП >1000 нг/мл показана down-stage терапия для уменьшения АФП до уровня <500 нг/мл. Пациентам, у которых уровень АФП не уменьшился, в ТП отказывают. В таблице отражены критерии отбора пациентов с ГЦР на ТП.

Большое число разнообразных критериев свидетельствует о необходимости разработки более универсальной системы оценки пациентов с ГЦР на фоне цирроза печени.

Локорегионарная терапия при ГЦР. Локорегионарные методы лечения представлены эн-

Таблица. Критерии отбора больных ГЦР для ТП в соответствии с различными классификациями [25]

Table. Criteria for selecting patients with hepatocellular carcinoma for liver transplantation according to various classifications [25]

Классификация	Морфологические критерии	Биологические критерии	Выживаемость
“Милан”	1 узел <5 см 3 узла <3 см каждый	Нет	Четырехлетняя 85%
“Сан-Франциско”	1 узел <6,5 см 2–3 узла <4,5 см каждый Суммарно <8 см	Нет	Пятилетняя 72,4%
“Памплон”	1 узел <6 см 2–3 узла <5 см каждый	Нет	Пятилетняя 79%
“Эдмонтон”	1 узел <7,5 см Множественные узлы <5 см каждый	Нет	Четырехлетняя 82,9% Четырехлетняя без рецидива 76,8%
“Даллас”	1 узел <6 см 2–4 узла <5 см каждый	Нет	Пятилетняя без рецидива 63%
“Валенсия”	1–3 узла <5 см каждый Суммарно <10 см	—	Пятилетняя 67%
“Up-to-Seven”	Размер наибольшего узла + число <7 при отсутствии микрососудистой инвазии	Нет	Пятилетняя 71%
“Ханчжоу”	Сумма диаметров <8 см Сумма более 8 < + дифференцировка G 1–2	При размере >8 см, АФП <400 нг/мл	Пятилетняя 70,7% Пятилетняя без рецидива 62,4%
“Рим”	Сумма размеров <8 см	АФП <400 нг/мл	Пятилетняя 74,4%
“Варшава”	UCSF или Up-to-Seven	АФП <100 нг/мл	Пятилетняя 100%

Таблица (окончание).

Классификация	Морфологические критерии	Биологические критерии	Выживаемость
“Женева”	Общий объем опухоли <115 см ³	АФП <400 нг/мл	Четырехлетняя 78%
“Торонто”	Миланские критерии, любой размер/число узлов, дифференцировка G1-2, нет симптомов онкологического заболевания	АФП <500 нг/мл	Пятилетняя 78%
“Metroticket 2,0”	Up-to-Seven Up-to-Five Up-to-Four	АФП <200 нг/мл АФП <400 нг/мл АФП <500 нг/мл	Пятилетняя 75%
“Национальные критерии США”	Миланские критерии либо пациенты после down-stage терапии, удовлетворяющие Миланским критериям	При АФП >1000 нг/мл показано уменьшение до 500 нг/мл	—
“TTV+AFP”	TTV <115 см ³	АФП <400 нг/мл	—
“pre-MoRAL”	Размер максимального узла	АФП, NLR	Пятилетняя 17–95% (зависит от группы риска)
“Токио”	≤5 узлов, ≤5 см	—	Пятилетняя без рецидива 94%
“Киото”	≤10 узлов, суммарно ≤5 см	DCP <400	Пятилетняя общая 94%
“Асан”	≤6 узлов <5 см без макроваскулярной инвазии	—	Пятилетняя 6%
“Кюсю”	Любое число узлов <5 см	DCP <300	Пятилетняя
“Турция”	Интрапаренхиматозные узлы без вовлечения воротной вены	—	Пятилетняя
“Сасунг”	≤7 узлов, ≤6 см	АФП <1000 нг/мл	Пятилетняя
“Меданта”	Интрапаренхиматозные узлы без вовлечения крупных сосудов		Пятилетняя

Примечание: TTV – transfusion transmitted virus; NLR – neutrophil to lymphocyte ratio; DCP – des-gamma carboxy-prothrombin.

доваскулярными и абляционными технологиями. Как показали многочисленные клинические исследования, наилучшие результаты достигаются при их сочетании. По сводным мировым данным, пятилетняя выживаемость больных нерезектабельным ГЦР на ранних стадиях заболевания при применении РЧА варьирует в пределах 31–77% [36]. Некоторые из методов локального лечения (РЧА, КД, микроволновая абляция (МВА), введение этанола и др.) рассматривают как потенциально радикальные для больных ранним ГЦР на фоне ЦП, не подлежащих хирургическому лечению [36, 44, 45].

Таргетная терапия. Лечение сорафенибом рекомендовано при ГЦР стадии С по BCLC [42]. Препарат также является возможной альтернативой для некоторых пациентов с ГЦР стадии В по BCLC при прогрессировании, противопоказаниях к ТАХЭ [46]. Шкала NIACE (tumor Nodularity, Infiltrative nature of the tumor, serum Alpha-fetoprotein level, Child–Pugh stage, ECOG performance status) позволяет разделить пациентов со стадией С по BCLC на 2 отдельные под-

группы с различной выживаемостью [47]. В “худшей” подгруппе по шкале NIACE выживаемость не превышает 5 мес, и от назначения сорафениба нет никакого эффекта. Несмотря на тщательное наблюдение и комплексное лечение, большинство больных погибает от рецидива опухоли. Другая часть умирает от сопутствующего ЦП, иных заболеваний, а также в связи с преклонным возрастом [37]. В последние годы оптимизм вызывают результаты применения ниволумаба и пембролизумаба в качестве препаратов второй линии лечения ГЦР. Говоря о системной терапии, на данный момент сорафениб остается препаратом первой линии для пациентов с рецидивом ГЦР в трансплантате [25].

