



Скрининг и ранняя диагностика гепатоцеллюлярного рака и оптимизация методов диагностической визуализации: обзор литературы и заключение совета экспертов

В.В. Бредер^{1,*}, Р.Б. Алиханов^{2,3}, С.С. Багненко^{4,5}, Е.Н. Бессонова⁶, В.А. Исаков⁷, Н.Е. Кудашкин¹, Б.М. Медведева¹, А. В. Мищенко^{4,8,9}, М. С. Новрузбеков^{10,11}, В.С. Рудаков¹²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ ГАУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, Российская Федерация

⁷ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Российская Федерация

⁸ ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Российская Федерация

⁹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁰ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

¹¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

¹² ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», Москва, Российская Федерация

Цель обзора: описать современные подходы, используемые для скрининга и ранней диагностики гепатоцеллюлярного рака (ГЦР).

Основные положения. Следует организовать проведение скрининга ГЦР в группах высокого риска его развития (цирроз печени любой этиологии, больные хроническим вирусным гепатитом В и пациенты с фиброзом печени F3) в виде регулярного (каждые 6 мес.) проведения УЗИ печени в сочетании с определением уровня альфа-фетопротейна (АФП). При уровне АФП ≥ 20 нг/мл даже в случае отсутствия изменений по данным УЗИ целесообразно провести МРТ с гепатоспецифическим контрастным средством – гадоксетовой кислотой, которая позволяет выявить более мелкие очаговые поражения печени, в том числе в цирротически измененной. При выявлении на УЗИ очаговых поражений печени размером 1–2 см дополнительная визуализация печени с помощью МРТ с гепатоспецифическим контрастным средством – гадоксетовой кислотой будет способствовать выявлению ГЦР на более ранних стадиях или диспластических узлов высокой степени дисплазии. При планировании хирургического лечения и трансплантации печени следует предпочтительно использовать МРТ с гепатоспецифическим контрастным средством, поскольку наличие гепатобилиарной фазы может позволить выявить дополнительные более мелкие очаговые поражения печени, оценить характер очагового поражения печени. При включении пациента в лист ожидания на трансплантацию печени оптимальная кратность проведения МРТ печени составляет 1 раз в 3 месяца.

Заключение. Проведение МРТ с гепатоспецифическим контрастным средством – гадоксетовой кислотой эффективно при скрининге, ранней диагностике и при планировании лечения ГЦР.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, рак печени, МРТ, гепатотропный контраст, скрининг, ранняя диагностика, гадоксетовая кислота

Конфликт интересов. Публикация подготовлена при поддержке руководителя группы медицинской поддержки бизнес-юнита «Радиология» АО «БАЙЕР» А.А. Порошиной.

Для цитирования: Бредер В.В., Алиханов Р.Б., Бажненко С.С., Бессонова Е.Н., Исаков В.А., Кудашкин Н.Е., Медведева Б.М., Мищенко А.В., Новрузбеков М.С., Рудаков В.С. Скрининг и ранняя диагностика гепатоцеллюлярного рака и оптимизация методов диагностической визуализации: обзор литературы и заключение совета экспертов. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(5):16–23. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-5-16-23>

Screening and Early Diagnosis of Hepatocellular Cancer and Optimization of Diagnostic Imaging Techniques: a Review of the Literature and Conclusion of the Expert Panel

Valeriy V. Breder^{1,*}, Ruslan B. Alikhanov^{2,3}, Sergey S. Bagnenko^{4,5}, Elena N. Bessonova⁶, Vasily A. Isakov⁷, Nikolay E. Kudashkin¹, Bela M. Medvedeva¹, Andrey V. Mishchenko^{4,8,9}, Murad S. Novruzbekov^{10,11}, Vladimir S. Rudakov¹²

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

² Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

³ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

⁴ N.N. Petrov Research Institute of Oncology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

⁵ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁶ Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg, Russian Federation

⁷ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation

⁸ Clinical Oncology Hospital No. 1 of the Department of Health of Moscow, Moscow, Russian Federation

⁹ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

¹⁰ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

¹¹ N.V. Sklifosovskii Research Institute for Emergency Medicine of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

¹² A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA, Moscow, Russian Federation

Aim: to describe modern approaches for screening and early diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC).

