

Опухоли печени: диагностика и хирургическое лечение

Д.м.н., проф. В.А. ВИШНЕВСКИЙ, д.м.н. М.Г. ЕФАНОВ*, д.м.н. Р.З. ИКРАМОВ, д.м.н., проф. А.В. ЧЖАО

ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России (дир. — акад. РАМН, проф. В.А. Кубышкин)

Hepatic tumours: diagnostics and surgical treatment

V.A. VISHNEVSKY, M.G. EFANOV, R.Z. IKRAMOV, A.V. ZHAO

Federal state budgetary institution «A.V. Vishnevsky Institute of Surgery», Russian Ministry of Health

Тенденция к увеличению заболеваемости первичным раком печени и колоректальным раком, имеющая в России устойчивый характер, поздняя диагностика и низкая резектабельность определяют необходимость более широкого информирования специалистов-гастроэнтерологов и врачей первичного звена об особенностях течения наиболее распространенных опухолей печени, их дифференциальной диагностики и принципах лечения. Успех современных методов визуализации, лекарственного и хирургического лечения опухолей печени увеличили возможность достижения радикального излечения пациентов, существенно повысили сроки выживаемости больных с первичными и вторичными злокачественными опухолями печени. Дальнейшее улучшение результатов лечения во многом определяется своевременностью диагностики и знанием основных принципов лечебной тактики у больных с опухолями печени. В данной публикации представлен обзор современных принципов диагностики и лечения наиболее распространенных опухолей печени.

Ключевые слова: опухоль печени, метастазы колоректального рака в печени, гепатоцеллюлярный рак, холангиоцеллюлярный рак, гемангиома печени, фокальная нодулярная гиперплазия, цистаденома печени, цистаденокарцинома печени.

The stable tendency toward the increase in the incidence of primary hepatic and colorectal cancer observed in this country taken together with its late diagnostics and difficulty of resection dictates the necessity to widely inform gastroenterologists and health providers engaged in the primary medical aid system about specific clinical features of the most widespread types of tumours, methods for their differential diagnostics and principles of management. Advances in up-to-date visualization techniques, methods of pharmacological and surgical treatment of the tumours significantly broadened the possibilities for the achievement of complete recovery and increased the survival rate among the patients presenting with primary and secondary malignant hepatic tumours. The further improvement of the results of the management of such patients depends on timely diagnostics and knowledge of the main principles of the treatment of patients with primary hepatic and colorectal cancer. The present paper presents the overview of modern approaches to diagnostics and treatment of the most frequently encountered liver tumours.

Key words: hepatic tumour, metastases of colorectal cancer into liver, hepatocellular cancer, cholangiocellular cancer, hemangioma of the liver, focal nodular hyperplasia, hepatic cystadenoma, hepatic cystadenocarcinoma.

Проблема хирургического лечения первичных и вторичных (метастатических) опухолей печени на территории России не теряет своей актуальности в силу ряда причин:

1) увеличения заболеваемости первичным раком печени в традиционно не эндемичных для этого заболевания регионах, в том числе России;

2) увеличения заболеваемости колоректальным раком (КРР) и, соответственно, числа пациентов с метастатическим поражением печени;

3) успехов в лекарственной терапии первичного рака печени и КРР как основного по частоте метастатического поражения печени, требующего коррекции роли и места хирургических методов лечения этих опухолей в печени;

4) динамичного изменения подходов к выбору метода и объема операции на печени за счет непрерывного технологического совершенствования методов хирургического лечения опухолей печени;

5) совершенствования информационных технологий, появления эффективно работающих международных регистров, открывающих новые перспективы оценки лечения опухолей печени с позиций доказательной медицины.

Цель данной публикации — осветить современные взгляды на лечебную тактику и направления поиска эффективных путей лечения наиболее распространенных опухолей печени.

В России, как и в странах Европы и США, среди злокачественных опухолей печени преобладают метастатические, наиболее распространенными из которых являются метастазы КРР. Заболеваемость и смертность от КРР имеет традиционно более высокие показатели среди европейцев (29,6 и 12,4% соответственно) и в США (29,2 и 8,8%) по сравнению со странами Азии (12,9 и 6,6%) [1, 2]. Стабильными и мало зависимыми от региона являются эпидемиологические данные о частоте поражения печени метастазами у больных КРР, согласно которым у 25% больных на момент первичной диагностики заболевания выявляются метастазы в печени, а у 50% больных метастазы в печени выявляются в течение последующих лет [3–5]. Нерезектабельными на момент первичной диагностики оказываются 80–90% метастазов в печени [6–8].

*e-mail: efanov@ixv.ru

Проведенный в 2012 г. анализ опыта резекций печени у 13 334 пациентов из 330 центров в 58 странах, по данным международного регистра Livermetsurvey, позволил Международной группе экспертов сформулировать следующие рекомендации по обследованию больных с метастазами КРР в печени:

1) выполнение высокоразрешающих магнитно-резонансной (МРТ) и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ);

2) интраоперационное ультразвуковое исследование (УЗИ);

3) МСКТ грудной клетки и малого таза для выявления экстрапеченочных метастазов;

4) позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой в качестве дополнительного метода исследования, в основном для пациентов с высоким риском наличия внепеченочных метастазов, хотя в настоящее время отсутствует доказательная база для включения этого метода исследования в качестве обязательного.

К хирургическим методам лечения метастазов КРР в печени относятся:

1) резекция печени;

2) методы локальной деструкции метастазов.

Изучается эффективность применения дистанционной ультразвуковой деструкции.

Лекарственная терапия предполагает:

1) системное применение разных режимов цитостатиков и таргетных препаратов;

2) локальную артериальную химиоперфузию;

3) химиоэмболизацию печеночной артерии.

Далее представлены последние рекомендации онкологических сообществ (NCCN, 2013 г.; ASCO, 2012 г.) и Международных экспертных групп (Livermetsurvey, 2012 г.), регламентирующих современную хирургическую тактику лечения. Обоснованность ряда позиций определялась тремя степенями (А, В, С) согласно уровням доказательности рекомендаций в медицинской литературе (SORT):

— А — рекомендации основаны на последовательных, ориентированных на пациента доказательствах высокого уровня;

— В — рекомендации основаны на непоследовательных, ориентированных на пациента доказательствах низкого уровня;

— С — рекомендации основаны на консенсусах, рутинной практике, мнениях, ориентированных на заболевание доказательствах, а также сериях наблюдений по изучению диагнозов, лечения, профилактики и скрининга [9].

1. Несмотря на успехи лекарственной терапии метастатического КРР основным методом лечения, позволяющим достоверно увеличить продолжительность жизни пациентов с метастазами КРР, остается резекция печени. Резекция печени является лучшим способом лечения при достижении сте-

пени радикальности R-0 (степень доказательности А) и сохранении 25—30% функционирующей паренхимы печени. Резекция печени позволяет достичь 20% 5-летней безрецидивной выживаемости и 43—47% 5-летней общей выживаемости [6, 10—12].

