

DOI: 10.15825/1995-1191-2020-4-52-57

ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИЯ ПЕЧЕНОЧНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫМ РАКОМ НА ФОНЕ ЦИРРОЗА ПЕРЕД ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ПЕЧЕНИ: ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ АЛЬФАФЕТОПРОТЕИНА

Д.А. Гранов¹, А.С. Полехин², П.Г. Таразов¹, И.О. Руткин¹, И.И. Тилеубергенов¹, В.В. Боровик¹

¹ ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель настоящего исследования: изучить собственные результаты ТП у больных ГЦР на фоне ЦП, получавших ХЭПА. **Материалы и методы.** С января 1998-го по апрель 2020 г. у 229 больных выполнены 245 ОТП, из них у 25 (10,2%) по поводу ГЦР на фоне ЦП. У 9 (36%) больных ТП выполнена без неoadьювантного лечения (группа 1). Группу 2 составили 16 (66%) больных, которым выполнили 49 циклов ХЭПА перед ТП. Под Миланские критерии попадали 10 (62,5%) пациентов, 6 (37,5%) вне их. По классификации BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) стадии A₁–A₄ соответствовали 10, стадии B – 6 больных. У 11 (68,5%) из 16 пациентов до начала лечения была выявлена повышенная концентрация уровня АФП в сыворотке крови – от 20 до 2463 (в среднем 493,8) нг/мл. ХЭПА выполняли как классические, с липиодолом и гемостатической губкой, так и с лекарственно насыщаемыми сферами от 1 до 7 (в среднем 3) раз. Во всех случаях использовали доксорубин. **Результаты.** Технический успех во 2-й группе составил 100%. Осложнений не было. У трех больных в качестве дополнения выполнили РЧА, у двух – лапароскопическую РЧА-ассистированную атипичную резекцию печени, у одного – последовательные резекцию и РЧА. По критериям m-Recist полный ответ наблюдали у 6 (37,5%), частичный – у 7 (43,75%), стабилизацию – у 3 (18,75%). Динамика АФП была следующей: у 5 из 11 больных с повышенным уровнем удалось достичь референтных значений, их отдаленные результаты сопоставимы с 1-й группой. У 4 отмечено снижение на 13–84%; выявлена прямо пропорциональная зависимость степени снижения АФП и времени до прогрессирования. У 2 отмечен рост концентрации АФП на 42 и 320%, время до прогрессирования составило 3 и 1 мес., оба не прожили 12 мес. В настоящее время живы 9 (56%) из 16 пациентов в сроки от 4 до 156 (в среднем 60,2) мес., из них прогрессирование опухоли наблюдается у 2. Умерли 7 (44%) больных в сроки от 9 до 54 мес. Показатели 1, 3, 5-летней актуаральной выживаемости составили 93, 50, 32%, два пациента прожили более 10 лет. Средняя продолжительность жизни составила 28,0 ± 3,0 мес. **Заключение.** Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что динамика концентрации АФП в сыворотке крови являлась важным прогностическим фактором, влиявшим на отдаленные результаты ТП. Хороший биологический ответ на ХЭПА может являться положительным фактором прогноза, результаты ТП у этих больных сопоставимы с таковыми у пациентов, соответствующих Миланским критериям. Снижение концентрации АФП менее чем на 50% после неoadьювантной ХЭПА являлось неблагоприятным фактором, а ее увеличение – крайне неблагоприятным.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, цирроз печени, химиоэмболизация печеночных артерий, неoadьювантная терапия, трансплантация печени, альфафетопротеин.

