

DOI: 10.31082/1728-452X-2023-235-3-53-61

УДК 616-006

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА (обзор литературы)

Н.Б. НАСЫРОВА, <https://orcid.org/0000-0001-7458-457X>,
Е.К. НУРЛАНБАЕВ, <https://orcid.org/0000-0001-8758-5061>,
Д.И. АБДУРАСИЛОВА, <https://orcid.org/0009-0002-0630-6003>,
А.З. АБУБАКИРОВ, <https://orcid.org/0009-0005-8401-4577>,
Л.Б. АНГАРБАЕВА, <https://orcid.org/0009-0002-8373-1361>,
Н.М. САМЕТОВА, <https://orcid.org/0009-0002-4694-6224>,
Г. КУНАФИНА, <https://orcid.org/0009-0008-6297-7016>,
А.Е. ВАЛИЕВА, <https://orcid.org/0009-0008-9853-142X>,
А.Д. НУГУМАНОВА, <https://orcid.org/0009-0000-9109-2446>

НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы,
 Республика Казахстан

Р Е З Ю М Е

Актуальность. Гепатоцеллюлярная карцинома — это злокачественная опухоль печени, занимающая 5 место по распространенности среди всех видов рака по всему миру. Основным фактором риска является наличие цирроза печени. В выборе тактики лечения главную роль играет адекватная диагностика патологии, и определение стадии по Барселонской системе стадирования.

Цель исследования. Обзор актуальных данных об эпидемиологии, факторах риска, методах диагностики и оценка лечения пациентов.

Материал и методы. Поиск литературы был проведен в таких базах, как PubMed, Medline, Cyberleninka, Scopus в клинических протоколах лечения. Глубина поиска — 6 лет с 2018 по 2023 годы. Критерии включения: обзоры литературы, метаанализы, систематические обзоры, оригинальные исследования, клинические протоколы лечения. Критерии исключения: статьи с отсутствием доказательных источников.

Результаты исследования. Соотношение случаев гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) между мужчинами и женщинами составляет 2,8:1, что свидетельствует о более высокой распространенности мужчин к данному виду рака. Гепатоцеллюлярная карцинома занимает четвертое место по уровню смертности среди всех видов рака. Обзор, который мы проводим, направлен на анализ современных методов диагностики и лечения данного заболевания.

Обсуждение результатов. В глобальном контексте, включая Казахстан, проводятся интенсивные исследования по гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК), направленные на прогнозирование выживаемости, выявление новых этиологических факторов, а также совершенствование методов диагностики и терапии данного онкологического заболевания. Использование передовых методов лечения в сочетании с систематическим анализом их эффективности предоставляет возможность оптимизировать стратегии лечения с целью достижения полного излечения пациентов.

Выводы. Гепатоцеллюлярная карцинома представляет собой одну из наиболее распространенных форм рака по всему миру, и отмечается увеличение числа случаев этого заболевания. Основными пациентами являются мужчины старше 60 лет. Фактором риска для развития гепатоцеллюлярной карциномы является цирроз печени, обусловленный хроническими вирусными гепатитами В и С. Для точной диагностики рекомендуется использовать комплексный подход, при этом основную роль играет биопсия печени и выявление специфических маркеров гепатоцеллюлярной карциномы. Увеличение шансов на выживание напрямую зависит от выбора подходящей тактики лечения и своевременного начала ее применения.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, эпидемиология, факторы риска, Барселонская система классификация.

Для цитирования: Насырова Н.Б., Нурланбаев Е.К., Абдурасилова Д.И., Абубакиров А.З., Ангарбаева Л.Б., Саметова Н.М., Кунафина Г., Валиева А.Е., Нугуманова А.Д. Гепатоцеллюлярная карцинома (обзор литературы) // Медицина (Алматы). 2023;3(235): 53-61. doi: 10.31082/1728-452X-2023-235-3-53-61

Т У Ж Ы Р Ы М**ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРЛЫҚ КАРЦИНОМА (әдебиетке шолу)**

Н.Б. НАСЫРОВА, <https://orcid.org/0000-0001-7458-457X>,
Е.К. НУРЛАНБАЕВ, <https://orcid.org/0000-0001-8758-5061>,
Д.И. АБДУРАСИЛОВА, <https://orcid.org/0009-0002-0630-6003>,
А.З. АБУБАКИРОВ, <https://orcid.org/0009-0005-8401-4577>,
Л.Б. АНГАРБАЕВА, <https://orcid.org/0009-0002-8373-1361>,
Н.М. САМЕТОВА, <https://orcid.org/0009-0002-4694-6224>,
Г. КУНАФИНА, <https://orcid.org/0009-0008-6297-7016>,
А.Е. ВАЛИЕВА, <https://orcid.org/0009-0008-9853-142X>,
А.Д. НУГУМАНОВА, <https://orcid.org/0009-0000-9109-2446>

«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» КеАҚ, Алматы қ.,
 Қазақстан Республикасы

Контакты: Ангарбаева Лолахан Бабиловна, интерн 7 курс,
 НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова»,
 г. Алматы, e-mail:
lola.angarbaeva07@gmail.com

Contacts: Angarbaeva Lolakhan Babirovna, 7th year intern,
 Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, e-mail:
lola.angarbaeva07@gmail.com

Поступила: 25.09.2023

Принята в печать: 29.09.2023

Кіріспе. Гепатоцеллюлярлы карцинома-бұл бауыр ісігі, ол әлемдегі барлық қатерлі ісіктердің ішінде 5-ші орында. Негізгі қауіп факторы-бауыр циррозының болуы. Емдеу тактикасын таңдауда патологияның барабар диагностикасы және кезеңдік жүйе бойынша кезеңді анықтау шешуші рөл атқарады.

Зерттеу жұмысының мақсаты. Эпидемиология, қауіп факторлары, диагностика әдістері және пациенттерді емдеуді бағалау бойынша өзекті деректерге шолу.

Әдістері. Әдебиеттерді іздеу PubMed, Medline, Cyberleninka, Scopus сияқты клиникалық емдеу хаттамаларында жүргізілді. Іздеу тереңдігі 2018 жылдан 2023 жылға дейін 6 жыл. Қосу критерийлері: әдеби шолулар, мета-талдаулар, жүйелі шолулар, түпнұсқа зерттеулер, клиникалық емдеу хаттамалары. Ерекшелік критерийлері: дәлелді дереккөздері жоқ мақалалар.

Нәтижесі. Ерлер мен әйелдер арасындағы гепатоцеллюлярлық карцинома (НСС) жағдайларының арақатынасы 2,8:1 құрайды, бұл қатерлі ісіктің осы түріне ерлердің бейімділігінің жоғары екендігін көрсетеді. Гепатоцеллюлярлық карцинома барлық қатерлі ісіктер арасында өлім-жітім бойынша төртінші орында. Біз жүргізіп отырған шолу осы ауруды диагностикалау мен емдеудің заманауи әдістерін талдауға бағытталған.

