

ГУ РОНЦ  
им. Н.Н.Блохина РАМН,  
г.Москва

# ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК – СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

И.С. Базин

*Первичный рак печени  
более чем в 90% возникает  
из гепатоцеллюлярных  
клеток паренхимы  
печени – такой рак  
называют  
гепатоцеллюлярным*

## Статистика

Первичный рак печени в структуре онкологической заболеваемости занимает 6 место среди всех регистрируемых случаев рака – 5,7%. На долю Китая приходится 55% всех заболевших. 90% первичного рака печени составляет гепатоцеллюлярный рак [1]. ГЦР занимает ведущее место среди злокачественных опухолей печени у взрослых [2].

В структуре онкологических смертей ПРП находится на 3 месте [2]. Россия по показателям смертности от ПРП занимает 9 место в Европе и 31 в мире. Первичный рак печени – смертельное заболевание, соотношение заболевших к умершим 0,95, в США этот показатель равен 0,87.

Наибольшая заболеваемость и смертность отмечены в странах Африки и юго-восточной Азии.

## Этиология и эпидемиология ГЦР

Среди конкурирующих гипотез главенствующую роль в этиологии гепатоцеллюлярного рака играют вирусные факторы. В эпидемиологических исследованиях было установлено зеркальное совпадение зон эндемичных по гепатиту В и ГЦР. В странах Юго-Восточной Азии и восточной Африки вирусносителями являются до 20% населения, ГЦР, как мы выше указывали, здесь особенно распространен.

Установлено, что вирус гепатита В инкорпорируется в геном человека и таким образом участвует в печеночном канцерогенезе. В 1994 г. Международное агентство по изучению рака в Лионе официально зарегистрировало вирус гепатита В как канцерогенный для людей фактор.



Рис.1. Первичный рак печени в структуре онкологической заболеваемости.

В связи с доказанной ролью HBV в индукции гепатоцеллюлярного рака печени приготовлены вакцины против этого вируса и начато профилактическое их применение в зонах с высокой заболеваемостью ГЦР. Вакцинируются дети в возрасте 2-3 месяцев на Аляске, в Гамбии, Китае и некоторых других странах. Известно, что вакцинация детей на Тайване привела к достоверному снижению заболеваемости ГЦР, обусловленного HBV [4].

В 1989 г. охарактеризован вирус гепатита С (HCV). Антитела к HCV обнаруживаются от 20 до 75% у больных ГЦР в разных странах. Более чем в 12 раз повышен риск развития ГЦР у лиц, инфицированных вирусом гепатита С. Годичный риск развития ГЦР среди вирусоносителей вируса гепатита С варьирует от 2,5 до 8,9% [4]. Вирус гепатита С обозначен, как канцерогенный фактор 1 класса экспертами Международного агентства по изучению рака в Лионе.

Еще в тридцатых годах было обращено внимание на связь цирроза печени и ГЦР. Сейчас большинство исследователей склоняются к значимости макронодулярного цирротического фона в патогенезе этой формы рака. Получил распространение опухолевоцирротический индекс в серии морфологических исследований. MacSween отмечает, что у мужчин с ГЦР этот индекс равнялся 77%. Больные макронодулярным циррозом печени заболевают в 15-20% гепатоцеллюлярным раком [4].

Причинная связь алкоголя с ГЦР связывается лишь в 15% случаев. Ассоциация между частотой алкоголизма и ГЦР была обнаружена и в областях высокого и низкого распространения. Большинство исследователей считают, что применение алкоголя приводит к развитию цирроза, а затем уже на этой почве возникает ГЦР [4].

Существует несколько наследственных заболеваний, при которых исход в ГЦР встречается чаще у здорового населения – это наследственные тирозинемия, гемохроматоз, печеночная порфирия, синдром атаксия-телеангиоэктазия, врожденный фиброз печени и др. [4].

## Патология ГЦР

ПРП более чем в 90% возникает из гепатоцеллюлярных клеток паренхимы печени – такой рак называют гепатоцеллюлярным. Злокачественные опухоли эпителия внутрипеченочных желчных канальцев называются холангиоцеллюлярным раком (ХЦР).

По формам роста ГЦР рассматривают 4 частых варианта и 2 относительно редких.

Первый вариант – экспансивный рост, инкапсулированная опухоль растет, сдавливая окружающую паренхиму печени, наблюдается в 30-40% всех опухолей печени в Южной Африке, а также в Японии. Редко фиксируется в США (13%). На финальной стадии болезни могут обнаруживаться множественные опухолевые узлы [4].

2-й вариант опухоли нодулярный или псевдонодулярный (образование множественных узлов – главная макроскопическая характеристика), чаще возникает на фоне цирроза, регистрируется в 50% случаев в Северной Европе и США. Японская группа по изучению ПРП 1997 разде-

лила нодулярный вариант ГЦР на 3 категории: одиночный узел, одиночный узел с перинодулярным ростом и мультинодулярный рост – несколько узлов.

3-й вариант мультифокальный – во многих сегментах печени, где первичный очаг и где метастатический трудно определить. В 20% случаев такая форма ГЦР распространена в США, редко встречается в Африке. Механизм развития мультицентричности – либо метахронный канцерогенез, либо интрапеченочные метастазы через систему портальной вены.

4-й вариант – комбинированный, включающий в себя и элементы экспансивного и нодулярного роста, отмечается в Европе в 25% случаев.

5-й вариант – фиброламинарный, регистрируется у молодых женщин (2-4% от всех опухолей печени) и детей (с частотой 2/1000000).

6-й вариант – комбинация ГЦР и ХЦР, обычно наблюдается в цирротически неизменной печени, чаще у мужчин.

По грейдингу рассматривают 4 варианта: высокодифференцированный рак – опухоль меньше 2 см, характеризуется клеточной плотностью, с микратробекулами, клеточная и ядерная атипия отсутствуют; умереннодифференцированный рак – образует трабекулы, псевдожелезы, цитоплазма эозинофильная, ядра округлые с ядрышками, ядерно-цитоплазматическое соотношение, близкое к нормальным гепатоцитам; низкодифференцированные опухоли отличаются более крупными ядрами, встречаются гигантские клетки; недифференцированные опухоли характеризуются клетками с веретенообразными или округлыми ядрами, растущими по медулярному образцу [4].

## Стадирование

Четкое стадирование имеет крайне важное значение для определения тактики лечения и прогнозирования течения заболевания.

Система TNM предусматривает следующие критерии:

T<sub>1</sub> – солитарный узел 2 см или менее, измеренный в наибольшем диаметре, без васкулярной инвазии.

T<sub>2</sub> – солитарный узел 2 см или меньше, измеренный в наибольшем диаметре, с васкулярной инвазией, или множественные опухоли, располагающиеся в одной доле, меньше чем 2 см без васкулярной инвазии или один солитарный узел более 2 см в диаметре без васкулярной инвазии.

T<sub>3</sub> – солитарный узел более 2 см в наибольшем диаметре с васкулярной инвазией или множественные опухоли, располагающиеся в одной доле, меньше чем 2 см с васкулярной инвазией или множественные опухоли в одной доле более 2 см в диаметре с васкулярной инвазией и без нее.

