

# ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## КАК СОЦИАЛЬНАЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ПРОБЛЕМА

Распространенность факторов риска развития ГЦР в российской популяции свидетельствует о значительном потенциале роста заболеваемости. В отсутствие действующих скрининговых программ в РФ в группах риска и поздней диагностики смертность от рака печени существенно превышает растущую заболеваемость. Система онкологической помощи РФ большим ГЦР находится на раннем этапе развития и представлена несколькими клиническими центрами Москвы, Санкт-Петербурга, отдельных регионов. В отсутствие утвержденных стандартов диагностики и лечения ГЦР выполняется в основном только хирургическое лечение ранних стадий; некоторые клиники имеют опыт интервенционно-радиологических вмешательств при местно-распространенном процессе, проводят лекарственную терапию. Быстрое и значимое уменьшение смертности возможно при широком внедрении в диагностику и лечение ГЦР мультидисциплинарного подхода на основе активного внутри- и межклинического сотрудничества разных специалистов: хирургов, трансплантологов, интервенционных радиологов, химиотерапевтов, гепатологов, диагностов на всех стадиях развития опухолевого процесса.

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярный рак, группы риска, классификация BCLC, трансплантация, сорафениб, мультидисциплинарный подход.

V.V. BREDER, PhD medicine, V.Y. KOSYREV, MD, N.E. KUDASHKIN, PhD in medicine, K.K. LAKTIONOV, MD  
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, MH RF  
HEPATOCELLULAR CARCINOMA AS A SOCIAL AND MEDICAL PROBLEM IN THE RUSSIAN FEDERATION

The prevalence of risk factors for HCC in the Russian population is reflected in a significant potential growth in morbidity. In the absence of active screening programs in the Russian Federation, mortality from liver cancer in risk groups and late diagnosis groups significantly exceeds the growing morbidity. Cancer care for HCC patients in the Russian Federation is at an early stage of development and is represented by several clinical centers in Moscow, St. Petersburg, and several regions. In the absence of approved standards for diagnosis and treatment of HCC, surgical treatment of early stage diseases is primarily carried out; some clinics have experience of interventional radiology procedures for the locally advanced process and pharmaceutical therapy. Fast and significant reduction in mortality is possible with an overall introduction of a multidisciplinary approach in the diagnosis and treatment of HCC, based on extensive intra- and inter-hospital cooperation between different specialists – surgeons, transplantologists, interventional radiologists, chemotherapeutists, hepatologists, diagnosticians at all stages of the development of cancer.

**Keywords:** hepatocellular carcinoma, risk, BCLC classification, transplantation, sorafenib, a multidisciplinary approach.

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР, гепатоцеллюлярная карцинома – ГЦК, или печеночно-клеточный рак) – наиболее часто встречаемая опухолевая патология печени (>85%) агрессивного течения с неблагоприятным прогнозом – 5-летняя выживаемость не превышает 15% [1]. В мире ГЦР занимает 2-е место среди причин онкологической смертности – около 746 тыс. больных умерли в 2012 г. [2, 3]. Заболеваемость существенно выше (150–500 на 100 тыс. населения) в странах Азии и центральной Африки с низким уровнем жизни, где отмечается значимая корреляция с заболеваемостью хроническим вирусным гепатитом В (ХВГ-В) [2].

Российская Федерация может быть отнесена к странам со средней заболеваемостью ГЦР – 4–5 на 100 тыс. населения; это 13-е место в структуре онкологической заболеваемости и 11-е место среди причин смерти. Ежегодно в РФ регистрируется более 6 тыс. новых случаев заболевания ГЦР [4], чаще всего уже в распространенной стадии, не подлежащей специальному лечению. Удельный вес

ранних (I и II) стадий не превышает 10%, около 58% случаев выявляется уже в IV стадии заболевания [5]. При этом удельный вес морфологически верифицированного диагноза «рак печени» составил 48,9–56,4% [4, 5].

Умерли в 2012 г. от рака печени (без уточнения: гепатоцеллюлярный и холангиоцеллюлярный) 8 645 человек, при этом прирост смертности с 2007 по 2012 г. составил 5,1 и 8,1% у мужчин и женщин соответственно [4]. Обращает внимание существенное (>37%) превышение числа умерших над количеством впервые выявленных случаев заболевания, смертность от рака печени значительно превышает заболеваемость в 60 регионах России, возможно, это объясняется ошибками трактовки посмертных находок: печень часто поражается метастазами из других органов [5].

Значительная доля посмертного диагностирования отражает крайне неблагоприятную ситуацию с поздним выявлением рака печени, 66–80% больных с впервые установленным заболеванием умирают в течение 1 года.

Показатель «Летальность на первом году с момента установления диагноза» по РФ в 2014 г. составил 70,4% [5].

Отмечается очень большой разброс в показателе смертности от рака печени по регионам РФ. Наиболее высокая смертность от рака печени в республиках Саха (16,5 на 100 тыс. мужчин и 8,2 на 100 тыс. женщин) и Тыва (12,1 и 6,3 соответственно), Магаданской области (10,9 и 6,1); если самая высокая смертность от рака печени (среди мужчин) – в Чукотском автономном округе – 21,6 на 100 тыс. населения, то в Липецкой области соответствующий показатель в 13,6 раз ниже [4].

## ГРУППЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ГЦР В РФ

Хорошо известны группы риска развития ГЦР: большие циррозом печени любой этиологии, хроническими вирусными гепатитами (ХВГ), алкогольным и неалкогольным стеатогепатитом, гемохроматозом [6]. Все большее значение в риске развития опухолевой патологии печени приобретает сахарный диабет и ожирение. В большинстве развитых стран приняты государственные программы скрининга ГЦР в большинстве упомянутых групп риска: активный поиск ведется среди больных циррозом печени, хроническим вирусным гепатитом В (ХВГ-В), хроническим вирусным гепатитом С (ХВГ-С) в сочетании с выраженным фиброзом печени ( $\geq F3$ ) [7]. Отсутствие в РФ подобных программ активного выявления ГЦР в известных группах риска неизбежно приводит к поздней диагностике рака – в 2012 г. 3,7% случаев ГЦР выявлены при профилактических осмотрах [4].

В США, как и в РФ, печеночно-клеточный рак встречается нечасто: заболеваемость – 5,9 на 100 тыс. населения, смертность – 4,3 на 100 тыс. Заболеваемость ГЦР с 2000 по 2012 г. ежегодно возрастала на 3,64%, расчетный прогноз заболеваемости ГЦР (2013–2030 гг.) прогнозирует 2,78% ежегодного прироста числа новых случаев болезни [8].