Нәтижелерді талқылауы. Қазақстанды қоса алғанда, жаһандық контексте өмір сүруді болжауға, жаңа этиологиялық факторларды анықтауға, сондай-ақ осы онкологиялық ауруды диагностикалау және емдеу әдістерін жетілдіруге бағытталған гепатоцеллюлярлық карцинома (ГЦК) бойынша қарқынды зерттеулер жүргізілуде. Жетілдірілген емдеу әдістерін қолдану олардың тиімділігін жүйелі талдаумен бірге пациенттердің толық емделуіне қол жеткізу үшін емдеу стратегияларын оңтайландыруға мүмкіндік береді.

Қорытынды. Гепатоцеллюлярлық карцинома бүкіл әлемде қатерлі ісіктің ең көп таралған түрлерінің бірі болып табылады және бұл жағдайдың көбеюі байқалады. Негізгі науқастар - 60 жастан асқан ер адамдар. Созылмалы вирустық В және С гепатиттерінен туындаған бауыр циррозы гепатоцеллюлярлық карциноманың дамуының қауіп факторы болып табылады, дәл диагноз қою үшін кешенді тәсілді қолдану ұсынылады, бауыр биопсиясы және гепатоцеллюлярлық карциноманың нақты маркерлерін анықтау басты рөл атқарады. Өмір сүру мүмкіндігінің артуы емдеудің тиісті тактикасын таңдауға және оны уақытылы бастауға тікелей байланысты.

Негізгі сөздер: гепатоцеллюлярлық карцинома, эпидемиология, қауіп факторлары, Барселона жүйесі жіктеу.

Дәйексөз үшін: Насырова Н.Б., Нұрланбаев Е.К., Әбдірасілова Д.И., Әбубәкіров А.З., Анғарбаева Л.Б., Саметова Н.М., Кунафина Г., Валиева А.Е., Нұғыманова А.Д. Гепатоцеллюлярлық карцинома (әдебиетке шолу) // Медицина (Алматы). 2023;3(235): 53-61. doi: 10.31082/1728-452X-2023-235-3-53-61

S U M M A R Y

HEPATOCELLULAR CARCINOMA (literature review)

NB NASSYROVA, <https://orcid.org/0000-0001-7458-457X>,
EK NURLANBAYEV, <https://orcid.org/0000-0001-8758-5061>,
DI ABDURASILOVA, <https://orcid.org/0009-0002-0630-6003>,
AZ ABUBAKIROV, <https://orcid.org/0009-0005-8401-4577>,
LB ANGARBAYEVA, <https://orcid.org/0009-0002-8373-1361>,
NM SAMETOVA, <https://orcid.org/0009-0002-4694-6224>,
G KUNAFINA, <https://orcid.org/0009-0008-6297-7016>,
AE VALIEVA, <https://orcid.org/0009-0008-9853-142X>,
AD NUGUMANOVA, <https://orcid.org/0009-0000-9109-2446>

Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan

Introduction. Hepatocellular carcinoma is a malignant tumor of the liver, which ranks 5th in prevalence among all types of cancer worldwide. The main risk factor is the presence of cirrhosis of the liver. In the choice of treatment tactics, the main role is played by an adequate diagnosis of pathology, and the determination of the stage according to the Barcelona staging system.

Objective. Review of current data on epidemiology, risk factors, diagnostic methods and evaluation of patient treatment.

Material and methods. Literature search was conducted in such databases as PubMed, Medline, Cyberleninka, Scopus in clinical treatment protocols. The search depth is 6 years from 2018 to 2023. Inclusion criteria: literature reviews, meta-analyses, systematic reviews, original studies, clinical treatment protocols. Exclusion criteria: articles with no evidentiary sources.

Result. The ratio of cases of hepatocellular carcinoma (HCC) between men and women is 2.8:1, which indicates a higher predisposition of men to this type of cancer. Hepatocellular carcinoma ranks fourth in terms of mortality among all types of cancer. The review we are conducting is aimed at analyzing modern methods of diagnosis and treatment of this disease.

Discussion. In a global context, including Kazakhstan, intensive studies on hepatocellular carcinoma (HCC) are being conducted, aimed at predicting survival, identifying new etiological factors, as well as improving methods of diagnosis and therapy of this oncological disease. The use of advanced treatment methods combined with a systematic analysis of their effectiveness provides an opportunity to optimize treatment strategies in order to achieve a complete cure for patients.

Conclusions. Hepatocellular carcinoma is one of the most common forms of cancer worldwide, and there is an increase in the number of cases of this disease. The main patients are men over 60

years of age. A risk factor for the development of hepatocellular carcinoma is liver cirrhosis caused by chronic viral hepatitis B and C. For accurate diagnosis, it is recommended to use an integrated approach, with liver biopsy and the identification of specific markers of hepatocellular carcinoma playing the main role. An increase in the chances of survival directly depends on the choice of a suitable treatment tactic and the timely start of its use.

Key words: hepatocellular carcinoma, epidemiology, risk factors, Barcelona classification system.

For reference: Nassyrova NB, Nurlanbayev EK, Abdurasilova DI, Abubakirov AZ, Angarbayeva LB, Sametova NM, Kunafina G, Valieva AE, Nugumanova AD. Hepatocellular carcinoma (literature review). *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2023;3(235): 53-61. (In Russ.). doi: 10.31082/1728-452X-2023-235-3-53-61

ВВЕДЕНИЕ. Гепатоцеллюлярная карцинома – это злокачественная опухоль печени, занимающая 5 место по распространенности среди всех видов рака по всему миру. Основным фактором риска является наличие цирроза печени. В выборе тактики лечения главную роль играет адекватная диагностика патологии, и определение стадии по Барселонской системе стадирования.

Цель исследования – обзор актуальных данных об эпидемиологии, факторах риска, методах диагностики и оценка лечения пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Поиск литературы был проведен в таких базах, как PubMed, Medline, Cyberleninka, Scopus в клинических протоколах лечения. Глубина поиска – 6 лет с 2018 по 2023 годы. Критерии включения: обзоры литературы, мета-анализы, систематические обзоры, оригинальные исследования, клинические протокола лечения. Критериями исключения: статьи с отсутствием доказательных источников.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), представляющая собой доминирующую форму первичного рака печени, занимает ведущую позицию в структуре смертности

от онкологических заболеваний в мировой практике. 90% инцидентов ГЦК связаны с циррозом печени, в рамках которого клетки органа подвергаются последовательным хроническим циклам некроза и регенерации [1].