T<sub>4</sub> – множественные опухоли более чем в одной доле или опухоли с вовлечением портальной или печеночной вен или опухоли с прямой инвазией на соседние органы или опухоли с вовлечением висцеральной брюшины.

N<sub>1</sub> – метастазы в регионарных лимфоузлах (гепатодуоденальная связка).

M<sub>1</sub> – отдаленные метастазы.

Стадия I – T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>  
 Стадия II – T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>  
 Стадия III – T<sub>1</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>  
                   T<sub>2</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>  
                   T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>  
 Стадия IVA – T<sub>4</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>  
 Стадия IVB – T любая N<sub>1</sub>M<sub>1</sub>

Распространена прогностическая классификация ГЦР, разработанная в Испании (БАРСЕЛОНСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ).

Ранний рак (стадия A) – в печени от одного до трех узлов, менее 3-х сантиметров в диаметре. Только эти больные (а их 30%) могут иметь достоверные шансы на выздоровление.

Стадия B (промежуточная) – узлы множественные, ECOG равен 0. Эти больные имеют небольшие шансы на выздоровление после трансплантации донорской печени.

Стадия C – узлы множественные, опухоль распространяется за пределы печени, ECOG равен 1 или 2. Эти больные могут быть объектами паллиативного лечения. Их выживаемость измеряется месяцами.

Стадия D - терминальная, возможна лишь симптоматическая терапия.

Okuda a. Ishak 1985 предложили свою классификацию, часто применяемую в Японии. Она включает в себя размеры опухолевого поражения, наличие асцита, показатели альбумина и билирубина.

1. Размеры опухоли по данным КТ: > 50% объема печени поражено опухолью (+) или < 50 % объема печени поражено опухолью (-).

2. Асцит определяется (+), асцита нет (-).

3. Альбумин < 3 g/dl (+), > 3 g/dl (-).

4. Билирубин > 3 mg/dl (+), < 3 mg/dl (-).

I стадия все 4 параметра со знаком минус.

II стадия 1 или 2 параметра со знаком плюс.

III стадия 3 или 4 параметра со знаком плюс.

Важное практическое значение имеет классификация Child-Pugh. Последняя предполагает определение функциональных резервов печени (рис. 2).

Согласно этой классификации определяется лечебная тактика. Операции или активным терапевтическим процедурам могут быть подвергнуты пациенты, имеющие степени функциональных резервов A и B.

Больные с нелеченным ГЦР имеют плохой прогноз для жизни, выживаемость 1, 3, 5 лет - от 10 до 94%, 0 до 65% и от 0 до 20% соответственно и зависит от стадии опухолевого процесса: при 1 стадии 55%, при 2 стадии 35%, при 3 стадии 15%.

На рис. 3 показаны результаты 5 исследований оценивших течение болезни у нелеченных больных ГЦР.

Помимо стадии, факторами плохого прогноза при ГЦР являются: уровень АФР более 400 нг/мл; невозможность выполнения оперативного лечения и уменьшения массы опухоли; возникновение рецидива в течение года после операции.

КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ	1	2	3
Билирубин (ммоль/л)	<30	35-45	>45
Альбумин (г/л)	>35	28-35	<28
Увеличение протромбинового времени (с)	<4	4-6	>6
Асцит	Нет	незначительный	умеренный
Энцефалопатия	нет	1-2	3-4
СУММА			
<b>СТЕПЕНЬ</b>	<b>A(5-6)</b>	<b>B(7-9)</b>	<b>C≥10</b>

Рис.2. Классификация Child-Pugh

Исследование	Число больных	Выживаемость		
		1 год (%)	3 года (%)	5 лет (%)
Okuda et al, 19855				
стадия I	33	35	0	NA
стадия II	134	10	0	NA
стадия III	62	0	NA	NA
Barbara et al, 19926				
общая I	39	81	21	NA
Child A, 1 ГЦР <5 см	19	94	65	NA
Livraghi et al, 19957				
Child A, 1 ГЦР <5 см	73	86	26	11
Child B, 1 ГЦР <5 см	43	65	13	0
Llovet et al, 19998				
общая I	102	54	28	7
промежуточная стадия	48	80	50	16
запущенная стадия	54	29	8	0
Villa et al, 20009	96	72	38	20

1. Okuda K. et al. Cancer. 1985;56: 918-928; 2. Barbara L. et al. Hepatology. 1992;16:132-137;  
 3. Livraghi T. et al. J Hepatol. 1995;22:522-526; 4. Llovet J.M. et al. Hepatology. 1999;29:62-67;  
 5. Villa E. et al. Hepatology. 2000;32:233-238. Adapted from Llovet J.M. et al. Lancet. 2003;362:1907-1917.

Рис. 3. Прогноз выживаемости больных с нелеченным ГЦР

### Лечение ГЦР

Стратегия лечения больных ГЦР определяется согласно барселонской классификации, с учетом функциональных резервов печени (рис.4).

### Лечение раннего ГЦР

Лечение раннего ГЦР заключается в выполнении радикальной операции (резекция печени, трансплантация донорской печени), радиочастотная термоабляция или введение этанола или уксусной кислоты в опухоль.

Резекция печени при ГЦР - самый распространенный объем хирургического вмешательства. Ее варианты: гемигепатэктомия, трисегментэктомия, лобэктомия, сегментэктомия. При не пораженной циррозом печени, 80-90% ее может быть безопасно резецировано. При хирургическом лечении таких пациентов рекомендуется соблюдать границы сегмента или доли. Это обеспечивает лучшую радикальность. При циррозе операцией выбора считают ограниченные резекции: субсегментэктомии, сегментэктомии. У больных с циррозом ограниченные резекции можно выполнять и с нарушением анатомических

принципов, исходя из опасности послеоперационной печеночной недостаточности Tang 1999, Le Matteo et al. 2000 [4].

Послеоперационная летальность благодаря развитию реаниматологии и совершенствованию хирургической техники находится в пределах 2-6% у нецирротических больных и - 12-14% у больных с циррозом. Shimada et al. 2000, Bismuth et al 1995, Vagasure et al. 1993 [4].

Показатели выживаемости колеблются в довольно широких пределах (см. рис. 5). Это не удивительно, ибо у разных авторов разные подходы к выбору показаний для оперативного лечения, разный отбор больных, различные подходы и методики операции и ряд других объективных и субъективных факторов, что не может не отразиться на отдаленных результатах. Но если взять средний показатель пятилетней выживаемости, то он будет близок к 40%.