Key points. Screening for HCC in high-risk groups (cirrhosis of any etiology, patients with chronic viral hepatitis B and patients with F3 liver fibrosis) should be organized as regular (every 6 months) liver ultrasound in combination with determination of the serum alpha-fetoprotein (AFP) level. At an AFP level of ≥ 20 ng/ml, even in the absence of changes according to ultrasound data, it is advisable to perform MRI with a hepatospecific contrast agent (gadoteric acid) which makes it possible to detect very small focal liver lesions. If focal liver lesions of 1–2 cm are detected on ultrasound, additional imaging of the liver using MRI with a hepatospecific contrast agent gadoteric acid helps to identify HCC at an earlier stage or high degree dysplastic nodes. When planning surgical treatment and liver transplantation, it is preferable to use MRI with a hepatospecific contrast agent, since the presence of the hepatobiliary phase may allow the detection of additional smaller focal liver lesions and assess the nature of the focal liver lesion. When a patient is included in the waiting list for liver transplantation, the optimal frequency of liver MRI is 1 time in 3 months.

Conclusion. MRI with hepatospecific contrast agent gadoteric acid is effective in screening, early diagnosis and treatment planning for HCC.

Key words: hepatocellular carcinoma, liver cancer, MRI, hepatospecific contrast, screening, early diagnosis, gadoteric acid

Conflict of interests. The publication was prepared with the support of the Medical Affairs Team Lead, Radiology, business unit of BAYER JSC A.A. Poroshina.

For citation: Breder V.V., Alikhanov R.B., Bagnenko S.S., Bessonova E.N., Isakov V.A., Kudashkin N.E., Medvedeva B.M., Mishchenko A.V., Novruzbekov M.S., Rudakov V.S. Screening and Early Diagnosis of Hepatocellular Cancer and Optimization of Diagnostic Imaging Techniques: a Review and Conclusion of the Expert Panel. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(5):16–23. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-5-16-23>

Проблемы ранней диагностики гепатоцеллюлярного рака

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) составляет до 85 % всех первичных злокачественных новообразований печени. Согласно оценке GLOBOCAN, в 2020 году первичные злокачественные заболевания печени занимали 6-ю позицию по распространенности в мире среди всех онкологических заболеваний и 3-ю по смертности [1]. В Российской

Федерации в 2020 году было зарегистрировано 10 349 новых случаев и 11 192 смертельных исхода [2]. Основной из возможных причин наблюдаемого (более чем на 8 %) превышения числа умерших над числом впервые выявленных случаев заболевания можно назвать позднюю диагностику заболевания — около 60 % случаев выявляется уже в IV стадии заболевания [3]. В РФ в данной группе злокачественных заболеваний также отмечается отрицательная динамика за последние 10 лет среди

лиц мужского пола за счет роста показателя смертности на 23,18 % [3].

Значительная доля посмертной диагностики отражает крайне неблагоприятную ситуацию с диагностикой данного заболевания. 66–80 % больных с впервые установленным заболеванием умирают в течение 1 года. Основная причина поздней диагностики – в сложности выявления, как правило, малосимптомных опухолей на фоне хронического гепатита, вирусного и стеатогепатита, часто с исходом в цирроз [4].

Если раньше основными факторами риска развития ГЦР были вирусные гепатиты, то в настоящее время в различных странах отмечается тенденция к снижению их доли среди причин заболеваемости ГЦР и увеличение доли ГЦР алиментарно-метаболической природы, включая ожирение, сахарный диабет [5].

По данным ретроспективного анализа группы ($n = 380$) пациентов ГЦР, находившихся под наблюдением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», главными факторами риска развития гепатоцеллюлярного рака у них были: вирусный (58 %, с преобладанием гепатита С – 30,5 %), алиментарно-метаболический (диабет, ожирение, метаболический синдром – 17,4 %) и токсический (алкоголь – 8,7 %); фоновый цирроз печени был выявлен у 203 (53,4 %) пациентов [6].

Отсутствие в РФ широко применяемых скрининговых программ по выявлению ГЦР в группах риска – при циррозе печени любой этиологии – неизбежно приводит к поздней диагностике рака – в 2012 г. только в 3,7 % случаев ГЦР выявлены при профилактических осмотрах. Поздняя диагностика определяет малое число случаев выполненного радикального хирургического лечения (менее 7 % в общей популяции больных ГЦР в РФ) [7].

Методы медицинской визуализации для раннего выявления гепатоцеллюлярного рака

Система активного выявления ГЦР на ранней стадии в группах высокого риска успешно используется во многих странах мира. Было показано, что скрининг ГЦР в группах риска позволяет увеличить выявление данного заболевания на ранней стадии и повысить выживаемость [8].