Таким образом, поиск оптимального сочетания хирургических и терапевтических методов – курсов химио- и иммунотерапии, ТАХЭ, РЧА и КД, дистанционной лучевой терапии, резекции и, конечно, трансплантации остается актуальным. У каждого из этих методов есть ограничения и противопоказания к применению у отдельных пациентов.

Цель исследования: улучшить результаты лечения, качество и продолжительность жизни, прогноз у больных ГЦР на основании анализа данных по лечению этой группы больных.

● Материал и методы

Проведен анализ результатов лечения 114 пациентов с ГЦР, находившихся на лечении в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского в 2015–2020 гг. Мужчин было 73 (64%), женщин – 41 (36%). ГЦР развился на фоне гепатита С и В у 59 (51,75%) больных: НВВ – у 9, НСВ – у 50. Различные оперативные вмешательства выполнены в 103 (90,4%) наблюдениях. Малую резекцию выполнили 27 больным, резекцию >3 сегментов – 4, ПГГЭ – 6, РПГГЭ – 3, РЛГГЭ – 1. Сегментэктомию и РЧА осуществили в 6 наблюдениях, сегментэктомию и КД – в 1, РЧА и КД – в 2, РЧА – в 20, КД – в 1. ТАХЭ перенесли 30 больных, ЧЧХС – 2. Ввиду распространенности онкологического процесса 11 (9,6%) пациентам была показана лишь химиотерапия. Критерии включения: пациенты, которым были выполнены резекция различного объема, РЧА, КД, ЧЧХС, ТАХЭ. Критерии исключения: пациенты, которым была показана только ТП и химиотерапия. В соответствии с результатами предоперационного обследования пациенты были разделены на две группы: в 1-ю группу включили 41 (39,8%) пациента с потенциально резектабельной опухолью R_0 , во 2-ю группу – 62 (60,2%) больных, у которых распространенность опухолевого процесса не предполагала резекцию R_0 .

● Результаты и обсуждение

В 1-й группе средний возраст оперированных пациентов составил $60,5 \pm 12,3$ года. Осложнения в ближайшем послеоперационном периоде развились у 8 (6,6%) пациентов. По Clavien–Dindo осложнения степени (класса) II отмечены в 6,25% наблюдений, степени III – в 10,4%. Осложнений степени IIIa, IV и V не было. Летальных исходов не было. Продолжительность пребывания в стационаре после операции составила $13,5 \pm 7$ дней. Актуаральная выживаемость после резекции печени по поводу ГЦР: 1 год – 85%, 3 года – 65%, 5 лет – 55% (рис. 1).

Во 2-й группе больным выполняли комбинированное лечение. Локальные методы деструкции применены 30 больным ГЦР. Выживаемость по Каплану–Майеру больных после РЧА и КД, а также их сочетанного применения: полгода – 75%, 1 год – 36%, полтора года – 22%. Медиана выживаемости – 11 мес (рис. 2).

ТАХЭ выполнена 30 больным ГЦР (средний возраст – $66,1 \pm 10,6$ года). Послеоперационные осложнения выявлены у 4 (13,3%) пациентов. По Clavien–Dindo после ТАХЭ осложнения

степени (класса) II отмечены в 7,4% наблюдений, степени III – в 3,7%, осложнений степени IIIa, IV и V не было. Продолжительность пребывания в стационаре составила $6 \pm 3,8$ дня. Отмечен 1 (3,3%) летальный исход в результате полиорганной недостаточности. Выживаемость после ТАХЭ: 1 год – 65%, 3 года – 29%, 5 лет – 11% (рис. 3).

В представленном исследовании показано, что за указанный период наиболее часто применяемыми и прогностически надежными методами лечения больных ГЦР были резекция печени ($n = 41$), РЧА ($n = 20$), ТАХЭ ($n = 30$). Также хотелось бы отметить эффективность комбинированного лечения (сегментэктомию и РЧА или КД, РЧА и КД, $n = 9$). Наиболее высокие показатели однолетней и пятилетней выживаемости были у перенесших резекцию печени (85 и 55%). В целом преимущество в лечении больных ГЦР остается за оперативным вмешательством в объеме резекции. Этот вид лечения также позволяет получить наиболее информативный для прогноза рецидива ГЦР гистологический материал.

Таким образом, представленные результаты лечения больных ГЦР подтверждают целесообразность и эффективность рационального мультидисциплинарного подхода. Такой подход позволяет добиваться удовлетворительных результатов, которые совпадают с данными других многопрофильных стационаров и крупных хирургических центров [17, 25, 34, 37, 39, 40, 46].

● Заключение

Результаты хирургического (резекции печени различного объема) и локорегионарного лечения больных ГЦР при отсутствии отдаленных метастазов и угнетения функции печени удовлетворительные. Залогом успеха является ранняя диагностика и мультидисциплинарный подход. В настоящее время достигнуты значительные успехи в лечении больных ГЦР. Перспективными вариантами являются рациональное сочетание различных методов воздействия на опухоль, таких как резекция печени и алкоголизация, РЧА и криодеструкция, комбинация этих методов с адъювантной и неoadъювантной терапией в варианте ТАХЭ с таргетными препаратами первой и второй линии. Своевременное внесение больных ГЦР на фоне декомпенсированного цирроза в лист ожидания ТП, дальнейшее изучение молекулярно-генетических факторов онкогенеза, поиск новых вариантов комплексного воздействия на опухоль на различных этапах и стадиях развития болезни позволят значительно улучшить ближайшие и отдаленные результаты лечения. Продолжается накопление и анализ данных мультимодального лечения ГЦР, результаты будут опубликованы в ближайшее время.

Рис. 1. Диаграмма. Выживаемость после резекций печени.

Fig. 1. Diagram. Survival after liver resection.