2. Резекция с паллиативной целью, т.е. с радикальностью менее чем R-0, нецелесообразна [10, 13].

3. Сочетание резекции печени с химиотерапией при метастазах КРР улучшает выживаемость (степень доказательности А).

4. Длительность предоперационной химиотерапии должна быть максимально короткой, а резекцию печени следует выполнять как можно раньше при отсутствии прогрессирования заболевания (степень доказательности В).

5. Лучшие результаты лечения обеспечивает мультидисциплинарный подход (степень доказательности В).

6. Методами, позволяющими повысить частоту достижения степени радикальности R-0, являются портоэмболизация, этапные резекции печени и радиочастотная абляция (РЧА).

7. Пациентам с нерезектабельными метастазами показана системная химиотерапия в расчете на конверсию метастатического поражения в сторону резектабельности. При позитивном ответе опухоли на лекарственную терапию и при технической возможности выполнения радикальной операции на печени последняя должна быть выполнена как можно раньше, учитывая развитие стеатогепатоза и повреждения синусоидов при применении иринотекина и оксалиплатина соответственно [14, 15].

8. При синхронных метастазах рака прямой кишки в печени разделение хирургического лечения на этапы предпочтительнее симультантных операций ввиду снижения риска осложнений (степень доказательности С).

9. Нет убедительных данных, доказывающих безопасность симультантного удаления первичной опухоли и обширных резекций печени (гемигепатэктомий и расширенных гемигепатэктомий).

10. Выполнение первым этапом удаления первичной опухоли с последующей резекцией печени не имеет преимуществ в отношении отдаленных результатов по сравнению с обратным порядком вмешательств (степень доказательности С).

11. Большинство метастазов в печени не является абсолютным противопоказанием к резекции печени, дополненной химиотерапевтическим лечением, при условии радикального (R-0) удаления метастатических очагов (степень доказательности С).

12. Если технически все метастатические очаги не могут быть удалены за одну операцию, оправданно разделение резекции печени на несколько этапов, в том числе в сочетании с РЧА.

13. Повторные операции на печени по поводу рецидива метастатического поражения не увеличи-

вают летальность и частоту осложнений и оправданы в связи с улучшением отдаленных результатов с достижением 73% общей и 22% безрецидивной 5-летней выживаемости [16].

Тактика в отношении пациентов с экстрапеченочными метастазами остается предметом обсуждения в связи с отсутствием достаточной доказательной базы, позволяющей конкретизировать показания у этой категории пациентов. Выживаемость этих пациентов после резекционных вмешательств достоверно хуже, чем у больных без экстрапеченочных метастазов [17, 18]. Тем не менее, согласно анализу результатов подобных операций, проведенных в рамках международного регистра Livermetsurvey (2012 г.) у 171 пациента с внепеченочными метастазами КРР, безрецидивная выживаемость в этой группе больных составила 26 мес, что, по мнению международных экспертов, оправдывает лечение таких пациентов при условии их строго отбора [19].

Опыт применения РЧА для лечения метастазов КРР насчитывает более 15 лет. Во многих публикациях продемонстрировано, что радикальность РЧА и резекции печени сопоставимы только при размерах метастазов, не превышающих 2–3 см. Существенным недостатком РЧА является неэффективность процедуры при контакте опухоли с крупными сосудами вследствие феномена «отвода» тепла от очага термодеструкции за счет кровотока. В связи с отсутствием контролируемых рандомизированных исследований Американское общество клинической онкологии (ASCO) в 2010 г. и авторы метааналитических обзоров базы данных Cochrane (2012 г.) пришли к заключению о недостаточности клинических доказательств для определения эффективности и показаний к РЧА при метастазах КРР [20, 21].

Химиотерапия — обязательный элемент лечения больных с резектабельными и нерезектабельными метастазами КРР в печени. Согласно рекомендациям международной группы экспертов, основанным на анализе данных регистра Livermetsurvey (2012 г.), основной целью химиотерапии у больных с нерезектабельными метастазами в печени является достижение резектабельности метастазов, а не полное их исчезновение. Оптимальной признана оценка ответа на химиотерапию после 4 курсов (степень доказательности В). При отсутствии эффекта (рост и появление новых метастазов) после первых 4 курсов химиотерапии или при достижении только стабилизации процесса при оценке через 4 мес рекомендуется смена препаратов 1-й линии на препараты 2-й линии. Рекомендована оценка эффекта химиотерапии каждые 2 мес (степень доказательности В). Оптимальной считается 6-месячная периоперационная химиотерапия. В качестве объективной оценки эффекта химиотерапии рекомендуется использовать шкалу RECIST (степень доказательно-

сти В). Продолжается накопление опыта применения таргетной терапии в сочетании с 2- и 3-компонентной химиотерапией, которая в настоящее время считается оптимальной (степень доказательности В). В качестве перспективных оцениваются методики региональной артериальной химиоинфузии, эмболизации печени с депонирующими химиопрепаратами микросферами, радиоэмболизация печени. Методики находятся в стадии изучения.

В Институте хирургии для лечения больных с метастазами КРР применяется весь арсенал современных хирургических методов, включающий обширные и сегментарные резекции печени, этапные резекции печени после предварительной портоэмболизации, повторные резекции печени, РЧА как самостоятельный метод лечения и в сочетании с резекцией печени, а также методы криодеструкции. При наличии показаний хирургическое лечение проводится в сочетании с периоперационной химиотерапией. Пятилетняя выживаемость после резекций печени составляет 43%, что соответствует современным результатам мультицентровых исследований.

Гепатоцеллюлярный рак. Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) является наиболее частой первичной злокачественной опухолью печени, составляет 80–85% всех злокачественных эпителиальных опухолей печени и среди всех злокачественных опухолей в мире занимает 5-е место по заболеваемости. Ежегодно от ГЦР умирают 500 тыс. человек.

Этиология ГЦР остается предметом изучения специалистов, но очевидно, что первичный печеночноклеточный рак почти никогда не развивается в неповрежденной печеночной ткани. Наиболее частой причиной ГЦР в мире является цирроз печени. Причиной цирроза печени как фона для развития ГЦР могут быть вирусные гепатиты В и С, алкоголь, наследственный гемохроматоз, неалкогольный стеатогепатоз, первичный билиарный цирроз, дефицит α_1 -антитрипсина и др. Вирусный гепатит В является наиболее частой причиной развития ГЦР в странах Африки и Азии, вирусный гепатит С — в Японии, Европе и США. Заболевание чаще встречается у мужчин. Соотношение заболевших мужчин и женщин в среднем в мире составляет 2:1; в развивающихся странах — 2,4:1; в Швейцарии — 4:1, в Италии 5:1.