Наибольшим материалом по выживаемости после резекции печени располагает группа по изучению рака печени в Японии. В 1990 г. была оценена послеоперационная выживаемость 2174 больных ГЦР, 1 год выжило 67%,

Стратегия лечения ГЦР

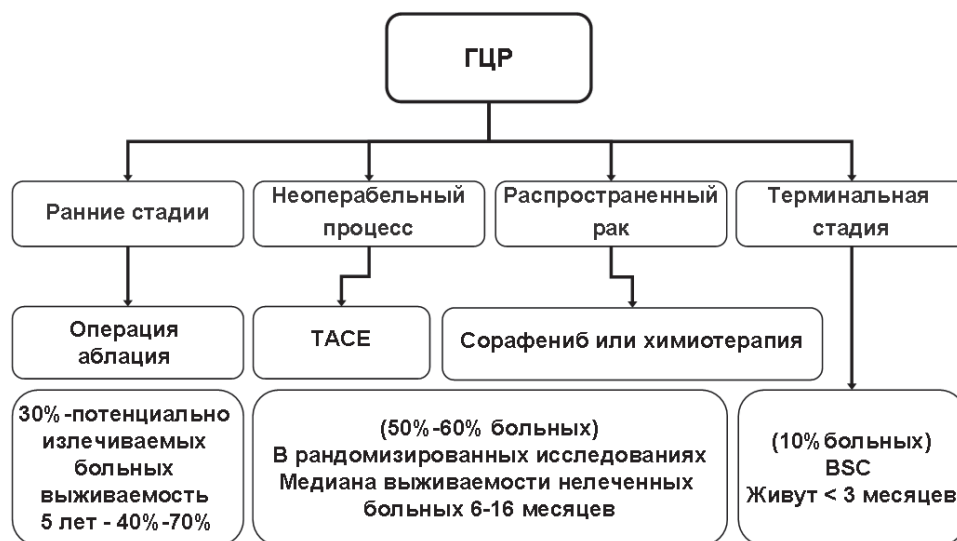


Рис.4. Стратегия лечения ГЦР.

Автор	Число больных	Выживаемость (%)				
		1 год	2 года	3 года	5 лет	10 лет
Bismuth 1995	68	74	-	52	40	26
Lai 1995	343	60	-	33	24	-
Takenaka 1996	280	88	-	70	50	-
Fong 1999	154	80	-	51	39	-
LCSG* (Япония) 1994	5800	75	63	52	40	-
Khuhaprema 1999	67	63,2	28,6	21,1	11,5	-
Ercolani 2003	224	83	-	62,8	42,5	-
Zhou 2003	2039	-	-	-	54,3	39,5
	менее 10см	-	-	-	-	-
	621 более 10см	-	-	-	26,2	17,5
Chang 2004	225 без цирроза	-	-	-	53	36,9
Вишневский В.А. 1999	46	95,4	-	88,3	68,6	-
Гальперин Э.И. 2002	40	-	-	-	17,5	5
<b>Данные РОНЦ 2004</b>	<b>85</b>	<b>78</b>	<b>60</b>	<b>56</b>	<b>42</b>	<b>22</b>

Рис. 5. Выживаемость больных после резекции печени.

Таблица 1

## Системная адьювантная химиотерапия ГЦР

Автор	Режим	№ больных	Выживаемость 1/2/3 года %	Отсутствие рецидива 1/2/3 года %
Yamamoto et al <sup>15</sup>	1: р.о. 5-FU 400 мг/д	35	91,4/80/74,3	82,6/62,9/48,6
	2: наблюдение	32	81,3/71,9/59,4	68,8/37,5/25
Takenaka et al <sup>16</sup>	Arm 1: oral 5-FU 300–400 mg/day	12	100/100/100	83,3/58,3/50
	Arm 2: наблюдение	19	94,7/94,7/89,5	94,7/31,6/15

3 года – 40%, 5 лет – 29%. В 2000 г. Shimada et al. сообщили, что из 516 оперированных больных 1 год выжило 85%, 2 года – 80%, 3 года – 70%, 5 лет – 42%, 10 лет – 18%.

Трансплантация печени выполняется при невозможности резекции и ассоциирована с мультифокальным ростом опухоли. В большинстве центров трансплантацию выполняют при размере опухоли или опухолей менее 5 см. По данным McPeake [11], если первичный менее 4 см. 5-летняя выживаемость 57%, а если опухоль более 8 см – 11%.

В операции отказывают, если есть: признаки вовлечения в опухолевый процесс воротной или каваальной вен, больше 3 внутрипеченочных узлов, экстрапеченочные метастазы. В трансплантационном банке США ежегодно хранится 4000 образцов донорской печени, для больных с ГЦР используются максимально 100. Интраоперационная летальность с накоплением опыта сократилась до 6%. Наилучшие показатели долгосрочной выживаемости у японских авторов. После 344 трансплантаций печени по поводу ГЦР 1 год выжило 73%, 3 года – 59%, 5 лет – 49%. Iwatsuki et al 2000.

Самый большой метаанализ по неoadьювантной и адьювантной терапии ГЦР был опубликован P. Mathurin et al в 2003 году [12]. Было проанализировано 21 исследование. В течение 10 лет было выполнено 9 исследований по предоперационной внутриартериальной химиотерапии. В двух исследованиях предоперационная химиотерапия сочеталась с послеоперационным лечением. Ни одно из них не продемонстрировало увеличения выживаемости и безрецидивного периода в сравнении с контролем (примеры на рис. 6).

У  $2/3$  больных после резекции печени возникают рецидивы болезни, которые являются следствием нераспоз-

нанных микроочагов. Отсюда привлекательность адьювантной терапии. К сожалению, системная адьювантная терапия не нашла широкого распространения в лечении операбельного ГЦР. В исследовании Yamamoto et al. [15] было отмечено достоверное улучшение показателей выживаемости 1, 2 и 3 года, а также достоверное улучшение частоты безрецидивного периода на 1-м году, но не было достоверного улучшения безрецидивного периода в течение 2 и 3-го годов (табл. 1). Takenaka et al получили схожие результаты, тем не менее данные статистически не достоверны.

Обобщив результаты 8 рандомизированных исследований по системной адьювантной химиотерапии P. Mathurin et al. пришел к выводу, что последняя не приводит к улучшению выживаемости после радикальных операций по поводу ГЦР.

Проведение адьювантной терапии после трансплантации печени сопряжено с большими трудностями, т.к. больные получают иммуносупрессивную терапию. В небольшом исследовании Stone et al. [17] было отмечено незначительное увеличение трехлетней выживаемости 59 и 54% при применении адьювантно доксорубицина у пациентов с опухолью более 5 см после трансплантации печени.

В настоящее время планируется проведение исследования по адьювантной терапии после трансплантации печени сорафенибом.

P. Mathurin et al обобщили результаты 16 рандомизированных и нерандомизированных исследований 2000-2006 годов. Основной вывод следующий - только послеоперационная внутриартериальная химиотерапия (с эмболизацией во всех рандомизированных исследованиях или без нее) достоверно улучшает выживаемость 2/3 года на

Автор	Режим	№ больных	Выживаемость 1/2/3 года %	Отсутствие рецидива 1/2/3 года %
Wu et al. [13]	Arm 1: pre-operative LTAE 18 weeks before surgery (20–30 mg doxorubicin mixed with 20–30 mL lipiodol and spongostan particles); mean 2.5 sessions carried out every 4–6 weeks	24	67/46/33	58/38/33
	Arm 2: curative liver resection alone	28	75/68/43	57/43/39
Harada et al. [14]	Arm 1: pre-operative TAE (10 mg mitomycin and 10 mg doxorubicin mixed with absorbable gelatin sponge particles); 1 session was performed an average of 79 days before hepatectomy	98	90.8/84/78	69.4/48/37.8
	Arm 2: curative liver resection alone	33	97/88/67	69.7/39.4/33.3

Рис. 6. Неoadьювантная терапия ГЦР.

