

¹ *Национальный
медицинский
исследовательский центр
онкологии
им. Н.Н. Блохина
Минздрава РФ
(Москва, Россия)*

² *Первый Московский
государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова
Минздрава России
(Москва, Россия)*

РОЛЬ МЕТОДОВ ИНТЕРВЕНЦИОННОЙ РАДИОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

Б.И. Долгушин¹, В.Ю. Косырев^{1,2}

THE ROLE OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY IN THE TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Б.И. Долгушин¹

*Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор,
директор НИИ клинической и экспериментальной радиологии
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ,
115478, Москва, Каширское шоссе, 23.*

В.Ю. Косырев^{1,2}

*Доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник,
лаборатория интервенционной радиологии,
НИИ клинической и экспериментальной радиологии,
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ,
115478, Москва, Каширское шоссе, 23.
E-mail: vkosirev@mail.ru.*

B.I. Dolgushin¹

*Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medicine, Professor,
Director of Research Institute of Clinical and Experimental Radiology,
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology,
115478, Moscow, Kashirskoe shosse, 23.*

V.Y. Kosyrev^{1,2}

*Doctor of Medicine,
Leading Researcher,
Laboratory of Interventional Radiology,
Research Institute of Clinical and Experimental Radiology,
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology,
115478, Moscow, Kashirskoe shosse, 23.
E-mail: vkosirev@mail.ru.*

В лекции освещена все возрастающая роль различных методов интервенционной радиологии в лечении очень раннего (BCLC 0), раннего (BCLC A) и промежуточного (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака на фоне цирроза. Будут рассмотрены возможности использования различных технологий локальной терапии в виде чрескожной химической абляции и чрескожной энергетической абляции в лечении гепатоцеллюлярного рака BCLC 0 и BCLC A. Отдельно будут освещены современные технологии трансартериальной химиоэмболизации, широко используемые для терапии гепатоцеллюлярного рака стадии BCLC B. Особое внимание будет уделено применению чрескожной абляции и трансартериальной химиоэмболизации в комбинированном лечении различных (BCLC 0 – BCLC C) стадий заболевания.

Ключевые слова: *гепатоцеллюлярный рак, трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ), радиочастотная абляция/ абляция (РЧА).*

The lecture highlights the growing role of various methods of interventional radiology in the treatment of very early (BCLC 0), early (BCLC A) and intermediate (BCLC B) hepatocellular carcinoma against cirrhosis. The possibilities of using various technologies of local therapy in the form of percutaneous chemical ablation and percutaneous energy ablation in the treatment of hepatocellular cancer BCLC 0 and BCLC A. Separately, will highlight the latest technologies transarterial chemoembolization, is widely used for the treatment of hepatocellular carcinoma BCLC stage B. Particular attention will be paid to the use of percutaneous ablation and transarterial chemoembolization in the combined treatment of various (BCLC 0 – BCLC C) stages of the disease.

Keywords: *hepatocellular carcinoma, transarterial chemoembolization (TACE), radiofrequency ablation/ ablation (RFA).*

Лечение ГЦР сегодня остается одной из важных проблем онкологии, так как методы, приводящие к наилучшим результатам (ортопеченочная трансплантация печени – ОТПП, резекция) применимы не более чем у 1/3 больных ГЦР. При этом в разряд «не операбельных», в ряде случаев попадают пациенты с малыми солитарными и единичными опухолями. С другой стороны, существует категория больных с локальным массивным опухолевым поражением (в пределах органа) и сохраненными функциональными ресурсами печени. Клинические ситуации типичные, и при существующем сегодня разнообразии классификаций ГЦР и алгоритмов (не менее 10), казалось бы, вопрос лечения должен быть очевиден. Однако, в реальной практике, дело обстоит иначе, так как прогноз больных ГЦР определяется не только объемом опухолевого поражения, но, помимо функции печени, еще рядом факторов, таких как природа воспалительных изменений печени и этиологией цирроза [1], морфологическими особенностями самой опухоли, некоторыми молекулярно-генетическими признаками [2, 3]. Учитывая множественность прогностических факторов и гетерогенность больных, даже на ранних стадиях, современная стратегия лечения больных ГЦР, определяется сегодня исключительно путем мультидисциплинарного обсуждения вопроса, причем, ведущая роль в этом сообществе специалистов, по мнению некоторых экспертов, отводится именно интервенционным радиологам [4]. И это вполне оправдано, так как интервенционный радиолог сегодня участвует в судьбе больных ГЦР практически на всех этапах развития заболевания: от самых ранних стадий опухолевого процесса до распространенных форм.

Направленность этого участия можно разделить на три основные группы: 1-я – применение ИР технологий с целью расширения хирургических возможностей (уменьшения опухолевого объема (понижения стадии) либо инициируя гипертрофию интактной доли печени, либо применяя эти методики в комбинации с резекцией). Группа 2-я – это ИР вмешательства (пункционные и внутрисосудистые, их комбинация), применяемые в качестве специального противоопухолевого лечения, включая клинические случаи их использования в качестве т.н. «бридж терапии» для больных, находящихся в листе ожидания трансплантации печени. И 3-я группа – это различные ИР вмешательства, направленные на купирование ослож-

нений хирургического лечения либо трансплантации, и улучшение качества жизни пациентов.

