

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

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

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020255-66>

Комплексное лечение при гепатоцеллюлярном раке на ранней (BCLC-A) и промежуточной (BCLC-B) стадиях

Котив Б.Н., Дзидзава И.И. *, Алентьев С.А., Смородский А.В.,
Махмудов К.И., Аполлонов А.А., Солдатов С.А., Зубарев П.Н.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, 194044, г. Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, д.6, Российская Федерация

Цель. Оценить эффективность лечения больных гепатоцеллюлярным раком на ранней BCLC-A и промежуточной BCLC-B стадиях комбинированным применением резекции печени и методов локорегионарной терапии.

Материал и методы. В исследование включено 142 пациента с гепатоцеллюлярным раком. Стадия BCLC-A – 46 наблюдений, стадия BCLC-B – 96 наблюдений. Хронический гепатит и цирроз печени различной этиологии выявлены у 58 (40,8%) больных. Для лечения применяли резекцию печени различного объема, трансартериальную химиоэмболизацию и радиочастотную абляцию. При прогрессировании опухоли и неэффективности локорегионарной терапии назначали таргетную терапию.

Результаты. В зависимости от тактики лечения выделены четыре группы больных. В 1-й группе 28 больным выполнили радикальные резекции печени, во 2-й группе 37 больным применили предоперационную трансартериальную химиоэмболизацию и резекцию печени. В 3-й группе 63 больным выполнили лечебную трансартериальную химиоэмболизацию и радиочастотную абляцию. В 4-й группе 14 больным применили трансартериальную химиоэмболизацию с последующей химиоинфузией в печеночную артерию и таргетную терапию. Выживаемость в группах 1 и 2 значительно превосходит выживаемость в группах 3 и 4. Медиана общей выживаемости в группах 1–4 составила 39, 37,5, 19,5 и 7,5 мес ($p_{1-3} = 0,0001$; $p_{1-4} = 0,0009$, $p_{2-3} = 0,018$, $p_{2-4} = 0,001$). Кумулятивная однолетняя, трех- и пятилетняя выживаемость в группах 1 и 2 значительно не отличались. Однако в группе 1 были исключительно больные BCLC-A с солитарными опухолями <6,5 см, а в группу 2 были включены пациенты с крупными опухолями BCLC-A и множественными опухолями BCLC-B (67,6%).

Заключение. Для лечения больных гепатоцеллюлярным раком BCLC-A и BCLC-B следует применять мульти-модальный подход, включающий дифференцированное применение и рациональную комбинацию регионарной химиотерапии и резекционных методов с учетом функционального состояния печени.

Ключевые слова: печень, гепатоцеллюлярный рак, Барселонская классификация, резекция печени, трансартериальная химиоэмболизация, отдаленные результаты.

Ссылка для цитирования: Котив Б.Н., Дзидзава И.И., Алентьев С.А., Смородский А.В., Махмудов К.И., Аполлонов А.А., Солдатов С.А., Зубарев П.Н. Комплексное лечение при гепатоцеллюлярном раке на ранней (BCLC-A) и промежуточной (BCLC-B) стадиях. *Анналы хирургической гепатологии*. 2020; 25 (2): 55–66.
<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020255-66>.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Complex treatment of hepatocellular carcinoma at early (BCLC-A) and intermediate (BCLC-B) stages

Kotiv B.N., Dzidzava I.I. *, Alent'yev S.A., Smorodsky A.V., Makhmudov K.I.,
Apollonov A.A., Soldatov S.A., Zubarev P.N.

Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; 6, Lebedeva str.,
Saint-Petersburg, 194044, Russian Federation

Aim. Evaluation of the effectiveness of hepatocellular carcinoma treatment at early BCLC-A and intermediate BCLC-B stages by the combined use of liver resections and locoregional therapy.

Materials and methods. The study included 142 patients with hepatocellular carcinoma. At the BCLC-A stage – 46 observations, at the BCLC-B stage – 96 observations. Chronic hepatitis and cirrhosis of various etiologies were detected in 58 (40.8%) patients. Liver resection of various volumes, transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation were used for treatment. With the tumor progression and the ineffectiveness of locoregional therapy, targeted therapy was prescribed.

Results. Four groups of patients were identified depending on treatment tactics. In group 1, 28 patients underwent radical liver resections; in group 2, 37 patients underwent preoperative transarterial chemoembolization and liver resection. In group 3, 63 patients underwent therapeutic transarterial chemoembolization and radiofrequency ablation. In group 4, 14 patients underwent transarterial chemoembolization followed by hepatic arterial infusion of chemotherapy and targeted therapy. Overall survival in groups 1 and 2 significantly exceeds survival rates in groups 3 and 4. The median overall survival in groups 1–4 was 39, 37.5, 19.5, and 7.5 months ($p_{1-3} = 0.0001$; $p_{1-4} = 0.0009$, $p_{2-3} = 0.018$, $p_{2-4} = 0.001$). The cumulative one, three and five year survival rates in groups 1 and 2 did not significantly differ (87.8% and 80.0%, 82.5% and 75.0%, 68.2% and 58.0%, 54.5% and 41.0%, respectively, $p_{1-2} = 0.076$). However, group 1 consisted exclusively of patients with BCLC-A stages with solitary tumors less than 6.5 cm in diameter, group 2 included large BCLC-A tumors and multiple tumors BCLC-B stages (67.6%).

Conclusion. For the treatment of patients with hepatocellular carcinoma BCLC-A and BCLC-B stages, a multimodal approach should be applied, including differential use and a rational combination of regional chemotherapy and resection techniques, taking into account the functional state of the liver.

Keywords: liver, hepatocellular carcinoma, Barcelona Clinic Liver Cancer staging system, liver resection, transarterial chemoembolization, long-term results.

For citation: Kotiv B.N., Dzidzava I.I., Alent'yev S.A., Smorodsky A.V., Makhmudov K.I., Apollonov A.A., Soldatov S.A., Zubarev P.N. Complex treatment of hepatocellular carcinoma at early (BCLC-A) and intermediate (BCLC-B) stages. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2020; 25 (2): 55–66. (In Russian). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020255-66>.

No conflict of interests to declare.

● Введение

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) занимает пятое место в структуре заболеваемости и третье среди причин смертности от злокачественных опухолей во всем мире. Рост заболеваемости ГЦР обусловлен увеличением распространенности вирусных гепатитов В и С, алкогольного и неалкогольного стеатогепатита и цирроза, других диффузных заболеваний и поражений печени. Несмотря на совершенствование программ скрининга и диагностики, более половины наблюдений ГЦР выявляют поздно, а радикальные методы лечения возможны менее чем у 30% пациентов, что определяет далеко не удовлетворительный отдаленный прогноз [1–6]. На современном этапе развития онкогепатологии при ГЦР применяют различные методы – резекцию (РП) и трансплантацию печени (ТП), методы локального противоопухолевого воздействия – радиочастотную абляцию (РЧА), микроволновую абляцию (МВА), трансартериальную химиоэмболизацию (ТАХЭ), криодеструкцию (КД), алкоголизацию опухоли (АО), стереотаксическую радиохимию (СТРХ) и др., и системную химио-, таргетную или иммунотерапию [2–4, 6–9].

В настоящее время валидизированной и широко распространенной классификацией, позволяющей стратифицировать пациентов, определять стратегию лечения и прогнозировать результат, является классификация Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC). Она основана на оценке распространенности опухолевого процесса, функционального состояния печени, объективного состояния больного и признана Европейской ассоциацией по изучению печени (European Association for the Study of the Liver – EASL), Американской ассоциацией по изуче-

нию болезней печени (American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD) и Российским обществом клинической онкологии. Согласно классификации BCLC больные ГЦР на ранней стадии (BCLC-A) подлежат потенциально радикальному хирургическому (РП или ТП) или локорегионарному лечению (РЧА или АО). При промежуточной стадии (BCLC-B) рекомендуют исключительно ТАХЭ. Пациентам с распространенной стадией (BCLC-C) показана паллиативная лекарственная терапия мультикиназными ингибиторами (сорафениб, ленватиниб, регорафениб). В терминальной стадии (BCLC-D) проводят только симптоматическое лечение [1, 5, 6, 10–13].

