

УДК 616.36-006.6-07/-08

DOI: 10.34215/1609-1175-2025-2-24-32



Эволюция подходов к лечению гепатоцеллюлярной карциномы

Власова Н.А.^{1,2}, Апанасевич В.И.², Елисеева Е.В.², Старцев С.С.^{1,2}, Невожай В.И.²¹ Сахалинский областной клинический онкологический диспансер, Южно-Сахалинск, Россия² Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

В статье рассматривается эволюция подходов к лечению гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Обсуждаются основные методы лечения рака печени, включая хирургические вмешательства, резекционные способы, трансплантацию печени, а также ряд неинвазивных методов, включая радиочастотную абляцию и трансартериальную химиоэмболизацию. Лечение ГЦК – сложная междисциплинарная и многоплановая задача, при этом хирургическое лечение на сегодня является единственным методом, потенциально излечивающим пациента. За последние два десятилетия был сделан огромный шаг вперед в лечении ГЦК в основном в области как лекарственного, так и хирургического лечения. Арсенал методов лечения ГЦК значительно расширился и включает как традиционные и малоинвазивные хирургические вмешательства, так и таргетные и иммунотерапевтические подходы. РЧА позволяет эффективно и воспроизводимо контролировать локальные опухоли с минимальной травматичностью при ГЦК небольших размеров и метастазами и является предпочтительным вариантом лечения на ранней стадии ГЦК. Благодаря потенциалу ультраселективной химиоэмболизации для лечения небольших по размеру ГЦК, включая гиповаскулярные участки опухоли, данный метод может заменить хирургическую резекцию и РЧА у отдельных пациентов с ГЦК стадий BCLC 0 и A. Из-за коварного малосимптомного развития ГЦК на момент первичного установления диагноза менее 30% пациентов являются кандидатами на радикальное лечение. Системная терапия является надеждой на лечение пациентов со среднепрогрессирующей ГЦК. Сложный патогенез ГЦК вдохновил исследователей на поиск различных биомолекулярных таргетных терапий, направленных на конкретные мишени. Правильное понимание молекулярного механизма возникновения ГЦК является ключом к поиску эффективной таргетной терапии. Значительные клинические преимущества в системной терапии демонстрируются в случаях комбинации таргетных препаратов с иммунотерапией, при этом последовательное лечение несколькими препаратами обеспечивает удовлетворительную выживаемость при прогрессирующей ГЦК. Выбор тактики лечения должен быть индивидуализирован с учетом стадии заболевания, общего состояния пациента и сопутствующих патологий. Важными аспектами остаются своевременная профилактика, ранняя диагностика, комплексный подход и доступность новых методов лечения.

Ключевые слова: выживаемость, гепатоцеллюлярная карцинома, иммунотерапия, таргетная терапия, терапевтическая химиоэмболизация, радиочастотная абляция, хирургическое лечение

Поступила в редакцию: 14.12.2024. Получена после доработки: 04.02.2025. Принята к публикации: 24.02.2025.

Для цитирования: Власова Н.А., Апанасевич В.И., Елисеева Е.В., Старцев С.С., Невожай В.И. Эволюция подходов к лечению гепатоцеллюлярной карциномы. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2025;1:24–32. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-24-32

Для корреспонденции: Власова Надежда Андреевна – аспирант Тихоокеанского государственного медицинского университета (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2); врач-онколог поликлинического отделения Сахалинского областного клинического онкологического диспансера (693010, г. Южно-Сахалинск, ул. Алексея Максимовича Горького 3); ORCID: 0009-0001-9072-1842; тел: +7 (924) 214-68-82; e-mail: vlasovanad@list.ru

Evolution of approaches to the treatment of hepatocellular carcinoma

N.A. Vlasova^{1,2}, V.I. Apanasevich², E.V. Yeliseeva², S.S. Startsev², V.I. Nevozhai²*Sakhalin Regional Clinical Oncology Dispensary, Yuzhno-Sakhalinsk, Russia Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia*

This paper reviews the evolution of approaches to the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC). The main treatments for liver cancer are discussed, including surgery, resection, and liver transplantation, as well as a number of non-invasive techniques, such as radiofrequency ablation (RFA) and transarterial chemoembolization. The treatment of HCC is a multidisciplinary and multifaceted task; at the same time, surgical treatment is currently the only method that can potentially cure the patient. Over the past two decades, the treatment of HCC has become remarkably more effective, mainly in the areas of both drug and surgical treatment. Over the past decades, the variety of HCC treatment methods has significantly increased and includes both traditional and minimally invasive surgical interventions, as well as targeted and immunotherapeutic approaches. RFA makes it possible to effectively and reproducibly control local tumors with minimal trauma in small HCC and metastasis, which makes RFA the preferred treatment at the early stages of HCC. Due to the potential of ultrasensitive chemoembolization for the treatment of small HCC, including hypovascular areas of tumor, this technique may replace surgical resection and RFA in selected HCC patients at the BCLC 0 and A stages. Unpredictable asymptomatic HCC progression at the time of initial diagnosis makes less than 30% of patients candidates for radical treatment. Systemic therapy is supposed to be an effective technique for treating patients with moderately progressive HCC. The complex HCC pathogenesis has inspired researchers to search for various biomolecular target therapies aimed at specific targets. Proper understanding of the molecular HCC mechanism presents a key to finding an effective target therapy. Significant clinical benefits in systemic therapy are observed when target drugs are combined with immunotherapy, while a sequential treatment with multiple drugs provides satisfactory survival in progressive HCC. The choice of treatment tactics should be individualized, taking into account the stage of the dis-

ease, the general condition of the patient, and comorbidities. Timely prevention, early diagnosis, comprehensive approach, and availability of new treatment methods remain important aspects.

Keywords: survival rate, hepatocellular carcinoma, immunotherapy, target therapy, therapeutic chemoembolization, radiofrequency ablation, surgical treatment.