Показатели заболеваемости и смертности от гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) варьируют в зависимости от географического положения и социально-экономического статуса. Главным образом, первичный рак печени наиболее распространен в странах Африки к югу от Сахары и в регионах Восточной и Юго-Восточной Азии. Среди мужчин высокие уровни заболеваемости отмечаются в Восточной Азии с показателями заболеваемости (ASIRs) на уровне 26,8 на 100 000 и Юго-Восточной Азии (21,0). Регионы средней заболеваемости включают Европу (6,2-10,9) и Северную Америку (10,1), тогда как низкая заболеваемость характерна для Западной Азии (5,4) и Южно-Центральной Азии (3,4). У женщин высокие уровни заболеваемости отмечаются в Меланезии (8,9) и Восточной Азии (8,7), в то время как низкие уровни характерны для Юго-Центральной Азии (1,7) (график 1) [1].

Основным фактором риска развития данной патологии является наличие цирроза печени на фоне хронических вирусных гепатитов В и С, неалкогольного жировой болезни печени, неалкогольного гепатита [2].

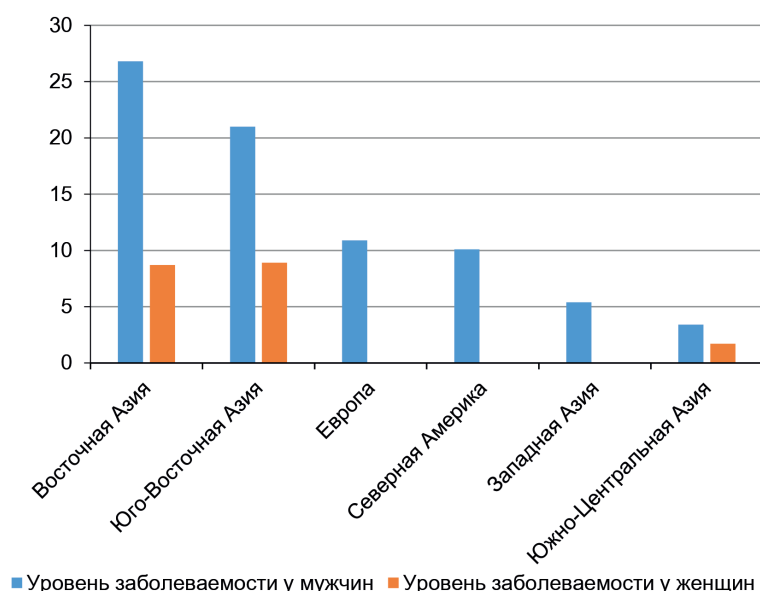


График 1 – Составлен на основе данных представленных в [1]. Уровень заболеваемости гепатоцеллюлярной карциномы среди мужчин и женщин

Согласно статистическим данным, преобладание гепатоцеллюлярной карциномы у мужчин против женщин характеризуется соотношением 2,8:1. При ранжировании по частоте встречаемости, эта форма рака занимает 4 место среди мужчин и 9 среди женщин [3].

По смертности ГЦК занимает 4 место среди всех видов рака [3]. Анализ 5-летней выживаемости при метастазировании, на базе SEER Национального института рака США, указывает на сложности в лечении гепатобиллиарных опухолей, что предполагает неотложную

необходимость дополнительных научных исследований и инноваций в области онкологии. В общей сложности процент выживаемости варьирует от 19,6% до 2,5 % [4].

Средний возраст выявления злокачественного новообразования в Северной Америке, Японии и Европе превышает 60 лет, в то время как в большинстве африканских стран диагноз ставится в возрастном интервале от 30 до 60 лет [5].

Необходимо подчеркнуть, что гепатоцеллюлярная карцинома, уже являясь одним из самых распространенных типов рака, имеет тенденцию к прогрессированию заболеваемости. По оценкам, к 2025 году гепатоцеллюлярным раком будут страдать более 1 миллиона человек [6, 7].

В Китае гепатоцеллюлярный рак (ГЦК), основной вид рака печени, составляя 80-90% всех случаев, представляет существенную угрозу здоровью и является второй по значимости причиной смерти от опухолей. В стремлении стандартизировать диагностику и лечение ГЦК, в 2017 году было выпущено Руководство по диагностике и лечению первичного рака печени. Однако, с учетом появившихся данных, Бюро медицинского администрирования Китая поручило обновить руководство. В этом контексте Общество рака печени Китая создало обновленное Руководство по диагностике и лечению ГЦК в 2019 году. В руководстве уровни доказательности основаны на данных Оксфордского центра доказательной медицины Levels of Evidence (2009) [8].

Согласно прогнозам Всемирной организации здравоохранения, ожидалось, что к 2040 году от рака печени умрет более 1,3 миллиона человек. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) составляет большинство первичных раков печени, приходящихся на 75-85% случаев. Обычно ГЦК диагностируется на поздних стадиях, что ограничивает эффективные варианты лечения. Пациентам на поздних стадиях ГЦК применяется паллиативное лечение, с медленной постдиагностической выживаемости от 6 до 12 месяцев. Внедрение системного лечения может быть вы-

годным для пациентов с продвинутой ГЦК [9].

В Республике Казахстан, где онкология печени занимает 16-е место по распространенности и 8-е место по смертности среди онкозаболеваний, видно, что данное заболевание представляет собой значительную угрозу общественному здоровью. Заболеваемость гепатоцеллюлярным раком в Казахстане в 2019 году, составившая 5,5 случаев на 1000 человек, также свидетельствует о проблематичной ситуации, требующей дальнейших научных исследований и разработки эффективных стратегий противодействия данному виду онкопатологии [10].

В свете данных GLOBOCAN за 2018 год, отражающих заболеваемость и смертность от гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), можно выделить, что Республика Казахстан занимает второе и третье места в рейтинге среди стран Центральной Азии. Эти позиции следуют за Кыргызстаном и Туркменистаном, что свидетельствует о серьезном воздействии и распространении данного вида рака в данном регионе [11].

Гепатоцеллюлярный карцинома (ГЦК) составляет 4,2% от общей смертности, связанной с раком. В некоторых регионах Республики Казахстан проводился пилотный скрининг на рак печени с 2013 по 2017 годы [12].

В течение периода с 2012 по 2020 годы Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова госпитализировал 183 пациента с гепатоцеллюлярным раком. Из этой когорты 83 человека (45%) были женщины, а 100 человек (55%) – мужчины. Средний возраст составил 61,67±8,928 лет с 95% доверительным интервалом от 59,84 до 63,50 лет. Минимальный возраст пациентов составил 31 год, максимальный – 84 года [13].

Пациенты, обратившиеся за госпитализацией, представляли разные регионы: г. Алматы – 76 (41,3%), Алматинская область – 20 (10,9%), Жамбылская область – 18 (9,8%), Туркестанская область – 15 (8,2%), Кызылординская область – 14 (7,6%) (график 2).

