

ОБЗОР КЛАССИФИКАЦИЙ ПРОМЕЖУТОЧНОЙ СТАДИИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ

Д.М. Хайцман, И.В. Погребняков, Э.Р. Виршке, И.А. Трофимов, Д.Ю. Францев, И.А. Джаниян, В.В. Бредер, Б.И. Долгушин

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24.

Контакты: Хайцман Дарья Михайловна, d.khaitzman@gmail.com

Реферат

Заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) остается пока высокой — данная нозология занимает пятое место в мире среди онкологических заболеваний. Подходы к лечению варьируются в зависимости от распространенности опухолевого процесса. Согласно классификации BCLC, пациентам со стадией В рекомендовано проведение трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ), однако в эту группу входят пациенты с различной степенью внутрипеченочного распространения опухоли, а также с различным функциональным состоянием печени. Разрабатываются новые классификации, которые определяют тактику лечения и прогноз выживаемости, принимая во внимание гетерогенность данной группы больных. Целью настоящей работы является литературный обзор существующих классификаций и описание их прогностического значения.

Ключевые слова: *гепатоцеллюлярная карцинома, трансартериальная химиоэмболизация, классификация BCLC*

Для цитирования: Хайцман Д.М., Погребняков И.В., Виршке Э.Р., Трофимов И.А., Францев Д.Ю., Джаниян И.А., Бредер В.В., Долгушин Б.И. Обзор классификаций промежуточной стадии гепатоцеллюлярной карциномы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2021;4(1):53-64.

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-1-53-64

Введение

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) — одно из наиболее распространенных первичных злокачественных образований печени и занимает пятое место среди всех онкологических заболеваний в мире [1–3]. Согласно классификации Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), трансартериальная химиоэмболизация печени (ТАХЭ) рекомендована при нерезектабельной ГЦК промежуточной стадии (рис. 1) как основной метод лечения, что закреплено в рекомендациях European Society for Medical Oncology, The National Comprehensive Cancer Network, Российского общества клинической онкологии [4–6]. ТАХЭ является стан-

дартном лечения при стадии BCLC В, которая включает в себя следующие критерии: мультифокальное несимптомное опухолевое поражение, отсутствие сосудистой инвазии, отсутствие тромбоза воротной вены, сохранная функция печени (Child-Pugh A/B), а также удовлетворительный функциональный статус пациента (ECOG 0) [4].

Несмотря на столь широкое распространение данной классификации в повсеместной клинической практике, контингент пациентов со стадией BCLC В крайне гетерогенный: в него входят пациенты как с мультифокальным поражением, так и солитарным нерезектабельным, а также с разным функциональным состоянием печени по шкале Child-Pugh, которое



Рис. 1. Барселонская система стадирования гепатоцеллюлярной карциномы

Fig. 1. Barcelona Clinic Liver Cancer staging for hepatocellular carcinoma

варьирует от абсолютно сохранной паренхимы до осложнений в виде рефрактерного асцита и печеночной энцефалопатии у пациентов с декомпенсированным циррозом. Несмотря на то, что ТАХЭ рекомендована всей столь неоднородной группе больных, не все пациенты будут иметь одинаковый эффект в связи с вышесказанным [7]. В сравнении с медианой двухлетней выживаемости пациентов, не получавших лечение, которая составляет от 10 до 13 мес, выживаемость после ТАХЭ крайне вариабельна: от 26 до 45 мес в случае хорошего ответа и менее 11 мес — в случае плохого [4, 8, 9].

В связи с этим разрабатываются различные классификации промежуточной стадии ГЦК, основной целью которых является отбор пациентов на ТАХЭ, а именно выделение той группы больных, для которых внутрисосудистое вмешательство станет наилучшей лечебной опцией.

Анализ и классификация

BCLC B Bolondi's subclassification

В 2012 г. Bolondi et al предложили субклассификацию BCLC B (табл. 1), принимая во внимание абсолютно разные категории больных относительно количества и размера опухолевых узлов в печени, а также функционального состояния печеночной паренхимы по Child-Pugh [10]. Было предложено разделить группу B на четыре подгруппы: B1, B2, B3, B4 и quasi C соответственно, причем внутри этих подгрупп подход к лечению вариабелен. Следует отметить, что подгруппы B1–B4 включают в себя пациентов без тромбоза сегментарных ветвей воротной вены, в отличие от последней — quasi C, которая будет рассмотрена ниже.

