

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Сакибов Байрамали Изатович

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ПРОМЕЖУТОЧНОЙ
СТАДИЕЙ (VCLC B) ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук

Подлужный Данил Викторович

Москва – 2026 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1. Определение, эпидемиология, медико-социальная значимость проблемы	10
1.2. Этиология и патогенез	11
1.3. Системы стадирования ГЦР	13
1.4. Лечение больных с промежуточной стадией ГЦР	16
1.5. Факторы риска прогрессирования ГЦР	30
1.6. Заключение	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	36
2.1. Дизайн исследования	36
2.2. Используемые прогностические шкалы и методы оценки осложнений	36
2.3. Оцениваемые параметры	38
2.4. Общая характеристика пациентов	38
2.5. Статистические методы обработки данных	42
ГЛАВА 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ПРОМЕЖУТОЧНОЙ СТАДИЕЙ (BCLC B) ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА.....	43
3.1. Введение	43
3.2. Характеристика периоперационных показателей у больных с промежуточной стадией гепатоцеллюлярного рака (BCLC B)	43
3.3. Характеристика видов и степени тяжести послеоперационных осложнений по шкале Clavien-Dindo у больных с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака.....	45
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ (ОВ И ВБП) ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПРОМЕЖУТОЧНОЙ СТАДИЕЙ (BCLC B) ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА.....	50
4.1. Введение	50

4.2. Общая выживаемость (ОВ) у больных с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака.....	50
4.3. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) у больных с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака	65
ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	78
ВЫВОДЫ	86
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	87
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	88
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	89

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) - (гепатоцеллюлярная карцинома, печеночно-клеточный рак) – самое распространённое первичное злокачественное новообразование печени (>85%), имеющее агрессивное течение и неблагоприятный прогноз, 5-летняя общая выживаемость у больных не превышает 15%. ГЦР занимает 2 место в мире по уровню смертности от онкологических заболеваний [1-3].

При выборе тактики лечения необходим учет четырех главных факторов: стадии опухолевого процесса, функционального состояния паренхимы печени, объективного состояния больного и предполагаемой эффективности лечения. Наиболее полно эти параметры учтены в Барселонской системе стадирования, или BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer, или Барселонская классификация ГЦР), предложенной советом экспертов по ГЦР в 1999 г., на основании анализа результатов нескольких когортных и рандомизированных контролируемых исследований. В соответствии с данной классификацией, выделяют 5 стадий ГЦР: (BCLC 0) – очень ранняя, (BCLC A) – ранняя, (BCLC B) – промежуточная, (BCLC C) – распространенная, (BCLC D) – терминальная [4].

Следует отметить прогностическую значимость классификации для пациентов с ГЦР независимо от наличия цирроза печени. В последней редакции этой классификации (2022 г.) вместо классов цирроза А–В по Child – Pugh используется формулировка «сохранная функция печени», что соответствует оценке < 8 баллов по классификации Child – Pugh. Важная особенность этой прогностической шкалы в том, что в ней предложен алгоритм лечения в зависимости от стадии заболевания. С учетом высокой прогностической значимости классификации BCLC настоятельно рекомендуется ее использование как при локализованном, так и распространенном опухолевом процессе [4].

Промежуточная стадия (BCLC B) – случаи изолированного бессимптомного множественного опухолевого поражения печени без макрососудистой инвазии у больных в удовлетворительном состоянии (ECOG 0) при сохранной функции печени. Промежуточную стадию – BCLC B можно рассматривать как отражение современных проблем диагностики и лечения больных ГЦР. Биологическая и клиническая гетерогенность, как правило, мультифокального опухолевого процесса, ограниченного только печенью без признаков инвазии магистральных сосудов, определяют потенциальное многообразие подходов при лечении.

В настоящее время, согласно Барселонской классификации, при этой стадии заболевания стандартными вариантами лечения являются трансплантация печени, трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) и лекарственное лечение. Тем не менее, ряд исследований указывают, что стадия BCLC B включает в себя весьма гетерогенную популяцию больных ГЦР с различной степенью выраженности нарушения функций печени и вариабельной внутripеченочной распространенностью опухолевого процесса [5, 6]. В клинической практике подобная гетерогенность не может не отразиться на выборе лечебной стратегии в пользу более широкого разнообразия с использованием не только ТАХЭ, но и резекции печени в некоторых случаях.

Однако продолжают активные дискуссии между хирургами, интервенционными радиологами, химиотерапевтами относительно приоритетных вариантов лечения больных ГЦР промежуточной стадии. Не сформулированы основные критерии отбора пациентов для резекции печени.

Цель исследования

Совершенствование хирургического лечения у больных с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака.

Задачи исследования

1. Оценить непосредственные результаты хирургического лечения больных с промежуточной стадией ГЦР.
2. Изучить отдаленные результаты хирургического лечения больных с промежуточной стадией ГЦР.
3. Определить факторы, влияющие на непосредственные и отдаленные результаты лечения у больных, подвергшихся резекции печени по поводу ГЦР промежуточной стадии.
4. Разработать алгоритм отбора больных с промежуточной стадией ГЦР на хирургическое лечение.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации на большом клиническом материале проведен ретроспективный анализ непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения больных (n=110) с промежуточной стадией (BCLC B) ГЦР. В рамках исследования были определены параметры, влияющие как на непосредственные, так и на отдаленные результаты лечения, что позволило выявить популяцию больных, которая получила наибольший выигрыш от резекции печени.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведенного анализа подтверждена возможность безопасного выполнения хирургического лечения в виде резекции печени у отобранной группы больных с промежуточной стадией (BCLC B) ГЦР. Исследованы факторы, влияющие на непосредственные и отдаленные результаты лечения, что способствует более глубокому пониманию клинической гетерогенности данной категории больных. Разработка алгоритма отбора пациентов позволяет внедрить

персонализированный подход к хирургическому лечению при промежуточной стадии (BCLC B) ГЦР, что может обеспечить безопасность и способствовать улучшению отдаленных результатов лечения.

Методология и методы исследования

Работа выполнена на основании ретроспективного анализа результатов лечения больных (n=110) с промежуточной стадией (BCLC B) ГЦР, которым выполнена резекция печени с 2000 по 2022 гг., в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России. В ходе проведения научного исследования изучены результаты хирургического лечения больных с промежуточной стадией ГЦР.

В рамках однофакторного и многофакторного анализа оценено влияние на непосредственные и отдаленные результаты таких факторов прогноза, как размер опухоли и количество узлов, объем операции, микрососудистая инвазия, дифференцировка опухоли, радикальность операции, функциональное состояние паренхимы печени (Child-Pugh, ALBI, MELD), уровень АФП и др. В заключение нашей работы определена популяция больных, которые имеют наибольший выигрыш от проведения хирургического лечения при промежуточной стадии ГЦР. Статистический анализ данных проведён с использованием программы IBM SPSS.

Положения, выносимые на защиту

1. Возможность проведения резекции печени должна рассматриваться у отобранной группы больных с промежуточной стадией (BCLC B) ГЦР.
2. Наиболее значимыми факторами риска развития тяжёлых послеоперационных осложнений и летальности у больных с промежуточной стадией (BCLC B) ГЦР, перенесших резекцию печени, являются признаки портальной гипертензии и выполнение обширных резекций печени.

3. Наиболее значимым фактором, отрицательно влияющим на ОВ больных с промежуточной стадией (BCLC B) ГЦР, является низкая степень дифференцировки опухоли.

4. При принятии решения о возможности резекции печени у отобранной группы больных с промежуточной стадией (BCLC B) ГЦР, прежде всего следует учитывать наличие признаков портальной гипертензии и низкую степень дифференцировки опухоли.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертационной работы соответствуют паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направлению исследований п.4. Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов, полученных в рамках диссертационной работы, подтверждена современным статистическим анализом, при этом срок наблюдения позволяет анализировать показатели пятилетней общей и безрецидивной выживаемости.

В результате диссертационного исследования создан алгоритм отбора больных, который позволяет внедрить персонифицированный подход к хирургическому лечению, обеспечивая безопасность процедуры и способствуя улучшению отдалённых результатов. Разработанные рекомендации апробированы и внедрены в клиническую практику отделения абдоминальной онкологии №2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (акт внедрения от «20» сентября 2025 г.).

Апробация диссертации состоялась «21» октября 2025 года на совместной научной конференции с участием отделения абдоминальной онкологии № 2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны), абдоминальной онкологии №1, отделения противоопухолевой лекарственной терапии №2, отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3 НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения НИИ клинической и экспериментальной радиологии, патологоанатомического отдела консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Материалы исследования были представлены на Межрегиональной междисциплинарной научно-практической онкологической конференции «Волжские огни VIII», которая проходила (23-25 октября 2025 г., г. Нижний Новгород).

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертационной работы опубликовано 2 статьи в журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 103 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который включает 6 отечественных и 122 иностранных источников. Представленный материал иллюстрирован 23 рисунками и 13 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение, эпидемиология, медико-социальная значимость проблемы

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) – злокачественная опухоль, происходящая из гепатоцитов. ГЦР является самой частой (до 85–90%) первичной опухолью печени [1-3]. Хотя в последние годы достигнуты заметные успехи в области изучения молекулярных основ канцерогенеза и разработаны различные методы лечения, до настоящего времени прогноз при ГЦР остается неблагоприятным [7-13]. Актуальной задачей остаётся совершенствование подходов к отбору больных для проведения резекции печени, которая является основным методом лечения на ранней стадии заболевания [14, 15].

В настоящее время в мире ГЦР занимает 6-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) и 3-е место в структуре причин онкологической смертности [16]. По данным отчета GLOBOCAN, в 2020 г., в мире было зарегистрировано около 905 тысяч новых случаев ГЦР и около 830 тысяч летальных исходов, связанных с этим заболеванием. Общемировой стандартизированный по возрасту показатель заболеваемости составил 9,5 на 100 тысяч населения, при этом он сильно варьирует в разных странах. Стандартизированный показатель смертности от ГЦР составил 8,7 на 100 тысяч населения [3]. В РФ ГЦР не относится к числу распространённых ЗНО, его доля в структуре онкологической заболеваемости составляет 2,1%. Распространенность рака печени и внутрипеченочных желчных протоков составила в 2022 году 6,4 на 100 тысяч населения. Среднегодовой темп прироста за период с 2011 по 2021 гг., составил 3,89%, за все время – 49,52%. Ежегодно от ГЦР в РФ умирает более 10 тысяч пациентов, стандартизированный показатель смертности в 2021 году составил 3,89 на 100 тысяч населения (6,11 и 2,36 у мужчин и женщин соответственно). Около 63% пациентов умирают в течение года от момента постановки диагноза [17].

1.2. Этиология и патогенез

До 90% случаев ГЦР развивается на фоне длительно текущего хронического заболевания печени. Основными этиологическими факторами являются: хронические вирусные гепатиты (ХВГ) В и С, алкогольное поражение печени, неалкогольный стеатогепатит. К менее распространенным, но значимым факторам риска относятся дефицит альфа₁-антитрипсина, гемохроматоз и другие редкие заболевания печени, приводящие к развитию цирроза [8, 18-21].

В мире около 257 млн человек страдают от ХВГВ и около 71 млн – ХВГС [19]. ХВГВ является основной причиной развития ГЦР в странах Восточной Азии и большинстве стран Африки, в то время как ХВГС – доминирующая причина развития ГЦР в странах Европы, Северной Америки и Центральной Азии [10, 11]. В 2018 году в мире с ХВГВ и ХВГС было ассоциировано 54,5 и 21,2% случаев ГЦР, соответственно [19]. Ежегодно у 2–5% пациентов с ХВГ развивается ГЦР [22].

Основные механизмы развития ГЦР при ХВГВ и ХВГС - стойкое воспаление печени и нарушение регуляции клеточных сигнальных путей посредством вирусных белков (белок НВх вируса гепатита В [hepatitis B virus, HBV], ядро и белки NS3 и NS5A вируса гепатита С [hepatitis C virus, HCV]) [20].

В патогенезе ГЦР при ХВГВ и ХВГС большую роль играют онкогенные вирусные белки НВх и HBV, а также NS3 и NS5A вируса HCV, которые участвуют в модуляции активности онкогенных путей, метилировании дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), регуляции окислительного стресса и ангиогенеза [20, 23]. Показано, что НВх нарушает опосредованный белком p53 апоптоз гепатоцитов [24]. NS5A напрямую связывается с белком p53 и ингибирует его, в то время как NS3 индуцирует делокализацию белка p53 из ядра в цитоплазму или перинуклеарные области [20].

Кроме того, онкогенные вирусные белки способствуют увеличению транскрипции фактора роста эндотелия сосудов, способствуя ангиогенезу, а также формированию аномального клеточного веретена и увеличивают количество

хромосомных aberrаций [20, 24]. Онкогенное действие вируса гепатита В связано с встраиванием его генома в ДНК клетки-хозяина, особенно при локализации рядом с генами, контролирующими клеточный цикл и пролиферацию [25]. При ГЦР, вызванном ХВГВ и ХВГС, выявлена дерегуляция большого количества ключевых сигнальных путей, контролирующих клеточную пролиферацию и апоптоз (в частности, классического сигнального пути WNT/ β -катенин) [20, 26].

Вирус гепатита В также использует интеграцию вирусной ДНК для индукции нестабильности генома, что может привести к созданию продуктов слияния генов и изменению экспрессии онкогенов или супрессоров опухоли. Отличием вируса гепатита С является его способность метаболического перепрограммирования, приводящего к стеатозу, что индуцирует прогрессирование фиброза и ГЦР [20].

Алкогольное поражение печени является классическим и хорошо изученным фактором риска развития ГЦР. Показано, что риск развития ГЦР зависит от количества и продолжительности употребления алкоголя. Так, риск развития ГЦР увеличивается на 46% при постоянном ежедневном употреблении более 50 г этанола в сутки и на 66% при постоянном ежедневном употреблении более 100 г/сут [27].

Как вирусные гепатиты, так и алкогольная болезнь печени с течением времени приводят к развитию цирроза, который является одним из ключевых факторов в патогенезе ГЦР [28].

Увеличивается значимость неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) в качестве причины ГЦР [8, 29-32]. НАСГ - распространенное заболевание, частота которого достигает 25% [33]. Основными факторами риска развития НАСГ являются ожирение и сахарный диабет 2 типа. Цирроз печени развивается у каждого пятого пациента с НАСГ, из них у 2,6% в дальнейшем развивается ГЦР [34]. Хотя НАСГ не занимает существенного места в структуре этиологических факторов ГЦР, отмечается непрерывный рост как частоты данного заболевания, так ассоциированного с НАСГ ГЦР. По прогнозам, к 2030 г., распространенность НАСГ составит 27%, а частота развития ассоциированного с НАСГ ГЦР

увеличится на 137% [35]. Патогенез ГЦР на фоне НАСГ сложен. Согласно классической концепции «двух ударов», на первом этапе наблюдается развитие стеатоза (жировая инфильтрация), что в последующем приводит к развитию воспалительных изменений, фиброзу и циррозу с повышением риска развития ГЦР [32].

Среди более редких причин развития ГЦР необходимо отметить дефицит альфа₁-антитрипсина, аутоиммунный гепатит, гемохроматоз, первичный билиарный холангит, порфирию, болезни накопления гликогена и другие заболевания с поражением печени [18]. Несмотря на редкость этих заболеваний, риск развития ГЦР при них является высоким. Например, при гемохроматозе, по данным крупного популяционного исследования, развитие ГЦР описано у 49 из 1847 пациентов [36]. При аутоиммунном гепатите в крупном метаанализе с включением 6,5 тыс. участников показано развитие ГЦР у 118 пациентов [37].

Канцерогенез ГЦР является сложным многоступенчатым процессом [8]. На ранних этапах онкогенеза наибольшее значение имеют генетическая предрасположенность, драйверные мутации, реципрокные взаимодействия между вирусными и невирусными факторами риска, эпигенетические перестройки, изменение клеточного микроокружения, иммунные механизмы. В инициации и прогрессировании ГЦР играет роль изменение активности большого количества сигнальных путей (в частности, пути инсулиноподобного фактора роста-1, путей Wnt/ β -catenin, Notch, Hedgehog и др.) [12, 13].

1.3. Системы стадирования ГЦР

Кроме классической онкологической классификации TNM, при ГЦР используется большое количество других классификаций систем стадирования, которые основаны на учете различных дополнительных показателей (например, выраженность нарушений функции печени, общего состояние пациента). Подобные классификации необходимы, прежде всего, для оптимизации выбора тактики ведения пациентов [38]. Следует отметить, что до настоящего времени,

несмотря на большое количество предложенных систем стадирования (не менее 11), не существует единой унифицированной и оптимальной классификации, которая бы полностью удовлетворяла всем требованиям [4].

Наиболее распространенной классификацией ГЦР в США, Европе и РФ в настоящее время является Барселонская система стадирования рака печени (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC), которая учитывает следующие показатели: распространенность опухолевого процесса, функциональное состояние паренхимы печени, объективное состояние пациента, предполагаемую эффективность лечения. BCLC была разработана на основании результатов ряда исследований, включая наблюдение за естественным течением ГЦР без терапии [4, 29, 39, 40]. Согласно редакции BCLC 2022 года, выделяют следующие стадии ГЦР [4]:

- Очень ранняя стадия (BCLC-0) – солитарная опухоль печени диаметром менее 2 см без сосудистой инвазии или внепеченочного распространения; у пациента отсутствуют специфичные для опухоли симптомы, функция печени сохранена;
- Ранняя стадия (BCLC-A) – солитарная опухоль любого размера или не более 3 узлов размером до 3 см, опухоль не распространяется на магистральные сосуды печени, соседние анатомические структуры; у пациента отсутствуют специфичные для опухоли симптомы, функция печени сохранена;
- Промежуточная стадия (BCLC-B) – изолированное бессимптомное множественное опухолевое поражение печени (превышающей параметры стадии BCLC-A) без макрососудистой инвазии при сохранной функции печени и удовлетворительном состоянии пациента;
- Распространенная стадия (BCLC-C) – опухоль любого размера с инвазией/без инвазии в магистральные печеночные сосуды и/или с внепеченочным распространением при сохранной функции печени и с ухудшением объективного состояния пациента;

- Терминальная стадия (BCLC-D) – значимое ухудшение объективного состояния (наличие специфичных для опухоли симптомов) и/или нарушение функции печени.

Весомым преимуществом BCLC перед другими классификациями является возможность выбора методов лечения и доказанная прогностическая значимость. У пациентов с очень ранней и ранней стадией выполняется радикальное хирургическое лечение, показатель 5-летней выживаемости превышает 70%. При промежуточной стадии целесообразно проведение трансплантации печени, трансартериальной химиоэмболизации или системной терапии, при этом медиана выживаемости составляет около 2 лет. В то же время следует отметить, что группа пациентов с ГЦР BCLC В является достаточно гетерогенной в зависимости от опухолевой нагрузки, размеров и типа опухоли (узловая или диффузная форма), что и было учтено при выделении подгрупп для оптимизации выбора лечебной тактики; данный вопрос в настоящее время является объектом пристального изучения [40-42]. При терминальной стадии ГЦР целесообразно проведение только системной терапии, при этом медиана выживаемости пациентов составляет не более одного года [4, 29].

Наиболее убедительные доказательства высокой информативности классификации BCLC получены в крупном исследовании со сравнением 7 различных систем стадирования. Было показано, что именно BCLC обладает наиболее высокой прогностической значимостью в отношении общей выживаемости пациентов. Важно отметить, что выявлены статистически значимые различия общей выживаемости между группами больных, составляющими разные стадии заболевания. Медиана общей выживаемости пациентов с BCLC А превышает 48 месяцев, при BCLC В составляет 27 мес., при BCLC С – 10 мес., при BCLC D – 5 мес. [43].

1.4. Лечение больных с промежуточной стадией ГЦР

Тактика лечения пациентов ГЦР постоянно изменяется в связи с расширением показаний для проведения резекционных вмешательств, развитием методов локальной деструкции опухоли, улучшением исходов трансплантации печени (ТП), а также активным развитием и внедрением новых схем системной лекарственной терапии заболевания [44-48].

В настоящее время основными направлениями лечения пациентов ГЦР являются [47, 48]:

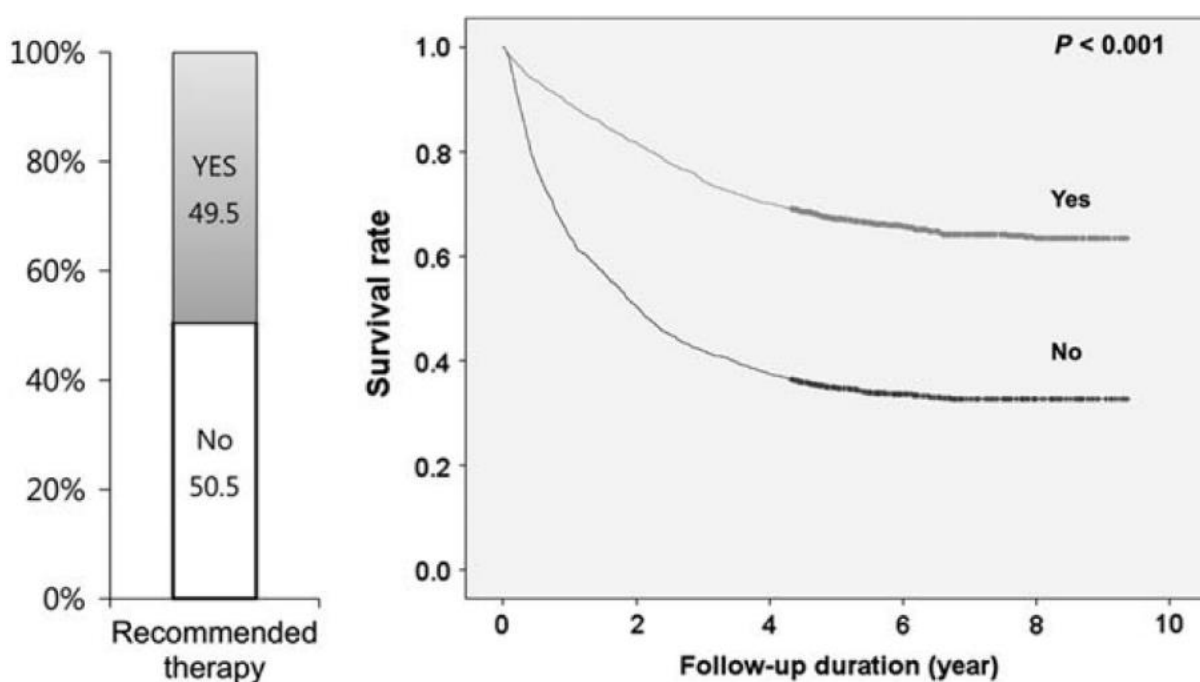
- хирургическое, включая резекционные вмешательства и ортотопическую ТП;
- методы локальной деструкции опухоли (микроволновая абляция, энергетическая и химическая абляция этанолом);
- трансартериальная химио- и радиоэмболизация;
- лучевая терапия;
- лекарственное (включая применение системной терапии нескольких линий).

Решение о выборе тактики лечения больных ГЦР принимается на мультидисциплинарном консилиуме специалистов с включением хирурга, радиолога, специалиста по интервенционным рентгеноваскулярным методам, химиотерапевта, трансплантолога, патоморфолога, гепатолога. Следует отметить, что, поскольку чаще всего ГЦР развивается в цирротически-измененной печени, огромное значение для выбора оптимального лечения имеет оценка функционального состояния паренхимы печени и общего состояния пациента [48].

Основным фактором, определяющим выбор методов лечения, является стадия заболевания по BCLC. Пациентам со стадией 0/A показаны резекция печени или ортотопическая ТП, пациентам с промежуточной стадией – ТП, ТАХЭ или системная лекарственная терапия, пациентам с распространенной стадией –

только системная лекарственная терапия, пациентам с терминальной стадией – паллиативная помощь.

К. М. Kim и соавт. (2016), оценили выживаемость пациентов с ГЦР, получавших различные методы лечения [49]. Среди пациентов, получавших терапию в соответствии со стадией заболевания, рекомендованную BCLC (n=1740; 49,5%), выживаемость в течение 5 лет и, следовательно, прогноз были статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем среди пациентов, которые получали иную терапию (n=1775; 50,5%) (Рисунок 1) [50].



Примечание: yes – лечение, соответствующее стадии заболевания согласно рекомендациям BCLC; no – лечение, не соответствующее рекомендациям BCLC; Recommended therapy – рекомендованная терапия; Survival rate – общая выживаемость; Follow-up duration (year) – длительность наблюдения (в годах).

Рисунок 1 – Общая выживаемость больных с ГЦР при использовании терапии в соответствии со стадией заболевания, рекомендованной BCLC [50]

Проведение резекции печени в специализированных клиниках рассматривается как метод выбора у пациентов с локализованными формами ГЦР без признаков цирроза печени. В первую очередь резекционные вмешательства

проводятся у пациентов со стадией 0/A, но также у отдельных групп пациентов с промежуточной и распространенной стадией [44-51]. Следует отметить приоритетность хирургического лечения ГЦР (при наличии условий для её выполнения с точки зрения размера и количества опухолевых узлов, состояния функции печени, наличия внепеченочных метастазов и других признаков), так как именно проведение операции при соблюдении всех условий позволяет добиться улучшения показателей выживаемости. Обязательным условием для выполнения резекции печени является сохранение достаточного объёма паренхимы (не менее 25% при отсутствии признаков цирроза и не менее 40% при наличии таких признаков). В случае недостаточного объёма паренхимы возможно проведение рентген-интервенционной эмболизации ветви воротной вены в предполагаемой для удаления доли печени [48].

Установлено несколько факторов риска рецидива ГЦР после выполнения резекционных вмешательств при ГЦР [4, 48]:

- инвазия опухоли в магистральные сосуды;
- метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов;
- большой размер первичной опухоли;
- наличие множественных новообразований в печени.