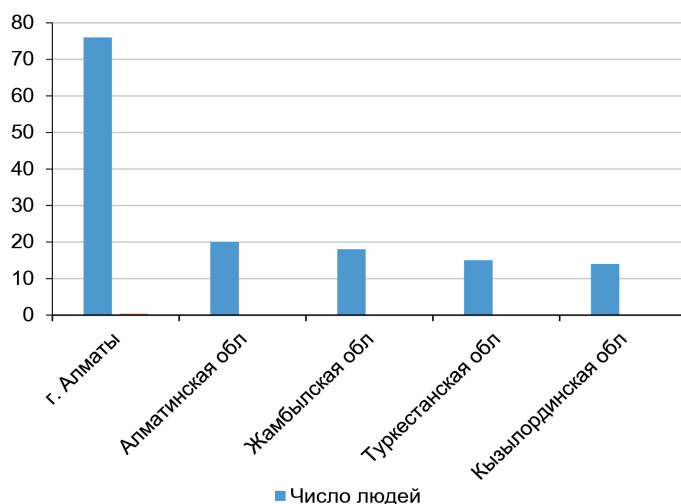


График 2 – Пациенты с диагнозом гепатоцеллюлярная карцинома по Казахстану [13]

Основной причиной развития гепатоцеллюлярного рака у 183 пациентов являлось предшествующее заболевание гепатитами В, С, и В с дельта-агентом. Гепатит В был выявлен в 68 случаях (37%), гепатит С – в 51 случае (27,9%), а гепатит В с дельта-агентом – в 11 случаях (6%). У 108 пациентов (59%) диагностировали цирроз печени, а у 20 пациентов (10,9%) были обнаружены метастазы [13].

В 2018 году более половины новых случаев рака печени, а именно 54,5%, были связаны с вирусом гепатита В, в то время как 21,2% имели вирус гепатита С в качестве инициатора.

У людей, столкнувшихся с предыдущим хроническим вирусным гепатитом В, уровень заболеваемости колеблется от 0,2% в год без цирроза печени до 0,2-1,5% с циррозом. Пациенты с циррозом печени, вызванным вирусным гепа-

титом С, подвержены годовой заболеваемости гепатоцеллюлярным раком в диапазоне от 0,5% до 10% [14].

При развитии гепатоцеллюлярной карциномы на фоне неалкогольной жировой болезни печени пациенты, как правило, старше, имеют более высокий индекс массы тела и чаще сталкиваются с такими заболеваниями, как сахарный диабет, артериальная гипертензия и заболевания сердечно-сосудистой системы, по сравнению с раком печени, вызванным другими причинами (38,5% случаев отсутствия цирроза при неалкогольной жировой болезни печени, в сравнении с 14,6% при других причинах) [15].

Таблица 1 - Барселонская система BCLC [17]

Стадии	Размер	Метастазирование	Жалобы	Шкала ECOG	Child-Pugh
BCLC 0	менее 2 см	-	-	0	-
BCLC A	не более 3 узлов до 3 см	-	-	0	A
BCLC B	множественное поражение	-	-	0	A/B
BCLC C	любой размер	-	желтушность, боль, наличие АФП	0-2	A/B
BCLC D	любой размер	+	выраженные симптомы	2	C

Для диагностики данной патологии используются лабораторные, визуализирующие и гистологические методы исследования. Среди лабораторных методов чаще всего применяют определение уровня альфа-фетопротеина, норма которого составляет до 20 нг/мл. В большинстве исследований было отмечено, что при гепатоцеллюлярной карциноме наблюдается повышение уровня АФП больше 400 нг/мл. При пороговом значении альфа-фетопротеина в 200 нг/мл его чувствительность составляет 22%. При этом специфичность анализа при увеличении уровня более 400 нг/мл у пациентов из группы высокого риска составляет 95%. При размерах опухоли менее 3 см, чувствительность анализа не превышает 25%, а 80% опухолей малых размеров не даёт повышение уровня АФП [17].

Важно отметить, что специфичность альфа-фетопротеина (АФП) в сыворотке крови может быть снижена, так как его уровень может повышаться при различных доброкачественных и злокачественных состояниях. Это осложняет использование АФП в качестве единственного биомаркера для скрининга гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), особенно у пациентов с хроническим вирусным гепатитом, где он может повышаться из-за воспалительной активности.

Например, исследование HALT-C показало, что у значительного числа пациентов с хроническим вирусным гепатитом С и разной степенью печеночной фиброзы уровень АФП мог превышать 20 нг/мл, но развитие ГЦК наблюдалось у небольшого числа из них, и не всегда с повышенным АФП. Другие исследования также показали, что у некоторых пациентов уровень АФП мог повышаться временами, даже без развития ГЦК.

Более того, недавно была предложена гипотеза, что отсутствие снижения уровня АФП в ответ на лечение хронического вирусного гепатита С прямыми противовирусными препаратами может быть фактором риска для развития ГЦК, но это требует дополнительных исследований для подтверждения [18].

Уровень DCP (индуцируемый отсутствием витамина К II), играет ключевую роль в диагностике и оценке рака печени (ГЦК). При злокачественной трансформации гепатоцитов, нарушается функция витамин К-зависимой карбоксилазной системы, что приводит к увеличению выработки

Также среди факторов, способствующих развитию гепатоцеллюлярного рака, следует выделить первичный билиарный цирроз, болезнь Вильсона-Коновалова, токсические поражения печени, первичный гемохроматоз, аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит и прочие [16].

Основной системой классификации гепатоцеллюлярного рака является Барселонская система классификации (Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) classification). Согласно BCLC, гепатоцеллюлярная карцинома делится на 5 стадий: очень ранняя, ранняя, промежуточная, распространенная и терминальная стадии (табл. 1) [16, 17].

DCP.

Исследования демонстрируют, что DCP является более надежным маркером для диагностики ГЦК, особенно у пациентов с циррозом печени, по сравнению с традиционным маркером АФП. Комбинированное использование DCP и АФП может быть эффективным методом для обнаружения рака печени.

DCP также может быть полезным для ранней диагностики ГЦК. Его чувствительность и специфичность оказываются выше, чем у АФП, особенно на начальных этапах заболевания.

Кроме того, DCP имеет значение в оценке микрососудистой инвазии (MVI), что является важным показателем агрессивности опухоли. Предоперационный уровень DCP может предсказать наличие MVI, и совместное измерение MVI и уровня DCP оказывается более точным, чем измерение DCP в отдельности.

Важно отметить, что определенные факторы, такие как размер опухоли, уровень АФП и DCP, могут использоваться для предсказания наличия MVI у пациентов с небольшими опухолями печени (диаметр ≤ 3 см) [19].

На данный момент проводится ряд исследований по выявлению маркеров гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и найти наилучший способ лечения, который позволит вылечить заболевание и продлить выживаемость пациентов.