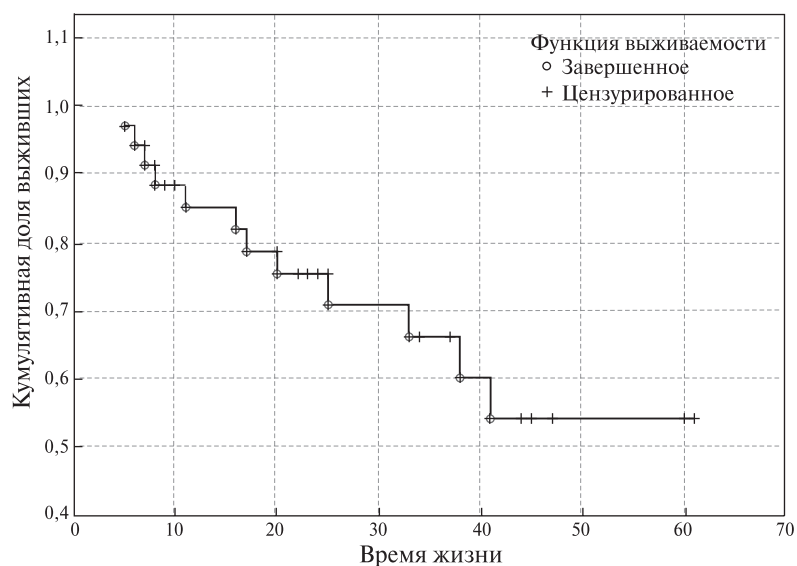


Рис. 2. Диаграмма. Выживаемость больных, перенесших локальные методы деструкции.

Fig. 2. Diagram. Survival of patients undergoing local destruction methods.

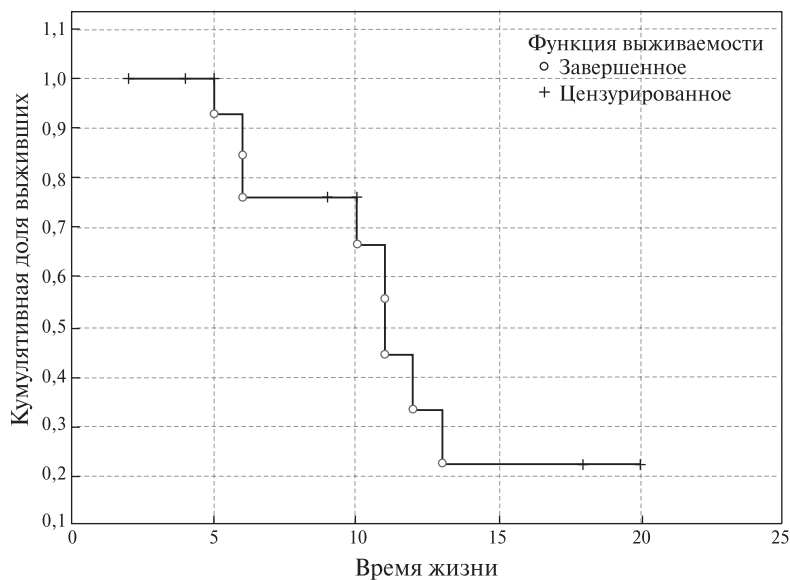
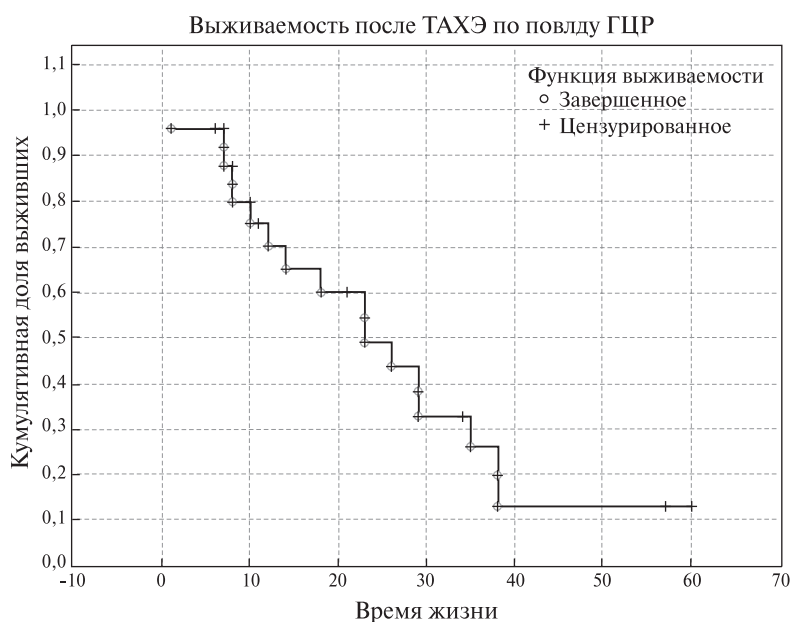


Рис. 3. Диаграмма. Выживаемость после ТАХЭ.

Fig. 3. Diagram. Survival after transarterial chemoembolization.



Участие авторов

Вишневский В.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста.

Айвазян Х.А. — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста.

Икрамов Р.З. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста.

Ионкин Д.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста.

Жаворонкова О.И. — сбор и обработка материала.

Степанова Ю.А. — концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста.

Варава А.Б. — сбор и обработка материала.

Коваленко Ю.А. — концепция и дизайн исследования.

Жариков Ю.О. — обработка материала, написание текста.

Гончаров А.Б. — сбор и обработка материала.

Олифир А.А. — сбор и обработка материала.

Пахомова А.Ю. — сбор и обработка материала.

Бугаев С.А. — сбор и обработка материала.

Чжао А.В. — концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors' participation

Vishnevsky V.A. — concept and design of the study, editing.

Ayvazyan H.A. — collection and analysis of data, statistical analysis, writing text.

Ikrarov R.Z. — concept and design of the study, editing.

Ionkin D.A. — concept and design of the study, editing.

Zhavoronkova O.I. — collection and analysis of data.

Stepanova Yu.A. — concept and design of the study, writing text, editing.

Varava A.B. — collection and analysis of data.