Таблица 2  
Внутриартериальная адьювантная химиотерапия ГЦР

Результаты РИ и НРИ	1 год	2 года	3 года
Увеличение выживаемости, %	9,6 P 0,03	13,5 P 0,04	18 P 0,001
Увеличение безрецидивного периода, %	20,3 P 0,002	35 P 0,001	34,5 P 0,001

Таблица 3  
Результаты рандомизированных исследований чрескожного лечения ГЦР 2002–2005

Автор	№ больных	Характеристика опухоли				Выживаемость %			Рецидив
		HCV/HBV	Цирроз % (child A/B)	Размер (<2/>2см)	Полный некроз %	1 год	2 года	4 года	
Huang et al. <sup>19</sup>	76	35/35	78(57/3)	45/31					
PEI	38					100	100	92	47
Резекция	38					97	91	88	39
Lin et al. <sup>20</sup>	187	60/124	100 (138/49)	111/76					
RF	62				96	93	81		14
PEI	62				88	88	66		34
PAI	63				92	90	67		31
Shiina et al. <sup>21</sup>	232	188/29	100 (170/62)	102/130					
RF					100	97	91	74	2
PEI					100	92	81	57	11
Lin et al. <sup>22</sup>	157	46/102	100 (119/37)	47/110					
RF					96	90	82		18
PEI					88	85	61		45
PEI высокие дозы					92	88	63		33

22,8 и 27,6%, а также снижает риск рецидива болезни 1/2/3 года на 28,8; 27,6; 28% (табл. 2).

Применение в послеоперационном периоде интерферона у больных вирусоносителей гепатита С в небольшом рандомизированном исследовании Kubo S et al. [18] показало достоверное снижение частоты развития рецидива у леченных пациентов (5 из 15 против 12 из 15).

При высоком операционном риске или отказе больного от операции используется методика чрескожного введения спирта в опухоль – PEI. Метод, достаточно широко используемый в лечении раннего ГЦР с 70-х годов. PEI осуществляется под контролем УЗИ, КТ, лапароскопии или лапаротомии. Опухоль погибает в результате обезвоживания, коагуляционного некроза и васкулярного тромбоза. Некроз возникает в 70% опухолей. Пятилетняя выживаемость сравнима с резекцией печени при опухолях менее 3 см.

Деструкция опухоли нагреванием – основа РЧТА (радиочастотная термоабляция). Тонкий электрод под рентгенологическим контролем вводится в опухоль чрескожно или лапароскопически. РЧТА подходит для лечения опухолей не более 3 см в диаметре, показан только пациентам, которым нельзя выполнить резекцию печени. РЧТА также может применяться при небольших рецидивах ГЦР после частичных гепатэктомий. Sironi et al. сообщили в 1999 году о 85% эффекте РЧТА при опухолях размером 2 см в диаметре. Недавно опубликованы первые впечатления МД Андерсон Института в Хьюстоне по результа-

там применения РЧТА у 110 больных ГЦР. В 69% электрод вводился чрескожно (средний размер опухоли 2,8 см) в 31% лапароскопически (размер опухоли 4,6 см). При РЧТА чаще необходимо повторять лечение, т.к. выше риск развития рецидива. За 19 месяцев наблюдения у 45,5% развились новые внутривеночные опухоли и экстрапеченочные метастазы, в 3,6% - рецидивы, у 50,9% нет проявлений болезни. В 12,7% в результате процедуры возникли несмертельные осложнения (плевриты, лихорадка, боли, гематомы, фибрилляция желудочков).

В 2005 году завершено первое рандомизированное исследование, сравнившее резекцию и PEI у 76 больных, имеющих один или два очага размером менее 3см. Пятилетняя выживаемость 82/45% Huang et al. [19].

В настоящее время проводится 6 исследований (822 больных), сравнивающих RF и PEI/PAI.

В исследовании Shiina et al. [21] 4-летняя выживаемость 74 против 57% (p 0,02). В европейском исследовании Lencioni et al. [35] двухлетняя выживаемость 98/88%.

Криодеструкция - замораживание тканей – активный метод деструкции опухоли. Применяются аргон или жидкий азот. Замораживание в отличие от этанола показано при больших опухолях (5 см в диаметре). Криодеструкция редко проводится в современной клинической практике, поскольку ее вытеснили методики радиочастотного и микроволнового разрушения опухолей печени.

Интерстициальная лазерная фотокоагуляция. Лазерная абляция опухоли достигается с помощью низкоин-

тенсивного лазерного пучка и стекловолоконной техники. Разрушению в 82% поддаются опухоли размером до 3 см и только 25% размером 4 см. Медиана выживаемости этих больных – 4,4 года.

### Лечение распространенного ГЦР

При ведении больных распространенным ГЦР возможна ситуация, когда опухоль локализуется только в печени, либо это нерезектабельный первичный очаг, либо интрапеченочное одноорганное метастазирование. В таких случаях применяют регионарные терапевтические, хирургические или лучевые воздействия.

Облучение всей печени признано малоуспешным для лечения ГЦР. Известна серия наблюдений за пациентами, подвергнутыми тотальному облучению печени. 1 год выжили лишь 1 из 31 больных (3,2%). Толерантность печеночной ткани позволяет применять лишь 20-30 Gy. ElDomeiri et al 1971 Плохая переносимость облучения тканью печени, не пораженной раком, объясняется также циррозом, на фоне которого возникает ГЦР.

Локальное облучение меньших объемов печени более эффективно. Стандартное фотонное облучение требует большего сохранения нормальной печени, чем конформальное. Фотонное облучение может применяться вместе с химиоэмболизацией и без нее при нерезектабельном ГЦР. Эффект достигается у 40-70% больных. Конформальная терапия нерезектабельного ГЦР позволяет уменьшить дозу облучения нормальной ткани органа. Больные в состоянии перенести до 70 Gy, и их медиана выживаемости составляет 16 месяцев (см. табл. 4).

Интересные наблюдения сделаны при применении протонного пучка для облучения нерезектабельного рака печени. Эффект был таким же, как при конформальном облучении, но было замечено, что непораженная печень гипертрофируется в такой же степени, как и после хирургической операции.

Селективная лучевая терапия иттрием<sup>90</sup> или йодом<sup>131</sup> выполняется путем введения изотопа в печеночную артерию. Метод предусматривает введение микросфер иттрия 90 (Y<sup>90</sup>) через печеночную артерию в нерезектабельную опухоль печени. Радиационная доза при введении 100 Gy Y<sup>90</sup> в 2 раза больше в опухоли, чем в паренхи-

ме печени. При достижении дозы 120 Gy медиана выживаемости больных с нерезектабельным раком печени достигает 13,9 месяцев, при меньшей суммарной дозе – 6,5 месяцев. В среднем эффект у 25%. Доза более 50Гр плохо переносится и поражает нормальную печеночную ткань. Изолированное применение лучевой терапии не показало улучшения выживаемости.

Внутриартериальные введения препаратов больным ГЦР были начаты еще в семидесятых годах. Эффект был более выразительным, чем при внутривенном введении. Удавалось подвести большую дозу к опухоли с меньшей токсичностью. В качестве монотерапии в 70-х годах апробированы фторурацил, FUDR, митомицин, доксорубин, цисплатин. Регрессия опухолей от фторурацила отмечалась в 27%, от FUDR применявшегося в виде длительной инфузии в 54%, от митомицина в 50%.