Чаще всего ортотопическая ТП выполняется у пациентов со стадией заболевания 0/A по BCLC [4]. Общепринятыми в настоящее время являются миланские критерии, согласно которым для выполнения ТП размер единственной опухоли должен быть меньше 5 см, при наличии нескольких образований (не более трех) диаметр наибольшего из них не более 3 см, при этом отсутствует инвазия опухоли в сосуды [4, 44, 45, 52-54]. Обязательным критерием для отбора пациентов для ТП является отсутствие внепеченочного распространения опухоли. Показано, что 5-летняя выживаемость пациентов с ГЦР при соответствии миланским критериям составляет 65-78% после выполнения ТП [55]. У пациентов, которые не соответствуют данным критериям, возможно проведение так называемой терапии «понижения стадии» (выполнение абляции, ТАХЭ,

резекции печени, лекарственной терапии или комбинированной терапии с последующим выполнением ТП) [48, 53].

ТАХЭ в настоящее время рассматривается в качестве ведущего метода лечения у пациентов с нерезектабельным ГЦР промежуточной стадии [4, 44]. Согласно отечественным рекомендациям, проведение ТАХЭ показано при промежуточной стадии ГЦР и наличии противопоказаний к хирургическому лечению [48]. Применение ТАХЭ при ГЦР промежуточной стадии показано в настоящее время при соблюдении следующих основных условий [48]:

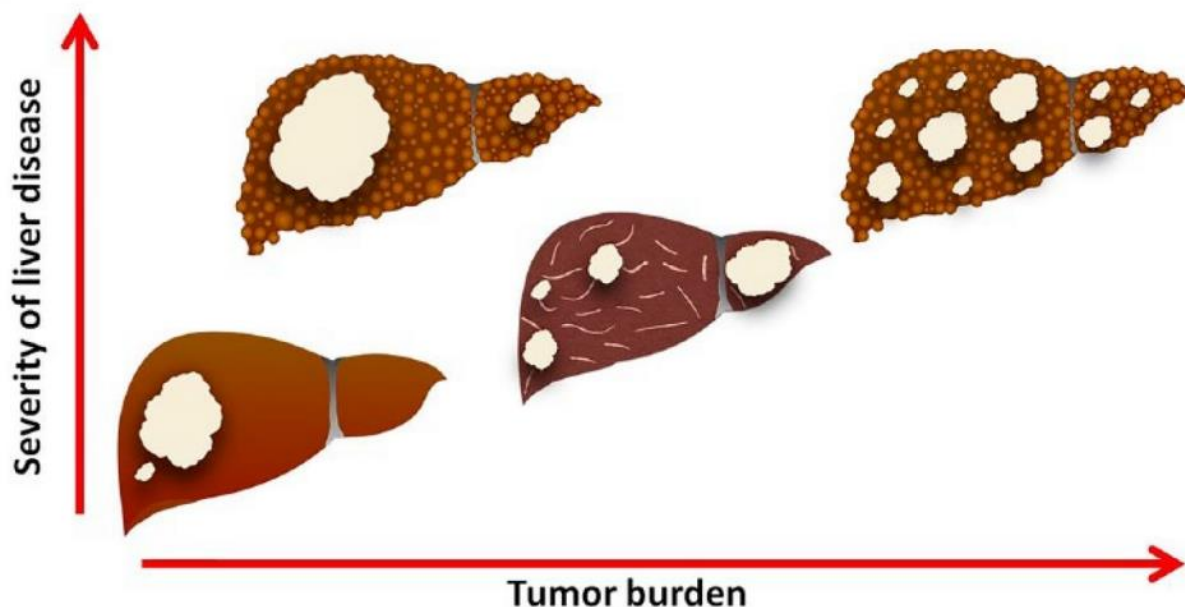
- мультифокальное бессимптомное опухолевое поражение без макрососудистой инвазии и тромбоза воротной вены;
- сохранной функции печени (цирроз печени не более стадий A/B по Child–Pugh);
- удовлетворительном объективном состоянии пациента (ECOG 0).

В последние годы достигнут достаточно большой прогресс в области системной лекарственной терапии ГЦР [56-59]. В качестве терапии первой линии, согласно отечественным рекомендациям, предпочтительной является схема, включающая комбинацию атезолизумаба и моноклонального антитела бевацизумаба, в качестве альтернативы данной схеме – назначение ингибиторов протеинкиназ сорафениба или ленватиниба. Еще одной возможной опцией для терапии первой линии является применение иммунотерапии ниволумабом (у пациентов с декомпенсированным циррозом печени или при наличии противопоказаний к применению других препаратов первой линии).

Наиболее часто ГЦР выявляется на промежуточной и распространенной стадии заболевания. По данным крупного исследования с участием более 6 тысяч пациентов с впервые диагностированным ГЦР, проведенного в Китае, на стадии 0/A, B, C и D заболевание было выявлено в 28,9, 16,2, 53,6 и 1,3% случаев соответственно. При этом доминирующими методами лечения для стадий 0/A является резекция печени, а для стадии B – проведение ТАХЭ [60].

В связи с отсутствием точно установленных ограничений для каждого из допустимых методов лечения при промежуточной стадии ГЦР (BCLC B) и

гетерогенностью пациентов по объему опухолевого поражения печени и степени нарушения её функции (Рисунок 2) одним из наиболее актуальных направлений исследований ГЦР в настоящее время является оптимизация выбора тактики лечения для данной группы пациентов [61-66].



Примечание: tumor burden – объём опухоли; severity of liver disease – тяжесть заболевания печени

Рисунок 2 - Гетерогенность опухолевого процесса и степени фибротических изменений паренхимы печени у пациентов с промежуточной стадией ГЦР [66]

У пациентов промежуточной стадии может быть от 2 опухолевых узлов (размер одного из которых более 3 см) до множественного поражения печени, новообразование может быть ограничено 1–2 сегментами печени, а может быть билобарным. Однако по мере увеличения объёма опухоли нарастает и тяжесть поражения печени, вследствие чего радикальное оперативное лечение возможно не всегда [66].

Применение у всех пациентов одинакового лечения (например, ТАХЭ) будет иметь совершенно разный эффект и по-разному влиять на прогноз в

зависимости от указанных выше и других факторов. Например, по данным ряда работ, общая выживаемость после проведения ТАХЭ варьирует в широких пределах – от 11 до 45 мес. [59–61]. С другой стороны, в настоящее время накапливается все больше данных, свидетельствующих о возможности повышения эффективности лечения данной когорты пациентов за счет проведения хирургических вмешательств [63, 64, 67].

Несколькими научными группами были предложены подходы к дополнительной субклассификации пациентов с промежуточной стадией ГЦР на подгруппы. Первой из подобных дополнительных классификаций является предложенная L. Bolondi и соавт. [67] в 2012 году субклассификация BCLC-B, с учетом различных категорий больных относительно количества и размера опухолевых узлов в печени, а также функционального состояния печеночной паренхимы по Child–Pugh (Таблица 1).

Таблица 1 – Субклассификация ГЦР BCLC-B по Bolondi и соавт. (по [67], с изменениями)

Подгруппа BCLC B	B1	B2	B3	B4	Quasi C
Баллы / класс по Child–Pugh	5-6-7	5-6	7	8-9	A
Критерии Ut-7	Включение	Исключение	Исключение	Любой вариант	Любой вариант
ECOG	0	0	0	0-1	0
Тромбоз воротной вены	Нет	Нет	Нет	Нет	Да
Первая линия	ТАХЭ	ТАХЭ / радиоэмболизация		Поддерживающая терапия	Сорафениб
Альтернативная опция	Лучевая терапия ТАХЭ + абляция	Сорафениб	Клинические исследования ТАХЭ	Лучевая терапия (при включении Ut-7 и 0 по ECOG)	ТАХЭ или радиоэмболизация

Исследователи выделили четыре подгруппы (B1, B2, B3 и B4), а также подгруппу Quasi C. В отличие от подгрупп B1-B4, в подгруппу Quasi C включали пациентов с подозрением на тромбоз сегментарных ветвей воротной вены; данная подгруппа является промежуточной между промежуточной и распространенной стадией ГЦР [68].

Данная субклассификация позволяет выбрать оптимальную тактику лечения для каждой подгруппы пациентов. Например, для пациентов подгрупп B1-B2 оптимальной опцией может быть проведение ТАХЭ, пациентам подгруппы B3 вследствие большого объёма поражения (несоответствие критериям «up-to-seven», то есть сумма наибольших измерений опухолевых узлов более 7 см) ТАХЭ может проводиться только после тщательной оценки функционального состояния паренхимы печени. Подгруппа B4 включает пациентов с декомпенсированным циррозом, который преимущественно и определяет прогноз. У данных пациентов при соответствии критериям up-to-seven может быть предложена трансплантация печени, а в остальных случаях проводится поддерживающая терапия [68].

Целесообразность применения субклассификации ГЦР BCLC B по Bolondi показана в ряде клинических исследований, которые, в частности, выявили статистически значимые различия выживаемости в разных подгруппах [58, 69-72]. В наиболее крупном исследовании с включением более 400 пациентов показано, что выживаемость прогрессивно снижается от подгруппы B1 (25 мес.) до B4 (5 мес.) [72]. Следует также отметить, что рядом авторов предпринимались попытки модифицировать или дополнить субклассификацию Bolondi. Например, J.H. Wang и соавт. предложили разделить стадии B1 и B2 на B1a B2 на B2a на основании уровня альфа-фетопротеина и АЛТ, которые имеют самостоятельное прогностическое значение [72].

Большую известность приобрела субклассификация промежуточной стадии ГЦР, предложенная в 2015 г. M. Kudo и соавт. (так называемые критерии Kinki) [73]. По своей сути она является упрощенным вариантом классификации Bolondi и предусматривает выделение трех подгрупп (B1-B3 с дополнительным разделением группы B3 на B3a и B3b) на основании следующих признаков:

выраженность цирроза печени (баллы по Child–Pugh) и соответствие критериям up-to-seven. Пациенты с 5–7 баллами по Child–Pugh при соответствии up-to-seven критериям классифицируются в подгруппу В1, а при несоответствии – в подгруппу В2. Пациентам подгруппы В1 предлагается в качестве первой терапевтической опции проводить резекцию, абляцию или суперселективную ТАХЭ. При этом резекция печени является оптимальным вариантом для пациентов с сохранной функцией печени (5 баллов по Child–Pugh) и солитарной опухолью любого размера, а радиочастотная абляция (РЧА) при наличии 4–6 опухолей небольшого размера. При размере опухоли около 5 см целесообразно использовать комбинацию РЧА и ТАХЭ. Для лечения пациентов стадии В2 предполагается применение трансартериальной химиоэмболизации при наличии больших узлов и внутриаартериальной химиотерапии – при нескольких небольших узлах. Пациенты с суммой баллов по Child–Pugh 8–9 классифицируются в зависимости от соответствия или несоответствия критериям «up-to-seven» в подгруппы В3а и В3б соответственно. В целом пациентам этой группы чаще всего проводится поддерживающая терапия, однако при соответствии критериям «up-to-seven» возможно рассмотрение вопроса о проведении ТАХЭ или РЧА, а также ТП после терапии «понижения стадии» [73]. Результаты нескольких работ действительно показывают, что прогноз у пациентов со стадией В1 по Kinki не отличается от прогноза у пациентов с BCLC А, что позволяет обсуждать проведение данной категории пациентов радикального лечения, в том числе, резекции печени как наиболее эффективного метода для увеличения общей выживаемости. С другой стороны, прогноз у пациентов с В3 такой же, как и у пациентов с BCLC С [74].

Еще одну субклассификацию промежуточной стадии ГЦР предложили J.H. Kim и соавт. в 2017 году [74]. Данная классификация учитывает выраженность цирроза печени, объективное состояние пациента и тромбоз воротной вены. Для оценки опухолевого процесса в данной классификации используются критерии «up to eleven» (общая сумма максимального диаметра узлов не более 11 см). В

конечном итоге в рамках данной классификации были выделены следующие подгруппы [75]:

- В1 – сохранная функция печени (класс А по Child–Pugh) и соответствие критериям «up to eleven», ECOG 0, отсутствие тромбоза портальной вены;
- В2 – сохранная функция печени (класс А по Child–Pugh) и несоответствие критериям «up to eleven» или пациенты с классом В по Child–Pugh при соответствии критериям «up to eleven», ECOG 0, отсутствие тромбоза портальной вены;
- В3 – цирроз печени класса В по Child–Pugh при несоответствии критериям «up to eleven», ECOG 0, отсутствие тромбоза портальной вены.

Анализ выживаемости пациентов показал её статистически значимое снижение при переходе от подгруппы к подгруппе. Выживаемость составила 44,8, 21,5 и 11,3 мес. для подгрупп В1, В2 и В3, соответственно [75].

В версии классификации BCLC 2022 г., также предлагается дополнительно классифицировать пациентов с промежуточной стадией на три подгруппы:

1) ограниченное внутripеченочное узловое поражение, соответствующее критериям до 7 (где сумма количества узлов и диаметра наиболее крупного из них не превышает 7), обладающее перспективами радикального лечения в виде трансплантации или резекции печени, при условии возможного снижения стадии до BCLC А или BCLC 0 в результате эффективного регионарного лечения.

2) пациенты с отсутствием возможности проведения ТП, но с сохранным портальным кровотоком и возможностью получения доступа к питающей опухоль артерии; этой подгруппе пациентов предполагается проведение ТАХЭ.

3) пациенты с диффузным инфильтративным поражением печени, что исключает возможность проведения ТАХЭ, при этом показана системная лекарственная терапия [4].

Чаще всего у пациентов с промежуточной стадией ГЦР в качестве метода выбора рассматривается ТАХЭ [76, 77]. Согласно обновлённым рекомендациям EASL, резекция печени выполняется только для ранних стадий заболевания

(BCLC 0-A), в то время как пациентам с промежуточной стадией при множественном опухолевом поражении целесообразно проведение ТАХЭ [44]. Аналогичные рекомендации представлены в AASLD и японских рекомендациях (Japanese Consensus-Based Clinical Practice Guidelines), однако отмечается возможность проведения резекции печени отдельным пациентам [50, 51]. По данным китайских клинических рекомендаций, резекция печени является предпочтительной опцией не только при ранней стадии заболевания, но и при промежуточной, которая, в свою очередь подразделяется на IIa и IIb стадии [78]. Кроме того, резекция печени выполняется и при стадии IIIa распространенного опухолевого процесса. Таким образом, китайские клинические рекомендации (CNLC) представляют резекцию печени в качестве основного метода лечения при стадиях заболевания I-IIIa, в то время как европейские клинические рекомендации (BCLC) – только при стадиях 0-A, соответствующих раннему раку [78].

В то же время следует отметить, что в литературе представлено достаточно большое количество данных, о возможности успешного проведения резекции печени у пациентов с крупными опухолевыми узлами или мультифокальным поражением, при хорошем функциональном состоянии паренхимы печени [63-65, 79-84]. Кроме того, в условиях реальной клинической практики таким пациентам также нередко выполняется резекция печени [84]. По данным анализа, проведенного J.H. Zhong и соавт. (2013), у пациентов с ГЦР BCLC-B и C показатель общей выживаемости после резекции печени статистически значимо ($p < 0,001$ в каждом случае) выше, чем после ТАХЭ (через 1 год – 84 и 69% соответственно, через 3 года – 59 и 29% соответственно, через 5 лет – 37 и 14% соответственно). Позже J. Y. Kim и соавт. (2016) также подтвердили, что после резекции печени при промежуточной стадии ГЦР выживаемость пациентов была выше, чем при выполнении ТАХЭ: медиана общей выживаемости составляла 61 и 30 месяцев соответственно ($p=0,002$), а 1-, 3- и 5-летняя выживаемость – 92,3, 65,0 и 51,8% против 78,2, 39,2 и 27,9% соответственно ($p<0,001$) [85]. Все это делает крайне актуальной оптимизацию отбора пациентов на проведение резекции печени с целью увеличения общей выживаемости.

Обсуждая данный вопрос, необходимо отметить, что в подавляющем большинстве исследований использована устаревшая версия классификации BCLC, в рамках которой к промежуточной стадии относились как мультифокальные поражения, так и ГЦР, представленный одиночным крупным узлом (одиночный узел диаметром более 5 см) [67]. Согласно последней версии классификации BCLC, при выявлении солитарного узла вне зависимости от его размеров речь идет о ранней стадии заболевания [4]. Таким образом, необходимо переосмысление результатов проведенных исследований с учетом пациентов с промежуточной стадией ГЦР с множественным опухолевым поражением, отвечающим критериям BCLC B, согласно классификации 2022 г.

В 2010 году С.Т. Lin и соавт. опубликовали крупное исследование, в рамках которого проводилось сравнение эффективности резекции печени и ТАХЭ при ГЦР промежуточной стадии [62]. В исследование были включены 171 пациент с ГЦР стадии BCLC B и циррозом печени класса А по Child–Pugh: у 93 пациентов была выполнена резекция печени, у 73 пациентов – ТАХЭ. Средний размер опухоли составлял 8,0 см в группе резекции и 7,7 см в группе ТАХЭ.

Пациенты с мультифокальным поражением составили 47% в группе резекции и 72% в группе ТАХЭ ($p=0,0021$). Показатели 1-, 2- и 3-летней общей выживаемости составили 83%, 62% и 49% в группе резекции печени и 39%, 5% и 2% в группе проведения ТАХЭ. Таким образом выживаемость пациентов, у которых выполнили резекцию печени была статистически значимо ($p<0,0001$) выше, чем у субъектов, у которых провели ТАХЭ. Медиана ОВ при использовании резекции печени или ТАХЭ была равна 27,6 и 15,8 мес. ($p<0,0001$). Уровень смертности, обусловленной лечением, статистически значимо не различался между группами ($p=0,78$). Таким образом, данное исследование показало, что у пациентов с сохранной функцией печени (цирроз класса А по Child–Pugh) проведение резекции позволяет статистически значимо улучшить ОВ по сравнению с ТАХЭ. По данным многофакторного анализа, выбор метода лечения является независимым статистически значимым прогностическим фактором общей выживаемости пациентов. Следует также отметить, что в этой

работе среди факторов, влияющих на ОВ пациентов, был выделен уровень сывороточного альбумина. Среди ограничений данного исследования необходимо отметить его ретроспективный характер [62].

В 2013 году J.H. Zhong и соавт. опубликовали результаты ретроспективного сравнения влияния резекции печени и ТАХЭ на долгосрочный прогноз на крупной выборке пациентов с промежуточной стадией ГЦР и циррозом печени класса А по Child–Pugh [79]. Средний размер опухоли составлял 8,9 см в группе проведения резекции и 8,8 см – в группе ТАХЭ; в обеих группах доля пациентов с мультифокальным поражением печени составляла по 23%. Результаты этого исследования показали неоспоримые преимущества резекции печени: 1-, 3- и 5-летняя ОВ после проведения резекции печени или ТАХЭ была равна 84, 59 и 37% против 69, 29 и 14% соответственно ($p < 0,001$ в каждом случае). Несмотря на более высокую частоту развития послеоперационных осложнений после резекции по сравнению с ТАХЭ (28% и 18,5% соответственно), статистически значимых различий во внутрибольничной летальности между группами выявлено не было. Согласно данным, полученным исследователями, проведение ТАХЭ у пациентов с повышенным уровнем альфа-фетопротеина (более 400 нг/мл) и АЛТ является прогностически неблагоприятным фактором, ассоциированным с ухудшением выживаемости при промежуточной стадии ГЦР [79].

В другом исследовании J. Jianyong и соавт. (2014) провели сопоставление эффективности резекции печени и ТАХЭ у 923 пациентов с промежуточной стадией ГЦР. Из них у 490 субъектов была выполнена ТАХЭ, а у 433 пациентов – резекция печени [63]. Между группами не было выявлено статистически значимых различий в смертности пациентов в течение 30 дней после проведения резекции или ТАХЭ. Среднее количество опухолевых узлов составляло 2 в обеих группах, их средний диаметр составил 7,0 см в группе резекции и 8,0 см в группе ТАХЭ. В обеих группах преобладали пациенты с циррозом печени класса А по Child–Pugh (328 [75,8%] пациентов в группе резекции и 381 [77,8%] в группе ТАХЭ). Частота развития послеоперационных осложнений и продолжительность госпитализации были статистически значимо выше после проведения резекции

печени, чем после ТАХЭ. Однолетняя ОВ статистически значимо не различалась между группами (84,1% после ТАХЭ и 85,2% после резекции, $p>0,05$), однако уже через 3 года были выявлены статистически значимые преимущества резекции (выживаемость составила 71,1% по сравнению с 62,2% после ТАХЭ, $p<0,001$). Еще более выраженные преимущества резекции были показаны при анализе 5-летней ОВ (61,2% и 45,1%, $p<0,001$). С течением времени различия в общей выживаемости между группами прогрессивно увеличивались, что позволяет сделать вывод о преимуществе резекции перед ТАХЭ у пациентов с промежуточной стадией ГЦР. Одной из важных находок данного исследования было выявление связи между исходом операции и количеством опухолевых узлов. Преимущества резекции перед ТАХЭ были выявлены только у пациентов с количеством узлов от 1 до 3. При одном опухолевом узле 1-, 3- и 5-летняя общая выживаемость составила 91,8, 84,2 и 70,8% соответственно, а после ТАХЭ – 87,9, 76,3 и 57,9% соответственно ($p=0,01$). У пациентов с 2–3 опухолевыми узлами 1-, 3- и 5-летняя общая выживаемость после резекции печени или выполнения ТАХЭ была равна 86,5, 78,5 и 65,1% против 86,3, 67,7 и 50,3% соответственно ($p=0,002$). В обоих случаях были выявлены статистически значимые преимущества резекции. В то же время при анализе подгруппы пациентов с количеством узлов более трех статистически значимых различий между группами по 1-, 3- и 5-летней общей выживаемости выявлено не было (68,4, 46,0 и 40,8% после резекции и 76,3, 36,7 и 21,6 после ТАХЭ, соответственно, $p=0,064$). Таким образом, вопрос о выборе пациентов с мультифокальным поражением (более трех узлов) для проведения резекции остается открытым. Среди ограничений данного исследования в плане экстраполяции его результатов необходимо отметить типичное для китайской популяции доминирование пациентов с ХВГ В (91% от всех пациентов) [63].

В 2018 году были опубликованы результаты систематического обзора и метаанализа 9 исследований (2,6 тыс. пациентов с промежуточной стадией ГЦР) со сравнением 30-дневной летальности, частоты послеоперационных осложнений, 1-, 3- и 5-летней ОВ после резекции печени или ТАХЭ [84]. Из исследования

исключались работы, в которых пациентам после ТАХЭ или резекции печени проводилась другая терапия. Статистически значимых различий между группами по 30-дневной летальности и частоте послеоперационных осложнений выявлено не было. В отношении 1-, 3- и 5-летней ОВ были выявлены преимущества резекции. Эти преимущества остались значимыми после анализа только исследований высокого качества. Следует также отметить, что преимущества в отношении 1-, 3- и 5-летней ОВ сохранились при анализе пациентов с размером опухоли более 10 см [84]. Стоит отметить важное ограничение проведенных исследований со сравнением эффективности резекции и ТАХЭ при промежуточной стадии ГЦР, поскольку все они имеют ретроспективный характер, что определяет высокий риск смещения при выборе метода лечения. Тем не менее, отмечается, что проведение рандомизированных исследований в данной области проблематично по этическим и многим другим аспектам [84].

Необходимо отметить одно из крупнейших исследований, проведенное L. Lu и соавт. (2021) с включением 942 пациентов [86]. В этом исследовании были выявлены статистически значимые преимущества резекции печени по сравнению с ТАХЭ у пациентов с промежуточной стадией ГЦР во всех временных точках. Следует отметить, что в данном исследовании использовалась обновленная версия критериев BCLC с включением пациентов только с мультифокальным поражением. Улучшение общей выживаемости после проведения резекции по сравнению с ТАХЭ было показано и в еще одном крупном исследовании, проведенном в Японии, в котором более половины пациентов имели мультифокальное поражение [87].

Крайне перспективным подходом является оптимизация отбора больных с промежуточной стадией ГЦР на хирургическое лечение на основании комплексного анализа особенностей опухолевого процесса, функционального состояния паренхимы печени и общего состояния пациента. Примером может быть подход, реализованный в работе S. Brozzetti и соавт. (2022). В частности, показано, что в тщательно отобранной группе пациентов с промежуточной стадией ГЦР (мультифокальное поражение, но не более 3 узлов; количество

тромбоцитов более $50\ 000/\text{мм}^3$, 5-7 баллов по Child–Pugh и т.д.) проведение хирургического лечения позволяет значительно улучшить прогноз по сравнению с ТАХЭ [61].

В 2023 году были опубликованы результаты систематического обзора и метаанализа сравнения эффективности резекции печени и ТАХЭ при промежуточной стадии ГЦР, определяемой по новой классификации (2–3 узла, но один размером более 3 см или 4 и более узлов вне зависимости от размеров). В мета-анализ были включены результаты 9 исследований (3355 пациентов) [71, 85-92]. Основным результатом этого метаанализа стало подтверждение более высокой общей выживаемости у пациентов, которым проводилась резекция печени по сравнению с ТАХЭ (снижение риска смерти в 2 раза). Результаты этого мета-анализа также показали, что у пациентов со стадией В1 по критериям Bolondi (5–7 баллов по Child-Pugh и соответствие критериям Ut-7) резекция печени более эффективна, чем ТАХЭ. Ранее подобные данные были получены в исследовании, проведенном Z. Zhaohui и соавт. (2019) [93]. Следует отметить, что эти данные противоречат современным рекомендациям, в том числе, обновленной версии BCLC (2022), в рамках которой в качестве возможных лечебных опций у пациентов с промежуточной стадией ГЦР рассматриваются ТП, ТАХЭ и системная терапия.

1.5. Факторы риска прогрессирования гепатоцеллюлярного рака

Выбор показаний для проведения резекции печени при ГЦР требует индивидуального подхода и понимания прогноза заболевания у каждого пациента. В связи с относительной редкостью заболевания, существует дефицит данных о факторах, влияющих на ОВ. В работах различных авторов встречаются противоречивые данные. Далее будут кратко проанализированы работы, в которых изучались только пациенты, перенесшие резекцию печени.

