

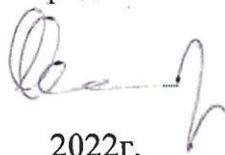
**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ  
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ**

**СОГЛАСОВАНО**

Главный внештатный  
специалист хирург и эндоскопист  
Департамента  
здравоохранения города Москвы

Шабунин А.В.

«  » \_\_\_\_\_ 2022г.



**РЕКОМЕНДОВАНО**

Экспертным советом по науке  
Департамента здравоохранения  
города Москвы

«14» октября 2022г.



**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ  
КАРЦИНОМЫ**

Методические рекомендации № 76

Москва 2022

УДК 616-006.6; 617-89  
ББК 54.574  
Х-50

**Учреждение разработчик:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»

**Авторы:**

Ефанов М.Г., заведующий отделом гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, д.м.н.

Казаков И.В., старший научный сотрудник отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, к.м.н.

Алиханов Р.Б., заведующий отделением гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, к.м.н.

Цвиркун В.В., главный научный сотрудник ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, д.м.н., профессор

Королева А.А., старший научный сотрудник отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, к.м.н.

Ванькович А.Н., научный сотрудник отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, к.м.н.

**Рецензенты:**

Подлужный Д.В., к.м.н., заведующий хирургическим отделением N7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Тавобилов М.М., д.м.н., заведующий отделением хирургии печени и поджелудочной железы ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы».

Хирургическое лечение гепатоцеллюлярной карциномы: методические рекомендации / составители: М.Г. Ефанов, И.В. Казаков, Р.Б. Алиханов [и др.]. – М.: ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, 2022. – 29 с.

Методические рекомендации разработаны в рамках темы научно-исследовательской работы: «Современные технологии диагностики и лечения хирургических и онкологических заболеваний гепатопанкреатобилиарной зоны».

Методические рекомендации предназначены для использования в практической работе гепатохирургических отделений

*Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.*

ISBN

© Департамент здравоохранения  
города Москвы, 2022

© ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, 2022

© Коллектив авторов, 2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений .....	4
Введение.....	5
1. Эпидемиология.....	7
2. Этиология .....	8
2.1. Вирусный гепатит С.....	8
2.2. Вирусный гепатит В.....	8
2.3. Алкоголь.....	9
2.4. Неалкогольная жировая болезнь печени/ неалкогольный стеатогепатит	9
2.5. Афлатоксин.....	10
2.6. Наследственные заболевания.....	10
2.7. Аутоиммунный гепатит.....	10
2.8. Защитные факторы.....	10
3. Классификация.....	12
3.1. Общие сведения .....	12
3.2. Классификация TNM/AJCC (8-й пересмотр, 2017 г.).....	12
3.3. Барселонская система стадирования (BCLC).....	13
4. Диагностика.....	15
4.1. Общие сведения .....	15
4.2. Оценка жалоб и сбор анамнеза .....	15
4.3. МСКТ/МРТ МСКТ и/или МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием .....	16
5. Лечение.....	22
5.1. Общие сведения .....	22
5.2. Резекция печени.....	22
5.3. Трансплантация печени.....	26
5.4. Методы локальной деструкции опухоли.....	26
5.5. Регионарная терапия.....	27
Заключение .....	29
Список литературы.....	30

## Список сокращений

АЛАТ – аланинаминотрансфераза  
АСАТ – аспаратаминотрансфераза  
АФП – альфа-фетопротеин  
ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза  
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома  
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота  
МНО – международное нормализованное отношение  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография  
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени  
ПАСГ – неалкогольный стеатогепатит  
ПВТ – противовирусная терапия  
ПВЭ – порталная венозная эмболизация  
ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией  
РНК – рибонуклеиновая кислота  
РЧА – радиочастотная абляция  
ТАХЭ – трансартерильная химиоэмболизация  
ФДГ – фтордезоксиглюкоза  
ЭНДОУЗИ – эндоскопическая ультрасонография  
AASLD – Американская ассоциация по изучению заболеваний печени  
AJCC – Американский объединенный комитет по борьбе с раком  
ALBI – шкала прогноза альбумин-билирубин  
BCLC – Барселонская система стадирования рака печени  
CLIP – Итальянская программа по изучению рака печени  
CTP – классификация по Чайлду – Тюркотту – Пью  
CUPI – прогностический индекс Китайского университета  
DAAS – противовирусные препараты прямого действия  
EASL – Европейская ассоциация по исследованию заболеваний печени  
ECOG – оценка общего состояния больного  
GETCH – группа по изучению и лечению рака печени  
HBV – вирусный гепатит В  
HCV – вирусный гепатит С  
HKLC – Гонконгская классификация рака печени  
JIS – Японская интегрированная оценка стадии рака печени  
LI-RADS – система данных, изображений и отчета по исследованию цирротической печени  
MELD – модель для оценки тяжести заболевания печени  
MESIAN – модель для оценки выживаемости у амбулаторных пациентов с ГЦК  
METAVIR – шкала оценки степени фиброза печени  
PALBI – шкала прогноза тромбоциты – альбумин – билирубин  
RECIST – критерии ответа опухоли на терапию  
RNA – рибонуклеиновая кислота  
RUSSCO – Российское общество клинической онкологии  
SUV – стандартизированный уровень накопления  
TNM – международная классификация стадий злокачественных новообразований

## Введение

Ежегодно в Российской Федерации регистрируется около 9 тыс. новых случаев первичного рака печени, который занимает 13-е место в общей структуре онкологических заболеваний. В свою очередь, гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является наиболее частой (до 90 %) первичной злокачественной опухолью печени, где оставшиеся 10 % приходятся на холангиоцеллюлярный рак, саркомы печени и другие первичные раки печени. Гепатоцеллюлярная карцинома является достаточно агрессивной опухолью с летальностью до 60 % в первый год после установки диагноза. Общая пятилетняя выживаемость после хирургического лечения варьирует в пределах 30–50 %. Весомое влияние на продолжительность жизни радикально оперированных больных оказывают тяжесть цирроза печени и развитие его осложнений [1].

С 2005 г. в РФ отмечается тенденция к росту заболеваемости, которая составляет 4–5 случаев на 100 тыс. населения. Пик заболеваемости приходится на мужчин в возрасте 50–69 лет. Несмотря на широкое внедрение новых методов диагностики, скрининга и различных мер профилактики развития цирроза печени, частота выявления ГЦК на поздних стадиях в РФ остается достаточно высокой (IV стадия – 58 %) с летальностью в первый год после установки диагноза до 70 %. По данным анализа заболеваемости населения России злокачественными новообразованиями и смертности, первичный рак печени занимает 11-е место в структуре онкологической смертности. За 2019 г. от первичного рака печени умерло 6 тыс. человек.

Ситуация в Москве по указанному заболеванию схожа с общероссийской картиной. Согласно показателям диагностики злокачественных новообразований печени и внутрипеченочных желчных протоков за 2019 г. в Москве было зарегистрировано 367 случаев ГЦК, из них 43,1 % составила IV стадия. В Москве также сохраняется высокий показатель летальности больных в течение года с момента установки диагноза ГЦК (53,9 %).

На сегодняшний день не вызывает сомнения факт возникновения ГЦК на фоне длительного хронического воспаления паренхимы печени различной этиологии, в том числе с исходом в цирроз печени (вирусные гепатиты В и С, алкогольный и первичный билиарный цирроз, неалкогольный стеатогепатит и др.). Менее 10 % ГЦК развивается на фоне неизменной паренхимы печени, что, вероятно, объясняется недостаточной диагностикой фонового заболевания органа.

Раннее выявление фонового заболевания печени с последующим скринингом являются одним из главных путей в улучшении результатов лечения ГЦК. Для диагностики ГЦК на фоне цирроза печени достаточными служат данные лучевых методов исследования с внутривенным контрастированием (МСКТ/МРТ), для чего используются критерии диагностики LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System). В такой ситуации выполнение биопсии и получение гистологического заключения не требуются. Вместе с тем диагностика ГЦК в отсутствие цирроза требует обязательной морфологической верификации диагноза [2].

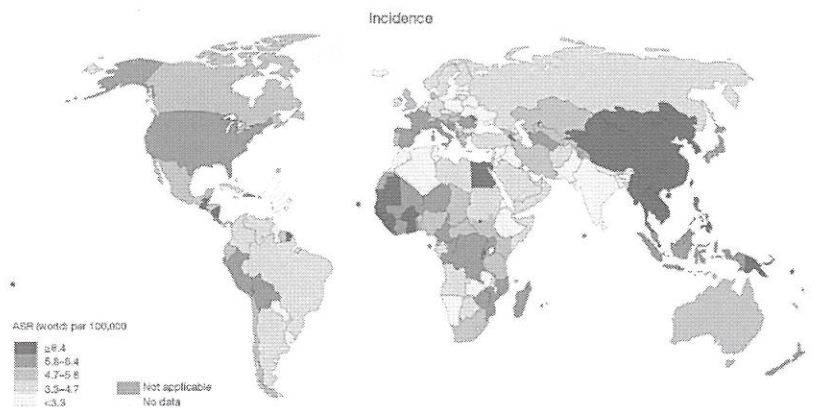
Радикальными методами лечения ГЦК остаются резекция печени и трансплантация. В ограниченном ряде случаев при малых размерах опухоли методы локальной деструкции (РЧА/СВЧ) приближаются по эффективности к резекции печени. В 1995 г. опубликовано первое наблюдение лапароскопической резекции печени при ГЦК. С течением времени по мере накопления опыта произошла смена парадигмы с преимущественно диагностической роли лапароскопии до полноценной альтернативы открытым резекциям у селективных пациентов. Опубликовано достаточное число доказательных исследований, демонстрирующих преимущество лапароскопических резекций перед открытыми

в отношении ближайших результатов при отсутствии отличий или лучших отдаленных результатов. Преимущества лапароскопического доступа наиболее очевидны у пациентов с ГЦК на фоне цирроза печени. Отечественный опыт применения лапароскопических резекций при ГЦК остается ограниченным [3].