Следует отметить, что в последние годы классификацию BCLC все чаще подвергают критическому переосмыслению. В настоящее время доказано, что ТП является наиболее радикальным и эффективным методом лечения ГЦР BCLC-A в пределах Миланских критериев (МК) – солитарная опухоль <5 см или до 3 опухолей <3 см. Однако дефицит донорских органов значительно ограничивает широкое применение этого способа лечения [4, 7, 14–17]. Поэтому РП по-прежнему остается основным радикальным методом лечения при ГЦР BCLC-A, особенно у пациентов без цирроза или при отсутствии признаков печеночно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии. Летальность при этом <6–7%, пятилетняя выживаемость – 40–70% [2–4, 9, 13, 17, 18]. Однако в стадию BCLC-A включены солитарные опухоли независимо от их размеров, морфологических и биологических особенностей, возраста пациентов и сопутствующих заболеваний. Следует отметить, что нередко объем опухоли не позволяет выполнить ни

радикальное удаление, ни РЧА и не подходит под наиболее распространенные МК для ТП, а высокий уровень альфа-фетопротеина (АФП), по данным ряда исследований, является неблагоприятным прогностическим фактором раннего рецидива и прогрессирования [11, 14, 19–21].

Промежуточная стадия BCLC-B представляет собой еще более гетерогенную группу, а предлагаемая стратегия лечения в виде только ТАХЭ остается спорной и не всегда обеспечивает удовлетворительные отдаленные результаты [6, 7, 22–26]. Несмотря на то что выполнение резекционных вмешательств на этой стадии не рекомендовано, в целом ряде современных исследований показана целесообразность и эффективность выполнения РП, превосходящей по результатам ТАХЭ при условии отбора пациентов [6, 7, 8, 22, 27–29]. С другой стороны, loco-регионарные методы лечения могут быть применены на любом этапе лечения ГЦР BCLC-A и B. При использовании их для достижения “down-stage” эти методы способствуют расширению возможностей РП и ТП. Минимальная инвазивность современных методов локальной деструкции опухоли позволяет проводить специальное противоопухолевое лечение большинству неоперабельных больных. Более того, рядом исследований показано, что результаты loco-регионарных методов при опухолях <3–5 см могут быть сопоставимы с результатами РП, а комбинация методов увеличивает эффективность воздействия. Выбор вмешательства зависит от распространенности опухолевого поражения, соматического статуса пациента и этапа лечения, а также от технологических возможностей стационара и клинического опыта хирурга [4, 23, 30, 31].

Неудовлетворенность классификацией BCLC послужила поводом к ее совершенствованию и разработке новых подходов к стратификации больных ГЦР: система TIS (Taipei Integrated Scoring system, 2010), классификация промежуточной стадии BCLC-B в модификации L. Bolondi и соавт. (2012), Гонконгская классификация (Hong Kong Liver Cancer staging system – HKLC, 2014), критерии Kinki для BCLC-B (2015) [23, 25, 28, 32, 33]. Их общей чертой является стремление увеличить долю РП и тем самым улучшить отдаленный прогноз лечения.

Целью настоящего исследования стала оценка эффективности лечения ранней и промежуточной стадий ГЦР путем комбинированного применения РП и методов loco-регионарной терапии.

● Материал и методы

С 2005 по 2020 г. в клинике госпитальной хирургии и общей хирургии Военно-медицинской академии на обследовании и лечении находилось 246 пациентов с ГЦР. Критериями включе-

ния в исследование считали раннюю (BCLC-A) и промежуточную стадию (BCLC-B) ГЦР [1, 13]. Критерием исключения считали распространенную (BCLC-C) стадию у 48 больных и терминальную стадию (BCLC-D) ГЦР у 56 больных. Всего в исследование включено 142 пациента с ГЦР. Стадия BCLC-A установлена в 46 наблюдениях, BCLC-B – в 96. Средний возраст больных составил $56,1 \pm 16,4$ года. Мужчин было 101 (71,1%), женщин – 41 (28,9%). Гепатит и цирроз печени выявлены у 58 (40,8%) обследованных: вирусный гепатит В – у 12 (20,7%), вирусный гепатит С – у 30 (51,7%).

Для оценки функционального состояния печени применяли критерии Child–Pugh [34] и количественный клиренс-тест индоцианина зеленого (ИЦЗ). Определение концентрации ИЦЗ в крови выполняли методом пульсовой денситометрии с помощью неинвазивного сенсора аппарата LiMON PC5000 (PULSION Medical Systems AG, Германия). Оценивали скорость плазменной элиминации ИЦЗ (СПЭ_{ИЦЗ}) и уровень его остаточной концентрации в плазме через 15 мин после введения (ОК15_{ИЦЗ}). Нормальными показателями клиренс-теста, при которых функцию печени считали ненарушенной, считали СПЭ_{ИЦЗ} 20%/мин и более, а ОК15_{ИЦЗ} <10% [35–37]. К классу А по Child–Pugh отнесены 40,8% больных. У обследованных пациентов с ГЦР скорость плазменной элиминации ИЦЗ (СПЭ_{ИЦЗ}) варьировала от 4,5%/мин до 25,8%/мин (медиана 15,6%/мин), а остаточная концентрация красителя на 15-й минуте (ОК15_{ИЦЗ}) находилась в диапазоне 4,1–50,9% (медиана 19,6%).

При планировании РП рассчитывали объемные характеристики при помощи КТ-волуметрии. Расчет требуемых объемных параметров в абсолютных величинах (см³) осуществляли при помощи программного обеспечения по интегральной формуле Симпсона. С учетом различия в конституции и физическом развитии больных для более точного расчета планируемого пострезекционного объема (ППО) паренхимы объем печени пересчитывали на площадь поверхности тела (м²).

Критериями возможности выполнения РП на первом этапе лечения считали компенсированное функциональное состояние печени (СПЭ_{ИЦЗ} > 15%/мин) и ППО более 370 см³/м² (>450 см³/м² при хроническом диффузном заболевании печени), а также при субкомпенсированной дисфункции печени (10%/мин < СПЭ_{ИЦЗ} < 15%/мин) при ППО более 550 см³/м². При СПЭ_{ИЦЗ} <10%/мин РП считали противопоказанной. При недостаточном ППО печени и промежуточных значениях скорости плазменной элиминации ИЦЗ (>10%/мин, но <15%/мин) перед РП выполняли эмболизацию воротной вены [38].

В качестве лечебных мероприятий пациентам выполнили РП различного объема, локорегионарное лечение (ТАХЭ доксорубицином и липидолом), предоперационную эмболизацию воротной вены (ПЭВВ), химиоинфузию в печеночную артерию доксорубицином (ХИПА), РЧА. При прогрессировании опухоли и неэффективности ТАХЭ назначали мультикиназный ингибитор сорафениб.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью прикладных программ Microsoft Excel 7.0 и STATISTICA 8.0 для Windows. Применяли методы описательной статистики, сравнительного анализа с применением непараметрических критериев Манна–Уитни, Колмогорова–Смирнова и Краскела–Уоллиса. Количественные значения представлены медианой и квартилями. Анализ вероятности наступления изучаемого исхода в определенный период времени (выживания) выполняли по методу Каплана–Майера. Наблюдения, в которых изучаемый исход наступил, обозначали как завершённые. Цензурированными обозначали наблюдения, в которых исход не наступил на момент окончания исследования. Потерянные пациенты были отмечены как цензурированные наблюдения. Для исследования влияния одного фактора на время до наступления исхода применяли log-rank test.

● Результаты

В группу BCLC-A включены 46 пациентов с солитарной опухолью любого размера или тремя опухолевыми узлами <3 см каждый. При определении лечебной стратегии исходили из величины опухоли, локализации, уровня АФП, сопутствующего хронического диффузного поражения печени, функционального состояния и ППО печени.

При солитарной опухоли до 6,5 см (критерии UCSF), низком уровне АФП (<400 нг/мл), компенсированном функциональном состоянии печени ($\text{СПЭ}_{\text{ИЦЗ}} > 15\%/мин$) и ППО более $370 \text{ см}^3/\text{м}^2$ или $>450 \text{ см}^3/\text{м}^2$ при хроническом диффузном заболевании печени на первом этапе выполняли РП. Таких наблюдений было 28: правосторонняя гемигепатэктомия выполнена 4 больным, левосторонняя гемигепатэктомия – 1, левосторонняя латеральная секционэктомия – 10, правосторонняя задняя секционэктомия – 5, бисегментэктомия V–VI – 4, сегментэктомия – 4 больным. При размерах опухоли >6,5 см, АФП >400 нг/мл, $10\%/мин < \text{СПЭ}_{\text{ИЦЗ}} < 15\%/мин$, ППО более $550 \text{ см}^3/\text{м}^2$ на первом этапе применяли 1–2 курса селективной ТАХЭ опухоли с последующей РП. Из 12 таких наблюдений расширенная правосторонняя гемигепатэктомия выполнена 1 больному, правосторонняя гемигепатэктомия – 8, левосторонняя гемигепатэктомия – 3. В 5 наблюдениях

после ТАХЭ в связи со сниженными параметрами клиренса ИЦЗ ($10\%/мин < \text{СПЭ}_{\text{ИЦЗ}} < 15\%/мин$) и недостаточным ППО для профилактики пострезекционной печеночной недостаточности потребовалась предоперационная эмболизация воротной вены.