Применение ИР-вмешательств на различных этапах лечения больных ГЦР:

1. Локальный контроль опухолевого роста для пациентов, ожидающих трансплантацию («бридж терапия»).
2. Уменьшение опухолевого объема для увеличения операбельности (понижение стадии).
3. Гипертрофия интактной доли печени для увеличения операбельности.
4. Увеличение выживаемости путем применения ИР технологий специального противоопухолевого лечения у неоперабельных больных.
5. Лечение специфических осложнений после резекции или трансплантации печени.
6. Купирование симптомов гиперспленизма.
7. Чрескожное дренирование желчных протоков в случае желчной гипертензии опухолевого генеза.

Разумеется, наиболее важное значение имеют методики, используемые в качестве специального противоопухолевого лечения, так как подавляющее большинство пациентов ГЦР не подлежат ни трансплантации, ни резекции печени и еще недавно рассматривались как инкурабельные. Более того, хорошо известно, что даже после трансплантации печени в рамках миланских критериев, у 5–6% больных выявляются рецидивы заболевания в течение 5 лет, а после резекции печени этот показатель увеличивается многократно: до 60–70% и более. Повторные операции можно выполнить менее, чем 1/3 больных, что связано с выраженным спаечным процессом в брюшной полости и истощением функциональных ресурсов печени. Очевидно, что применение малоинвазивных и эффективных методов лечения становится крайне востребованным. И становится понятной возрастающая роль ИР методик, эффективность которых, в ряде случаев, сопоставима с таковой после хирургического лечения [5].

Современные крупные клиники, как правило, располагают сегодня всем необходимым арсеналом методик для лечения больных ГЦР, включая интервенционные радиологические. Поэтому техническая сторона часто не вызывает больших трудностей. Но некоторые стратегические вопросы в лечении ГЦР, особенно на промежуточной стадии BCLC, остаются до сих пор открытыми и не имеют однозначного решения, тем самым подчеркивая необходимость мультидисциплинарного подхода.

Удобным инструментом для стратификации пациентов, подлежащих лечению с применением ИР технологий, у больных ГЦР на фоне цирроза печени сегодня остается классификация BCLC [6], которая в целом, достаточно эффективно определяет методики, оптимальные для применения в зависимости от стадии процесса и функциональных изменений печени (рис. 1).

Данная система была валидизирована для российской популяции больных в 2016 году коллективом исследователей, во главе с проф. Бредером В.В. [8].

Основной «потребитель» ИР технологий при ГЦР – неоперабельные больные, которые, в зависимости от опухолевой распространенности и соматического статуса, могут рассматриваться в качестве кандидатов для проведения локальной абляции (путем чрескожной радиочастотной – РЧА, микроволновой – МВА либо криодеструкции), трансартериальной химио- либо радиоэмболизации – ТАХЭ либо ТАРЭ соответственно.

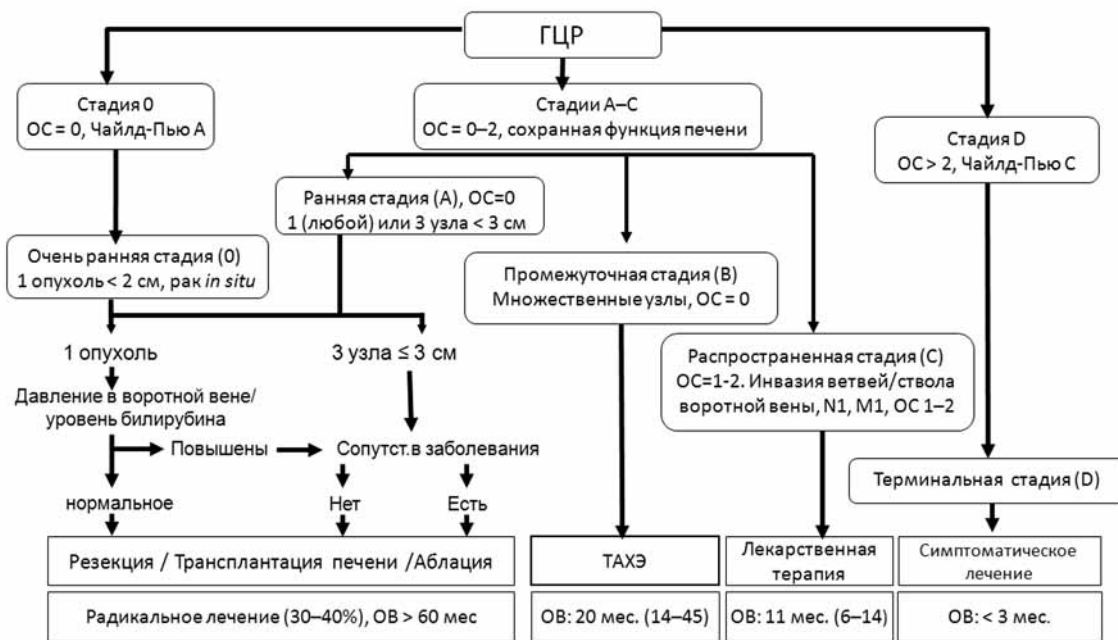
Многочисленные исследования показали, что общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость при солитарных опухолях ГЦР до 5 см в группах больных после резекции печени несколько выше, чем в группе после РЧА (51,9% против 41,3%, и 23,8% против 18,4%). Однако при солитарных опухолях менее 3 см эти результаты практически идентичны [9]. Для большей эффективности лечения при опухолях ГЦР от 3 до 5 см сегодня рекомендуется проводить РЧА с предварительной ТАХЭ. Показатель общей 5-летней выживаемости больных, перенесших такое лечение, более чем в три раза превосходит таковой после только РЧА (49,3% против 15,4%) [10]. Аналогичным

образом улучшаются общая и безрецидивная 4-летняя выживаемость у больных с солитарными опухолями ГЦР до 7 см (61,8% против 45,0%, и 54,8% против 38,9% при РЧА и РЧА+ТАХЭ) [11].

