

ИЩЕНКО Р.В., АНДРЕЕВА М.А., ЯКОВЛЕВА Е.В., ИЩЕНКО К.Б.
ISCHENKO R.V., ANDREEVA M.A., YAKOVLEVA E.V., ISHCHENKO K.B.

Иммуногистохимический анализ первичного рака печени

Immunohistochemical analysis of primary liver cancer

Цитирование: ISCHENKO R.V., ANDREEVA M.A., YAKOVLEVA E.V., ISHCHENKO K.B. Immunohistochemical analysis of primary liver cancer. *Malignant Tumours* 2016; 2: X–X.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–2–X–X

Резюме

В работе представлены основные принципы выполнения иммуногистохимического исследования биопсийного материала у пациентов с очаговым образованием печени. В работе приведены результаты собственного комплексного изучения морфо- и гистогенеза первичных злокачественных опухолей печени. Проведенное исследование иммуногенотипа опухолей печени позволило нам не только уточнить гистогенез опухоли, провести дифференциальную диагностику первичной и метастатической опухоли, но и в ряде наблюдений установить локализацию первичной опухоли, что обеспечило выполнение адекватного хирургического вмешательства и определило тактику терапии.

Summary

The paper presents the basic principles of performing immunohistochemical study biopsies in patients with focal lesions of the liver. The results of a comprehensive study of its own morphology and histogenesis of primary malignant liver tumors. The study immunogenotipa liver tumors has enabled us not only to clarify the histogenesis of the tumor, differential diagnosis of primary and metastatic tumors, but also in a number of observations to establish the localization of the primary tumor, which ensured the implementation of adequate surgery and determine the tactics of therapy.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

первичный рак печени, иммуногистохимическое исследование, органопринадлежность опухоли

KEY WORDS

primary liver cancer, immunohistochemistry, tumor histogenesis

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Ищенко Роман Викторович – д.м.н., заведующий 11 онкологическим отделением, Московский областной онкологический диспансер, e-mail: ishenkorv@rambler.ru

Андреева Марина Александровна – заведующая патологоанатомическим отделением, Московский областной онкологический диспансер

Яковлева Евгения Вячеславовна – врач патологоанатомического отделения, Московский областной онкологический диспансер

Ищенко Ксения Борисовна – врач патологоанатомического отделения, Московский областной онкологический диспансер

CONTACT INFORMATION

Ishchenko Roman Viktorovich – MD, PhD, DSc, head of the Oncology Department 11, Moscow Regional Oncological Center, e-mail: ishenkorv@rambler.ru

Andreeva Marina Aleksandrovna – head of the Pathology Department, Moscow Regional Oncology Center

Yakovleva Evgeniya Vyacheslavovna – physician pathology department, the Moscow Regional Oncological Center

Ishchenko Kseniya Borisovna – physician pathology department, the Moscow Regional Oncological Center

АКТУАЛЬНОСТЬ

Первичная опухоль или метастаз? Это первый вопрос, который возникает всегда после выявления опухолевого узла в печени. Наличие у пациента одного или нескольких опухолевых узлов в печени, независимо от их размеров, не является основанием для постановки окончательного диагноза. Трудности дифференциальной диагностики первичных и вторичных опухолей печени возникают не только у онкологов, но и у патогистологов, особенно в тех случаях, когда речь идет об исследовании биопсийного материала.

Сегодня только комплексное исследование с использованием морфологических, иммуногистохимических методов в сопоставлении с клиническими данными позволяет обеспечить достоверную диагностику первичного и метастатического поражения печени.

На светооптическом уровне низко- и недифференцированные первичные карциномы печени в большинстве случаев обладают выраженным сходством. Поэтому и возникла необходимость изучения структуры опухолей с применением современных иммуногистохимических методик, позволяющих определять иммуногенотип новообразования.

Ретроспективно, анализируя архивный гистологический материал первичных и метастатических опухолей, нами было отмечено, что наибольшие трудности морфологической верификации метастатических опухолей печени возникали при сравнении их структуры с низкодифференцированными, анапластическими формами гепатоцеллюлярного и холангиоцеллюлярного и недифференцированного рака.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Низкодифференцированные варианты гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) характеризуются резким атипизмом и полиморфизмом опухолевых клеток, наличием массивных эпителиальных комплексов, представленных анаплазированными гепатобластами (рис. 1а, б). Строма слабо выражена и представлена тонкими, извитыми, ШИК-положительными коллагеновыми волокнами. Форма и величина гепатобластов варьирует от мелких округлых до полигональных клеток гигантских размеров. Цитоплазма опухолевых клеток эозинофильна. Ядерный полиморфизм резко выражен. Имеются множественные атипичные митозы, апоптотические тельца с фрагментами ядра в яркой эозинофильной цитоплазме (рис. 1д). Наряду с гепатобластами, содержащими одно ядро, встречаются крупные многоядерные гигантские клетки с двумя и более гипо- и гиперхромными, нередко вакуолизированными

ядрами. Ядра бобовидной или полиморфной формы содержат от одного до нескольких базофильных ядрышек. Гетерохроматин неравномерно распределен по площади ядра. В пределах одной и той же опухоли выявляются участки, клеточный состав которых соответствует разным морфологическим типам печеночно-клеточного рака: одновременно обнаруживаются тубулярные, трабекулярные и светлоклеточные участки. Отдельные опухолевые клетки ГЦР содержат гранулы липофусцина (рис. 1е). ШИК-реакция слабо выражена. Позитивные гранулы гликогена и нейтральных мукополисахаридов определялись как в строме, так и в паренхиме опухолевых комплексов. ШИК-положительные гранулы встречались, главным образом, по периферии эпителиальных комплексов.

В гепатоцеллюлярной карциноме выявляется обилие атипичных капилляров и сосудов синусоидного типа. Для низкодифференцированных форм ГЦР характерен раковый тромбангиит, местами гепатобласты формируют лакуны, заполненные кровью. При этом комплексы опухолевых клеток обнаруживаются в сосудах микроциркуляторного русла (рис. 1в, г). Удельный объем сосудов (Vv) микроциркуляторного русла (МГЦР) в гепатоцеллюлярных карциномах варьирует в широких пределах. В местах инфильтративного роста и в периферических отделах железистых комплексов низкой степени дифференцировки опухолевых клеток Vv достигает $0,363 \pm 0,074$. В центре железистого комплекса Vv значительно ниже и составляет $0,215 \pm 0,039$ ($p \leq 0,005$).

