

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
ДЕРЖАВНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

ГЕПАТОЦЕЛЮЛЯРНА КАРЦИНОМА
КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ



UB
ДП "Державний експертний центр МОЗ України"
№2559/21-23 від 16.11.2023
КЕП: ГУСЕВА Г. В. 16.11.2023 13:23
5E984D526F82F38F0400000DCE0D800B3497304
Сертифікат дійсний з 02.10.2023 09:42 до 01.10.2024 23:59

2023

Зміст

Персональний склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	4
Список скорочень.....	6
ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ	7
СКРИНІНГ ГЕПАТОЦЕЛЮЛЯРНОЇ КАРЦИНОМИ (ГЦК) ^a	8
РАДІОЛОГІЧНЕ ОБСТЕЖЕННЯ ТА ДІГНОСТИКА ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНОЇ ГЦК ^b	9
ОПРАЦЮВАННЯ КЛІНІЧНОЇ КАРТИНИ	10
ОПРАЦЮВАННЯ КЛІНІЧНОЇ КАРТИНИ, ДОСЛІДЖЕННЯ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОСТІ ^{a,b,c}	11
ОПРАЦЮВАННЯ КЛІНІЧНОЇ КАРТИНИ, ЛІКУВАННЯ, СПОСТЕРЕЖЕННЯ.....	12
ОПРАЦЮВАННЯ КЛІНІЧНОЇ КАРТИНИ, ЛІКУВАННЯ.....	13
ПРИНЦИПИ РАДІОЛОГІЧНОГО ОБСТЕЖЕННЯ	14
СКРИНІНГ ТА СПОСТЕРЕЖЕННЯ	14
РАДІОЛОГІЧНИЙ ДІАГНОЗ ГЦК	14
Стадіювання позапечінкового поширення метастатичної хвороби.....	15
Радіологічна візуалізація внутрішньопечінкової холангіокарциноми та комбінації гепатоцелюлярна-холангіцелюлярна карцином.....	15
Протокол радіологічної оцінки відповіді на лікування.....	15
Роль CEUS.....	15
Роль ПЕТ-КТ.....	15
Список літератури:.....	16
ПРИНЦИПИ ТОВСТОГОЛКОВОЇ БІОПСІЇ	17
ШКАЛА ЧАЙЛД-П'Ю	17
ПРИНЦИПИ ХІРУРГІЧНОГО ВТРУЧАННЯ.....	18
ПРИНЦИПИ ЛОКОРЕГІОНАРНОЇ ТЕРАПІЇ	20
Список літератури:.....	21
ПРИНЦИПИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ.....	22
Список літератури:.....	23
ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ	24
Список літератури:.....	25
ПРИНЦИПИ МОЛЕКУЛЯРНОГО ТЕСТУВАННЯ.....	26
Американський об'єднаний комітет з раку (AJCC)	27
Стадіювання TNM для гепатоцелюлярного раку (8-ме видання, 2017)	27
Система стадіювання раку печінки Барселонської клініки (BCLC) (2022).....	28
Загальна інформація.....	29
Критерії пошуку літератури та методологія оновлень рекомендацій	29
Фактори ризику та епідеміологія.....	29
Скринінг ГЦК	32
Встановлення діагнозу.....	33
Візуалізаційна діагностика.....	34
Біомаркери плазми крові	35
Трепан-біопсія	36
Первинне обстеження	37
Оцінка функції печінки.....	37
Патогістологія та стадіювання.....	39
Патогістологія.....	39
Стадіювання.....	39
Опції лікування.....	40
Хірургія	41
Післяопераційна ад'ювантна терапія	43
Трансплантація печінки.....	44
Брідж-терапія.....	46
«Downstaging'» терпія.....	47
Локорегіональні терапії	48

Абляція.....	48
Внутрішньоартеріальна терапія.....	52
Променева терапія.....	56
Комбінації локорегіонарних методів лікування.....	58
Рекомендації NCCN щодо локорегіонарної терапії.....	59
Системна терапія.....	60
Атезолізумаб і Бевацизумаб.....	61
Тремелімумаб-актл і Дурвалумаб.....	61
Сорафеніб.....	61
Ленватиніб.....	62
Дурвалумаб.....	63
Пембролізумаб.....	63
Ніволумаб.....	63
Терапія наступної лінії у разі прогресування захворювання.....	63
Інші агенти та нові методи лікування.....	66
Ведення пацієнтів з резектабельним захворюванням.....	67
Спостереження.....	68
Лікування прогресуючої хвороби.....	68
Резюме.....	70
Список літератури:.....	71

Персональний склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Дубров Сергій Олександрович	перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова р групи
Безносенко Андрій Петрович	завідувач науково-дослідного відділення пухлин органів черевної порожнини державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку», заступник голови робочої групи;
Сікачов Сергій Сергійович	в.о. завідувача відділення пухлин печінки, підшлункової залози та онкоvasкулярної хірургії державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;
Копчак Костянтин Володимирович	провідний науковий співробітник науково-дослідного відділення пухлин органів черевної порожнини державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;
Бурлака Антон Анатолійович	старший науковий співробітник науково-дослідного відділення пухлин органів черевної порожнини державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»;
Ковмір Юлія Валентинівна	представниця ГО «Афіна. Жінки проти раку» (за згодою);
Шкварко Віктор Петрович	головний позаштатний онкохірург Управління охорони здоров'я Черкаської ОДА (за згодою);
Зайцев Ігор Анатолійович	професор кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця;
Харков Дмитро Петрович	лікар-трансплантолог Центру трансплантації органів та анатомічних тканин, Клінічна лікарня «Феофанія»;

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу.
-------------------------------	--

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти

Ковальов завідувач кафедри онкології та онкохірургії і променевої діагностики
Олексій Запорізького державного медико-фармацевтичного університету
Олексійович професор, д.м.н.;

Ярема доцент кафедри онкології і радіології факультету післядипломної
Роман освіти Львівського національного медичного університету
Романович Данила Галицького, доцент, к.м.н.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2028 рік

Список скорочень

AASLD	Американська асоціація вивчення хвороб печінки		
ACT	аспартатамінотрансфераза		
АЛТ	аланінтрансаміназа		
ПТЧ	протромбіновий час		
АФП	альфа-фетопротеїн		
БРВ	безрецидивна виживаність		
ІМТ	індекс маси тіла		
ЗАК	загальний клінічний аналіз крові		
СА	сечовина азоту		
ХЦК	холангіокарцинома (холангіоцелюлярна карцинома)		
CEUS	ультрасонографія з контрастним підсиленням		
ХГВ	хронічний гепатит В		
кГЦК-ХЦК	комбінована	гепатоцелюлярна	карцинома-
	холангіокарцинома		
dMMR	дефект виправлення помилок комплементарності нуклеотидів		
FLR	залишковий об'єму печінки		
FNAB	fine-needle aspiration biopsy		
HBsAb	антитіла до ядерного антигену гепатиту В		
HBsAg	поверхневий антиген гепатиту В		
ВГВ	вірус гепатиту В		
ГЦК	гепатоцелюлярна карцинома		
ВГС	вірус гепатиту С		
вХЦК	внутрішньопечінкова холангіокарцинома		
ЗВ	загальна виживаність		
ICG	індоціаніновий зелений тест		
IDH1	ізоцитратдегідрогеназа 1		
IMRT	променева терапія з модуляцією інтенсивності		
TAE	трансартеріальна емболізація		
DEB-TACE TACE	кульками з лікарським покриттям		
SIRT	селективна внутрішня променева терапія		
EBRT	дистанційна (зовнішня) променева терапія		
RFA	радіочастотна абляція		
MWA	мікрохвильова абляція		
MHB	міжнародне нормалізаційне співвідношення		
LI-RADS	Система звітів та даних візуалізації печінки		
MELD	модель термінальної стадії захворювання печінки		
MMR	виправлення помилок комплементарності нуклеотидів		
MSI	мікросателітна нестабільність		
MSI-H	висока мікросателітна нестабільність		
НАЖХП	неалкогольна жирова хвороба печінки		
НАСГ	неалкогольний стеатогепатит		
OPTN	Мережа одержання та трансплантації органів		
PE	радіоемболізація		
РКД	рандомізоване контрольоване дослідження		
СГ	Спадковий гемохроматоз		
ПТ	променева терапія		
PVE	передопераційна емболізація ворітної вени		
SBRT	стереотактична променева терапія		
TACE	трансартеріальна хіміоемболізація		
TMB	мутаційне навантаження пухлини		
TMB-H	високе мутаційне навантаження пухлини		
UNOS	Об'єднана мережа для обміну органами		
УЗ	ультразвук		
ФЛГК	Фіброламельярна гепатоцелюлярна карцинома		
ЧІЕ	черезшкірна ін'єкція етанолу		

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

Дана клінічна настанова (КН) розроблена відповідно до Методики з розробки та впровадження стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313 (зі змінами) та адаптована для системи охорони здоров'я України. КН розроблена мультидисциплінарною робочою групою, персональний склад якої затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 18.05.2021 № 967 Міністерства охорони здоров'я України.

За основу даної КН обрано настанову з діагностики та лікування гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК), розроблену **NCCN (National Comprehensive cancer network): NCCN Guidelines Version 1.2023 Hepatocellular Carcinoma**.

Авторами КН є група лікарів, яка сформована з хірургів-онкологів, методистів, клінічних онкологів, патологоанатомів і радіологів, з особливим досвідом в області допомоги хворим з ГЦК. Дана КН оновлена в 2023 році і не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у медичному закладі. КН має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, слугує інформаційною підтримкою щодо найкращої клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних засад медичної допомоги. Клінічна настанова – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, заснованої на доказах ефективності, в першу чергу для практикуючих лікарів, які надають первинну та спеціалізовану медичну допомогу

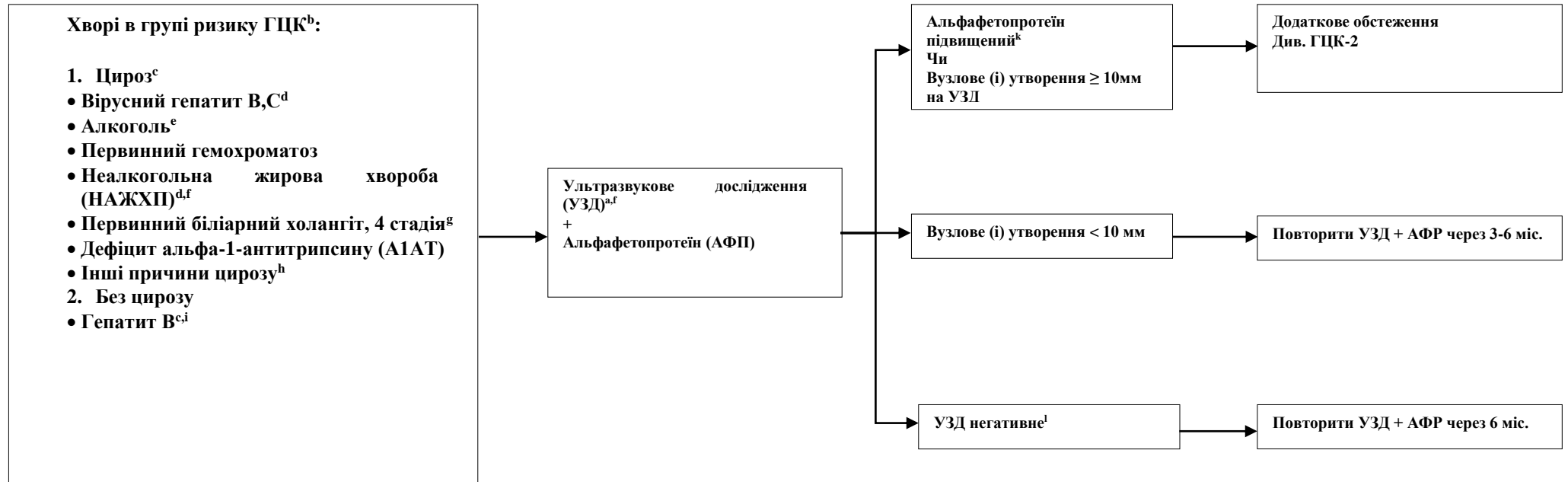
Категорії доказовості та консенсусу NCCN	
Категорія 1	На основі доказів високого рівня досягнуто одностайного консенсусу NCCN щодо того, що втручання є доречним.
Категорія 2A	На основі доказів нижчого рівня досягнуто одностайного консенсусу NCCN щодо того, що втручання є доречним.
Категорія 2B	На основі доказів нижчого рівня досягнуто консенсусу NCCN щодо того, що втручання є доречним.
Категорія 3	На основі доказів будь-якого рівня, NCCN не погоджується з тим, що втручання є доречним.

Усі рекомендації мають категорію 2A, якщо не зазначено інше

Категорії переваг NCCN	
Бажане втручання	Втручання, які базуються на вищій ефективності, безпеці та доказах; і, коли це доречно, доступності.
Інше рекомендоване втручання	Інші втручання, які можуть бути дещо менш ефективними, більш токсичними або базуватися на менш зрілих даних; або значно менш доступним для аналогічних результатів.
Може бути використане у окремих обставинах	Інші втручання, які можуть бути використані для вибраних груп пацієнтів (визначаються рекомендаціями).

Всі рекомендації вважаються доцільними.

СКРИНІНГ ГЕПАТОЦЕЛЮЛЯРНОЇ КАРЦИНОМИ (ГЦК)^a



- Принципи радіологічного обстеження (ГЦК-А)
- Дані адаптовано з публікації Marrero JA, et al. *Hepatology* 2018;68:723-750.
- Пацієнти з цирозом печінки або хронічним вірусним гепатитом В (ХГВ) повинні бути включені до програми скринінгу ГЦК (див. Обговорення).
- Існують докази, які свідчать про покращення результатів лікування пацієнтів із ГЦК на тлі цирозу НАЖХП/вірусного гепатиту В (НВВ)/вірусу гепатиту С (НСВ) за умови успішного лікування НАЖХП/ВГВ/ВГС. Слід долучати консультацію гепатолога для комплексного лікування цих пацієнтів.
- Додаткові ризики розвитку ГЦК мають носії вірусного гепатиту В із сімейним анамнезом.
- Більшість клінічних рекомендацій рекомендують УЗД для скринінгу ГЦК. УЗД слід проводити кваліфікованими сонографістами або лікарями. Динамічна КТ печінки або динамічна МРТ можуть бути виконані як альтернатива УЗД, якщо УЗД не дозволяє виявити вогнища або якщо візуалізація погана (див. ГЦК-А). Адаптовано з Korean Liver Cancer Association; National Cancer Center. *Gut Liver* 2019;13:227-299.
- Позитивний або зростаючий рівень АФП показ до КТ або МРТ незалежно від результатів УЗД.
- Негативний результат УЗД говорить про недоцільність спостережень або обстеження з приводу доброякісних захворювань.
- Додатковими факторами ризику є носій ВГВ із сімейним анамнезом ГЦК, азіатські чоловіки ≥ 40 років, азіатські жінки ≥ 50 років та африканські/північноамериканські темношкірі особи з гепатитом В.
- Більшість клінічних рекомендацій рекомендують УЗД для скринінгу ГЦК. УЗД повинні проводитися кваліфікованими сонографістами або лікарями. Динамічна КТ печінки або динамічна МРТ можуть бути виконані як альтернатива УЗД, якщо УЗД не дозволяє виявити вузлики або якщо візуалізація погана. Корейська асоціація раку печінки; Національний онкологічний центр. *Кишкова печінка* 2019; 13: 227-299. Див. Принципи візуалізації (НСС-А).
- Позитивний або зростаючий АФП повинен викликати КТ або МРТ незалежно від результатів УЗД
- Негативний УЗД означає відсутність спостережень або лише однозначно доброякісні спостереження

РАДІОЛОГІЧНЕ ОБСТЕЖЕННЯ ТА ДІАГНОСТИКА ВПЕРШЕ ВІЯВЛЕНОЇ ГЦК^b



a. Принципи обстеження (ГЦК-А)

b. Адаптовано з дозволу Marrero JA, et al. Гепатологія 2018; 68: 723-750.

m. Спостереження – це ділянка, ідентифікована під час візуалізації, яка відрізняється від фонові печінки. Це може бути масове або псевдоураження.

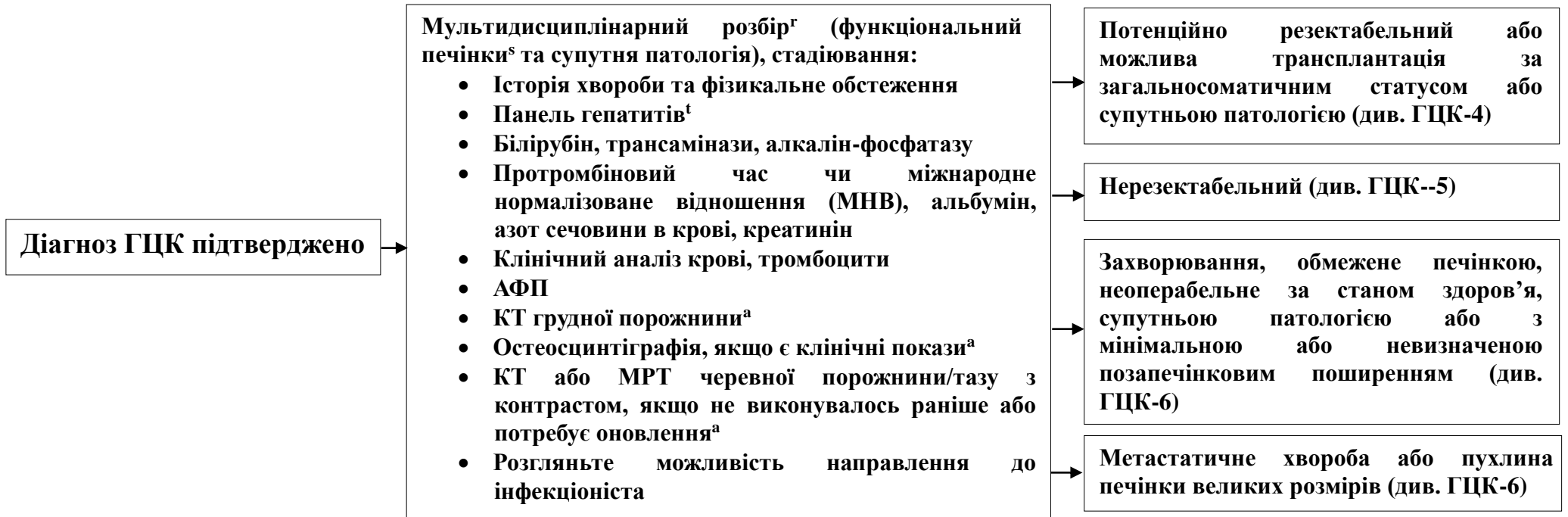
n. Критерії для спостережень, які точно є ГЦК, були запропоновані системою звітності та даних про зображення печінки (LI-RADS) і прийняті Американською асоціацією з вивчення захворювань печінки (AASLD). Ці критерії застосовуються лише до пацієнтів із високим ризиком ГЦК. Мережа закупівлі та трансплантації органів (OPTN) запропонувала критерії візуалізації ГЦК, застосовні для кандидатів на трансплантацію печінки. Див. Принципи візуалізації (ГЦК-А).

o. Перед біопсією оцініть, чи є пацієнт кандидатом на резекцію або трансплантацію. Якщо пацієнт є потенційним кандидатом на трансплантацію, подумайте про направлення до центру трансплантації перед біопсією.

p. Оптимальним діагностичним методом є пункційна біопсія. Див. Принципи голкової біопсії (ГЦК-В).

q. Якщо при діагностичній візуалізації не виявлено жодних спостережень, незважаючи на позитивні тести спостереження, поверніться до спостереження через 6 місяців, якщо найбільш розумним поясненням є те, що тести спостереження були хибнопозитивними. Розгляньте візуалізацію за допомогою альтернативного методу ± AFP, якщо є обгрунтована підозра, що діагностичний тест був хибнонегативним.

ОПРАЦЮВАННЯ КЛІНІЧНОЇ КАРТИНИ



a. Принципи візуалізації (ГЦК-А).

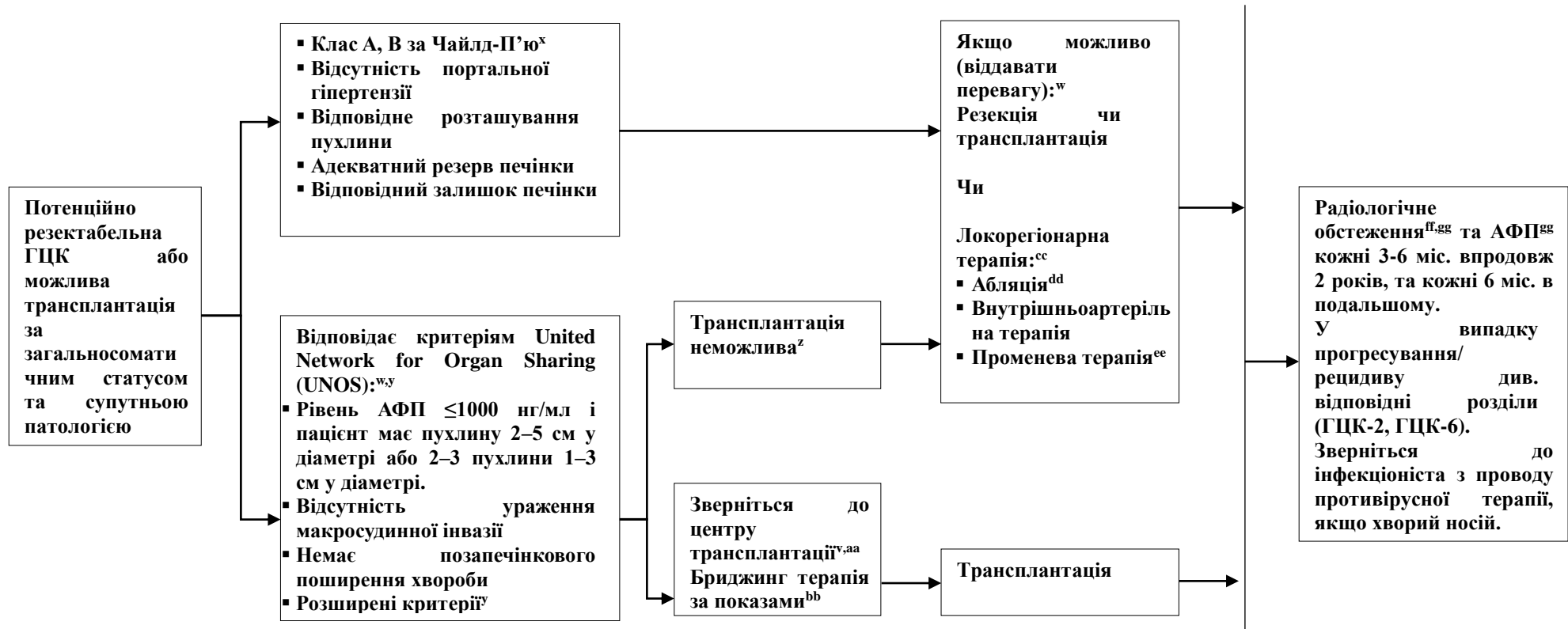
г. Див. Рекомендації NCCN щодо онкології літніх людей.

с. Перегляньте «Child-Pugh Score» (ГЦК-С) та оцініть портальну гіпертензію (наприклад, варикозне розширення вен, спленомегалія, тромбоцитопенія).

†. Панель гепатитів повинна включати:

- Поверхневий антиген гепатиту В (HBsAg). Якщо HBsAg позитивний, перевірте «е» антиген гепатиту В, «е» антитіла до гепатиту В та кількісну ДНК HBV і зверніться до гепатолога.
- Поверхневі антитіла до гепатиту В (лише для оцінки вакцини).
- Антитіла до ядерного антигену гепатиту В (HBcAb) IgG. HBcAb IgM слід перевіряти лише у випадках гострого вірусного гепатиту. Ізольований HBcAb IgG все ще може бути хронічним HBV і має спонукати до кількісного визначення ДНК HBV.
- Антитіла до гепатиту С. У разі позитивного результату перевірте кількісну РНК HCV і генотип HCV і зверніться до гепатолога.

ОПРАЦЮВАННЯ КЛІНІЧНОЇ КАРТИНИ, ДОСЛІДЖЕННЯ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОСТІ^{a,b,c}



u. Дослідження резектабельності та обговорення хірургічного лікування з пацієнтом.

v. Кандидатами до резекції або ж трансплантації можуть бути хворі з функцією печінки за Чайлд-П'ю - клас А або ж пацієнти з класом В за, які відповідають критеріям UNOS/розширеним критеріям. Ці пацієнти повинні бути розглянуті в рамках міждисциплінарної команди.

w. Дивись принципи хірургії (ГЦК-Д).

x. У високовідібраних пацієнтів із функцією печінки класу В за Чайлдом-П'ю з обмеженою резекцією.

y. Розширені критерії/протоколи зниження рівня доступні на сайті: https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1200/optn_policies.pdf - naddest=Policy_09.

z. Розгляньте можливість біопсії, якщо зображення не є послідовним, або для підтвердження діагнозу за допомогою зображення, якщо воно не відповідає критеріям AASLD або LIRADS-5. Див. Принципи візуалізації (ГЦК-А). Оптимальним методом діагностики є стрижнева біопсія. Див. Принципи голкової біопсії (ГЦК-В).

aa. Маццаферро В та ін. N Engl J Med 1996;334:693-700.

bb. Ряд центрів розглядають бриджинг-терапію для хворих, що підлягають трансплантації (Див. Обговорення).

cc. Принципи локально-регіонарної терапії (ГЦК-Е).

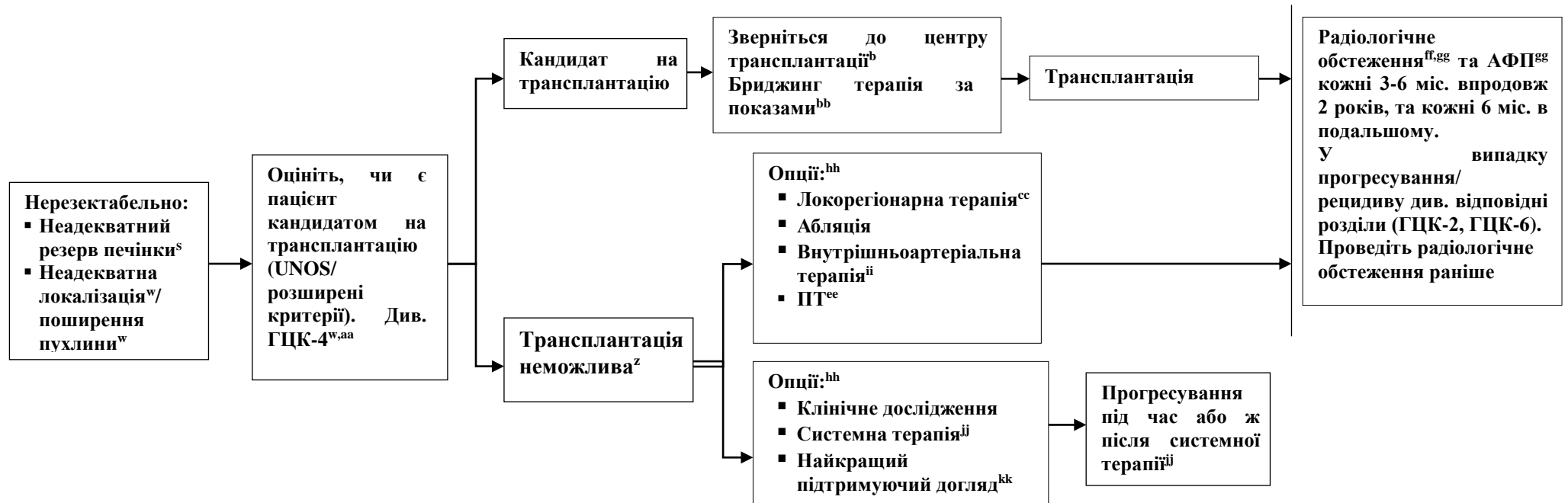
dd. Для селективних хворих із невеликими та відповідно локалізованими пухлинами трансплантологічні центри в рамках мультидисциплінарної команди рекомендують абляцію як остаточний метод лікування.

ee. Дивись принципи променевої терапії (ГЦК-Ф).

ff. Багатофазова МРТ черевної порожнини або багатофазова КТ для оцінки печінки, КТ грудної клітки та КТ/МРТ малої миски. Див. принципи візуалізації (ГЦК-А).

gg. Спостережна візуалізація та АФП повинні тривати щонайменше 5 років; а потім скринінг залежить від факторів ризику ГЦК. Див. Принципи візуалізації (ГЦК-А).

ОПРАЦЮВАННЯ КЛІНІЧНОЇ КАРТИНИ, ЛІКУВАННЯ, СПОСТЕРЕЖЕННЯ



s. Перегляньте шкалу Child-Pugh (ГЦК-С) та оцініть портальну гіпертензію (варикозне розширення вен, спленомегалія, тромбоцитопенія).

w. Принципи хірургії (ГЦК-Д).

z. Розгляньте можливість біопсії, якщо зображення не відповідає вимогам або ж якщо зображення не відповідає критеріям AASLD або LIRADS-5. Див. принципи радіологічного зображення (ГЦК-А). Оптимальним методом діагностики є стрижнева біопсія. Див. Принципи голкової біопсії (ГЦК-В).

aa. Mazzaferro V, et al. N Engl J Med 1996;334:693-700.

bb. Багато центрів трансплантації розглядають можливість використання мостової терапії для кандидатів на трансплантацію (див. Обговорення).

cc. Принципи локально-регіонарної терапії (ГЦК-Е).

ee. Принципи променевої терапії (ГЦК-Ф)

ff. Багатофазова МРТ черевної порожнини або багатофазова КТ для оцінки печінки, КТ грудної клітки та КТ/МРТ таза. Див. Принципи візуалізації (ГЦК-А).

gg. Спостережна візуалізація та АФП повинні тривати щонайменше 5 років; а потім скринінг залежить від факторів ризику ГЦК. Див. Принципи візуалізації (ГЦК-А).

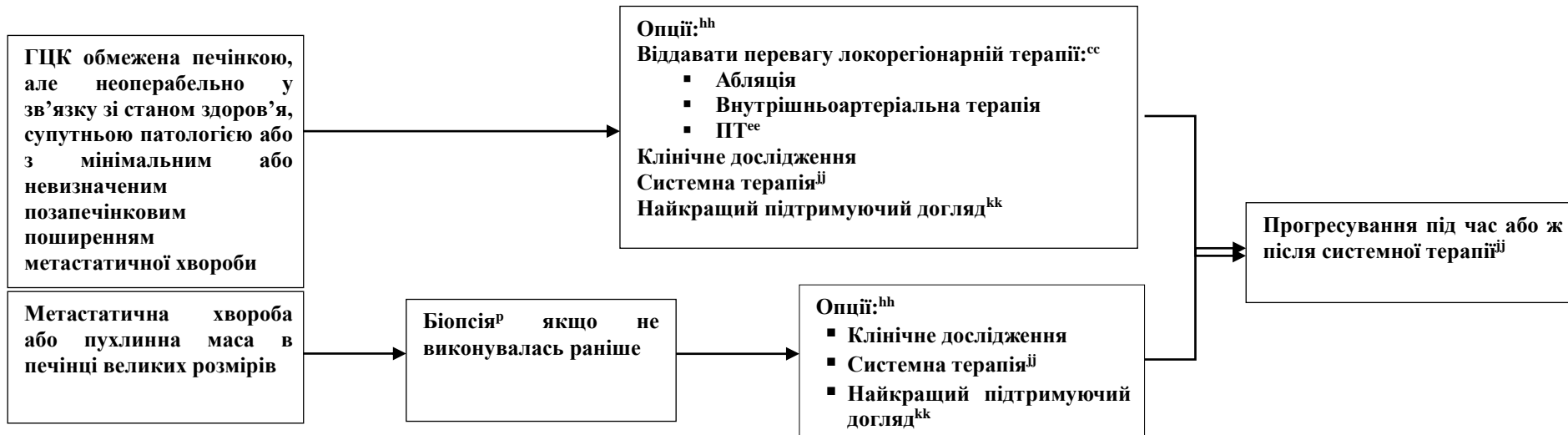
hh. Порядок методів не відповідає їх ефективності. Вибір методу лікування може залежати від ступеня/локалізації захворювання, резерву печінки та можливостей центру.

ii. Застосування хіміоемболізації також було підтверджено рандомізованими контрольними дослідженнями в окремих популяціях як симптоматична терапія.

jj. Дивись принципи Системної терапії (ГЦК-Г).

kk. Див. Рекомендації NCCN щодо паліативної допомоги.

ОПРАЦЮВАННЯ КЛІНІЧНОЇ КАРТИНИ, ЛІКУВАННЯ



p. Оптимальним діагностичним методом є пункційна біопсія. Див. Принципи голкової біопсії (ГЦК-В).

cc. Дивись принципи локорегіонарної терапії (ГЦК-Е).

ee. Дивись принципи променевої терапії (ГЦК-Ф).

hh. Порядок методів не відповідає їх ефективності. Вибір методу лікування може залежати від ступеня/локалізації захворювання, резерву печінки та можливостей центру.

jj. Дивись принципи системної терапії (ГЦК-Г).

kk. Див. Рекомендації NCCN щодо паліативної допомоги.

ПРИНЦИПИ РАДІОЛОГІЧНОГО ОБСТЕЖЕННЯ СКРИНІНГ ТА СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Скринінг та спостереження вважаються економічно-ефективними та доцільними для хворих із цирозом печінки будь-якої етіології та із хронічним вірусним гепатитом В навіть за умови відсутності цирозу [1,2]. УЗД вважається методом вибору для проведення скринінгу та спостереження за пацієнтами, а рекомендований інтервал становить кожні 6 місяців [1,2]. Багатофазові КТ та МРТ із контрастуванням мають більшу чутливість [3] у порівнянні з УЗД, однак їх собівартість вища. Рекомендовано використовувати КТ/МРТ у випадку неможливості візуалізації або ж нечіткості візуалізації вогнищ ГЦК з допомогою УЗД [4]. Дослідження серологічного рівня АФП може поступово покращити інформативність рентгенологічних методів обстеження.

Пацієнти із хронічним вірусним гепатитом, що отримали протівірусну терапію із повною ремісією чи задовільним ефектом повинні проходити скринінг незважаючи на ефект [5].

Коментар робочої групи: станом на 01.10.2023 р. в Україні скринінгові програми не здійснюються.