Кумулятивная 5-летняя заболеваемость ГЦР при HCV-ассоциированном циррозе составляет 17% в Европе и США и 30% — в Японии. Для гепатита В этот показатель составляет 15% в эндемичных регионах и 10% — в развитых странах. Кроме того, гепатит В может приводить к развитию ГЦР без цирроза, что повышает риск возникновения ГЦР в популяции больных гепатитом В до 25% [22].

Традиционно механизм канцерогенеза при ГЦР на фоне вирусного гепатита В объясняли хрониче-

ским воспалением, фиброзом стромы и пролиферацией гепатоцитов. Тем не менее доказано влияние на риск развития ГЦР воздействия собственно вируса и таких связанных с ним факторов, как: 1) вирусные белки, влияющие на транскрипцию, деградацию белков, апоптоз, сигнальные пути; 2) вирусная нагрузка; 3) генотип вируса В (большой риск в странах Европы и США связан с генотипом D по сравнению с А, в странах Азии — с генотипом С по сравнению с В) [23—25].

Среди пациентов с хроническим вирусным гепатитом С развитие ГЦР, как правило, происходит на фоне HCV-ассоциированного цирроза. Годичный риск развития ГЦР у носителей HCV мал и составляет 1,2%, в то время как при циррозе — 2,5%. Ввиду отсутствия тяжелых воспалительных изменений патогенез ГЦР связывают с вирусными белками. Механизм изучается [26].

NASH/NAFLD (nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic fatty liver disease) считается исходным состоянием для так называемых криптогенных циррозов, служащих, в свою очередь, фоном для развития ГЦР. В Японии 5-летняя заболеваемость ГЦР среди больных с NASH составила 7,6%. В США риск развития ГЦР был в 4—5 раз выше у пациентов с ИМТ 35—40 кг/м², в Швеции и в Дании — в 2—3 раза [27, 28].

Согласно последним (2013 г.) рекомендациям NCCN и AASLD (American Association for the Study of Liver Disease), пациенты с высоким риском развития ГЦР (цирроз печени различной этиологии, носители вируса гепатита В) подлежат контролю уровня альфа-фетопротеина (АФП) в крови и УЗИ каждые 6—12 мес [29]. При повышении уровня АФП или выявлении очаговых изменений в печени выполняется МСКТ с внутривенным контрастным усилением (КУ), как минимум 3-фазное, и/или МРТ с внутривенным КУ. Дальнейшая тактика определяется размером образования в печени и характером его контрастирования. При размерах образования менее 1 см рекомендуется выполнять 3-фазное МСКТ или УЗИ каждые 3—6 мес до увеличения размеров образования. При размерах образования более 1 см в группе риска достаточным для подтверждения диагноза ГЦР считается выявление классического для ГЦР изменения контрастирования опухоли в двух фазах: накопление контрастного препарата в артериальную фазу и вымывание контрастного препарата в венозную фазу [30, 31]. Если нет классического контрастирования или выявляется только один типичный для ГЦР признак контрастирования, рекомендуется провести толстоигольную биопсию образования с последующей гистологической оценкой препарата [32]. Толстоигольная биопсия обязательна независимо от характера контрастирования образования у пациентов без фонового для ГЦР заболевания печени. Возможно вы-

полнение тонкоигольной биопсии, но следует учитывать, что результат цитологического исследования во многом зависит от опыта цитолога [32]. При тонкоигольной биопсии повышается риск как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов [31]. При отсутствии типичного контрастирования образования размером 1—2 см в качестве альтернативы биопсии возможно наблюдение с повторными УЗИ или МСКТ каждые 3 мес (менее предпочтительно). Если размеры такого образования превышают 2 см, биопсия обязательна.

Согласно современным руководствам, анализ крови на АФП в обязательный для подтверждения диагноза ГЦР перечень исследований не включен в силу низкой частоты повышения содержания АФП в крови до диагностически значимого уровня (400 нг/мл) у пациентов с гистологическим подтверждением ГЦР (не более 18%) [33]. Изучается эффективность определения уровня других маркеров, в частности PIVKA-II (protein induced by vitamin K absence-II) или DCP (des-gamma-carboxy prothrombin), в диагностике ГЦР. В рандомизированном исследовании HALT-C показана высокая эффективность одновременного определения уровня АФП и PIVKA-II в диагностике ГЦР [34].

При подтвержденном диагнозе ГЦР для выбора метода лечения принципиально важна оценка функционального резерва печени, поскольку фоном для ГЦР, как правило, является какое-либо диффузное заболевание печени. Для этого, помимо сбора анамнеза и физикального обследования, выполняют анализы крови на билирубин, трансаминазы, щелочную фосфатазу, протромбиновое время или международное нормализованное отношение (МНО), креатинин, мочевины, альбумин. Для интегральной оценки функционального резерва у пациентов с хроническими заболеваниями печени рекомендуется использовать шкалу Child-Pugh, в том числе ее версию с учетом показателей МНО. Для пациентов, находящихся в листе ожидания, можно использовать индекс MELD, хотя его преимущество перед шкалой Child-Pugh в прогнозе выживаемости больных с циррозом печени не доказано.

У пациентов с положительными HBsAg или наличием антител к вирусу гепатита С оценивают вирусную нагрузку. При выявлении репликации вируса необходимы консультация инфекциониста и решение вопроса о назначении противовирусной терапии.

Решение вопроса о выборе метода лечения включает оценку степени местного распространения опухоли, наличия внутри- и внепеченочных метастазов опухоли, в том числе в лимфатических узлах, наличие и степень выраженности портальной гипертензии. Для стадирования ГЦР в настоящее время используют многие классификации и инте-

гральные шкалы: TNM (UICC, AJCC, 2010), классификации Okuda (1985), BCLC Group (1999, Испания) и GRETCH (1999, Франция), шкалу CLIP (1999, Италия), стадирование по JIS (2000, Япония), шкалы CUPJ (2002, КНР), LCSGJ (2003, Япония) и SLiDe (2004, Япония) [35—40].

Наиболее распространенным является стадирование опухоли по классификации TNM с учетом класса цирроза по шкале Child-Pugh. В результате стадирования заболевания все пациенты стратифицируются на 4 основные группы:

- 1) больные, которым может быть выполнена резекция или трансплантация печени;
- 2) нерезектабельные пациенты;
- 3) неоперабельные пациенты из-за тяжести сопутствующих заболеваний или степени местного распространения опухоли;
- 4) пациенты с метастазами ГЦР.

Оптимальными условиями для резекции печени являются класс А по шкале Child-Pugh и отсутствие клинических проявлений портальной гипертензии. Резекция также возможна у отдельных пациентов с циррозом класса В по шкале Child-Pugh при сохранной функции печени. Достаточным объемом остатка печени после резекции считается 20% у больных без цирроза печени и 30—40% у больных с циррозом печени класса А по шкале Child-Pugh [41]. Опыт Института хирургии показывает, что риск развития пострезекционной печеночной недостаточности минимален при объеме культи печени 30% и более у пациентов с сохраненным функциональным резервом печени, 40% и более — при наличии фонового заболевания печени [42]. При прогнозируемом малом объеме остатка печени эффективным методом увеличения объема остающегося фрагмента печени является портоэмболизация [43].