Для корреспонденции: Полехин Алексей Сергеевич. 191014, Санкт-Петербург, Литейный пр., 37–39.
Тел./факс: (812) 335-23-80. E-mail: polehin_aleksey@mail.ru

Corresponding author: Aleksey Polehin. Address: 37–39, Liteyny Prospekt, St. Petersburg, 191014, Russian Federation.
Phone/fax: (812) 335- 23- 80. E-mail: polehin_aleksey@mail.ru

TRANSCATHETER HEPATIC ARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION IN CIRRHOTIC PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA BEFORE LIVER TRANSPLANTATION: THE PROGNOSTIC VALUE OF ALPHA-FETOPROTEIN CONCENTRATIONS

D.A. Granov¹, A.S. Polehin², P.G. Tarazov¹, I.O. Rutkin¹, I.I. Tileubergenov¹, V.V. Borovik¹

¹ Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technology, St. Petersburg, Russian Federation

² Leningrad Regional Clinical Oncological Dispensary, St. Petersburg, Russian Federation

Objective: to study liver transplantation (LT) outcomes in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma (HCC), who underwent transcatheter hepatic arterial chemoembolization (THACE). **Materials and methods.** From January 1998 to April 2020, we performed 245 orthotopic liver transplantation (OLTs) in 229 patients of which 25 (10.2%) had HCC in cirrhosis. In 9 (36%) patients, LT was performed without neoadjuvant therapy (Group 1). Group 2 consisted of 16 (66%) patients who underwent 49 THACE cycles before LT. 10 (62.5%) patients fell within the Milan criteria, while 6 (37.5%) were outside. According to the BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) classification, 10 patients had A₁–A₄ stage, while 6 were in B stage. In 11 (68.5%) of 16 patients, increased serum alpha-fetoprotein (AFP) concentrations from 20 to 2463 (on average 493.8) ng/mL was revealed before treatment. In performing THACE, both the classical method (with lipiodol and hemostatic sponge) and the method with drug-eluting beads were performed 1 to 7 (on average 3) times. Doxorubicin was used in all cases. **Results.** Group 2 recorded a 100% technical success. There were no complications. We performed radiofrequency ablation (RFA) in three patients as an adjunct. In two patients, we performed laparoscopic RFA-assisted atypical liver resection, and in one – sequential resection and RFA. Under the m-Recist criteria, complete response was observed in 6 (37.5%), partial response in 7 (43.75%), and stabilization in 3 (18.75%) patients. Change in AFP concentrations were as follows: in 5 out of 11 patients with increased concentrations, we were able to reduce their AFP concentrations to the reference values, their long-term outcomes are comparable to those of Group 1. Four patients showed a 13–84% decrease; a directly proportional relationship between the degree of AFP decrease and the time to tumor progression was revealed. In 2 patients, there were 42% and 320% increase in AFP concentrations, the time to tumor progression was 3 and 1 month, both did not live up to 12 months. Among 9 (56%) of the living 16 patients, a maximum of 156 months and a minimum of 4 months (60.2 average) have elapsed since the surgery. Two of these nine have tumor progression (cases 4 and 14). Seven (44%) patients died within 9 to 54 months. The 1, 3, 5-year actuarial survival rates were 93, 50, 32%, two patients lived more than 10 years. The average life expectancy was 28.0 ± 3.0 months. **Conclusion.** Serum AFP concentration is an important prognostic factor influencing the long-term outcomes of LT. Good biological response to THACE can be a positive predictor; LT outcomes in these patients are comparable to those in patients who meet the Milan criteria. A decrease in AFP concentrations by less than 50% after neoadjuvant THACE is an unfavorable factor, and its increase is extremely adverse.

Keywords: hepatocellular carcinoma, cirrhosis, hepatic arterial chemoembolization, neoadjuvant therapy, liver transplantation, alpha-fetoprotein.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация печени (ТП) является единственным радикальным методом лечения гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) на фоне цирроза печени (ЦП). Однако, достигая компромисса между трансплантационными критериями и лечебными рекомендациями по ГЦР, ТП остается далеко не рутинной операцией и выполняется лишь у 10–15% больных [1]. По данным литературы, в течение года более 55% больных выбывают из листа ожидания из-за прогрессирования ГЦР [2, 3]. По данным официальных статистических отчетов за последние 10 лет, пик заболеваемости ГЦР в РФ еще не пройден [4–6]. Разработанные противовирусные препараты против ХВГ С могут значимо

повлиять на статистику ГЦР, как это происходит в западных странах, но их доступность пока нельзя назвать широкой [7, 8].