Подгруппа B1 включает в себя пациентов с компенсированным циррозом и сохранной функцией печени: класс A или B

Таблица 1

Авторский перевод критериев Bolondi et al

Author's translation of Bolondi criteria

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

Примечания:

* — при выраженном/рефрактерном асците или желтухе (with severe/refractory ascites or jaundice);

** — при включении в Ut7 и ECOG0 (within Ut7 and ECOG0)

(7 баллов) по шкале Child-Pugh, но без клинических признаков декомпенсации цирроза печени или наличия его в анамнезе (асцит или желтуха); функциональный статус ECOG0. Опухолевое поражение может быть мультифокальным и крупных размеров, но не массивное (bulky). В качестве ориентира используются критерий отбора пациентов на трансплантацию печени up-to-seven, который сочетает в себе количество узлов и размер наибольшего из них, при этом сумма наибольших измерений не должна быть больше семи сантиметров. В качестве основного лечения авторы предлагают проведение ТАХЭ.

Подгруппа B2 включает в себя пациентов с классом Child-Pugh A, но не подходящих под критерии up-to-seven, а также без клинических проявлений асцита, желтухи и с хорошим функциональным статусом (ECOG0). Этим пациентам также

может быть предложена ТАХЭ, однако, по мнению авторов, нет убедительных данных относительно высокой эффективности этой опции в данной ситуации. Пациенты с классом Child-Pugh B не входят в эту группу из-за высокого риска повреждения печеночной паренхимы в связи с большими размерами опухоли и соответствующего объема эмболизации. Если узел массивный (bulky), то есть его размер превышает порог 10 см, или количество узлов неисчислимо, то вероятность ответа на ТАХЭ низкая, а риск развития декомпенсации цирроза или осложнений, напротив, весьма высок. Этим пациентам может быть предложена системная терапия; также помимо подобной клинической ситуации системная терапия может быть назначена и при прочих противопоказаниях к внутрисосудистому вмешательству, например, при выраженной почечной недостаточности.

Подгруппа В3 включает в себя пациентов с классом В (7 баллов) по шкале Child–Pugh, ECOG0 и размерами опухолевого поражения, выходящего за пределы up-to-seven. Для этой группы пациентов риск повреждения паренхимы печени в связи с большой площадью эмболизируемой печеночной паренхимы значителен, в особенности у пациентов с очень большим количеством узлов или наличием больших узлов, расположенных в разных сегментах печени. ТАХЭ для них может рассматриваться как лечебная опция, однако эти больные должны быть обследованы с особой тщательностью: оценка объема функционирующей печеночной паренхимы, изучение этиологии заболевания и распространенности процесса. В идеале, авторы рекомендуют включать таких пациентов в рандомизированные клинические исследования.

Подгруппа В4 включает в себя пациентов с декомпенсированным циррозом класса Child–Pugh В (8–9 баллов) с выраженным асцитом и желтухой. Для некоторых из них ожидаемая продолжительность жизни определяется наличием и характером декомпенсации печени в большей степени, нежели прогрессированием опухолевого заболевания. Подход к ведению подобных пациентов вариателен — среди них есть то небольшое количество пациентов, которым может быть предложена трансплантация печени, если они соответствуют критериям up-to-seven и если эти критерии принимаются в конкретном референсном центре. Если рассматривать необходимую терапию down-stage у этих пациентов, то вряд ли они смогут ее перенести, однако при трансплантации печени у пациентов В4 ответ может составлять до 50 % [11]. Без трансплантации прогноз этой группы больных неутешителен, и они могут получать только поддерживающую терапию, так как любое другое лечение скорее вызовет нарушение функции печени, что снизит, а не увеличит выживаемость. В связи с этим пациенты ECOG1 также могут быть отнесены к В4, так как иногда сложно отличить

симптомы, вызванные онкологическим заболеванием от симптомов, вызванных циррозом печени. С точки зрения технической возможности выполнения ТАХЭ, существуют пациенты Child–Pugh В (8 баллов), подходящие под критерии up-to-seven, которые могли бы быть кандидатами для проведения ТАХЭ с использованием насыщенных химиопрепаратом микросфер (DEB-TACE), однако пока нет убедительных данных относительно преимуществ данного подхода в отношении выживаемости.