При изучении низкодифференцированных гепатокарцином обращено внимание на высокую степень положительной корреляции между митотической активностью, сосудистой инвазией и высокой ядерной активностью. По периферии анапластических комплексов ГЦР митотический индекс значительно выше ($МИ = 37,2 \pm 4,1\%$), чем в центральных отделах опухоли ($МИ = 11,6 \pm 2,8\%$).

Стромальный компонент ГЦК, независимо от степени дифференцировки, представлен нежной тонкой сетью черных при окраске орсеином ретикулиновых и бледно-розовых при окраске sirius red коллагеновых волокон (рис. 2а, б).

В поляризованном свете пре- и коллагеновые волокна обладают слабым положительным двойным лучепреломлением и дихроизмом. Шаг двойного лучепреломления составляет $1,36 \pm 0,2$, фенольный индекс Эбнера равен $1,41 \pm 0,2$. Между тканью печени и комплексами как высоко-, так и низкодифференцированных форм гепатоцеллюлярного рака выявляются толстые пучки пикринофильных и интенсивно sirius red-положительных коллагеновых волокон, циркулярно охватывающие опухолевые участки. Коллагеновые волокна в таких пучках обладают ярким голубоватым, положительным двойным лучепреломлением и дихроизмом. Шаг двойного луче-

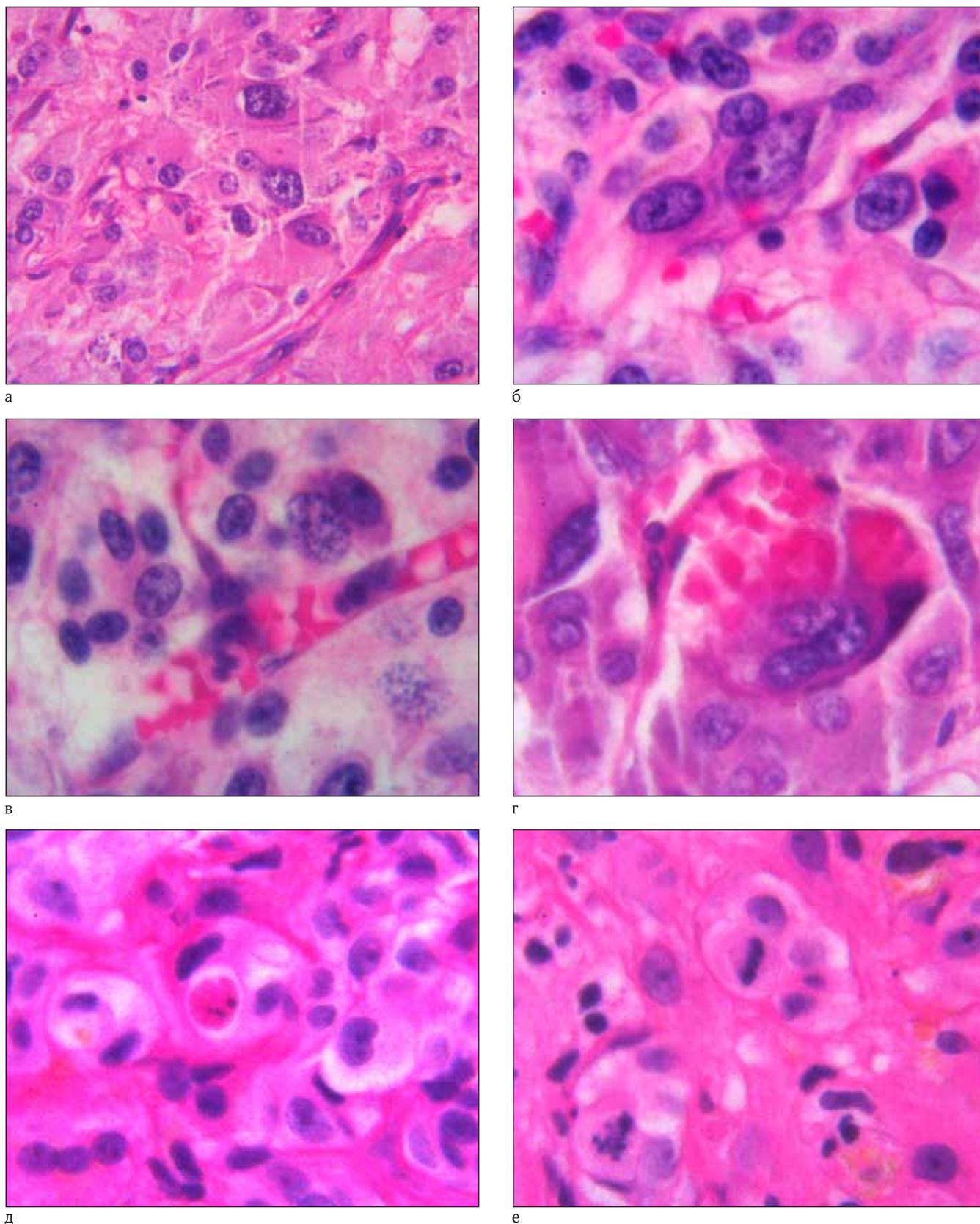
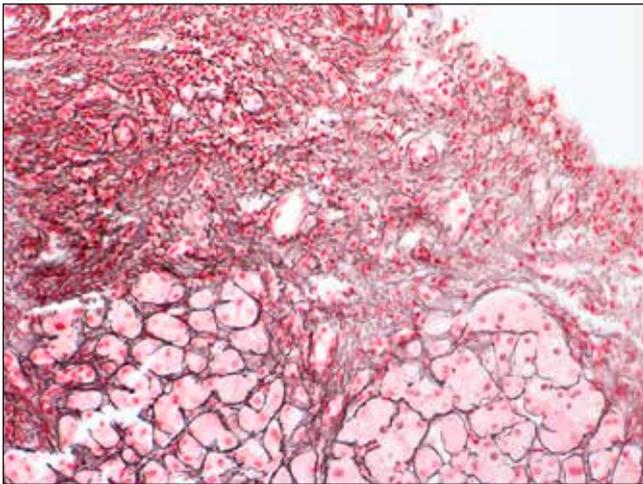
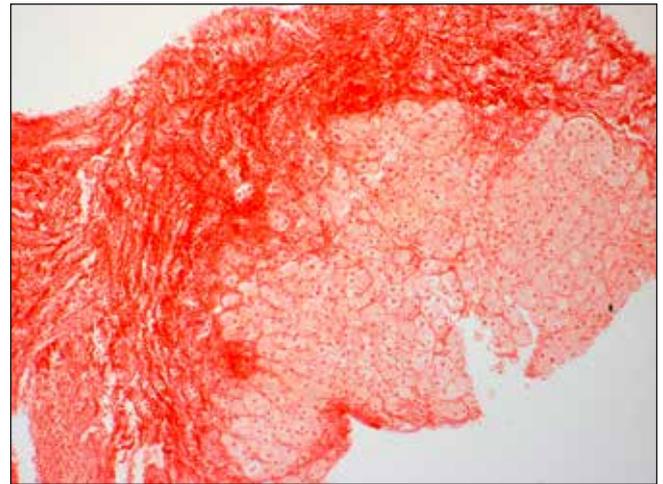