## 1. Эпидемиология

В настоящее время ГЦК занимает третье место среди причин смертности онкологических больных. География ГЦК неоднородна и напрямую зависит от распространенности фонового заболевания печени с исходом в цирроз. До 80–90 % пациентов с ГЦК имеют сопутствующий цирроз печени, что увеличивает риск развития ГЦК у пациента более чем в 30 раз. Традиционно самые высокие показатели заболеваемости, преимущественно за счет инфицирования вирусным гепатитом В и токсическим воздействием афлатоксина В1, регистрируются в Восточной Азии (более 50 % случаев приходится на КНР) и в странах Африки, что суммарно составляет около 85 % ГЦК в мире. В западных популяциях главной причиной развития цирроза печени являются HCV и потребление алкоголя. В Европе заболеваемость существенно ниже, за исключением Южной Европы (Франция, Италия, Испания и др.). Среди заболевших преобладают мужчины в возрасте 55–64 лет среди всех этнических групп. В то время как показатели заболеваемости снижаются во многих восточных странах, в западных странах заболеваемость ГЦК продолжает расти [4; 24].

За последние 40 лет заболеваемость ГЦК в США выросла в четыре раза из-за растущей заболеваемости вирусным гепатитом С (HCV) и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) / неалкогольным стеатогепатитом (рис. 1).



Data are from the International Agency for Research on Cancer (<https://gco.iarc.fr/>) (accessed on June 8, 2020). IICC, Hepatocellular Carcinoma.

**Рис. 1.** Заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой в мире

Несмотря на общую тенденцию к росту заболеваемости ГЦК, отмечается снижение темпов ежегодного прироста новых случаев инфицирования и летальности от ГЦК в период с 2009 по 2013 г. на фоне снижения заболеваемости HCV и совершенствования противовирусной терапии.

## 2. Этиология

### 2.1. Вирусный гепатит С

Инфекция является пусковым механизмом развития ГЦК примерно у 80 % пациентов. В структуре вирусных гепатитов HCV преобладает в западных странах и в Японии. HCV относится к семейству РНК-вирусов *Flaviviridae*. Более 200 млн человек во всем мире инфицированы HCV. Идентифицировано шесть генотипов и несколько подтипов каждого генотипа. Генотип 1b является наиболее распространенным подтипом HCV в Азии, в то время как генотипы 1a и 1b наиболее распространены в Европе, Северной и Южной Америке, а генотип 4 является наиболее распространенным подтипом в Африке. Инфицирование HCV повышает риск развития ГЦК в 15–20 раз. Несмотря на изобретение эффективных противовирусных препаратов, специфических для HCV инфекции, только 50 % пациентов узнают о своем диагнозе “HCV” до момента развития цирроза печени. Пациенты с факторами риска, включая инфицирование генотипом 3 HCV, коинфекцию HBV или вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), имеют еще более высокий риск развития ГЦК. Злоупотребление алкоголем повышает кумулятивный риск развития ГЦК у пациентов с HCV. Темпы эрадикации HCV резко возросли с введением противовирусных препаратов прямого действия (DAAS) и интерферонотерапии. Устойчивый вирусологический ответ является наиболее значимым фактором профилактики ГЦК, снижая риск развития опухоли на 50–80 %.

HCV-инфекция отличается длительным субклиническим течением до возникновения цирроза печени или ГЦК. Хронический гепатит С приводит к формированию цирроза в течение 15–20 лет. Уровень вирусной нагрузки (HCV RNA) не коррелирует со степенью воспаления ткани печени и риском развития ГЦК. В связи с этим отсутствует необходимость в определении вирусной нагрузки и проведении противовирусной терапии (ПВТ) перед началом радикального лечения ГЦК. Согласно данным крупного метаанализа за 2019 г., включающего результаты лечения более чем 39 000 пациентов, проведение ПВТ у пациентов с ГЦК сопряжено с более низкой частотой устойчивого вирусологического ответа по сравнению с ПВТ у пациентов после удаления опухоли (73 и 92 % соответственно). В свою очередь, ПВТ HCV после радикального лечения ГЦК достоверно улучшает общую и безрецидивную выживаемость, по сравнению с пациентами без ПВТ, в послеоперационном периоде. Ряд исследований доказал, что при развитии рецидива ГЦК наличие в анамнезе ПВТ являлось прогностическим фактором лучшей функции печени по сравнению с пациентами без ПВТ. В отличие от резекционной хирургии при пересадке печени у пациентов с ГЦК на фоне HCV ПВТ является обязательным компонентом не только послеоперационной, но и предоперационной терапии, независимо от наличия цирроза [5; 6].

### 2.2. Вирусный гепатит В

Вирус гепатита В (HBV) относится к ДНК-вирусам, включает восемь генотипов (А–Н), более распространен в странах Восточной Азии. HBV-инфекция реализуется в более тяжелое течение вирусного гепатита и тем самым – с более высоким риском развития ГЦК.

Цирроз печени развивается у 70–90 % пациентов, инфицированных HBV. Инфицирование HBV повышает риск развития ГЦК на 10 % в западных странах и на 15 % в странах Азии. Считается, что рутинная вакцинация против HBV существенно снижает заболеваемость HBV-инфекцией и способствует снижению заболеваемости ГЦК.

Высокий уровень вирусной нагрузки напрямую связан с увеличением риска развития цирроза печени и тем самым риска развития ГЦК. Классификация хронической HBV инфекции включает:

- 1) носительство (АЛТ в норме, HBeAg –, HBV DNA  $<10^4$  копий/мл);
- 2) иммуноактивный HBV (АЛТ  $>2$  нормы, HBeAg –/+, HBV DNA  $>10^4$  копий/мл);
- 3) иммунотолерантный HBV (АЛТ в норме, HBeAg +, HBV DNA  $>10^4$  копий/мл).

Согласно рекомендациям Американской ассоциации изучения болезней печени определение наличия HBsAg должно быть выполнено больным с высоким риском HBV-инфекции до начала химиотерапии или иммуносупрессивной терапии ввиду высокого риска реактивации HBV-инфекции при лечении ГЦК [5; 7]. В случае выявления HBsAg показано проведение профилактической ПВТ как до, так и после радикального хирургического лечения ГЦК. Подавление вирусной репликации позволяет сохранить или улучшить функцию печени и повышает вероятность успешного лечения ГЦК. Если пациент к моменту диагностики ГЦК не получал ПВТ, решение о ее проведении зависит от курябельности ГЦК и общего прогноза. Вместе с тем, в случае диагностики ГЦК на фоне проводимой ПВТ, необходимо ее продолжение для предотвращения связанного с отменой обострения HBV-инфекции. Для пациентов, ожидающих трансплантацию печени, ПВТ должна быть назначена с момента диагностики ГЦК за 1–3 мес. до трансплантации и далее пожизненно для предотвращения развития гепатита в трансплантате. Назначение таргетной и профилактической ПВТ у пациентов на последней стадии ГЦК достоверно влияет на выживаемость, увеличивая ее практически в 2 раза [8].

### 2.3. Алкоголь

Среди пациентов с чрезмерным потреблением алкоголя (более 60 г чистого алкоголя в день) у 1,0–2,5 % ежегодно развиваются изменения в печени. Из них у 3–12 % пациентов ежегодно они будут прогрессировать до цирроза. При циррозе печени, вызванном алкоголем, риск развития ГЦК составляет 8–12 %. Депривация алкоголя приводит к снижению риска развития ГЦК на 6–7 % в год. Стойкий отказ от алкоголя полностью выравнивает шансы развития ГЦК с таковыми у пациентов, не принимающих алкоголь, даже в условиях цирроза печени. Наличие вирусного гепатита, жировой дистрофии печени, употребления табака или ожирения у пациента с чрезмерным потреблением алкоголя значительно увеличивает риск развития ГЦК. Сочетание HCV и чрезмерного употребления алкоголя приводит к развитию менее дифференцированных опухолей с более агрессивным течением [9; 10].

### 2.4. Неалкогольная жировая болезнь печени / неалкогольный стеатогепатит

От 30–40 % новых случаев ГЦК связаны с нарушениями обмена веществ (метаболический синдром, сахарный диабет и ожирение), однако точный механизм развития ГЦК при неалкогольной жировой болезни печени / неалкогольном стеатогепатите (НАЖБП/НАСГ) неизвестен. До трети населения Соединенных Штатов страдает НАЖБП, причем у 10–20 % в конечном итоге развивается цирроз печени, хотя до 20 % пациентов с НАЖБП и ГЦК не имеют признаков цирроза. В Соединенных Штатах НАЖБП является наиболее частой причиной ГЦК при отсутствии цирроза или фиброза печени. Неалкогольная жировая болезнь печени / неалкогольный стеатогепатит являются наиболее быстрорастущей причиной ГЦК в Соединенных Штатах и будут продолжать оказывать влияние на частоту выявления ГЦК.

Факторы риска, связанные с образованием ГЦК, включают длительность сахарного диабета 2-го типа, высокий уровень гемоглобина А1с, использование сульфонилмочевины или инсулинотерапию. Диагноз сахарного диабета сам по себе увеличивает риск развития ГЦК в два-три раза, независимо от наличия поражения печени. Интересно, что применение метформина связано с уменьшением риска ГЦК на 50 %. Кроме того, независимо от этиологии ГЦК, наличие повышенного индекса массы тела (35–40) связано с пятикратным увеличением смертности от рака печени [11].