Развитие ГЦР ассоциировано с наличием хронических заболеваний печени, для которых характерен длительно существующий воспалительный процесс и развитие фиброза. Степень риска возникновения ГЦР зависит от природы и длительности существования хронического заболевания (вирусная инфекция, генетически обусловленное заболевание) или образа жизни [9]. К группам риска развития ГЦР относятся пациенты с циррозом любой этиологии, хроническим вирусным гепатитом В и/или С, неалкогольной жировой

болезнью печени (НАБЖП) и неалкогольным стеатогепатитом (в сочетании с сахарным диабетом и ожирением) [10–12]. По риску развития ГЦР пациентов можно разделить на группы очень высокого, высокого и низкого риска. Для оценки риска развития применяются различные шкалы оценки риска: при циррозе – индекс THRI, при гепатите В у пациентов, не получающих противовирусную терапию, – модель Reach-B, при гепатите В у пациентов после противовирусной терапии – шкалу PAGE-B, у пациентов с НАБЖП – индекс Fib-4. Оценка риска развития ГЦР и дифференцированный подход к выбору метода и скрининга могут повысить выявляемость ГЦР на ранней стадии и положительно повлиять на затраты на ведение таких пациентов. Интервал наблюдения должен зависеть от степени риска развития ГЦР и от среднего времени увеличения опухоли в два раза, которое при ГЦР, как было показано, составляет от 80 до 117 дней. Таким образом, кратность проведения скрининговых исследований в группе высокого риска развития ГЦР каждые 6 месяцев представляется обоснованной [10, 12].

При наблюдении пациентов, относящихся к группе низкого риска развития ГЦР, возможно рассмотреть снижение кратности исследования до 1 раза в 6–12 мес. [13]. По данным различных исследований, очаговые поражения печени диаметром менее 2 см, которые могут быть выявлены в цирротической печени, чаще всего доброкачественные [14, 15]. Но подобные поражения могут относиться к предраковым состояниям, к которым относятся диспластические узлы высокой степени дисплазии, при наличии которых частота развития ГЦР в течение года составляет 46,2 % [13]. В данном случае следует рассмотреть увеличение кратности визуализационных методов исследования – 1 раз в 4 месяца [12].

Из-за низкой чувствительности УЗИ, КТ с контрастным усилением и магнитно-резонансной томографии с внеклеточным контрастным средством (МРТ-ВКС) (37,3, 59,1 и 63,8 %, соответственно) при выявлении очаговых поражений печени менее 2 см и у пациентов с впервые установленным циррозом печени представляется целесообразным использование как можно более чувствительных методов при первоначальной визуализации. Было показано, что чувствительность МРТ с гепатоспецифическим контрастным средством, гадоксетовой кислотой (Gd-ЕОВ-DТРА, Примовист®, «Байер», Германия) составляет 83,6 % при выявлении ГЦР малых размеров на фоне цирроза [13, 16].

В настоящий момент в клинической практике есть возможность выявить ГЦР при наблюдении за предраковыми очаговыми поражениями < 2 см и тем самым достичь цели ранней диагностики и лечения рака печени. Применение МРТ с гадоксетовой кислотой при уточнении природы очаговых поражений печени размером 1–2 см может повысить выявляемость ГЦР на очень ранней стадии

или диспластических узлов высокой степени дисплазии [13, 17].

На выбор тактики ведения пациента влияет стадия выявленного ГЦР. Барселонская система клинического стадирования ГЦР (BCLC — Barcelona Clinic Liver Cancer) — это широко используемый и проверенный алгоритм, на основании которого осуществляется выбор метода лечения. Обновленная в 2018 г. система BCLC включает в себя оценку как распространенности опухолевого процесса, так и объективного состояния больного, функционального состояния печени, а также предполагаемую эффективность лечения в зависимости от стадии ГЦР. Классификация Чайлд-Пью должна использоваться во всех случаях при выборе варианта лечения для оценки функционального статуса печени. На ранних стадиях ГЦР (1–3 узла < 3 см, сохранная функция печени, функциональный статус 0) рекомендовано применение радикальных методов лечения — резекции или трансплантации. При этом ожидаемая медиана продолжительности жизни после лечения будет составлять более 5 лет [18].

