



**МИНИМАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕВРОПЕЙСКОГО
ОБЩЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ
ОНКОЛОГИИ (ESMO)**

**Москва
2010**

Гепатоцеллюлярный рак: клинические рекомендации ESMO по диагностике, лечению и наблюдению

S. Jelic¹ & G. C. Sotiropoulos²

¹Internal Medicine Service, Institute of Oncology and Radiology, Belgrade, Serbia;

²Department of General, Visceral and Transplantation Surgery,
University Hospital Essen, Essen, Germany

Заболеваемость

- В мире гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) занимает пятое место в структуре онкологической заболеваемости среди мужчин и восьмое место среди женщин. Средняя заболеваемость в Европейском Союзе составляет 8,29/100000. Такие регионы как Азия и районы Африки южнее Сахары с частой встречаемостью инфекционных гепатитов, имеют заболеваемость не менее 120 случаев на 100 тыс. населения.
- ГЦР в 4-8 раз чаще встречается у мужчин и, как правило, связан с хроническими заболеваниями печени (гепатиты В и С, а также алкогольный цирроз). Хроническая HBV-инфекция с переходом в цирроз печени повышает риск гепатоцеллюлярного рака в 1000 раз. У 5-30% людей с HCV-инфекцией развивается хроническое заболевание печени, в 30% случаев прогрессирующее в цирроз. Среди них у 1-2% в год развивается гепатоцеллюлярный рак. Коинфекция с HBV увеличивает риск еще сильнее. Злоупотребление алкоголем в сочетании с хронической HCV-инфекцией удваивает риск гепатоцеллюлярного рака по сравнению с одной HCV-инфекцией.
- Медиана возраста выявления ГЦР варьирует в пределах 50-60 лет. В Африке и Азии возраст на момент постановки диагноза значительно моложе: рак возникает в 4-5 декадах жизни соответственно.

Диспансерное наблюдение

- Больные с высоким риском гепатоцеллюлярного рака могут рассматриваться как кандидаты для диспансерного наблюдения. В эти группы могут быть включены больные с циррозом, вызванным гепатитом В, больные без цирроза, но с высоким титром ДНК вируса гепатита В, больные с циррозом, вызванным HCV-инфекцией, или алкогольным циррозом, а также больные с рядом других редких заболеваний.
- Наблюдение должно осуществляться при помощи УЗИ с интервалом 6-12 месяцев в сочетании или без определения альфафетопротеина. Цель диспансеризации — выявить ранний гепатоцеллюлярный рак, поддающийся излечению хирургическим методом [II, V].
- Несмотря на адекватный скрининг, к сожалению, пока нет данных, указывающих на увеличение продолжительности жизни больных при определении опухолей на более ранних этапах. Кроме того, больные с циррозом имеют ограниченные возможности получить хирургическое пособие по радикальной программе.

Диагностика

- На момент постановки диагноза в 75% случаев опухоль имеет мультифокальный рост. Диагностика обычно включает сбор анамнеза, осмотр, визуализацию опухоли (УЗИ, МРТ или КТ), а также определение повышенного альфафетопротеина (АФП выше 400 нг/мл), хотя рост последнего наблюдается лишь в 50-75% случаев.