В целом, спектр показаний к чрескожной РЧА при ГЦР сегодня включает три основных вектора применения: в качестве первой линии лечения у неоперабельных больных с солитарными и единичными малыми опухолевыми узлами; деструкция рецидивных опухолевых узлов при прогрессировании после хирургического лечения (либо после трансплантации); в качестве терапии ожидания (bridge-therapy) у больных, которым планируется трансплантация печени. Наибольшая полемика наблюдается именно в отношении первой группы (первичные больные с минимальными проявлениями болезни).

Тот факт, что практически все авторы демонстрируют высокую эффективность РЧА при малых узлах ГЦР (менее 3 см), побудил исследователей к дальнейшему изучению возможности применения РЧА в качестве первой линии лечения раннего ГЦР. Yang W. с соавт. (2016 год) приводит результаты 13-летней работы по применению РЧА у 316 больных ГЦР. Деструкции подверглись 404 опухолевых узла диаметром от 1 до 5 см (средний – 3,2 см). 5- и 10-летняя общая выживаемость этих больных оказалась 42,7% и 19,5%, соответственно. Однако, данное ретроспективное не рандомизированное исследование, подтверждая факт высокой эффективности РЧА, не обладает достаточным уровнем доказательности [12].

Большинство авторов говорят о достоверном различии в пользу резекции печени при сравнении с РЧА уровней общей и безрецидивной выживаемо-



ОВ – общая выживаемость; ОС – объективный статус по шкале ECOG; ТАХЭ – трансартериальная химиоэмболизация

Рис. 1. Классификация BCLC [7]

сти, особенно при размере опухолевого узла более 3 см [13]. Весьма показательны результаты анализа трех рандомизированных контролируемых и двадцати ретроспективных исследований, проведенных Feng Q. с соавт. в 2015 году. Всего в мета-анализ вошло 15 482 пациентов ранним ГЦР. Авторы выявили достоверно более высокие показатели общей 5-летней и безрецидивной выживаемости в группах больных после резекции печени [14]. Эти данные согласуются и с ранее проведенными анализами результатов рандомизированных и не рандомизированных клинических исследований [15, 16]. Приводимые в литературе данные свидетельствуют о приблизительно сопоставимых в большинстве случаев уровнях общей выживаемости при малых опухолях ГЦР после РЧА либо ЧИЭ, с некоторым преимуществом РЧА, особенно при размерах опухолей более 3 см [17, 18].

Интересны данные Chen S. с соавт., которые в 2017 году опубликовали результаты ретроспективного анализа эффективности комбинации РЧА+ЧИЭ в сравнении с резекцией печени у больных с рецидивными опухолями ГЦР (менее 5 см в диаметре) после хирургического лечения. Из 105 больных (возрасте более 70 лет), в 57 случаях выполнили РЧА+ЧИЭ, а остальным (48 больных) – повторную резекцию печени. Достоверного различия в уровнях общей и безрецидивной выживаемости в двух группах выявлено не было. Вместе с тем, частота осложнений и длительность пребывания в стационаре больных, получивших малоинвазивное лечение (РЧА+ЧИЭ) были существенно ниже [19].

Возможность применения РЧА и других технологий локорегионального воздействия больным, находящимся в листе ожидания трансплантации печени сегодня является важной опцией междисциплинарного подхода к лечению больных ГЦР. Однако и в этом, казалось бы, очевидном вопросе, не обходится без альтернативных точек зрения. Скептические данные о целесообразности проведения любого локорегионального лечения при ГЦР перед трансплантацией представили Porrett P.M. с соавт. еще в 2006 году. Их выводы основаны на опыте 76 ортотопических трансплантаций печени по поводу ГЦР. 23 больным до операции проводилось локорегиональное лечение, включая РЧА, выполненную 14 пациентам (16 опухолевых узлов, диаметром $3,1 \pm 1,4$ см). При исследовании экспланта полный некроз и отсутствие опухолевых клеток (4-я степень индуцированного патоморфоза по Лущникову Е.Ф) были выявлены лишь в 2 из 16 узлов [20].

Но за более чем 10-летний период накопления клинического опыта применения локорегионарных методик результаты лечения существенно улучшились и сегодня РЧА включена во все национальные руководства (NCCN, EASL, EORTC, AASLD и др.) по лечению ГЦР с рекомендациями, в том числе, проведения терапии ожидания трансплантации [21–23].

Наряду с РЧА сегодня, примерно с аналогичным эффектом, используют МВА. Показания к применению обеих методик едины. Результаты как РЧА/ МВА так и комбинаций ТАХЭ+РЧА и ТАХЭ+МВА у больных ГЦР практически не отличаются [24].