Received 14 December 2024; Revised 4 February 2025; Accepted 24 February 2025

For citation: Vlasova N.A., Apanasevich V.I., Yeliseeva E.V., Startsev S.S., Nevozhai V.I. Evolution of approaches to the treatment of hepatocellular carcinoma. *Pacific Medical Journal*. 2025;1:24–32. doi: 10.34215/1609-1175-2025-1-24-32

Corresponding author: Nadezhda A. Vlasova, postgraduate student of the Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russia); oncologist at the Polyclinic Department of the Sakhalin Regional Clinical Oncology Dispensary (Alexey Maximovich Gorky str., Yuzhno-Sakhalinsk, 6930103, Russia); ORCID: 0009-0001-9072-1842; tel.: +7 (924) 214-68-82; e-mail: vlasovanad@list.ru

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – наиболее распространенный вариант рака печени, составляющий 80–90% от всех случаев первичного рака печени [1, 2]. По данным статистических отчетов, в Российской Федерации ГЦК выявляется относительно нечасто, однако с 2013 по 2023 г. встречаемость ГЦК выросла с 4,7 до 7,0 случая на 100 тысяч населения (+ 32,8%) [3]. ГЦК является шестым по распространенности видом рака и второй по частоте причиной смерти от рака во всем мире, что делает ее серьезной проблемой общественного здравоохранения. Наиболее значимыми факторами риска развития ГЦК являются хроническое воспаление и цирроз печени. Кроме того, причинами ГЦК могут быть вирусные гепатиты В и С, а также неалкогольная жировая болезнь печени. Основным фактором, определяющим варианты и результаты лечения ГЦК, является стадия заболевания на момент установления диагноза. Согласно Барселонской системе стадирования (Barcelona Clinic Liver Cancer – BCLC), выделяется пять стадий ГЦК (0, A, B, C, D) в зависимости от количества и размера очагов, общего состояния, функции печени, сосудистой инвазии и внепеченочного распространения, а также опухолевой нагрузки [4, 5]. Радикальное хирургическое лечение позволяет достичь наилучших показателей выживаемости пациентов и отсутствия рецидивов заболевания, однако оно осуществимо только на ранних стадиях ГЦК в сочетании с отсутствием либо минимальными проявлениями фоновых заболеваний печени. В ситуациях, когда хирургическое вмешательство невозможно или бесперспективно, для лечения ГЦК может применяться ряд нехирургических методов: системная терапия, локо-регионарные методы воздействия (радиочастотная абляция, трансартериальная химио- или радиоэмболизация). Внедрение в клиническую практику анти-тел, обозначаемых как ингибиторы иммунных контрольных точек (ICI), блокирующие цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный протеин 4 (CTLA-4), белок запрограммированной клеточной гибели-1 (PD-1) или лиганд рецептора запрограммированной клеточной гибели (PD-L1) изменило подходы к лечению злокачественных опухолей, и теперь данные виды препаратов составляют основу большинства системных методов лечения ГЦК [6, 7].

Цель исследования – анализ современных методов лечения гепатоцеллюлярного рака. Проанализированы открытые литературные источники, отчеты, директивы и клинические рекомендации Министерства

здравоохранения Российской Федерации и Европейской ассоциации по исследованию печени (EASL). Поиск отечественных исследований проводился в электронных базах данных eLibrary и Cyberleninka, зарубежных – в базах данных PubMed и Google Scholar. Критериями для включения статей в анализ являлись следующие ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, гепатоцеллюлярная карцинома, таргетная терапия, иммунная терапия, хирургическое лечение, резекция печени, трансплантация печени, радиочастотная абляция при гепатоцеллюлярном раке, химиоэмболизация печени. Глубина поиска составила 30 лет.

Анализ отечественных и зарубежных исследований показал, что расширившийся в последние годы спектр вариантов как первой, так и последующих линий системной терапии значительно изменил подходы к лечению ГЦК. У большинства пациентов с ГЦК в качестве фонового заболевания печени присутствует цирроз, что существенно влияет на здоровье, работоспособность и возможность переносить различные методы лечения. Пациенты с ГЦК на ранних стадиях (BCLC 0 или BCLC A) являются оптимальными кандидатами для хирургического радикального удаления злокачественного новообразования (ЗНО), абляцию опухолевого очага либо трансплантацию печени. В случае промежуточной стадии ГЦК (BCLC B) лечение проводится с применением локально-регионарных методов, включая трансартериальную химиоэмболизацию изолированно либо в сочетании с системной терапией. Для пациентов с ГЦК следующей стадии (BCLC C) первоочередным является системное лечение. Отдельные больные, имеющие ГЦК стадий BCLC B и, в редких случаях, BCLC C, могут стать кандидатами на трансплантацию печени при условии снижения стадии заболевания [8].

Хирургическое лечение

Хирургическое вмешательство – наиболее длительно применяющийся метод лечения ГЦК. Первую успешную резекцию печени 30-летней женщине с образованием левой доли выполнил немецкий хирург К. Лангенбух (C. Langenbuch) в 1880-х годах [9, 10]. Первое хирургическое вмешательство на печени по поводу ГЦК было выполнено в 1911 г. В. Венделем (W. Wendel), который резецировал правую долю печени у 44-летней женщины [11]. В нашей стране резекция печени впервые была осуществлена в 1889 г. профессором Н.В. Склифосовским [12]. Первое

резекционное вмешательство по поводу рака печени в России выполнил профессор С.С. Юдин в 1929 г. Эта операция стала знаменательным событием в истории хирургического лечения ГЦК в нашей стране и заложила основы хирургических методов лечения ЗНО печени [13]. Пионером отечественной хирургии печени является профессор ВГМИ (Владивостокского государственного медицинского института, в настоящее время – Тихоокеанский государственный медицинский университет) Владимир Станиславович Шапкин (1918–1998) [14]. Длительное время резекция печени была единственным «оружием» в арсенале онкологов-гепатологов, и в настоящее время эта операция является достаточно рутинной, выполняемой подготовленными специалистами при условии наличия соответствующего оборудования. Для данного вмешательства не существует строгих ограничений по размерам новообразования, и даже крупные опухоли можно безопасно удалять при условии нормально функционирующей остающейся части печени.