- Подозрительные образования, определяемые по УЗИ, обычно требуют дополнительных методов визуализации для установления стадии опухолевого процесса. При этом чувствительность выявления мелких узелков может быть низкой. Добавление артериальной фазы при традиционной КТ увеличивает число обнаруживаемых узелков, однако при нодулярном циррозе возможность выявления опухоли мала. Общая чувствительность МРТ сходна с трехфазной КТ, однако у больных с нодулярным циррозом чувствительность и специфичность МРТ выше.
- Верификация диагноза достигается тонкоигольной пункцией или биопсией.
- Повышение АФП выше 400 нг/мл при наличии цирроза печени и очаговых гиперваскулярных образований (>2 см) при использовании, по крайней мере, одного метода визуализации исключает необходимость цитологической верификации. Больным с потенциально резектабельной опухолью и АФП выше 400 нг/мл должна выполняться операция без предварительной пункции или биопсии. Любые ухудшения функции печени у больных с установленным циррозом печени любой этиологии должны вызывать подозрения в отношении гепатоцеллюлярного рака.
- Поскольку все больше больных с циррозом, носителей HBV- или HCV-инфекции вступают в скрининговые программы, на первом этапе скрининга следует применять классическое ультразвуковое исследование. Далее размер образований и присутствие или отсутствие цирроза могут повлиять на последовательность методов обследования, необходимых для постановки диагноза гепатоцеллюлярного рака. Подозрительные узелки менее 1 см должны наблюдаться при помощи УЗИ каждые 3-6 месяцев; узелки 1-2 см в цирротической печени должны быть изучены при помощи как минимум двух методов визуализации (трехфазная КТ, УЗИ или МРТ с контрастом). Если два метода дают типичную картину гепатоцеллюлярного рака, узелок должен быть интерпретирован именно таким образом; если нет типичной картины, то по усмотрению врача следует либо взять биопсию из образования, либо полностью удалить узелок. Узелки более 2 см с типичными свойствами гепатоцеллюлярного рака по данным визуальных методов обследования, а также любые узелки при АФП выше 400 нг/мл или растущем АФП при последовательном измерении не требуют биопсии и должны рассматриваться как доказанный гепатоцеллюлярный рак.

Стадирование и оценка факторов риска

- Для адекватного стадирования необходимы рентгенография грудной клетки и КТ брюшной полости. При наличии клинической картины и подозрении на другие места локализации опухолевых очагов могут использоваться любые другие методы обследования. Опухоли могут стадироваться в соответствии с AJCC критериями/TNM классификацией, хотя, как представляется, она обладает меньшей прогностической значимостью, чем CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) и BCLC стадирование. По сути, у большинства больных с ГЦР речь идет о двух патологических процессах, каждый из которых независимо определяет лечебные возможности и конечный итог лечения: сам по себе рак и сопутствующая ему болезнь печени. Поэтому оптимальная стадирующая система, направленная на определение тактики лечения, должна включать степени тяжести и того и другого процессов.
- Фиброламеллярный гистологический вариант обычно не связан с циррозом, не сопровождается повышением АФП и имеет более благоприятное течение.
- Больным, готовящимся к трансплантации печени, также целесообразно стадирование согласно MELD.
- Степень А по Child-Pugh а также благоприятная степень В должны оцениваться с точки зрения проведения специфического лечения. Для фиброламелляр-

ного варианта предусмотрены только локальные виды лечения, поскольку активного цитостатика или таргетного препарата для него пока не существует.

План лечения

- Течение каждого больного с ГЦР всегда должно обсуждаться на мультидисциплинарном консилиуме. План лечения должен основываться на точных данных о распространенности болезни, степени роста опухоли, функциональных резервах печени и общем состоянии больного.
- При ГЦР возможно применение хирургического подхода (резекции или трансплантации печени), абляции (артериальной химиоэмболизации, радиочастотной абляции) и лекарственного лечения (сорафениб).
- В соответствии с MELD-системой некоторые больные ГЦР с Child-Pugh C должны рассматриваться только с точки зрения симптоматического лечения.

Хирургическое лечение

Резекция печени

- Резекция печени — метод выбора для больных с локальными резектабельными опухолями без признаков цирроза или для некоторых больных с Child-Pugh A.
- Резекция печени R0 по поводу ГЦР без сопутствующего цирроза увеличивает 3-летнюю выживаемость до 54%.
- На настоящий момент не существует данных о пользе адьювантного лечения в случае R1 резекций печени.
- В случае локального рецидива после резекции печени следует рассмотреть вопрос о целесообразности повторной операции. В случае невозможности повторной резекции следует использовать методы абляции или терапию сорафенибом. При диффузном рецидивном процессе, но ограниченным печенью отдельным больным без сопутствующего цирроза может быть предложена трансплантация печени, которую следует проводить только в специализированных центрах.