Критерии визуализации лежат в основе принятия решений о лечении, предоставляя информацию о местоположении поражения, количестве, размере и стадии. Рентгенологическим признаком ГЦР является накопление контрастного средства во время артериальной фазы в сочетании с его вымыванием во время порто-венозной или отсроченной фаз, оцениваемых с помощью динамической компьютерной томографии или МРТ. В узелках размером 1–2 см эти типичные признаки визуализации для ГЦР имеют специфичность и положительную прогностическую ценность почти 100 %, но при этом отмечается низкая чувствительность (71 %) [19]. В ряде исследований было показано, что МРТ обладает более высокой чувствительностью, чем КТ, при диагностике ГЦР у пациентов с хроническими заболеваниями печени [20, 21].

МРТ с контрастным усилением гадооксетовой кислотой для раннего выявления гепатоцеллюлярного рака

МРТ, выполненная с использованием гадооксетовой кислоты, продемонстрировала лучшую точность при диагностике ГЦР, чем КТ [22, 23], и значительно более высокую чувствительность при выявлении очаговых поражений (87 %), чем МРТ, выполненная с другими контрастными средствами [20, 21]. В большом ($n = 700$) ретроспективном исследовании Kim и соавт. было продемонстрировано, что по сравнению со стандартной динамической компьютерной томографией оценка внутривисцеральной распространенности процесса с проведением МРТ с гадооксетовой кислотой привела к выявлению дополнительных ГЦР и уточнению стадии ГЦР и, как следствие, к уменьшению

количества рецидивов и снижению общей смертности у пациентов, которым перед началом лечения использовался данный метод визуализации [24]. При планировании лечения критически важно как можно более точно установить стадию и распространенность процесса, что позволит наиболее оптимально выбрать тактику лечения пациента и снизить риск развития рецидива заболевания у пациентов на ранних стадиях и при использовании радикальных методов лечения.

В исследовании SORAMIC было показано, что МРТ с гадооксетовой кислотой обеспечивала превосходную точность принятия решений о лечении (83 и 81 % соответственно для рентгенологов R1 и R2; популяция всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению $n = 538$; $p < 0,001$) по сравнению с КТ с контрастным усилением (74 и 71 %) и динамической МРТ (76 и 70 % соответственно) [21]. В своем исследовании Lee и соавт. отметили, что наличие гипоинтенсивных очаговых поражений печени без гиперинтенсивного сигнала в артериальную фазу (APHE) по данным МРТ с гадооксетовой кислотой перед оперативным вмешательством является значимым предиктором безрецидивной выживаемости после резекции печени и радиочастотной абляции [25].

В настоящее время для определения возможности проведения трансплантации печени при ГЦР наиболее широко используют Миланские критерии. К независимым предикторам рецидива ГЦР вне Миланских критериев можно отнести гипоинтенсивный сигнал от перитуморальной области во время гепатобилиарной фазы (OR: 18,30; $p < 0,001$). Наличие гепатобилиарной фазы при МРТ повышало точность до 90 % в дополнение к Миланским критериям по сравнению с патологией эксплантированной печени. Гипоинтенсивный сигнал от перитуморальной области во время гепатобилиарной фазы был связан достоверно с более продвинутой стадией опухоли ($p = 0,01$) и микрососудистой инвазией ($p < 0,001$) [26]. Точность распределения пациентов в группы согласно Миланским критериям (полностью соответствуют; соответствуют, но есть дополнительные исключения; не соответствуют) также повышалась с 89 % при МРТ с контрастным усилением до 92 % при добавлении изображений, полученных в гепатобилиарную фазу [27]. Соответственно, проведение МРТ с гепатоспецифическим контрастным средством, гадооксетовой кислотой, позволило более точно оценить риск развития рецидива ГЦР перед трансплантацией [26]. При включении пациента в лист ожидания на трансплантацию печени МРТ печени необходимо проводить 1 раз в 3 месяца. Было показано, что МРТ с гадооксетовой кислотой — точный метод при стадировании и оценке риска рецидива ГЦР.