В связи с поздней диагностикой заболевания выполнение радикальной операции возможно только у 10—15% больных. Тем не менее радикальная операция, выполненная в объеме R-0, обеспечивает достоверное продление жизни пациента, в связи с чем в настоящее время не существует ограничений в размерах опухоли при определении показаний к операции. Результаты многих ретроспективных исследований свидетельствуют о том, что 5-летняя выживаемость после резекции печени в среднем составляет 50% [44, 45]. Наиболее благоприятные отдаленные результаты получены при резекциях печени по поводу солитарных очагов ГЦР без сосудистой инвазии. 5-летняя выживаемость у пациентов с солитарными опухолями размером менее 5 см или числом опухолевых узлов не более 3 при максимальном размере 3 см достигает 81% [46]. Общая 5-летняя выживаемость после резекции печени у оперированных в Институте хирургии пациентов составила 42% [47].

Так называемые Миланские критерии, предполагающие наличие солитарной опухоли размером менее 5 см или нескольких (не более 3) опухолевых узлов при максимальном размере 3 см, были предложены в 1996 г. V. Mazzaferro и соавт. [48] для трансплантации печени по поводу ГЦР. Четырехлетняя выживаемость при соблюдении этих критериев достигает 92%. Несмотря на почти 20-летний период существования Миланских критериев и неоднократные попытки их ревизии для расширения показаний к трансплантации печени, они остаются оптимальными с точки зрения сравнения выживаемости пациентов после трансплантации печени по поводу ГЦР и неонкологических заболеваний печени, что является критическим аргументом в отношении оценки целесообразности пересадки печени в условиях увеличивающегося дефицита трупных органов. Расширение показаний к пересадке печени возможно в рамках программ по трансплантации фрагментов печени от живых доноров, хотя нерешенной остается этическая проблема оценки выживаемости онкологического больного с точки зрения непосредственных и отдаленных рисков получения части печени от здорового донора.

Шкала MELD, предложенная в 2002 г. для оценки прогноза выживаемости пациента с терминальным заболеванием печени из листа ожидания, была модифицирована для пациентов с ГЦР в связи с более высокой летальностью больных ГЦР по сравнению с неонкологическими пациентами в период ожидания трансплантации печени. Согласно решению UNOS, пациентам с T2-критерием, определяемым как наличие солитарной опухоли размером 2—5 см или 2—3 опухолями размером не более 3 см, значение критерия MELD приравнивалось к 22. Это позволило выровнять шансы больных, включенных в лист ожидания, в связи с чем число пациентов, перенесших трансплантацию по поводу ГЦР из общего числа, находящихся в листе ожидания, за 2002—2007 гг. увеличилось с 4,6 до 26% по сравнению с предыдущими годами [49].

В связи с длительными сроками ожидания трансплантации печени для предотвращения перехода пациента в категорию «нетрансплантабельных» на фоне неизбежного прогрессирования заболевания проводится этапное лечение, целью которого является удаление опухоли или уменьшение ее размера (так называемый «мост» к трансплантации — bridge therapy). Для этого используют резекцию печени, чрескожное введение этанола в опухоль, РЧА, трансартериальную химиоэмболизацию (ТАХЭ), лекарственную терапию (сорафениб) [50—53].

Локальную деструкцию (введение этанола и РЧА) можно использовать как самостоятельный метод лечения. Результаты, сопоставимые с выживаемостью после резекции печени, получены при размерах очагов, не превышающих 2—3 см [54]. Срав-

нение 5-летней выживаемости после резекции печени и РЧА при оптимальных для резекции Миланских критериях свидетельствует о худших результатах при РЧА (75,6 и 54,8% соответственно) [55].

Региональная артериальная эмболизация, в том числе с использованием химиопрепаратов (химиоэмболизация), а также радиопрепаратов (радиоэмболизация) рекомендуется у пациентов, имеющих противопоказания к резекции и трансплантации печени. Абсолютное противопоказание к артериальной эмболизации — класс С цирроза печени по шкале Child-Pugh. В качестве относительных противопоказаний рассматриваются уровень билирубина крови более 50 мкмоль/л и тромбоз воротной вены [56]. Для ТАХЭ используют доксорубицин или цисплатин.

Рандомизированные исследования демонстрируют достоверные преимущества выживаемости больных, получивших комбинированное лечение. Показано, что улучшение выживаемости достигнуто при сочетании ТАХЭ с введением этанола по сравнению с ТАХЭ без введения этанола. Не получено различий в выживаемости после ТАХЭ и РЧА по сравнению с РЧА без ТАХЭ [57].

Согласно рекомендациям NCCN (2013 г.), предпочтительным методом лечения ГЦР является резекция печени. У пациентов с противопоказаниями к резекции печени или трансплантации при размерах опухоли менее 3 см целесообразно применение методов локальной деструкции, при размерах опухоли 3—5 см — комбинации методов локальной деструкции и ТАХЭ, при больших размерах опухоли — ТАХЭ и системного лечения.

В качестве наиболее перспективного препарата для системного лечения рассматривают сорафениб, представляющий собой таблетированный мультикиназный ингибитор, который тормозит пролиферацию опухолевых клеток и ангиогенез у широкого спектра опухолей. Его действие основано на связывании VEGF- (Vascular Endothelial Growth Factor), PDGF-рецепторов (Platelet-Derived Growth Factor) и Raf-киназ. Первые результаты рандомизированного контролируемого исследования (SHARP) были опубликованы в 2008 г.: сорафениб увеличил медиану выживаемости нерезектабельных больных до 10,7 мес (в плацебо-группе 7,9 мес, отношение шансов 0,69; 95% доверительный интервал 0,55—0,87; $p < 0,001$) [58]. Как было показано в последующих исследованиях, на эффективность сорафениба не оказывают влияния этиология цирроза, наличие сосудистой инвазии и внепеченочных метастазов. Препарат следует назначать с особой осторожностью пациентам с классом В цирроза печени по шкале Child-Pugh, а также при желтухе [59].