Рис. 1. Низкодифференцированный гепатоцеллюлярный рак: низко-дифференцированный (а) и анаплазированный (б) участки с нежно волокнистой стромой, раковый тромбангиит с инвазией опухолевых клеток (в и г), д) – апоптотическое тельце с фрагментами ядер в яркой эозинофильной цитоплазме (в центре), множественные атипичные митозы (е), дисхромия ядер, бледно-коричневатые гранулы липофусцина в клетке (внизу справа). Окраска гематоксилином и эозином. (а) – Х600, б)–е) – Х900

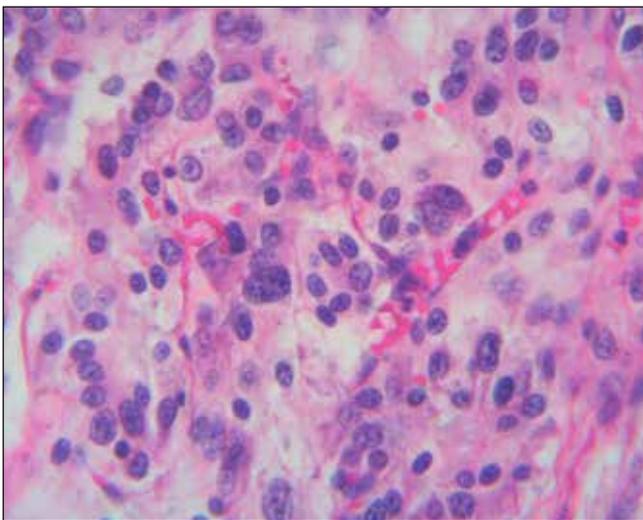


а

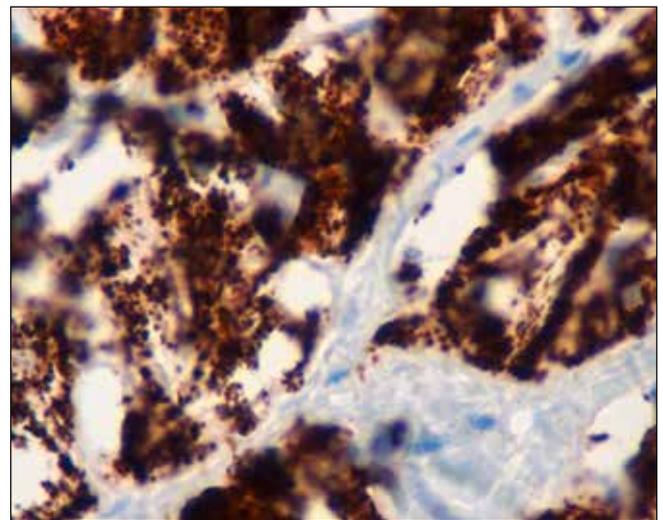


б

Рис. 2. Низкодифференцированная гепатоцеллюлярная карцинома: а) обилие тонких черных ретикулиновых волокон формируют мелко- и крупнопетлистую сеть между гепатобластами; б) мелкопетлистая сеть тонких волокон коллагеновых волокон внутри опухолевого узла, по периферии формирование псевдокапсулы, представленной толстыми пучками интенсивно sirius red-положительных коллагеновых волокон. Окраска: а) орсеином на ретикулин, б) sirius red, X120



а



б

Рис. 3. Низкодифференцированная гепатоцеллюлярная карцинома: а) выражен клеточный и ядерный полиморфизм; б) интенсивная положительная реакция опухолевых эпителиальных клеток с Herp Par 1. Окраска: а) гематоксилином и эозином, б) иммуногистохимическое типирование с МКАТ Herp Par 1, X300

преломления составляет $1,84 \pm 0,3$, фенольный индекс Эбнера равен $1,64 \pm 0,5$.

Принято считать, что для гепатоцеллюлярного рака характерна положительная реакция в опухолевых клетках на α -фетопроtein. Другими маркерами гепатоцеллюлярного рака являются антитела к раково-эмбриональному антигену, дающие апикальное или цитоплазматическое окрашивание с гепатоцитами. Для гепатоцеллюлярного рака также характерна выраженная экспрессия с антителами к цитокератинам 8 и 18 и негативная реакция к эпителиально-мембранному антигену (EMA).