В 6 наблюдениях в связи с низким уровнем клиренса ИЦЗ ($\text{СПЭ}_{\text{ИЦЗ}} < 10\%/мин$) или при 2–3 опухолях в пределах МК лечение солитарного ГЦР BCLC-A включало ТАХЭ с последующей РЧА опухоли.

В 26 наблюдениях группы BCLC-B, которым рекомендована исключительно ТАХЭ, при наличии 2–3 опухолей до 4,5 см (критерии UCSF), но суммой менее 12 см выполняли 2 курса ТАХЭ. После стабилизации или частичного ответа опухоли 19 (73,1%) пациентам с удовлетворительными показателями клиренс-теста с ИЦЗ и достаточным ППО в среднем через 28 дней выполнена РП. Расширенная правосторонняя гемигепатэктомия выполнена 5 больным, расширенная левосторонняя гемигепатэктомия – 2, правосторонняя гемигепатэктомия – 5, левосторонняя гемигепатэктомия – 3, левосторонняя латеральная секционэктомия и сегментэктомия VI – 1, левосторонняя латеральная секционэктомия и бисегментэктомия V–VI – 1, правосторонняя задняя секционэктомия и сегментэктомия – 2. Из них в 3 наблюдениях в качестве второго этапа осуществляли ПЭВВ. В 3 наблюдениях в связи с прогрессированием заболевания и в 4 – в связи с низкой скоростью плазменной элиминации ИЦЗ (<10%/мин) и риском развития пострезекционной печеночной недостаточности от оперативного лечения отказались. Пациентам продолжена регионарная химиотерапия, в дальнейшем назначен сорафениб.

В 56 наблюдениях BCLC-B с 2–3 крупными мультифокальными опухолями >4,5 см и суммарно >12 см применяли 3–4 курса ТАХЭ. Наблюдали один полный ответ, частичный ответ отмечен у 17 (30,4%) пациентов, у 28 (50%) – стабилизация и у 10 (17,8%) – прогрессирование. В 6 (10,7%) наблюдениях за счет уменьшения размеров опухолей при удовлетворительном клиренсе ИЦЗ ($\text{СПЭ}_{\text{ИЦЗ}} > 10\%/мин$) и достаточном ППО ($>550 \text{ см}^3/\text{м}^2$) удалось выполнить РП. Правосторонняя гемигепатэктомия выполнена 4 больным, левосторонняя гемигепатэктомия – 1, правосторонняя задняя секционэктомия и сегментэктомия – 1. В 4 наблюдениях ТАХЭ дополнена РЧА. Еще в 14 наблюдениях BCLC-B в связи с низкими функциональными резервами печени лечебную регионарную химиотерапию проводили в режиме 2–3 курсов химиоэмболизации с последующими курсами ХИПА. При прогрессировании заболевания пациентов с BCLC-B переводили на таргетную терапию сорафенибом ($n = 23$).

Рис. 1. Диаграмма. Общая выживаемость пациентов с ГЦР BCLC-A и BCLC-B.

Fig. 1. Diagram. Overall survival of patients with BCLC-A and BCLC-B stages.

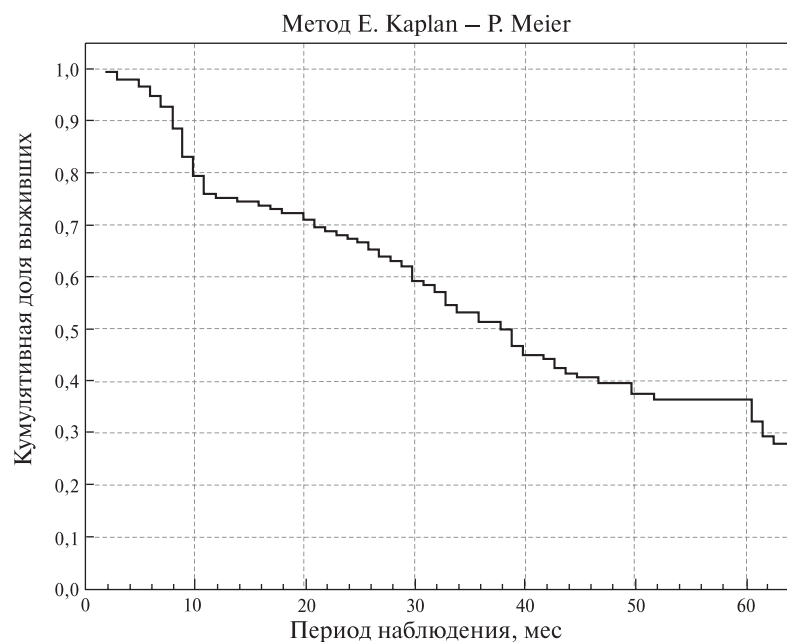
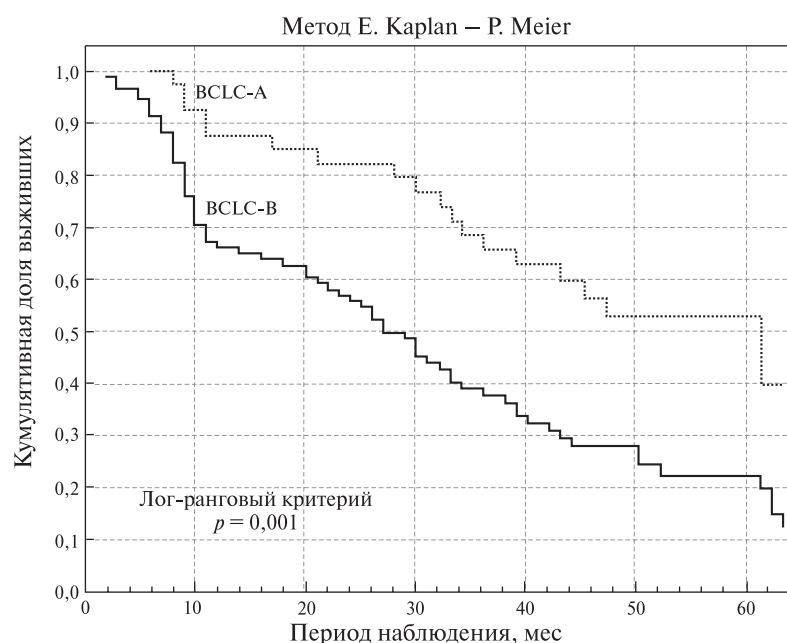


Рис. 2. Диаграмма. Зависимость общей выживаемости пациентов от стадии ГЦР по BCLC.

Fig. 2. Diagram. The overall survival of patients depending on the stage of hepatocellular carcinoma according to BCLC.