РАДІОЛОГІЧНИЙ ДІАГНОЗ ГЦК

Рекомендовано після позитивного результату скринінгу або ж контрольного обстеження лікованого хворого виконати багатофазну МРТ або КТ із внутрішньовенним контрастуванням з метою підтвердження діагнозу та визначення стадії захворювання. Оптимальна техніка візуалізації залежить від методу сканування та контрастної речовини, див. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) [6]. З метою стандартизації опису зображення радіологами такі асоціації як American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), European Association for the Study of the Liver [6], Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) [7] та LI-RADS [6,8] адаптували радіологічні критерії діагнозу ГЦК, що мають розміри ≥ 10 мм. Ці критерії не рекомендовано використовувати для вогнищ менше 10 мм через складнощі інтерпретації вищеописаних критеріїв. Основні критерії радіологічного зображення ГЦК включають: «гіперпідсилення» в артеріальну фазу, «портальний провал» (непериферичне вимивання), підсилення контрастування капсули, збільшення розмірів в динаміці [6,8]. LI-RADS також надає критерії візуалізації для діагностики судинної інвазії [6], останні важливі оскільки для ГЦК в зоні магістральної судини та розташованих в паренхімі печінки можуть мати різні радіологічні ознаки.

Важливо відмітити, що критерії візуалізації паренхіматозних вузликів застосовуються лише до пацієнтів із високим ризиком розвитку ГЦК, а саме до тих, хто має цироз печінки, хронічний вірусний гепатит або ж ГЦК в анамнезі. У цих пацієнтів ГЦК є достатньо високою, тому ураження, які відповідають критеріям візуалізації для ГЦК, мають 100% ймовірність відповідати цій хворобі. Дані критерії не застосовуються на для радіологічного підтвердження на пацієнтах загальної популяції, (виняток пацієнти із хронічним вірусним гепатитом) або пацієнтів із хронічними захворюванням печінки, які не призводять до цирозу. Критерії розроблені таким чином, щоб мати високу специфічність для ГЦК; таким чином, ураження, що відповідають цим критеріям, можуть вважатися ГЦК і можуть розглядатися як такі без необхідності проведення біопсії. Як наслідок, критерії мають помірну чутливість; тому слід розуміти, що ряд випадків ГЦК не будуть відповідати вищеописаним критеріям, і при цьому бути ГЦК [6].

Ураження, які не відповідають критеріям радіологічної візуалізації, описаним вище для ГЦК, потребують індивідуального обстеження, яке може включати додаткову візуалізацію або біопсію відповідно до міждисциплінарного обговорення та викладених в алгоритмах лікування.

Якість МРТ залежить від технічних можливостей обладнання, протоколу сканування та відповідності вимог до пацієнта під час обстеження.

У випадках метастатичної хвороби, що підлягає системному протипухлинному лікуванню, біопсію слід виконувати з урахуванням того факту, що неінвазивні методи обстеження проводились на більш ранніх стадіях. Багатоцентровий національний аудит 418 пацієнтів, яких оцінювали для системної терапії ГЦК у Великій Британії, продемонстрував, що приблизно 7% пацієнтів із радіологічно підтвердженим діагнозом ГЦК мали альтернативний діагноз, такий як холангіокарцинома (ХКА) або змішаний ГЦК-ХКА [9].

Стадіювання позапечінкового поширення метастатичної хвороби

Сайтами позапечінкових метастазів ГЦК є легені, кістки та лімфатичні вузли, з меншою частотою можливі метастази в наднирники та очеревину. З цієї причини КТ грудної клітини, повна візуалізація черевної порожнини та тазу за допомогою КТ або МРТ із контрастним посиленням, а також вибіркоче використання сканування кісток [10] при наявності симптомів зі сторони скелету рекомендовані при початковій діагностиці ГЦК та для моніторингу захворювання під час перебування в списку очікування на трансплантацію або під час або після лікування для оцінки відповіді. КТ грудної клітки може бути виконано з контрастом, якщо одночасно з контрастним підсиленням КТ черевної порожнини/таза. Якщо виконується МРТ, КТ грудної клітки може виконуватись без контрастування.

Радіологічна візуалізація внутрішньопечінкової холангіокарциноми та комбінації гепатоцелюлярна-холангіцелюлярна карцином

Пацієнти з ризиком ГЦК через цироз печінки, хронічний вірусний гепатит або інші стани також мають підвищений ризик розвитку первинних злоякісних новоутворень печінки, таких як внутрішньопечінкова холангіокарцинома (вХКА) і комбінована (ГЦК-вХКА). Хоча вХКА та ГЦК-вХКА, як правило, мають ознаки злоякісного процесу, ці ознаки недостатньо специфічні, щоб дозволити неінвазивну діагностику [8,11]. Для встановлення діагнозу необхідна біопсія^a або резекція.

Протокол радіологічної оцінки відповіді на лікування

Слід виконувати КТ грудної клітки та багатофазову КТ або МРТ черевної порожнини та малого тазу, оскільки вони надійно оцінюють артеріальний кровотік в вогнищах підозрілих на ГЦК, також ефективно демонструють рецидиви пухлини. Загальний розмір вогнища не може бути об'єктивним фактором оцінки відповіді на лікування, оскільки безліч факторів можуть викликати збільшення чи стабільні розміри таргетного вооніща на фоні успішного лікування.

Роль CEUS

УЗД з контрастуванням (CEUS) вважається інструментом вирішення проблем для використання в окремих центрах з відповідним досвідом для характеристики невизначених вузлів. Цей метод не підходить для оцінки всієї печінки, спостереження або визначення стадії раку [12].

Роль ПЕТ-КТ

ПЕТ-КТ має обмежену чутливість, але високу специфічність, метод діагностики слід використовувати у випадках двозначних результатів [13]. Також доведено, що підвищена метаболічна активність ГЦК на ПЕТ/КТ, вище стандартизоване значення поглинання всередині вогнища є маркером біологічної агресивності та може спрогнозувати незадовільну відповідь на локорегіонарну терапію [14].

Список літератури:

1. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin C, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;68:723-750.
2. European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. European Association for the Study of the Liver (EASL)-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908-943.
3. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006;101:513-523.
4. Korean Liver Cancer Association; National Cancer Center. 2018 Korean Liver Cancer Association-National Cancer Center Korea Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gut Liver* 2019;13:227-299.
5. Ioannou, GN. HCC surveillance after SVR in patients with F3/F4 fibrosis. *J Hepatol* 2021;74:458-465.
6. ACR. American College of Radiology (ACR) Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) v2017 2018 [cited 2018 May 28]. Available from: <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/LIRADS>.
7. Pomfret EA, Washburn K, Wald C, et al. Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Liver Transpl* 2010;16:262-278.
8. Fowler KJ, Potretzke TA, Hope TA, et al. LI-RADS M (LR-M): definite or probable malignancy, not specific for hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol (NY)* 2018; 43:149-157.
9. Childs A, Zakeri N, Ma YT, et al. Biopsy for advanced hepatocellular carcinoma: Results of a multicentre UK audit. *Br J Cancer* 2021;125:1350-1355.
10. Harding JJ, Abu-Zeinah G, Chour JF, et al. Frequency, morbidity, and mortality of bone metastases in advanced hepatocellular carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16:50-58.
11. Choi JY, Lee JM, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part II. Extracellular agents, hepatobiliary agents, and ancillary imaging features. *Radiology* 2014;273:30-50.
12. Dietrich CF, Nolsøe CP, Barr RG, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver - update 2020: WFUMB in cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM, and FLAUS. *Ultrasound Med Biol* 2020;46:2579-2604.
13. Lamarca A, Barriuso J, Chander A, et al. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (¹⁸FDG-PET) for patients with biliary tract cancer: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2019;71:115-129.
14. Sun DW, An L, Wei F, et al. Prognostic significance of parameters from pretreatment (18)F-FDG PET in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Abdom Radiol (NY)* 2016;41:33-41.

а Оптимальним діагностичним методом є стрижнева біопсія. Див. Принципи голкової біопсії (HCC-B).

ПРИНЦИПИ ТОВСТОГОЛКОВОЇ БІОПСІЇ

Оптимальним діагностичним методом є пункційна біопсія.

Показники для розгляду питання про пункційну біопсію можуть включати:

• Ініціальна товстоголкова біопсія

○ Утворення високо-підозріле як злоякісне за даними мультифазної КТ або МРТ, але не відповідає візуалізаційним критеріям^a ГЦК.

○ Утворення відповідає критеріям візуалізації¹ ГЦК, але

- Пацієнт не відноситься до групи високого ризику виникнення ГЦК (у нього немає цирозу, хронічного гепатиту В, поточного або попереднього вірусного гепатиту С)

- У пацієнта наявний цироз серцевого походження, вроджений фіброз печінки, або цироз через судинні хвороби, такі як синдром Бадда Кіарі, спадкова геморагічна телеангіектазія, або нодулярна регенеративна гіперплазія.^b

- У пацієнта підвищений рівень СА19-9 або ракового ембріонального антигена із підозрою на внутрішньопечінкову холангіокарциному або змішану гепатоцелюлярну-холангіоцелюлярну карциному

○ Підтвердження метастатичного захворювання може змінити тактику лікування, включно із включенням у клінічне дослідження

○ Рішення щодо хірургічної резекції без товстоголкової біопсії має бути прийняте на мультидисциплінарному консиліумі

• Якщо прийняте рішення щодо товстоголкової біопсії, вона має бути виконана до абляції

• Повторна товстоголкова біопсія

○ Недіагностична товстоголкова біопсія

○ Попередня біопсія не корелює із даними візуалізаційних обстежень, біомаркерами чи іншими факторами

^aКритерії візуалізації ГЦК були запропоновані LI-RADS і прийняті AASLD (Американська асоціація вивчення захворювань печінки). Ці критерії застосовуються лише до пацієнтів із високим ризиком ГЦК. OPTN (Мережа отримання та трансплантації органів) запропонувала критерії візуалізації для ГЦК, застосовні для кандидатів на трансплантацію печінки. (Детально у «Принципи візуалізації (НСС-А)).

^bЦі стани пов'язані із формуванням доброякісних вузлів, які можуть імітувати ГЦК на радіологічних обстеженнях

ШКАЛА ЧАЙЛД-П'Ю

Хімічні та біохімічні параметри	Бали, що відповідають збільшенню аномалії		
	1	2	3
Енцефалопатія (ступінь) [1]	Відсутній	1-2	3-4
Асцит	Відсутній	Незначний	Помірний
Альбумін (г/дл)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Протромбіновий час [2]			
Секунд більше норми	<4	4-6	>6
МНВ	<1.7	1.7-2.3	>2.3
Білірубін (мг/дл)	<2	2-3	>3
Для пацієнтів із первинним біліарним цирозом	<4	4-10	>10

Клас А = 5-6 балів; Клас В = 7-9 балів; Клас С = 10-15 балів.

Клас А: Низький оперативний ризик

Клас В: Помірний оперативний ризик

Клас С: Високий оперативний ризик

1. Trey C, Burns DG, Saunders SJ. Treatment of hepatic coma by exchange blood transfusion. N Engl J Med 1966;274:473-481.

2. Van Rijn JL, Schmidt NA, Rutten WP. Correction of instrument- and reagent-based differences in determination of the International Normalized Ratio (INR) for monitoring anticoagulant therapy. Clin Chem 1989;35:840-843.

Джерело: Pugh R, Murray-Lyon I, Dawson J, et al: Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J of Surg 1973;60:646-649. ©British Journal of Surgery Society Ltd. Adapted with permission. Permission is granted by John Wiley & Sons Ltd on behalf of the BJSS Ltd.

ПРИНЦИПИ ХІРУРГІЧНОГО ВТРУЧАННЯ

- **Пацієнти мають бути операбельними (за медичними параметрами).**
- **Резекція печінки має бути методом вибору при наступних обставинах:**
 - Адекватна функція печінки (клас А за шкалою Чайл-П'ю без портальної гіпертензії, але в невеликих дослідженнях було показано доцільність проведення резекції і у пацієнтів із незначною портальною гіпертензією) [1].
 - Одиничний вузол без суттєвої судинної інвазії
 - Адекватний майбутній залишковий об'єм печінки (принаймні 20% у пацієнтів без цирозу, принаймні 30%-40% у пацієнтів із класом А за шкалою Чайлд-П'ю, можливість збереження адекватного притоку/відтоку крові та жовчі)
- **Резекція печінки сумнівна, проте, може бути проведена при наступних обставинах:**
 - Лімітоване та резектабельне багатовогнищеве ураження
 - Інвазія великих судин
- **Для пацієнтів, що мають хронічне захворювання печінки і для яких запланована резекція, передопераційна емболізація портальної вени має бути розглянута [2].**
- **Деякі пацієнтів з первинно нерезектабельним захворюванням, яку відповіли на терапію можуть бути розглянуті на предмет хірургічного втручання. Консультація із медичним онкологом, інтервенційним радіологом та мультидисциплінарною командою рекомендована для визначення дати операції після завершення системної терапії.**
- **Пацієнти, які відповідають критеріям UNOS (*United Network for Organ Sharing – об'єднана мережа обміну органами*) (рівень АФП ≤ 1000 нг/мл та одиничний вузол ≥ 2 см та ≤ 5 см, або 2-3 утворення із розміром ≥ 1 см та ≤ 3 см www.unos.org) мають бути розглянуті на предмет трансплантації (трупної або від живого донора).**
- **Шкала моделі захворювання печінки кінцевої стадії (MELD – Model for End-Stage Liver Disease), що використовується UNOS для оцінки ступеню ураження печінки для пріоритизації трансплантації [3,5]. Шкала MELD може бути порашована із використанням калькулятору: <https://optn.transplant.hrsa.gov/resources/allocation-calculators/meld-calculator/>. Для пацієнтів, характеристики пухлини яких дещо виходять за межі критеріїв UNOS мають бути також розглянуті на предмет можливості трансплантації [3]. Більше того, пацієнти, для яких стадія була терапевтично знижена до відповідності критеріям UNOS також можуть бути кандидатами на трансплантацію [4]. Кандидати мають право на стандартизований виняток MELD, якщо до завершення локо-регіонарної терапії у них є вогнища, які відповідають одному з наступних критеріїв:**
 - Одне утворення >5 см та ≤ 8 см
 - 2 або 3 утворення, які відповідають наступному:
 - Кожне утворення ≤ 5 см, і одне з утворень принаймні >3 см
 - Загальний діаметр усіх утворень ≤ 8 см
 - 4 або 5 утворень, кожне з яких <3 см, а загальний діаметр всіх утворень ≤ 8 см
- Щоб отримати більше інформації скористуйтеся https://optn.transplant.hrsa.gov/media/eavh5bf3/optn_policies.pdf#nameddest=Policy_09
- **Пацієнти, що відповідають класу А за шкалою Чайлд-П'ю, які відповідають критеріям UNOS та пухлина яких є резектабельною, можуть бути розглянуті як на резекцію, так і на трансплантацію. Тактика щодо таких пацієнтів є дискусійною, тому такі пацієнти мають бути розглянуті на мультидисциплінарному консилиумі.**
- **Виходячи із ретроспективного аналізу, літні пацієнти можуть отримати користь від резекції печінки або трансплантації при ГЦК, але вони потребують ретельного відбору, оскільки загальна виживаність серед них нижча, ніж у молодих пацієнтів [6].**
- **Доведено, що малоінвазивні підходи в досвідчених руках є безпечними та ефективними.**

• **На сьогоднішній день жодна ад'ювантна терапія не має користі, але тривають клінічні випробування**

1. Santambrogio R, Kluger MD, Costa M, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh's A cirrhosis: Is clinical evidence of portal hypertension a contraindication? *HPB (Oxford)* 2013;15:78-84.
2. Brouquet A, Andreou A, Shindoh J, et al. Methods to improve resectability of hepatocellular carcinoma. *Recent Results Cancer Res.* 2013;190:57-67.
3. Heimbach JK. Evolution of liver transplant selection criteria and U.S. allocation policy for patients with hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2020;40:358-364.
4. Rudnick SR, Russo MW. Liver transplantation beyond or downstaging within the Milan criteria for hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;12:265-275.
5. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-470.
6. Faber W, Stockmann M, Schirmer C, et al. Significant impact of patient age on outcome after liver resection for HCC cirrhosis. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:208-213.

ПРИНЦИПИ ЛОКОРЕГІОНАРНОЇ ТЕРАПІЇ

I. Загальні принципи

• Усі пацієнти з ГЦК повинні пройти обстеження щодо потенційної лікувальної терапії (резекція, трансплантація, а для невеликих вогнищ – стратегії абляції). Місцево-регіонарну терапію слід розглядати у пацієнтів, які не є кандидатами на радикальне хірургічне лікування, або як частину стратегії переведення пацієнтів на іншу лікувальну терапію. Вони в цілому поділяються на абляцію, артеріально спрямовану терапію та променевою терапію.

II. Інформація про лікування

A. Абляція (радіочастотна, кріоабляція, черезшкірна спиртова ін'єкція, мікрохвильова абляція):

- Усі пухлини мають піддаватися абляції, якщо проводиться лікування пухлинного утворення та краю здорової тканини, у разі термічної абляції. Оцінювання краю не проводиться при черезшкірній ін'єкції етанолу.
- Пухлини повинні бути в місці, доступному для абляції черезшкірним/лапароскопічним/відкритим доступом.
- Слід бути обережними під час абляції вогнищ, що розташовані поблизу великих судин, великих жовчних протоків, діафрагми та інших внутрішньочеревних органів.
- Сама по собі абляція може бути радикальною при лікуванні утворень ≤ 3 см. У добре відібраних пацієнтів з невеликими правильно розташованими вогнищами необхідно розглянути абляцію як остаточне лікування в контексті мультидисциплінарного підходу. Вогнища розміром від 3 до 5 см можна лікувати з метою продовження життя, використовуючи артеріально-направлену терапію, або з комбінацією артеріально спрямованої терапії та абляції, якщо пухлина доступна для абляції [1-3].
- Нерезектабельні вогнища розміром понад 5 см слід розглянути для лікування за допомогою артеріально спрямованої терапії, системної терапії або променевої терапії [4-6].
- Наразі жодна ад'ювантна терапія не показала ефективності після завершення абляції [7].

B. Артеріально-спрямована терапія:

- Усі пухлини, незалежно від локалізації, можуть бути піддані артеріально спрямованій терапії за умови, що артеріальне кровопостачання пухлини може бути ізольованим без надмірного нецільового лікування.
- Артеріально спрямована терапія включає трансартеріальну емболізацію (TAE) [4,5,8,9], хіміоемболізацію (трансартеріальну хіміоемболізацію (TACE) [10] і TACE з кульками, що навантажені ліками (DEB-TACE), [4,11] та радіоемболізація (RE) з мікросферами ітрію-90 (Y-90) [12,13].
- Усі види артеріально спрямовані терапії відносно протипоказані пацієнтам із рівнем білірубіну понад 3 мг/дл, хіба що можливо провести сегментарне лікування [14].
- RE з мікросферами Y-90 має підвищений ризик радіаційно-індукованого захворювання печінки у пацієнтів з рівнем білірубіну понад 2 мг/дл [13].
 - При RE підведення 205 Гр або більше до пухлини може бути пов'язана зі збільшенням загальної виживаності [18].
 - Пацієнтам із порушенням функції печінки класу A за шкалою Чайлд-П'ю рекомендована доза понад 400 Гр до 25% печінки або менше.
- Показано, що артеріально спрямована терапія у добре підібраних пацієнтів є безпечною за наявності обмеженої інвазії пухлини у ворітну вену. Рандомізовані контрольовані дослідження показали, що Y-90 не є кращим за сорафеніб для лікування прогресуючої ГЦК. RE може бути методом вибору у деяких пацієнтів з поширеною ГЦК, особливо у пацієнтів із сегментарним або лобарним тромбозом ворітної вени, а не основної ворітної вени [21].

- Системна терапія може бути доцільною після артеріально спрямованої терапії у пацієнтів з адекватною функцією печінки, коли рівень білірубіну повертається до вихідного рівня, якщо є докази залишкової/рецидивуючої пухлини, яка не піддається додатковому місцевому лікуванню. Безпека та ефективність застосування сорафенібу одночасно з артеріально спрямованою терапією не була пов'язана зі значною користю в трьох рандомізованих дослідженнях; інші рандомізовані дослідження фази III тривають для вивчення інших схем системної терапії, включаючи імунотерапію в поєднанні з артеріальною терапією [15-17, 21].

Коментар робочої групи: в Україні станом на 01.10.2023 р. лікарські засоби Лініодол (TACE Lipiodol) та мікросфери ітрій-90 (Y-90) не зареєстровані.

Список літератури:

1. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006;243:321-328.
2. Feng K, Yan J, Li X, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;57:794-802.
3. Peng ZW, Zhang YJ, Liang HH, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma treated with sequential transcatheter arterial chemoembolization and RF ablation versus RF ablation alone: a prospective randomized trial. *Radiology* 2012;262:689-700.
4. Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, et al. Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:541-551.
5. Maluccio M, Covey AM, Gandhi R, et al. Comparison of survival rates after bland arterial embolization and ablation versus surgical resection for treating solitary hepatocellular carcinoma up to 7 cm. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:955-961.
6. Yamakado K, Nakatsuka A, Takaki H, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation combined with chemoembolization versus hepatectomy. *Radiology* 2008;247:260-266.
7. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1344-1354.
8. Brown KT, Do RT, Gonen M, et al. Randomized trial of hepatic artery embolization for hepatocellular carcinoma using doxorubicin-eluting microspheres compared with embolization with microspheres alone. *J Clin Oncol* 2016;34:2046-2053.
9. Maluccio MA, Covey AM, Porat LB, et al. Transcatheter arterial embolization with only particles for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19:862-869.
10. Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-1739.
11. Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:41-52.
12. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 2008;47:71-81.
13. Salem R, Lewandowski Ru, Mulcahy MF, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2010;138:52-64.
14. Ramsey DE, Kernagis LY, Soulen MC, Geschwind J-FH. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *J Vas Inter Radiol* 2002;13:211-221.
15. Kudo M, Imanaka K, Chida N, et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolization in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer*. 2011;47:2117-2127.
16. Lencioni R, Llovet JM, Han G, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: the SPACE trial. *J Hepatol* 2016;64:1090-1098.
17. Pawlik TM, Reyes DK, Cosgrove D, et al. Phase II trial of sorafenib combined with concurrent transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2011;29:3960-3967.
18. Garin E, Tselikas L, Guiu B, et al and the DOSISPHERE-01 Study Group. Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6:17-29.
19. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1624-1636.
20. Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, et al. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol* 2018;36:1913-1921.
21. Ricke J, Klumpfen H, Amthauer H, et al. Impact of combined selective internal radiation therapy and sorafenib on survival in advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2019;71:1164-1174

ПРИНЦИПИ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ

- **Види терапії [1]:**

- ПТ є варіантом лікування для пацієнтів із нерезектабельним захворюванням або для тих, хто є неоперабельним за медичними показаннями через супутню патологію.
- Усі пухлини, незалежно від локалізації, можуть піддаватися ПТ (3D-конформна ПТ, ПТ з модуляцією інтенсивності (IMRT) або стереотаксична ПТ (SBRT). Наполегливо рекомендується використовувати ПТ із радіологічним контролем під час використання ПТ, IMRT та SBRT, щоб підвищити точність лікування та зменшити токсичність.
- Гіпофракціонування фотонами [2] або протонами [2,3] є прийнятним варіантом для внутрішньопечінкових пухлин, хоча лікування в центрах з досвідом рекомендується.
- SBRT – це передова техніка гіпофракціонованої RT з фотонами, яка забезпечує великі абляційні дози радіації.
- З’являється все більше доказів переваги SBRT у лікуванні ГЦК [4,5]. SBRT можна розглядати як альтернативу абляції/емболізації або коли ці методи лікування виявилися неефективними або протипоказані.
- SBRT (зазвичай 3-5 фракцій) часто використовується для пацієнтів із 1–3 вогнищами. SBRT можна розглянути для більших уражень або більш поширеного захворювання, якщо є достатній об’єм незалученої паренхіми печінки та радіаційна толерантність печінки. Позапечінкових утворень не повинно бути або вони мають бути мінімальними і розглядатися в комплексному плані лікування. Більшість даних про опромінення пухлин печінки (ГЦК) отримано від пацієнтів із захворюванням печінки класу А за шкалою Чайлд-П’ю. Недостатньо даних щодо безпеки для пацієнтів із класом В за шкалою Чайлд-П’ю або з порушенням функції печінки. Пацієнтів з цирозом та функційною здатністю класу В за шкалою Чайлд-П’ю можна безпечно лікувати, але для них може знадобитися модифікація дози та суворе дотримання обмежень щодо дози. Безпека опромінення печінки при ГЦК у пацієнтів із цирозом класу С за шкалою Чайлд-П’ю не встановлена, оскільки малоймовірно, що для такої категорії пацієнтів будуть доступні клінічні випробування [7,8].
- Протонно-променева терапія може бути доцільною в окремих ситуаціях [9,10].
- Паліативна ПТ є доцільною для контролю симптомів та/або попередження ускладнень метастатичної ГЦК, таких як ураження кісток або головного мозку, і для велика пухлина печінки [11].

- **Дозування RT [1] залежно від здатності відповідати нормальним обмеженням органів і основної функції печінки:**

- ПТ: SBRT або гіпофракціонування є бажаним
- SBRT: 30-50 Гр (зазвичай у 3-5 фракціях) [12]
- Гіпофракціонування [2]
- 37,5-72 Гр у 10-15 фракціях
- Конвенційне фракціонування [13,14]:
- 50-66 Гр у 25-33 фракціях.

Коментар робочої групи: станом на 01.10.2023 р. в Україні протонно-променева терапія (Proton beam therapy) не застосовується та не зареєстрована.

Список літератури:

1. Apisarnthanarax S, Barry A, Cao M, et al. External beam radiation therapy for primary liver cancers: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2022;12:28-51.
2. Hong TS, Wo JY, Yeap BY, et al. Multi-institutional phase II study of high-dose hypofractionated proton beam therapy in patients with localized, unresectable 3 hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2016;34:460-468.
3. Bush DA, Smith JC, Slater JD, et al. Randomized clinical trial comparing proton beam radiation therapy with transarterial chemoembolization for hepatocellular 4 carcinoma: results of an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:477-482.
4. Hoffs SE, Finkelstein SE, Russell MS, Shridhar R. Nonsurgical options for hepatocellular carcinoma: evolving role of external beam radiotherapy. *Cancer Control* 2010;17:100-110.
5. Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y, et al. Outcomes after stereotactic body radiotherapy or radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2016;34:452-459.
6. Cardenas HR, Price TR, Perkins SM, et al. Phase I feasibility trial of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2010;12:218-225.
7. Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e447-453.
8. Bujold A, Massey CA, Kim JJ, et al. Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2013;31:1631-1639.
9. Proton beam therapy model policy. American Society for Radiation Oncology 2017. Available at: https://www.astro.org/uploadedFiles/MAIN_SITE/Daily_Practice/Reimbursement/Model_Policies/Content_Pieces/ASTROPBTModelPolicy.pdf. Accessed January 23, 2022.
10. Qi W, Fu S, Zhang Q, et al. Charged particle therapy versus photon therapy for patients with hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2015;114:289-295.
11. Soliman H, Ringash J, Jiang H, et al. Phase II trial of palliative radiotherapy for hepatocellular carcinoma and liver metastases. *J Clin Oncol* 2013;31:3980-3986.
12. Ohri N, Tomé WA, Méndez Romero A, et al. Local control after stereotactic body radiation therapy for liver tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;110:188-195.
13. Seong J, Lee IJ, Shim SJ, et al. A multicenter retrospective cohort study of practice patterns and clinical outcome on radiotherapy for hepatocellular carcinoma in Korea. *Liver Int* 2009;29:147-152.
14. Ben-Josef E, Lawrence TS. Radiotherapy for unresectable hepatic malignancies. *Semin Radiat Oncol* 2005;15:273-278.

ПРИНЦИПИ СИСТЕМНОЇ ТЕРАПІЇ

Системна терапія першої лінії

Бажані режими

- Атезоліумаб + бевацизумаб (тільки клас А за шкалою Чайлд-П'ю) (категорія 1)^{a,b,c} [1]
- Тремеліумаб+Дурвалумаб (категорія 1)^b[2]

Інші рекомендовані режими

- Сорафеніб (клас А за шкалою Чайлд-П'ю [категорія 1] або В7)^{d,e}[3,4]
- Ленватеніб (тільки клас А за шкалою Чайлд-П'ю) (категорія 1) [5,6]
- Дурвалумаб (категорія 1)^b [2]
- Пембролізумаб (категорія 2В)^b [7]

Режими, що використовуються за певних обставин

- Ніволумаб (тільки клас В за шкалою Чайлд-П'ю),^b [8]
- Атезоліумаб + бевацизумаб (тільки клас В за шкалою Чайлд-П'ю) [9]
- Для пухлин із високим мутаційним навантаженням (ТМВ-Н):
- Ніволумаб + іпіліумаб (категорія 2В) [10]

Наступні лінії терапії при прогресії захворювання^{f,g,h}

Варіанти

- Регорафеніб (тільки клас А за шкалою Чайлд-П'ю) (категорія 1) [11]
- Кабозантініб (тільки клас А за шкалою Чайлд-П'ю) (категорія 1) [12]
- Ленватеніб (тільки клас А за шкалою Чайлд-П'ю)
- Сорафеніб (тільки клас А або В7 за шкалою Чайлд-П'ю)^{d,e}

Інші рекомендовані режими

- Ніволумаб + іпіліумаб (тільки клас А за шкалою Чайлд-П'ю)^{b,i} [13]
- Пембролізумаб (тільки клас А за шкалою Чайлд-П'ю)^{b,i,j} [14-16]

Режими, що використовуються за певних обставин

- Рамуцирумаб (АФП \geq 400 нг/мл і тільки клас А за шкалою Чайлд-П'ю) [17]
- Ніволумаб (тільки клас В за шкалою Чайлд-П'ю)^{b,i} [18-21]
- Для пухлин із статусом MSI-H/dMMR:
 - Достарлімаб (категорія 2В)^{b,i,k} [22,23]
- Для пухлин позитивних на мутацію у гені RET:
 - Селперкагініб (категорія 2В) [24]
- Для пухлин із високим мутаційним навантаженням (ТМВ-Н):
 - Ніволумаб + іпіліумаб (категорія 2В)^{b,i,l} [10]

^aБіосиміляри бевацизумабу, що були затверджені FDA також можуть бути використані

^bДивись Рекомендації NCCN із лікування токсичності, що викликана імунотерапією

^cПацієнти, яким призначений атезоліумаб із бевацизумабом мають мати адекватну енодскопічну оцінку варикозно-розширених вен стравоходу принаймні за 6 місяців до початку лікування згідно локальної практики, спираючись на стандарти оцінки ризику кровотечі

^dДивись Шкалу Чайлд-П'ю та оціни ступінь портальної гіпертензії (наприклад, варикозно-розширені вени, спленомегалія, тромбоцитопенія)

^eУвага: дані безпеки обмежені для пацієнтів із функцією печінки, що відповідає класу В або С за шкалою Чайлд-П'ю, режим дозування є неясним. Використовувати з максимальною увагою у пацієнтів із підвищеним рівнем білірубину (Miller AA, et al. J Clin Oncol 2009;27:1800- 1805). Вплив сорафенібу на пацієнтів, які є потенційними кандидатами на трансплантацію невідомий.

^fЛаротректиніб та ентректиніб є варіантами лікування для пацієнтів із ГЦК, що є позитивною на злиття гену NTRK. (Drilon A, et al. N Engl J Med 2018;378:731-739; Doebele RC, et al. Lancet Oncol 2020;21:271-282.)

^gНемає даних порівняння для визначення оптимального лікування після першої лінії терапії

^hДивись «Принципи молекулярного тестування»

ⁱДля пацієнтів, які раніше не отримували лікування інгібіторами контрольних точок, так як недостатньо інформації, щодо подальшого використання імунотерапії у пацієнтів, які раніше були ліковані інгібіторами контрольних точок

^jПембролізумаб рекомендований в якості опції лікування з або без високого рівня мікросателітної нестабільності (MSI-H) в ГЦК. Пембролізумаб був затверджений FDA для пухлин із високим рівнем мікросателітної нестабільності.

^kДостарлімаб рекомендований в якості опції лікування для пацієнтів, пухлини яких є рецидивуючими чи поширеними, мають високий рівень мікросателітної нестабільності (MSI-H) або дефіцит білків репарації помилок (dMMR), та після прогресії на попередніх лініях лікування і для таких, у кого немає інших опцій лікування

^lДля пацієнтів із рефрактерним до стандартної терапії захворюванням або тих, для яких більше немає варіантів лікування.

Коментар робочої групи: в Україні станом на 01.10.2023 року лікарські засоби тремеліумаб, дурвалумаб, ленватеніб, ніволумаб, іпіліумаб, достарлімаб, селперкатиніб, ларотректиніб не зареєстровані.

Список літератури:

1. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2022;76:862-873.
2. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *NEJM Evid* 2022;1:EVIDo2100070.
3. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390.
4. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25-34.
5. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1163-1173.
6. Alsina A, Kudo M, Vogel A, et al. Effects of subsequent systemic anticancer medication following first-line lenvatinib: A post hoc responder analysis from the phase 3 REFLECT study in unresectable hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2020;9:93-104.
7. Verset G, Borbath I, Karwal M, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously untreated advanced hepatocellular carcinoma: Data from the open-label, phase II KEYNOTE-224 trial. *Clin Cancer Res* 2022;28:2547-2554.
8. Yau T, Park JW, Finn RS, et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:77-90.
9. D'Alessio A, Fulgenzi CAM, Nishida N, et al. Preliminary evidence of safety and tolerability of atezolizumab plus bevacizumab in patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh A and B cirrhosis: A real-world study. *Hepatology* 2022;76:1000-1012.
10. Schenker M, Burotto M, Richardet M, et al. CheckMate 848: A randomized, open-label, phase 2 study of nivolumab in combination with ipilimumab or nivolumab monotherapy in patients with advanced or metastatic solid tumors of high tumor mutational burden [abstract]. *Cancer Res* 2022;82:Abstract CT022.
11. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:56-66.
12. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:54-63.
13. Yau T, Kang YK, Kim TY, et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib: The CheckMate 040 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6:e204564.
14. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:940-952.
15. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al. Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: A randomized, double-blind, phase III trial. *J Clin Oncol* 2020;38:193-202.
16. Qin S, Chen Z, Fang W, et al. Pembrolizumab versus placebo as second-line therapy in patients from Asia with advanced hepatocellular carcinoma: A randomized, double-blind, phase III trial. *J Clin Oncol* 2023;41:1434-1443.
17. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:282-296.
18. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017;389:2492-2502.
19. Kudo M, Matilla A, Santoro A, et al. Checkmate 040 cohort 5: A phase I/II study of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh B cirrhosis. *J Hepatol* 2021;75:600-609.
20. Matilla A, Sangro B, El-Khoueiry A, et al. Checkmate 040 cohort 5: Long-term efficacy and safety of nivolumab in patients with Child-Pugh B advanced hepatocellular carcinoma: Associations between baseline biomarker analyses and outcomes [abstract]. *J Hepatol* 2021;75:Abstract OS-295.
21. Kambhampati S, Bauer KE, Bracci PM, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh class B cirrhosis: safety and clinical outcomes in a retrospective case series. *Cancer* 2019;125:3234-3241.
22. Andre T, Berton D, Curigliano G, et al. Safety and efficacy of anti-PD-1 antibody dostarlimab in patients (pts) with mismatch repair-deficient (dMMR) solid cancers: Results from GARNET study [abstract]. *J Clin Oncol* 2021;39:Abstract 9.
23. Berton D, Banerjee SN, Curigliano G, et al. Antitumor activity of dostarlimab in patients with mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high tumors: A combined analysis of two cohorts in the GARNET study [abstract]. *J Clin Oncol* 2021;39:Abstract 2564.
24. Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): A phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol* 2022;23:1261-1273.