Однако проведенное нами исследование показало, что патогномичным маркером для диагностики гепатоцеллюлярных раков, независимо от степени дифференцировки опухолевых клеток, является положительная иммунореактивность с моноклональными антителами Herp Par 1 (рис. 3а, б). Поскольку во всех случаях ГЦК, включая низко- и недифференцированные формы, реакция с Herp Par 1 была положительной, то, по нашему мнению, положительная реакция опухолевых клеток с Herp Par 1 позволяет исключить метастатическое поражение печени и холангиоцеллюлярный рак. Положительное окрашивание на α -фетопроtein также свидетельствует в пользу гепатоцел-

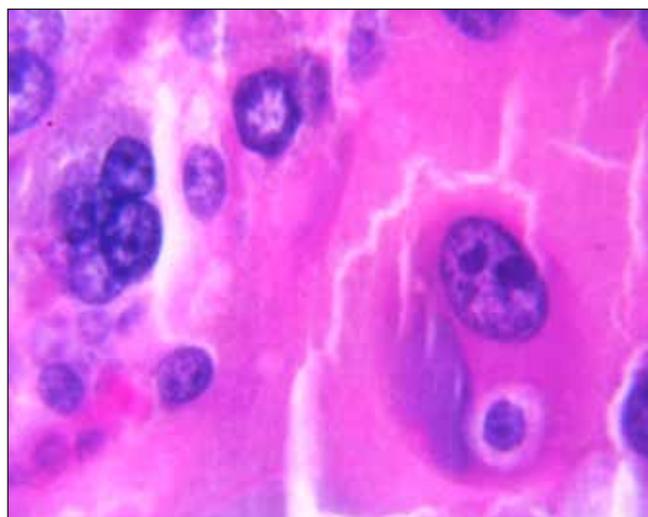
люлярной карциномы, однако оно является менее специфическим. При 100% типировании гепатобластом с Her Par 1 положительная реакция отмечена лишь в 65%.

Во всех изученных наблюдениях ГЦР в паренхиме опухоли отмечались дистрофические изменения и некрозы. Чаще выявлялся моноцеллюлярный коагуляционный, реже колликвационный, некроз. Помимо моноцеллюлярных коагуляционных некрозов, непосредственно в ткани опухоли и в паренхиме печени, выявлялись ступенчатые и мостовидные некрозы. В перифокальной зоне таких некрозов отмечена интенсивная макрофагальная и лимфо-плазматическая инфильтрация.

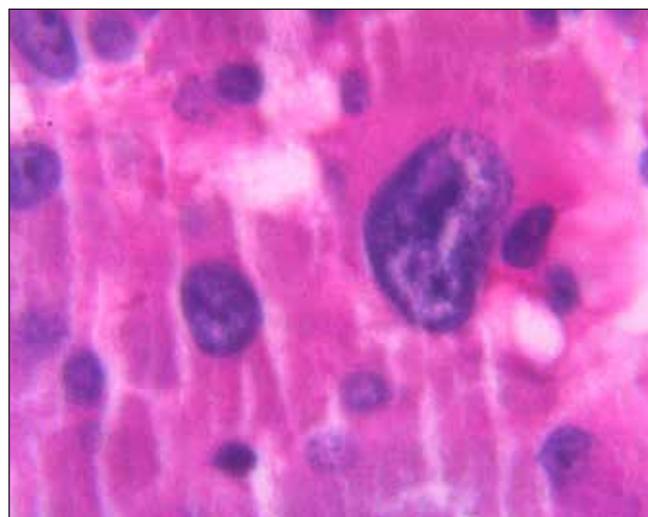
Все эти виды некроза чаще наблюдались в анапластическом или саркоматоидном варианте ГЦР. Саркоматоидный вариант ГЦР при светооптическом исследовании

очень трудно дифференцировать с метастазами низкодифференцированной лейомиосаркомы. В фетального вида атипичных гепатобластах ядерный полиморфизм достигает максимума. Ядра гигантских размеров овальной или бобовидной формы содержат от 3 до 5 крупных гиперхромных ядрышек. Местами выявляются крупных размеров многоядерные симпласты, обычно выявляемые в гладкомышечных саркомах. Обнаруживаются единичные крупные клетки, напоминающие цитомегалы. Только применение антител Her Par 1 и α -фетопротейна позволяют достоверно верифицировать диагноз гепатоцеллюлярного рака (рис. 4 а, б, в, г).

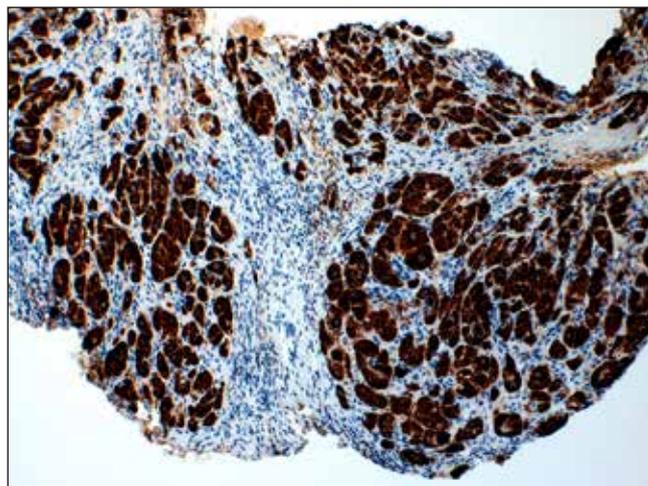
В ряде наблюдений отмечено наличие полиморфных, интенсивно окрашенных эозином телец Каунсильмена. Эти тельца выявлялись в гепатоцитах печеночных долек, при-



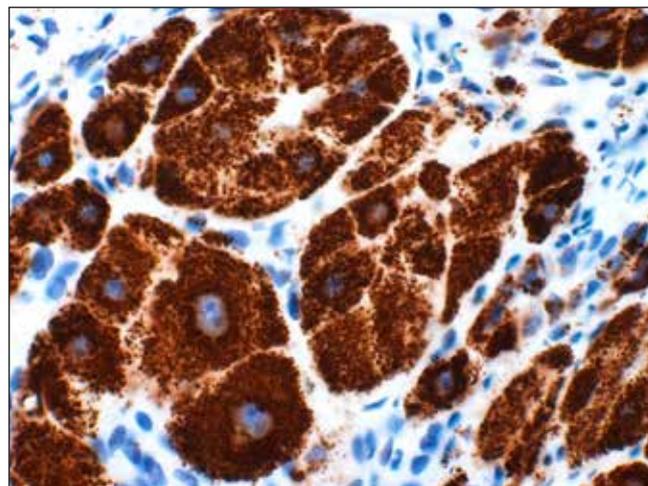
а



б



в



г

Рис. 4. Низкодифференцированная гепатоцеллюлярная карцинома: а) и б) многоядерный гепатобластный симпласт (а), гигантские бобовидные ядра (б), коагуляционные моноцеллюлярные некрозы, высокий уровень иммунореактивности опухолевых клеток к Her Par 1 (в) и к α -фетопротейну (г). Окраска а) и б) гематоксилином и эозином, иммуногистохимическое типирование с МКАТ анти-Her Par 1 и α -фетопротейном