В 80-х годах стали вводить в печеночную артерию доксорубин инфузионно и появились сообщения о непосредственном эффекте в диапазоне 47-60%.

Материалы по цисплатину противоречивы, непосредственный эффект колебался в диапазоне 19-42%.

Накоплен опыт комбинированного введения препаратов. Использовались следующие комбинации: FUDR + доксорубин + стрептозоцин, FUDR + митомицин + интерферон, FUDR + лейковорин + доксорубин + цисплатин. Эффекты соответственно регистрировались 10, 50 и 41%. Заслуживает упоминания комбинация, включающая в себя метотрексат, фторурацил, цисплатин и интерферон. Почти у половины больных фиксировалось клиническое улучшение, а сроки жизни существенно не улучшились Fong et al., 2001 [33].

Самая крупная сводка, посвященная внутриартериальной комбинированной химиотерапии (фторурацил + лейковорин + доксорубин + цисплатин), опубликована Patt et al. в 1994 году [4]. Катетер в артерии и помпа обеспечивали инфузию в течение 4 дней. Объективный эффект отмечен в 41% случаев, была выражена токсичность. Вирусносители гепатита прожили в среднем 7,5 месяца, неинфицированные больные в 2 раза больше. Общее впечатление, что метод введения химиопрепаратов в печеночную артерию более подходит для метаста-

Таблица 4  
Результаты фотонной ЛТ ГЦР

Исследование	Число больных	Лечение	Эффект	Медиана выживаемости
Park et al., 2000 [23]	158	TACE и ЛТ	ПР 0%; ЧР 67%; Стаб. 26%	16,0 мес. 1 год 59%; 2 года 30%
Ben Josef et al., 2005 [24]	35	ЛТ + внутриартериальная ХТ (FudR)	ПР 3%; ЧР 37%; Стаб. 31%	15,2 мес. 1 год 57%; 3 года 11%
Seong et al., 2003 [25]	158	TACE и ЛТ	ПР 0,6%; ЧР 67%; Стаб. 26%	16,0 мес. 1 год 59%; 5 лет 9%
Park et al., 2005 [26]	59	ЛТ (48 б-х TACE)	ПР 8%; ЧР 58%; Стаб. 25%	10,0 мес. 1 год 47%; 2 года 27%

зов рака толстой кишки, нежели для лечения ГЦР. Fong et al 2001 [33].

Трансартериальная химиоэмболизация (ТАСЕ) была предложена Yamada в 1980 году. Цель терапии сочетать высокую концентрацию препаратов в опухолевых клетках и артериальную эмболизацию, приводящую к развитию ишемического некроза в ложе опухоли. Используется липиодол и в большинстве исследований доксорубицин и/или цисплатин. ТАСЕ не применяется у резектабельных больных раком печени.

При уменьшении размеров опухоли в результате ТАСЕ в единичных случаях может быть выполнена ее резекция. Majno et al. 1997 [34].

Мета-анализ результатов ТАСЕ (по 7 исследованиям) осуществлен Clovet et al. в 2002 году [27] - 2-летняя выживаемость больных, подвергнутых химиоэмболизации, лучше, чем леченных другими системными методами. Hazard ratio 0,55 в пользу ТАСЕ. Медиана выживаемости больных с нерезектабельным гепатоцеллюлярным раком была 2 года.

Процедура требует постоянного контроля, т.к. может вызывать билиарный сепсис, тромбоз печеночной артерии, формирование билиомы.

Из недостатков ТАСЕ отметим, что лишь 20 % печени кровоснабжается через артериальную систему и 80% через портальную.

Считается, что метод может привести к пятилетней выживаемости от 7 до 20%.

В немецком исследовании не было получено достоверных различий в выживаемости у больных, получавших химиоэмболизацию и PEI, и пациентов, леченных только химиоэмболизацией.

В небольшом китайском исследовании было показано преимущество использования для химиоэмболизации карбоплатина в сравнении с доксорубицином (16,9 против 12,1 мес.).

### Системная терапия ГЦР

Первичный рак печени малочувствителен к химиотерапии. Объясняют это гиперэкспрессией гена множественной лекарственной устойчивости в гепатоцитах.

В режиме системной монотерапии непосредственный эффект не превышал 20% для: доксорубицина, эпирубицина, митоксантрона, цисплатина, вепезида, 5 фторурацила с медианой выживаемости в 3-4 месяца.

Кселода обусловила объективный эффект лишь в 13%, однако 67% пациентов (n=63) выжили 1 год, что необычно.

PEG- доксорубицин (Caelyx) – благодаря тому, что в состав этого препарата входит полиэтиленгликоль, выводится из организма значительно медленнее. Caelyx был апробирован на 35 больных. Эффект зарегистрирован в 13,3% случаев, в том числе у 1 пациента полный, стабилизация в течение 8-9 месяцев зафиксирована в 36,7%, 25,7% больных живут от 55 до 105 недель. Ruff et al 2001, 2002.

Был также оценен гемцитабин в режиме монотерапии. Непосредственный эффект отмечен в 17,8%, стабилизация в 25%, у леченных с эффектом медиана выживаемости составила 34,7 недель, у леченных без эффекта – 18,7 недель. Yang et al. 2001 [28].

Кампто на небольшой серии больных привел к стабилизации 29% пациентов и частичному эффекту – в 14,5%. O'Reilly et al. 2001 [29].

Стандартом в большинстве стран считается монотерапия доксорубицином. Рандомизированные исследования, сравнивающие его с полихимиотерапией, не продемонстрировали достоверное преимущество последних (рис. 7).

В период с 2002 года для лечения ГЦР изучались: сеокальцион, нолатрексед, тулярик и др. Сеокальцион – витамин D, ассоциированный с антипролиферативной молекулой против плацебо (746 больных) не было получено различия в выживаемости – 9,6/9,2 месяцев. Нолатрексед – ингибитор тимидилат синтетазы, сравнили с доксорубицином (446 больных). Получен негативный результат. Выживаемость – 5/7,5 месяцев. Тулярик – ингибитор тубулина. Также получен отрицательный результат.

Из исследованных в течение последних 10 лет ни один препарат не дал положительных результатов.

Несколько более радужные результаты комбинированной системной химиотерапии.

Автор	Исследование	Препарат	n	ЧР (%)	ПР (%)	Выживаемость	p
Lai et al., 198830	Фаза III	Доксорубицин против	60	Н/Д	Н/Д	10,6 нед.	0,036
		Без лечения	46	Н/Д	Н/Д	7,5 нед.	
Yeo et al., 200531	Фаза III	Доксорубицин против	94	10,5	0	6,8 мес.	0,83
		PIAF	94	20,9	0	8,7 мес.	
Choi et al., 199832	Фаза II	Доксорубицин против	20	6	17	14,4 нед.	Н/Д
		5-FU, метотрексат, циклофосфан + винкристин	19	Н/Д	Н/Д	6,5 нед.	

PIAF = цисплатин, доксорубицин, 5-фторурацил (5-FU) и интерферон-α (IFN-α)  
 При сравнении доксорубицина с комбинированным лечением различия статистически незначимы

Рис.7. Лечение запущенного ГЦР: системная монотерапия (рандомизированные исследования)



Энилюрацил с фторурацилом незначительно повысил выживаемость больных ГЦР. Стабилизация была отмечена в 1/4 случаев. Близкий эффект был зарегистрирован и при комбинации UFT с лейковорином. Venson et al. 1999, Mani 1998 [4].