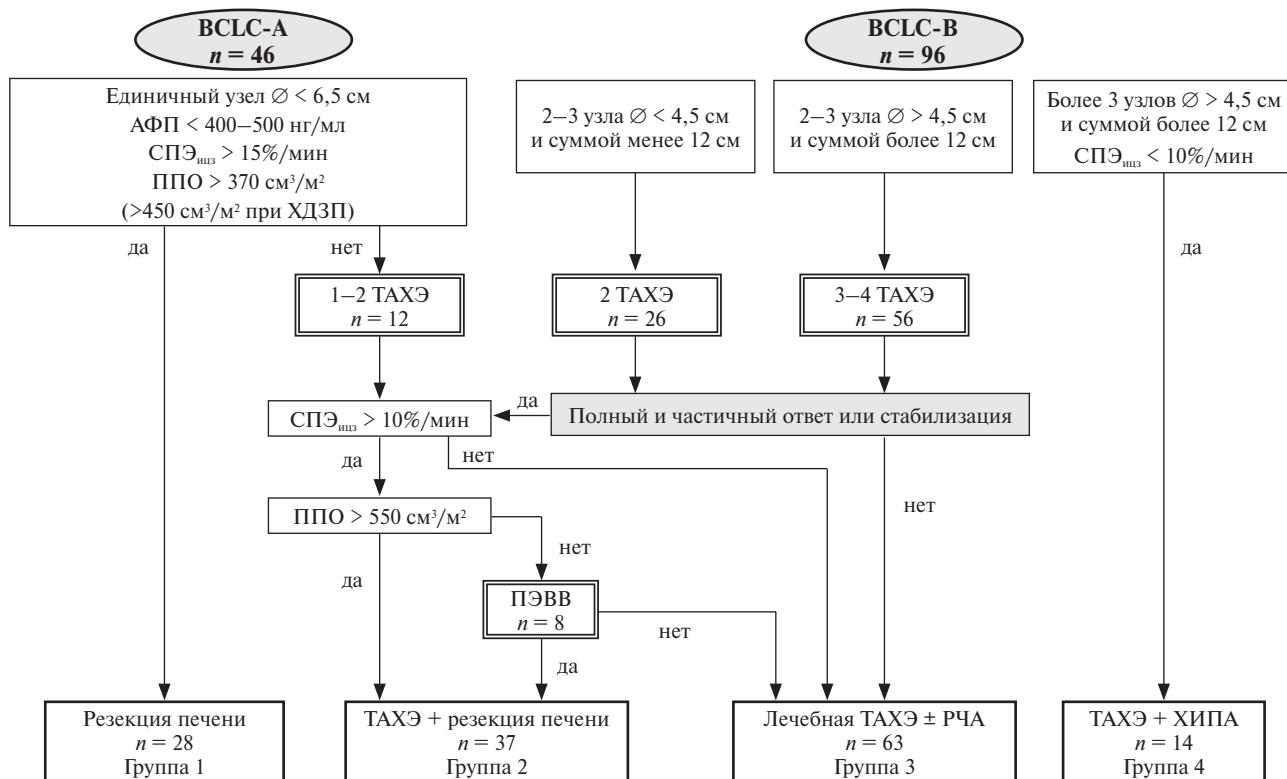


После РП осложнения развились у 23 (35,4%) из 65 больных. У 20 (86,9%) из них осложнения носили нетяжелый характер (I–IIIa по Clavien–Dindo). Осложнения степени IIIb развились в 1 наблюдении, IVa – в 1, V – в 1. Осложнения после ТАХЭ у 25 (26,6%) больных были представлены постэмболизационным синдромом и устранены консервативно. После РЧА в 1 наблюдении развился абсцесс в зоне некроза опухоли с последующим формированием желчного свища.

В сводной группе ГЦР после различных методов лечения кумулятивная доля выживших через год составила $75,4 \pm 3,6\%$, через 2 года – $67,4 \pm 3,9\%$, через 3 года – $52,4 \pm 4,3\%$ (рис. 1). Пятилетняя выживаемость составила $36,7 \pm 4,3\%$,

медиана выживаемости – 38 мес. При сравнительном анализе установлено, что сроки дожития на стадии BCLC-A значимо больше, чем при стадии BCLC-B: 1 год – $86,1 \pm 5,1\%$ и $65,5 \pm 4,5\%$; 2 года – $80,7 \pm 6,4\%$ и $56,6 \pm 4,8\%$; 3 года – $63,6 \pm 7,7\%$ и $37,1 \pm 5,0\%$; 5 лет – $52,3 \pm 8,5\%$ и $23,6 \pm 4,9\%$, медиана 37 и 25 мес соответственно (log-rank, $p = 0,001$, рис. 2).

Для оценки отдаленных результатов лечения на стадиях ГЦР BCLC-A и B все пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от тактики (рис. 3). В группу 1 включены радикальные РП ($n = 28$), в группу 2 – комбинированное лечение (ТАХЭ и РП, $n = 37$). В группу 3 вошли 63 наблюдения, в которых основным методом лече-



Анализируемые лечебные группы пациентов с ранней и промежуточной стадиями ГЦР

Рис. 3. Схема формирования групп сравнения в зависимости от лечебной тактики.

Fig. 3. Formation scheme of comparison groups depending on treatment tactics.

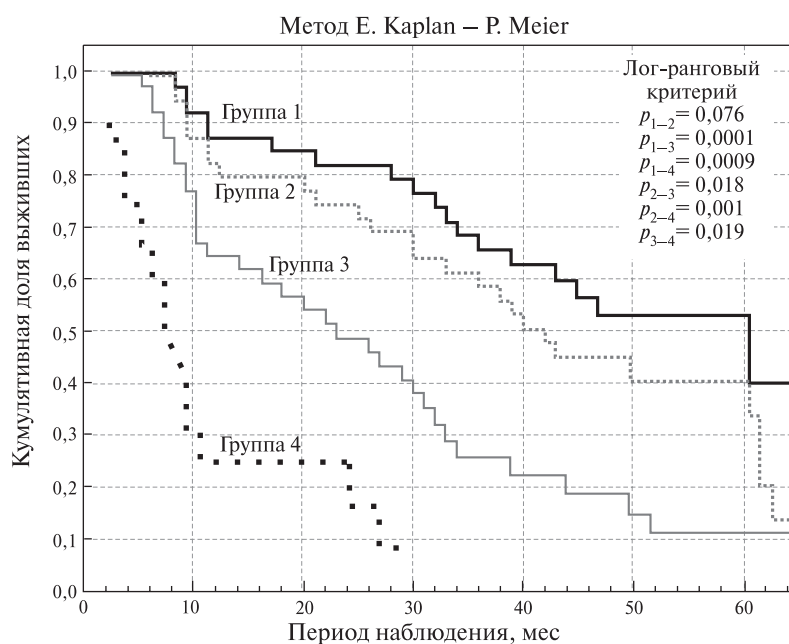


Рис. 4. Диаграмма. Зависимость выживаемости больных ГЦР от метода лечения.

Fig. 4. Diagram. Survival of patients with of hepatocellular carcinoma depending on the method of treatment.

Таблица. Кумулятивная выживаемость

Table. Cumulative survival

Группа сравнения	Выживаемость, %				Медиана выживаемости, мес
	1 год	2 года	3 года	5 лет	
РП	87,8 ± 6,1	82,5 ± 7,4	68,2 ± 8,8	54,5 ± 9,5	39
ТАХЭ + РП	80,0 ± 4,5	75,0 ± 5,1	58,0 ± 6,1	41 ± 7,2	37,5
ТАХЭ ± РЧА	65,0 ± 5,2	48,0 ± 5,8	26,1 ± 4,8	11,1 ± 3,2	19,5
ТАХЭ + ХИПА + сорафениб	25,1 ± 3,6	25,1 ± 3,6	—	—	7,5

ния была ТАХЭ или комбинация ТАХЭ и РЧА. В группе 4 было 14 больных, которым выполнили ТАХЭ, в дальнейшем – ХИПА или назначили сорафениб. Наилучшие отдаленные результаты лечения наблюдали в группах 1 и 2 (рис. 4, таблица). Показатели долгосрочной выживаемости в них были достоверно больше, чем в двух других группах (log-rank, $p_{1-3} = 0,0001$; $p_{1-4} = 0,0009$, $p_{2-3} = 0,018$, $p_{2-4} = 0,001$). Кумулятивная выживаемость в группе ТАХЭ и РЧА была значимо лучше, чем в группе пациентов, которым ввиду тяжести дисфункции печени в основном назначали ХИПА и сорафениб (log-rank, $p_{3-4} = 0,019$). Напротив, однолетняя, трех- и пятилетняя выживаемость в группах 1 и 2 значимо не отличалась (log-rank, $p_{1-2} = 0,076$). Следует отметить, что в группу 1 входили пациенты с BCLC-A, а в группе 2 было 25 (67,6%) пациентов с ГЦР BCLC-B.

● Обсуждение

На современном уровне развития хирургической гепатологии существует широкий спектр технологий, позволяющих радикально удалять и контролировать злокачественные опухоли печени [2, 3, 7, 11, 14, 27]. Для дифференцированного подхода к выбору того или иного метода предложено большое число различных клинических классификаций и алгоритмов, из которых общепризнанной и наиболее распространенной является классификация BCLC. Ее преимуществом считают клиническую направленность, позволяющую в зависимости от размера и числа опухолей, тяжести дисфункции печени и общего состояния пациента выбрать метод лечения [1, 5, 12, 13]. Тем не менее эта система стратификации пациентов далека от совершенства. Дискуссию вызывают подходы к лечению ГЦР BCLC-A и BCLC-B, что требует проведения новых исследований и оценок различных мультидисциплинарных стратегий в зависимости от анатомо-морфологических и биологических особенностей ГЦР, разработки вариантов комплексного и комбинированного противоопухолевого воздействия [10, 23–25, 28, 32].