Трансплантация печени

- Трансплантация печени является наиболее эффективным методом у больных ГЦР с сопутствующим циррозом печени. Среди больных, удовлетворяющих Миланским критериям (единственная опухоль ≤ 5 см; две или три опухоли не более 3 см; без сосудистой инвазии) или более широким критериям Калифорнийского Университета в Сан-Франциско (UCSF критерии: единственная опухоль $\leq 6,5$ см; две или три опухоли не более 4,5 см или общим диаметром не более 8 см; без сосудистой инвазии), 3-летняя выживаемость после трансплантаций может достигать 88%.
- Расширение показаний к трансплантации печени является основным вопросом на конгрессах гепатологов и трансплантологов. Недавно было выработано до семи критериев (включают суммы размеров и число опухолевых узлов в каждом конкретном случае при отсутствии микрососудистой инвазии) для выделения когорты кандидатов на трансплантацию печени.
- Однако возможности рентгенологической оценки микрососудистой инвазии являются отдельным предметом обсуждения. Некоторые исследования продемонстрировали плохие результаты трансплантации при повышенном АФП (>400 нг/мл), возрасте >60 лет и MELD >20 баллов. В проспективных исследованиях изучаются возможности адьювантного лечения ингибиторами mTOR (сиролимусом и эверолимусом) с целью снижения риска рецидивирования.
- В случае локального внутривнутрипеченочного рецидива можно рассматривать все возможные лечебные опции — резекцию печени, ретрансплантацию или ле-

карственную терапию. В случае внепеченочного рецидива методом выбора является терапия сорафенибом.

- В настоящее время согласно принятому законодательству трансплантация печени может быть предложена только тем больным, которые удовлетворяют миланским критериям или UCSF критериям. В случае превышения этих критериев трансплантация печени может обсуждаться для отдельных больных в крупных центрах. Показания к таким трансплантациям должны обсуждаться индивидуально с участием этических комитетов и нескольких трансплантологов.

Методы абляции

Артериальная химиоэмболизация

- Артериальная химиоэмболизация является широко распространенным методом лечения больных ГЦР с циррозом как в качестве самостоятельного паллиативного лечения, так и перед трансплантацией печени. В последнем случае целью лечения является уменьшение распространенности опухолевого процесса, если она изначально не соответствует принятым для трансплантации критериям, или обеспечение контроля роста опухоли, когда больной ожидает трансплантации (если время ожидания превышает 6 месяцев).
- Принцип артериальной химиоэмболизации состоит во внутриаrтериальном введении комбинации цитотоксических препаратов, например, доксорубицина и цисплатина или митомидина С, с последующим введением липодола, субстанции для окклюзии и деструктурируемых микросфер [А, II]. Агрессивная абляция в сочетании с коротким временем ожидания трансплантации способны улучшить результаты лечения отдельных больных с циррозом печени.
- Противопоказаниями для химиоэмболизации являются цирроз Child-Pugh С, множественное билобарное поражение печени, наличие метастазов вне паренхимы печени, тромбоз воротной вены или наличие артериопортальной фистулы.

Радиочастотная абляция

- Радиочастотная абляция широко используется для паллиативного лечения ГЦР или перед трансплантацией печени. Она выполняется под контролем УЗИ или КТ, а также во время лапароскопических и открытых хирургических вмешательств. Этот метод имеет больше ограничений, чем химиоэмболизация. Это касается количества очагов поражения (до трех в большинстве клиник) и максимального их размера (до пяти). В таких случаях удается достичь некроза всех очагов в 100% случаев. При большем распространении процесса достижение подобного результата маловероятно.