В мире широко распространена система LI-RADS® — система, позволяющая оценить вероятность злокачественности очагового поражения печени по данным различных методов визуализации

[28]. С одной стороны, у данной системы есть ряд преимуществ для ранней диагностики ГЦР (определение групп риска, оценка вероятности, верификация), единообразие в терминологии, подходах при проведении томографических исследований и правил интерпретации и алгоритмах ведения пациентов, интеграция данной системы в различные международные рекомендации (ACR, NCCN, AASLD, UNOS-OPTN, ESMO, EASL, Клини. рекомендации МЗ РФ-2020) [12, 28–33]. С другой стороны, данная система подходит только для пациентов с циррозом и/или гепатитом В и/или с наличием ГЦР в анамнезе. Также имеют место технологические вариации (как измерять размеры, различные технические параметры МРТ и ряда других параметров), недостаточная обученность персонала, что может негативно сказываться на результатах томографических исследований и снижать точность заключений. Поэтому данной системой целесообразно пользоваться в специализированных центрах.

Из наиболее распространенных в РФ методов визуализации печени УЗИ имеет самые низкие показатели чувствительности и положительной прогностической ценности (ППЦ) в выявлении очаговых поражений печени. Чувствительность и ППЦ КТ с контрастным усилением и МРТ с внеклеточными гадолинийсодержащими контрастными средствами существенно не различаются. МРТ с гадоксетовой кислотой характеризуется более высокими показателями чувствительности и ППЦ (85,6 и 94,2 % соответственно) в выявлении очаговых поражений печени и может использоваться в качестве оптимального метода лучевой диагностики ГЦР [16]. Повышение чувствительности метода МРТ обусловлено способностью гадоксетовой кислоты накапливаться в гепатоцитах на 10–20-й минуте после введения контрастного средства у пациентов со здоровой паренхимой печени и на 20–30-й минуте — у пациентов с циррозом. В гепатобилиарную фазу на фоне гиперинтенсивного сигнала от паренхимы печени выделяются очаговые поражения, в которых отсутствуют нормальные клетки печени и имеющие гипointенсивный сигнал. Таким образом, гадоксетовая кислота позволяет получить дополнительную информацию о характере поражения и выявить дополнительные очаги [34].

Заключение совета экспертов

На основании указанных выше данных совет экспертов в составе авторов этой статьи 28 мая 2021 года предложил следующие пути по повышению выявляемости рака печени на ранних стадиях в целях увеличения выживаемости больных:

1. Организация и проведение скрининга гастроэнтерологической службой в группах высокого риска развития ГЦР (цирроз печени любой этиологии, больные хроническим вирусным гепатитом В и пациенты с фиброзом печени F3), в основе которого

лежат регулярные (каждые 6 мес.) ультразвуковые исследования печени в сочетании с определением уровня альфа-фетопротеина (АФП).

а. При уровне АФП ≥ 20 нг/мл даже в случае отсутствия изменений по данным УЗИ целесообразно провести дополнительное исследование. В данном случае предпочтительней использовать более чувствительный метод визуализации — МРТ с гепатоспецифическим контрастным средством — гадоксетовой кислотой, который позволяет выявить более мелкие очаговые поражения печени, в том числе в цирротически измененной [13, 35].

б. При выявлении на УЗИ очаговых поражений печени размером 1–2 см дополнительная визуализация печени с помощью МРТ с гепатоспецифическим контрастным средством — гадоксетовой кислотой будет способствовать выявлению ГЦР на более ранних стадиях или диспластических узлов высокой степени дисплазии. При выявлении диспластических узлов высокой степени дисплазии интервал между наблюдениями следует сократить до 4 месяцев.

2. Необходима стандартизация описания и оценки характера очагового поражения печени. Широко распространенная в мире система LI-RADS® подходит для оценки очаговых образований печени у пациентов с высоким риском развития ГЦР, в том числе пациентов с циррозом и вирусными гепатитами. Систему LI-RADS® предпочтительней использовать в клиниках экспертного уровня, которые специализируются на лечении пациентов с ГЦР.

3. Использование рентгенологических критериев установления диагноза ГЦР возможно при фоновом циррозе печени на основании заключения опытного рентгенолога по результатам мультифазной компьютерной томографии или динамической магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением.

4. Выбор оптимального варианта лечения ГЦР должен проходить на основе мультидисциплинарного подхода с привлечением и взаимодействием хирурга-гепатолога, химиотерапевта, рентгенолога, морфолога, а также, по возможности, интервенционного радиолога и трансплантолога, имеющих достаточный опыт лечения больных первичным раком печени.