Помимо вышеперечисленных подгрупп существует категория больных Child–Pugh А с подозрением на опухолевый тромбоз сегментарных ветвей воротной вены, которые находятся между промежуточной и распространенной стадиями (quasi C): для этих больных рекомендовано проведение ТАХЭ согласно рекомендациям Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению болезней печени [12]. Если вероятность тромбоза высока, то, согласно литературным данным, этим пациентам показана системная терапия. Впрочем, следует отметить, что проведение ТАХЭ или трансартериальной эмболизации (ТАЭ) не противопоказано с точки зрения технической возможности выполнения при тромбозе сегментарных ветвей воротной вены.

Несмотря на то, что эта система позволяет хотя бы каким-то образом классифицировать такую неоднородную группу как BCLC В, она подверглась критике, причем небезосновательно. В1–В2 — это, по сути, пациенты Child–Pugh классов А и В одновременно (5–7 и 5–6 баллов), что осложняет субстадирование. К тому же, классификация рекомендует ТАХЭ в качестве первой линии в подгруппе В1–2, пациентам подгруппы В3 рекомендовано участие в рандомизированных клинических исследованиях в качестве альтернативы (при отсутствии первой линии, что осложняет ее использование в клинической практике), а для подгруппы В4 предложена наилучшая поддерживающая терапия.

В 2014 г. Na et al [13] изучили критерии Bolondi et al на группе из 466 пациентов,

чь опухоли поражения классифицировались как BCLC B. Группа этих авторов модифицировала классификацию следующим образом: B3 и B4 были объединены в подгруппу BIII, введены подгруппы B1 и BII, которые соответствовали подгруппам B1 и B2 соответственно. Медиана выживаемости после ТАХЭ значительно различалась между тремя подгруппами (41,0 vs 22,1 vs 16,6 мес, $p \leq 0,001$), что может говорить о возможной эффективности данной модификации стратификации больных.

Также валидность критериев была оценена в ретроспективном исследовании из Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA), в котором участвовали 269 пациентов, ранее не получавших лечение по поводу ГЦК [14]. В исследовании выживаемость снижалась от подгруппы к подгруппе: B1 ($n = 65$, 24,2 %; 25 мес), B2 ($n = 105$, 39,0 %; 16 мес), B3 ($n = 22$, 8,2 %; 9 мес), and B4 ($n = 77$, 28,6 %; 5 мес; $p < 0,0001$).

Проведенный в 2014 г. Weinmann et al анализ выживаемости пациентов, ранжированных и получавших терапию согласно данной классификации, показал отсутствие значимых различий в выживаемости между подгруппами B1 и B2 и показал значимые различия в выживаемости при комбинации терапии первой линии и альтернативными видами лечения между группами B1–B3, что может быть связано с радикально лечебным воздействием ортотопической трансплантации печени [15].

Ciria et al провели ретроспективный анализ данных от 80 пациентов с ГЦК промежуточной стадии и ранжировали больных согласно критериям Bolondi et al [16]. Было выявлено, что различия в пятилетней выживаемости после ТАХЭ и резекции печени статистически незначимы (38,6 % vs 44,4 %, $p = 0,229$); пятилетняя выживаемость была выше у подгруппы B1, нежели у подгрупп B2–B4, которым проводились резекция печени или ТАХЭ (63,2 % vs 20 %; $p = 0,15$ в группе ТАХЭ и 62,5 % vs 30 %; $p = 0,012$ в группе хирургического лечения). При проведении многофакторного анализа показатель общего билирубина и

принадлежность к подгруппам B2 и B3–4 против подгруппы B1 являлись независимыми предикторами летальности. Ciria et al предложили выполнять резекцию печени пациентам подгруппы B1 и некоторым представителям других подгрупп, если они подходят по патоморфологическим и анатомическим критериям [16].

Впрочем, несмотря на хорошие результаты, существует ряд ограничений. Во-первых, классификация Bolondi et al стратифицирует больных согласно четырем критериям, но функциональный статус ECOG — относительно субъективный фактор, и, как говорилось выше, не всегда возможно найти отличия между симптомами цирроза и онкологического заболевания. Во-вторых, ни одна из радикальных опций не рекомендована в качестве первой линии при промежуточной стадии ГЦК. Некоторые последние исследования показали увеличение выживаемости при проведении радикального лечения при промежуточной стадии ГЦК, а трансплантация и резекция печени улучшили выживаемость в очень небольшой выборке пациентов [17, 18]. Также необходимо указать, что данная классификация не позволяет учитывать возникновение узлов ГЦК в отсутствие цирроза — так называемая ГЦК *de novo*.

