

## Рекомендации EASL–EORTC для клинической практики: лечение гепатоцеллюлярной карциномы

Европейская ассоциация по изучению печени (EASL),\*  
Европейская организация по исследованию и лечению рака (EORTC)

### Введение

Настоящие клинические рекомендации EASL–EORTC посвящены выявлению, диагностике и лечению гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Это первый документ, разработанный совместными усилиями Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) и Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) с целью предоставить общие рекомендации по ГЦК. Документ представляет собой обновленную версию опубликованных в 2001 г. рекомендаций, составленных группой экспертов по ГЦК при EASL [1]. За последние 10 лет появились новые научные и клинические достижения, поэтому возникла насущная необходимость в пересмотре рекомендаций.

Цель документа — помочь врачам, пациентам, медицинским учреждениям и организаторам здравоохранения в Европе и других странах в принятии решений в соответствии с научными данными. Обращаясь к настоящим рекомендациям, следует помнить, что они разработаны для клинической практики в условиях, в которых доступны все возможные ресурсы и методы лечения. Это означает, что их следует адаптировать к местным стандартам и возможностям персонала, инфраструктуры и стратегиям по соотношению затрат и пользы. В рекомендациях также содержатся положения, которые будут полезны в усовершенствовании исследований ГЦК для более полного изучения данного заболевания и, в конечном итоге, улучшения помощи больным ГЦК.

Получено 15 декабря 2011 г.; принято в печать 15 декабря 2011 г.  
**Группа разработчиков рекомендаций. Председатели:** Josep M. Llovet (EASL); Michel Ducreux (EORTC). **Члены:** Riccardo Lencioni; Adrian M. Di Bisceglie; Peter R. Galle; Jean Francois Dufour; Tim F. Greten; Eric Raymond; Tania Roskams; Thierry De Baere; Michel Ducreux; Vincenzo Mazzaferro. **Представители руководящего комитета EASL:** Mauro Bernardi. **Рецензенты:** Jordi Bruix; Massimo Colombo; Andrew Zhu.

\* Адрес для корреспонденции: EASL Office, 7 rue des Batoirs, CH-1205 Geneva, Switzerland. Tel.: +41 22 807 0360; fax: +41 22 328 0724.  
E-mail address: easloffice@easloffice.eu (European Association for the Study of the Liver).

**Сокращения:** 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; AASLD — Американская ассоциация по изучению болезней печени; EASL — Европейская ассоциация по изучению печени; EORTC — Европейская организация по исследованию и лечению рака; HBeAg — е-антиген вируса гепатита В; HBsAg — поверхностный антиген вируса гепатита В; HBV — вирус гепатита В; UNOS — объединенная сеть по распределению донорских органов США; AFP — α-фетопротеин; ГДПВ — градиент давления в печеночной вене; ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома; ДКП — дез-γ-карбоксипротромбин; КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; РЧА — радиочастотная абляция; ТАХЭ — трансартериальная химиоэмболизация; ТПЖД — трансплантация печени от живого донора; ЧИЭ — чрескожная инъекция этанола.

Рекомендации разработаны Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL) и Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC) и были одновременно опубликованы в «Journal of Hepatology» (том 56, № 4) и «European Journal of Cancer» (том 48, № 5).

Клинические рекомендации EASL–EORTC по лечению ГЦК составлены с указанием уровня доказательности данных (по адаптированной классификации Национального института рака США [2]) (табл. 1А) и степени обоснованности рекомендаций по ранее опубликованной системе (GRADE) (табл. 1В).

### Рекомендации для клинической практики: основные положения

Приведенные ниже рекомендации для клинической практики касаются современного обследования и лечения больных ГЦК и содержат подробный обзор данных, на основании которых они были составлены.

#### Рекомендации для клинической практики: основные положения

##### Скрининг

- Пациентов с высоким риском развития ГЦК следует включать в программы скрининга. Группы риска указаны в табл. 3 (**данные 1В/3А; рекомендация 1А/В**)
- Скрининг должен проводиться у всех групп риска опытными специалистами с помощью абдоминального УЗИ каждые 6 мес. (**данные 2D; рекомендация 1В**)

**Исключение:** в следующих случаях рекомендуется меньший интервал между обследованиями (3–4 мес.):  
1) выявлен узел диаметром менее 1 см (см. обследование в динамике);  
2) проведена резекция или локорегионарная терапия (**данные 3D; рекомендация 2В**)

- Скрининг на ГЦК обязателен для пациентов, ожидающих трансплантации печени, чтобы выявить и контролировать прогрессирование опухоли и помочь в выборе приоритетов для трансплантации (**данные 3D; рекомендация 1В**)

##### Обследование в динамике

- У пациентов с циррозом печени, у которых при УЗИ выявлены узлы менее 1 см в диаметре, в течение первого года обследование рекомендуется повторять каждые 4 мес., а в последующие годы — каждые 6 мес. (**данные 3D; рекомендация 2В**)
- У пациентов с циррозом диагностика ГЦК при узлах 1–2 см в диаметре должна быть основана на неинвазивных критериях или результатах биопсии. Рекомендуется, чтобы биопсия проводилась опытным специалистом по патоморфологии печени. При неопределенных результатах, или выявленном при дальнейших обследованиях росте узла, или изменении характера его контрастирования рекомендуется повторная биопсия (**данные 2D; рекомендация 1В**)
- У пациентов с циррозом и узлами диаметром более 2 см диагноз ГЦК можно поставить по типичной картине одного метода визуализации. При неопределенных или нетипичных данных диагноз следует подтвердить биопсией (**данные 2D; рекомендация 1А**)

При цитировании этой статьи используйте ссылку на: EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2012 Apr;56(4):908-43.



## Рекомендации для клинической практики: основные положения

### Диагностика

- Диагноз ГЦК основан на неинвазивных критериях или патоморфологической картине **(данные 2D; рекомендация 1A)**
- Патоморфологический диагноз ГЦК основан на рекомендациях Международной консенсусной группы. Для дифференцирования диспластических очагов высокой степени от ранней стадии ГЦК рекомендуется иммуноокрашивание на GPC3, HSP70 и глутаминсинтетазу и/или определение профиля экспрессии генов (GPC3, LYVE1 и сурвивина) **(данные 2D; рекомендация 2B)**  
Дополнительное окрашивание может применяться для выявления признаков клеток-предшественниц (K19 и EpCAM) или оценки неоваскуляризации (CD34)
- Неинвазивные критерии применимы только к пациентам с циррозом и основаны на результатах визуализации с помощью четырехфазной мультidetекторной КТ или динамической МРТ с контрастированием. Диагноз должен ставиться на основании типичной картины ГЦК (гиперваскуляризация в артериальную фазу и вымывание контраста в венозную и отсроченную фазы). Тогда как для узлов диаметром более 1 см требуется один метод визуализации **(данные 2D; рекомендация 2B)**, в субоптимальных условиях необходим более консервативный подход с двумя методами визуализации. Роль УЗИ с контрастированием и ангиографии спорна. Позитронно-эмиссионная томография в ранней диагностике не точна

### Классификация стадий

- Классификации стадий ГЦК используются для прогнозирования исхода и выбора лечения. Они способствуют обмену информацией, уточнению прогноза и разработке исследований. В связи с природой ГЦК основными прогностическими факторами служат стадия опухоли, функция печени и общий функциональный статус
- Для определения прогноза и выбора лечения рекомендуется применять классификацию стадий BCLC **(данные 2A; рекомендация 1B)**  
Эта классификация применима у большинства больных ГЦК, т. к. содержит указания для особых подгрупп пациентов (трансплантация печени)
- Другие классификации стадий в отдельности или в комбинации с BCLC для клинической практики не рекомендуются
- Молекулярная классификация ГЦК, основанная на определении профиля экспрессии генов или молекулярных аномалий, для клинического применения пока не готова **(данные 2A; рекомендация 1B)**

### Лечение

- Лечение подбирается в зависимости от стадии опухоли по классификации BCLC

### Резекция

- Резекция — метод первой линии для пациентов с одиночной опухолью и сохранной функцией печени, критерием которой считают нормальный уровень билирубина в сочетании либо с градиентом давления в печеночной вене не более 10 мм рт. ст., либо с числом тромбоцитов 100 000/мкл и более **(данные 2A; рекомендация 1B)**  
Рекомендуется анатомическая резекция **(данные 3A; рекомендация 2C)**
- Другие показания к резекции для пациентов с многоочаговыми опухолями, соответствующими Миланским критериям ( $\leq 3$  узлов  $\leq 3$  см), или легкой портальной гипертензией, которые непригодны для трансплантации печени, нуждаются в проспективном сравнении с локорегионарными методами лечения **(данные 3A; рекомендация 2C)**
- Периоперационная смертность при резекции печени у пациентов с циррозом ожидается на уровне 2–3 %
- Методов неoadьювантной и адьювантной терапии с доказанным эффектом в улучшении исходов после резекции (или локальной абляции) нет **(данные 1D; рекомендация 2C)**
- Основное осложнение резекции — рецидив опухоли, характер которого влияет на выбор последующего лечения и исход. В случае рецидива требуется новая оценка стадии по BCLC и выбор лечения в соответствии с ней

### Трансплантация печени

- Трансплантация печени считается методом выбора для пациентов с одиночной опухолью диаметром до 5 см или с не более чем 3 опухолями диаметром до 3 см (Миланские критерии), если резекция невозможна **(данные 2A; рекомендация 1A)**
- Ожидаемый уровень периоперационной и годичной смертности составляет около 3 и не более 10 % соответственно
- Расширенные опухолевые критерии для трансплантации печени при ГЦК не утверждены. Умеренное расширение Миланских критериев (правило «до 7») у пациентов без микрососудистой инвазии дает неплохие результаты, но требует верификации в проспективных исследованиях **(данные 2B; рекомендация 2B)**
- Если период ожидания превысит 6 мес., следует рассмотреть неoadьювантную локорегионарную терапию, т. к. она показала хорошие результаты по соотношению затрат и эффективности и по частоте опухолевого ответа, хотя ее влияние на отдаленные исходы пока не изучено **(данные 2D; рекомендация 2B)**
- Тактика снижения стадии ГЦК в случаях, когда она превышает допустимую принятыми критериями, не рекомендуется. Она требует изучения в проспективных исследованиях с такими основными оцениваемыми показателями, как выживаемость и время до прогрессирования **(данные 2D; рекомендация 2C)**  
Оценка снижения стадии должна проводиться по модифицированным критериям RECIST
- Трансплантация печени живого донора — альтернативный метод для пациентов с периодом ожидания более 6–7 мес., который открывает возможность для изучения расширенных показаний в рамках исследовательских программ **(данные 2A; рекомендация 2B)**

### Локальная абляция

- Локальная абляция радиочастотным методом или чрескожной инъекцией этанола считается стандартом лечения пациентов с опухолями 0–A по BCLC, непригодными для хирургического лечения **(данные 2A; рекомендация 1B)**  
Другие аблятивные методы, включая микроволновую и криоабляцию, пока находятся в стадии изучения
- Радиочастотная абляция рекомендуется в большинстве случаев как основной метод аблятивной терапии при опухолях менее 5 см в связи с существенно лучшим результатом **(данные 1iD; рекомендация 1A)**  
Инъекция этанола рекомендуется в случаях, когда радиочастотная абляция технически невыполнима (около 10–15 % случаев)
- При опухолях менее 2 см (BCLC 0) оба метода обеспечивают полный ответ более чем в 90 % случаев с хорошим отдаленным исходом. Можно ли их считать конкурентоспособной альтернативой резекции, неясно **(данные 1iA; рекомендация 1C)**

### Химиоэмболизация и транскатетерные методы

- Химиоэмболизация рекомендуется пациентам со стадией B по BCLC, многоочаговыми бессимптомными опухолями без сосудистой инвазии и внепеченочного распространения **(данные 1iiA; рекомендация 1A)**
- При применении микросфер с цитостатиком частота ответа примерно такая же, как при использовании липиодола и гелфоама, но системные нежелательные явления возникают реже **(данные 1D; рекомендация 2B)**  
Химиоэмболизация не рекомендуется пациентам с декомпенсированным заболеванием печени, выраженной дисфункцией печени, макроскопической инвазией или внепеченочным распространением опухоли **(данные 1iiA; рекомендация 1B)**  
Эмболизация без цитостатиков не рекомендуется
- Внутритканевое облучение с помощью стеклянных сфер с  $^{125}\text{I}$  или  $^{90}\text{Y}$  показало обнадеживающие противоопухолевые результаты при хорошем профиле безопасности, но в качестве стандартной терапии не рекомендуется. Необходимы дальнейшие исследования для оценки сравнительной эффективности метода у данной группы больных **(данные 2A; рекомендация 2B)**
- Селективная интраартериальная химиотерапия и введение липиодола для лечения ГЦК не рекомендуются **(данные 2A; рекомендация 2B)**
- Дистанционная трехмерная конформная лучевая терапия ГЦК находится в стадии изучения, однако пока данных в пользу ее применения нет **(данные 3A; рекомендация 2C)**

**Рекомендации для клинической практики: основные положения**

**Системная терапия**

- Лечение сорафенибом — стандарт системной терапии ГЦК. Оно показано пациентам с сохранной функцией печени (класс А по Чайлду—Пью) и поздней стадией опухоли (BCLC C), а также пациентам с прогрессирующим опухолем при локорегионарном лечении (**данные 1iA; рекомендация 1A**)
- Не существует клинических или молекулярных биомаркеров, позволяющих выявлять пациентов с наилучшим ответом на сорафениб (**данные 1A; рекомендация 2A**)
- Системная химиотерапия, тамоксифен, иммунотерапия, антиандрогенные препараты и фитотерапия для лечения ГЦК в клинической практике не рекомендуются (**данные 1–2A; рекомендация 1A/B**)
- Терапии второй линии для пациентов с непереносимостью или неэффективностью сорафениба не разработано. Таким пациентам показано оптимальное поддерживающее лечение или включение в клинические исследования (**рекомендация 2B**)
- В особых обстоятельствах для устранения боли у пациентов с костными метастазами можно применять лучевую терапию (**данные 3A; рекомендация 2C**)
- Пациенты со стадией BCLC D должны получать паллиативное лечение, включая обезболивание, нутритивную и психологическую поддержку. В целом для участия в клинических исследованиях их привлекать не следует

**Эпидемиология, факторы риска и профилактика**

- Заболеваемость ГЦК растет в Европе и во всем мире.
- Вакцинация против гепатита В рекомендуется всем новорожденным и группам риска (**данные 2D; рекомендация 1A**)
- Государственные управления здравоохранения должны рекомендовать меры профилактики передачи гепатитов С и В, пропагандировать здоровый образ жизни, борьбу с ожирением и злоупотреблением алкоголем (**данные 3A; рекомендация 1A**) и правильное лечение метаболических заболеваний, таких как сахарный диабет (**данные 3; рекомендация 2B**)
- У пациентов с хроническим гепатитом В рекомендуется проводить противовирусную терапию для поддержания супрессии вируса, а у больных гепатитом С — для устойчивого вирусологического ответа, поскольку это замедляет прогрессирование цирроза и, как следствие, развитие ГЦК (**данные 1A; рекомендация 1A**). Противовирусная терапия при хронических гепатитах В и С должна проводиться согласно соответствующим рекомендациям EASL
- После развития цирроза польза противовирусной терапии в профилактике ГЦК четко не доказана (**данные 1D; рекомендация 2B**)

**Эпидемиология**

Онкологическая заболеваемость растет во всем мире. Ежегодно регистрируется 10,9 млн новых случаев рака и 6,7 млн обусловленных им смертей. Чаще всего диагностируют рак легкого, молочной железы и толстой кишки, среди причин онкологической смерти лидирует рак легкого, желудка и печени [3, 4]. Рак печени занимает 6-е место в структуре онкологической заболеваемости (749 000 новых случаев) и 3-е место в структуре онкологической смертности (692 000 случаев) и составляет 7% всех случаев

Таблица 1А. Уровни доказательности данных в соответствии с дизайном и основными оцениваемыми показателями исследований, принятые Национальным институтом рака США: уровни доказательности для исследования лечения рака у взрослых и детей. Бетесда [2]<sup>a</sup>

Доказательность данных в соответствии с дизайном исследования
Уровень 1: рандомизированные контролируемые клинические исследования или метаанализ рандомизированных исследований <sup>b</sup>
(i) Двойные слепые
(ii) Несплеемое лечение
Уровень 2: нерандомизированные контролируемые клинические исследования <sup>c</sup>
Уровень 3: серии случаев <sup>d</sup>
(i) Популяционные последовательные серии
(ii) Последовательные случаи (не популяционные)
(iii) Непоследовательные случаи
Доказательность данных в соответствии с основными оцениваемыми показателями
A. Общая смертность (или общая выживаемость с определенного момента)
B. Причинно-специфическая смертность (или причинно-специфическая смертность с определенного момента)
C. Тщательная оценка качества жизни
D. Косвенные показатели <sup>e</sup>
(i) Бессобытийная выживаемость
(ii) Безрецидивная выживаемость
(iii) Выживаемость без прогрессирования
(iv) Частота ответа опухоли

<sup>a</sup> National Cancer Institute: PDQ® Levels of Evidence for Adult and Paediatric Cancer Treatment Studies. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Дата последнего обновления 26 августа 2010 г. Доступно на сайте <http://cancer.gov/cancertopics/pdq/levels-evidence-adult-treatment/HealthProfessional>. Ссылка от 1 марта 2011 г.

<sup>b</sup> Рандомизированное двойное слепое контролируемое клиническое исследование (1i) — «золотой стандарт» дизайна исследований. Метаанализ рандомизированных исследований относится к той же категории доказательности данных, что и рандомизированные исследования.

<sup>c</sup> К этой категории относятся исследования, в которых распределение на группы лечения проводилось по дате рождения, номеру медицинской карты (так называемые квазирандомизированные исследования), а также подгрупповые анализы рандомизированных исследований (или рандомизированные исследования II фазы).

<sup>d</sup> Все остальные проспективные (когортные) или ретроспективные («случай-контроль», серии случаев) исследования.

<sup>e</sup> Эти показатели могут зависеть от интерпретации исследователя. Еще важнее, что они могут означать, хотя и не всегда, непосредственную пользу для пациента, как, например, увеличение выживаемости или повышение качества жизни. Во многих случаях целесообразно применять лечение, которое улучшает эти суррогатные показатели, не дожидаясь доказательств его пользы более строгими показателями.

рака [4]. На ГЦК приходится более 90% первичных раковых опухолей печени, что представляет большую проблему здравоохранения во всем мире.

Заболеваемость ГЦК растет с возрастом во всех странах, достигая пика к 70 годам [5]. В Китае и черной Африке средний возраст больных значительно меньше. В Японии, напротив, наибольшая заболеваемость отмечается среди мужчин в возрасте 70–79 лет [6]. Заболеваемость ГЦК существенно выше у мужчин (по оценкам, в 2,4 раза выше, чем у женщин) [4].

Заболеваемость ГЦК имеет четкие географические особенности: она наиболее высока в Восточной Азии, странах Африки южнее Сахары и Меланезии, на которые приходится около 85% всех случаев ГЦК [3, 4]. В развитых регионах заболеваемость низкая, кроме Южной Европы, где у мужчин заболеваемость существенно выше, чем в других развитых регионах (стандартизованная по возрасту заболеваемость 10,5 случая на 100 000 населения) [7] (рис. 1).

В мире наблюдается рост заболеваемости ГЦК. Так, в 2008 г. заболеваемость и смертность в Европе составляли 65 000 и 60 240 слу-

Клинические рекомендации

## Клинические рекомендации

Таблица 1В. Уровни доказательности данных и обоснованности рекомендаций (адаптированная система GRADE)

Уровень данных	Примечание	Обозначение
Высокое качество	Вероятность того, что дальнейшие исследования изменят весомость эффекта, очень низка	A
Среднее качество	Вероятность того, что дальнейшие исследования изменят весомость эффекта, существует	B
Низкое или очень низкое качество	Вероятность того, что дальнейшие исследования изменят весомость или сам эффект, очень высока. Оценка эффекта неопределенная	C
Уровень рекомендации	Примечание	Обозначение
Высокая обоснованность	Факторы, влияющие на обоснованность рекомендации, включают качество жизни, исходы, важные с точки зрения пациента, а также затраты	1
Слабая обоснованность	Вариабельность предпочтений и оценок или более высокая неопределенность. Рекомендация дана с меньшей степенью очевидности: более высокие затраты или затрачиваемые ресурсы	2

Клинические  
рекомендации

Страна	М	Ж
Австрия	9,3	2,9
Албания	5,8	2,9
Бельгия	3,3	1,5
Болгария	5,6	2,2
Босния и Герцеговина	4,3	1,5
Великобритания	3,8	1,7
Венгрия	7,5	2,0
Германия	6,2	2,2
Греция	5,2	2,0
Дания	4,0	1,3
Ирландия	3,4	1,5
Испания	9,6	2,5
Италия	13,4	4,4
Латвия	4,6	1,8
Литва	4,1	1,4
Люксембург	9,8	3,8
Македония	5,3	2,3
Молдова	14,2	4,6
Нидерланды	2,0	0,8
Норвегия	2,2	1,0
Польша	3,1	1,5
Португалия	3,5	1,2
Россия	4,4	1,9
Румыния	8,1	3,0
Сербия	4,8	2,6
Словения	5,4	1,8
Украина	3,2	1,6
Финляндия	5,8	2,4
Франция	10,5	2,2
Хорватия	7,7	2,4
Черногория	5,3	2,5
Чехия	5,9	2,4
Швейцария	7,8	2,3
Швеция	3,2	1,4
Эстония	3,5	1,5



Рис. 1. Заболеваемость первичным раком печени в Европе. Приведена стандартизованная по возрасту частота на 100 000 населения в 2008 г. Чем выше заболеваемость, тем более ярким цветом показана страна (приводится по: Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>)

Ж — женщины; М — мужчины.

чаев, а в США — 21 000 и 18 400 случаев соответственно. По оценкам, в 2020 г. эти показатели достигнут 78 000 и 27 000 соответственно [4]. Текущий рост заболеваемости обусловлен развитием ГЦК у людей, заразившихся гепатитом С в 1940–1960-е годы в Европе и десятилетием позже в США. В странах Европы заболеваемость и смертность неоднородны. В последние десятилетия наблюдается рост смертности от ГЦК у мужчин в большинстве стран (Австрии, Дании, Германии, Греции, Ирландии, Португалии, Норвегии, Испании, Швейцарии, Великобритании), но в некоторых — снижается (Финляндии, Франции, Италии, Нидерландах, Швеции) [7]. В США число смертей от ГЦК за 1990–2004 гг. увеличилось примерно на 40%, при том, что общая смертность от рака за тот же период снизилась примерно на 18% [8]. Это связано не только с гепатитом С, но и с ростом частоты ГЦК на фоне гепатита В, особенно среди иммигрантов из эндемических стран. В Японии, в которой связь ГЦК с гепатитом С впервые была отмечена после Второй мировой войны, с 1990 г. наблюдается заметное снижение заболеваемости ГЦК [6]. В эндемических странах частота случаев ГЦК, связанных с гепатитом В, снижается после введения обязательной вакцинации детей против гепатита В. Такая картина наблюдается среди тайваньских детей, ожидается, что она станет еще более явной, когда вакцинированные дети достигнут взрослого возраста [9].

Этиология и факторы риска

Примерно 90% случаев ГЦК связаны с известными факторами риска (табл. 2). Чаще всего такими факторами бывают хронический вирусный гепатит (В или С), потребление алкоголя и воздействие афлатоксина. В Африке и Восточной Азии с гепатитом В связано 60% ГЦК, а в развитых западных странах — всего 20%, и главным фактором риска в них служит гепатит С [3]. В мире около 54% случаев ГЦК связаны с гепатитом В (им страдает 400 млн человек), 31% случаев обусловлены гепатитом С (им заражено 170 млн человек), а остальные 15% приходится на другие причины.

Важный фактор риска ГЦК — цирроз печени, который может быть вызван хроническим вирусным гепатитом, алкоголем, врожденными метаболическими заболеваниями, такими как гемохроматоз или дефицит α1-антитрипсина, а также неалкогольной жировой дистрофией печени. Цирроз любой этиологии может осложниться канцерогенезом, однако риск наибольший

у пациентов с вирусным гепатитом. ГЦК развивается у 1/3 больных циррозом [10]. Длительные проспективные исследования показали, что риск развития ГЦК у пациентов с циррозом составляет около 1–8% в год (2% у пациентов с циррозом на фоне хронического гепатита В и 3–8% у пациентов с циррозом, вызванным гепатитом С) [11]. На риск ГЦК у больных циррозом влияет тяжесть поражения печени (тромбоцитопения менее 100 × 10<sup>3</sup>, варикозное расширение вен пищевода), пожилой возраст и мужской пол [12]. Недавние исследования показали, что риск рака печени повышается по мере увеличения портального давления (при прямом измерении) [13] и жесткости печени по данным ультразвуковой эластографии [14, 15].

В ряде исследований выявлены факторы риска развития ГЦК у пациентов с хроническим гепатитом В [16]. Независимыми предикторами ГЦК были серопозитивность по е-антигену вируса гепатита В (HBeAg) [17], высокая вирусная нагрузка [18], генотип С вируса гепатита В (HBV) [19]. Вирусная нагрузка HBV также коррелировала с риском прогрессирования цирроза [20]. Кроме того, недавний метаанализ показал повышенный риск ГЦК у пациентов с инфекцией, вызванной вирусом гепатита С генотипа 1b [21].

Употребление в пищу продуктов, загрязненных афлатоксином В1, образуемым грибами *Aspergillus flavus* и *A. parasiticus*, — важный кофактор развития ГЦК в некоторых регионах Африки и Азии. В природе эти плесневые грибы распространены повсеместно, в тропиках и субтропиках ими контаминированы многие продукты питания. Эпидемиологические исследования показали сильную корреляцию между потреблением в пищу загрязненных афлатоксином В1 продуктов, мутациями TP53 и развитием ГЦК, особенно у пациентов с гепатитом В [22]. Среди других факторов риска следует отметить гемохроматоз (ГЦК развивается у 45% больных, чаще всего на фоне цирроза) [23], а также цирроз печени при дефиците α1-антитрипсина [24]. ГЦК может развиваться у пациентов с болезнью Вильсона, но только при наличии цирроза [25].

Ожирение, диабет и жировая дистрофия печени повышают риск ГЦК [26, 27], но механизм этого неизвестен. Цирроз вследствие неалкогольного стеатогепатита также может способствовать развитию ГЦК, однако, по-видимому, эти факторы усиливают риск, обусловленный вирусным гепатитом [27]. Эпидемиологические данные о связи ГЦК с курением спорны [26], но последние сведения четко указывают на то, что курение служит кофактором [28]. У заядлых курильщиков риск ГЦК выше, чем у некурящих. Среди населения в целом частота ГЦК повышена у пациентов с ВИЧ-инфекцией по сравнению с контролем, при этом ВИЧ-инфекция повышает риск ГЦК у больных с хроническим вирусным гепатитом [29].

Выявление мутаций, существенно повышающих риск рака, стало важной задачей онкологического скрининга и химиопрофилактики. Это касается мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* и повышенного риска рака молочной железы и яичников [30], а также мутаций в генах, отвечающих за репарацию нуклеотидов ДНК, и наследственного рака толстой кишки [31]. Одно недавнее исследование типа «случай-контроль» выявило существенное повышение риска ГЦК у лиц с полиморфизмом гена эпидермального фактора роста (EGF) [32], а другое исследование показало роль полиморфизма отдельных нуклеотидов в локусах, ответственных за иммунный ответ [33]. Эти данные нуждаются в подтверждении независимыми исследователями.