С момента формулировки первых трансплантационных критериев прошло уже более 20 лет. Являясь основой и гарантом достижения наилучших показателей выживаемости (4-летняя выживаемость составляет 83%), Миланские критерии довольно строги [9]. И за это время в разных странах разрабатывались альтернативные рекомендации ТП при ГЦР на фоне ЦП. Помимо числа и размеров очагов в последнее время учитываются биологические маркеры опухоли, степень дифференцировки, ответ опухоли на проводимое лечение. На данный момент сфор-

мулировано более 20 расширенных критериев ТП. Все они направлены на увеличение числа операций с достижением приемлемых отдаленных результатов, которые у данной группы больных напрямую зависят от прогрессирования ГЦР [10, 11]. С целью сохранения пациента в листе ожидания ТП все более широко используются методы локального противоопухолевого лечения, которые помимо сдерживания опухолевого процесса могут снизить стадию ГЦР, создав более благоприятные условия для ТП [12, 13]. Наиболее часто применяется химиоэмболизация печеночной артерии (ХЭПА).

Цель настоящего исследования: изучить собственные результаты ТП у больных с ГЦР на фоне ЦП, получавших ХЭПА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 1998-го по май 2020 г. у 229 больных выполнены 245 ортотопических ТП от посмертного донора, из них у 25 – по поводу ГЦР на фоне ЦП. У 22 больных цирроз сформировался вследствие хронических вирусных гепатитов (В, С и D), у двух – из-за аутоиммунного гепатита; у одной пациентки был первичный билиарный цирроз. По классификации ЦП Child-Pugh два больных (8%) соответствовали стадии А, 18 (72%) – В и 5 (20%) – С [14].

Диагноз ГЦР у 9 (36%) пациентов был установлен только при гистологическом исследовании удален-

ных органов, и ХЭПА у них не выполняли. Все они ретроспективно попадали под Миланские критерии: максимальный диаметр узлов не превышал 2 см, не более трех очагов в каждом органе и стадия «0» по классификации BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer classification) [15]. Эти пациенты составили 1-ю группу.

У 16 (64%) больных 2-й группы в качестве неоадьювантной терапии выполнили 49 циклов ХЭПА в различных модификациях (табл.). Из них для 10 пациентов, попадавших под Миланские критерии, задачей ХЭПА было предотвращение прогрессирования опухоли с целью сохранения в листе ожидания. У 6 больных задачей ХЭПА являлось уменьшение объема опухоли до Миланских критериев и снижение ее биологической активности. На момент начала лечения стадии A₁–A₄ по BCLC соответствовали 10 (62,5%), стадии В – 6 (37,5%) больных [15]. У 11 (68,5%) из 16 пациентов до начала лечения была выявлена повышенная концентрация уровня альфа-фетопротейна (АФП) в сыворотке крови – от 20 до 2463 (в среднем 493,8) нг/мл.

ХЭПА выполняли по стандартной методике, с использованием 10–50 мг доксорубина, смешанного с 5–10 мл сверхжидкого липиодола, мелко нарезанной гемостатической губки, или доксорубин-насыщаемых сфер (Hepasphere, «Biosphere Medical»; DC Beads, Life Pearls, «Terumo»). Учитывая наличие у

Таблица

Характеристика группы 2
Group 2 characteristics

№/ возраст	АФП до ХЭПА	АФП после ХЭПА	BCLC	МК после ХЭПА (+/-)	Время ожидания (мес.)	Время до прогрессирования (мес.)	Результат (мес.)	
							Живы	Умерли
1. К., 28	N	N	B	-	7	12		26
2. Б., 58	N	N	B	+	15	-	62	-
3. Р., 45	20	N	A	+	2	-	77	-
4. З., 54	1300	1122 (<14%)	A	+	6	19	76	-
5. Е., 49	183	30 (<84%)	B	+	6	24	-	36
6. К., 52	346	111 (<68%)	A	+	26	-	-	54
7. К. А., 53	113	N	B	+	10	-	-	19
8. К. Б., 43	N	N	A	+	12	12	-	33
9. К., 53	59	N	A	+	7	-	138	-
10. С., 61	30	51 (>42%)	A	-	5	3	-	9
11. Т., 45	2463	8666 (>320%)	A	+	16	1	-	20
12. У., 48	N	N	B	+	12	-	168	-
13. Н., 55	31	N	B	+	23	-	62	-
14. П., 52	343	300 (<13%)	A	+	15	2	21	-
15. С., 47	N	N	A	+	12	-	30	-
16. Ш., 64	544	N	A	+	30	-	34	-

Примечание. BCLC – Barcelona Clinic Liver Cancer classification [14]; ХЭПА – химиоэмболизация печеночной артерии; МК – Миланские критерии [8]; АФП – альфафетопротейн.