5. При планировании хирургического лечения, резекции, трансплантации следует предпочтительно использовать МРТ с гепатоспецифическим контрастным средством, поскольку наличие гепатобилиарной фазы может позволить выявить дополнительные более мелкие очаговые поражения печени, оценить характер очагового поражения печени. При включении пациента в лист ожидания на трансплантацию печени оптимальная кратность проведения МРТ печени составляет 1 раз в 3 месяца. В спорных случаях следует обратиться за консультацией в специализированные онкологические центры.

Литература / References

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49. DOI:10.3322/caac.21660
2. *Cancer Today*. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Available at https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-treemap?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer&include_nmsc&include_nmsc_other&reloaded&ages_group=0&ages_group=17 [Accessed on May 15, 2021].
3. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2018 (morbidity and mortality) / Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2019. 250 p. (In Russ.)].
4. Бредер В.В. Гепатоцеллюлярный рак в Российской Федерации как социальная и медицинская проблема. Медицинский Совет. 2016;10:10–6. [Breder V.V. Hepatocellular carcinoma as a social and medical problem in the Russian federation. *Meditsinskiy sovet.* 2016;10:10–6 (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-10-18
5. GLOBOCAN, Makarova-Rusher O.V., Altekruse S.F., McNeel T.S., Ulahannan S., Duffy A.G., et al. Population attributable fractions of risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States. *Cancer.* 2016;122(11):1757–65. DOI: 10.1002/cncr.29971
6. Бредер В.В. Факторы риска развития гепатоцеллюлярного рака в онкологической практике. Опыт Российского Онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2016;4:4–12. [Breder V.V. Risk factors for hepatocellular carcinoma in oncology practice. The experience of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. *Ekspperimental'naya i Klinicheskaya gastroenterologiya.* 2016;4:4–12 (In Russ.)].
7. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. / Под ред. М.И. Давыдова и Е.М. Аксель. М.: Издательская группа РОНЦ, 2014. 226 с. [Statistics of malignancies in Russia and the CIS countries in 2012 / Eds M.I. Davydova and E.M. Axel. Moscow: Publishing Group of RCRС, 2014. 226 p. (In Russ.)].
8. Singal A.G., Mittal S., Yerokun O.A., Ahn C., Marrero J.A., et al. Hepatocellular carcinoma screening associated with early tumor detection and improved survival among patients with cirrhosis in the US. *Am J Med.* 2017;130(9):1099–106. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.01.021
9. Coleman W.B. Mechanisms of human hepatocarcinogenesis. *Curr Mol Med.* 2003;3(6):573–88. DOI: 10.2174/1566524033479546
10. Omata M., Cheng A-L., Kudo M., Lee J.M., Jia J., et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatology.* 2017;11:317–70. DOI: 10.1007/s12072-017-9799-9
11. Kudo M., Matsui O., Iijima H., Kadoya M., et al. JSH Consensus-based clinical practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: 2014 update by the liver cancer study group of Japan. *Liver Cancer.* 2014;3:458–68. DOI: 10.1159/000343875
12. European association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182–236. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.019
13. Ding H., Tu H., Qu C., Cao G., Zhuang H., Zhao P., et al. Guideline for stratified screening and surveillance in patients with high risk of primary liver cancer (2020). *Hepatology Res.* 2021;7:17. DOI: 10.20517/2394-5079.2021.13
14. Forner A., Vilana R., Ayuso C., Bianchi L., Solé M., Ayuso JR., et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the non-invasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2008;47(1):97–104. DOI: 10.1002/hep.21966
15. Roskams T. Anatomic pathology of hepatocellular carcinoma: impact on prognosis and response to therapy. *Clin Liver Dis.* 2011;15(2):245–59, vii–x. DOI: 10.1016/j.cld.2011.03.004
16. Hanna R.F., Miloushev V.Z., Tang A., Finklestone L.A., Brejt S.Z., Sandhu R.S., et al. Comparative 13-year meta-analysis of the sensitivity and positive predictive value of ultrasound, CT, and MRI for detecting hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol (NY).* 2016;41(1):71–90. DOI: 10.1007/s00261-015-0592-8
17. Kim T.H., Yoon J.H., Lee J.M. Emerging Role of Hepatobiliary Magnetic Resonance Contrast Media and Contrast-Enhanced Ultrasound for Noninvasive Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: Emphasis on Recent Updates in Major Guidelines. *Korean J Radiol.* 2019;20(6):863–79. DOI: 10.3348/kjr.2018.0450
18. Forner A., Reig M., Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2018;391(10127):1301–14. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30010-2
19. Forner A., Llovet J.M., Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2012;379:1245–55. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61347-0
20. Lee Y.J., Lee J.M., Lee J.S., Park B.H., et al. Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging: a systematic review and meta-analysis. *Radiology.* 2015;275:97–109. DOI: 10.1148/radiol.14140690
21. Ricke J., Steffen I.G., Bargellini I., Berg T., Jaureguizar J.I.B., et al. Gadoteric acid-based hepatobiliary MRI in hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology Rep.* 2020;2(6):100173. DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100173
22. Ye F., Liu J., Ouyang H. Gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA)-enhanced magnetic resonance imaging and multidetector-row computed tomography for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2015;94:e1157. DOI: 10.1097/MD.0000000000001157
23. Guo J., Seo Y., Ren S., Hong S., Lee D., et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced multidetector computed tomography and gadoteric acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging in detecting hepatocellular carcinoma: direct comparison and a metaanalysis. *Abdom Radiol.* 2016;41:1960–72. DOI: 10.1007/s00261-016-0807-7
24. Kim H.D., Lim Y-S., Han S., An J., Kim G-A., et al. Evaluation of early-stage hepatocellular carcinoma by magnetic resonance imaging with Gadoteric acid detects additional lesions and increases overall survival. *Gastroenterology.* 2015;148:1371–82. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.02.05
25. Lee D.H., Lee J.M., Yu M.H., Hur B.Y., Yi N.J., Lee K.W., et al. Non-hypervascular hepatobiliary phase hypointense nodules on gadoteric acid-enhanced MR can help determine the treatment method for HCC. *Eur Radiol.* 2019;29(6):3122–31. DOI: 10.1007/s00330-018-5941-x
26. Lee S., Kim K.W., Jeong W.K., Kim M.J., Choi G.H., Choi J.S., et al. Gadoteric acid-enhanced MRI as a predictor of recurrence of HCC after liver transplantation. *Eur Radiol.* 2020;30(2):987–95. DOI: 10.1007/s00330-019-06424-0
27. Lee D.H., Lee J.M., Baek J.H., Shin C.I., Han J.K., Choi B.I. Diagnostic performance of gadoteric acid-enhanced liver MR imaging in the detection of HCCs and allocation of transplant recipients on the basis of the Milan criteria and UNOS guidelines: correlation with histopathologic findings. *Radiology.* 2015;274(1):149–60. DOI: 10.1148/radiol.14140141
28. Bashir M.R., Chernyak V., Do R.K., Fowler K.J., Kamaya A., et al. The LI-RADS® v2018 Manual. Available at <https://>