При более крупных узлах, а также многоузловых поражениях печени (BCLC-B) сегодня выполняется ТАХЭ либо ТАРЭ (трансартериальная радиоэмболизация). Интересно, что метод ТАРЭ (с Y90) не включен в качестве лечебной опции ни в одну из версий BCLC. Даже в модифицированном варианте (mBCLC) 2018 года отсутствует рекомендация применения этого метода в какой либо ситуации [25]. Аналогичным образом, подобная рекомендация отсутствует и в классификации НКЛС. А в руководстве NCCN 2019 года [26] лишь делается уточнение, что применение ТАРЭ несет риск развития лучевых повреждений печени при уровне билирубина, превышающем 2 мг/дл, что обосновывается данными, приводимыми в работе Salem R. (2010 год) [27].

Применение ТАРЭ при ГЦР сегодня уже не является экзотическим методом, хотя его использование достаточно ограничено по ряду причин: более дорогая технология, более сложная (по сравнению с ТАХЭ) логистика, возможность применения не более чем у 72–77% (по фракции легочного шунта) и т. д. Но главное – отсутствие, при всех, перечисленных выше особенностях метода, существенного выигрыша в эффективности по сравнению с ТАХЭ (разумеется, за исключением возможности проводить лечение при портальном тромбозе) [28]. Именно по этим причинам метод не рассматривается в руководстве ESMO, в качестве терапии 1-й линии, но рекомендуется в некоторых клинических ситуациях, например, как лечебная опция при малых узлах ГЦР у больных, ожидающих ОТПП, а также у больных промежуточной стадии BCLC в случае противопоказаний к ТАХЭ [29].

Безотносительно к методике ТАРЭ, последние несколько лет, в научной прессе, стала появляться критика BCLC, как излишне консервативной классификации. Чаще эти обсуждения ведут трансплантологи, ссылаясь на результаты полученные Toso S. с соавт. в 2008 году. Автор показал, что большее предиктивное значение при трансплантации печени имеют не размеры и количество опухолей ГЦР (основные характеристики миланских и калифорнийских критериев), а «общий опухолевый объем» (TTV – Total Tumor Volume) [30]. На основе изысканий, в 2010 году группа исследователей из Канады предложила новый алгоритм-классификацию ГЦР (по сути – это модификация BCLC), получившую название Alberta Hepatocellular Carcinoma Algorithm. Особенностью данной классификации, по сравнению с другими, является то, что помимо расширения показаний к ОТПП, система Alberta выделяет группу больных, которым показано ТАРЭ. Это пациенты стадии BCLC-B, которым противопоказана ТАХЭ по причине тромбоза ворот-

ной вены. В этом случае рекомендуется выполнять ТАРЭ с Yttrium-90.

Артериальная химиоэмболизация – еще одна важная лечебная опция в противоопухолевом арсенале интервенционного радиолога. ТАХЭ выполняется неоперабельным больным с ГЦР, при отсутствии внеорганного распространения и сохраненной функции печени. Противопоказаниями к этому лечению являются декомпенсированный цирроз (Child-Pugh C), активное желудочно-кишечное кровотечение, энцефалопатия, не купируемый асцит, блок ствола портальной вены, внепеченочные метастазы, портальный шунт, выраженное нарушение свертывающей системы крови, почечная недостаточность, терминальная стадия болезни (Okuda III).

В зависимости от типа эмболизирующего агента применяются следующие виды артериальной химиоэмболизации у больных ГЦР:

- масляная (доксорубин +/- митомидин +/- др. + липиодол);
- комбинированная (раствор цитостатика +/- липиодол +/- микросферы ПВА, др.);
- эмболизация с микросферами, элиминирующими цитостатик (DEB).

Кроме того, процесс ТАХЭ регулируется объемом вводимого агента и уровнем введения (степенью селективности). Это определяет кратность введения (однократная/двукратная плановая эмболизация одной зоны) либо этапность (подолевая эмболизация). Выбор эмболизирующего агента для ТАХЭ зависит от объема поражения печени (количества и размеров опухолевых узлов). Вид артериальной химиоэмболизации (масляная – раствор цитостатика + липиодол; комбинированная – раствор цитостатика + липиодол + микросферы из поливинилацетата, др.; эмболизация микросферами, элиминирующими цитостатик (DEB – drug-eluting beads)) зависит от клинической ситуации, технических условий и плана лечения. Наиболее часто используемые цитостатики – доксорубин или эпирубин, цисплатин.

Оценка эффективности ТАХЭ проводится по данным КТ/МРТ с внутривенным контрастным усилением по критериям mRECIST.

Выбор метода ТАХЭ при ГЦР согласно рекомендациям RUSSCO 2018 года [31].

Масляная ТАХЭ применяется при многоузловом моно- либо билобарном поражении объемом не более 70% паренхимы печени;

- при многоузловом билобарном поражении ТАХЭ выполняется в два этапа (раздельная подолевая ТАХЭ с интервалом 4 недели, далее интервал 6–8 недель до следующей ТАХЭ);

- интервалы между курсами одномоментной ТАХЭ – 6–8 недель;

- кратность введения – не менее 3-х курсов (при сохраненной функции печени и отсутствии внепеченочных проявлений заболевания).