Профилактика

Мерой первичной профилактики ГЦК служит всеобщая вакцинация против гепатита В [9]. ВОЗ рекомендует вакцинацию против гепатита В всем новорожденным, а также лицам из групп риска [34]. Поскольку перинатальная и ранняя постнатальная передача HBV вносит важный вклад в развитие хронического гепатита В во всем мире, первую дозу вакцины следует вводить как можно раньше после рождения ребенка, даже в странах с относи-

Таблица 2. Географическое распределение основных факторов риска ГЦК в мире\*

Регион	СВЗ М/Ж	Факторы риска		Алкоголь, %	Другое, %
		НСV, %	HBV, %		
Европа	6,7/2,3	60–70	10–15	20	10
Южная	10,5/3,3				
Северная	4,1/1,8				
Северная Америка	6,8/2,3	50–60	20	20	10 (НАСГ)
Азия и Африка		20	70	10	10 (афлатоксин)
Азия	21,6/8,2				
Китай	23/9,6				
Япония	20,5/7,8	70	10–20	10	10
Африка	1,6/5,3				
В МИРЕ	16/6	31	54	15	

\* Приводится по Llovet et al. [99] с обновлениями по данным IARC [4]. НАСГ — неалкогольный стеатогепатит; СВЗ — стандартизованная по возрасту заболеваемость.

тельно низкой распространенностью этой инфекции (т. е. в которых доля носителей поверхностного антигена вируса гепатита В [HBsAg] < 2%). Вакцинация также рекомендована некоторым возрастным группам (младшим подросткам) и лицам с риском заражения гепатитом В (медицинским работникам, лицам, выезжающим в страны с высокой распространенностью этой инфекции, потребителям инъекционных наркотиков, лицам с множественными половыми партнерами).

Противовирусная терапия хронических гепатитов В и С должна соответствовать рекомендациям EASL [35, 36]. Для лечения гепатита В сегодня доступны интерферон, ламивудин, адефовир, энтекавир, телбивудин и тенофовир, однако долгосрочные данные об эффектах вторичной профилактики имеются только по интерферону и ламивудину. Наблюдательные исследования, в которых оценивались эффекты интерферона, показали потенциал в снижении частоты ГЦК [37], но азиатские исследования типа «случай-контроль» не подтвердили этого [38]. Точно так же рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) ламивудина показало существенное снижение частоты ГЦК. Однако относительно результатов исследования есть некоторые сомнения, связанные с тем, что предотвращение ГЦК не было основным оцениваемым показателем, а эффект был пограничным и исчез после поправки на ковариаты [39].

Метаанализ ретроспективных исследований показал, что у больных гепатитом С риск ГЦК снижается при достижении устойчивого вирусологического ответа на фоне противовирусной терапии интерфероном и рибавирином [40]. Данных о том, что противовирусная терапия может предотвратить или задержать развитие ГЦК после возникновения цирроза, недостаточно [41, 42]. По данным исследований HALT-C [43, 44] и EPIC [45], поддерживающая терапия пэгинтерфероном у больных с циррозом снижает частоту ГЦК несущественно. Чтобы выяснить, предотвращает ли развитие ГЦК комбинированная терапия новыми ингибиторами протеазы (боцепревир, телапревир), требуются дополнительные исследования.

## Скрининг

- Внедрение программ скрининга ГЦК для групп риска и выявление биомаркеров ранней стадии заболевания — важные задачи общественного здравоохранения в снижении связанной с ГЦК смертности  
**(данные 1D; рекомендация 1B)**  
Эти задачи должны быть в центре внимания государственных органов здравоохранения и исследовательских центров
- Пациентов с высоким риском ГЦК следует включать в программы скрининга. Группы риска указаны в табл. 3  
**(данные 1B/3A; рекомендация 1A/В)**
- Скрининг должен проводиться у всех групп риска опытными специалистами с помощью абдоминального УЗИ каждые 6 мес.  
**(данные 2D; рекомендация 1B)**  
*Исключение:* в следующих случаях рекомендуется меньший интервал между обследованиями (3–4 мес.): 1) выявлен узел диаметром менее 1 см (см. обследование в динамике); 2) проведена резекция или локорегионарная терапия  
**(данные 3D; рекомендация 2B)**
- Необходимо найти точные биомаркеры для выявления ранней стадии ГЦК. По имеющимся данным, изучавшиеся биомаркеры (такие, как  $\alpha$ -фетопроtein [АФП, АФП-L3] и дез- $\gamma$ -карбокситромбин [ДКП]) для клинической практики недостаточно информативны  
**(данные 2D; рекомендация 2B)**
- Скрининг на ГЦК обязателен для пациентов, ожидающих трансплантацию печени, чтобы выявить и контролировать прогрессирование опухоли и помочь в выборе приоритетов для трансплантации  
**(данные 3D; рекомендация 1B)**

Скрининг подразумевает периодическое обследование лиц из группы риска по определенному заболеванию. Польза и осуществимость скрининга зависят от нескольких факторов, включая заболеваемость в обследуемой популяции, доступность эффективных диагностических тестов при приемлемой цене и их применимость у целевой популяции, а также доступность и эффективность лечения [46]. Цель скрининга — снизить связанную с заболеванием смертность. Обычно это достигается за счет ранней диагностики, позволяющей применить радикальные и экономически эффективные методы лечения. Однако основной целью и, соответственно, основным оцениваемым показателем должно быть увеличение выживаемости, а не такой суррогатный показатель, как стадия болезни.

ГЦК относится к заболеваниям, которым скрининг показан самой их природой, т. к. группы риска — пациенты с вирусным гепатитом или другими заболеваниями печени — легко выявляются. В действительности в западных странах почти в 90% случаев ГЦК развивается на фоне цирроза печени [47], а цирроз сам по себе является прогрессирующим заболеванием, сокращающим продолжительность жизни. Цирроз влияет на выбор и результаты противоопухолевого лечения, поэтому ранняя диагностика ГЦК приобретает еще большее значение. Кроме того, многие методы лечения могут вызывать осложнения цирроза, поэтому в некоторых случаях нельзя точно установить причину смерти: ГЦК или первичное заболевание печени. В связи с этим снижение общей смертности — более правильный показатель для оценки эффективности скрининга.

## Целевые группы

### Пациенты с циррозом печени

Анализ моделей экономической эффективности и принятия решений показал, что вмешательство считается экономически эффективным, если позволяет продлить ожидаемую продолжительность жизни не менее чем на 3 мес. при затратах менее 50 000 долларов США в год на 1 год продленной жизни [48]. Исследования экономической эффективности показали, что при заболеваемости 1,5% в год и выше периодическое обследование пациентов с циррозом печени на ГЦК экономически эффективно [49] независимо от причины цирроза [10, 17, 50, 51]. Если выявить пациентов с циррозом, у которых риск ГЦК низкий [52–54], и исключить их из скрининга, можно сократить расходы, однако оправданность такого подхода пока не доказана. С другой стороны, при тяжелом циррозе (класс С по Чайлду—Пью) курательные методы лечения практически неприменимы, поэтому скрининг у таких пациентов экономически неэффективен [1, 55]. Исключение составляют пациенты, включенные в список ожидания трансплантации печени, у которых скрининг ГЦК должен проводиться независимо от функции печени, чтобы выявить опухоль, выходящую за рамки допустимых критериев, и определить приоритеты для трансплантации. Наконец, хотя интуитивно можно предположить, что скрининг после некоторого возрастного порога перестает быть экономически эффективным, каких-либо рекомендаций на этот счет дать нельзя из-за отсутствия данных.

### Пациенты без цирроза печени

Хронический гепатит В повышает риск ГЦК даже в отсутствие цирроза. К таким пациентам рекомендуемый порог заболеваемости, после которого скрининг будет целесообразным, неприменим. Порог заболеваемости у таких пациентов плохо определен, хотя по мнению экспертов, скрининг показан при частоте ГЦК не менее 0,2% в год [56, 57]. Для такого сценария необходимо построить модель соотношения затрат и пользы. Частота ГЦК у взрослых носителей HBV из Азии и Африки и лиц с семейным анамнезом ГЦК выше этих величин, а в западных странах у пациентов с хроническим гепатитом В составляет 0,1–0,4% в год [58, 59]. Риск развития ГЦК также зависит от вирусной нагрузки

ки. У азиатских пациентов сывороточный уровень ДНК HBV > 10 000 копий/мл связан с риском ГЦК более 0,2 % в год [18].

К сожалению, информация о частоте ГЦК у больных хроническим гепатитом С скудная и порой противоречивая. По данным из Японии, у пациентов с легким фиброзом заболеваемость ГЦК составляет 0,5 % в год [51]. В недавнем исследовании в США было отмечено, что у больных хроническим гепатитом С ГЦК развивается при мостовидном фиброзе в отсутствие цирроза (Metavir F3) [12]. Поскольку переход от выраженного фиброза к циррозу точно определить нельзя, EASL рекомендует проводить скрининг и у пациентов с мостовидным фиброзом [1]. Наша группа экспертов поддерживает такую политику. В этом отношении ультразвуковая эластография служит перспективным методом для выделения групп пациентов с разным риском ГЦК [14, 60].

Сведений о частоте ГЦК у пациентов с хроническими заболеваниями печени невирусной этиологии без цирроза, такими как неалкогольный и алкогольный стеатогепатит, аутоиммунный гепатит, наследственный гемохроматоз, дефицит  $\alpha$ 1-антитрипсина и болезнь Вильсона, ограничены [23–25, 61]. Однако доступные данные говорят о том, что при этих заболеваниях ГЦК обычно возникает после развития цирроза [1]. Таким образом, у пациентов с метаболическим синдромом или неалкогольным стеатогепатитом, у которых развивается цирроз, должен проводиться скрининг ГЦК [62], тогда как у больных без цирроза риск развития ГЦК пока не установлен.

#### Леченный хронический вирусный гепатит

Последние достижения противовирусной терапии обеспечили относительно высокую частоту супрессии вируса у больных хроническими гепатитами В и С. Успешное лечение, при котором достигается устойчивый вирусологический ответ при хроническом гепатите С и сероконверсия по HBeAg или устойчивая супрессия ДНК HBV, снижает риск ГЦК, но не устраняет его [63–66]. Скрининг рекомендован пациентам с хроническим гепатитом В, у которых риск ГЦК сохраняется в связи с исходными факторами, а также у больных гепатитом С с выраженным фиброзом или циррозом, даже после достижения устойчивого вирусологического ответа.

Таблица 3. Рекомендации по скринингу ГЦК: категории взрослых пациентов, которым рекомендован скрининг

1. Пациенты с циррозом печени, классы А и В по Чайлду—Пью <sup>а</sup>
2. Пациенты с циррозом печени, класс С по Чайлду—Пью, ожидающие трансплантации печени <sup>б</sup>
3. Пациенты с активным гепатитом В без цирроза или с ГЦК в семейном анамнезе <sup>с</sup>
4. Пациенты с хроническим гепатитом С и выраженным фиброзом печени F3 <sup>д</sup>

<sup>а</sup> Данные 3А; рекомендация В1.

<sup>б</sup> Данные 3D; рекомендация В1.

<sup>с</sup> Данные 1В, рекомендация А1 для азиатских пациентов и 3D и С1 для западных пациентов.

<sup>д</sup> Данные 3D, рекомендация В1 для азиатских пациентов и 3D и В2 для западных пациентов.

#### Методы обследования

Для скрининга ГЦК применяют серологические тесты и методы визуализации. Из последних наиболее широко используется УЗИ, которое характеризуется приемлемой диагностической точностью (чувствительность 58–89 %, специфичность более 90 %)

[67, 68]. Недавний метаанализ 19 исследований показал, что плановое обследование с помощью УЗИ выявляет большинство ГЦК на доклинической стадии со средней чувствительностью 94 %. Однако на ранней стадии ГЦК чувствительность УЗИ составляет всего 63 % [69]. Тем не менее в недавнем японском когортном исследовании с участием 1432 пациентов тщательное обследование с помощью УЗИ, выполняемого опытным специалистом, выявляло опухоли со средним размером  $1,6 \pm 0,6$  см, при этом опухоли диаметром более 3 см составляли менее 2 % случаев [70].

Широкому применению УЗИ также способствует отсутствие осложнений, неинвазивность, хорошая переносимость пациентами и относительно невысокая стоимость. Однако в условиях цирроза выявление ГЦК с помощью УЗИ затрудняется. Цирроз печени характеризуется наличием фиброзных перегородок и регенеративных узлов. Это создает пятнистую картину при УЗИ, затрудняющую выявление малых опухолей. Кроме того, успех УЗИ в ранней диагностике ГЦК во многом зависит от опыта выполняющего его специалиста и качества оборудования. Поэтому рекомендуется специальная подготовка специалистов для УЗИ печени. Недавно появилось УЗИ с контрастированием, однако его более высокие диагностические возможности в отношении ГЦК малого размера не доказаны [71].

Данных в пользу применения для скрининга мультidetекторной КТ или динамической МРТ нет. Практический опыт говорит о том, что из-за высокой частоты ложноположительных результатов потребуется много уточняющих обследований, что повлечет большие затраты и будет экономически неэффективным. Эти методы оправданы у пациентов, ожидающих трансплантации печени, у которых они могут быть альтернативой УЗИ. Кроме того, их использование возможно при ожирении, скоплении газов в кишечнике и деформациях грудной клетки, затрудняющих УЗИ. Даже в таких случаях применение этих методов для долгосрочного наблюдения ставится под вопрос из-за риска, связанного с повторным облучением при КТ и высокой стоимостью МРТ.

Серологические тесты для ранней диагностики ГЦК, которые проходили исследования или проходят их в настоящее время, включают определение АФП, ДКП, также известного как протромбин II, индуцируемый отсутствием витамина К (PIVKA II), отношения гликозилированного АФП (фракция L3) к общему АФП,  $\alpha$ -фукозидазы и глипикана 3 [12, 72]. АФП — наиболее широко определяемый биомаркер ГЦК. Известно, что стабильно высокий уровень АФП — фактор риска ГЦК [73]. Примечательно, что АФП в основном определяют в диагностических целях, а не для скрининга. Это важно, т. к. ценность метода в диагностике не равна ценности в скрининге. Так, в качестве скринингового метода определение АФП недостаточно показательное. В 1 рандомизированном исследовании [74] и 1 популяционном наблюдательном исследовании [75] получены противоположные результаты. В последнем приводятся данные в пользу определения АФП в некоторых группах или условиях, когда УЗИ не всегда доступно [75]. Однако в комбинации с УЗИ определение уровня АФП позволило дополнительно выявить всего 6–8 % случаев ГЦК, не замеченных при УЗИ. Недостаточная ценность определения АФП в качестве скринингового метода имеет две причины. Во-первых, колебания уровня АФП у пациентов с циррозом могут быть следствием активации гепатита В или С, обострением основного заболевания печени, а также развитием ГЦК [76]. Во-вторых, лишь небольшая часть опухолей (10–20 %) на ранней стадии сопровождается повышенным сывороточным уровнем АФП; недавно была установлена связь этого факта с молекулярным подклассом агрессивной ГЦК (класс S2, ErSAM+) [77–79]. При определении АФП в качестве диагностического теста уровень 20 нг/мл показывает хорошую чувствительность при низкой специфичности, а уровень 200 нг/мл — высокую специфичность при низкой (22 %) чувствительности [80].

Все остальные сывороточные маркеры, по отдельности или в комбинации, изучались в основном в диагностических, а не

## Клинические рекомендации

скрининговых целях. Кроме того, их диагностическая ценность нередко оценивалась в условиях, в которых распространенность ГЦК существенно выше ожидаемой при скрининге [81]. При скрининге измерение ДКП методами первого поколения не дает значимых преимуществ по сравнению с АФП [82]. Кроме того, уровень ДКП связан с инвазией опухоли в порталную вену и поздней стадией опухоли, что препятствует его применению в качестве маркера для раннего выявления ГЦК [82]. Сходная ситуация наблюдается в отношении уровня L3-фракции АФП [83]. В настоящее время ни один из этих маркеров нельзя рекомендовать для скрининга ГЦК у пациентов из группы риска. Сегодня проходят исследования нескольких других маркеров, в частности фукозилированных белков [84].

Подводя итог, отметим, что УЗИ — самый подходящий метод скрининга. Дополнительное измерение АФП не рекомендуется, т. к. повышение числа выявляемых опухолей на 6–8% нивелируется ростом ложноположительных результатов, что повышает затраты на каждую диагностированную ГЦК малого размера примерно на 80% [69, 85].

### Эффективность скрининга

Опубликовано 2 РКИ, посвященных скринингу ГЦК. В одном из них проводилась кластерная рандомизация (рандомизированы целые деревни) на группу скрининга (УЗИ и АФП каждые 6 мес.) и группу без скрининга; в исследовании участвовали китайские пациенты с хроническим гепатитом В независимо от наличия цирроза [86]. Несмотря на недостаточно высокую приверженность к скринингу (55%), в результате большей частоты резектабельности выявленных опухолей смертность от ГЦК в группе скрининга снизилась на 37%. Другое исследование, в котором проводился скрининг ГЦК путем определения уровня АФП у пациентов из группы высокого риска (мужчины, HBsAg+) в Цидуне (Китай), не выявило различий в общей выживаемости [74].

Другие данные были получены в популяционных и непопуляционных когортных исследованиях и анализах экономической эффективности; по большей части эти данные свидетельствуют в пользу регулярного проведения УЗИ [55, 69, 87–93]. Однако эти исследования были неоднородными как по стадии и этиологии поражения печени, так и по протоколам скрининга. Кроме того, почти у всех были методологические недостатки и связанные с ними ошибки, в частности связанная с вводным периодом (кажущееся увеличение выживаемости из-за ожидаемого диагноза) и с длительным наблюдением (гиперучет медленно растущих опухолей). Хотя последняя ошибка для этого типа исследований неизбежна, ошибки вводного периода можно сократить с помощью поправочных формул. После такой поправки польза планового обследования сохранялась [94].

### Интервал между обследованиями

Идеальный интервал между обследованиями на предмет ГЦК диктуется двумя основными факторами: скоростью роста опухоли до выявляемого размера и частотой ГЦК в обследуемой популяции. По имеющимся данным о среднем времени удвоения объема ГЦК [87–89], приемлемый интервал между обследованиями составляет 6 мес. Однако с учетом больших индивидуальных различий в Японии рекомендовано более частое обследование с интервалом 3 мес. [90, 95]. Тем не менее рандомизированное исследование не выявило каких-либо различий между обследованиями каждые 3 мес. и каждые 6 мес. [91]. С другой стороны, сходные результаты дало и когортное сравнение схем с интервалом 6 и 12 мес. [52, 92], хотя ретроспективные исследования показали преимущество 6-месячного интервала в выявлении более ранней стадии ГЦК (малые, потенциально курабельные опухоли) [96] и в выживаемости [97]. Метаанализ проспективных иссле-

дований показал, что обобщенная чувствительность скрининга с помощью УЗИ снижалась с 70% при 6-месячном интервале до 50% при обследовании 1 раз в год [69].

Наконец, исследования экономической эффективности показали, что обследование с помощью УЗИ 2 раза в год увеличивает ожидаемую продолжительность жизни с учетом ее качества при приемлемых затратах [98]. С учетом доступной информации 6-месячный период между обследованиями можно считать предпочтительным. Провести дальнейшие исследования в этой области затруднительно.

### Обследование в динамике

- У пациентов с циррозом печени, у которых при УЗИ выявлены узлы менее 1 см в диаметре, в течение первого года обследование рекомендуется повторять каждые 4 мес., а в последующие годы — каждые 6 мес.  
**(данные 3D; рекомендация 2B)**
- У пациентов с циррозом диагностика ГЦК при узлах 1–2 см в диаметре должна быть основана на неинвазивных критериях или результатах биопсии. Рекомендуется, чтобы биопсия проводилась опытным специалистом по патоморфологии печени. При неопределенных результатах, или выявленном при дальнейших обследованиях росте узла, или изменении характера его контрастирования рекомендуется повторная биопсия  
**(данные 2D; рекомендация 1B)**
- У пациентов с циррозом и узлами диаметром более 2 см диагноз ГЦК можно поставить по типичной картине одного метода визуализации. При неопределенных или нетипичных данных диагноз следует подтвердить биопсией  
**(данные 2D; рекомендация 1A)**

Наблюдение в динамике имеет большое значение для успеха скрининга. Оно включает определенный алгоритм действий в случае выявления патологии. Этот алгоритм должен учитывать идеальную мишень для скрининга, т. е. выявление ГЦК на очень ранней стадии ( $\leq 2$  см), когда возможно радикальное лечение с наибольшей вероятностью долгосрочного излечения [99]. В случае ГЦК патологической находкой при УЗИ считается впервые выявленное очаговое образование либо выявленное ранее образование, которое увеличилось в размере или изменило экоструктуру [100].

Патоморфологические исследования показали, что большинство узлов менее 1 см в диаметре, которые можно выявить в пораженной циррозом печени, не являются ГЦК [101]. Такие узлы должны быть предметом пристального наблюдения в динамике (рис. 2). Действует правило: считать аномальным результатом скрининга, требующим дальнейшего обследования, любой узел диаметром более 1 см [56]. Такие новые узлы требуют исследования в динамике с применением неинвазивных или инвазивных (биопсия) методов, описанных в разд. «Диагностика». Если неинвазивные критерии не позволяют поставить диагноз из-за атипичной картины визуализации, рекомендуется провести биопсию. Если и биопсия дает нечеткие данные, рекомендовано тщательное наблюдение с повторным обследованием 1 раз в 4 мес. Повторная биопсия может рассматриваться в случае роста очага или изменения его контрастирования. При выявлении подозрительного очага рекомендуется обследовать пациента в специализированном центре с соответствующими кадровыми и техническими ресурсами [56].

### Диагностика

В развитых странах ранняя диагностика ГЦК и, соответственно, курабельное лечение, возможны в 30–60% случаев. В начале



1990-х годов в Европе опухоли диаметром менее 2 см составляли менее 5% выявленных случаев ГЦК, а в Японии сегодня на них приходится до 30% случаев. Ожидается, что тенденция к раннему выявлению ГЦК сохранится при более широком внедрении скрининга в развитых странах [102]. Однако выявление таких небольших очагов (~ 2 см) — трудная задача, т. к. их сложно охарактеризовать лучевыми и патоморфологическими методами диагностики [103–105].

- Диагноз ГЦК основан на неинвазивных критериях или патоморфологической картине **(данные 2D; рекомендация 1A)**
- Патоморфологический диагноз ГЦК основан на рекомендациях Международной консенсусной группы. Для дифференцирования диспластических очагов высокой степени от ранней стадии ГЦК рекомендуется иммунное окрашивание на GPC3, HSP70 и глутаминсинтетазу и/или определение профиля экспрессии генов (GPC3, LYVE1 и сурвивина) **(данные 2D; рекомендация 2B)**  
Дополнительное окрашивание может применяться для выявления признаков клеток-предшественниц (K19 и EpCAM) или оценки неоваскуляризации (CD34)
- Неинвазивные критерии применимы только к пациентам с циррозом и основаны на результатах визуализации с помощью четырехфазной мультidetекторной КТ или динамической МРТ с контрастированием. Диагноз должен ставиться на основании типичной картины ГЦК (усиленное контрастирование в артериальную фазу и вымывание контраста в венозную и отсроченную фазы). Тогда как для узлов диаметром более 1 см требуется один метод визуализации **(данные 2D; рекомендация 2B)**, в субоптимальных условиях необходим более консервативный подход с двумя методами визуализации.  
Роль УЗИ с контрастированием и ангиографии спорна. Позитронно-эмиссионная томография в ранней диагностике не точна

Правильное определение очагов как предраковых или ранней стадии ГЦК имеет важное значение. При диспластических очагах требуются регулярные обследования методами визуализации, т. к. каждый третий из них приобретает злокачественный фенотип [106, 107]. С другой стороны, опухоль на ранней стадии потенциально курабельна путем таких (хотя и дорогих) методов, как резекция, трансплантация и чрескожная абляция. Таким образом, есть неотложная необходимость в более совершенных методах уточнения характера этих очагов. Их отсутствие может существенно снизить экономическую эффективность обследования в динамике, проводимого в программах скрининга.

#### Неинвазивная диагностика

Точная диагностика малых узлов в печени очень важна. До 2000 г. диагноз ставился по результатам биопсии. Этот подход имел ряд недостатков, связанных с доступом к очагам и риском осложнений, таких как кровотечения и диссеминация опухоли по пути прохождения иглы [108]. Кроме того, точно дифференцировать диспластические очаги высокой степени и раннюю стадию ГЦК было сложно, т. к. инвазия стромы, самый значимый критерий, трудно распознаваема даже опытным патоморфологом [105]. В 2001 г. группа экспертов по ГЦК, собранная EASL в Барселоне, впервые сообщила о неинвазивных критериях ГЦК, основанных на комбинации результатов визуализации и лабораторных анализов [1]. В принципе уникальные динамические радиологические свойства (поглощение контраста в артериальную фазу при КТ, МРТ, ангиографии и УЗИ) является краеугольным камнем лучевой диагностики ранней стадии ГЦК. У пациентов с циррозом и очагами более 2 см достаточным для подтверждения диагноза считалось совпадение результатов двух методов визуализации либо сочетание положительного результата одного метода ви-

зуализации и уровня АФП > 400 нг/мл. В любых других обстоятельствах биопсия была обязательной. В 2005 г. группа экспертов EASL и Американская ассоциация по изучению болезней печени (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) включили в рекомендации новый *радиологический критерий ГЦК* — поглощение контраста в артериальную фазу и вымывание в венозную и отсроченную фазы [109]. Для неинвазивной диагностики стало достаточно выявления этого критерия одним методом визуализации при узлах более 2 см и двумя методами при узлах 1–2 см в диаметре (КТ, МРТ и УЗИ с контрастированием). Уровень АФП был изъят из диагностической схемы [109]. В недавно обновленных рекомендациях AASLD говорится, что при опухолях диаметром 1–2 см достаточно выявления *радиологического критерия ГЦК* одним методом визуализации (КТ или МРТ) [56].

Для обновления рекомендаций EASL по неинвазивным диагностическим критериям ГЦК было поставлено два вопроса. Во-первых, какие данные обеспечат надежность и точность неинвазивной диагностики при узлах диаметром 1–2 см, принимая во внимание, что рекомендации предназначены для широкого круга врачей и специалистов лучевой диагностики. И во-вторых, какие методы визуализации можно применять. По первому вопросу 2 проспективных исследования показали, что применение двух методов визуализации обеспечивает высокую прогностическую ценность и специфичность положительного результата [104, 109]. В одном исследовании, включавшем 89 пациентов с циррозом печени и выявленными в ходе скрининга узлами размером 0,5–2,0 см, показано, что неинвазивные критерии точны в диагностике ГЦК со специфичностью 100% [104]. К сожалению, обратной стороной такой высокой специфичности является низкая чувствительность, составляющая 30%, что означает, что около  $\frac{2}{3}$  очагов требуют патоморфологического подтверждения. По данным другого исследования, применение последовательного алгоритма сохранит 100%-ю специфичность, но повысит чувствительность, что позволит существенно сократить затраты на биопсию печени у пациентов с узлами диаметром 1–2 см [110]. Ретроспективное исследование диагностической точности МРТ в большой серии пациентов с трансплантацией печени свидетельствует, что при применении одного метода визуализации частота ложноположительных результатов превышает 10% [111]. Кроме того, недавнее проспективное исследование, в котором оценивалась точность методов визуализации в диагностике узлов диаметром 1–2 см, выявленных с помощью УЗИ, показало частоту ложноположительных диагнозов (в основном, из-за диспластических очагов высокой степени) более 10% как при использовании одного, так и двух методов визуализации, со специфичностью 81 и 85% соответственно [112]. Таким образом, неинвазивная диагностика очагов диаметром 1–2 см — трудная задача в связи с отсутствием однозначных данных проспективных верификационных исследований. Хотя наша экспертная группа включила правило одного метода в текущие рекомендации, чтобы обеспечить единообразие в этой области, применять его в неидеальных условиях (например, при несовершенном оборудовании или недостатке опыта) следует с осторожностью. В таких условиях мы рекомендуем использовать два метода визуализации, т. к. отрицательные последствия высокой частоты ложноположительной диагностики сводят пользу на нет. Рекомендуются дополнительные проспективные исследования для подтверждения точности такого подхода и повышения обоснованности рекомендации до уровня 1A.