Yamakodo et al предложили субклассификацию BCLC B, основываясь на размере и количестве узлов и классу Child–Pugh пациентов, подвергшихся ТАХЭ [19]. Они обнаружили, что наличие до четырех узлов с размерами до 7 см в диаметре и класс по Child–Pugh являются важными прогностическими факторами при ГЦК промежуточной стадии. Кроме этого, авторы разделили эту стадию на 4 подгруппы, основываясь на этих двух прогностических факторах: оказалось, что пациенты группы B1 имели большую выживаемость, нежели в B2–B4. Авторы заключили, что оптимальными кандидатами на ТАХЭ являются пациенты с циррозом класса Child–Pugh A и опухолевым поражением вышеописанных характеристик.

Wang et al подтвердили возможность применения критерия Bolondi et al как прогностического инструмента для промежуточной стадии ГЦК, а также выяснили, что альфа-фетопротеин (АФП) > 200 нг/мл и уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) > 40 МЕ/л являются факторами прогноза. В связи с этим они предлагают разделить стадии В1 и В2 на В1а (АФП < 200 нг/мл) и В1b (АФП > 200 нг/мл), а также В2 на В2а (АФП < 200 нг/мл) и В2b (АФП > 200 нг/мл) соответственно [20].

BCLC B modified Bolondi's subclassification (Kinki criteria)

В 2015 г. Kudo et al предложили модифицированную и несколько упрощенную классификацию Bolondi et al, которая называется Kinki criteria [21].

Авторы разделили пациентов промежуточной стадии BCLC B на три группы (табл. 2) в зависимости от количества баллов по Child-Pugh (5–7 или 8–9), соответствия Миланским критериям и up-to-seven (входит/не входит). Они предлагают резекцию и радиочастотную абляцию (РЧА) при

Таблица 2

Авторский перевод критериев Kinki Author's translation of Kinki criteria

Подгруппа BCLC B	B1	B2	B3	
Баллы по Child-Pugh	5–7	5–7	8–9	
Миланские критерии	Включение	Исключение	Любой вариант	
			Включение	Исключение
Подгруппа			B3 A	B3 B
Терапевтическая концепция	Куративное лечение	Не-куративное лечение, паллиативное	Куративное при включении в Ut7	Паллиативное
Первая линия	Резекция, абляция, суперселективная ТАХЭ	DEB-TACE*, HAIC**, сорафениб***	Трансплантация, абляция, суперселективная ТАХЭ	HAIC, селективная DEB-TACE
Альтернативная опция	DEB-TACE (большой узел, Child-Pugh 7) B-TACE****	cTACE*****	DEB-TACE, B-TACE, HAIC	Наилучшая поддерживающая терапия

Примечание:

* — для узлов > 6 см (for tumors > 6 cm);

** — химиоинфузия в печеночную артерию, для множественных узлов > 6 см (chemoinfusion into hepatic artery, for multiply tumors > 6 cm);

*** при 5–6 баллах по Child-Pugh (with Child-Pugh 5–6 points);

**** — ТАХЭ с баллон-окклюдером, при небольшом количестве узлов (TACE with occlusion balloon catheter, small number of tumors);

***** — конвенциональная ТАХЭ с липиодолом (conventional TACE with lipiodol)

лечении пациентов подгруппы В1, основываясь на том, что резекция — хорошая лечебная опция для пациентов с сохранной функцией печени (цирроз печени класса Child-Pugh А (5 баллов)) и солитарным, но крупным узлом, в том время как РЧА может быть применена при 4–6 небольших узлах. Если размер узла больше 5 см, то РЧА может быть использована после ТАХЭ для увеличения площади воздействия.

У пациентов подгруппы В2 с большими узлами, выходящими за пределы Миланских критериев, авторы активно проводят сеансы ДЕВ-ТАСЕ, а у пациентов с множественными узлами, выходящими за пределы up-to-seven, используют внутриартериальную химиотерапию (НАИС) чаще, чем ТАХЭ с использованием микросфер. При неэффективности НАИС рекомендуется переход на терапию сорафенибом.

