

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

DOI: 10.16931/1995-5464.20202164-168

## Рефераты иностранных журналов

*Ахаладзе Г.Г., Ахаладзе Д.Г.*

### Abstracts of current foreign publications

*Akhaladze G.G., Akhaladze D.G.**Clin. Mol. Hepatol. 2015 Sep; 21 (3): 279–286.**Published online 2015 Sep 30.**<https://doi.org/10.3350/cmh.2015.21.3.279>*

#### Growth rate of early-stage hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease

#### Темп развития гепатоцеллюлярной карциномы на ранней стадии у больных хроническим вирусным поражением печени

*An C., Choi Y.A., Choi D., Paik Y.H., Ahn S.H., Kim M.J., Paik S.W., Han K.H., Park M.S.*

Цель исследования – оценить темп развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и установить факторы, достоверно на него влияющие. Проанализированы клинические и лабораторные данные, полученные из медицинской документации 175 пациентов с ранней стадией ГЦК, не получавших противоопухолевого лечения, находившихся в двух клиниках третьего уровня Кореи. У каждого больного определяли время удвоения объема опухоли (ВУОО) путем сравнения изображения в разных сериях. ВУОО составило в среднем 85,7 дня (11–851,2 дня). При множественном линейном регрессионном анализе установлено, что ВУОО достоверно коррелирует с исходным размером опухоли (фактор опухоли) и этиологией хронической болезни печени (фактор хозяина). При изначально малом размере опухоли значение ВУОО отличалось меньшей величиной при HBV по сравнению с HCV – в среднем 76,8 дня в сравнении с 137,2 дня;  $p = 0,0234$ . Этиология хронического вирусного поражения печени является фактором хозяина, влияющим на темп развития ранней ГЦК, который у больных с HBV достоверно выше, чем при ассоциации с HCV.

*Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2019; 16: 589–604.**<https://doi.org/10.1038/s41575-019-0186-y>*

#### A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management

#### Глобальный взгляд на гепатоцеллюлярную карциному: тенденции, риск, предупреждение и лечение

*Yang J.D., Hainaut P., Gores G.J., Amadou A., Plymoth A., Roberts L.R.*

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) занимает 4-е место в мире среди наиболее частых причин смерти от рака. К наиболее значимым факторам риска ГЦК относят хронический вирусный гепатит В и С, злоупотребление алкоголем, метаболические поражения печени (в частности, неалкогольную жировую болезнь) и пищевые токсины, такие как афлотоксин и аристолохиевая кислота. Влияние этих факторов можно уменьшить, изучив их вклад в увеличение риска развития ГЦК. Раннее выявление ГЦК увеличивает вероятность проведения радикального лечения, хотя существенного улучшения результатов не отмечено даже в странах с достаточно мощными медицинскими ресурсами. Ранняя ГЦК может быть радикально излечена с помощью локальной абляции, хирургической резекции или трансплантации печени. Выбор метода зависит от характеристик опухоли, выраженности фонового поражения и дисфункции печени, возраста пациента, сопутствующих болезней, а также имеющихся медицинских возможностей клиники и опыта специалистов. Транскатетерная локорегиональная химиотерапия применяется у больных с промежуточной стадией опухоли. Использование мультиткиназных ингибиторов и иммунотерапия способствуют улучшению результатов лечения пациентов с продвинутыми стадиями ГЦК. Таким образом, улучшению результатов лечения ГЦК в ближайшем десятилетии могут способствовать рацио-

нальный подход, включающий эффективную терапию вирусного гепатита, улучшение выявления ГЦК на ранней стадии и повышение эффективности методов лечения.

*World J. Surg. Oncol. 2016; 14 (1): 151.  
<https://doi.org/10.1186/s12957-016-0903-8>*

### **Contemporary management of fibrolamellar hepatocellular carcinoma: diagnosis, treatment, outcome, prognostic factors, and recent developments**

#### **Современный взгляд на фиброламеллярную гепатоцеллюлярную карциному: диагностика, лечение, результаты, прогностические факторы и новейшие разработки**