ПРИНЦИПИ МОЛЕКУЛЯРНОГО ТЕСТУВАННЯ

- Гепатоцелюлярні карциноми пов'язані з рядом молекулярних альтерацій, включаючи активацію онкогенних сигнальних шляхів, таких як Wnt-TGF β , PI3K-AKT-mTOR, RAS-MAPK, MET, IGF і Wnt- β -катенін; також поширеними є промотерні мутації TP53 і TERT.¹ Однак на сьогоднішній день не існує методів лікування з диференціальною користю для специфічних молекулярно визначених підгруп ГЦК.
- Молекулярне профілювання при ГЦК: наразі немає визначених показань до рутинного молекулярного профілювання при ГЦК. Молекулярне тестування пухлини може бути виправданим для пацієнтів з атиповою гістологією, кГЦК-ХЦК згідно гістологічного заключення, або нетиповими клінічними проявами.
- Тестування зародкової лінії при гепатобіліарних раках: доказів все ще замало для формування визначених рекомендацій щодо специфічних критеріїв оцінки генетичного ризику при гепатобіліарних раках або для універсального тестування зародкової лінії при цих пухлинах.

Біомаркери імунотерапії (MSI-H/dMMR/TMB-H, PD-L1)

Рекомендація:

На сьогоднішній день немає встановленої ролі тестування мікросателітної нестабільності (microsatellite instability, MSI), виправлення помилок комплементарності нуклеотидів (mismatch repair, MMR), мутаційного навантаження пухлини (tumor mutational burden, TMB), або PD-L1 при ГЦК. Інгібування імунних контрольних точок продемонструвало клінічну користь, що призвело до схвалення регуляторними органами для пацієнтів з ГЦК без відбору відносно MSI, MMR, TMB, або статусу PD-L1.^{2, 3, 4, 5}

¹ Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma. Nat Rev Dis Primers 2021;7:6.

² El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. Lancet 2017;389:2492-2502.

³ Zhu AX, Finn RS, Edeline J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. Lancet Oncol 2018;19:940-952.

⁴ Cheng AL, Qin S, Ikeda M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2022;76:862-873.

⁵ Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al. Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE-240: A randomized, double-blind, phase III trial. J Clin Oncol 2020;38:193-202.

**Американський об'єднаний комітет з раку (AJCC)
Стадіювання TNM для гепатоцелюлярного раку (8-ме видання, 2017)**

Таблиця 1. Визначення T, N, M

T	Первинна		пухлина
TX	Первинна	пухлина	не може бути оцінена
T0	Немає доказів на користь первинної пухлини		
T1	Одинична пухлина ≤ 2 см, або >2 см без васкулярної інвазії		
T1a	Одинична	пухлина	≤ 2 см
T1b	Одинична	пухлина	>2 см без васкулярної інвазії
T2	Одинична пухлина >2 см з васкулярною інвазією, або множинні пухлини, жодна з яких не є >5 см		
T3	Множинні пухлини, щонайменше одна з них >5 см		
T4	Єдина пухлина або множинні пухлини будь-якого розміру із залученням великої гілки ворітної або печінкової вени, або пухлина з прямою інвазією прилеглих органів, окрім жовчного міхура, або з перфорацією вісцеральної очеревини		
N	Регіонарні	лімфатичні	вузли
NX	Регіонарні лімфатичні вузли не можуть бути оцінені		
N0	Немає метастазування у регіонарні лімфатичні вузли		
N1	Є метастазування у регіонарні лімфатичні вузли		
M	Віддалені		метастази
M0	Немає	віддалених	метастазів
M1	Віддалені		метастази

Таблиця 2. Прогностичні групи згідно AJCC

	T	N	M
Стадія IA	T1a	N0	M0
Стадія IB	T1b	N0	M0
Стадія II	T2	N0	M0
Стадія IIIA	T3	N0	M0
Стадія IIIB	T4	N0	M0
Стадія IVA	Будь-яке T	N1	M0
Стадія IVB	Будь-яке T	Будь-яке N	M1

Гістологічний ступінь (G)

GX	Ступінь не може бути оцінений
G1	Високодиференційована
G2	Помірно-диференційована
G3	Низькодиференційована
G4	Недиференційована

Показник фіброзу (F)

Показник фіброзу, визначений Ішаком, рекомендований через своє прогностичне значення для загального виживання. Ця система оцінки використовує шкалу від 0 до 6.

F0 Показник фіброзу 0-4 (від відсутності до помірного фіброзу)

F1 Показник фіброзу 5-6 (важкий фіброз або цироз)

Використовується з дозволу Американського коледжу хірургів, Чикаго, Іллінойс. Оригінальним джерелом цієї інформації є Посібник зі стадіювання раку AJCC, восьме видання (2017), опубліковане видавництвом Springer International.

Система стадіювання раку печінки Барселонської клініки (BCLC) (2022)¹

Таблиця 1. Визначення прогностичних груп

Стадія	Визначення
Дуже рання стадія (0)	<ul style="list-style-type: none"> • Одиничний вузлик ≤ 2 см • Збережена функція печінки,^a PS 0
Рання стадія (A)	<ul style="list-style-type: none"> • Одиничний, або ≤ 3 вузликів, кожен ≤ 3 см • Збережена функція печінки,^a PS 0
Проміжна стадія (B)	<ul style="list-style-type: none"> • Багатовузловий • Збережена функція печінки,^a PS 0
Розповсюджена стадія (C)	<ul style="list-style-type: none"> • Портальна інвазія та/або позапечінкове розповсюдження • Збережена функція печінки, PS 1-2
Термінальна стадія (D)	<ul style="list-style-type: none"> • Будь-яке пухлинне навантаження • Термінальна стадія функції печінки, PS 3-4

^aЗа виключенням тих пацієнтів, пухлинне навантаження яких є прийнятним для трансплантації

¹ Адаптовано з дозволу Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. J Hepatol 2022;76:681-693.

Загальна інформація

Гепатобіліарні злоякісні новоутворення є надзвичайно летальними раками та включають спектр інвазивних карцином, що розвиваються у печінці (гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК)), жовчному міхурі та жовчних протоках (внутрішньопечінкова та позапечінкова холангіокарцинома (ХЦК)). Рак жовчного міхура та ХЦК разом відомі як рак жовчовивідних шляхів. За приблизною оцінкою, у 2022 році у 41 260 осіб в США буде діагностовано рак печінки та рак внутрішньопечінкових жовчних протоків, а у 12 130 людей буде діагностовано рак жовчного міхура або інший рак жовчних шляхів [1]. Близько 30520 смертей припадають на рак печінки чи внутрішньопечінкових жовчних протоків, і 4400 смертей стануться через рак жовчного міхура або інший тип раку жовчовивідних шляхів.

Рекомендації NCCN щодо гепатоцелюлярної карциноми є напрацюванням членів Панелі рекомендацій NCCN щодо гепатоцелюлярної карциноми. Рекомендації щодо ГЦК узгоджуються з рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки/Європейської організації з дослідження та лікування раку та консенсусною заявою Азіатського онкологічного саміту 2009 року [2]. Однак існують деякі розбіжності щодо лікування та спостереження, в основному через географічні відмінності, та наявні ресурси. Рекомендації NCCN за визначенням не можуть включати всі можливі клінічні варіації та не призначені для заміщення належного клінічного судження чи індивідуалізації лікування. Незважаючи на те, що це не зазначається чітко в кожному остаточному пункті рекомендацій, участь у проспективних клінічних випробуваннях є бажаним варіантом лікування пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою.

Критерії пошуку літератури та методологія оновлень рекомендацій

Перед оновленням цієї версії Рекомендацій NCCN щодо гепатоцелюлярної карциноми був здійснений електронний пошук у базі даних PubMed для вибору ключової літератури в галузі гепатоцелюлярної карциноми за такими пошуковими термінами: (гепатоцелюлярна карцинома) АБО (рак печінки). Було надано перевагу базі даних PubMed, оскільки вона залишається найбільш широко використовуваним ресурсом пошуку медичної літератури та індексує лише рецензовану біомедичну літературу [3].

Результати пошуку було звужено шляхом вибору досліджень людської популяції, опублікованих англійською мовою. Результати були обмежені наступними типами статей: клінічне випробування фази II; клінічне випробування фази III; клінічне випробування фази IV; практична інструкція; настанови; рандомізоване контрольоване дослідження; мета-аналіз; систематичні огляди; та валідаційні дослідження.

Дані з ключових статей PubMed і статей з додаткових джерел, оцінені як значимі для цих рекомендацій та обговорені панельною дискусією, були включені у секцію “Обговорення” даної версії. Рекомендації, для яких бракує доказів високого рівня, ґрунтуються на аналізі доказів нижчого рівня панельної дискусії та рішенні експертів.

Рекомендації NCCN були розроблені таким чином, щоб максимально включити осіб будь-якої статі та гендерної приналежності. При цитуванні опублікованих досліджень і рекомендацій інших організацій використовувані терміни (наприклад, чоловік, жінка) відображають цитовані джерела.

Повна інформація про розробку та оновлення Рекомендацій NCCN доступна на веб-сайті NCCN (www.NCCN.org).

Фактори ризику та епідеміологія

Хоча раніше захворюваність та смертність від раку печінки та жовчовивідних шляхів зростали, аналіз даних з 1975 по 2019 роки продемонстрував, що вони з найбільшою вірогідністю стабілізувались у останні роки [1]. Показники п'ятирічної виживаності (на основі даних SEER за 2006–2012 рр.) є найнижчими для темношкірих осіб та американських індіанців/корінних жителів Аляски, у яких був діагностований рак печінки та внутрішньопечінкових жовчних протоків [4]. Прогноз захворюваності передбачає, що впродовж

наступних 15 років показники будуть найвищими серед темношкірих осіб та латиноамериканців [5]. Цей аналіз також передбачає зростання показників захворюваності серед народжених у проміжку з 1950 по 1959 роки з огляду на високий рівень інфікування вірусним гепатитом С у цій віковій групі.

Основними факторами ризику розвитку ГЦК є цироз і хронічні захворювання печінки, незалежно від етіології [6,7]. Специфічні фактори ризику включають вірусні інфекції, спричинені вірусом гепатиту В (HBV) та/або вірусом гепатиту С (HCV), хронічне вживання алкоголю. Особливих супутніх захворювань або інших станів, таких як неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), спадковий гемохроматоз (СГ), коінфекція ВГВ/ВГС та вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) [8-16]. Ретроспективний аналіз пацієнтів, що лікувались у центрах трансплантації печінки в Сполучених Штатах Америки, виявив, що в 50% і 15% випадків пацієнти були інфіковані вірусом гепатиту В та С відповідно та приблизно 5% пацієнтів мали маркери інфекції як гепатиту В, так і гепатиту С [17]. Серопозитивність антигену е гепатиту В (HBeAg) і поверхневого антигену гепатиту В (HBsAg) асоційована з підвищеним ризиком виникнення ГЦК у пацієнтів із хронічним гепатитом В [18,19]. Дані великих популяційних досліджень також визначили високий рівень ДНК ВГВ і вірусне навантаження РНК ВГС незалежними факторами ризику розвитку ГЦК у пацієнтів із хронічною інфекцією [20-23].

У Сполучених Штатах Америки зростає захворюваність на ГЦК, особливо серед населення, інфікованого ВГС. Річний рівень захворюваності на ГЦК серед пацієнтів із ВГС-асоційованим цирозом печінки, за оцінками, становить від 2% до 8% [24]. Однак ВГС часто залишається невиявленим, що ускладнює інтерпретацію цих розрахунків. Хоча повідомлялося про зменшення кількості випадків інфікування гепатитом С, діагностованих на рік у Сполучених Штатах Америки, зменшується, спостережуване збільшення кількості випадків ВГС-асоційованої ГЦК ймовірно пов'язане з часто тривалими проміжками між вірусним інфікуванням та маніфестацією ГЦК [25,26]. Існують переконливі докази того, що противірусні препарати прямої дії (ПППД) покращують стійку вірусологічну відповідь у пацієнтів із ВГС [27,28], що, у свою чергу, може з часом зменшити захворюваність на ГЦК [29,30].

ВГВ є основною причиною захворюваності та смертності від ГЦК у всьому світі [31]. Приблизно 1,5 мільйона людей у Сполучених Штатах Америки мають хронічну інфекцію ВГВ [32,33]. Результати проспективного контрольованого дослідження показали, що щорічна захворюваність на ГЦК становить 0,5% у носіїв вірусу без цирозу печінки та 2,5% у пацієнтів з наявним цирозом печінки [34], хоча дослідження показали широку варіативність ризику виникнення ГЦК серед осіб із хронічним гепатитом В [35]. Результати мета-аналізу, що включав 68 досліджень із залученням 27854 пацієнтів з нелікованим ВГВ, продемонстрували, що щорічна захворюваність на ГЦК становить 0,88 на 100 людино-років (95% ДІ, 0,76–0,99), з вищим показником захворюваності на 100 людино-років у пацієнтів із цирозом (3,16; 95% ДІ, 2,58–3,74) [35]. Аналіз із залученням 634 пацієнтів з ВГВ показав, що довготривала противірусна терапія асоціювалась зі зниженням ризику розвитку ГЦК у пацієнтів без цирозу (стандартизований коефіцієнт захворюваності 0,4; 95% ДІ 0,20–0,80) [36]. Аналіз універсальних програм вакцинації від ВГВ на Алясці та Тайвані показав, що вакцинація асоціюється зі зниженням захворюваності на ГЦК у дітей та молоді [37-39]. Оскільки універсальні програми вакцинації проти гепатиту В були запроваджені порівняно нещодавно, потенційну їх ефективність серед дорослого населення, ймовірно, неможливо буде оцінити у найближчі 10-20 років.

Невірусні причини, пов'язані з підвищеним ризиком ГЦК, включають цироз печінки будь-якого походження (наприклад, алкогольний цироз); успадковані порушення метаболізму (відносно рідко), такі як спадковий гемохроматоз, пізня шкірна порфірія («porphyria cutanea tarda») та дефіцит альфа-1 антитрипсину; хвороба Вільсона; первинний біліарний цироз печінки ІV стадії [8,24,40].

Алкогольний цироз печінки є загальновідомим фактором ризику розвитку ГЦК [24]. Втім, результати багатьох досліджень рівня захворюваності на ГЦК у осіб з алкогольним цирозом можуть мати сплутані результати через наявність інших факторів ризику, таких як вірусні гепатити, які можуть чинити синергічну дію в патогенезі ГЦК [41,42]. Було підраховано, що від 60% до 80% людей з ГЦК мають цироз, а у Сполучених Штатах Америки цей показник наближається до 90% [43]. Важливо, що певні групи населення, інфіковані ВГВ, можуть мати підвищений ризик розвитку ГЦК навіть за відсутності цирозу печінки, а щорічна захворюваність на ГЦК серед осіб з неактивним ВГВ та без цирозу становить менше 0,3% [24]. Деякі фактори ризику розвитку ГЦК у носіїв ВГВ без наявності цирозу печінки включають активну реплікацію вірусу, високий рівень ДНК ВГВ та сімейний анамнез ГЦК.^{24,44} Підвищений ризик розвитку ГЦК мають також чоловіки азійського походження ≥ 40 років, жінки азійського походження ≥ 50 років та темношкірі/афроамериканські чоловіки та жінки з наявним гепатитом В [24]. Наявність цирозу печінки зазвичай вважається передумовою розвитку ГЦК в осіб із спадковими метаболічними або аутоімунними захворюваннями печінки [45-47]. Хоча механізм розвитку ГЦК відрізняється в залежності від основного захворювання, вона зазвичай виникає на тлі гістологічної патології печінки. Отже, хронічні захворювання печінки створюють ризик розвитку ГЦК [8]. Однак ГЦК також може розвинути у пацієнтів із нормальною печінкою та без відомих факторів ризику [48,49].

Спадковий гемохроматоз (СГ) — це стан, що характеризується надмірним всмоктуванням заліза через наявність мутацій у гені HFE. Дослідження, проведене Національним центром статистики охорони здоров'я США, показало, що пацієнти з відомим діагнозом гемохроматозу на момент смерті мали в 23 рази більший ризик виникнення первинних новоутворень печінки, ніж ті, у кого не було СГ. Річний рівень захворюваності на ГЦК, пов'язаної із СГ-асоційованим цирозом печінки, був досить високим (точний показник невідомий, але, ймовірно, $>1,5\%$), і настанови Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD) рекомендують спостерігати за такими пацієнтами при наявності у них цирозу [24].

Метаболічні розлади (ожиріння, діабет, порушення метаболізму глюкози, метаболічний синдром, НАЖХП) пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ГЦК [12,50-53]. Очікується, що наслідки НАЖХП, такі як неалкогольний стеатогепатит (НАСГ – сукупність станів, що характеризуються гістологічними ознаками стеатозу печінки із запаленням в осіб, які споживають мало або зовсім не вживають алкоголь), може замінити гепатит як найпоширенішу причину ГЦК [54-56]. Поширеність НАСГ в США складає від 3% до 5%, що свідчить про те, що ця значна субпопуляція має підвищений ризик розвитку цирозу печінки та ГЦК [57]. В дослідженні, де прийняли участь 195 пацієнтів із вторинним НАСГ-асоційованим цирозом печінки, на момент медіани спостереження у 3,2 роки розвиток ГЦК спостерігався у 12,8% пацієнтів, а річний рівень захворюваності становив 2,6% [13]. Наявні епідеміологічні дані підтверджують зв'язок між НАЖХП або НАСГ і підвищеним ризиком ГЦК переважно в осіб із цирозом печінки [12,58]. Проте деякі дослідження стверджують, що ГЦК має меншу ймовірність розвинути на тлі НАСГ-асоційованого цирозу у порівнянні з ВГС-асоційованим цирозом [59-60]. Оновлення клінічних рекомендацій Американської гастроентерологічної асоціації пропонують розглянути проведення скринінгу ГЦК у пацієнтів із НАЖХП-асоційованим цирозом [61]. Скринінг на ГЦК слід також розглянути для пацієнтів із НАЖХП з неінвазивними маркерами, які свідчать про прогресуючий фіброз або цироз печінки.

Фіброламельярна гепатоцелюлярна карцинома (ФЛГК) — це варіант ГЦК, який становить дуже невелику частку всіх ГЦК. Пацієнти з ФЛГК, як правило, молодші та мають загалом кращий прогноз, ніж пацієнти з ГЦК [62-64], хоча при цьому часто виникають рецидиви після резекції [63]. ФЛГК також рідко пов'язана або взагалі не пов'язана з гепатитами, цирозом або підвищенням альфа-фетопротеїну (АФП) [63,65]. Хоча крос-секційні результати візуалізації можуть з високою ймовірністю свідчити на користь ФЛГК, залишається потреба у

гістологічному підтвердженні [66]. Для ФЛГК було визначено молекулярну мішень – химеру DNAJB1-PRKACA [67], яка точно ідентифікує ФЛГК у 79% до 100% випадків [67-70]. Найкращим терапевтичним варіантом з потенціалом цієї патології є резекція. Незапланований аналіз дослідження фази II, яке вивчало ефективність еверолімусу, комбінації лейпроліду та летрозолу або ж комбінації всіх 3 препаратів, показав, що первинна кінцева точка 6-місячної безрецидивної виживаності (БРВ) не була досягнута [71]. З огляду на рідкісність патології, комісійна панель не надає рекомендацій відносно ФЛГК у цьому керівництві.

Скринінг ГЦК

Метою онкологічних скринінгових досліджень являється виявлення певного типу злоякісних новоутворень в безсимптомній особі в умовах, коли раннє виявлення потенційно може мати сприятливий вплив на результати для пацієнта. Дискусійна панель підтримує рекомендацію AASLD щодо того, що скринінг ГЦК у пацієнтів із факторами ризику щодо виникнення ГЦК повинен складатися з сукупності стандартизованих скринінгових тестів, процедур відкликання та процедур контролю якості [72]. AASLD та EASL-EORTC рекомендують проведення ультразвукового скринінгу кожні 6 місяців для пацієнтів групи ризику [24,72,73].

Рекомендація залучення осіб з високим ризиком виникнення ГЦК до програм скринінгу походить від великого рандомізованого контрольованого дослідження (РКД), що проводилось у Китаї за участю 18 816 чоловіків і жінок з ВГВ або анамнезом хронічного гепатиту, визначених як пацієнти з відхиленнями сироваткових печінкових показників, наявними протягом 6 місяців або більше. Це дослідження показало, що скринінг за допомогою визначення рівня сироваткового АФП та УЗД печінки кожні 6 місяців призводить до зниження смертності від ГЦК на 37%, незважаючи на те, що менше 60% осіб у групі скринінгу повністю завершили скринінгову програму [74].

Скринінг ГЦК слід проводити пацієнтам групи ризику незалежно від їх віку. У проспективному обсерваційному дослідженні із залученням 638 пацієнтів з ГЦК у Сінгапурі, яке тривало протягом 9 років, у пацієнтів ≤ 40 років частіше, ніж у пацієнтів старшого віку, діагностувався ВГВ, а також спостерігались більш пізні стадії захворювання на момент встановлення діагнозу.⁷⁵ Хоча дані виживаності загалом не відрізнялись у двох групах, у молодших пацієнтів спостерігалась значна перевага по виживаності за умови діагностування хвороби на ранніх стадіях.

АФП та УЗД печінки є найбільш широко використовуваними методами скринінгу ГЦК [76]. Огляд білкових біомаркерів сироватки з метою раннього виявлення ГЦК продемонстрував, що порогове значення АФП 100 нг/мл асоціювалось із високою специфічністю (99%), проте низькою чутливістю (31%).⁷⁷ У скринінговому дослідженні, що проводилось у Китаї за участю великої популяції пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту В або хворих на хронічний гепатит, використовувалось порогове значення АФП >20 нг/мл. Частота виявлення, частота хибнопозитивних результатів та позитивна прогностична цінність при використанні лише АФП становили 69%, 5.0% та 3.3% відповідно; при використанні лише УЗД печінки становили 84%, 2.9% і 6.6% відповідно; а при поєднанні АФП та УЗД печінки становили 92%, 7.5% і 3.0%.⁷⁸ Ці результати демонструють, що УЗД печінки у поєднанні з АФП є кращим способом скринінгу ГЦК, ніж лише визначення АФП. Дослідження 333 пацієнтів з ГЦК та ВГВ/ВГС показало, що пацієнти з ГЦК, діагностованої шляхом УЗД та визначення АФП, мали значно більшу загальну виживаність (ЗВ) і безрецидивну виживаність (БРВ) порівняно з пацієнтами, які не проходили ці обстеження до моменту встановлення діагнозу [79]. Тим не менше, оскільки виконання та інтерпретація УЗД сильно залежить від спеціаліста, додаткове визначення АФП може підвищити ймовірність виявлення ГЦК під час скринінгу. Проте рівень АФП часто є нормальним у пацієнтів на ранніх стадіях захворювання, тож можливості його використання як скринінгового біомаркера є обмеженими [80-82]. Нещодавній метааналіз, що включав 32 дослідження за участю 13367 пацієнтів із наявним цирозом печінки, які пройшли скринінг ГЦК,

показав, що УЗД із визначенням АФП підвищує чутливість виявлення ГЦК порівняно з лише УЗД (97% проти 78% відповідно; відносний ризик [ВР], 0,88; 95% ДІ, 0,83–0,93) [83]. Завдяки низькій вартості та простоті використання АФП може бути корисним в контексті покращення виявлення ГЦК при поєднанні з УЗД печінки в якості скринінгу осіб із груп ризику. Прогресуюче підвищення показника ≥ 7 нг/мл на місяць може бути більш показовим в якості діагностичного інструменту для виявлення ГЦК порівняно з використанням фіксованого порогового значення, такого як 200 нг/мл [84].

Згідно з цими настановами, до груп населення, яких відносять до «групи ризику» щодо ГЦК і, ймовірно, отримують користь від участі в скринінговій програмі ГЦК, входять пацієнти з вірусно-індукованим цирозом печінки (гепатити В і С) та невірусними причинами цирозу (тобто алкогольний цироз, СГ, НАЖХП або НАСГ, первинний біліарний холангіт IV стадії, дефіцит альфа-1 антитрипсину), а також носії вірусу гепатиту В без цирозу, незалежно від причини. Інші менш поширені причини цирозу включають: вторинний біліарний цироз, хворобу Вільсона, склерозуючий холангіт, гранулематозну хворобу, хворобу накопичення глікогену IV типу, медикаментозно-індуковані захворювання печінки, обструкцію венозного відтоку, хронічну правосторонню серцеву недостатність і трикуспідальну регургітацію [85].

Комісія рекомендує проведення скринінгу з використанням УЗД та вимірюванням рівня АФП (кожні 6 місяців) у пацієнтів з встановленими факторами ризику розвитку ГЦК. У разі зростання рівня АФП або виявлення пухлинного вузла печінки розміром ≥ 10 мм на УЗД рекомендується додаткове обстеження з використанням абдомінальної мультиспіральної КТ або МРТ, засноване на рекомендаціях Американського товариства гепатологів (AASLD) та системи звітності та обробки зображень печінки (LI-RADS) [24,86]. Також доцільно проводити скринінг пацієнтів з використанням мультизрізового обстеження (КТ або МРТ), хоча цей підхід не був достатньо досліджений в США. Вартість та доступність обмежують широке застосування скринінгу з використанням мультизрізового обстеження. Радіологічне визначення характеру пухлин печінки розміром менше 10 мм є складним завданням. Якщо виявлено вузли такого розміру, то УЗД та вимірювання рівня АФП слід повторити через 3-6 місяців. Пацієнти з вірусним гепатитом, які мають повну або стійку відповідь на противірусне лікування, повинні продовжувати скринінг незважаючи на цю відповідь [87].

Коментар робочої групи: інформацію щодо стану захворюваності ГЦК в Україні, див. Національний канцер-реєстр <http://www.ncru.inf.ua/>

Встановлення діагнозу

ГЦК може протікати без клінічних симптомів впродовж тривалого часу. Неспецифічні симптоми, що виникають при більш розповсюдженій ГЦК, можуть включати жовтяницю, апатію, втрату ваги, загальну слабкість та біль у верхній частині живота. Фізикальні ознаки ГЦК можуть включати гепатомегалію та асцит [55]. Паранеопластичні синдроми рідко проявляються та включають гіперхолестеринемію, еритроцитоз, гіперкальцемію та гіпоглікемію [88].

Комбінована ГЦК-ХЦК (кГЦК-ХЦК) є рідкісним типом пухлини гепатобіліарної системи. Резекція печінки володіє єдиною потенційно виліковною опцією для пацієнтів з ранніми стадіями захворювання [89-91]. Радіологічна діагностика кГЦК-ХЦК є складною, оскільки характеристики зображення включають різні ознаки як ГЦК, так і ХЦК [89,90,92]. Через це можлива помилка в постановці діагнозу [90,93]. Рівень АФП може бути підвищеним у хворих із кГЦК-ХЦК, та зазвичай суттєво не відрізняється від рівня АФП у пацієнтів з ГЦК [94]. кГЦК-ХЦК також може супроводжуватись підвищеним рівнем СА 19-9 в сироватці, подібно до внутрішньопечінкової ХЦК [92,95]. Якщо є підозра на кГЦК-ХЦК, рекомендується ретельна патологічна оцінка. Біопсія та визначення мутацій можуть допомогти в курації захворювання, якщо виявляються

мутації, що можуть бути цільовими для лікування. Слід зауважити, що пункційна біопсія не завжди підтверджує тип пухлини. Необхідний мультидисциплінарний підхід у діагностиці та лікуванні.

Візуалізаційна діагностика

Пухлинні ураження ГЦК характеризуються артеріальною гіперваскуляристю та «вимиванням» у венозну фазу, оскільки вони отримують основну частину кровопостачання з печінкової артерії. Це являється нетиповим для паренхіми печінки, яка отримує кровопостачання з портальної вени, так і з печінкової артерії [96]. Діагностичне зображення ГЦК передбачає використання мультифазного протоколу КТ печінки зі внутрішньовенним контрастуванням (передконтрастна, нативна, артеріальна, портальна венозна фаза, «delayed») або МРТ з внутрішньовенним контрастним підсиленням [24,72]. Класичний зображувальний профіль, пов'язаний з ураженням ГЦК, характеризується інтенсивним артеріальним захопленням або підсиленням, за яким слідує «вимивання» контрасту або гіпоінтенсивність в пізній непериферійній венозній фазі [24,86,97-101]. LI-RADS також рекомендують оцінювати появу підсилення капсули та її розміри порівняно з попередніми зображеннями як частину діагностики КТ та МРТ [86]. Критерії LI-RADS застосовуються тільки для пацієнтів з цирозом, а в пацієнтів без цирозу печінки в анамнезі може знадобитися біопсія.

Ультразвукове дослідження з контрастним підсиленням (CEUS) може використовуватися в експертних центрах як інструмент для оцінки неоднозначних вузлів, комісія не рекомендує його використання для оцінки всієї печінки, спостереження або стадіювання [102]. Мета-аналіз, що включає 241 дослідження, показав, що КТ і МРТ є більш чутливими ніж УЗД без контрасту для виявлення ГЦК [103]. Інший мета-аналіз, який включав лише дослідження пацієнтів з цирозом або хронічним гепатитом (n=30), також показав, що УЗД менш чутливий, ніж КТ і МРТ (відповідно 60%, 68% і 81%) для діагностики ГЦК, хоча він є найбільш специфічним (відповідно 97%, 93% і 85%) [104]. Мета-аналіз, що включав 22 дослідження з 1721 пацієнтами з ГЦК, показав, що ПЕТ/КТ може бути корисним для прогнозування захворювання (загальна виживаність та безрецидивна виживаність, $P < 0,001$), [105] проте він характеризується низькою чутливістю для виявлення ГЦК [106,107].

Деякі мета-аналізи показали, що МРТ є більш чутливим методом для діагностики ГЦК, ніж КТ [103,108,109]. Однак, один мета-аналіз, що включав 19 комплексних порівнянь, не виявив статистично значущої різниці у специфічності або позитивному коефіцієнті ймовірності [109]. При порівнянні методів зображення важливо пам'ятати про якість зображень, яка, ймовірно, варіюється між дослідженнями.

Контраст-підсилена МРТ для виявлення утворень розміром до 2 см має прийнятну чутливість (78%) та відмінну специфічність (92%), коли критерії застосовуються в відповідному клінічному контексті у пацієнтів з супутніми хворобами печінки [110]. Результати проспективного дослідження, що оцінювало точність контраст-підсиленого ультразвукового дослідження (CEUS) та динамічної контраст-підсиленої МРТ для діагностики печінкових вузлів розміром 2 см або менше, виявлених при скринінговому УЗД, продемонстрували, що діагноз ГЦК можна встановити без підтвердження біопсією, якщо обидва методи зображення дають однозначні результати [99]. Порівнюючи МРТ з CEUS, чутливість становила відповідно 61,7% проти 51,7%, специфічність - 96,6% проти 93,1%, позитивна прогностична оцінка - 97,4% проти 93,9%, а негативна прогностична оцінка 54,9% проти 50,9% [99]. Однак, як було зазначено раніше, CEUS не є поширеним методом діагностики у Сполучених Штатах. Деякі дослідники пропонують діагностику, при якій виявлення класичного артеріального підсилення за допомогою одного методу зображення є достатнім для діагностики ГЦК у пацієнтів з цирозом та печінковими вузлами розміром від 1 до 2 см, виявленими під час обстеження, що зменшує потребу у біопсії [111]. У оновлених рекомендаціях Американського товариства гепатології (AASLD) алгоритми для печінкових вузлів розміром від 1 до 2 см були змінені, враховуючи ці

фактори. Також LI-RADS надає деякі рекомендації щодо використання CEUS для діагностики ГЦК [112].

Рекомендації «NCCN Guidelines» щодо діагностичного зображення у разі високої клінічної підозри на ГЦК (наприклад, після виявлення печінкового вузла за допомогою УЗД або при зростанні рівня сироваткового АФП) застосовуються тільки у пацієнтів з відомими факторами ризику ГЦК і адаптовані згідно з рекомендаціями AASLD [24]. Для цих пацієнтів, а також пацієнтів з випадково виявленими печінковою масою або вузлом на УЗД або іншому зображенні, рекомендується оцінка за допомогою мультифазної КТ черевної порожнини з контрастним підсиленням або МРТ для визначення характеристик підсилення, розміру та кількості утворень, судинної анатомії та позапечінкової патології. Для МРТ бажане використання контрастного агента на основі гадолінію, оскільки гепатобіліарні агенти, такі як гадоліній етоксibenзил диетилентріамін пентаоцтова кислота вимагає специфічного досвіду для інтерпретації гепатобіліарної фази зображення, наразі не включені в інтерпретацію AASLD або LI-RADS [113-116]. Якість МРТ залежить від спроможності пацієнта дотримуватися вимог процедури, оскільки деякі пацієнти не в змозі затримати подих. Якщо під час мультифазного обстеження з контрастним підсиленням не виявлено пухлинну масу або виявлене утворення однозначно є доброякісним, то пацієнти повинні повернутися до програми скринінгу (тобто УЗД та АФП через 6 місяців). Якщо є підозра на те, що діагностичний метод зображення дав хибно-негативний результат, то може бути розглянуто використання іншого методу зображення з або без АФП. Якщо спостереження є неоднозначним (тобто неоднозначне щодо наявності ГЦК, але неоднозначне щодо доброякісності), то можна розглянути мультидисциплінарну дискусію та індивідуальне обстеження, включаючи додаткові методи зображення або біопсію. Мультидисциплінарна команда є важливим інструментом для поліпшення результатів лікування ГЦК, включаючи кращі показники проведення лікування, вищі показники одужень на ранніх стадіях та продовження виживаності при поширеній хворобі [117-120].