## 2.5. Афлатоксин

Афлатоксин является независимым фактором развития ГЦК. Афлатоксин вырабатывается плесневыми грибами *Aspergillus flavus* и *Aspergillus parasiticus* и содержится в зерне, кукурузе, бобовых, орехах, а также в молоке животных, которые едят эти продукты. Более 55 млн человек подвергаются воздействию афлатоксина во всем мире, преимущественно в Мозамбике, Вьетнаме, Китае и Индии. От 4,6 до 28,2 % случаев ГЦК связаны с воздействием афлатоксина, и это особенно заметно у пациентов с HBV и чрезмерным употреблением алкоголя, что в несколько раз увеличивает риск ГЦК. Строгий санитарный контроль ввозимых продуктов из стран Азии, соблюдение норм и правил хранения, выращивания зерновых, бобовых культур позволяют снизить канцерогенное влияние афлатоксина [12].

## 2.6. Наследственные заболевания

Развитие ГЦК связано с несколькими наследственными заболеваниями, вызывающими повреждение печени. Гемохроматоз представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене HFE (C282Y и H63D) в шестой хромосоме, при котором избыток железа реабсорбируется и откладывается в печени среди других тканей. Наследование гемохроматоза увеличивает риск развития ГЦК у пациента в 20 раз и несет 21 % пожизненного риска развития ГЦК. Дефицит альфа-1-антитрипсина, острая перемежающаяся порфирия и порфирия *cutanea tarda* являются другими наследственными заболеваниями, связанными с повреждением печени и повышенным риском развития ГЦК [13].

## 2.7. Аутоиммунный гепатит

Аутоиммунный гепатит увеличивает риск повреждения печени, цирроза и ГЦК. Показатель заболеваемости составляет 3,06 % на 1 000 у пациентов без цирроза и 10,07 % на 1 000 пациентов с циррозом [14].

## 2.8. Защитные факторы

Согласно ряду крупных исследований применение статинов снижает риск развития ГЦК (выраженность эффекта зависит от дозы, и он более выражен у азиатских пациентов) за счет ингибирования 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзима А. Как обсуждалось выше, применение метформина связано со снижением риска развития ГЦК у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Риск ГЦК также снижается с помощью пропранолола у пациентов с циррозом печени, связанным с HCV [15].

\*\*\*

В заключение стоит отметить, что вирусные гепатиты являются ведущей причиной развития ГЦК. Современная высокоэффективная противовирусная терапия позволяет существенно сократить риск образования ГЦК, а также повысить выживаемость больных с развившейся ГЦК.

### 3. Классификация

#### 3.1. Общие сведения

В настоящее время на основании оценки различных факторов прогноза выживаемости разработано более десяти различных классификаций ГЦК, таких как Tumor-Node-Metastasis (TNM), Barcelona Clinic Liver Cancer system (BCLC), Cancer of the Liver Italian Program (CLIP), Japan Integrated Staging score (JIS), Hong Kong Liver Cancer (HKLC), Chinese University Prognostic Index (CUPI), Group ed'Etudeet de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire Prognostic classification (GETCH), Model to Estimate Survival in Ambulatory HCC Patients (MESIAH) и др. [16]. Причиной многообразия классификаций является необходимость учитывать не только характеристики опухоли, но и фоновое заболевание печени, его выраженность и осложнения. Помимо факторов системы TNM, классификации учитывают сохранность функции печени, степень компенсации портальной гипертензии (класс Child-Pugh), оценку физического статуса пациента (ECOG, Karnofsky).

Согласно практическим рекомендациям RUSSCO (2020) в настоящий момент рекомендована к использованию 8-я редакция классификации по системе TNM Международного противоракового союза AJCC/UICC, которая имеет практическое значение для операбельных случаев заболевания. Другая популярная классификация ГЦР, так называемая BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer), применяется для стадирования ГЦР на фоне цирроза печени [2; 7; 16; 24].

#### 3.2. Классификация TNM/AJCC (8-й пересмотр, 2017 г.)

T – первичная опухоль.

Tx – оценить первичную опухоль невозможно.

T0 – признаков первичной опухоли нет.

T1a – одиночная опухоль <2 см в наибольшем измерении с сосудистой инвазией или без нее.

T1b – одиночная опухоль >2 см в наибольшем измерении без сосудистой инвазии.

T2 – одиночная опухоль с сосудистой инвазией >2 см или множественные опухоли не более 5 см в наибольшем измерении.

T3 – множественные опухоли и одна опухоль >5 см в наибольшем измерении.

T4 – одиночная или множественные опухоли любого размера с прорастанием в крупную ветвь воротной вены или в печеночную вену, либо с прорастанием в соседние органы, включая диафрагму (кроме желчного пузыря), либо с прорастанием в висцеральную брюшину.

N – регионарные лимфатические узлы. Регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы ворот печени (расположенные в печеночно двенадцатиперстной связке).

Nx – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 – имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами.

M – отдаленные метастазы.

Mx – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

M0 – отдаленных метастазов нет.

M1 – имеются отдаленные метастазы.

pTNM – патогистологическая классификация. Требования к определению категорий pT, pN, pM соответствуют требованиям к определению категорий T, N, M.

G – гистопатологическая дифференцировка.

Gx – степень дифференцировки не может быть установлена.

G1 – высокая степень дифференцировки.

G2 – средняя степень дифференцировки.

G3 – низкая степень дифференцировки.

G4 – недифференцированные опухоли.

### 3.3. Барселонская система стадирования (BCLC)

Барселонская клиническая классификация ГЦК (BCLC) была предложена в 1999 г. и до настоящего времени считается стандартом при прогнозировании и выборе лечения у пациентов с ГЦК.

Барселонская система стадирования ГЦК учитывает распространенность опухолевого процесса, включая число и размеры опухолевых узлов, наличие/отсутствие сосудистой инвазии, функциональное состояние печени, объективное состояние больного и предполагаемую эффективность лечения. Выделяют пять стадий болезни: от стадии 0 (очень ранней) и A (ранней) до стадии D (терминальной). Стадия BCLC, равно как и прогноз заболевания и тактика лечения, может меняться при прогрессировании заболевания либо эффективном лечении. Следует отметить прогностическую значимость классификации для ГЦК вне зависимости от степени тяжести цирроза печени. Помимо этого, BCLC содержит рекомендации по лечению в зависимости от стадии заболевания. В последней редакции классификации (2018 г.) вместо класса цирроза по Child – Pugh используется термин «сохранная функция печени», что может укладываться в нарушение функций печени, описываемых в пределах Child – Pugh A–B <8 баллов (рис. 2).

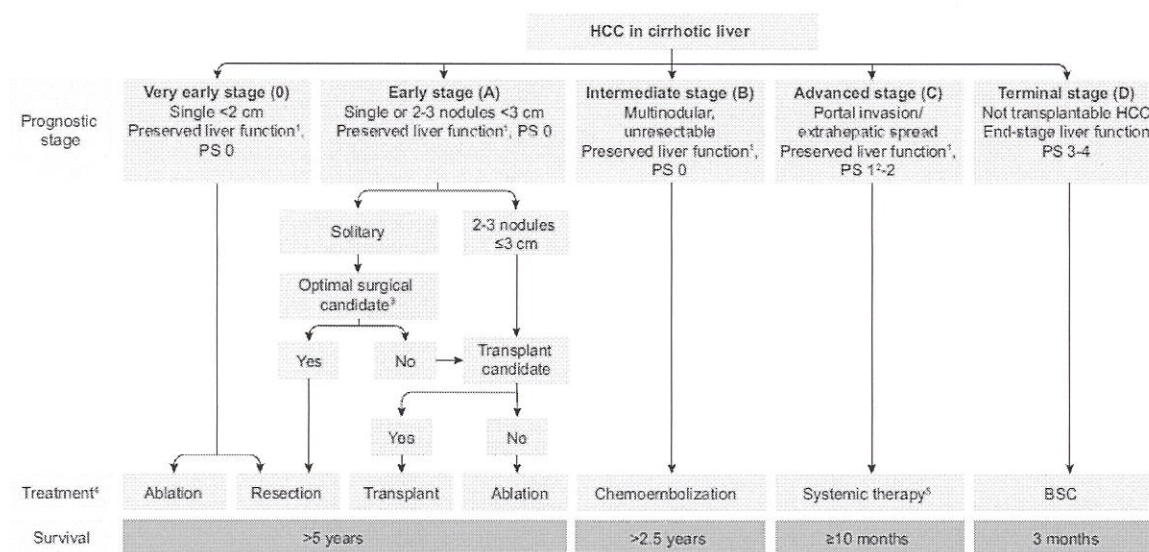


Рис. 2. Барселонская система стадирования гепатоцеллюлярного рака (BCLC)

Далее представлено описание стадий опухоли согласно BCLC.

**Очень ранняя (0):** солитарная опухоль <2 см в диаметре.

**Ранняя (А):** солитарная опухоль печени любого размера или не более 3 узлов максимальным размером до 3 см, не распространяющихся на магистральные сосуды печени, соседние анатомические структуры при отсутствии опухолеспецифических жалоб, удовлетворительном объективном состоянии (ЕСОG 0) и сохранной функции печени.

**Промежуточная (В):** бессимптомное множественное опухолевое поражение печени без макрососудистой инвазии у больных в удовлетворительном состоянии (ЕСОG 0), при сохранной функции печени и отсутствии внепеченочного распространения.

**Распространенная (С):** симптомная опухоль, ухудшающая объективное состояние (ЕСОG 1–2), независимо от размера, в сочетании или без инвазии магистральных печеночных сосудов и/или с внепеченочным распространением и при сохранной функции печени.

**Терминальная (D):** неудовлетворительное объективное состояние, декомпенсированная функция печени (Child – Pugh В/С  $\geq 8$  баллов).

## 4. Диагностика

### 4.1. Общие сведения

В диагностике ГЦК первостепенной задачей является не только выявление и уточнение распространенности опухолевого процесса, но и диагностика фонового заболевания печени, тяжесть которого во многом определяет переносимость и возможность оптимального противоопухолевого лечения. Согласно рекомендациям EASL (2018) скрининг на ГЦК, в том числе после ПВТ, рекомендован со степенью фиброза печени F3 по METAVIR [24].