Внутрипеченочный холангиоцеллюлярный рак. Внутрипеченочный холангиоцеллюлярный рак (ХЦР), или периферическая холангиокарцинома,

развивается на фоне хронического воспаления, билиарного стаза из клеток протокового эпителия мелких внутрипеченочных протоков. Внутрипеченочный ХЦР — второй по частоте первичный рак печени (15—20%). В настоящее время в мире отмечается медленное увеличение заболеваемости ХЦР, что связано с увеличением заболеваемости вирусным гепатитом С. Мужчины и женщины болеют одинаково часто. Пик заболеваемости отмечают на 5—6-й декаде жизни. В патогенезе важную роль играет вирус гепатита С. Риск развития ХЦР на фоне HCV-ассоциированного цирроза повышается в 1000 раз. Без лечения средняя продолжительность жизни составляет 6 мес. Диагноз устанавливается на основании исключения ГЦР и метастатических опухолей (анамнез, данные лучевых методов обследования). Специфических маркеров для серологической диагностики ХЦР не существует. В серологической диагностике на вероятный диагноз ХЦР указывает повышение СЕА и СА 19-9. Окончательная диагностика — гистологическая, как правило, с применением иммуногистохимии (ИГХ). Основная панель ИГХ-маркеров включает СК7, СК19, СК20, CDX-2, TTF-1, ER, PR, BRST-2 и PSA, что позволяет исключить метастазы первичного рака толстой кишки, легких, молочных желез и простаты. Внутрипеченочный ХЦР проявляет наиболее сильное окрашивание на СК7 и СК19, отрицателен или слабopоложителен на СК20 и практически всегда отрицателен на другие маркеры.

ХЦР является более агрессивным первичным раком по сравнению с ГЦР. В 7-м пересмотре классификации TNM AJCC в 2010 г. введено отдельное от ГЦР стадирование для внутрипеченочного ХЦР. Необходимость отдельной классификации основана на различиях прогностических для выживаемости факторов, установленных на основе анализа результатов резекции печени у 598 пациентов по данным базы SEER [60]. Различия в стадирующих классификациях TNM для ГЦР и внутрипеченочного ХЦР касаются характеристики фактора Т. При ХЦР не учитываются размеры опухоли и не проводятся различия в инвазии крупных и мелких сосудов.

Обследование пациентов с внутрипеченочным ХЦР направлено на определение резектабельности опухоли, поскольку только R-0 резекция печени позволяет рассчитывать на достоверное увеличение продолжительности жизни. 5-летняя выживаемость после R-0 резекции варьирует от 20% до 43% [61—63]. По данным Института хирургии, 5-летняя выживаемость при внутрипеченочном ХЦР после резекции печени составила 23% [47]. Обследование включает МСКТ/МРТ с внутривенным КУ. При вовлечении магистральных желчных протоков и механической желтухе выполняется МРХПГ. Неблагоприятными факторами прогноза при ХЦР являются наличие множественных узлов в печени, сосудистая

инвазия, крупные размеры опухоли и метастазы в лимфатических узлах [60, 64]. Наличие метастазов в лимфатических узлах снижает 5-летнюю выживаемость с 25% до 4% [60]. Для пациентов с нерезектабельным ХЦР рекомендуется системная терапия, включающая фторпиримидины и гемцитабин.

Кавернозная гемангиома. Кавернозная гемангиома (КГ) является наиболее частой доброкачественной опухолью, выявляемой приблизительно у 7% взрослых людей, чаще у женщин молодого возраста. КГ образована из сосудистых полостей разного диаметра, выстланных эндотелием с базальной мембраной с соединительнотканными перемышками разной толщины. Патогенез КГ не известен. Предположительно КГ развиваются в результате нарушения процесса ангиогенеза. Эндотелиальные клетки КГ имеют большую склонность к избыточному ангиогенезу по сравнению с эндотелиальными клетками синусоидов печени. Основными методами диагностики являются УЗИ и МСКТ/МРТ. При УЗИ КГ небольших размеров визуализируются как гиперэхогенные образования с четкими ровными контурами. Окончательным методом диагностики является МСКТ/МРТ с внутривенным КУ. КГ характеризуется специфическим, свойственным только этому типу опухолей характером контрастирования от периферии опухоли к ее центру, начинающимся с заполнения контрастным препаратом сосудистых лакун по периферии опухоли в виде «языков пламени» в венозную фазу с последующим более гомогенным контрастированием опухоли и «выравниванием» ее с тканью печени по интенсивности накопления контрастного препарата в отсроченную фазу [65]. Другим характерным симптомом в семиотике КГ является наличие хорошо визуализируемой при контрастировании «гиалиновой щели» в центре образования, представленной центрально расположенной, гиподенсной по отношению к остальной части опухоли зоной гиалиноза. Абсолютное большинство гемангиом печени имеет небольшие размеры и не вызывает клинической симптоматики. Гемангиомы не имеют потенциала к озлокачествлению, в связи с чем показания к оперативному лечению определяются только появлением синдрома компрессии, обусловленного большими размерами образования и проявляющегося умеренно выраженным болевым синдромом с локализацией боли или чувства дискомфорта, как правило, в верхних отделах живота. Боль чаще провоцируется физическими нагрузками. Риск разрыва гемангиом с развитием внутрибрюшного кровотечения является тяжелым и жизнеугрожающим осложнением болезни и увеличивается при увеличении размеров гемангиом более 10 см. Крупные исследования, освещающие проблему разрыва гемангиом, отсутствуют. Согласно разрозненным данным литературы, риск разрыва гемангиом размером более 5—10 см составляет 5% [66,

67]. Летальность при этом осложнении составляет 75% [68]. До настоящего времени сохраняется неопределенность в показаниях к хирургическому лечению гемангиом печени. Институт хирургии располагает наиболее крупным в стране опытом хирургического лечения гемангиом печени. Показанием к оперативному лечению является размер гемангиомы более 10 см в сочетании с клиническими проявлениями заболевания. Резекции печени приводят к выздоровлению пациентов и улучшению качества жизни.

Гепатоцеллюлярные аденомы. Гепатоцеллюлярные аденомы обычно являются случайной находкой у здоровых молодых женщин, чаще в возрасте старше 30 лет. Фактором риска является длительный (более 5 лет) прием контрацептивных препаратов [69]. Предрасполагающими факторами являются болезни накопления гликогена, прием андрогенных и анаболических препаратов, СД, беременность, семейный полипоз [70—73].

Дифференциальная диагностика аденом с другими опухолями и опухолеподобными образованиями печени сложна и основана на характере контрастирования опухоли при МСКТ/МРТ с внутривенным КУ. Для аденом характерно накопление контрастного препарата в артериальную фазу с последующим его постепенным вымыванием [65]. Дифференциальная диагностика проводится с ГЦР и фокальной нодулярной гиперплазией печени. Резекция печени показана при гистологическом подтверждении диагноза или при невозможности исключения злокачественной опухоли.

Гепатобилиарная цистаденома. В последние годы увеличилось количество больных с кистозными опухолями, среди которых наиболее часто встречается гепатобилиарная цистаденома (ГБЦА). Недостаточная информированность специалистов лучевой диагностики и хирургов об особенностях течения и дифференциальной диагностики кистозных опухолей приводит к несвоевременной постановке диагноза и нерадикальному лечению.