Относительно того, какой метод визуализации следует использовать, нужно отметить тот факт, что *радиологическим критерием ГЦК* служит сосудистая динамика контрастирования опухоли. Это ограничивает применение УЗИ с контрастированием, поскольку используемые в качестве контраста микропузырьки ограничены внутрисосудистым пространством в отличие от

## Клинические рекомендации

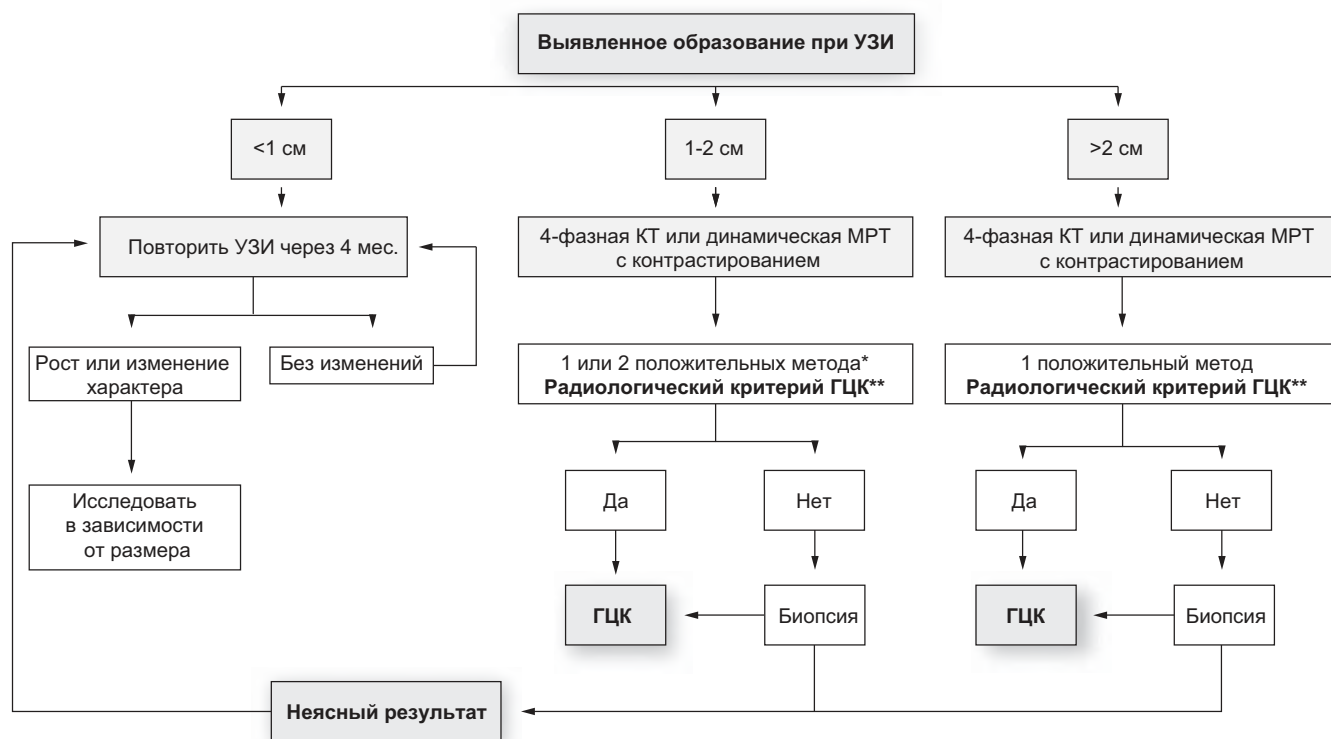


Рис. 2. Диагностический алгоритм и наблюдение в динамике

\* В специализированных центрах с диагностическим оборудованием высокого класса рекомендуется применять 1 метод визуализации.

\*\* Характерный признак ГЦК — накопление контраста в артериальную фазу и вымывание в последующие фазы.

йодного контраста при КТ и гадолиния при МРТ, которые быстро проникают из крови во внеклеточное пространство. Недавнее исследование показало, что гомогенное поглощение контраста при УЗИ с последующим вымыванием (т. е. картина, считающаяся патогномоничной для ГЦК) наблюдается и при других патологических образованиях, в частности при холангиокарциноме [113]. Поэтому для неинвазивной диагностики ГЦК рекомендуется КТ и МРТ последнего поколения [114]. С другой стороны, последние успехи в применении перфузионной КТ и МРТ с гепатоспецифичными контрастными средствами пока не подкреплены надежными данными, чтобы использовать их в качестве альтернативных методов и критериев.

Важно отметить, что патогномоничный радиологический критерий ГЦК наблюдается только у небольшой доли пациентов с малыми опухолями (1–2 см) [103], поэтому в большинстве случаев требуется биопсия или определение тканевых биомаркеров. Откладывание диагностики до увеличения опухоли более 2 см чревато повышенным риском неудачи лечения и рецидива, т. к. после этого порогового уровня частота сателлитных опухолей и микрососудистой инвазии растет экспоненциально [101]. Это означает, что надежные методы точной диагностики ГЦК диаметром до 2 см имеют важнейшее значение.

### Патоморфологический диагноз

Патоморфологический диагноз ГЦК основан на определении Международной консенсусной группы по гепатоцеллюлярным новообразованиям [115] и рекомендуется для всех очагов в не пораженной циррозом печени, а также для очагов с нетипичной или сомнительной картиной в пораженной циррозом печени. Чувствительность биопсии печени зависит от локализации и размера очага, а также от опыта патоморфолога и

может колебаться от 70 до 90% для опухолей любого размера. Патоморфологический диагноз особенно сложен для очагов диаметром 1–2 см [105]. Морфологические критерии в отдельности до сих пор создают проблемы для дифференциальной диагностики дисплазии высокой степени и ранней стадии ГЦК, особенно если инвазия стромы (патоморфологический критерий ГЦК) в биоптате отсутствует или трудноразличима [105]. В проспективном исследовании первая биопсия была положительной примерно у 60% опухолей диаметром менее 2 см [104]. В целом положительный результат биопсии позволяет подтвердить клинический диагноз ГЦК, но отрицательный результат ее не исключает. Риск диссеминации опухоли после биопсии составляет 2,7%, а медиана времени между ними — 17 мес. [116].

Тканевые маркеры могут обеспечить более стандартизованный диагноз ГЦК. Для выявления маркеров ранней стадии ГЦК применялись различные методы, включая исследование полногеномной ДНК с микрочипами, ПЦР с обратной транскрипцией, протеомный анализ и иммуногистохимическое окрашивание. Однако тщательный анализ маркеров по стандартизованной схеме и при достаточном количестве образцов проводился лишь в небольшом числе исследований [78]. Исследование 128 образцов ГЦК человека выявило 13 вариантов экспрессии генов, по которым можно определить ГЦК с высокой диагностической точностью [117]. Кроме того, 3 варианта экспрессии генов (кодирующих GPC3, LYVE1 и сурвивин) могут применяться в качестве точного молекулярного метода (точность более 80%) дифференциальной диагностики диспластических очагов и мелких ГЦК (< 2 см) [118]. Диагностическая ценность этих вариантов прошла внешнюю верификацию на различных наборах образцов [118, 119].

Проводилась проспективная оценка диагностической ценности ряда маркеров ранней стадии ГЦК, выявленных геномными исследованиями, с помощью малозатратных иммуногистохимических исследований. При исследовании ткани патоморфолог

мог выбрать репрезентативный образец опухоли без некроза и воспаления и определить тип клеток, экспрессирующих белковые маркеры. Перспективный маркер — GPC3, показавший чувствительность 68–72 % и специфичность более 92 % [120, 121]. Комбинация нескольких белковых маркеров (HSP70, GPC3 и GS) в 105 гепатоцеллюлярных узлах показала приемлемую точность (чувствительность и специфичность 72 и 100 % соответственно) [120] и была верифицирована в двух крупных сериях [122, 123]. Международная консенсусная группа по гепатоцеллюлярным новообразованиям рекомендует ставить патоморфологический диагноз ГЦК в случае, если положительны хотя бы два из этих маркеров [115]. В качестве дополнительных исследований можно рассмотреть окраску для оценки неоваскуляризации (CD34) или клеток-предшественниц (кератин 19, EpCAM) [101, 105, 124]. В частности, кератин 19 (K19), маркер клеток-предшественниц и холангиоцитов, выявляемый при иммуногистохимическом окрашивании в 5 % опухолевых клеток и более, коррелирует с самым неблагоприятным исходом [105, 124, 125]. Кроме того, K19 выявляет билиарные характеристики в смешанных формах ГЦК и холангиокарциномы, которые не всегда определяются при окраске гематоксилином и эозином.

### Оценка распространенности опухоли

Оценка распространенности опухоли нужна для определения стадии болезни и тактики лечения. Ряд исследований, в которых проводилась патоморфологическая корреляция, показали, что динамическая МРТ с контрастированием и четырехфазная мультidetекторная КТ — наиболее эффективные методы выявления опухолей диаметром до 2 см. Однако даже при применении самых точных методов частота пропущенных диагнозов составляет около 25–30 % [126, 127]. Необходимы специальные протоколы с указанием количества и скорости введения контрастного вещества, точного индивидуализированного времени получения изображений и их реконструкции при минимальной толщине слоев. Контрастирование липидолом применяться не должно. УЗИ с контрастированием значительно уступает КТ и МРТ в точности обнаружения очагов. Для выявления костных метастазов можно применять скintiграфию костей. Позитронно-эмиссионная томография не позволяет точно диагностировать ГЦК на ранней стадии. Определение стадии болезни перед трансплантацией печени должно включать абдоминальную динамическую КТ или МРТ, КТ грудной клетки и скintiграфию костей.

### Классификация стадий

- Классификации стадий ГЦК используются для прогнозирования исхода и выбора лечения. Они способствуют обмену информацией, уточнению прогноза и разработке исследований. В связи с природой ГЦК основными прогностическими факторами служат стадия опухоли, функция печени и общий функциональный статус
- Для определения прогноза и выбора лечения рекомендуется применять классификацию BCLC (**данные 2А; рекомендация 1В**). Эта классификация применима у большинства больных ГЦК, т. е. содержит указания для особых подгрупп пациентов (трансплантация печени)
- Уточнение стадии С по BCLC клиническими методами или биомаркерами позволит уточнить данные об исходах и стратификации лечения
- Другие классификации стадий в отдельности или в комбинации с BCLC для клинической практики не рекомендуются
- Молекулярная классификация ГЦК, основанная на определении профиля экспрессии генов или молекулярных аномалий, для клинического применения пока не готова (**данные 2А; рекомендация 1В**)

Классификация рака предназначена для определения прогноза и выбора наиболее подходящего лечения. Кроме того, она помогает исследователям обмениваться информацией и разрабатывать клинические исследования со сходными критериями. У больных ГЦК в отличие от пациентов с большинством других солидных опухолей раку нередко сопутствует еще одно угрожающе жизни заболевание — цирроз печени, что усложняет оценку прогноза [99, 128]. В связи с этим при выделении стадий опухоли необходимо учитывать два вида данных. Во-первых, прогностические показатели, описанные в исследованиях естественного течения рака и цирроза печени. Во-вторых, показатели, которые были описаны в научных исследованиях как имеющие значение при выборе лечения у пациентов данной подгруппы.

Данные о естественном течении ГЦК указывают на то, что основное прогностическое значение имеют такие клинические факторы, как статус опухоли (число и размер очагов), наличие сосудистой инвазии, внепеченочное распространение), функция печени (по классификации Чайлда—Пью, уровень билирубина, альбумина, портальная гипертензия, асцит) и общее состояние здоровья (оценка по классификации ECOG и наличие симптомов) [129–133]. Этиология ГЦК самостоятельной прогностической ценности, по-видимому, не имеет.

Прогностическое значение тканевых и сывороточных биомаркеров при ГЦК изучено меньше. Опубликованы четкие правила включения прогностических маркеров в клиническую практику [134]. В соответствии с ними применимость биомаркера должна быть подтверждена рандомизированными исследованиями, как, например, в случае KRAS-статуса и ответа на цетуксимаб при раке толстой кишки. Прогностические маркеры, изучавшиеся только в когортных исследованиях, могут применяться в клинической практике лишь в особых обстоятельствах. Наша группа рекомендует включать биомаркеры в тактику выбора лечения, если они соответствуют следующим требованиям: 1) показали прогностическую значимость в правильно организованных рандомизированных исследованиях или в верификационных когортных исследованиях; 2) показали независимую прогностическую ценность в многофакторном анализе, включавшем известные клинико-патологические прогностические показатели; 3) получено подтверждение результатов с применением тех же методов во внешней когорте независимыми исследователями. При ГЦК пока ни один из биомаркеров не отвечает этим критериям, однако для четырех требуется всего лишь верификация независимыми авторами: профиль экспрессии генов или биомаркеров опухоли (EpCAM, подкласс пролиферации G3 и miR-26a) [77, 135, 136] и околоопухолевой ткани (профиль низкой выживаемости) [137]. В отношении сывороточных маркеров в крупных когортах пациентов с нелеченной ГЦК поздней стадии показано, что АФП, VEGF и Ang2 имеют независимую прогностическую ценность [138]. О прогностической ценности высокого уровня АФП сообщалось в контролируемых исследованиях [139], в частности, была показана его корреляция с риском выбывания пациентов из списка ожидания трансплантации печени (при уровне от 200 нг/мл или при повышении более чем на 15 нг/мл в месяц) [140, 141], ответом на местную абляцию [142], ответом на локорегионарное лечение [143] и исходом поздней стадии опухоли (при уровне 200 [138] и 400 нг/мл [130, 144]). Неоднородность этих исследований не позволяет сформулировать четкие рекомендации, однако прогностическую ценность уровня АФП > 200 и > 400 нг/мл в отношении неблагоприятного исхода целесообразно изучить в дополнительных исследованиях.

Для клинической классификации ГЦК по стадиям предложено несколько систем. В онкологии стандартная классификация рака основана на системе TNM. По результатам анализа серии пациентов после резекции, при ГЦК 7-я версия TNM в соответствии с AJCC [145] имеет ряд ограничений [146]. Во-первых, для оценки инвазии в микрососуды требуется патомор-

## Клинические рекомендации

фологическая информация, которая доступна только у пациентов, подвергшихся операции (~ 20%). Кроме того, эта система не учитывает состояние функции печени и общее состояние здоровья. Одномерные системы, такие как популярные классификации Окуды и Чайлда—Пью, преследуют другие цели, нежели определение прогностического класса у больных ГЦК. Среди более исчерпывающих классификаций широко изучались пять: 3 европейских (французская [147], классификация Итальянской программы по раку печени (CLIP) [130] и классификация Барселонской клиники BCLC [148, 149]) и 2 азиатских (прогностический индекс Китайского университета (CUPI) [150] и японская интегрированная классификация стадий JIS, в которую недавно были включены биомаркеры АФП, ДКП и АФП-L3 (bm-JIS) [151]). CUPI и CLIP в основном классифицируют ГЦК поздних стадий, при которых лечение редко бывает эффективным. В целом лишь немногие системы (BCLC, CUPI, CLIP и bm-JIS) прошли внешнюю верификацию, только две (BCLC, CUPI) включают три типа прогностических факторов, и только одна (BCLC) предполагает подбор лечения в зависимости от прогностического подкласса.

В текущих клинических рекомендациях EASL—EORTC предпочтение отдается классификации Барселонской клиники BCLC по нескольким причинам [148, 149]. Она включает прогностические факторы, связанные с опухолевым статусом, функцией печени и состоянием здоровья, а также обусловленные лечением факторы, полученные в когортных и рандомизированных исследованиях. Она получила внешнюю верификацию в различных клинических условиях [152–154]. Это обновляющаяся система, в которой стадии опухоли и соответствующее лечение корректируются в зависимости от новых научных данных в отношении прогноза и лечения ГЦК. Так, исходная классификация, опубликованная в 1999 г. [148], была дополнена в 2003 г. стадией 0 (очень ранняя стадия ГЦК) и химиоэмболизацией при промежуточной стадии [99], а в 2008 г. в нее включили сорафениб как средство первой линии терапии при ГЦК поздней стадии [149]. Как будет сказано ниже, в последующие годы ожидается дальнейшее уточнение распределения по классам (в частности, с включением биомаркеров) и выбора лечения по данным передовых исследований. Сначала классификация BCLC была утверждена EASL [1], а затем включена в рекомендации AASLD по лечению ГЦК [56].

### Классификация BCLC: прогноз и выбор лечения

Классификация рака печени Барселонской клиники (BCLC) выделяет пять стадий ГЦК (0, A, B, C и D) согласно ранее установленным прогностическим факторам и предлагает соответствующую тактику лечения (рис. 3). Прогноз определяется такими факторами, как статус опухоли (размер, число, сосудистая инвазия, N1, M1), функция печени (по Чайлду—Пью) и состояние здоровья (по шкале ECOG). Тактика лечения определяется факторами, влияющими на его исход, в частности уровнем билирубина, наличием портальной гипертензии и оценкой по шкале ECOG.

#### Ранние стадии

Самая ранняя стадия ГЦК (стадия 0 по BCLC) характеризуется наличием одной опухоли диаметром менее 2 см без сосудистой инвазии и сателлитных опухолевых очагов у пациентов с хорошим состоянием здоровья (ECOG-0) и сохранной функцией печени (класс А по Чайлду—Пью). Сегодня на Западе ГЦК диагностируется на этой стадии у 5–10% пациентов, а в Японии, в которой широко проводятся программы скрининга, — почти у 30% [155]. На основании патоморфологических исследований выделено два подкласса опухолей: узловатый тип (размер около 12 мм без локальной инвазии) и узловой (средний размер 16 мм с возможными признаками локальной

инвазии). Опухоли узловатого типа — высокодифференцированные ГЦК, которые содержат желчные протоки и портальные вены, имеют плохо различимую узловую структуру и, по определению, не прорастают в другие структуры. Опухоли узловатого типа имеют локальные метастазы вокруг узла в 10% случаев и микроинвазию в портальные вены до 25% случаев [101, 105]. Таким образом, некоторые опухоли размером до 2 см подвержены местной диссеминации, а другие — ведут себя, как карцинома *in situ*, и относятся к стадии 0. По последним данным, 5-летняя выживаемость составляет 80–90% после резекции и трансплантации печени и 70% после локальной абляции [156–159]. Следует ли у пациентов с самой ранней стадией ГЦК проводить локальную абляцию в качестве метода первой линии — вопрос спорный. РКИ по этой проблеме пока не опубликовано, а сравнение когортных исследований страдает от ошибки отбора.

Ранняя стадия ГЦК (стадия А по BCLC) соответствует одиночной опухоли более 2 см или 3 узлам менее 3 см в диаметре, ECOG 0 и классу А или В по Чайлду—Пью. Медиана выживаемости пациентов с ранней стадией ГЦК через 5 лет после резекции, трансплантации печени или локальной абляции у отобранных кандидатов составляет 50–70% [102, 160]. Естественное течение болезни в этих случаях изучено плохо из-за недостатка данных, однако, по оценкам, медиана выживаемости составляет 36 мес. Везде, где при отборе пациентов применялись так называемые зависимые от лечения критерии, наблюдалось увеличение выживаемости.

Опухолевой статус определяется размером главного узла и мультицентричностью (одиночный узел диаметром 2–5 см или до 3 узлов не более 3 см), каждая из этих категорий существенно различается по исходам. Как будет сказано ниже, при одиночной опухоли диаметром до 5 см до сих пор предпочтительным методом считается хирургическая резекция, поскольку, если современная МРТ в предоперационный период показала одиночную солитарную опухоль без макроваскулярного поражения (что часто наблюдается при ГЦК на фоне гепатита В), вероятно более доброкачественное поведение опухоли.

У кандидатов на резекцию важное значение имеет функция печени. Отсутствие клинически значимой портальной гипертензии и нормальный уровень билирубина — ключевые предикторы выживаемости после резекции одиночной опухоли [161]. После локальной абляции важным прогностическим фактором наряду с размером опухоли и ответом на лечение служит класс А по Чайлду—Пью [162]. Поскольку трансплантация печени позволяет излечить как опухоль, так и основное заболевание печени, отбор пациентов проводится по наиболее связанным с ГЦК факторам, имеющим доказанное прогностическое значение (одиночная опухоль до 5 см или 3 опухоли не более 3 см), соответствующим так называемым Миланским критериям.

#### ГЦК промежуточной и поздней стадий

При нерезектабельных ГЦК прогноз считался неблагоприятным, с медианой выживаемости менее 1 года. Анализ неоднородности исходов в 25 РКИ (2-летняя выживаемость 8–50%) [131, 133, 139, 163] позволил выявить по крайней мере три подгруппы пациентов с нерезектабельными ГЦК: промежуточная, поздняя и терминальная стадии ГЦК по классификации BCLC.

Промежуточная стадия ГЦК (стадия В по BCLC). У нелеченных пациентов с промежуточной стадией (BCLC В, многоочаговые бессимптомные опухоли без признаков инвазии) медиана выживаемости составляет 16 мес. [139, 164] или 49% за 2 года [133]. Согласно РКИ и метаанализу объединенных данных, химиоэмболизация увеличивает медиану выживаемости этих пациентов до 19–20 мес. [139]. Выживаемость на этой стадии ГЦК колеблется в широких пределах — от 36–45 мес. [165–167] у пациентов с наилучшим ответом на химиоэмболизацию в последних серийных исследованиях до 11 мес. при

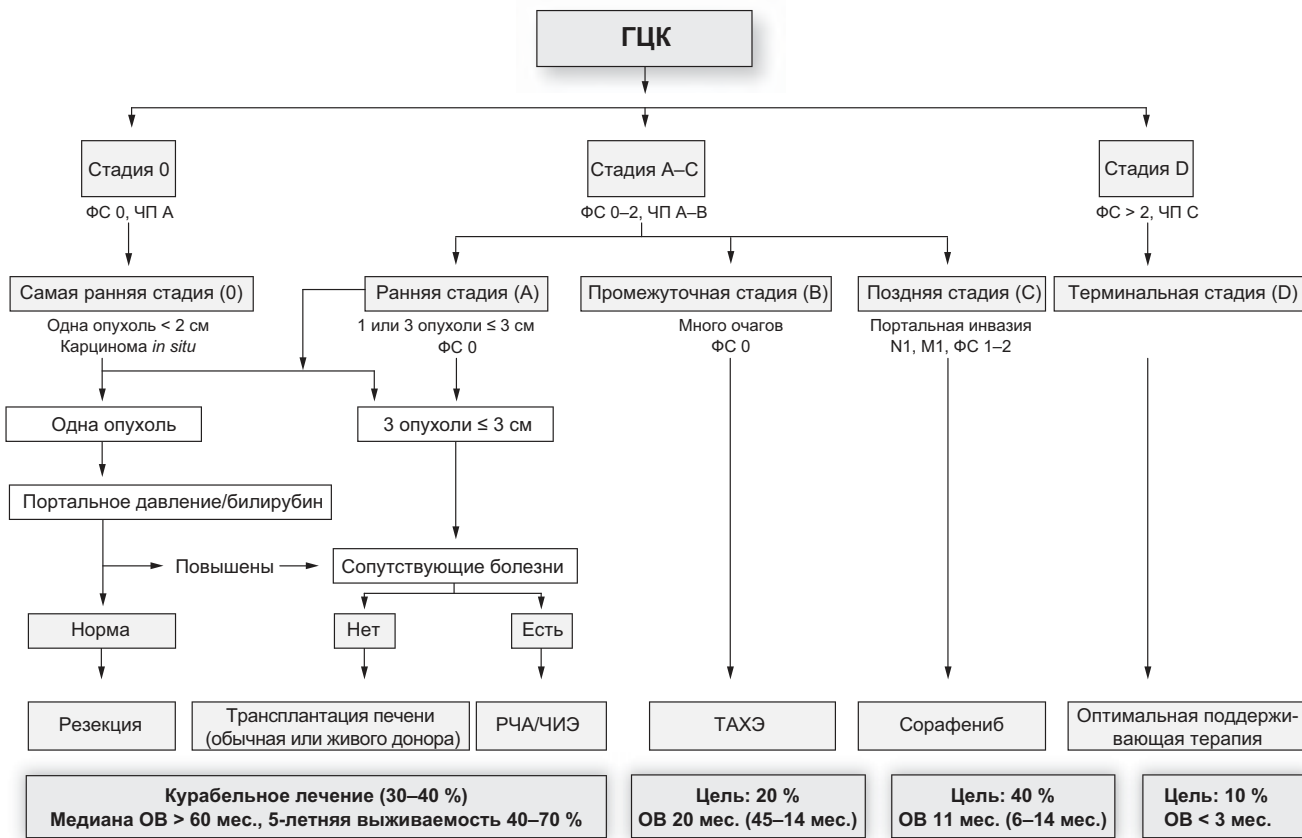


Рис. 3. Обновленная классификация стадий BCLC и тактика лечения (2011)

ОВ — общая выживаемость; РЧА — радиочастотная абляция; ТАХЭ — трансартериальная химиоэмболизация; ФС — функциональный статус; ЧИЭ — чрескожная инъекция этанола; ЧП — класс по Чайлду—Пью.

наихудшем сценарии в отсутствие лечения (группа плацебо в исследовании SHARP у пациентов со стадией BCLC B) [168]. Недавний метаанализ РКИ, в которых оценивались исходы у пациентов контрольной группы, показал, что асцит, который служит противопоказанием к трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ), — самый неблагоприятный прогностический фактор для этой группы пациентов [133].

**Поздняя стадия ГЦК (стадия С по классификации BCLC)** — имеются обусловленные опухолью симптомы (симптоматическая опухоль, ECOG 1–2), макрососудистая инвазия (сегментарная или портальная) или внепеченочное распространение (поражение лимфоузлов или метастазы) — характеризуется плохим прогнозом, с медианой ожидаемой продолжительности жизни 6 мес. [131, 164] или 25% за 1 год [133]. Очевидно, однако, что исход зависит от функции печени и других факторов. Например, у пациентов с сохранной функцией печени (класс А по Чайлду—Пью) медиана выживаемости равна 7 мес. [168], а у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс В по Чайлду—Пью) медиана ожидаемой продолжительности жизни составляет 5 мес. В 2006 г. ни один метод не был одобрен FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США) в качестве терапии первой линии для пациентов с поздней стадией ГЦК. Ситуация изменилась после того, как было показано увеличение выживаемости этих пациентов при лечении сорафенибом, ингибитором тирозинкиназ [168]. Результаты этого РКИ стали прорывом в лечении ГЦК (см. разд. «Молекулярная таргетная терапия»). Средняя медиана выживаемости в группе сорафениба составила 10,7 мес., варьируя от 14,7 мес. в группе со стадией В по BCLC до 9,5 мес. у пациентов со стадией С по BCLC.

**Терминальная стадия ГЦК** относится к пациентам с очень плохим функциональным статусом (ECOG 3–4) в связи с опухолью. Медиана выживаемости составляет 3–4 мес. [148] или 11% за 1 год [133]. Пациенты с классом С по Чайлду—Пью и опухолью, выходящей за рамки критериев трансплантации, также имеют очень плохой прогноз.

**Концепция лечения по другой стадии**

В каждой стадии у некоторой доли пациентов выполняются не все критерии выбора лечения. В этих случаях рекомендуется предложить пациенту следующий наиболее подходящий метод в рамках той же или следующей прогностической стадии. Например, пациентам со стадией А по BCLC и неудачей локальной абляции следует предложить химиоэмболизацию, а пациентам со стадией В по BCLC и отсутствием ответа на химиоэмболизацию (по крайней мере 2 цикла) следует предложить сорафениб, как это описано в исследовании SHARP [168, 169].