Kovalenko Yu.A. — concept and design of the study.

Zharikov Yu.O. — analysis of data, writing text.

Goncharov A.B. — collection and analysis of data.

Olifir A.A. — collection and analysis of data.

Pakhomova A.Yu. — collection and analysis of data.

Bugaev S.A. — collection and analysis of data.

Zhao A.V. — concept and design of the study, writing text, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Список литературы

1. Fitzmaurice C., Allen C., Barber R.M. et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol.* 2017; 3 (4): 524–548. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5688>.
2. El-Serag H.B., Rudolph K.L. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology.* 2007; 132 (7): 2557–2576. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.04.061>
3. El-Serag H.B. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2012; 14 (6): 1264–1273.e1261. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.12.061>
4. Tang A., Hallouch O., Chernyak V., Kamaya A., Sirlin C.B. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: target population for

surveillance and diagnosis. *Abdom. Radiol. (NY).* 2018; 43 (1): 13–25. <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1209-1>.

5. Liu J., Fan D. Hepatitis B in China. *The Lancet.* 2007; 369 (9573): 1582–1583. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60723-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60723-5)
6. Ferenci P., Fried M., Labrecque D., Bruix J., Sherman M., Omata M., Heathcote J., Piratsivuth T., Kew M., Otegbayo J.A., Zheng S.S., Sarin S., Hamid S., Modawi S.B., Fleig W., Fedail S., Thomson A., Khan A., Malfertheiner P., Lau G., Carillo F.J., Krabshuis J., Le Mair A.; World Gastroenterology Organisation Guidelines and Publications Committee. World gastroenterology organization guideline. Hepatocellular carcinoma (HCC): a global perspective. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2010; 19 (3): 311–317. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70241-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70241-4).
7. Poon D., Anderson B.O., Chen L.T., Tanaka K., Lau W.Y., Van Cutsem E., Singh H., Chow W.C., Ooi L.L., Chow P., Khin M.W., Koo W.H.; Asian Oncology Summit. Management of hepatocellular carcinoma in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009. *Lancet Oncol.* 2009; 10 (11): 1111–1118.
8. Yuen M.F., Hou J.L., Chutaputti A. Hepatocellular carcinoma in the Asia Pacific region. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 24 (3): 346–353. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.05784.x>
9. Altekruse S.F., McGlynn K.A., Reichman M.E. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (9): 1485–1491. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.7753>
10. Hajarizadeh B., Grebely J., Dore G.J. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 10 (9): 553–562. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.107>
11. Sherman M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Oncology.* 2010; 78 (1): 7–10. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2010.07.004>
12. Ahn J., Flamm S.L. Hepatocellular Carcinoma. *Disease-a-Month.* 2004; 50 (10): 556–573.
13. Nordenstedt H., White D.L., El-Serag H.B. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Dig. Liver Dis.* 2010; 42 (Suppl.3): S206–214. [https://doi.org/10.1016/S1590-8658\(10\)60507-5](https://doi.org/10.1016/S1590-8658(10)60507-5)
14. Umemura T., Ichijo T., Yoshizawa K., Tanaka E., Kiyosawa K. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Japan. *J. Gastroenterol.* 2009; 44 (19): 102–107. <https://doi.org/10.1111/liv.12818>
15. Park J.W., Chen M., Colombo M., Roberts L.R., Schwartz M., Chen P.J., Kudo M., Johnson P., Wagner S., Orsini L.S., Sherman M. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the bridge study. *Liver Int.* 2015; 35 (9): 2155–2166.
16. Yang J.D., Mohamed E.A., Aziz A.O. et al. Africa Network for Gastrointestinal and Liver Diseases. Characteristics, management, and outcomes of patients with hepatocellular carcinoma in Africa: a multicountry observational study from the Africa Liver Cancer Consortium. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 2 (2): 103–111. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30161-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30161-3)
17. Kudo M. Management of hepatocellular carcinoma in Japan as a world-leading model. *Liver Cancer.* 2018; 7 (2): 134–147. <https://doi.org/10.1159/000484619>
18. Okuda K., Ohtsuki T., Obata H., Tomimatsu M., Okazaki N., Hasegawa H., Nakajima Y., Ohnishi K. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer.* 1985; 56 (4): 918–928. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19850815\)56:4<918::aid-cnrcr2820560437>3.0.co;2-e](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19850815)56:4<918::aid-cnrcr2820560437>3.0.co;2-e)
19. Yau T., Tang V.Y., Yao T.J., Fan S.T., Lo C.M., Poon R.T. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program