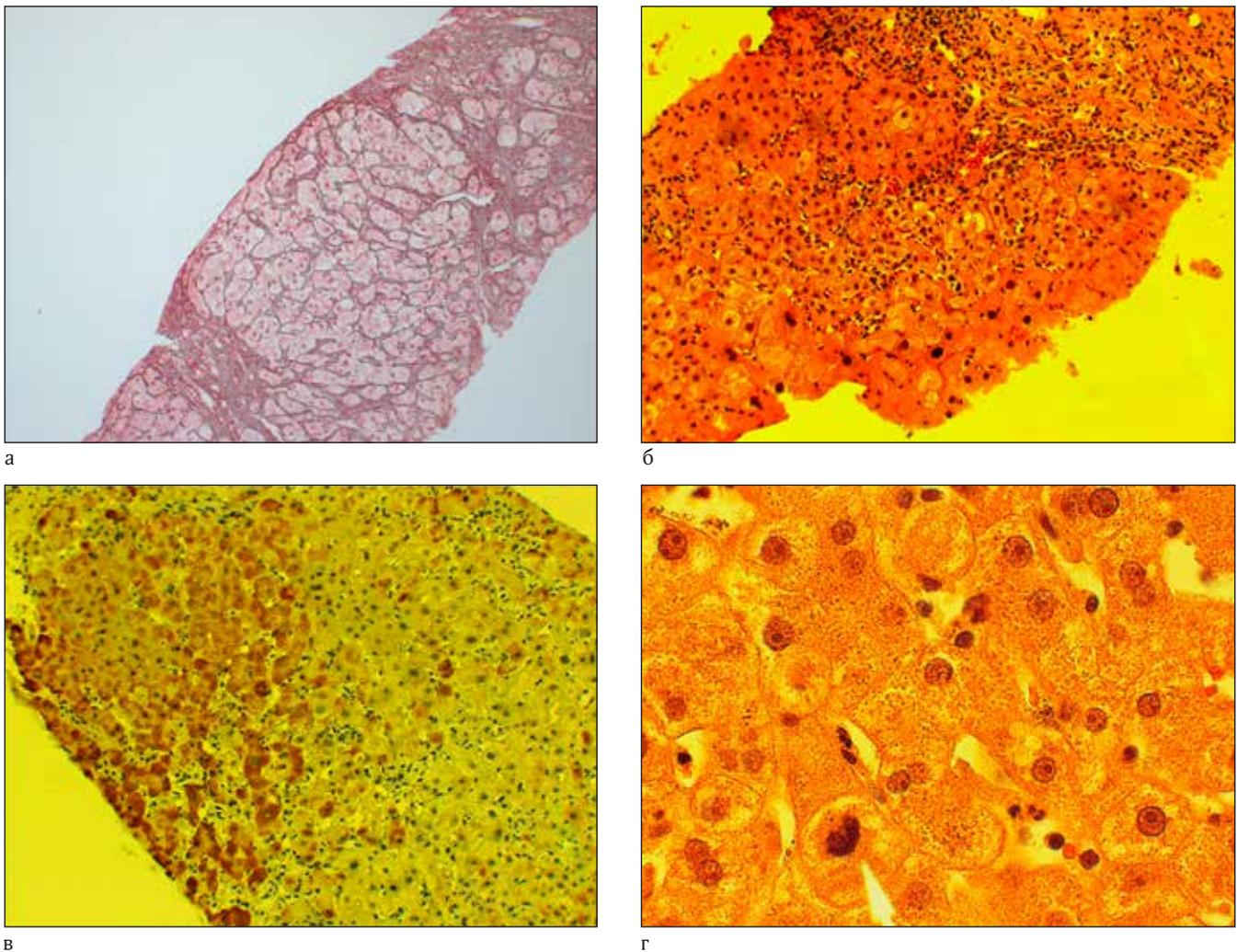


Рис. 5. Хронический гепатит В, макроузловая стадия цирроза печени (а), очаговая гигантоклеточная дисплазия печени (б и в), участок обострения гепатита С. Окраска: а) орсеином, б) и г) гематоксилином и эозином, иммуногистохимическое типирование с МКАТ к а-фетопротеину

легающих к опухоли, и в $68,9\% \pm 2,7\%$ случаев ассоциировались с гепатитом В. Фоновым состоянием для ГЦР в этих случаях, вероятно, был цирроз, обусловленный хроническим вирусным гепатитом, о чем свидетельствуют, помимо телец Каунсильмена, в портальных трактах и в печеночных дольках разрастание плотной волокнистой соединительной ткани, наличие крупных дисрегенераторных очагов, гигантоклеточная дисплазия печени, а также участки гепатита, микроскопически соответствующие морфологии острого вирусного гепатита. В $8,5\% \pm 0,9\%$ иммуноферментный анализ выявил маркеры гепатита (рис. 5 а, б, в, г). Нельзя исключить также наличие алкогольного цирроза как фонового заболевания, поскольку, помимо гомогенных, эозинофильных, ШИК-позитивных телец Каунсильмена, указывающих на поствирусный характер цирроза, нами отмечено наличие в некоторых случаях телец Маллори.