По данным большинства исследований, на стадии BCLC-A наиболее оправданно выполнение радикальной РП, а при наличии признаков дисфункции печени – РЧА [1–5, 13, 39]. В одном из исследований [9] сравнили отдаленные результаты лечения при крупном (>5 см) раннем солитарном ГЦР по BCLC. В 128 наблюдениях выполнена РП, а в 90 – ТАХЭ. Независимо от размера опухоли РП обеспечивала лучшую долгосрочную выживаемость, чем ТАХЭ (1 год – 68,5 и 55%; 3 года – 47,6 и 21,2%; 5 лет – 41,3 и 18,5%, $p = 0,007$). В литературе представлены и противоположные мнения. В сравнительном исследовании [16] оценили результаты лечения

197 пациентов с солитарными опухолями ≤ 3 см без сосудистой инвазии (BCLC-A). В 52 наблюдениях выполнена РП, в 79 – РЧА и в 66 – ТАХЭ. При анализе общей долгосрочной выживаемости не выявлено достоверных отличий между группами: пятилетняя общая выживаемость 85,6% после РП, 87,6% – после РЧА и 80,7% – после ТАХЭ ($p = 0,834$). Авторы считают, что ТАХЭ является эффективным методом лечения, который позволяет достичь долгосрочной выживаемости, сравнимой с показателями РП и РЧА у пациентов с солитарным ГЦР малого размера.

Критике подвергают и МК (также относятся к ранней стадии ГЦР по BCLC), применяемые при определении лечебной тактики. В недавнем исследовании [39] изучили эффективность РП ($n = 159$) и трансартериальной химиоэмболизации ($n = 42$) при ГЦР в пределах МК. В общей группе больных РП характеризовалась значительно лучшими показателями отдаленной выживаемости в сравнении с ТАХЭ: 1 год – 96,6 и 84,4%; 3 года – 75,4 и 53,1%; 5 лет – 48,8 и 29,7% ($p = 0,038$). Среди пациентов с мультинодулярным ГЦР (2–3 опухоли 3 см) РП также превосходила ТАХЭ: 1 год – 95,2 и 72,7%; 3 года – 71,4 и 9,1%; 5 лет – 35,1 и 0% ($p < 0,001$). В противоположность, при солитарном ГЦР 5 см, РП и ТАХЭ демонстрировали сходные показатели общей выживаемости: 85,9 и 90,3%; 62,0 и 61,3%; 42,1 и 33,2% соответственно ($p = 0,332$).

Группой авторов [21] проведено сравнение результатов 312 РП и 128 ТАХЭ, выполненных больным солитарным ГЦР разного размера. ТАХЭ сопровождалась значительно меньшей частотой послеоперационных осложнений (3,9 и 17,4%, $p < 0,001$). В целом различий в однолетней, трех- и пятилетней выживаемости между группами не выявлено – 86,2 и 88,3%, 62,8 и 59,8%, 44 и 40,6% соответственно ($p = 0,419$). Однако при размере опухоли < 6 см РП обеспечивала лучшие показатели выживаемости ($p = 0,03$), а при опухолях > 6 см ТАХЭ способствовала достижению сходных с РП отдаленных результатов ($p = 0,467$). Авторы считают, что при солитарном ГЦР ≤ 6 см следует рассматривать резекционные вмешательства, при больших размерах и невозможности РП следует рассмотреть ТАХЭ.

Хирурги-гепатологи активно обсуждают аспекты лечебной тактики при ГЦР BCLC-B [6, 7, 22, 23, 25, 28, 39]. В соответствии с рекомендациями BCLC и на основании множества исследований на стадии BCLC-B единственным методом лечения является ТАХЭ [1, 5, 12, 13, 17, 24, 30]. С другой стороны, ряд исследователей полагают, что даже при множественном ГЦР необходимо стремиться к выполнению РП [18, 26, 27]. В одном из исследований [29], основанном на изучении результатов лечения 173 больных мультинодулярным ГЦР, установлено, что значимых

отличий в 30- и 90-дневной летальности между группами РП и ТАХЭ нет. Вместе с тем радикальное удаление опухоли обеспечивает лучшую отдаленную выживаемость: однолетняя, двух-, трехлетняя общая выживаемость составила 76,1, 63,5, 51,5% и 51,8, 34,8, 18,1% соответственно ($p < 0,001$).

В исследовании, посвященном изучению роли ТП, РП и ТАХЭ при множественном ГЦР, доказано преимущество более агрессивного хирургического подхода [7]. Общая и безрецидивная пятилетняя выживаемость была лучшей после ТП, чем после РП (80,2 и 48,1%, $p = 0,447$; 88,2 и 11,2%, $p < 0,001$). В то же время общая выживаемость после РП была значительно больше, чем после ТАХЭ (48,1 и 28,9%, $p < 0,005$). Значимым фактором, определяющим результаты резекции, был цирроз печени. В этих наблюдениях долгосрочная выживаемость после РП и ТАХЭ не отличалась (25,5 и 24,7%, $p = 0,225$).

В представленном исследовании рассмотрели результаты лечения при ГЦР BCLC-A и BCLC-B. Для улучшения отбора пациентов с ГЦР BCLC-A и BCLC-B были выделены дополнительные подгруппы в зависимости от размеров опухолей с учетом критериев UCSF, биологической активности опухоли (АФП), тяжести дисфункции печени по данным клиренс-теста с ИЦЗ, ППО печени. В результате больным ГЦР BCLC-A и крупной солитарной опухолью при высоком уровне АФП и сниженных функциональных резервах печени, а также пациентам с BCLC-B при 2–3 опухолях, соответствующих критериям UCSF, в качестве неoadъювантной терапии выполнили предоперационную ТАХЭ. Комбинация ТАХЭ и РП позволила добиться результатов лечения, сопоставимых с результатами РП при небольших солитарных опухолях ($p = 0,076$). Общая выживаемость в группе РП и группе ТАХЭ с РП соответствует результатам лечения при ранней стадии ГЦР, опубликованным в литературе [9, 21, 39]. Из 96 пациентов со стадией BCLC-B удалось выделить 25 (26%) наблюдений, в которых ТАХЭ позволила достигнуть эффекта “downstage” и выполнить вторым этапом РП как наиболее радикальный метод лечения. Собственные результаты применения ТАХЭ в качестве единственного метода лечения пациентов с промежуточной стадией ГЦР также соответствуют данным других авторов [6, 7, 29, 30].

● Заключение

Подводя итог, следует признать, что лечение ГЦР на ранней и промежуточной стадии по классификации BCLC остается актуальной и дискуссионной проблемой. Обе стадии представлены достаточно гетерогенной когортой больных. Наличие крупных солитарных и множественных

опухолей требует системного мультидисциплинарного подхода. Резекция печени остается наиболее доступным и радикальным методом лечения. ТАХЭ можно рассматривать как самостоятельный метод лечения, так и в качестве “bridge-терапии”, что способствует расширению возможностей РП и ТП. При условии селекции пациентов с BCLC-B в комбинации с эндоваскулярными методами противоопухолевого воздействия (ТАХЭ, ПЭВВ) возможно выполнение РП, что направлено на улучшение результатов лечения при ГЦР. Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что для лечения больных с ранней и промежуточной стадией ГЦР необходим мультимодальный подход, включающий дифференцированное применение и рациональную комбинацию регионарной химиотерапии и резекционных методов с учетом функционального состояния печени.

Участие авторов

Котив Б.Н. — концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Дзидзава И.И. — написание текста статьи, подготовка иллюстративного материала, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи.

Алентьев С.А. — сбор и обработка результатов трансартериальной химиоэмболизации.

Смородский А.В. — сбор и обработка результатов резекций печени.

Махмудов К.И. — сбор и анализ данных медицинской литературы.

Аполлонов А.А. — сбор и обработка результатов резекций печени.

Солдатов С.А. — статистическая обработка данных.

Зубарев П.Н. — концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors participation

Kotiv B.N. — concept and design of the study, editing, approval of the final version of the article.

Dzidzava I.I. — writing text, illustrative material, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Alent'yev S.A. — collection and analysis of transarterial chemoembolization data.

Smorodsky A.V. — collection and analysis of liver resections data.

Makhmudov K.I. — collection and analysis of medical literature data.

Apollonov A.A. — collection and analysis of liver resections data.

Soldatov S.A. — statistical analysis.

Zubarev P.N. — concept and design of the study, approval of the final version of the article.