Многими авторами отмечается изменение структуры групп риска развития рака печени. Эффективная противовирусная терапия ХВГ-В и ХВГ-С, профилактическая вакцинация ХВГ-В уменьшают число вирус-ассоциированного ГЦР, но нарастающая эпидемия ожирения и сахарного диабета, в частности в США, уже вывели метаболические факторы риска ГЦР на 1-е место – 36,6% случаев ГЦР ассоциируются с ожирением/диабетом [9].

Можно лишь догадываться, какой будет структура факторов риска и заболеваемость ГЦР в РФ в ближайшие годы. В основе гепатоканцерогенеза, как правило, лежит хроническое воспаление – гепатит, существующий многие годы и даже десятилетия. По данным анализа факторов риска среди 380 больных ГЦР, наблюдавшихся в РОНЦ в 2007–2015 гг., 1-е и 2-е место занимают ХВГ-С (30%) и ХВГ-В (27,6%) соответственно, на 3-м месте (17,4%) – заболевания, ассоциированные с метаболическим синдромом (ожирение/диабет/гипертоническая болезнь/атеросклероз) и только на 4-м месте – алкогольного генеза (8,7%) [10].

В РФ за последнее десятилетие заболеваемость ХВГ выросла более чем в 2,2 раза: с 23,6 (в 1999 г.) до 52,2 на 100 тыс. населения (в 2012 г.). При этом рост заболевае-

мости ХВГ обусловлен главным образом почти трехкратным увеличением заболеваемости ХВГ-С: с уровня в 12,9 на 100 тыс. населения (в 1999 г.) до 36,1 на 100 тыс. населения (в 2012 г.). При этом за указанный период заболеваемость ХВГ-В увеличилась только в 1,4 раза: с 8,9 до 12,6 на 100 тыс. населения, что обусловлено целенаправленной работой по иммунопрофилактике этой инфекции. Значительно утяжеляется течение гепатита В в сочетании с дельта-агентом (гепатит D), который, по данным субъектов РФ, выявляется в 0,2–0,3% случаев от общего количества острых и хронических форм гепатита В [11]. По данным формы 2 федерального государственного статистического наблюдения, наиболее высокие показатели заболеваемости ХВГ (по совокупности), превышающие в 2 раза и более средние уровни по Российской Федерации, зарегистрированы в Санкт-Петербурге (184,1 на 100 тыс.), Липецкой (103,6 на 100 тыс.), Новосибирской областях (112,8 на 100 тыс.), Ямало-Ненецком автономном округе (154,5 на 100 тыс.), в Сахалинской области (150 на 100 тыс.) и в Камчатском крае (203,2 на 100 тыс.). По результатам анализа в субъектах РФ имеются значительные различия в организации учета и наблюдения больных хроническими формами вирусных гепатитов, отмечается недостаточный уровень их лабораторного обследования и охвата противовирусным лечением. Так, по данным органов исполнительной власти в области охраны здоровья граждан 74 субъектов РФ, только в 38 субъектах проводится учет больных ХВГ с помощью регистров, при этом в 3 субъектах учитываются только пациенты, находящиеся на противовирусной терапии, а в 5 субъектах ведение регистра осуществляется не на всей территории. При анализе факторов риска ГЦР больных, наблюдавшихся в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, среди больных печеночно-клеточным раком диагноз хронического вирусного гепатита В или С в 9,5% случаев был установлен одновременно с ГЦР [10].

Метаболический синдром – это патофизиологический комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В основе метаболического синдрома лежит инсулинорезистентность. По данным официальной статистики, распространенность в РФ болезней, в патогенезе которых лежит метаболический синдром, приобретает характер эпидемии. В 2000 г. число впервые выявленных больных сахарным диабетом и заболеваниями, сопровождающимися повышением артериального давления составляло 111,3 и 298,7 на 100 тыс. населения, а в 2013 г. эти показатели увеличились более чем в 2 раза и составляли уже 236,5 и 616,7 на 100 тыс. населения [12].

В РФ существует острая социальная и медицинская проблема алкоголизма (декабрь 2013 г. – на учете состоит 1 746 500 больных) [12]. Эти пациенты при длительном употреблении алкоголя имеют все шансы к развитию алкогольного гепатита и цирроза печени – важного фактора риска развития ГЦР. Вероятность злокачественной трансформации существенно увеличивается при сочетании алкоголя с вирусными гепатитами [13].

Другой общепризнанный фактор риска ГЦР – курение [14]. Всероссийский центр изучения общественного мнения (ВЦИОМ) сообщает, что число курильщиков в стране не меняется – это по-прежнему около трети россиян (35% в 2014 г. и 34% в 2015 г.) [15]. По результатам проведенного нами исследования и курение, и употребление алкоголя в анамнезе достоверно ( $p < 0,001$ ) ухудшали продолжительность жизни больных ГЦР, получавших противоопухолевое лечение [10].

## СКРИНИНГ ГЦР В РФ: ВРЕМЯ ПРИШЛО?

Система активного выявления ГЦР на ранней стадии в известных группах риска успешно используется во многих странах мира. Благодаря скринингу ГЦР в развитых странах сформировалась существенная (до 20%) доля больных ранними стадиями, когда возможно проведение радикального хирургического лечения с высокой вероятностью выздоровления. В основе скрининга регулярное (каждые 4–6 мес.) ультразвуковое исследование (УЗИ) печени больных циррозом в руках подготовленных специалистов позволяет выявлять узловые образования небольших размеров. Если в результате УЗИ в цирротически измененной печени выявляются дополнительные узловые образования размером более 1 см, назначаются уточняющие рентгенологические исследования (мультифазные РКТ и/или МРТ с контрастированием) [7]. Специфический характер контрастирования узловых образований – гипervasкуляризация в артериальную фазу и «вымывание» в портальную или отсроченную фазы (сосудистые «знаки» ГЦР) позволяет заподозрить ГЦР. Уверенная трактовка рентгенологических находок без морфологического подтверждения позволительна только специалисту-рентгенологу высокого уровня с большим опытом работы с больными ГЦР. Чаще всего в цирротически измененной печени выявляются узлы, имеющие неспецифический характер контрастирования. Это показание к проведению уточняющей диагностики, в первую очередь биопсии малых ( $< 2$  см) опухолей, поскольку выявление ГЦР при размерах опухолевого узла  $> 2$  см ассоциируется со значимым ухудшением результатов лечения [15].