ТАХЭ микросферами DEB (drug-elutingbeads) выполняется при моно- либо мультинодулярном, монолобарном поражении объемом не более 50% паренхимы печени.

- при сохранении васкуляризации в опухоли после сеанса ТАХЭ (частичный некроз) – выполняется повторная ТАХЭ (по той же схеме) с оценкой эффективности через 4 недели.

Комбинированная этапная ТАХЭ

вариант А:

1 этап – DEB (суперселективная ТАХЭ зоны доминантного поражения) + 2 этап – масляная (селективная ХЭ зоны, не подвергшейся воздействию на 1-м этапе);

вариант Б:

при моно- либо мультинодулярном, монолобарном поражении объемом не более 50% паренхимы печени.

1 этап – DEB (суперселективная ТАХЭ зоны доминантного поражения) + 2 этап – DEB (селективная ТАХЭ зоны, не подвергшейся воздействию на первом этапе).

Последующая тактика определяется эффективностью (mRECIST) первой ТАХЭ по данным КТ и/или МРТ с контрастированием через 4 нед.:

- при отсутствии контрастирования (тотальный некроз) в зоне воздействия ТАХЭ повторная ТАХЭ не нужна; далее КТ и/или МРТ с контрастированием через каждые 6–8 нед.

- при сохранении васкуляризации в опухоли (частичный некроз) в зоне воздействия повторно выполняется ТАХЭ с контролем по данным КТ и/или МРТ с контрастированием через 4 нед.

Прогностически более благоприятной группой больных, которым показано ТАХЭ являются пациенты с узловой формой поражения без цирроза печени, либо с циррозом Child-Pugh A, без инвазии в сосуды. При тромбозе ствола воротной вены ТАХЭ не показана.

Отсутствие эффекта ТАХЭ после 2 последовательно выполненных сеансов (нет зоны некроза в эмболизированных узлах, появление новых узлов в зоне воздействия) является показанием к смене лечения и, как правило, к началу системной противоопухолевой терапии.

Повторная ТАХЭ при изолированном внутрипеченочном поражении оправдана при длительности эффекта ранее выполненной ТАХЭ более 6 месяцев.

В соответствии с рекомендациями европейской (EASL) и американской (AASLD) ассоциаций по лечению рака печени, с-TACE рекомендуется в качестве первой линии терапии для больных BCLC стадии В, которые не являются кандидатами для резекции, трансплантации или абляции [32, 33].

ТАХЭ может выполняться через определенные промежутки времени или «по требованию», при подтверждении отрицательной динамики опухолевого процесса. Окончательно не установлено, сколько раз

можно повторять ТАХЭ. Однако если после 2 курсов ТАХЭ не получено, по меньшей мере, частичного ответа (по mRECIST), то стратегия лечения должна быть изменена [34, 35]. В таких случаях целесообразно проведение системной химиотерапии [36].

До сих пор, в литературе не представлены исследования, в которых были бы определены максимальные размеры опухоли, при которых возможно достигнуть полного некроза после выполнения ТАХЭ. Только в двух рандомизированных исследованиях было показано увеличение выживаемости больных с ГЦР после проведения ТАХЭ при средних размерах опухолевых узлов 5–7 см [37, 38].

Тотальный некроз опухоли после ТАХЭ наблюдается редко, а частота развития местных рецидивов в течение одного года достигает 60% [39]. У большинства пациентов стадии BCLC В имеет место мультифокальное поражение. В этих случаях им показано проведение ТАХЭ как первой линии лечения. Лучшими кандидатами являются пациенты с несколькими узлами (не более 5), имеющими небольшой размер (до 5 см) [40].

По результатам многоцентрового европейского исследования, DEB-TAXЭ является более эффективным локорегионарным методом лечения по сравнению с с-TAXЭ у пациентов Child-Pugh В, при наличии билобарного поражения или рецидива ГЦР. Однако различия в выживаемости пациентов, которым выполнялись вышеуказанные эндоваскулярные методики, не были продемонстрированы [41–43].

Резюме

Таким образом, интервенционные радиологические технологии, применяемые у больных ГЦР, сегодня являются важным элементом в комбинированной терапии этого заболевания и стандартом лечения для некоторых категорий пациентов. Учитывая широкий спектр противоопухолевых опций при ГЦР (включая возможности применения ИР), оптимальным путем определения лечебной тактики становится персонализированный подход. Стратегия лечения больных ГЦР определяется на мультидисциплинарном совете, в состав которого обязательно входит интервенционный радиолог.