**Доработка классификации BCLC**

В некоторых исследованиях ставится под сомнение применимость классификации BCLC к четкой стратификации пациентов для разработки испытаний. Эти исследования в основном включали пациентов со стадией С по BCLC [170]. Наша группа экспертов признает, что диапазон выживаемости пациентов со стадией В по BCLC (от 45 до 11 мес.) и стадией С (от 11 до 5 мес.) требует дополнительного изучения. Необходимы исследования дополнительной стратификации пациентов внутри каждого класса в соответствии с функцией печени (класс А vs В по Чайлду—Пью или асцит), прогностическими молекулярными биомаркерами или прогностическими факторами (ECOG, инвазивность опухоли).

# Клинические рекомендации

## Молекулярная классификация ГЦК

Молекулярная классификация рака должна помочь в понимании биологических подклассов и патогенезе болезни, в оптимизации молекулярной терапии и уточнении исследуемых популяций. Для рака предложено несколько молекулярных классификаций. Одна из них относится к раку молочной железы, при котором статус Her2/neu используется для выделения подгрупп пациентов с разными исходами и ответом на лечение трастузумабом [171]. Также на основании мутационного статуса EGFR у больных немелкоклеточным раком легкого выделяют подгруппу пациентов с ответом на ингибиторы тирозинкиназы [172]. Недавно стало известно, что у больных с меланомой и мутациями BRAF наблюдается ответ на специфические ингибиторы V-RAF, в результате они были выделены в отдельную группу с новой концепцией лечения [173].

При ГЦК молекулярных подклассов с различным ответом на специфичную таргетную терапию не выделено. Однако за последние 10 лет сделаны явные успехи в изучении патогенеза ГЦК и ее молекулярных подклассов по биологическим характеристикам, включая подкласс Wnt, класс пролиферации (с двумя подклассами: S1-TGF-beta и S2-EpCAM+) и воспалительный класс [77, 137, 174, 175]. В образцах ткани из различных частей одного опухолевого узла в 95 % случаев обнаруживается один и тот же класс [136]. Важно также, что оценка особенностей экспрессии генов соседней неопухоловой ткани позволяет выделить две группы пациентов с хорошим и плохим прогнозом [137]. Таким образом, «портрет» опухоли уже известен, но требуются дальнейшие исследования для подтверждения прогностической значимости подклассов, а также поиска специфических факторов внутри классов, которые станут основанием для более направленного лечения.

## Лечение

- Выбор лечения основан на стадии по системе BCLC; степень обоснованности применения тех или иных методов согласно уровню доказательности данных и величины эффекта показана на рис. 4.

В онкологии польза лечения должна оцениваться в РКИ и метаанализах. Другие источники данных, такие как нерандомизированные клинические и наблюдательные исследования считаются менее надежными. По сравнению с другими широко распространенными в мире злокачественными новообразованиями, такими как рак легкого, молочной железы, толстой кишки и желудка, при ГЦК немногие методы лечения были тщательно изучены. Поэтому степень обоснованности большинства вмешательств при ГЦК гораздо ниже, чем при многих других распространенных онкологических заболеваниях. Степень доказанности эффекта того или иного вида лечения ГЦК в зависимости от дизайна исследований и оценивавшихся показателей, а также уровень обоснованности рекомендаций по системе GRADE представлены на рис. 4.

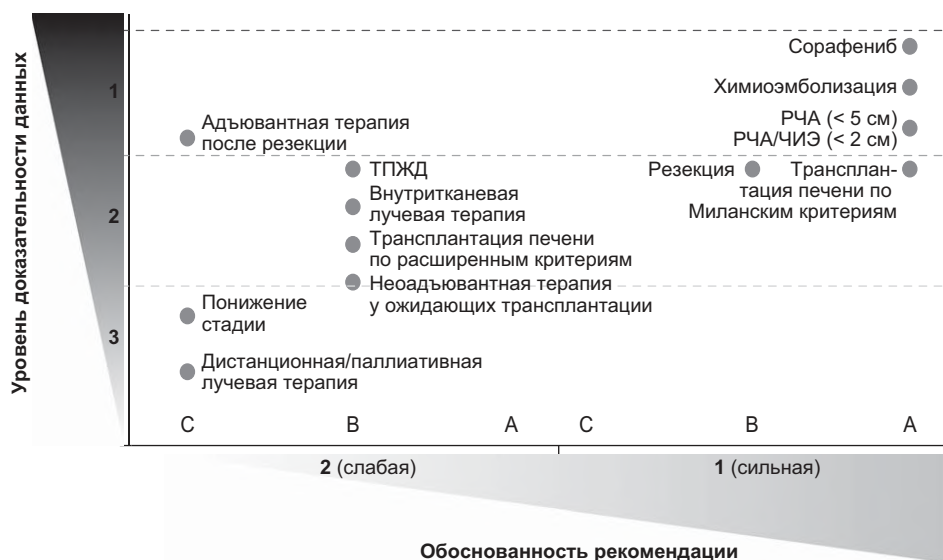
В целом рекомендации по выбору тактики лечения основаны на научных данных, полученных в условиях, когда доступны все возможные эффективные вмешательства. Настоящие рекомендации адресованы занимающимся лечением ГЦК специалистам разного профиля, включая гепатологов, хирургов, онкологов, радиологов, патоморфологов и исследователей. Рекомендации следует адаптировать к местным нормативам, возможностям и стратегиям соотношения затрат и пользы.

## Резекция

- Резекция — метод первой линии для пациентов с одиночной опухолью и хорошо сохранившейся функцией печени, критерием которой считают нормальный уровень билирубина в сочетании с градиентом давления в печеночной вене не более 10 мм рт. ст. или числом тромбоцитов не менее 100 000/мкл  
**(данные 2А; рекомендация 1В)**  
Рекомендуется анатомическая резекция  
**(данные 3А; рекомендация 2С)**
- Другие показания к резекции для пациентов с многоочаговыми опухолями, соответствующими Миланским критериям ( $\leq 3$  узлов  $\leq 3$  см), или легкой портальной гипертензией, которые непригодны для трансплантации печени, нуждаются в проспективном сравнении с локорегионарными методами лечения  
**(данные 3А; рекомендация 2С)**
- Периоперационная смертность при резекции печени у пациентов с циррозом ожидается на уровне 2–3 %
- Методов неoadьювантной и адьювантной терапии с доказанным эффектом в улучшении исходов после резекции (или локальной абляции) нет  
**(данные 1D; рекомендация 2С)**
- Основное осложнение резекции — рецидив опухоли, характер которого влияет на выбор последующего лечения и исход. В случае рецидива требуется новая оценка стадии по BCLC и выбор лечения в соответствии с ней

Основное лечение ГЦК — хирургическое. У хорошо подобранных кандидатов резекция и трансплантация печени обеспечивают наилучшие исходы (5-летняя выживаемость достигает 60–80 %) и служат методом выбора у пациентов с ранней стадией опухоли [176, 177]. Резекция печени — метод выбора при ГЦК у больных без цирроза (5 % в западных странах, 40 % в Азии) [178, 179], у которых большая резекция возможна при низком риске угрожающих жизни осложнений и приемлемых исходах (5-летняя выживаемость 30–50 %).

Современные стандарты резекции ГЦК у больных циррозом определены экспертной группой следующим образом: ожидаемая 5-летняя выживаемость 60 %, периоперационная смертность 2–3 %, потребность в переливании крови менее 10 % [102, 157, 180–182]. Действительно, периоперационная смертность снизилась с 15 % в 1980-е годы до 3–5 % на настоящий момент в большинстве специализированных отделений. Некоторые центры сообщают о нулевой периоперационной смертности [176, 183]. Кровопотеря существенно влияет на исход, ее можно снизить путем отбора кандидатов на операцию с сохранением функциональным резервом печени, а также с помощью периодической окклюзии притоковых сосудов во время рассечения печеночной паренхимы. Сегодня отбор кандидатов на резекцию подробно описан, оптимизированы методики операции (визуализационное планирование, применение ультразвукового диссектора, применение приема Прингла с прерывистой окклюзией, поддержание низкого центрального венозного давления и др.) и раннее послеоперационное ведение. Благодаря этим мерам потребность в переливании крови снизилась за 20 лет с 80–90 до менее 10 % [183]. Кроме того, применение анатомической резекции по Куино соответствует важным онкологическим принципам, хотя было связано с умеренным снижением частоты ранних рецидивов [184]. Анатомическая резекция с краями шириной 2 см обеспечивает лучшую выживаемость по сравне-



Клинические рекомендации

Рис. 4. Рекомендации EASL-EORTC по лечению в зависимости от уровня доказательности данных (классификация NCI [2]) и степени обоснованности (система GRADE)

РЧА — радиочастотная абляция; ТПЖД — трансплантация печени от живого донора; ЧИЭ — чрескожная инъекция этанола.

нию с резекцией с краями менее 1 см [185], но рекомендуется только при условии, что оставшийся объем печеночной ткани обеспечит достаточную функцию печени. Ретроспективные исследования, в которых показана корреляция анатомической резекции и лучших исходов, должны интерпретироваться с осторожностью в связи с тенденцией проведения более широких вмешательств у пациентов с хорошо сохранившейся функцией печени. Таким образом, необходимо соблюдать осторожность, когда при операции ставится задача сохранить достаточный резерв печени, принимая в расчет характеристики пациента и опухоли, т. е. размеры тела, центральную или периферическую локализацию опухоли, а также солитарный крупный узел или инфильтрирующий тип опухоли.

Отбор идеальных кандидатов включает адекватную оценку функционального резерва печени и распространенности опухоли. Сегодня вместо общей оценки класса по Чайлду—Пью применяют более сложные методы, такие как оценка накопления индоцианина зеленого через 15 мин после введения [186] и определение градиента давления в печеночной вене (ГДПВ) 10 мм рт. ст. и более как прямой способ выявления значимой портальной гипертензии [187]. Такая оценка портальной гипертензии как прогностического фактора при планировании резекции недавно была верифицирована в Азии [182]. Суррогатные показатели портальной гипертензии включают число тромбоцитов менее 100 000/мкл и спленомегалию [188]. Недавно была подтверждена независимая прогностическая значимость числа тромбоцитов в отношении выживаемости после резекции ГЦК [189]. Хотя перед операцией рекомендуется подробная оценка каждого проявления портальной гипертензии (ГДПВ, варикозное расширение вен пищевода, спленомегалия и число тромбоцитов), последнее остается самым доступным параметром для оценки портальной гипертензии. На практике отбор пациентов с ГДПВ < 10 мм рт. ст. или отсутствием косвенных признаков портальной гипертензии (варикозное расширение вен пищевода или спленомегалия с числом тромбоцитов менее 100 000/мкл) ограничит число резектабельных случаев до уровня менее 10% [99]. Расширение этих критериев за счет включения оценки по шкале MELD ≤ 10 требует проспективной оценки с выживаемостью в качестве основного показателя [189].

Некоторые авторы проводят предоперационную эмболизацию ветвей портальной вены, снабжающих часть печени, под-

лежащую резекции, с целью увеличить остаточный объем печени в случае проведения большой резекции [183, 190]. Частота осложнений при этом методе составляет 10–20%, у 1% пациентов с циррозом развивается тяжелая портальная гипертензия [191]. Однако эффективность эмболизации портальной вены при ГЦК на фоне цирроза еще предстоит изучить в крупных контролируемых исследованиях. Также отметим, что появляется все больше данных о лапароскопической резекции печени в качестве альтернативного малоинвазивного метода с целью предотвратить ухудшение состояния печени по сравнению с открытым доступом. Прежде чем менять текущую практику, нужно подтвердить положительные результаты когортных исследований со специфическими локализациями ГЦК [192] в проспективных исследованиях с традиционной лапаротомической резекцией в качестве сравнения.

У правильно отобранных по функциональному статусу печени пациентов основными предикторами выживаемости служат размер опухоли, число опухолевых узлов, наличие микросателлитов и сосудистая инвазия [176]. Распространенность опухоли должна оцениваться с помощью КТ или МРТ последнего поколения. Интраоперационное УЗИ позволяет выявить узлы диаметром 0,5–1,0 см и считается стандартом обследования на предмет дополнительных узлов и планирования анатомической резекции [193]. Японское национальное исследование показало, что размер опухоли менее 2 см — независимый предиктор выживаемости в серии тысяч пациентов [194]. 5-летняя выживаемость пациентов с ГЦК ≤ 2 см составила 66%, при опухолях диаметром 2–5 см — 52%, а при опухолях более 5 см — 37%. Множественность очагов также влияет на выживаемость: после резекции одиночной опухоли 5-летняя выживаемость составляет 57%, резекции трех и более очагов — 26%. Недавно некоторые специализированные центры сообщили о 5-летней выживаемости более 50% пациентов, подвергшихся резекции множественных опухолевых узлов, соответствовавших Миланским критериям (до 3 очагов диаметром не более 3 см), не подходящих для трансплантации печени [180–182]. Прежде чем рекомендовать такой подход, отмеченные положительные результаты должны быть подтверждены в дальнейших сравнительных исследованиях резекции и локорегионарных методов лечения.

Сосудистая инвазия — известный предиктор рецидива и низкой выживаемости, напрямую связанный с гистологи-

## Клинические рекомендации

ческой дифференцировкой и размером основной опухоли. Характерно, что микроскопическая сосудистая инвазия имеет место в 20 % опухолей диаметром 2 см, 30–60 % узлов диаметром 2–5 см и до 60–90 % узлов более 5 см [176]. Более подробное изучение микрососудистой инвазии позволило выделить такие факторы риска неблагоприятного прогноза, как инвазия мышечной стенки сосуда и инвазия более 1 см от края опухоли [157]. Исходы после резекции одиночного узла варьируют от медианы выживаемости около 87 мес. у пациентов без сосудистой инвазии, 38–71 мес. у пациентов с микрососудистой инвазией и 0–1 фактором риска и 8–12 мес. у пациентов с микрососудистой инвазией и 2 факторами риска или макрососудистой инвазией. Эта классификация требует внешней верификации [157].

### Адьювантная терапия для профилактики рецидива

В течение 5 лет ГЦК рецидивирует в 70 % случаев, что проявляется внутривенными метастазами (истинные рецидивы) или развитием опухоли *de novo* [161, 157, 180–182, 195, 196]. Для разграничения этих вариантов используются такие методы, как сравнительная геномная гибридизация, анализ интеграции HBV, анализ ДНК с выявлением потери гетерозиготности и исследования с ДНК-микрочипами [197]. Клинического определения этим типам рецидивов не предложено, но принят порог в 2 года для разграничения ранних и поздних рецидивов [149, 198].

В рандомизированных исследованиях изучались различные стратегии профилактики и лечения рецидивов. Почти все опубликованные рандомизированные исследования проведены в Азии. Из лекарственных средств на сегодня чаще всего изучали интерферон. Эффект адьювантной терапии интерфероном оценивался в различных метаанализах [199–201]. В одном из них, включавшем 13 исследований (9 небольших РКИ) при применении интерферона отмечено существенное улучшение безрецидивной выживаемости (54 % по сравнению с 30 % в группе плацебо) [200]. Сходные результаты наблюдались и в других исследованиях, в которые входили разные группы пациентов. В первом западном РКИ, оценивавшем интерферон- $\alpha$  у 150 пациентов, был получен отрицательный результат, но отмечена положительная тенденция к снижению частоты поздних рецидивов *de novo*, что дает основания для дальнейших исследований [181]. Учитывая доступную информацию, наша группа не рекомендует адьювантную терапию интерфероном из-за малочисленности и противоречивости данных. Недавно были получены интересные сведения о возможном прогностическом значении miR-26 в отношении ответа на адьювантную терапию интерфероном [135]. Дальнейшие исследования адьювантной терапии должны включить этот молекулярный маркер для более точной характеристики пациентов с ответом на такую терапию.

Другие изучавшиеся стратегии включали химиотерапию, химиоэмболизацию, внутритканевую лучевую терапию и применение ретиноидов. Адьювантная химиоэмболизация и химиотерапия в профилактике рецидива не приносят никакой пользы [202]. Внутритканевая лучевая терапия с  $^{131}\text{I}$ -липидолом показала положительный эффект в небольшом испытании и когортном исследовании [203, 204]. Адоптивная иммунотерапия лимфоцитами, активированными интерлейкином-2, снижала частоту первого рецидива в исследовании с участием 150 пациентов (частота рецидивов за 3 года 33 % по сравнению с 48 % в контрольной группе) [205]. Недавно 2 крупных РКИ подтвердили положительный эффект ретиноидов и витамина К<sub>2</sub> в профилактике опухоли *de novo* [206–208]. В целом, согласно недавнему Кокрановскому систематическому обзору 12 найденных РКИ, включавших менее 1000 рандомизированных пациентов, ни по одному из изучавшихся протоколов адьювантной и неадьювантной терапии не

получено четких подтверждений их эффективности [209]. В связи с этим ни одна из этих стратегий для клинической практики не рекомендуется.

Необходимо провести более крупные исследования с меньшим риском систематической ошибки в соответствии с ранее описанными рекомендациями [149]. Основным оцениваемым показателем должны стать время до развития рецидива или общая выживаемость. Из-за отсутствия метода лечения с доказанной эффективностью целесообразно рандомизировать пациентов в контрольную группу без лечения. При отборе пациентов следует учитывать классификацию стадий по системе BCLC и до рандомизации провести стратификацию по размеру опухоли, числу узлов/сателлитов и сосудистой инвазии. Учитывая природу этих исследований, они должны проводиться в нескольких различных учреждениях. Положительные результаты, отмеченные при применении сорафениба на поздней стадии ГЦК, требуют проведения международного исследования по адьювантной терапии этим мультиткиазным ингибитором.

### Трансплантация печени

- Трансплантация печени считается методом выбора для пациентов с одиночной опухолью диаметром до 5 см или не более 3 опухолями диаметром до 3 см (Миланские критерии), если резекция невозможна  
**(данные 2A; рекомендация 1A)**
- Ожидаемый уровень периоперационной и годичной смертности составляет около 3 и не более 10 % соответственно
- Расширенные опухолевые критерии для трансплантации печени при ГЦК не утверждены. Умеренное расширение Миланских критериев (правило «до 7») у пациентов без микрососудистой инвазии дает неплохие результаты, но требует верификации в проспективных исследованиях  
**(данные 2B; рекомендация 2B)**
- Если период ожидания превысит 6 мес., следует рассмотреть неадьювантную локорегионарную терапию, т. к. она показала хорошие результаты по соотношению затрат и эффективности и по частоте опухолевого ответа, хотя ее влияние на отдаленные исходы пока не изучено  
**(данные 2D; рекомендация 2B)**
- Тактика снижения стадии ГЦК в случаях, когда она превышает допустимую принятыми критериями, не рекомендуется. Она требует изучения в проспективных исследованиях с такими основными оцениваемыми показателями, как выживаемость и время до прогрессирования  
**(данные 2D; рекомендация 2C)**  
Оценка снижения стадии должна проводиться по модифицированным критериям RECIST
- Трансплантация печени живого донора — альтернативный метод для пациентов с периодом ожидания более 6–7 мес., который открывает возможность для изучения расширенных показаний в рамках исследовательских программ  
**(данные 2A; рекомендация 2B)**

Трансплантация печени — метод первой линии для пациентов с мелкими многоочаговыми опухолями ( $\leq 3$  узлов  $\leq 3$  см), с одиночной опухолью до 5 см и выраженной дисфункцией печени. Теоретически путем трансплантации можно сразу излечить и опухоль, и цирроз. Широкие критерии отбора, применявшиеся 20 лет назад, были причиной недостаточно хороших результатов в виде высокой частоты рецидивов (32–54 % за 5 лет) и низкой



выживаемости (5-летняя выживаемость менее 40%), но позволили выявить лучших кандидатов для этой операции [210, 211]. Некоторые авторы после отбора «оптимальных» кандидатов сообщили о 5-летней выживаемости 70% и частоте рецидивов менее 15% [161, 212–215]. Нашедшие широкое признание Миланские критерии соответствуют одной ГЦК диаметром не более 5 см или трем опухолям диаметром не более 3 см [212]. В соответствии с этими критериями и современными стандартами ожидаемая периоперационная смертность составит 3%, а смертность за 1 и 5 лет — не более 10 и 30% соответственно. Сведения о 10-летней выживаемости ограничены. Мы призываем авторов публиковать эти данные, указывая выживаемость после хирургических вмешательств с учетом всех пациентов, которым эти вмешательства были назначены; это позволит выявить различия исходов после резекции и трансплантации, незаметные при обычном 5-летнем анализе.

По данным недавнего систематического обзора 90 исследований, включавших 17 780 пациентов за 15 лет, Миланские критерии — независимый прогностический фактор исхода после трансплантации печени [177]. Общая 5-летняя выживаемость пациентов с Миланскими критериями (65–78%) была сходной с выживаемостью пациентов без ГЦК в Европейском и американском регистрах (ELTR и OPTN соответственно) (65–87%) [177, 216, 217]. По данным ELTR о результатах более 12 000 трансплантаций, 10-летняя выживаемость составляет около 50% [216]. Благодаря своему успеху Миланские критерии были включены в классификацию BCLC [148, 149], а также систему предтрансплантационной оценки стадии болезни UNOS (Объединенная сеть по распределению донорских органов) в США [218] и остаются отправной точкой для всех прогностических критериев, предлагаемых для расширения показаний к трансплантации печени у пациентов с ГЦК и циррозом [219].

Основная помеха применению трансплантации печени для лечения ГЦК — нехватка доноров. Увеличение времени ожидания привело к сокращению кандидатов на трансплантацию на 20%, поэтому в анализе, включавшем всех пациентов, которым она была назначена, исходы ухудшились [161, 220]. В отношении трансплантации печени у больных ГЦК наша экспертная группа рассмотрела четыре концепции: 1) политика расстановки приоритетов и исключения из списка ожидания; 2) неoadъювантная терапия для пациентов, ожидающих трансплантации; 3) расширение критериев и снижение стадии для трансплантации; 4) трансплантация печени от живого донора. При составлении текущих рекомендаций были учтены решения, принятые на Международной консенсусной конференции по трансплантации печени [219].

#### *Политика расстановки приоритетов и исключения из списков ожидания*

UNOS разработала систему приоритетов для управления очередью на трансплантацию на основании шкалы MELD [218], которая изначально создавалась для прогнозирования 3-месячной выживаемости у пациентов с терминальной стадией болезни печени [221]. Поскольку MELD не может прогнозировать частоту выбывания пациентов с ГЦК, для них было разработано несколько шкал приоритетности, варьирующих от 24 (1 узел до 2 см) и 29 пунктов (1 узел 2–5 см или 3 узла менее 3 см каждый) в первых вариантах до 0 и 22 пунктов в современном варианте. Основная трудность в оценке приоритетности заключается в определении пациентов с риском выбывания, к которым в некоторых исследованиях относили пациентов с многоочаговыми опухолями, неудачей неoadъювантного лечения или исходным сывороточным уровнем АФП > 200 нг/мл или его неуклонным повышением более чем на 15 нг/мл в месяц [140]. С другой стороны, некоторые пациенты с опухолью UNOS-T1 (1 узел менее 2 см) могут выиг-

рать от альтернативного лечения и избежать трансплантации, по крайней мере до развития рецидива [222].

Проведение трансплантации у пациентов из группы низкого риска требует изучения в проспективных исследованиях с анализом по назначенному лечению и оценкой прироста выживаемости, т. к. он будет зависеть также от времени ожидания и доступности донорской печени. Кроме того, предлагалось включать в список ожидания пациентов с высоким риском рецидива после резекции печени [223]. Поскольку в разных странах время ожидания значительно варьирует, организаторам здравоохранения рекомендуется скорректировать политику приоритетности с учетом местных факторов.

В отношении политики исключения из списка ожидания информации меньше. Наша экспертная группа рекомендует у пациентов, у которых прогрессирование ГЦК вышло за рамки Миланских критериев, проводить в течение периода ожидания неoadъювантную терапию. Мы рекомендуем исключать из списка пациентов с макрососудистой инвазией или внепеченочным распространением опухоли.

#### *Неoadъювантная терапия у пациентов, ожидающих трансплантации*

В большинстве клиник пациентам, соответствующим Миланским критериям, во время ожидания трансплантации проводят адъювантную терапию для предупреждения прогрессирования опухоли. За неимением данных РКИ подтверждением пользы локальной абляции и химиоэмболизации служат наблюдательные исследования и анализы экономической эффективности. Основные исследования неoadъювантной терапии — серии случаев, исследования типа «случай-контроль» и когортные исследования — показали, что после радиочастотной абляции (РЧА) полный некроз опухоли достигается чаще (12–55%) [224, 225], чем после ТАХЭ (22–29%) [226–228].

Влияние этих методов на частоту выбывания, рецидивов и выживаемость оценивалось только в нерандомизированных исследованиях. В первых наблюдениях вероятность выбывания составляла 15–30% за 1 год [161, 220]. Некоторые исследования среди серий случаев и когортных анализов показали благоприятное влияние лечения на частоту выбывания до уровня 0–25% [222, 224]. Поскольку лечение у ожидающих трансплантации изучалось без контрольной группы, его влияние на выживаемость после трансплантации оценить трудно. После выхода одной важной работы [226] исследования типа «случай-контроль», включавшие леченные и соответствовавшие им по основным параметрам контрольные случаи, показали сходную выживаемость у получавших и не получавших лечение [227, 228]. С другой стороны, марковский анализ экономической эффективности продемонстрировал пользу неoadъювантной терапии при времени ожидания более 6 мес. [229]. Использование сорафениба для лечения ожидающих трансплантации пациентов UNOS-T2 не рекомендуется, учитывая опубликованные результаты небольших предварительных исследований и анализ соотношения затрат и пользы [230, 231]. Реальное влияние локорегионарного лечения и молекулярной терапии на исходы с точки зрения пациентов и общества в целом остается неясным. Таким образом, учитывая уровень доказательности имеющихся данных, у ожидающих трансплантацию пациентов, у которых время ожидания превысит 6 мес., рекомендуется проводить локальную абляцию или, в качестве метода второй линии, химиоэмболизацию.

#### *Расширение показаний и снижение стадии для трансплантации*

Широко изучается расширение критериев по сравнению с Миланскими и снижение стадии до соответствия им. В целом

## Клинические рекомендации

основная концепция заключается в разработке новой политики, позволяющей расширить критерии для трансплантации, для чего требуются надежные данные по конкретным категориям пациентов, которые планируется охватить расширенными критериями. Новые критерии окажут большое влияние на все программы трансплантации, поэтому они должны быть подкреплены безупречными данными. Также должно быть учтено влияние расширенных критериев на ожидающих трансплантацию пациентов без ГЦК.

На сегодня расширение критериев UCSF (1 узел не более 6,5 см или 2–3 узла не более 4,5 см и общий диаметр опухоли не более 8 см), которым соответствует около 5–10% всех включенных в список ожидания пациентов [220, 232], уже произошло за счет критерия «до 7» (ГЦК, у которых сумма чисел, равных размеру наибольшей опухоли и числу опухолей, не превышает 7) [233]. Этот критерий был предложен патоморфологами и поддержан независимыми исследованиями серий случаев [234]. Основное опасение по поводу расширения критериев связано с недостатком данных об общей выживаемости и частоте выбывания среди пациентов, выходящих за общепринятые критерии, но соответствующих расширенным критериям. Другие недавние исследования по изменению Миланских критериев предложили разные алгоритмы оптимизации отбора пациентов. Однако при наличии микрососудистой инвазии 5-летний прогноз выживаемости может варьировать от 70 до 40%. Поэтому до принятия этих критериев требуется определить предоперационные маркеры сосудистой инвазии. В метаанализе относительно размера очагов пороговая сумма диаметров более 10 см повышала риск смерти в 4 раза [235], а в других исследованиях наибольшее прогностическое значение выявлено у комбинации объема опухоли и уровня АФП [140, 141]. Молекулярные маркеры, такие как аллельный дисбаланс, отражающий хромосомную нестабильность, также были прогностическими факторами рецидива после трансплантации [236]. Учитывая уровень доказательности данных, расширять критерии пригодности для трансплантации не рекомендуется, за исключением исследовательских протоколов.