Біомаркери плазми крові

Хоча середнє значення АФП тривалий час використовувалося як маркер ГЦК, воно не є чутливим або специфічним діагностичним тестом для ГЦК. Рівні середнього АФП >400 нг/мл спостерігаються лише у невеликого відсотка пацієнтів з ГЦК. У серії з 1158 пацієнтів з ГЦК, лише 18% мали значення >400 нг/мл, а 6% пацієнтів мали нормальні рівні АФП <20 нг/мл [121]. У пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки підвищений рівень АФП може бути більш значущим у пацієнтів з ГЦК без вірусних гепатитів [122]. Крім того, АФП також може бути підвищеним у вагітних жінок, а також при інших злоякісних захворюваннях, таких як внутрішньопечінкова ХЦК, деякі метастази раку товстої кишки, лімфоми та герміногенні пухлини [123]. Вимірювання рівня АФП може бути корисним у поєднанні з іншими результатами обстежень для курації хвороби у пацієнтів, у яких підозрюється діагноз ГЦК. Підвищений рівень АФП разом з результатами обстежень, що свідчать про наявність зростаючої печінкової маси, показав високу позитивну прогностичну цінність для ГЦК в двох ретроспективних аналізах з невеликою кількістю пацієнтів [124,125]. Однак діагностична точність абсолютного порогового значення АФП не була перевірена в цьому контексті і такі значення можуть варіюватися залежно від медичного закладу та популяції пацієнтів.

Оскільки рівень сироваткового АФП може бути підвищений у осіб з деякими незлоякісними захворюваннями, такими як хронічний вірусний гепатит В [126] або хронічний вірусний гепатит С або знаходиться в межах норми у 30% пацієнтів з ГЦК, [127] експертна група вважає, що зображення з класичним контрастним посиленням є більш значущим у діагностичному контексті порівняно з АФП як самостійного методу. Рекомендується проведення додаткових візуальних обстежень (КТ або МРТ) у пацієнтів з підвищеним рівнем сироваткового АФП без наявності пухлини в печінці. Якщо після вимірювання підвищеного рівня АФП не виявлено пухлини в печінці, пацієнта слід періодично перевіряти з використанням тестування на АФП та візуальними методами дослідження печінки. Крім того,

вимірювання рівня АФП може бути корисним для оцінки ефективності лікування, якщо це відповідає клінічній ситуації (див. Спостереження «Surveillance» нижче).

Інші сироваткові біомаркери, включають дес-гамма-карбоксі протромбін (DCP), також відомий як білок, індукований відсутністю вітаміну К або антагоністом ІІ (PIVKA-II), та лінзовий аглютинін-реактивний АФП (AFP-L3), ізоформа АФП [43,128,129]. Хоча в ретроспективному кейс-контрольному дослідженні виявлено, що АФП є більш чутливим за DCP або AFP-L3 у виявленні ГЦК на ранніх та дуже ранніх стадіях, жоден з цих біомаркерів не вважається оптимальним у цьому контексті [130]. У кейс-контрольному дослідженні, в якому брали участь пацієнти з гепатитом С, які були зареєстровані в великому випадковому випробуванні HALT-C і у них розвинула ГЦК, виявлено, що поєднання АФП і DCP є кращим, ніж будь-який з біомаркерів окремо, як додатковий аналіз при скринінгу [81].

Модель діагностики GALAD, яка враховує стать, вік, AFP-L3, AFP та DCP, є моделлю сироваткових біомаркерів, яка використовується для оцінки ризику ГЦК у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки [131]. У валідаційних дослідженнях модель GALAD з високою точністю виявила випадки ГЦК у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки або неалкогольним стеатогепатитом [132-134]. Методика GALADUS, яка поєднала принцип GALAD та УЗД, показала покращення ефективності оцінки [133].

Трепан-біопсія

Встановити діагноз ГЦК в багатьох випадках можна неінвазивним способом за допомогою візуальних методів у пацієнтів з встановленими факторами ризику ГЦК на основі діагностичних зображень при мультифазовому зображенні, як вже описано вище. Однак існує декілька клінічних сценаріїв, в яких може бути розглянута первинна трепан-біопсія підозрюваної ГЦК. По-перше, трепан-біопсія може розглядатись, у випадках, коли пухлина підозріла на злоякісну, але за результати мультифазної КТ або МРТ не відповідає критеріям зображення для ГЦК [24,73,80,100,135]. AASLD описує обмеження біопсії в цьому сценарії, зокрема, вартість, емоційний стрес пацієнта, ризик ускладнень та можливу помилку при заборі матеріалу для малих новоутворень. По-друге, трепан-біопсія може виконуватись пацієнтам, які не вважаються високоризиковими у розвитку ГЦК (тобто пацієнтів без цирозу, хронічного вірусного гепатиту В або попереднього історії ГЦК). По-третє, трепан-біопсія може бути показана у пацієнтів з захворюваннями, що супроводжують формування незлоякісних вузлів, які можуть бути сплутані з ГЦК під час зображення. До таких захворювань відносять кардіальний цироз, вроджений печінковий фіброз або цироз, пов'язаний з судинними порушеннями, таким як синдром Бадда-Кіарі, спадкову геморагічну телеангіоектазію або вузлову регенеративну гіперплазію печінки [136]. Наостанок, трепан-біопсія може розглядатись у пацієнтів з підвищеним рівнем СА 19-9 або раковомембронального антигену з метою виключення внутрішньопечінкової ХЦК або змішаної ГЦК-ХЦК [137,138] або для підтвердження метастатичного захворювання, оскільки це може змінити клінічне прийняття рішень, включаючи участь у клінічних дослідженнях. Якщо розглядається проведення трепан-біопсії, її слід провести до абляції. Якщо трансплантація або резекція печінки розглядаються як можливі, пацієнтів слід направляти до трансплантаційного центру та/або до гепатобіліарного хірурга перед біопсією, оскільки у деяких пацієнтів з резектабельними злоякісними утвореннями біопсія може бути недоцільною. Повторна трепан-біопсія може розглядатись неінформативною, якщо попередня біопсія була несумісною з зображеннями, біомаркерами або іншими факторами.

Трепан-біопсія та пункційно-аспіраційна біопсія (fine-needle aspiration biopsy (FNAB)) мають свої переваги й недоліки. Однак, оптимальним методом діагностики є трепан-біопсія. FNAB може бути пов'язана з меншою частотою ускладнень при відборі зразків з глибоко розташованих утворень або тих, що знаходяться поруч з магістральними судинами. Крім того, можливість швидко забарвлювати й досліджувати цитологічні зразки дозволяє одразу визначати, чи був отриманий зразок достатнім, а також можливість отримати попередній

тимчасовий діагноз [139]. Однак, результати FNAB значно залежать від вмінь цитопатолога [140] існують повідомлення про високу частоту помилково негативних результатів [99,141], а також помилково позитивних результатів при цій процедурі [142]. Незважаючи на те, що трепан-біопсія є більш інвазивною процедурою, вона має перевагу у наданні патологічної інформації щодо цитології та тканинної архітектури. Крім того, можуть бути проведені додаткові гістологічні та імуногістохімічні тести на препаратах з парафінового блоку. [80,139,141]. Однак, деякі докази свідчать про те, що трепан-біопсія не забезпечує точне визначення ступеня злоякісності пухлини [143]. Трепан-біопсія також є кращою для секвенування наступного покоління (NGS), оскільки NGS потребує достатньої кількості тканини, а ПАБТГ може мати обмежену кількість пухлинних клітин.

Однак біопсія для діагностики ГЦК обмежується помилками при заборі зразків, особливо коли розмір утворення менше 1 см [43]. Пацієнтів з неінформативним результатом біопсії рекомендується спостерігати і якщо, спостерігається зміна розміру вузла, рекомендується додаткове обстеження, включаючи додаткову діагностичну візуалізаційну процедуру або біопсію. У рекомендаціях наголошується, що зростаюча маса з негативним результатом біопсії не виключає наявності ГЦК. Рекомендується продовжувати контроль з подальшим мультидисциплінарним оглядом, включаючи хірургів, оскільки може бути розглянута можливість дефінітивної резекції печінки.

Первинне обстеження

Основою первинного обстеження пацієнтів із підозрою на ГЦК є мультидисциплінарна оцінка, включаючи дослідження етіологічного походження захворювання печінки, панель гепатитів для виявлення вірусної інфекції гепатиту В і/або С (тобто HBsAg, антитіла до поверхневого антигену гепатиту В, антитіла до ядра гепатиту В [HBcAb], HBcAb IgM [рекомендується лише в пацієнтів з гострим вірусним гепатитом] та антитіла до HCV), оцінка наявності супутніх захворювань, візуальні дослідження для виявлення наявності метастатичного захворювання та оцінка функції печінки, включаючи визначення наявності портальної гіпертензії. Настанови рекомендують підтвердження вірусного навантаження у пацієнтів, які мають позитивний результат на HBsAg, HBcAb IgG (оскільки ізольований HBcAb IgG все ще може вказувати на хронічну інфекцію гепатиту В) та антитіла до HCV. Якщо вірусне навантаження позитивне, пацієнтів слід оцінити гепатологом для розгляду антивірусної терапії [44,144].

Основними сайтами метастазування ГЦК є легені, надниркові залози, очеревина та кістки [145,146]. Тому рекомендується рутинне проведення комп'ютерної томографії грудної клітки, оскільки легеневі метастази зазвичай безсимптомні. Залежно від клінічних показань може розглядатися проведення остеосцинтиграфії та/або додаткових обстежень кісток, якщо є підозра на метастази в кістках або при перехресному зображенні підозра на наявність метастазів в кістках [147]. Для оцінки обсягу пухлини ГЦК, виявлення метастатичного захворювання, захворювання з метастатичним ураженням лімфатичних вузлів та судинного ураження, оцінки наявності ознак портальної гіпертензії, визначення розміру та розташування ГЦК та ступеня хронічного захворювання печінки, а також у випадку пацієнтів, яких розглядають для резекції, для визначення майбутнього залишку печінки (FLR), використовують мультифазну контрастну КТ або КТ/МРТ черевної порожнини, КТ грудної клітки та КТ/МРТ тазу [98]. Збільшені лімфатичні вузли часто спостерігаються у пацієнтів з вірусними гепатитами, первинним жовчним цирозом та іншими захворюваннями печінки, що сприяють розвитку ГЦК [148]. Виявлення захворювання з лімфатичним метастатичним ураженням за допомогою перехресного зображення є неспецифічним і може бути затрудненим у пацієнтів з гепатитами або хронічними захворюваннями печінки.

Оцінка функції печінки

Початкова оцінка функції печінки включає тестування функції печінки, включаючи вимірювання рівнів білірубіну, аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінтрансамінази (АЛТ),

лужної фосфатази (ЛФ), визначення протромбінового часу (ПТЧ) у вигляді міжнародного нормалізованого співвідношення (МНВ), альбуміну та рівня тромбоцитів (корелюючого для портальної гіпертензії). Інші рекомендовані тести включають загальний клінічний аналіз крові (ЗАК), сечовина азоту (СА) та креатинін для оцінки функції нирок; креатинін також є встановленим прогностичним маркером у пацієнтів з захворюванням печінки [149]. Додаткова оцінка функціональної резервної здатності печінки перед резекцією печінки у пацієнтів з цирозом може проводитися за допомогою різних інструментів, таких як ультразвукова та МР-еластографія (які можуть забезпечувати і кількісно оцінювати ступінь фіброзу, пов'язаного з цирозом), нефокальна печінкова біопсія та трансюгулярна печінкова біопсія з вимірюванням тиску.

Для оцінки функціональної резервної здатності печінки у пацієнтів з цирозом традиційно використовується класифікація за шкалою Child-Pugh. Цей показник враховує лабораторні показники, (такі як рівень сироваткового альбуміну, білірубіну, протромбінів час) а також більш суб'єктивні клінічні показники, такі як енцефалопатія та асцит. Він надає загальну оцінку функції печінки, розподіляючи пацієнтів на групи з компенсованим (клас А) або декомпенсованим (класи В і С) цирозом. Переваги шкали Child-Pugh включають простоту виконання (може бути здійснена біля ліжка пацієнта) та включення клінічних параметрів.

Однією з важливих додаткових оцінок функції печінки, що не враховується в Child-Pugh, є оцінка ознак клінічно значущої портальної гіпертензії (тобто варикоз вен шлунка та стравоходу, спленомегалія, спленоренальні шунти та реканалізація пупкової вени, тромбоцитопенія). Прояви портальної гіпертензії можуть бути помітними на КТ/МРТ [98,150-153]. Езофагеальні варикси можуть бути оцінені за допомогою езофагогастроуденоскопії або контрастно-підсиленого крос-секційного зображення.

Модель для оцінки термінальної стадії хвороби печінки (MELD) є ще однією системою для оцінки печінкового резерву. MELD це числова шкала, яка коливається від 6 (легкохворі) до 40 (вкрай важкохворі) для осіб у віці від 12 років і старше. Вона розраховується на основі трьох лабораторних показників (сироватковий білірубін, креатинін та МНВ) і спочатку була розроблена для оцінки смертності пацієнтів, яким виконувалось трансюгулярне внутрішньопечінкове порто-системне шунтування [154,155]. MELD-шкала потім була прийнята UNOS (www.unos.org) для класифікації пацієнтів у списку очікування на трансплантацію печінки в залежності від ризику смерті впродовж 3 місяців [156]. MELD-показник іноді використовується замість Child-Pugh для оцінки прогнозу у пацієнтів з цирозом. Переваги MELD включають оцінку функції нирок та об'єктивну систему оцінки на основі широко доступних лабораторних тестів, хоча вона не включає клінічні оцінки асциту та енцефалопатії. В даний час невідомо, чи MELD-шкала є кращим прогностичним індикатором виживання у пацієнтів з цирозом, порівняно з Child-Pugh [157]. MELD-шкала не була перевірена як прогностичний індикатор виживання у пацієнтів з цирозом, які не перебувають на списку очікування на трансплантацію печінки. В той же час модель MELD використовується для класифікації доступу до органів для трансплантації, але також доцільна пацієнтам з нирковою дисфункцією. Сироватковий креатинін, важлива складова MELD-шкали, може бути ненадійним показником ниркової дисфункції, особливо у пацієнтів з цирозом [158].

Альбумін та білірубін об'єктивно оцінюються, тоді як асцит та енцефалопатія, інші параметри оцінки, що використовуються для розрахунку шкали Child-Pugh, є суб'єктивними. Тому альтернативою шкали Child-Pugh є шкала ALBI [159], запропонована Johnson та ін., що враховує лише рівні сироваткового білірубіну та альбуміну [160]. Показано, що вона особливо корисна в передбаченні прогнозу виживаності у пацієнтів з стабільним декомпенсованим цирозом [161,162]. Аналіз близько 6000 пацієнтів в Європі, США, Японії та Китаї показав, що шкала ALBI, яка поділяє пацієнтів на три категорії ризику, працює так само добре, як шкала Child-Pugh [160]. Крім того, пацієнтів з оцінкою А за Child-Pugh було віднесено до ступеню ALBI 1 або 2 відповідно.

Індоціаніновий зелений тест (ICG) широко використовується в Азії для оцінки функції печінки перед резекцією печінки у пацієнтів з цирозом [163,164]. Японські клінічні рекомендації на основі рекомендацій для лікування ГЦК рекомендують оцінку функції печінки перед операцією шляхом визначення ретенційного виведення ICG через 15 хвилин (ICGR-15) після внутрішньовенного введення [165]. Однак, цей тест не є широко поширеним у Західних країнах.

Патогістологія та стадіювання

Патогістологія

Виділяють три морфологічних типи ГЦК: вузловий, масивний і дифузний. Вузловий тип ГЦК часто асоціюється з цирозом і характеризується чітко обмеженими вузлами. Масивний тип ГЦК, зазвичай спостерігається при нециротичній печінці, займає велику площу з або без супутніх вузлів у навколишній паренхімі печінки. Рідкісний тип, дифузний, характеризується розповсюдженим ураженням у всій печінці з багатьма невиразними вузлами.

Стадіювання

Клінічні системи стадіювання для пацієнта з раком можуть забезпечити більш точну прогностичну оцінку до і після певного лікування і можуть використовуватися для прийняття рішень щодо лікування, включаючи участь у клінічних дослідженнях. Тому стадіювання може мати вирішальний вплив на результат лікування, сприяючи відповідному відбору пацієнтів для конкретних терапевтичних рішень і надаючи інформацію про стратифікацію ризиків після лікування. Основні фактори, що впливають на прогноз у пацієнтів з ГЦК це клінічна стадія, швидкість зростання пухлини, загальний стан здоров'я пацієнта, функція печінки та проведене лікування [166]. Було розроблено багато систем стадіювання для пацієнтів з ГЦК [167,168]. Кожна з цих систем включає змінні, що оцінюють один або декілька з перерахованих факторів. Наприклад, показники Child-Pugh [169] та MELD [154] можна вважати системами стадіювання, які оцінюють аспекти функції печінки.

Система стадіювання AJCC надає інформацію лише про патологічні характеристики хірургічно видалених макропрепаратів [170] тоді як система Okuda враховує аспекти функції печінки та характеристики пухлини [171]. Французька класифікаційна система (GRETCH) включає оцінку фізичного стану за шкалою Карновського, а також показники функції печінки та рівень сироваткового АФП [172]. Кілька систем стадіювання включають всі параметри з інших систем стадіювання, а також додаткові параметри. Наприклад, китайський університетський прогностичний індекс (CUP) [173] та японська інтегрована система стадіювання (JIS) [174] включають систему стадіювання TNM, а системи раку печінки італійської програми (CLIP) [175] Барселонської клініки раку печінки (BCLC), SLiDe (стадія, ураження печінки, DCP) [177] та JIS включають оцінку за Child-Pugh (у модифікованих версіях CLIP та JIS замість шкали CHILD-PUGH використовується оцінка MELD [178-180]. Крім того, система BCLC також включає систему Okuda, а також інші характеристики пухлини, показники функції печінки та фізичний стан пацієнта [181].

Хоча деякі з цих систем виявилися застосовними для всіх стадій раку печінки (наприклад, BCLC) [43,181,182] були виявлені обмеження всіх цих систем. Наприклад, система стадіювання AJCC має обмежену корисність, оскільки більшість пацієнтів з раком печінки не отримують хірургічне лікування. Аналіз бази даних SEER (1998–2013) піддавав сумнівам визначення системи стадіювання AJCC для хвороби T2 (одиночна пухлина >2 см із залученням судини; множинні пухлини <5см) [183]. Зокрема, виживання значно відрізнялось у пацієнтів з одиночними пухлинами >2см порівняно з множинними пухлинами <5см (P <0,001), а для пацієнтів з множинними пухлинами <5см виживання було суттєво пов'язане із залученням судини (P <0,001). Кілька досліджень показали, що певні системи стадіювання добре працюють для конкретних популяцій пацієнтів, що, ймовірно, пов'язано з різними етіологіями. Крім того,

системи стадіювання можуть використовуватися для напрямів лікування та/або прогнозування виживання після певного типу терапії. Наприклад, система стадіювання AJCC продемонструвала точність прогнозування виживання для пацієнтів, яким була виконана ортотопічна трансплантація печінки [184]. Системи стадіювання CLIP, CUPİ і GRETCH продемонстрували добрі результати в прогнозуванні виживаності у пацієнтів з розповсюдженою хворобою [185].

Система CLIP специфічно визначена як корисна для стадіювання пацієнтів, які пройшли трансартеріальну хіміоемболізацію (TACE), а також тих, які отримують паліативне лікування [186,187]. Користь системи стадіювання BCLC відносно стратифікації пацієнтів з ГЦК залежно від природньої історії хвороби була продемонстрована в мета-аналізі пацієнтів з ГЦК що не отримували лікування, і брали участь у клінічних дослідженнях [188]. Крім того, перевагою системи стадіювання BCLC є те, що вона намагається стратифікувати пацієнтів на групи лікування, хоча тип лікування не включений як стадійна змінна [168]. Крім того, систему стадіювання BCLC визначено дуже корисною для прогнозування результатів у пацієнтів після трансплантації печінки або радіочастотної абляції (RFA) [189,190]. У мультицентровому когортному дослідженні з 1328 пацієнтами з ГЦК, які підходять для трансплантації печінки, було показано перевагу у виживаності після трансплантації печінки у пацієнтів з розповсюдженим цирозом печінки та у тих, у яких є проміжні пухлини (BCLC стадія D та стадії B–C відповідно), незалежно від кількості і розміру утворень, за умови відсутності макроскопічного залучення магістральних судин та позапечінкових метастазів. Однак рекомендації щодо лікування можуть варіюватися.

Нова система стадіювання, заснована на номограмі певних клінікопатологічних змінних, включаючи вік пацієнта, розмір та статус країв резекції, крововтрату у післяопераційному періоді, наявність сателітних вузлів та залучення магістральних судин, а також рівень сироваткового АФП, показала добрі результати у прогнозуванні постопераційного результату для пацієнтів, які перенесли резекцію печінки з приводу ГЦК [191]. Крім того, інше дослідження показало, що розмір пухлини більше 2 см, мультифокальні утворення та залучення магістральних судин є незалежними прогностичними факторами виживаності у пацієнтів з ранніми стадіями ГЦК після резекції печінки або трансплантації печінки [192]. Ця система стадіювання була ретроспективно підтверджена на популяції пацієнтів з ранніми формами ГЦК [193].

У зв'язку з унікальними характеристиками ГЦК, які змінюються залежно від географії та етіології, багато існуючих систем стадіювання специфічні для регіону, в якому вони були розроблені, і немає універсально прийнятої системи стадіювання, яку можна було б використовувати в усіх закладах різних країн. Серед найбільш поширених систем стадіювання є BCLC і система стадіювання раку печінки Гонконгу. Хоча в цих рекомендаціях наразі не використовується жодна конкретна система стадіювання (за винятком Child-Pugh шкали та системи TNM, після початкового обстеження пацієнти класифікуються в одну з наступних чотирьох категорій:

- Потенційно придатні для резекції печінки або трансплантації, придатні для операції за показниками фізичного стану або супутніми захворюваннями.
- Нерезектабельні.
- Обмежені ураження печінки, нерезектабельні за показниками фізичного стану або супутніми захворюваннями, або з мінімальним або невизначеним ураженням позапечінкових органів.
- Метастатичне ураження або розповсюжене ураження печінки.

Опції лікування

Всіх пацієнтів з ГЦК слід ретельно оцінювати досвідченою мультидисциплінарною командою для визначення найкращих з багатьох доступних методів лікування. Варто наголосити, що лікування ГЦК ускладнюється наявністю супутніх захворювань печінки. Крім

того, різна етіологія ГЦК та її вплив на печінку може впливати на ефективність лікування. Ці складнощі роблять вибір методу лікування у пацієнтів з ГЦК викликом і є причиною мультидисциплінарного підходу із залученням гепатологів, діагностичних радіологів, інтервенційних радіологів, хірургів, клінічних онкологів та патологів з експертним рівнем у лікуванні гепатобілярного раку, що потребує ретельної координації лікування [43]. З урахуванням супутніх хвороб, пов'язаних з цим захворюванням, пацієнти повинні ретельно розглядатись у виборі методу лікування з урахуванням ризиків можливих токсичних ефектів від лікування та потенційних переваг.

Хірургія

Резекція печінки є потенційною лікувальною опцією у пацієнтів з одиночною пухлиною будь-якого розміру без ознак макроваскулярного інвазії [194]. Резекція печінки у якісно селективних пацієнтів з ГЦК на сьогоднішній день може виконуватись з низькими показниками післяопераційної морбідності та смертності ($\leq 5\%$) [195,196]. Результати великих ретроспективних досліджень показали 5-річні показники виживаності понад 50% у пацієнтів, що перенесли резекцію печінки у зв'язку з ГЦК [196-198], і деякі дослідження свідчать, що для певних пацієнтів зі збереженою функцією печінки та ранньою стадією ГЦК, резекція печінки пов'язана з показником 5-річної виживаності близько 70% [198-200]. Однак, показники рецидивів впродовж 5 років після резекції печінки складають понад 70% [181,197]. Первинно нерезектабельні пацієнти, які відповіли на інші види лікування, можуть розглядатись як кандидати для хірургічного лікування. Рекомендується консультація з клінічним онкологом, інтервенційним радіологом та мультидисциплінарною командою для визначення часового проміжку хірургічного втручання після системної терапії.

Оскільки резекція печінки у пацієнтів з ГЦК включає видалення функціональної паренхіми печінки на тлі наявного супутнього захворювання печінки, ретельний відбір пацієнтів, базується на характеристиках пацієнта, а також показниках печінки та пухлини/пухлин, є надзвичайно важливим. Необхідно враховувати загальний соматичний стан пацієнта; наявність супутніх патологій, так як вони є незалежними прогностичними факторами периопераційної летальності [201]. Так само, потрібно враховувати загальну функцію печінки, розмір та функції майбутнього залишкового об'єму печінки (FLR), а також технічні аспекти, пов'язані з пухлиною та індивідуальними анатомічними особливостями печінки, до того як пацієнта визначено як потенційно резектабельним. Уніваріатний аналіз дослідження баз даних, що включав 141 пацієнта з ГЦК та цирозом печінки, яким була виконана резекція печінки в німецькій лікарні, показали, що вік пацієнта менше 70 років ($P < 0,05$), низький клас ускладнень за класифікацією Clavien-Dindo ($P < 0,001$), відсутність лімфоваскулярної інвазії ($P < 0,001$), відсутність механічної вентиляції ($P < 0,001$) та індекс маси тіла (ІМТ) ($P < 0,05$) мають значний вплив на виживаність [202].

Резекція печінки рекомендована лише при збереженій функції печінки. Шкала Child-Pugh оцінює функцію печінки, хоча є припущення, що вона більш корисна як інструмент для виключення кандидатів на резекцію печінки (тобто, для ідентифікації пацієнтів з істотно декомпенсованим захворюванням печінки) [203]. Оцінка наявності значної портальної гіпертензії також є важливою частиною хірургічної оцінки кандидатів на хірургічне лікування. Мета-аналіз, що включав 11 досліджень, показав, що клінічно значуща портальна гіпертензія пов'язана зі збільшеними ризиками 3-річної та 5-річної смертності (об'єднане відношення шансів [OR] 2,09; 95% CI, 1,52-2,88 для 3-річної смертності; об'єднане OR 2,07; 95% CI, 1,51-2,84 для 5-річної смертності), а також післяопераційною клінічною декомпенсацією (об'єднане OR 3,04; 95% CI, 2,02-4,59) [204]. Загалом, показники задовільної печінкової функції в контексті резекції печінки характеризуються класом А за CHILD-PUGH і відсутністю портальної гіпертензії. Однак, у вибраних випадках атипові резекції печінки є лікувальною опцією для пацієнтів з класом В за CHILD-PUGH, особливо якщо функціональні тести печінки задовільні, а клінічні ознаки портальної гіпертензії відсутні.

Крім того, атипові резекції печінки можуть бути виконані у випадках помірно вираженої портальної гіпертензії. Проспективне обсерваційне дослідження 223 пацієнтів із цирозом та ГЦК показало, що хоча показники портальної гіпертензії корелюють значною мірою з пострезекційною печінковою морбідністю - єдиний фактор погіршення прогнозів щодо виживаності - це біохімічно-підтверджена декомпенсація функції печінки. Багатофакторний аналіз показав, що саме рівень альбуміну, а не тяжкість портальної гіпертензії, значною мірою корелював з показниками виживаності у пацієнтів після резекції печінки [205].

Щодо характеристик пухлини та оцінки залишкового об'єму печінки, то передопераційна візуалізація є невід'ємною складовою для планування хірургічного втручання [98]. КТ/МРТ-дослідження можна використовувати для полегшення опису кількості та розміру вогнища ГЦК з метою виявлення: сателітних вузликів, позапечінкових метастазів та пухлинної інвазії у ворітну вену, печінкові вени/НПВ, а також, щоб допомогти встановити локалізацію та прилягання до судинних та жовчовивідних структур.

Оптимальними характеристиками вогнищ для виконання резекції печінки є солітарні пухлини без інвазії магістральних судин. Незважаючи на те, що немає жодних обмежень щодо розміру пухлини, відносно якої виконують резекції, ризик наявності васкулярної інвазії і дисемінації пухлини збільшується прямопропорційно розміру [195,206]. Однак, в дослідженні, в якому оцінювали кореляцію між судинною інвазією та розміром пухлини, приблизно в 1/3 пацієнтів з одиничним вогнищем ГЦК ≥ 10 см, судинна інвазія не була виявлена [195]. Однак, наявність макро- або мікроскопічної судинної інвазії є вагомим предиктором рецидиву ГЦК [195,207,208]. Роль резекції печінки у пацієнтів з атиповими резекціями печінки та з резектабельним мультифокальним захворюванням та/або ознаками судинної інвазії магістральних судин є суперечливою, оскільки частота рецидивів надзвичайно висока [194,207,209]. Системний огляд, що включав 23 дослідження з 2412 пацієнтами, показав, що прогнозовані 5-річні показники загальної виживаності і безрецидивний період для пацієнтів з багатовузловим захворюванням, які перенесли резекцію, становили відповідно 35% і 22% [210]. Автори також дослідили показники виживаності у пацієнтів з макросудинною інвазією, яким виконали резекцію (29 досліджень з 3659 пацієнтами). Прогнозовані 5-річні показники загальної виживаності і безрецидивного періоду становили 20% і 16% відповідно. Результати ретроспективного аналізу пацієнтів, яким виконали резекцію печінки, показали 5-річну загальну виживаність 81% для пацієнтів з одиничною пухлиною ≤ 5 см, або 3-ма чи менше пухлинами ≤ 3 см [211].

Інша важлива передопераційна оцінка включає оцінку післяопераційного залишкового об'єму печінки (FLR), який слугує індикатором післяопераційного функціонування печінки. Аксиальна візуалізація використовується для вимірювання залишкового об'єму печінки, після чого визначається співвідношення майбутнього залишкового/загального об'єму печінки (за умови вирахування об'єму пухлини) [212]. Група експертів рекомендує, щоб це співвідношення становило щонайменше 20% у пацієнтів без цирозу печінки і щонайменше 30-40% у пацієнтів з хронічним захворюванням печінки та показником за шкалою Child-pugh клас А [213,214]. Для пацієнтів, розрахованим співвідношенням залишку печінки/загального об'єму печінки нижче рекомендованих значень, але які за іншими показниками придатні для резекції печінки, слід розглянути можливість передопераційної емболізації ворітної вени (PVE). PVE є безпечною та ефективною процедурою для перенаправлення кровотоку до частини печінки, яка залишиться після операції [215]. Одночасно відбувається гіпертрофія в цих сегментах печінки, в той час як емболізована частина печінки зазнає атрофії [216]. Існують деякі дослідницькі методи, спрямовані на покращення гіпертрофії залишкового об'єму печінки, такі як лобарна Y90 або PVE у поєднанні з емболізацією печінкової вени або з артеріальною емболізацією. [217] Також можна розрахувати очікувану майбутню залишкову функцію печінки (eFLRF), яка враховує індивідуальні відмінності в площі поверхні тіла [218]. Порівняння таких двох методів показало,

що показники очікуваної майбутньої залишкової функції печінки відрізнялись від залишкового об'єму печінки на $\geq 5\%$ у 32% з 116 пацієнтів, які брали участь у дослідженні [219].

В одному аналізі Roayaie et al. 8656 пацієнтів з ГЦК з Азії, Європи та Північної Америки класифікували на чотири групи: 1) відповідали стандартним критеріям для резекції та виконали резекцію (n=718); 2) відповідали стандартним критеріям для резекції але резекція не була виконана (n=144); 3) не відповідали стандартним критеріям для резекції, але резекція була виконана (n=1624); та 4) не відповідали стандартним критеріям для резекції та не були прооперовані (n=6170) [220]. Для пацієнтів, які відповідали критеріям для проведення резекції (включаючи тих, кому резекція не виконувалась), лікування, що не передбачало резекцію було пов'язане з підвищеним ризиком смертності (HR - коефіцієнт ризику 2,07; 95% CI, 1,35–3,17; P <0.001). Пацієнтам, які відповідали критеріям для проведення резекції (включаючи тих, кому резекція не виконувалась), лікування, що не передбачало резекцію було пов'язане з підвищеним ризиком смертності (HR - коефіцієнт ризику 2,07; 95% CI, 1,35–3,17; P <0.001). Що стосується тих пацієнтів, які не відповідали критеріям для виконання резекції (включаючи тих, хто переніс резекцію), резекція збільшувала рівень виживаності, в порівнянні як з емболізацією (HR коефіцієнт ризику 1,43; 95% CI, 1,27–1,61; P <.001), так і з іншими методами лікування (такими як радіоемболізація ітрієм-90 [Y-90], зовнішня (дистанційна) променева терапія (EBRT); системна терапія) (HR - коефіцієнт ризику 1,78; 95% CI, 1,36–2,34; P <.001). Однак, рівень виживаності у пацієнтів після резекції був гіршим, ніж після виконання абляції (HR - коефіцієнт ризику 0,85; 95% CI, 0,74–0,98; P =.022) і при трансплантації (HR - коефіцієнт ризику 0,20; 95% CI, 0,14–0,27; P <.001). Незважаючи на те, що на ці результати дослідження значно вплинула помилковість відбору, дослідники припускають, що критерії для проведення резекції можуть бути потенційно розширені, оскільки пацієнти, які не вважаються кандидатами на резекцію на основі поточних критеріїв, все ж можуть отримати користь від резекції.

Післяопераційна ад'ювантна терапія

III фаза STORM дослідження вивчала використання *Сорафенібу* (*Sorafenib*) – (антиангіогенний лікарський препарат, схвалений для лікування нерезектабельної гепатоцелюлярної карциноми) в ад'ювантній лінії терапії у пацієнтів, які перенесли резекцію чи абляцію печінки. Це міжнародне дослідження налічує 1114 пацієнтів, 62% з яких були азійської раси. Пацієнти були рандомізовані у групи, що отримували *Сорафеніб* (800 мг на день) або плацебо до прогресування захворювання чи протягом максимального періоду в 4 роки. Встановлено, що значні побічні негативні ефекти, спричинені лікуванням, спостерігались в обох досліджуваних групах пацієнтів, а використання *Сорафенібу* супроводжувалось незадовільним ступенем толерування запланованої досліджуваної дози (середня досягнута доза становила 578 мг на добу 72,3% від запланованої дози). Суттєва відмінність між показниками загальної виживаності, безрецидивного періоду, часу виникнення рецидиву не спостерігалася. Таким чином, лікарська комісія не рекомендує *Сорафеніб* як ад'ювантну терапію.