Вариантами хирургических подходов в настоящее время являются резекция и трансплантация печени. Резекция печени на ранних стадиях ГЦК дает неплохие результаты: пятилетняя общая выживаемость после данных операций среди пациентов с одиночной крупной ГЦК (стадия BCLC A) аналогична таковой при опухолях BCLC B и, по разным данным, составляет от 28 до 57% [15, 16, 17]. На выбор хирургического метода лечения ГЦК влияет ряд факторов: размер новообразования, степень вовлечения крупных сосудистых структур, функция печени, общеклиническое состояние пациента. Определение резектабельности данного ЗНО включает в себя оценку количества, локализации неопластических очагов, а также изучение резервных возможностей печени для сохранения ее функции после резекционных воздействий. Радикальное хирургическое удаление – однозначно рекомендуемый метод лечения для пациентов с ГЦК и солитарными опухолями, сохранной функцией печени и отсутствием признаков портальной гипертензии. К последним относятся нормальный уровень билирубина, градиент давления в печеночных венах < 10 мм рт. ст., количество тромбоцитов > 100 000/мкл. При соблюдении перечисленных условий на стадиях BCLC 0 или BCLC A хирургическое удаление ГЦК ассоциировано с низкой периоперационной смертностью на уровне 3–5% и позволяет достичь 5-летней выживаемости на уровне 70% [18, 19]. Типичными осложнениями хирургических методов лечения являются кровотечения, пневмония, плевральный выпот, асцит, кишечная непроходимость, механическая желтуха, тромбоз глубоких вен [20]. Риск осложнений повышается при наличии тяжелой сопутствующей патологии, увеличении продолжительности операций и нерадикальных резекциях. К основным осложнениям резекционных вмешательств относятся печеночная недостаточность и рецидивы ЗНО. Для раннего выявления последних следует с интервалами 3–6 месяцев проводить

обследование: визуализирующее исследование в сочетании с определением уровня альфа-фетопротеина (АФП) в сыворотке крови [21]. Предикторами послеоперационной смертности являются оценка по шкале Чайлда – Пью A6 против A5, а также метаболически-ассоциированный стеатогепатит против алкогольной болезни печени [22].

Трансплантация печени является весьма эффективным методом лечения ГЦК в силу радикального удаления ЗНО и исключения фактора влияния на результат лечения фонового заболевания печени. В 1967 г. под руководством выдающегося американского хирурга Томаса Старзла (Thomas Starzl, 1926–2017) была проведена первая успешная пересадка печени, ставшая точкой отсчета мировой истории трансплантологии печени [23]. В России пересадка печени впервые была выполнена в феврале 1990 г. в Москве во Всесоюзном научном центре хирургии Министерства здравоохранения СССР (в настоящее время – Российский национальный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского) А.К. Ерамишанцевым и С.В. Готье [24]. Трансплантация печени при ГЦК является лучшим методом лечения пациентов с опухолями на ранних стадиях и составляет ~20–40% от всех трансплантаций печени, выполняемых в большинстве центров по всему миру. Данный метод лечения предпочтителен в случае пациентов с ранними стадиями ГЦК в сочетании с прогрессирующим циррозом печени, клинически значимой портальной гипертензией, декомпенсацией печеночной недостаточности. В отношении пациентов с ГЦК на стадиях BCLC 0 и BCLC A, которые соответствуют критериям для трансплантации печени, последняя должна рассматриваться в качестве варианта лечения первого ряда. Вместе с тем в обновленной классификации BCLC 2022 г. появились новые показания к трансплантации печени: у больных с промежуточной стадией (BCLC-B) и очагами ГЦК с четкими границами следует рассмотреть возможность трансплантации печени, если они соответствуют «расширенным критериям трансплантации печени», основанными на размерах ЗНО или уровне АФП [25]. Несмотря на тщательный отбор, частота рецидивов ГЦК после трансплантации печени по-прежнему составляет ~8–20%. Немаловажными являются аспекты иммуносупрессивной терапии после трансплантации печени, а также самостоятельной и набирающей актуальность проблемой остается поиск и подбор доноров. Здесь можно было бы углубиться в вопросы, касающиеся критериев отбора доноров и реципиентов, аллокации органов, техник трансплантации, пересадки печени от живых доноров, применения маргинальных трансплантатов, но в силу объема и разнообразия информации перечисленные проблемы являются темами отдельных обзоров и исследований [26, 27].

Абляционная терапия

Абляция (лат. *ablatio* – отнятие) – процедура, получившая широкое распространение в последние

два десятилетия и потенциально представляющая собой радикальный метод лечения ГЦК. Цель абляции – уничтожение опухолевых клеток с помощью химических веществ (этанол, уксусной кислоты), значительного локального повышения температуры опухоли (радиочастотная абляция (РЧА), микроволновая, лазерная и криоабляция), а также воздействия электрического тока. В настоящее время наибольшее распространение получила РЧА вследствие простоты выполнения и доступности аппаратуры [28]. Для снижения риска кровотечения и достижения т. н. «выпаривающего эффекта» точка приложения при РЧА должна находиться ближе к краю образования, а зоны воздействия должны перекрываться при репозиции электрода для полной абляции образования. РЧА может выполняться чрескожно чреспеченочно, под контролем ультразвукового исследования, с лапароскопической ассистенцией либо при лапаротомии. Возможными осложнениями РЧА являются кровотечение, повреждение близкорасположенных анатомических структур, включая перфорацию диафрагмы, повреждение диафрагмального нерва [29, 30]. Абляция является предпочтительным вариантом для лечения пациентов с ГЦК стадий BCLC 0 или BCLC A и не являющихся кандидатами на трансплантацию печени [4]. Первые данные по использованию абляции при ГЦК были получены в начале 1990-х годов, когда РЧА стала все шире применяться в качестве метода лечения некоторых опухолей печени. Согласно данным К. Yan и соавт. (2008), общая выживаемость после РЧА на 1, 3 и 5-й год составила 82,9, 57,9 и 42,9% соответственно [31]. Что касается недавно опубликованных работ, то, согласно исследованию Т. Tanaka и соавт. (2023), в котором анализировались результаты лечения 100 пациентов с ГЦК диаметром > 3,0 см в период с августа 2000 г. по август 2021 г., из всех пациентов у 77 больных была достигнута полная абляция за один сеанс. Неблагоприятные исходы и серьезные осложнения, связанные с вмешательством, отсутствовали. Местный рецидив опухоли возник у 48% ($n = 48$) пациентов, отдаленный рецидив – у 82% ($n = 82$) пациентов за период исследования. Выживаемость в течение 1, 3, 5, 10 и 15 лет составила 93,0, 66,0, 40,0, 15,5 и 10,2% соответственно [32]. К. Sankar и соавт. (2024) продемонстрировали, что при лечении пациентов с ГЦК и опухолевым очагом максимальным диаметром ≤ 3 см и применении РЧА либо хирургической резекции печени отсутствуют значимые различия по показателям безрецидивной выживаемости между данными группами (3 против 3,5 года соответственно). Вместе с тем среди пациентов, которым выполнялась РЧА, частота локальных рецидивов была выше, хотя и статистически незначима: 28 против 15% [21].