### 4.2. Оценка жалоб и сбор анамнеза

Одна из основных проблем диагностики ГЦК связана с бессимптомным течением даже на поздних стадиях заболевания. Появление таких жалоб, как стойкие боли в правом подреберье, увеличение в размерах живота, желтушность кожного покрова и склер, как правило, свидетельствует о мультифокальном поражении печени, декомпенсированном циррозе печени с неблагоприятным прогнозом и отсутствием перспектив хирургического лечения. Жалобы на слабость, пониженная трудоспособность, неприятные ощущения в животе, запах ментола из ротовой полости, диспепсические расстройства, повышение температуры тела, боли в суставах, метеоризм, боль и чувство тяжести в верхней половине живота, похудение, астения в первую очередь могут свидетельствовать о прогрессировании цирроза печени как фонового для ГЦК состояния печени.

Особое внимание следует уделить уточнению наличия неблагоприятных факторов в развитии фонового заболевания печени, таких как хронический вирусный гепатит, злоупотребление алкоголем, метаболический синдром и др. При наличии хронического вирусного гепатита, особенно в группе риска, необходимо уточнить дату обнаружения вирусного гепатита, характер проводимой противовирусной терапии, если такая имела место, ее эффективность. В случае алиментарной этиологии фонового заболевания печени важно уточнить длительность, характер и степень тяжести злоупотребления, период отказа от приема алкоголя, участие пациента в реабилитационных программах.

Оценивается физический статус пациента (ECOG). Уделяется особое внимание на выявление патогномичных симптомов цирроза печени: симптомов «головой медузы», пальмарной или плантарной эритемы, сосудистых звездочек, асцита и т. д.

Лабораторная диагностика направлена в большей степени на изучение функции печени и степени тяжести ее нарушения. В общем анализе крови важно оценить наличие и выраженность панцитопении или дефицита отдельных ростков крови (тромбоциты, лейкоциты, эритроциты, гемоглобин). В биохимическом анализе крови ключевыми показателями являются уровень общего билирубина и его фракций, печеночных ферментов (АСАТ/АЛАТ), уровень альбумина, электролиты К/Na, ГГТП, щелочная фосфатаза, креатинин. Оцениваются нарушения в коагулограмме (МНО, протромбиновое время, уровень антитромбина III и др.), при необходимости выполняется тромбоэластометрия. Обязательна оценка уровня альфа-фетопротеина (АФП). Общий анализ мочи позволяет провести скрининг возможных нарушений функции почек.

В случае выявления поверхностного антигена к гепатиту В (HBsAg) рекомендованы определение HBeAg, HBeAb и количественное определение ДНК HBV с консультацией гепатолога/инфекциониста для решения вопроса о ПВТ. Определение антител к ядерному антигену гепатита В (HBcAb) IgG.

При позитивном анализе на антитела к гепатиту С рекомендованы определение количества РНК в плазме, определение генотипа, консультация гепатолога/инфекциониста.

УЗИ органов брюшной полости, являясь скрининговым методом диагностики, позволяет определиться не только с характером и объемом очагового поражения печени, но и с тяжестью фонового заболевания печени. Производится оценка степени портальной гипертензии (асцит, характер портального и печеночного кровотока), фиброза печени (фибросканирование). УЗИ печени с контрастированием является высокоинформативным методом уточняющей диагностики ранней ГЦК и его распространенности в цирротической печени только в условиях высокоспециализированного центра.

При наличии цирроза печени на основании перечисленных методов обследований проводится оценка его класса по классификации Child-Turcotte-Pugh (СТР). Каждый признак, в зависимости от выраженности, оценивается в баллах от 1 до 3 (табл.). Сумма баллов 5–6, 7–9 и 10–15 классифицируется как классы А, В и С соответственно. Существуют другие оценочные классификации цирроза печени (ALBI, PALBI и др.), которые пока не валидированы в крупных клинических исследованиях, хотя и показали высокую эффективность в оценке гепатотропной терапии.

#### Оценка функции печени по классификации Child – Pugh

Характеристика	1 балл	2 балла	3 балла
Энцефалопатия (степень)	Нет	I–II степень (или компенсируется медикаментозно)	III–IV степень (или рефрактерная)
Асцит	Нет	«Незначительный»	«Умеренный»
Альбумин плазмы (г/дл)	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8
Увеличение протромбинового времени, сек. (выше N = 12–16 сек.) или МНО	+ 1–4 сек. < 1,7	+ 4–6 сек. 1,7–2,3	> + 6 сек. > 2,3
Билирубин общий	1–2 мг/дл (или < 34,2 мкмоль/л)	2–3 мг/дл (или 34,2–51,3 мкмоль/л)	> 3 мг/дл (или > 51,3 мкмоль/л)

Эзофагогастродуоденоскопия выполняется не только для изучения состояния слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта, но и для оценки степени портальной гипертензии, выражающейся в варикозном расширении вен пищевода и желудка.

Колоноскопия выполняется всем пациентам старше 50 лет в рамках программы диспансеризации.

#### 4.3. МСКТ и/или МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием

МСКТ и/или МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием являются ведущими методами ранней диагностики и контроля за лечением ГЦК. С целью дифференциальной диагностики и оценки распространенности опухолевого поражения печени должна выполняться КТ и/или МРТ с внутривенным контрастированием. Магнитно-резонансная томография брюшной полости с гепатотропным контрастом (гадоксетовая кислота) предпочтительна для всех случаев сопутствующего цирроза печени. Диагноз ГЦК считается обоснованным без морфологической верификации, если

в цирротически измененной печени МСКТ и/или МРТ выявляет типичный для ГЦК характер контрастирования опухоли. ПЭТ/КТ с глюкозой (ФДГ) обладает низкой чувствительностью (на ПЭТ-позитивный ГЦК приходится только 40 % случаев) и специфичностью. Повышенное значение SUV говорит об агрессивности процесса и предполагает низкую эффективность локальных видов лечения. ПЭТ/КТ с холином может быть эффективна для выявления внепеченочных метастазов. Для исключения внепеченочных метастазов также рекомендовано выполнение МРТ или КТ головного мозга с внутривенным контрастированием, остеосцинтиграфия.

Объем и характер **дополнительных методов обследования** определяется исходя из конкретной клинической задачи и планируемого объема лечения. Дополнительные методы обследования чаще всего необходимы при выявлении других заболеваний, которые прямо или косвенно могут повлиять на тактику лечения основного заболевания. Объем дополнительных методов обследования может включать консультации смежных специалистов (кардиолога, гематолога, онколога и т. д.), дополнительные методы обследования ('ЭндоУЗИ, 'ЭхоКГ' и Ip.), согласованные со смежными специалистами. Принимая решение о проведении дополнительного обследования, врач должен представлять, каким образом новая информация повлияет на тактику лечения и насколько могут быть увеличены общее время обследования и затраты на него.

Возможность достичь высоких показателей выживаемости напрямую зависит от стадии заболевания и ранней диагностики. Под ранней диагностикой ГЦК подразумевается выявление опухоли размерами до 10-20 мм, что возможно только при условии организации скрининговых программ за пациентами группы риска и установления высокой преемственности специалистов, занимающихся диагностикой и лечением диффузных заболеваний печени и ГЦК.

К группе высокого риска развития ГЦК относятся пациенты с циррозом печени любой этиологии, а также инфицированные HBV без цирроза (инфицированные HBV мужчины/женщины азиатской расы в возрасте старше 40/50 лет соответственно), все носители HBV с семейной историей ГЦК.

Согласно современным рекомендациям у пациентов группы риска, включая фиброз >F3, скрининг должен проводиться 1 раз в 6 мес. с использованием УЗИ печени и одновременного определения уровня АФП. При этом любое образование диаметром  $\geq 10$  мм, выявленное по данным УЗИ и не являющееся однозначно доброкачественным, должно расцениваться как ГЦК даже в том случае, если уровень АФП находится в пределах нормы. Нормальное значение АФП не свидетельствует об отсутствии ГЦК. Использование АФП в качестве диагностического маркера, согласно рекомендациям ряда ассоциаций, является субоптимальным и может определяться как дополнительная опция (AASLD) либо вовсе не рекомендуется (EASL и APASL) [2; 16; 24].

Согласно рекомендациям RUSSCO (2020) позитивным считается уровень онкомаркера АФП более 100 нг/мл или увеличение уровня АФП на 7 нг/мл/мес. по результатам трехкратного ежемесячного измерения. При позитивном АФП должны быть выполнены мультифазная контрастная КТ и/или контрастная МРТ брюшной полости, независимо от результатов УЗИ печени. Согласно рекомендациям Американской ассоциации по изучению заболевания печени (AASLD) тест на АФП следует считать положительным, если его значение превышает 20 нг/мл. В свою очередь, уровень АФП может повышаться при хронических заболеваниях печени, например при острых и хронических вирусных гепатитах, при других онкологических заболеваниях (гепатоидный рак желудка, герминогенные опухоли и т. д.), при беременности. При отсутствии опухолевых

образований в печени и повышенном уровне АФП рекомендуется повторное обследование каждые 3 мес. (УЗИ и/или контрастные КТ/МРТ, АФП) [2; 7; 17].

В последнее время для проведения скрининга были предложены другие биомаркеры, такие как глипикан-3 (GPC-3), фракция AFP-L3 и протеин, вызванный отсутствием витамина К2 (PIVKA-II или DCP), однако все эти маркеры в настоящее время не рекомендованы для рутинного практического использования и требуют дальнейшего изучения.

Российским обществом клинической онкологии RUSSCO (2020) на основе международных рекомендаций предложен алгоритм обследования пациентов из группы риска в программе скрининга ГЦК, где в основу принятия решения в первую очередь положена оценка размера опухоли (рис. 3).