Дослідження 200-та пацієнтів з мікросудинною інвазією ГЦК (MVI-НСС) виявило, що ад'ювантна трансартеріальна хіміоемболізація (ТАСЕ) після резекції результувала до значно вищого загального рівня виживаності (P=0.03), особливо в пацієнтів з діаметром пухлини >5 см та у пацієнтів з багатовузловими пухлинами [222]. Також у цих пацієнтів покращилась безрецидивна виживаність (DFS). Мета-аналізи 12-ти досліджень і 2190 пацієнтів показали аналогічні результати. Однак, для обґрунтування цих висновків, потрібні додаткові дослідження [223].

Вважалось, що післяопераційний прогноз для пацієнтів з гепатит В-асоційованою ГЦК, був незначним. В двоетапному повздовжньому дослідженні, яке охопило 780 пацієнтів з гепатитом В та ГЦК, вірусне навантаження, що склало понад 10,000 вірусних копій на мілілітр вказувало на невтішні результати [224]. Тому встановлено, що ад'ювантна протівірусна терапія в післяопераційних умовах може покращити результати. У рандомізованому клінічному дослідженні за участю 163 пацієнтів, протівірусна терапія *Ламівудином*, *Адефовіру*

дипівоксилом або Ентекавіром (Lamivudine, Adefovir, Dipivoxil або Entecavir) значно зменшила рівень рецидивів ГЦК (HR-коефіцієнт ризику 0,48; 95% CI, 0,32–0,70) і настання смерті у зв'язку ГЦК (HR-коефіцієнт ризику 0,26; 95% CI, 0,14–0,50), а також покращила функцію печінки через 6 місяців після оперативного втручання ($P=0.001$) [224]. В іншому рандомізованому дослідженні, що охоплювало 200 пацієнтів, яким виконали резекцію R0 з приводу HBV-асоційованої ГЦК, *Адефовір* покращив безрецидивну виживаність ($P=0.026$) та загальну виживаність ($P=0.001$) порівняно з тими, хто не отримував *Адефовір* [225]. Відносний ризик смертності при прийомі *Адефовіру* після резекції становив 0,42 (95% CI, 0,27–0,65; $P < 0.001$), а результати дослідження показали, що протівірусна терапія може захистити від пізнього рецидиву пухлини (коефіцієнт ризику 0,35; 95% CI, 0,18–0,69; $P=0.002$).

Оскільки нещодавно з'явилися нові сильнодіючі протівірусні засоби лікування хронічного вірусного гепатиту С, передбачається проведення подібних досліджень. Два мета-аналізи продемонстрували, що протівірусна терапія гепатиту В або гепатиту С після курсу лікування ГЦК може покращити результати, включаючи показники виживаності [226,227]. Нещодавній мета-аналіз, що охопив 10 досліджень з 1794 пацієнтами з гепатитом С, показав, що стійка вірусологічна відповідь корелює з ростом загальної виживаності (коефіцієнт ризику 0,18; 95% CI, 0,11–0,29) та ростом рівня безрецидивної виживаності (коефіцієнт ризику 0,50; 95% CI, 0,40–0,63) після резекції або локорегіональної терапії ГЦК [228]. Спостерігається певне занепокоєння через те, що збільшення обсягу використання протівірусних засобів прямої дії може призвести до рецидиву або прогресування ГЦК після курсу лікування [229-231]. Це питання досить суперечливе, тому для визначення механізму, завдяки якому зростає частота рецидивів ГЦК, необхідні добре сплановані дослідження [229,230]. Комісія рекомендує провести дискусію між постачальниками та гепатологом щодо потенційного проходження протівірусної терапії носіями гепатиту з метою індивідуального підбору післяопераційної терапії.

Мета-аналіз, що включає п'ять досліджень (два рандомізовані дослідження і три дослідження по типу «випадок-контроль») за участю 334 пацієнтів показав, що *лінідол йодин-131*, введений у печінкову артерію після резекції, може підвищити рівень безрецидивної виживаності (відношення шансів за методом Пето (Peto OR) - 0,47; 95% CI, 0,37–0,59) та загальний рівень виживаності (відношення шансів за методом Пето - 0,50; 95% ДІ, 0,39–0,64) [232]. Проте необхідно провести додаткові рандомізовані дослідження з довготривалим спостереженням, для того щоб визначити переваги цього методу лікування у пацієнтів, яким виконали резекцію з приводу ГЦК.

Імунотерапія або використання імунної системи для лікування раку, починає досліджуватися як ад'ювантне лікування ГЦК. Системний перегляд варіантів ад'ювантного лікування ГЦК, включаючи 14 досліджень (два дослідження імунотерапії з 277 пацієнтами), показав, що імунотерапія може запобігти рецидиву у пацієнтів після резекції ГЦК [233]. В корейському рандомізованому дослідженні III фази, ефективність та безпека *активованих цитокін-індукованих клітин-кілерів* досліджувалась як ад'ювантна імунотерапія ГЦК [234]. Пацієнти ($N=230$), які пройшли ад'ювантну імунотерапію, показали кращі показники безрецидивної виживаності порівняно з пацієнтами в контрольній групі (HR-коефіцієнт ризику 0,63; 95% CI, 0,43–0,94; $P=0.01$). Дані наразі є попередніми, тому комісія надала конкретні рекомендації щодо імунотерапевтичного лікування в ад'ювантному режимі.

Коментар робочої групи: в Україні станом на 01.10.2023 р. лікарський засіб *адефовіру дипівоксил* не зареєстрований.

Трансплантація печінки

Трансплантація печінки є потенційною опцією лікування для пацієнтів з ранньою формою ГЦК. Це викликало значну зацікавленість, оскільки видаляються як ідентифіковані, так

і невиявлені пухлинні ураження, усувається цироз печінки, що лежить в основі розвитку ГЦК, а також попереджаються хірургічні ускладнення, пов'язані з невеликим майбутнім залишком печінки (FLR). Однак, також існує ризик потенційних ускладнень, таких як рання смертність і проблеми, пов'язані з хронічною імуносупресією [235]. У знаковому дослідженні, опублікованому в 1996 році, Mazzaferro et al запропонували *Міланські критерії* (одиночні пухлини ≤ 5 см в діаметрі або не більше трьох пухлин ≤ 3 см в діаметрі у пацієнтів з множинними пухлинами та відсутністю макросудинної інвазії) для пацієнтів з нерезектабельним ГЦК та цирозом [236]. 4-річна загальна виживаність (OS) та безрецидивна виживаність (RFS) становили відповідно 85% та 92%, коли трансплантація печінки обмежувалась підгрупою пацієнтів, які відповідали *Міланським критеріям відбору*. Ці результати були підтверджені дослідженнями, в яких відбір пацієнтів для трансплантації печінки ґрунтувався на вищевказаних критеріях [237]. Зазначені критерії відбору були прийняті The United Network for Organ (UNOS), оскільки вони визначають підгрупу пацієнтів з ГЦК, в яких результати трансплантації печінки були подібними до тих, які перенесли трансплантацію печінки для лікування термінальної стадії цирозу без ГЦК.

Критерії (UNOS) (рентгенологічні ознаки солітарного вогнища ≥ 2 см і ≤ 5 см в діаметрі, або 2-3 вогнища ≥ 1 см і ≤ 3 см в діаметрі, відсутність ознак макроваскулярного ураження чи відсутність ознак позапечінкового поширення) вказують на те, що пацієнти, що відповідають критеріям для трансплантація печінки, не повинні бути кандидатами на резекцію печінки [238]. Таким чином, трансплантація печінки загалом вважається рекомендованою початковою опцією лікування для ретельно відібраних пацієнтів з ранньою стадією ГЦК та помірним чи важким цирозом (тобто для пацієнтів з Child-Pugh класу B і C), із резекцією печінки, що є загально визнана як найкращий варіант першочергового лікування пацієнтів з ранньою стадією ГЦК та CHILD-PUGH, що відповідають класу A, коли локалізація пухлини доступна резекції. Ретроспективні дослідження вказали на аналогічні показники виживаності після резекції та трансплантації печінки у пацієнтів з ранньою стадією ГЦК, враховуючи вибування із списку черги на трансплантацію під час очікування [198,239-242]. Однак не існує проспективних рандомізованих досліджень, які б порівняли ефективність резекції печінки та ефективність трансплантації печінки для цієї групи пацієнтів.

Шкала MELD використовується як для розрахунку функції печінки так і для розрахунку передтрансплантаційного показника смертності [154]. Шкала MELD була прийнята (UNOS) в 2002 році, з метою оцінки ризику смерті протягом 3 місяців у пацієнтів, що перебувають у переліку очікування на трупну трансплантацію печінки. Шкала MELD також використовується (UNOS) для оцінки ступеня тяжкості захворювання печінки та визначення пріоритетів при розподілі трансплантатів печінки між кандидатами. Згідно чинної політики Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN), пацієнти з рівнем АФП ≤ 1000 нг/мл та з пухлинами T2 підходять для стандартизованого виключення згідно шкалою MEL [243]. В ретроспективному аналізі даних, наданих (UNOS) щодо 15,906 пацієнтів, яким вперше виконали трансплантацію печінки протягом 1997–2002 років, і 19,404 пацієнтів, які пройшли вищевказану хірургічну процедуру протягом 2002–2007 років, 4,6% реципієнтів трансплантату печінки мали ГЦК, порівняно з 26% у 2002–2007 роках, більшість пацієнтів з другої групи отримала «виключення ГЦК за шкалою MELD» [244]. З 2002 по 2007 рік, пацієнти з «виключенням ГЦК за шкалою MELD» мали аналогічний рівень виживання, як і пацієнти без ГЦК. Важливими предикторами поганої посттрансплантаційної виживаності для пацієнтів з ГЦК були показник шкали MELD ≥ 20 і рівень АФП в сироватці крові ≥ 455 нг/мл, [244] хоча надійність шкали MELD як показника пост-трансплантаційної смертності є суперечливою. Виживаність також була значно нижчою для підгрупи пацієнтів з пухлинами ГЦК від 3 до 5 см.

Розширення Міланських критеріїв та критеріїв (UNOS) допомагає пацієнтам з погранично-збільшеними пухлинами ГЦК отримати можливість на трансплантацію печінки, розширення критеріїв є предметом активних дискусій, з винятковими випадками, що часто

спонукають до аналізу та перегляду [181,237,245,246]. Розширений набір критеріїв, що включає пацієнтів з одиничною пухлиною ГЦК $\leq 6,5$ см, з максимум 3-ма вогнищами не більше 4,5 см (та кумулятивним розміром пухлини < 8 см), які розглядаються в якості кандидатів на трансплантацію печінки, запропонував Yao в співтворстві з іншими дослідниками Каліфорнійського університету в Сан-Франциско (UCSF) [247,248]. Дослідження, що оцінюють виживаність після трансплантації у пацієнтів, не підпадають під Міланські критерії, проте відповідають критеріям Каліфорнійського університету (UCSF), вказують на значну варіабельність показників 5-річної виживаності (діапазон 38%–93%) [245-247, 249-251]. Аргумент на користь розширення Міланських та (UNOS) критеріїв передбачає загальне визнання того, що багатьох пацієнтів з пухлинами ГЦК, які не підпадають під Міланські критерії, можна вилікувати за допомогою трансплантації печінки. Противники розширення Міланських та (UNOS) критеріїв вказують на підвищений ризик судинної інвазії та рецидиву пухлини, що пов'язане з більшими пухлинами та вищою стадією ГЦК, дефіцитом донорських органів та вилученням органів у пацієнтів з печінковою недостатністю, які не мають ГЦК [237,245,249]. Певна підтримка першого з цих заперечень випливає з місткого ретроспективного дослідження бази даних UNOS, який демонструє значно нижчий рівень виживаності в підгрупі пацієнтів з пухлинами від 3 до 5 см – порівняно з тими, хто мав менший розмір пухлини [244].

Встановлено, що існує ризик рецидиву пухлини після трансплантації печінки. Група з Франції стверджує, що Міланські критерії можуть бути занадто рестриктивними, тому вона розробила прогностичну модель рецидиву ГЦК, яка корелює показник АФП з розміром пухлини та кількістю пухлин [252]. Аналіз проб, взятих у пацієнтів з Франції та Італії, котрі перенесли трансплантацію печінки, показав, що дана АФП-модель передбачила збільшення ризику виникнення рецидиву протягом 5-річного періоду та зниження рівня виживаності [252,253]. Комісія не надає конкретні рекомендації щодо того, чи слід вважати показник АФП одним із критеріїв доцільності трансплантації, тож це може залежати від прийнятої практики в профільному закладі. Інше дослідження пацієнтів, яким виконали трансплантацію печінки (N=1061), продемонструвало що мікросудинна інвазія (MVI), рівень АФП на час пересадки транспланту і сума найбільшого діаметра життєздатної пухлини та кількість життєздатних пухлин на експлантаті – були пов'язані з рецидивом ГЦК [254].

Резекція або трансплантація печінки може розглядатись як метод лікування для пацієнтів з функцією печінки CHILD-PUGH класу А, які відповідають критеріям (UNOS) (www.unos.org/) і є операбельними. Точаться суперечки щодо того, яка початкова стратегія є кращою для лікування таких пацієнтів. Гайдлайни рекомендують оцінювати таких пацієнтів на зібранні мультидисциплінарної комісії, з метою вибору оптимальної терапії. OPTN запропонувала критерії візуалізації для пацієнтів з ГЦК, які можуть бути кандидатами на трансплантацію [135]. Зокрема, вона пропонує систему класифікації вузлів, ідентифікованих за допомогою високоякісного КТ або МРТ з контрастним підсиленням. OPTN також дає вказівки щодо характеристик обладнання та використання стандартизованого протоколу. Хоча комісія не має інструкцій стосовно трансплантації печінки літнім людям з ГЦК, деякі центри все ж повідомляють про трансплантацію у пацієнтів, відібраних з категорії старше 70 років [255,256]. Системний аналіз 50-ти досліджень за участю 4169 пацієнтів літнього віку та 13,158 молодих пацієнтів з ГЦК виявив наступне: в той час як літній вік підвищував ризик смертності після резекції (3,0% проти 1,2%), 5-річна загальна виживаність була лише незначно нижчою (51% проти 56%) [257].

Брідж-терапія

Брідж-терапія проводиться з метою зменшення прогресування пухлини та зменшення ризику вибуття з списку очікування на трансплантацію печінки [258]. Це також ефективний спосіб допомогти відібрати найкращих кандидатів для трансплантації, також вона рекомендована для пацієнтів, які відповідають критеріям трансплантації. Аналіз 205-ти

пацієнтів з реєстру центру трансплантації, які мали ГЦК, показав, що перехідна локорегіональна терапія була пов'язана з виживанням пацієнтів після трансплантації ($P=0.005$) [259]. Також, в низці досліджень вивчалась роль локорегіональної терапії як можливість бріджингу до трансплантації печінки у пацієнтів зі списку очікування [260,261]. Ці дослідження включали радіочастотну абляцію (RFA)/мікрохвильову абляцію (MWA); [262-265] трансартеріальну емболізацію (ТАЕ); [266-267] трансартеріальну хіміоемболізацію (ТАСЕ), [264,268], включаючи як традиційну (ТАСЕ) [264,269,270], так і ТАСЕ кульками з лікарським покриттям (DEB-TАСЕ); [271] селективну внутрішню променеви терапію (SIRT) чи радіоемболізацію (TARE) мікросферами Y-90; [272], дистанційну (зовнішню) променеви терапію (EBRT) [273]; радіоемболізацію, за якою слідує зовнішня променеви терапія, [274] – в якості брідж-терапій.

Нещодавній мета-аналіз показав, що брідж-терапія суттєво не вплинула на посттрансплантаційну смертність, виживаність та частоту рецидивів у порівнянні із трансплантацією, що виконувалась ізольовано [275]. Невеликий обсяг та ретроспективна методологія досліджень в цій галузі, а також гетерогенний характер досліджуваних груп населення і відсутність рандомізованих клінічних досліджень (RCT), які б дали змогу оцінити ефективність брідж-терапії з метою зменшення числа вибулих із списку очікування на трансплантацію печінки – обмежують можливість створення висновків [275-277]. Тим не менше, обсяг застосування брідж-терапії зростає, і її застосовують в більшості установах, що є членами Національної онкологічної мережі (NCCN), особливо в тих районах, де зберігається тривалий період очікування на трансплантацію.

«Downstaging» терапія

«Downstaging» використовується для зменшення пухлинної маси (тобто загальної маси злоякісної пухлинної тканини) у відібраних пацієнтів з прогресивною ГЦК (без віддалених метастазів), котрі не підпадають під загальноприйняті критерії трансплантації з метою майбутньої пересадки [258,278,279]. Мета-аналіз, що включає три дослідження, показав, що «downstaging» приводив до збільшення рівня 1-річної виживаності (RR- relative risk – відновний ризик) - 1,11; 95% CI, 1,01–1,23) та 5-річної виживаності (RR) - 1,17; 95% CI, 1,03–1,32) після трансплантації - порівняно із безпосередньою трансплантацією [275]. «Downstaging» суттєво не збільшував рівень безрецидивної виживаності (RFS). Однак, три дослідження, включені в ці аналізи, були неоднорідними та упередженими через той факт, що результати вимірювались на пацієнтах, що отримали ефективні результати терапії. Системний огляд, що включав 13 досліджень із залученням 950 пацієнтів, показав, що «Downstaging» зменшив пухлинну масу до Міланських критеріїв (зведений показник успішності 0,48; 95% CI, 0,39–0,58), з рівнем виникнення рецидиву після трансплантації на рівні 16% (95% CI, 0,11–0,23) [280]. В мультицентровому дослідженні пацієнти з ГЦК, які не підпадали під Міланські критерії і отримували локорегіональну терапію з метою «downstaging», мали загальний рівень виживаності (OS) 64,3% і безрецидивну виживаність (RFS) (59,5% протягом п'ять років після трансплантації, порівняно з загальним рівнем виживаності 71,3% і рівнем безрецидивної виживаності 68,2% у пацієнтів з ГЦК, які відповідали Міланським критеріям [281]. OS та RFS склали 60,2% і 53,8% відповідно у пацієнтів, котрі взагалі не проходили терапію «downstaging». Крім того, порівняно з цими пацієнтами, ті хто отримував терапію «downstaging», мали кращі показники OS (60% проти 54%; $P=0,043$) і зменшену частоту рецидивів ГЦК (18% проти 32%; $P<.001$). Встановлено, що кандидати підходять під стандартизоване виключення за шкалою MELD, якщо до завершення локорегіональної терапії вони мають одне з наступних характеристик вогнищ:

- 1) одне вогнище >5 см і ≤ 8 см;
- 2) два чи три вогнища, що відповідають всім наведеним нижче параметрам:
 - кожне вогнище ≤ 5 см
 - з принаймні одним вогнищем >3 см

- і загальним діаметром всіх уражень ≤ 8 см;

3) чотири чи п'ять вогнищ, кожне з них < 3 см, а загальний діаметр всіх вогнищ ≤ 8 см [243].

Критерії Каліфорнійського університету в Сан-Франциско (UCSF) наразі можна використовувати як обмеження для розгляду «downstaging», а потенційні кандидати на цю терапію повинні оцінюватись центром трансплантації. Як продемонстрували проспективні дослідження (до трансплантації), «downstaging» перед трансплантацією за допомогою черезшкірної ін'єкції етанолу (PEI) [282], радіочастотної абляції (RFA) [282,283], трансартеріальної хіміоемболізації (TACE) [282-286], радіоемболізації (TARE) мікросферами Y90 [285] та трансартеріальної хіміоінфузії [287] приводить до покращення таких результатів, як безрецидивна виживаність та рецидив після трансплантації. Однак, у таких дослідженнях використовувались різні критерії відбору для «downstaging» терапії, а також різні критерії трансплантації після успішного «downstaging». У деяких дослідженнях, відповідь на локорегіональну терапію була пов'язана з отриманням позитивних результатів після трансплантації [288-290]. В рандомізованому дослідженні фази IIb/III, пацієнтам проводили «downstaging» за допомогою локорегіональної, хірургічної або системної терапії. Після чого одній з досліджуваних груп була проведена трансплантація печінки [291]. Отже, результати показали, що трансплантація покращила 5-річну безрецидивну виживаність (77% проти 18%) і 5-річну загальну виживаність (78% проти 31%) у порівнянні з відсутністю трансплантації. Інше дослідження продемонструвало відсоток виживаності і частоту рецидивів 52,1% і 20,6% відповідно, що базувалось на аналізі даних 10-річного періоду спостереження після трансплантації у пацієнтів, які пройшли «downstaging» терапію [292]. Ці показники становили відповідно 61,5% і 13,3% у пацієнтів із захворюванням, які підпадали під Міланські критерії, і відповідно 43,3% і 41,1% у пацієнтів, які не проходили «downstaging» терапію [279]. Таким чином, перед трансплантацією необхідна подальша клінічна валідація з метою визначення критичних точок для успішної «downstaging» терапії.

NCCN рекомендують підбір пацієнтів із захворюванням, що відповідає критеріям (UNOS), для трансплантації з використанням трупного або живого донорства. Пацієнти з ознаками пухлини, які незначно виходять за рамки рекомендацій (UNOS), можуть бути розглянуті як кандидати для трансплантації в окремих установах. Пацієнтів з ініціальними характеристиками пухлини, які не підпадають під Міланські критерії, але пройшли успішну «downstaging» терапію (тобто наразі пухлина відповідає Міланським критеріям), також можна розглянути як кандидатів на трансплантацію.

Локорегіональні терапії

Локорегіональні терапії спрямовані на селективну індукцію некрозу пухлини, і в широкому сенсі класифікуються як абляція, артеріально спрямована терапія та променева терапія. Некроз пухлини, спричинений локорегіональною терапією, зазвичай оцінюється за ступенем зменшення поглинання контрасту на динамічній КТ/МРТ в певний час після лікування, порівняно з результатами КТ/МРТ до лікування. Вважається, що відсутність поглинання контрасту в пролікованій пухлині, є ознакою некрозу пухлини. Ціла низка факторів задіяна у вимірюванні ефективності локорегіональної терапії, а критерії оцінки ефективності терапії все ще перебувають в фазі розробки [166,293-296]. Кілька досліджень продемонстрували, що використання модифікованих критеріїв оцінки RECIST є більш прийнятним, ніж попередні незмінні критерії оцінки [297,298]. Також встановлено, що відповідь показника АФП після локорегіональної терапії була надійним предиктором відповіді пухлини на лікування, часу до прогресування (TTP-time to progression), рівня безрецидивної виживаності та загальної виживаності [299].

Абляція

Під час процедури абляції, некроз пухлини може бути викликаний або термічною абляцією (радіочастотна абляція (RFA)/мікрохвильова абляція (MWA)), або кріоабляцією.

Абляційні процедури можуть виконуватися черезшкірним, лапароскопічним або відкритим доступом. Радіочастотна та мікрохвильова абляція значною мірою замінили черезшкірну ін'єкцію етанолу (PEI), хоча останню ще виконують певній групі пацієнтів.

Безпеку та ефективність радіочастотної абляції (RFA) та черезшкірної ін'єкції етанолу (PEI) при лікуванні пацієнтів з ранньою стадією пухлин ГЦК Child-pugh класу A (або окрема пухлина ≤ 5 см, або множинні пухлини [до 3-х пухлин] кожна ≤ 3 см) порівнювали в низці рандомізованих досліджень [300-307]. Отже, і радіочастотна абляція, і черезшкірна ін'єкція були пов'язані з відносно низькою частотою ускладнень. Було доведено, що радіочастотна абляція перевершує черезшкірну ін'єкцію за відсотком пацієнтів з показником повної відповіді (CR rate) (65,7% проти відповідно 36,2%; $P=0.0005$) [305] та показником частоти локальних рецидивів (3-річна частота місцевих рецидивів становила 14% і 34% відповідно; $P=0.012$) [303]. Показники локальної прогресії пухлини також були значно нижчими для радіочастотної абляції, аніж для черезшкірної ін'єкції етанолу (4-річний рівень місцевих рецидивів пухлини становила 1,7% і 11% відповідно; $P=0.003$) [304].

Окрім того, в двох дослідженнях було виявлено, що пацієнти в групі, де виконували радіочастотну абляцію потребують менше число сеансів терапії [301, 304]. Проте, переваги загального рівня виживаності після радіочастотної абляції порівняно з черезшкірною ін'єкцією етанолу були продемонстровані в трьох рандомізованих дослідженнях, проведених в Азії [302-304], в той час як три рандомізовані дослідження в Європі не показали істотної різниці загального рівня виживаності між двома опціями лікування [301, 305, 306]. В італійському рандомізованому дослідженні, що включало 143 пацієнта з ГЦК, показники 5-річної виживаності становили 68% і 70% відповідно для групи, де виконувалась черезшкірна ін'єкція етанолу (PEI) і де виконувалась радіочастотна абляція (RFA); схожі показники безрецидивної виживаності (RFS) становили 12,8% і 11,7% відповідно [306]. Тим не менше, незалежний мета-аналіз рандомізованих досліджень, де порівнювались результати радіочастотної абляції та черезшкірної ін'єкції етанолу, привів до висновку, що радіочастотна абляція перевершує черезшкірну ін'єкцію етанолу по показникам загальної виживаності та відповіді на лікування у пацієнтів з ранньою стадією ГЦК, особливо для пухлин більших 2 см [308-310]. Результати деяких довготривалих досліджень показують, що рівень виживаності перевищує 50% протягом 5 років для пацієнтів з ранньою ГЦК, яким виконали радіочастотну абляцію [311-314].

Опубліковані показники загальної виживаності та частоти рецидивів значно відрізняються в дослідженнях, в яких пацієнтам виконували радіочастотну абляцію, що більш ймовірно пов'язано з відмінностями у розмірі та кількості пухлин і, що мабуть ще більш важливо – з біологією пухлини та основною функції печінки в досліджуваних групах пацієнтів. В багатофакторному аналізі, що враховував Child-pugh класифікацію, розмір пухлини та кількість пухлин стали незалежними предикторами рівня виживаності у пацієнтів [312-314].

В рандомізованих дослідженнях також порівнювали радіочастотну абляцію, черезшкірну ін'єкцію етанолу та резекцію. В єдиному рандомізованому дослідженні, яке порівнювало черезшкірну ін'єкцію етанолу з резекцією у 76 пацієнтів без цирозу, з однією або двома пухлинами 3 см чи менше, черезшкірна ін'єкція була такою ж ефективною, як і резекція [315]. З іншого боку, дослідження, які порівнювали радіочастотну абляцію та резекцію, не змогли надати переконливі докази (що було розглянуто Вайсом (Weis) в співавторстві з іншими [307]). В рандомізованих проспективних дослідженнях порівнювали радіочастотну абляцію та резекцію печінки в контексті лікування пацієнтів з ГЦК [316-320]. Так, результати одного рандомізованого дослідження показали значну перевагу в показниках виживаності після резекції порівнюючи з показниками виживаності після радіочастотної абляції у 235 пацієнтів з невеликими ≤ 3 см ГЦК відповідно до Міланських критеріїв [317]. 5-річний показник загальної виживаності становив 54,8% для групи з радіочастотною абляцією та 75,6% для групи, де виконували резекцію. Схожі показники безрецидивної виживаності для обох груп становили 28,7% і 51,3% відповідно. Пацієнти із групи резекції випадали частіше із спостереження

(follow-up), якщо порівнювати їх із пацієнтами з групи радіочастотної абляції. Натомість, інші рандомізовані дослідження продемонстрували, що черезшкірна локальна абляційна терапія з радіочастотною абляцією є такою ж ефективною, як і резекція для пацієнтів із захворюванням на ранній стадії (наприклад, невеликими ≤ 3 см ГЦК) [316,318-320]. Однак, ці дослідження не змогли показати статистично значущі відмінності показників загальної виживаності та безрецидивної виживаності між двома групами пацієнтів. На додачу, в одному з досліджень, локалізація пухлини була незалежним фактором ризику, пов'язаним з виживаністю [318]. Проте, ці дослідження були обмежені невеликою кількістю пацієнтів (відповідно 180 пацієнтів і 168 пацієнтів), до того ж дослідження не мали відповідний рівень ефективності дизайну дослідження (non-inferiority design). Тим не менше, результати цих досліджень пропонують абляцію як альтернативу резекції у пацієнтів з невеликими (<3 см) пухлинами з відповідною локалізацією.

В деяких мета-аналізах радіочастотну абляцію порівнювали з резекцією та встановили, що загалом резекція пов'язана з кращими результатами виживаності, ніж радіочастотна абляція [321-324], але водночас пов'язана з більшою кількістю ускладнень та морбідністю внаслідок ускладнень [321,323]. Один мета-аналіз повідомив про відсутність істотної різниці загальної виживаності, але встановив, що лікування в комбінації з резекцією покращує безрецидивну виживаність (з аналізу рандомізованих клінічних досліджень) протягом 5 років (HR 0,75; 95% CI, 0,62–0,92; $P=0.006$) [325]. Аналіз підгруп з одного мета-аналізу не виявив суттєвих відмінностей між показниками 1-річної смертності та рецидивом захворювання, якщо включити лише дослідження за участю пацієнтів з поодинокими або невеликими пухлинами (>3 см) [322]. Інший мета-аналіз теж не виявив суттєвих розбіжностей в загальній виживаності та 1-річній безрецидивній виживаності у пацієнтів з ГЦК, що відповідають Міланським критеріям [326]. Один мета-аналіз, який порівнював радіочастотну абляцію з резекцією при рецидиві ГЦК (включав 6 ретроспективних порівняльних досліджень), показав, що 3- та 5-річні показники безрецидивної виживаності були вищими для резекції, аніж для радіочастотної абляції (операційна надійність (OR) - 2,25; 95% CI, 1,37–3,68; $P=0,001$; співвідношення шансів (OR) - 3,70; 95% CI 1,98–6,93; $P <0,001$ відповідно) [327]. Yang та ін. [328] повідомляли про вищий рівень загальної виживаності після резекції, ніж після радіочастотної абляції, при рецидивах ГЦК (HR - коефіцієнт ризику 0,81; 95% CI, 0,68–0,95). Рівень безрецидивної виживаності істотно не відрізнявся протягом усього періоду спостереження за пацієнтами (HR 0,90; 95% CI 0,76–1,07), але був значно вищим через 2–5 років у пацієнтів, яким виконали резекцію.

Аналіз підгруп в деяких ретроспективних дослідженнях дає підстави вважати, що розмір пухлини є критичним фактором у визначенні ефективності радіочастотної абляції або резекції. [262,263,326,329-332]. Mazzaferro та ін. повідомили про результати проспективного дослідження 50-ти пацієнтів з цирозом печінки, яким проводили радіочастотну абляцію під час періоду очікування на трансплантацію печінки (ступінь загального повного некрозу пухлини становила 55% [63% для пухлин ≤ 3 см і 29% для пухлин ≥ 3 см]) [263]. В ретроспективному аналізі, Вівареллі (Vivarelli) та інших повідомили, що загальна виживаність та безрецидивна виживаність були значно вищими після хірургічного втручання, аніж після черезшкірної радіочастотної абляції. Перевага хірургічного втручання була більш очевидною для пацієнтів з поодинокими пухлинами Child-pugh класу А >3 см в діаметрі, проте результати у 2 групах пацієнтів з функцією печінки CHILD-PUGH класу В були подібними [330]. В іншому ретроспективному дослідженні в 40-ка пацієнтів з ГЦК CHILD-PUGH класу А чи В, яких лікували черезшкірними абляційними процедурами, ступінь загального повного некрозу становила 53%, та зростала до 62%, коли розглядати лише підгрупу пухлин <3 см, які отримували радіочастотну абляцію [262]. В непараметричному дослідженні «випадок-контроль», в якому порівнювали резекцію печінки та черезшкірну абляційну терапію у 478 пацієнтів з цирозом печінки Child-pugh класу А, рівень виживаності не відрізнявся між резекцією та абляцією для пухлин, які відповідали Міланським критеріям; але резекція була

пов'язана із значним покращенням показників довготривалої виживаності пацієнтів з одиничною пухлиною ГЦК розміром понад 5 см або кількома пухлинами (до 3-х пухлин) розміром понад 3 см [331]. Медіана виживаності у групі резекції становила відповідно 80 місяців і 83 місяці, порівняно з 21,5 місяцями та 19 місяцями у пацієнтів, яким виконали абляційні процедури.

Деякі дослідники вважають радіочастотну абляцію першою лінією лікуванням у ретельно селекціонованих пацієнтів з пухлинами ГЦК ≤ 2 см в діаметрі, локалізованими в доступному місці і віддаленими від основних судинних, жовчних структур та суміжних органів [333, 334]. Одне дослідження продемонструвало, що у 218 пацієнтів, кому ініціально виконувалась радіочастотна абляція з одиночним ураженням ГЦК $\leq 2,0$ см спричинила повний некроз пухлини у 98% пацієнтів (214 з 218 пацієнтів) [333]. Після оцінки медіани спостереження періодом в 31 місяць, стійкий показник повної відповіді (CR rate) становив 97% (212 з 218 пацієнтів). В ретроспективному порівняльному дослідженні, Пенг (Peng) та інші повідомили, що результати після виконання черезшкірної радіочастотної абляції були кращими, аніж після виконання резекції, в контексті загальної виживаності та безрецидивної виживаності, особливо для пацієнтів з центральними пухлинами ГЦК < 2 см. 334 5-річний показник загальної виживаності у пацієнтів з центральними пухлинами ГЦК становив 80% для радіочастотної абляції, порівняно з 62% для резекції ($P=0,02$). Показники безрецидивної виживаності становили відповідно 67% і 40% ($P=0,033$).

Мікрохвильова абляція (MWA) є альтернативою радіочастотній абляції (RFA) при лікуванні пацієнтів з невеликими пухлинами (> 3 см) чи неоперабельною ГЦК [335-339]. Наразі лише два рандомізовані дослідження порівнювали мікрохвильову абляцію з резекцією та радіочастотною абляцією [335,339]. В рандомізованому клінічному дослідженні, де порівнювали черезшкірну радіочастотну абляцію з мікрохвильовою коагуляцією, не було виявлено жодних суттєвих відмінностей між цими двома процедурами ні з точки зору терапевтичних ефектів, ні частоти ускладнень, ні показників залишкових вогнищ нелікованого захворювання [335]. В рандомізованому дослідженні, яке оцінювало ефективність мікрохвильової абляції та резекції при лікуванні ГЦК відповідно до Міланських критеріїв, мікрохвильова абляція була пов'язана з нижчими показниками безрецидивної виживаності, аніж резекція, без жодних відмінностей в показниках загальної виживаності [339].