Дополнительный тест на концентрацию опухолевого маркера – альфа-фетопroteина (АФП) увеличивает вероятность выявления ГЦР на ранних стадиях на 6–8%, но ложноположительный результат существенно (~ на 80%) увеличивает финансовые затраты на уточняющую диагностику каждого выявленного случая [16]. Большинство современных международных рекомендаций по диагностике и лечению ГЦР считают избыточным рутинное определение уровня АФП в качестве скринингового теста.

Сегодня в РФ нет скрининга ГЦР как государственной программы для выявления рака печени на ранней стадии. Насколько готова система здравоохранения РФ к проведению обязательного скрининга? Есть ли финансирование обязательного и регулярного УЗИ-контроля у больных циррозом любой этиологии? Кто и как должен проводить уточняющую диагностику малых узловых образований в печени? Ответом на эти вопросы должны быть практические шаги в региональном здравоохранении.

## ПРАВИЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ – ОСНОВА ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

На сегодня в РФ отсутствует единый учет заболеваемости ГЦР, нет преемственности в организации процесса лечения на различных стадиях заболевания; при систематизации результатов лечения используется только классификация TNM, не учитывающая многих особенностей течения рака печени и потому имеющая весьма ограниченное практическое значение [17]. Упрощенная классификация ГЦР представлена в 7-м издании Американского объединенного комитета по раку (AJCC: American Joint Committee in Cancer) в Руководстве по стадированию злокачественных опухолей (Cancer Staging Manual) [18].

В медицинском сообществе различных стран разработан ряд оригинальных классификаций ГЦР. Все системы стадирования, кроме TNM/AJCC-7, включают компоненты для оценки функции печени и выраженности цирроза. Классификация Child – Pugh (С-Р, Чайлд – Пью) была разработана и используется для оценки выраженности цирроза печени [19]. С-Р не учитывает характеристик опухоли, но важна для оценки перспектив выживаемости, ассоциированных с циррозом. Поэтому при формулировании диагноза ГЦР обязательно подтверждение/исключение факта цирроза и его актуальное стадирование по классификации С-Р. Функциональный класс печени по С-Р, безотносительно степени выраженности фиброза и цирроза, рассматривается либо как единый компонент систем стадирования ГЦР, либо частично с учетом его составляющих (альбумин, билирубин).

В мире наибольшую распространенность среди систем стадирования ГЦР сегодня получила т. н. Барселонская классификация, или BCLC. BCLC, помимо прогностически значимых характеристик опухолевого процесса, объективного состояния пациента и степени выраженности сопутствующей патологии печени (цирроз, класс цирроза по С-Р), включает рекомендации по лечебной тактике в зависимости от стадии болезни [20]. На вариант выбора лечения влияют билирубин, портальная гипертензия, наличие опухоли-ассоциированных симптомов и объективное состояние (шкала ECOG). Классификация BCLC используется международными ассоциациями по лечению рака печени – EASL [21] и AASLD при лечении ГЦР [22].

ГЦР имеет ряд отличительных особенностей течения, определяемых преимущественно внутripеченочным прогрессирующим на фоне хронического воспаления (гепатит любой этиологии) и фиброза/цирроза печени. Классификация BCLC учитывает возможную «миграцию» стадии печеночно-клеточного рака как в сторону повышения (при естественном прогрессировании процесса, в т. ч. и на фоне ранее успешного лечения), так и в сторону понижения, т. н. «down-staging» после химиоэмболизации и/или системной терапии при переводе опухоли в операбельное состояние. Понижение стадии особенно актуально для тех больных ГЦР, когда исходное опухолевое поражение, выходящее за пределы формальных критериев для трансплантации печени (например, т. н. «Миланские» – один опухолевый узел  $\leq 5$  см или число

узлов  $\leq 3$  при размере наибольшего  $\leq 3$  см), в результате эффективного воздействия («bridge»-терапия) уменьшаются до размеров, соответствующих установленным показателям к пересадке органа.

Ретроспективный анализ 380 случаев ГЦР, наблюдавшихся в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ с 2006 по 2015 г., показал, что TNM/AJCC ( $p < 0,001$ ; ОР 1,294 95% ДИ 1,207–1,398) обладает достоверной прогностической значимостью, но только при ранних (I–II) стадиях ГЦР, различие кривых ОВ между другими стадиями недостоверно [48]. Классификация BCLC хорошо прогнозировала выживаемость для всех стадий ГЦР ( $p < 0,001$ ; ОР 1,782 95% ДИ 1,518–2,093). Было показано, что стадирование ГЦР по классификации BCLC обладает очевидной прогностической (многофакторный анализ: ОР 1,337,  $p = 0,001$ ) и практической ценностью в российской популяции больных ГЦР. Классификация BCLC и определение функционального статуса печени (Child – Pugh) должны быть обязательным дополнением при стадировании печеночно-клеточного рака по TNM/AJCC.

Но для повседневной онкологической практики в РФ, пожалуй, самым важным будет ответ на вопрос о возможности проведения современного и своевременного лечения выявленного ГЦР в зависимости от стадии процесса. Значительная распространенность опухолевого процесса в большинстве случаев на момент выявления болезни, выраженная сопутствующая патология печени с частым нарушением функций печени при отсутствии специализированных центров и квалифицированных специалистов часто приводит к необоснованному отказу от лечения опухоли. В ведущих онкологических клиниках мира диагностика и лечение ГЦР, как правило, происходит при активном взаимодействии членов большой междисциплинарной команды, включающей хирурга-гепатолога, трансплантолога, химиотерапевта, рентгенолога, интервенционного радиолога, морфолога и гепатолога. В отсутствие утвержденных алгоритмов в системе онкологической помощи РФ решение о судьбе больного часто принимает только один врач. С 2012 г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина над проблемой диагностики и лечения ГЦР активно работает мультидисциплинарная группа специалистов, включающая онкологов (хирурги, интервенционные радиологи и химиотерапевты), морфологов, гепатологов и врачей диагностических служб (рентгенологов).

В исследовании РОНЦ только 20% имели I стадию ГЦР, еще 14,2% классифицировались как II стадия по TNM/AJCC7 – медианы ОВ составили 48,4 мес. и 26,7 мес. соответственно [48]. Несомненно, различные хирургические школы по-разному могут оценивать критерии операбельности и резектабельности первичного рака печени исходя из опыта, технических возможностей, квалификации. Только пациенты с ранними стадиями рака печени (BCLC 0–A) с высокой вероятностью могут быть излечены оперативным путем. В развитых странах болезнь выявляется на ранней стадии в 30–40% случаев, при этом более 70% больных ГЦР в результате радикального оперативного лечения – резекции или трансплантации печени переживают 5 лет [7].