Пациенты подгруппы В3 обычно получают паллиативное лечение, аналогично пациентам класса С по Child-Pugh, однако у тех, кто соответствует критерию up-to-seven, необходима оценка потенциального лечебного эффекта от суперселективной ТАХЭ или РЧА. У пациентов, отвечающих данным критериям, может быть также рассмотрена трансплантация печени, в том числе после down-staging терапии. Аналогично, пациенты подгруппы В2, входящие в вышеописанные критерии, могут получать лечение посредством НАИС или селективной ДЕВ-ТАСЕ при условии минимального ухудшения печеночной функции.

Авторы настоящей работы проанализировали результаты лечения пациентов, получавших сТАСЕ в своем лечебном учреждении, в соответствии с Kinki criteria. Общая выживаемость пациентов подгруппы В1 практически идентична таковой при стадии BCLC А, в связи с чем им можно предложить куративное лечение, включающее в себя суперселективную сТАСЕ и/или резекцию/абляцию. Выживаемость пациентов подгруппы В3 совпадает с выживаемостью при стадии BCLC С, что может предполагать отсутствие преимущества повторных сеансов сТАСЕ у первой груп-

пы над второй. Тем не менее, пациентам подгруппы В3, которые входят в критерии up-to-seven (подгруппа В3а), могут быть рекомендованы суперселективная сТАСЕ и РЧА до тех пор, пока они будут вносить положительный вклад в выживаемость за счет эффективности лечения, минимизируя при этом повреждение ткани печени; также могут быть предложены суперселективная сТАСЕ, РЧА, суперселективная ДЕВ-ТАСЕ, НАИС.

Аналогичная группа больных, но выходящая из критериев up-to-seven (подгруппа В3b), может получать селективную ДЕВ-ТАСЕ и НАИС в связи с их наименьшей токсичностью для печени — аналогично пациентам с циррозом печени Child-Pugh С. Однако авторы сознают, что на настоящий момент число пациентов подгрупп В3а и В3b слишком мало и пока что лучше их объединить в единую группу В3 при анализе данных выживаемости.

Arizuma et al так же в своем исследовании подтверждают отсутствие различий в выживаемости между пациентами BCLC А и подгруппой В1, а также между BCLC С и В3 [21].

Kim et al classification BCLC B

Kim et al применили на своей когорте больных с ГЦК критерии Bolondi et al, а также предложили свою классификацию BCLC В (табл. 3) [22]. Аналогично критериям Bolondi et al, учитывался характер цирроза печени (по Child-Pugh), функциональный статус ECOG, размеры и количество опухолевых узлов, однако вместо критерия up-to-seven авторы предлагают использование разработанного ими критерия up-to-eleven. Подсчет баллов производится так же, как и у предшественника, но общая сумма должна быть не более 11 см. На разработку данного критерия авторов вдохновила работа Yamakado et al [19], в которой были опубликованы данные о том, что наилучший эффект от ТАХЭ отмечается у пациентов с циррозом печени класса Child-Pugh А и с не более чем 4 узлами, наибольший из которых имел 7 см в диаметре.

Таблица 3

Авторский перевод классификации Kim et al**Author's translation of Kim et al classification**

Подгруппа BCLC B	B1	B2 A	B3 A	B3
Класс по Child-Pugh	A	A	B	B
Критерии Ut-11	Включение	Исключение	Включение	Исключение
ЕСОГ (связанный с онкологическим заболеванием)	0	0	0	0
Тромбоз воротной вены	нет	нет	нет	нет

Также Kim et al [22] обнаружили, что их расширенные критерии для трансплантации печени от живого донора подходят и для пациентов с ГЦК (наибольший диаметр опухоли 5 см, количество узлов 6) и имеют хорошее прогностическое значение. Другим отличием от классификации Bolondi et al является то, что авторы относят пациентов Child-Pugh B и подходящих под критерии up-to-eleven от пациентов с такой же функцией печени, но выходящих за эти критерии. Пациенты с 8 и 9 баллов по Child-Pugh отнесены к подгруппе B4 согласно Bolondi et al, несмотря на характер опухолевого поражения, но авторы считают, что выживаемость в этой группе после ТАХЭ претерпит изменения.

Они подразделили группу B на три подгруппы: B1, B2, B3. B1 включает в себя пациентов с сохранной функцией печени (Child-Pugh A) и с соответствием опухолевого поражения критериям up-to-eleven. B2 включает в себя группу больных с циррозом по Child-Pugh A, которые выходят за вышеописанные критерии или пациентов с циррозом по Child-Pugh B, входящие в них. И, наконец, подгруппа B3 включает в себя больных с циррозом по Child-Pugh B, не соответствующих up-to-eleven.