Одно из наиболее крупных исследований по изучению факторов прогноза ОВ пациентов ГЦР после резекции печени было проведено D. Tsilimigras и соавт.

При оценке факторов прогноза 1010 больных страдающих ГЦР, перенесших резекцию печени, авторы выявили, что только уровень АФП (была установлена граница выше 400 нг/мл) достоверно влиял на ОВ ($p=0,017$) [6]. Данное наблюдение было подтверждено другой группой авторов, при анализе данных 433 пациентов. J. Lei и соавт. в исследуемую группу включали только больных ГЦР промежуточной стадии по BCLC. Авторы также отметили прогностическое значение повышения маркера АФП до 400 нг/мл и выше ($p=0,023$), также им удалось выделить целый ряд статистически значимых факторов прогноза: исходное наличие портальной гипертензии ($p=0,01$), количество узлов в печени более 3 ($p=0,028$) и нейтрофильно-лимфоцитарный индекс более 2,8 ($p=0,031$). [94].

Прогностическое значение уровня АФП и количества узлов в печени было подтверждено ещё в одном крупном исследовании. Т. Kamiyama и соавт. проанализировали опыт выполнения 297 резекций печени, у всех пациентов была стадия BCLC В. Как и в работе J. Lei и соавт., было отмечено достоверное влияние на ОВ уровня АФП выше 400 нг/мл ($p=0,0023$) и наличия более 3 узлов в печени ($p=0,0011$). Помимо этого, авторы выделили ещё ряд прогностических критериев, не встречавшихся в других работах: уровень альбумина плазмы крови менее 4 г/дл ($p=0,0024$), выполнение анатомической резекции печени ($p=0,0132$), отсутствие инвазии портальной вены ($p=0,0133$) [95].

К. Kariyama и соавт. проанализировали факторы, влияющие на ОВ у 677 пациентов, 165 из которых была выполнена резекция печени. Учитывая, что метод лечения был учтён при анализе прогностических факторов, мы также можем использовать полученные результаты. На ОВ при многофакторном анализе влияли только возраст старше 70 лет ($p=0,021$) и гипоальбуминемия менее 3,5 г/дл ($p=0,025$) [96]. Схожий уровень альбумина был отмечен как прогностический фактор в обсуждённом ранее исследовании Т. Kamiyama и соавт., однако он не встречался в других крупных исследованиях.

К. Furukawa и соавт. включали только пациентов, которым была выполнена резекция печени, при этом их число было больше, чем в предыдущей работе –

196. Только наличие лимфоваскулярной инвазии достоверно влияло на ОВ ($p=0,0028$) [97].

В схожей по объёму исследуемой группы исследования ($N=188$) Q. Fang и соавт. также отметили роль лимфоваскулярной инвазии ($p=0,004$). Также на ОВ влияли низкая степень дифференцировки ($p=0,047$), R1 резекция ($p<0,0001$), размер наиболее крупного узла более 10 см ($p=0,012$), отягощенный семейный анамнез ($p <0,001$), цирроз Child–Pugh B ($p <0,001$), длительность хирургического вмешательства более 240 мин ($p=0,001$) [98].

S. Di Sandro и соавт. изучили результаты лечения 131 пациента с ГЦР BCLC B. Значимыми факторами, влияющими на ОВ, были наличие более 2 узлов в печени ($p= 0,0001$), сумма баллов по шкале MELD более 9 ($p= 0,001$), цирроз Child–Pugh B ($p = 0,0002$) и R1-резекция ($p<0,0001$) [99].

M. Garancini и соавт. получили схожие результаты: низкая степень дифференцировки ГЦР и проведение R1-резекции достоверно ($p=0,02$ для обоих критериев) влияли на ОВ [100]. Однако в исследование было включено только 66 пациентов, что может быть недостаточным для построения полноценной прогностической модели.

H. Wada и соавт. проанализировали данные 85 больных, у всех была промежуточная стадия ГЦР по классификации BCLC B, всем была выполнена резекция печени. Было выявлено 2 статистически значимых прогностических параметра: размер опухоли более 5 см ($p= 0,0178$, из рассмотренных нами работ данный критерий отметили только Q. Fang и соавт., но они учитывали только размер более 10 см) и наличие более 4 опухолевых узлов ($p= 0,007$, данный критерий уже фигурировал в целом ряде исследований, но все другие авторы учитывали прогностическое значение наличия более 3 узлов печени) [101]. В небольших отдельных исследованиях были отмечены такие факторы ОВ, как наличие антител к вирусу гепатита С и кумулятивный размер опухоли [102, 103].

Мы объединили данные о факторах, влияющих на ОВ и подтверждающихся хотя бы в 2 независимых исследованиях, в таблице 2.

Таблица 2 - Данные литературы о прогностических критериях общей выживаемости пациентов с гепатоцеллюлярным раком, которым выполняли резекцию печени

Автор	Число пациентов	АФП	ЛВИ	R1	Количество узлов	Размер узлов	Уровень альбумина	Child Pugh В	G3
D. Tsilimigras и соавт. [6]	1010	+	-	-	-	-	-	-	-
J. Lei и соавт. [94]	433	+	-	-	+	-	-	-	-
К. Kariyama и соавт. [96]	677	-	-	-	-	-	+	-	-
К. Furukawa и соавт. [97]	196	-	+	-	-	-	-	-	-
Q. Fang и соавт. [98]	188	-	+	+	-	+	-	+	+
S. Di Sandro и соавт. [99]	131	-	-	+	+	-	-	+	-
М. Garancini и соавт. [100]	66	-	-	+	-	-	-	-	+
Н. Wada и соавт. [101]	85	-	-	-	+	+	-	-	-

*АФП – альфа-фетопроtein, ЛВИ – лимфоваскулярная инвазия

Таким образом, в литературе накоплены очень разнородные данные относительно влияния различных факторов на ОВ больных ГЦР. Это может объясняться как разнородностью видов ГЦР в различных популяциях, так и

неучтёнными субъективными факторами, такими как исходный отбор пациентов для хирургического лечения и качество проведения операций. Это делает анализ опыта отдельных клиник с подробным описанием условий проведения лечения актуальным для дальнейшего изучения.

1.6. Заключение

ГЦР остается одной из актуальных и значимых проблем современной онкологии с учетом частоты встречаемости и неблагоприятного прогноза. В структуре смертности от злокачественных новообразований в мире это заболевание стабильно занимает одно из ведущих мест.

Среди ведущих причин развития ГЦР необходимо отметить вирусные гепатиты, алкогольную болезнь печени; в последние годы растет роль неалкогольной болезни печени. Наиболее часто он развивается в цирротически измененной печени, что сильно влияет на выбор тактики лечения пациентов и долгосрочный прогноз.

Несмотря на большое количество предложенных классификаций, ведущее значение во многих странах мира, в том числе и в России, имеет Барселонская классификация рака печени (Barcelona Clinic Liver Cancer) впервые предложенная в 1999 г. Применение данной системы стадирования позволяет оптимизировать выбор лечебной тактики в зависимости от особенностей опухолевого процесса, состояния паренхимы печени и объективного состояния пациента.

Одним из важных спорных вопросов в лечении пациентов с ГЦР является отбор больных для резекции печени при промежуточной стадии по BCLC, которая определяется при наличии изолированного бессимптомного множественного опухолевого поражения печени без признаков макрососудистой инвазии, при удовлетворительном состоянии пациента (ECOG 0) и при сохранной функции печени (5–7 баллов по Child-Pugh). Методами выбора лечения, в соответствии с рекомендациями авторов BCLC, являются трансплантация печени, ТАХЭ, лекарственная терапия. Однако в специализированных клиниках активно

обсуждается, что с учётом выраженной гетерогенности данной категории пациентов, наилучший долгосрочный прогноз может быть достигнут при резекции печени в отобранной группе. Предприняты попытки дополнительно субклассифицировать пациентов с множественным поражением печени при ГЦР (критерии Bolondi, критерии Kinki и другие) для оптимизации выбора лечебной тактики. У части пациентов с промежуточной стадией ГЦР общая выживаемость после выполнения резекции печени была выше, чем проведения ТАХЭ. При этом отмечается важность отбора пациентов для проведения хирургического лечения с учетом большого количества исследований. В то же время следует отметить, что общепринятые критерии отбора пациентов с промежуточной стадией ГЦР для проведения хирургического лечения не сформулированы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

Диссертационная работа представляет собой ретроспективное клиническое исследование. Материалом для данной работы стали истории болезни больных промежуточной стадией ГЦР, которым было выполнено оперативное вмешательство в объеме резекции печени в отделении абдоминальной онкологии № 2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2000 по 2022 гг. В исследование включались больные с ГЦР промежуточной стадии (BCLC B) в возрасте старше 18 лет. Определение стадии заболевания проводилось по классификации BCLC (2022 г.), на основании данных патоморфологического заключения исследования операционного материала. Все пациенты подписывали письменное информированное добровольное согласие на лечение. Критерием невключения было наличие первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗНО). Были проанализированы непосредственные и отдалённые результаты лечения, факторы риска послеоперационных осложнений и факторы, влияющие на ОВ и ВБП. Всем пациентам выполнялась резекция печени через лапаротомный доступ, при этом объём операции выбирался в зависимости от расположения опухолевых узлов. При технической возможности предпочтение отдавалось анатомическим резекциям печени с учётом состояния сохранённой паренхимы.

2.2. Используемые прогностические шкалы и методы оценки осложнений

Для более детальной характеристики пациентов исходную функцию дополнительно оценивали по шкалам:

- Для оценки исходной функции печени применялась: шкала терминальной стадии заболевания печени (MELD, model for end-stage liver disease) [104];
- Проводилась оценка по шкале «альбумин-билирубин» (ALBI, albuminbilirubin) [105];

- Оценивался индекс соотношения аспаратаминотрансферазы к тромбоцитам (APRI, aspartate aminotransferase to platelet ratio index) [106];

- Был проведен анализ соответствия распространенности болезни расширенным Миланским критериям (up-to-seven) [107].

Признаки портальной гипертензии у пациентов устанавливались на основании следующих параметров:

- выявления варикозного расширения вен дистального отдела пищевода или желудка;

- наличия спленомегалии (спленомегалию констатировали при размерах селезенки более 150 мм в наибольшем измерении по данным любого из инструментальных исследований);

- тромбоцитопении менее 120 тыс/мкл

Варикозное расширение вен пищевода классифицировалось по шкале S.K. Sarin, A. Kumar [11]. Согласно данной классификации, выделяют два типа варикозного расширения вен: расширение пищеводно-желудочных вен (gastrooesophageal, GOV) и изолированное расширение желудочных вен (isolated gastric, IGV). GOV представляют собой продолжение варикозно расширенных вен пищевода в желудок, в то время как IGV локализуются исключительно в желудке, без вовлечения вен пищевода.

Учитывалась необходимость использования маневра Прингла и длительность пережатия гепатодуоденальной связки при его применении. Тяжесть послеоперационных осложнений оценивалась по шкале Clavien-Dindo [3]. Послеоперационная печёночная недостаточность оценивалась по классификации Международной научно-исследовательской группы печеночной хирургии (ISGLS, International Study Group of Liver Surgery) [108]. Уровень послеоперационной печеночной недостаточности, соответствующий уровню А по шкале ISGLS, был признан клинически незначимым и не включался в анализ данного исследования.

В связи с этим учитывались только случаи печеночной недостаточности уровнями В (необходимость неинвазивного лечения) и С (необходимость

инвазивного лечения). Случаи развития желчных свищей классифицировались по шкале ISGLS [109]. Желчный свищ уровня А по шкале ISGLS считался клинически незначимым и не учитывался при анализе в данном исследовании. В рамках данной работы оценивались только случаи наличия желчных свищей – уровней В (продолжающиеся более 1 недели) и С (случаи, потребовавшие выполнения релапаротомии). Аналогично, в отношении послеоперационных внутрибрюшных кровотечений, оценивались случаи уровней В (требующие переливания 2-х и более доз крови без проведения инвазивных процедур) и С (требующие проведения инвазивных процедур) [110].

2.3. Оцениваемые параметры

Непосредственные результаты лечения оценивали по следующим критериям:

- тяжесть послеоперационных осложнений по шкале Clavien-Dindo [111];
- частота осложнений III-V степени по шкале Clavien-Dindo;
- 30-суточная послеоперационная летальность;
- длительность операции;
- интраоперационная кровопотеря.

Отдалённые результаты лечения оценивались по следующим критериям:

- 3-летняя ОВ;
- 3-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП);
- медиана ОВ;
- медиана ВБП.

2.4. Общая характеристика пациентов

В исследование были включены больные (n=110), которым была выполнена резекция печени в отделении абдоминальной онкологии №2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Минздрава России с 2000 по 2022 гг., по поводу промежуточной стадии (BCLC B) ГЦР. Клиническая характеристика исследуемой группы представлена в таблице 3.

Таблица 3 — Клиническая характеристика пациентов

Характеристика	Количество пациентов (N) N=110	Процент (%)
Пол		
• женский	28	25,5
• мужской	82	74,5
Возраст		
• < 65 лет	75	68,2
• 65 лет и старше	35	31,8
ECOG		
• 0	80	72,7
• 1	30	27,3
Этиологические факторы		
• вирус гепатита В	25	22,7
• вирус гепатита С	33	30,0
Оценка цирроза по шкале Child–Pugh		
• А	33	30
• В	6	5,5
Противовирусная терапия		
• Да	27	24,5
• Нет	31	28,2
Признаки портальной гипертензии		
• Есть	17	15,5
• Нет	93	84,5
Спленомегалия		
• Есть	17	15,5
• Нет	93	84,5
Оценка по шкале MELD		
• <9	90	81,8
• 10-19	20	18,2
Наличие варикозного расширения вен желудка по классификации S.K. Sarin,		
• GOV 1	8	7,3
• GOV 2	8	7,3
• IGV 1	1	0,9

Критерии up-to-seven	30	27,3
Индекс APRI		
• 1	54	49,1
• 2	42	38,1
• 3	7	6,4
• 4	7	6,4
Шкала ALBI		
• 1	84	76,4
• 2	26	23,6

* MELD (model for end-stage liver disease) – модель терминальной стадии заболевания печени; GOV (gastroesophageal varices) – варикозное расширение вен пищевода; IGV (isolated gastric varices) – изолированные варикозные вены желудка; APRI (aspartate aminotransferase to platelet ratio index) – индекс соотношения аспартатаминотрансферазы к тромбоцитам; ALBI (albumin-bilirubin index) – шкала «альбумин-билирубин»

Медиана возраста составила 61,0 год (от 18 до 83 лет). В исследуемой группе преобладали мужчины (82 пациента, 74,5%). У 72,7% пациентов был статус ECOG 0 (80 пациентов). Гепатит В был диагностирован у 25 пациентов (22,7%), гепатит С – у 33 пациентов (30,0%), при этом, противовирусную терапию получали 27 пациентов (24,5%). Цирроз печени наблюдался у 39 пациентов (35,5%)

Характеристика опухолевого процесса исследуемой группы пациентов представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Характеристика опухолевого процесса пациентов

Характеристика	Количество пациентов (N)	Процент (%)
Степень гистологической дифференцировки опухоли		
• Высокая степень дифференцировки	14	12,7
• Умеренная степень дифференцировки	56	50,9
• Низкая степень дифференцировки	26	23,7

• Смешанный вариант дифференцировки	14	12,7
Количество узлов		
• <5	78	70,9
• ≥5	32	29,1
Локализация узлов		
• Правая доля печени	49	44,5
• Левая доля печени	23	21,0
• Билобарное поражение	38	34,5
Врастание в капсулу печени		
• Есть	46	41,8
• Нет	64	58,2
Микрососудистая инвазия		
• Есть	73	66,3
• Нет	37	33,7
Уровень альфа-фетопротеина		
• <400 МЕ/мл	75	68,2
• ≥400 МЕ/мл	35	31,8

Умеренная степень дифференцировки опухоли отмечалась у половины больных (56 пациентов, 50,9%). У всех пациентов (110 пациентов, 100,0%) было более 1 узла в печени, при этом у 32 (29,1%) пациентов было 5 и более узлов. Медиана размера наибольшего узла составила 80 мм (от 25 мм до 280 мм).

Наиболее распространённым было поражение только правой доли печени (49 пациентов, 44,5%), у 23 (21,0%) пациентов – только левой доли, а у 38 (34,5%) – одновременное поражение обеих долей печени. Врастание в капсулу печени наблюдалось у 46 (41,8%) пациентов, микрососудистая инвазия – у 73 (66,3%), а уровень альфа-фетопротеина 400 МЕ/мл и более – у 35 (31,8%) больных.

2.5. Статистические методы обработки данных

Статистический анализ проводился с использованием программ SPSS Statistics 26.0 и Microsoft Excel® 2023. Данные анамнеза, а также клинического и инструментального обследования были внесены в базу данных на основе электронных таблиц SPSS Statistics 26.0.

Методом логистической регрессии был проведен одно- и многофакторный анализ параметров, которые могли влиять на непосредственные (риск развития клинически значимых послеоперационных осложнений степени IIIВ и выше по шкале Clavien-Dindo) результаты хирургического лечения.

Одно- и многофакторный анализ критериев, влияющих на отдалённые результаты лечения (таких как: размер опухоли и количество узлов, объем операции, микрососудистая инвазия, степень дифференцировки опухоли, радикальность операции, функциональное состояние печени (Child-Pugh, ALBI, MELD), уровень АФП и др.) был проведён с использованием Cox-регрессии.

Медиана наблюдения за пациентами оценивалась обратным методом Kaplan-Meier. Кривые ОВ и ВВП были построены с помощью метода Kaplan-Meier, при этом ОВ определяли как время от даты начала лечения до даты смерти/последнего наблюдения пациента, ВВП – как время от даты начала лечения до даты прогрессирования или смерти или последнего наблюдения (учитывалось исключительно первое из перечисленных событий).

ГЛАВА 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ПРОМЕЖУТОЧНОЙ СТАДИЕЙ (BCLC B) ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

3.1. Введение

Решение о проведении хирургического лечения при ГЦР промежуточной стадии (BCLC B) всегда индивидуально и основано на опыте клиники.

Данный раздел диссертационной работы посвящен изучению непосредственных результатов хирургического лечения больных с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака, а именно: оценке частоты послеоперационных осложнений и летальности, определению факторов риска развития клинически значимых послеоперационных осложнений [112].

3.2. Характеристика периоперационных показателей у больных с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака

Были проанализированы следующие периоперационные показатели у пациентов с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака: объем резекции, радикальность операции, объем интраоперационной кровопотери, частоту гемотрансфузий, проведения лимфодиссекции, использования маневра Прингла. Характеристика вышеперечисленных показателей представлена в таблице 5.

По данным, представленным в таблице 5, более половины операций были представлены обширными резекциями печени (60 пациентов, 54,5%), из которых большая часть составляла правосторонняя гемигепатэктомия (34 пациента, 30,9%). Частота R1-резекций составила 2,7% (3 пациента). Граница резекции менее 1 см была более чем у половины больных (72 пациента, 65,4%).

Таблица 5 – Характеристика периоперационных показателей у пациентов с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака

Характеристика	Количество пациентов (N) N=110	Процент (%)
Объем резекции		
• экономная резекция	50	45,5
• расширенная правосторонняя гемигепатэктомия	6	5,5
• расширенная левосторонняя гемигепатэктомия	4	3,6
• правосторонняя гемигепатэктомия	34	30,9
• левосторонняя гемигепатэктомия	16	14,5
Трансфузия компонентов крови		
• Да	55	50,0
• Нет	55	50,0
Лимфодиссекция		
• Да	53	48,2
• Нет	57	51,8
Маневр Прингла		
• Да	38	34,5
• Нет	72	65,5
Радикальность операции		
• R0-резекция	107	97,3
• R1-резекция	3	2,7

Границы резекции		
• <1 см	72	65,4
• 1-2 см	28	25,5
• >2 см	10	9,1

Медиана продолжительности операции составила 200,0 минут (от 70 до 360 минут). Интраоперационная гемотрансфузия проводилась у половины пациентов (55 пациентов, 50,0%), при этом медиана кровопотери составила 1000 мл (от 5 до 7500 мл).

Маневр Прингла применялся в 34,5 % случаев (38 пациентов), при этом медиана продолжительности пережатия гепатодуоденальной связки составила 15,0 минут (от 3,0 до 60,0 минут). При необходимости пережатия связки более 15 минут выполнялись перерывы для восстановления кровотока.

3.3. Характеристика видов и степени тяжести послеоперационных осложнений по шкале Clavien-Dindo у больных с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака

Проанализированы виды послеоперационных осложнений в исследуемой группе (Таблица 6).

Таблица 6 - Характеристика видов послеоперационных осложнений у пациентов с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака

Вид послеоперационного осложнения	Количество пациентов (N) N=110	Процент (%)
Пневмония	4	3,6
Тромбоз вен нижних конечностей	1	0,9
Асцит	7	6,4

Лимфорей	2	1,8
Серома послеоперационной раны	3	2,7
Механическая кишечная непроходимость	2	1,8
Инфаркт миокарда	1	0,9
ДВС-синдром*	1	0,9
Билома	4	3,6
Желчный свищ		
• Класс В	8	7,3
• Класс С	1	0,9
Печеночная недостаточность		
• Класс В	6	5,4
• Класс С	2	1,8
Послеоперационное внутрибрюшное кровотечение		
• Класс В	0	0,0
• Класс С	4	3,6

*ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

Клинически значимые послеоперационные осложнения у пациентов с промежуточной стадией (BCLC В) ГЦР были представлены: потребовавшим повторной операции кровотечением из зоны резекции печени (3 пациента, 2,7%, IIIВ степень осложнений), острым инфарктом миокарда (1 пациент, 0,9%, IVА степень осложнений), острой печеночной недостаточностью (3 пациента, 2,7%, IVА степень осложнений). Послеоперационная летальность отмечена у 3 (2,7%) пациентов: у 2 (1,8%) пациентов причиной летального исхода была острая печеночная недостаточность, у 1 (0,9%) - синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Проведён анализ степени тяжести послеоперационных осложнений по шкале Clavien-Dindo у пациентов с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака. Данные представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Характеристика степени тяжести послеоперационных осложнений по шкале Clavien-Dindo у пациентов с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака.

Степень послеоперационных осложнений (Clavien-Dindo)	Количество пациентов (N) N=110	Процент (%)
• 0	78	70,9
• I	1	0,9
• II	12	10,9
• IIIA	9	8,2
• IIIB	3	2,7
• IVA	4	3,6
• V	3	2,7

По данным, представленным в таблице 7, общая частота послеоперационных осложнений составила 29,1% (32 пациента), а частота клинически значимых осложнений IIIB и более степени по шкале Clavien-Dindo составила 9,0% (10 пациентов). При этом, послеоперационная летальность у пациентов с промежуточной стадией (BCLC B) ГЦР составила 2,7% (3 пациента).

Помимо этого, нами был проведен однофакторный анализ параметров, потенциально способных влиять на риск развития тяжелых послеоперационных осложнений IIIB и выше степени по Clavien-Dindo у пациентов с промежуточной стадией ГЦР. Данные однофакторного анализа представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Влияние факторов на риск развития послеоперационных осложнений IIIВ и выше степени по Clavien-Dindo – однофакторный регрессионный анализ

Фактор риска	P	ОР*	95 % ДИ*
Женский пол	0,679	0,712	0,142-3,569
Возраст >65 лет	0,205	2,333	0,629-8,659
Статус по ECOG 1	0,349	1,897	0,496-7,259
Вирус гепатита В	0,567	1,519	0,363-6,368
Вирус гепатита С	0,180	0,236	0,029-1,944
Оценка В по шкале Child–Pugh	0,516	2,111	0,222-20,094
Количество узлов >1	0,332	48,199	0,000-0,100
Признаки портальной гипертензии	0,005	7,333	1,848-29,107
Оценка по шкале MELD* 10–19	0,491	0,474	0,057-3,968
Локализация узлов в обеих долях печени	0,704	1,294	0,342-4,898
Критерии up-to-seven	0,998	1,112	0,102-6,545
Экономная резекция	0,044	0,116	0,014-0,947
Использование маневра Прингла	0,752	0,796	0,194-3,272
Уровень альбумина менее 40 г/л	0,339	0,524	0,139-1,971
Уровень билирубина более 20 мкмоль/л	0,283	2,528	0,465-13,755
Уровень АЛТ более 40 Ед/мл	0,282	2,071	0,550-7,801
Уровень АСТ более 40 Ед/мл	0,178	2,631	0,643-10,760
Время операции более 240 мин	0,194	0,247	0,030-2,038
Кровопотеря более 500 мл	0,121	5,286	0,644-43,402

*ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, MELD (model for end-stage liver disease) – модель терминальной стадии заболевания печени

Таким образом, по данным, представленным в таблице 8, при проведении однофакторного анализа выявлено достоверное влияние следующих факторов на риск развития тяжелых послеоперационных осложнений IIIВ и выше степени по

Clavien-Dindo: признаки портальной гипертензии ($p=0,005$; ОР 7,333; 95%ДИ 1,848–29,107), проведение экономной резекции ($p=0,044$; ОР 0,116; 95%ДИ 0,014–0,947). Данные параметры были включены в многофакторный анализ. Результаты многофакторного анализа представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Влияние факторов на риск развития послеоперационных осложнений IIIВ и выше степени по Clavien-Dindo – многофакторный регрессионный анализ

Фактор риска	P	ОР*	95 % ДИ*
Признаки портальной гипертензии	0,003	9,475	2,099-42,775
Экономная резекция	0,031	0,090	0,010-0,805

*ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал

При многофакторном анализе оба параметра сохранили достоверное влияние на риск развития послеоперационных осложнений IIIВ и выше степени по Clavien-Dindo: признаки портальной гипертензии ($p=0,003$; ОР 9,475; 95%ДИ 2,099-42,775), экономная резекция ($p=0,031$; ОР 0,090; 95%ДИ 0,010–0,805). Помимо этого, у пациентов с признаками портальной гипертензии отмечался не только повышенный риск развития послеоперационных осложнений, но и более высокий риск летального исхода в послеоперационном периоде: $p=0,046$; ОР 12,267; 95% ДИ 1,046-143,825. Риск летального исхода не отличался у пациентов после экономных и обширных резекций печени: $p=0,997$; ОР 0,052; 95% ДИ 0,023-3,786.