Альтернативой РЧА является микроволновая абляция. МВА позволяет достичь более высоких локальных температур за более короткое время с помощью электромагнитных волн. В сравнении с РЧА по результатам когортных исследований при МВА локальная прогрессия

опухоли была ниже (относительный риск = 0,78, 95% доверительного интервала 0,64–0,96, $p = 0,02$). Частота полной абляции при МВА была выше, чем при РЧА в когортных исследованиях (относительный риск = 1,54, 95% доверительного интервала 1,05–2,25, $p = 0,03$). Существенной разницы по показателям общей и безрецидивной выживаемости между двумя группами не было. Значимых различий по встречаемости основных осложнений между МВА и РЧА также не наблюдалось, при этом частота периоперационных осложнений и рецидивов была сопоставима с РЧА [33, 34].

Другим многообещающим методом абляции, появившимся в последнее десятилетие, является не-обратимая электропорация (irreversible electroporation – IRE), также известная как «нанонож» [35]. При необратимой электропорации воздействие на опухолевые клетки производится высоковольтными электрическими импульсами, излучаемыми двумя электродами, последние при этом помещаются по обе стороны от области новообразования. Вследствие такого воздействия происходит потеря клеточными мембранами полупроницаемых барьерных свойств и фатальное нарушение осмотического баланса между внутриклеточной и внешней средой. Будучи нетепловой формой абляции, необратимая электропорация ассоциирована с низким риском повреждения близкорасположенных анатомических образований и безопасна при воздействиях на опухоли, расположенные в непосредственной близости от различных органов, в особенности жизненно важных: общего желчного протока, органов брюшной полости, диафрагмы, сердца [6]. Первые сообщения об использовании необратимой электропорации при ГЦК были опубликованы в 2006 г. после одобрения этого метода Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration – FDA) для применения в клинической практике. Результаты сравнительных исследований продемонстрировали, что благодаря своей способности эффективно уничтожать опухолевые клетки при минимальном повреждении окружающих тканей необратимая электропорация может стать хорошей альтернативой РЧА и резекции печени, особенно в сложных случаях [36]. Y. Ma и соавт. (2022) изучили эффективность и безопасность чрескожной IRE в лечении 26 пациентов с 39 опухолями, прилежащими к диафрагме. Значимых осложнений и смертей, связанных с лечением, не было, технический успех составил 96,2% (25/26), а частота полной абляции – 92,3% (36/39). Медиана периода наблюдения в послеоперационном периоде составила 16,7 месяца (3–43 месяца), локальная прогрессия произошла в 15,2% случаев, медиана времени до локальной прогрессии составила 20,4 месяца. В целом размер опухоли (относительный риск 1,24 [95% доверительного интервала 0,38–3,81, $p = 0,03$]) был единственным фактором, ассоциированным с временным интервалом до локальной прогрессии опухоли [37]. Тем не менее, несмотря на схожие показатели выживаемости

и частоты рецидивов ЗНО у вышеуказанных методов (хирургическая резекция, РЧА и необратимая электропорация), выбор метода лечения зависит от особенностей пациента, включая размеры и локализацию опухоли, состояние печени и наличие сопутствующих осложнений [38].

Таргетная и иммунотерапия

Таргетная терапия подразумевает использование лекарственных препаратов или других веществ для выявления и разрушения определенных типов опухолевых клеток. Тирозинкиназы и их рецепторы являются ключевыми регуляторами основных клеточных процессов, включая пролиферацию, дифференцировку и выживание клеток. Связывание факторов роста с соответствующими рецепторами активирует зависимые ферменты и ряд сигнальных путей: PI3K/AKT, MAPK, JAK/STAT. Аномальная активация рецепторов и зависимых элементов может привести к постоянной пролиферации и устойчивости к апоптозу, что является признаком злокачественного роста. Основными причинами постоянной активации тирозинкиназных рецепторов являются аутокринная активация, амплификация, мутации или хромосомные перестройки, которые, в свою очередь, способствуют развитию и прогрессированию злокачественного опухолевого процесса [39]. Согласно публикациям 2004 г., первым таргетным препаратом, оказавшимся эффективным при терапии ГЦК, стал сорафениб, а в 2007 г. появились первые сообщения о возможности использования сорафениба для лечения ЗНО печени [40, 41]. В 2012 г. официальное одобрение FDA получил регорофиниб, в 2018 г. в клиническую практику был включен ленватиниб, а в 2019 г. – кабозантиниб [42, 43]. Некоторые препараты для таргетной терапии ГЦК и механизмы их действия представлены в таблице (адаптировано из Damaskos C. и соавт. (2022)) [44].

Нарушение ауторегуляции иммунной системы может приводить к развитию аутоиммунных заболеваний вследствие как гиперактивации иммунитета, так и иммуносупрессии. Клетки ЗНО используют ингибирующие молекулы, вырабатываемые Т-клетками, чтобы уклоняться от иммунного ответа и способствовать иммуносупрессии, тем самым подавляя потенциальные возможности цитотоксических Т-клеток. Блокируя ингибирующие молекулы или их рецепторы, иммунотерапевтические препараты делают «видимыми» опухолевые клетки для Т-лимфоцитов. Эра иммунотерапии в лечении ГЦК началась после публикации в 2013 г. результатов пилотного исследования, продемонстрировавшего безопасность и противоопухолевую активность тремелиумаба – ингибитора цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена-4 (CTLA-4), применявшегося для лечения ГЦК на фоне хронического вирусного гепатита С и цирроза печени. Так, ниволумаб – полностью человеческое моноклональное антитело на основе иммуноглобулина G4, нацеленное на PD-1 и таким образом восстанавливающее