В работе [22] пациенты подгруппы B4 по Bolondi et al с циррозом печени и 8–9 баллами по Child-Pugh, подходящие под критерии up-to-seven, показали бóльшую выживаемость, нежели пациенты с той же функцией печени, но выходящие за пределы критериев (36,5 vs 11,4 мес, $p = 0,042$) после проведения ТАХЭ. Это может означать, что пациенты с декомпенсированным циррозом печени класса B по Child-Pugh (8 или 9 баллов) могут иметь лучшие показатели выживаемости при ограниченном опухолевом поражении. Цирротическое поражение печени само по себе может снизить выживаемость в этой когорте больных. Однако распространенность опухоли в данном случае также важна, так как рост опухоли ускоряет развитие повреждения печеночной паренхимы и портальной гипертензии, что уменьшает ожидаемую продолжительность жизни. Стоит отметить то, что критерий up-to-seven изначально относится к трансплантации печени от донора и, вероятно, может не вполне адекватно подходить к оценке опухолевого поражения при промежуточной стадии ГЦК с последующим ТАХЭ; на самом деле ТАХЭ проводится без определенных критериев количества и размера узлов. При использовании авторских критериев up-to-eleven и анализе выжива-

емости по подгруппам получены следующие результаты: B1($n = 410$) — 44,8 мес; B2 ($n = 364$) — 21,5 мес; B3 ($n = 47$) — 11,3 мес (при $p < 0,001$).

Авторы работы [22] сообщают, что наибольший эффект от ТАХЭ получен у пациентов с циррозом печени класса Child–Pugh A, которые входят в авторские критерии, и медиана общей выживаемости составила 44,8 мес.

Однако есть ряд ограничений, которые могут повлиять на результат: исследование было ретроспективным, одноцентровым и проводилось на азиатской популяции. Результаты для европейской популяции могут несколько отличаться в связи с эпидемиологическими особенностями гепатоцеллюлярного рака стран Запада.

Заключение

Группа пациентов со стадией BCLC B отличается значительной гетерогенностью: эти пациенты могут иметь как различный объем опухолевого поражения, так и различное функциональное состояние печени. Нельзя не согласиться с тем, что пациент с показателем по Child–Pugh A4 и пациент с Child–Pugh B8 по-разному отреагируют на лечение с точки зрения декомпенсации цирроза даже при приемлемом ответе опухоли на лечение.

Каждая классификация по-своему актуальна, критерии валидированы. Однако необходимо обращать внимание на такие факторы, как особенности развития ГЦК в той или иной стране, этиологию возникновения, маршрутизацию пациентов и подходы к их лечению. Также необходимо отметить, что ни одна из представленных выше классификаций не учитывает прогноз для пациентов без цирроза печени, в связи с чем возникает вопрос о том, какие факторы наибольшим образом влияют на показатели выживаемости этой группы больных. Также не рассматриваются вопросы биологического поведения опухоли, за исключением одной из редких классификаций, включающей в себя уровень альфа-

фетопротеина, что является одним из предикторов ответа на лечение.

На сегодняшний день в клиническую практику входит иммунотерапия, а также комбинированное лечение, включающее в себя комбинацию системной терапии и локальных методов, что требует проведения проспективных исследований для синхронизации существующих рекомендаций с последними исследованиями и возможным обновлением показателей выживаемости, а также подходов к лечению.

В Российской Федерации на данный момент не создана ни одна классификация промежуточной стадии ГЦК, материал которой мог бы помочь в определении значимых прогностических факторов для российской популяции, больных с ГЦК.

Разработка и валидация прогностической модели исходов лечения для BCLC B позволит качественно улучшить непосредственные и отдаленные результаты персонализированного подхода в терапии ГЦК.

Список литературы / References

1. Fitzmaurice C, Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level results from the global burden of disease study 2015. *JAMA Oncol.* 2017;3(12):1683-91. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.3055.
2. Tang A, Hallouch O, Chernyak V, Kamaya A, Sirlin CB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: target population for surveillance and diagnosis. In: *Abdominal Radiology*. Vol. 43, Springer New York LLC. 2018:13-25. DOI: 10.1007/s00261-017-1209.
3. Ghouri YA, Mian I, Rowe JH. Review of hepatocellular carcinoma: Epidemiology, etiology, and carcinogenesis. *Journal of Carcinogenesis.* 2017;16:1-8. DOI: 10.4103/jcar.JCar_9_16.
4. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma [Internet]. 2018 [cited 2020 May 23]. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
5. Benson AB, Abbott DE, Abrams TA, Anaya DA, Anders R, Brown D, et al. NCCN Guidelines Version 5.2020 Hepatobiliary Cancers [Internet]. 2020.