*Kassahun W.T.*

Фиброламеллярная гепатоцеллюлярная карцинома (ФЛ-ГЦК) является злокачественной опухолью печени, которая, предположительно, представляет собой вариант обычной гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и встречается не так часто. Обычно ее диагностируют в более молодой возрастной группе пациентов, не страдающих хронической болезнью печени. Успешная диагностика ФЛ-ГЦК требует обобщения полученной клинической информации, результатов применения изобразительных методов и морфологических исследований. У больных с резектабельным поражением печени наибольшим потенциалом радикальности при ФЛ-ГЦК обладают резекция и трансплантация печени. При их применении отмечены приемлемые результаты. При нерезектабельных ФЛ-ГЦК результаты лечения неудовлетворительные, медиана выживаемости менее 12 мес. Подготовка этого обзора литературы преследовала цель проанализировать современные возможности диагностики, лечебной тактики, прогнозирования результатов и оптимальных вариантов ведения пациентов с этой редкой болезнью.

*Visc. Med. 2019; 35: 266–272.  
<https://doi.org/10.1159/000501749>*

### **Treatment lines in hepatocellular carcinoma**

#### **Лечебные линии при гепатоцеллюлярной карциноме**

*Wege H., Li J., Itrich H.*

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является наиболее частой опухолью печени и второй по показателям летальности злокачественной опухолью в мировой онкологической статистике. ГЦК зачастую развивается на фоне цирроза печени. Поэтому при планировании хирургического вмешательства и выборе варианта химиотерапии целесообразен мультидисциплинарный подход при обязательном исследовании функционального резерва печени. В обзоре обобщены современные представления о стратегии и линиях

лечения ГЦК, а также результаты рандомизированных контролируемых исследований и мета-анализов, посвященных проведению системной химиотерапии. Резекцию печени и локорегионарное воздействие на опухоль относят к числу наиболее часто применяемых вмешательств у больных ГЦК при наличии умеренно выраженного фонового заболевания печени с сохраненной функцией. При скомпрометированной функции печени, ограничивающей применение радикальных и локорегионарных методов, частота рецидива ГЦК достигает 70% в течение 5 лет. Поэтому трансплантация печени, обеспечивающая избавление пациента от опухоли и его продолжительную выживаемость, в подобных обстоятельствах становится целесообразной. Однако ее применение ограничено увеличивающейся пропастью между доступным числом доноров и числом больных, находящихся в листе ожидания. Трансартериальная химиоэмболизация может применяться как временная мера, предшествующая трансплантации, а также в тех ситуациях, когда другие методы неприменимы. Некоторые авторы по результатам проведения III фазы клинических исследований сообщают об эффективности ингибиторов рецепторов тирозинкиназ: ленватиниба, регорафениба и кабозантиниба при ГЦК. Опубликованы данные о том, что рамуцирумаб и моноклональное антитело при назначении в качестве препарата системной химиотерапии второй линии также увеличивает выживаемость. Это открывает новые пути для разработки лечебных мероприятий, а своевременная оценка положительного отклика на лечение обеспечивает возможность продвижения больного к следующей линии химиотерапии. Ключевой вывод: при принятии решения о ведении пациента с ГЦК целесообразен междисциплинарный подход. Трансплантацию печени всегда следует рассматривать как радикальный вариант лечения с продолжительным эффектом, особенно при стадии T2. При паллиативной терапии ранняя оценка результата необходима для своевременного продвижения больного к следующей линии химиотерапии до развития декомпенсации.

*JHEP Reports. 2019; 1 (1): 17–29.  
<https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.02.003>*

### **Controversies in the management of hepatocellular carcinoma**

#### **Противоречия в лечении гепатоцеллюлярной карциномы**

*Forner A., Da Fonseca L.G., Díaz-González A., Sanduzzi-Zamparelli M., Reig M., Bruix J.*

Обзор посвящен обсуждению имеющихся противоречий в лечении гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), касающихся прежде всего

системной химиотерапии. Особенности лечебных подходов при ГЦК на протяжении истекшего десятилетия претерпели существенную эволюцию. Мониторинг пациентов с циррозом печени и совершенствование изобразительных методов диагностики в значительной мере обеспечили возможность выявления ГЦК на ранней стадии, что позволяет рассчитывать на эффективное лечение. Ведущими вариантами лечения на ранней стадии ГЦК считают резекцию и трансплантацию печени, а также абляцию опухоли. Вследствие этого разнообразия возникают противоречия относительно предпочтений при выборе наиболее рациональной лечебной тактики. Отмечено совершенствование локорегионарных методов, в частности трансартериальной доставки химиопрепарата непосредственно в опухоль. Наконец, с появлением сорафениба кардинально изменился подход к системной химиотерапии ГЦК. Сегодня существует несколько вариантов терапии первой линии (сорафениб и ленватиниб) и второй линии (регорафениб, кабозантиниб, рамуцирумаб), которые показали эффективность в улучшении выживаемости. Высокий лечебный потенциал продемонстрировали ингибиторы иммунного контроля, в отношении которых в настоящее время проводится III фаза клинического исследования.

*Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (6): 1465.  
<https://doi.org/10.3390/ijms20061465>

### **Treatment strategies for hepatocellular carcinoma – a multidisciplinary approach**

#### **Лечебные стратегии при гепатоцеллюлярной карциноме – мультидисциплинарный подход**

*Lurje I., Czigan Z., Bednarsch J., Roderburg Ch., Isfort P., Neumann U.P., Lurje G.*

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является наиболее частой первичной опухолью печени, а по показателю летальности занимает третью позицию среди многообразия солидных опухолей, уступая лишь раку легкого и раку толстой кишки. Несмотря на определенные успехи в лечении этой болезни, прогноз при ГЦК остается неудовлетворительным по сравнению с другими опухолями. Ортопическая трансплантация печени (ОТП) и резекция печени (РП) относятся к радикальным хирургическим методам. При этом ОТП остается предпочтительной, поскольку избавляет не только от опухоли, но и от фоновой болезни печени. Широкое применение ОТП ограничено нехваткой донорских органов. Поэтому обширные РП все чаще внедряют в клиническую практику, несмотря на значительную долю пациентов с угнетенной фоновым заболеванием функцией печени. Локорегионарные вмешательства также находят все более широкое

применение. Подобные методы включают радиочастотную абляцию, трансартериальную химиоэмболизацию и интраартериальную внутреннюю радиотерапию. Их применяют как в качестве методов локальной радикальной и паллиативной терапии, так и на этапе подготовки к ОТП, а также в комбинации с РП. Выбор оптимальной тактики лечения или комбинации методов должен базироваться на учете стадии опухоли, оценке функции и объема остающейся паренхимы печени и общего состояния больного. В изученных публикациях обоснована значимость мультидисциплинарного подхода, обеспечивающего улучшение результатов лечения больных ГЦК.

*Oncotarget.* 2017; 8: 93258–93278.  
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.18735>

### **Surgical resection for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus in the Asia-Pacific region beyond the Barcelona Clinic Liver Cancer treatment algorithms: a review and update**

#### **Резекция печени при гепатоцеллюлярной карциноме с тромбозом воротной вены в клинических наблюдениях Азиатско-Тихоокеанского региона, выходящих за пределы алгоритмов лечения, рекомендованных Барселонской классификацией (BCLC): обзор и новости**

*Ye J.Z., Wang Y.Y., Bai T., Chen J., Xiang B.D., Wu F.X., Li L.Q.*

Опухолевый тромбоз воротной вены (ОТВВ) обычно ухудшает прогноз гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Заболевание при этом характеризуется более агрессивным течением, нарушением функции печени и плохим откликом на лечение. Рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) и Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD), принимая во внимание Барселонские критерии (BCLC), расценивают ОТВВ в качестве абсолютного противопоказания к резекции печени (РП) при ГЦК. При ОТВВ на фоне ГЦК пациентам стандартно назначают сорафениб. При этом в протоколах, опубликованных по результатам исследования SHARP и некоторых азиатско-тихоокеанских исследований, отмечено, что сорафениб лишь только улучшает общую выживаемость примерно на 3 мес среди больных с распространенной ГЦК. Система определения стадии BCLC не устанавливает конкретных рекомендаций по лечению ГЦК, сочетающейся с ОТВВ, а предлагает алгоритмы лечения в зависимости от стадии заболевания. Многие хирурги не отказались от осуществления РП при ОТВВ на фоне ГЦК. Появились сообщения, демонстрирующие не только ее допустимость, но и целесообразность при отдельных вариантах ОТВВ,