Другие методы абляции

- Чрескожное введение этанола, криотерапия, микроволновая коагуляция являются альтернативными методиками, которые пока не нашли такого широкого применения, как радиочастотная абляция. Чрескожное введение этанола показано больным с менее чем 3-4 опухолевыми узелками максимальным размером 5 см [III, V]. Эффективность этанола значительно ниже, чем радиочастотной абляции при опухолях более 5 см [II, V].

Радиоэмболизация с итрием-90

- Радиоэмболизация с использованием микросфер с итрием-90 (Y90) является новым, недавно одобренным FDA методом лечения неоперабельного ГЦР. Эта методика, по сути, является таргетной лучевой терапией, действующей прямо

на опухолевую ткань. Она продемонстрировала обнадеживающие результаты в качестве самостоятельного метода лечения или в качестве индукции перед другими методами лечения (гемигепатэктомии, трансплантации печени).

- После введения катетера в печеночную артерию, микросферы, содержащие радиоактивный Y_{90} , вводятся в печеночный кровоток. Они застревают в мелких кровеносных сосудах, кровоснабжающих опухоль. Кроме препятствия кровоснабжению опухоли, они также вызывают лучевое повреждение опухолевых клеток. Благодаря целенаправленному действию, возможно в значительной степени повысить дозу облучения, чем при обычной лучевой терапии. Радиоизотоп действует в течение 2-х недель, переставая в дальнейшем генерировать γ -лучи.
- Число и размер опухолевых масс не имеют значения для данного метода. Его преимуществом является эффективность при любом распространении опухолевого процесса в печени. Он является альтернативой химиоэмболизации при наличии противопоказаний к ней, но наличие внепеченочных проявлений заболевания все же является противопоказанием для применения данного метода.

Лучевая терапия

- Вопрос лечения больных с вовлечением в опухолевый процесс воротной вены или нижней полой вены является дискуссионным. Для отдельных больных (большой солитарный узел с несколькими сателлитами и достаточное количество здоровой ткани печени) изучаются и начинают применяться в клинике следующие методы:
 - радиоэмболизация с Y_{90} , как описано выше, для больных с тромбозом ветвей воротной вены;
 - трехмерная лучевая терапия (3D-CRT) 30-60 Гр для больных без цирроза либо с Child-Pugh A циррозом и инвазией нижней полой вены или тромбозом воротной вены;
 - стентирование воротной вены с последующей 3D-CRT или химиоэмболизацией для больных с тромбозом воротной вены.

Лекарственные методы

- До последнего времени лекарственной терапии распространенного ГЦР не существовало. Положительные результаты исследования сорафениба в III фазе сделали этот препарат стандартом системного лечения нерезектабельного ГЦР. В исследовании II фазы частичная регрессия на сорафенибе зарегистрирована в 8% случаев, контроль роста опухоли — в 41% случаев. В двух исследованиях III фазы у больных с Child-Pugh A циррозом он продемонстрировал увеличение медианы продолжительности жизни на 2,8 месяцев по сравнению с плацебо. Поэтому в настоящее время он постепенно становится стандартом терапии первой линии распространенного ГЦР [I, A].
- Системная химиотерапия не является стандартом лечения, но может обсуждаться и быть предложена отдельным кандидатам для системного лечения, если нет других вариантов. Системная химиотерапия с включением антрациклинов при нормальном уровне билирубина и функции печени обеспечивает 10% объективного эффекта без продления жизни больных. Комбинации на основе цисплатина улучшают объективный эффект, но, по-прежнему, без продления жизни по сравнению с симптоматическим лечением [III, C]. Режим PIAF (цисплатин, интерферон альфа, доксорубицин и инфузии 5-фторурацила) обладал значительной токсичностью. GEMOX обладал лучшей переносимостью, но оценивался только в исследованиях II фазы. Антрациклин-цисплатиновые комбинации устаревают с более широким внедрением в клиническую практику сорафениба.