активность противоопухолевых Т-клеток. Еще одним анти-PD-1 моноклональным антителом является пембролизумаб. В последующее десятилетие доступность иммунотерапии в качестве метода лечения ГЦК оказала огромное влияние на эту область, о чем свидетельствует ее широкое применение в клинической практике и включение иммунотерапии в большинство алгоритмов лечения ГЦК. Более того, большинство, если не все, системных методов лечения, которые оцениваются в рандомизированных исследованиях III фазы при прогрессирующем ГЦК, включают ингибиторы контрольных точек иммунного ответа [44, 45]. В настоящее время для иммунотерапии ГЦК одобрены следующие препараты и их комбинации: атезолизумаб в сочетании с бевацизумабом или кабозантинибом, дурвалумаб в сочетании с тремелиумабом, ниволумаб, ипилимумаб, пембролизумаб [3]. Вместе с тем, несмотря на определенные позитивные достижения, лишь относительно небольшая часть пациентов чувствительна к применению ингибиторов контрольных точек иммунных клеток, особенно в формате монотерапии. Ниволумаб и пембролизумаб продемонстрировали свою эффективность во II фазе исследований, оценивавших их роль в качестве препаратов второй линии при использовании после прогрессирования на фоне приема сорафениба. Частота ответа составила 15–20% (полная частота ответа – 1–5%), и положительный эффект сохранялся в течение длительного времени [1]. В относительно недавнем рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы с участием пациентов с прогрессирующей ГЦК, ранее получавших сорафениб (KEYNOTE-240), применение пембролизумаба увеличило медиану общей выживаемости до 13,9 месяца по сравнению с 10,6 месяца при использовании плацебо. Частота объективных ответов составила 18,3 против 4,4%, а частота нежелательных явлений 3-й степени и выше составила 52,7 против 46,3%. Эти данные были опубликованы в 2024 г. и стали ответом на закономерный вопрос о месте и перспективности применения пембролизумаба в качестве ведущего препарата второй линии лечения ГЦК. Вместе с тем статистически значимого улучшения общей выживаемости достигнуто не было [21].

Активность и благоприятный профиль безопасности препаратов для иммунотерапии в ходе второй линии лечения ГЦК в режиме монотерапии привели к более углубленному изучению различных комбинированных стратегий, некоторые из которых уже используются в клинической практике. Очевидно, что наиболее эффективное лечение должно использоваться на первой линии, и желательно в комбинации с дополнительным препаратом, потенцирующим эффект основного. Сочетание ингибитора PD-L1 атезолизумаба и ингибитора VEGF бевацизумаба, эффективность и безопасность которого оценивались в рамках клинического исследования IMbrave150, с 2020 г. стало новым стандартом первой линии лечения неоперабельной ГЦК. По результатам исследования HIMALAYA, где

Таблица

Некоторые препараты для таргетной терапии гепатоцеллюлярной карциномы [44]

Препарат	Объект подавляющего действия
Препараты первой линии терапии	
Сорафениб	Raf-1, BRAF дикого типа и мутантный BRAF V599E (участники сигнального пути Ras/Raf/Mek/Erk), а также VEGFR, PDGFR, Fms-подобная тирозинкиназа (FLT-3) и рецептор фактора гепатоцитов (c-Kit)
Ленватиниб	VEGFR 1-3, PDGFR α , FGFR 1-4, RET и KIT
Сунитиниб	VEGFR-1-3, PDGFR (альфа и бета), c-KIT, FLT3, RET
Линифаниб	VEGFR, PDGFR
Эрлотиниб	Тирозинкиназный EGFR
Форетиниб	MET, ROS, RON, AXL, TIE-2, VEGFR2
Препараты второй линии терапии	
Регорафениб	PDGFR- β , VEGFR 1-3, Tie-2, c-Kit, FGFR-1, Ret, RAF-1, BRAF p38
Кабозантиниб	VEGFR 1-3, RET, MET, AXL
Тивантиниб	c-MET
Акситиниб	VEGFR 1-3
Анлотиниб	VEGFR, FGFR, PDGFR, c-Kit
Тепотиниб	MET
Анти-VEGF препараты	
Рамуцирумаб	VEGFR 2
Бевацизумаб	VEGF-A
Апатиниб	Высокоселективное блокирование VEGFR 2

Примечание: AXL, тирозинкиназный рецептор, располагающийся на поверхности клетки; BRAF, ген, кодирующий белок B-Raf; c-Kit, рецептор фактора гепатоцитов; EGFR, рецептор эпидермального фактора роста; FGFR, рецептор к фактору роста фибробластов; KIT, рецептор к тирозинкиназе III типа; MET, протоонкоген, кодирует тирозинкиназный рецептор; PDGFR, рецептор к тромбоцитарному фактору роста; RET, протоонкоген, кодирующий тирозинкиназный рецептор; Tie-2, тирозинкиназный рецептор; VEGFR, рецептор к эндотелиальному фактору роста.

изучалось сочетание блокады CTLA-4 и PD-1, данная комбинация была одобрена в качестве терапии первой линии в 2022 г. В исследовании HIMALAYA пациенты с неоперабельным первичным раком печени, ранее не получавшие лечения, были рандомизированы в группы терапии тремелимуабом в дозировке 300 мг (одна доза) в сочетании с дурвалумабом в дозировке 1500 мг каждые 3 недели (STRIDE), дурвалумаба в дозировке 1500 мг каждые 4 недели или сорафениба в дозировке 400 мг два раза в день. У пациентов, получавших STRIDE, медиана общей выживаемости была выше (16,4 против 13,77 месяца). Монотерапия дурвалумабом может рассматриваться для пациентов, которые не являются кандидатами для комбинированной терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа или антиангиогенными препаратами [39]. При выборе оптимальной схемы первой линии терапии для каждого пациента следует принимать во внимание персонифицированный профиль токсичности препарата в сочетании с данными анамнеза, результатами

лабораторных и инструментальных исследований, а также статусом работоспособности. При наличии декомпенсированного заболевания сердца, геморрагического диатеза и/или варикозного расширения вен пищевода 3-й степени с кровотечениями в анамнезе подобный пациент, скорее всего, не будет рассматриваться в качестве кандидата для антиангиогенного лечения. При перечисленных индивидуальных особенностях хорошим вариантом является использование комбинации дурвалумаба и тремелиумаба [46].

Эмболизационная терапия

Трансартериальная химиоэмболизация печеночных артерий (ХЭПА) представляет собой интервенционную процедуру, когда химиоэмболизирующие материалы вводятся в питающие опухоль артерии с целью индукции некроза новообразования вследствие избирательной ишемии и воздействия противоопухолевых препаратов. Для ХЭПА могут применяться химиоэмульсии, смеси липиодола и химиотерапевтических

агентов, а также микросферы, заполненные химиотерапевтическими агентами. Эмболизация микроциркуляторного окружения опухоли после введения препарата обеспечивает длительное локальное цитотоксическое воздействие, минимизируя системные токсические эффекты химиотерапии. Впервые использование ХЭПА для лечения ГЦК было описано в 1987 г. [47]. Двойное кровоснабжение печени, обеспечивающееся за счет печеночной артерии и воротной вены, делает возможным проведение ХЭПА и лечебные воздействия на артерии печени в целом, одновременно защищая неизменные ткани печени от ишемического повреждения. В отличие от нормальной печеночной паренхимы, кровоснабжающейся преимущественно из воротной вены, опухолевые клетки получают кровь в основном из печеночной артерии. Благодаря потенциалу ультраселективной ХЭПА при лечении ГЦК небольших размеров, включая гиповаскулярные участки опухоли, она может заменить хирургическую резекцию и РЧА у отдельных пациентов с ГЦК стадий BCLC 0 и A [46]. Еще более оптимистичные результаты лечения ГЦК наблюдаются при комбинации разных подходов. L. Wang и соавт. (2024) в формате метаанализа оценили преимущества и потенциальные побочные эффекты трансартериальной химиоэмболизации в сочетании с ленватинибом и ингибиторами белка программируемой клеточной гибели-1 (PD-1). Совместное применение TACE, ленватиниба и ингибиторов PD-1 значительно улучшило общую выживаемость (OS), выживаемость без прогрессирования (PFS), частоту объективных ответов (ORR) и частоту контроля заболевания (DCR) по сравнению с другими схемами лечения [48].