ГБЦА обычно выстланы слизеобразующим (овариоподобным) эпителием. ГБЦА, как правило, возникают у взрослых, чаще у женщин. ГБЦА напоминают муцинозные опухоли поджелудочной железы и яичников. ГБЦА составляют около 5% от кистозных образований печени. Около 80% ГБЦА возникают в печени, 20% — во внепеченочных желчных протоках. В литературе встречаются публикации, посвященные отдельным клиническим наблюдениям. Тем не менее в последние 3 года появляются единичные публикации, обобщающие опыт хирургического лечения 10—30 больных с цистаденомами и цистаденокарциномами печени [74, 75].

Институт хирургии располагает опытом хирургического лечения 29 больных с цистаденомами печени и 4 больных с цистаденокарциномами пече-

ни. Большинство из них прооперированы в последние 3 года. Во всех наблюдениях ГБЦА и цистаденокарциномы имели место у женщин. Дифференциальная диагностика ГБЦА проводится с непаразитарными простыми билиарными кистами печени и эхинококком печени. Ультразвуковые признаки цистаденомы печени: 1) тонкая гиперэхогенная капсула; 2) наличие гиперэхогенных перегородок (в $2/3$ наблюдений); 3) анэхогенное содержимое, 4) регистрация сосудов в капсуле и перегородках — единственный достоверный доплерографический признак (чувствительность — 100%). Отсутствие кровотока не исключает наличие кистозной опухоли (специфичность — 42%). Для цистаденокарциномы и цистаденомы характерным симптомом является расширение проксимальных к кисте участков желчных протоков («масс»-эффект) [76]. Характерный признак ГБЦА — наличие солитарной кисты, как правило, локализуемой в 4-м сегменте печени. Обнаружение такой кисты у женщины косвенно свидетельствует о высокой вероятности цистаденомы.

Цистаденокарциномы отличаются от цистаденомы наличием «плюс»-ткани в просвете кисты. У всех прооперированных в Институте хирургии пациенток с цистаденокарциномой анамнез наличия кисты в печени был длительным (более 20 лет).

Накопленный в Институте хирургии опыт позволяет считать, что при обоснованном подозрении или подтверждении диагноза цистаденомы операция должна быть выполнена в радикальном объеме, предусматривающем иссечение стенки кисты. Допустимо выполнение операции в объеме энуклеа-

ции кисты. Методы химической абляции внутренней выстилки кистозной опухоли как самостоятельный метод лечения, так и в сочетании с частичной резекцией стенки кисты, представляются нерадикальными и ведут к рецидиву заболевания. Обязательно интраоперационное гистологическое исследование стенки кисты. Локализация цистаденомы вблизи ворот печени повышает риск оперативного вмешательства. Обширная резекция печени является единственным методом лечения цистаденокарциномы в силу гигантских размеров кист на момент первичной диагностики, тем не менее операция по этой же причине может оказаться паллиативной. Обязательно назначение адъювантной химиотерапии в случае паллиативного вмешательства (R2).

Заключение

Прогресс современных методов визуализации и средств лечения, применяемых в хирургической гепатологии, позволили существенно расширить показания к хирургическому лечению большинства доброкачественных и злокачественных опухолей печени с хорошими непосредственными и отдаленными результатами. Тем не менее существует ряд нерешенных вопросов, связанных с поздней диагностикой и распространенностью опухолевого процесса. В связи с этим приобретает критическое значение информированность врачей-гастроэнтерологов, а также врачей других специальностей о современном состоянии и возможностях хирургии печени, а также особенностях течения и прогноза наиболее распространенных опухолей печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127 (12): 2893—2917.
2. Adam R., De Gramont A., Figueras J., Guthrie A., Kokudo N., Kunstlinger F., Loyer E., Poston G., Rougier P., Rubbia-Brandt L., Sobrero A., Tabernero J., Teh C., van Cutsem E. The Oncosurgery Approach to Managing Liver Metastases from Colorectal Cancer: A Multidisciplinary International Consensus. *Oncologist* 2012; 17 (10): 1225—1239.
3. Nordlinger B., van Cutsem E., Rougier P., Köhne C.H., Ychou M., Sobrero A., Adam R., Arvidsson D., Carrato A., Georgoulas V., Giuliantie F., Glimelius B., Gollig M., Gruenberger T., Tabernero J., Wasan H., Poston G. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? Areport from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2037—2045.
4. Van den Eynde M., Hendlitz A. Treatment of colorectal liver metastases: A review. *Rev Recent Clin Trials* 2009; 4: 56—62.
5. Poston G.J., Figueras J., Giuliantie F., Nuzzo G., Sobrero A.F., Gigot J.F., Nordlinger B., Adam R., Gruenberger T., Choti M.A., Bilchik A.J., van Cutsem E.J., Chiang J.M., D'Angelica M.I. Urgent need for a new staging system in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4828—4833.
6. Van Cutsem E., Nordlinger B., Adam R., Köhne C.H., Pozzo C., Poston G., Ychou M., Rougier P. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2006; 42 (14): 2212—2221.
7. Alberts S.R., Horvath W.L., Sternfeld W.C., Goldberg R.M., Mahoney M.R., Dakhil S.R., Levitt R., Rowland K., Nair S., Sargent D.J., Donohue J.H. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol* 2005; 36: 9243—9249.
8. Muratore A., Zorzi D., Bouzari H., Amisano M., Massucco P., Sperti E., Capussotti L. Asymptomatic colorectal cancer with un-resectable liver metastases: immediate colorectal resection or up-front systemic chemotherapy? *Ann Surg Oncol* 2007; 14 (2): 766—770.
9. Ebell M.H., Siwek J., Weiss B.D., Woolf S.H., Susman J., Bowman M. Strength of Recommendation Taxonomy (SORT): A Patient-Centered Approach to Grading Evidence in the Medical Literature. *Am Fam Physician* 2004; 69 (3): 548—556.
10. Altendorf-Hofmann A., Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12 (1): 165—192.
11. Vauthey J.N., Zorzi D., Pawlik T.M. Making unresectable hepatic colorectal metastases resectable — does it work? *Semin Oncol* 2005; 32 (6 Suppl 9): 118—122.
12. Pozzo C., Basso M., Cassano A., Quirino M., Schinzari G., Trigila N., Vellone M., Giuliantie F., Nuzzo G., Barone C. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2004; 15 (6): 933—939.
13. Yoo P.S., Lopez-Soler R.I., Longo W.E., Cha C.H. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the age of neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab. *Clin Colorectal Cancer* 2006; 6 (3): 202—207.
14. Bilchik A.J., Poston G., Curley S.A., Strasberg S., Saltz L., Adam R., Nordlinger B., Rougier P., Rosen L.S. Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: a cautionary note. *J Clin Oncol* 2005; 20 (36): 9073—9078.