- Тамоксифен и октреотид должны рассматриваться только как плацебо [I, A].
- Ингибиторы тирозинкиназы, сунитиниб и эрлотиниб (в последнее время в монорежиме или в комбинации с бевацизумабом) продемонстрировали эффективность при гепатоцеллюлярном раке, но в настоящее время их использование ограничено проспективными клиническими исследованиями. В настоящее время проходят исследования по их сравнению с сорафенибом. Исследуется комбинация сорафениба с артериальной химиоэмболизацией при более ранних стадиях, комбинация сорафениба с химиотерапией (единственное известное исследование комбинации сорафениба с доксорубицином по сравнению с одним доксорубицином, показавшее пользу от добавления сорафениба, дает ограниченную информацию по этому вопросу). Настоятельно рекомендуется избегать использования исследовательских препаратов при гепатоцеллюлярном раке вне клинических исследований. В действительности, некоторые процессы в патогенезе ГЦР также задействованы в поддержании нормальной функции печени, и их ингибирование может привести к неблагоприятным последствиям.

Алгоритм лечения больных ГЦР

Локальные резектабельные опухоли (T1, T2, T3 и некоторые T4; N0; M0) при отсутствии цирроза печени

- В первую очередь должен быть рассмотрен вопрос о хирургическом лечении (частичная гепатэктомия) без адъювантного лечения. В случае неоперабельного рецидива могут использоваться химиоэмболизация, эмболизация с Y90 или сорафениб.

Локальные резектабельные опухоли (T1, T2, T3 и некоторые T4; N0; M0) при наличии цирроза

- Частичная гепатэктомия или трансплантация печени могут быть выполнены некоторым больным с Child-Pugh A циррозом. В высококласных центрах даже большие с более распространенным цирротическим процессом могут рассматриваться на трансплантацию печени. При этом всегда должны рассматриваться противопоказания к трансплантации печени, такие как алкогольная зависимость с алкогольным циррозом, серьезная сопутствующая патология, пожилой возраст или распространенность процесса, превышающая Миланские критерии и UCSF критерии.
- Артериальная химиоэмболизация и радиочастотная абляция могут служить начальным лечением на время ожидания трансплантата или применяться для уменьшения распространенности опухолевого процесса.
- В случаях недостаточного эффекта абляции для выполнения трансплантации или если трансплантация не планировалась изначально, методы абляции можно повторить.

Распространенные опухоли (любая T; N+; M1)

- В этом случае признанных стандартов лечения не существует, возможности терапии должны обсуждаться на индивидуальной основе. Могут рассматриваться сорафениб, включение в клинические исследования, системная химиотерапия (за неимением других методов) или симптоматическая терапия. Больным с циррозом печени степени С может быть предложена только симптоматическая терапия.

Заключение по стандартам лечения и рекомендации в соответствии с BCLC стадированием

- Стадия А: резекция печени или трансплантация.
- Стадия В: артериальная химиоэмболизация или чрескожное введение этанола.

- Стадия С: сорафениб.
- Стадия D: симптоматическая терапия.

Оценка эффекта

- Из-за изначальной мультицентричности опухоли оценка эффекта может представлять трудности у отдельных больных. Четкие эффекты в соответствии с критериями RECIST редки.
- Опубликованные эффекты режимов химиотерапии следует интерпретировать с осторожностью. В рандомизированных исследованиях единственными конечными точками могут служить время до прогрессирования и общая выживаемость.
- Оценка эффекта локорегионарного лечения также представляет собой предмет для дебатов. Возможным вариантом может служить контроль роста опухоли, который следует оценивать радиологически и путем оценки клинического преимущества.

Профилактика

- Недавние исследования свидетельствуют, что противовирусное лечение хронического гепатита С может значительно снизить риск гепатоцеллюлярного рака. Ожидается, что широкое применение вакцинации снизит частоту гепатоцеллюлярного рака, вызванного гепатитом В.