Заключение

Лечение ГЦК – сложная междисциплинарная и многоплановая задача, при этом хирургическое лечение на сегодня является единственным методом, потенциально излечивающим пациента. За последние два десятилетия был сделан огромный шаг вперед в лечении ГЦК как в области лекарственного, так и хирургического лечения. За последние десятилетия арсенал методов лечения ГЦК значительно расширился и включает как традиционные и малоинвазивные хирургические вмешательства, так и таргетные и иммунотерапевтические подходы. РЧА позволяет эффективно и воспроизводимо контролировать локальные опухоли с минимальной травматичностью при ГЦК небольших размеров и метастазами и является предпочтительным вариантом лечения на ранней стадии ГЦК. Благодаря потенциалу ультраселективной ХЭПА для лечения небольших по размеру ГЦК, включая гиповаскулярные участки опухоли, данный метод может заменить хирургическую резекцию и РЧА у отдельных пациентов с ГЦК стадий BCLC 0 и A. Значительные клинические преимущества в системной терапии демонстрируются в случаях комбинации таргетных препаратов с иммунотерапией, при этом последовательное лечение несколькими препаратами обеспечивает удовлетворительную выживаемость при прогрессирующей ГЦК.

Выбор тактики лечения должен быть индивидуализирован с учетом стадии заболевания, общего состояния пациента и сопутствующих патологий. Важными аспектами остаются своевременная профилактика, ранняя диагностика, комплексный подход и доступность новых методов лечения.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Загоруйко А.И., Рыков С.П., Козлов Д.В. Современные представления и подходы к лечению гепатоцеллюлярной карциномы в промежуточной стадии BCLC B. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2024;(1):49. [Zagorulko AI, Rykov SP, Kozlov DV. Modern concepts and approaches to the treatment of hepatocellular carcinoma in the intermediate stage of BCLC B. *International Journal of Interventional Cardioangiology*. 2024;(1):49 (In Russ.)]. doi: 10.24835/1727-818X-2024-Suppl
2. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA. Cancer J Clin*. 2023;73(1):17–48. doi: 10.3322/caac.21763
3. Петкай В.В., Бессонова Е.Н., Бредер В.В., Тарханов А.А., Киселева К.Е. Влияние мультидисциплинарного подхода и маршрутизации пациентов на результаты лечения больных гепатоцеллюлярным раком. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(2):5–11. [Petkau VV, Bessonova EN, Breder VV, Tarkhanov AA, Kiseleva KE. Impact of a multidisciplinary approach and patient routing on the outcomes of treatment of patients with hepatocellular cancer. *Malignant Tumors = Zlokachestvennyye Opuholi*. 2023;13(2):5–11 (In Russ.)]. doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-2-1
4. Dou W, Guo C, Zhu L, Qiu P, Kan W, Pan Y, Zang Y, Dong L, Li J, Tan Y, Wang H, He X. Targeted Near-Infrared Fluorescence Imaging of Liver Cancer using Dual-Peptide-Functionalized Albumin Particles. *Chem Biomed Imaging*. 2023;2(1):47–55. doi: 10.1021/cbmi.3c00078
5. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado A, Kelley R, Galle P, Mazzaferro V, Salem R, Sangro B, Singal A, Vogel A, Fuster J, Ayuso C, Bruix J. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 Update. *J Hepatol*. 2022;76(3):681–93. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.018
6. Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, Salem R, Saborowski A. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2022;400(10360):1345–1362. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01200-4
7. Мустафина Д.А., Багаутдинова А.Н., Зинатуллина М.М., Горбунов Н.А., Зайнетдинова Э.Т., Бухарметова Д.И., Леонов Д.Ю., Пирмагомедова А.Г., Чернышова А.Е., Марханос М.П., Абгарян А.Г., Арустамян А.С., Чавро К.С., Мирзоджонова Ф. Роль ингибиторов иммунных контрольных точек в развитии и лечении инфекционных процессов. *Клиническая практика*. 2024;15(1):91–106. [Mustafina DA, Bagautdinova AN, Zinatullina MM, Gorbunov NA, Zainetdinova ET, Bukharmetova DI, Leonov DYU, Pirmagomedova AG, Chernyshova AE, Markhanos MP, Abgaryan AG, Arustamyan AS, Chavro KS, Mirzjonova F. The role of immune checkpoint inhibitors in the development and treatment of infectious processes. *Journal of Clinical Practice*. 2024;15(1):91–106 (In Russ.)]. doi: 10.17816/clinpract627504
8. Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В., Коломиец К.В., Удод Е.Е., Ишихов И.М. Опыт использования трансартериальной химиоэмболизации с доксорубицином в лечении гепато-