- (CLIP) investigators. *Hepatology*. 1998; 28 (3): 751–755. <https://doi.org/10.1002/hep.510280322>
20. Llovet J.M., Br C., Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin. Liver Dis.* 1999; 19 (3): 329–338. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1007122>
 21. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0. IARC CancerBase No.11. Edited by Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. <https://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/GLOBOCAN-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1.0-2012> (дата обращения 31.03.2020)
 22. Hsu C.Y., Huang Y.H., Hsia C.Y., Su C.W., Lin H.C., Loong C.C., Chiou Y.Y., Chiang J.H., Lee P.C., Huo T.I., Lee S.D. A new prognostic model for hepatocellular carcinoma based on total tumor volume: The Taipei Integrated Scoring system. *J. Hepatol.* 2010; 53 (1): 108–117. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.01.038>
 23. Yau T., Tang V.Y., Yao T.J., Fan S.T., Lo C.M., Poon R.T. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2014; 146 (7): 1691–1700.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.02.032>
 24. Kane M.A. Global control of primary hepatocellular carcinoma with hepatitis B vaccine: the contributions of research in Taiwan. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2003; 12 (1): 2–3.
 25. Bellissimo F., Pinzone M.R., Cacopardo B., Nunnari G. Diagnostic and therapeutic management of hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (42): 12003–12021. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i42.12003>
 26. Lee J.M., Wong C.M., Ng I.O. Hepatitis B virus-associated multistep hepatocarcinogenesis: A stepwise increase in allelic alterations. *Cancer Res.* 2008; 68 (14): 5988–5996. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-0905>
 27. Toh S.T., Jin Y., Liu L., Wang J., Babrzadeh F., Gharizadeh B., Ronaghi M., Toh H.C., Chow P.K., Chung A.Y., Ooi L.L., Lee C.G. Deep sequencing of the hepatitis B virus in hepatocellular carcinoma patients reveals enriched integration events, structural alterations and sequence variations. *Carcinogenesis*. 2013; 34 (4): 787–798. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgs406>
 28. Friedman S.L. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology*. 2008; 134 (6): 1655–1669. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.03.003>
 29. Reig M., Mariño Z., Perelló C., Iñárraiaegui M., Ribeiro A., Lens S., Díaz A., Vilana R., Darnell A., Varela M., Sangro B., Calleja J.L., Forns X., Bruix J. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J. Hepatol.* 2016; 65 (29): 719–726. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.008>
 30. Camma C., Bruno S., Di Marco V., Di Bona D., Rumi M., Vinci M., Rebucci C., Cividini A., Pizzolanti G., Minola E., Mondelli M.U., Colombo M., Pinzello G., Craxi A. Insulin resistance is associated with steatosis in nondiabetic patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2007; 43 (5): 64–71. <https://doi.org/10.1002/hep.20983>
 31. Levrero M. Viral hepatitis and liver cancer: the case of hepatitis C. *Oncogene*. 2006; 25 (10): 3834–3847. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209562>
 32. Greene F.L., Sobin L.H. The staging of cancer: a retrospective and prospective appraisal. *CA. Cancer J. Clin.* 2008; 58 (3): 180–190. <https://doi.org/10.3322/CA.2008.0001>
 33. Hsu C.Y., Lee Y.H., Hsia C.Y., Huang Y.H., Su C.W., Lin H.C., Lee R.C., Chiou Y.Y., Lee F.Y., Huo T.I. Performance status in patients with hepatocellular carcinoma: determinants, prognostic impact, and ability to improve the Barcelona Clinic Liver Cancer system. *Hepatology*. 2013; 57 (1): 112–119. <https://doi.org/10.1002/hep.25950>
 34. Гранов А.М., Таразов П.Г., Гранов Д.А., Поликарпов А.А., Олещук Н.В. Успешное комбинированное лечение пациента с рецидивирующей гепатоцеллюлярной карциномой. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2015; 174 (2): 98–100.
 35. Косырев В.Ю. Современные стратегии стадирования и лечение гепатоцеллюлярного рака на фоне цирроза. Практическая онкология. 2019; 20 (3): 169–178. <https://doi.org/10.31917/2003169>
 36. Мальцева А.П., Сюткин В.Е., Колышев И.Ю., Рудаков В.С., Светлакова Д.С., Садыхов З.А., Удалов Ю.Д., Восканян С.Э. Трансплантация в онкологии – будущее мультидисциплинарного подхода. Трансплантология. 2019; 11 (3): 218–233. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2019-11-3-218-233>
 37. Grandhi M.S., Kim A.K., Ronnekleiv-Kelly S.M., Kamel I.R., Ghasebeh M.A., Pawlik T.M. Hepatocellular carcinoma: From diagnosis to treatment. *Surg. Oncol.* 2016; 25 (2): 74–85. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2016.03.002>
 38. Page A.J., Cosgrove D.C., Philosophe B., Pawlik T.M. Hepatocellular carcinoma: diagnosis, management, and prognosis. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2014; 23 (2): 289–311. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2013.10.006>
 39. Долгушин Б.И., Косырев В.Ю., Шишкина Н.А. Девятилетняя выживаемость при локорегионарном лечении пациента с гепатоцеллюлярным раком. Анналы хирургической гепатологии. 2014; 19 (3): 123–126.
 40. Forner A., Reig M., Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018; 391 (10127): 1301–1314. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30010-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30010-2)
 41. Zhang D.Y., Friedman S.L. Fibrosis-dependent mechanisms of hepatocarcinogenesis. *Hepatology*. 2012; 56 (2): 769–775. <https://doi.org/10.1002/hep.25670>
 42. Hartke J., Johnson M., Ghabril M. The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Semin. Diagn. Pathol.* 2017; 34 (2): 153–159. <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2016.12.011>
 43. Sapisochin G., Goldaracena N., Laurence J.M., Dib M., Barbas A., Ghanekar A., Cleary S.P., Lilly L., Cattral M.S., Marquez M., Selzner M., Renner E., Selzner N., McGilvray I.D., Greig P.D., Grant D.R. The extended Toronto criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: A prospective validation study. *Hepatology*. 2016; 64 (6): 2077–2088. <https://doi.org/10.1002/hep.28643>
 44. Rhim H., Lim H.K. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: pros and cons. *Gut Liver*. 2010; 4 (Suppl.1): S113–118. <https://doi.org/10.5009/gnl.2010.4.S1.S113>
 45. Ревитшвили А.Ш., Чжао А.В., Ионкин Д.А. Криохирurgia. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2019. 376 с.
 46. Omata M., Lesmana L.A., Tateishi R., Chen P.-J., Lin S.-M., Yoshida H., Kudo M., Lee J.M., Choi B.I., Poon R.T.P., Shiina S., Cheng A.L., Jia J.-D., Obi S., Han K.H., Jafri W., Chow P., Lim S.G., Chawla Y.K., Budihusodo U., Gani R.A., Lesmana C.R., Putranto T.A., Liaw Y.F., Sarin S.K. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatol. Int.* 2010; 4 (1): 439–474. <https://doi.org/10.1007/s12072-010-9165-7>
 47. Adhoute X., Penaranda G., Raoul J., Blanc J., Edeline J., Conroy G., Perrier H., Pol B., Bayle O., Monnet O., Beaurain P., Muller C., Castellani P., Bronowicki J.-P., Bourlière M. Prognosis of advanced hepatocellular carcinoma: a new stratification of Barcelona Clinic Liver Cancer stage C: results from a French

multicenter study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 28 (14): 433–440. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i14.2545>