Наблюдение

- Больные, перенесшие радикальную резекцию, должны наблюдаться каждые 3-6 месяцев. Должно производиться определение уровня АФП и инструментальное обследование печени (в течение 2 лет). Радикальное лечение при рецидиве может быть выполнено минимальному числу больных. Показания для противовирусной/интерфероновой терапии больным с положительными тестами на вирус гепатита В или С зависят от степени гепатита или цирроза, а также репликативной активности вируса. Для остальных больных наблюдение имеет целью предотвратить и/или контролировать декомпенсацию функции печени.
- Больные после трансплантации должны наблюдаться только в специализированных клиниках по трансплантации. Посттрансплантационное лечение включает кортикостероиды, циклоспорин и такролимус. Визиты для наблюдения должны производиться ежемесячно первые 6 месяцев, далее 1 раз в 3 месяца в течение первого года, далее 2 раза в год до 2-х лет и далее ежегодно. Инструментальное обследование печени следует производить по необходимости. Наблюдение направлено на коррекцию дозировок препаратов, раннее выявление возможных инфекций на фоне иммуносупрессии, раннее выявление нарушений функции трансплантата, а в дальнейшем также на выявление новых опухолей на фоне иммуносупрессии. Ранее начатое противовирусное лечение должно быть продолжено.

Таблица №1. Классификация TNM для ГЦР.

T1	Солитарная опухоль без сосудистой инвазии
T2	Солитарная опухоль с сосудистой инвазией или несколько опухолей <5 см
T3	Несколько опухолей >5 см или опухоль, захватывающая главный ствол воротной или печеночной вен
T4	Опухоль (и) с прямой инвазией соседних органов за исключением желчного пузыря или при условии перфорации висцеральной брюшины.
N0	Указывает на отсутствие вовлечения лимфоузлов
N1	Указывает на вовлечение регионарных лимфоузлов
M0	Указывает на отсутствие отдаленных метастазов
M1	Указывает на наличие метастазов за пределами печени
Группировка по стадиям	
Стадия I	T1+N0+M0
Стадия II	T2+N0+M0
Стадия IIIA	T3+N0+M0
Стадия IIIB	T4+N0+M0
Стадия IIIC	Tx+N1+M0
Стадия IVB	Tx+Nx+M1

- Системы стадирования, такие как CLIP или BCLC, включающие выраженность цирроза, способны улучшить предсказание течения ГЦР. В частности, BCLC стадирование (которое включает также стадирование по Okuda) более целесообразно по сравнению с TNM при планировании лечения больного, поскольку оно принимает во внимание стадию опухолевого процесса, функцию печени и общее состояние.

Таблица №2. Классификация CLIP.

Параметр	Баллы
Child-Pugh	
A	0
B	1
C	2
Распространенность процесса	
Узловая с распространенностью опухоли <50%	0
Диффузная с распространенностью опухоли <50%	1
Массивная или распространенность опухоли ≥50%	2
Альфа-фетопротеин	
≤400 нг/мл	0
>400 нг/мл	1
Макрососудистая инвазия	
Нет	0
Да	1

Оценка риска основана на модификации Pugh шкалы Child функции печени
Шкала CLIP варьирует от 0 до 6 (CLIP 0 = 0 баллов, CLIP 1 = 1 балл и т.д.)

Таблица №3. Классификация выраженности поражения печени по Child-Pugh.

Параметр	Баллы		
	1	2	3
Асцит	Отсутствует	Слабый	Выраженный
Билирубин, мг/дл	≤2	2-3	>3
Альбумин, г/дл	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Протромбиновое время, в секундах больше нормы	1-3	4-6	>6
МНО	<1,8	1,8-2,3	>2,3
Энцефалопатия	Нет	1-2 степень	3-4 степень

При общей сумме баллов 5-6 — степень А (компенсированное заболевание); 7-9 — степень В (значительные функциональные нарушения, субкомпенсированное); 10-15 — степень С (декомпенсированное заболевание).

Таблица №4. Барселонская Классификация Рака Печени (BCLC).