На биопсийном и хирургическом материале наибольшую трудность в плане дифференциальной морфологической диагностики с метастазами аденокарцином различных локализаций представляют холангиоцеллюлярная карцинома (ХЦК) и гепатохолангиоцеллюлярный рак (ГХЦР). Пациенты в анамнезе не указывали на перенесенный в прошлом вирусный или паразитарный гепатит. Однако следует отметить, что в наших наблюдениях обе формы рака развивались на фоне крупноузлового цирроза печени. Оценка степени злокачественности первичных раков печени основана на ядерном полиморфизме, что является субъективной оценкой и зависит от степени подготовленности исследователя. В настоящее время, в связи с широким распространением компьютерных технологий (анализатор изображений) и иммуногистохимического исследования опухолей (в частности применение антител,

четко контурирующих цитоплазматическую мембрану), появилась возможность свести к минимуму степень субъективизма при оценке площади ядер опухолевых клеток, надежно определять ядерно-цитоплазматическое отношение автоматизированным способом, что позволяет ускорить постановку объективного морфологического диагноза.

При определении степени злокачественности ГЦК общепринятой методикой является градирование по Edmondson. Согласно Edmondson различают 4 степени градации ГЦК. Считается, что более мелкие и мноморфные ядра характерны для высокодифференцированных ГЦК, а крупные или полиморфные ядра характерны для низкодифференцированных ГЦК.

Необходимо отметить, что характеристика опухоли и/или степени анаплазии только по размеру ядра не является достаточной, ведь степень активности клетки определяется не только степенью активности процессов в ядре (деление, транскрипция и т.д.), но и совокупностью биологических процессов, протекающих в цитоплазме клетки.

На наш взгляд, градирование по Edmondson и ее прогностическое значение приемлемо только для опухолей одной гистогенетической группы, например только для гепатоцеллюлярных новообразований. Сравнение аналогичных параметров с ХЦК является некорректным.

Вероятно, с этим положением и связано то обстоятельство, что при анализе выживаемости нами были получены данные, что размеры ядер опухолевых клеток не влияют на показатели выживаемости.

Проводя сравнительный анализ качественных и количественных морфологических и молекулярно-биологических отличий ГЦК и ХЦК, следует отметить, что имеются достоверные отличия в степени развития МГЦР этих типов опухолей печени: в ГЦК удельный объем микрососудов (Vv) колеблется в широких пределах от $0,215 \pm 0,039$ и до $0,363 \pm 0,074$. Средний показатель Vv в ГЦК составляет $0,282 \pm 0,091$. Vv микрососудов в ХЦК низкой степени дифференцировки не превышает $0,126 \pm 0,028$. Таким образом, Vv ХЦК достоверно ($p \leq 0,005$), практически более чем в 2 раза, превышает Vv в ГЦК, что может служить одним из диагностических критериев при дифференциальной диагностике ХЦК, нодулярной гиперплазии, гепатоаденомы, с одной стороны, и ХЦК – с другой.

Дифференциальная гистогенетическая диагностика первичных карцином печени является сложной задачей. Решающее значение в ее разрешении принадлежит иммуногистохимическим исследованиям.

Для ГЦК характерна экспрессия гепатоцитарного антигена Her Par 1. Во всех изученных нами биоптатов ГЦК гепатобласты были позитивны к гепатоцитарному антигену Her Par 1. В ХЦК позитивные к Her Par 1 участки

гепатобластов располагались лишь в очагах атипической гиперплазии и аденоматоидных участках вне предела опухолевых комплексов, что свидетельствует о высокой чувствительности и специфичности этого маркера.

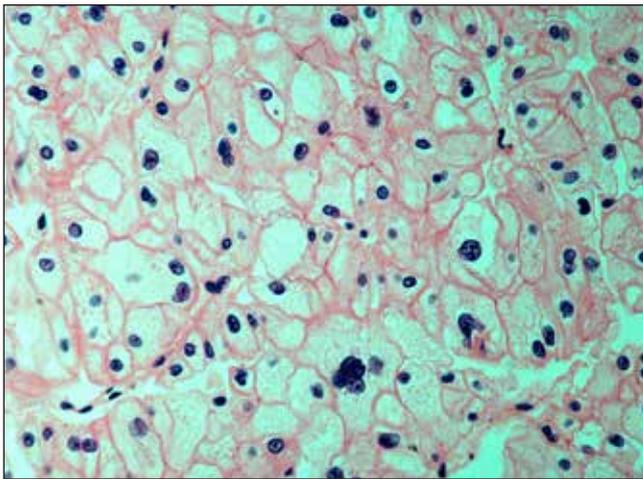
Вторым важным антигеном, выявляемым при ГЦК, является секреция альфа-фетопротейна. Наличие альфа-фетопротейна в клетках опухолевых комплексов является уникальной характеристикой ГЦК. Другие опухоли, в частности ХЦР, метастазирующий в печень рак толстой кишки практически не экспрессируют этот маркер. Опухоли печени, позитивные к гепатоцитарному антигену и альфа-фетопротейну, следует определять как гепатоцеллюлярную карциному.

Для ХЦК патогномичным является обнаружение выраженной положительной иммунореактивности с антителами к виллину (иммуногистохимическое типирование с МКАТ анти-villin 1). Вторым важным маркером ХЦК является экспрессия клетками СК19. Экспрессия СК19 характерна для эпителия желчных протоков в норме и сохраняется в опухолях билиарного гистогенеза. СК19 принадлежит к кислому типу цитокератинов и является цитокератином с низкой молекулярной массой. СК19 экспрессируется в простых эпителиях. Мембранное и цитоплазматическое окрашивание СК19 обнаружено в 71,7% ХЦК, в ГЦК – 1,3%. Эти цифры означают, что, несмотря на то, что маркер билиарной дифференцировки СК19 может изредка встречаться в ГЦК, его экспрессия характерна для ХЦК. Специфичность и чувствительность СК19 для ХЦК является достаточно высокой.