Можно заключить, что наиболее значимыми показателями риска развития клинически значимых послеоперационных осложнений по данным однофакторного и многофакторного анализов являются признаки портальной гипертензии и выполнение расширенных резекций печени.

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ (ОВ И ВБП) ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПРОМЕЖУТОЧНОЙ СТАДИЕЙ (BCLC В) ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

4.1. Введение

В данной главе диссертационной работы произведена оценка общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП), а также определили прогностические факторы, влияющие на данные показатели [113].

4.2. Общая выживаемость (ОВ) у больных с промежуточной стадией (BCLC В) гепатоцеллюлярного рака

Медиана наблюдения составила 36,0 месяцев. За это время у 65 (59,1%) пациентов отмечено прогрессирование опухолевого процесса, 42 (38,2%) живы без признаков заболевания. Данные анализа ОВ графически представлены на рисунке 3.

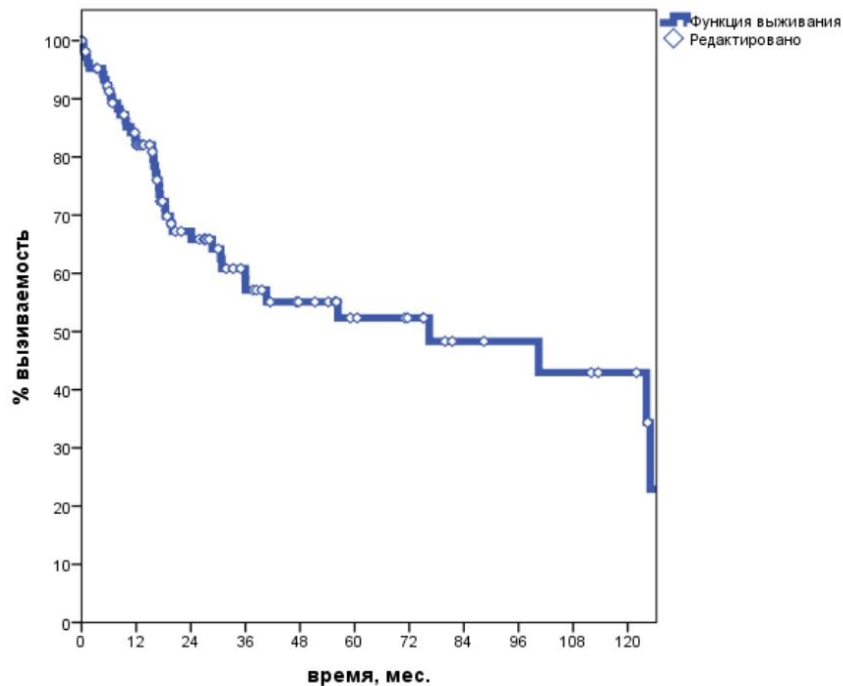


Рисунок 3 - Кривая ОВ Каплана-Майера у пациентов с промежуточной стадией (BCLC В) гепатоцеллюлярного рака

В общей когорте пациентов с промежуточной стадией ГЦР 3-летняя ОВ составила 57,1%.

В диссертационной работе были выделены факторы, потенциально способные влиять на показатели ОВ. Это были пол, возраст, статус по ECOG, наличие вируса гепатита В/С, степень тяжести цирроза по шкале Child–Pugh, признаки портальной гипертензии, оценка по шкале MELD, билобарное опухолевое поражение печени, критерии up-to-seven, объем операции, проведение лимфодиссекции, наличие микрососудистой инвазии, лимфоцитарной инфильтрации, степень гистологической дифференцировки опухоли, количество узлов в печени и максимальный размер узла, врастание в капсулу печени, уровни альбумина и альфа-фетопротеина, шкалы ALBI и индекса APRI. Для оценки влияния на ОВ этих факторов мы провели однофакторный регрессионный анализ. Результаты однофакторного анализа представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Влияние факторов на общую выживаемость – однофакторный регрессионный анализ

Фактор риска	р	ОР*	95% ДИ*
Женский пол	0,700	1,146	0,573–2,293
Возраст >65 лет	0,924	0,967	9,485–1,930
Статус по ECOG 1	0,044	1,895	1,017–3,532
Наличие вируса гепатита В	0,879	1,057	0,516–2,164
Наличие вируса гепатита С	0,162	0,574	0,264–1,250
Оценка В по шкале Child–Pugh	0,274	1,932	0,593–6,290
Количество узлов в печени ≥ 5	0,123	1,650	0,874–3,116
Признаки портальной гипертензии	0,014	2,695	1,225–5,928
Оценка по шкале MELD* 10–19	0,331	0,557	0,171–1,813

Локализация узлов в обеих долях печени	0,063	1,793	0,968–3,321
Критерии up-to-seven	0,007	0,141	0,034–0,583
Экономная резекция	0,006	0,367	0,180–0,751
Лимфодиссекция	0,452	0,791	0,428–1,459
Отсутствие микрососудистой инвазии	0,059	0,520	0,264–1,026
Лимфоцитарная инфильтрация	0,101	0,539	0,257–1,129
Низкая степень гистологической дифференцировки опухоли	0,001	2,932	1,579–5,444
Максимальный размер узла >5 см	0,075	2,351	0,917–6,031
Уровень альбумина >40 г/л до операции	0,481	0,803	0,435–1,480
Врастание в капсулу печени	0,020	2,224	1,132–4,372
Уровень альфа-фетопротейна \geq 400 МЕ/мл	0,009	2,245	1,223–4,121
Шкала ALBI* = 2	0,037	2,075	1,045–4,122
Индекс APRI* >2	0,037	2,210	1,050–4,650

*ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, MELD (model for end-stage liver disease) – модель терминальной стадии заболевания печени; ALBI (albumin-bilirubin index) – шкала «альбумин-билирубин»; APRI (aspartate aminotransferase to platelet ratio index) – индекс соотношения аспаратаминотрансферазы к тромбоцитам

В результате проведенного однофакторного анализа на ОВ достоверно влияли следующие показатели: статус по ECOG 1 ($p=0,044$; ОР 1,895; 95%ДИ 1,017–3,532), признаки портальной гипертензии ($p=0,014$; ОР 2,695; 95%ДИ 1,225–5,928), соответствие критериям up-to-seven ($p=0,007$; ОР 0,141; 95%ДИ 0,034–0,583), проведение экономной резекции печени ($p=0,006$; ОР 0,367; 95%ДИ 0,180–0,751), низкая степень гистологической дифференцировки опухоли ($p=0,001$; ОР 2,932; 95%ДИ 1,579–5,444), врастание в капсулу печени ($p=0,020$; ОР

2,224; 95%ДИ 1,132–4,372), уровень альфа-фетопротеина ≥ 400 МЕ/мл ($p=0,009$; ОР 2,245; 95%ДИ 1,223–4,121), значение шкалы ALBI, равная 2 ($p=0,037$; ОР 2,075; 95%ДИ 1,045–4,122), и индекса APRI более 2 ($p=0,037$; ОР 2,210; 95%ДИ 1,050–4,650).

С учетом численности изучаемой когорты пациентов, в многофакторный анализ были включены все показатели с достоверностью $p < 0,08$. Помимо вышеперечисленных факторов, мы включили в многофакторный анализ следующие: локализация узлов в обеих долях печени ($p=0,063$; ОР 1,793; 95%ДИ 0,968–3,321), отсутствие микрососудистой инвазии ($p=0,059$; ОР 0,520; 95%ДИ 0,264–1,026), максимальный размер узла более 5 см ($p=0,075$; ОР 2,351; 95%ДИ 0,917–6,031).

Данные многофакторного анализа факторов, влияющих на ОВ, представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Влияние факторов на общую выживаемость – многофакторный регрессионный анализ

Фактор риска	p	ОР*	95%ДИ*
Статус по ECOG 1	0,086	1,837	0,917–3,680
Признаки портальной гипертензии	0,066	2,405	0,944–6,131
Локализация узлов в обеих долях печени	0,290	1,477	0,718–3,039
Критерии up-to-seven	0,233	0,287	0,037–2,226
Экономная резекция	0,440	0,722	0,316–1,651
Отсутствие микрососудистой инвазии	0,708	0,865	0,405–1,846
Низкая степень гистологической дифференцировки опухоли	0,017	2,323	1,162–4,644
Максимальный размер узла > 5 см	0,489	1,556	0,444–5,449

Врастание в капсулу печени	0,122	1,853	0,848–4,045
Уровень альфа-фетопротеина ≥ 400 МЕ/мл	0,197	1,652	0,771–3,542
Шкала ALBI* = 2	0,793	1,128	0,459–2,773
Индекс APRI* >2	0,133	2,073	0,801–5,368

*ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ALBI (albumin-bilirubin index) – шкала «альбумин-билирубин»; APRI (aspartate aminotransferase to platelet ratio index) – индекс соотношения аспаратаминотрансферазы к тромбоцитам

По данным проведенного многофакторного анализа, достоверно на ОВ влияло только наличие низкой степени гистологической дифференцировки опухоли ($p=0,017$; ОР 2,323; 95%ДИ 1,162–4,644).

Таким образом, данный фактор является наиболее значимым критерием, влияющим на ОВ у пациентов с промежуточной стадией (BCLC B) ГЦР.

Мы проанализировали 3-летнюю ОВ в группах пациентов в зависимости от степени дифференцировки опухоли. В первую группу вошло 14 больных с высокой степенью дифференцировки опухоли, во вторую – 56 больных с умеренной степенью дифференцировки, в третью группу – 26 больных с низкой степенью дифференцировки опухоли, в четвертую группу – 14 больных со смешанным вариантом дифференцировки. Данные сравнительного анализа 3-летней ОВ в вышеперечисленных группах графически представлены на рисунке 4.

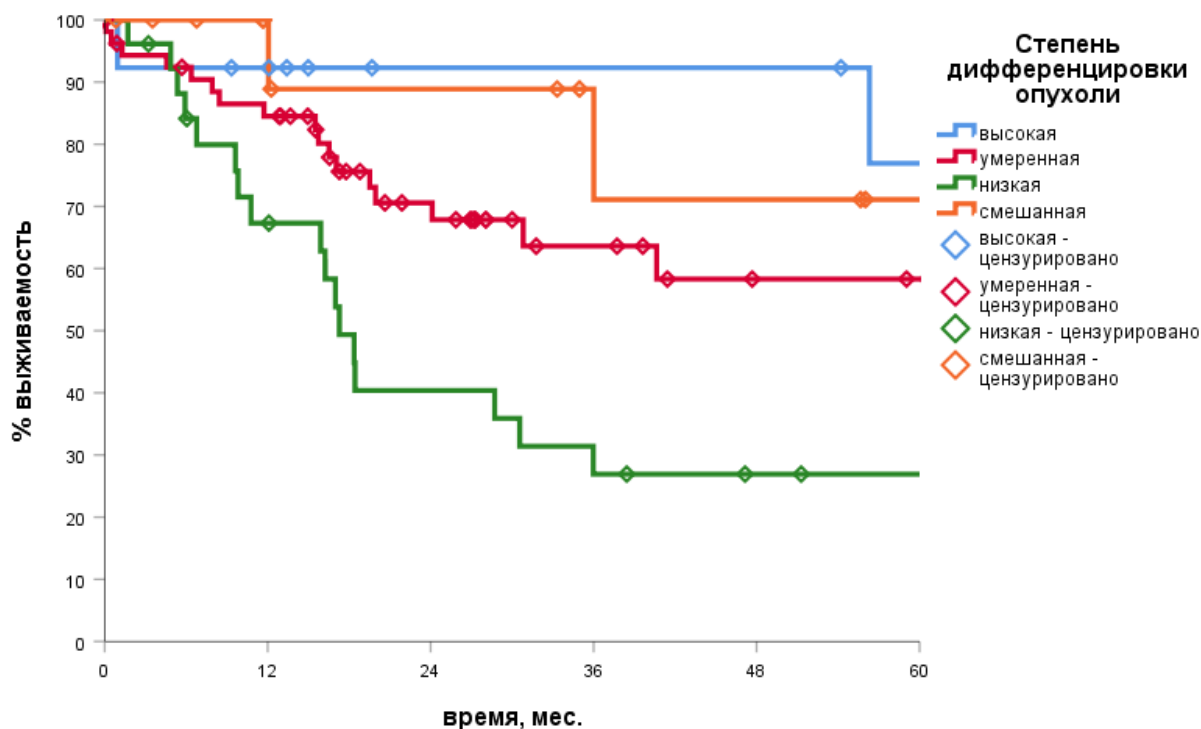


Рисунок 4 - Кривые ОВ Каплана-Майера у пациентов с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака в зависимости от степени дифференцировки опухоли

Группа пациентов с низкой дифференцировкой опухоли (26,9%) достоверно различалась по показателю 3-летней ОВ с группой пациентов с высокой дифференцировкой (92,3%) ($p=0,017$), с группой пациентов с умеренно дифференцированной опухолью (63,6%) ($p=0,005$), а также с группой больных со смешанным вариантом дифференцировки (71,1%) ($p=0,009$). Достоверных различий между остальными группами по показателю ОВ не отмечалось.

Также мы проанализировали 3-летнюю ОВ в зависимости от статуса ECOG. В первую группу вошли 80 больных со статусом ECOG 0, во вторую группу – 30 больных со статусом ECOG 1. Данные сравнительного анализа 3-летней ОВ в данных группах графически представлены на рисунке 5.

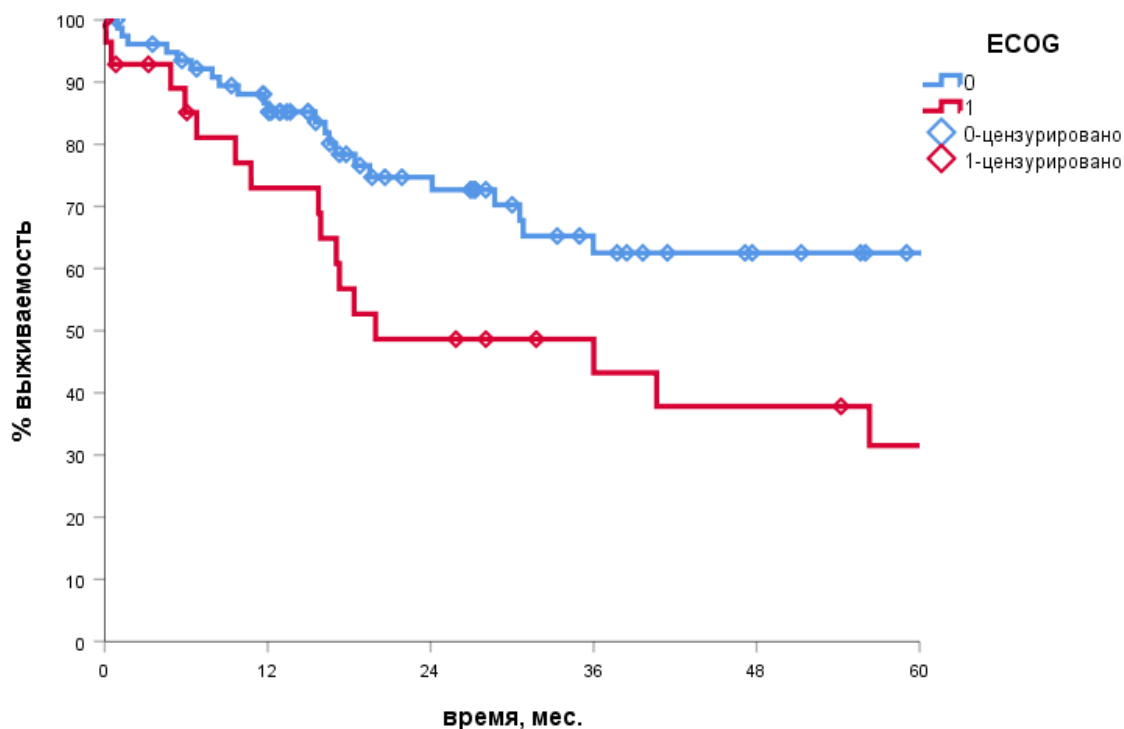


Рисунок 5 - Кривые ОВ Каплана-Майера у пациентов с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака в зависимости от статуса ECOG

Отмечались достоверные различия 3-летней выживаемости: в группе ECOG 0 данный показатель составил 62,5% в сравнении с 43,2% в группе ECOG 1 ($p=0,041$).

Помимо этого, мы проанализировали 3-летнюю выживаемость больных промежуточной стадией (BCLC B) в зависимости от наличия либо отсутствия признаков портальной гипертензии. В первую группу вошли больные с признаками портальной гипертензии, во вторую – без нее. Результаты анализа графически представлены на рисунке 6.

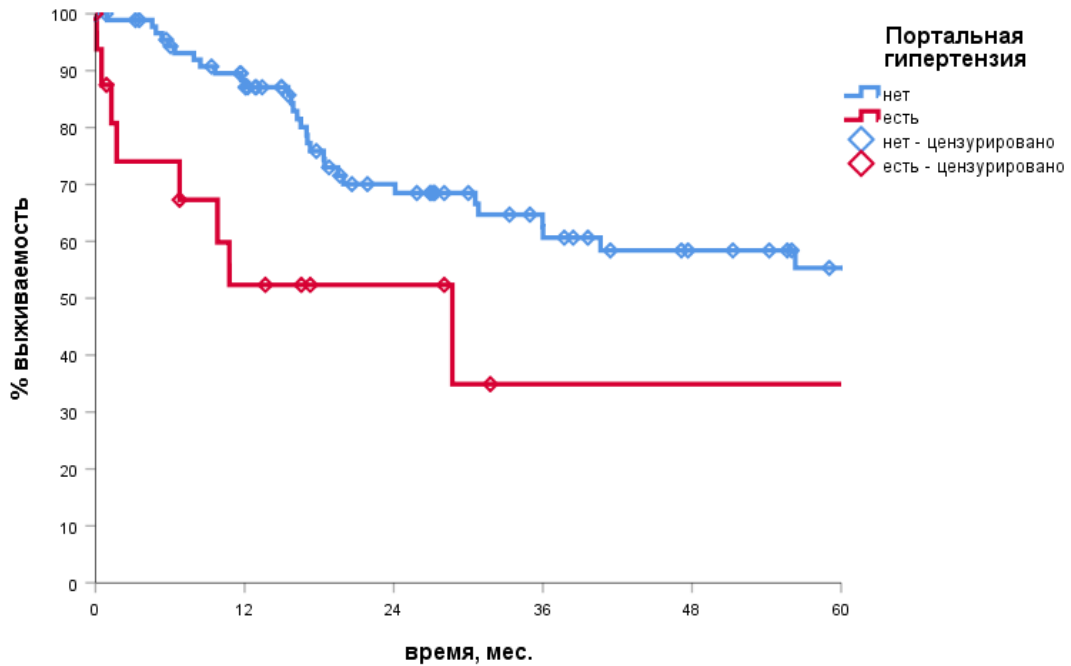


Рисунок 6 - Кривые ОВ Каплана-Майера у пациентов с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака в зависимости от наличия признаков портальной гипертензии

3-летняя ОВ в группе пациентов с признаками портальной гипертензии (34,9%) достоверно различалась с 3-летней ОВ в группе пациентов без портальной гипертензии (60,6%), $p=0,010$.

Также, мы провели сравнительный анализ 3-летней ОВ в группах пациентов в зависимости от локализации опухолевых узлов в печени. В первую группу вошли 49 пациентов с поражением правой доли печени, во вторую группу – 23 пациента с поражением левой доли, в третью группу – 38 пациентов с билобарным поражением печени. Кривые ОВ Каплан-Майера в указанных группах представлены на рисунке 7.

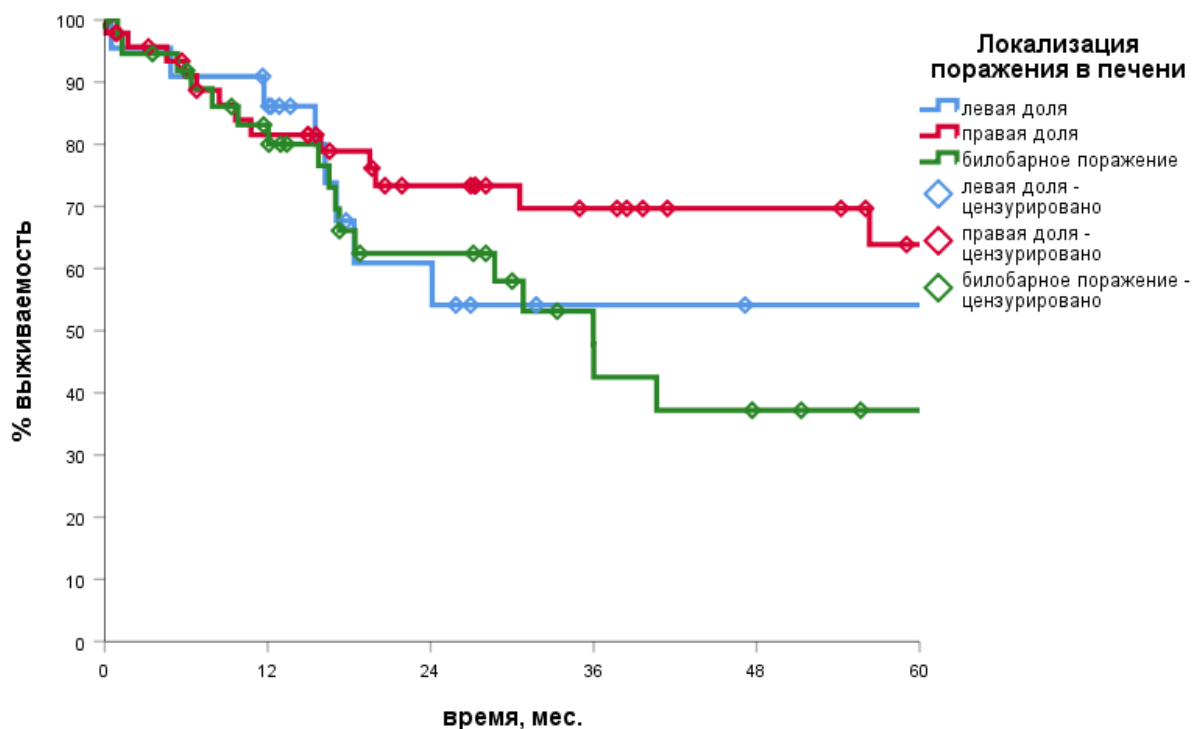


Рисунок 7 - Кривые ОВ Каплана-Майера у пациентов с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака в зависимости от локализации поражения в печени

Достоверные различия 3-летней ОВ отмечались только между группой с поражением правой доли печени (69,7%) и группой с билобарным поражением (42,5%), $p=0,044$. 3-летняя ОВ у пациентов с поражением левой доли составила 54,1%. Статистически значимых различий между другими группами не отмечалось. Следует отметить, что ОВ пациентов с поражением только левой доли печени и пациентов с билобарным поражением достоверно не различалась.

Анализ 3-летней ОВ также проводился в зависимости от соответствия критериям «up-to-seven». В первую группу вошли 30 пациентов, соответствующих критериям «up-to-seven», во вторую – 80 пациентов, не соответствующих данным критериям. Результаты сравнительного анализа ОВ отражены на рисунке 8.

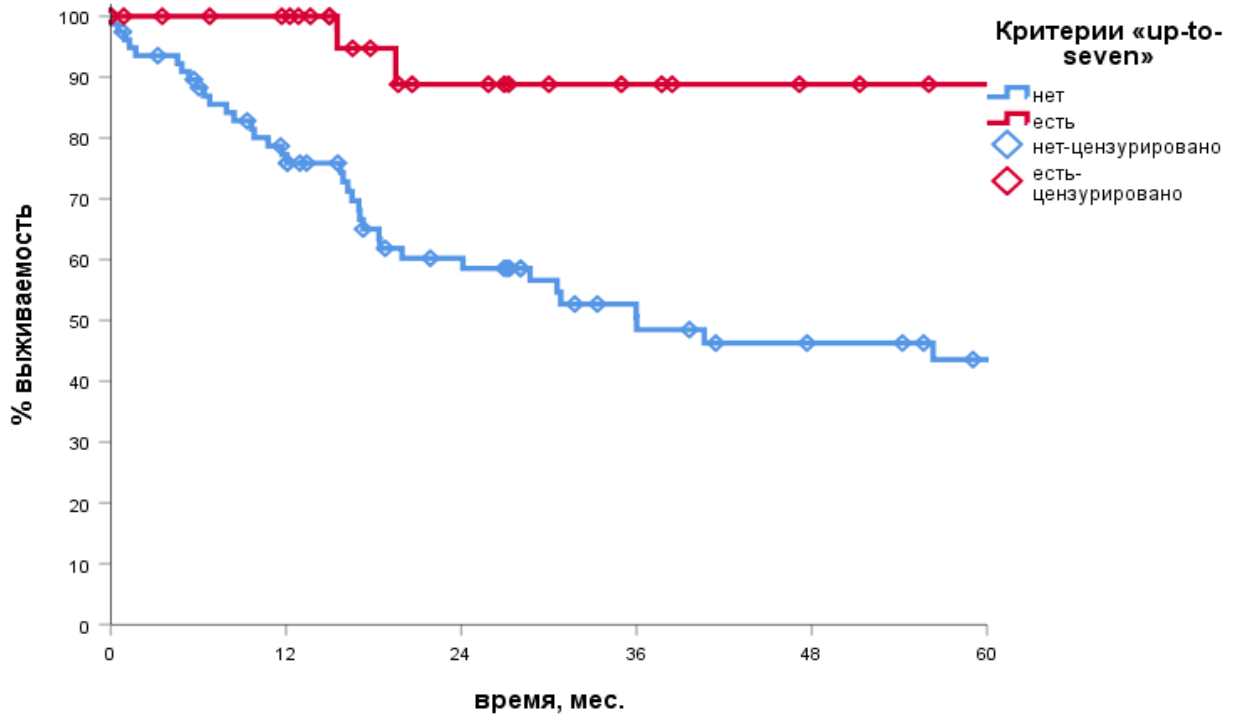


Рисунок 8 - Кривые ОВ Каплана-Майера у пациентов с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака в зависимости от критериев «up-to-seven»

В группе пациентов с критериями «up-to-seven» 3-летняя ОВ составила 88,8% в сравнении с 48,5% в группе пациентов без критериев «up-to-seven», при этом показатели достоверно различались ($p=0,002$).