Список литературы

1. Sharma S.A., Kowgier M., Bettina E. et al. Toronto HCC risk index: A validated scoring system to predict 10-year risk of HCC in patients with cirrhosis // *Jordan Journal of Hepatology*. – 2018. – Vol. 68. – P. 92–99.
2. Nault J.C., DeReyniès A., Villanueva A. et al. A hepatocellular carcinoma 5-gene score associated with survival of patients after liver resection // *Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 145. – P. 176–87.
3. Лазаревич Н.Л., Кривцова О.М., Сквородникова П.А. Молекулярно-генетические особенности клинического прогноза ГЦР // *Злокачественные опухоли*. – 2016. – № 4, спецвыпуск 1. – С. 40–45.
4. Siddique O., Yoo E.R., Perumpail R.B. et al. The importance of hepatocellular carcinoma // *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. – 2017. – Vol. 10. – P. 95–100.
5. Cormier J.N., Thomas K.T., Chari R.S. et al. Management of hepatocellular carcinoma // *J. of Gastrointestinal Surgery*. – 2006. – Vol. 10. – № 5. – P. 761–780.
6. Llovet J.M., Fuster J., Bruix J. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma // *Liver transplantation*. – 2004. – Vol. 10 (2 suppl. 1). – P. 115–120.
7. Forner A., Reig M., Bruix J. Hepatocellular Carcinoma // *The Lancet*. – 2018. – Vol. 391. – P. 1301–1314.
8. Бредер В.В., Патютко Ю.И., Перегудова М.В., Косырев В.Ю. с соавт. Сравнительный анализ современных систем стадирования гепатоцеллюлярного рака – TNM/AJCC, CUPI, CLIP и BCLC в российской онкологической практике. Опыт Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина // *Злокачественные опухоли*. – 2016. – № 2. – С. 28–36.
9. Zhou et al. Meta-analysis of radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma // *BMC Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 10. – P. 78.
10. Jia-Yan Ni. Meta-analysis of radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma // *World J Gastroenterol*. – 2013. – Vol. 19. – № 24. – P. 3872–388.
11. Peng Z.W., Zhang Y.J., Chen M.S. et al. Radiofrequency Ablation With or Without Transcatheter Arterial Chemoembolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Randomized Trial // *Journal of clinical oncology*. – 2013. – Vol. 31. – № 4.
12. Yang W., Yan K., Goldberg S.N. et al. Ten-year survival of hepatocellular carcinoma patients undergoing radiofrequency ablation as a first-line treatment // *World J Gastroenterol*. – 2016. – Vol. 22. – № 10. – P. 2993–3005.
13. Zhou Y., Zhao Y., Li B. et al. Meta-analysis of radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma // *BMC Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 10. – P. 78.
14. Feng Q., Chi Y., Liu Y., Zhang L., Liu Q. Efficacy and safety of percutaneous radiofrequency ablation versus surgical resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of 23 studies // *J Cancer Res Clin Oncol*. – 2015. – Vol. 141. – № 1. – P. 1–9.
15. Wang Y., Luo Q., Li Y. et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinomas: a meta-analysis of randomized and nonrandomized controlled trials // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9. – № 1. – e84484.

16. Qi X., Tang Y., An D. et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J Clin Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 48. – № 5. – P. 450–457.
17. Lan T., Chang L., Rabmatbullab M.N., Wu L., Yuan Y.F. Comparative Efficacy of Interventional Therapies for Early-stage Hepatocellular Carcinoma: A PRISMA-compliant Systematic Review and Network Meta-analysis // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – Vol. 95. – № 15. – e3185.
18. Yang B., Zan R.Y., Wang S.Y. et al. Radiofrequency ablation versus percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials // *World J Surg Oncol.* – 2015. – Vol. 13. – P. 96.
19. Chen S., Peng Z., Xiao H. et al. Combined radiofrequency ablation and ethanol injection versus repeat hepatectomy for elderly patients with recurrent hepatocellular carcinoma after initial hepatic surgery // *Int J Hyperthermia.* – 2017. – P. 1–9.
20. Porrett P.M., Peterman H., Rosen M. et al. Lack of Benefit of PreTransplant Locoregional Hepatic Therapy for Hepatocellular Cancer in the Current MELD Era // *Liver Transplantation.* – 2006. – Vol. 12. – № 4. – P. 665–673.
21. NCCN (National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology). – [Электронный ресурс] – URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
22. Llovet J.M., Ducreux M., Lencioni R. et al. EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma // *Journal of Hepatology.* – 2012. – Vol. 56. – P. 908–943.
23. Heimbach J.K., Kulik L.M., Finn R.S., Sirlin C.B., Abecassis M.M., Roberts L.R., Zhu A.X., Murad M.H., Marrero J.A. AASLD Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma // *Hepatology.* – 2018. – Vol. 67. – № 1. – P. 358–380.
24. Ginsburg M., Zivin S.P., Wroblewski K. et al. Comparison of Combination Therapies in the Management of Hepatocellular Carcinoma: Transarterial Chemoembolization with Radiofrequency Ablation versus Microwave Ablation // *Radiology Journal of Vascular and Interventional.* – 2015. – Vol. 26. – № 3r. – P. 330–341.
25. Galle P.R., Forner A., Llovet J.M. et al. (European Association for the Study of the Liver). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma // *Journal of Hepatology.* – 2018. – Vol. 69. – P. 182–236.
26. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // *Hepatobiliary Cancers.* Version 3. 2019-August 1, 2019. – [Электронный ресурс] – URL: <https://www.nccn.org>.
27. Salem R., Lewandowski R.J., Mulcahy M.F. et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes // *Gastroenterology.* – 2010. – Vol. 138. – P. 52–64.
28. Salem R., Gordon A.C., Mouli S. et al. Y90 radioembolization significantly prolongs time to progression compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma // *Gastroenterology.* – 2016. – Vol. 151. – P. 115–1163.e2.
29. Vogel A., Cervantes A., Chau I. et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann Oncol.* – 2018. – Vol. 29 (Suppl 4). – iv238–iv255 Section.
30. Toso C., Trotter J., Wei A. et al. Total tumor volume predicts risk of recurrence following liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma // *LiverTranspl.* – 2008. – Vol. 14. – P. 1107–15.
31. Бредер В.В., Ледин Е.В., Косырев В.Ю. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) // *Злокачественные опухоли. М., «Российское общество клинической онкологии».* – 2017. – Т. 7. – № 3. – С. 339–366.
32. Marelli L., Stigliano R., Triantos C. et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2007. – Vol. 30. – P. 6–25.
33. Bargellini I., Florio F., Golfieri R. et al. Trends in utilization of transarterial treatments for hepatocellular carcinoma: results of a survey by the Italian Society of Interventional Radiology // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2014. – Vol. 37. – P. 438–444.
34. Lei J., Zhong J., Luo Y. et al. Response to transarterial chemoembolization may serve as selection criteria for hepatocellular carcinoma liver transplantation // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8. – № 53. – P. 91328–91342.
35. Lencioni R., Llovet J.M. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma // *Semin Liver Dis.* – 2010. – Vol. 30. – P. 52–60.
36. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASLEORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma // *J Hepatol.* – 2012. – Vol. 56. – P. 908–943.
37. Lo C.M., Ngan H., Tso W.K. et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 35. – P. 1164–1171.
38. Llovet J.M., Real M.I., Montaña X. et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 1734–1739.
39. Terzi E., Golfieri R., Piscaglia F. et al. Response rate and clinical outcome of HCC after first and repeated cTACE performed «on demand» // *J Hepatol.* – 2012. – Vol. 57. – P. 1258–1267.
40. Bolondi L., Burroughs A., Dufour J.F. et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLCB) Hepatocellular Carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions // *Semin Liver Dis.* – 2012. – Vol. 32. – P. 348–359.
41. Xie F., Zang J., Guo X. et al. Comparison of transcatheter arterial chemoembolization and microsphere embolization for treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis // *J Cancer Res Clin Oncol.* – 2012. – Vol. 138. – P. 455–462.