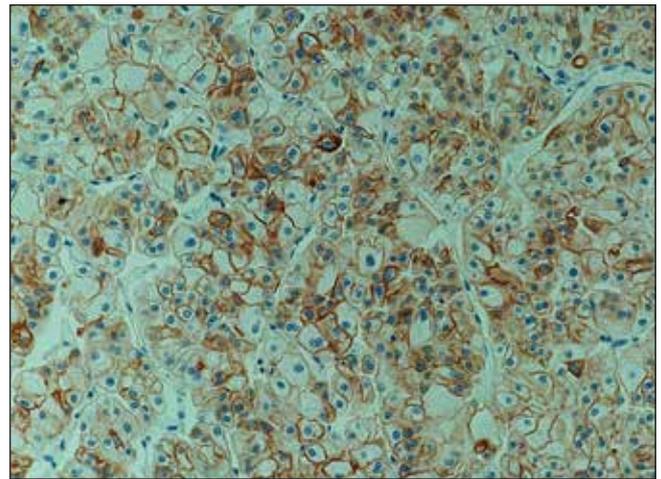
В плане дифференциальной диагностики важно отметить, что метастазы аденокортикального и почечно-клеточного рака на светооптическом уровне могут имитировать гепатокарциному, однако, в отличие от гепатоцеллюлярного рака, они всегда виментин-позитивны, дают позитивное окрашивание с САМ 5.2, CD10+, негативное по отношению к СК20, имеют низкий уровень пролиферативной активности, Ki-67 <20% (рис. 6 а, б, в, г, д, е).

Частота встречаемости или отсутствие СК8 в ГЦК и ХЦК приблизительно одинаковы, что не позволяет использовать этот маркер для проведения дифференциально-диагностического анализа между первичными раками печени. Ни один из исследованных случаев ГЦК и ХЦК не имел цитоплазматического, мембранного или ядерного окрашивания на TTF-1.

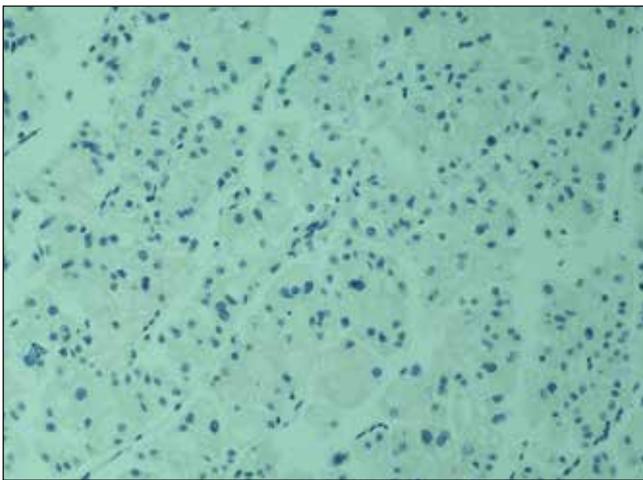
Таким образом, на сегодня иммуногистохимическое типирование с применением относительно небольшого арсенала моноклональных антител позволяет достоверно объективно установить диагноз первичной опухоли, уточнить ее гистогенетическую принадлежность или исключить наличие первичной опухоли в печени. В последнем случае возникает необходимость ответить



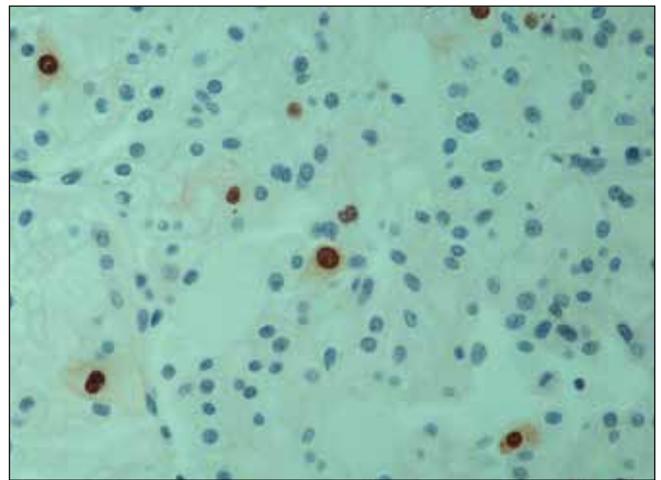
а



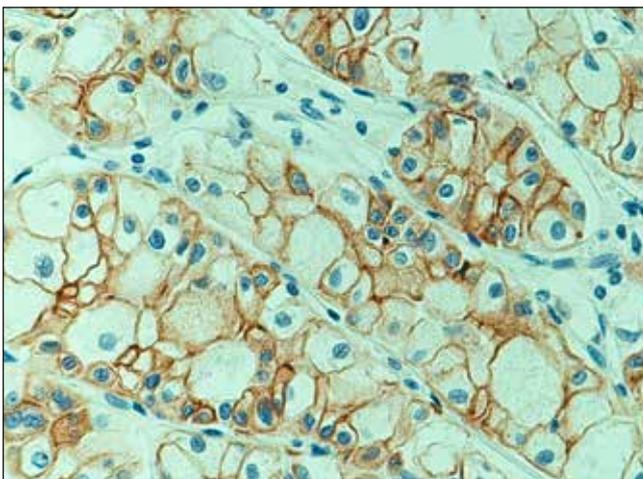
б



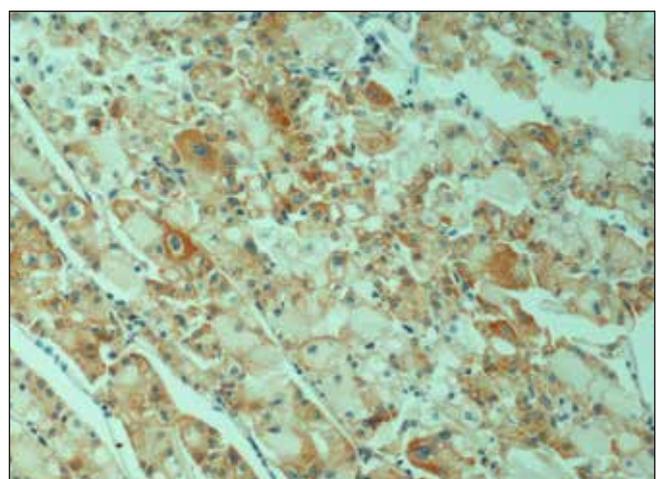
в



г



д



е

Рис. 6. Метастаз почечно-клеточного рака в печень. Клетки полигональной формы имеют формальное сходство с гепатобластами (а) гематоксилин+эозин, однако б) vimentin +, в) CK20-, г) Ki-67+, д) CAM 5.2+, е) CD10+

на очень важные и трудные в диагностическом плане вопросы: если это метастаз, то какова локализация первичной опухоли? Каков гистогенез метастатиче-

ской опухоли и степень клеточной дифференцировки, то есть какова степень злокачественности данного новообразования?