## ЛЕЧЕНИЕ ГЦР В РФ: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

По данным официальных статистических отчетов, в РФ удельный вес ранних (I и II по классификации TNM/AJCC) стадий ГЦР, кому может быть предложено хирургическое лечение (резекция, абляция, трансплантация печени), колеблется в пределах 8–10%, около 58% из всех впервые выявленных случаев диагностируются уже в IV стадии заболевания [4, 5]. Общее число больных раком печени, подлежащих радикальному хирургическому лечению в 2014 г., составило 8,9% от впервые выявленных случаев заболевания – результаты лечения неизвестны. Но на примере Санкт-Петербурга (Ленинград), где динамика показателей заболеваемости населения раком печени может быть проанализирована с 1980 г., было показано, что за весь период наблюдения (с 1994 по 2005 г.) в Санкт-Петербурге не наблюдалось ни одного случая 5-летней выживаемости больных раком печени I, II и III стадии (TNM) заболевания [23]. Авторы делают вывод, что данные с мест, формирующие общий показатель удельного веса ранних стадий, не соответствуют реальному положению.

К методам радикального лечения, применимым при ранних стадиях заболевания (стадии по BCLC 0 и A), относятся трансплантация и резекция печени, различные варианты абляции; 5-летняя выживаемость в группе достигает 50–70% [21]. Официальная статистика не имеет данных о частоте применения различных видов оперативного лечения ГЦР в РФ.

Трансплантология в РФ имеет непродолжительную историю, но уже есть 14 центров (Москва, Санкт-Петербург, Екатеринбург, Краснодар и др.), выполняющих трансплантации печени; при ГЦР пересадку печени проводили некоторые из них. В 2014 г. в РФ было выполнено 302 трансплантации печени (без уточнения показаний к трансплантации) – 176 трупных и 126 родственных: доля московских клиник составила 66,9% [24].

В БУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифософского с 2001 по 2014 г. выполнено 70 ортотопических трансплантаций печени по поводу ГЦР [25]. Пятилетняя выживаемость для группы больных ГЦР, соответствующих миланским критериям трансплантации печени, составила 87,5%. Результаты лечения больных, чья болезнь превышала миланские критерии, были достоверно хуже, пять лет пережили только 29,5% пациентов. В связи с недостатком доноров активно развивается направление родственной парциальной трансплантации от живого донора и при ГЦР.

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЦР: РЕЗЕКЦИЯ ПЕЧЕНИ

Согласно данным актуальной официальной статистики, в 2014 г. в РФ общее число больных раком печени, подлежащих радикальному хирургическому лечению, составило менее 10% ( $n=509$ ) от впервые выявленных случаев заболевания, из них 60,9% получили только хирургическое лечение; объем и результаты лечения неизвестны [5].

Резекция печени в том или ином объеме в настоящее время остается основным и относительно доступным

методом радикального лечения ГЦР в РФ. Первые работы по хирургическому лечению ГЦР, анализировавшие многолетний опыт клиник, относятся к началу 2000-х гг. Б.И. Альперович описывает 38 операций по поводу злокачественного первичного поражения печени с 1955 по 2000 г. [26]. Б.Н. Котив и соавт. представляют опыт лечения 18 больных ГЦР [27]. Л.М. Гранов с соавт., ретроспективно оценивая свой опыт оперативного лечения 800 больных опухолевым поражением печени, отметили, что резекции печени по поводу ГЦР были выполнены только у 31 пациента [28]. В.А. Вишневский с соавт. сообщают о 70 больных, оперированных по поводу первичного рака печени, из них 46 (65,7%) имели ГЦР [29]. В недавних работах О.Г. Скипенко с соавт., анализируя опыт Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского в лечении основных опухолевых заболеваний печени, показал, что с 2005 г. в РНЦХ выполняется ежегодно 40–60 резекций печени, и обобщил данные о 472 вмешательствах [30]. Основным показанием к резекции печени были злокачественные очаговые образования печени – 358 (75,8%), среди которых доминировало метастатическое поражение печени (313 случаев, или 87,4%). ГЦР (n = 27, или 7,5%) и холангиоцеллюлярный рак (n = 15, или 4,2%) как показание к оперативному лечению составлял небольшую часть злокачественных опухолей печени.

Наибольший опыт хирургического лечения ГЦР в РФ представлен Патютко Ю.И. с соавт.: с 1991 по 2014 г. было проведено оперативное лечение 180 больных печеночно-клеточным раком, в 60 случаях радикальная операция проведена на фоне цирроза печени [31]. Хирургическая школа профессора Ю.И. Патютко (РОНЦ им. Н.Н. Блохина) считает, что наиболее часто используемая в Европе, США и Канаде при ГЦР классификация BCLC имеет излишне жесткие критерии отбора кандидатов на хирургическое лечение и лишает возможности проведения потенциально радикальных вмешательств у значительной части пациентов [32]. BCLC оставляет нерешенными вопросы о возможности проведения обширных резекций печени, необходимости лимфодиссекции, целесообразности выполнения повторных оперативных вмешательств при метастазах в оставшейся части органа. А учитывая то обстоятельство, что трансплантация печени сегодня и не только в РФ является малодоступным и технически сложным для организации ее выполнения методом, реальная потребность в резекционной хирургии печени находится на достаточно высоком уровне. Однако лечение ГЦР в большинстве случаев требует мультидисциплинарного подхода с привлечением специалистов смежных специальностей (химиотерапевтов, интервенционных хирургов, гепатологов и т. д.) – это, возможно, и является причиной малой распространенности специализированных клинических центров, систематически выполняющих вмешательства при данной патологии в РФ.

Адьювантная терапия ГЦР остается нерешенной проблемой. Крупное (n = 1 114 больных, рандомизация 1:1) плацебо-контролируемое исследование эффективности сорафениба после резекции или абляции ГЦР (STORM) лишь подтвердило отсутствие значимого влияния актив-

ного лечения на выживаемость без прогрессирования: медиана безрецидивной выживаемости в сравниваемых группах была одинаковой (сорафениб 33,3 мес., плацебо 33,7 мес.) [33].

Для больных ГЦР, не подлежащих операции, но не имеющих противопоказаний к противоопухолевому лечению, реальными методами продления жизни являются интервенционные радиологические вмешательства (трансартериальная химиоэмболизация, ТАХЭ) и лекарственная противоопухолевая терапия. В доступной отечественной литературе нет систематизированных данных о распространенности методов консервативного лечения ГЦР в РФ и эффективности их применения.

**Трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ)** – метод, наиболее часто (из технологий локо-регионарного лечения) используемый у неоперабельных больных ГЦР. Особенностью технологии является возможность селективного и суперселективного ограничения/перекрытия артериального кровотока на различных уровнях (учитывая факт преимущественного артериального кровоснабжения узлов ГЦР) в зависимости от объема и характера (узловой, инфильтративный, мультифокальный) поражения и функциональной состоятельности печени. Помимо ишемического эффекта, локальное цитотоксическое влияние оказывает и цитостатик, концентрация которого в опухоли после ТАХЭ, как правило, существенно выше по сравнению с системным введением при меньшей общей токсичности. ТАХЭ интересна тем, что может применяться как в качестве основного лечения у неоперабельных больных ГЦР, так и с целью проведения «bridge-(бридж) терапии». Кроме того, оправданно комбинированное использование ТАХЭ с технологиями локальной деструкции опухолей и системной терапией [34].

На сегодняшний день в РФ отсутствует достоверная статистика по распространенности и эффективности применения методов локального контроля при ГЦР. Даже лидеры данного направления – лаборатория интервенционной радиологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина, несмотря на участие в разработке «Практических рекомендаций по лекарственному лечению злокачественных опухолей печени» (2015 г.) и многочисленные выступления на различных форумах, последний раз публиковали свои данные по эффективности масляной ТАХЭ при ГЦР в 2010 г., а результаты ТАХЭ с применением насыщаемых микросфер были представлены в 2013 г. [35, 36]. Хотя ежегодно в данном клиническом центре по поводу ГЦР выполняется не менее 15–20 первичных и >30 повторных ТАХЭ.

Вместе с тем несколько специализированных центров в РФ применяют современные методы локо-регионарного лечения на высоком техническом уровне. Это школа профессора П.Г. Таразова в Санкт-Петербурге, онкологический центр в Самаре, онкологический диспансер во Владикавказе и ряд других учреждений.

## ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЦР

Печеночно-клеточный рак исторически относится к опухолям, где возможности лекарственного лечения пре-

паратов весьма ограничены. Цитотоксическая терапия на основе доксорубина, препаратов платины, гемцитабина и фторпиримидинового иногда позволяет получить объективные эффекты, но в целом не увеличивает общей выживаемости больных ГЦР. Последние годы появились новые эффективные лекарственные препараты – мультитаргетные агенты, в механизме действия которых учитываются специфические особенности гепатоканцерогенеза. В онкологической практике в РФ с 2008 г., как и в других странах и регионах, используется мультитаргетный препарат сорафениб. На сегодня это единственный препарат, увеличивающий продолжительность жизни больных ГЦР, не подлежащих оперативному лечению. Рекомендации национальных онкологических сообществ (NCCN, ESMO, EORTC и др.), в т. ч. российские (RUSSCO), основаны на результатах двух плацебо-контролируемых исследований – SHARP и Asia-Pacific, убедительно показавших преимущество лечения сорафенибом больных местно-распространенным и/или метастатическим ГЦР с удовлетворительной функцией печени (CP A) и не подлежащих оперативному лечению [37, 38]. По результатам исследования SHARP терапия сорафенибом достоверно увеличивала и общую выживаемость (ОВ, медиана 10,7 мес.) в сравнении с плацебо (медиана ОВ -7,9 мес.), и выживаемость до прогрессирования (ВДП, 5,5 мес. vs. 2,8 мес.). Подгрупповой анализ показал, что преимущество сорафениба сохранялось независимо от факторов риска развития (ХВГ В, ХВГ С, алкоголь) и стадии ГЦР (BCLC В и BCLC С), объективного состояния больных (ECOG 0 и ECOG 1-2), распространенности опухолевого процесса (внепеченочные метастазы, инвазия/тромбоз сосудов) и предшествующего лечения (радикальное, химиоэмболизация) как для ОВ, так и для ВДП [39].

Наибольшим отечественным опытом лекарственного лечения ГЦР располагает РОНЦ им Н.Н. Блохина: анализ 130 случаев лечения распространенного ГЦР подтвердил эффективность сорафениба (медиана ОВ = 10,9 мес) в российской популяции больных [40, 41]. Официальной статистики по количеству случаев лекарственного лечения ГЦР в РФ в доступной литературе не найдено. Согласно данным из регионов, ориентировочное количество больных печеночно-клеточным раком, получавших лечение нексаваром (сорафениб) в общей онкологической сети РФ в 2014 г. не превышало 130 пациентов. На июнь 2016 г. уже около 220 больных ГЦР находились на лечении сорафенибом. При ожидаемой медиане времени до прогрессирования около 5–6 мес. на всю группу у незначительной части больных опухолевый процесс может контролироваться в течение нескольких лет.

Основными показаниями к назначению препарата при ГЦР являются распространенный или метастатический процесс, не подлежащий оперативному и/или интервенционно-радиологическому лечению (абляция, химиоэмболизация) либо при прогрессировании после локального лечения. Важнейшими условиями проведения противоопухолевой системной терапии являются клинически стабильная сопутствующая патология, компенсированная функция печени (С-Р А) и удовлетворительное состояние пациента (статус ECOG менее 2). В ряде случаев лечение

возможно и при исходно нарушенной функции печени (С-Р В, не более 7 баллов) при адекватной сопутствующей терапии осложнений цирроза печени (асцит, гипоальбуминемия, портальная гипертензия).

В связи с портальной гипертензией и ассоциированной тромбозией часто затруднена морфологическая верификация опухолевого процесса. Невозможность выполнения пункционной биопсии опухоли печени в условиях цирроза не может быть поводом к отказу от назначения лечения. ГЦР имеет специфические рентгенологические признаки, позволяющие уверенно устанавливать диагноз печеночно-клеточного рака без морфологического подтверждения, но только на фоне цирроза печени и, к сожалению, менее чем в половине случаев заболевания.

Наш многолетний опыт работы с больными ГЦР подтверждает безусловную необходимость для онколога знания сопутствующей хронической патологии печени и ее лечения. Часто при отказе в противоопухолевом лечении ведущую роль играет боязнь ухудшения состояния больного вследствие потери контроля над сопутствующей патологией печени. Поэтому при проведении лекарственного лечения ГЦР, помимо знания современных принципов терапии хронических заболеваний печени, очень важно активное взаимодействие с гастроэнтерологической службой, гепатологами.

## ГЦР НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Особое внимание заслуживают вопросы лечебной тактики хронических вирусных гепатитов. Известно, что высокая концентрация ДНК ХВГ В – достоверный фактор высокого риска послеоперационного рецидива ГЦР, а также плохой выживаемости [42]. В недавно опубликованном метаанализе японских исследователей, объединившем 6 350 случаев (из 13 клинических исследований) радикального хирургического лечения ГЦР на фоне ХВГ В, было показано, что адьювантная противовирусная терапия аналогами нуклеозидов достоверно уменьшала риск рецидива опухоли печени на 34% (ОР 0,66, 95% ДИ 0,54–0,80;  $p < 0,0001$ ) и увеличивала общую выживаемость на 44% (ОР 0,56, 95% ДИ 0,43–0,73;  $p < 0,0001$ ) в сравнении с группой наблюдения [43].