42. *Lammer J., Malagari K., Vogl T. et al.* Prospective randomized study of doxorubicinlutingbead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2010. – Vol. 33. – P. 41–52.

43. *Golfieri R., Giampalma E., Renzulli M. et al.* Randomised controlled trial of doxorubicinluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma // *Br J Cancer.* – 2014. – Vol. 111. – P. 255–264.

References

1. *Sharma S.A., Kowgier M., Bettina E. et al.* Toronto HCC risk index: A validated scoring system to predict 10-year risk of HCC in patients with cirrhosis. *Jordan Journal of Hepatology.* 2018; 68: 92-99.

2. *Nault J.C., DeReyniès A., Villanueva A. et al.* A hepatocellular carcinoma 5-gene score associated with survival of patients after liver resection. *Gastroenterology.* 2013; 145: 176-87.

3. *Lazarevich N.L., Krivtsova O.M., Skovorodnikova P.A.* Molecular genetic features of the clinical prognosis of HCC. *Malignant tumors.* 2016; 4(1): 40-45.

4. *Siddique O., Yoo E.R., Perumpail R.B. et al.* The importance of hepatocellular carcinoma. *Journal of Multidisciplinary Healthcare.* 2017; 10: 95-100.

5. *Cormier J.N., Thomas K.T., Chari R.S. et al.* Management of hepatocellular carcinoma. *J. of Gastrointestinal Surgery.* 2006; 10(5): 761-780.

6. *Llovet J.M., Fuster J., Bruix J.* The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver transplantation.* 2004; 10 (2 suppl.1): 115-120. doi: 10.1002/lt.20034.

7. *Forner A., Reig M., Bruix J.* Hepatocellular Carcinoma. *The Lancet.* 2018; 391: 1301-1314.

8. *Breder V.V., Patyutko Y.I., Peregodova M.V., Kosyrev V.Y. et al.* Comparative analysis of modern hepatocellular cancer staging systems – TNM/ AJCC, CUPI, CLIP and BCLC in Russian oncological practice. The experience of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. *Malignant tumors.* 2016; 2: 28-36.

9. *Zhou et al.* Meta-analysis of radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterology* 2010; 10: 78.

10. *Ni J.Y., Liu S.S., Xu L.F., Sun H.L., Chen Y.T.* Meta-analysis of radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2013 Jun 28; 19(24): 3872-388. doi: 10.3748/wjg.v19.i24.3872.

11. *Peng Z.W., Zhang Y.J., Chen M.S. et al.* Radiofrequency Ablation With or Without Transcatheter Arterial Chemoembolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Prospective Randomized Trial. *Journal of clinical oncology.* 2013; 31(4).

12. *Yang W., Yan K., Goldberg S.N. et al.* Ten-year survival of hepatocellular carcinoma patients undergoing radiofrequency ablation as a first-line treatment. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(10): 2993-3005. doi: 10.3748/wjg.v22.i10.2993.

13. *Zhou Y., Zhao Y., Li B. et al.* Meta-analysis of radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterology.* 2010; 10: 78. doi: 10.1186/1471-230X-10-78.

14. *Feng Q., Chi Y., Liu Y., Zhang L., Liu Q.* Efficacy and safety of percutaneous radiofrequency ablation versus surgical resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of 23 studies. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2015; 141(1): 1-9. doi: 10.1007/s00432-014-1708-1.