Мы проанализировали 3-летнюю ОВ в зависимости от объема резекции печени. В первую группу вошли 50 пациентов, которым проводилась экономная резекция, во вторую группу – 60 больных, которым была выполнена обширная резекция печени. Данные анализа ОВ представлены на рисунке 9.

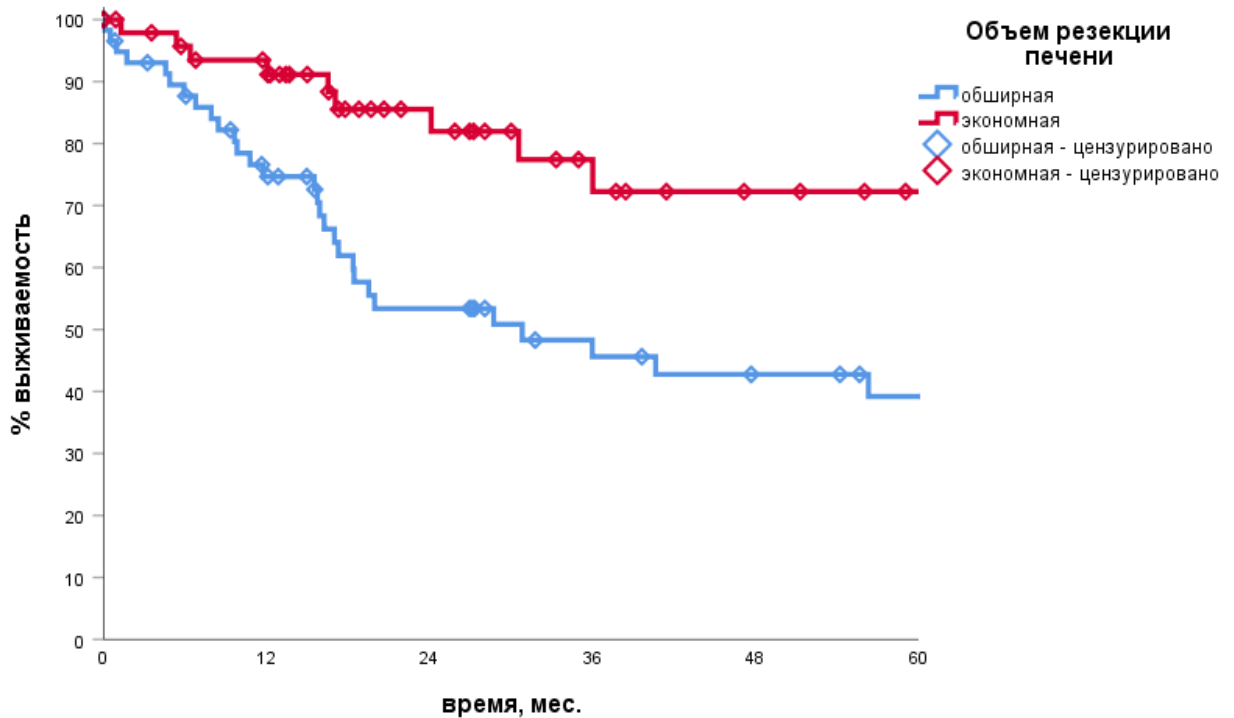


Рисунок 9 - Кривые ОВ Каплана-Майера у пациентов с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака в зависимости от объема резекции печени

3-летняя ОВ составила 72,2% в группе экономной резекции и 45,6% в группе обширной резекции, отмечались статистически значимые различия ($p=0,004$).

Также был проведен анализ ОВ в зависимости от наличия либо отсутствия микрососудистой инвазии. В первую группу вошли 73 пациента с микрососудистой инвазией, во вторую группу – 37 пациентов без микрососудистой инвазии. Данные сравнительного анализа ОВ представлены на рисунке 10.

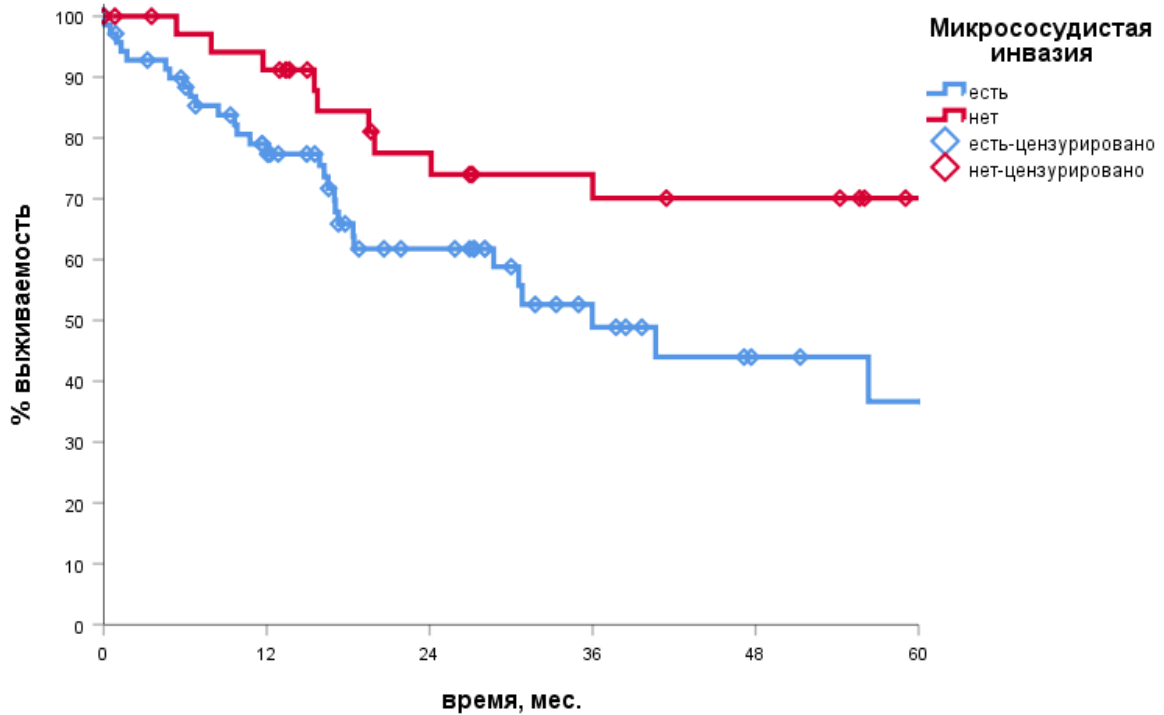


Рисунок 10 - Кривые ОВ Каплана-Майера у пациентов с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака в зависимости от наличия микрососудистой инвазии

3-летняя ОВ составила 38,9% в группе с микрососудистой инвазией и 70,1% в группе без микрососудистой инвазии, однако, различия между группами не были статистически достоверны ($p=0,056$).

Также мы проанализировали 3-летнюю ОВ в зависимости от максимального размера опухолевого узла (Рисунок 11). В первую группу вошли 27 пациентов с размером опухолевого узла менее 5 см, во вторую группу – 5 см и более.

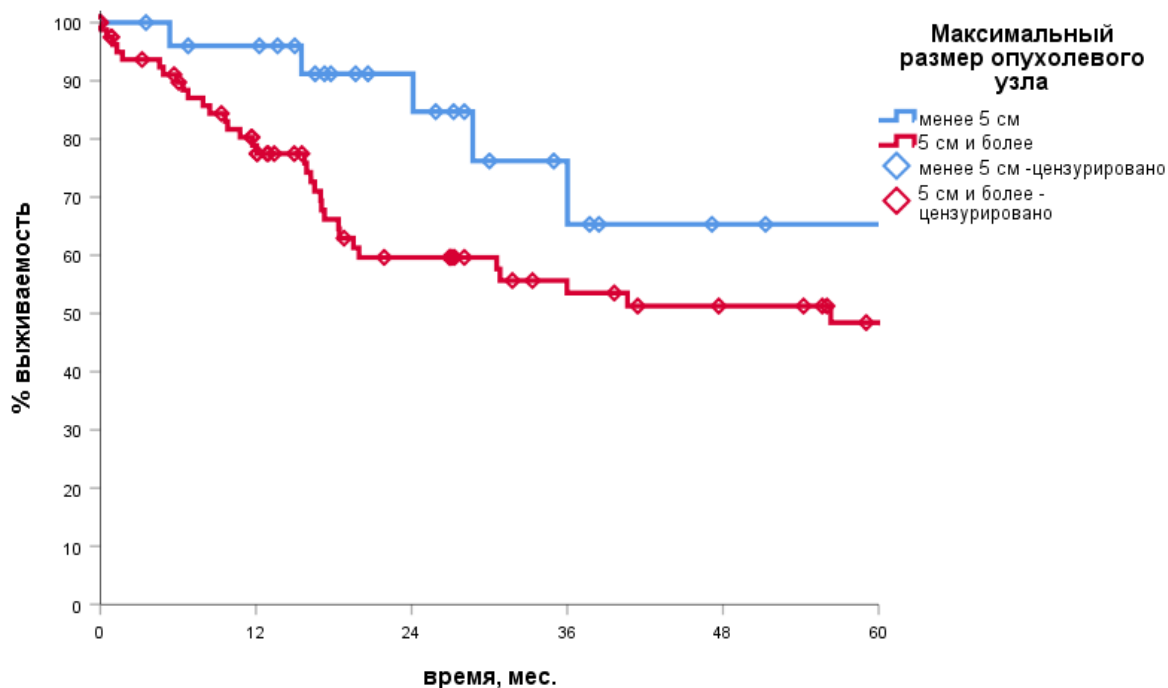


Рисунок 11 - Кривые ОВ Каплана-Майера у пациентов с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака в зависимости от максимального размера опухолевого узла

Достоверных различий между исследуемыми группами не отмечалось: у пациентов с размером узла менее 5 см 3-летняя ОВ составила 65,3% в сравнении с 53,5% у пациентов с узлом 5 см и более ($p=0,067$).

Мы проанализировали ОВ в зависимости от уровня альфа-фетопротеина. В первую группу вошли 37 пациентов с уровнем альфа-фетопротеина 0-20 МЕ/мл, во вторую группу – 25 пациентов с уровнем 20-200 МЕ/мл, в третью группу – 13 пациентов с уровнем 200-400 МЕ/мл, в четвертую группу – 12 пациентов с уровнем 400-1000 МЕ/мл, в пятую группу – 23 пациента с уровнем альфа-фетопротеина более 1000 МЕ/мл. Данные анализа ОВ представлены на рисунке 12.

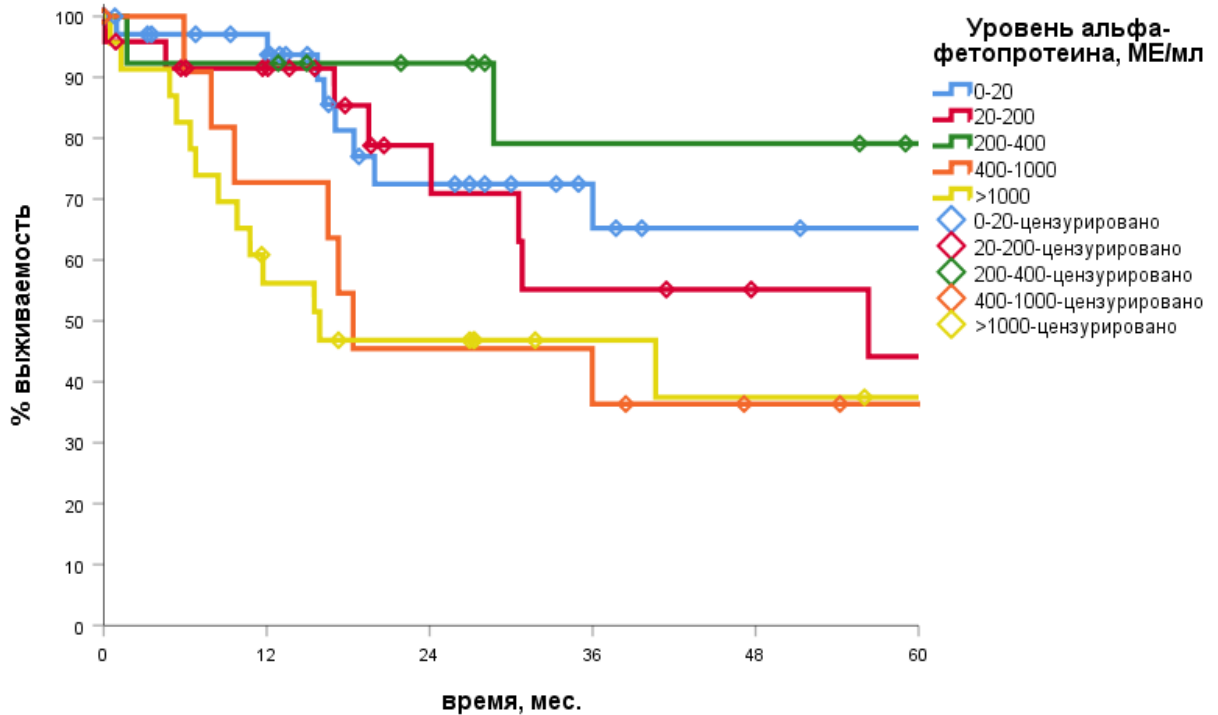


Рисунок 12 - Кривые ОВ Каплана-Майера у пациентов с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака в зависимости от уровня альфа-фетопротеина

Статистически значимые различия 3-летней ОВ отмечались между группами пациентов с уровнем 200-400 МЕ/мл (79,1%) и 400-1000 МЕ/мл (36,4%) ($p=0,038$). Отмечалась тенденция к достоверности различий между пациентами с уровнями альфа-фетопротеина 0-20 МЕ/мл (65,2%) и 400-1000 МЕ/мл (36,4%) ($p=0,060$), а также между пациентами с уровнем 0-20 МЕ/мл и уровнем более 1000 МЕ/мл (46,8%) ($p=0,064$). 3-летняя ОВ в группе с уровнем альфа-фетопротеина 20-200 МЕ/мл составила 55,2%. Остальные группы по показателю ОВ достоверно друг от друга не отличались.

Была проанализирована 3-летняя ОВ в зависимости от шкалы ALBI. В первую группу вошли 84 пациента по шкале ALBI 1, во вторую группу – 26 пациентов по шкале ALBI 2. Данные анализа ОВ графически представлены на рисунке 13.

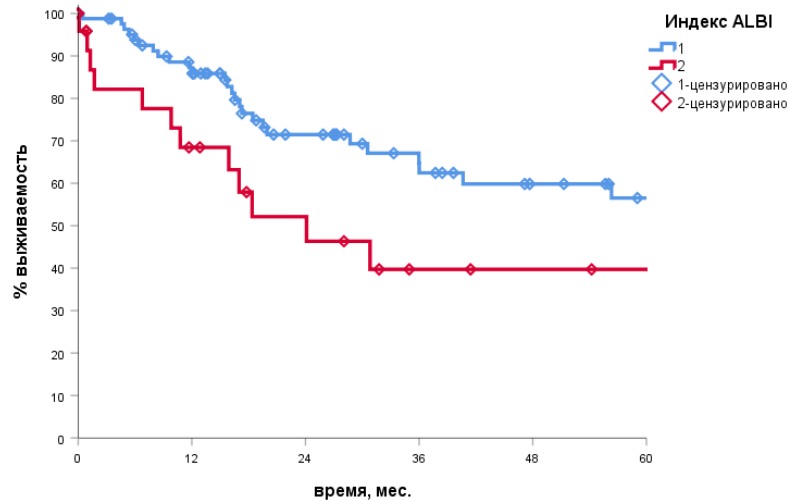


Рисунок 13 - Кривые ОБ Каплана-Майера у пациентов с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака в зависимости от шкалы ALBI

Отмечались достоверные различия 3-летней ОБ в группах ALBI 1 (62,4%) и ALBI 2 (39,7%), $p=0,033$.

Мы проанализировали показатели ОБ в зависимости от значения индекса APRI (Рисунок 14). В первую группу вошли 96 пациентов с индексом APRI 1-2, а во вторую группу – 14 пациентов с индексом APRI 3-4.

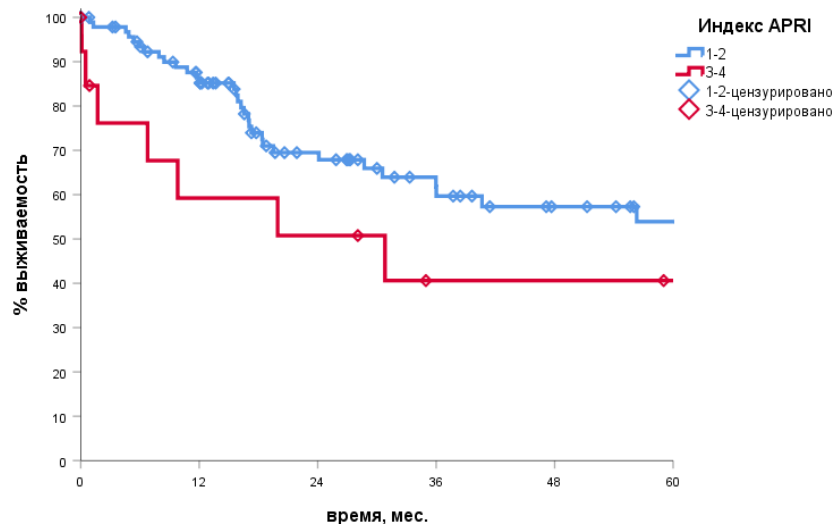


Рисунок 14 - Кривые ОБ Каплана-Майера у пациентов с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака в зависимости от индекса APRI

3-летняя ОВ составила 59,7% в группе APRI 1-2 и 40,6% в группе APRI 3-4, при этом показатели достоверно различались ($p=0,032$).

4.3. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) у больных с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака

Данные анализа ВБП графически представлены на рисунке 15.

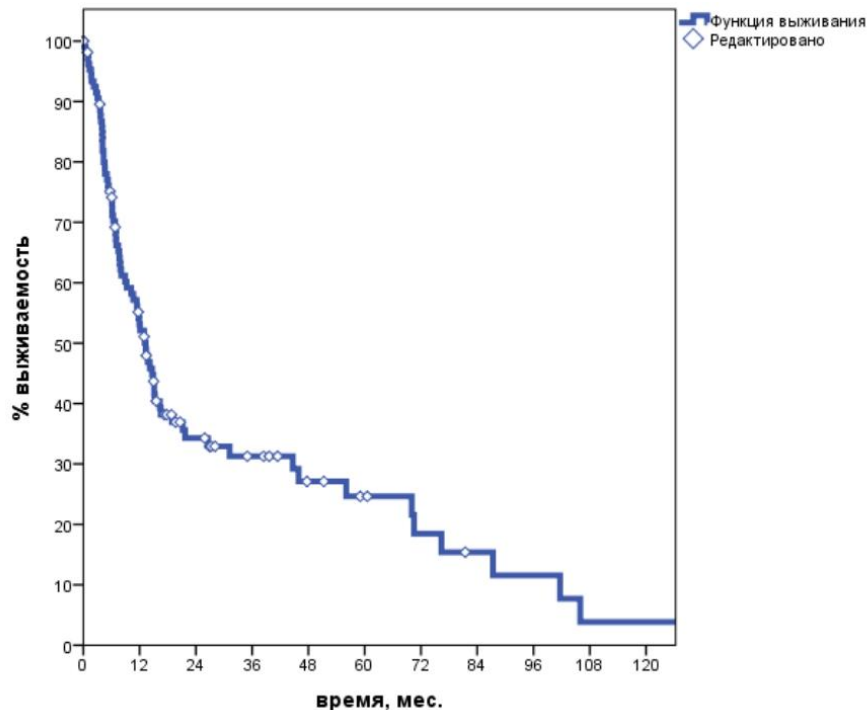


Рисунок 15 - Кривая ВБП Каплана-Майера у пациентов с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака

У пациентов с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака 3-летняя ВБП составила 31,3 месяца.

В данной работе мы выделили факторы, потенциально способные влиять на показатели ВБП: пол, возраст, статус по ECOG, наличие вируса гепатита В/С, степень тяжести цирроза по шкале Child–Pugh, наличие признаков портальной гипертензии, оценка по шкале MELD, билобарное опухолевое поражение печени, критерии up-to-seven, объем операции, лимфодиссекция, микрососудистая

инвазия, лимфоцитарная инфильтрация, степень гистологической дифференцировки опухоли, количество узлов в печени и максимальный размер узла, врастание в капсулу печени, уровни альбумина и альфа-фетопротеина, шкалы ALBI и индекса APRI.

Достоверность влияния данных показателей на ВВП была проанализирована с помощью однофакторного анализа, результаты которого представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Влияние факторов на выживаемость без прогрессирования – однофакторный регрессионный анализ

Фактор риска	P	ОР*	95%ДИ*
Женский пол	0,750	1,096	0,623–1,928
Возраст >65 лет	0,025	0,489	0,262–0,914
Статус по ECOG 1	0,119	1,524	0,897–2,588
Наличие вируса гепатита В	0,958	1,016	0,562–1,836
Наличие вируса гепатита С	0,351	0,755	0,454–1,323
Оценка В по шкале Child–Pugh	0,475	1,449	0,524–4,009
Количество узлов в печени ≥ 5	0,638	1,133	0,673–1,907
Признаки портальной гипертензии	0,081	1,881	0,925–3,826
Оценка по шкале MELD* 10–19	0,457	1,281	0,667–2,458
Локализация узлов в обеих долях печени	0,245	1,351	0,814–2,243
Критерии up-to-seven	0,079	0,590	0,327–1,064
Экономная резекция	0,027	0,564	0,340–0,938
Лимфодиссекция	0,272	1,307	0,811–2,107
Отсутствие микрососудистой инвазии	0,369	0,793	0,477–1,317
Лимфоцитарная инфильтрация	0,640	0,882	0,521–1,494
Низкая степень гистологической дифференцировки опухоли	<0,0001	2,658	1,569–4,503

Максимальный размер узла >5 см	0,382	1,303	0,719–2,360
Уровень альбумина >40 г/л до операции	0,917	0,974	0,599–1,585
Врастание в капсулу печени	0,177	1,379	0,865–2,197
Уровень альфа-фетопротеина \geq 400 МЕ/мл	0,018	1,756	1,101–2,801
Шкала ALBI* = 2	0,023	1,889	1,091–3,273
Индекс APRI* >2	0,130	1,645	0,863–3,134

*ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, MELD (model for end-stage liver disease) – модель терминальной стадии заболевания печени; ALBI (albumin-bilirubin index) – шкала «альбумин-билирубин»; APRI (aspartate aminotransferase to platelet ratio index) – индекс соотношения аспартатаминотрансферазы к тромбоцитам

По данным однофакторного регрессионного анализа достоверно на ВБП влияли следующие факторы: возраст старше 65 лет ($p=0,025$; ОР 0,489; 95% ДИ 0,262–0,914), проведение экономной резекции печени ($p=0,027$; ОР 0,564; 95% ДИ 0,340–0,938), низкая степень гистологической дифференцировки опухоли ($p<0,0001$; ОР 2,658; 95% ДИ 1,569–4,503), уровень альфа-фетопротеина 400 МЕ/мл и более ($p=0,018$; ОР 1,756; 95% ДИ 1,101–2,801), шкала ALBI = 2 ($p=0,023$; ОР 1,889; 95% ДИ 1,091–3,273).

Также, учитывая численность исследуемой группы, помимо вышеперечисленных параметров в многофакторный анализ дополнительно был включен показатель с индексом достоверности $p<0,08$: критерии up-to-seven ($p=0,079$; ОР 0,590; 95% ДИ 0,327–1,064).

Данные многофакторного анализа критериев, потенциально влияющих на ВБП у пациентов с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака, представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Влияние факторов на выживаемость без прогрессирования – многофакторный регрессионный анализ

Фактор риска	P	ОР*	95% ДИ*
Возраст >65 лет	0,158	0,648	0,355–1,184
Критерии up-to-seven	0,582	0,582	0,301–1,124
Экономная резекция	0,461	0,809	0,460–1,423
Низкая степень гистологической дифференцировки опухоли	0,023	1,904	1,095–3,311
Уровень альфа-фетопротеина ≥ 400 МЕ/мл	0,330	1,295	0,770–2,180
Шкала ALBI* = 2	0,012	2,170	1,186–3,970

*ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, ALBI (albumin-bilirubin index) – шкала «альбумин-билирубин»

По данным таблицы 13, в результате проведения многофакторного анализа, достоверное влияние на ВБП сохранили следующие показатели: низкая степень гистологической дифференцировки опухоли ($p=0,023$; ОР 1,904; 95% ДИ 1,095–3,311) и шкала ALBI, равный 2 ($p=0,012$; ОР 2,170; 95% ДИ 1,186–3,970). Таким образом, эти показатели являются основными факторами, влияющими на ВБП у пациентов с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака.

Дополнительно мы провели сравнительный анализ ВБП в группах пациентов в зависимости от степени гистологической дифференцировки опухоли. В первую группу вошло 14 больных с высокой степенью дифференцировки опухоли, во вторую – 56 больных с умеренной степенью дифференцировки, в третью – 26 больных с низкой степенью дифференцировки, в четвертую – 14 больных со смешанным вариантом дифференцировки. Данные сравнительного анализа 3-летней ВБП в вышеперечисленных группах графически представлены на рисунке 16.