References

1. Fitzmaurice C., Allen C., Barber R.M. et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol.* 2017; 3 (4): 524–548. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5688>.
2. El-Serag H.B., Rudolph K.L. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology.* 2007; 132 (7): 2557–2576. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.04.061>
3. El-Serag H.B. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2012; 14 (6): 1264–1273.e1261. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.12.061>
4. Tang A., Hallouch O., Chernyak V., Kamaya A., Sirlin C.B. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: target population for surveillance and diagnosis. *Abdom. Radiol. (NY).* 2018; 43 (1): 13–25. <https://doi.org/10.1007/s00261-017-1209-1>.
5. Liu J., Fan D. Hepatitis B in China. *The Lancet.* 2007; 369 (9573): 1582–1583. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60723-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60723-5)
6. Ferenci P., Fried M., Labrecque D., Bruix J., Sherman M., Omata M., Heathcote J., Piratsivuth T., Kew M., Otegbayo J.A., Zheng S.S., Sarin S., Hamid S., Modawi S.B., Fleig W., Fedail S., Thomson A., Khan A., Malfertheiner P., Lau G., Carillo F.J., Krabshuis J., Le Mair A.; World Gastroenterology Organisation Guidelines and Publications Committee. World gastroenterology organization guideline. Hepatocellular carcinoma (HCC): a global perspective. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2010; 19 (3): 311–317. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70241-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70241-4).
7. Poon D., Anderson B.O., Chen L.T., Tanaka K., Lau W.Y., Van Cutsem E., Singh H., Chow W.C., Ooi L.L., Chow P., Khin M.W., Koo W.H.; Asian Oncology Summit. Management of hepatocellular carcinoma in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009. *Lancet Oncol.* 2009; 10 (11): 1111–1118.
8. Yuen M.F., Hou J.L., Chutaputti A. Hepatocellular carcinoma in the Asia Pacific region. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 24 (3): 346–353. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.05784.x>
9. Altekruse S.F., McGlynn K.A., Reichman M.E. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (9): 1485–1491. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.7753>
10. Hajarizadeh B., Grebely J., Dore G.J. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 10 (9): 553–562. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.107>
11. Sherman M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Oncology.* 2010; 78 (1): 7–10. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2010.07.004>
12. Ahn J., Flamm S.L. Hepatocellular Carcinoma. *Disease-a-Month.* 2004; 50 (10): 556–573.
13. Nordenstedt H., White D.L., El-Serag H.B. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Dig. Liver Dis.* 2010; 42 (Suppl.3): S206–214. [https://doi.org/10.1016/S1590-8658\(10\)60507-5](https://doi.org/10.1016/S1590-8658(10)60507-5)
14. Umemura T., Ichijo T., Yoshizawa K., Tanaka E., Kiyosawa K. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Japan. *J. Gastroenterol.* 2009; 44 (19): 102–107. <https://doi.org/10.1111/liv.12818>
15. Park J.W., Chen M., Colombo M., Roberts L.R., Schwartz M., Chen P.J., Kudo M., Johnson P., Wagner S., Orsini L.S., Sherman M. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the bridge study. *Liver Int.* 2015; 35 (9): 2155–2166.
16. Yang J.D., Mohamed E.A., Aziz A.O. et al. Africa Network for Gastrointestinal and Liver Diseases. Characteristics, management, and outcomes of patients with hepatocellular carcinoma in Africa: a multicountry observational study from the Africa Liver Cancer Consortium. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 2 (2): 103–111. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30161-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30161-3)
17. Kudo M. Management of hepatocellular carcinoma in Japan as a world-leading model. *Liver Cancer.* 2018; 7 (2): 134–147. <https://doi.org/10.1159/000484619>
18. Okuda K., Ohtsuki T., Obata H., Tomimatsu M., Okazaki N., Hasegawa H., Nakajima Y., Ohnishi K. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer.* 1985; 56 (4): 918–928. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19850815\)56:4<918::aid-cncr2820560437>3.0.co;2-e](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19850815)56:4<918::aid-cncr2820560437>3.0.co;2-e)
19. Yau T., Tang V.Y., Yao T.J., Fan S.T., Lo C.M., Poon R.T. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology.* 1998; 28 (3): 751–755. <https://doi.org/10.1002/hep.510280322>
20. Llovet J.M., Br C., Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin. Liver Dis.* 1999; 19 (3): 329–338. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1007122>
21. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0. IARC CancerBase No.11. Edited by Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. <https://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/GLOBOCAN-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1.0-2012> (дата обращения 31.03.2020)
22. Hsu C.Y., Huang Y.H., Hsia C.Y., Su C.W., Lin H.C., Loong C.C., Chiou Y.Y., Chiang J.H., Lee P.C., Huo T.I., Lee S.D. A new prognostic model for hepatocellular carcinoma based on total tumor volume: The Taipei Integrated Scoring system. *J. Hepatol.* 2010; 53 (1): 108–117. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.01.038>
23. Yau T., Tang V.Y., Yao T.J., Fan S.T., Lo C.M., Poon R.T. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2014; 146 (7): 1691–1700.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.02.032>
24. Kane M.A. Global control of primary hepatocellular carcinoma with hepatitis B vaccine: the contributions of research in Taiwan. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2003; 12 (1): 2–3.
25. Bellissimo F., Pinzone M.R., Cacopardo B., Nunnari G. Diagnostic and therapeutic management of hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (42): 12003–12021. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i42.12003>
26. Lee J.M., Wong C.M., Ng I.O. Hepatitis B virus-associated multistep hepatocarcinogenesis: A stepwise increase in allelic alterations. *Cancer Res.* 2008; 68 (14): 5988–5996. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-0905>
27. Toh S.T., Jin Y., Liu L., Wang J., Babrzadeh F., Gharizadeh B., Ronaghi M., Toh H.C., Chow P.K., Chung A.Y., Ooi L.L., Lee C.G. Deep sequencing of the hepatitis B virus in hepatocellular carcinoma patients reveals enriched integration events, structural alterations and sequence variations. *Carcinogenesis.* 2013; 34 (4): 787–798. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgs406>
28. Friedman S.L. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology.* 2008; 134 (6): 1655–1669. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.03.003>