ограниченного ветвями ВВ первого порядка, на фоне резектабельной ГЦК и умеренно сохранной функции печени. Такой подход позволяет увеличить выживаемость и улучшить качество жизни, тогда как нехирургические методы лечения не позволяют достичь сравнимых результатов. Клинические рекомендации по лечению ГЦК, разработанные в Китае, Японии и Гонконге, недавно обновлены, а консенсус азиатско-тихоокеанских экспертов постановил, что опухолевая инвазия ВВ более не является абсолютным противопоказанием к РП при ГЦК. Обзор суммирует имеющиеся данные о РП при ОТВВ на фоне ГЦК у больных с тромбозом ВВ в ситуациях, выходящих за пределы алгоритмов лечения, рекомендованных системой BCLC, и информирует о концептуальных изменениях в подходах к лечению заболевания в Азиатско-Тихоокеанском регионе.

*J. Cancer. 2019; 10 (13): 2857–2867.  
<https://doi.org/10.7150/jca.31246>*

### **Resection vs ablation for multifocal hepatocellular carcinomas meeting the Barcelona Clinic Liver Cancer A classification: a propensity score matching study**

### **Резекция или абляция при мультифокальных гепатоцеллюлярных карциномах стадии А по классификации BCLC: исследование с псевдорандомизацией**

*Liu W., Yang Z., Zou R., Qiu J., Shen J., Liao Y., Wang C., Zhang Y., Wang Y., Yuan Y., Li K., Zuo D., He W., Zheng Y., Li B., Yuan Y.*

В сравнительном ретроспективном исследовании изучена эффективность резекции печени (РП) и абляции, выполняемой стандартным способом, при лечении мультифокальной гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) стадии А по классификации BCLC. У пациентов, подвергшихся в 2015–2017 гг. РП ( $n = 72$ ) и абляции опухоли ( $n = 63$ ), проанализированы онкологические результаты с применением метода псевдорандомизации. У больных в группе абляции было больше трифокальных очагов (30,2 и 6,9%,  $p = 0,001$ ) и опухолей меньшего размера (2,00 и 2,50 см,  $p = 0,002$ ), чем в группе РП. Примененный метод псевдорандомизации позволил сформировать сравнимые группы исследования (46 пар). После РП отмечена равнозначная с применением абляции пятилетняя общая выживаемость (ОВ) (77,0 и 83,6%,  $p = 0,790$ ) и лучшая пятилетняя безрецидивная выживаемость (БВ) (40,4 и 16,9%,  $p = 0,022$ ). Применение метода регрессии Кокса позволило установить, что абляция не сопровождается худшей ОВ (HR = 0,89; 95% CI 0,33–2,42,  $p = 0,819$ ), но является отрицательным предиктором БВ (HR = 2,13; 95% CI 1,27–3,57,  $p < 0,001$ ). В подгруппе боль-

ных с мультифокальными опухолями, расположенными в различных сегментах, оба метода показали идентичную пятилетнюю ОВ (74,3 и 95,5%,  $p = 0,190$ ) и пятилетнюю БВ (42,9 и 25,9%,  $p = 0,170$ ). При этом после абляции отмечено меньшее число серьезных осложнений, чем после РП (3,2 и 13,9%,  $p = 0,035$ ). Таким образом, РП демонстрирует сравнимую с абляцией ОВ и лучшую БВ у больных с мультифокальной ГЦК стадии А по классификации BCLC.

*Hepatology. 2019; 70 (3): 840–850.  
<https://doi.org/10.1002/hep.30406>*

### **Stereotactic radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: a histopathological study in explanted livers**

### **Стереотаксическая радиочастотная абляция гепатоцеллюлярной карциномы: гистопатологическое исследование эксплантированной печени**

*Bale R., Schullian P., Eberle G., Putzer D., Zoller H., Schneeberger S., Manzl C., Moser P., Oberhuber G.*