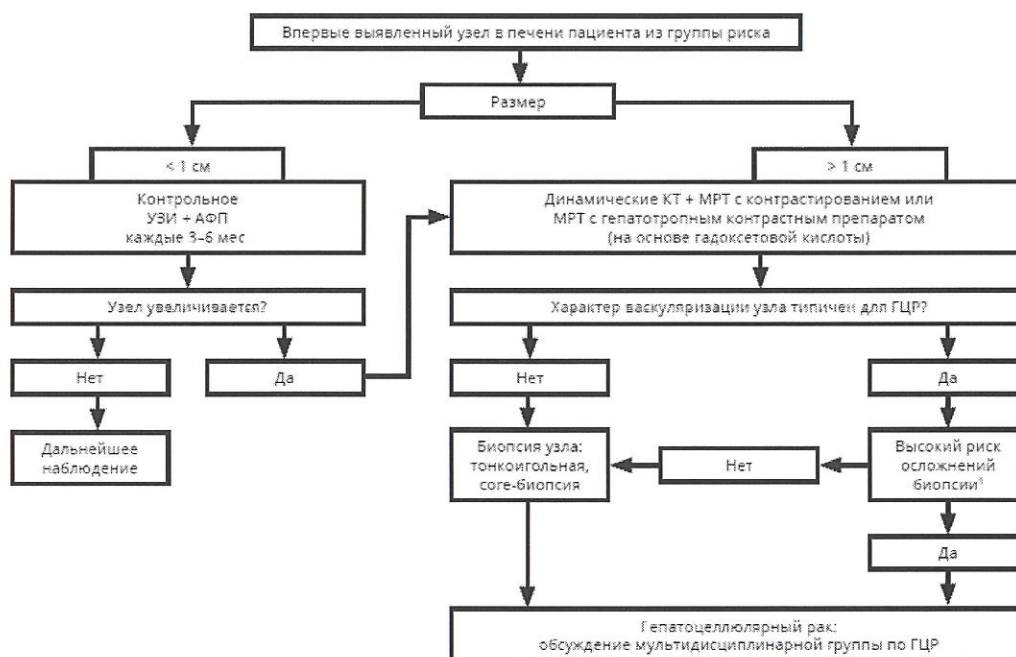



Рис. 3. Алгоритм диагностики гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов из группы риска (RUSSCO 2020)

Согласно предложенному алгоритму у пациентов из группы риска по развитию ГЦК при выявлении очагового образования в печени диаметром  $\geq 10$  мм требуется дообследование в объеме динамического МСКТ + МРТ брюшной полости с контрастированием, в случае необходимости – МРТ с гепатотропным контрастным препаратом. Гепатоцеллюлярная карцинома является единственной злокачественной опухолью, для которой при наличии цирроза и классических лучевых критериев контрастирования выполнение биопсии и получение гистологического заключения в настоящее время не являются обязательными. Образования в печени  $< 10$  мм требуют динамического УЗИ и контроля АФП крови каждые 6 мес.

Для подтверждения диагноза ГЦК в печени на фоне цирроза достаточно использовать неинвазивные критерии диагностики ГЦК, разработанные AASLD и дополненные LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System) (рис. 4) [18].

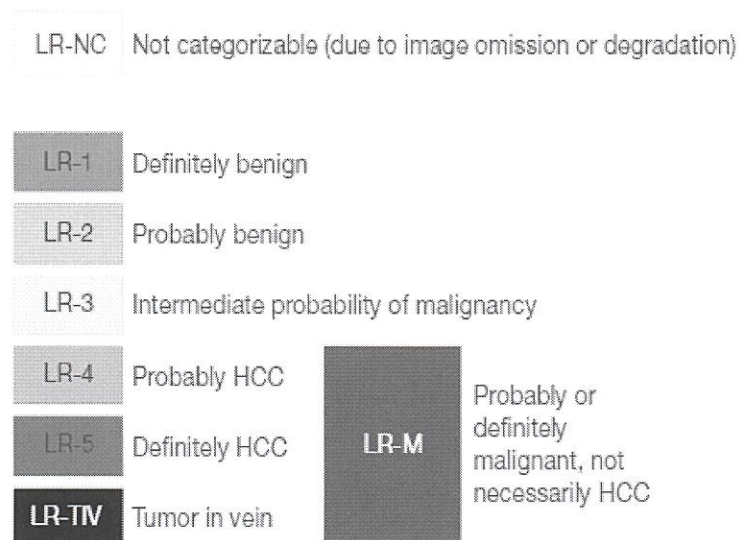
**CT/MRI Diagnostic Table**

Arterial phase hyperenhancement (APHE)		No APHE		Nonrim APHE		
Observation size (mm)		< 20	≥ 20	< 10	10-19	≥ 20
Count additional major features: • Enhancing "capsule" • Nonperipheral "washout" • Threshold growth	None	LR-3	LR-3	LR-3	LR-3	LR-4
	One	LR-3	LR-4	LR-4	LR-4 / LR-5	LR-5
	≥ Two	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5	LR-5


 Observations in this cell are categorized based on one additional major feature:  
 • LR-4 – if enhancing "capsule"  
 • LR-5 – if nonperipheral "washout" **OR** threshold growth

**Рис. 4.** Алгоритм диагностики LI-RADS гепатоцеллюлярной карциномы при МСКТ/МРТ брюшной полости с контрастированием

Принципы неинвазивных критериев диагностики LI-RADS основаны на особенностях кровоснабжения ГЦК и, соответственно, характере контрастирования, выявляемых при МСКТ и/или МРТ брюшной полости. В зависимости от наличия двух классических лучевых критериев ГЦК, таких как выраженное контрастное усиление в артериальную фазу, быстрое «вымывание» контрастного препарата в портальную фазу, и дополнительных критериев в виде гиперконтрастной капсулы, отсутствия периферического «вымывания», наличия участков кровоизлияния в опухоли, структуры «узел в узле», а также клинического критерия роста образования в динамике на более чем 50 % за 6 мес. определяется тип опухоли по системе LI-RADS. Выделяют 5 типов, где LR-1 – доброкачественное образование, а LR-5 – образование соответствует ГЦК (рис. 5).



**Рис. 5.** Определение категорий LI-RADS

Критерии диагностики ГЦК на основе характера контрастирования стали применяться EASL и AASLD еще до появления таргетной терапии и были направлены на снижение риска массивных кровотечений (0,5 % после тонкоигольной и 1,1 % после гильотинной биопсии), развития имплантационных метастазов (1,4 2,7 %) и исключение ложноположительных результатов (чувствительность и специфичность гильотинной биопсии составляют 86–96 % и 95–100 % соответственно), затягивающих начало лечения [16; 17]. С другой стороны, как показывает практика, только 30 % узлов ГЦК диаметром 10–20 мм полностью соответствуют диагностическим критериям LI-RADS, а узлы диаметром <10 мм вообще имеют иной тип контрастирования. В связи с этим более чем в 70 % случаев при выявлении узлов диаметром 10–20 мм для их верификации требуется выполнение биопсии даже с учетом действующих рекомендаций. Так как главным условием успешного лечения ГЦК является его раннее выявление, роль биопсии в диагностике данного заболевания остается высокой, особенно в дифференциальной диагностике с холангиоцеллюлярным и гепатохолангиоцеллюлярным раком.

Таким образом, если в цирротически измененной печени динамическая контрастная МСКТ и МРТ выявляют лучевые признаки ГЦК (тип LI-RADS 5), диагноз ГЦК следует считать обоснованным без морфологической верификации с вынесением решения о дальнейшей тактике лечения по результатам мультидисциплинарного консилиума. В случае определения типов LI-RADS 4 или LR-M в первую очередь должен быть рассмотрен вариант проведения тонкоигольной core-биопсии образования с иммуногистохимическим исследованием полученного материала для изучения трех иммуномаркеров HSP70 (HSPA7), glypican-3 (GPC3), glutamine synthetase (GS). Если хирургическое лечение не показано, рекомендован динамический контроль через 3 мес. При LI-RADS 3 и менее назначается контрольное МСКТ/МРТ брюшной полости с контрастированием через 3–6 мес. (рис. 6).



Рис. 6. Алгоритм тактики ведения впервые выявленных очаговых образований в печени на фоне цирроза

Согласно большинству алгоритмов диагностики ГЦК (RUSSCO 2020, AASLD, EASL) неясным остается дальнейшая тактика диагностики и наблюдения при негативном (неясном) результате биопсии образования в печени. Алгоритмы AASLD, EASL

предлагают рассмотреть вариант повторной биопсии печени, однако без указания числа попыток либо характера динамического наблюдения [2; 7; 16; 17].

В случае необходимости лучевой оценки ответа опухоли на проведенное лечение для ГЦК предложена собственная система оценки mRECIST, отличительной особенностью которой от общей RECIST является оценка границ гиперваскулярного образования в печени в артериальную фазу контрастирования [19].

По нашему мнению, любые сомнения в природе очагового образования должны трактоваться в сторону наиболее неблагоприятного варианта развития болезни и рассматриваться через возможность выполнения максимально эффективного лечения с учетом его переносимости: резекция, трансплантация, радиочастотная абляция (РЧА), трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) и др. Окончательное решение о тактике ведения пациентов с ГЦК, особенно при сомнительной природе образования в печени на фоне цирроза, должно приниматься мультидисциплинарным консилиумом в условиях специализированного центра.

## 5. Лечение

### 5.1. Общие сведения

Выбор метода лечения ГЦК определяется после оценки наличия и степени тяжести цирроза, распространенности опухолевого процесса, функциональных резервов печени, соматического статуса больного, прогноза основного и фонового заболевания печени, тяжести сопутствующих заболеваний и согласия самого пациента на предложенный вариант лечения.

Методы лечения ГЦК (по RUSSCO-2020):

1. Хирургическое лечение:
  - резекция печени;
  - ортотопическая трансплантация печени.
2. Локальная деструкция опухоли:
  - термическая деструкция (радиочастотная, микроволновая, криоабляция);
  - инъекция этанола;
  - стереотаксическая лучевая терапия.
3. Регионарная терапия:
  - трансартериальная химиоэмболизация (масляная ТАХЭ, ТАХЭ элиминирующими микросферами DEB, комбинированная (этапная) ТАХЭ);
  - трансартериальная радиоэмболизация.
4. Системная лекарственная терапия.