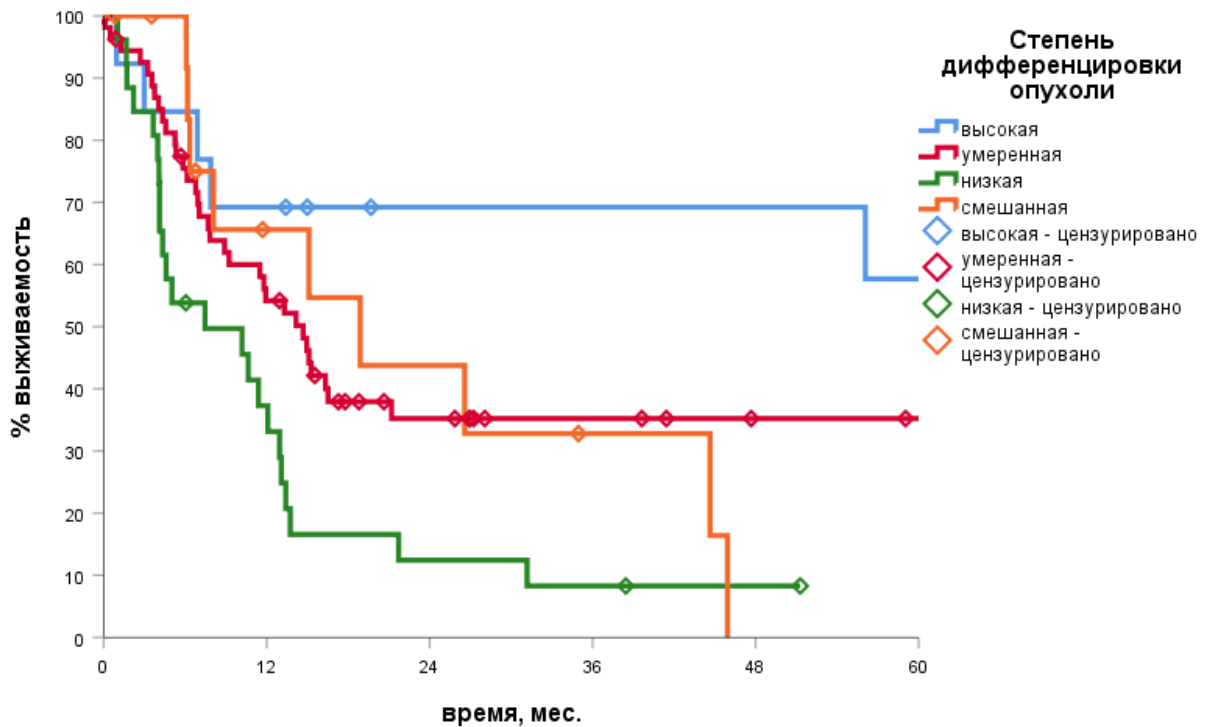


Рисунок 16 - Кривые ВВП Каплана-Майера у пациентов с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака в зависимости от степени гистологической дифференцировки опухоли

Группа пациентов с низкодифференцированной опухолью (8,3%) достоверно отличалась по показателю 3-летней ВВП от групп пациентов с высокой дифференцировкой опухоли (69,2%) ($p=0,002$), умеренной дифференцировкой (35,2%) ($p=0,007$). Достоверно по ВВП различались группы больных с высокой и смешанной дифференцировкой опухоли (69,2% и 32,8%, соответственно, $p=0,046$). Также наблюдалась тенденция к достоверным различиям ВВП между группами с низкой и смешанной дифференцировкой опухоли (8,3% и 32,8%, соответственно, $p=0,066$). Остальные группы не имели между собой статистически значимых различий по показателю ВВП.

Поскольку по данным многофакторного анализа на ВВП достоверно влияла шкала ALBI, мы также провели сравнительный анализ ВВП в группах пациентов в зависимости от значения шкалы ALBI. В первую группу вошли 84 больных с значением шкалы ALBI 1, а во вторую группу – 26 пациентов со шкалой ALBI 2.

Данные анализа ВБП в вышеперечисленных группах графически представлены на рисунке 17.

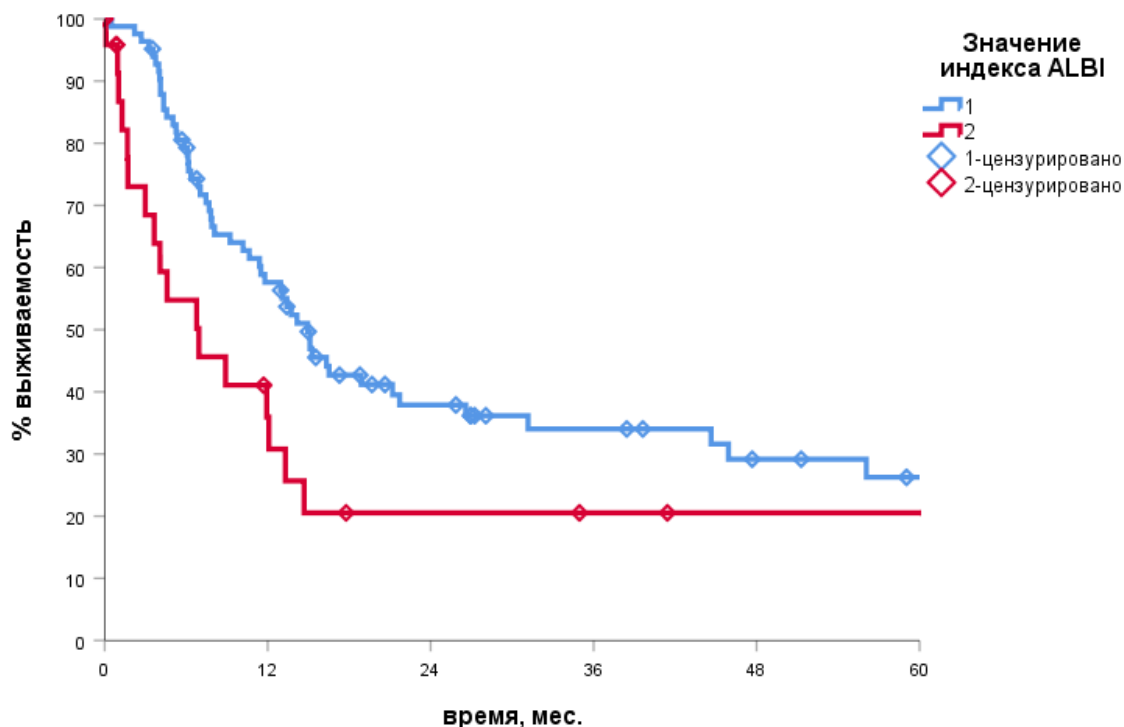


Рисунок 17 - Кривые ВБП Каплана-Майера у пациентов с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака в зависимости от значения шкалы ALBI

Отмечались достоверные различия по показателю 3-летней ВБП между группами пациентов со шкалой ALBI 1 (34,0%) и ALBI 2 (20,5%), $p=0,021$.

Мы проанализировали показатели 3-летней ВБП в зависимости от возраста пациентов. В первую группу вошли 75 пациентов в возрасте моложе 65 лет, во вторую группу – 35 пациентов в возрасте 65 лет и старше. Данные анализа ВБП представлены на рисунке 18.

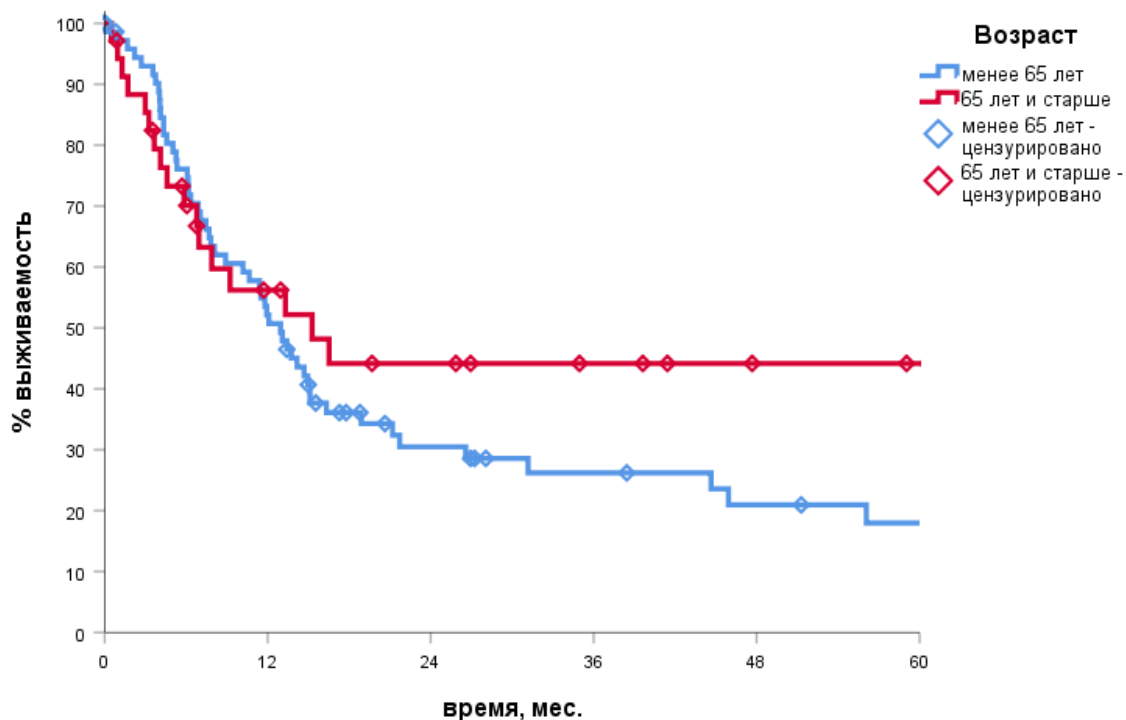


Рисунок 18 - Кривые ВБП Каплана-Майера у пациентов с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака в зависимости от возраста пациентов

Достоверных различий по показателю 3-летней ВБП между группами пациентов моложе 65 лет (26,2%) и 65 лет и старше (44,2%) не отмечалось ($p=0,119$).

Анализ 3-летней ВБП также проводился в зависимости от соответствия критериям «up-to-seven». В первую группу вошли 30 пациентов, соответствующих критериям «up-to-seven», во вторую – 80 пациентов, не соответствующих данным критериям. Данные сравнительного анализа ВБП отражены на рисунке 19.

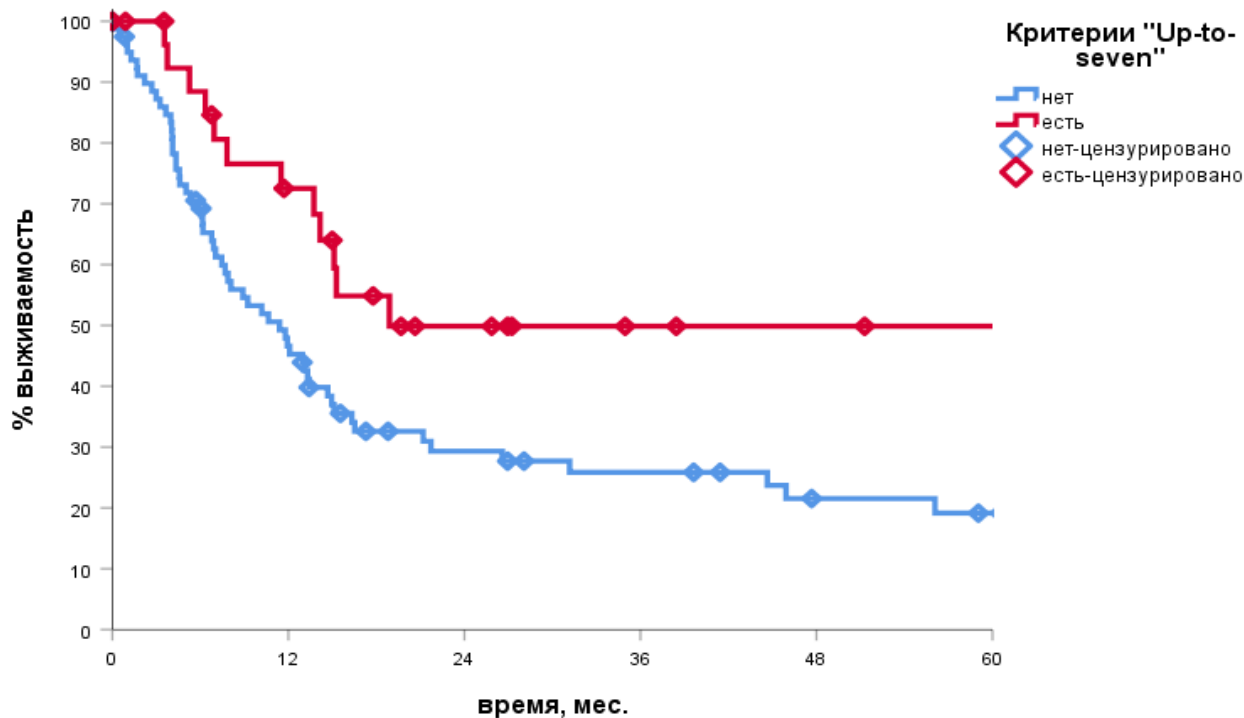


Рисунок 19 – Кривые ВВП Каплана-Майера у пациентов с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака в зависимости от критериев «up-to-seven»

В группе пациентов, соответствующих критериям «up-to-seven» 3-летняя ВВП составила 49,9% в сравнении с 25,9% в группе пациентов, не соответствующих данным критериям, показатели достоверно различались ($p=0,026$).

Мы проанализировали ВВП в зависимости от объема резекции печени (Рисунок 20). В первую группу вошли 50 пациентов, которым была проведена экономная резекция, во вторую группу – 60 пациентов, которым была выполнена обширная операция.

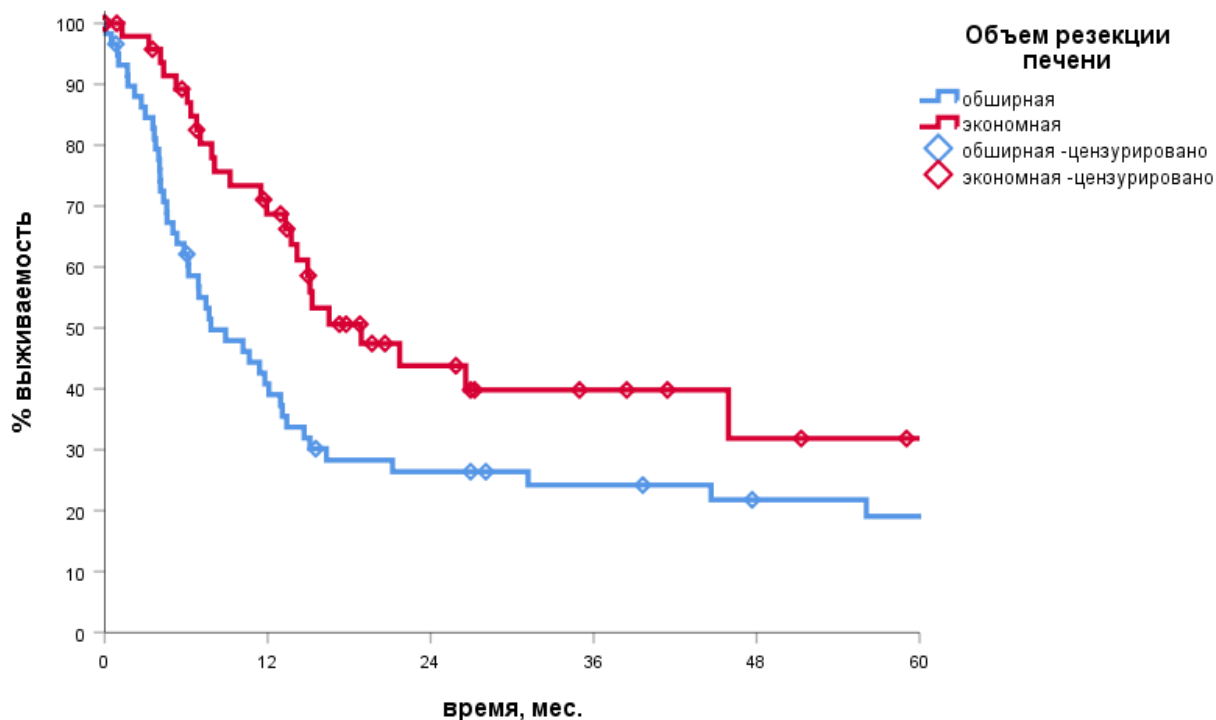


Рисунок 20 – Кривые ВБП Каплана-Майера у пациентов с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака в зависимости от объема резекции печени

Отмечались достоверные различия по показателю 3-летней ВБП в группах экономной резекции (39,8%) и обширной резекции (24,2%), $p=0,013$.

Мы проанализировали 3-летнюю ВБП в зависимости от уровня альфа-фетопротеина. В первую группу вошли 37 пациентов с уровнем альфа-фетопротеина 0-20 МЕ/мл, во вторую группу – 25 пациентов с уровнем 20-200 МЕ/мл, в третью группу – 13 пациентов с уровнем 200-400 МЕ/мл, в четвертую группу – 12 пациентов с уровнем 400-1000 МЕ/мл, в пятую группу – 23 пациента с уровнем альфа-фетопротеина более 1000 МЕ/мл. Данные анализа ВБП представлены на рисунке 21.

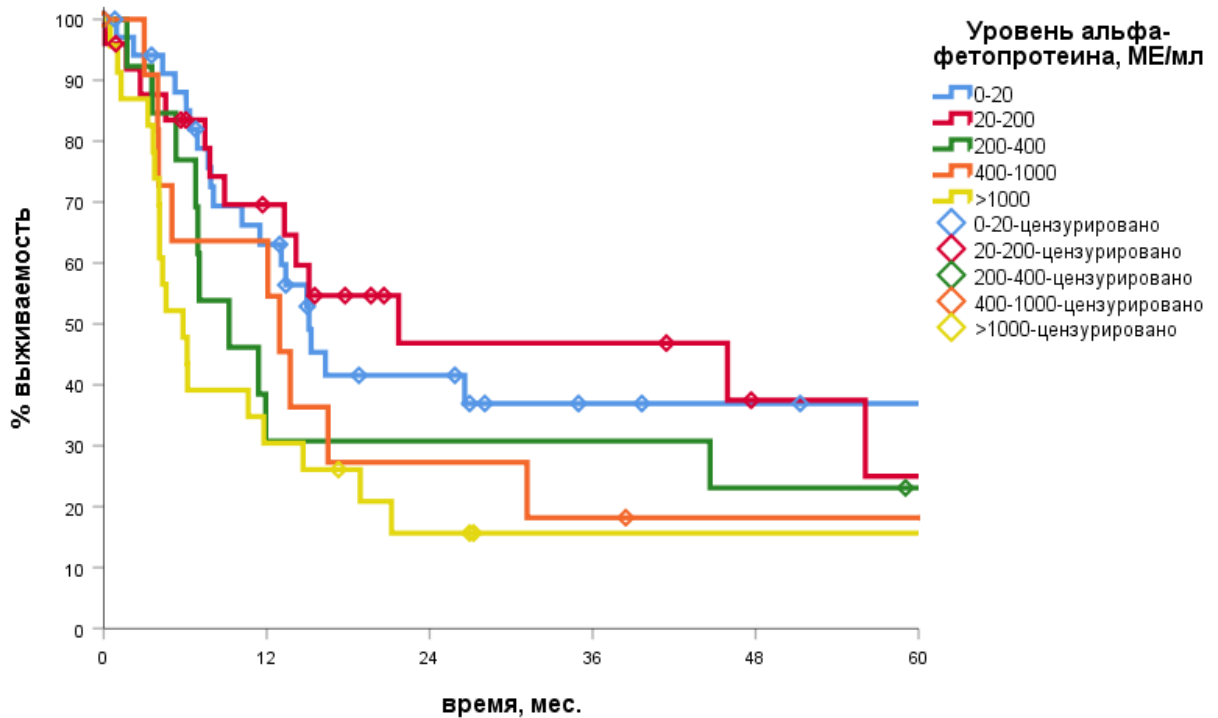


Рисунок 21 – Кривые ВВП Каплана-Майера у пациентов с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака в зависимости от уровня альфа-фетопротеина

Группа пациентов с уровнем альфа-фетопротеина более 1000 МЕ/мл (15,7%) достоверно различалась по показателю 3-летней ВВП с группой пациентов с уровнем альфа-фетопротеина 0-20 МЕ/мл (36,9%, $p=0,040$) и 20-200 МЕ/мл (46,9%, $p=0,018$). 3-летняя ВВП составила 30,9% в группе с уровнем альфа-фетопротеина 200-400 МЕ/мл и 18,2% в группе 400-1000 МЕ/мл. Достоверных различий между другими исследуемыми группами не было зафиксировано.

Таким образом, при анализе непосредственных и отдалённых результатов хирургического лечения ГЦР BCLC B, было выявлено 2 фактора, достоверно влияющие на риск развития тяжёлых послеоперационных осложнений – выполнение расширенных резекций печени и наличие признаков портальной гипертензии. У пациентов с признаками портальной гипертензии также была выраженная тенденция к худшей ОВ ($p=0,066$). На ОВ достоверно влияла только низкая степень дифференцировки опухоли.

Наиболее высокая 3-летняя ОВ была в группе пациентов, соответствующих критериям «up-to-seven» - 88,8%. Однако таких пациентов было только 27,3% в исследуемой группе. На основании проведённого анализа была выделена более широкая подгруппа пациентов ГЦР BCLC B, у которых возможно достичь высоких отдалённых результатов без риска развития тяжёлых послеоперационных осложнений.

Проанализировали ОВ в подгруппе пациентов без признаков портальной гипертензии, с умеренной, высокой или смешанной дифференцировкой опухоли (n=72; 65,5%) (Рисунок 22).

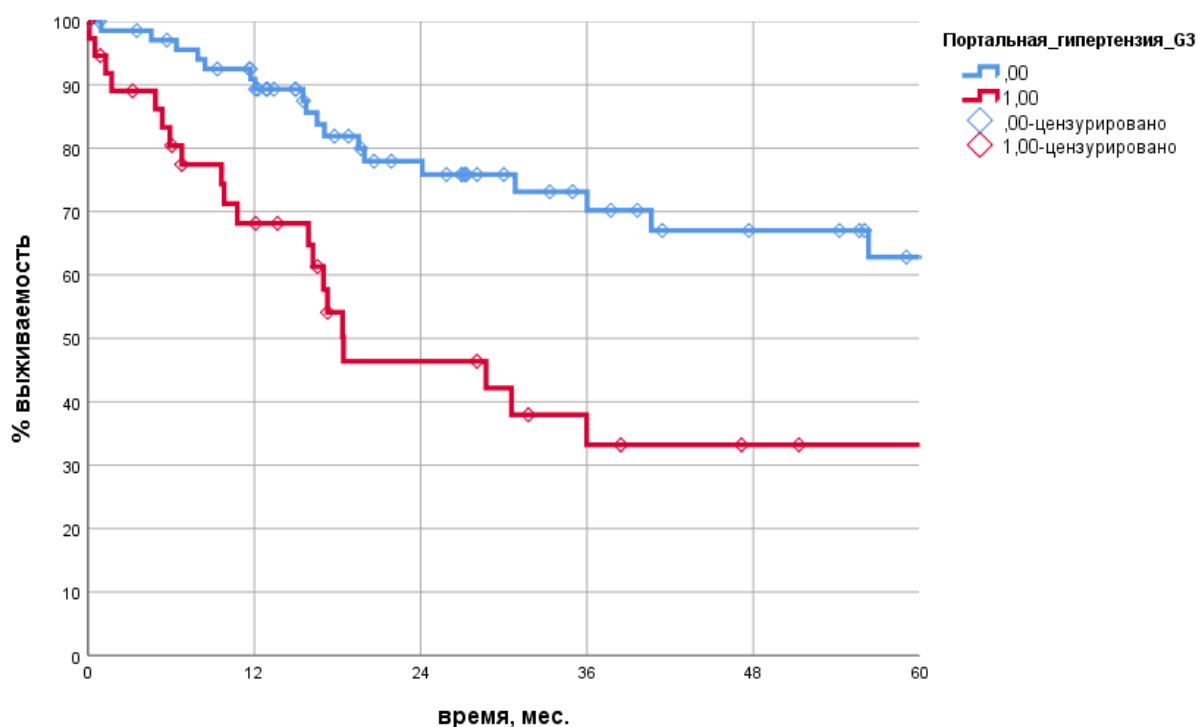


Рисунок 22 – Кривые ОВ Каплана-Майера у пациентов с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака в зависимости от наличия признаков портальной гипертензии и низкой степени дифференцировки опухоли

В отобранной группе пациентов без признаков портальной гипертензии и с любой степенью дифференцировки опухоли, кроме низкой, 3-летняя ОВ составила 73,1% против 33,2% в группе контроля (ОР 2,821; 95% ДИ 1,523-5,226;

$p=0,001$). В этой группе пациентов риск развития осложнений Clavien-Dindo IIIВ степени и выше 3 (4,2%) против 7 (18,4%) в группе сравнения ($p=0,030$).

В подгруппе пациентов, перенесших экономные резекции печени, без портальной гипертензии и с высокой, умеренной или смешанной дифференцировкой опухоли ($n=36$; 32,7%), мы не отметили послеоперационной летальности и осложнений Clavien-Dindo IIIВ степени и выше (0 против 10 (13,5%) в группе сравнения ($p=0,029$)). Графики ОВ представлены на рисунке 23.