Метаанализ 10 исследований ( $n = 645$ ) адьювантной и периоперационной терапии ХВГ С интерферонами (vs. наблюдение) также показал значимое позитивное влияние, уменьшая риск послеоперационного рецидива ГЦР (ОР = 0,26;  $p < 0,00001$ ) и увеличивая 5-летнюю выживаемость (ОР = 0,31;  $p < 0,00001$ ) [44]. Наибольшая выгода от применения интерферонов получена в группе с устойчивым вирусологическим ответом как для безрецидивной (ОР = 0,19;  $p = 0,005$ ), так и для общей выживаемости (ОР = 0,31;  $p = 0,03$ ). Однако в последних рекомендациях EASL (Европейская ассоциация по изучению печени) нет однозначного определения показаний к периоперационной интерферонотерапии ХВГ С-ассоциированного ГЦР [45]. Возможно, результаты исследований безинтерфероновых режимов терапии ХВГ С в этой группе больных

окажутся более убедительными как в отношении эффективности, так и переносимости.

В ретроспективном анализе Li Xu и соавт. в когорте, включавшей 151 случай ХВГ В-ассоциированного ГЦР, было показано значимое ( $p = 0,03$ ) увеличение ОВ и уменьшение риска смерти на 33% ( $p = 0,04$ ) для больных, получающих терапию сорафенибом в сочетании с противовирусным лечением аналогами нуклеозидов [46].

В рекомендациях EASL (2012 г.) подчеркивается, что всем больным ХВГ В, получающим химиотерапию или иное иммуносупрессивное лечение при наличии положительной пробы на HBsAg или анти-HBc антитела, необходимо определение уровня ДНК HBV [47]. Все HBsAg-негативные, анти-HBc-положительные больные с определяемым уровнем ДНК HBV в плазме должны получать противовирусное лечение подобно HBsAg-положительным больным. При отсутствии анти-HBc-антител в плазме HBsAg-негативных больных показано динамическое наблюдение.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На неблагоприятном фоне растущей заболеваемости гепатитами различной этиологии можно ожидать, что количество новых случаев ГЦР в РФ и, соответственно, показатель смертности от печеночно-клеточного рака будут, как и в других регионах мира, только расти.

Государственные программы скрининга ГЦР в основных группах риска (цирроз печени любой этиологии, ХВГ С и ХВГ В) на основе уже действующих в некоторых регионах страны региональных регистров вирусных гепатитов могут существенно увеличить долю ранних стадий ГЦР и значительно уменьшить количество случаев заболевания, не подлежащих противоопухолевому лечению. Но для выявления истинно ранних стадий ГЦР (0 или А стадия по классификации BCLC) на фоне хронической патологии печени, и в особенности цирроза, требуются подготовленные диагностические подразделения, имеющие квалифицированные кадры и современное оборудование.

Успехи радикального лечения ГЦР сегодня кроются в развитии и расширении системы трансплантологиче-

ских центров, увеличении числа клинических центров, обладающих опытом резекционной хирургии печени, в т. ч. и в условиях цирроза. С расширением когорты больных ранним ГЦР особенно актуальным становятся проблемы периоперационной терапии (bridge-терапия) в ожидании трансплантации и адьювантного лечения после резекции/трансплантации. Развитие bridge-терапии ГЦР в РФ как перспективного направления интервенционной радиологии сдерживается и малым числом центров, обладающих опытом и современными интервенционно-радиологическими технологиями, и слабым взаимодействием между узкопрофильными клиниками.

С целью увеличения эффективности идет активная интеграция различных методов лечения ГЦР. И если адьювантная терапия – пока дело будущего, то сочетание методов локального воздействия и системной терапии используется уже сегодня.

Сегодня подавляющее большинство больных ГЦР в РФ умирает в течение года от момента установления диагноза чаще всего потому, что пациент уже не подлежит специализированному лечению либо в связи с распространенностью опухолевого процесса, либо из-за декомпенсации функции печени. Но и в тех случаях, когда радикальное лечение уже невозможно или развился рецидив заболевания, возможно проведение эффективного лечения, продлевающего жизнь больным. Сорафениб – мультитаргетный агент – единственный препарат системной терапии, увеличивающий продолжительность жизни больных локализованным (14–20 мес.) и метастатическим (10–13 мес.) опухолевым процессом.

Особенности течения ГЦР требуют мультидисциплинарного подхода – активного участия разных специалистов: хирургов, трансплантологов, интервенционных радиологов, химиотерапевтов, гепатологов, диагностов на всех стадиях развития опухолевого процесса. Мультидисциплинарный подход как современный принцип организации онкологической помощи в лучших мировых клиниках лежит в основе современной диагностики и лечения печеночно-клеточного рака.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel R, Jemal M, Zhaohui Z, Ahmedin Jemal. Cancer statistics, 2014. *CA. Cancer J. Clin.*, 2014, 64(1): 9-29.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer*, 2015, 136(5): E359-E386.
3. Bray F, Ren J-S, Masuyer E and Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int. J. Cancer*, 2013, 132(5): 1133-1145.
4. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ В 2012 г. Под редакцией М.И. Давыдова и Е.М. Аксель. М., Издательская группа РОНЦ, 2014, 226 с. / Statistics of malignancies in Russia and the CIS countries in 2012. M.I. Davydova and E.M. Axel. M., Publishing Group of RCRC, 2014, 226 p.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» МЗ РФ Российский Центр информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии «Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году». Москва, 2015 г. / Kaprin A.D., Starinskiy V.V. Petrova G.V. P.A. Gertsen Research Institute of Oncology, branch of the National Medical Research Radiological Center MH RF, Russian Center for Information Technology and Epidemiological Studies in Oncology «State of cancer care to the Russian population in 2014». Moscow, 2015.
6. Lai CL, David Yiu Kuen But, Man Fung Yuen. Risk factors for hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 1985, 2(8454): 552-553.
7. 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. *J. Hepatol. European Association for the Study of the Liver*, 2012, 56(4): 908-943.
8. Petrick JL, Kelly SP, Altekruse SF, McGlynn KA. Future of Hepatocellular Carcinoma Incidence in the United States Forecast Through 2030. 2016.
9. Welzel TM, Graubard BI, Quraishi S, Zeuzem S, Davila JA, El-Serag HB, McGlynn KA.. Population-Attributable Fractions of Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma in the United States. *The American Journal of Gastroenterology*, 2013, 108(8): 1314-1321.
10. Бредер В.В. Факторы риска развития гепатоцеллюлярного рака в онкологической практике. Опыт Российского Онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2016, 4: 4-12. / Breder V.V. Risk factors for hepatocellular carcinoma in oncology practice. The experience of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. *Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология*, 2016, 4: 4-12.