### 5.2. Резекция печени

До настоящего времени резекция печени при ГЦК остается основным методом лечения, позволяющим достигать высоких показателей общей и безрецидивной выживаемости. Однако из-за неоднородности пациентов и недостаточного использования скрининга ГЦК только 10–37 % пациентов первоначально могут претендовать на резекцию печени. Показания к хирургическому лечению при ГЦК определяются не только характером опухолевого поражения печени (размер, число, локализация опухоли), но и степенью сохранности функционального резерва печени, прогнозом основного и фонового заболеваний печени, а также тяжестью сопутствующих заболеваний. Согласно BCLC только ранняя стадия (0/A) заболевания рекомендуется для резекции печени. Напомним, что стадия BCLC 0 соответствует солитарному узлу  $\leq 2$  см с сохраненной функцией печени, в то время как стадия BCLC A представляет собой 1–3 опухолевых узелка размером  $\leq 3$  см с сохраненной функцией печени и хорошим соматическим статусом. Конечной целью резекции печени при ГЦК является достижение R0 резекции при сохранении достаточного объема функционирующей паренхимы печени [20].

В рамках первоначально описанной системы стадирования BCLC одиночная опухоль ГЦК размером  $>5$  см считалась промежуточной стадией (BCLC B) и была рекомендована к локальной терапии (ТАХЭ). Однако в обновленном руководстве BCLC размер опухоли при солитарном узле больше не является определяющим критерием выбора метода лечения, несмотря на зависимость частоты микрососудистой инвазии от размера опухоли. Относительно рекомендаций BCLC регулярно публикуются критические исследования. Многие авторы подчеркивают, что резекция при больших опухолях ГЦК (размером  $>5$  см) связана с аналогичными ближайшими и отдаленными онкологическими результатами по сравнению с резекциями, выполняемыми при небольших опухолях. Согласно мнению

многих исследователей, ввиду отсутствия эффективных альтернативных вариантов лечения размер солитарной опухоли ГЦК не должен быть определяющим в принятии решения о возможности резекции, где более важными показателями являются чистота края резекции и переносимость операции с точки зрения функциональной сохранности печени и степени компенсации портальной гипертензии [7].

Показания к резекции печени при мультифокальных опухолях ГЦК противоречивы. Многочисленные опубликованные исследования показали, что резекция печени у пациентов с мультифокальной ГЦК, остающейся в пределах Миланских критериев ( $\leq 3$  опухоли размером  $\leq 3$  см или солитарный узел менее  $\leq 5$  см), имеет пятилетние показатели общей выживаемости в диапазоне 46–69 %. В свою очередь, общая выживаемость пациентов, перенесших резекцию печени по поводу мультифокальных опухолей ГЦК, не подпадающих под Миланские критерии, не столь благоприятна: пятилетняя общая выживаемость варьирует от 12 до 24 %. [21] Таким образом, учитывая отсутствие убедительных данных, демонстрирующих онкологическую пользу при мультифокальных опухолях ГЦК, резекцию печени следует сохранить для случаев, когда трансплантация печени недоступна, но возможны методы локального контроля за опухолью (РЧА, ТАХЭ).

Наличие макрососудистой инвазии в виде опухолевого тромбоза воротной вены либо опухолевого тромба в печеночной вене является плохим прогностическим фактором и рассматривается как предвестник системного распространения метастазов. Пациенты с макрососудистой инвазией классифицируются как стадия BCLC C (продвинутая), чаще всего получают системную терапию со средним временем общей выживаемости в диапазоне 6,5–13,6 мес. Несмотря на то что пятилетние показатели общей выживаемости после резекции печени по поводу ГЦК при наличии макрососудистой инвазии являются удручающими (около 10 % в ретроспективных сериях), тщательный отбор пациентов на основе степени распространенности сосудистой инвазии и объема резекции печени несколько улучшил показатели общей выживаемости. На основе классификации, разработанной группой по изучению рака печени в Японии, макрососудистую инвазию воротной вены можно разделить на четыре класса [23]:

- Vp0 – отсутствие опухолевого тромба в воротной вене;
- Vp1 – наличие опухолевого тромба в ветвях воротной вены второго порядка;
- Vp3 – наличие опухолевого тромба в ветвях первого порядка воротной вены;
- Vp4 – наличие опухолевого тромба в основном стволе воротной вены или ветви воротной вены, противоположной пораженной доле (или обеим).

Крупное японское ретроспективное исследование показало, что резекция печени при наличии тромбоза воротной системы значительно увеличила медиану выживаемости по сравнению с терапией, не связанной с резекцией печени (локальная или системная терапия): 2,5 против 1,6 года ( $p < 0,001$ ). В когорте пациентов с резекцией печени это преимущество в выживаемости было продемонстрировано только у пациентов с Vp1–Vp3, а не с Vp4. Девятистодневная смертность после резекции печени также была значительно выше в когорте Vp4 по сравнению с Vp1–Vp3. Учитывая отсутствие относительно эффективной терапии по сравнению с резекцией печени, пациенты с тромбозом ветвей воротной вены (Vp1–Vp3) могут быть безопасно рассмотрены для резекции печени после междисциплинарного обсуждения в высокопоточковых центрах [23].

Хотя послеоперационная летальность после резекции печени по поводу ГЦК за последние три десятилетия снизилась, тщательная предоперационная оценка степени функциональных нарушений печени имеет решающее значение в получении благоприятных ближайших и отдаленных результатов, особенно в развитии острой

пострезекционной печеночной недостаточности. Развитие пострезекционной печеночной недостаточности приводит к более чем 50 % летальности в послеоперационном периоде.

Существует множество проверенных инструментов, которые используются для стратификации сохранности функции печени с целью определения целесообразности, объема и переносимости резекции. В западных странах тремя наиболее применяемыми прогностическими инструментами являются классификация СТР, модель оценки терминальной стадии заболевания печени (MELD), оценка альбумина – билирубина (ALBI). На Западе резекция печени по поводу ГЦК ограничена пациентами класса А по СТР, при этом класс С является общим противопоказанием к резекции любого объема. Критика классификации СТР заключается в том, что она основана на использовании ряда субъективных переменных (тяжесть асцита и энцефалопатии). В ответ на это предложена оценка на основе соотношения альбумина – билирубина (ALBI) в качестве альтернативной системы.

Подобно классификации СТР оценка ALBI не предназначалась для использования в качестве прогностической шкалы пострезекционной печеночной недостаточности по поводу ГЦК. Однако исследователи сообщили, что оценка ALBI более точно предсказывает пострезекционную печеночную недостаточность, чем шкала СТР. В настоящее время, согласно рекомендациям AASLD/EASL, резекция печени по поводу ГЦК может быть выполнена только пациентам с уровнем общего билирубина в сыворотке крови  $\leq 1$  мг/дл (17 мкмоль/л). В некоторых азиатских центрах широко используется ограничение  $\leq 2$  мг/дл (34 мкмоль/л). Учитывая, что резекция печени при ГЦК обычно ограничивается пациентами с нормальным уровнем билирубина, полезность оценки ALBI при определении хирургической кандидатуры может основываться только на уровне альбумина [7; 16; 24].

Оценка MELD, основанная на общем билирубине сыворотки, международном нормализованном соотношении (МНО) и креатинине, впервые была предложена для прогнозирования ранней смерти после планового чрескожного внутривенного портосистемного шунтирования, но в настоящее время используется в основном для коррекции очередности реципиентов в листе ожидания трупного донорского органа для трансплантации. Многочисленные исследования показали, что оценка MELD может быть также использована для прогноза пострезекционной недостаточности. Пациенты с показателем MELD  $\geq 9$  имеют больший риск послеоперационной печеночной недостаточности и послеоперационной смертности.

Наличие критической портальной гипертензии, определяемой как градиент венозного давления в печени  $\geq 10$  мм рт. ст., согласно рекомендациям AASLD/EASL, является противопоказанием к резекции печени при ГЦК. Надежными предикторами благоприятного исхода резекции печени являются градиент давления в печеночных венах  $< 10$  мм рт. ст. и отсутствие тромбоцитопении. Клиническим эквивалентом декомпенсации портальной гипертензии, который мы используем в своей практике вместо катетеризации печеночных вен, являются наличие варикозно расширенных вен пищевода 3-й степени, реканализация параумбиликальной вены [16; 24].

В странах Юго-Восточной Азии количественная оценка клиренса индоцианинового зеленого (ICG) является наиболее часто используемым предоперационным тестом, определяющим степень сохранности функционального резерва печени. ICG представляет собой водорастворимый флуоресцентный цианиновый краситель, который выводится исключительно печенью через жёлчь без метаболизма или энтерогепатической циркуляции, и его удержание, измеряемое как процентное удержание сыворотки в течение 15 мин (R15), является косвенной оценкой сохранности функционального печеночного кровотока. Алгоритм хирургического решения, основанный на показателе R15, был

впервые описан М. Макути в 1993 г. и в настоящее время широко используется во многих азиатских центрах [25].

Недавнее многоцентровое японское исследование разработало систему оценки ALICE – систему, использующую оценку сывороточного альбумина и ICG R15. Как и ALBI, ALICE обладает прогностической способностью, сопоставимой с классификацией СТР, но позволяет проводить дальнейшую стратификацию пациентов с циррозом печени класса А по СТР. Эти результаты были подтверждены в Европе в ретроспективном когортном исследовании. Однако частота использования ICG в Европе и Америке значительно ниже по сравнению с азиатскими странами [26].