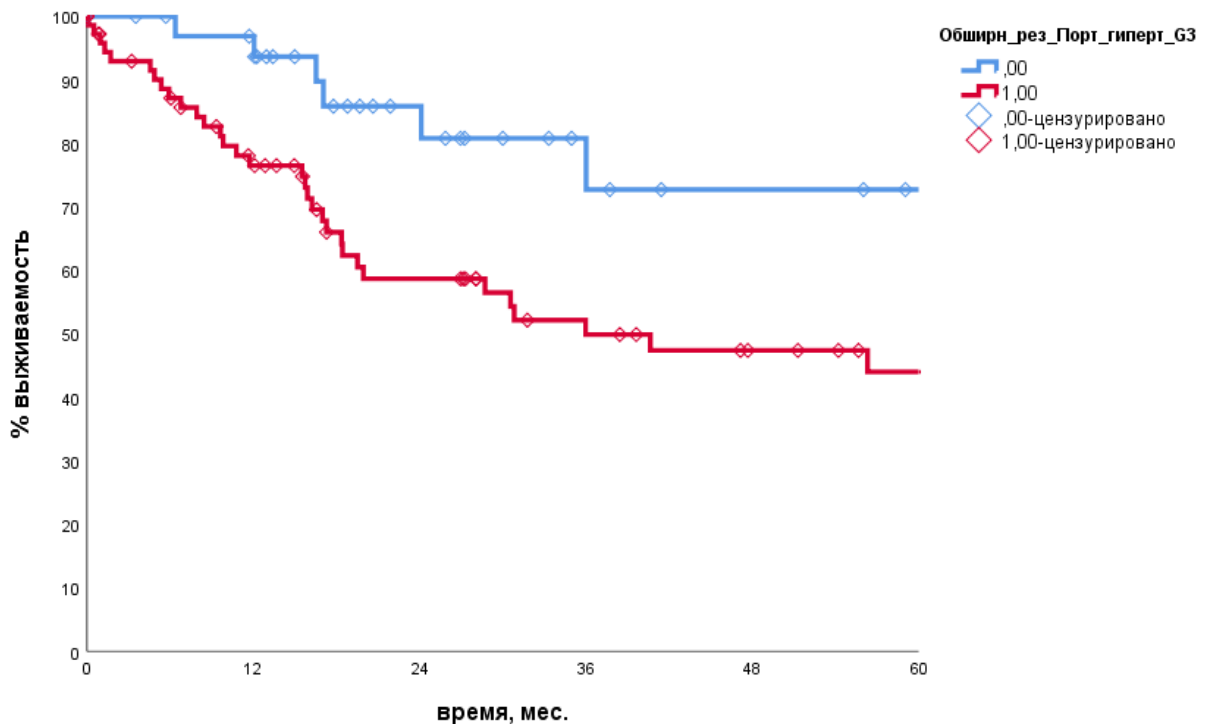


Рисунок 23 – Кривые ОВ Каплана-Майера у пациентов с промежуточной стадией (BCLC B) гепатоцеллюлярного рака в зависимости от наличия признаков портальной гипертензии и низкой степени дифференцировки опухоли и выполнения расширенной резекции печени

В отобранной группе пациентов без признаков портальной гипертензии и с любой степенью дифференцировки опухоли, кроме низкой и после выполнения экономной резекции печени, 3-летняя ОВ составила 80,8% против 49,9% в группе контроля (ОР 2,973; 95% ДИ 1,248-7,085; $p=0,014$).

Однако в реальной практике на дооперационном этапе не всегда достоверно можно определить объём резекции печени, что делает данные критерии малоприменимыми. Кроме того, только 32,7% попадают в группу более благоприятного прогноза.

Таким образом, использование таких критериев отбора, как низкая степень дифференцировки опухоли и наличие признаков портальной гипертензии позволяет выделить обширную группу пациентов ГЦР BCLC В (65,5%), у которых можно достичь высоких показателей 3-летней ОВ (73,1%) с низким риском развития тяжёлых послеоперационных осложнений (4,2%).

ГЛАВА 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен анализ многолетнего опыта хирургического лечения больных ГЦР промежуточной стадии (BCLC B).

Подобный подход до сих пор не является стандартным в большинстве стран мира, в связи с чем ключевым вопросом была оценка его безопасности. Общая частота развития послеоперационных осложнений в нашем исследовании составила 29,1%. При этом мы детально проанализировали факторы риска тех осложнений, которые привели к повторным хирургическим вмешательствам, попаданию пациентов в отделение реанимации или смерти, как наиболее значимых с практической точки зрения. В исследуемой группе таких осложнений было 10 (9,1%), из них к летальному исходу привели 3 (2,7%). Полноценная сравнительная оценка с данными литературы является сложной. Группа пациентов ГЦР промежуточной стадии (BCLC B) является очень гетерогенной, критерии отбора пациентов для выполнения резекции в различных клиниках – мало воспроизводимы, т.к. опираются на индивидуальный опыт. Тем не менее, изучение результатов в схожих по дизайну исследованиях остаётся актуальным, данные наиболее значимых публикаций мы рассмотрим в этой главе.

Частота послеоперационных осложнений и летальность в нашем исследовании сопоставимы с данными мета-анализа Lopez-Lopez V. и соавт. (2024 г.), где тяжёлые осложнения отмечались у 11%, а летальность достигала 3% [114]. Полученные результаты подчёркивают значимость индивидуализированного подхода к отбору больных и демонстрируют, что при оптимальном подборе пациентов и соблюдении современных принципов печёночной хирургии резекция остаётся обоснованным компонентом комплексного лечения ГЦР стадии BCLC B. Следует также обратить внимание на результаты отдельных исследований.

При ретроспективном анализе опыта хирургического лечения ГЦР BCLC B в двух центрах S. Di Sandro и соавт., сообщили об общей частоте осложнений 49,6% и частоте развития тяжёлых осложнений 16% [115]. По данным мета-анализа 31 исследования Lopez-Lopez V. с соавт., общая частота осложнений

после резекции ГЦР стадии BCLC В составила 46%, а частота тяжёлых осложнений – 11%, послеоперационная летальность – 3% [114]. Сходные данные представлены G. Torzilli и соавт., где летальность в группе больных с BCLC В после резекции печени составила 2,7% [116]. Данные свидетельствуют о том, что, несмотря на ограниченные показания к резекции при стадии BCLC В, этот метод может обеспечивать приемлемый уровень безопасности в отобранной группе больных.

Структура осложнений в нашем исследовании также соответствует представленным в литературе данным. Билиарные свищи отмечены у 8,2% пациентов, при этом лишь в одном случае (0,9%) осложнение потребовало повторного оперативного вмешательства. В публикациях других авторов частота данного осложнения варьировала от 5,8% до 12,8% [117, 118]. Таким образом, частота билиарных свищей в нашей группе находится в пределах средних значений, характерных для резекций печени при ГЦР аналогичной стадии.

Послеоперационное внутрибрюшное кровотечение зарегистрировано у 3,6% пациентов; в 2,7% случаев требовалось выполнение релапаротомии. Для сравнения, S. Brozetti и соавт., сообщили лишь об одном эпизоде кровотечения из 58 наблюдений (1,7%) [61], тогда как в крупной серии A. Shehta и соавт., (293 пациента) частота повторных операций по поводу кровотечения составила 0,7% [118]. Более высокий показатель — 6,9% — продемонстрировали H. Kim и соавт., однако их выборка включала всего 29 пациентов, что ограничивает статистическую достоверность [119]. Следует полагать, что вариабельность результатов в доступных исследованиях обусловлена различиями в объёме вмешательств, технике операции, длительности ишемии и критериях включения пациентов. Печёночная недостаточность классов В и С по шкале ISGLS развилась у 7,2% пациентов, что сопоставимо с данными G. Torzilli и соавт. (3,8%) [82] и A. Shehta и соавт. (6,8%) [118].

Анализ факторов риска показал, что увеличение объёма резекции достоверно ассоциировалось с ростом вероятности развития тяжёлых послеоперационных осложнений. Кроме того, в нашей выборке наблюдалось

выраженное влияние признаков портальной гипертензии на частоту осложнений (ОР 10,596; 95% ДИ 3,351–33,500; $p < 0,0001$), а также тенденция к влиянию данного параметра на общую выживаемость (ОР 2,405; 95% ДИ 0,944–6,131; $p = 0,066$). Следует отметить, что пациенты с клиническими и лабораторными признаками портальной гипертензии составляли лишь 15,5% всей когорты, что, вероятно, отражает предоперационное ограничение показаний к хирургическому лечению. Схожие закономерности отмечались в исследованиях других авторов: R. Santambrogio и соавт., наблюдали рост частоты тяжёлых осложнений с 14% до 29% при наличии портальной гипертензии ($p = 0,009$) [120]; о сходных данных сообщали D. Azoulay и соавт. и W. He и соавт. [121, 122]. В мета-анализе S. B. Choi и соавт., включившем свыше 2200 пациентов, продемонстрировано почти двукратное повышение послеоперационной летальности (с 2,8% до 6,1%) у больных с проявлениями портальной гипертензии [123]. Эти результаты подтверждают, что наличие портальной гипертензии остаётся значимым лимитирующим фактором для выбора хирургической тактики при ГЦР BCLC B.

Влияние манёвра Прингла на развитие осложнений также остаётся предметом дискуссий. В нашем исследовании данный приём временной ишемии печени применялся у 34,5% пациентов и не оказывал достоверного влияния на частоту послеоперационных осложнений или летальность. Аналогичные выводы приводят S. Di Sandro и соавт., где манёвр использовался у 36,6% пациентов без влияния на исходы лечения. Вероятно, при контролируемом времени ишемии и надлежащей защите паренхимы применение данного приёма является безопасным. [115].

Оценке отдалённых результатов лечения и факторов, влияющих на ОВ и ВБП, посвящена основная часть нашей работы.

Отдалённые результаты настоящего исследования также подтверждают, что резекция печени у пациентов с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) промежуточной стадии (BCLC B) обеспечивает удовлетворительные показатели выживаемости при приемлемом уровне операционного риска. Трёхлетняя общая выживаемость (ОВ) составила 57,1%, что согласуется с данными метаанализа I. Labgaa и соавт.,

где аналогичный показатель достигал 60 % [124]. Показатели выживаемости, полученные в нашем исследовании, уступают приведённым Н. Wada и соавт., (трёхлетняя ОВ 76 %), однако прямое сравнение некорректно в связи с различиями в структуре исследуемых групп. В частности, в работе Н. Wada и соавт., пациенты были разделены на три когорты в зависимости от числа и размеров опухолевых узлов; соответственно, трёхлетняя ОВ варьировала от 87,4 % при наличии ≤ 3 узлов ≤ 5 см до 55,7 % при множественном поражении > 4 очагов. Таким образом, различия в исходных характеристиках пациентов, прежде всего числе и размере опухолевых узлов, определяют сопоставимую тенденцию снижения ОВ с ростом опухолевой нагрузки [101]. По данным метаанализа V. Lopez-Lopez и соавт., медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) у больных BCLC В составила 13,3 мес., при этом частота тяжёлых осложнений достигала 11 %, а послеоперационная летальность – 3%. Эти параметры находятся в пределах, сопоставимых с результатами нашего исследования, где тяжёлые осложнения зарегистрированы у 9 % больных. При этом в нашу когорту были включены пациенты с относительно неблагоприятными предоперационными характеристиками: у 5,5 % имел место цирроз Child–Pugh B, а у 15,5 % – клиничко-инструментальные признаки портальной гипертензии [114]. Несмотря на то, что последние традиционно рассматриваются как противопоказание к хирургическому лечению при ГЦР стадии BCLC В [125], опубликованные данные свидетельствуют о менее однозначной роли портальной гипертензии. В частности, D. Azoulay и соавт. и S. Cortese и соавт. показали, что данный фактор увеличивает риск осложнений, но не оказывает достоверного влияния на летальность [121, 122].

Наибольшее значение среди альтернативных методов терапии промежуточной стадии ГЦР сохраняет трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ). Опубликованные результаты ТАХЭ сопоставлены с данными хирургического лечения, что подчёркивает преимущества последнего в тщательно отобранной группе больных. Так, J. Y. Kim и соавт. сообщают, что после резекции печени трёхлетняя ОВ составила 65 %, в то время как при ТАХЭ – 39,2 %

($p < 0,001$). Эти результаты косвенно подтверждают обоснованность расширения показаний к резекции у пациентов с промежуточной стадией (BCLC B) с ограниченным опухолевым поражением и удовлетворительной функцией печени [85].

В настоящем исследовании степень дифференцировки опухоли являлась единственным независимым прогностическим фактором ОВ и ВБП. Сходные результаты получены М. Garancini и соавт., отметившими статистически значимое влияние низкой дифференцировки ($p = 0,02$) на ОВ [100].

Роль степени дифференцировки опухоли подтверждается также результатами Q. Fang и соавт., где низкая степень дифференцировки была ассоциирована с повышением риска летального исхода более чем в 3 раза (ОШ = 3,153; $p = 0,047$). В данной работе отмечено и влияние ряда иных неблагоприятных факторов – отягощенный семейный анамнез (ОШ 6,306, $p < 0,001$), цирроз печени Child–Pugh B (ОШ 7,806, $p < 0,001$), размер опухоли более 10 см (ОШ 4,119, $p = 0,012$), сосудистая инвазия (ОШ 0,252 при её отсутствии, $p = 0,004$), что отражает кумулятивный эффект как морфологических, так и хирургических параметров [98].

В исследование К. Furukawa и соавт. было включено 196 пациентов (при этом 13 больных со стадией BCLC B и 40 больных со стадией BCLC C), негативное влияние на ОВ оказывало наличие лимфоваскулярной инвазии (ОР = 3,014; $p = 0,0028$) [97], тогда как Н. Wada и соавт. в группе из 85 больных ГЦР стадии BCLC B указали на размер очагов > 5 см ($p = 0,0178$) и количество узлов > 4 ($p = 0,007$) как ключевые предоперационные прогностические параметры для ОВ [101]. Напротив, S. Di Sandro и соавт. не выявили влияния микрососудистой инвазии на ОВ (ОШ = 0,98; $p = 0,882$), но продемонстрировали достоверную роль повышенного индекса MELD > 9 (ОШ = 2,26; $p = 0,001$), наличия цирроза Child-Pugh B (ОШ = 3,04; $p = 0,0002$) и R1- резекции (ОШ = 3,06; $p < 0,0001$), наличия более 2 узлов в печени (ОШ = 3,66; $p = 0,0001$) [99]. Другие авторы отмечали наличие антител

к вирусу гепатита С и кумулятивный размер опухоли как потенциальные прогностические критерии [102,103].

В многоцентровом анализе К. Kariyama и соавт. (165 резекций печени при BCLC В) медиана ОВ достигала 66 мес., а 5-летняя ОВ составила 55,8%. Неблагоприятными факторами были возраст > 70 лет (ОШ = 1,324; $p = 0,021$), гипоальбуминемия <3,5 г/дл., наличие асцита (ОШ = 1,390; $p = 0,025$). Размер опухоли > 30 мм (ОШ = 1,438; $p = 0,007$) и уровень АФП выше 20 нг/мл (ОШ 1,413; $p = 0,005$) показали прогностическое влияние в отношении ОВ, но только при однофакторном анализе [96].

Аналогичные результаты получены Т. Kamiyama и соавт., представившими крупнейшую одноклиническую серию (297 операций): ранняя летальность составила 0,34 %, пятилетняя ОВ 54,3 %. Независимыми факторами прогноза ОВ являлись: уровень альбумина плазмы крови < 4 г/дл (ОШ = 1,837; $p = 0,0024$), выполнение анатомической резекции (ОШ = 0,509; $p = 0,0132$) уровень АФП < 400 нг/мл (ОШ = 0,416; $p = 0,0023$), отсутствие инвазии воротной вены (ОШ = 0,435; $p = 0,0011$) [95].

В ретроспективном исследовании с псевдорандомизацией С. Lin и соавт. сравнивали эффективность резекции печени и ТАХЭ у пациентов с ГЦР промежуточной стадии по BCLC. В группу хирургического лечения было включено 140 пациентов, в группу ТАХЭ – 231 пациент. В группе хирургического лечения 3-летняя ОВ составила 69,4 % [88].

Ж. Lei и соавт. ретроспективно изучили отдаленные результаты лечения и факторы прогноза ОВ у 433 больных ГЦР промежуточной стадии по BCLC, которым была проведена резекция печени. Трехлетняя ОВ составила 71,1 %. Многофакторный анализ показал, что наличие портальной гипертензии (ОШ 1,218, $p = 0,01$), наличие более 3 опухолевых узлов (ОШ 1,116, $p = 0,028$), уровень АФП выше 400 нг/мл (ОШ 1,231, $p = 0,023$) и соотношение количества нейтрофилов и лимфоцитов более 2,81 (ОШ 1,008, $p = 0,031$) достоверно снижали ОВ [94].

Большое многоцентровое исследование D.Tsilimigras и соавт. (n=1010, в том числе 180 пациентов BCLC B) показало частоту тяжёлых осложнений 19,4%. Также в данном исследовании была отмечена высокая частота R1 резекций – 18,9%. При оценке отдалённых результатов 5-летняя ОВ составила 49,9%. При многофакторном анализе на неё оказывал влияние только уровень АФП > 400 нг/мл (p = 0,017) [6]. Данный параметр демонстрирует наибольшую воспроизводимость среди исследованных факторов и подтверждает его прогностическую значимость. В нашем исследовании аналогичная тенденция наблюдалась при однофакторном анализе, однако потеряла статистическую значимость при многофакторной коррекции.

Таким образом, в работах разных авторов не выявлено единых факторов, влияющих на ОВ. Совокупный анализ данных литературы указывает на отсутствие единого доминирующего фактора прогноза у пациентов BCLC B после резекции печени. Разнородность критериев включения, вариабельность подходов к хирургической технике и ретроспективный характер большинства исследований затрудняют межисследовательское сравнение. Тем не менее уровень АФП > 400 нг/мл, низкая степень дифференцировки опухоли, множественность очагов и наличие портальной гипертензии могут рассматриваться как ключевые прогностические детерминанты, которые следует учитывать при определении показаний к хирургическому лечению ГЦР промежуточной стадии.

Вопрос о необходимости выделения подгруппы пациентов ГЦР BCLC B, которым показано выполнение резекции печени, широко обсуждается в научной литературе [126]. Основная проблема состоит в крайней сложности валидации новых классификаций с учётом высокого влияния качества хирургического лечения и клинического стадирования на результаты. Несмотря на предложенные BCLC критерии выбора плана лечения, клинические рекомендации в ряде стран говорят о приоритете резекции печени у отдельных пациентов ГЦР BCLC B. Так, в японских клинических рекомендациях допускается выполнение резекции печени у пациентов ГЦР с инвазией магистральных сосудов, которые по

остальным критериям соответствуют BCLC A (не более 3 узлов, сохранная функция печени) [127]. Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (AASLD) рекомендует рассматривать резекцию печени у пациентов ГЦР BCLC B при её технической выполнимости, на основании решения мультидисциплинарной команды [128]. Однако дополнительные факторы принятия решений не стандартизованы. Использование количества очагов как критерия принятия решений не всегда объективно – их локализация и отношение к сосудам могут иметь существенно большее значение, а само число не является лимитирующим параметром. Наше исследование позволяет оценить критерии, которые возможно учитывать при принятии решения о хирургическом лечении на основании собственного опыта. При условии резектабельности опухолевого процесса, наличие у пациента высокой или умеренной степени дифференцировки опухоли и отсутствие портальной гипертензии говорит о возможности достижения 3-летней ОВ 73,1%. Это позволяет аргументированно расширять показания к выполнению резекции печени у пациентов с резектабельными формами заболевания, соответствующие промежуточной ГЦР.

В результате, проведенное нами исследование свидетельствует о приемлемых отдаленных результатах хирургического лечения у больных ГЦР BCLC B. Мы выделили наличие признаков портальной гипертензии и низкую степень дифференцировки опухоли как наиболее значимые факторы, которые могут влиять на принятие решений о выборе тактики лечения у больных ГЦР промежуточной стадии (BCLC B) в клинической практике.

ВЫВОДЫ

1. Проведение хирургического лечения у больных ГЦР промежуточной стадии (BCLC B) с резектабельным опухолевым поражением имеет приемлемый профиль безопасности. Общая частота послеоперационных осложнений составляет 29,1%, послеоперационная летальность 2,7%.

2. Резекция печени у отобранных больных ГЦР промежуточной стадии (BCLC B) позволяет достичь 3-летней общей выживаемости 57,1%, 3-летней выживаемости без прогрессирования 31,3%.

3. Наиболее значимыми негативными прогностическими факторами являются: низкая степень дифференцировки опухоли (ОР 2,323; 95% ДИ 1,162-4,644; $p=0,017$) и наличие у больного признаков портальной гипертензии (ОР 9,475; 95% ДИ 2,099-42,775, $p=0,003$). Риск послеоперационных осложнений достоверно ниже у больных, которым удаётся выполнить экономные резекции печени (ОР 0,090; 95% ДИ 0,010-0,805; $p=0,031$).

4. При определении показаний для проведения резекции печени у больных с промежуточной стадией (BCLC B) ГЦР, помимо основных клинико-инструментальных параметров, следует учитывать наличие низкой степени дифференцировки опухоли и признаков портальной гипертензии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется проведение резекции печени у отобранной группы больных с промежуточной стадией (BCLC B) ГЦР.
2. Основными факторами риска развития послеоперационных осложнений следует считать наличие признаков портальной гипертензии и необходимость выполнения расширенных резекций печени.
3. Низкую степень дифференцировки опухоли следует расценивать как относительное противопоказание для проведения резекции печени у больных с промежуточной стадией (BCLC B) ГЦР.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АФП - альфа-фетопротеин

ВБП - выживаемость без прогрессирования

ГЦР - гепатоцеллюлярный рак

ДИ - доверительный интервал

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗНО - злокачественное новообразование

ОВ - общая выживаемость

ОР - отношение рисков

РЧА - радиочастотная абляция

ТАХЭ - трансартериальная химиоэмболизация

ТП - трансплантация печени

ХВГ - хронический вирусный гепатит

AASLD - American Association for the Study of Liver Diseases, Американская Ассоциация по изучению заболеваний печени

ALBI - the Albumin-Bilirubin (ALBI) score, категория ALBI

APRI - Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index

BCLC - Barcelona Clinic Liver Cancer, Барселонская классификация ГЦР

EASL - European Association for the Study of the Liver, Европейская Ассоциация по изучению печени

ECOG - шкала ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group - Восточная Онкологическая исследовательская группа, США) для оценки общего состояния больных при тяжелых хронических заболеваниях, в том числе онкологических

HBV - вирус гепатита В (hepatitis B virus)

HCV - вирус гепатита С (hepatitis C virus)

НАСГ - неалкогольный стеатогепатит

MELD - the Model for End-Stage Liver Disease

TNM - классификация T - tumor, N - lymph node, M - metastases

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sharma, R. Descriptive epidemiology of incidence and mortality of primary liver cancer in 185 countries: evidence from GLOBOCAN 2018/ R. Sharma // *Jpn J Clin Oncol.* — 2020. — Vol. 50. — № 12. — P. 1370–1379.
2. Konyn, P. Current epidemiology in hepatocellular carcinoma / P. Konyn, A. Ahmed, D. Kim // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* — 2021. — Vol. 15. — № 11. — P. 1295–1307.
3. Global burden of primary liver cancer in 2020 and predictions to 2040 / H. Rumgay, M. Arnold, J. Ferlay [et al.] // *J Hepatol.* — 2022. — Vol. 77. — № 6. — P. 1598–1606.
4. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update / M. Reig, A. Forner, J. Rimola [et al.] // *J Hepatol.* — 2022. — Vol. 76. — № 3. — P. 681–693.
5. Hepatic resection compared to chemoembolization in intermediate- to advanced-stage hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of high-quality studies / M.H. Hyun, Y.S. Lee, J.H. Kim [et al.] // *Hepatology.* — 2018. — Vol. 68. — № 3. — P. 977–993.
6. Defining the chance of cure after resection for hepatocellular carcinoma within and beyond the Barcelona Clinic Liver Cancer guidelines: A multi-institutional analysis of 1,010 patients / D.I. Tsilimigras, F. Bagante, D. Moris [et al.] // *Surgery.* — 2019. — Vol. 166. — № 6. — P. 967–974.
7. Практические рекомендации по лекарственному лечению гепатоцеллюлярного рака / В.В. Бредер, П.В. Балахнин, Э.Р. Виршке [и др.] // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO.* — 2017. — № 7. — С. 339–351.
8. Hepatocellular carcinoma / J.M. Llovet, J. Zucman-Rossi, E. Pikarsky [et al.] // *Nat Rev Dis Primers.* — 2016. — Vol. 2. — P. 16018.

9. Systemic therapy of advanced hepatocellular carcinoma / P.R. Galle, J.F. Dufour, M. Peck-Radosavljevic [et al.] // *Future Oncol.* — 2021. — Vol. 17. — № 10. — P. 1237–1251.
10. The management of hepatocellular carcinoma / M. Ducreux, G.K. Abou-Alfa, T. Bekaii-Saab [et al.] // *ESMO Open.* — 2023. — Vol. 8. — № 3. — P. 101567.
11. Hepatocellular carcinoma / A. Vogel, T. Meyer, G. Sapisochin et al. // *Lancet.* — 2022. — Vol. 400. — № 10360. — P. 1345–1362.
12. Overview of hepatocellular carcinoma: from molecular aspects to future therapeutic options / S. Panneerselvam, C. Wilson, P. Kumar [et al.] // *Cell Adh Migr.* — 2023. — Vol. 17. — № 1. — P. 1–21.
13. Alawyia, B., Hepatocellular carcinoma: a narrative review on current knowledge and future prospects / B. Alawyia, C. Constantinou // *Curr Treat Options Oncol.* — 2023. — Vol. 24. — № 7. — P. 711–724.
14. Management of hepatocellular carcinoma: a review / Z.J. Brown, D.I. Tsilimigras, S.M. Ruff [et al.] // *JAMA Surg.* — 2023. — Vol. 158. — № 4. — P. 410–420.
15. Sugawara, Y. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma / Sugawara Y., Hibi T. // *Biosci Trends.* — 2021. — Vol. 15. — № 3. — P. 138–141.
16. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel [et al.] // *CA Cancer J Clin.* — 2021. — Vol. 71. — № 3. — P. 209–249.
17. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова // Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. — 2022. — С. 239.
18. Chidambaranathan-Reghupaty, S. Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification / S. Chidambaranathan-Reghupaty, P.B. Fisher, D. Sarkar // *Adv Cancer Res.* — 2021. — Vol. 149. — P. 1–61.

19. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. [et al.] // *CA Cancer J Clin.* — 2018. — Vol. 68. — № 6. — P. 394–424.
20. Molecular mechanisms of viral hepatitis induced hepatocellular carcinoma / S. D'Souza, K.C. Lau, C.S. Coffin [et al.] // *World J Gastroenterol.* — 2020. — Vol. 26. — № 38. — P. 5759–5783.
21. The HBV web: An insight into molecular interactomes between the hepatitis B virus and its host en route to hepatocellular carcinoma / A. Kar, A. Samanta, S. Mukherjee // *J Med Virol.* — 2023. — Vol. 95. — № 1. — P. e28436.
22. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management / J.D. Yang, P. Hainaut, G.J. Gores [et al.] // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* — 2019. — Vol. 16. — №. 10. — P. 589–604.
23. Levrero, M., Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma / M. Levrero, J. Zucman-Rossi // *J Hepatol.* — 2016. — Vol. 64. — № 1 Suppl. — P. S84–S101.
24. Seeger, C. Molecular biology of hepatitis B virus infection / C. Seeger, W.S. Mason // *Virology.* — 2015. — Vol. 479–480. — P. 672–686.
25. Hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma: a persistent global problem / S. Boora, V. Sharma, S. Kaushik [et al.] // *Braz J Microbiol.* — 2023. — Vol. 54. — № 2. — P. 679–689.
26. Alcohol and liver cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies / F. Turati, C. Galeone, M. Rota [et al.] // *Ann Oncol.* — 2014. — Vol. 25. — № 8. — P. 1526–1535.
27. Ganne-Carrie, N. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease / N. Ganne-Carrie, P. Nahon // *J Hepatol.* — 2019. — Vol. 70. — №. 2. — P. 284–293.
28. Hepatocellular carcinoma: pathogenesis, molecular mechanisms, and treatment advances / Z. Ding, L. Wang, J. Sun // *Front Oncol.* — 2025. — Vol. 15. — P. 1526206.

29. Singal, A.G. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends / A.G. Singal, P. Lampertico, P. Nahon // *J Hepatol.* — 2020. — Vol. 72. — № 2. — P. 250–261.
30. Rios, R.S. Non-alcoholic steatohepatitis and risk of hepatocellular carcinoma / R.S. Rios, K.I. Zheng, M.H. Zheng // *Chin Med J (Engl).* — 2021. — Vol. 134. — № 24. — P. 2911–2921.
31. Shah, P.A. NAFLD-related hepatocellular carcinoma: The growing challenge / P.A. Shah, R. Patil, S.A. Harrison // *Hepatology.* — 2023. — Vol. 77. — № 1. — P. 323–338.
32. Nonalcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma: pathogenesis and treatment / J.M. Llovet, C.E. Willoughby, A.G. Singal [et al.] // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* — 2023. — Vol. 20. — № 8. — P. 487–503.
33. Maurice, J. Non-alcoholic fatty liver disease / J. Maurice, P. Manousou // *Clin Med (Lond).* — 2018. — Vol. 18. — № 3. — P. 245–250.
34. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis / M.S. Ascha, I.A. Hanouneh, R. Lopez [et al.] // *Hepatology.* — 2010. — Vol. 51. — № 6. — P. 1972–1978.
35. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease / C. Estes, H. Razavi, R. Loomba [et al.] // *Hepatology.* — 2018. — Vol. 67. — № 1. — P. 123–133.
36. Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives / M. Elmberg, R. Hultcrantz, A. Ekbom [et al.] // *Gastroenterology.* — 2003. — Vol. 125. — № 6. — P. 1733–1741.
37. The risk of liver cancer in autoimmune liver diseases / A. Lleo, Y.S. de Boer, R. Liberal [et al.] // *Ther Adv Med Oncol.* — 2019. — Vol. 11. — P. 1758835919861914.
38. Patient stratification in hepatocellular carcinoma: impact on choice of therapy / D. Papaconstantinou, D.B. Hewitt, Z.J. Brown // *Expert Rev Anticancer Ther.* — 2022. — Vol. 22. — № 3. — P. 297–306.

39. Chavez-Villa, M. Overview of current hepatocellular carcinoma staging systems: is there an optimal system? / M. Chavez-Villa, I. Domínguez-Rosado // *Surgical Oncology Clinics of North America*. — 2024. — Vol. 33. — № 1. — P. 29–41.
40. Rethinking the Barcelona clinic liver cancer guidelines: Intermediate stage and Child-Pugh B patients are suitable for surgery? / F. Romano, M. Chiarelli, M. Garancini [et al.] // *World J Gastroenterol*. — 2021. — Vol. 27. — № 21. — Pp. 2784–2794.
41. Forner, A. Hepatocellular carcinoma / A. Forner, M. Reig, J. Bruix // *Lancet*. — 2018. — Vol. 391. — № 10127. — P. 1301–1314.
42. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort / J.A. Marrero, R.J. Fontana, A. Barrat [et al.] // *Hepatology*. — 2005. — Vol. 41. — № 4. — P. 707–716.
43. Development of Hong Kong liver cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma / T. Yau, V.Y. Tang, T.J. Yao [et al.] // *Gastroenterology*. — 2014. — Vol. 146. — № 7. — Pp. 1691–1700 e3.
44. NCCN guidelines insights: rectal cancer, Version 6.2020 / A.B. Benson, A.P. Venook, M.M. Al-Hawary [et al.] // *J Natl Compr Canc Netw*. — 2020. — Vol. 18. — № 7. — P. 806–815.
45. Ganesan, P. Hepatocellular carcinoma: new developments / P. Ganesan, L.M. Kulik // *Clin Liver Dis*. — 2023. — Vol. 27. — № 1. — P. 85–102.
46. The clinical management of hepatocellular carcinoma worldwide: A concise review and comparison of current guidelines: 2022 update / N. Wen, Y. Cai, F. Li [et al.] // *Biosci Trends*. — 2022. — Vol. 16. — № 1. — P. 20–30.
47. Клинические рекомендации. Рак печени (гепатоцеллюлярный) // Москва, 2022.
48. Evidence-Based management of hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (2002–2020) / P.K. Haber, M. Puigvehi, F. Castet [et al.] // *Gastroenterology*. — 2021. — Vol. 161. — № 3. — P. 879–898.

49. The recommended treatment algorithms of the BCLC and HKLC staging systems: does following these always improve survival rates for HCC patients? / K.M. Kim, D.H. Sinn, S.H. Jung [et al.] // *Liver Int.* — 2016. — Vol. 36. — № 10. — P. 1490–1497.
50. JSH Consensus-Based clinical practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: 2014 update by the liver cancer study group of Japan / M. Kudo, O. Matsui, N. Izumi [et al.] // *Liver Cancer.* — 2014. — Vol. 3. — № 3–4. — P. 458–468.
51. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Working group report from the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference / N. Mehta, P. Bhangui, F.Y. Yao, Mazzaferro V., Toso C., Akamatsu N. [et al.] // *Transplantation.* — 2020. — Vol. 104. — №6. — Pp. 1136–1142.
52. Kollmann, D. Bridging to liver transplantation in HCC patients / D. Kollmann, N. Selzner, M. Selzner // *Langenbecks Arch Surg.* — 2017. — Vol. 402. — № 6. — P. 863–871.
53. Sapisochin, G. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and novel surgical approaches / G. Sapisochin, J. Bruix // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* — 2017. — Vol. 14. — № 4. — P. 203–217.
54. Llovet, J.M. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification / J.M. Llovet, C. Bru, J. Bruix // *Semin Liver Dis.* — 1999. — Vol. 19. — № 3. — P. 329–338.
55. Kim, D.W. Hepatocellular carcinoma (HCC): beyond sorafenib-chemotherapy / D.W. Kim, C. Talati, R. Kim // *J Gastrointest Oncol.* — 2017. — Vol. 8. — № 2. — P. 256–265.
56. Chemotherapy for hepatocellular carcinoma: current status and future perspectives / M. Ikeda, C. Morizane, M. Ueno [et al.] // *Jpn J Clin Oncol.* — 2018. — Vol. 48. — № 2. — P. 103–114.
57. Moriguchi, M. Current status and future prospects of chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma / M. Moriguchi, A. Umemura, Y. Itoh // *Clin J Gastroenterol.* — 2016. — Vol. 9. — № 4. — P. 184–190.

58. Kudo, M. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: 2017 Update / M. Kudo // *Oncology*. — 2017. — Vol. 93. — № 1. — P. 135–146.
59. Tumor stage and primary treatment of hepatocellular carcinoma at a large tertiary hospital in China: A real-world study / J.H. Zhong, N.F. Peng, X.M. You [et al.] // *Oncotarget*. — 2017. — Vol. 8. — № 11. — P. 18296.
60. Обзор классификаций промежуточной стадии гепатоцеллюлярной карциномы / Д.М. Хайцман, И.В. Погребняков, Э.Р. Виршке [и др.] // *Онкологический журнал: Лучевая диагностика, лучевая терапия*. — 2021. — Т.4 — № 41. — С. 53–64.
61. Surgical resection is superior to TACE in the treatment of HCC in a well selected cohort of BCLC-B elderly patients — a retrospective observational study / S. Brozzetti, C. D'Alterio, S. Bini [et al.] // *Cancers*. — 2022. — Vol. 14. — № 18. — P. 4422.
62. Comparing hepatic resection and transarterial chemoembolization for Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage B hepatocellular carcinoma: Change for treatment of choice? / C.T. Lin, K.F. Hsu, T.W. Chen [et al.] // *World J Surg*. — 2010. — Vol. 34. — № 9. — P. 2155–2161.
63. Barcelona clinic liver cancer stage B hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization or hepatic resection? / L. Jianyong, Y. Lunan, W. Wentao [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. — 2014. — Vol. 93. — № 26. — P. e180.
64. Is liver resection justified in advanced hepatocellular carcinoma? Results of an observational study in 464 patients / A. Ruzzenente, F. Capra, S. Pachera [et al.] // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. — 2009. — Vol. 13. — №7. — Pp. 1313–1320.
65. Liver resection versus transarterial chemoembolisation for the treatment of intermediate hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis / A. Bogdanovic, J. Djokic-Kovac, P. Zdujic [et al.] // *Int J Surg*. — 2023. — Vol. 109. — № 5. — P. 1439–1446.
66. Management of patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma / D. Prince, K. Liu, W. Xu [et al.] // *Therapeutic advances in medical oncology*. — 2020. — Vol. 12. — P. 1758835920970840.

67. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions / L. Bolondi, A. Burroughs, J.F. Dufour [et al.] // *Semin Liver Dis.* — 2012. — Vol. 32. — № 4. — P. 348–359.

68. Clinical appraisal of the recently proposed Barcelona Clinic Liver Cancer stage B subclassification by survival analysis / Y. Ha, J.H. Shim, S.O. Kim [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol.* — 2014. — Vol. 29. — № 4. — P. 787–793.

69. Application of the intermediate-stage subclassification to patients with untreated hepatocellular carcinoma / E.G. Giannini, A. Moscatelli, G. Pellegatta [et al.] // *Am J Gastroenterol.* — 2016. — Vol. 111. — № 1. — P. 70–77.

70. Survival analysis of proposed BCLC-B subgroups in hepatocellular carcinoma patients / A. Weinmann, S. Koch, M. Sprinzl [et al.] // *Liver Int.* — 2015. — Vol. 35. — № 2. — P. 591–600.

71. Optimizing the management of patients with BCLC stage-B hepatocellular carcinoma: modern surgical resection as a feasible alternative to transarterial chemoembolization / R. Ciria, P. Lopez-Cillero, A.B. Gallardo [et al.] // *Eur J Surg Oncol.* — 2015. — Vol. 41. — № 9. — P. 1153–1161.

72. Validation and modification of a proposed substaging system for patients with intermediate hepatocellular carcinoma / J.H. Wang, K.M. Kee, C.Y. Lin [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol.* — 2015. — Vol. 30. — № 2. — P. 358–363.

73. Subclassification of BCLC B stage hepatocellular carcinoma and treatment strategies: proposal of modified bolondi's subclassification (Kinki Criteria) / M. Kudo, T. Arizumi, K. Ueshima [et al.] // *Dig Dis.* — 2015. — Vol. 33. — № 6. — P. 751–758.

74. Validation of Kinki Criteria, a modified substaging system, in patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma / T. Arizumi, K. Ueshima, M. Iwanishi [et al.] // *Dig Dis.* — 2016. — Vol. 34. — № 6. — Pp. 671–678.

75. New intermediate-stage subclassification for patients with hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization / J.H. Kim, J.H. Shim, H.C. Lee [et al.] // *Liver Int.* — 2017. — Vol. 37. — № 12. — P. 1861–1868.

76. Transarterial chemoembolization for the treatment of advanced-stage hepatocellular carcinoma / Y. Zhao, R. Duran., J. Chapiro [et al.] // *J Gastrointest Surg.* — 2016. — Vol. 20. — № 12. — P. 2002–2009.

77. Recent updates of transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma / Y. Chang, S.W. Jeong, J. Young Jang [et al.] // *Int J Mol Sci.* — 2020. — Vol. 21. — № 21. — P. 2159

78. Conversion therapy for advanced hepatocellular carcinoma in the era of precision medicine: Current status, challenges and opportunities / M.D. Wang, X.J. Xu, K.C. Wang [et al.] // *Cancer Science.* — 2024. — Vol. 115. — № 7. — P. 2159–2169.

79. Comparison of long-term survival of patients with BCLC stage B hepatocellular carcinoma after liver resection or transarterial chemoembolization / J.H. Zhong, B.D. Xiang, W.F. Gong [et al.] // *PLoS ONE.* — 2013. — Vol. 8. — № 7. — P. e68193.

80. Liver resection improves the survival of patients with multiple hepatocellular carcinomas / M.C. Ho, G.T. Huang, Y.M. Tsang [et al.] // *Ann Surg Oncol.* — 2009. — Vol. 16. — № 4. — P. 848–855.

81. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma / T. Ishizawa, K. Hasegawa, T. Aoki [et al.] // *Gastroenterology.* — 2008. — Vol. 134. — № 7. — P. 1908–1916.

82. Hepatectomy for stage B and stage C hepatocellular carcinoma in the Barcelona Clinic Liver Cancer classification: results of a prospective analysis / G. Torzilli, M. Donadon, M. Marconi [et al.] // *Arch Surg.* — 2008. — Vol. 143. — № 11. — P. 1082–1090.

83. Zhou, L. Comparison of surgical resection and transcatheter arterial chemoembolization for large hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis / L. Zhou, M. Zhang, S. Chen // *Ann Hepatol.* — 2023. — Vol. 28. — № 2. — P. 100890.

84. Surgical resection versus transarterial chemoembolization for BCLC intermediate stage hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis / L.

Liang, H. Xing, H. Zhang [et al.] // HPB (Oxford). — 2018. — Vol. 20. — № 2. — P. 110–119.

85. Transarterial chemoembolization versus resection for intermediate-stage (BCLC B) hepatocellular carcinoma / J.Y. Kim, D.H. Sinn, G.Y. Gwak [et al.] // Clin Mol Hepatol. — 2016. — Vol. 22. — № 2. — P. 250–258.

86. Hepatic resection versus transarterial chemoembolization for intermediate-stage hepatocellular carcinoma: a cohort study / L. Lu, P. Zheng, Z. Wu [et al.] // Front Oncol. — 2021. — Vol. 11. — P. 618937.

87. Role of hepatic resection in patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma: A multicenter study from Japan / T. Tada, T. Kumada, H. Toyoda [et al.] // Cancer Sci. — 2017. — Vol. 108. — № 7. — P. 1414–1420.

88. Comparison of overall survival on surgical resection versus transarterial chemoembolization with or without radiofrequency ablation in intermediate stage hepatocellular carcinoma: a propensity score matching analysis / C.W. Lin, Y.S. Chen, G.H. Lo [et al.] // BMC Gastroenterol. — 2020. — Vol. 20. — P. 1–8.

89. Hepatic resection versus transarterial lipiodol chemoembolization as the initial treatment for large, multiple, and resectable hepatocellular carcinomas: a prospective nonrandomized analysis / J. Luo, Z.W. Peng, R.P. Guo [et al.] // Radiology. — 2011. — Vol. 259. — № 1. — P. 286–295.

90. Is laparoscopic liver resection suitable for selected patients with BCLC stage B HCC? A propensity score-matched analysis / Y. Peng, F. Liu, H. Xu [et al.] // HPB. — 2020. — Vol. 22. — № 4. — P. 595–602.

91. Partial hepatectomy vs. transcatheter arterial chemoembolization for resectable multiple hepatocellular carcinoma beyond Milan Criteria: a randomized controlled trial / L. Yin, H. Li, A.J. Li [et al.] // Journal of Hepatology. — 2014. — Vol. 61. — № 1. — P. 82–88.

92. Proposal for subclassification to select patients for hepatectomy with intermediate hepatocellular carcinoma and Child-Pugh A liver function: A double-center study from China / W. Xu, Q. Rao, Y. An [et al.] // Medicine (Baltimore). — 2018. — Vol. 97. — № 32. — P. e11800.

93. Hepatic resection provides survival benefit for selected intermediate-stage (BCLC-B) hepatocellular carcinoma patients / Z. Zhaohui, S. Shunli, C. Bin [et al.] // *Cancer Res Treat.* — 2019. — Vol. 51. — № 1. — P. 65–72.

94. Barcelona clinic liver cancer stage B hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization or hepatic resection? / L. Jianyong, Y. Lunan, W. Wentao [et al.] // *Medicine (Baltimore).* — 2014. — Vol. 93. — № 26. — P. e180.

95. Survival outcomes of hepatectomy for stage B hepatocellular carcinoma in the BCLC classification / T. Kamiyama, T. Orimo, K. Wakayama [et al.] // *World J Surg Oncol.* — 2017. — Vol. 15. — № 1. — P. 156.

96. Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma in Japan: position of curative therapies / K. Kariyama, K. Nouse, A. Wakuta [et al.] // *Liver Cancer.* — 2020. — Vol. 9. — № 1. — P. 41–49.

97. Survival benefit of hepatic resection for hepatocellular carcinoma beyond the Barcelona Clinic Liver Cancer classification / K. Furukawa, H. Shiba, T. Horiuchi [et al.] // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* — 2017. — Vol. 24. — № 4. — P. 199–205.

98. Long-term outcomes after hepatectomy of huge hepatocellular carcinoma: A single-center experience in China / Q. Fang, Q.S. Xie, J.M. Chen [et al.] // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* — 2019. — Vol. 18. — № 6. — P. 532–537.

99. Surgical and oncological outcomes of hepatic resection for BCLC-B hepatocellular carcinoma: a retrospective multicenter analysis among 474 consecutive cases / S. Di Sandro, L. Centonze, E. Pinotti [et al.] // *Updates Surg.* — 2019. — Vol. 71. — № 2. — P. 285–293.

100. Surgical management of hepatocellular carcinoma within and beyond BCLC indications in a middle volume center / M. Garancini, S. Nespoli, F. Romano [et al.] // *Journal of Visceral Surgery.* — 2018. — Vol. 155. — № 4. — P. 275–282.

101. Selection criteria for hepatic resection in intermediate-stage (BCLC stage B) multiple hepatocellular carcinoma / H. Wada, H. Eguchi, T. Noda [et al.] // *Surgery.* — 2016. — Vol. 160. — № 5. — P. 1227–1235.

102. Outcomes following liver resection for multinodular Barcelona Clinic Liver Cancer-B hepatocellular carcinoma / S. Matsukuma, K. Sakamoto, Y. Tokuhisa [et al.] // *Oncol Lett.* — 2018. — Vol. 16. — № 5. — P. 6383–6392.

103. Wang, X. Combined measurements of tumor number and size help estimate the outcome of resection of Barcelona clinic liver cancer stage B hepatocellular carcinoma / X. Wang, Z. Wang, L. Wu // *BMC Surg.* — 2016. — Vol. 16. — P. 22.

104. Model for end stage liver disease (MELD) Score: a tool for prognosis and prediction of mortality in patients with decompensated liver cirrhosis / I. Emenena, B. Emenena, A.G. Kweki [et al.] // *Cureus.* — 2023. — Vol. 15. — No. 5. — P. e39267

105. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach—the ALBI Grade / P.J. Johnson, S. Berhane, C. Kagebayashi [et al.] // *Journal of Clinical Oncology.* — 2015. — Vol. 33. — № 6. — P. 550–558.

106. A simple non-invasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C / C.T. Wai, J.K. Greenson, R.J. Fontana [et al.] // *Hepatology.* — 2003. — Vol. 38. — № 2. — P. 518–526.

107. predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the milan criteria: a retrospective exploratory analysis / V. Mazzaferro, J.M. Llovet, R. Miceli [et al.] // *The Lancet Oncology.* — 2009. — Vol. 10. — № 1. — P. 35–43.

108. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the international study group of liver surgery (ISGLS) / N.N. Rahbari, O.J. Garden, R. Padbury [et al.] // *Surgery.* — 2011. — Vol. 149. — № 5. — P. 713–724.

109. Validation of the ISGLS classification of bile leakage after pancreatic surgery: a rare but severe complication / A. Mehrabi, S.A. Dezfouli, F. Schlösser [et al.] // *European Journal of Surgical Oncology.* — 2022. — Vol. 48. — № 12. — P. 2440–2447.

110. Post-hepatectomy haemorrhage: a definition and grading by the international study group of liver surgery (ISGLS) / N.N. Rahbari, O.J. Garden, R. Padbury [et al.] // *HPB.* — 2011. — Vol. 13. — № 8. — P. 528–535.

111. Dindo, D. The Clavien–Dindo classification of surgical complications / D. Dindo // *Treatment of Postoperative Complications After Digestive Surgery*. — 2014. — P. 13–17.

112. Сравнительный анализ непосредственных результатов хирургического лечения у больных с ранней (BCLC A) и промежуточной (BCLC B) стадией гепатоцеллюлярного рака / Б.И. Сакибов, Д.В. Подлужный, Ю.И. Патютко [и др.] // *Хирургия и онкология*. — 2025. — Т. 15. — № 2. — С. 52–61.

113. Отдаленные результаты хирургического лечения больных гепатоцеллюлярным раком промежуточной стадии (BCLC B): одноцентровое ретроспективное исследование / Б.И. Сакибов, Д.В. Подлужный, Ю.И. Патютко [и др.] // *Хирургия и онкология*. — 2025. — Т. 15. — № 2. — С. 62–73.

114. The role of resection in hepatocellular carcinoma BCLC stage B: a multi-institutional patient-level meta-analysis and systematic review / V. Lopez-Lopez, F. Kalt, J.H. Zhong [et al.] // *Langenbeck's Archives of Surgery*. — 2024. — Vol. 409. — № 1. — P. 277.

115. Surgical and oncological outcomes of hepatic resection for BCLC-B hepatocellular carcinoma: a retrospective multicenter analysis among 474 consecutive cases / S. Di Sandro, L. Centonze, E. Pinotti [et al.] // *Updates in Surgery*. — 2019. — Vol. 71. — P. 285–293.

116. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations? / G. Torzilli, J. Belghiti, N. Kokudo [et al.] // *Ann Surg*. — 2013. — Vol. 257. — № 5. — P. 929–937.

117. Intractable bile leakage after hepatectomy for hepatocellular carcinoma in 359 recent cases / H. Sadamori, T. Yagi, H. Matsuda [et al.] // *Digestive Surgery*. — 2012. — Vol. 29. — № 2. — P. 149–156.

118. Bile leakage after hepatic resection for hepatocellular carcinoma: does it impact the short- and long-term outcomes? / A. Shehta, A. Farouk, R. Said [et al.] // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. — 2022. — Vol. 26. — № 10. — P. 2070–2081.

119. Liver resection for hepatocellular carcinoma: case-matched analysis of laparoscopic versus open resection / H.H. Kim, E.K. Park, J.S. Seoung [et al.] // *J Korean Surg Soc.* — 2011. — Vol. 80. — № 6. — P. 412–419.

120. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with child-pugh's a cirrhosis: is clinical evidence of portal hypertension a contraindication? / R. Santambrogio, M.D. Kluger, M. Costa [et al.] // *HPB (Oxford).* — 2013. — Vol. 15. — № 1. — P. 78–84.

121. Liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with clinically significant portal hypertension / D. Azoulay, E. Ramos, M. Casellas-Robert [et al.] // *JHEP Reports.* — 2021. — Vol. 3. — № 1. — P. 100190.

122. Cortese, S. Impact and outcomes of liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with clinically significant portal hypertension / S. Cortese, J.M. Tellado // *Cir Cir.* — 2022. — Vol. 90. — № 5. — P. 579–587.

123. Influence of clinically significant portal hypertension on surgical outcomes and survival following hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis / S.B. Choi, H.J. Kim, T.J. Song [et al.] // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* — 2014. — Vol. 21. — № 9. — P. 639–647.

124. Comparison of partial hepatectomy and transarterial chemoembolization in intermediate-stage hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis / I. Labгаа, P. Taffe, D. Martin [et al.] // *Liver Cancer.* — 2020. — Vol. 9. — № 2. — P. 138–147.

125. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis / A. Berzigotti, M. Reig, J.G. Abraldes [et al.] // *Hepatology.* — 2015. — Vol. 61. — № 2. — P. 526–536.

126. Re-Evaluating surgical strategies in barcelona clinic liver cancer-b hepatocellular carcinoma / I. Liapis, I.A. Ziogas, C. Theocharopoulos [et al.] // *World Journal of Hepatology.* — 2025. — Vol. 17. — № 9. — P. 108970.

127. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: the japan society of hepatology 2021 version (5th JSH-HCC Guidelines) / K. Hasegawa, N. Takemura, T. Yamashita [et al.] // Hepatology Research. — 2023. — Vol. 53. — № 5. — P. 383–390.

128. AASLD practice guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma / A.G. Singal, J.M. Llovet, M. Yarrow [et al.] // Hepatology. — 2023. — Vol. 78. — № 6. — P. 1922–1965.