29. Reig M., Mariño Z., Perelló C., Iñarrairaegui M., Ribeiro A., Lens S., Díaz A., Vilana R., Darnell A., Varela M., Sangro B., Calleja J.L., Forns X., Bruix J. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J. Hepatol.* 2016; 65 (29): 719–726. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.008>
30. Camma C., Bruno S., Di Marco V., Di Bona D., Rumi M., Vinci M., Rebucci C., Cividini A., Pizzolanti G., Minola E., Mondelli M.U., Colombo M., Pinzello G., Craxi A. Insulin resistance is associated with steatosis in nondiabetic patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2007; 43 (5): 64–71. <https://doi.org/10.1002/hep.20983>
31. Levrero M. Viral hepatitis and liver cancer: the case of hepatitis C. *Oncogene.* 2006; 25 (10): 3834–3847. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209562>
32. Greene F.L., Sobin L.H. The staging of cancer: a retrospective and prospective appraisal. *CA. Cancer J. Clin.* 2008; 58 (3): 180–190. <https://doi.org/10.3322/CA.2008.0001>
33. Hsu C.Y., Lee Y.H., Hsia C.Y., Huang Y.H., Su C.W., Lin H.C., Lee R.C., Chiou Y.Y., Lee F.Y., Huo T.I. Performance status in patients with hepatocellular carcinoma: determinants, prognostic impact, and ability to improve the Barcelona Clinic Liver Cancer system. *Hepatology.* 2013; 57 (1): 112–119. <https://doi.org/10.1002/hep.25950>
34. Granov A.M., Tarazov P.G., Granov D.A., Polikarpov A.A., Oleshchuk N.V. Successful combination treatment of a patient with recurrent hepatocellular carcinoma. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2015; 174 (2): 98–100. (In Russian)
35. Kosyrev V.Yu. Modern strategies for staging and treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Practical oncology.* 2019; 20 (3): 169–178. <https://doi.org/10.31917/2003169> (In Russian)
36. Maltseva A.P., Syutkin V.E., Kolyshev I.Yu., Rudakov V.S., Svetlakova D.S., Sadykhov Z.A., Udalov Yu.D., Voskanyan S.E. Transplantation in oncology: the future of a multidisciplinary approach. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2019; 11 (3): 218–233. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2019-11-3-218-233> (In Russian)
37. Grandhi M.S., Kim A.K., Ronnekleiv-Kelly S.M., Kamel I.R., Ghasebeh M.A., Pawlik T.M. Hepatocellular carcinoma: From diagnosis to treatment. *Surg. Oncol.* 2016; 25 (2): 74–85. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2016.03.002>
38. Page A.J., Cosgrove D.C., Philosophe B., Pawlik T.M. Hepatocellular carcinoma: diagnosis, management, and prognosis. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2014; 23 (2): 289–311. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2013.10.006>
39. Dolgushin B.I., Kosyrev V.Yu., Shishkina N.A. Nine-year Survival Rate after Locoregional Treatment in a Patient with Hepatocellular Carcinoma. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 2014; 19 (3): 123–126. (In Russian)
40. Forner A., Reig M., Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2018; 391 (10127): 1301–1314. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30010-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30010-2)
41. Zhang D.Y., Friedman S.L. Fibrosis-dependent mechanisms of hepatocarcinogenesis. *Hepatology.* 2012; 56 (2): 769–775. <https://doi.org/10.1002/hep.25670>
42. Hartke J., Johnson M., Ghabril M. The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Semin. Diagn. Pathol.* 2017; 34 (2): 153–159. <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2016.12.011>
43. Sapisochin G., Goldaracena N., Laurence J.M., Dib M., Barbas A., Ghanekar A., Cleary S.P., Lilly L., Cattral M.S., Marquez M., Selzner M., Renner E., Selzner N., McGilvray I.D., Greig P.D., Grant D.R. The extended Toronto criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: A prospective validation study. *Hepatology.* 2016; 64 (6): 2077–2088. <https://doi.org/10.1002/hep.28643>
44. Rhim H., Lim H.K. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: pros and cons. *Gut Liver.* 2010; 4 (Suppl.1): S113–118. <https://doi.org/10.5009/gnl.2010.4.S1.S113>
45. Revishvili A.Sh., Zhao A.V., Ionkin D.A. *Kriokhirurgiya [Cryosurgery]*. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 376 p. (In Russian)
46. Omata M., Lesmana L.A., Tateishi R., Chen P.-J., Lin S.-M., Yoshida H., Kudo M., Lee J.M., Choi B.I., Poon R.T.P., Shiina S., Cheng A.L., Jia J.-D., Obi S., Han K.H., Jafri W., Chow P., Lim S.G., Chawla Y.K., Budihusodo U., Gani R.A., Lesmana C.R., Putranto T.A., Liaw Y.F., Sarin S.K. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatol. Int.* 2010; 4 (1): 439–474. <https://doi.org/10.1007/s12072-010-9165-7>
47. Adhoute X., Penaranda G., Raoul J., Blanc J., Edeline J., Conroy G., Perrier H., Pol B., Bayle O., Monnet O., Beaurain P., Muller C., Castellani P., Bronowicki J.-P., Bourlière M. Prognosis of advanced hepatocellular carcinoma: a new stratification of Barcelona Clinic Liver Cancer stage C: results from a French multicenter study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 28 (14): 433–440. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i14.2545>