Относительно инструментальных методов исследования, следует отметить, что общая чувствительность ультразвуковых методов при диагностике гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) составляет 46%. При обнаружении поражений печени размером менее 2 см эта чувствительность снижается и составляет 21%. Эти данные указывают на ограниченную эффективность ультразвуковых методов в выявлении небольших очагов поражения печени при ГЦР. Такие показатели обусловлены возможными ограничениями данного метода в обнаружении мелких изменений в органе [20]. При диаметре узла менее 1 см, выявление ГЦК на УЗИ почти невозможно [21]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ) обладают общей чувствительностью к гепатоцеллюлярному раку (ГЦК) на уровне 65% и 72% соответственно. При выявлении очагов размером менее 2 см эта чувствительность снижается и составляет 48% для МРТ и

62% для КТ. Важно отметить, что эти методы становятся еще менее чувствительными при выявлении очагов размером менее 1 см. Эти данные подчеркивают ограничения МРТ и КТ при обнаружении мелких изменений в печени, что может быть вызвано техническими ограничениями и осложненной дифференциацией маленьких опухолей от окружающих тканей [22]. При использовании КТ или МРТ с контрастированием визуализация опухолей при диаметре менее 1 см возможно только при наличии цирроза. Подтверждение ГЦК при отсутствии цирроза печени на основании лишь визуализирующих методов исследования является трудной задачей. Поэтому Европейская ассоциация по исследованию печени (EASL) рекомендует проводить таким пациентам для подтверждения диагноза биопсию печени. Чувствительность биопсии составляет 66-93%, а специфичность – 100% [23].

В лечении гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) применяются химиотерапия и хирургические методы. Примерно два десятилетия назад была разработана трансартериальная химиоэмболизация (ТАСЕ) для терапии опухолей печени, используемая при наличии опухолей с максимальным диаметром 8 см и не более четырех узлов на стадии В согласно Барселонской классификации. Прежде ТАСЕ применялась в ситуациях, когда другие методы системного лечения не были доступны. Если резекция печени не показана у пациентов или ТАСЕ не подходит при сохраненной функции печени (класс А по шкале Child-Pugh), то применяются препараты первой линии, такие как сорафениб, ленватиниб, ниволумаб, а также комбинация атезолизумаба и бевацизумаба. На данный момент сорафениб чаще всего используется в качестве препарата первой линии. При прекращении приема сорафениба лечение можно продолжить препаратами второй линии. В настоящее время три препарата одобрены для использования в качестве терапии второй линии: регорафениб, кабозантиниб и рамуцирумаб [23].

До 2007 года не существовало эффективных методов лечения после неудачных локорегиональных подходов. Однако одобрение сорафениба в качестве первого системного средства для пациентов с прогрессирующей гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) открыло новые перспективы. В последние десять лет появились дополнительные эффективные лекарства, которые изменили стратегии лечения ГЦК [24].

За последние 3 года отмечен значительный прогресс в разработке перспективных методов лечения гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). В течение десятилетия сорафениб служил основным препаратом для лечения, однако новые методы оказались малоэффективными до появления ленватиниба, который был одобрен благодаря своей эффективности, не уступающей сорафенибу. Успех регорафениба в лечении пациентов с ГЦК, у которых заболевание прогрессирует после сорафениба, открывает новую эру вторичного лечения. За ним последовали рамуцирумаб, кабозантиниб и ингибиторы иммунных контрольных точек (ICI), оказавшие существенное воздействие.

В этот же период были тщательно исследованы комбинированные методы лечения, включая сочетание антиангиогенных препаратов с ICI, двойные ICI и таргетные препараты, а также их сочетание с хирургическим вмешательством или другими методами лечения в локорегиональной зоне. Эти подходы продемонстрировали многообещающие результаты и послужили основой для проведения интересных клинических исследований [25].

В 2020 году проводилось исследование, в котором оценивалась эффективность двух методов лечения рака печени. Одной группе пациентов (336 человек) назначали комбинированный препарат атезолизумаба-бевацизумаба, а другой

группе (165 человек) – сорафениб. На момент августа 2019 года данные показали, что лечение атезолизумабом-бевацизумабом доставляет значительно лучшие результаты по сравнению с сорафенибом.

Отношение риска смерти при использовании атезолизумаба-бевацизумаба по сравнению с сорафенибом составило 0,58, что указывает на более низкую смертность в группе, получавшей комбинированное лечение [26].

Через 12 месяцев общая выживаемость составила 67,2% для группы атезолизумаба-бевацизумаба и 54,6% для группы сорафениба. Среднее время до прогрессирования заболевания также было длиннее в группе атезолизумаба-бевацизумаба – 6,8 месяцев, по сравнению с 4,3 месяцами в группе сорафениба.

У обоих видов лечения наблюдалась схожая частота серьезных побочных явлений у пациентов. Артериальная гипертензия 3 или 4 степени была выявлена у 15,2% пациентов, получавших атезолизумаб-бевацизумаб. Тем не менее, серьезные побочные эффекты были редкими.

Эти результаты подчеркивают значительное преимущество комбинированного лечения атезолизумабом-бевацизумабом по сравнению с сорафенибом в лечении рака печени [27].

При изучении методов лечения гепатоцеллюлярной карциномы необходимо учитывать взаимодействие между раковыми клетками печени и иммунными клетками включает динамический контакт между ними, а также обмен секретирруемыми факторами и распознавание растворимых веществ, таких как цитокины. В иммунном микроокружении гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) регуляторные Т-клетки (Treg), клетки-супрессоры миелоидного происхождения (MDSCs), макрофаги типа M2 (TAMs) и клетки Купфера (KCs) обнаруживаются в роли подавления противоопухолевого иммунитета. В то время как цитотоксические Т-лимфоциты (CTL) и дендритные клетки (DC) способствуют иммунному отторжению опухоли [28].

Лечение гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) в соответствии с системой стадирования рака печени клиники Барселоны (CLS) включает разнообразные стратегии, при этом выбор конкретного подхода зависит от стадии развития заболевания. Некоторые медицинские учреждения придерживаются строго регламентированных расширенных критериев, включающих оценку размера и количества опухолей, для определения кандидатов на трансплантацию печени.

На ранних стадиях заболевания предпочтение отдается более инвазивным вмешательствам, таким как радиочастотная абляция (RFA) и трансартериальная химиоэмболизация (ТАСЕ). Обычно эти методы сопровождаются более благоприятным прогнозом по сравнению с менее инвазивными или паллиативными методами, используемыми при лечении прогрессирующего заболевания [29].

Важно отметить, что знание противопоказаний при проведении радиочастотной абляции (RFA) и трансартериальной химиоэмболизации (ТАСЕ) критически важно для безопасной и эффективной процедуры. Несколько исследований были проведены для выявления этих противопоказаний.

При проведении ТАСЕ были выявлены следующие противопоказания:

1. Декомпенсация функции печени;
2. Тотальный тромбоз воротной вены;
3. Неконтролируемая коагулопатия;
4. Гепатофугальный кровоток [30].