15. Kishi Y., Zorzi D., Contreras C.M., Maru D.M., Kopetz S., Ribero D., Motta M., Ravarino N., Risio M., Curley S.A., Abdalla E.K., Capussotti L., Vauthey J.N. Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2010; 17 (11): 2870–2876.
16. Andreou A., Brouquet A., Abdalla E.K., Aloia T.A., Curley S.A., Vauthey J.N. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases is associated with a high survival rate. *HPB (Oxford)* 2011; 13 (11): 774–782.
17. Carpizo D.R., Are C., Jarnagin W., Dematteo R., Fong Y., Gonen M., Blumgart L., D'Angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center. *Ann Surg Oncol* 2009; 16 (8): 2138–2146.
18. Carpizo D.R., D'Angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the presence of extrahepatic disease. *Ann Surg Oncol* 2009; 16 (9): 2411–2421.
19. Pulitanò C., Bodingbauer M., Aldrighetti L., Choti M.A., Castillo F., Schulich R.D., Gruenberger T., Pawlik T.M. Liver resection for colorectal metastases in presence of extrahepatic disease: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2011; 18 (5): 1380–1388.
20. Wong S.L., Mangu P.B., Choti M.A., Crocenzi T.S., Dodd G.D. 3rd, Dorfman G.S., Eng C., Fong Y., Giusti A.F., Lu D., Marsland T.A., Michelson R., Poston G.J., Schrag D., Seidenfeld J., Benson A.B. 3rd. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 20 (3): 493–508.
21. Cirocchi R., Trastulli S., Boselli C., Montedori A., Cavaliere D., Parisi A., Noya G., Abraha I. Radiofrequency ablation in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 13 (6): CD006317.
22. Fattovich G., Straffolini T., Zagni I., Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127 (5 Suppl 1): 35–50.
23. Liu C.J., Kao J.H. Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: epidemiology and pathogenic role of viral factors. *J Chin Med Assoc* 2007; 70 (4): 141–145.
24. Wu B.K., Li C.C., Chen H.J., Chang J.L., Jeng K.S., Chou C.K., Hsu M.T., Tsai T.F. Blocking of G1/S transition and cell death in the regenerating liver of hepatitis B virus X protein transgenic mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 340 (3): 916–928.
25. Yuen M.F., Tanaka Y., Fong D.Y., Fung J., Wong D.K., Yuen J.C., But D.Y., Chan A.O., Wong B.C., Mizokami M., Lai C.L. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50 (1): 80–88.
26. El-Serag H.B., Rudolph K.L. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132 (7): 2557–2576.
27. Calle E.E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K., Thun M.J. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348 (17): 1625–1638.
28. Moller H., Mellemegaard A., Lindvig K., Olsen J.H. Obesity and cancer risk: a Danish record-linkage study. *Eur J Cancer* 1994; 30A (3): 344–350.
29. Bruix J., Sherman N. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *AASLD Practice Guidelines*; 2010.
30. Miller G., Schwartz L.H., D'Angelica M. The use of imaging in the diagnosis and staging of hepatobiliary malignancies. *Surg Oncol Clin N Am* 2007; 16 (2): 343–368.
31. Forner A., Vilana R., Ayuso C., Bianchi L., Solé M., Ayuso J.R., Boix L., Sala M., Varela M., Llovet J.M., Brú C., Bruix J. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008; 47 (1): 97–104.
32. Sangiovanni A., Manini M.A., Iavarone M., Romeo R., Forzenigo L.V., Fraquelli M., Massironi S., Della Corte C., Ronchi G., Rumi M.G., Biondetti P., Colombo M. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut* 2010; 59 (5): 638–644.
33. Farinati F., Marino D., De Giorgio M., Baldan A., Cantarini M., Cursaro C., Rapaccini G., Del Poggio P., Di Nolfo M.A., Benvegnù L., Zoli M., Borzio F., Bernardi M., Trevisani F. Diagnostic and prognostic role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: both or neither? *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (3): 524–532.
34. Lok A.S., Sterling R.K., Everhart J.E., Wright E.C., Hoefs J.C., Di Bisceglie A.M., Morgan T.R., Kim H.Y., Lee W.M., Bonkovsky H.L., Dienstag J.L. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2010; 138 (2): 493–502.
35. Chevret S., Trinchet J.C., Mathieu D., Rached A.A., Beaugrand M., Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. *J Hepatol* 1999; 31 (1): 133–141.
36. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 1998; 28 (3): 751–755.
37. Leung T.W., Tang A.M., Zee B., Lau W.Y., Lai P.B., Leung K.L., Lau J.T., Yu S.C., Johnson P.J. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer* 2002; 15 (6): 1760–1769.
38. Llovet J.M., Brú C., Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19 (3): 329–338.
39. Omagari K., Honda S., Kadokawa Y., Isomoto H., Takeshima F., Hayashida K., Mizuta Y., Murata I., Kohno S. Preliminary analysis of a newly proposed prognostic scoring system (SLiDe score) for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19 (7): 805–811.
40. Kudo M., Chung H., Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol* 2003; 38 (3): 207–215.
41. Shoup M., Gonen M., D'Angelica M., Jarnagin W.R., DeMatteo R.P., Schwartz L.H., Tuorto S., Blumgart L.H., Fong Y. Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg* 2003; 7 (3): 325–230.
42. Назаренко Н.А. Обширные резекции печени. Автореф. ... д-ра мед. наук. М 2005: 22–26.
43. Farges O., Belghiti J., Kianmanesh R., Regimbeau J.M., Santoro R., Vilgrain V., Denys A., Sauvanet A. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Ann Surg* 2003; 237 (2): 208–217.
44. Chok K.S., Ng K.K., Poon R.T., Lo C.M., Fan S.T. Impact of postoperative complications on long-term outcome of curative resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2009; 96 (1): 81–87.
45. Kianmanesh R., Regimbeau J.M., Belghiti J. Selective approach to major hepatic resection for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12 (1): 51–63.
46. Yamakado K., Nakatsuka A., Takaki H., Yokoi H., Usui M., Sakurai H., Isaji S., Shiraki K., Fuke H., Uemoto S., Takeda K. Early-stage hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation combined with chemoembolization versus hepatectomy. *Radiology* 2008; 247 (1): 260–266.
47. Вишневецкий В.А., Ефанов М.Г., Икрамов Р.З., Егоров В.И., Назаренко Н.А., Шевченко Т.А., Ионкин Д.А., Козырин И.А., Казаков И.В. Отдаленные результаты резекций печени у больных с метастазами колоректального рака и первичным раком печени. *Анналы хир гепатол* 2010; 15 (1): 43–52.
48. Mazzaferro V., Regalia E., Doci R., Andreola S., Pulvirenti A., Bozzetti F., Montalto F., Ammatuna M., Morabito A., Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334 (11): 693–699.
49. Ioannou G.N., Perkins J.D., Carithers R.L. Jr. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: impact of the MELD allocation system and predictors of survival. *Gastroenterology* 2008; 134 (5): 1342–1351
50. Pompili M., Mirante V.G., Rondinara G., Fassati L.R., Piscaglia F., Agnes S., Covino M., Ravaioli M., Fagioli S., Gasbarrini G., Rapaccini G.L. Percutaneous ablation procedures in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma submitted to liver transplantation: Assessment of efficacy at explant analysis and of safety for tumor recurrence. *Liver Transpl* 2005; 11 (9): 1117–1126.
51. Mazzaferro V., Battiston C., Perrone S., Pulvirenti A., Regalia E., Romito R., Sarli D., Schiavo M., Garbagnati F., Marchianò A., Spreafico C., Camerini T., Mariani L., Miceli R., Andreola S. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg* 2004; 240 (5): 900–909.
52. DuBay D.A., Sandroussi C., Kachura J.R., Ho C.S., Beecroft J.R., Vollmer C.M., Ghanekar A., Guba M., Cattral M.S., McGilvray I.D., Grant D.R., Greig P.D. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *HPB (Oxford)* 2011; 13 (1): 24–32.
53. Ravaioli M., Grazi G.L., Piscaglia F., Trevisani F., Cescon M., Ercolani G., Vivarelli M., Golfieri R., D'Errico Grigioni A., Panzini I., Morelli C., Bernardi M., Bolondi L., Pinna A.D. Liver transplantation for hepatocellular

- carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. *Am J Transplant* 2008; 8 (12): 2547–2557.
54. Shiina S., Teratani T., Obi S., Sato S., Tateishi R., Fujishima T., Ishikawa T., Koike Y., Yoshida H., Kawabe T., Omata M. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005; 129 (1): 122–130.
 55. Huang J., Yan L., Cheng Z., Wu H., Du L., Wang J., Xu Y., Zeng Y. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010; 252 (6): 903–912.
 56. Ramsey D.E., Kernagis L.Y., Soulen M.C., Geschwind J.F. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13 (9 Pt 2): 211–221.
 57. Wang W., Shi J., Xie W.F. Transarterial chemoembolization in combination with percutaneous ablation therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Int* 2010; 30 (5): 741–749.
 58. Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V., Hilgard P., Gane E., Blanc J.F., de Oliveira A.C., Santoro A., Raoul J.L., Forner A., Schwartz M., Porta C., Zeuzem S., Bolondi L., Goret T.F., Galle P.R., Seitz J.F., Borbath I., Häussinger D., Giannaris T., Shan M., Moscovici M., Voliotis D., Bruix J. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359 (4): 378–390.
 59. Yau T., Chan P., Ng K.K., Chok S.H., Cheung T.T., Fan S.T., Poon R.T. Phase 2 open-label study of single-agent sorafenib in treating advanced hepatocellular carcinoma in a hepatitis B-endemic Asian population: presence of lung metastasis predicts poor response. *Cancer* 2009; 115 (2): 428–436.
 60. Nathan H., Aloia T.A., Vauthey J.N., Abdalla E.K., Zhu A.X., Schulick R.D., Choti M.A., Pawlik T.M. A proposed staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009; 16 (1): 14–22.
 61. Lang H., Sotiropoulos G.C., Sgourakis G., Schmitz K.J., Paul A., Hilgard P., Zöpf T., Trarbach T., Malagó M., Baba H.A., Broelsch C.E. Operations for intrahepatic cholangiocarcinoma: single-institution experience of 158 patients. *J Am Coll Surg* 2009; 208 (2): 218–228.
 62. Nakagohri T., Asano T., Kinoshita H., Kenmochi T., Urashima T., Miura F., Ochiai T. Aggressive surgical resection for hilar-invasive and peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg* 2003; 27 (3): 289–293.
 63. Murakami Y., Uemura K., Sudo T., Hashimoto Y., Nakashima A., Kondo N., Sakabe R., Ohge H., Sueda T. Prognostic factors after surgical resection for intrahepatic, hilar, and distal cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011; 18 (3): 651–658.
 64. Endo I., Gonen M., Yopp A.C., Dalal K.M., Zhou Q., Klimstra D., D'Angelica M., DeMatteo R.P., Fong Y., Schwartz L., Kemeny N., O'Reilly E., Abou-Alfa G.K., Shimada H., Blumgart L.H., Jarnagin W.R. Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. *Ann Surg* 2008; 248 (1): 84–96.
 65. Кармазановский Г.Г., Вилявин М.Ю., Никитаев Н.С. Компьютерная томография печени и желчных путей. М: Паганель-Бук 1997: 149–151.
 66. Creasy G., Flickinger F., Kraus R. Maternal liver hemangioma in pregnancy as an incidental finding. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 10–14.
 67. Reyes M., Monsalve V., Hepp J. A giant hepatic hemangioma and pregnancy. *Rev Chil Obstet Gynecol* 1992; 57: 359–361.
 68. Sewell J.H., Weiss K. Spontaneous rupture of hemangioma of the liver. A review of the literature and presentation of illustrative case. *Arch Surg* 1961; 83: 729–733.
 69. Baum J.K., Bookstein J.J., Holtz F., Klein E.W. Possible association between benign hepatomas and oral contraceptives. *Lancet* 1973; 2: 926–929.
 70. Choi B.Y., Nguyen M.H. The diagnosis and management of benign hepatic tumors. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 401–412.
 71. Labrune P., Trioche P., Duvaltier I., Chevalier P., Odièvre M. Hepatocellular adenomas in glycogen storage disease type I and III: a series of 43 patients and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 276–279.
 72. Noels J.E., van Aalten S.M., van der Windt D.J., Kok N.F., de Man R.A., Terkivatan T., Ijzermans J.N. Management of hepatocellular adenoma during pregnancy. *J Hepatol* 2011; 54: 553–558.
 73. Okamura Y., Maeda A., Matsunaga K., Kanemoto H., Furukawa H., Sasaki K., Yamaguchi S., Uesaka K. Hepatocellular adenoma in a male with familial adenomatous polyposis coli. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16: 571–574.
 74. Yu J., Wang Y., Yu X., Liang P. Hepatobiliary Mucinous Cystadenoma and Cystadenocarcinoma: Report of Six Cases and Review the Literature. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 451–455.
 75. Sang X., Sun Y., Mao Y., Yang Z., Lu X., Yang H., Xu H., Zhong S., Huang J. Hepatobiliary cystadenomas and cystadenocarcinomas: a report of 33 cases. *Liver Int* 2011; 31 (9): 1337–1344.
 76. Kim J.Y., Kim S.H., Eun H.V., Lee M.W., Lee J.Y., Han J.K., Choi B.I. Differentiation between biliary cystic neoplasms and simple cysts of the liver: Accuracy of CT. *Am J Roentgenol* 2010; 195 (5): 1142–1148.