Необоротна електропорація (IRE) є новим методом абляції пухлини [340]. Зміст цього методу полягає у впливі нетеплових високовольтних електричних імпульсів на пухлинну тканину. Таким чином, він підвищує проникність клітинної мембрани, руйнуючи клітинний гомеостаз і запускаючи апоптоз. Необоротна електропорація має певні переваги над радіочастотною абляцією, зокрема відсутність ефекту «теплопоглинання» та можливість виконувати електропорацію поблизу судин, жовчних проток та інших критичних структур [341,342]. Однак необоротна електропорація може спричинити серцеві аритмії і неконтрольоване скорочення м'язів [343]. Деякі невеликі за обсягом дослідження показали, що лікування неоперабельної ГЦК методом необоротної електропорації є досить безпечним та доцільним [344-346]. У невеликому нерандомізованому дослідженні, що включало 30 пацієнтів із злоякісними пухлинами печінки, у жодного з восьми пацієнтів з ГЦК не було рецидиву протягом 6-ти місяців клінічного спостереження [346].

Повідомлялося про виникнення рецидиви після IRE в контексті більших пухлин [343,345]. З метою визначення ефективності IRE у контексті лікування локальної ГЦК, потрібні проведення більш масштабних досліджень.

Хоча це непереконливо, але наявні дані свідчать про те, що виконання аблятивної терапії у пацієнтів з ранньою стадією ГЦК повинні опиратися на дані про розміри, локалізацію пухлини, основні функції печінки, так само як на знання та досвід місцевих радіологів. Також встановлено, що абляційна терапія найбільш ефективна для пухлин < 3 см, що локалізовані на

відповідній відстані від інших органів та великих судин/жовчних проток, найкращі результати отримані при абляції пухлинах <2 см.

Внутрішньоартеріальна терапія

Внутрішньоартеріальна терапія – це вид локального лікування, що заключається в селективному транскатетерному введенні лікувальних і /або емболізуючих агентів до гілок печінкової артерії, які живлять частину печінки, де локалізована пухлина [347]. Внутрішньоартеріальна терапія є можливою завдяки подвійному кровопостачанню печінки. В той час, як нормальна тканина печінки кровопостачається переважно через систему портальної вени, кровопостачання пухлин печінки в основному здійснюється печінковою артерією [96]. Крім того, вогнища гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) є гіперваскулярними через збільшений кровотік до пухлини в порівнянні з нормальною тканиною печінки. До методів внутрішньоартеріальної терапії, що використовуються наразі, входять трансартеріальна емболізація (ТАЕ), трансартеріальна хемоемболізація (ТАСЕ), ТАСЕ з гранулами, що виділяють лікарський засіб (DEB-TASE) та селективна радіоемболізація (SIRT/TARE) з мікросфери Y-90.

Принцип ТАЕ полягає у зменшенні або зупинці кровотоку до пухлини, що призводить до ішемії пухлини, а потім до некрозу. Для блокування артеріального кровотоку використовують гранульовані губки з желатину, частинки полівінілового спирту та мікросфери поліакриламід. Встановлено, що ТАЕ є ефективним методом лікування для пацієнтів з нерезектабельною гепатоцелюлярною карциномою [348-351]. У мультицентровому ретроспективному дослідженні з залученням 476 пацієнтів з неоперабельною ГЦК ТАЕ була пов'язана з тривалішим виживанням порівняно з симптоматичним лікуванням ($P=0,0002$). Для пацієнтів, які отримали ТАЕ, 1-річне виживання склало 60,2%, 2-річне - 39,3%, 5-річне - 11,5%. У той же час, відповідні показники виживання для пацієнтів, які отримували симптоматичне лікування, становили відповідно 37,3%, 17,6% та 2%. При проведенні мультиваріативного аналізу розмір пухлини менше 5 см та менший індекс CLIP (The Cancer of the Liver Italian Program) були незалежними факторами, що пов'язані з кращим виживанням. У іншому ретроспективному аналізі 322 пацієнтів, які отримували ТАЕ для лікування неоперабельної ГЦК з використанням стандартизованої техніки, 1-, 2- та 3-річне виживання склало, відповідно, 66%, 46% та 33%. Відповідні показники виживання становили 84%, 66% та 51%, коли враховувався лише підгрупа пацієнтів без позапечінкового поширення або інвазії портальної вени. У мультиваріативному аналізі великі розміри пухлини (5 см або більше), наявність 5 або більше пухлин та наявність позапечінкового ураження були визначені як прогностичні фактори погіршеного прогнозу після ТАЕ.

Трансартеріальна хіміоемболізація (ТАСЕ) відрізняється від трансартеріальної емболізації (ТАЕ) тим, що, крім артеріального блоку, метою першої є також доставка висококонцентрованої дози хіміотерапії до клітин пухлини, продовження контакту між хіміотерапевтичним препаратом та пухлинними клітинами і мінімізація системної токсичності хіміотерапії [352]. Результати двох рандомізованих контрольованих досліджень та одного ретроспективного дослідження продемонстрували перевагу виживання при проведенні ТАСЕ порівняно з симптоматичним лікуванням у пацієнтів з нерезектабельною ГЦК [353-355]. У одному з досліджень, в якому пацієнтів з нерезектабельною ГЦК випадковим чином розподілили на групу ТАСЕ та групу симптоматичного лікування, показник актуарного виживання був значно кращим у групі ТАСЕ (1 рік - 57%, 2 роки - 31%, 3 роки - 26%) порівняно з контрольною групою (1 рік - 32%, 2 роки - 11%, 3 роки - 3%; $P=0,002$) [353]. Хоча смертність від печінкової недостатності була частішою у пацієнтів, що отримували ТАСЕ, функція печінки у виживших пацієнтів значно не відрізнялась між двома групами. У іншому рандомізованому дослідженні, яке порівнювало ТАЕ і ТАСЕ з симптоматичною терапією у пацієнтів з нерезектабельною ГЦК, показники виживання протягом 1 та 2 років становили відповідно 82% і 63% для групи ТАСЕ, 75% і 50% для групи ТАЕ та 63% і 27% для групи симптоматичної

терапії [354]. Більшість пацієнтів у дослідженні мали функцію печінки за класифікацією Child-Pugh (CHILD-PUGH) A, ECOG 0 та основну пухлину розміром близько 5 см. Для групи пацієнтів, які отримували TACE або TAE, часткова відповідь (PR) на лікування впродовж хоча б 6 місяців спостерігалась у 35% (14/40) та повна відповідь (CR) у 43% (16/37). Однак це дослідження було завершено раніше через очевидну перевагу TACE. Хоча це дослідження показало, що TACE була значно ефективнішою за симптоматичне лікування ($P=0,009$), у групі TAE було недостатньо пацієнтів, щоб зробити висновки про її ефективність порівняно з TACE або симптоматичним лікуванням. У рандомізованому дослідженні ефективність TAE порівнювалась з ефективністю TACE на основі доксорубіцину у 101 пацієнта з ГЦК. [356]. Дослідження не виявило статистично значущих відмінностей у частоті відповіді, виживанні без прогресії (ВБП) та загальному виживанні (ЗВ) між двома групами. Деякі медичні заклади віддають перевагу звичайній емболізації без хіміопрепаратів [356].

Ретроспективний аналіз пацієнтів з розповсюдженою ГЦК, які пройшли емболізацію впродовж останніх 10 років, показав, що TACE (з доксорубіцином та мітоміцином С) пов'язана з подовшенням ВБП та часу до прогресії (ЧДП), але не з ЗВ, у порівнянні з TAE [357]. У мультіваріативному аналізі тип емболізації та індекс CLIP були значущими прогностичними факторами для ВБП та ЧДП, тоді як індекс CLIP та рівень АФП були незалежними прогностичними факторами для ЗВ.

Багато клінічних досліджень, що оцінюють ефективність TAE і / або TACE в лікуванні пацієнтів з ГЦК, ускладнені використанням широкого спектру стратегій лікування, включаючи тип емболізаційних часток, тип хіміотерапії та тип емульгатора (у дослідженнях, що включають TACE), а також різною кількістю сеансів лікування. У рандомізованому дослідженні ефективність TAE порівнювалась з ефективністю TACE на основі доксорубіцину у 101 пацієнта з ГЦК [356]. Дослідники не виявили статистично значущих відмінностей у частоті відповіді, ВБП та ЗВ між двома групами.

Ускладнення, що часто виникають при TAE та TACE, включають емболізацію нецільових областей, печінкову недостатність, панкреатит та холецистит. Додаткові ускладнення, що можуть виникнути після TACE, включають гострий тромбоз портальної вени (ТПВ), пригнічення кісткового мозку та панкреатит (дуже рідко), хоча звітовані частоти серйозних небажаних подій варіюються в різних дослідженнях [76,358]. Звітовані рівні смертності, пов'язаної з використанням TAE та TACE, зазвичай значно менше 5% [76,350,354,358]. Постемболізаційний синдром, який супроводжується лихоманкою, болем у животі та кишковою непрохідністю, є відносно поширеним у пацієнтів, що проходять ці процедури [76,358]. Ретроспективне моноцентрове дослідження в Іспанії показало, що ТПВ та функціональний стан печінки CHILD-PUGH C є значущими прогностичними факторами поганого прогнозу у пацієнтів, які отримували TACE [359]. Однак пізніше було показано, що TACE є безпечним та ефективним методом лікування для добре відібраних пацієнтів з ГЦК та ТПВ, [360] і результати мета-аналізу (5 проспективних досліджень з 600 пацієнтами) показали, що TACE може покращити виживання у цих пацієнтів порівняно з пацієнтами, які отримували контрольне лікування [361]. Тому експертна група вважає, що TACE є безпечною процедурою для якісно відібраних пацієнтів з обмеженою інвазією в портальну вену. TACE не рекомендується у пацієнтів з функціональним станом печінки CHILD-PUGH класу C (абсолютне протипоказання). Оскільки TAE може збільшити ризик печінкової недостатності, некрозу печінки та формування абсцесів печінки у пацієнтів з жовчною обструкцією, експертна група рекомендує вважати рівень загального білірубіну більше 3 мг/мл відносним протипоказанням для TACE або TAE, якщо неможливо обмежити втручання ураженим сегментом печінки. Крім того, у пацієнтів з наявним білідигестивним співв'язям збільшується ризик утворення внутрішньопечінкового абсцесу після TACE, і вони повинні розглядатися на предмет тривалого призначення антибіотиків на час процедури [362,363].

TACE спричиняє збільшену гіпоксію, що призводить до активації рецептора фактора росту судинного ендотелію (VEGFR) і рецептора соматотропного фактора росту 2 (IGFR-2) [364]. Підвищення VEGFR та IGFR-2 у плазмі пов'язані з розвитком метастазів після TACE [365,366]. Ці висновки спонукали до оцінки комбінації TACE з сорафенібом у пацієнтів з залишковою або рецидивуючою пухлиною, для якої неможливе додаткове локорегіональне лікування [367-374].

У багатоцентровому азіатському дослідженні III фази LAUNCH пацієнти з розповсюдженою ГЦК були випадковим чином розподілені на групи для отримання ленватинібу та TACE або тільки ленватинібу, в якості первинного лікування або лікування після першого рецидиву після хірургічного втручання [375]. Лікування ленватинібом та TACE призвело до вищої частоти об'єктивної відповіді (ЧОВ) за критеріями mRECIST (54,1% проти 25,0%; $P < 0,001$), а також підвищення медіани ЗВ (17,8 місяців проти 11,5 місяців; HR, 0,45; $P < 0,001$) і ВБП (10,6 місяців проти 6,4 місяців; HR, 0,43; $P < 0,001$).

Також було проведено оцінку DEB-TACE у пацієнтів з нерезектабельною ГЦК [376-383]. Рандомізоване дослідження (PRECISION V) з 212 пацієнтами з неметастатичною нерезектабельною ГЦК і цирозом CHILD-PUGH класу А або В без ураження лімфовузлів не показало різниці в частоті повної відповіді, об'єктивної відповіді і контролі захворювання між DEB-TACE з мікросферами, що виділяють доксорубіцин і звичайною TACE з доксорубіцином [378]. В цілому, DEB-TACE не мало переваг порівняно зі звичайною TACE з доксорубіцином ($P=0,11$) у цьому дослідженні. В аналізі підгруп, DEB-TACE було пов'язано зі значним збільшенням частоти об'єктивної відповіді ($P=0,038$) порівняно зі звичайною TACE у пацієнтів з цирозом CHILD-PUGH класу В, ECOG статусом 1, білобарним ураженням печінки та рецидивним захворюванням. DEB-TACE також супроводжувалося покращеною переносимістю зі значним зниженням печінкової токсичності та значно нижчою частотою побічних ефектів, пов'язаних з доксорубіцином, порівняно зі звичайною TACE [378]. У іншому невеликому проспективному рандомізованому дослідженні ($n=83$) Malagari та співавт. також показали, що DEB-TACE призводить до вищої частоти відповіді, меншої кількості рецидивів і більшого ЧДП порівняно з TACE у пацієнтів з ГЦК проміжної стадії; однак, це дослідження також не показало переваги DEB-TACE в плані загального виживання [379]. Рандомізоване дослідження з 177 пацієнтами з проміжною стадією, нерезектабельною, резистентною або рецидивуючою ГЦК не показало значної різниці у ефективності або безпеці між DEB-TACE та звичайною TACE; однак, DEB-TACE було пов'язано з меншою частотою розвитку післяпроцедурного болю в животі [383]. Натомість Dhanasekaran та співавт. повідомили про перевагу DEB-TACE над звичайною TACE в проспективному рандомізованому дослідженні з 71 пацієнтом з нерезектабельною ГЦК [380]. Однак ці результати базуються на недостатній кількості пацієнтів і потребують підтвердження великими проспективними дослідженнями. Висновки мета-аналізу 28 досліджень свідчать про те, що DEB-TACE призводить до довшого загального виживання порівняно з TARE та звичайною TACE [384]. Однак, з TARE пов'язана менша частота ускладнень.

Використання сорафенібу після внутрішньоартеріальних втручань може розглядатися для пацієнтів зі збереженою функцією печінки, якщо рівень білірубину повернувся до базового рівня, якщо є ознаки залишкової або рецидивної пухлини, для якої неможливо використання додаткових локальних методик лікування [369-371]. Результати нерандомізованих досліджень II фази та ретроспективного аналізу свідчать про те, що використання сорафенібу разом з TACE або DEB-TACE може бути опцією лікування для пацієнтів з неоперабельною ГЦК [368-374,385]. Мета-аналіз, який включав 14 досліджень з 1670 пацієнтами з розповсюдженою ГЦК досліджував ефективність і безпечність комбінованої терапії TACE з сорафенібом [386]. Результати показали, що таке поєднання було пов'язано з кращим показником однорічного загального виживання у порівнянні зі звичайним TACE (OR, 1,88; 95% ДІ, 1,39–2,53; $P < 0,001$), але комбінована терапія також призводила до частішого виникнення деяких побічних ефектів

(дерматит долоней і стоп, діарея, артеріальна гіпертензія, втома, гепатотоксичність та висипання). Цей мета-аналіз мав обмеження, пов'язані з відсутністю оцінки на більш тривалий період спостереження. Мета-аналіз, що включав 13 досліджень з 2538 пацієнтами, продемонстрував, що комбінація TACE з сорафенібом покращує ЗВ в азійській популяції, але не в інших [387], тоді як інший мета-аналіз не виявив різниці в ЗВ в жодній популяції, але відмітив більш тривалий період до прогресування захворювання в азійській популяції, але не в європейській [388]. У рандомізованому дослідженні фази III сорафеніб, якщо його застосовували після TACE, не продовжував значно тривалість часу до прогресування захворювання і ЗВ у пацієнтів з неоперабельною ГЦК, що дали об'єктивну відповідь на TACE [374]. Ще одне дослідження фази III встановило, що комбінація сорафенібу з DEB-TACE не покращує тривалість безрецидивного виживання [389]. В даний час експертна група не рекомендує сорафеніб після TACE, оскільки немає достатніх доказів на користь такої послідовності лікування.

TARE - це метод, що заключається в селективному підведенні високодозового бета-випромінювання до судинного ложа пухлини, що дозволяє зберегти нормальну паренхіму печінки [347,390]. TARE здійснюється шляхом транскатетерного введення мікросфер (скляних або полімерних) з Y-90, джерелом бета-випромінювання. Одне дослідження повідомило про показник 3-річного виживання у 92,8% у пацієнтів, які отримували TARE як неoad'ювантну терапію перед резекцією або пересадкою печінки, порівняно з 86,6% для всіх пацієнтів, включаючи тих, хто отримував TARE як основну терапію [391].

Наразі накопичується дані на користь того, що радіоємболізація є ефективним варіантом лікування для пацієнтів з нерезектабельним обмеженим печінкою захворюванням [392-397]. Однак, потрібні додаткові рандомізовані контрольовані дослідження для встановлення частоти відповіді та переваг TARE з мікросферами Y-90 у пацієнтів з нерезектабельним ГЦК та визначення довгострокового впливу на функцію печінки [398]. Доставка дози 205 Грей або більше до пухлини може бути пов'язана зі збільшенням ЗВ [399]. Хоча радіоємболізація з мікросферами Y-90, подібно до TAE і TACE, призводить до часткової оклюзії судин, вважається, що ця оклюзія ймовірніше має мікроваскулярний, а не макроваскулярний характер, і некроз пухлини, що виникає в результаті, ймовірніше спричинений радіацією, а не ішемією [392]. Рандомізовані контрольовані дослідження показали, що Y-90 не є більш ефективним методом за сорафеніб у лікуванні розповсюдженої ГЦК [400,401]. Радіоємболізація може бути опцією в деяких випадках, зокрема для пацієнтів з тромбозом сегментарної або дольової порталльної вени, але не основного стовбуру [392].

Ускладнення TARE включають холецистит, ураження жовчних протоків, виразкову хворобу шлунка та кишечника, радіо-індуковане ураження печінки і формування абсцесів печінки [392,394,402]. У дослідженні фази II, в якому взяло участь 108 пацієнтів з нерезектабельною ГЦК з тромбозом ворітної вени та без нього, що отримували TARE і спостерігалися протягом до 6 місяців, була виявлена частота часткової відповіді 42,2% [392]. Випадки побічних ефектів 3/4 ступеня були частішими у пацієнтів з тромбозом головного стовбуру ворітної вени, однак пацієнти з тромбозом порталльних гілок мали подібну частоту побічних ефектів, пов'язаних з підвищеним рівнем білірубину, як і пацієнти без тромбозу. Результати одноцентрового проспективного когортного дослідження з 291 пацієнтом з ГЦК, що отримали TARE, показали значну різницю в медіані виживання залежно від рівня функції печінки (17,2 місяці для пацієнтів з CHILD-PUGH клас A і 7,7 місяців для пацієнтів з CHILD-PUGH клас B; P=0,002) [394]. Медіана виживання для пацієнтів з хворобою печінки класу B за CHILD-PUGH з тромбозом порталльної вени становила 5,6 місяців. Мета-аналіз, що включив 17 досліджень з 722 пацієнтами з ГЦК і тромбозом ворітної вени, продемонстрував медіану часу до прогресування, частоту повного регресу, часткового регресу, стабілізації хвороби, прогресії і загальне виживання 5,6 місяців, 3,2%, 16,5%, 31,3%, 28% і 9,7 місяців, відповідно [403]. Медіанна ЗВ для пацієнтів з функцією печінки класу B за CHILD-PUGH (6,1 місяців) була

нижчою, ніж для пацієнтів з функцією печінки класу А (12,1 місяців), а також нижчою для пацієнтів з тромбозом головного стовбура ворітної вени (6,1 місяців) порівняно з пацієнтами з тромбозом гілок (13,4 місяців). У цих дослідженнях звітували про такі побічні ефекти, як втома (від 2,9% до 67%), біль в животі (від 2,9% до 57%) і нудота / блювання (від 5,7% до 28%). Результати цього мета-аналізу свідчать про безпечність та ефективність TARE для пацієнтів з ГЦК з тромбозом ворітної вени.

Радіаційна сегментектомія - селективний підхід до TARE, при якому радіоємболізація обмежується двома (або менше) печінковими сегментами. Ця методика була оцінена в мультицентровому дослідженні на 102 пацієнтах з солітарним нерезектабельним вогнищем ГЦК, для яких радіочастотна абляція (РЧА) була неможлива через близькість пухлини до критичних структур. Процедура привела до повного регресу, часткового регресу та стабілізації хвороби відповідно у 47%, 39% і 12% пацієнтів [397]. У багатоцентровому дослідженні LEGACY, TARE з медіаною поглиненої дози 410 Грей на обсяг печінки в якості неоад'ювантної або основної терапії, призвела до частоти об'єктивної відповіді за mRECIST 88,3% (ДІ 95%, від 82,4% до 92,4%), при цьому 62,2% пацієнтів (ДІ 95%, від 54,1% до 69,8%) досягли тривалості відповіді 6 місяців або більше [391].

У мета-аналізі, який включав п'ять досліджень, пацієнти з нерезектабельною ГЦК (N=553), які отримували TACE або TARE з мікросферами Y-90, мали подібну ЗВ та частоту відповіді [404]. Однак, TARE призвела до більш тривалого часу до прогресування хвороби, меншої токсичності та меншого частоти розвитку больового синдрому після лікування порівняно з TACE. Крім того, TACE потребує одноденного перебування в лікарні, тоді як TARE, як правило, є процедурою для пацієнтів, які не потребують стаціонарного лікування. Рандомізоване дослідження фази II також продемонструвало подібні результати, включаючи значно більшу медіану часу до прогресії у пацієнтів, що отримували TARE (понад 26 місяців проти 6,8 місяців у пацієнтів, які отримували звичайну TACE; P=.0012; HR, 0,122; 95% CI, 0,027–0,557; P=.007) [405]. Ще один мета-аналіз, що включив 14 досліджень, порівняв DEB-TACE з TARE з мікросферами Y-90 у пацієнтів з ГЦК і виявив, що DEB-TACE мав вищий показник 1-річної ЗВ (79% проти 55% відповідно; OR, 0,57; 95% CI, 0,36–0,92; P=.02), хоча ця різниця не була статистично значущою для 2-річної та 3-річної ЗВ [406]. Ці висновки потребують підтвердження великими рандомізованими контрольованими дослідженнями (РКД).

У двох нещодавніх РКД фази III порівнювали ефективність і безпечність TARE з мікросферами Y-90 із сорафенібом у пацієнтів з місцево-розповсюдженою ГЦК [400,401]. В обох випробуваннях показники ЗВ не відрізнялися суттєво між двома групами лікування. Однак побічні явища 3-го ступеня або вище (наприклад, діарея, втома, шкірна реакція долонь і ніг) спостерігалися частіше у пацієнтів, рандомізованих для отримання сорафенібуму, ніж у пацієнтів, рандомізованих для отримання TARE.

Променева терапія

Варіанти променевої терапії (ПТ) для пацієнтів з нерезектабельною або неоперабельною ГЦК включають дистанційну променеву терапію (EBRT) і стереотаксичну радіо-хірургію (SBRT). EBRT дозволяє підводити високі дози опромінення до пухлин печінки, зберігаючи навколишні тканини печінки, тим самим обмежуючи ризик радіаційно-індукованого ураження печінки у пацієнтів з нерезектабельною або неоперабельною ГЦК [407,408]. Досягнення в EBRT, таких як ПТ з модуляцією інтенсивності (IMRT) та променева терапія з наведенням зображення дозволили покращити доставку вищих доз радіації до пухлини, зберігаючи навколишні критичні тканини. SBRT – це передова методика EBRT, яка забезпечує великі абляційні дози радіації. З'являється все більше доказів (головним чином з не-РКД), що підтверджують користь SBRT для пацієнтів з неоперабельною, місцево-поширеною або рецидивуючою ГЦК [409-413].

У дослідженні II фази 50 пацієнтів з неоперабельним ГЦК, які отримували SBRT після неповного TACE, SBRT індукував повну або часткову відповідь у 38,3% пацієнтів протягом 6 місяців після завершення SBRT [412]. 2-річна частота місцевого контролю, ЗВ та ВБП були 94,6%, 68,7% і 33,8% відповідно. В іншому дослідженні, яке оцінювало довгострокову ефективність SBRT для пацієнтів із первинними невеликими ГЦК, які не підлягали локальній терапії або хірургічному втручанню (42 пацієнти), SBRT призвело до частоти повної відповіді у 33%, з 1- та 3-річними показниками ЗВ 92,9% і 58,6% відповідно [409]. У пацієнтів із рецидивом ГЦК, які отримували SBRT, розмір пухлини, рецидивна стадія за CHILD-PUGH були визначені як незалежні прогностичні фактори для ЗВ у багатофакторному аналізі [411]. У публікації з Princess Margaret Cancer Centre, що включала 102 пацієнтів, які отримували лікування з SBRT для місцево-розповсюдженої ГЦК у послідовних дослідженнях фази I та фази II, Вуїолд та ін. повідомили про 1-річний рівень локального контролю 87% та медіану виживання 17 місяців. Більшість із цих пацієнтів належали до групи високого ризику і мали розповсюджені пухлини (55% пацієнтів мали пухлинний тромбоз, а 61% пацієнтів мали множинні ураження із середньою сумою найбільших діаметрів майже 10 см і середнім діаметром 7,2 см для найбільшого вогнища) [413]. Ретроспективний аналіз, у якому порівнювали РЧА та SBRT у 224 пацієнтів з неоперабельною, неметастатичною ГЦК, показав, що SBRT може бути кращим варіантом для пухлин розміром 2 см або більше [414]. Однак інший ретроспективний аналіз із National Cancer Database 3980 пацієнтів із стадією I або II ГЦК продемонстрував більшу 5-річну ЗВ для пацієнтів, які отримували РЧА, порівняно з пацієнтами, які отримували SBRT (30% проти 19%, $P < 0,001$) [415]. SBRT також було показано як ефективна допоміжна терапія для пацієнтів з ГЦК і цирозом, що очікують трансплантації печінки [416-418].

Більшість пухлин, незалежно від їх розташування, можуть бути ліковані методом SBRT, IMRT, або конформній EBRT. Доза опромінення [419], включаючи SBRT, гіпофракціонування та звичайне фракціонування, залежить від обмежень, що пов'язані з оточуючими органами і функцією самої печінки. SBRT або гіпофракціонування є кращими варіантами ПТ. Дозування SBRT зазвичай становить від 30 до 50 Гр за 3-5 фракцій [414,420,421]. Доза для гіпофракціонування становить від 37,5 до 72 Гр за 10-15 фракцій, а доза для звичайного фракціонування становить від 50 до 66 Гр за 25-33 фракції [422-424]. SBRT часто використовується для пацієнтів з 1-3 пухлинами з мінімальним або неоднозначним позапечінковим ураженням. Немає суворого обмеження розміру, тому SBRT можна використовувати для більших уражень, якщо є достатня кількість неураженої печінки та дотримання обмежень дози опромінення печінки. Більшість даних про безпечність та ефективність використання SBRT доступні для пацієнтів із ГЦК та функцією печінки CHILD-PUGH A; доступні обмежені дані про безпечність використання SBRT у пацієнтів із CHILD-PUGH B або поганою функцією печінки [410,413,425-427]. Пацієнтам з цирозом CHILD-PUGH B може знадобитися модифікація дози та суворе дотримання обмеження дози для підвищення безпеки в цій популяції. Безпечність SBRT для пацієнтів із цирозом CHILD-PUGH C не встановлена, оскільки навряд чи будуть доступні клінічні випробування для цієї групи пацієнтів із дуже поганим прогнозом. Гіпофракціонування фотонами [422] або протонами [422,428] є прийнятним варіантом для внутрішньопечінкових пухлин, хоча рекомендується лікування в центрах з великим досвідом. У мультицентровому дослідженні було повідомлено про рівень локального контролю 91,2% і показник ЗВ 65,6% через рік для пацієнтів із ГЦК, які отримували гіпофракціоновану протонно-променевою терапію (PBT) [429].

У 2014 році ASTRO (Американське товариство радіаційної онкології) випустило рекомендації, які підтримують використання PBT у деяких онкологічних популяціях [430]. У дослідженні II фази 94,8% пацієнтів з неоперабельною ГЦК, які отримували високі дози гіпофракціонованої PBT, продемонстрували рівень місцевого контролю $>80\%$ через 2 роки, за критеріями RECIST [422]. У мета-аналізі, що включає 70 досліджень, терапію зарядженими

частинками (здебільшого включаючи PBT) порівнювали з SBRT та традиційною променевою терапією. [431] ЗВ (HR, 25,9; 95% ДІ, 1,64–408,5; P=0,02), ВБП (BP, 1,86; 95% ДІ, 1,08–3,22; P=0,013) і локорегіональний контроль (HR 4,30; 95% ДІ 2,09–8,84; P <0,001) через 5 років були більшими в групі терапії зарядженими частинками, ніж в групі звичайної променевої терапії. Не було суттєвих відмінностей в цих результатах між терапією зарядженими частинками та SBRT. У порівнянні PBT та IMRT, PBT був пов'язаний із вищою ЗВ (31 місяць проти 14 місяців), що могло бути наслідком зниження частоти декомпенсації функції печінки [432]. Аналізи проспективного РКД, що включало 69 пацієнтів з ГЦК, показали, що PBT мав тенденцію до покращення показнику 2-річного місцевого контролю (P=0,06), кращою ВБП (P=0,06) і меншою кількістю днів госпіталізації після лікування (P <0,001) порівняно з пацієнтами, які отримували TACE [428]. Панель NCCN свідчить, що PBT може розглядатися та бути ефективним методом лікування ГЦК за певних умов. Кілька поточних досліджень продовжують вивчати вплив гіпофракціонованого PBT у пацієнтів з ГЦК (наприклад, NCT02632864), включаючи рандомізовані дослідження, що порівнюють PBT з РЧА (NCT02640924) і PBT з TACE (NCT00857805). Гіпофракціонований PBT оцінювався у дослідженні фази II за участю 45 пацієнтів з ГЦК [433]. Через 3 роки локальна ВБП і ЗВ становили 95,2% (95% ДІ, 89,1%–100%) і 86,4% (95% ДІ, 72,9%–99,9%) відповідно.

Комбінації локорегіонарних методів лікування

Результати ретроспективного аналізу свідчать про те, що комбінація TACE з РЧА є більш ефективною (як з точки зору відповіді пухлини, так і ЗВ), ніж TACE або РЧА окремо або резекція у пацієнтів з одиничними або множинними пухлинами, які відповідають критеріям UNOS або Мілан [211,434], або у пацієнтів з одиничними пухлинами до 7 см [435,436]. Принцип поєднання РЧА та емболізації полягає в тому, що сфокусована доставка тепла при РЧА може бути посилена емболізацією судин, оскільки циркуляція крові всередині пухлини може перешкоджати передачі тепла до пухлини.

Проте рандомізовані дослідження, які порівнювали комбінацію абляції та емболізації з лише абляцією або лише емболізацією дали суперечливі результати. Комбінована терапія TACE з черезшкірною ін'єкцією етанолу (ЧІЕ) призвела до кращого виживання порівняно з TACE або ЧІЕ окремо при лікуванні пацієнтів з невеликими пухлинами ГЦК, особливо для пацієнтів з пухлинами ГЦК розміром <2 см [437,438]. В іншому рандомізованому дослідженні Peng та інші повідомили, що комбінація TACE і РЧА перевершували тільки РЧА в плані ЗВ і ВБП для пацієнтів з пухлиною <7см, хоча це дослідження мало ряд обмежень (невеликий розмір вибірки та дослідження не включало TACE як одну з груп лікування, що робило важким оцінку відносної ефективності тільки TACE порівняно з комбінацією TACE і РЧА) [439]. У проспективному рандомізованому дослідженні Shibata та інші повідомили, що комбінація РЧА і TACE була настільки ж ефективною, як і тільки РЧА для лікування пацієнтів з невеликими (≤3 см) пухлинами [440]. Навпаки, результати інших рандомізованих досліджень показують, що переваги щодо виживання, пов'язані з комбінованим підходом, обмежені лише пацієнтами з пухлинами розміром від 3 см до 5 см [441,442]. У рандомізованому проспективному дослідженні, яке оцінювало послідовні TACE та РЧА порівняно з лише РЧА у 139 пацієнтів із рецидивом ГЦК ≤5 см, послідовний підхід TACE та РЧА був кращим, ніж РЧА з точки зору ЗВ та ВБП лише для пацієнтів із пухлинами від 3,1 до 5,0 см (P=0,002 і P <0,001), але не для тих, хто має пухлини 3 см або менше (P=0,478 і P=0,204) [442].

У невеликому РКД, що включало 50 пацієнтів з неоперабельним одиничним ураженням ГЦК (тобто >4 см, сироватковий білірубін >1,2 мг/дл та/або наявність варикозного розширення вен стравоходу), пацієнти отримували або тільки TACE, або TACE після РЧА, або TACE після мікрохвильової абляції (МХА) [443]. Пацієнти, які отримували лише TACE, мали більшу частоту рецидивів через місяць після завершення лікування порівняно з пацієнтами, які отримували TACE з РЧА або МХА (30% проти 5% проти 0% відповідно; P=0,027). Однак через 3 та 6 місяців спостереження частота рецидивів у трьох групах більше не була статистично

значущою. Рандомізоване дослідження за участю 265 пацієнтів із ГЦК >3 см і <5 см продемонструвало, що пацієнти, які отримували комбінацію звичайних ТАСЕ і МХА, мали кращі результати порівняно з тими, хто отримував ТАСЕ або МХА, щодо частоти повної відповіді (комбінована терапія, 86,5%; ТАСЕ, 54,8 %; МХА, 56,5 %; $P=0,0002$), частоти рецидивів через 12 місяців (комбінована терапія 22,5%; ТАСЕ 60,7%; МХА 51,1%; $P=0,0001$), ЗВ через 3 роки після терапії (комбінована терапія — 69,6%; ТАСЕ — 54,7%; МХА — 54,3%; $P=0,02$) і медіани ВБП ($P < 0,001$) [444].

Результати мета-аналізу 10 РКД, у яких порівнювали результати ТАСЕ плюс черезшкірна абляція з результатами тільки ТАСЕ або тільки абляції, свідчать про те, що, незважаючи на те, що для пацієнтів із великим ГЦК існує значна перевага ЗВ для комбінації ТАСЕ та ЧІЕ порівняно з лише ТАСЕ пухлин, не було жодних переваг у виживанні для комбінації ТАСЕ і РЧА при лікуванні невеликих уражень порівняно з лише РЧА [445].