При проведении RFA были выявлены следующие противопоказания:

1. Наличие одной опухоли диаметром более 4 см;
2. Наличие мультинодулярных гепатоцеллюлярных кар-

цином больших чем 3 см;

3. Портально-венозный тромбоз;
4. Классификация Чайлд-Пью класса С (уровень тяжести поражения печени);
5. Коагулопатия;
6. Тромбоцитопения;
7. Расположение гепатоцеллюлярной карциномы;
8. Метастазирование в другие органы [31].

Знание этих противопоказаний помогает определить, какие пациенты подходят для данных процедур и какие следует исключить из соображений безопасности и эффективности.

В качестве хирургических методов лечения используются резекция и трансплантация печени. К моменту постановки диагноза, заболевание обычно находится уже на тех стадиях, при которых хирургическое лечение показано лишь в 30-40% случаев. 5-летняя выживаемость после проведенного хирургического лечения составляет 40-50% (13). Выживаемость при трансплантации печени после смерти донора снижается при увеличении размеров 1 очага более 5 см или 2-3 очагов более 3 см согласно миланским критериям. При соблюдении миланских критериев 3-х летняя выживаемость после трансплантации печени составляет 83%. При их несоблюдении – 71% [32, 33, 34]. 1-, 3-, 5-летняя выживаемость пациентов с ГЦК при трансплантации печени от живого донора составляет 85%, 75%, 70% соответственно [35]. Резекция печени, выполняемая из-за нехватки живых и умерших доноров печени, обеспечивает 5-летнюю выживаемость до 60% (17). На поздних стадиях, когда опухоль уже неоперабельная, в США единственным используемым вариантом является системная терапия ингибиторами тирозинкиназы.

В 2019 году группой ученых были выявлены противопоказания для проведения резекции (хирургического удаления части печени) при гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК). Эти противопоказания включают в себя следующие аспекты:

1. ГЦК в стадии BCLC B-D (продвинутые стадии заболевания);
2. Сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации (снижение функции органов);
3. Недостаточный объем оставшейся части печени;
4. Наличие метастазов (распространение рака на другие органы);
5. Выраженный асцит (накопление жидкости в брюшной полости);
6. Вовлечение в опухолевый процесс всех трех печеночных вен;
7. Низкие функциональные показатели работы печени и почек [36].

Эти факторы играют важную роль в определении возможности проведения резекции у пациентов с ГЦК и помогают выбрать наилучший метод лечения, учитывая их состояние.

Важно отметить, что, несмотря на то, что модель BCLC представляет собой общую стратегию, которую следует рассматривать в первую очередь, уникальные особенности каждого пациента могут привести к изменению рекомендаций в пользу лечения, которое обычно рассматривается для более продвинутых стадий (концепция TSM). В некоторых случаях, лечение может быть изменено с изначально рекомендованной ранней стадии на более продвинутую или даже может потребоваться совсем без лечения [37].

В 2019 году в США проводилось исследование в области гепатоцеллюлярной карциномы, при котором выявлены эффективные стратегии лечения, учитывающие различные

клинические ситуации. Ключевыми факторами, влияющими на выбор методов терапии, были стадия заболевания, размер опухоли и возможность проведения печеночной трансплантации. Эти факторы помогли определить оптимальные подходы к лечению пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой и выявить срок выживаемости [38].

Специалисты из Казахского Научно-Исследовательского Института Онкологии и Радиологии, а также Научного Центра Хирургии в Алматы и Астане проводят разнообразные медицинские процедуры для лечения онкологических заболеваний печени. Среди них резекция печени, трансплантация печени и трансартериальная химиэмболизация, которая применяется в случаях, когда заболевание находится на промежуточной стадии развития.

С 2015 года в Казахском НИИ онкологии и радиологии успешно применяется метод трансартериальной химиоэмболизации в лечении рака печени. Важно отметить, что специалисты этой организации проводят более 60 процедур химиоэмболизации ежегодно [39].

Для пациентов с более продвинутой стадией С рака печени применяется системная терапия с использованием препаратов Сорафениб и Регорафениб. Сорафениб обычно используется в качестве первой линии химиотерапии, в то время как Регорафениб применяется в качестве второй линии терапии. Эти препараты ориентированы на замедление роста опухоли и увеличение шансов на выживание у пациентов, страдающих раком печени [39].

В 2023 году проводится исследование по прогнозированию выживаемости пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой печени. Исследование охватывает период с 2008 по 2014 год и включает 10 573 взрослых пациента. Из них 6830 пациентов были анализированы для разработки системы прогнозирования. Валидационная когорта из 4580 пациентов получена из третичного госпиталя. Факторы риска включают пол, возраст, состояние здоровья, Child-Pugh class, характеристики опухоли и другие. Исследуются методы лечения, такие как хирургическая резекция, локальная абляция, трансартериальная терапия, системная терапия или поддерживающий уход. Наблюдение за пациентами продолжается для оценки эффективности лечения и общего состояния здоровья, но окончательные результаты исследования пока не определены [40].

Соотношение случаев гепатоцеллюлярной карциномы между мужчинами и женщинами составляет 2,8:1. Эта форма рака занимает четвертое место по смертности среди всех видов рака. Основные причины этого заболевания включают хронические вирусные гепатиты В и С, неалкогольный стеатогепатит, а также неалкогольную жировую болезнь печени. Барселонская система классификации является основной системой классификации гепатоцеллюлярного рака. В настоящее время для диагностики этого заболевания широко используются анализ уровня альфа-фетопротеина, ультразвуковые методы, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и биопсия печени. Лечение гепатоцеллюлярной карциномы включает в себя химиотерапию и хирургические методы. К химиотерапевтическим методам относится трансартериальная химиоэмболизация, применение препаратов первой и второй линии, а среди хирургических методов выделяют резекцию и трансплантацию печени.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты многих научных исследований подтверждают широкое распространение и актуальность гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) в мировой медицинской прак-

тике. На момент 2023 года в Казахстане проводятся активные исследования, направленные на прогнозирование выживаемости пациентов, выявление новых этиологических факторов ГЦК, а также совершенствование методов диагностики и терапии данного онкологического заболевания. В рамках этих исследований, базирующихся на АО "Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова", проводятся обширные научные работы с акцентом на оценку эффективности современных методов диагностики и лечения ГЦК. Эксплуатация передовых методов лечения, а также систематический анализ их эффективности, способствуют выявлению как положительных, так и отрицательных аспектов применяемых мероприятий. Данный интегрированный подход предоставляет перспективу для Казахстана занять ведущие позиции в области диагностики и лечения гепатоцеллюлярной карциномы в будущем.