Note. BCLC – Barcelona Clinic Liver Cancer classification [14]; ХЭПА – transcatheter hepatic arterial chemoembolization; МК – Milan Criteria [8]; АФП – alpha-fetoprotein.

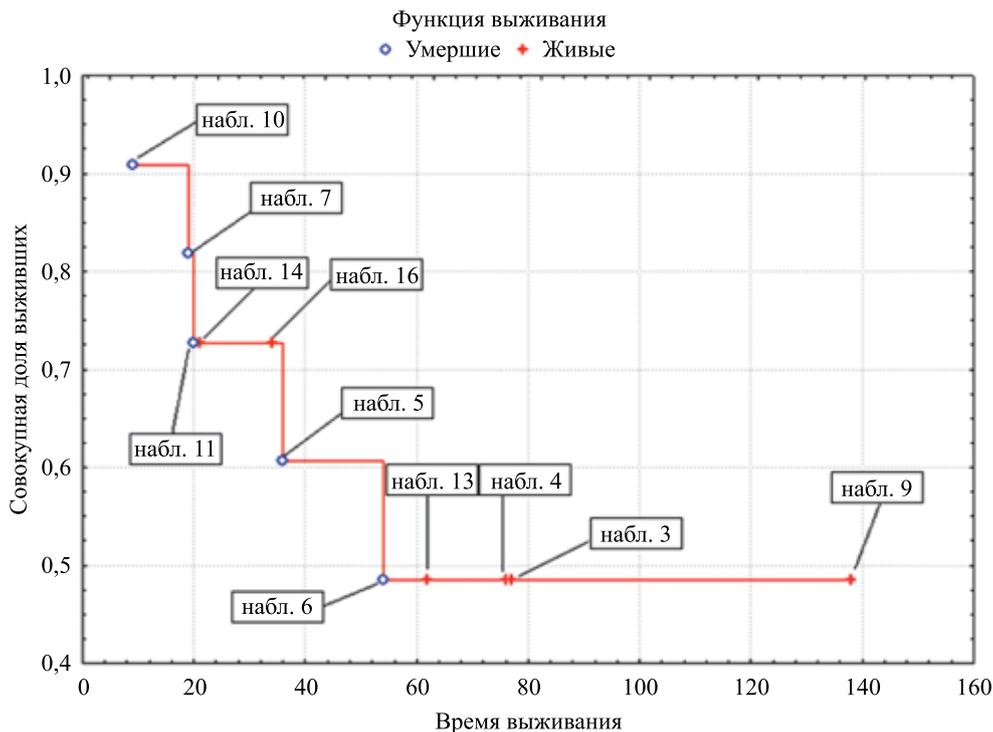


Рис. Расчет выживаемости у больных с повышенной концентрацией АФП методом Каплана–Майера: «+» – живые; «○» – умершие; набл. – наблюдение

Fig. Calculation (by the Kaplan-Meier method) of survival in patients with increased AFP concentrations: «+» – alive; «○» – deceased; набл. – observation

больных выраженных проявлений печеночной недостаточности, использовали только суперселективную ХЭПА, при необходимости с помощью микрокатетеров 2,4–2,9 F (Progreat, «Terumo»; Neuro Renegade, «Boston»).

Результаты лечения оценивали через 3–5 нед. на основании данных мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ), используя критерии m-Recist; оценивали динамику концентрации АФП [16]. ХЭПА выполняли от 1 до 7 раз, повторяли только при доказанном прогрессировании через 1–8 (в среднем 3,7) мес.