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Хазанов А. И. Гепатоцеллюлярная карцинома. В кн.: Гастроэнтерология и гепатология. М., 2011; с. 759–766.
A. I. Khazanov Hepatocellular carcinoma. Proc.: Gastroenterology and Hepatology. M., 2011; from. 759,766.
2. Маев И. В., Дичева Д. Т., Жилиев Е. В. и др. Трудности диагностики гепатоцеллюлярной карциномы Consilium Med. 2010; 8: 6366.
Maiev I. V., Dichev D. T., Jiliaev E. V. and others. The difficulty of diagnosis of hepatocellular carcinoma Consilium Med. 2010; 8: 6366.
3. Пышкин С. А. Пирогова И. Ю. Гепатоцеллюлярная карцинома: алгоритм диагностики, возможности лечения. Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2010; 5: 1723.
Pyshkin S. A. Pirogov I. Y. Hepatocellular carcinoma: diagnostic algorithm, treatment options. Wedge. prospects of gastroenterology, hepatology. 2010; 5: 17, 23.
4. Ивашкин В. Т., Морозова М. А., Маевская М. В. и др. Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы. Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2009; т. 19, № 1: 4.15.
Ivashkin V. T., M. A. Morozova, M. V. Maevskaya et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma. Ros. Journal gastroenterol gepatol to Ioproktol. 2009; t 19, № 1: April 15.
5. Шапошников А. В., Простакова Н. А. Сравнительная частота различных факторов риска первичных злокачественных поражений печени. Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2004; т. 14, № 3: 6065.
Shaposhnikov A. V., Prost N. A. Comparatively frequency of various risk factors governmental primary malignant liver lesions. Ros. Journal gastroenterology gepatolgy koloproktology. 2004; t 14, № 3: 6065.
- 6 Кучерявый Ю. А., Оганесян Т. С., Стукова Н. Ю. Гепатоцеллюлярная карцинома: взгляд врача общей практики. Consilium Med. 2011; 1: 3845.
Kucherjavj Y. A., Hovhannisyan T. S., Stukova N. Y. Hepatocellular carcinoma: a view of a general practitioner. Consilium Med. in 2011; 1: 3845.
5. Вольфганг Герок, Хуберт Е. Блум. Заболевания печени и желчевыделительной системы. М., 2009; с. 167–170.
Gerok W. Blum H. E. Diseases of the liver and bile excretory system. M., 2009; from. 167,170.
6. Комаров Ф. И., Гребенев А. Л. Руководство по гастроэнтерологии. М., 1992; т. 2.
Komarov F.I., Grebenev A.L. Manual of Gastroenterology. M., 1992; V.2.
7. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М., 2002.
Sherlock S., Dooley J. Of the liver and biliary tract diseases. Moscow, 2002.
8. МакНелли П. П. Секреты гастроэнтерологии. М., 2005.
McNally P.R. Secrets of Gastroenterology. Moscow, 2005.
9. Llovet J. M., Fuster J., Bruik J. The Barcelona Approach: diagnosis, staging, and treatment of hepato cellular carcinoma. Liver Transplant. 2004; 10: 115 120.
10. Van Nieuwkerk C. M., Rauws E. A., Tytgat G. N. et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carci noma: new approaches. New Tijdschr Geneesk. 1996; 140(17): 9226.
11. Калинин А. В., Логинов А. Ф., Хазанов А. И. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение. М., 2011.
Kalinin A. V., Loginov A. F., Hazanov A. I. Gastrojenterologija i gepatologija: diagnostika i lechenie. M., 2011.
12. Мухин Н. А. Практическая гепатология. М., 2004.
Muhin N. A. Prakticheskaja gepatologija. M., 2004.
13. Sherlock Sh. Diseases of the Liver and Biliary System. Oxford, 1975.
14. Biselli M., Gramezi A., Cursaro C. et al. Transcatheter arterial chemoembolization therapy (TACE) for patients with hepatocellular carcinoma (HCC): a comparative study using a matched untreat ment cohort. Abstracts 37th Annual Meeting EASL. 2002. April 1821. Madrid. Abstr. 761.
17. 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: 9259.

18. Малиновская Ю. О., Лопаткина Т. Н., Одинцов А. В. Современные методы лечения гепатоцеллюлярной карциномы у больного вирусным (HBV) циррозом печени. *Клин Гепатол.* 2010; 4: 41-43.

Malinovskaja Ju. O., Lopatkina T. N., Odincov A. V. *Sovremennye metody lechenija gepatocelljularnoj karcinomy u bol'nogo virusnym (HBV) cirrozom pecheni.* *Klin Gepatol.* 2010; 4: 41-43.
19. Fattovich G., Bortolotti E., Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol.* 2008; 48: 335-52.
20. Raza S. A., Clifford G. M., Franceschi S. World wide variation in the relative importance of hepatitis B and hepatitis C viruses in hepatocellular carcinoma: a systematic review. *British J Cancer.* 2007; 96: 1127-34.
21. Chen C. J., Yang H., Su J. et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA.* 2006; 295: 65-73.
22. Iloeje U., Yang H., Su J. et al. Viral load is a strong predictor of hepatocellular carcinoma risk in people chronically infected with hepatitis B virus and normal serum alanine aminotransferase level. *J Hepatol.* 2005; 42: 179.
23. 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; 14: 728-95.
24. O'Grady J. G., Poisson R. J., Rolles K. et al. Liver transplantation for malignant disease: results in 93 consecutive patients. *Ann Surg.* 1988; 207: 373-9.
25. Ivatsuki S., Starzl T. E., Sheahan D. C. et al. Hepatic resection versus transplantation. 1991; 214: 221-9.
26. Bismuth H., Chiche L., Adam R. et al. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg.* 1993; 218: 145-51.