Таким чином, наявні дані свідчать про те, що комбінація ТАСЕ з РЧА або ЧІЕ може бути ефективною, особливо для пацієнтів з більшими ураженнями, які не реагують на жодну з процедур окремо. Мета-аналіз, який включає 25 досліджень за участю 2577 пацієнтів з неоперабельним ГЦК, показав, що ТАСЕ у поєднанні з променевою терапією (наприклад, 3D-конформна ПТ, SBRT) була пов'язана з більшою частотою повної відповіді пухлини (OR, 2,73; 95% ДІ, 1,95–3,81) і більшим виживанням через 5 років (OR, 3,98; 95% ДІ, 1,89–8,50), порівняно з тільки ТАСЕ. [446] Однак ця комбінація також була пов'язана зі збільшенням частоти гастродуоденальних виразок (OR, 12,80; 95% ДІ, 1,57–104,33), рівнів АЛТ (OR, 2,46; 95% ДІ, 1,30–4,65) і рівня загального білірубину (OR, 2,16; 95% ДІ, 1,05–4,45).

Кокрейнівський огляд, що включав дев'ять РКД із 879 пацієнтами з неоперабельним ГЦК, показав, що EBRT у поєднанні з ТАСЕ пов'язаний з нижчою 1-річною смертністю (HR, 0,51; 95% ДІ, 0,41–0,62; $P < 0,001$) і кращим рівнем відповіді (повна або часткова відповідь; RR, 1,58; 95% ДІ, 1,40–1,78; $P < 0,001$), порівняно з лише ТАСЕ [447]. Проте пацієнти, які отримували комбіноване лікування, мали підвищену токсичність порівняно з пацієнтами, які отримували лише ТАСЕ, що продемонстровано як підвищений рівень аланінамінотрансферази (OR, 1,41; 95% ДІ, 1,08–1,84; $P=0,01$) і білірубину (OR 2,69; 95% ДІ 1,34–5,40; $P=0,005$). Дослідники, які проводили огляд, попередили, що якість доказів цих висновків була від низької до дуже низької. У нещодавньому РКД 90 пацієнтів із ГЦК, обмеженим печінкою, та макроскопічною судинною інвазією, були рандомізовані для прийому сорафенібу або ТАСЕ у поєднанні з EBRT [448]. Група ТАСЕ/EBRT мала кращу медіану ЗВ (55 тижнів проти 43 тижнів, відповідно; $P=0,04$), 12-тижневу ВБП (86,7% проти 34,3% відповідно; $P < 0,001$), частоту радіологічної відповіді (33,3% проти 2,2% відповідно; $P < 0,001$) і медіану часу до прогресії (31 тиждень проти 12 тижнів відповідно; $P < 0,001$) порівняно з групою сорафенібу.

Рекомендації NCCN щодо локорегіонарної терапії

Експертна група погодилася, що резекція або трансплантація печінки, якщо це можливо, є кращою опцією для пацієнтів, які відповідають критеріям відбору для хірургічного втручання чи трансплантації, оскільки ці методи лікування є потенційно радикальними. Локорегіонарна терапія (абляція, внутрішньоартеріальна терапія, EBRT) є кращим підходом до лікування для пацієнтів, які не піддаються хірургічному втручання або трансплантації печінки.

Для всіх пухлин, які розглядаються на предмет абляції, повинна бути можливість повного покриття зоною абляції пухлини з запасом здорової тканини навколо. Пухлини повинні бути в місці, доступному для черезшкірного, лапароскопічного або відкритого доступу. Ураження, що примикають до ключових структур, таких як жовчні протоки, шлунок, кишківник, жовчний міхур або діафрагма, можуть бути важкими місцями для абляції, хоча в деяких випадках для безпечної процедури можна використовувати методи гідродиссекції. Експертна група підкреслює, що слід бути обережними при абляції утворень поблизу цих структур, щоб зменшити ускладнення. Подібним чином абляція пухлин, розташованих під капсулою печінки, може спричинити розрив пухлини за імплантаційне метастазування вздовж

траси голки для РЧА, особливо при використанні методів прямої пункції. Поширення пухлини вздовж траси голки було зареєстровано в <1% пацієнтів з ГЦК, які отримували РЧА [449-451]. Ураження з субкапсулярним розташуванням і поганою диференціацією мають вищий ризик цього ускладнення [449]. Під час процедури абляції великі судини в безпосередній близькості до пухлини може поглинати велику кількість тепла (відомо як «ефект радіатора»), що може знизити ефективність і значно збільшити частоту місцевих рецидивів.

Експертна група погодилася, що абляція сама по собі може бути радикальним методом для лікування пухлин ≤ 3 см. У добре відібраних пацієнтів з невеликими, прийнятно розташованими пухлинами абляцію слід розглядати як остаточне лікування в контексті міждисциплінарного розгляду [316,318]. Пухлини розміром від 3 до 5 см можна лікувати комбінацією МХА та/або внутрішньоартеріальної терапії, якщо розташування пухлини є сприятливим для абляції, а функція печінки адекватна [441,442,452]. Панель рекомендує розглянути можливість лікування пацієнтів із нерезектабельним або неоперабельним ураженням розміром понад 5 см із застосуванням внутрішньоартеріальної терапії, EBRT або системної терапії.

Усі пухлини ГЦК, незалежно від розташування в печінці, можуть піддаватися внутрішньоартеріальним методам лікування за умови, що артеріальне кровопостачання пухлини є ізольованим [350,354,392,435]. Перед початком внутрішньоартеріальних втручань необхідна оцінка артеріальної анатомії печінки, загального стану пацієнта та функції печінки. Крім того, для уникнення значної токсичності, пов'язаної з лікуванням, необхідний більш індивідуалізований відбір пацієнтів для конкретної методики внутрішньоартеріальної терапії. Загальні критерії відбору пацієнтів включають нерезектабельні або неоперабельні пухлини, які не піддаються абляційній терапії, та відсутність значного позапечінкового ураження. Мінімальне позапечінкове ураження вважається «відносним» протипоказом для внутрішньоартеріальної терапії.

Усі внутрішньоартеріальні втручання відносно протипоказані пацієнтам з білірубіном >3 мг/дл, якщо не можна провести сегментарну емболізацію. TARE з мікросферами Y-90 має підвищений ризик радіаційно-індукованого ураження печінки у пацієнтів з білірубіном >2 мг/дл [394]. Показано, що методики внутрішньоартеріальної терапії у ретельно відібраних пацієнтів безпечні для використання за наявності обмеженої інвазії ворітної вени. Важливо також відзначити, що використовувана контрастна речовина може бути нефротоксичною, тому ці методи лікування не слід застосовувати, якщо кліренс креатиніну підвищений.

Експертна група рекомендує розглядати EBRT або SBRT як альтернативу методам абляції та/або емболізації, або коли ці методи лікування виявилися неефективними або протипоказані (у пацієнтів з неоперабельним та непридатним для трансплантації печінки захворюванням, і у пацієнтів з локалізованою хворобою, але які не є кандидатами на хірургічне втручання через стан здоров'я або супутнє захворювання). Променева терапія повинна проводитись з використанням візуалізації, щоб підвищити точність лікування та зменшити токсичність. Паліативна EBRT підходить для контролю симптомів та/або профілактики ускладнень, пов'язаних з метастатичним ураженням ГЦК, наприклад кісток або головного мозку, і значного пухлинного навантаження в печінці [453]. Експертна група заохочує проведення проспективних клінічних досліджень для оцінки ролі SBRT у пацієнтів з неоперабельною, місцево-поширеною або рецидивуючою ГЦК.

Системна терапія

Більшість пацієнтів з діагнозом ГЦК мають пізні стадії захворювання, і лише невеликий відсоток підходить для потенційно радикальної терапії. Крім того, завдяки широкому спектру локорегіонарних методів лікування пацієнтів із неоперабельним обмеженим печінкою ГЦК, системна терапія часто була останнім методом лікування для пацієнтів із дуже поширеною стадією захворювання. Донедавна сорафеніб був єдиним варіантом системної терапії для пацієнтів із поширеною стадією захворювання. Проте в результаті низки нещодавніх клінічних

випробувань є декілька нових варіантів системної терапії для первинного лікування розповсюдженої ГЦК та ряд активних агентів для ГЦК, яка спрогресувала під час або після попереднього системного лікування.

Атезоліумаб і Бевацизумаб

Бевацизумаб, інгібітор VEGF, мав помірну клінічну активність як монопрепарат або в комбінації з ерлотинібом або хіміотерапією у дослідженнях фази II у пацієнтів із розповсюдженою ГЦК [454-458]. У дослідженні IMbrave 150 фази III було залучено 501 пацієнта з неоперабельним ГЦК та функцією печінки CHILD-PUGH A, з рандомізацією до комбінації атезоліумабу та бевацизумабу або сорафенібу в якості лікування першої лінії. Усі пацієнти повинні були пройти ендоскопію верхніх відділів шлунково-кишкового тракту протягом 6 місяців до включення через ризик кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, який спостерігався в попередніх дослідженнях фази 2 бевацизумабу при ГЦК [455,459]. Дослідження IMbrave150 показало, що комбінація атезоліумабу та бевацизумабу значно покращила результати порівняно з сорафенібом [460]. Аналіз незалежного рецензента (з використанням критеріїв НСС RECIST), який порівнював комбінацію атезоліумабу та бевацизумабу з сорафенібом, показав частоту об'єктивної відповіді 27,3% проти 11,9% (5,5% проти 0% повна відповідь, 21,8% проти 11,9% часткова відповідь), з частотою стабілізації хвороби у 46,3% проти 43,4% пацієнтів і прогресію захворювання у 19,6% проти 24,5%. Тривалість відповіді >6 місяців склала 87,6% у групі атезоліумабу та бевацизумабу та 59,1% у групі сорафенібу. Оновлені дані продемонстрували медіану ЗВ та ВБП 19,2 місяця (95% ДІ, 17,0 місяців–23,7 місяців) та 6,9 місяців (95% ДІ, 5,7 місяців–8,6 місяців), відповідно, для пацієнтів у групі атезоліумабу та бевацизумабу порівняно з 13,4 місяцями (95% ДІ, 11,4 міс.–16,9 міс.) і 4,3 міс. (95% ДІ, 4,0 міс.–5,6 міс.), відповідно, для пацієнтів у групі сорафенібу (HR для ЗВ, 0,66; 95% ДІ, 0,52–0,85; описовий $P < 0,001$; HR для ВБП 0,65; 95% ДІ 0,53–0,81; описовий $P < 0,001$) [461]. Побічні ефекти 3/4 ступеня, пов'язані з лікуванням, були зареєстровані у 43% пацієнтів, які отримували комбіноване лікування, проти 46% у пацієнтів, які отримували сорафеніб. Перед початком схеми лікування атезоліумабом плюс бевацизумаб пацієнти повинні пройти адекватне ендоскопічне обстеження та лікування варикозного розширення вен стравоходу впродовж 6 місяців до лікування, або відповідно до практики закладу та на основі оцінки ризику кровотечі.

Тремеліумаб-актл і Дурвалумаб

У дослідженні III фази HIMALAYA рандомізували 1171 пацієнта з неоперабельною ГЦК без попереднього системного лікування для отримання тремеліумабу (антитіло до CTLA-4), у комбінації з дурвалумабом (антитілом до PD-1), монотерапії дурвалумабом або сорафенібом [462]. Медіана ЗВ становила 16,4 місяця (95% ДІ, 14,2–19,6 місяця), 16,6 місяця (95% ДІ, 14,1–19,1 місяця) та 13,8 місяця (95% ДІ, 12,3–16,1 місяця), відповідно. Порівняно із сорафенібом комбіноване лікування значно покращило ЗВ (HR, 0,78; 96% ДІ, 0,65–0,93; $P = 0,0035$). Не було істотної різниці у ВБП. Побічні ефекти 3 або 4 ступеня, що виникли під час лікування, були зареєстровані у 50,5%, 37,1% і 52,4% пацієнтів, які отримували комбіноване лікування, монотерапію дурвалумабом і сорафеніб відповідно.

Сорафеніб

Сорафеніб, пероральний мультикіназний інгібітор, який пригнічує проліферацію пухлинних клітин і ангіогенез, був оцінений у двох рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях III фази для лікування пацієнтів із розповсюдженою або метастатичною ГЦК [463,464].

В одному з цих досліджень III фази (дослідження SHARP) 602 пацієнта з розповсюдженою ГЦК були випадковим чином розподілені на прийом сорафенібу або симптоматичну терапію. У цьому дослідженні розповсюджена ГЦК була визначена як пухлина у пацієнтів, які не підлягали хірургічному або локальному лікуванню або мали прогресування

захворювання після хірургічного або локальних методів лікування [463]. Більшість пацієнтів мали збережену функцію печінки ($\geq 95\%$ пацієнтів, класифікованих як CHILD-PUGH клас А) і збережений соматичний статус ($>90\%$ пацієнтів мали статус ECOG 0 або 1). Медіана ЗВ була значно довшою в групі сорафенібу (10,7 місяця в групі сорафенібу проти 7,9 місяця в групі плацебо; HR, 0,69; 95% ДІ, 0,55–0,87; $P < 0,001$) [463]. В Азіатсько-Тихоокеанському дослідженні (інше дослідження III фази з подібним дизайном до дослідження SHARP) 226 пацієнтів були випадковим чином розподілені в групи сорафенібу або плацебо (150 і 76 у групі сорафенібу та плацебо відповідно) [464]. Тоді як відношення ризиків для групи сорафенібу порівняно з групою плацебо (HR, 0,68; ДІ, 0,50–0,93; $P = 0,014$) було майже ідентичним тому, що повідомлялося для дослідження SHARP, медіана ЗВ була разюче нижчою як у групі лікування, так і в групах плацебо в Азіатсько-Тихоокеанському дослідженні (6,5 місяців порівняно з 4,2 місяці).

Дані про ефективність сорафенібу у пацієнтів із функцією печінки CHILD-PUGH класу В обмежені, оскільки лише пацієнти зі збереженою функцією печінки (CHILD-PUGH класу А) повинні були бути включені до цих досліджень [465, 466]. Однак, приблизно у 28% із 137 пацієнтів, включених у 2 дослідження фази II, які оцінювали сорафеніб у лікуванні ГЦК, була функція печінки CHILD-PUGH класу В [467]. Аналіз підгруп цих пацієнтів продемонстрував медіану ЗВ для пацієнтів у групі CHILD-PUGH класу В лише 3,2 місяця порівняно з 9,5 місяцями для пацієнтів з CHILD-PUGH класу А. Інші дослідження також повідомили про нижчу медіану ЗВ у пацієнтів із функцією печінки CHILD-PUGH класу В [469-473]. У реєстрі GIDEON профіль безпеки сорафенібу був загалом подібним для CHILD-PUGH класу А та CHILD-PUGH класу В [474]. У кінцевому аналізі дослідження, у популяції, яку планували лікувати (3213 пацієнтів), медіана ЗВ становила 13,6 місяця для групи CHILD-PUGH класу А порівняно з 5,2 місяцями для групи CHILD-PUGH класу В. Ці несподівані результати відображають баланс між прогресуванням раку та погіршенням захворювання печінки як конкуруючими причинами смерті пацієнтів із неоперабельним ГЦК і є основою для виключення пацієнтів із погіршеною функцією печінки з цих та інших клінічних випробувань.

Окрім клінічних результатів, на дозування та токсичність сорафенібу може впливати порушення функції печінки. Abou-Alfa та ін. виявили більш високі рівні гіпербілірубінемії, енцефалопатії та асцити в групі з функцією печінки CHILD-PUGH класу В, хоча важко відокремити, якою мірою лікування препаратом та основна функція печінки сприяли цим проявам захворювання [468]. Дослідження фармакокінетики сорафенібу і фази I у пацієнтів з печінковою та нирковою дисфункцією показали зв'язок між підвищеним рівнем білірубину та можливою токсичністю сорафенібу [475]. Нарешті, важливо зазначити, що сорафеніб дуже рідко індукує зміни об'єму пухлини, і це призвело до пошуку для інших критеріїв для оцінки відповіді пухлини (таких як RECIST [297,298] або критерії EASL [181]) [465].

Сорафеніб у поєднанні з ерлотинібом для пацієнтів із розповсюдженою стадією ГЦК оцінювали в РКД фази III (N=720) [476]. Результати показали, що ця комбінація не покращує значно виживання порівняно з сорафенібом, який вводили з плацебо. Крім того, рівень контролю захворювання був значно нижчим у пацієнтів, які отримували комбінацію сорафеніб/ерлотиніб, порівняно з пацієнтами в групі порівняння ($P = 0,021$). Тривалість лікування була меншою серед тих, хто отримував комбінацію сорафеніб/ерлотиніб (86 проти 123 днів).

Ленватиніб

Ленватиніб (Lenvatinib) є інгібітором рецептора ендотелію судин (VEGFR), рецептора факторного росту фібробластів (FGFR), рецептора тромбоцитарного фактора росту (PDGFR) та інших кіназ сигнального росту. У рандомізованому дослідженні REFLECT III фази пацієнти з нерезектабельним ГЦК (N=954) були рандомізовані для отримання ленватинібу або сорафенібу як лікування першої лінії. Дослідження було розроблено, щоб продемонструвати не меншу ефективність або перевагу ленватинібу; попередньо визначена межа групи не меншої

ефективності була досягнута з медіаною OS (загального виживання) 13,6 місяців у групі з ленватинібом порівняно з 12,3 місяцями для сорафенібу (HR, 0.92; 95% CI, 0.79–1.06). За результатами дослідження REFLECT, FDA схвалила ленватиніб у 2018 році як першолінійне лікування для пацієнтів з нерезектабельною ГЦК.

Дурвалумаб

У фазі III дослідженні HIMALAYA пацієнти з нерезектабельним ГЦК, які раніше не отримували системного лікування, рандомізовані для отримання тремеліумабу в поєднанні з дурвалумабом, монотерапії дурвалумабом або сорафенібу. Медіана OS (середнє загальне виживання) складало 16,4 місяці (95% CI, 14.1–19.1 місяців), 13,8 місяців (95% CI, 12.3–16.1 місяців) та 16,6 місяців (95% CI, 14.2–19.6 місяців) відповідно. Результати показали, що монотерапія дурвалумабом не була менш ефективною, ніж сорафеніб (HR, 0.86; 95% CI, 0.73–1.03). Не було суттєвої різниці в PFS (періоді вільного від прогресування хвороби) серед трьох груп. Побічні явища 3 або 4 ступеня, що виникли під час лікування, були зареєстровані у 50,5%, 37,1% і 52,4% пацієнтів, які отримували комбіноване лікування, монотерапію дурвалумабом і сорафеніб відповідно.

Пембролізумаб

Пембролізумаб, антитіло до PD-1, був оцінений в клінічному дослідженні фази II KEYNOTE-224 у 51 пацієнта з попередньо нелікованим ГЦК і продемонстрував стійку відповідь. Було повідомлено що медіана ORR (загальна частота відповідей) склала 16% (95% CI, 7%–29%). Медіана DOR (тривалість позитивної відповіді на лікування), рівень контролю захворювання (disease control rate), PFS (час до прогресування хвороби), ТТР (час до прогресування хвороби) та OS (загальне виживання) склали 16 місяців відповідно (діапазон 3–24+місяців), 57% (95% CI, 42%–71%), 4 місяці (95% CI, 2–8 місяців), 4 місяці (95% CI, 3–9 місяців) і 17 місяців (95% CI, 8–23 місяців). Шістнадцять відсотків пацієнтів мали побічну реакцію 3 ступеню або вище пов'язану з лікуванням.

Ніволумаб

У дослідженні CheckMate 459, рандомізованої фази III, проводилося порівняння ніволумабу з сорафенібом у лікуванні розповсюдженої ГЦК. Медіана OS (загальна виживаність) з ніволумабом становила 16,4 місяці (95% CI, 13,9–18,4 місяці), а з сорафенібом – 14,7 місяців (95% CI, 11,9–17,2 місяці) (HR, 0,85; 95% CI, 0,72–1,02; P=.075). Однак ORR (загальна частота відповідей) склав 15% в групі з ніволумабом порівняно з 7% у групі з сорафенібом. Медіана ТТР (середній час до прогресування захворювання) склав 3,8 місяця для ніволумаба проти 3,9 місяця для сорафеніба.

Терапія наступної лінії у разі прогресування захворювання.

Донедавна не існувало альтернативних опцій системної терапії для пацієнтів із ГЦК, у яких захворювання прогресувало на тлі сорафенібу. Однак останні досягнення призвели до появи ефективних системних методів лікування цих пацієнтів. Одним із перших препаратів, що отримали схвалення для ГЦК після сорафенібу, став регорафеніб, пероральний мультикіназний інгібітор, активний проти VEGFR1-3, PDGFRB, KIT, RET, RAF-1 та інших сигнальних кіназ росту.

У міжнародному рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні RESORCE у фазі III було оцінено ефективність та безпеку регорафенібу у 573 пацієнтів з ГЦК та функцією печінки CHILD-PUGH класу А, які прогресували на сорафенібі і які добре переносили його прийом у дозі 400 мг на добу протягом, принаймні 20 з попередніх 28 днів лікування. В порівнянні з плацебо, регорафеніб покращив медіанну OS (загальну виживаність) (10,6 місяців проти 7,8 місяців, відповідно; HR, 0,63; 95% CI, 0,50–0,79; P<.001), медіана PFS (період без прогресу) за mRECIST (3,1 місяців проти 1,5 місяців; HR, 0,46; 95% CI, 0,37–0,56; P<.001), ТТР (час до прогресування) за mRECIST (3,2 місяців проти 1,5 місяців; HR, 0,44; 95% CI, 0,36–0,55; P<.001), об'єктивну відповідь (11% проти 4%; P=.005) та контроль

захворювання (65% проти 36%; $P < 0.001$). Побічні реакції спостерігалися у всіх пацієнтів, які отримували регорафеніб ($n=374$), при цьому найчастішими подіями 3 або 4 ступеня, пов'язаними з лікуванням, були гіпертензія (15%), реакція шкіри рук і стоп (13%), втома (9%) та діарея (3%). Сім смертей, які відбулися, дослідники пов'язують з лікуванням регорафенібом. На основі результатів цього дослідження, FDA затвердила регорафеніб в 2017 році для пацієнтів з ГЦК, що прогресували приймаючи сорафеніб, або після його застосування.

Кабозантиніб, ще один пероральний мультикіназний інгібітор з сильною активністю проти VEGFR1-3 і MET, та інших мішеней, був оцінений у рандомізованій фазі III дослідженні CELESTIAL, в якому взяли участь 707 пацієнтів з розповсюдженою ГЦК, які прогресували на або після сорафенібу, при цьому 7,6% пацієнтів раніше отримували декілька ліній лікування. Медіанна OS (загальна виживаність) та PFS (період до прогресування) були значно вищі у пацієнтів, які отримували кабозантиніб (10,2 місяця і 5,2 місяця відповідно), порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо (8,0 місяців і 1,9 місяця) (HR, 0,76; 95% CI, 0,63–0,92; $P=0,005$ для OS; HR, 0,44; 95% CI, 0,36–0,52; $P < 0,001$ для PFS), а також відносно об'єктивної відповіді (4% проти 0,4%; $P=0,009$). Подальший аналіз показав, що переваги кабозантинібу охоплюють широкий діапазон рівнів АФП. Відповідь на лікування відносно АФП була вищою в групі з кабозантинібом, що було пов'язано з довшою OS (загальна виживаність) та PFS (період до прогресування). Кабозантиніб був схвалений FDA в 2019 році для пацієнтів з розповсюдженою ГЦК, у яких прогресувало захворювання після сорафенібу, і які мали функцію печінки класу А за шкалою CHILD-PUGH.

У фазі III рандомізованому дослідженні REACH, моноклональне антитіло проти VEGFR2 - рамуцирумаб, був оцінений як лікування другої лінії після сорафенібу у пацієнтів з розповсюдженим ГЦК ($N=565$) [483,484]. Хоча цей режим не покращив медіану OS (загальна виживаність) (9,2 місяця проти 7,6 місяців; HR, 0,87), PFS (період до прогресування) (HR, 0,63; 95% CI, 0,52–0,75; $P < 0,001$) та час до прогресування захворювання (HR, 0,59; 95% CI, 0,49–0,72; $P < 0,001$) були покращені порівняно з групою плацебо. Підгруповий аналіз у пацієнтів з вихідним рівнем АФП ≥ 400 нг/мл ($n=250$) показав, що медіанне OS та PFS складали 7,8 місяців (HR, 0,67) і 2,7 місяців відповідно у пацієнтів, які отримували рамуцирумаб, і 4,2 місяців і 1,5 місяців у пацієнтів, які отримували плацебо. Аналізи результатів, спрямованих на пацієнта, показали, що погіршення симптомів не було значно відмінним у пацієнтів, які отримували рамуцирумаб, порівняно з групою плацебо [484].

На основі цих висновків, REACH-2 рандомізована фаза III дослідження, оцінило ефективність рамуцирумабу у пацієнтів з ГЦК, які мали прогресію захворювання під час лікування сорафенібом або після нього, які мали початковий рівень АФП ≥ 400 нг/мл ($N=292$) [485]. OS та PFS були вищими у пацієнтів, які отримували рамуцирумаб у поєднанні з оптимальною підтримуючою терапією, порівняно з пацієнтами, які рандомізовано отримували плацебо у поєднанні з оптимальною підтримуючою терапією (медіана OS 8,5 місяців проти 7,3 місяців, відповідно; HR 0,71; 95% CI 0,53–0,95; $P=0,0199$; медіана PFS 2,8 місяців проти 1,6 місяців, відповідно; HR 0,45; 95% CI 0,34–0,60; $P < 0,0001$). Загальний аналіз результатів досліджень REACH і REACH-2, який включав 542 пацієнтів з прогресією захворювання під час лікування сорафенібом або після нього та початковим рівнем АФП ≥ 400 нг/мл, показав, що медіана OS була вищою у пацієнтів, які отримували рамуцирумаб, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо (8,1 місяців та 5,0 місяців відповідно; HR 0,69; 95% CI 0,57–0,84; $P=0,0002$) [485]. Post hoc аналіз досліджень REACH і REACH-2 показав важливість АФП як прогностичного фактора, оскільки відповідь АФП була значно вищою у пацієнтів, які отримували рамуцирумаб, порівняно з плацебо ($P < 0,0001$) [486]. Відповідь АФП пов'язувалася із значно поліпшеним виживанням (13,6 місяців проти 5,6 місяців; HR 0,45; $P < 0,0001$). У реальному світі було проведено дослідження, в якому вища медіана PFS спостерігалася у пацієнтів з ГЦК і рівнем сироваткового АФП ≥ 400 нг/мл або більше, які отримували рамуцирумаб ($n=13$), порівняно з тими, хто отримував сорафеніб ($n=11$) як наступна лінія

терапії (2,7 місяців проти 0,9 місяців; $P=0,005$) [487]. Значуща різниця не була виявлена для ORR (загальна частота відповіді) (9,1% проти 54,5%) та частоти контролю захворювання (0,0% проти 22,2%).

Комбіноване лікування з використанням ніволумабу та іпіліумабу, антитілами CTLA-4, у 148 пацієнтів з розповсюдженої ГЦК (НСС), які раніше отримували сорафеніб, призвело до поліпшення клінічної відповіді [488]. Результати показали частоту відповідей у 32% випадків, відповідно до RECIST версії 1.1, оцінених незалежним центральним ретроспективним аналізом і медіаною OS (загального виживання) у 22,8 місяці. Результати тривалого спостереження протягом щонайменше 44 місяців показали досягнення стійких відповідей та збереження медіани OS на рівні 22,2 місяця [489].

Пембролізумаб був оцінений у неконтрольованому відкритому дослідженні KEYNOTE-224 фази II, в якому брали участь 104 пацієнти з ГЦК, які мали прогресування або не переносили сорафеніб [490]. На підставі цього дослідження, FDA надала прискорене схвалення пембролізумабу для пацієнтів з ГЦК, які раніше були лікувані сорафенібом. Пацієнтам надавали пембролізумаб до 35 циклів або до підтвердження прогресування хвороби або недопустимої токсичності [491]. Дані з оновленого аналізу показали, що близько 18,3% пацієнтів (95% CI, 11,4%–27,1%) мали об'єктивну відповідь. Медіана OS (загального виживання), PFS (прогресії вільного виживання), TTP (час до прогресії) та DOR (тривалість об'єктивної відповіді) склали 13,2 місяці (95% CI, 9,7 місяці–15,3 місяці), 4,9 місяці (95% CI, 3,5 місяці–6,7 місяці), 4,8 місяці (95% CI, 3,9 місяці–7,0 місяці) та 21,0 місяців (діапазон від 3,1 місяця до 39,5+ місяців), відповідно. Контроль захворювання склав 61,5%. 25% і 1% пацієнтів мали побічну реакцію 3–4 або 5 ступеня відповідно, пов'язану з лікуванням. Однак, дослідження KEYNOTE-240 фаза III, порівнюючи пембролізумаб з плацебо у другій лінії лікування ГЦК, не досягла основних кінцевих результатів (OS і PFS) відповідно до статистичного плану [492]. Пацієнти отримували лікування протягом 35 циклів або до прогресування хвороби або недопустимої токсичності. Оновлені дані з дослідження KEYNOTE-240 показали, що медіана OS з пембролізумабом проти плацебо складала відповідно 13,9 місяців і 10,6 місяців, відповідно (HR, 0,77), а медіана PFS складала 3,3 місяців проти 2,8 місяців, відповідно (HR, 0,70) [493]. Також, була помітна клінічно значима різниця в ORR (об'єктивній відповіді) на користь пембролізумабу (18,3% проти 4,4%), а медіана DOR на пембролізумабу складала 13,9 місяців. Пембролізумаб зберіг прискорене схвалення у пацієнтів, які раніше отримували сорафеніб.

Пембролізумаб також був оцінений дослідженням KEYNOTE-394 у фазі III в Азії у пацієнтів з розповсюдженої ГЦК з прогресією під час лікування або нетолерантністю до сорафенібу або хіміотерапії на основі оксалиплатину [494]. Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 2:1 для отримання пембролізумабу або плацебо, всі вони отримували найкращий підтримуючий догляд. Опубліковані дані показали, що OS значно покращився за результатами остаточного аналізу (HR 0,79; 95% CI 0,63–0,99; $P=0,0180$). Отримано ORR 13,7% у групі з пембролізумабом порівняно з 1,3% у групі з плацебо. Результати другого проміжного аналізу показали значне поліпшення PFS (HR 0,74; 95% CI 0,60–0,92; $P=0,0032$).

На основі результатів випробування CheckMate 040, FDA в 2017 році надала прискорене схвалення для використання ніволумабу у пацієнтів з ГЦК, хто зпрогресував під час або після застосування сорафенібу [495]. В 2021 році Комітет з лікарських засобів для онкології FDA проголосував проти збереження прискореного схвалення ніволумабу як монотерапії для пацієнтів з поширеним ГЦК, які раніше були ліковані сорафенібом [496]. Згідно з рішенням FDA, комітет виключив ніволумаб як лікування після першої лінії для пацієнтів з хворобою класу А за ступенем Child-Pugh. Оскільки можливості лікування обмежені для пацієнтів з хворобою класу В за ступенем Child-Pugh, комітет проголосував за збереження ніволумабу як лікування після першої лінії для цих пацієнтів. У випробуванні CheckMate 040 фаза I/II, група з 5 учасників, які мали поширений ГЦК з хворобою класу В за ступенем Child-Pugh і отримували

або не отримували попереднє лікування сорафенібом - отримували лікування ніволумабом [497]. В результаті ORR склав 12% (95% CI, 5%–25%) в цілому і 13% в пацієнтів, які отримували попереднє лікування сорафенібом. Медіана часу до відповіді і DOR (тривалості відповіді) становили 2,7 місяців (міжквартильний діапазон 1,4 місяці–4,2 місяці) і 9,9 місяців (95% CI, 9,7 місяців–9,9 місяців), відповідно. Медіана OS (загальної виживаності) і PFS (безперервного перебігу хвороби) становила 7,6 місяців (95% CI, 4,4 місяці–10,5 місяців) і 2,7 місяців (95% CI, 1,6 місяці–4,0 місяці), відповідно, для всіх пацієнтів і 7,4 місяців (95% CI, 2,3 місяці–12,1 місяців) і 2,2 місяців (1,4 місяці - 4,2 місяців), відповідно, в пацієнтів, які отримували попереднє лікування сорафенібом. Побічні ефекти, пов'язані з лікуванням, класу 3/4 були зареєстровані у 24% всіх пацієнтів і у 33% пацієнтів, які отримували попереднє лікування сорафенібом.

Достарлімаб, ще одне антитіло до PD-1, було оцінено в фазі I відкритого дослідження з двома групами [498]. Одна група включала 103 пацієнтів з високим рівнем мікросателітарної нестабільності (MSI-H)/дефіцит системи репарації dMMR ендометріального раку, а інша - 106 пацієнтів з високим рівнем MSI-H/dMMR або POLE - гіпермутацією неендометріальних солідних пухлин (насамперед, пухлини ШКТ [93,4%], з них 65,1% - колоректальні пухлини). Проміжний аналіз, опублікований у роботі, показав ORR 41,6% (95% CI, 34,9%–48,6%), відповідно до RECIST v1.1. ORR у групі з неендометріальним раком склала 38,7% (95% CI, 29,4%–48,6%). Медіана DOR (тривалості об'єктивної відповіді) не була досягнута (медіана періоду спостереження 16,3 місяці для групи з ендометріальним раком і 12,4 місяці для групи з неендометріальним раком). Найчастіший побічний ефект стадії 3 або вище пов'язаний з лікуванням, були анемія (2,2%), підвищений рівень ліпази (1,9%), підвищений рівень аланінамінотрансферази (1,1%) і діарея (1,1%). У іншій опублікованій роботі показано, що серед групи з неендометріальним раком, пацієнти з колоректальним раком мали ORR (об'єктивну відповідь) на рівні 36,2% (95% CI, 25,0%–48,7%) [499]. Група також включала двох пацієнтів з раком печінки. У одного пацієнта спостерігалася PR (часткова відповідь), тоді як у другого - прогресування захворювання.

Селперкатиніб, селективний інгібітор кінази RET, досліджували у фазі 1/2 клінічного випробування LIBRETTO-001 у пацієнтів з RET-позитивними пухлинами [500]. З 41 пацієнта, ефективність яких підлягала оцінці та з пухлинами, відмінними від легенів або щитовидної залози, ORR, за оцінкою незалежного комітету з огляду, становив 43,9% (95% ДІ, 28,5%–60,3%).