После ХЭПА, при достижении частичного ответа и уменьшения размеров опухоли, у трех больных (наблюдения 7, 8, 9) в качестве дополнения выполнили радиочастотную абляцию (РЧА), у двух – лапароскопическую (ЛС) РЧА-ассистированную атипичную резекцию печени (набл. 14, 16), у одного при билобарном поражении – последовательные резекцию и РЧА (набл. 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ

К настоящему времени в 1-й группе живы 7 (78%) из 9 больных в сроки от 24 до 134 (в среднем 69,8) мес., все без признаков прогрессирования ГЦР. Показатели 1, 3, 5-летней актуаральной выживаемости составили 78, 45, 44%, один пациент жив

более 10 лет. Умерли двое в сроки 1 (сепсис) и 7 мес. (рецидив ГЦР и отторжение трансплантата).

Во 2-й группе технический успех ХЭПА составил 100%. Осложнений не было. По критериям m-Recist полный ответ наблюдали у 6, частичный – у 7, стабилизацию – у 3 больных. К моменту ТП стадии A₁–A₄ по классификации BCLC соответствовали 14, стадии B – два больных (набл. 1, 10). У 4 из 6 пациентов удалось достичь ответа опухоли на лечение и вернуть их в рамки Миланских критериев (набл. 2, 5, 12, 13). Динамика АФП была следующей: у 5 из 11 больных с повышенным уровнем удалось достичь референтных значений, у 4 отмечено снижение на 13–84%, у 2 – увеличение на 42 и 320% (табл.).

В настоящее время живы 9 (56%) из 16 пациентов в сроки от 4 до 156 (в среднем 60,2) мес., из них прогрессирование опухоли наблюдается у 2 (набл., 4, 14). Умерли 7 (44%) больных в сроки от 9 до 54 мес.: 5 – из-за прогрессирования ГЦР, возникшего через 1–24 (в среднем 11) мес. (рецидив в трансплантате, метастатическое поражение легких, диссеминация), два – от интеркуррентной патологии (острое нарушение мозгового кровообращения, холангиогенный сепсис). Показатели 1, 3, 5-летней актуаральной выживаемости составили 93, 50, 32%, два пациента прожили более 10 лет. Средняя продолжительность жизни составила 28,0 ± 3,0 мес.

У 5 из 11 больных, которым удалось достичь снижения концентрации АФП до референтных значений, по m-Recist наблюдался полный ответ на лечение и тотальный некроз опухоли по данным гистологических исследований. В наблюдениях 7 и 13 до лечения пациенты были вне Миланских критериев. В настоящее время 4 из 5 живы в сроки 34, 62, 77 и 138 мес., без признаков прогрессирования ГЦР (набл. 16, 13, 3 и 9). Один пациент скончался через 19 мес. по причине, не связанной с опухолевым прогрессированием (набл. 7). Эти данные сопоставимы с результатами группы 1.

У пациентов со снижением концентрации АФП по m-Recist регистрировался частичный ответ. В наблюдениях 5 и 6 АФП снизился на 84 и 68%, при этом в наблюдении 6 прогрессирования ГЦР не было, а в наблюдении 5 наступило через 24 мес. Оба пациента умерли в сроки 36 и 54 мес., причем наибольший срок прожил пациент с меньшим снижением АФП и от интеркуррентной патологии (набл. 6). В наблюдениях 4 и 14 АФП снизился на 14 и 13%, время до прогрессирования составило 19 и 2 мес. соответственно.

У двух больных на фоне стабильного течения ГЦР отмечен рост концентрации АФП на 42 и 320%, время до прогрессирования составило 3 и 1 мес., оба не прожили 12 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

Камнем преткновения формирования листа ожидания для больных ГЦР на фоне ЦП является частое несоответствие стадий опухолевого процесса и цирроза печени. Так, при соблюдении эталонных Миланских критериев ТП показана при наличии одного или трех опухолевых узлов размером не более 3 см. При этом, следуя другому правилу, ТП показана при субкомпенсированном ЦП. Ведь в последнее время с развитием хирургических технологий все чаще встречаются данные об экономных резекциях печени, различных методах интервенционной радиологии, которые довольно безопасно и эффективно позволяют контролировать опухолевый процесс даже на поздних стадиях [17, 18]. Таким образом, основным показанием к ТП остается ЦП с необратимыми нарушениями функции печени.