Комбинация фторурацила с альфа-интерфероном испытана в серии исследований. Опубликованы данные, свидетельствующие об общем эффекте у 50% (фторурацил вводился инфузионно), с медианой выживаемости в 16,7 мес. и одногодичной выживаемостью в 64% (у большинства больных был фиброламинарный ГЦР), с клиническим улучшением у 53%, при медиане выживаемости - 18,2 мес. Hassan 2000 [4].

Комбинация из 4-х компонентов PIAF применяется наиболее часто при ГЦР. Она состоит из цисплатина 80 мг/м<sup>2</sup> д.1, рекомбинантного интерферона альфа 2 в 5 млн. ед. 1,3, 5 дни в/мышечно или подкожно, доксорубин 40 мг/м<sup>2</sup> в/венно д.1 и фторурацила 400 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-5 дни, курсы повторяли каждые 3-4 недели. Эффект и стабилизация фиксируются у 50% больных. Медиана выживаемости составляет 8,5-10,0 месяцев. Режим токсичный, требует введения антибиотиков и G-CSF при осложнениях в рандомизированном исследовании, сравнивающем PIAF и доксорубин. Объективный ответ 20,9/10,5%; выживаемость 8,67/6,83 мес. Yeo et al. 2005 [31].

Недавние исследования по системной полихимиотерапии ГЦР показали, что эффективность комбинаций до 20-30% при медиане выживаемости до года (рис. 8).

Считается, что лучше реагируют на терапию противоопухолевыми препаратами больные, не имеющие цирроза, с низким серологическим уровнем билирубина, с удовлетворительными тестами, характеризующими функцию печени, среди такой когорты эффект может достигать до 50%.

Для гормонального лечения ГЦР применяется тамоксифен, который кроме антиэстрогенного эффекта реверсирует ген множественной лекарственной устойчивости, кроме того, ингибирует рецепторы факторов роста. Материалы об эффективности тамоксифена противоречивые. В некоторых исследованиях тамоксифен по сравнению с плацебо не сокращает сроки до прогрессирования, не улучшает выживаемость. О положительном влиянии тамоксифена на больных ГЦР свидетельствуют материалы Farinati et al. 1992 и Manesis 1995 [38, 39]. По их данным тамоксифен удлинял медиану выживаемости больных. В 2005 году Barbare et al. [40] сообщили, что повышение

выживаемости от тамоксифена отмечается лишь у мужчин, не имеющих признаков печеночной недостаточности.

Есть данные, говорящие об эффективности при ГЦР октреотида (аналога соматостатина или его депо-формы лантреотида). В рандомизированном исследовании октреотид (сандостатин) vs плацебо (медиана выживаемости составила 13 месяцев в опытной группе и 4 месяца в контроле. Рецепторы соматостатина обнаружены в опухолях печени. Kouroumalis et al. 1998 [41].

Гормональная терапия не нашла широкого распространения при лечении ГЦР.

Наибольшие надежды на успешное лечение распространенного ГЦР связаны с препаратами целевой терапии.

ГЦР – высоковаккуляризованная опухоль с богатой экспрессией васкулярно-эндотелиального фактора роста и теоретически подходящая для применения ангиогенных препаратов. Бевацизумаб и талидомид активны в режиме монотерапии у 15% больных. Schwartz et al. 2006, Patt et al. 2005 [42, 43].

Бевацизумаб был применен в комбинациях с оксалиплатином и гемцитабином для лечения метастатического ГЦР. 50% ответили уменьшением AFP, у 25,9% зарегистрирована стабилизация. Изменения ангиогенных параметров наблюдались в результате введения бевацизумаба, уменьшилась циркуляция эндотелиальных клеток, кровотоков в опухолях. Zhu et al 2006 [44]. Данные по эффективности авастин-базовых режимов представлены ниже (рис. 9).

Талидомид применялся как в монотерапии [49-51], так и в комбинациях: после химиоэмболизации цисплатином и тиотэфом (у 2/12 больных достигнут частичный эффект, который продолжался 18 и 12 месяцев. Feun et al. 2004); с эпирубицином и интерфероном [4, 52, 53].

Первые исследования при ГЦР проведены с ингибитором EGFR – эрлотинибом. Эффект в режиме монотерапии получен у 9% больных Philip et al. 2005. Последующие работы этого не подтвердили.

Другие ингибиторы EGFR также продемонстрировали низкую эффективность и незначительное влияние на выживаемость (рис. 10).

Определенный интерес вызывают комбинации таргетных препаратов с химиотерапией.

Комбинация цетуксимаба с режимом GEMOX эффективна в диапазоне от 9 до 23% и времени до прогрессирования около 4,5 месяцев [61].

Автор, год	Схема	Число больных	Эффект (%)	Медиана выживаемости
Taieb 200336	GEMOX	21	19%	Н/Д
Ikeda et al., 200537	5-FU, митоксантрон + цисплатин	51	27	11,6 месяцев
Kim et al., 2006	эпирубицин, цисплатин, UFT и лейковорин	53	17	24,6 недель
Tanaka et al., 2007	Эпирубицин эмульгированный в липоидоле	20	5	12,4 месяцев

UFT = uracil-tegafur

Рис.8. Лечение распространенного ГЦР: системная комбинированная химиотерапия (обзор Jean-Luc Raoul 2008).

Добавление к доксорубину бортезомиба не повлияло на эффективность и выживаемость. Объективный эффект 2,3%; стабилизация 25,6% и медиана выживаемости 5,7 месяцев [62].

В современной практике исследуются множество различных целевых агентов. К сожалению, практической значимости эти препараты в настоящее время не имеют (рис.11).

В современные стандарты лечения из таргетных препаратов вошел только сорафениб. Сорафениб (нексавар) новый мультитаргетный препарат, целями которого служат как пролиферация, так и ангиогенез. Ингибирование Raf/MEK/ERK пути усиливает апоптоз в опухоли, снижает пролиферативную активность, блокирует ангиогенез.

В 2006 году опубликованы результаты 2 фазы исследования сорафениба при лечении диссеминированного гепатоцеллюлярного рака. Время до прогрессирования 5,5 месяцев, медиана выживаемости 9,2 месяцев [66].

Опубликованные в 2007 году результаты рандомизированного исследования SHARP подтвердили полученные ранее данные. Было показано, что сорафениб увеличивает выживаемость в сравнении с плацебо при ГЦР. Медиана общей выживаемости 10,7 против 7,9 месяцев, 44% увеличение общей выживаемости (Hazard ratio: 0,69, P=0,00058), продлевает время до прогрессирования, медиана времени до прогрессирования 5,5 против 2,8 месяцев, 73% пролонгирование TTP (Hazard ratio: 0,58, P=0,000007) [67].