6. Бредер ВВ, Балахнин ПВ, Виршке ЭР и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных гепатоцеллюлярным раком. Практические рекомендации RUSSCO. 2020;10(3s2):455-74. [Breder VV, Balakhnin PV, Virshke ER, et al. Practical recommendations for drug therapy for patients with hepatocellular carcinoma. Practical recommendations RUSSCO. 2020;10(3s2):455-74. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-25.
7. Piscaglia F, Ogasawara S. Patient Selection for Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma: Importance of Benefit/Risk Assessment. *Liver Cancer*. 2018;7:104-19. DOI: 10.1159/000485471.
8. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016;150:835-53. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.12.041.
9. Бредер ВВ, Патютко ЮИ, Перегудова МВ, Косырев ВЮ, Кудашкин НЕ, Романова КА, et al. Сравнительный анализ современных систем стадирования гепатоцеллюлярного рака — онкологической практике. Вестник Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина [Comparative analysis of the modern staging systems of hepatocellular carcinoma — TNM / AJCC, CUPI, CLIP and BCLC from everyday clinical practice in Russia. *Bulletin of Russian Oncological Scientific Center*. 2016;(18):28-36. (In Russ.)]. DOI: 10.18027/2224.
10. Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, Galle PR, Mazzaferro V, Piscaglia F, et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) hepatocellular carcinoma: Proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis*. 2012;32(4):348-59. DOI: 10.1055/s-0032-1329906.
11. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*. 2009 Jan;10(1):35-43. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70284-5.
12. Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, Chen PJ, Lin SM, Yoshida H, et al. Asian pacific association for the study of the liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatology International*. 2010;4:439-74. DOI: 10.1007/s12072-010-9165-7.
13. Ha Y, Shim JH, Kim SO, Kim KM, Lim YS, Lee HC. Clinical appraisal of the recently proposed Barcelona Clinic Liver Cancer stage B subclassification by survival analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(4):787-93. DOI: 10.1111/jgh.12452.
14. Giannini EG, Moscatelli A, Pellegatta G, Vitale A, Farinati F, Ciccarese F, et al. Application of the Intermediate-Stage Subclassification to Patients with Untreated Hepatocellular Carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2016 Jan 1;111(1):70-7. DOI: 10.1038/ajg.2015.389.
15. Weinmann A, Koch S, Sprinzl M, Kloeckner R, Schulze-Bergkamen H, Düber C, et al. Survival analysis of proposed BCLC-B subgroups in hepatocellular carcinoma patients. *Liver Int*. 2015;35(2):591-600. DOI: 10.1111/liv.12696.
16. Ciria R, López-Cillero P, Gallardo AB, Cabrera J, Pleguezuelo M, Ayllón MD, et al. Optimizing the management of patients with BCLC stage-B hepatocellular carcinoma: Modern surgical resection as a feasible alternative to transarterial chemoembolization. *Eur J Surg Oncol*. 2015 Sep 1;41(9):1153-61. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.05.023.
17. Liang L, Xing H, Zhang H, Zhong J, Li C, Lau WY, et al. Surgical resection versus transarterial chemoembolization for BCLC intermediate stage hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *HPB*. 2018;20:110-9. DOI: 10.1016/j.hpb.2017.10.004.
18. Ho EY, Cozen ML, Shen H, Lerrigo R, Trimble E, Ryan JC, et al. Expanded use of aggressive therapies improves survival in early and intermediate hepatocellular carcinoma. *HPB*. 2014 Aug 1;16(8):758-67. DOI: 10.1111/hpb.12214.
19. Yamakado K, Miyayama S, Hirota S, Mizunuma K, Nakamura K, Inaba Y, et al. Subgrouping of intermediate-stage (BCLC stage B) hepatocellular carcinoma based on tumor number and size and Child-Pugh grade correlated with prognosis after transarterial chemoembolization. *Jpn J Radiol*. 2014 Mar 11;32(5):260-5. DOI: 10.1111/jgh.12686.
20. Wang J-H, Kee K-M, Lin C-Y, Hung C-H, Chen C-H, Lee C-M, et al. Validation and modification of a proposed substaging system for patients with intermediate hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2020 May 23];30(2):358-63. DOI: 10.1111/jgh.12686.
21. Arizumi T, Ueshima K, Iwanishi M, Minami T, Chishina H, Kono M, et al. Validation of Kinki criteria, a modified substaging system, in patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma. *Dig Dis*. 2016;34(6):671-8. DOI: 10.1159/000448834.
22. Kim JH, Shim JH, Lee HC, Sung K-B, Ko H-K, Ko G, et al. New intermediate-stage subclassification for patients with hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization. *Liver Int* [Internet]. 2017;37(12):1861-8. DOI: 10.1159/000448834.