Представим часто встречающуюся ситуацию: пациент с одиночным ГЦР до 3 см в диаметре и циррозом печени класса В по Child–Pugh. Согласно основной по выбору тактики лечения классификации BCLC, ему показана ТП. С момента постановки в лист ожидания прошло два месяца, и очаг увеличился до 4 см, а уровень АФП вырос с 80 до 380 нг/мл. Стоит ли бездействовать в такой ситуации? На наш взгляд, если ничего не предпринимать, то еще через два месяца у этого пациента, согласно BCLC, станет возможным только лечение ингибиторами протеинкиназы. Учитывая невозможность гарантировать даже

примерные сроки ТП, мы полагаем, что всем подобным пациентам необходимо оказывать противоопухолевое лечение. Наиболее доступным и безопасным считаем ХЭПА [19].

Более чем в половине имеющихся критериев ТП учитываются биологические маркеры опухоли, наиболее доступным из которых является определение концентрации АФП. Критичность ее величины, по данным разных авторов, варьирует от 20 до 1000 нг/мл [10, 11]. Согласно рекомендациям EASL и RUSSCO, для установления диагноза ГЦР достаточно иметь совокупность клинических, рентгенологических и лабораторных данных (LIRADS 2 и более + ЦП + десятикратное повышение концентрации АФП) [15, 20, 21] без взятия биопсии, связанной с высоким риском кровотечения после пункции печени на фоне гипокоагуляции. Соответственно, оценка степени дифференцировки опухоли зачастую выполняется только после ТП. И АФП, и морфологическая картина наряду с числом и размером опухолевых узлов стали основой для формулировки прогностических шкал результатов ТП при ГЦР [11].

В нашем исследовании во 2-й группе у 11 (68,5%) из 16 больных была выявлена повышенная концентрация АФП. После ХЭПА у 5 из 11 пациентов удалось достичь снижения АФП до референтных значений (наблюдения 3, 7, 9, 13, 16). В итоге такие показатели, как время до прогрессирования и выживаемость, у этих больных оказались сопоставимы с 1-й группой. Еще у 4 пациентов с помощью ХЭПА удалось достичь снижения концентрации АФП. В наблюдениях 5 и 6 снижение АФП составило 84 и 68%; прогрессирование ГЦР возникло только в наблюдении 5 и составило 24 мес. В наблюдениях 4 и 14 АФП снизился на 14 и 13%; время до прогрессирования составило 19 и 2 мес. соответственно. У двух больных с повышением концентрации АФП (наблюдения 10, 11) время до прогрессирования оказалось весьма коротким: 3 и 1 мес., несмотря на то что в наблюдении 11 ТП выполнена согласно Миланским критериям.