Недавние I/II фазы исследования авастин-базовые режимы при ГЦР

Исследование	Режим	№ больных	RR, %	Медиана PFS/TTP	PFS (6 мес)	Медиана OS (мес.)
Schwartz, 200642	Bevacizumab	25	8	NR	NR	NR
Malka, 200745	Bevacizumab	24	12,5	NR	NR	NR
Zhu, 200644	GEMOX-B	33	20	5,3	48	9,6
Sun, 200746	CAPEOX-B	30	10	5,4	40	NR
Hsu, 200747	Capecitabine-bevacizumab	45	9	4,1	34	10,7
Thomas, 200748	Bevacizumab	34	21	9	75 (at 4 mo)	19

RR = объективный ответ, PFS = время, свободное от прогрессирования; TTP = время до прогрессирования; NR = не доложено;

Рис. 9. Авастин-базовые режимы в лечении ГЦР.

Недавние II фазы исследования ингибиторов EGFR при ГЦР

Исследование	Режим	№ больных	RR, %	Медиана PFS/TTP	PFS (6 мес.)	Медиана выживаемости (мес.)
Philip, 200554	Erlotinib	38	9	3,2	32	13
Thomas, 200755	Erlotinib	40	0	3,1	28	6,3
O'Dwyer, 200656	Gefitinib	31	3	2,8	NR	6,5
Ramanathan, 200657	Lapatinib	30	5	2,3	NR	6,2
Zhu, 200758	Cetuximab	30	0	1,36	3	9,6
Gruenwald, 200759	Cetuximab	32	0	1,87	NR	NR
Louafi, 200760	Cetuximab-GEMOX	43	23	4,5	NR	9,2

RR = объективный ответ, PFS = время, свободное от прогрессирования; TTP = время до прогрессирования; NR = не доложено;

Рис.10. Ингибиторы EGFR в лечении ГЦР.

Режимы с включением целенаправленных препаратов, применяемые при ГЦР

Исследование	№	Фаза	Эффективность	Токсичность
Nemorubicin + cisplatin63	25	I	SD (>3 mos) observed in 2/3 patients PR (> 3 mos) evaluable in 5/16 patients	Fatigue (37%) Nausea/vomiting (21%) Abdominal pain, diarrhoea, constipation (11%)
PHY906 + capecitabine64	34	I/II	27 evaluable MR (after 2 cycles)=14.8% SD (after 2 cycles)=51.9% PD (after 2 cycles)=33.3% Median OS=10.9 mos Asian vs non-asian OS (12 mo)= 68% vs 26%	Not reported
TSU-6865	35	I/II	RR (CR+PR)= 8.6% DCR (CR+PR+SD)= 51,4% CR=1, PR=2, SD=15, PD=16 Tumor necrosis observed in 9 patients	Grade 1-2: hypoalbuminemia, diarrhea, abdominal pain, fever, and AST/ALT elevation. Discontinued administration due to toxicities: 1

Рис.11. Таргетные препараты в лечении ГЦР.

В 2008 году опубликованы предварительные данные по эффективности комбинации сорафениба с доксорубицином в сравнении с доксорубицином (68). Время до прогрессирования для комбинации 8,6 месяцев, при монотерапии 4,8 месяцев.

В заключение можно сказать, что ГЦР в настоящее время является смертельным заболеванием. Излечение возможно при раннем раке после радикального хирургического лечения.

Трансплантация печени целесообразна при мультифокальном поражении, когда нельзя произвести резекцию печени.

При небольших опухолях альтернативой хирургии могут служить методы чрескожного воздействия на опухоль. Предпочтение отдается РЧТА.

В адьювантных режимах целесообразно использовать хемоэмболизацию.

Опухоль не чувствительна к химиотерапии. Комбинированные режимы имеют незначительные преимущества перед монотерапией.

Будущее за сочетанием химиотерапии и молекулярной целенаправленной терапией. Перспективны: липосомальный доксорубицин, таксаны, гемзар, оксалиплатин ингибиторы ангиогенеза и сорафениб.

## Литература

1. Garcia M. et al. American Cancer Society, 2007. www.cancer.org. Accessed March 20, 2008.
2. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html>. Accessed June, 2008.
3. Perz J.F. et al. // J. Hepatol. – 2006. – Vol.45. – P.529-538.
4. Гарин А.М., Базин И.С. Первичный рак печени / Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей. – 2006. – С.197-220.
5. Okuda K. et al. // Cancer. 1985. – Vol.56. – P.918-928.
6. Barbara L. et al. // Hepatology. 1992. – Vol.16. – P.132-137.
7. Livraghi T. et al. // J. Hepatol. 1995. – Vol.22. – P.522-526.
8. Llovet J.M. et al. Hepatology. 1999. – Vol.29. – P.62-67.
9. Villa E. et al. Hepatology. – 2000. – Vol.32. – P.233-238. Adapted from Llovet JM, et al. Lancet. 2003. – Vol.362. – P.1907-1917.
10. Llovet J.M. et al. // J. Natl. Cancer Inst. – 2008. – Vol.100. – P.698-711.
11. McPeake J.R., O'Grady J.G., Zaman S. et al. Liver transplantation for primary hepatocellular carcinoma: Tumor size and number determine outcome // J. Hepatol. – 1993. – Vol.18. – P. 226-234.
12. P. MATHURIN et al. Meta-analysis: evaluation of adjuvant therapy after curative liver resection for hepatocellular carcinoma 2003 Blackwell Publishing Ltd, Aliment Pharmacol Ther 17, 1247-1261.
13. Wu C.C., Obo YZ., Lin Ho W., Wu T.C., Liu T.J., Peng F.K. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization for respectable large hepatocellular carcinoma: a reappraisal // Br. J. Surg. – 1995. – Vol.82. – P. 122-126.
14. Harada T., Matsuo K., Inoue T., Tamesue S., Inoue T., Nakamura H. Is preoperative hepatic arterial chemoembolization safe and effective for hepatocellular carcinoma // Ann Surg 1996. – Vol.224. – P. 4-9.
15. Yamamoto M., Arii S., Sugbara K., Tobe T. Adjuvant oral chemotherapy to prevent recurrence after curative resection for hepatocellular carcinoma // Br. J. Surg. – 1996. – Vol.83. – P. 336-340.
16. Takenaka K., Yoshida K., Nishizaki T. et al. Postoperative prophylactic lipiodolization reduces the intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma // Am. J. Surg. – 199. – Vol.169.
17. Stone M.J., Klintmalm G.B., Polter D. et al. Neoadjuvant chemotherapy and liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A pilot study in 20 patients [see comments] // Gastroenterology. – 1993. – Vol.104. – P. 196-202.
18. Kubo S., Nishiguchi S., Hirohashi K., et al. Effects of long-term postoperative interferon-alpha therapy on intrahepatic recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. A randomized, controlled trial // Ann Intern Med. – 2001. – Vol.134. – P.963-967.
19. Huang G.T., Lee P.H., Tsang Y.M. et al. Percutaneous ethanol injection versus surgical resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma: a prospective study // Ann. Surg. – 2005. – Vol. 242. – P. 36-42.
20. Lin S.M., Lin C.J., Lin C.C. et al. Randomized controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less // Gut 2005. – Vol. 54. – P. 1151-1156.
21. Shiina S., Teratani T., Obi S. et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2005. – Vol. 129. – P. 122-130.
22. Lin S.M., Lin C.J., Lin C.C. et al. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma <or j 4 cm // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 127. – P. 1714-1723.
23. Park H.C., Seong J., Han K.H., Chon C.Y., Moon Y.M., Sub C.O. Dose-response relationship in local radiotherapy for hepatocellular carcinoma // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2002. – Vol.54. – P.150-155.
24. Ben-Josef E., Normolle D., Pan C. et al. Phase II trial of high-dose conformal radiation therapy with concurrent hepatic artery floxuridine for unresectable intrahepatic malignancies // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol.23. – P.8739-8747.
25. Seong J., Park H.C., Han K.H., Chon C.Y. Clinical results and prognostic factors in radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 158 patients // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2003. – Vol.55. – P.329-336.