Оценка остающегося объема паренхимы печени, как правило, производится на основании данных компьютерной томографии с 3D-реконструкцией или объемной МРТ. Для расчета предполагаемого объема остатка печени используется следующая формула:

*(Объем резецированной печени – Объем опухоли) / (Общий объем печени – Объем опухоли).*

Минимальный объем остаточной паренхимы печени, считающийся безопасным после резекции печени, зависит от функции и основного состояния печени. Пациентам с ГЦК и циррозом печени требуется более высокий остаточный объем, чем пациентам без цирроза, который должен равняться не менее 40 % остатка печени.

У пациентов с неадекватным или пограничным остаточным объемом паренхимы печени выполнение селективной портальной венозной эмболизации (ПВЭ) может успешно увеличить размер остатка. Портальная венозная эмболизация позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений за счет гипертрофии будущего остатка печени, увеличивая таким образом число пациентов с ГЦК, претендующих на резекцию печени. Портальная венозная эмболизация абсолютно противопоказана в ситуации обширного ипсилатерального опухолевого тромбоза или клинически выраженной портальной гипертензии. Степень гипертрофии после ПВЭ зависит от наличия/отсутствия и тяжести фонового заболевания печени. У пациентов без цирроза печени достаточная гипертрофия обычно развивается в течение 2–4 недель, в то время как ожидание необходимой степени гипертрофии у пациентов с циррозом может занять до 4 недель и более. Из-за снижения регенеративной способности печени 10–20 % пациентов с циррозом печени после ПВЭ не достигают адекватной контралатеральной гипертрофии [27].

В настоящее время широкое внедрение минимально инвазивных технологий при резекции печени по поводу ГЦК устойчиво демонстрирует преимущества в отношении сокращения продолжительности госпитализации, снижения риска развития послеоперационной печеночной недостаточности и других осложнений по сравнению с открытой хирургией. Кроме того, по данным ряда метаанализов, выживаемость пациентов и риск рецидива ГЦК после лапароскопической резекции печени не отличаются от таковых после открытой резекции. Согласно рекомендациям международных согласительных конференций по лапароскопической хирургии печени лапароскопическая резекция «легкодоступных» сегментов печени при ГЦК может быть рекомендована как процедура выбора в специализированных высокопоточковых гепатохирургических центрах, экспертных в отношении лапароскопической хирургии. Вместе с тем подчеркивается необходимость многоцентровых рандомизированных исследований, сравнивающих открытую и лапароскопическую резекцию печени при ГЦК. Несмотря на достигнутые успехи в хирургии ГЦК, риск рецидива после резекции печени составляет до 70 % в течение первых 5 лет, при этом наиболее важными предикторами являются дифференцировка опухоли, микро- и макрососудистая инвазия и наличие сателлитных узлов. В свою очередь,

размер опухоли не является независимым предиктором рецидива. Согласно нашим данным, основанным на сравнительном анализе ближайших и отдаленных результатов лапароскопических и открытых резекций печени у 80 пациентов с ГЦК, лапароскопическая резекция печени при ГЦК является безопасной и осуществимой процедурой, которая имеет лучшие краткосрочные и долгосрочные онкологические результаты у пациентов с размером опухоли <50 мм [3; 28; 29].

Пациентам с ГЦК на фоне хронического вирусного гепатита после радикального хирургического лечения рекомендуется ПВТ через 3–6 мес. в случае отсутствия рецидива ГЦК. В настоящее время не существует других адъювантных методов лечения, эффективность которых была бы доказана после радикального хирургического лечения.

Интервалы наблюдения после резекции печени четко не определены. По нашему мнению, после резекции печени пациенты должны проходить контрольные обследования с использованием методов лучевой диагностики (КТ/МРТ брюшной полости с внутривенным контрастированием) и определением уровня АФП каждые 6 мес. в течение первых 5 лет.

### **5.3. Трансплантация печени**

Трансплантация печени является первой линией лечения у пациентов с ранней ГЦК (BCLC 0/A) в случаях, не подходящих для резекции, или при декомпенсированном (Child – Pugh B/C) циррозе печени с учетом принятых Миланских критериев отбора пациентов на трансплантацию. Миланские критерии подразумевают размер единственной опухоли <5 см или наличие в печени до 3 очагов с диаметром наибольшего узла <3 см и отсутствием инвазии в сосуды. Миланские критерии являются ориентиром для отбора пациентов с ГЦК и основой для сравнения с другими предлагаемыми критериями, однако консенсус по расширенным критериям для трансплантации печени (вне «Милана») не достигнут по настоящее время.

Для кандидатов на трансплантацию печени с ГЦК рекомендуется, если это возможно, локорегиональная или иная противоопухолевая терапия до трансплантации (неoadъювантная), поскольку она снижает риск отсева до трансплантации и направлена на снижение рецидива после, особенно когда достигнут полный или частичный ответ опухоли (bridge-терапия, или терапия «ожидания»). Выполнение абляции, резекции печени также увеличивает вероятность выполнения трансплантации печени за счет увеличения продолжительности нахождения в листе ожидания в пределах Миланских критериев, способствует селекции и отбору менее агрессивных случаев ГЦК для трансплантации печени. Сосудистая инвазия опухоли и внепеченочные метастазы, выявляемые в том числе в процессе bridge-терапии, являются абсолютным противопоказанием для пересадки печени при ГЦК [30].

### **5.4. Методы локальной деструкции опухоли**

Радиочастотная абляция является стандартным методом хирургического лечения пациентов с классом опухоли 0 (BCLC) при наличии противопоказаний к резекции. Термическая абляция при единичных опухолях размером 2–3 см является альтернативой хирургической резекции при наличии благоприятных технических факторов (безопасный доступ, расположение опухоли, возможность полной абляции), ранней стадии ГЦК (BCLC 0) и удовлетворительном общем соматическом статусе. Критериями отбора пациентов на РЧА при ГЦК является размер опухоли <3 см и общем числе очагов <4.

Технически возможно проведение РЧА очагов большего диаметра, но частота локальных рецидивов существенно увеличивается. В таких случаях целесообразно первым этапом проведение предварительной ТАХЭ с целью уменьшения или стабилизации размеров опухоли. Противопоказанием для РЧА являются некорректируемая коагулопатия, печеночно-почечная недостаточность, наличие у пациента искусственного водителя ритма с полиуретановым покрытием электродов, прорастание или близость опухоли к полному органу (петля кишки, желчного пузыря, стенки желудка). Доступ (интраоперационный, лапароскопический или чрескожный) должен определяться в каждой конкретной клинической ситуации с учетом оснащенности лечебного учреждения и навыков оператора, но, как показывают исследования, интраоперационный доступ (открытый или лапаротомный) является наиболее эффективным. Отдаленные результаты применения РЧА при опухоли <3 см, по данным рандомизированных исследований и метаанализов, сопоставимы с результатами резекции печени. Оценка локального ответа на термическое воздействие проводится по критериям mRECIST (MCKT/MPT) непосредственно после завершения вмешательства либо через 4–6 недель после вмешательства. В случае подозрения на наличие остаточной опухолевой ткани в зоне воздействия возможно повторное вмешательство и обсуждение дополнительных методов локального лечения – ТАХЭ и/или системной терапии.

Микроволновая абляция показывает многообещающие результаты по общей и безрецидивной выживаемости, но требует дальнейшего изучения. Другие методы локальной деструкции находятся в стадии исследования. В некоторых случаях, когда термическая абляция технически неосуществима, методом выбора локальной деструкции является инъекция этанола. Продолжены исследования эффективности и безопасности стереотаксической лучевой терапии ГЦК. Обсуждение данного метода целесообразно при невозможности применения других методов локального контроля (резекция, трансплантация, РЧА), поскольку нет убедительных данных о его преимуществе перед ними. Целесообразно сочетанное применение методов локального контроля (резекция, РЧА, стереотаксическая лучевая терапия) с ТАХЭ, особенно при отсутствии уверенности в радикальности удаления или локальной деструкции опухоли [31].

## 5.5. Регионарная терапия

Трансартерильная химиоэмболизация рекомендуется пациентам со стадией В опухоли (BCLC) как вариант паллиативного лечения при наличии противопоказаний к хирургическому лечению, в период ожидания трансплантации печени, при локальном прогрессировании после оперативного лечения. Согласно рекомендациям RUSSCO (2020) критериями отбора пациентов на ТАХЭ являются общее состояние пациента (ECOG 0–1), компенсированные сопутствующие заболевания и переносимость эмболизации всех узлов. Прогностически более благоприятной группой больных для ТАХЭ являются пациенты с узловой формой поражения без цирроза печени либо с циррозом класса А по СТР без инвазии в сосуды. Трансартерильная химиоэмболизация выполняется при условии технической возможности (определяется интервенционным радиологом) и онкологической целесообразности вмешательства (определяется на мультидисциплинарном консилиуме). С учетом современных возможностей системной терапии следует отдавать предпочтение селективному и суперселективному воздействию с целью минимизации нежелательного повреждения паренхимы печени и сохранения функционального резерва органа.

Выделяют как абсолютные противопоказания к проведению ТАХЭ печени при ГЦК (декомпенсированный цирроз / класс С по СТР; поражение >75 % объема ткани печени,

тромбоз ствола воротной вены, наличие артерио-венозной печеночной фистулы, не подлежащей окклюзии; почечная недостаточность (креатинин 2 мг/дл или клиренс креатинина <30 мл/мин), так и относительные (размер опухоли >10 см; некомпенсированные сопутствующие заболевания, включая нарушения функций органов сердечно-сосудистой, легочной систем, острые инфекционные заболевания, состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение в срок до 3 мес.; варикозное расширение вен пищевода/желудка 3-й степени с высоким риском кровотечения; желчная гипертензия).

Выбор метода ТАХЭ при ГЦР: масляная (раствор цитостатика + липиодол), комбинированная (раствор цитостатика + липиодол + микросферы из поливинилацетата), эмболизация микросферами, элиминирующими цитостатик (Drug-Eluting Beads, DEB), – зависит от клинической ситуации, технических условий и плана лечения. Наиболее часто используемые цитостатические препараты: доксорубицин или эпирубицин, цисплатин. Оценка эффективности ТАХЭ проводится через 1 мес. по СКТ/МРТ с внутривенным контрастным усилением по критериям mRECIST [32].