● Список литературы

1. European Association for the Study of the Liver, European Organization for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2012; 56 (4): 908–943. PMID: 22424438. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.001>

2. Chen M.S., Li J.Q., Zheng Y., Guo R.P., Liang H.H., Zhang Y.Q., Lin X.J., Lau W.Y. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann. Surg.* 2006; 243 (3): 321–328. PMID: 16495695. PMCID: PMC1448947. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000201480.65519.b8>
3. Huang J., Yan L., Cheng Z., Wu H., Du L., Wang J., Xu Y., Zeng Y. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann. Surg.* 2010; 252 (6): 903–912. PMID: 21107100. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181efc656>
4. Lee H.W., Lee J.M., Yoon J.H., Kim Y.J., Park J.W., Park S.J., Kim S.H., Yi N.J., Suh K.S. A prospective randomized study comparing radiofrequency ablation and hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann. Surg. Treat. Res.* 2018; 94 (2): 74–82. PMID: 29441336. PMCID: PMC5801331. <https://doi.org/10.4174/ast.2018.94.2.74>
5. Siddique O., Yoo E.R., Perumpail R.B., Perumpail B.J., Liu A., Cholankeri G., Ahmed A. The importance of a multidisciplinary approach to hepatocellular carcinoma. *J. Multidiscip. Healthc.* 2017; 10: 95–100. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S128629>
6. Zhaohui Z., Shunli S., Bin C., Shaoqiang L., Yunpeng H., Ming K., Lijian L., Gang P.B. Hepatic resection provides survival benefit for selected intermediate-stage (BCLC-B) hepatocellular carcinoma patients. *Cancer Res. Treat.* 2019; 51 (1): 65–72. <https://doi.org/10.4143/crt.2018.038>
7. Choi S.H., Choi G.H., Kim S.U., Park J.Y., Joo D.J., Ju M.K., Kim M.S., Choi J.S., Han K.H., Kim S.I. Role of surgical resection for multiple hepatocellular carcinomas. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (3): 366–374. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i3.366>
8. Zhong J.H., Ke Y., Gong W.F., Xiang B.D., Ma L., Ye X.P., Peng T., Xie G., Li L. Hepatic resection associated with good survival for selected patients with intermediate and advanced-stage hepatocellular carcinoma. *Ann. Surg.* 2014; 260 (2): 329–340. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000236>
9. Zhu S.L., Ke Y., Peng Y.C., Ma L., Li H., Li L.Q., Zhong J.H. Comparison of long-term survival of patients with solitary large hepatocellular carcinoma of BCLC stage a after liver resection or transarterial chemoembolization: a propensity score analysis. *PLoS ONE*. 2014; 9 (12): e115834. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115834>
10. 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>
11. Bruix J., Gores G.J., Mazzaferro V. Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives. *Gut*. 2014; 63 (5): 844–855. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306627>
12. Злокачественные опухоли [спецвыпуск журнала]: практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Лекарственное лечение злокачественных опухолей. Поддерживающая терапия в онкологии под редакцией В.М. Моисеенко. М.: Общероссийская общественная организация “Российское общество клинической онкологии”. М., 2019. 776 с.
13. Bruix J., Sherman M. American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011; 53 (3): 1020–1022. PMID: 21374666. PMCID: PMC3084991. <https://doi.org/10.1002/hep.24199>
14. Dutkowski P., Linecker M., DeOliveira M., Mulhaupt B., Clavien P.A. Challenges to liver transplantation and strategies to improve outcomes. *Gastroenterology*. 2015; 148 (2): 307–323. PMID: 25224524. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.08.045>
15. Kow A.W.C. Transplantation versus liver resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 17; 4:33. eCollection 2019. PMID: 31231700. PMCID: PMC6556690. <https://doi.org/10.21037/tgh.2019.05.06>
16. Yang H.J., Lee J.H., Lee D.H., Yu S.J., Kim Y.J., Yoon J.H., Kim H.C., Lee J.M., Chung J.W., Yi N.J., Lee K.W., Suh K.S., Lee H.S. Small single-nodule hepatocellular carcinoma: comparison of transarterial chemoembolization, radiofrequency ablation, and hepatic resection by using inverse probability weighting. *Radiology*. 2014; 271 (3): 909–918. PMID: 24520944. <https://doi.org/10.1148/radiol.13131760>
17. Raza A., Sood G.K. Hepatocellular carcinoma review: Current treatment, and evidence-based medicine. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (15): 4115–4127. PMID: 24764650. PMCID: PMC3989948. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i15.4115>
18. Qi X., Wang D., Su C., Li H., Guo X. Hepatic resection versus transarterial chemoembolization for the initial treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2015; 6 (21): 18715–18733. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4134>
19. Meguro M., Mizuguchi T., Nishidate T., Okita K., Ishii M., Ota S., Ueki T., Akizuki E., Hirata K. Prognostic Roles of preoperative α -fetoprotein and des- γ -carboxy prothrombin in hepatocellular carcinoma patients. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (16): 4933–4945. PMID: 25945007. PMCID: PMC4408466. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i16.4933>
20. Rungsakulkij N., Suragul W., Mingphruehdi S., Tangtawe P., Muangkaew P., Aesoa S. Prognostic factors in patients with HBV-related hepatocellular carcinoma following hepatic resection. *Infect. Agent. Cancer*. 2018; 13 (20): 1–13. PMID: 29930697. PMCID: PMC5994073. <https://doi.org/10.1186/s13027-018-0192-7>
21. Zhang D.Z., Wei X.D., Wang X.P. Comparison of hepatic resection and transarterial chemoembolization for solitary hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (15): 4635–4643. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i15.4635>
22. Chang W.T., Kao W.Y., Chau G.Y., Su C.W., Lei H.J., Wu J.C., Hsia C.Y., Lui W.Y., King K.L., Lee S.D. Hepatic resection can provide long-term survival of patients with non-early-stage hepatocellular carcinoma: extending the indication for resection? *Surgery*. 2012; 152 (5): 809–820. PMID: 22766361. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2012.03.024>
23. Bolondi L., Burroughs A., Dufour J.F., Galle P.R., Mazzaferro V., Piscaglia F., Raoul J.L., Sangro B. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC-B) hepatocellular carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis.* 2012; 32 (4): 348–359. PMID: 23397536. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1329906>
24. Adhoute X., Penaranda G., Raoul J.L., Bourliere M. Hepatocellular carcinoma scoring and staging systems. Do we need new tools? *J. Hepatol.* 2016; 64 (6): 1449–1450. PMID: 26912407. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.01.038>
25. Arizumi T., Ueshima K., Iwanishi M., Minami T., Chishina H., Kono M., Takita M., Kitai S., Inoue T., Yada N., Hagiwara N., Ida H., Minami Y., Sakurai T., Kitano M., Nishida N., Kudo M. Validation of a modified substaging system (Kinki Criteria) for patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 2015; 89 (Suppl 2): 47–52. PMID: 26584036. <https://doi.org/10.1159/000440631>
26. Ciria R., Lopez-Cillero P., Gallardo A.B., Cabrera J., Pleguezuelo M., Ayllon M.D., Luque A., Zurera L., Espejo J.J., Rodríguez-Perálvarez M., Montero J.L., de la Mata M., Briceño J. Optimizing the management of patients with BCLC stage-B hepatocellular carcinoma: modern surgical resection as a feasible alternative to transarterial chemoembolization. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2015; 41 (9): 1153–1161. PMID: 26118317. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.05.023>

27. Farinati F, Vanin V, Giacomini A, Pozzan C, Cillo U, Vitale A, Di Nolfo A.M., Del Poggio P, Benvegnu L, Rapaccini G, Zoli M, Borzio F, Giannini E.G., Caturelli E, Trevisani F, Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA) group. BCLC stage B hepatocellular carcinoma and transcatheter arterial chemoembolization: a 20-year survey by the Italian Liver Cancer group. *Liver Int.* 2015; 35 (1): 223–231. PMID: 25074434. <https://doi.org/10.1111/liv.12649>
28. Kudo M., Arizumi T., Ueshima K., Sakurai T., Kitano M., Nishida N. Subclassification of BCLC B stage hepatocellular carcinoma and treatment strategies: proposal of modified Bolondi's subclassification (Kinki Criteria). *Dig. Dis.* 2015; 33 (6): 751–758. PMID: 26488473. <https://doi.org/10.1159/000439290>
29. Yin L., Li H., Li A.J., Lau W.Y., Pan Z.Y., Lai E.C., Wu M.C., Zhou W.P. Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolization for resectable multiple hepatocellular carcinoma beyond Milan Criteria: a RCT. *J. Hepatol.* 2014; 61 (1): 82–88. PMID: 24650695. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.03.012>
30. Виршке Э.Р., Косырев В.Ю., Долгушин Б.И. Гепатоцеллюлярный рак, BCLC B: в поисках оптимального лечения. Интервенционные радиологические технологии в лечении больных ГЦР. Злокачественные опухоли. 2016; 4 (специальный выпуск 1): 26–28.
31. Ni J.Y., Liu S.S., Xu L.F., Sun H.L., Chen Y.T. Meta-analysis of radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (24): 3872–3888. PMID: 23840128. PMID: PMC3699038. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i24.3872>
32. 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>
33. 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>
34. Pugh R.N.H., Murray-Lyon I.M., Dawson J.L., Pietroni M.C., Williams R. Transsection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Brit. J. Surg.* 1973; 60 (8): 648–652. PMID: 4541913. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800600817>
35. Faybik P., Hetz H. Plasma disappearance rate of indocyanine green in liver dysfunction. *Transplant. Proc.* 2006; 38 (3): 801–802. PMID: 16647475. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2006.01.049>
36. Mukherjee S., Rogers M.A., Buniak B. Comparison of indocyanine green clearance with Child's-Pugh score and hepatic histology: a multivariate analysis. *Hepatogastroenterology.* 2006; 53 (67): 120–123. PMID: 16506389.
37. Oellerich M., Burdelski M., Lautz H.U., Binder L., Pichlmayr R. Predictors of one-year pretransplant survival in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 1991; 14 (6): 1029–1034. PMID: 1959850.
38. Дзидзава И.И., Слободяник А.В., Кудрявцева А.А., Железняк И.С., Котив Б.Н., Алентьев С.А., Лазуткин М.В., Солдатов С.А. Результаты КТ-волюметрии и клиренс-теста с индоцианином зеленым как показания к предоперационной эмболизации воротной вены. Анналы хирургической гепатологии. 2016; 21 (3): 34–46. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2016334-46>
39. Guo Z., Zhong Y., Hu B., Jiang J.H., Li L.Q., Xiang B.D. Hepatic resection or transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma within Milan criteria: a propensity score matching analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (51): e8933. PMID: 29390426 PMID: PMC5758128. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000893>