26. Park W, Lim do H, Paik S.W. et al. Local radiotherapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005. – Vol.61. – P.1143-1150.
27. Llovet J.M., Real M.I., Montana X. et al. Arterial embolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized trial // Lancet. – 2002. – Vol.359. – P.1734-1739.
28. Yang T.S., Lin Y.C., Chen J.S. et al. Phase II study of gemcitabine in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Cancer. – 2000. – Vol.89. – P.750-756.
29. O'Reilly E.M., Stuart K.E., Sanz-Altamira P.M. et al. A phase II study of irinotecan in patients with advanced hepatocellular carcinoma // Cancer. – 2001. – Vol.91. – P.101-105.
30. Lai C.L., Wu P.C., Lok A.S. et al. Recombinant alpha 2 interferon is superior to doxorubicin for inoperable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial // Br. J. Cancer. – 1989. – Vol.60. – P.928-933.
31. Yeo W., Mok T.S., Zee B. et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma // J. Natl. Cancer. Inst. – 2005. – Vol.97. – P.1532-1538.
32. Fong Y., Kemeny N., Lawrence T. Cancer of the liver and biliary tree / De Vita V.T., Hellman S., Rosenberg S., eds. // Cancer: Principles and Practices of Oncology. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins, 2001. – P.1162-204.
33. Fong Y., Kemeny N., Lawrence T. Cancer of the liver and biliary tree / De Vita V.T., Hellman S., Rosenberg S., eds. // Cancer: Principles and Practices of Oncology. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins, 2001. – P.1162-204.
34. Majno P.E., Adam R., Bismuth H. et al. Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis // Ann Surg. – 1997. – Vol. 226. – P.688-703.
35. Lencioni R.A., Allgaier H.P., Cioni D. et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radiofrequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection // Radiology. – 2003. – Vol. 228. – P.235-240.
36. Taieb J., Bonybay L., Golli L. et al. Gemcitabine plus oxaliplatin for patients with advanced hepatocellular carcinoma using two different schedules // Cancer. – 2003. – Vol.98. – P.2664-2670.
37. Ikeda M., Okusaka T., Ueno H. et al. A phase II trial of continuous infusion of 5-fluorouracil, mitoxantrone, and cisplatin for metastatic hepatocellular carcinoma // Cancer. – 2005. – Vol.103. – P.756-762.
38. Farinati F., Salvagnini M., de Maria N. et al. Unresectable hepatocellular carcinoma: a prospective controlled trial with tamoxifen // J. Hepatol. – 1990. – Vol.11. – P.297-301.
39. Manesis E.K., Giannoulis G., Zoumboulis P. et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with combined suppression and inhibition of sex hormones: a randomized, controlled trial // Hepatology. – 1995. – Vol.21. – P.1535-1542.
40. Barbare J.C., Bouche O., Bonmetain F. et al. Randomized controlled trial of tamoxifen in advanced hepatocellular carcinoma // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol.23. – P.4338-4346.
41. Kouroumalis E., Skordilis P., Thermos K. et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with octreotide: a randomised controlled study // Gut. – 1998. – Vol.42. – P.442-447.
42. Schwartz J.D., Schwartz M., Sung M. et al. Bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) for patients without metastasis and without invasion of the portal vein. American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium, San Francisco, CA, January 26–28, 2006.
43. Patt Y.Z., Hassan M.M., Lozano R.D. et al. Thalidomide in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma: a phase II trial. Cancer 2005. – Vol.103. – P.749-755.
44. Zhu A.X., Blaszkowsky L.S., Ryan D.P. et al. Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma // J. Clin. Oncol. – 2006. – Vol.24. – P.1898-1903.
45. Malka D. et al. J Clin Oncol. 2007. – Vol.25 (18S): abstract 4570.
46. Sun W. et al. J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol.25 (18S): abstract 4574.
47. Hsu C. et al. J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol.25 (18S): abstract 15190.
48. Thomas M.B. et al. J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol.25 (18S): abstract 4567.
49. Wang T.E., Kao C.R., Lin S.C. et al. Salvage therapy for hepatocellular carcinoma with thalidomide // World. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol.10. – P.649-653.
50. Lin A.Y., Brophy N., Fisher G.A. et al. Phase II study of thalidomide in patients with unresectable hepatocellular carcinoma // Cancer. – 2005. – Vol.103. – P.119-125.
51. Patt Y.Z., Hassan M.M., Lozano R.D. et al. Thalidomide in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma: a phase II trial // Cancer. – 2005. – Vol.103. – P.749-755.
52. Zhu A.X., Fuchs C.S., Clark J.W. et al. A phase II study of epirubicin and thalidomide in unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma // The Oncologist. – 2005. – Vol.10. – P.392-398.
53. Schwartz J.D., Sung M., Schwartz M. et al. Thalidomide in advanced hepatocellular carcinoma with optional low-dose interferon-alpha2a upon progression // The Oncologist. – 2005. – Vol.10. – P.718-727.
54. Philip P.A. et al. // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol.23. – P.6657-6663.
55. Thomas M.B. et al. // Cancer. 2007. – Vol.110. – P.1059-1067.
56. O'Dwyer P.J. et al. // J. Clin. Oncol. – 2006. – Vol.24(18S): abstract 4143.

57. *Ramanathan R.K. et al.* // J. Clin. Oncol. – 2006. – Vol.24(18S): abstract 4010.
58. *Zhu A.X. et al.* // Cancer. – 2007. – Vol.110. – P:581-589.
59. *Gruenwald V. et al.* // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol.25(18S): abstract 4598.
60. *Louafi S. et al.* // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol.25(18S):abstract 4594.
61. *O’Neil B.H. et al.* // J. Clin. Oncol. – 2008. . – Vol.26: abstract 4604.
62. *Berlin J.D. et al.* // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol.26: abstract 4592.
63. *Fiore F. et al.* // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol.26: abstract2572.
64. *Yen Y. et al.* // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol.26: abstract 4610.
65. *Kanai F. et al.* // J. Clin. Oncol. – 2008. – Vol.26: abstract 4589.
66. *Abou-Alfa G.K. et al.* // J. Clin. Oncol. – 2006. – Vol.24. – P:4293-4300.
67. *Llovet J.M. et al.* // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol.25(suppl 18):LBA1. Updated from oral presentation at ASCO; Chicago, IL; June. – 2007.
68. *Abou-Alfa G.K. et al.* // Eur. J. Cancer. Suppl. – 2007. – Vol.5(4). – P:259. Updated from abstract 128. Poster and oral presentation at ASCO-GI; Orlando, FL; January. – 2008.