- целлюлярной карциномы. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021;84(10):25–28. [Safronenko AV, Ganzgorn EV, Kolomiets KV, Udod EE, Ishikhov IM. Experience of using transarterial chemoembolization with doxorubicin in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2021;84(10):25–28 (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2021-84-10-25-28
9. Альперович Б.И. Хирургия печени и желчных путей. Томск: Сиб. гос. мед. ун-т. 1997. – 605 с. [Alperovich BI. Surgery of the liver and biliary tract. Tomsk: Sib. Gos. Med. Univ. 1997. – 605 p. (In Russ.)].
 10. Foster JH. History of liver surgery. *Arch Surg*. 1991;126(3):381–7. doi: 10.1001/archsurg.1991.01410270131020
 11. Norihiro K, Nobuyuki T, Kyoji I, Fuminori M. The history of liver surgery: Achievements over the past 50 years. *Ann Gastroenterol Surg*. 2020;4(2):109–117. doi: 10.1002/ags3.12322
 12. Назыров Ф., Акбаров М., Девятков А., Сайдазимов Е., Нишанов М., Хакимов Ю. Результаты резекционных вмешательств на печени на фоне хронической диффузной гепатологии. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2015;8(2):142–150. [Nazayrov F, Akbarov M, Devyatov A, Saidazimov E, Nishanov M, Khakimov Y. Results of resection interventions on the liver against the background of chronic diffuse hepatology. *Bulletin of Experimental and Clinical Surgery*. 2015;8(2):142–150 (In Russ.)]. doi: 10.18499/2070-478X-2015-8-2-142-150
 13. Ермолов А.С., Чжао А.В., Чугунов А.О. История развития хирургии печени. *Бюллетень сибирской медицины*. 2007;6(3):8–15. [Ermolov AS, Zhao AV, Chugunov AO. History of the development of liver surgery. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2007;6(3):8–15 (In Russ.)]. doi: 10.20538/1682-0363-2007-3-8-15
 14. Сотниченко Б.А. Вехи памяти. О Владимире Станиславовиче Шапкине. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2008;(3):116–119. [Sotnichenko BA. Milestones of memory. About Vladimir Stanislavovich Shapkin. *Pacific Medical Journal*. 2008;(3):116–119 (In Russ.)].
 15. Cho Y, Sinn DH, Yu SJ, Gwak GY, Kim JH, Yoo YJ, Jun DW, Kim TY, Lee HY, Cho EJ, Lee JH, Kim YJ, Yoon JH. Survival analysis of single large (> 5 cm) hepatocellular carcinoma patients: BCLC A versus B. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165722. doi: 10.1371/journal.pone.0165722
 16. Tsimlimigras DI, Bagante F, Sahara K, Moris D, Hyer JM, Wu L, Ratti F, Marques HP, Soubrane O, Paredes AZ, Lam V, Poultides GA, Popescu I, Alexandrescu S, Martel G, Workneh A, Guglielmi A, Hugh T, Aldrighetti L, Endo I, Pawlik TM. Prognosis after resection of Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage 0, A, and B hepatocellular carcinoma: a comprehensive assessment of the current BCLC classification. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(11):3693–3700. doi: 10.1245/s10434-019-07580-9
 17. Wan L, Dong DH, Wu XN, Ding HF, Lu Q, Tian Y, Zhang XF, Li W. Single large nodule (> 5 cm) prognosis in hepatocellular carcinoma: kinship with Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage A or B? *Med Sci Monit*. 2020;26:e926797. doi: 10.12659/MSM.926797
 18. Пельц В.А., Тропин В.Е., Шаталин В.А. Резекционные вмешательства в лечении гепатоцеллюлярного рака в специализированном центре хирургии. *Acta Biomedica Scientifica*. 2023;8(3):138–144. [Pelts V.A., Tropin V.E., Shatalin V.A. Resection interventions in the treatment of hepatocellular cancer in a specialized surgery center. *Acta Biomedica Scientifica*. 2023;8(3):138–144 (In Russ.)]. doi: 10.29413/ABS.2023-8.3.15
 19. Nguyen-Khac V, Brustia R, Rhaïem R, Regnault H, Sessa A, Mule S, Duvoux C, Laurent A, Leroy V, Calderaro J, Luciani A, Roudot-Thoraval F, Amaddeo G, Sommacale D. Liver resection for single large hepatocellular carcinoma: a prognostic factors study. *Ann Hepatol*. 2022;27(6):100739. doi: 10.1016/j.aohp.2022.100739
 20. Liu Q, Liu F, Ding J, Wei Y, Li B. Surgical outcomes and quality of life between laparoscopic and open approach for hepatic hemangioma: A propensity score matching analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(6):e14485. doi: 10.1097/MD.00000000000014485
 21. Sankar K, Gong J, Osipov A, Miles S, Kosari K, Nissen N, Hendifar A, Koltsova E, Yang J. Recent advances in the management of hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol*. 2024(1):1–15. doi: 10.3350/cmh.2023.0125
 22. Nguyen-Khac V, Brustia R, Rhaïem R, Regnault H, Sessa A, Mule S, Duvoux C, Laurent A, Leroy V, Calderaro J, Luciani A, Roudot-Thoraval F, Amaddeo G, Sommacale D. Liver resection for single large hepatocellular carcinoma: a prognostic factors study. *Ann Hepatol*. 2022;27(6):100739. doi: 10.1016/j.aohp.2022.100739
 23. Кузнецова К.А., Василиженко А.В., Холявина О.А., Костюченко М.В. 55 лет с даты успешно проведенной в 1967 году операции по трансплантации печени Томасом Старзлом. *Вестник оперативной хирургии и топографической анатомии*. 2022;1(05):34–42. [Kuznetsova KA, Vasilizhenko AV, Kholyavina OA, Kostyuchenko MV. 55 years since the successful liver transplant operation performed by Thomas Starzl in 1967. *Bulletin of Operative Surgery and Topographic Anatomy*. 2022;1(05):34–42 (In Russ.)].
 24. Поляков А.В. 30 лет трансплантации печени в России. *Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области*. 2020;1(28):26–29. [Polyakov AV. 30 years of liver transplantation in Russia. *Vestnik Soveta Molodyh Uchenykh i Specialistov Cheljabinskoy Oblasti*. 2020;1(28):26–29 (In Russ.)].
 25. Джаниян И.А., Новрузбеков М.С., Олисов О.Д., Юдин Д.И., Рудаков В.С., Антонова Е.Ю., Савченко И.В., Погребняков И.В., Бредер В.В., Питкевич М.Ю. Иммуноterapia гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов, перенесших пересадку печени (обзор литературы). *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2023;13(4):162–168. [Dzhanyan IA, Novruzbekov MS, Olisov OD, Yudin DI, Rudakov VS, Antonova EY, Savchenko IV, Pogrebnyakov IV, Breder VV, Pitkevich MY. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma in liver transplant patients (Literature review). *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (Rehabilitation, Doctor and Health)*. 2023;13(4):162–168 (In Russ.)]. doi: 10.20340/vmi-rvz.2023.4.TX.4
 26. Sapisochin G, Bruix J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and novel surgical approaches. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(4):203–217. doi: 10.1038/nrgastro.2016.193
 27. Yoon YI, Lee SG. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an Asian perspective. *Dig Dis Sci*. 2019;64(4):993–1000. doi: 10.1038/nrgastro.2016.193
 28. Долгушин Б.И., Косырев В.Ю., Рампрабанант С. Радиочастотная абляция в онкологии. *Практическая онкология*. 2007;8(4):219–227. [Dolgushin BI, Kosyrev VYu, Ramprabhanant S. Radiofrequency ablation in oncology. *Practical Oncology*. 2007;8(4):219–227 (In Russ.)].
 29. Deng Q, He M, Fu C, Feng K, Ma K, Zhang L. Radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Int J Hyperthermia*. 2022;39(1):1052–1063. doi: 10.1080/02656736.2022.2059581
 30. Kulkarni CB, Pullara SK, C S R, Moorthy S. Complications of percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Acad Radiol*. 2024;31(7):2987–3003. doi: 10.1016/j.acra.2023.11.020
 31. Yan K, Chen MH, Yang W, Wang YB, Gao W, Hao CY, Xing BC, Huang XF. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: long-term outcome and prognostic factors. *Eur J Radiol*. 2008;67(2):336–347. doi: 10.1016/j.ejrad.2007.07.007
 32. Tanaka T, Takata K, Miyayama T, Shibata K, Fukuda H, Yamauchi R, Fukunaga A, Yokoyama K, Shakado S, Sakisaka S, Hirai F. Long-term outcome and eligibility of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma over 3.0 cm in diameter. *Sci Rep*. 2023;13(1):16286. doi: 10.1038/s41598-023-43516-w
 33. Балахнин П.В., Шмелев А.С., Шачинов Е.Г. Чрескожная энергетическая абляция опухолей: принципы, технологии, результаты. *Практическая онкология*. 2016;17(3):129–253.