РКИ понижения стадии опухоли не проводилось, так же как и крупных исследований типа «случай-контроль» и хорошо организованных когортных исследований. Небольшие проспективные исследования показали, что понижение стадии опухоли с помощью РЧА или химиоэмболизации до соответствия Миланским критериям у пациентов с отсутствием внепеченочных проявлений позволяет достичь после трансплантации такой же 5-летней выживаемости, как у пациентов, изначально соответствующих Миланским критериям [237, 238]. Неясно, обеспечивало ли понижение стадии выраженный противоопухолевый эффект или лишь давало время для оценки естественного течения ГЦК, в течение которого предтрансплантационные выбывания могли трансформироваться в посттрансплантационные рецидивы [239, 240]. Четкий верхний порог пригодности для понижения стадии не установлен [240].

На основании имеющихся данных понижение стадии опухоли до соответствия Миланским критериям не следует применять в качестве средства для переоценки отбора пациентов, пока его польза не будет доказана в дополнительных исследованиях. В основе этого исследования должен лежать принцип, согласно которому 5-летняя выживаемость после трансплантации у пациентов, подвергшихся успешным вмешательствам для снижения стадии опухоли, должна быть такой же, как у тех, у кого трансплантация проведена при соответствии Миланским критериям [219]. В то же время мы считаем, что исключение могут составлять пациенты, уже включенные в список ожидания трансплантации, у которых опухоль стала прогрессировать и выходить за пределы Миланских критериев, при отсутствии внепеченочного поражения. В этих обстоятельствах, как указывалось выше, рекомендуется оставлять

пациента в списке ожидания и понижать стадию опухоли путем локальной абляции или химиоэмболизации и поддерживать ее не менее 3 мес.

### Трансплантация печени от живого донора

Трансплантация печени от живого донора (ТПЖД, пересадка правой доли печени здорового донора) стала альтернативой трансплантации трупной печени [241, 242]. В 2000 г. на ТПЖД стали возлагать большие надежды; ожидалось, что метод будет применяться в значительной доле трансплантаций печени у больных ГЦК [243]. К сожалению, риск смерти (0,3%) и угрожающих жизни осложнений (~ 2%) у здорового донора снизили интерес к этому методу у трансплантологов [244–246]. Сегодня на ТПЖД приходится менее 5% трансплантаций печени у взрослых, т. е. существенно меньше, чем трансплантаций почки от живого донора, которые составляют до 40% выполняемых операций [246]. Риск и польза ТПЖД должны учитываться и донором, и реципиентом [219, 247, 248]. Из-за сложности операции ТПЖД должна проводиться только высокоспециализированными центрами хирургии и трансплантологии печени.

Исходы ТПЖД в сравнении с трансплантацией трупной печени неоднозначны. Хотя некоторые исследования показали более высокий риск рецидива при ТПЖД, эти сведения не подтвердились [249, 250]. Анализ экономической эффективности указывает, что ТПЖД следует предлагать пациентам, если период ожидания превышает 7 мес. [248], что было учтено в наших рекомендациях. Некоторые авторы рекомендуют наблюдать пациента 3 мес. до трансплантации, чтобы избежать этого вмешательства у пациентов с агрессивной опухолью; такой подход требует изучения в дальнейших исследованиях [250, 251]. ТПЖД представляет идеальные условия для изучения расширенных показаний к трансплантации при ГЦК, т. к. правила приоритетности при распределении донорских органов тут не действуют [252]. В связи с этим мы рекомендуем проводить ТПЖД по расширенным показаниям только в рамках исследований.

### Локальная абляция

- Локальная абляция радиочастотным методом или чрескожной инъекцией этанола считается стандартом лечения пациентов с опухолями 0–А по BCLC, непригодными для хирургического лечения  
**(данные 2A; рекомендация 1B)**  
Другие аблятивные методы, включая микроволновую и криоабляцию, пока находятся в стадии изучения
- Радиочастотная абляция рекомендуется в большинстве случаев как основной метод аблятивной терапии при опухолях менее 5 см в связи с существенно лучшим результатом  
**(данные 1iD; рекомендация 1A)**  
Инъекция этанола рекомендуется в случаях, когда радиочастотная абляция технически невыполнима (около 10–15% случаев)
- При опухолях менее 2 см (BCLC 0) оба метода обеспечивают полный ответ более чем в 90% случаев с хорошим отдаленным исходом. Можно ли их считать конкурентоспособной альтернативой резекции, неясно.  
**(данные 1iA; рекомендация 1C)**

Локальная абляция считается методом первой линии у пациентов с ранними стадиями ГЦК, у которых хирургическое

лечение невыполнимо. За последние 25 лет было разработано и изучалось в клинической практике несколько методов химической и термической деструкции опухолей [253]. Один из эффективных методов — чрескожная инъекция этанола (ЧИЭ), вызывающая коагуляционный некроз опухоли в результате клеточной дегидратации, денатурации белков и химической окклюзии малых сосудов, питающих опухоль. Позднее появились термические методы абляции, подразделяемые на гипертермические (нагрев тканей до 60–100 °С), включая РЧА, микроволновую и лазерную абляцию, и гипотермические (криоабляция, или замораживание тканей при температуре от –20 до –60 °С). Большинство процедур выполняется чрескожным доступом, хотя в некоторых случаях рекомендуется абляция посредством лапароскопии. ЧИЭ — устоявшийся метод лечения узлового типа ГЦК, который обеспечивает полный некроз 90 % опухолей менее 2 см, 70 % опухолей диаметром 2–3 см и 50 % опухолей диаметром 3–5 см [162, 253, 254]. Считается, что диффузия этанола блокируется внутриопухолевыми фиброзными перегородками и капсулой опухоли. Это ограничивает возможность излечения при этом методе, особенно при опухолях более 2 см. Недавнее появление нового инструмента для одномоментной ЧИЭ с несколькими ретракторами для игл обеспечило устойчивый полный ответ у 80–90 % опухолей диаметром менее 4 см [255]. У пациентов с циррозом класса А по Чайлду—Пью и ранней стадией опухоли 5-летняя выживаемость после ЧИЭ составляет 47–53 % [256, 257]. Основной недостаток ЧИЭ — высокая частота местных рецидивов, которая у опухолей более 3 см может достигать 43 % [258]. Другой метод химической абляции — чрескожная инъекция уксусной кислоты — не имеет существенных преимуществ перед ЧИЭ [259].

РЧА — наиболее изученная альтернатива ЧИЭ для локальной абляции ГЦК. Энергия, генерируемая при РЧА, вызывает коагуляционный некроз опухоли, создающий защитное кольцо в околоопухолевой ткани, которое может устранить невыявленные мелкие сателлитные опухоли. По данным предыдущих исследований, РЧА требует меньше процедур для достижения сходного противоопухолевого эффекта. В 5 РКИ сравнивали РЧА и ЧИЭ для лечения ранней стадии ГЦК. Все они показали, что у РЧА более сильный противораковый эффект, чем у ЧИЭ (частота местных рецидивов за 2 года 2–18 vs 11–45 %) [260–264]. Оценка влияния РЧА на выживаемость более противоречива. Более высокая выживаемость после РЧА по сравнению с ЧИЭ выявлена в японском исследовании с участием 232 пациентов [261], однако в 2 европейских исследованиях различий в выживаемости не обнаружено [263, 264]. Два дополнительных РКИ, проведенных теми же авторами, показали преимущество выживаемости после РЧА перед инъекциями этанола и уксусной кислоты в подгруппе пациентов с опухолями диаметром более 2 см [260, 262]. У пациентов с ранней стадией ГЦК долгосрочная выживаемость после чрескожной абляции зависит от множества различных вмешательств, учитывая высокий процент пациентов с внутрисосудистыми рецидивами ГЦК в течение 5 лет и проведением дополнительного лечения. Тем не менее 3 независимых метаанализа, включавших все РКИ, подтвердили, что при опухолях более 2 см РЧА обеспечивает более высокую выживаемость, чем ЧИЭ [265–267]. Основным недостатком РЧА — высокая частота больших осложнений (4 %; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 1,8–6,4 %) по сравнению с ЧИЭ (2,7 %; 95% ДИ 0,4–5,1 %) [267, 268].

По опубликованным данным, лучшие результаты достигнуты после РЧА в серии больных ГЦК, в которой 5-летняя выживаемость составила 40–70 % [269, 270] и даже выше у кандидатов с более строгими критериями отбора [142]. Наилучшие исходы отмечены у пациентов с малыми (как правило, менее 2 см) одиночными опухолями и классом А по Чайлду—Пью [159, 162]. Независимые предикторы выживаемости — начальный полный ответ, оценка по Чайлду—Пью, число и размер очагов, а также

исходный уровень АФП. Так, идеальными кандидатами на РЧА считаются пациенты с классом А по Чайлду—Пью и не подлежащими резекции малыми опухолями, у которых ожидается полный ответ. Примерно при 10–15 % опухолей труднодоступной локализации можно применять ЧИЭ [271]. Лечение пациентов с более крупными опухолями (3–5 см), множественными опухолями (3 узла менее 3 см) и выраженной печеночной недостаточностью (класс В по Чайлду—Пью) наряду с комбинацией обоих методов может быть целесообразным в отдельных случаях. Хотя эти методы дают хорошие результаты, частота ответа у них ниже, а исходы хуже, чем у хирургических методов резекции, даже если они применяются в качестве терапии первой линии [194].

Вопрос о том, может ли РЧА конкурировать с резекцией в качестве терапии первой линии у пациентов с малой солитарной ГЦК, остается открытым. 2 РКИ дали противоречивые результаты [272, 273]. В одном различий в исходах не выявлено, однако во втором показана более высокая выживаемость после резекции. Неконструлируемые исследования продемонстрировали сходные результаты в отношении резекции и РЧА у пациентов со стадией 0 по BCLC [159]. Чтобы сделать четкие выводы, необходимы дальнейшие исследования, лишенные методологических недостатков предыдущих работ. Кроме того, хотя после резекции часто наблюдается полное иссечение опухолевой ткани (R0), некоторые авторы подчеркивают необходимость повышенного внимания при оценке патологических образцов опухоли после их удаления с помощью РЧА. Сообщалось, что в опухолях более 3 см полный некроз опухоли достигается менее чем в 50 % случаев, что связано с недостаточно высокой температурой в зоне абляции из-за перфузии [274]. Кроме того, ГЦК субкапсулярной локализации или прилежащие к желчному пузырю, связаны с повышенным риском неполной абляции [275] и серьезных осложнений [268, 276, 277]. В связи с этим пока нельзя рекомендовать РЧА взамен резекции как метода первой линии у пациентов с ранней стадией ГЦК (BCLC A).

#### Методы в стадии изучения

Для локальной абляции ГЦК предложены такие методы, как микроволновая, лазерная и криоабляция. Важное преимущество микроволновой абляции перед РЧА в том, что ее эффективность меньше зависит от сосудов, расположенных близко к опухоли. В первых исследованиях был получен недостаточный объем коагуляции [278], и единственное проведенное РКИ показало меньшую эффективность, чем у РЧА [279]. После этого были разработаны новые устройства, которые еще предстоит оценить. В отношении лазерной абляции РКИ пока не опубликованы. В недавнем многоцентровом ретроспективном анализе, включавшем 432 неоперированных пациентов с ранней стадией ГЦК, общая 5-летняя выживаемость составила 34 % (41 % у пациентов с классом А по Чайлду—Пью) [280]. Применение криоабляции при ГЦК ограничено, соответствующих РКИ не опубликовано [281]. Метод сопряжен с осложнениями, особую опасность представляет «криошок» — угрожающее жизни состояние, ведущее к полиорганной недостаточности, тяжелой коагулопатии и диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови.

В настоящее время нехимические и нетермические методы абляции изучаются в клинических исследованиях. Необратимая электропорация успешно прошла доклиническую фазу и сегодня проходит клиническую фазу исследований [282]. Применение высокоинтенсивного фокусированного ультразвука (HIFU) — новый аблятивный метод, изучавшийся в когорте пациентов с малыми опухолями, но РКИ пока не опубликованы [283]. В настоящее время III стадию исследований проходит фотодинамическая терапия, при которой диодные источники света активируют таллапорфин натрия в ГЦК после его внутривенного введения [284].

# Клинические рекомендации

## Химиоэмболизация и транскатетерные методы

- Химиоэмболизация рекомендуется пациентам со стадией В по BCLC, многоочаговыми бессимптомными опухолями без сосудистой инвазии и внепеченочного распространения (**данные 1iiA; рекомендация 1A**)  
При применении микросфер с цитостатиком частота ответа примерно такая же, как при использовании липиодола и гелфоама, но системные нежелательные явления возникают реже (**данные 1D; рекомендация 2B**)  
Химиоэмболизация не рекомендуется пациентам с декомпенсированным заболеванием печени, выраженной дисфункцией печени, макроскопической инвазией или внепеченочным распространением опухоли (**данные 1iiA; рекомендация 1B**)  
Эмболизация без цитостатиков не рекомендуется
- Внутритканевое облучение с помощью стеклянных сфер с <sup>131</sup>I или <sup>90</sup>Y показало обнадеживающие противоопухолевые результаты при хорошем профиле безопасности, но в качестве стандартной терапии не рекомендуется. Необходимы дальнейшие исследования для оценки сравнительной эффективности метода у данной группы больных (**данные 2A; рекомендация 2B**)
- Селективная интраартериальная химиотерапия и введение липиодола для лечения ГЦК не рекомендуются (**данные 2A; рекомендация 2B**)
- Дистанционная трехмерная конформная лучевая терапия ГЦК находится в стадии изучения, однако пока данных в пользу ее применения нет (**данные 3A; рекомендация 2C**)

### Химиоэмболизация

ТАХЭ — наиболее широко применяемый метод первичного лечения нерезектабельной ГЦК [160, 165, 194] и рекомендуемый метод первой линии для пациентов с промежуточной стадией болезни [56, 139, 149]. Для прогрессирующей ГЦК характерна усиленная неоангиогенная активность. ТАХЭ основана на интраартериальной инфузии цитостатика с последующей эмболизацией питающих опухоль сосудов, что обеспечивает сильный цитостатический и ишемический эффекты. Не следует путать ТАХЭ с химиоэмболизацией липиодолом, при которой вводится эмульсия цитостатиков и липиодола, простой транскатетерной эмболизацией, при которой химиопрепараты не применяются, и интраартериальной химиотерапией, при которой эмболизация не выполняется. Эти методы контролируемой визуализирующими методами транскатетерной эмболизации подробно описаны в литературе [285, 286].

### Трансартериальная химиоэмболизация

При этом методе сначала через катетер вводят эмульсию цитостатика с липиодолом, после чего проводят эмболизацию опухолевых сосудов. Метод обеспечивает частичный ответ у 15–55% пациентов и существенно замедляет прогрессирование опухоли и макрососудистую инвазию. Выживаемость после ТАХЭ изучалась в нескольких РКИ, которые дали противоречивые результаты [287–293]. В 2 РКИ показано увеличение выживаемости [292, 293], в одном из них ответ на лечение был ее независимым предиктором [293]. Метаанализ 7 РКИ, включавших в общей сложности 516 пациентов, показал увеличение выживаемости после эмболизации и химиоэмболизации по сравнению с контролем [139]. Анализ чувствительности подтвердил существенный положительный эффект химиоэмболизации с цисплатином или доксорубицином, но его отсутствие при эмболизации без цитостатиков [139]. В целом медиана выживаемости при промежуточной стадии ГЦК составляет около 16 мес., тогда как после химио-

эмболизации — около 20 мес. В результате этих исследований ТАХЭ стала стандартом лечения пациентов с промежуточной стадией ГЦК по системе BCLC, т. е. у пациентов с многоочаговыми ГЦК, отсутствием связанной с опухолью симптоматики и признаков сосудистой инвазии и внепеченочного распространения. Недавно метаанализ, выполненный кокрановскими исследователями, поставил эффективность ТАХЭ под вопрос [294]. Однако в исследовании имело место несколько систематических ошибок, включая несоответствующий выбор контрольной группы и целевой популяции, что могло стать причиной плохих исходов, и это снижает весомость сделанных выводов. Сегодня изучаются преимущества сочетания ТАХЭ с методами локальной абляции или системной терапией.

Польза химиоэмболизации не должна нивелироваться спровоцированной лечением печеночной недостаточностью. Ожидается, что при правильном отборе пациентов связанная с лечением смертность составит менее 2%. Лучшими кандидатами для ТАХЭ служат пациенты с сохранной функцией печени и бессимптомными многоочаговыми опухолями без сосудистой инвазии и внепеченочного распространения [285, 293]. Макроскопическая сосудистая инвазия любого типа и внепеченочное распространение опухоли — главные противопоказания для химиоэмболизации. Одно исследование, давшее положительную оценку методу, не выявило его пользы в подгруппе пациентов с инвазией портальной вены [292]. Функциональный резерв печени также считается важным фактором при отборе пациентов. Необходима относительно хорошая функция печени (в основном, А или В7 по Чайлду—Пью без асцита), тогда как пациентам с печеночной декомпенсацией или выраженной печеночной недостаточностью химиоэмболизация противопоказана, т. к. ишемический инсульт может вызывать тяжелые осложнения [289]. Абсолютные и относительные противопоказания для химиоэмболизации подробно описаны в литературе [169]. В отношении предпочтительного химиопрепарата и оптимальной тактики повторного лечения надежных данных нет, но в качестве стандартной терапии рекомендуется выполнять 3–4 процедуры в год с применением цисплатина или доксорубицина. Более интенсивные схемы, т. е. ТАХЭ каждые 2 мес., могут спровоцировать печеночную недостаточность у большей доли пациентов [289]. Для минимизации ишемического инсульта неопухолевой ткани рекомендуется суперселективная химиоэмболизация.

### Химиоэмболизация с помощью микросфер, высвобождающих химиопрепарат

Ведется поиск способов повышения противоопухолевой активности и клинической пользы химиоэмболизации. Идеальная схема ТАХЭ должна обеспечить максимальную и устойчивую внутриопухолевую концентрацию химиопрепарата при минимальной системной экспозиции, а также калиброванную обструкцию опухолевых сосудов. Применяемые для эмболизации микросферы способны удерживать противоопухолевой препарат и постепенно высвобождать его в течение 1 нед. Показано, что этот метод повышает локальную концентрацию препарата при незначительной системной токсичности [166]. В рандомизированном исследовании II фазы, в котором сравнивались ТАХЭ и ТАХЭ с микросферами, сообщалось о существенном снижении гепатотоксичности и частоты связанных с химиотерапией нежелательных явлений в группе ТАХЭ с микросферами, а также о большем, хотя и статистически незначимом, противоопухолевом эффекте [295].

### Внутритканевая и дистанционная лучевая терапия

Радиоэмболизация подразумевает введение радиоактивного вещества, например меченного радиоактивным йодом (<sup>131</sup>I) липиодола [296], микросфер с радиоактивным иттрием (<sup>90</sup>Y) [297–299] или подобных препаратов в печеночную артерию. В связи с гиперваскуляризацией ГЦК введенные интраартериально микросферы будут поступать преимущественно в область опухоли, где будет селективно происходить высвобождение высокой лучевой энергии

с небольшой глубиной проникновения. Проведено РКИ, в котором сравнивались химиоэмболизация и внутритканевая лучевая терапия с <sup>131</sup>I, но дополнительных исследований за ним не последовало [296]. Сегодня из методов радиоэмболизации шире всего применяются микросферы с <sup>90</sup>Y, испускающим β-излучение. Это лечение проводится в высокоспециализированных клиниках, в которых есть специальное оборудование и опытные специалисты по интервенционной лучевой терапии. Перед процедурой необходимо предотвратить выраженное шунтирование крови в легочную артерию и облучение органов брюшной полости. В связи с минимальным эмболическим эффектом микросфер с <sup>90</sup>Y лечение ими может применяться у пациентов с тромбозом воротной вены [298].

По оценкам отдаленных исходов в когортных исследованиях, медиана выживаемости составляет 17,2 мес. у пациентов с промежуточными стадиями [297] и 12 мес. у пациентов с поздними стадиями и инвазией воротной вены [298–300]. Частота объективного ответа варьирует от 35 до 50% [297–299]. Примерно у 20% пациентов развивается гепатотоксичность, а у 3% — смертельные осложнения [297]. Несмотря на множество опубликованных данных, сравнительная оценка эффективности радиоэмболизации <sup>90</sup>Y с химиоэмболизацией и сорафенибом у пациентов с промежуточной и поздней стадиями в РКИ не проводилась. Для уточнения роли этих методов у указанных групп пациентов требуются дополнительные исследования.

#### Другие локорегионарные методы

Применение обычной дистанционной лучевой терапии при ГЦК ограничено низкой переносимостью облучения пораженной циррозом печенью, которая часто приводит к лучевой болезни печени, ранее известной под названием «лучевой гепатит» [301]. Польза дистанционной трехмерной конформной лучевой терапии изучалась только в неконтролируемых исследованиях [302]. За отсутствием научных данных рекомендовать эти методы для первичного лечения ГЦК нельзя. Для изучения новых методов нужны дополнительные исследования.

#### Системная терапия

- Лечение сорафенибом — стандарт системной терапии ГЦК. Оно показано пациентам с сохранной функцией печени (класс А по Чайлду—Пью) и поздней стадией опухоли (BCLC C), а также пациентам с прогрессирующей опухолью при локорегионарном лечении **(данные 1A; рекомендация 1A)**
- Не существует клинических или молекулярных биомаркеров, позволяющих выявить пациентов с наилучшим ответом на сорафениб **(данные 1A; рекомендация 2A)**
- Системная химиотерапия, тамоксифен, иммунотерапия, антиандрогенные препараты и фитотерапия для лечения ГЦК в клинической практике не рекомендуются **(данные 1–2A; рекомендация 1A/B)**
- Терапии второй линии для пациентов с непереносимостью или неэффективностью сорафениба не разработано. Таким пациентам показано оптимальное поддерживающее лечение или включение пациентов в клинические исследования **(рекомендация 2B)**
- В особых обстоятельствах для устранения боли у пациентов с костными метастазами можно применять лучевую терапию **(данные 3A; рекомендация 2C)**
- Пациенты со стадией D по BCLC должны получать паллиативное лечение, включая обезболивание, нутритивную и психологическую поддержку. В целом для участия в клинических исследованиях их привлекать не следует **(рекомендация 2B)**

#### Молекулярный патогенез и терапевтические мишени

Терапия, направленная на молекулярные мишени, сделала переворот в лечении рака. За последние годы было одобрено около 20 препаратов, направленных на специфические молекулярные мишени различных злокачественных опухолей, включая рак молочной железы, толстой кишки, почки, немелкоклеточный рак легкого и ГЦК [164, 303]. Недавно показано увеличение выживаемости у пациентов с поздней стадией ГЦК при применении мультикиназного ингибитора сорафениба [168]. Это стало прорывом в лечении такого сложного заболевания и еще раз показало, что молекулярные методы лечения ГЦК могут быть эффективными. Для выявления новых мишеней и онкогенных механизмов необходимо более глубокое изучение молекулярного гепатоканцерогенеза [304–306]. Патогномичного молекулярного механизма или одного доминирующего сигнального пути в гепатоканцерогенезе нет, вот почему однонаправленный препарат не позволит достичь устойчивого и полного ответа при ГЦК. Это означает, что нужно ингибировать сигнал на разных уровнях одного из главных сигнальных путей или 2–3 разных сигнальных пути одновременно.

Гепатоканцерогенез — сложный многоэтапный процесс, в котором нарушается несколько сигнальных каскадов, что создает неоднородную картину заболевания [304–306]. Хотя онкогенных механизмов, определяющих рост какого-либо подкласса ГЦК, не обнаружено, в прогрессировании и диссеминации опухоли участвует несколько сигнальных путей.

1. *Сигнальный путь эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF)* — краеугольный камень в ангиогенезе при ГЦК, с установленной высокой степенью амплификации [175, 307]. На рецепторы этого пути можно воздействовать моноклональным антителом к VEGF бевацизумабом или низкомолекулярными ингибиторами внутриклеточной тирозинкиназы, такими как сорафениб, сунитиниб, бриваниб, линифанид, ваталиниб и седирианиб. Другие пути активации ангиогенеза — Ang2 и FGF.
2. *Сигнальный путь эпидермального фактора роста (EGF)* при ГЦК часто гиперактивен [308]. На рецепторы этого пути можно воздействовать моноклональным антителом цетуксимабом или низкомолекулярными ингибиторами внутриклеточной тирозинкиназы, такими как эрлотиниб, gefитиниб и лапатиниб.
3. *Сигнальный путь Ras MAPK*, по имеющимся данным, активирован в половине ранних ГЦК и почти во всех поздних ГЦК [305, 309]. Активация этого пути зависит от гиперэкспрессии лигандов и гиперметилирования промоторов опухолевых супрессоров, включая транскрипцию генов семейства AP-1, таких как *c-Fos* и *c-Jun*, участвующих в пролиферации и дифференцировке [310]. Мутации *K-Ras* при ГЦК встречаются редко (< 5%). Селективных ингибиторов Ras/ERK/MAPK пока не одобрено, но сорафениб и регорафениб показывают частичную блокаду этого каскада [311].
4. *Сигнальный путь PI3K/PTEN/Akt/mTOR* контролирует пролиферацию клеток, клеточный цикл и апоптоз, и активируется различными рецепторными тирозинкиназами, такими как EGFR и IGFR, а также при инактивации опухолевого супрессора PTEN. Этот путь активирован в 40–50% ГЦК [312, 313]. Ряд ингибиторов mTOR (рапамицин, темсиролимус, эверолимус) проходит исследования II и III фаз.
5. *Сигнальный путь HGF/c-MET*. При ГЦК часто наблюдаются дисрегуляция рецептора c-MET и его лиганда HGF, играющего важную роль в регенерации гепатоцитов при повреждении печени [314]. Однако роль таргетной терапии нуждается в дальнейшем изучении.
6. *Сигнальный путь инсулиноподобного фактора роста (IGFR)*. При ГЦК повышена экспрессия IGF-1R и IGF-II,

## Клинические рекомендации

а экспрессия IGFR-II в некоторых подтипах ГЦК снижена [315, 316]. Сегодня ранние клинические исследования при ГЦК проходят ряд ингибиторов IGF-1R.

7. *Сигнальный путь Wnt/ $\beta$ -катенин* играет важную роль в гепатоканцерогенезе [304–306, 317–319]. Примерно в  $1/3$  ГЦК активирован сигнальный путь Wnt (особенно при развитии ГЦК на фоне гепатита С) в результате активирующей мутации фактора транскрипции  $\beta$ -катенина [175, 317, 318], гиперэкспрессии рецепторов Frizzled или инактивации E-кадгерина или компонентов комплекса распада (GSK3B, AXIN, APC — аденоматозный полипоз толстой кишки) [319]. Новые препараты, блокирующие этот путь, ранее считавшийся недоступным для терапевтического воздействия, уже проходят ранние клинические исследования.

Изучаются также другие сигнальные пути и их роль в таргетной терапии, такие как внешние и внутренние пути апоптоза, сигнальные пути Hedgehog, JAK/STAT, TGF- $\beta$ , Notch, убиквитин-протеасомный, NF- $\kappa$ B и контролирующий клеточный цикл, а также роль опухолевого микроокружения. Требуется подтверждения в клинических исследованиях потенциальная роль недавно описанных oncoMIR как молекулярных мишеней в гепатоканцерогенезе [135, 320].

### Молекулярная таргетная терапия

ГЦК относится к самым устойчивым к химиотерапии опухолям, до 2007 г. ни один препарат не был одобрен для лечения пациентов с поздней стадией болезни — небывалая ситуация в онкологии. Сорафениб появился после 30 лет исследований как первый эффективный препарат для системной терапии и сегодня считается стандартом терапии при ГЦК поздней стадии [168]. Вслед за ним исследования II–III фазы прошло около 56 препаратов молекулярной терапии [321] (табл. 4), что будет учтено при обновлении рекомендаций. Ниже представлены данные исследований. Наша экспертная группа рекомендует основывать разработку новых молекулярных препаратов для лечения ГЦК на основе выявления онкогенных биомаркеров, чтобы обеспечить более индивидуализированную терапию.