15. *Wang Y., Luo Q., Li Y. et al.* Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinomas: a meta-analysis of randomized and nonrandomized controlled trials. *PLoS One.* 2014; 9(1): e84484. doi: 10.1371/journal.pone.0084484.

16. *Qi X., Tang Y., An D. et al.* Radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Gastroenterol.* 2014; 48(5): 450-457. doi: 10.1097/MCG.0000000000000008.

17. *Lan T., Chang L., Rabmathullah M.N., Wu L., Yuan Y.F.* Comparative Efficacy of Interventional Therapies for Early-stage Hepatocellular Carcinoma: A PRISMA-compliant Systematic Review and Network Meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(15): e3185. doi: 10.1097/MD.0000000000003185.

18. *Yang B., Zan R.Y., Wang S.Y. et al.* Radiofrequency ablation versus percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg Oncol.* 2015; 13: 96. doi: 10.1186/s12957-015-0516-7.

19. *Chen S., Peng Z., Xiao H. et al.* Combined radiofrequency ablation and ethanol injection versus repeat hepatectomy for elderly patients with recurrent hepatocellular carcinoma after initial hepatic surgery. *Int J Hyperthermia.* 2017; 1-9. doi: 10.1080/02656736.2017.1387941.

20. *Porrett P.M., Peterman H., Rosen M. et al.* Lack of Benefit of PreTransplant Locoregional Hepatic Therapy for Hepatocellular Cancer in the Current MELD Era. *Liver Transplantation.* 2006; 12(4): 665-673.

21. NCCN (National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology). Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.

22. *Llovet J.M., Ducreux M., Lencioni R. et al.* EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology.* 2012; 56: 908-943. doi: 10.1016/j.jhep.2011.12.001.

23. *Heimbach J.K., Kulik L.M., Finn R.S., Sirlin C.B., Abecassis M.M., Roberts L.R., Zhu A.X., Murad M.H., Marrero J.A.* AASLD Guidelines for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology.* 2018; 67(1): 358-380. doi: 10.1002/hep.29086.

24. Ginsburg M., Zivin S.P., Wroblewski K. et al. Comparison of Combination Therapies in the Management of Hepatocellular Carcinoma: Transarterial Chemoembolization with Radiofrequency Ablation versus Microwave Ablation. *Radiology Journal of Vascular and Interventional*. 2015; 26(3r): 330-341. doi: 10.1016/j.jvir.2014.10.047.
25. Galle P.R., Forner A., Llovet J.M. et al. (European Association for the Study of the Liver). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2018; 69: 182-236.
26. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hepatobiliary Cancers. 2019 Aug 1; 3. Available at: <https://www.nccn.org>.
27. Salem R., Lewandowski R.J., Mulcahy M.F. et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2010; 138: 52-64. doi: 10.1053/j.gastro.2009.09.006.
28. Salem R., Gordon A.C., Mouli S. et al. Y90 radioembolization significantly prolongs time to progression compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2016; 151: 115-1163.e2.
29. Vogel A., Cervantes A., Chau I. et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018; 29 (Suppl 4): iv238-iv255 Section. doi: 10.1093/annonc/mdy308.
30. Toso C., Trotter J., Wei A. et al. Total tumor volume predicts risk of recurrence following liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2008; 14: 1107-15.
31. Breder V.V., Ledín E.V., Kosyrev V.Y. Malignant tumors. Practical guidelines for the treatment of malignant tumors (RUSSCO). Malignant tumors. Moscow, Russian Society of Clinical Oncology. 2017; 7(3): 339-366.
32. Marelli L., Stigliano R., Triantos C. et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007; 30: 625. doi: 10.1007/s00270-006-0062-3.
33. Bargellini I., Florio F., Golfieri R. et al. Trends in utilization of transarterial treatments for hepatocellular carcinoma: results of a survey by the Italian Society of Interventional Radiology. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014; 37: 438444.
34. Lei J., Zhong J., Luo Y. et al. Response to transarterial chemoembolization may serve as selection criteria for hepatocellular carcinoma liver transplantation. *Oncotarget*. 2017; 8(53): 91328-91342. doi: 10.18632/oncotarget.20511.
35. Lencioni R., Llovet J.M. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2010; 30: 5260.
36. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASLEORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012; 56: 908943.
37. Lo C.M., Ngan H., Tso W.K. et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002; 35: 11641171.
38. Llovet J.M., Real M.I., Montaña X. et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 359: 17341739. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08649-X.
39. Terzi E., Golfieri R., Piscaglia F. et al. Response rate and clinical outcome of HCC after first and repeated cTACE performed «on demand». *J Hepatol*. 2012; 57: 12581267.
40. Bolondi L., Burroughs A., Dufour J.F. et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLCB) Hepatocellular Carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis*. 2012; 32: 348359.
41. Xie F., Zang J., Guo X. et al. Comparison of transcatheter arterial chemoembolization and microsphere embolization for treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: ametaanalysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012; 138: 455462.
42. Lammer J., Malagari K., Vogl T. et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010; 33: 4152.
43. Golfieri R., Giampalma E., Renzulli M. et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 2014; 111: 255264. doi: 10.1038/bjc.2014.199.