Вклад авторов

Хайцман Д.М., Погребняков И.В. — поиск литературы, ее систематизация, написание текста статьи;

Виршке Э.Р., Трофимов И.А., Францев Д.Ю., Джанян И.А. — поиск литературы, ее систематизация;

Бредер В.В., Долгушин Б.И. — редактирование текста, создание опубликованной работы, утверждение окончательного варианта статьи.

Contributions

Khaitzman D.M., Pogrebnyakov I.V. — search for literature, its systematization, article writing;

Virshke E.R., Trofimov I.A., Frantsev D.Yu., Dzhanyan I.A. — search for literature, its systematization;

Breder V.V., Dolgushin B.I. — editing the text, creating a published work, approving the final version of the article.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Сведения об авторах

Хайцман Дарья Михайловна — аспирант, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, SPIN-код: 8108-2126.

Виршке Эдуард Рейнгольдович — доктор медицинских наук, заведующий рентгенооперационным блоком отдела интервенционной радиологии

НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, SPIN-код: 8054-1162.

Погребняков Игорь Владимирович — кандидат медицинских наук, и.о. заведующего отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России Минздрава России, SPIN-код: 2533-4861.

Трофимов Игорь Александрович — врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России Минздрава России, SPIN-код: 6796-0328.

Францев Дмитрий Юрьевич — кандидат медицинских наук, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России Минздрава России, SPIN-код: 7864-5396.

Джанян Ирина Анатольевна — врач отделения химиотерапии №17 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России Минздрава России, SPIN-код: 5693-4504.

Бредер Валерий Владимирович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии №17 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, SPIN-код: 9846-4360.

Долгушин Борис Иванович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе — директор НИИ КиЭР НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, SPIN-код: 2623-8259.

Intermediate Stage Hepatocellular Carcinoma Classifications: the Review

**D.M. Khaitsman, I.V. Pogrebnyakov, E.R. Virshke, I.A. Trofimov, D.Yu. Frantsev,
I.A. Dzhanyan, V.V. Breder, B.I. Dolgushin**

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology;
24 Kashirskoye Highway, Moscow, Russia 115478;
E-mail: d.khaitsman@gmail.com

Abstract

Hepatocellular carcinoma is the fifth most common cancer worldwide and the approaches to treatment differ due to the stage of the disease. According to BCLC classification, B stage patients are recommended to be underwent transarterial chemoembolization. However, BCLC B integrates patients with different intrahepatic tumor burden and with different liver deterioration. There are many staging classifications that determine the treatment and survival rates due to heterogeneity of this patient cohort. The aim of this study is to review the existing ones and to describe their prognostic value.

Key words: *hepatocellular carcinoma, transarterial chemoembolization, BCLC classification*

For citation: Khaitsman DM, Pogrebnyakov IV, Virshke ER, Trofimov IA, Frantsev DYu, Dzhanyan IA, Breder VV, Dolgushin BI. Intermediate Stage Hepatocellular Carcinoma Classifications: the Review. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2021;4(1):53-64. (In Russ.)

DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-1-53-64

Information about the authors:

Khaitsman D.M. <https://orcid.org/0000-0002-3429-3708>.
Virshke E.R. <https://orcid.org/0000-0002-4006-3642>.
Pogrebnyakov I.V. <https://orcid.org/0000-0002-4587-4153>.
Trofimov I.A. <https://orcid.org/0000-0002-5800-8684>.
Frantsev D.Yu. <https://orcid.org/0000-0002-6331-5611>.
Dzhanyan I.A. <https://orcid.org/0000-0002-6323-511X>.
Breder V.V. <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>.
Dolgushin B.I. <https://orcid.org/0000-0001-7185-7165>.