Сведения об авторах [Authors info]

Вишневский Владимир Александрович — доктор мед. наук, профессор, советник директора ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России по хирургии. <https://orcid.org/0000-0001-5039-4958>. E-mail: vishnevskyva@ixv.ru

Айвазян Хачик Акопович — младший научный сотрудник отделения онкологии ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-4115-6963>. E-mail: ayvazyan@ixv.ru

Икрамов Равшан Зияевич — доктор мед. наук, главный научный сотрудник отделения онкологии ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0003-1552-4969>. E-mail: ikramov@ixv.ru

Ионкин Дмитрий Анатольевич — канд. мед. наук, врач-хирург отделения онкологии ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-4903-5293>. E-mail: da.ionkin@gmail.com

Жаворонкова Ольга Ивановна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-7720-5520>. E-mail: zhavoronkova@yandex.ru

Степанова Юлия Александровна — доктор мед. наук, ученый секретарь ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-5793-5160>. E-mail: stepanova@ixv.ru

Варава Алексей Борисович — младший научный сотрудник отдела рентгенэндоваскулярной хирургии ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-4016-8604>. E-mail: varava@ixv.ru

Коваленко Юрий Алексеевич — доктор мед. наук, с.н.с. отделения онкологии ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-6128-1737>. E-mail: kovalenkoya@rambler.ru

Жариков Юрий Олегович — канд. мед. наук, доцент кафедры анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-9636-3807>. E-mail: dr_zharikov@mail.ru

Гончаров Антон Борисович — младший научный сотрудник отделения онкологии ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-3528-036X>. E-mail: goncharov@ixv.ru

Олифир Анна Александровна — аспирант по специальности “хирургия” ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-1788-9681>. E-mail: vatlat@yandex.ru

Пахомова Анастасия Юрьевна — клинический ординатор по специальности “хирургия” ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-8335-9921>. E-mail: drpakhomova@gmail.com

Бугаев Сергей Анатольевич — канд. мед. наук, советник директора ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0003-0379-0135>. E-mail: s.bugaev.alsurg@gmail.com

Чжао Алексей Владимирович — доктор мед. наук, профессор, заместитель директора ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-0204-8337>. E-mail: chzhao@ixv.ru

Для корреспонденции *: Айвазян Хачик Акопович — 117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27, Российская Федерация. Тел.: 8-915-267-91-22. E-mail: ayvazyan@ixv.ru

Vladimir A. Vishnevsky — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Advisor to the Director of the Vishnevsky NMRC of Surgery. <https://orcid.org/0000-0001-5039-4958>. E-mail: vishnevskyva@ixv.ru

Khachik H. Ayvazyan — Junior Researcher of the Oncology Department of the Vishnevsky NMRC of Surgery. <https://orcid.org/0000-0002-4115-6963>. E-mail: ayvazyan@ixv.ru

Ravshan Z. Ikramov — Doct. of Sci. (Med.), Chief Researcher of Oncology Department of the Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. <https://orcid.org/0000-0003-1552-4969>. E-mail: ikramov@ixv.ru

Dmitry A. Ionkin — Cand. of Sci. (Med.), Surgeon of the Oncology Department of the Vishnevsky NMRC of Surgery. <https://orcid.org/0000-0002-4903-5293>. E-mail: da.ionkin@gmail.com

Olga I. Zhavoronkova — Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Ultrasound Diagnostics Department, Vishnevsky NMRC of Surgery. <https://orcid.org/0000-0001-7720-5520>. E-mail: zhavoronkovaoi@yandex.ru

Yulia A. Stepanova — Doct. of Sci. (Med.), Scientific Secretary of the Vishnevsky NMRC of Surgery. <https://orcid.org/0000-0002-5793-5160>. E-mail: stepanovaua@mail.ru

Alexey B. Varava — Junior Researcher of the Interventional Surgery Department of the Vishnevsky NMRC of Surgery. <https://orcid.org/0000-0002-4016-8604>. E-mail: varava@ixv.ru

Yuri A. Kovalenko — Doct. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Oncology Department of the Vishnevsky NMRC of Surgery. <https://orcid.org/0000-0002-6128-1737>. E-mail: kovalenkoya@rambler.ru

Yuri O. Zharikov — Cand. of Sci. (Med.), Associate professor of the Anatomy Department of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University. <https://orcid.org/0000-0001-9636-3807>. E-mail: dr_zharikov@mail.ru

Anton B. Goncharov — Junior Researcher of the Oncology Department of the Vishnevsky NMRC of Surgery. <https://orcid.org/0000-0002-3528-036X>. E-mail: goncharov@ixv.ru

Anna A. Olifir — Graduate Student in Surgery of the Vishnevsky NMRC of Surgery. <https://orcid.org/0000-0002-1788-9681>. E-mail: vatlat@yandex.ru

Anastasia Y. Pakhomova — Clinical Resident in Surgery of the Vishnevsky NMRC of Surgery. <https://orcid.org/0000-0001-8335-9921>. E-mail: drpakhomova@gmail.com

Sergey A. Bugaev — Cand. of Sci. (Med.), Adviser to the Director of the Vishnevsky NMRC of Surgery. <https://orcid.org/0000-0003-0379-0135>. E-mail: s.bugaev.alsurg@gmail.com

Alexey V. Zhao — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director of the Vishnevsky NMRC of Surgery. <https://orcid.org/0000-0002-0204-8337>. E-mail: chzhao@ixv.ru

For correspondence *: Khachik H. Ayvazyan — 27, Bol'shaya Serpukhovskaya str., Moscow, 117997, Russian Federation. Phone: 8-915-267-91-22. E-mail: ayvazyan@ixv.ru

Статья поступила в редакцию журнала 10.02.2020.
Received 10 February 2020.

Принята к публикации 25.02.2020.
Accepted for publication 25 February 2020.