## Заключение

Гепатоцеллюлярная карцинома остается наиболее распространенной формой первичного рака печени, основной причиной которого является цирроз печени, независимо от его этиологии. Среди других причин ГЦР наиболее важная роль принадлежит HCV и HBV. Гепатоцеллюлярная карцинома является следствием ряда четко определенных фоновых заболеваний печени, развитие которых можно предотвратить за счет их профилактики, ранней диагностики и лечения. Широкое внедрение эффективных мер эпидемиологического надзора, диспансерный контроль групп риска и населения в целом позволяют существенно снизить частоту заболеваемости ГЦК.

Наиболее сбалансированным диагностическим инструментом для ГЦК следует считать систему LI-RADS, которая включает четыре алгоритма LI-RADS, охватывающих три отдельных клинических направления: скрининг и наблюдение, диагностика и стадирование, а также оценка реакции на лечение. Алгоритмы КТ/МРТ LI-RADS обеспечивают высокую специфичность для неинвазивной диагностики ГЦК, одновременно позволяя адаптировать диагностический алгоритм к индивидуальным особенностям течения заболевания.

Несмотря на растущие возможности резекционной хирургии печени, данная методика остается неприменимой у большинства больных ГЦК ввиду распространенности опухоли и тяжести фонового поражения печени (как правило, цирроза). Послеоперационные риски резекции печени у пациентов с ГЦК на фоне цирроза печени должны быть сбалансированы с онкологическим прогнозом. Характеристики опухоли, включая большой размер опухоли, сосудистую инвазию и мультифокальность, не всегда являются абсолютными противопоказаниями к резекции печени у хорошо компенсированных пациентов с отсутствием альтернативных вариантов лечения. Обязательным условием в принятии решения о возможности резекции и других методов локального контроля опухоли должна быть тщательная оценка сохранности функционального резерва, для чего используются фибросканирование (оценка фиброза), определение класса цирроза по СТР, оценка по шкале MELD, элиминационные тесты. Крайне важной является оценка степени декомпенсации портальной гипертензии (наличие ВРВ пищевода и желудка 3-й степени). Портальная венозная эмболизация является стандартным методом достижения гипертрофии будущего остатка печени при его объеме <40 % при условии отсутствия цирроза или его полной клинической и лабораторной компенсации (класс А по СТР). Развитие и внедрение минимально инвазивных технологий в резекции печени при ГЦК позволили существенно улучшить результаты раннего послеоперационного периода, не компрометируя онкологические результаты лечения.

Методы локальной деструкции (РЧА, СВЧ, инъекция этанола) играют важную роль при невозможности резекции печени, но должны применяться с учетом рекомендуемых показаний. Целесообразно комбинировать эти методы с ТАХЭ, особенно в рамках bridge-терапии, перед пересадкой печени. Стереотаксическая лучевая терапия показывает многообещающие результаты, но требует дополнительного изучения.

## Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с.
2. Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Часть 1. Лекарственное лечение злокачественных опухолей / под ред. В.М. Моисеенко. – М.: Злокачественные опухоли. [Спецвыпуск журнала]. Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2021. Т.11, № 3с2. 638 с.
3. Алиханов Р.Б., Ефанов М.Г., Цвиркун В.В., Ванькович А.Н., Казаков И.В., Коваленко Д.Е., Елизарова Н.И., Куликова Н.Д., Королева А.А., Хатьков И.Е. Сравнительный анализ периоперационных результатов лапароскопических и открытых резекций печени при гепатоцеллюлярном раке // *Анналы хирургической гепатологии*. 2020. № 25 (2). С. 49–54. doi: <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020249-54>.
4. Fenton S.E., Burns M.C., Kalyan A. Epidemiology, Mutational Landscape and Staging of Hepatocellular Carcinoma. *Chin Clin Oncol* // 2021. Vol. 10 (1). P. 2. doi:10.21037/cco-20-162.
5. Hang T.V.P., Wedd J.P. The Optimal Timing and Management of Hepatitis B and C in Patients with Hepatocellular Carcinoma // *Chin Clin Oncol*. 2021. Vol.10 (1). P. 4. doi:10.21037/cco-20-46.
6. Zaltron S. et al. Chronic HCV Infection: Epidemiological and Clinical Relevance // *BMC Infect Dis*. 2012. Vol. 12. P. S2–S7.
7. Marrero J.A. et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases // *Hepatology*. 2018. Vol. 68 (2). P. 723–750. doi:10.1002/hep.29913.
8. Ahmed O., Doyle M.B.M. Liver Transplantation: Expanding the Donor and Recipient Pool // *Chin Clin Oncol*. 2021. Vol. 10 (1). P. 6. doi:10.21037/cco-20-212.
9. Morgan T.R., Mandayam S., Jamal M.M. Alcohol and Hepatocellular Carcinoma // *Gastroenterology*. 2004. Vol. 127 (5 Suppl 1). P. S87–S96.
10. Kubo S. et al. High Malignancy of Hepatocellular Carcinoma in Alcoholic Patients with Hepatitis C virus // *Surgery*. 1997. Vol. 121. P. 425–429.
11. Kanwal F. et al. Risk of Hepatocellular Cancer in patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease // *Gastroenterology*. 2018. Vol. 155. P. 1828–1837.
12. Liu Y., Wu F. Global Burden of Aflatoxin-Induced Hepatocellular Carcinoma: A Risk Assessment // *Environ Health Perspect*. 2010. Vol. 118. P. 818–824.
13. Fairbanks K.D., Tavill A.S. Liver Disease in Alpha 1-Antitrypsin Deficiency: A Review // *Am J Gastroenterol*. 2008. Vol. 103. P. 2136–2141.
14. Tansel A. et al. Incidence and Determinants of Hepatocellular Carcinoma in Autoimmune Hepatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017. Vol. 15. P. 1207–1217.e4.
15. Nkontchou G. et al. Effect of Longterm Propranolol Treatment on Hepatocellular Carcinoma Incidence in Patients with HCV-Associated Cirrhosis // *Cancer Prev Res (Phila)* 2012. Vol. 5. P. 1007–1014.
16. European Association for The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma // *JHepatol*. 2012. Vol. 56. P. 908–943.
17. Bruix J., Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update // *Hepatology*. 2011. Vol. 53 (3). P. 1020–1022. doi:10.1002/hep.24199.

18. *Cunha G.M., Sirlin C.B., Fowler K.J.* Imaging Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: LI-RADS // *Chin Clin Oncol.* 2021. Vol. 10 (1). P. 3. doi:10.21037/cco-20-107.
19. *Eisenhauer E.A. et al.* New Response Evaluation Criteria in Solid Tumours: Revised RECIST Guideline (version 1.1) // *European Journal of Cancer* 2009. Vol. 45 (2). P. 228–247. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026.
20. *Ju M.R., Yopp A.C.* Surgical Resection of Early Stage Hepatocellular Carcinoma: Balancing Tumor Biology with the Host Liver // *Chin Clin Oncol.* 2021. Vol. 10 (1). P. 5. doi:10.21037/cco-20-130.
21. *Mazzaferro V. et al.* Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis // *N Engl J Med.* 1996. Vol. 334 (11). P. 693–700. doi:10.1056/NEJM199603143341104.
22. *Kudo M. et al.* Management of Hepatocellular Carcinoma in Japan: Consensus-Based Clinical Practice Guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 Updated Version // *Dig Dis.* 2011. Vol. 29. P. 339–364.
23. *Kokudo T. et al.* Survival Benefit of Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma Associated with Portal Vein Invasion // *J Hepatol.* 2016. Vol. 65. P. 938–943.
24. *Galle P.R. et al.* EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatocellular Carcinoma // *Journal of Hepatology.* 2018. Vol. 69 (1). P. 182–236. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.019.
25. *Kobayashi Y. et al.* Expanded Makuuchi’s Criteria Using Estimated Indocyanine Green Clearance Rate of Future Liver Remnant as a Safety Limit for Maximum Extent of Liver Resection // *HPB (Oxford).* 2019. Vol. 21 (8). P. 990–997. doi:10.1016/j.hpb.2018.12.001.
26. *Kokudo T. et al.* Assessment of Preoperative Liver Function in Patients with Hepatocellular Carcinoma – The Albumin-Indocyanine Green Evaluation (ALICE) Grade // *PLoS One.* 2016. Vol. 11 (7). P. e0159530. doi:10.1371/journal.pone.0159530.
27. *Madoff D.C., Abdalla E.K., Vauthey J.N.* Portal Vein Embolization in Preparation for Major Hepatic Resection: Evolution of a New Standard of Care // *J Vasc Interv Radiol* 2005. Vol. 16. P. 779–790.
28. *Wakabayashi G. et al.* Recommendations for Laparoscopic Liver Resection: A Report from the Second International Consensus Conference held in Morioka // *Ann. Surg.* 2015. Vol. 261 (4). P. 619–629.
29. *Abu Hilal M. et al.* The Southampton Consensus Guidelines for Laparoscopic Liver Surgery. From Indication to Implementation // *Ann Surg.* 2018. Vol. 268 (1). P. 11–18.
30. *Ahmed O., Doyle M.B.M.* Liver Transplantation: Expanding the Donor and Recipient Pool // *Chin Clin Oncol.* 2021. Vol. 10 (1). P. 6. doi:10.21037/cco-20-212.
31. *O’Leary C., Mahler M., Soulen M.C.* Liver-Directed Therapy for Hepatocellular Carcinoma // *Chin Clin Oncol.* 2021. Vol. 10 (1). P. 8. doi:10.21037/cco-20-51.
32. *Sangro B., D’Avola D., Iñarrairaegui M., Prieto J.* Transarterial Therapies for Hepatocellular Carcinoma // *Expert Opin Pharmacother.* 2011. Vol. 12. P. 1057–1073.