Таким образом, динамика концентрации АФП в сыворотке крови являлась важным прогностическим фактором, влиявшим на отдаленные результаты ТП. Хороший биологический ответ на ХЭПА может являться положительным фактором прогноза, результаты ТП у этих больных сопоставимы с таковыми у пациентов, соответствующих Миланским критериям. Снижение концентрации АФП менее чем на 50% после неoadъювантной ХЭПА являлось неблагоприятным фактором, а ее увеличение – крайне неблагоприятным.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ, Мойсюк ЯГ, Поццов ВН и др. Отдаленные результаты трансплантации трупной печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014; 16 (3): 45–53. Gautier SV, Moysyuk YG, Poptsov VN et al. Long-term outcomes of deceased donor liver transplantation. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2014; 16 (3): 45–53. (In Russ.).
2. Salvalaggio PR, Felga G, Axelrod DA et al. List and liver transplant survival according to waiting time in patients with hepatocellular carcinoma. *American J Transplant*. 2015; 15 (3): 668–677.
3. Benmassaoud A, Tsochatzis EA. Loco-regional treatments on the liver transplant waiting list: unmasking hepatocellular carcinoma (HCC) biology. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2018; 7 (3): 199–201.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68 (6): 394–424.
5. Балахнин ПВ, Шачинов ЕГ, Шмелев АС. Роль хирургических технологий в лечении вирус-ассоциированных опухолей на примере гепатоцеллюлярного рака. *Практическая онкология*. 2018; 19 (4): 348–377. Balakhnin PV, Shachinov EG, Shmelev AS. The role of surgical technologies in the treatment of virus-associated tumors on the example of hepatocellular carcinoma. *Practical oncology*. 2018; 19 (4): 348–377. (In Russ.).
6. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Злокачественные образования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: РИИС ФИАН, 2018. 250. Kaprin AD, Starinskij VV, Petrova GV. Zlokachestvennye obrazovanija v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost'). М.: RIIS FIAN, 2018. 250. (In Russ.).
7. Crespo G, Trota N, Londono M-C et al. The efficacy of direct anti-HCV drugs improves early post-liver transplant survival and induces significant changes in waiting list composition. *Journal of Hepatology*. 2018; 69 (1): 11–17.
8. EASL recommendation on treatment of hepatitis C 2018. *Journal of Hepatology*. 2018; 69 (2): 461–511.
9. 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.
10. Schielke A, Meurisse N, Lamproye A et al. Selection criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. Eastern and western experiences, and perspectives for the future. *Acta Gastroenterol Belg*. 2019; 82 (2): 314–318.
11. Мальцева АП, Сюткин ВЕ, Кольшев ДЮ и др. Трансплантация в онкологии – будущее мультидисциплинарного подхода. *Трансплантология*. 2019; 11 (3): 218–233. Maltseva AP, Syutkin VE, Kolyshchev DY et al. Transplantation in oncology: the future of a multidisciplinary approach. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2019; 11 (3): 218–233. (In Russ.).
12. Pompili M, Francica G, Romana Ponziani F et al. Bridging and downstaging treatments for hepatocellular carcinoma in patients on the waiting list for liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2013; 19 (43): 7515–7530.
13. Kulik L, Heimbach JK, Zaiem F et al. Therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2018. 67 (1): 381–400.
14. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *The liver and portal hypertension*. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1964: 50.
15. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018; 69 (1): 182–236.
16. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2010; (30): 52–60.
17. Патютко ЮИ, Кудашкин НЕ. Хирургическое лечение больных гепатоцеллюлярным раком ВCLC В. *Злокачественные опухоли*. 2016; 4, спецвыпуск 1: 46–47. Patjutko JuI, Kudashkin NE. Hirurgicheskoe lechenie bol'nyh gepatocelljuljarnym rakom BCLC B. *Malignant Tumor*. 2016; 4, specvyпуск 1: 46–47.
18. Bhandare MS, Patkar S, Shetty N et al. Liver Resection for HCC Outside the BCLC Criteria. *Langenbecks Arch Surg*. 2018; 403 (1): 37–44.
19. Полехин АС, Таразов ПГ, Поликарпов АА, Гранов ДА. Химиоэмболизация печеночной артерии в лечении больных гепатоцеллюлярным раком на фоне выраженного цирроза печени. *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2019; 178 (6): 29–35. Polekhin A.S., Tarazov PG, Polikarpov AA, Granov DA. Transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma on advanced liver cirrhosis. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2019; 178 (6): 29–35.
20. Бредер ВВ, Балахнин ПВ, Виришке ЭР и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению гепатоцеллюлярного рака. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. 2019; 9 (2): 420–438. Breder VV, Balahnin PV, Virshke ER et al. Prakticheskie rekomendacii po lekarstvennomu lecheniyu gepatocellyulyarnogo raka. *Zlokachestvennye opuholi: Prakticheskie rekomendacii RUSSCO*. 2019; 9 (2): 420–438. (In Russ.).
21. American College of Radiology. Quality and safety resources: Liver Imaging – Reporting and Data System. Available at: <http://www.acr.org/QualityB/Safety/Resources/LIRADS>. Accessed April 22, 2012.

Статья поступила в редакцию 20.08.2020 г.
The article was submitted to the journal on 20.08.2020