В ретроспективном исследовании изучена эффективность трехмерной (3D) навигационной многоигольчатой радиочастотной абляции (РЧА) с интраоперационным совмещением изображения при лечении гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) с последующим гистологическим исследованием. Материалом послужили препараты печени, эксплантированной при трансплантации печени (ТП) у 97 пациентов (84 мужчины, 13 женщин; средний возраст 60 лет). Выполнению ТП предшествовала стереотаксическая РЧА (СРЧА), при которой абляции подвергнуты 195 узлов ГЦК. Интервал между первой СРЧА и ТП составил в среднем 6,8 мес (0–71). Определение сохранившейся после процедуры СРЧА “живой” опухолевой ткани проводили гистологическим исследованием 188 из 195 опухолевых очагов в препаратах печени, эксплантированной у 96 больных из 97. Применяли окраску препаратов гематоксилином и эозином и TUNEL-анализ для идентификации апоптозных клеток. Результаты гистологического исследования сравнивали с данными последней компьютерной томографии (КТ) до ТП. Среднее число и размер опухолей составили соответственно 1 (1–8) и 2,5 (1–8) см. Эффективность СРЧА по данным КТ установлена в 186 (98,9%) из 188 опухолей и у 94 (97,9%) из 96 пациентов. По результатам гистологического исследования эффективность СРЧА подтверждена в 183 (97,3%) из 188 узлов и у 91 (94,8%) из 96 пациентов соответственно. В опухолях  $\geq 3$  см полный некроз достигнут в 50 (96,2%) из 52 узлов. Выявление оставшейся после РЧА “живой” опухолевой ткани не коррелировало с размером опухоли ( $p = 0,5$ ). Многоигольчатая СРЧА с по-

мощью интраоперационного совмещения изображения представляет собой полноценную минимально инвазивную терапию ГЦК даже при размере опухоли >3 см без необходимости дополнительного комбинированного лечения.

*Canadian J. Gastroenterol. Hepatology.*  
2019 Jan 8; 2019: 5796074.  
<https://doi.org/10.1155/2019/5796074>

### **Achieving complete remission of hepatocellular carcinoma: a significant predictor for recurrence-free survival after liver transplantation**

**Достижение полной ремиссии гепатоцеллюлярной карциномы: достоверный предиктор безрецидивной выживаемости после трансплантации печени**

*Bürger C., Maschmeier M., Hüsing-Kabar A., Wilms C., Köhler M., Schmidt M., Schmidt H.H., Kabar I.*

Трансплантация печени (ТП) является радикальным методом лечения гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и фоновой первичной болезни печени. Несмотря на выполнение ТП, риск

рецидива опухоли существует. Цель исследования – оценить значимость предикторов и факторов риска рецидивирования ГЦК после ТП у больных, поражение печени у которых не удовлетворяет Миланским критериям, уделив особое внимание результатам применения методов лечения, предшествующих ТП. В ретроспективное исследование включены пациенты, подвергшиеся ТП по поводу ГЦК в период с июля 2002 г. по сентябрь 2016 г. в университетской клинике Манчестера. Для установления значимости потенциальных факторов риска рецидивирования ГЦК данные, полученные у 82 больных, подвергли мультивариантному регрессионному анализу. Установлено, что независимо от применения вспомогательной терапии достижение полной ремиссии (ПР) до ТП связано с меньшим риском рецидива опухоли ( $p = 0,029$ ; OR = 0,426, 95% CI 0,198–0,918). Максимальный размер опухоли <3 см ассоциировался с меньшим риском рецидива ( $p = 0,040$ ; OR = 0,140, 95% CI 0,022–0,914). Сосудистая инвазия является фактором, значимо влияющим на рецидив ГЦК ( $p = 0,004$ ; OR = 11,357, 95% CI 2,142–60,199). Достижение ПР до ТП приводит к достоверному уменьшению риска рецидива ГЦК после ТП.

### **Сведения об авторах [Authors info]**

**Ахаладзе Гурам Германович** – доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела хирургии и хирургических технологий в онкологии ФГБУ “Российский научный центр рентгенорадиологии” МЗ РФ.

**Ахаладзе Дмитрий Гурамович** – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ.

**Для корреспонденции\***: Ахаладзе Гурам Германович – 115446 Москва, Коломенский проезд, д. 4. Тел.: +7-499-782-30-83. E-mail: gur371ax@gmail.com

**Guram G. Akhaladze** – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Department of Surgery and Surgical Technologies in Oncology of the Russian Scientific Center of Rentgenoradiology.

**Dmitry G. Akhaladze** – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Hepatopancreatobiliary Surgery Department of Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Healthcare Department.

**For correspondence\***: Guram G. Akhaladze – 4, Kolomenskiy proezd, Moscow, 115446, Russia. Phone: +7-449-782-30-83. E-mail: gur371ax@gmail.com