BCLC стадия	PST	Состояние опухоли		Функциональное состояние печени
		Стадия	Стадия по Okuda	
Стадия А: ранний ГЦР	0			
A1	0	единичная, <5 см	I	нет портальной гипертензии и нормальный билирубин
A2	0	единичная, <5 см	I	портальная гипертензия и нормальный билирубин
A3	0	единичная, <5 см	I	портальная гипертензия и ненормальный билирубин
A4	0	3 опухоли <3 см	I-II	Child-Pugh A-B
Стадия В: промежуточный ГЦР	0	Большая многоузловая	I-II	Child-Pugh A-B
Стадия С: распространенный ГЦР	1-2*	Сосудистая инвазия или внепеченочное распространение*	I-II	Child-Pugh A-B
Стадия Д: терминальный ГЦР	3-4	любая	III	Child-Pugh C

Стадии А и В: все критерии должны быть удовлетворены.

Стадия С: по крайней мере один критерий; *PST 1-2 или сосудистая инвазия / внепеченочное распространение.

Стадия Д: по крайней мере один критерий; PST 3-4 или стадия III Okuda / Child-Pugh C.

Таблица №5. Классификация Рака Печени Осуда.

Баллы	0	1
Размер опухоли	<50% печени	>50% печени
Асцит	Нет	Да
Альбумин (г/дл)	≥3	<3
Билирубин (мг/дл)	<3	3

Стадия I — 0 баллов, стадия II — 1-2 балла, стадия III — 3-4 балла.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tanaka H, Tsukuma H, Kasahara A et al. Effect of interferon therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma and mortality of patients with chronic hepatitis C: a retrospective cohort study of 738 patients. *Int J Cancer* 2000; 87: 741–749.
2. Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani 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.
3. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693–699.
4. Llovet JM, Bruix J, Gores GJ. Surgical resection versus transplantation for early hepatocellular carcinoma: clues for the best strategy. *Hepatology* 2000; 31: 1019–1021.
5. Leung TWT, Patt YZ, Lau W-Y et al. Complete pathological remission is possible with systemic combination chemotherapy for inoperable hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1676–1681.
6. Bergsland EK, Venook AP. Hepatocellular carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2000; 12: 357–361.
7. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999; 340: 745–750.
8. Simonetti RG, Camma C, Fiorello F et al. Hepatocellular carcinoma: a worldwide problem and the major risk factors. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 962–972.
9. Sitzmann JV, Abrams R. Improved survival for hepatocellular cancer with combination surgery and multimodality treatment. *Ann Surg* 1993; 217: 149–154.
10. Mathurin P, Rixe O, Carbonell N et al. Review article: overview of medical treatments in unresectable hepatocellular carcinoma—an impossible metaanalysis? *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 111–126.
11. Tanaka K, Nakamura S, Numata K et al. The long term efficacy of combined transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma and cirrhosis. *Cancer* 1998; 82: 78–85.
12. Fong Y, Sun RL, Jarnagin W et al. An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western center. *Ann Surg* 1999; 229: 790–799.
13. Hemming AW, Cattral MS, Reed AI et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2001; 233: 652–659.
14. Zhou XD, Tang ZY. Cryotherapy for primary liver cancer. *Semin Surg Oncol* 1998; 14: 171–174.
15. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. for the SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378–390.
16. Yeo W, Mok TS, Zee B et al. A randomized phase III study of docorubicin vs cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1532–1538.
17. Lo CM, Ngan H, Tso WK et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 1164–1171.
18. Vogl T, Zangos S, Balzer J et al. Transarterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma: technique, indication and results. *Rofo* 2007; 179: 1113–1126.
19. Livraghi T, Bolondi L, Lazzaroni S et al. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A study on 207 patients. *Cancer* 1992; 69: 925–929.
20. Curley SA, Izzo F, Ellis LM et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis. *Ann Surg* 2000; 232: 381–391.
21. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R et al. for the 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.
22. Sotiropoulos GC, Molmenti EP, Lang H. Milan criteria, up-to-seven criteria, and the illusion of a rescue package for patients with liver cancer. *Lancet Oncol* 2009; 10: 207–208.
23. Ioannou GN, Perkins JD, Carithers RL Jr. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: impact of the MELD allocation system and predictors of survival. *Gastroenterology* 2008; 134: 1342–1351.
24. Sotiropoulos GC, Molmenti EP, Lang H. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in the