#### Сорафениб

Сорафениб, пероральный ингибитор тирозинкиназ, — первый и пока единственный препарат, увеличивающий выживаемость больных с поздней стадией ГЦК. После получения положительных результатов исследования II фазы [322] было проведено крупное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, которое подтвердило увеличение выживаемости [168]. В этом исследовании медиана общей выживаемости составила 7,9 мес. в группе плацебо, а в группе сорафениба — 10,7 мес. (отношение рисков 0,69; 95% ДИ 0,55–0,87;  $p = 0,00058$ ), что означает снижение относительного риска смерти на 31%. Кроме того, сорафениб показал существенный эффект в увеличении времени до прогрессирования болезни по результатам независимой радиологической оценки: медиана составила 5,5 мес. в группе сорафениба и 2,8 мес. в группе плацебо. В параллельном исследовании III фазы в Азиатско-Тихоокеанском регионе, в котором основной причиной ГЦК служит гепатит В, было продемонстрировано столь же выраженное увеличение выживаемости [323]. В этом исследовании медиана общей выживаемости составила 6,5 мес. в группе сорафениба и 4,2 мес. в группе плацебо (отношение рисков 0,68; 95% ДИ 0,50–0,93;  $p = 0,014$ ). Исходы у пациентов в этом исследовании в обеих группах были хуже, чем у участников SHARP, что связано с более поздними стадиями болезни (ECOG 1–2 или метастазы). Эти исследования показали хорошую переносимость сорафениба; самыми частыми нежелательными явлениями III степени, связанными с лечением, были диарея и ладонно-подошвенная кожная реакция (у 8–9 и 8–16%

Таблица 4. Текущие рандомизированные исследования II–III фазы, нацеленные на изменение стандарта лечения ГЦК в период 2012–2013 гг.

Показание	РКИ
Адьювантная терапия	1. Сорафениб vs плацебо
Промежуточная стадия ГЦК	1. Химиоэмболизация $\pm$ сорафениб
	2. Химиоэмболизация $\pm$ бриваниб
	3. Химиоэмболизация $\pm$ эверолимус
Поздняя стадия ГЦК	
Терапия первой линии	1. Сорафениб $\pm$ эрлотиниб
	2. Сорафениб vs бриваниб
	3. Сорафениб vs сунитиниб <sup>a</sup>
	4. Сорафениб vs линифаниб <sup>b</sup>
	5. Сорафениб $\pm$ <sup>90</sup> Y
	6. Сорафениб $\pm$ доксорубин
Терапия второй линии	1. Бриваниб vs плацебо <sup>b</sup>
	2. Эверолимус vs плацебо
	3. Рамуцирумаб vs плацебо

<sup>a</sup> Приостановлено в 2010 г. из-за отсутствия эффекта и токсичности.

<sup>b</sup> См. разд. «Дополнение» в конце статьи.

пациентов соответственно). Из-за нежелательных явлений лечение было прекращено у 15% пациентов в группе сорафениба и у 7% — в группе плацебо. Нежелательные явления, связанные с препаратом, поддавались лечению и не привели ни к одному смертельному исходу. В результате в октябре 2007 г. сорафениб был одобрен Европейским управлением по лекарственным средствам (EMA), а в ноябре того же года — FDA.

Наша экспертная группа рекомендует применять сорафениб в качестве стандарта системной терапии ГЦК. Он показан пациентам с сохранной функцией печени (класс А по Чайлду—Пью) и поздней стадией опухоли (С по BCLC), а также опухолей, прогрессирующих после локорегионарной терапии. Пациентам с классом В по Чайлду—Пью четких рекомендаций дать нельзя, хотя когортные исследования сообщают о сходном профиле безопасности и отсутствии декомпенсации [324, 325]. Рекомендуется продолжать лечение сорафенибом хотя бы до начала прогрессирования опухоли, а также далее, в рамках исследований терапии второй линии. Сегодня сорафениб изучается в качестве адьювантной терапии после резекции или неполной локальной абляции ранней стадии ГЦК, в комбинации с химиоэмболизацией при промежуточных стадиях [326], в комбинации с эрлотинибом или системным доксорубином при поздних стадиях и в качестве терапии первой линии у пациентов с классом В по Чайлду—Пью. Предварительные данные рандомизированного исследования II фазы указывают на возможный аддитивный эффект сорафениба в комбинации с доксорубином, хотя сообщается о значительном усилении кардиотоксичности [327].

### Другие препараты для молекулярной таргетной терапии в стадии разработки

*Факторы роста и ингибиторы пролиферативных путей.* Рапамицин (сиролимус) и его аналоги (темсиролимус и эверолимус) блокируют сигнальный каскад mTOR, проходили доклинические и ранние клинические исследования [328]. Эверолимус, блокатор mTOR, одобренный для лечения рака почки, изучался в исследованиях III фазы в качестве терапии второй линии.

**Ингибиторы EGFR.** Исследования прошло 5 ингибиторов EGFR: эрлотиниб, гефитиниб, сетуксимаб, лапатиниб и вандетаниб. Эрлотиниб показал активность в исследовании II фазы в смешанной популяции больных ГЦК с медианой выживаемости 13 мес. [329], в настоящее время проходит исследование III фазы в комбинации с сорафенибом. Другие препараты, такие как гефитиниб или лапатиниб, не показали значимого эффекта в исследованиях II фазы [330] или проходят ранние фазы исследований.

#### Антиангиогенные препараты

**Сунитиниб** — пероральный ингибитор тирозинкиназы, одобренный для лечения почечноклеточного рака и нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. В 3 исследованиях II фазы препарат показал признаки активности, но у 5–10% пациентов отмечались нежелательные явления и смертельные исходы от тяжелой печеночной недостаточности [331–333]. Недавнее многоцентровое открытое контролируемое сорафенибом рандомизированное исследование III фазы было досрочно прекращено из-за нежелательных явлений и отсутствия эффекта [334]. Сегодня этот препарат для лечения ГЦК не рекомендуется.

**Бриваниб аланинат.** Бриваниб, пероральный ингибитор VEGFR и тирозинкиназы FGFR, оценивался в 2 исследованиях II фазы у пациентов с поздней стадией опухоли в качестве терапии первой и второй линии. Медиана общей выживаемости составила 10 мес. в группе терапии первой линии и 9,8 мес. — второй линии, при этом нежелательные явления поддавались лечению [335]. Бриваниб сегодня изучается у больных ГЦК в 3 исследованиях III фазы: в качестве первой линии с сорафенибом в качестве слепого контроля, в качестве второй линии с плацебо как контроль и в комбинации с химиоэмболизацией.

**Бевацизумаб.** Бевацизумаб, рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело к VEGF, нашел важное применение в лечении некоторых злокачественных опухолей и одобрен для лечения колоректального рака, немелкоклеточного рака легкого и рака молочной железы. Бевацизумаб изучался в качестве монотерапии [336] и в комбинации с эрлотинибом [337] или химиотерапией [338]. В качестве монотерапии он обеспечил 10%-ю частоту объективного ответа с медианой времени до прогрессирования 6,5 мес. [336]. Комбинированное лечение бевацизумабом и препаратами, нацеленными на EGFR, в смешанной популяции больных ГЦК обеспечило медиану выживаемости 15 мес. [337]. Комбинация бевацизумаба и химиотерапии, например со схемами на основе гемцитабина и оксалиплатина или капецитабина, показала объективный ответ в 10–20% случаев с медианой выживаемости 9–10 мес. [338]. Исследования этого препарата III фазы не проводятся.

**Линифаниб** — пероральный ингибитор тирозинкиназы, нацеленный на VEGF и PDGF, и рамикурумаб, моноклональное антитело к VEGFR2 [339], сегодня проходят исследования III фазы в качестве терапии первой или второй линии соответственно. Другие новые антиангиогенные средства, такие как ваталаниб, акситиниб и седираниб, изучаются в самых ранних стадиях испытаний. Другие препараты, такие как ингибиторы с-MET, MEK, TGF- $\beta$  и JAK2, проходят раннюю фазу клинических исследований [321].

#### Другие виды системной терапии

Такие системные виды лечения, как химиотерапия, гормонотерапия, иммунотерапия и другие, показали противоречивые или отрицательные результаты. Сегодня эти методы для лечения ГЦК не рекомендуются.

#### Химиотерапия

Применение химиотерапии при ГЦК проблематично из-за сопутствующего цирроза печени. Из-за цирроза меняется метаболизм химиопрепаратов и усиливается их токсичность. Кроме того, некоторые осложнения химиотерапии, такие как системные

инфекции, у пациентов с ослабленным иммунитетом, в частности, вследствие цирроза протекают особенно тяжело. С другой стороны, выявлена резистентность ГЦК к широко используемым химиопрепаратам, которые в качестве монотерапии дают умеренный противоопухолевой эффект [139, 340–342]. Системная терапия доксорубицином оценивалась в клинических исследованиях более чем у 1000 пациентов и показала частоту объективного ответа около 10%. В исследовании с участием 446 пациентов нолатрексед, ингибитор тимидилатсинтазы, сравнялся с системным доксорубицином и продемонстрировал отрицательный результат (медиана выживаемости 5 vs 7,5 мес. соответственно) и частоту ответа в группе доксорубицина 4%. Системная терапия другими препаратами, такими как гемцитабин, оксалиплатин, цисплатин и капецитабин, в комбинации или в виде монотерапии показали в неконтролируемых исследованиях разный ответ, варьирующий от 0 до 18% [340].

Системная химиотерапия двумя или более препаратами изучалась в недавних РКИ. Крупное РКИ, в котором сравнивалась комбинированная химиотерапия (цисплатин + интерферон  $\alpha 2b$  + доксорубицин + фторурацил, PIAF) и химиотерапия доксорубицином, показало частоту объективного ответа 20,9 и 10,5% соответственно [342]. Медиана выживаемости в группах PIAF и доксорубицина составила 8,67 и 6,83 мес. соответственно, без различий между группами. В группе PIAF частота миелотоксичности была существенно выше, чем в группе доксорубицина. Связанная с лечением смертность составила 9% в группе PIAF (результат реактивации гепатита В и печеночной недостаточности). Другое РКИ, проведенное в Азии, сравнивало эффективность схемы Folfox (фторурацил, фолинат кальция, оксалиплатин) и монотерапии доксорубицином. Это исследование включало 371 пациента с классом А/В по Чайлду—Пью, поздней неоперабельной стадией ГЦК или метастазами (В/С по BCLC). Отмечена статистически незначимая тенденция повышения выживаемости в группе Folfox (медиана 6,4 vs 4,9 мес.;  $p = 0,07$ ) и большего времени до прогрессирования (2,9 vs 1,7 мес.) [343]. Химиотерапия ГЦК у пациентов без цирроза не изучалась [344]. В целом, учитывая имеющиеся данные, системная терапия при ГЦК не рекомендуется из-за известных токсических эффектов. Продолжаются исследования III фазы комбинированной терапии и сорафениба.

#### Гормонотерапия

Исследования гормонотерапии не выявили увеличения выживаемости при ГЦК. Метаанализ 7 РКИ, сравнивавших тамоксифен и консервативное лечение у 898 пациентов, не выявил в группе тамоксифена ни противоопухолевого эффекта, ни увеличения выживаемости [139]. 2 крупных РКИ тамоксифена, проведенных позднее [345, 346], также показали отсутствие увеличения выживаемости. В связи с этим данный препарат при поздней стадии ГЦК не применяется. Антиандрогенная терапия не рекомендуется [347].

#### Иммунотерапия

ГЦК — типичный представитель опухолей, связанных с воспалением. Различные исследования показали корреляцию между иммунным ответом на опухоль и исходами у пациентов [348]. В специализированных клиниках проводились исследования иммунотерапии I–II фазы, но независимые исследователи их результаты не подтвердили [349]. Иммунотерапия требует дальнейшего изучения в исследованиях II и III фаз.

#### Другие методы лечения

В крупном РКИ у 746 пациентов сравнивался сеокальцитриол, витамин-D-подобная антипролиферативная молекула, и плацебо; различий в общей выживаемости не обнаружено (9,6 мес. в группе сеокальцитриола и 9,2 мес. в группе плацебо) [350]. В другом крупном многоцентровом РКИ были получены отрицательные результаты применения ингибитора тубулина (T-67) [351].

# Клинические рекомендации

## Дизайн исследований

Клинические рекомендации

- Наша экспертная группа рекомендует разрабатывать дизайн клинических исследований ГЦК и выбирать для них оцениваемые показатели в соответствии с предыдущими рекомендациями JNCI (Journal National Cancer Institute) (рис. 5). В табл. 4 указаны текущие исследования, которые могут изменить текущие рекомендации, если подтвердят клиническое превосходство новых методов перед стандартным лечением.
- Оценка ответа:
  - Ответ ГЦК рекомендуется оценивать по модифицированным критериям RECIST (mRECIST, табл. 5) **(рекомендация 2B)**  
Для оценки ответа изучается изменение сывороточного уровня биомаркеров (например АФП)
  - Для оценки ответа через 1 мес. после резекции, локорегионарного или системного лечения рекомендуется динамическая КТ или МРТ **(рекомендация 1A)**  
Обследование в динамике на предмет рецидива включает один метод визуализации каждые 3 мес. в течение первого года и затем каждые 6 мес., хотя бы в течение 2 лет. Затем рекомендуется каждые 6 мес. проводить УЗИ. Для оценки времени до прогрессирования предлагается применять КТ и/или МРТ каждые 6–8 нед.

Растущее число текущих клинических исследований ГЦК создает потребность в разработке общих рамок для тестирования новых препаратов, которые были бы приемлемы для всех дисциплин. В связи с этим многопрофильной группой экспертов были предложены новые рекомендации по дизайну клинических исследований и оцениваемым показателям при ГЦК [149]. Эти рекомендации будут дорабатываться по мере появления новых данных, включая более точную информацию о естественном течении ГЦК, новых препаратах и прогностических биомаркерах. Мы рекомендуем разрабатывать дизайн клинических исследований ГЦК и выбирать для них оцениваемые показатели в соответствии с предыдущими рекомендациями Journal National Cancer Institute [149]. Кроме того, мы подчеркиваем, что непредвзятость исследований — абсолютно необходимое условие для развития

научно-доказательной медицины. Если в клиническую практику будут внесены серьезные изменения на основании исследования, которое окажется ошибочным (как, например, могло случиться с отозванным исследованием Cheng et al. [352]), безопасность и лечение пациентов могут оказаться под большой угрозой.

Ниже приведены основные рекомендации по дизайну исследований.

- Оцениваемые показатели.** В качестве основных оцениваемых показателей для исследований первичной и адъювантной терапии III фазы были предложены выживаемость и время до развития рецидива соответственно. Составные показатели, такие как безрецидивная выживаемость или выживаемость без прогрессирования, в исследованиях ГЦК недостаточно ценны и должны применяться только в качестве дополнительных. Считается, что исследованиям ГЦК III фазы должны предшествовать опорные исследования II фазы. Обычно «золотым стандартом» оценки эффективности в них служит частота ответа на лечение, однако при изучении таргетной молекулярной терапии в качестве основного показателя рекомендуется оценивать время до прогрессирования [149]. Оценка качества жизни в исследованиях ГЦК недостаточно надежна из-за отсутствия стандартизованных и верифицированных опросников и поэтому рекомендуется лишь в качестве дополнительной информации.
- Дизайн исследований ГЦК показан на рис. 5. Отбор пациентов должен быть основан на стадии по BCLC, а чтобы снизить риск смерти от печеночной недостаточности, функция печени должна соответствовать классу А по Чайлдсу—Пью. Контролем в клинических исследованиях должно быть стандартное лечение, т. е. химиоэмболизация для промежуточной стадии ГЦК и сорафениб для поздней стадии. Поэтому при оценке системной терапии первой линии при поздней стадии ГЦК рекомендуется сравнивать комбинацию нового препарата и сорафениба с монотерапией сорафенибом. Сравнение отдельных препаратов со стандартом лечения может помешать набору пациентов по этическим соображениям, если только новый препарат не показал очень высокую эффективность в ранних исследованиях II фазы. Для терапии второй линии новый препарат должен быть рандомизи-

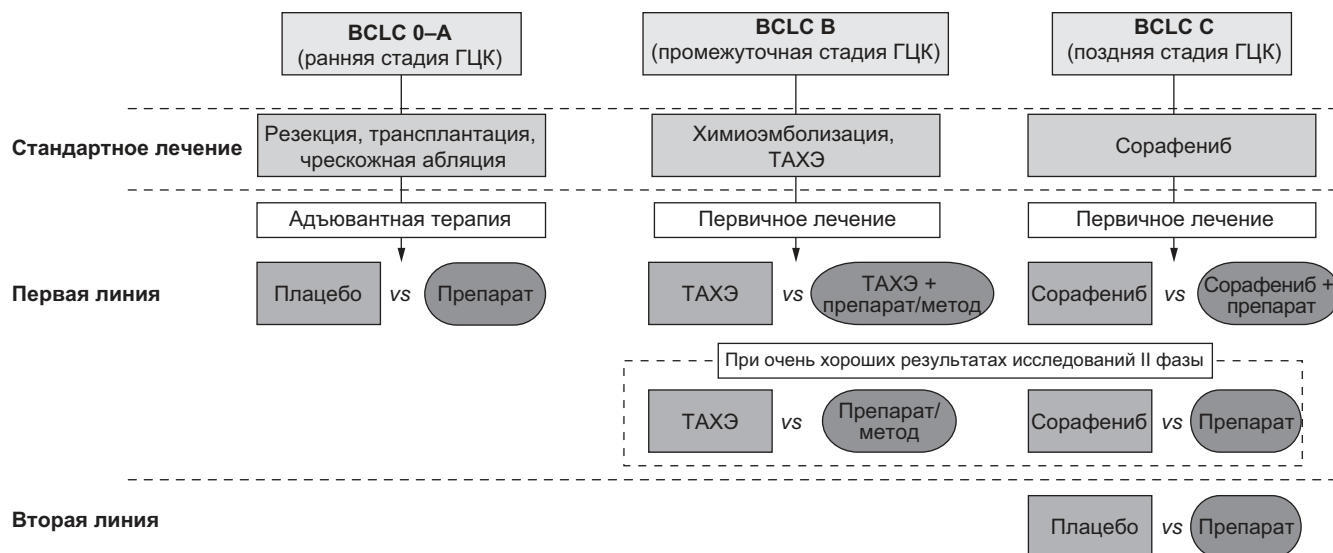


Рис. 5. Дизайн исследований и контрольные группы. Адаптировано по Llovet et al. [164]



Таблица 5. Сравнение критериев оценки ответа RECIST и mRECIST\*

Целевые очаги		
Категория ответа	RECIST	mRECIST
Полный ответ	Исчезновение всех целевых очагов	Полное исчезновение артериального накопления контраста во всех целевых очагах
Частичный ответ	Снижение суммы диаметров целевых очагов $\geq 30\%$ по сравнению с исходной	Снижение суммы диаметров жизнеспособных (т. е. накапливающих контраст в артериальную фазу) целевых очагов $\geq 30\%$ по сравнению с исходной
Стабилизация	Любые состояния, не соответствующие полному или частичному ответу	Любые состояния, не соответствующие полному или частичному ответу
Прогрессирование	Увеличение суммы диаметров целевых очагов $\geq 20\%$ по сравнению с наименьшей суммой после начала лечения	Увеличение суммы диаметров жизнеспособных (т. е. накапливающих контраст в артериальную фазу) целевых очагов $\geq 20\%$ по сравнению с наименьшей суммой после начала лечения
Нецелевые очаги		
Категория ответа	RECIST	mRECIST
Полный ответ	Исчезновение всех нецелевых очагов	Полное исчезновение артериального накопления контраста во всех нецелевых очагах
Неполный ответ, стабилизация	Сохранение одного или более нецелевых очагов	Сохранение артериального накопления контраста в одной или более нецелевых опухолях
Прогрессирование	Появление одного или более новых очагов и/или увеличение прежних нецелевых очагов	Появление одного и более новых очагов и/или увеличение прежних нецелевых очагов
Рекомендации mRECIST		
Плевральный выпот и асцит	Цитопатологическое подтверждение опухолевой природы любого выпота, появившегося или усилившегося за время лечения, свидетельствует о прогрессировании болезни	
Лимфоузел в воротах печени	Выявленный в воротах печени лимфоузел можно считать злокачественным, если по короткой оси его длина составляет $\geq 2$ см	
Тромбоз воротной вены	Злокачественный тромбоз воротной вены следует рассматривать как неизмеримое образование, поэтому он отнесен к группе нецелевых очагов	
Новый очаг	Новый очаг можно считать ГЦК, если его больший диаметр составляет $\geq 1$ см, а характер контрастирования типичен для ГЦК. Очаг с атипичной лучевой картиной можно считать ГЦК, если при наблюдении в динамике он увеличился на $\geq 1$ см	

RECIST — критерии оценки ответа солидных опухолей; mRECIST — модифицированные критерии оценки ответа солидных опухолей.  
\* Адаптировано по Llovet et al. [149] и Lencioni and Llovet [100].

рован против плацебо и наилучшей поддерживающей терапии, а критерии отбора должны включать противопоказания к сорафенибу или его неэффективность. Рандомизированные исследования таргетной молекулярной терапии по возможности должны включать анализ биомаркеров (образцов ткани или сыворотки), чтобы позволить выявить молекулярные маркеры ответа и оценить фармакокинетические характеристики, как при других злокачественных новообразованиях.

3. *Оценка опухолевого ответа.* Главный показатель в онкологических исследованиях — общая выживаемость. Однако для суррогатной оценки эффективности применяется ответ опухоли и время до прогрессирования. В онкологии ответ опухоли сначала оценивали по критериям ВОЗ [353], но со временем перешли на критерии RECIST (критерии оценки ответа солидных опухолей) [354, 355]. Эти критерии разрабатывались в основном для анализа цитостатиков и не включают других оценок противоопухолевой активности, кроме ее снижения. Как было признано авторами RECIST, оценка, сделанная только на основании размера опухоли, для других препаратов, таких как молекулярные средства таргетной терапии, и других вмешательств, может быть ошибочной [354]. В рекомендации EASL и AASLD включена адаптированная версия критериев ВОЗ, в которой оценка ответа на лечение включает не только со-

кращение общего размера опухоли, но и снижение опухолевой нагрузки за счет индукции областей некроза внутри опухоли [1, 56].

Предыдущие клинические исследования ГЦК показали, что критерии RECIST не отражают выраженность некроза опухоли, вызванного интервенционными методами или новыми молекулярными таргетными препаратами [168, 356]. Жизнеспособность опухоли должна оцениваться с помощью КТ или МРТ, при которых жизнеспособная ткань поглощает контраст в артериальной фазе динамических исследований. Соответственно экспертами была предложена модификация критериев RECIST [149], после чего они еще дорабатывались [100]. Изменения касались того факта, что при любых оценках должен учитываться размер жизнеспособных очагов. В табл. 5 приведены также изменения критериев оценки сосудистой инвазии, лимфоузлов, асцита, плеврального выпота и новых очагов. При использовании модифицированных критериев mRECIST частота объективного ответа составила 57% после химиоэмболизации [357],  $^{90}\text{Y}$  [358], около 20% при применении сорафениба [359, 360] и 15–25% при применении бриваниба [335]. Для оценки опухолевого ответа мы рекомендуем использовать критерии mRECIST, сравнивать их с обычными критериями и оценивать их корреляцию с патоморфологическими исследованиями и предикторами исходов (табл. 6).

# Клинические рекомендации

Таблица 6. Задачи, стоящие в сфере исследований ГЦК

1. Клиническая разработка препаратов
Таргетная терапия, направленная на такие сигнальные пути, как Wnt/ $\beta$ -катенин, Hedgehog/Gli, Notch и ERK
Улучшение моделей доклинического исследования новых препаратов
2. Идентификация и верификация биомаркеров
Прогностические биомаркеры: независимая верификация прогноза на всех стадиях болезни по сывороточным (АФП, Ang2, VEGF) и тканевым (профили экспрессии генов <i>ErCAM</i> , G3-пролиферация, профиль плохой выживаемости, miR26) маркерам
Биомаркеры — предикторы ответа на таргетную терапию
Суррогатные маркеры микрососудистой инвазии
3. Клинические исследования с правильным дизайном и достаточной статистической мощностью:
• Адьювантная терапия после курабельных методов лечения
• Лечение для предупреждения выбывания из списка ожидания трансплантации и методы снижения стадии
• Комбинация локального и системного лечения
• Комбинация методов системной таргетной терапии
• Лечение второй линии
• Внутритканевая лучевая терапия (радиоэмболизация)
4. Систематическое включение в клинические исследования анализов затрат и пользы
5. Поиск инструментов для оценки качества жизни в клинических исследованиях

- изучение методов понижения стадии для лечения больных ГЦК, выходящей за рамки стандартных Миланских критериев;
  - оценка пользы комбинирования молекулярной терапии с локальной абляцией и локорегионарными методами;
  - разработка методов лечения для поздних стадий ГЦК и терапии второй линии;
  - включение в исследования вопросов соотношения затрат и пользы и проведение экономического анализа, результаты которого будут полезны при решении клинических задач;
  - разработка адекватных методов оценки качества жизни. Мы считаем качество жизни важным показателем для оценки в исследованиях и поэтому требующим улучшенных инструментов для оценки у больных ГЦК.
3. Перевод эффекта в эффективность. Несмотря на доступность эффективных методов скрининга и лечения, ими охвачены не все нуждающиеся больные ГЦК [47]. Необходимо предпринять меры по повышению доступности скрининга, ранней диагностики и эффективного лечения для повышения их эффективности в целом.

## Дополнение

За время редактирования рекомендаций появилась дополнительная информация по 2 РКИ III фазы, указанным в табл. 4.

1. В исследовании, сравнивавшем бриваниб и плацебо у пациентов с поздней стадией ГЦК и неэффективностью или непереносимостью сорафениба, был сделан вывод о недостижении основной поставленной цели в отношении выживаемости. <http://www.businesswire.com/portal/site/home/email/alert> (Jan 2012).
2. Исследование, сравнивавшее линифаниб и сорафениб, было приостановлено DSMC при промежуточном анализе. Abbott's LiGHT (Linifanib Study M10-963) Early Study Closure).

## Уведомления

Настоящие рекомендации отражают доступные на момент публикации данные, а также согласованное мнение экспертов. Незбежное появление новых научных данных и методов требует периодического пересмотра и обновления рекомендаций. Рекомендации применимы не ко всем пациентам, и каждая из них должна быть адаптирована к индивидуальным потребностям больного. За правильное использование и адаптацию рекомендаций, а также решение о полном или частичном отказе от их соблюдения ответственность целиком возлагается на лечащего врача. Содержание публикации может не совпадать с точкой зрения или политикой Департамента здравоохранения и социальных служб, а упоминание торговых названий, коммерческих продуктов и организаций не подразумевают их поддержку европейским или американским правительством.

## Конфликты интересов

Josep M. Llovet получал исследовательскую поддержку и/или гонорары за лекции либо консультации, а также принимал участие в клинических исследованиях Bayer Pharmaceutical, BMS, Biocompatibles, Novartis, Abbot, Imclone, Jennerex.

Michel Ducreux получал исследовательскую поддержку и/или гонорары за лекции и участвовал в клинических исследованиях Bayer, Abbot.

Mauro Bernardi заявляет об отсутствии конфликтов интересов. Thierry de Baere получал гонорары за лекции от Terumo, Biocompatibles, Bayer.