- [Balakhnin PV, Shmelev AS, Shachinov EG. Percutaneous energy ablation of tumors: principles, technologies, results. *Practical Oncology*. 2016;17(3):129–253 (In Russ.)].
34. Dou Z, Lu F, Ren L, Song X, Li B, Li X. Efficacy and safety of microwave ablation and radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(30):e29321. doi: 10.1097/MD.00000000000029321
35. Горбатов А.В., Латкин О.Е., Прохорихин А.А., Зубарев Д.Д., Чернявский М.А. Современный взгляд на лечение онкологических заболеваний эндоваскулярными методами. *Трансляционная медицина*. 2022;9(4):33–40. [Gorbatykh AV, Latkin OE, Prokhorikhin AA, Zubarev DD, Chernyavsky MA. Modern view on the treatment of oncological diseases with endovascular methods. *Translational Medicine*. 2022;9(4):33–40 (In Russ.)]. doi: 10.18705/2311-4495-2022-9-4-33-40
36. L'Huillier R, Dumortier J, Mastier C, Cayot B, Chambon C, Benech N, Stacoffe N, Valette PJ, Milot L. Robotic-assisted percutaneous irreversible electroporation for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Diagn Interv Imaging*. 2023;104(12):615–617. doi: 10.1038/bjc.2011.292
37. Ma Y, Chen Z, Liang B, Li R, Li J, Li Z, Lin M, Niu L. Irreversible electroporation for hepatocellular carcinoma abutting the diaphragm: a prospective single-center study. *J Clin Transl Hepatol*. 2022;10(2):190–196. doi: 10.14218/JCTH.2021.00019
38. Rex GC, Renuka B, Matthew MY, Siddharth AP. Irreversible electroporation allows for effective ablation of hepatocellular carcinoma until complete tumor necrosis. *J Vasc Interv Radiol*. 2015;26:1184–1188. doi: 10.1016/j.jvir.2015.05.014
39. Liu X, Lin Y, Chen L, Yang W, Hu B. Multidisciplinary approaches in the management of advanced hepatocellular carcinoma: Exploring future directions. *World J Gastrointest Oncol*. 2024;16(10):4052–4054. doi: 10.4251/wjgo.v16.i10.4052
40. Boris WK, Rudolf G, Ulf RR. Use of mitogenic cascade blockers for treatment of C-Raf induced lung adenoma in vivo: CI-1040 strongly reduces growth and improves lung structure. *BMC Cancer*. 2004;4:24. doi: 10.1186/1471-2407-4-24
41. Ghassan KA. Treatment of hepatocellular carcinoma: considerations regarding etiology and molecular biology. *Gastrointest Cancer Res*. 2007;1:85–9.
42. Jason MB. FDA Approves Lenvatinib for Frontline HCC. *Onlive*. 2018.
43. FDA approves cabozantinib for hepatocellular carcinoma. *FDA website*. 2019.
44. Damaskos C, Garmpis N, Dimitroulis D, Garmpi A, Psilopatis I, Sarantis P, Koustas E, Kanavidis P, Prevezanos D, Kouraklis G, Karamouzis MV, Marinos G, Kontzoglou K, Antoniou EA. Targeted therapies for hepatocellular carcinoma treatment: a new era ahead – a systematic review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(22):14117. doi: 10.3390/ijms232214117
45. Казанцева М.А., Бредер В.В., Лактионов К.К. Иммуноterapia гепатоцеллюлярного рака: начало и перспективы. *Медицинский совет*. 2019;10:15–21. [Kazantseva MA, Breder VV, Laktionov KK. Immunotherapy of hepatocellular cancer: beginning and prospects. *Medical Council = Meditsinskiy Sovet*. 2019;10:15–21 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2019-10-15-21
46. Руткин, И.О., Поликарпов А.А., Моисеенко А.В. Отдаленные результаты применения микроволновой абляции с технологией THERMOSPHERE (MBAT) в комбинированном лечении гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). *Вопросы онкологии*. 2023;69(3):54–56. [Rutkin IO, Polikarpov AA, Moiseenko AV. Long-term results of using microwave ablation with THERMOSPHERE technology (MVAT) in the combined treatment of hepatocellular carcinoma (HCC). *Voprosy Onkoologii*. 2023;69(3):54–56 (In Russ.)].
47. Sasaki Y, Imaoka S, Fujita M, Miyoshi Y, Ohigashi H, Ishikawa O, Furukawa H, Koyama H, Iwanaga T, Kasugai H. Regional therapy in the management of intrahepatic recurrence after surgery for hepatoma. *Ann Surg*. 1987;206(1):40–7. doi: 10.1097/00000658-198707000-00006
48. Wang L, Lin L, Zhou W. Efficacy and safety of transarterial chemoembolization combined with lenvatinib and PD-1 inhibitor in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Pharmacol Ther*. 2024;257:108634. doi: 10.1016/j.pharmthera.2024.108634