- www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/LI-RADS/CT-MRI-LI-RADS-v2018 [Accessed on May 15, 2021].
29. Benson A.B., D'Angelica M.I., Abbott D.E., Anaya D.A., Anders R., et al. Hepatobiliary Cancers, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(5):541–65. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0022
 30. Marrero J.A., Kulik L.M., Sirlin C.B., Zhu A.X., Finn R.S., et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. 2018;68(2):723–50. DOI: 10.1002/hep.29913
 31. Callahan L.R. Liver Review Board Guidance Documents, OPTN/UNOS Liver and Intestinal Organ Transplantation Committee. 2017. Available at https://optn.transplant.hrsa.gov/media/2175/liver_boardreport_guidance_201706.pdf [Accessed on May 15, 2021].
 32. Vogel A., Cervantes A., Chau I., Daniele B., Llovet J.M., Meyer T., et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv238–iv255. DOI: 10.1093/annonc/mdy308
 33. Алиева С.Б., Бредер В.В., Базин И.С., Виршке Э.Р., Долгушин Б.И. и др. Клинические рекомендации. Рак печени (гепатоцеллюлярный). 2020. Министерство здравоохранения Российской Федерации. [Alieva S.B., Bredner V.V., Bazin I.S., Virshke E.R., Dolgushin B.I., et al. Clinical guidelines on liver cancer (hepatocellular). 2020. Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.)]. Available at https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/1_2 [Accessed on May 15, 2021].
 34. Merkle E.M., Zech C.J., Bartolozzi C., Bashir M.R., Ba-Ssalamah A., et al. Consensus report from the 7th International Forum for Liver Magnetic Resonance Imaging. *Eur Radiol.* 2016;26(3):674–82. DOI: 10.1007/s00330-015-3873-2
 35. Harris P.S., Hansen R.M., Gray M.E., Massoud O.I., McGuire B.M., Shoreibah M.G. Hepatocellular carcinoma surveillance: An evidence-based approach. *World J Gastroenterol.* 2019;25(13):1550–9. DOI: 10.3748/wjg.v25.i13.1550