ВЫВОДЫ

После проведения обзора литературы по данной теме можно сделать следующие заключения:

Гепатоцеллюлярная карцинома занимает высокие позиции в структуре распространенности рака по всему миру, при этом отмечается рост заболеваемости этим видом рака. Чаще всего данная патология выявляется у мужчин старше 60 лет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Eunsun Kim, Patrick Viatour Hepatocellular carcinoma: old friends and new tricks. *Experimental & Molecular Medicine*. 2020 Dec 02. 52, 1898-1907. doi: <https://doi.org/10.1038/s12276-020-00527-1>
2. Cancer. World Health Organization. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
3. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 oct;16(10):589-604. doi: 10.1038/s41575-019-0186-y. Epub 2019 Aug 22. PMID: 31439937; PMCID: PMC6813818
4. Renne SL, Sarcognato S, Sacchi D, Guido M, Roncalli M, Terracciano L, Di Tommaso L. Hepatocellular carcinoma: a clinical and pathological overview. *Pathologica*. 2021 Jun;113(3):203-217. doi: 10.32074/1591-951X-295. PMID: 34294938; PMCID: PMC8299323
5. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12. PMID: 30207593
6. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, Lencioni R, Koike K, Zucman-Rossi J, Finn RS. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Jan 21;7(1):6. doi: 10.1038/s41572-020-00240-3. PMID: 33479224
7. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, liver, both sexes, all ages - International Agency for Research on Cancer. 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr>
8. Jian Zhou; Huichuan Sun; Zheng Wang; Wenming Cong; Jianhua Wang; Mengsu Zeng; Weiping Zhou; Ping Bie. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma (2019 Edition). *Liver Cancer*. 2020;9(6):682-720. <https://doi.org/10.1159/000509424>
9. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 oct;16(10):589-604. doi: 10.1038/s41575-019-0186-y. Epub 2019 Aug 22. PMID: 31439937; PMCID: PMC6813818
10. Huajun Zhang, Wuyang Zhang, Longying Jiang, Yongheng Chen. Recent advances in systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *Biomark Res*. 2022;10:3 DOI <https://doi.org/10.1186/s40364-021-00350-4>
11. Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2019 Jan;156(2):477-491.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2018.08.065. Epub 2018 Oct 24. PMID: 30367835; PMCID: PMC6340716
12. Исаматов Б.К., Куралбек А.О., Сатыбалды М.Б., Кенжебек А.Е., Мукашева Н.М., Ахтаева Н.С., Кошимбеков М.К. Анализ

Основным фактором риска для развития гепатоцеллюлярной карциномы является цирроз печени, особенно в контексте хронических вирусных гепатитов В и С.

Для диагностики гепатоцеллюлярной карциномы наилучшим подходом считается использование комплексного метода, включая все доступные диагностические методы. При этом большое значение придается результатам биопсии печени для окончательного установления диагноза.

Повышение выживаемости пациентов после проведенного лечения зависит не только от правильного выбора стратегии лечения, но и от своевременного начала лечебных мероприятий.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы не получали гонорар за исследование.

Вклад авторов

Все авторы принимали равное участие в разработке концепции и дизайна исследования; анализе и обработке данных; написании первого варианта статьи; в окончательном утверждении статьи для печати.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

показателей заболеваемости и смертности гепатоцеллюлярной карциномы в Республике Казахстан // Вестник КазНМУ. 2019;2. [Isamatov BK, Kuralbek AO, Satybaldy MB, Kenzhebek AE, Mukasheva NM, Akhtayeva NS, Koshimbekov MK. Analysis of morbidity and mortality rates of hepatocellular carcinoma in the Republic of Kazakhstan. *Vestnik KazNMU = Vestnik KazNMU*. 2019;2. (In Russ.)]

13. Erbol Serikuly, Dariga S. Smailova, Igor A.Ten, Bibigul S. Ilyasova Clinical features of hepatocellular carcinoma. *Science & Healthcare*. 2022 Jun;30(6):616-36-006. doi: 10.34689/SH.2022.24.3.005

14. Zucman-Rossi J, Villanueva A, Nault JC, Llovet JM. Genetic Landscape and Biomarkers of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2015 Oct;149(5):1226-1239.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.061. PMID: 26099527

15. Tan DJH, Ng CH, Lin SY, Pan XH, Tay P, Lim WH, Teng M, Syn N, Lim G, Yong JN, Quek J, Xiao J, Dan YY, Siddiqui MS, Sanyal AJ, Muthiah MD, Loomba R, Huang DQ. Clinical characteristics, surveillance, treatment allocation, and outcomes of non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2022 Apr;23(4):521-530. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00078-X. Epub 2022 Mar 4. PMID: 35255263; PMCID: PMC9718369

16. Гепатоцеллюлярная карцинома. Клинические рекомендации, Казахстан, 2018 [Hepatocellular carcinoma. Clinical recommendations, Kazakhstan, 2018]. Available from: <https://diseases.medelement.com>

17. Рак печени. Клинические рекомендации, Российская федерация, 2022, [Liver cancer. Clinical guidelines, Russian Federation, 2022]. Available from: <https://diseases.medelement.com>

18. Jearth V, Patil PS, Mehta S, Sundaram S, Seth V, Goel M, Patkar S, Bal M, Rao V. Corrigendum to "Correlation of Clinicopathological Profile, Prognostic Factors, and Survival Outcomes with Baseline Alfa-Fetoprotein Levels in Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Biomarker that is Bruised but Not Broken" [J Clin Exp Hepatol 12 (2022) 841-852]. *J Clin Exp Hepatol*. 2022 Nov-Dec;12(6):1597. doi: 10.1016/j.jceh.2022.07.245. Epub 2022 Jul 20. Erratum for: *J Clin Exp Hepatol*. 2022 May-Jun;12(3):841-852. PMID: 36340311; PMCID: PMC9630007

19. Piñero F, Dirchwolf M, Pessôa MG. Biomarkers in Hepatocellular Carcinoma: Diagnosis, Prognosis and Treatment Response Assessment. *Cells*. 2020 Jun 1;9(6):1370. doi: 10.3390/cells9061370. PMID: 32492896; PMCID: PMC7349517

20. Wang Z, Qin H, Liu S, Sheng J, Zhang X. Precision diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Chin Med J (Engl)*. 2023 May 20;136(10):1155-1165. doi: 10.1097/CM9.0000000000002641. Epub 2023 Mar 17. PMID: 36939276; PMCID: PMC10278703

21. Di Tommaso L, Spadaccini M, Donadon M, Personeni N, Elamin A, Aghemo A, Lleo A. Role of liver biopsy in hepatocellular carcinoma.