- MELD era: leading roles of MELD score, AFP level, and recipient age as predictors of survival. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 917.
25. Sotiropoulos GC, Driihe N, Sgourakis G et al. Liver transplantation, liver resection, and transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: which is the best oncological approach? *Dig Dis Sci* 2009; 54: 2264–2273.
 26. Timm S, Sotiropoulos GC, Draier M et al. Selective transarterial chemoembolization of advanced hepatocellular carcinomas: a reasonable palliative option. *Transplant Proc* 2008; 40: 3179–3181.
 27. Sotiropoulos GC, Radtke A, Schmitz KJ et al. Liver transplantation in the setting of hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis: a challenging dilemma? *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1994–1999.
 28. Sotiropoulos GC, Molmenti EP, Lösch C et al. Meta-analysis of tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma based on 1,198 cases. *Eur J Med Res* 2007; 12: 527–534.
 29. Sotiropoulos GC, Treckmann JW, Molmenti EP et al. Salvage live donor liver transplantation for a second recurrence of hepatocellular carcinoma. *Transpl Int* 2008; 21: 182–185.
 30. Lang H, Sotiropoulos GC, Brokalaki EI et al. Survival and recurrence rates after resection for hepatocellular carcinoma in noncirrhotic livers. *J Am Coll Surg* 2007; 205: 27–36.
 31. Sotiropoulos GC, Molmenti EP, Omar OS et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients beyond the Milan but within the UCSF criteria. *Eur J Med Res* 2006; 11: 467–470.
 32. Sotiropoulos GC, Lang H, Frihauf NR et al. Split liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2006; 53: 764–767.
 33. Sotiropoulos GC, Lang H, Frilling A et al. Resectability of hepatocellular carcinoma: evaluation of 333 consecutive cases at a single hepatobiliary specialty center and systematic review of the literature. *Hepatology* 2006; 53: 322–329.
 34. Sotiropoulos GC, Malagò M, Molmenti EP et al. Disease course after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with complete tumor necrosis in liver explants after performance of bridging treatments. *Eur J Med Res* 2005; 10: 539–542.
 35. Sotiropoulos GC, Paul A, Molmenti E et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis within the Eurotransplant area: an additional option with livers that nobody wants. *Transplantation* 2005; 80: 897–902.
 36. Sotiropoulos GC, Malagò M, Molmenti E et al. Efficacy of transarterial chemoembolization prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma as found in pathology. *Hepatology* 2005; 52: 329–332.
 37. Sotiropoulos GC, Malagò M, Molmenti E et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: is clinical tumor classification before transplantation realistic? *Transplantation* 2005; 79: 483–487.
 38. Ravaoli M, Grazi GL, Ercolani G et al. Partial necrosis on hepatocellular carcinoma nodules facilitates tumor recurrence after liver transplantation. *Transplantation* 2004; 78: 1780–1786.
 39. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg* 2004; 240: 900–909.
 40. Yao FY, Ferrell L, Bass NM et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparison of the proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria. *Liver Transpl* 2002; 8: 765–774.
 41. Kulik LM, Atassi B, van Holsbeeck L et al. Yttrium-90 microspheres (TheraSphere) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation. *Surg Oncol* 2006; 94: 572–586.
 42. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A et al. Comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant* 2009; 9: 1920–1928.

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: ноябрь 2007

Обновленная версия: ноябрь 2009 г.

Перевод с английского: И. А. Покатаев