Сведения об авторах

Бредер Валерий Владимирович* — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 17 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: vbredner@yandex.ru; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>

Алиханов Руслан Богданович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением хирургии печени и поджелудочной железы ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы; доцент кафедры хирургии, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8602-514X>

Багненко Сергей Сергеевич — доктор медицинских наук, заведующий научным отделением — ведущий научный сотрудник научного отделения диагностической и интервенционной радиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова»; профессор кафедры современных методов диагностики и радиолучевой терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4131-6293>

Бессонова Елена Николаевна — доктор медицинских наук, главный внештатный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Свердловской области; руководитель Свердловского областного гепатологического центра ГАУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4223-3473>

Исаков Василий Андреевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением гастроэнтерологии и гепатологии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4417-8076>

Information about the authors

Valeriy V. Bredner* — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Oncology Department of Drug Treatment (Chemotherapy) No. 17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. Contact information: vbredner@yandex.ru; 115478, Moscow, Kashirskoe highway, 24. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>

Ruslan B. Alikhanov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Liver and Pancreas Surgery, Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Associate Professor of the Department of Surgery, Lomonosov Moscow State University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8602-514X>

Sergey S. Bagnenko — Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department — Leading Researcher of the Scientific Department of Diagnostic and Interventional Radiology, N.N. Petrov Research Institute of Oncology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Professor of the Department of Modern Methods of Diagnostics and Radiation Therapy, Saint Petersburg State Pediatric Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4131-6293>

Elena N. Bessonova — Dr. Sci. (Med.), Chief Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Sverdlovsk Region, Head of the Sverdlovsk Regional Hepatological Center, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4223-3473>

Vasily A. Isakov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology and Hepatology, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4417-8076>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Кудашкин Николай Евгеньевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник хирургического отделения № 7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0504-585X>

Медведева Бэла Михайловна — доктор медицинских наук, заведующая рентгенодиагностическим отделением, профессор кафедры ПДО врачей департамента профессионального образования централизованных вспомогательных подразделений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1779-003X>

Мищенко Андрей Владимирович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова»; заместитель главного врача ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая онкологическая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы»; профессор Научно-клинического и образовательного центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина» ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7921-3487>

Новрузбеков Мурад Сафтарович — доктор медицинских наук, профессор кафедры трансплантологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий научным отделением трансплантации печени ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы.
Контактная информация: N.m.s@bk.ru; 129090, г. Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6362-7914>

Рудаков Владимир Сергеевич — кандидат медицинских наук, врач-хирург хирургического отделения по координации донорства органов и (или) тканей человека ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна».
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3171-6621>

Nikolay E. Kudashkin — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Surgical Department No. 7 (Tumors of the Hepatopancreatobiliary Zone), Blokhin National Medical Research Center of Oncology.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0504-585X>

Bela M. Medvedeva — Dr. Sci. (Med.), Head of the X-ray Diagnostic Department, Professor of the Department of PDO of Doctors of the Department of Professional Education, Blokhin National Medical Research Center of Oncology.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1779-003X>

Andrey V. Mishchenko — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, N.N. Petrov Research Institute of Oncology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Deputy Chief Physician, Clinical Oncology Hospital No. 1 of the Department of Health of Moscow; Professor, Scientific-Clinical and Educational Center “Radiation Diagnostics and Nuclear Medicine”, Saint Petersburg State University.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7921-3487>

Murad S. Novruzbekov — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Transplantology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Head of the Scientific Department of Liver Transplantation, N.V. Sklifosovskii Research Institute for Emergency Medicine of Moscow Healthcare Department.
Contact information: N.m.s@bk.ru; 129090, Moscow, Bolshaya Sukharevskaya sq., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6362-7914>

Vladimir S. Rudakov — Cand. Sci. (Med.), Surgeon of the Surgical Department for the Coordination of Donation of Human Organs and (or) Tissues, A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center FMBA.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3171-6621>

Поступила: 24.06.2022 Принята: 08.08.2022 Опубликована: 15.10.2022
Submitted: 24.06.2022 Accepted: 08.08.2022 Published: 15.10.2022