World J Gastroenterol. 2019 Oct 28;25(40):6041-6052. doi: 10.3748/wjg.v25.i40.6041. PMID: 31686761; PMCID: PMC6824282

22. Choi J., Kim G.A., Han S., Lee W., Chun S., Lim Y.S. Longitudinal assessment of three serum biomarkers to detect very early-stage hepatocellular carcinoma// *Hepatology* 2019 May;69(5):1983-1994. doi: 10.1002/hep.30233. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30153338

23. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma// *J Hepatol.* 2018 Jul;69(1):182-236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019. Epub 2018 Apr 5. PMID: 29628281

24. Galle P.R., Dufour J.F., Peck-Radosavljevic M., Trojan J., Vogel A. Systemic therapy of advanced hepatocellular carcinoma// *Future Oncol.* 2021 Apr;17(10):1237-1251. doi: 10.2217/fon-2020-0758. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33307782

25. Vogel A., Saborowski A. Current strategies for the treatment of intermediate and advanced hepatocellular carcinoma// *Cancer Treat Rev.* 2020 Jan;82:101946. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.101946. Epub 2019 Nov 29. PMID: 31830641

26. Ao Huang, Xin-Rong Yang, Wen-Yuan Chung, Ashley R. Dennison, Jian Zhou Targeted therapy for hepatocellular carcinoma// *Sig Transduct Target Ther* 5, 146 2020 Aug 11 DOI <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00264-x>

27. Galle PR, Finn RS, Qin S, Ikeda M, Zhu AX, Kim TY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb A, Li D, Mulla S, Verret W, Xu DX, Hernandez S, Ding B, Liu J, Huang C, Lim HY, Cheng AL, Ducreux M. Patient-reported outcomes with atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (IMbrave150): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Jul;22(7):991-1001. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00151-0. Epub 2021 May 27. PMID: 34051880

28. Wanying Shen, Yujie Chen, Pan Lei, Marisela Sheldon, Yutong Sun, Fan Yao, Li Ma. Immunotherapeutic Approaches for Treating Hepatocellular Carcinoma. *Cancers.* 2022, 14(20), 5013; <https://doi.org/10.3390/cancers14205013>

29. Liu JKH, Irvine AF, Jones RL, Samson A. Immunotherapies for hepatocellular carcinoma. *Cancer Med.* 2022 Feb;11(3):571-591. doi: 10.1002/cam4.4468. Epub 2021 Dec 24. PMID: 34953051; PMCID: PMC8817091

30. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, Fan ST, Wong J. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2002 May;35(5):1164-71. doi: 10.1053/jhep.2002.33156. PMID: 11981766

31. Kim YS, Lim HK, Rhim H, Lee MW, Choi D, Lee WJ, Paik SW, Koh KC, Lee JH, Choi MS, Gwak GY, Yoo BC. Ten-year outcomes of percutaneous radiofrequency ablation as first-line therapy of early hepatocellular carcinoma: analysis of prognostic factors. *J Hepatol.* 2013 Jan;58(1):89-97. doi: 10.1016/j.jhep.2012.09.020. Epub 2012 Sep 27. PMID: 23023009

32. Mehta N, Bhangui P, Yao FY, Mazzaferro V, Toso C, Akamatsu N, Durand F, Ijzermans J, Polak W, Zheng S, Roberts JP, Sapisochin G, Hibi T, Kwan NM, Ghobrial M, Soin A. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Working Group Report from the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. *Transplantation.* 2020 Jun;104(6):1136-1142. doi: 10.1097/TP.0000000000003174. PMID: 32217938

33. Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, Pinna AD, De Carlis L, Fan J, Cescon M, Di Sandro S, Yi-Feng H, Lauterio A, Bongini M, Cucchetti A. Metroticket 2.0 model for analysis of competing risks of death after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2018 Jan;154(1):128-139. doi: 10.1053/j.gastro.2017.09.025. Epub 2017 Oct 5. PMID: 28989060

34. Mehta N., Dodge J.L., Grab J.D., Yao F.Y. National experience on down-staging of hepatocellular carcinoma before liver transplant: influence of initial tumor burden, alpha-fetoprotein, and wait time// *Hepatology.* 2020 Mar;71(3):943-954. doi: 10.1002/hep.30879. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31344273; PMCID: PMC8722406

35. Sugawara Y., Hibi T. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma// *Biosci Trends.* 2021 Jul 6;15(3):138-141. doi: 10.5582/bst.2021.01094. Epub 2021 Mar 19. PMID: 33746184

36. Fujiwara N., Friedman S. L., Goossens N., Hoshida Y. Risk factors and prevention of hepatocellular carcinoma in the era of precision medicine.

37. *Journal of Hepatology* // 2017 Oct 06, 68(3):526-549 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.09.016> PMID: 28989095 PMCID: PMC5818315

38. Reig M., Forner A., Rimola J., Ferrer-Fàbrega J., Burrell M., Garcia-Criado A., Kelley R.K., Galle P.R., Mazzaferro V., Salem R., Sangro B., Singal A.G., Vogel A., Fuster J., Ayuso C., Bruix J. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update// *J Hepatol.* 2022 Mar;76(3):681-693. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.018. Epub 2021 Nov 19. PMID: 34801630; PMCID: PMC8866082

39. Singal AG, Parikh ND, Rich NE, John BV, Pillai A. Hepatocellular Carcinoma Surveillance and Staging. In: Hoshida, Y. (eds) *Hepatocellular Carcinoma. Molecular and Translational Medicine.* Humana, Cham, 06 August 2019. https://doi.org/10.1007/978-3-030-21540-8_2 Print ISBN 978-3-030-21539-2 Online ISBN 978-3-030-21540-8.

40. О лечении гепатоцеллюлярного рака (рака печени) в Казахстане - Казахский Научно-исследовательский институт онкологии и радиологии [About the treatment of hepatocellular cancer (liver cancer) in Kazakhstan - Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology]. Available from: <https://onco.kz/news/o-lechenii-gepatotsellyulyarnogo-raka-raka-pecheni-v-kazakhstane/>

41. Choi JW, Kang S, Lee J, Choi Y, Kim HC, Chung JW. Prognostication and risk factor stratification for survival of patients with hepatocellular carcinoma: a nationwide big data analysis. *Sci Rep.* 2023 Jun 27;13(1):10388. doi: 10.1038/s41598-023-37277-9. PMID: 37369759; PMCID: PMC10300189

Сведения об авторах:

Насырова Наргиза Батырханкызы, магистр, НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, e-mail: Nassyrova.n94@gmail.com,

Нурланбаев Ерик Кумарбекович, кандидат медицинских наук, PhD, доцент кафедры хирургических болезней №2, НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, e-mail: emurlanbaev@mail.ru,

Абдурасилова Дильназ Иминжановна, интерн 7 курс, НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, e-mail: dilnaz251@gmail.com,

Абубакиров Акбар Захиржанович, интерн 7 курс, НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, e-mail: Akbar_022@mail.ru,

Ангарбаева Лолахан Бабириевна, интерн 7 курс, НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, e-mail: lola.angarbaeva07@gmail.com,

Саметова Нилуфар Махмудкызы, интерн 7 курс, НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, e-mail: sametovanilufar@gmail.com,

Кунафина Гулрузхан, интерн 7 курс, НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, e-mail: mitcuki1999@gmail.com,

Валиева Айсулу Ермеккызы, интерн 7 курс, НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, e-mail: aisuluvalieva@gmail.com,

Нугуманова Аружан Джамбуловна, интерн 7 курс, НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, e-mail: nugumanova.aruzhan@mail.ru.