References

1. European Association for the Study of the Liver, European Organization for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2012; 56 (4): 908–943. PMID: 22424438. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.001>
2. Chen M.S., Li J.Q., Zheng Y., Guo R.P., Liang H.H., Zhang Y.Q., Lin X.J., Lau W.Y. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann. Surg.* 2006; 243 (3): 321–328. PMID: 16495695. PMID: PMC1448947. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000201480.65519.b8>
3. Huang J., Yan L., Cheng Z., Wu H., Du L., Wang J., Xu Y., Zeng Y. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann. Surg.* 2010; 252 (6): 903–912. PMID: 21107100. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181efc656>
4. Lee H.W., Lee J.M., Yoon J.H., Kim Y.J., Park J.W., Park S.J., Kim S.H., Yi N.J., Suh K.S. A prospective randomized study comparing radiofrequency ablation and hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann. Surg. Treat. Res.* 2018; 94 (2): 74–82. PMID: 29441336. PMID: PMC5801331. <https://doi.org/10.4174/ast.2018.94.2.74>
5. Siddique O., Yoo E.R., Perumpail R.B., Perumpail B.J., Liu A., Cholankeril G., Ahmed A. The importance of a multidisciplinary approach to hepatocellular carcinoma. *J. Multidiscip. Healthc.* 2017; 10: 95–100. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S128629>
6. Zhaohui Z., Shunli S., Bin C., Shaoqiang L., Yunpeng H., Ming K., Lijian L., Gang P.B. Hepatic resection provides survival benefit for selected intermediate-stage (BCLC-B) hepatocellular carcinoma patients. *Cancer Res. Treat.* 2019; 51 (1): 65–72. <https://doi.org/10.4143/crt.2018.038>
7. Choi S.H., Choi G.H., Kim S.U., Park J.Y., Joo D.J., Ju M.K., Kim M.S., Choi J.S., Han K.H., Kim S.I. Role of surgical resection for multiple hepatocellular carcinomas. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (3): 366–374. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i3.366>
8. Zhong J.H., Ke Y., Gong W.F., Xiang B.D., Ma L., Ye X.P., Peng T., Xie G., Li L. Hepatic resection associated with good survival for selected patients with intermediate and advanced-stage hepatocellular carcinoma. *Ann. Surg.* 2014; 260 (2): 329–340. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000236>
9. Zhu S.L., Ke Y., Peng Y.C., Ma L., Li H., Li L.Q., Zhong J.H. Comparison of long-term survival of patients with solitary large hepatocellular carcinoma of BCLC stage a after liver resection or transarterial chemoembolization: a propensity score analysis. *PLoS ONE.* 2014; 9 (12): e115834. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115834>
10. 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>
11. Bruix J., Gores G.J., Mazzaferro V. Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives. *Gut.* 2014; 63 (5): 844–855. PMID: 24531850. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306627>
12. *Zlokachestvennyye opuholi [specyypusk zhurnal]: prakticheskie rekomendacii Rossijskogo obshchestva klinicheskoy onkologii. Lekarsvennoe lechenie zlokachestvennyh opuholej. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii pod redakciej V.M. Moiseenko [Malignant tumors [special issue of the journal]: practical*

- recommendations of the Russian Society of Clinical Oncology. Drug therapy of malignant tumors. Maintenance therapy in oncology, edited by V.M. Moiseenko]. Moscow: All-Russian public organization "Russian Society of Clinical Oncology", Moscow, 2019. 776 p. (In Russian)
13. Bruix J., Sherman M. American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011; 53 (3): 1020–1022. PMID: 21374666. PMCID: PMC3084991. <https://doi.org/10.1002/hep.24199>
 14. Dutkowski P., Linecker M., DeOliveira M., Mu llhaupt B., Clavien P.A. Challenges to liver transplantation and strategies to improve outcomes. *Gastroenterology*. 2015; 148 (2): 307–323. PMID: 25224524. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.08.045>
 15. Kow A.W.C. Transplantation versus liver resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Transl. Gastroenterol. Hepatol*. 2019; 17; 4:33. eCollection 2019. PMID: 31231700. PMCID: PMC6556690. <https://doi.org/10.21037/tgh.2019.05.06>
 16. Yang H.J., Lee J.H., Lee D.H., Yu S.J., Kim Y.J., Yoon J.H., Kim H.C., Lee J.M., Chung J.W., Yi N.J., Lee K.W., Suh K.S., Lee H.S. Small single-nodule hepatocellular carcinoma: comparison of transarterial chemoembolization, radiofrequency ablation, and hepatic resection by using inverse probability weighting. *Radiology*. 2014; 271 (3): 909–918. PMID: 24520944. <https://doi.org/10.1148/radiol.13131760>
 17. Raza A., Sood G.K. Hepatocellular carcinoma review: Current treatment, and evidence-based medicine. *World J. Gastroenterol*. 2014; 20 (15): 4115–4127. PMID: 24764650. PMCID: PMC3989948. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i15.4115>
 18. Qi X., Wang D., Su C., Li H., Guo X. Hepatic resection versus transarterial chemoembolization for the initial treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2015; 6 (21): 18715–18733. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4134>
 19. Meguro M., Mizuguchi T., Nishidate T., Okita K., Ishii M., Ota S., Ueki T., Akizuki E., Hirata K. Prognostic Roles of preoperative α -fetoprotein and des- γ -carboxy prothrombin in hepatocellular carcinoma patients. *World J. Gastroenterol*. 2015; 21 (16): 4933–4945. PMID: 25945007. PMCID: PMC4408466. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i16.4933>
 20. Rungsakulkij N., Suragul W., Mingphruehdi S., Tangtawe P., Muangkaew P., Aesoa S. Prognostic factors in patients with HBV-related hepatocellular carcinoma following hepatic resection. *Infect. Agent. Cancer*. 2018; 13 (20): 1–13. PMID: 29930697. PMCID: PMC5994073. <https://doi.org/10.1186/s13027-018-0192-7>
 21. Zhang D.Z., Wei X.D., Wang X.P. Comparison of hepatic resection and transarterial chemoembolization for solitary hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol*. 2015; 21 (15): 4635–4643. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i15.4635>
 22. Chang W.T., Kao W.Y., Chau G.Y., Su C.W., Lei H.J., Wu J.C., Hsia C.Y., Lui W.Y., King K.L., Lee S.D. Hepatic resection can provide long-term survival of patients with non-early-stage hepatocellular carcinoma: extending the indication for resection? *Surgery*. 2012; 152 (5): 809–820. PMID: 22766361. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2012.03.024>
 23. Bolondi L., Burroughs A., Dufour J.F., Galle P.R., Mazzaferro V., Piscaglia F., Raoul J.L., Sangro B. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC-B) hepatocellular carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis*. 2012; 32 (4): 348–359. PMID: 23397536. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1329906>
 24. Adhoute X., Penaranda G., Raoul J.L., Bourliere M. Hepatocellular carcinoma scoring and staging systems. Do we need new tools? *J. Hepatol*. 2016; 64 (6): 1449–1450. PMID: 26912407. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.01.038>
 25. Arizumi T., Ueshima K., Iwanishi M., Minami T., Chishina H., Kono M., Takita M., Kitai S., Inoue T., Yada N., Hagiwara N., Ida H., Minami Y., Sakurai T., Kitano M., Nishida N., Kudo M. Validation of a modified substaging system (Kinki Criteria) for patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 2015; 89 (Suppl 2): 47–52. PMID: 26584036. <https://doi.org/10.1159/000440631>
 26. Ciria R., Lopez-Cillero P., Gallardo A.B., Cabrera J., Pleguezuelo M., Ayllon M.D., Luque A., Zurera L., Espejo J.J., Rodríguez-Perálvarez M., Montero J.L., de la Mata M., Briceño J. Optimizing the management of patients with BCLC stage-B hepatocellular carcinoma: modern surgical resection as a feasible alternative to transarterial chemoembolization. *Eur. J. Surg. Oncol*. 2015; 41 (9): 1153–1161. PMID: 26118317. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.05.023>
 27. Farinati F., Vanin V., Giacomini A., Pozzan C., Cillo U., Vitale A., Di Nolfo A.M., Del Poggio P., Benvenuto L., Rapaccini G., Zoli M., Borzio F., Giannini E.G., Caturelli E., Trevisani F. Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA) group. BCLC stage B hepatocellular carcinoma and transcatheter arterial chemoembolization: a 20-year survey by the Italian Liver Cancer group. *Liver Int*. 2015; 35 (1): 223–231. PMID: 25074434. <https://doi.org/10.1111/liv.12649>
 28. Kudo M., Arizumi T., Ueshima K., Sakurai T., Kitano M., Nishida N. Subclassification of BCLC B stage hepatocellular carcinoma and treatment strategies: proposal of modified Bolondi's subclassification (Kinki Criteria). *Dig. Dis*. 2015; 33 (6): 751–758. PMID: 26488473. <https://doi.org/10.1159/000439290>
 29. Yin L., Li H., Li A.J., Lau W.Y., Pan Z.Y., Lai E.C., Wu M.C., Zhou W.P. Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolization for resectable multiple hepatocellular carcinoma beyond Milan Criteria: a RCT. *J. Hepatol*. 2014; 61 (1): 82–88. PMID: 24650695. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.03.012>
 30. Virshke E.R., Kosyrev V.Yu., Dolgushin B.I. Hepatocellular carcinoma BCLC B: looking for the best treatment. Interventional radiological technologies in the treatment of patients with HCC. *Zlokhachestvennye opuholi = Malignant tumors*. 2016; 4 (special issue 1): 26–28. (In Russian)
 31. Ni J.Y., Liu S.S., Xu L.F., Sun H.L., Chen Y.T. Meta-analysis of radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol*. 2013; 19 (24): 3872–3888. PMID: 23840128. PMCID: PMC3699038. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i24.3872>
 32. 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>
 33. 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>
 34. Pugh R.N.H., Murray-Lyon I.M., Dawson J.L., Pietroni M.C., Williams R. Transsection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Brit. J. Surg*. 1973; 60 (8): 648–652. PMID: 4541913. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800600817>
 35. Faybik P., Hetz H. Plasma disappearance rate of indocyanine green in liver dysfunction. *Transplant. Proc*. 2006; 38 (3): 801–802. PMID: 16647475. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2006.01.049>
 36. Mukherjee S., Rogers M.A., Buniak B. Comparison of indocyanine green clearance with Child's-Pugh score and hepatic