ПОЧКИ



ПЕЧЕНЬ



ЩИТОВИДНАЯ  
ЖЕЛЕЗА

## Нексавар: эффективность и надежность в трех показаниях<sup>1-4</sup>

- Нексавар одобрен для лечения трех видов солидных опухолей<sup>1</sup>:

- метастазо-распространенный или метастатический дифференцированный рак щитовидной железы, резистентный к радиоактивному йоду
- метастатический почечно-клеточный рак
- печеночно-клеточный рак

- Нексавар применяется в клинической практике в России более 8 лет<sup>1</sup>

Нексавар

11. Российская газета – Федеральный выпуск №6103 (127) Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 11 марта 2013 г. № 9 г. Москва «О мероприятиях, направленных на стабилизацию заболеваемости парентеральными вирусными гепатитами в Российской Федерации» интернет ресурс <http://www.rg.ru/gazeta/rg/2013/06/14.html>. / Rossiyskaya Gazeta - Federal issue №6103 (127) Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation of March 11, 2013 N 9 Moscow «On efforts to stabilize the incidence of parenteral viral hepatitis in the Russian Federation» Online resource <http://www.rg.ru/gazeta/rg/2013/06/14.html>.
12. Федеральная служба государственной статистики. Заболеваемость населения алкоголизмом и алкогольными психозами [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/) / Federal State Statistics Service. Alcoholism and alcoholic psychoses morbidity [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/)
13. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A. Alcohol and Hepatocellular Carcinoma: The Effect of Lifetime Intake and Hepatitis Virus Infections in Men and Women. *Am J Epidemiol.*, 2002, 155(4): 323-331.
14. Lee YA, Cohet C, Yang Y, Stayner L, Hashibe M, Straif K. Meta-analysis of epidemiologic studies on cigarette smoking and liver cancer. *Int J Epidemiol.*, 2009, 38(6): 1497-1511.
15. Roskams T, Kojiro M. Anatomic pathology of hepatocellular carcinoma: impact on prognosis and response to therapy. *Clin. Liver Dis.*, 2011, 15(2): 245-259, vii-x.
16. Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins PD. Meta-analysis: Surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2009, 30(1): 37-47.
17. Greene FL, Sobin LH. The staging of cancer: a retrospective and prospective appraisal. *CA. Cancer J. Clin.*, 2008, 58(3): 180-190.
18. AJCC Cancer Staging Manual | Stephen Edge | Springer [Electronic resource]. URL: <http://www.springer.com/us/book/9780387884400> (accessed: 22.03.2016).
19. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J. Surg.*, 1973, 60(8): 646-649.
20. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin. Liver Dis.*, 1999, 19(3): 329-338.
21. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK et al Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J. Hepatol.*, 2001, 35(3): 421-430.
22. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet. Elsevier*, 2012, 379(9822): 1245-1255.
23. Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н., Чепик О.Ф. Эпидемиология рака печени. *Российский онкологический журнал*, 2014, 4: 34-35. / Merabishvili V.M., Merabishvili E.N., Chepik O.F. Epidemiology of liver cancer. *Rossiyskiy Onkologicheskij Zhurnal*, 2014, 4: 34-35.
24. Готьев С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2014 году. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*, 2015, XVII(2): 7-22. / Gauthier S.V., Moisyuk Y.G., Khomyakov S.M. Donorship and organ transplantation in the Russian Federation in 2014. *Vestnik Transplantologii i Iskusstvennykh Organov*, 2015, XVII(2): 7-22.
25. Хубутия М.Ш., Новрузбеков М.С., Олисов О.Д. Галанкина И.Е. Зимица Л.Н. Трансплантация печени при гепатоцеллюлярной карциноме. *Современная онкология*, 2015, 17(2): 8-13. / Khubutia M.S., Novruzbekov M.S., Olishov O.D. Galankina I.E. Zimina L.N. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Sovremennaya Onkologiya*, 2015, 17(2): 8-13.
26. Алепович Б.И. Хирургия очаговых поражений печени. *Бюллетень сибирской медицины*, 2002: 1. / Alepovich B.I. Surgery of focal liver lesions. *Byulleten Sibirskoy Meditsiny*, 2002: 1.
27. Котив Б.Н., Дзидзава И.И., Слободяник А.В., Смородский А.В., Кашкин Д.П., Солдатов С.А. Пути улучшения результатов обширных резекций печени. *Российский онкологический журнал*, 2014: 4. / Kotiv B.N., Dzidzava I.I., Slobodyanik A.V., Smorodsky A.V., Kashkin D.P., Soldatov S.A. Ways to improve the results of extensive hepatic resections. *Rossiyskiy Onkologicheskij Zhurnal*, 2014: 4.
28. Гранов Л.М., Таразов П.Г., Гранов Д.А., Полисалов В.Н., Поликарпов А.А., Боровик В.В. и соавт. Современные тенденции в комбинированном хирургическом лечении первичного и метастатического рака печени. *Анналы хирургической гепатологии*, 2002: 7. / Granov L.M., Tarazov P.G., Granov D.A., Polysalov V.N., Polikarpov A.A., Borovik V.V. et al. Current trends in multimodal surgical treatment of primary and metastatic liver cancer. *Annaly Khirurgicheskoy Gepatologii*, 2002: 7.
29. Вишневецкий В.А., Кубышкин В.А., Чжао А.В., Икраимов Р.З. Операции на печени. Руководство для хирургов. М.: Миколош, 2003. / Vishnevskiy V.A., Kubyshekin V.A., Chzhaov A.V., Ikraimov R.Z. Hepatic surgery. Surgeon's Guide. M.: Mikolosh 2003.
30. Скипенко О.Г., Шафетрян Г.А., Багмет Н.Н., Беджанян А.Л., Полищук Л.О., Секачева М.И., и соавторы Хирургическая гепатология в РНЦХ: от истоков в развитии... *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*, 2013, 2: 8-16. / Skipenko O.G., Shafetryan G.A., Bagmet N.N., Bedzhanyan A.L., Polischuk L.O., Sekacheva M.I. et al Surgical hepatology in RNSC: from development origins... *Surgery. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*, 2013, 2: 8-16.
31. Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Сагайдак И.В., Кудашкин Н.Е., Гахраманов А.Д., Мороз Е.А. и соавт. Хирургическое лечение гепатоцеллюлярного рака на фоне цирроза печени. Материалы всероссийской научно-практической конференции «Первичные и вторичные опухолевые поражения печени». 16-17 октября 2014 г., Санкт-Петербург. С. 39-40. *Российский онкологический журнал*, 2014, 19(4): 39-40. / Patyutko Y.I., Kotelnikov A.G., Sagaidak I.V., Kudashkin N.E., Gakhrmanov A.D., Moroz E.A. et al. Surgical treatment of hepatocellular cancer against a background of liver cirrhosis. Proceedings of the All-Russia scientific-practical conference «Primary and secondary tumor lesions of the liver.» October 16-17, 2014, St. Petersburg. P. 39-40. *Rossiyskiy Onkologicheskij Zhurnal*, 2014, 19(4): 39-40.
32. Liu PH, Lee YH, Hsu CY, Hsia CY, Huang YH, Chiou YY et al. Surgical resection is better than transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria independent of performance status. *J. Gastrointest Surg.*, 2014 Sep, 18(9): 1623-31. doi: 10.1007/s11605-014-2546-9.
33. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau GY, Yang J, Kudo M. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol. Elsevier Ltd*, 2015, 16(13): 1344-1354.
34. Долгушин Б.И., Патютко Ю.А., Вишке Э.Р., Трофимов И.А., Черкасов В.А., Кукушкин А.В., и соавт. Артериальная химиоэмболизация микросферами с доxorubicin-ом (DC BEAD™) в лечении больных гепатоцеллюлярным раком (предварительные результаты). *Анналы хирургической гепатологии*, 2009, 14(2): 53-58. / Dolgushin B.I., Patyutko YA., Virshke E.R., Trofimov I.A., Cherkasov V.A., Kukushkin A.V. et al. Arterial chemoembolization with doxorubicin-loaded microspheres (DC BEAD™) in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma (preliminary results). *Annaly Khirurgicheskoy Gepatologii*, 2009, 14(2): 53-58.
35. Долгушин Б.И., Вишке Э.Р., Кучинский Г.А., Рошин Е.М., Трофимов И.А. Рентгеноэндоваскулярное лечение неоперабельного гепатоцеллюлярного рака. *Анналы хирургической гепатологии*, 2010, 15(4): 18-23. / Dolgushin B.I., Virshke E.R., Kuchinsky G.A., Roschin E.M., Trofimov I.A. Roentgen-endovascular treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *Annaly Khirurgicheskoy Gepatologii*, 2010, 15(4): 18-23.
36. Долгушин Б.И., Вишке Э.Р., Косырев В.Ю., Трофимов И.А., Кукушкин А.В., Черкасов В.А. и соавт. Трансартериальная химиоэмболизация микросферами с доxorubicin-ом в лечении неоперабельных больных гепатоцеллюлярным раком (отдаленные результаты). *Анналы хирургической гепатологии*, 2013, 18(4): 10-16. / Dolgushin B.I., Virshke E.R., Kosirev V.Y., Trofimov I.A., Kukushkin A.V., Cherkasov V.A. et al. Transarterial chemoembolization with doxorubicin-loaded microspheres in the treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma (long-term results). *Annaly Khirurgicheskoy Gepatologii*, 2013, 18(4): 10-16.
37. Llovet JM et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 359(4): 378-390.
38. Cheng A-L, Guan Z, Chen Z, Tsao C-J, Qin S, Kim JS et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma according to baseline status: subset analyses of the phase III Sorafenib Asia-Pacific trial. *Eur. J. Cancer.*, 2012, 48(10): 1452-1465.
39. Bruix J, Raoul J-L, Sherman M, Mazzaferro V, Bolondi L, Craxi A et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *J. Hepatol. European Association for the Study of the Liver*, 2012, 57(4): 821-829.
40. Бисовская Ю.В., Горбунова В.А., Бредер В.В., Слетина С.Ю., Сотникова О.П., Поддубская Е.В. и соавт. Сорafenиб в лечении распространенного гепатоцеллюлярного рака. *Фарматека*, 2012, S 1: 42-49. / Bisovskaya Y.V., Breder V.V., Sekacheva M.I., Sletina S.Y., Sotnikova O.P., Poddubskaya E.V. et al. Sorafenib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Pharmateka*, 2012, S 1: 42-49.
41. Бисовская Ю.В., Горбунова В.А., Бредер В.В., Пинтер М., Пек-Радосавлевич М. Сорafenиб в лечении распространенного гепатоцеллюлярного рака: анализ российской и австрийской когорты больных. *Клиническая фармакология и терапия*, 2014, 23(2): 42-47. / Bisovskaya Y.V., Gorbunova V.A., Breder V.V., Pinter M., Peck-Radosavljevic M. Sorafenib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a study of the Russian and Austrian cohorts of patients. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*, 2014, 23(2): 42-47.
42. Urata Y, Kubo S, Takemura S, Uenishi T, Kodai S, Shinkawa et al. Effects of antiviral therapy on long-term outcome after liver resection for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *J. Hepatobiliary. Pancreat. Sci.*, 2012, 19(6): 685-696.
43. Sun P, Dong X, Cheng X, Hu Q, Zheng Q et al. Nucleot(s)ide analogues for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after curative treatment: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2014, 9(7).
44. Singal AK, Freeman DH, Anand BS. Meta-analysis: Interferon improves outcomes following ablation or resection of hepatocellular carcinoma. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2010, 32(7): 851-858.
45. Pawlotsky J-M, Al E. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014. *ILC 2014 London*, 2014, 63: 199-236.
46. Xu L, Gao H, Huang J, Wang H, Zhou Z, Zhang Y et al. Antiviral therapy improves survival of patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma who treated with sorafenib. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2015, 30: 1-26.
47. EASL. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.*, 2012, 57(1): 167-185.
48. Бредер В.В., Патютко Ю.И., Перегудова М.В., Косырев В.Ю., Кудашкин Н.Е., Романова К.А., Лактионов К.К. 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. *Malignant Tumours 2016*, 2: X-X, в печати. / Breder V.V., Patyutko Y.I., Peregudova M.V., Kosirev V.Y., Kudashkin N.E., Romanova K.A., Laktionov K.K. A comparative study of the current systems of hepatocellular carcinoma staging TNM/AJCC, CUPI, CLIP and BCLC in the Russian oncology practice. The experience of the Russian N. N. Blokhin Cancer Research Center. *Malignant Tumours 2016*, 2: X-X, in print.