Arian Di Bisceglie получал исследовательскую поддержку и/или гонорары за лекции либо консультации, а также принимал участие в клинических исследованиях Roche, Gilead, Idenix,

Клинические  
рекомендации

## Заключительные соображения

1. Наша экспертная группа считает крайне желательным проводить во время исследований сбор образцов тканей и сыворотки и рекомендует это делать. Создание такого биобанка позволит достичь двух клинических целей.
  - **Уточнение прогностических систем и классификации BCLC.** Показано, что молекулярные данные, такие как особенности экспрессии генов (низкая выживаемость, *ErCAM*) или биомаркеры (АФП, VEGF, Ang2 и miR26), могут иметь независимое прогностическое значение и после внешней верификации могут быть включены в классификации стадий опухоли.
  - **Продвижение вперед к более персонализированной и стратифицированной медицине.** Завершающие стадии клинических исследований проходят препараты молекулярной таргетной терапии, блокирующие ангиогенез (VEGF, PDGF, Ang2, FGF) или нарушенные при ГЦК каскады пролиферации (EGFR, Ras, Akt, mTOR, IGF-1R, MET). Открытие биомаркеров может обогатить исследования и позволит определять пациентов с наибольшими шансами ответа на лечение, а следовательно, служит важной ближайшей целью.
2. Ниже перечислены основные нерешенные задачи в области исследований ГЦК (см. табл. 6). Мы настоятельно рекомендуем врачам, исследователям, органам здравоохранения, фармацевтическим компаниям и медицинским учреждениям направить ресурсы на следующие приоритетные задачи:
  - оценка адьювантной терапии после резекции и местной абляции;

Vertex, BMS, Abbot, MSD, Anadys, Bayer, Globe Immune, Bayer, Pharmasset, Salix.

Jean-Francois Dufour получал исследовательскую поддержку и/или гонорары за лекции либо консультации, а также принимал участие в клинических исследованиях Novartis, Bayer, BMS, Merck, Roche.

Peter Galle получал исследовательскую поддержку и/или гонорары за лекции либо консультации, а также принимал участие в клинических исследованиях Bayer, BMS, Pfizer, Lilly.

Tim Greten получал гонорары за лекции или консультации от Bayer Health Care.

Riccardo Lencioni получал исследовательскую поддержку от Bayer.

Vincenzo Mazzafero получал исследовательскую поддержку и/или гонорары за лекции либо консультации, а также принимал участие в клинических исследованиях AIRC (Italian Association for Cancer Research), European Community (программа FP7, Bayer Health Care, Bayer SPA, MDS Nordion, Astellas, BMS Bayer Schering Pharma AG.

Eric Raymond получал исследовательскую поддержку, гонорары за лекции или консультации, а также принимал участие в клинических исследованиях Pfizer, Novartis, Bayer, MSD.

Tania Roskams заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Jordi Bruix получал исследовательскую поддержку, гонорары за лекции или консультации, а также принимал участие в клинических исследованиях Bayer, Biocompatibles, BMS, GSK, Kowa, Novartis, Sumitomo, Arqule.

Massimo Colombo получал исследовательскую поддержку, гонорары за лекции или консультации, а также принимал участие в клинических исследованиях MSD, Roche, Gilead Science, Vertex, Tibotec, Bayer.

Andrew Zhu получал поддержку, гонорары за консультации и принимал участие в клинических исследованиях Bayer, Pfizer, Sanofi-Aventis.

### Благодарности

Авторы благодарят бюро EASL и редакцию «Journal of Hepatology» за помощь в редактировании статьи.

### Литература

[1] Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421–430.

[2] National Cancer Institute. PDQ® levels of evidence for adult and pediatric cancer treatment studies. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Date last modified 26/August/2010. <<http://cancer.gov/cancertopics/pdq/levels-evidence-adult-treatment/healthprofessional/>>; 2011 [accessed 01.03.11].

[3] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74–108.

[4] IARC. <<http://www-dep.iarc.fr/>>; 2011 [accessed 01.11.11].

[5] El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999;340:745–750.

[6] Tanaka H, Imai Y, Hiramatsu N, Ito Y, Imanaka K, Oshita M, et al. Declining incidence of hepatocellular carcinoma in Osaka, Japan from 1990 to 2003. *Ann Intern Med* 2008;148:820–826.

[7] Bosetti C, Boffetta P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980–2004. *Hepatology* 2008;48:137–145.

[8] Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71–96.

[9] Chang MH, You SL, Chen CJ, Liu CJ, Lee CM, Lin SM, et al. Taiwan Hepatoma Study Group. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1348–1355.

[10] Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006;43:1303–1310.

[11] Ioannou G, Splan M, Weiss N, McDonald G, Beretta L, Lee S. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:938–945.

[12] Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, Di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009;136:138–148.

[13] Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace N, Burroughs A, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J Hepatol* 2009;50:923–928.

[14] Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology* 2009;49:1954–1961.

[15] Jung KS, Kim SU, Ahn SH, Park YN, Kim do Y, Park JY, et al. Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan). *Hepatology* 2011;53:885–894.

[16] Lok AS. Prevention of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S303–S309.

[17] Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al. Taiwan Community-Based Cancer Screening Project Group. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002;347:168–174.

[18] Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65–73.

[19] Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, Liaw YF, Lin CL, Liu CJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:265–272.

[20] Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-In HBV (the REVEAL-HBV) Study Group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678–686.

[21] Raimondi S, Bruno S, Mondelli MU, Maisonneuve P. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis. *J Hepatol* 2009;50:1142–1154.

[22] Hsu IC, Metcalf RA, Sun T, Welsh JA, Wang NJ, Harris CC. Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. *Nature* 1991;350:427–428.

[23] Deugnier YM, Guyader D, Crantock L, Lopez JM, Turlin B, Yaouanq J, et al. Primary liver cancer in genetic hemochromatosis: a clinical, pathological, and pathogenetic study of 54 cases. *Gastroenterology* 1993;104:228–234.

[24] Perlmutter DH. Pathogenesis of chronic liver injury and hepatocellular carcinoma in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Pediatr Res* 2006;60:233–238.

[25] Polio J, Enriquez RE, Chow A, Wood WM, Atterbury CE. Hepatocellular carcinoma in Wilson's disease. Case report and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1989;11:220–224.

[26] El-Serag HB, Richardson PA, Everhart JE. The role of diabetes in hepatocellular carcinoma: a case-control study among United States Veterans. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2462–2467.

[27] Marrero J, Fontana R, Fu S, Conjeevaram H, Su G, Lok A. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005;42:218–224.

[28] Trichopoulos D, Bamia C, Lagiou P, Fedirko V, Trepo E, Jenab M, et al. Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in a European cohort: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1686–1695.

- [29] Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P, et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol* 2008;48:200–207.
- [30] Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994;266:66–71.
- [31] Marra G, Boland CR. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: the syndrome, the genes, and historical perspectives. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1114–1125.
- [32] Tanabe KK, Lemoine A, Finkelstein DM, Kawasaki H, Fujii T, Chung RT, et al. Epidermal growth factor gene functional polymorphism and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *JAMA* 2008;299:53–60.
- [33] Clifford RJ, Zhang J, Meerzaman DM, Lyu MS, Hu Y, Cultraro CM, et al. Genetic variations at loci involved in the immune response are risk factors for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;52:2034–2043.
- [34] World Health Organization. Hepatitis B vaccines. Weekly epidemiological record of the World Health Organization 2009;84:405–420.
- [35] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:227–242.
- [36] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:245–264.
- [37] Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, Niederau CM, Mohr L, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;334:1422–1427.
- [38] Yuen MF, Sablon E, Hui CK, Yuan HJ, Decraemer H, Lai CL. Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 2001;34:785–791.
- [39] Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521–1531.
- [40] Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:280–288.
- [41] Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, Morimoto H, Takeda T, Nakajima S, et al. Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995;346:1051–1055.
- [42] Valla DC, Chevallier M, Marcellin P, Payen JL, Trepo C, Fonck M, et al. Treatment of hepatitis C virus-related cirrhosis: a randomized, controlled trial of interferon alfa-2b versus no treatment. *Hepatology* 1999;29:1870–1875.
- [43] Lok AS, Everhart JE, Wright EC, Di Bisceglie AM, Kim HY, Sterling RK, et al. HALT-C Trial Group. Maintenance peginterferon therapy and other factors associated with hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:840–849.
- [44] Di Bisceglie AM, Stoddard AM, Dienstag JL, Shiffman ML, Seeff LB, Bonkovsky HL, et al. HALT-C Trial Group. Excess mortality in patients with advanced chronic hepatitis C treated with long-term peginterferon. *Hepatology* 2011;53:1100–1108.
- [45] Bruix J, Poynard T, Colombo M, Schiff E, Burak K, Heathcote EJ, et al. EPIC3 Study Group. Maintenance therapy with peginterferon alfa-2b does not prevent hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:1990–1999.
- [46] Prorok PC. Epidemiologic approach for cancer screening. Problems in design and analysis of trials. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992;14:117–128.
- [47] El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011;365:1118–1127.
- [48] Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, Tugwell PX. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. *CMAJ* 1992;146:473–481.
- [49] Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. *Am J Med* 1996;101:422–434.
- [50] Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:S35–S50.
- [51] Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of hepatocarcinogenesis by interferon therapy. *Ann Intern Med* 1999;131:174–181.
- [52] Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, De Fazio C, Ronchi G, Romeo R, et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 2004;126:1005–1014.
- [53] Ganne-Carrie N, Chastang C, Chapel F, Munz C, Pateron D, Sibony M, et al. Predictive score for the development of hepatocellular carcinoma and additional value of liver large cell dysplasia in Western patients with cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:1112–1118.
- [54] Velazquez RF, Rodriguez M, Navascues CA, Linares A, Perez R, Sotorrios NG, et al. Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2003;37:520–527.
- [55] Trevisani F, Santi V, Gramenzi A, Di Nolfo MA, Poggio PD, Benvegna L. For the Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA.) group. Surveillance for early diagnosis of hepatocellular carcinoma: is it effective in intermediate/advanced cirrhosis? *Am J Gastroenterol* 2007;102:2448–2457.
- [56] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020–1022.
- [57] Di Bisceglie AM. Issues in screening and surveillance for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S104–S107.
- [58] Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008;48:335–352.
- [59] Sanchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodes J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology* 2002;123:1848–1856.
- [60] Martinez SM, Crespo G, Navasa M, Forns X. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology* 2011;53:325–335.
- [61] Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004;127:S5–S16.
- [62] Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, Koike K, Arai S, Imai Y. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:428–433.
- [63] Craxi A, Camma C. Prevention of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005;9:329–346.
- [64] Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegna L, Mazzella G, et al. Italian Association of the Study of the Liver Disease (AISF). Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 2007;45:579–587.
- [65] Sung JJ, Tsoi KK, Wong VW, Li KC, Chan HL. Meta-analysis: treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1067–1077.
- [66] Lampertico P, Viganò M, Manenti E, Iavarone M, Sablon E, Colombo M. Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients. *Gastroenterology* 2007;133:1445–1451.
- [67] Bolondi L. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Hepatol* 2003;39:1076–1084.
- [68] Kim CK, Lim JH, Lee WJ. Detection of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic liver: accuracy of ultrasonography in transplant patients. *J Ultrasound Med* 2001;20:99–104.
- [69] Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:37–47.
- [70] Sato T, Tateishi R, Yoshida H, Ohki T, Masuzaki R, Imamura J, et al. Ultrasound surveillance for early detection of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009;3:544–550.

- [71] Lencioni R, Piscaglia F, Bolondi L. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2008;48:848–857.
- [72] Marrero JA, Su GL, Wei W, Emick D, Conjeevaram HS, Fontana RJ, et al. Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in American patients. *Hepatology* 2003;37:1114–1121.
- [73] Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, Yabuuchi T, Kitamura T, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993;328:1797–1801.
- [74] Chen JG, Parkin DM, Chen QG, Lu JH, Shen QJ, Zhang BC, et al. Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. *J Med Screen* 2003;10:204–209.
- [75] McMahon BJ, Bulkow L, Harpster A, Snowball M, Lanier A, Sacco F, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study. *Hepatology* 2000;32:842–846.
- [76] Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT, Everhart JE, Dienstag JL, Bonkovsky HL, et al. HALT-C Trial Group. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *J Hepatol* 2005;43:434–441.
- [77] Yamashita T, Fargues M, Wang W, Kim JW, Ye Q, Jia H, et al. EpCAM and alpha-fetoprotein expression defines novel prognostic subtypes of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2008;68:1451–1461.
- [78] Villanueva A, Minguez B, Forner A, Reig M, Llovet JM. Hepatocellular carcinoma: novel molecular approaches for diagnosis, prognosis, and therapy. *Annu Rev Med* 2010;61:317–328.
- [79] Hoshida Y, Nijman SM, Kobayashi M, Chan JA, Brunet JB, Chiang DY, et al. Integrative transcriptome analysis reveals common molecular subclasses of human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2009;69:7385–7392.
- [80] Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HbsAg and anti-HCV status. *J Hepatol* 2001;34:570–575.
- [81] Pateron D, Ganne N, Trinchet JC, Aourousseau MH, Mal F, Meicler C, et al. Prospective study of screening for hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1994;20:65–71.
- [82] Koike Y, Shiratori Y, Sato S, Obi S, Teratani T, Imamura M, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin as a useful predisposing factor for the development of portal venous invasion in patients with hepatocellular carcinoma: a prospective analysis of 227 patients. *Cancer* 2001;91:561–569.
- [83] Sterling RK, Jeffers L, Gordon F, Sherman M, Venook AP, Reddy KR, et al. Clinical utility of AFP-L 3% measurement in North American patients with HCV-related cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2196–2205.
- [84] Wang M, Long RE, Comunale MA, Junaidi O, Marrero J, Di Bisceglie AM, et al. Novel fucosylated biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:1914–1921.
- [85] Zhang B, Yang B. Combined alpha fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. *J Med Screen* 1999;6:108–110.
- [86] Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417–422.
- [87] Barbara L, Benzi G, Gaiani S, Fusconi F, Zironi G, Siringo S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 1992;16:132–137.
- [88] Ebara M, Ohto M, Shinagawa T, Sugiura N, Kimura K, Matsutani S, et al. Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimetres complicating cirrhosis. A study in 22 patients. *Gastroenterology* 1986;90:289–298.
- [89] Sheu JC, Sung JL, Chen DS, Yang PM, Lai MY, Lee CS, et al. Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications. *Gastroenterology* 1985;89:259–266.
- [90] Makuuchi M, Kokudo N, Arii S, Futagawa S, Kaneko S, Kawasaki S, et al. Development of evidence-based clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma in Japan. *Hepatol Res* 2008;38:37–51.
- [91] Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology* 2011;54:1987–1997.
- [92] Santagostino E, Colombo M, Rivi M, Rumi MG, Rocino A, Linari S, et al. A 6-month versus a 12-month surveillance for hepatocellular carcinoma in 559 hemophiliacs infected with the hepatitis C virus. *Blood* 2003;102:78–82.
- [93] Thompson Coon J, Rogers G, Hewson P, Wright D, Anderson R, et al. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2007;11:1–206.
- [94] Trevisani F, Cantarini MC, Morselli Labate AM, De Notariis S, Rapaccini G, Farinati F, et al. Surveillance for hepatocellular carcinoma in elderly Italian patients with cirrhosis. Effects on cancer staging and patients survival. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1470–1476.
- [95] Nouse K, Tanaka H, Uematsu S, Shiraga K, Okamoto R, Onishi H, et al. Cost-effectiveness of the surveillance program of hepatocellular carcinoma depends on the medical circumstances. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:437–444.
- [96] Trevisani F, De Notariis S, Rapaccini G, Farinati F, Benvegno L, Zoli M, et al. Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on cancer stage and patients survival (Italian experience). *Am J Gastroenterol* 2002;97:734–744.
- [97] Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, Grignaschi A, Mirici-Cappa F, Del Poggio P, et al. Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA) Group. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *J Hepatol* 2010;53:291–297.
- [98] Andersson KL, Salomon JA, Goldie SJ, Chung RT. Cost effectiveness of alternative surveillance strategies for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1418–1424.
- [99] Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907–1917.
- [100] Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30:52–60.
- [101] Roskams T. Anatomic pathology impact on prognosis and response to therapy. *Clin Liver Dis* 2011;15:245–259.
- [102] Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008;48:S20–S37.
- [103] Bolondi L, Gaiani S, Celli N, Golfieri R, Grigioni WF, Leoni S, et al. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:27–34.
- [104] Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Sole M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;47:97–104.
- [105] Roskams T, Kojiro M. Pathology of early hepatocellular carcinoma: conventional and molecular diagnosis. *Semin Liver Dis* 2010;30:17–25.
- [106] Terasaki S, Kaneko S, Kobayashi K, Nonomura A, Nakanuma Y. Histological features predicting malignant transformation of nonmalignant hepatocellular nodules: a prospective study. *Gastroenterology* 1998;115:1216–1222.
- [107] Borzio M, Fargion S, Borzio F, Fracanzani AL, Croce AM, Stroffolini T, et al. Impact of large regenerative, low grade and high grade dysplastic nodules in hepatocellular carcinoma development. *J Hepatol* 2003;39:208–214.
- [108] Stigliano R, Marelli L, Yu D, Davies N, Patch D, Burroughs AK. Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome? Seeding risk for percutaneous approach of HCC. *Cancer Treat Rev* 2007;33:437–447.
- [109] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208–1236.
- [110] Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, Romeo R, Forzenigo LV, Fraquelli M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut* 2010;59:638–644.
- [111] Yu NC, Chaudhari V, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Busuttill RW, et al. CT and MRI improve detection of hepatocellular carcinoma, compared

- with ultrasound alone, in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:161–167.
- [112] Serste T, Barrau V, Ozenne V, Vullierme MP, Bedossa P, Farges O, et al. Accuracy and disagreement of CT and MRI for the diagnosis of small hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules: role of biopsy. *Hepatology* 2011. doi:10.1002/hep.24746, [Epub ahead of print].
- [113] Rimola J, Forner A, Reig M, Vilana R, de Lope CR, Ayuso C, et al. Cholangiocarcinoma in cirrhosis: absence of contrast washout in delayed phases by magnetic resonance imaging avoids misdiagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009;50:791–798.
- [114] Lencioni R, Cioni D, Della Pina C, Crocetti L, Bartolozzi C. Imaging diagnosis. *Semin Liver Dis* 2005;25:162–170.
- [115] International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009;49:658–664.
- [116] Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JA, Mirza DF. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008;57:1592–1596.
- [117] Colombat M, Paradis V, Bieche I, Dargere D, Laurendeau I, Belghiti J, et al. Quantitative RT-PCR in cirrhotic nodules reveals gene expression changes associated with liver carcinogenesis. *J Pathol* 2003;201:260–267.
- [118] Llovet JM, Chen Y, Wurmbach E, Roayaie S, Fiel MI, Schwartz M, et al. A molecular signature to discriminate dysplastic nodules from early hepatocellular carcinoma in HCV cirrhosis. *Gastroenterology* 2006;131:1758–1767.
- [119] Wurmbach E, Chen YB, Khitrov G, Zhang W, Roayaie S, Schwartz M, et al. Genome-wide molecular profiles of HCV-induced dysplasia and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2007;45:938–947.
- [120] Di Tommaso L, Franchi G, Park YN, Fiamengo B, Destro A, Morengi E, et al. Diagnostic value of HSP70, glypican 3, and glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. *Hepatology* 2007;45:725–734.
- [121] Capurro M, Wanless IR, Sherman M, Deboer G, Shi W, Miyoshi E, et al. Glypican-3: a novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2003;125:89–97.
- [122] Di Tommaso L, Destro A, Seok JY, Ballardore E, Terracciano L, Sangiovanni A, et al. The application of markers (HSP70 GPC3 and GS) in liver biopsies is useful for detection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2009;50:746–754.
- [123] Tremosini S, Forner A, Boix L, Rimola J, Rodriguez de Lope C, Reig M, et al. Biopsy diagnosis of hepatocellular carcinoma <2 cm: prospective validation of glypican 3, heat-shock protein 70 and glutamine synthetase staining in fine needle biopsy samples. *ILCA book of abstracts*; 2011.
- [124] Durnez A, Verslype C, Nevens F, Fevery J, Aerts R, Pirenne J, et al. The clinicopathological and prognostic relevance of cytokeratin 7 and 19 expression in hepatocellular carcinoma. A possible progenitor cell origin. *Histopathology* 2006;49:138–151.
- [125] Kim H, Choi GH, Na DC, Ahn EY, Kim GI, Lee JE, et al. Human hepatocellular carcinomas with “Stemness”-related marker expression: keratin 19 expression and a poor prognosis. *Hepatology* 2011;54:1707–1717.
- [126] Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Massironi S, Colucci A, Conte D, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006;101:513–523.
- [127] Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 2003;38:1034–1042.
- [128] D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217–231.
- [129] Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985;56:918–928.
- [130] The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. *Hepatology* 1998;28:751–755.
- [131] Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso Mdel C, Sala M, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999;29:62–67.
- [132] Villa E, Moles A, Ferretti I, Buttafoco P, Grottola A, Del Buono M, et al. Natural history of inoperable hepatocellular carcinoma: estrogen receptors’ status in the tumor is the strongest prognostic factor for survival. *Hepatology* 2000;32:233–238.
- [133] Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxi A, Camma C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;51:1274–1283.
- [134] Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1446–1452.
- [135] Ji J, Shi J, Budhu A, Yu Z, Forgues M, Roessler S, et al. MicroRNA expression, survival, and response to interferon in liver cancer. *N Engl J Med* 2009;361:1437–1447.
- [136] Villanueva A, Hoshida Y, Battiston C, Tovar V, Sia D, Alsinet C, et al. Combining clinical, pathology, and gene expression data to predict recurrence of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011;140:1501–1512.
- [137] Hoshida Y, Villanueva A, Kobayashi M, Peix J, Chiang DY, Camargo A, et al. Gene expression in fixed tissues and outcome in hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:1995–2004.
- [138] Llovet JM, Pena C, Shan M, Lathia C, Bruix J. Biomarkers predicting outcome of patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) randomized in the phase III SHARP trial. Presidential plenary session, AASLD 59th annual meeting, San Francisco. *Hepatology* 2008;48:372A.
- [139] Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429–442.
- [140] Vibert E, Azuolay D, Hoti E, Iacopinelli S, Samuel D, Salloum C, et al. Progression of alphafetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a critical factor. *Am J Transplant* 2010;10:127–137.
- [141] Toso C, Trotter J, Wei A, Bigam DL, Shah S, Lancaster J, et al. Total tumor volume predicts risk of recurrence following liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2008;8:1107–1115.
- [142] N’Kontchou G, Mahamoudi A, Aout M, Ganne-Carrie N, Grando V, Coderc E, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: long-term results and prognostic factors in 235 Western patients with cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:1475–1483.
- [143] Riaz A, Kulik L, Lewandowski RJ, Ryu RK, Giakoumis Spear G, Mulcahy MF, et al. Radiologic-pathologic correlation of hepatocellular carcinoma treated with internal radiation using yttrium-90 microspheres. *Hepatology* 2009;49:1185–1193.
- [144] Vora SR, Zheng H, Stadler ZK, Fuchs CS, Zhu AX. Serum alpha-fetoprotein response as a surrogate for clinical outcome in patients receiving systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Oncologist* 2009;14:717–725.
- [145] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC Cancer Staging Handbook*. 7th ed. New York: Springer; 2010.
- [146] Llovet JM, Bruix J, Fuster J, Castells A, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, et al. Liver transplantation for treatment of small hepatocellular carcinoma: the TNM classification does not have prognostic power. *Hepatology* 1998;27:1572–1577.
- [147] Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Groupe d’Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire*. *J Hepatol* 1999;31:133–141.
- [148] Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329–338.
- [149] Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:698–711.

- [150] Leung TW, Tang AM, Zee B, Lau WY, Lai PB, Leung KL, et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer* 2002;94:1760–1769.
- [151] Kitai S, Kudo M, Minami Y, Haji S, Osaki Y, Oka H, et al. Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: a comparison of the biomarker-combined Japan Integrated Staging Score, the conventional Japan Integrated Staging Score and the BALAD Score. *Oncology* 2008;75:S83–S90.
- [152] Marrero J, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005;41:707–716.
- [153] Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, Farinati F, Brolese A, Zanus G, et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *J Hepatol* 2006;44:723–731.
- [154] Guglielmi A, Ruzzenente A, Pachera S, Valdegamberi A, Sandri M, D'Onofrio M, et al. Comparison of seven staging systems in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma in a cohort of patients who underwent radiofrequency ablation with complete response. *Am J Gastroenterol* 2008;103:597–604.
- [155] Kudo M. Review of 4th Single Topic Conference on HCC. Hepatocellular carcinoma: international consensus and controversies. *Hepatol Res* 2007;37:S83–S87.
- [156] Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, Sakamoto M, Yamamoto J, Shimada K, et al. Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. *Hepatology* 1998;28:1241–1246.
- [157] Roayaie S, Blume IN, Thung SN, Guido M, Fiel MI, Hiotis S, et al. A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009;137:850–855.
- [158] Roayaie S, Llovet JM, Obeidat K, Labow D, Sposito C, Pellegrinelli A, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma <2 cm in diameter. *Hepatology*, in press.
- [159] Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008;47:82–89.
- [160] Arai S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology* 2000;32:1224–1229.
- [161] Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;30:1434–1440.
- [162] Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Sole M, Ayuso C, et al. Barcelona Clinic Liver Cancer Group. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004;40:1352–1360.
- [163] Lopez PM, Villanueva A, Llovet JM. Systematic review: evidence-based management of hepatocellular carcinoma – an updated analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1535–1547.
- [164] Llovet JM, Bruix J. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;48:1312–1327.
- [165] Takayasu K, Arai S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 2006;131:461–469.
- [166] Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 2007;46:474–481.
- [167] Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, Rodriguez de Lope C, Tremosini S, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolization (TACE) using DC beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol*, in press.
- [168] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378–390.
- [169] Raoul JL, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev* 2011;37:212–220.
- [170] Huitzil-Melendez FD, Capanu M, O'Reilly EM, Duffy A, Gansukh B, Saltz LL, et al. Advanced hepatocellular carcinoma: which staging systems best predict prognosis? *J Clin Oncol* 2010;28:2889–2895.
- [171] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783–792.
- [172] Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, Zhu CQ, Kamel-Reid S, Squire J, et al. Erlotinib in lung cancer – molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005;353:133–144.
- [173] Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:809–819.
- [174] Boyault S, Rickman DS, de Reynies A, Balabaud C, Rebouissou S, Jeannot E, et al. Transcriptome classification of HCC is related to gene alterations and to new therapeutic targets. *Hepatology* 2007;45:42–52.
- [175] Chiang DY, Villanueva A, Hoshida Y, Peix J, Newell P, Minguez B, et al. Focal gains of VEGFA and molecular classification of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2008;68:6779–6788.
- [176] Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005;25:181–200.
- [177] Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, et al. Milan criteria in liver transplantation for HCC: an evidence-based analysis on 15 years of experience. *Liver Transpl* 2011;17:S44–S57.
- [178] Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000;191:38–46.
- [179] Lang H, Sotiropoulos GC, Domland M, Fruhauf NR, Paul A, Husing J, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver without underlying viral hepatitis. *Br J Surg* 2005;92:198–202.
- [180] Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, et al. Extended hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: is it justified? *Ann Surg* 2002;236:602–611.
- [181] Mazzaferro V, Romito R, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Bhoori S, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology* 2006;44:1543–1554.
- [182] Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;134:1908–1916.
- [183] Makuuchi M, Sano K. The surgical approach to HCC: our progress and results in Japan. *Liver Transpl* 2004;10:S46–S52.
- [184] Arai S, Tanaka S, Mitsunori Y, Nakamura N, Kudo A, Noguchi N, et al. Surgical strategies for hepatocellular carcinoma with special reference to anatomical hepatic resection and intraoperative contrast-enhanced ultrasonography. *Oncology* 2010;78:125–130.
- [185] Shi M, Guo RP, Lin XJ, Zhang YQ, Chen MS, Zhang CQ, et al. Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2007;245:36–43.
- [186] Makuuchi M, Kosuge T, Takayama T, Yamazaki S, Kakazu T, Miyagawa S, et al. Surgery for small liver cancers. *Semin Surg Oncol* 1993;9:298–304.
- [187] Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996;111:1018–1022.
- [188] Simpson KJ, Finlayson ND. Clinical evaluation of liver disease Baillieres. *Clin Gastroenterol* 1995;9:639–659.
- [189] Cucchetti A, Piscaglia F, Caturelli E, Benvegna L, Vivarelli M, Ercolani G, et al. Comparison of recurrence of hepatocellular carcinoma after resec-