- histology: a multivariate analysis. *Hepatogastroenterology*. 2006; 53 (67): 120–123. PMID:16506389.
37. Oellerich M., Burdelski M., Lautz H.U., Binder L., Pichlmayr R. Predictors of one-year pretransplant survival in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1991; 14 (6): 1029–1034. PMID: 1959850.
38. Dzidzava I.I., Slobodyanik A.V., Kudryavtseva A.V., Zheleznyak I.S., Kotiv B.N., Alent'ev S.A., Lazutkin M.V., Soldatov S.A. The Results of CT-Volumetry and Clearance Test with Indocyanine Green as Indications for Preoperative Portal Vein Embolization. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2016; 21 (3): 34–46. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2016334-46> (In Russian)
39. Guo Z., Zhong Y., HuB., Jiang J.H., Li L.Q., Xiang B.D. Hepatic resection or transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma within Milan criteria: a propensity score matching analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (51): e8933. PMID: 29390426 PMCID: PMC5758128. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008933>

Сведения об авторах [Authors info]

Котив Богдан Николаевич — доктор мед. наук, профессор, Заслуженный врач РФ, заместитель начальника академии по учебной и научной работе, ФГБВОУ ВО “Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова” МО РФ. <https://orcid.org/0000-0001-7537-1218>. E-mail: kotivbn@gmail.com

Дзидзава Илья Игоревич — доктор мед. наук, доцент, Заслуженный врач РФ, начальник кафедры госпитальной хирургии, ФГБВОУ ВО “Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова” МО РФ. <https://orcid.org/0000-0002-5860-3053>. E-mail: dzidzava@mail.ru

Алентьев Сергей Александрович — доктор мед. наук, доцент, доцент кафедры общей хирургии, ФГБВОУ ВО “Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова” МО РФ. <https://orcid.org/0000-0002-4562-113X>. E-mail: alentev@yandex.ru

Смородский Александр Валентинович — канд. мед. наук, преподаватель кафедры госпитальной хирургии, ФГБВОУ ВО “Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова” МО РФ. <https://orcid.org/0000-0003-1353-8726>. E-mail: lancet1980@mail.ru

Махмудов Камил Исмаилович — заведующий онкологическим отделением клиники госпитальной хирургии, ФГБВОУ ВО “Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова” МО РФ. <https://orcid.org/0000-0003-1147-5629>. E-mail: kamil_makhmudov@inbox.ru

Аполлонов Александр Андреевич — начальник хирургического отделения клиники госпитальной хирургии, ФГБВОУ ВО “Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова” МО РФ. <https://orcid.org/0000-0002-1371-0904>. E-mail: alapolonov@yandex.ru

Солдатов Сергей Анатольевич — начальник отделения координации донорства органов и трансплантации, ФГБВОУ ВО “Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова” МО РФ. <https://orcid.org/0000-0003-1073-2064>. E-mail: medisol@mail.ru

Зубарев Петр Николаевич — Заслуженный врач РФ, доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры общей хирургии, ФГБВОУ ВО “Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова” МО РФ. <https://orcid.org/0000-0002-6728-1420>. E-mail: zubarev_pn@mail.ru

Для корреспонденции*: Дзидзава Илья Игоревич — 194044, г. Санкт-Петербург, ул. акад. Лебедева, д.6, Российская Федерация. Тел.: +7-911-247-39-23. E-mail: dzidzava@mail.ru

Bogdan N. Kotiv — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Deputy Director of the Academy for Education and Scientific Research, Kirov Military Medical Academy. <https://orcid.org/0000-0001-7537-1218>. E-mail: kotivbn@gmail.com

Il'ya I. Dzidzava — Doct. of Sci. (Med.), Assistant Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Hospital Surgery, Kirov Military Medical Academy. <https://orcid.org/0000-0002-5860-3053>. E-mail: dzidzava@mail.ru

Sergey A. Alent'ev — Doct. of Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of General Surgery, Kirov Military Medical Academy. <https://orcid.org/0000-0002-4562-113X>. E-mail: alentev@yandex.ru

Aleksandr V. Smorodsky — Cand. of Sci. (Med.), Lecturer of the Department of Hospital Surgery, Kirov Military Medical Academy. <https://orcid.org/0000-0003-1353-8726>. E-mail: lancet1980@mail.ru

Kamil I. Makhmudov — Head of the Oncological Department of the Clinic of Chair of Hospital Surgery, Kirov Military Medical Academy. <https://orcid.org/0000-0003-1147-5629>. E-mail: kamil_makhmudov@inbox.ru

Aleksandr A. Apollonov — Head of the Surgical Department of the Clinic of Chair of Hospital Surgery, Kirov Military Medical Academy. <https://orcid.org/0000-0002-1371-0904>. E-mail: alapolonov@yandex.ru

Sergey A. Soldatov — Head of the Department of Coordination of Organ Donation and Transplantation of the Clinic of Chair of Hospital Surgery, Kirov Military Medical Academy. <https://orcid.org/0000-0003-1073-2064>. E-mail: medisol@mail.ru

Petr N. Zubarev — Honored Doctor of the Russian Federation, Doct. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of General Surgery, Kirov Military Medical Academy. <https://orcid.org/0000-0002-6728-1420>. E-mail: zubarev_pn@mail.ru

For correspondence*: Il'ya I. Dzidzava — 6, Lebedeva str., Saint-Petersburg, 194044, Russian Federation. Phone: +7-911-247-39-23. E-mail: dzidzava@mail.ru