- tion in patients with cirrhosis to its occurrence in a surveilled cirrhotic population. *Ann Surg Oncol* 2009;16:413–422.
- [190] Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, Regimbeau JM, Santoro R, Vilgrain V, et al. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Ann Surg* 2003;237:208–217.
- [191] Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, Damrah O, Tait P, Jackson J, et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Ann Surg* 2008;247:49–57.
- [192] Croome KP, Yamashita MH. Laparoscopic vs open hepatic resection for benign and malignant tumors: an updated meta-analysis. *Arch Surg* 2010;145:1109–1118.
- [193] Torzilli G, Olivari N, Moroni E, Del Fabbro D, Gambetti A, Leoni P, et al. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography in surgery for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Liver Transpl* 2004;10:S34–S38.
- [194] Ikai I, Arai S, Kojiro M, Ichida T, Makuuchi M, Matsuyama Y, et al. Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. *Cancer* 2004;101:796–802.
- [195] Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, Do KA, Belghiti J, Mirza N, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:1527–1536.
- [196] Belghiti J, Panis Y, Farges O, Benhamou JP, Fekete F. Intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Ann Surg* 1991;214:114–117.
- [197] Finkelstein SD, Marsh W, Demetris AJ, Swalsky PA, Sasatomi E, Bonham A, et al. Microdissection-based allelotyping discriminates de novo tumor from intrahepatic spread in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2003;37:871–879.
- [198] Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* 2003;38:200–207.
- [199] Miyake Y, Takaki A, Iwasaki Y, Yamamoto K. Meta-analysis: interferon-alpha prevents the recurrence after curative treatment of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *J Viral Hepat* 2010;17:287–292.
- [200] Shen YC, Hsu C, Chen LT, Cheng CC, Hu FC, Cheng AL. Adjuvant interferon therapy after curative therapy for hepatocellular carcinoma (HCC): a meta-regression approach. *J Hepatol* 2010;52:889–894.
- [201] Singal AG, Waljee AK, Shiffman M, Bacon BR, Schoenfeld PS. Meta-analysis: re-treatment of genotype I hepatitis C nonresponders and relapsers after failing interferon and ribavirin combination therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:969–983.
- [202] Yamasaki S, Hasegawa H, Kinoshita H, Furukawa M, Imaoka S, Takasaki K, et al. A prospective randomized trial of the preventive effect of preoperative transcatheter arterial embolization against recurrence of hepatocellular carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 1996;87:206–211.
- [203] Lau WY, Leung TW, Ho SK, Chan M, Machin D, Lau J, et al. Adjuvant intraarterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. *Lancet* 1999;353:797–801.
- [204] Boucher E, Corbinais S, Rolland Y, Bourguet P, Guyader D, Boudjema K, et al. Adjuvant intra-arterial injection of iodine-131-labeled lipiodol after resection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2003;38:1237–1241.
- [205] Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, Yamasaki S, Kosuge T, Yamamoto J, et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:802–807.
- [206] Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M, Adachi S, Saito A, Takasaki KT, et al. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyphenolic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatoma Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1561–1567.
- [207] Okita K, Matsui O, Kumada H, Tanaka K, Kaneko S, Moriwaki H, et al. Peretinoin Study Group. Peretinoin reduces recurrence of hepatocellular carcinoma: results of a phase II/III randomized placebo-controlled trial. *Book of Abstracts, ILCA 2010*:11A.
- [208] Yoshida H, Shiratori Y, Kudo M, Shiina S, Mizuta T, Kojiro M, et al. Effect of vitamin K2 on the recurrence of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2011;54:532–540.
- [209] Samuel M, Chow PK, Chan Shih-Yen E, Machin D, Soo KC. Neoadjuvant and adjuvant therapy for surgical resection of hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;21:CD001199.
- [210] Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, Yokoyama I, Demetris AJ, Todo S, et al. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1991;214:221–228.
- [211] Iwatsuki S, Esquivel CO, Gordon RD, Shaw Jr BW, Starzl TE, Shade RR, et al. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Semin Liver Dis* 1985;5:325–328.
- [212] Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693–699.
- [213] Bismuth H, Majno PE, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1999;19:311–322.
- [214] Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Ann Surg* 1993;218:145–151.
- [215] Jonas S, Bechstein WO, Steinmuller T, Herrmann M, Radke C, Berg T, et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 2001;33:1080–1086.
- [216] ELTR – European Liver Transplant Registry. <[www.eltr.org/](http://www.eltr.org/)>; 2011 [accessed 03.11].
- [217] OPTN – Organ Procurement and Transplantation Network. <[http://www.ustransplant.org/annual\\_reports/current/](http://www.ustransplant.org/annual_reports/current/)>; 2011 [accessed 02.11].
- [218] Freeman Jr RB, Wiesner RH, Harper A, McDiarmid SV, Lake J, Edwards E, et al. UNOS/OPTN Liver Disease Severity Score, UNOS/OPTN Liver and Intestine, and UNOS/OPTN Pediatric Transplantation Committees. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl* 2002;8:851–858.
- [219] Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012;13:e11–e22.
- [220] Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33:1394–1403.
- [221] Kamath PS, Wiesner RH, Malincho M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464–470.
- [222] Pomfret EA, Washburn K, Wald C, Nalesnik MA, Douglas D, Russo M, et al. Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Liver Transpl* 2010;16:262–278.
- [223] Sala M, Fuster J, Llovet JM, Navasa M, Sole M, Varela M, et al. High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: an indication for salvage liver transplantation. *Liver Transpl* 2004;10:1294–1300.
- [224] Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, Pulvirenti A, Regalia E, Romito R, et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg* 2004;240:900–909.
- [225] Lu DS, Yu NC, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Britten C, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1130–1137.
- [226] Majno PE, Adam R, Bismuth H, Castaing D, Ariche A, Krissat J, et al. Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg* 1997;226:688–701.
- [227] Decaens T, Roudot-Thoraval F, Bresson-Hadni S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, et al. Impact of pretransplantation transarterial chemoembolization on survival and recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2005;11:767–775.
- [228] Porrett PM, Peterman H, Rosen M, Sonnad S, Soulen M, Markmann JE, et al. Lack of benefit of pre-transplant locoregional hepatic therapy for hepatocellular cancer in the current MELD era. *Liver Transpl* 2006;12:665–673.



- [229] Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, Fuster J, Navasa M, Christensen E, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut* 2002;50:123–128.
- [230] Vitale A, Volk ML, Pastorelli D, Lonardi S, Farinati F, Burra P, et al. Use of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a cost–benefit analysis while awaiting data on sorafenib safety. *Hepatology* 2010;51:165–173.
- [231] Truesdale AE, Caldwell SH, Shah NL, Argo CK, Al-Osaimi AM, Schmitt TM, et al. Sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma prior to liver transplant is associated with increased complications after transplant. *Transpl Int* 2011;24:991–998.
- [232] Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant* 2007;7:2587–2596.
- [233] Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Metroticket Investigator Study Group. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:35–43.
- [234] Raj A, McCall J, Gane E. Validation of the “Metroticket” predictor in a cohort of patients transplanted for predominantly HBV-related hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2011;55:1063–1068.
- [235] Germani G, Gurusamy K, Garcovich M, Toso C, Fede G, Hemming A, et al. Which matters most: number of tumors, size of the largest tumor, or total tumor volume? *Liver Transpl* 2011;17:S58–S66.
- [236] Schwartz M, Dvorchik I, Roayaie S, Fiel MI, Finkelstein S, Marsh JW, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: extension of indications based on molecular markers. *J Hepatol* 2008;49:581–588.
- [237] Yao FY, Kerlan Jr RK, Hirose R, Davern 3rd TJ, Bass NM, Feng S, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2008;48:819–827.
- [238] Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, Trevisani F, Cescon M, Ercolani G, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. *Am J Transplant* 2008;8:2547–2557.
- [239] Neuberger J. Liver allocation for patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2010;16:249–251.
- [240] Bhoori S, Sposito C, Germini A, Coppa J, Mazzaferro V. The challenges of liver transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Transpl Int* 2010;23:712–722.
- [241] Trotter JF, Wachs M, Everson GT, Kam I. Adult-to-adult transplantation of the right hepatic lobe from a living donor. *N Engl J Med* 2002;346:1074–1082.
- [242] Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med* 2007;356:1545–1559.
- [243] Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:519–524.
- [244] Siegler M, Simmerling MC, Siegler JH, Cronin 2nd DC. Recipient deaths during donor surgery: a new ethical problem in living donor liver transplantation (LDLT). *Liver Transpl* 2006;12:358–360.
- [245] Ghobrial RM, Freise CE, Trotter JF, Tong L, Ojo AO, Fair JH, et al. A2ALL Study Group. Donor morbidity after living donation for liver transplantation. *Gastroenterology* 2008;135:468–476.
- [246] Browns Jr RS. Live donors in liver transplantation. *Gastroenterology* 2008;134:1802–1813.
- [247] Cronin 2nd DC, Millis JM. Living donor liver transplantation: the ethics and the practice. *Hepatology* 2008;47:11–13.
- [248] Sarasin FP, Majno PE, Llovet JM, Bruix J, Mentha G, Hadengue A. Living donor liver transplantation for early hepatocellular carcinoma: a life-expectancy and cost–effectiveness perspective. *Hepatology* 2001;33:1073–1079.
- [249] Lo CM, Fan ST, Liu CL, Chan SC, Ng IO, Wong J. Living donor versus deceased donor liver transplantation for early irresectable hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2007;94:78–86.
- [250] Fisher RA, Kulik LM, Freise CE, Lok AS, Shearon TH, Brown Jr RS, et al. A2ALL Study Group. Hepatocellular carcinoma recurrence and death following living and deceased donor liver transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:1601–1608.
- [251] Kulik L, Abecassis M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S277–S282.
- [252] Majno P, Mazzaferro V. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma exceeding conventional criteria: questions, answers and demands for a common language. *Liver Transpl* 2006;12:896–898.
- [253] Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;52:762–773.
- [254] Livraghi T, Bolondi L, Lazzaroni S, Marin G, Morabito A, Rapaccini GL, et al. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A study on 207 patients. *Cancer* 1992;15:925–929.
- [255] Kuang M, Lu MD, Xie XY, Xu HX, Xu ZF, Liu GJ, et al. Percutaneous ethanol ablation of early-stage hepatocellular carcinoma by using a multi-pronged needle with single treatment session and high-dose ethanol injection. *Radiology* 2009;253:552–561.
- [256] Lencioni R, Bartolozzi C, Caramella D, Paolicchi A, Carrai M, Maltinti G, et al. Treatment of small hepatocellular carcinoma with percutaneous ethanol injection. Analysis of prognostic factors in 105 Western patients. *Cancer* 1995;76:1737–1746.
- [257] Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, De Sio I, Bolondi L, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995;197:101–108.
- [258] Khan KN, Yatsushashi H, Yamasaki K, Yamasaki M, Inoue O, Koga M, et al. Prospective analysis of risk factors for early intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma following ethanol injection. *J Hepatol* 2000;32:269–278.
- [259] Huo TI, Huang YH, Wu JC, Lee PC, Chang FY, Lee SD, et al. Comparison of percutaneous acetic acid injection and percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:770–778.
- [260] Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005;54:1151–1156.
- [261] Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation versus ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005;129:122–130.
- [262] Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or =4 cm. *Gastroenterology* 2004;127:1714–1723.
- [263] Lencioni R, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003;228:235–240.
- [264] Brunello F, Veltri A, Carucci P, Pagano E, Ciccone G, Moretto P, et al. Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:727–735.
- [265] Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009;49:453–459.
- [266] Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgro G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol* 2010;52:380–388.
- [267] Bouza C, Lopez-Cuadrado T, Alcazar R, Saz-Parkinson Z, Amate JM. Meta-analysis of percutaneous radiofrequency ablation versus ethanol injection in hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2009;9:31.
- [268] Imamura J, Tateishi R, Shiina S, Goto E, Sato T, Ohki T, et al. Neoplastic seeding after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3057–3062.
- [269] Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Franchini C, Pina CD, Lera J, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in cirrhosis: long-term results of percu-

- aneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology* 2005;234:961–996.
- [270] Omata M, Tateishi R, Yoshida H, Shiina S. Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous tumor ablation methods: ethanol injection therapy and radiofrequency ablation. *Gastroenterology* 2004;127:S159–S166.
- [271] Lencioni R, Llovet JM. Percutaneous ethanol injection in hepatocellular carcinoma: alive or dead. *J Hepatol* 2005;43:377–380.
- [272] Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006;243:321–328.
- [273] Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010;252:903–912.
- [274] Lu DS, Yu NC, Raman SS, Limanond P, Lassman C, Murray K, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: treatment success as defined by histologic examination of the explanted liver. *Radiology* 2005;234:954–960.
- [275] Komorizono Y, Oketani M, Sako K, Yamasaki N, Shibata T, Maeda M, et al. Risk factors for local recurrence of small hepatocellular carcinoma tumors after a single session, single application of percutaneous radiofrequency ablation. *Cancer* 2003;97:1253–1262.
- [276] Llovet JM, Vilana R, Bru C, Bianchi L, Salmeron JM, Boix L, et al. Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2001;33:1124–1129.
- [277] Teratani T, Yoshida H, Shiina S, Teratani T, Obi S, Yamashiki N, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in so-called high-risk locations. *Hepatology* 2006;43:1101–1108.
- [278] Yu NC, Lu DS, Raman SS, Dupuy DE, Simon CJ, Lassman C, et al. Hepatocellular carcinoma: microwave ablation with multiple straight and loop antenna clusters – pilot comparison with pathologic findings. *Radiology* 2006;239:269–275.
- [279] Shibata T, Iimuro Y, Yamamoto Y, Maetani Y, Ametani F, Itoh K, et al. Small hepatocellular carcinoma: comparison of radio-frequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology* 2002;223:331–337.
- [280] Pacella CM, Francica G, Di Lascio FM, Arienti V, Antico E, Caspani B, et al. Long-term outcome of cirrhotic patients with early hepatocellular carcinoma treated with ultrasound-guided percutaneous laser ablation: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2009;27:2615–2621.
- [281] Orlacchio A, Bazzocchi G, Pastorelli D, Bolacchi F, Angelico M, Almerighi C, et al. Percutaneous cryoablation of small hepatocellular carcinoma with US guidance and CT monitoring: initial experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008;31:587–594.
- [282] Guo Y, Zhang Y, Klein R, Nijm GM, Sahakian AV, Omary RA, et al. Irreversible electroporation therapy in the liver: longitudinal efficacy studies in a rat model of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2010;70:1555–1563.
- [283] Ng KK, Poon RT, Chan SC, Chok KS, Cheung TT, Tung H, et al. High-intensity focused ultrasound for hepatocellular carcinoma: a single-center experience. *Ann Surg* 2011;253:981–987.
- [284] Wang S, Keltner L, Winship J, Lee W. A phase 1/2 safety and efficacy study of intratumoral light-activated drug therapy using talaporfin sodium in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27A.
- [285] Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S179–S188.
- [286] Brown DB, Gould JE, Gervais DA, Goldberg SN, Murthy R, Millward SE, et al. Society of Interventional Radiology Technology Assessment Committee and the International Working Group on Image-Guided Tumor Ablation. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:S377–S390.
- [287] Lin DY, Liaw YF, Lee TY, Lai CM. Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma – a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1988;94:453–456.
- [288] Pelletier G, Roche A, Ink O, Anciaux ML, Derhy S, Rougier P, et al. A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1990;11:181–184.
- [289] Group d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1995;332:1256–1261.
- [290] Bruix J, Llovet JM, Castells A, Montana X, Bru C, Ayuso MC, et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* 1998;27:1578–1583.
- [291] Pelletier G, Ducreux M, Gay F, Lubinski M, Hagege H, Dao T, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. *J Hepatol* 1998;29:129–134.
- [292] Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164–1171.
- [293] Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734–1739.
- [294] Oliveri RS, Wetterslev J, Gluud C. Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;3:CD004787. doi:10.1002/14651858.CD004787.pub.
- [295] Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomised study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:41–52.
- [296] Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, Heautot JF, Duvauferrier R, Bourguet P, et al. Prospective randomized trial of chemoembolization versus intraarterial injection of 131I-labeled-iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997;26:1156–1161.
- [297] Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2010;138:52–64.
- [298] Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Atassi B, Ryu RK, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 2008;47:71–81.
- [299] Hilgard P, Hamami M, Fouly AE, Scherag A, Muller S, Ertle J, et al. Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. *Hepatology* 2010;52:1741–1749.
- [300] Sangro B, Bilbao JI, Inarrairaegui M, Rodriguez M, Garrastachu P, Martinez-Cuesta A. Treatment of hepatocellular carcinoma by radioembolization using 90Y microspheres. *Dig Dis* 2009;27:164–169.
- [301] Cheng JC, Wu JK, Huang CM, Huang DY, Cheng SH, Lin YM, et al. Radiation-induced liver disease after radiotherapy for hepatocellular carcinoma: clinical manifestation and dosimetric description. *Radiation Oncol* 2002;63:41–45.
- [302] Ben-Josef E, Normolle D, Ensminger WD, Walker S, Tatro D, Ten Haken RK, et al. Phase II trial of high-dose conformal radiation therapy with concurrent hepatic artery floxuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J Clin Oncol* 2005;23:8739–8747.
- [303] Sridhara R, Johnson JR, Justice R, Keegan P, Chakravarty A, Pazdur R. Review of oncology and hematology drug product approvals at the US Food and Drug Administration between July 2005 and December 2007. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:230–243.
- [304] Farazi PA, DePinho RA. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nat Rev Cancer* 2006;6:674–687.
- [305] Villanueva A, Newell P, Chiang DY, Friedman SL, Llovet JM. Genomics and signaling pathways in hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2007;27:55–76.
- [306] Roberts LR, Gores GJ. Hepatocellular carcinoma: molecular pathways and new therapeutic targets. *Semin Liver Dis* 2005;25:212–225.
- [307] Semela D, Dufour JF. Angiogenesis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2004;41:864–880.

- [308] Ito Y, Takeda T, Sakon M, Tsujimoto M, Higashiyama S, Noda K, et al. Expression and clinical significance of erb-B receptor family in hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2001;84:1377–1383.
- [309] Calvisi DF, Ladu S, Gorden A, Farina M, Conner EA, Lee JS, et al. Ubiquitous activation of Ras and Jak/Stat pathways in human HCC. *Gastroenterology* 2006;130:1117–1128.
- [310] Robinson DR, Wu YM, Lin SF. The protein tyrosine kinase family of the human genome. *Oncogene* 2000;19:5548–5557.
- [311] Wilhelm SM, Adnane L, Newell P, Villanueva A, Llovet JM, Lynch M. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Mol Cancer Ther* 2008;7:3129–3140.
- [312] Villanueva A, Chiang DY, Newell P, Peix J, Thung S, Alsinet C, et al. Pivotal role of mTOR signaling in hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;135:1972–1983.
- [313] Sahin F, Kannangai R, Adegbola O, Wang J, Su G, Torbenson M. MTOR and P70 S6 kinase expression in primary liver neoplasms. *Clin Cancer Res* 2004;10:8421–8425.
- [314] Takami T, Kaposi-Novak P, Uchida K, Gomez-Quiroz LE, Conner EA, Factor VM, et al. Loss of hepatocyte growth factor/c-Met signaling pathway accelerates early stages of N-nitrosodiethylamine induced hepatocarcinogenesis. *Cancer Res* 2007;67:9844–9851.
- [315] Breuhahn K, Longerich T, Schirmacher P. Dysregulation of growth factor signaling in human hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2006;25:3787–3800.
- [316] Tovar V, Alsinet C, Villanueva A, Hoshida Y, Chiang DY, Sole M, et al. IGF activation in a molecular subclass of hepatocellular carcinoma and preclinical efficacy of IGF-1R blockage. *J Hepatol* 2010;52:550–559.
- [317] De La Coste A, Romagnolo B, Billuart P, Renard CA, Buendia MA, Soubrane O, et al. Somatic mutations of the beta-catenin gene are frequent in mouse and human hepatocellular carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:8847–8851.
- [318] Zucman-Rossi J, Benhamouche S, Godard C, Boyault S, Grumber G, Balabaud C, et al. Differential effects of inactivated Axin1 and activated beta-catenin mutations in human hepatocellular carcinomas. *Oncogene* 2007;26:774–780.
- [319] Colnot S, Decaens T, Niwa-Kawakita M, Godard C, Hamard G, Kahn A, et al. Liver-targeted disruption of Apc in mice activates beta-catenin signaling and leads to hepatocellular carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:17216–17221.
- [320] Toffanin S, Hoshida Y, Lachenmayer A, Villanueva A, Cabellos L, Minguez B, et al. MicroRNA-based classification of hepatocellular carcinoma and oncogenic role of miR-517a. *Gastroenterology* 2011;140:1618–1628.
- [321] Villanueva A, Llovet JM. Targeted therapies for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011;140:1410–1426.
- [322] Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, Amadori D, Santoro A, Figer A, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4293–4300.
- [323] Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25–34.
- [324] Kim JE, Ryoo BY, Ryu MH, Chang HM, Suh DJ, Lee HC, et al. Sorafenib for hepatocellular carcinoma according to Child–Pugh class of liver function. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;68:1285–1290.
- [325] Hollebecque A, Cattani S, Romano O, Sergent G, Mourad A, Louvet A, et al. Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child–Pugh score. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1193–1201.
- [326] Dufour JF, Hoppe H, Heim MH, Helbling B, Maurhofer O, Szucs-Farkas Z, et al. Continuous administration of sorafenib in combination with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: results of a phase I study. *Oncologist* 2010;15:1198–1220.
- [327] Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, Capanu M, Davidenko I, Lacava J, et al. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *JAMA* 2010;304:2154–2160.
- [328] Decaens T, Luciani A, Itti E, Hulin A, Hurtova M, Laurent A, et al. Pilot study of sirolimus in cirrhotic patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2008;48:S13.
- [329] Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, Thomas J, Pitot HC, Kim G, et al. Phase II study of erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:6657–6663.
- [330] Bekaii-Saab T, Markowitz J, Prescott N, Sadee W, Heerema N, Wei L, et al. A multi-institutional phase II study of the efficacy and tolerability of lapatinib in patients with advanced hepatocellular carcinomas. *Clin Cancer Res* 2009;15:5895–5901.
- [331] Faivre S, Raymond E, Boucher E, Douillard J, Lim HY, Kim JS, et al. Safety and efficacy of sunitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: an open-label, multicentre, phase II study. *Lancet Oncol* 2009;10:794–800.
- [332] Zhu AX, Sahani DV, Duda DG, di Tomaso E, Ancukiewicz M, Catalano OA, et al. Efficacy, safety, and potential biomarkers of sunitinib monotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 2009;27:3027–3035.
- [333] Koeberle D, Montemurro M, Samaras P, Majno P, Simcock M, Limacher A, et al. Continuous sunitinib treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and Swiss Association for the Study of the Liver (SASL) multicenter phase II trial (SAKK 77/06). *Oncologist* 2010;15:285–292.
- [334] Cheng A, Kang Y, Lin D, Park J, Kudo M, Qin S, et al. Phase III trial of sunitinib (Su) versus sorafenib (So) in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2011;29. Abstract 4000.
- [335] Park JW, Finn RS, Kim JS, Karwal M, Li RK, Ismail F, et al. Phase II, open-label study of brivanib as first-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2011;17:1973–1983.
- [336] Siegel AB, Cohen EI, Ocean A, Lehrer D, Goldenberg A, Knox JJ, et al. Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:2992–2998.
- [337] Thomas MB, Morris JS, Chadha R, Iwasaki M, Kaur H, Lin E, et al. Phase II trial of the combination of bevacizumab and erlotinib in patients who have advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:843–850.
- [338] Zhu AX, Blaszkowsky LS, Ryan DP, Clark JW, Muzikansky A, Horgan K, et al. Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:1898–1903.
- [339] Spratlin JL, Cohen RB, Eadens M, Gore L, Camidge DR, Diab S, et al. Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2. *J Clin Oncol* 2010;28:780–787.
- [340] Taieb J, Barbare JC, Rougier P. Medical treatments for hepatocellular carcinoma (HCC): what's next? *Ann Oncol* 2006;10:308–314.
- [341] Gish RG, Porta C, Lazar L, Ruff P, Feld R, Croitoru A, et al. Phase III randomized controlled trial comparing the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with noltrex or doxorubicin. *J Clin Oncol* 2007;25:3069–3075.
- [342] Yeo W, Mok TS, Zee B, Leung TW, Lai PB, Lau WY, et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/ fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1532–1538.
- [343] Qin S, Bai Y, Ye S, Fan J, Lim H, Cho JY, et al. Phase III study of oxaliplatin plus 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOX4) versus doxorubicin as palliative systemic chemotherapy in advanced HCC in Asian patients. *J Clin Oncol* 2010;28:4008A.
- [344] Edeline J, Raoul JL, Vauleon E, Guillygomac'h A, Boudjema K, Boucher E. Systemic chemotherapy for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: a retrospective study. *World J Gastroenterol* 2009;15:713–716.
- [345] Barbare JC, Bouche O, Bonnetain F, Raoul JL, Rougier P, Abergel A, et al. Randomized controlled trial of tamoxifen in advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:4338–4346.
- [346] Chow PK, Tai BC, Tan CK, Machin D, Win KM, Johnson PJ, et al. Asian-Pacific Hepatocellular Carcinoma Trials Group. High-dose tamoxifen in

## Клинические рекомендации

the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma: a multicenter randomized controlled trial. *Hepatology* 2002;36:1221–1226.

- [347] Grimaldi C, Bleiberg H, Gay F, Messner M, Rougier P, Kok TC. Evaluation of antiandrogen therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer multicentric double-blind trial. *J Clin Oncol* 1998;16:411–417.
- [348] Greten TF, Manns MP, Korangy F. Immunotherapy of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2006;45:868–878.
- [349] Greten TF, Manns MP, Korangy F. Immunotherapy of HCC. *Rev Recent Clin Trials* 2008;3:31–39.
- [350] Beaugrand M, Sala M, Degos F, Sherman M, Bolondi L, Evans T, et al. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma by seocalcitol: an international randomized double-blind placebo-controlled study in 747 patients. *J Hepatol* 2003;42:17A.
- [351] Posey J, Johnson P, Mok T, Hirmand M, Dahlberg S, Kwei L, et al. Results of a phase 2/3 open-label, randomized trial of T138067 versus doxorubicin in chemotherapy-naive, unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:316.
- [352] Cheng BQ, Jia CQ, Liu CT, Fan W, Wang QL, Zhang ZL, et al. Chemoembolization combined with radiofrequency ablation for patients with hepatocellular carcinoma larger than 3 cm. A randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1669–1677.
- [353] Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207–214.
- [354] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205–216.
- [355] Bogaerts J, Ford R, Sargent D, Schwartz LH, Rubinstein L, Lacombe D, et al. RECIST Working Party. Individual patient data analysis to assess modifications to the RECIST criteria. *Eur J Cancer* 2009;45:248–260.
- [356] Forner A, Ayuso C, Varela M, Rimola J, Hessheimer AJ, de Lope CR, et al. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer* 2009;115:616–623.
- [357] Gillmore R, Stuart S, Kirkwood A, Hameeduddin A, Woodward N, Burroughs AK, et al. EASL and mRECIST responses are independent prognostic factors for survival in hepatocellular cancer patients treated with transarterial embolization. *J Hepatol* 2011;55:1309–1316.
- [358] Lambert B, Sturm E, Mertens J, Oltenfreiter R, Smeets P, Troisi R, et al. Intra-arterial treatment with (90)Y microspheres for hepatocellular carcinoma: 4 years experience at the Ghent University Hospital. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:2117–2124.
- [359] Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F, Zavaglia C, Grieco A, Villa E, et al. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. *Hepatology* 2011;54:2055–2063.
- [360] Edeline J, Boucher E, Rolland Y, Vauleon E, Pracht M, Perrin C, et al. Comparison of tumor response by response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2011. doi:10.1002/cncr.26255.