NTRK1/NTRK2/NTRK3 злиття не були зафіксовані в ГЦК. Однак, оскільки дослідження продемонстрували показники відповіді в діапазоні від 57% до 75% у попередньо лікуваних пацієнтів з позитивними NTRK злиттями, ларотректиніб і ентректиніб є варіантом системного лікування для наступного етапу у пацієнтів з ГЦК, які мають позитивний NTRK злиття ген [501,502].

Інші агенти та нові методи лікування

Комбінація ленватинібу і пембролізумабу, антитіла проти PD-1, перебуває під дослідженням в рамках рандомізованого клінічного випробування LEAP-002 фазі III порівняно з ленватинібом в монотерапії для першочергового лікування розповсюдженої ГЦК. Публікації повідомляють, що дослідження не досягло своїх основних кінцевих показників (OS та PFS) [503]. Медіана OS становила 21,2 місяця при комбінованому лікуванні, порівняно з 19,0 місяцями при ленватинібі в монотерапії (HR, 0,84; 95% CI, 0,71–1,00; P=.0227). Передбачений аналіз PFS показав HR 0,87 (95% CI, 0,73–1,02; P=.0466). На фінальному аналізі ORR, оціненому за RECIST 1.1, становив 26,1% у комбінованій групі порівняно з 17,5% у групі ленватинібу в монотерапії. 62,5% пацієнтів у першій групі відзначили токсичні події рівня 3-5, пов'язані з лікуванням, порівняно з 57,5% пацієнтів у другій групі.

У фазі III дослідженні ленвантинібу, інгібітора рецепторів VEGF і PDGF, його порівнювали з сорафенібом у пацієнтів з розповсюдженої ГЦК (N=1035). Пацієнти, які

отримували лініфаніб, мали більшу ORR ($P=0.018$), але також більшу кількість серйозних побічних подій ($P<0.001$) та подій, що призводили до зниження дози та припинення прийому препарату ($P<0.001$), у порівнянні з пацієнтами, які отримували сорафеніб. В цілому, тривалість виживання не суттєво відрізнялась між цими двома препаратами.

У фазі III дослідженні порівнювали пероральний інгібітор MET ленватиніб з плацебо. Участь взяли 340 пацієнтів з ГЦК, які раніше пройшли лікування сорафенібом і мали високий рівень експресії MET [505]. Базуючись на обнадійливих результатах рандомізованого фази II дослідження [506], тривалість виживання (OS) значно не відрізнялась між пацієнтами, які отримували ленватиніб або плацебо.

Дані з фази II дослідження показали потенційну активність і переносимість акситинібу для пацієнтів з проміжним/розповсюдженим станом за класифікацією CHILD-PUGH (Child-Pugh) як лікування другої лінії [507]. У фазі III дослідження ANELP, пацієнтам, які раніше проходили принаймні один курс системного лікування, було проведено рандомізоване дослідження 2:1, в якому вони отримували апатиніб або плацебо [508,509]. Результати показали, що порівняно з групою плацебо, пацієнти, які отримували апатиніб, мали значно покращене медіанне OS (8,7 місяців проти 6,8 місяців; HR, 0,785; 95% CI, 0,617–0,998; $P=0.048$), медіанне PFS (4,5 місяців проти 1,9 місяців; HR, 0,471; 95% CI, 0,369–0,601; $P<0.0001$) і ORR (11% проти 2%). У пацієнтів, які отримували лапатиніб, найчастішими небажаними подіями 3 або 4 ступеня були гіпертензія (28% проти 2% в групі плацебо), долонно-підшововий синдром (18% проти 0% в групі плацебо) і зниження рівня тромбоцитів (13% проти 1% в групі плацебо).

У дослідженні RATIONALE-301 фази III досліджувалася ефективність тислеліумабу, анти-PD-1 моноклонального антитіла, у пацієнтів з нерезектабельною ГЦК, які не отримували попередню системну терапію або які не були придатні для неї, або з прогресуючою хворобою після локорегіональної терапії. Результати, опубліковані в публікації, свідчать про те, що 14,3% пацієнтів у групі з тислеліумабом досягли об'єктивної відповіді, порівняно з 5,4% пацієнтів у групі з сорафенібом. Лікування тислеліумабом призвело до медіанного PFS 2,2 місяці, медіанної DOR (тривалості об'єктивної відповіді) 36,1 місяців та рівень захворюваності 48,2% для побічних подій, що мали ступінь 3 і вище, рівного з 3,6 місяцями (HR 1,1), 11,0 місяцями та 65,4% в пацієнтів у групі з сорафенібом.

Хоча мутації ізоцитратдегідрогенази 1 (IDH1) зустрічаються надзвичайно рідко в інших типах пухлин, частота мутацій ізоцитратдегідрогенази 1 (IDH1) може бути високою при гістології світлоклітинного ГЦК [511]. Система PD-L1 функціонує для пригнічення функцій Т-клітин. Експресія білка PD-L1 на злужісних або асоційованих із запаленням пухлинних клітинах зазвичай вказує на активний пухлинний імунітет, пригнічений системою PD-1/PD-L1. Частота PD-L1 при ГЦК коливається від 13% до 20% для експресії PD-L1 $\geq 1\%$ на клітинах пухлини та від 42% до 59% для комбінованої експресії PD-L1 $\geq 1\%$ на пухлинних та імунних пухлинах [490,512,513].

Для пацієнтів із поширеною стадією захворювання компанії можуть розглянути молекулярний профіль, щоб визначити придатність для клінічних випробувань нових молекулярно-таргетних агентів (тобто, для агентів, націлених на мутовані версії IDH1, IDH2, FGF і KRAS, серед інших) [505,514,515].

Коментар робочої групи: в Україні станом на 01.10.2023 р. лікарський засіб тислеліумаб не зареєстрований.

Ведення пацієнтів з резектабельним захворюванням

Результати рандомізованого контрольованого дослідження (РКД) з участю 200 пацієнтів показали, що резекція печінки (хірургічне видалення частини печінки) пов'язана з кращими показниками загального виживання (OS) та вільного від рецидиву періоду (RFS) в порівнянні з комбінованим використанням TACE (трансартеріальна хіміоемболізація) та РФА

(радіочастотна абляція) [516]. У мета-аналізі 18 досліджень з участю 5986 пацієнтів, порівнюючи TACE з резекцією, переваги виживання були значно вищі в групі з резекцією [517]. Комісія дійшла згоди що початкове лікування з частковою гепатектомією або трансплантацією слід розглядати для пацієнтів із функцією печінки, що характеризується балом CHILD-PUGH класу А, відсутністю портальної гіпертензії та які відповідають критеріям UNOS. Крім того, пацієнти повинні мати операбельне захворювання на основі стану працездатності та супутньої патології.

Резекція печінки є потенційно лікувальним варіантом лікування та є кращим методом лікування для пацієнтів із такими характеристиками захворювання: адекватна функція печінки (CHILD-PUGH класу А та окремі пацієнти CHILD-PUGH класу В без портальної гіпертензії), солітарна пухлина без великої судинної інвазії та адекватний залишок печінки [518,519]. Абляцію можна розглянути у пацієнтів з пухлиною <3 см у діаметрі, які не є кандидатами на резекцію через вік або супутню патологію [339]. Наявність позапечінкових метастазів вважається протипоказанням до резекції. Резекція печінки є суперечливою у пацієнтів з обмеженим мультифокальним захворюванням, а також у пацієнтів із великою судинною інвазією. Резекція печінки у пацієнтів із великою васкулярною інвазією повинна виконуватися досвідченою командою лише в дуже відібраних ситуаціях.

Трансплантацію слід розглядати для пацієнтів, які відповідають критеріям UNOS (рівень АФП ≤ 1000 нг/мл та рентгенологічні дані одного вогнища ≥ 2 см та ≤ 5 см у діаметрі, або 2–3 вогнищ ≥ 1 см та ≤ 3 см у діаметрі і відсутність доказів ураження макросудин або позапечінкових захворювань) або може бути знижений до критеріїв Мілана. Трансплантація також є варіантом лікування для пацієнтів із цирозом печінки класу В і С, які не підлягають хірургічному втручання. Рекомендується «Bridge» терапія для пацієнтів, які підходять для трансплантації печінки. Пацієнти з характеристиками пухлини, які незначно виходять за рамки рекомендацій UNOS, повинні бути розглянуті для трансплантації [520]. Крім того, трансплантація може бути розглянута для пацієнтів, які пройшли успішну терапію зниження стадії (тобто пухлина наразі відповідає критеріям Мілана) [521]. Якщо трансплантація неможлива, комісія рекомендує резекцію печінки для цієї групи пацієнтів.

Спостереження

Хоча дані про роль спостереження за пацієнтами з резекованим ГЦК дуже обмежені, рекомендації ґрунтуються на консенсусі, що раннє виявлення захворювання, первинного чи рецидивуючого, може сприяти прийняттю пацієнтів для дослідницьких досліджень або інших форм лікування, яке продовжує життя. Комісія рекомендує постійне спостереження — зокрема, багатофазове, високоякісне поперечне зображення грудної клітки, черевної порожнини та таза кожні 3-6 місяців протягом 2 років, потім кожні 6 місяців. Багатофазова візуалізація поперечного перерізу (тобто КТ або МРТ) є кращим методом для спостереження після лікування через його надійність в оцінці артеріальної васкуляризації [73], що пов'язано з підвищеним ризиком рецидиву ГЦК після лікування [522,523]. Підвищені рівні АФП пов'язані з поганим прогнозом після лікування [247,524,525] і слід вимірювати кожні 3-6 місяців протягом 2 років, потім кожні 6 місяців. Візуалізація та АФП повинні тривати щонайменше 5 років, а потім скринінг залежить від факторів ризику ГЦК. У разі рецидиву захворювання слід розглянути повторну оцінку згідно з початковим дослідженням. Рання візуалізація згідно з місцевим протоколом може бути розглянута для деяких пацієнтів з неоперабельним ГЦК.

Лікування прогресуючої хвороби

Місцево-регіонарна терапія (абляція, артеріально спрямована терапія або EBRT) є кращим варіантом лікування для окремих пацієнтів з нерезектабельною або регіонарною хворобою, обмеженою печінкою. На основі клінічного досвіду з пацієнтами, які не є кандидатами на пересадку, комісія вважає, що місцево-регіонарна терапія є бажаною стратегією для лікування пацієнтів з неоперабельною хворобою, обмеженою печінкою, або для тих пацієнтів з локалізованими пухлинами, які медично не можуть бути піддані оперативному

втручанню через супутні захворювання. Це може включати літніх пацієнтів, особливо тих, у яких є супутні захворювання або погіршений фізичний стан [256,526,527].

Системна терапія також рекомендована пацієнтам із поширеною стадією захворювання, особливо тим, що прогресують на місцево-регіонарній терапії, і пацієнтам із позапечінковими метастатичними захворюваннями. Комбінація атезоліумабу плюс бевацизумаб (для ГЦК класу А) і комбінація тремеліумаб-актл плюс дурвалумаб є пріоритетними варіантами системної терапії першої лінії категорії 1. Сорафеніб, ленватиніб, дурвалумаб і пембролізумаб перераховані як інші рекомендовані варіанти системної терапії першої лінії. Сорафеніб рекомендовано як варіант категорії 1 (для пацієнтів із функцією печінки CHILD-PUGH класу А) та як варіант категорії 2А (для пацієнтів із функцією печінки CHILD-PUGH класу В7) з таким характеристиками захворювання: неоперабельне захворювання, захворювання обмежено печінкою (недоступне для оперативного втручання через стан фізичного здоров'я, супутні захворювання, мінімальне або невизначене екстрапечінкове захворювання), метастатичне захворювання або велике ураження пухлинним процесом печінки. Комісія рекомендує бути надзвичайно обережними при розгляді питання про застосування сорафенібу пацієнтам із підвищеним рівнем білірубину [475]. Ленватиніб як перша лінія також включений як варіант категорії 1 для пацієнтів з функцією печінки CHILD-PUGH Class А. Пембролізумаб є рекомендацією категорії 2В. Ніволумаб є доцільним за певних обставин варіантом системної терапії першої лінії (категорія 2В) для пацієнтів із функцією печінки CHILD-PUGH класу А або В, яким не підходять інгібітори тирозинкінази або інші антиангіогенні засоби.

Зараз комісія рекомендує декілька варіантів терапії наступної лінії для прогресуючого захворювання після системної терапії першої лінії. Однак немає порівняльних даних для визначення оптимального лікування після системної терапії першої лінії. Варіанти таргетної терапії категорії 1 включають регорафеніб, кабозантиніб і рамуцирумаб. Регорафеніб і кабозантиніб рекомендовані лише пацієнтам із функцією печінки CHILD-PUGH А, тоді як рамуцирумаб рекомендовано лише пацієнтам із початковим рівнем АФП 400 нг/мл або вище та функцією печінки CHILD-PUGH класу А. Ленватиніб (для ГЦК класу А) і сорафеніб (для ГЦК класу А або В7) також є варіантами. Опції імунотерапії включають монотерапію ніволумабом, монотерапію пембролізумабом та комбіновану терапію ніволумабом та іпіліумабом. Комбінована терапія ніволумабу та іпіліумабу рекомендується для пацієнтів з функцією печінки CHILD-PUGH Class А. Пембролізумаб є рекомендованим варіантом лікування для пацієнтів з або без MSI-Н пухлин, які не отримували раніше імунотерапію [490,528]. Згідно з даними з негативного фази III дослідження KEYNOTE-240, в якому пембролізумаб не показав переваги в основних показниках (OS та PFS), комісія змінила свої рекомендації щодо цього препарату з категорії 2А на категорію 2В для пацієнтів із функцією печінки CHILD-PUGH класу А [492]. Комбінована терапія ніволумабу та іпіліумабу, а також пембролізумаб включені до «інших рекомендованих схем» згідно з NCCN-настановами. Ніволумаб є варіантом лікування (категорія 2В, дієвий в певних випадках) для пацієнтів з функцією печінки CHILD-PUGH Class В, які прогресують після системної терапії першої лінії та які не отримували раніше імунотерапію [497,512,529,530]. Достарлімаб-гксі є рекомендованим варіантом лікування (категорія 2В, дієвий за певних обставин) для пацієнтів із рецидивними або розповсюдженими пухлинами MSI-Н/dMMR, які прогресували під час або після попереднього лікування, які не мають задовільних альтернативних варіантів лікування та які раніше не отримували імунотерапію [498]. Селперкатиніб є рекомендованим варіантом системної терапії (категорія 2В, дієвий в деяких випадках) для пацієнтів із пухлинами, позитивними на злиття генів RET [500].

Для всіх пацієнтів із пізніми стадіями ГЦК, які отримували системну терапію, комісія рекомендує періодичну оцінку ефективності лікування з поперечним зображенням ділянок ризику метастатичного прогресування, включаючи грудну клітку, черевну порожнину і таз. У

пацієнтів із підвищенням рівня пухлинного маркера АФП на початку терапії, зміни АФП під час лікування показали взаємозв'язок із відповіддю на лікування та виживаністю [482,486,531].

Комісія рекомендує застосовувати найкращі підтримуючі заходи для пацієнтів із неоперабельним або метастатичним захворюванням, разом із проведенням протиракової терапії.

Резюме

Діагностування гепатобіліарного раку є поганим прогнозом. У багатьох пацієнтів ГЦК діагностується на пізніх стадіях. За останні роки було зроблено кілька прогресивних кроків у терапевтичному лікуванні пацієнтів з гепатобіліарним раком.

Повне видалення пухлини «селектованих» пацієнтів наразі є найкращим доступним потенційно лікувальним методом. Трансплантація печінки є варіантом лікування для деяких резектабельних пацієнтів. «Bridge» терапія рекомендована пацієнтам із ГЦК, щоб зменшити прогресування пухлини та ризику вилучення зі списку очікування на трансплантацію печінки.

Локо-регіонарна терапія (абляція, внутрішньо-артеріальна терапія та радіотерапія) слід розглядати як першу лінію пацієнтів із ГЦК, які не є кандидатами на операцію чи трансплантацію печінки. Абляцію слід розглядати як остаточне лікування в контексті мультидисциплінарного огляду у добре селектованих пацієнтів з невеликими пухлинами відповідної локалізації. Артеріально спрямована терапія (TACE, DEB-TACE або TARE з мікросферами Y-90) підходить для пацієнтів з нерезектабельними або неоперабельними пухлинами, які не піддаються абляції. Стереотактичну високодозову радіотерапію (SBRT) можна розглядати як альтернативу методам абляції та/або емболізації (особливо для пацієнтів з 1–3 пухлинами та мінімальним позапечінковим поширенням метастатичного процесу або без нього), або у випадку, коли ці методи не дали результатів або є протипоказання. Незважаючи на те, що вона наразі рідко використовується, з'являються дані, які підтверджують її корисність. «Proton beam radiotherapy» може бути використана в окремих випадках.

Комбінація атезоліумабу та бевациумабу, а також комбінація тремеліумаб-акт і дурвалумаб є кращими варіантами системної терапії першої лінії для деяких пацієнтів із розширеною ГЦК. Сорафеніб, ленватиніб, дурвалумаб і пемброліумаб також рекомендуються як інші варіанти системної терапії в першій лінії, тоді як ніволумаб корисний за певних обставин. Для пацієнтів з прогресуючим захворюванням після першої лінії системної терапії рекомендуються ряд препаратів в якості наступної лінії терапії. Ці варіанти включають регорафеніб, кабозантиніб, рамуцирумаб, ленватиніб, сорафеніб, комбінацію ніволумабу та іпіліумабу, пемброліумаб, ніволумаб, достарлімаб-гксли, селперкатиніб, ларотректиніб та ентректиніб.

До початку лікування необхідно провести розбір всіх пацієнтів мультидисциплінарною командою. Ретельна селекція пацієнтів для лікування та активна участь хворих є надзвичайно важливими фактором прогнозу. Існує відносно небагато високоякісних рандомізованих контрольованих досліджень хворих із ГЦК. Рекомендується участь пацієнтів у проспективних клінічних дослідженнях із усіма стадіями захворювання.

Список літератури:

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022;72:7-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35020204>.
2. Fong ZV, Tanabe KK. The clinical management of hepatocellular carcinoma in the United States, Europe, and Asia: a comprehensive and evidence-based comparison and review. *Cancer* 2014;120:2824-2838. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24897995>.
3. PubMed Overview. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/about/>. Accessed September 20, 2022.
4. Islami F, Miller KD, Siegel RL, et al. Disparities in liver cancer occurrence in the United States by race/ethnicity and state. *CA Cancer J Clin* 2017;67:273-289. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28586094>.
5. Petrick JL, Kelly SP, Altekruse SF, et al. Future of hepatocellular carcinoma incidence in the United States forecast through 2030. *J Clin Oncol* 2016;34:1787-1794. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27044939>.
6. Herbst DA, Reddy KR. Risk factors for hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2012;1:180-182. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31186882>.
7. Janevska D, Chaloska-Ivanova V, Janevski V. Hepatocellular carcinoma: Risk factors, diagnosis and treatment. *Open Access Maced J Med Sci* 2015;3:732-736. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27275318>.
8. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:S35-50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15508101>.
9. de Martel C, Maucort-Boulch D, Plummer M, Franceschi S. World-wide relative contribution of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2015;62:1190-1200. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26146815>.
10. Ganne-Carrie N, Nahon P. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2019;70:284-293. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30658729>.
11. Niazi SK, Spaulding A, Brennan E, et al. Mental health and chemical dependency services at US cancer centers. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19:829-838. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33662936>.
12. Kanwal F, Kramer JR, Mapakshi S, et al. Risk of hepatocellular cancer in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2018;155:1828-1837.e22. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30144434>.
13. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:1972-1978. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20209604>.
14. ElMBERG M, Hultcrantz R, EkboM A, et al. Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives. *Gastroenterology* 2003;125:1733-1741. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14724826>.
15. Sun J, Althoff KN, Jing Y, et al. Trends in hepatocellular carcinoma incidence and risk among persons with HIV in the US and Canada, 1996- 2015. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2037512. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33595662>.
16. Ryerson AB, Ehemann CR, Altekruse SF, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2012, featuring the increasing incidence of liver cancer. *Cancer* 2016;122:1312-1337. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26959385>.
17. Di Bisceglie AM, Lyra AC, Schwartz M, et al. Hepatitis C-related hepatocellular carcinoma in the United States: influence of ethnic status. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2060-2063. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14499788>.
18. Chen CJ, Yu MW, Liaw YF. Epidemiological characteristics and risk factors of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:S294-308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9407350>.
19. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002;347:168-174. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12124405>.
20. Chen G, Lin W, Shen F, et al. Past HBV viral load as predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1797-1803. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16817842>.
21. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16391218>.
22. Lee MH, Yang HI, Lu SN, et al. Hepatitis C virus seromarkers and subsequent risk of hepatocellular carcinoma: long-term predictors from a community-based cohort study. *J Clin Oncol* 2010;28:4587-4593. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20855826>.
23. Ishiguro S, Inoue M, Tanaka Y, et al. Impact of viral load of hepatitis C on the incidence of hepatocellular carcinoma: A population-based cohort study (JPHC Study). *Cancer Lett* 2011;300:173-179. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21035947>.
24. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;68:723-750. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29624699>.
25. Alter MJ. The epidemiology of acute and chronic hepatitis C. *Clin Liver Dis* 1997;1:559-568. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15560058>.
26. Ryder SD, Irving WL, Jones DA, et al. Progression of hepatic fibrosis in patients with hepatitis C: a prospective repeat liver biopsy study. *Gut* 2004;53:451-455. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14960533>.
27. Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, et al. Oral direct- acting agent therapy for hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med* 2017;166:637-648. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28319996>.
28. Suwanthawornkul T, Anothaisintawee T, Sobhonslidsuk A, et al. Efficacy of second generation direct-acting antiviral agents for treatment naïve hepatitis C genotype 1: a systematic review and network meta- analysis. *PLoS One* 2015;10:e0145953. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26720298>.
29. Ogata F, Kobayashi M, Akuta N, et al. Outcome of all-oral direct-acting antiviral regimens on the rate of development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus genotype 1-related chronic liver disease. *Oncology* 2017;93:92-98. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28448999>.
30. Carrat F, Fontaine H, Dorival C, et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet* 2019;393:1453-1464. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30765123>.

31. 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;3:1683-1691. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28983565>.
32. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. *J Clin Virol* 2005;34 Suppl 1:1-3. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16461208>.
33. Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, et al. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol* 2005;34:1329-1339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16249217>.
34. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet* 1981;2:1129-1133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6118576>.
35. Thiele M, Gluud LL, Fiolla AD, et al. Large variations in risk of hepatocellular carcinoma and mortality in treatment naive hepatitis B patients: systematic review with meta-analyses. *PLoS One* 2014;9:e107177. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25225801>.
36. Kim WR, Loomba R, Berg T, et al. Impact of long-term tenofovir disoproxil fumarate on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B. *Cancer* 2015;121:3631-3638. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26177866>.
37. Chang MH, You SL, Chen CJ, et al. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1348-1355. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19759364>.
38. Chang MH, You SL, Chen CJ, et al. Long-term effects of hepatitis B immunization of infants in preventing liver cancer. *Gastroenterology* 2016;151:472-480.e1. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27269245>.
39. McMahon BJ, Bulkow LR, Singleton RJ, et al. Elimination of hepatocellular carcinoma and acute hepatitis B in children 25 years after a hepatitis B newborn and catch-up immunization program. *Hepatology* 2011;54:801-807. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21618565>.
40. Blonski W, Kotlyar DS, Forde KA. Non-viral causes of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010;16:3603-3615. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20677332>.
41. Asare GA, Bronz M, Naidoo V, Kew MC. Synergistic interaction between excess hepatic iron and alcohol ingestion in hepatic mutagenesis. *Toxicology* 2008;254:11-18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18852013>.
42. Singal AK, Anand BS. Mechanisms of synergy between alcohol and hepatitis C virus. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:761-772. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17700425>.
43. Volk ML, Marrero JA. Early detection of liver cancer: diagnosis and management. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10:60-66. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18417044>.
44. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016;63:261-283. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26566064>.
45. Beaton MD, Adams PC. Prognostic factors and survival in patients with hereditary hemochromatosis and cirrhosis. *Can J Gastroenterol* 2006;20:257-260. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16609753>.
46. Yeoman AD, Al-Chalabi T, Karani JB, et al. Evaluation of risk factors in the development of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: Implications for follow-up and screening. *Hepatology* 2008;48:863-870. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18752332>.
47. Tansel A, Katz LH, El-Serag HB, et al. Incidence and determinants of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1207-1217.e4. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28215616>.
48. Arnaoutakis DJ, Mavros MN, Shen F, et al. Recurrence patterns and prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2014;21:147-154. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23959056>.
49. McIntyre CA, Chou JF, Gonen M, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with no identifiable risk factors. *HPB (Oxford)* 2021;23:118-126. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32591247>.
50. Makarova-Rusher OV, Altekruze SF, McNeel TS, et al. Population attributable fractions of risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States. *Cancer* 2016;122:1757-1765. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26998818>.
51. Pearson-Stuttard J, Zhou B, Kontis V, et al. Worldwide burden of cancer attributable to diabetes and high body-mass index: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:95-104. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29195904>.
52. Alexander M, Loomis AK, van der Lei J, et al. Risks and clinical predictors of cirrhosis and hepatocellular carcinoma diagnoses in adults with diagnosed NAFLD: real-world study of 18 million patients in four European cohorts. *BMC Med* 2019;17:95. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31104631>.
53. Sohn W, Lee HW, Lee S, et al. Obesity and the risk of primary liver cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Mol Hepatol* 2021;27:157-174. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33238333>.
54. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37:917-923. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12668987>.
55. Takamatsu S, Noguchi N, Kudoh A, et al. Influence of risk factors for metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease on the progression and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2008;55:609-614. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18613418>.
56. Kim NG, Nguyen PP, Dang H, et al. Temporal trends in disease presentation and survival of patients with hepatocellular carcinoma: A real-world experience from 1998 to 2015. *Cancer* 2018;124:2588-2598. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29624631>.
57. Younossi ZM. Review article: current management of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:2-12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18410557>.

58. White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1342-1359.e2. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23041539>.
59. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology* 2006;43:682-689. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16502396>.
60. Yatsuji S, Hashimoto E, Tobari M, et al. Clinical features and outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis compared with cirrhosis caused by chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:248-254. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19032450>.
61. Loomba R, Lim JK, Patton H, El-Serag HB. AGA clinical practice update on screening and surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic fatty liver disease: Expert review. *Gastroenterology* 2020;158:1822-1830. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32006545>.
62. El-Serag HB, Davila JA. Is fibrolamellar carcinoma different from hepatocellular carcinoma? A US population-based study. *Hepatology* 2004;39:798-803. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14999699>.
63. Stipa F, Yoon SS, Liau KH, et al. Outcome of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2006;106:1331-1338. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16475212>.
64. Mayo SC, Mavros MN, Nathan H, et al. Treatment and prognosis of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma: a national perspective. *J Am Coll Surg* 2014;218:196-205. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24315886>.
65. Groeschl RT, Miura JT, Wong RK, et al. Multi-institutional analysis of recurrence and survival after hepatectomy for fibrolamellar carcinoma. *J Surg Oncol* 2014;110:412-415. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24844420>.
66. Lafaro KJ, Pawlik TM. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: current clinical perspectives. *J Hepatocell Carcinoma* 2015;2:151-157. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27508204>.
67. Honeyman JN, Simon EP, Robine N, et al. Detection of a recurrent DNAJB1-PRKACA chimeric transcript in fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Science* 2014;343:1010-1014. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24578576>.
68. Cornella H, Alsinet C, Sayols S, et al. Unique genomic profile of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2015;148:806-818.e10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25557953>.
69. Darcy DG, Chiaroni-Clarke R, Murphy JM, et al. The genomic landscape of fibrolamellar hepatocellular carcinoma: whole genome sequencing of ten patients. *Oncotarget* 2015;6:755-770. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25605237>.
70. Graham RP, Jin L, Knutson DL, et al. DNAJB1-PRKACA is specific for fibrolamellar carcinoma. *Mod Pathol* 2015;28:822-829. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25698061>.
71. El Dika I, Mayer RJ, Venook AP, et al. A multicenter randomized three-arm phase II study of (1) everolimus, (2) estrogen deprivation therapy (EDT) with leuprolide + letrozole, and (3) everolimus + EDT in patients with unresectable fibrolamellar carcinoma. *Oncologist* 2020;25:925-e1603. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32400000>.
72. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018;67:358-380. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28130846>.
73. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908-943. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22424438>.
74. Zhang B-H, Yang B-H, Tang Z-Y. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417-422. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15042359>.
75. Chang P-E, Ong W-C, Lui H-F, Tan C-K. Is the prognosis of young patients with hepatocellular carcinoma poorer than the prognosis of older patients? A comparative analysis of clinical characteristics, prognostic features, and survival outcome. *J Gastroenterol* 2008;43:881-888. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19012042>.
76. El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Reddy KR. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;134:1752-1763. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18471552>.
77. Waidely E, Al-Yuobi AR, Bashammakh AS, et al. Serum protein biomarkers relevant to hepatocellular carcinoma and their detection. *Analyst* 2016;141:36-44. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26606739>.
78. Zhang B, Yang B. Combined alpha fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. *J Med Screen* 1999;6:108-110. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10444731>.
79. Tong MJ, Rosinski AA, Huynh CT, et al. Long-term survival after surveillance and treatment in patients with chronic viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Hepatol Commun* 2017;1:595-608. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29404481>.
80. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009;49:658-664. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19177576>.
81. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2010;138:493-502. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19852963>.
82. Tangkijvanich P, Anukulkarnkusol N, Suwangool P, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: analysis based on serum alpha-fetoprotein levels. *J Clin Gastroenterol* 2000;31:302-308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11129271>.
83. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, et al. Surveillance imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2018;154:1706-1718. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29425931>.
84. Arrieta O, Cacho B, Morales-Espinosa D, et al. The progressive elevation of alpha fetoprotein for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *BMC Cancer* 2007;7:28. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17288606>.
85. Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC. *Schiff's Diseases of the Liver*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins (LWW); 2007.

86. Liver imaging reporting and data system version 2017. 2018. Available at: <http://www.acr.org/quality-safety/resources/LIRADS>. Accessed April 2, 2019.
87. Ioannou GN. HCC surveillance after SVR in patients with F3/F4 fibrosis. *J Hepatol* 2021;74:458-465. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33303216>.
88. Luo JC, Hwang SJ, Wu JC, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma patients with paraneoplastic syndromes. *Hepatogastroenterology* 2002;49:1315-1319. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12239934>.
89. Gera S, Ettl M, Acosta-Gonzalez G, Xu R. Clinical features, histology, and histogenesis of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *World J Hepatol* 2017;9:300-309. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28293379>.
90. O'Connor K, Walsh JC, Schaeffer DF. Combined hepatocellular- cholangiocarcinoma (cHCC-CC): a distinct entity. *Ann Hepatol* 2014;13:317-322. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24756005>.
91. Li DB, Si XY, Wang SJ, Zhou YM. Long-term outcomes of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma after hepatectomy or liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2019;18:12-18. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30442549>.
92. Li R, Yang D, Tang CL, et al. Combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma (biphenotypic) tumors: clinical characteristics, imaging features of contrast-enhanced ultrasound and computed tomography. *BMC Cancer* 2016;16:158. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26917546>.
93. Kassahun WT, Hauss J. Management of combined hepatocellular and cholangiocarcinoma. *Int J Clin Pract* 2008;62:1271-1278. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18284443>.
94. Yano Y, Yamamoto J, Kosuge T, et al. Combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: a clinicopathologic study of 26 resected cases. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33:283-287. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12913082>.
95. Yin X, Zhang BH, Qiu SJ, et al. Combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: clinical features, treatment modalities, and prognosis. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2869-2876. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22451237>.
96. Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol* 1954;30:969-977. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13197542>.
97. Marrero JA, Hussain HK, Nghiem HV, et al. Improving the prediction of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with an arterially-enhancing liver mass. *Liver Transpl* 2005;11:281-289. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15719410>.
98. Miller G, Schwartz LH, D'Angelica M. The use of imaging in the diagnosis and staging of hepatobiliary malignancies. *Surg Oncol Clin N Am* 2007;16:343-368. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17560517>.
99. Forner A, Vilana R, Ayuso C, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;47:97- 104. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18069697>.
100. Choi JY, Lee JM, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part II. Extracellular agents, hepatobiliary agents, and ancillary imaging features. *Radiology* 2014;273:30-50. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25247563>.
101. Tang A, Bashir MR, Corwin MT, et al. Evidence supporting LI-RADS major features for CT- and MR imaging-based diagnosis of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Radiology* 2018;286:29-48. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29166245>.
102. Dietrich CF, Nolsoe CP, Barr RG, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the liver-update 2020 WFUMB in cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM, and FLAUS. *Ultrasound Med Biol* 2020;46:2579-2604. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32713788>.
103. Chou R, Cuevas C, Fu R, et al. Imaging techniques for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;162:697-711. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25984845>.
104. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006;101:513-523. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16542288>.
105. Sun DW, An L, Wei F, et al. Prognostic significance of parameters from pretreatment (18)F-FDG PET in hepatocellular carcinoma: a meta- analysis. *Abdom Radiol (NY)* 2016;41:33-41. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26830609>.
106. Lin CY, Chen JH, Liang JA, et al. 18F-FDG PET or PET/CT for detecting extrahepatic metastases or recurrent hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2012;81:2417-2422. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21899970>.
107. Park JW, Kim JH, Kim SK, et al. A prospective evaluation of 18F- FDG and 11C-acetate PET/CT for detection of primary and metastatic hepatocellular carcinoma. *J Nucl Med* 2008;49:1912-1921. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18997056>.
108. Lee YJ, Lee JM, Lee JS, et al. Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging-a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 2015;275:97-109. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559230>.
109. Roberts LR, Sirlin CB, Zaiem F, et al. Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2018;67:401-421. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28859233>.
110. Kierans AS, Kang SK, Rosenkrantz AB. The diagnostic performance of dynamic contrast-enhanced MR imaging for detection of small hepatocellular carcinoma measuring up to 2 cm: a meta-analysis. *Radiology* 2016;278:82-94. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26098460>.
111. Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut* 2010;59:638-644. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19951909>.

112. Schellhaas B, Wildner D, Pfeifer L, et al. LI-RADS-CEUS - proposal for a contrast-enhanced ultrasound algorithm for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in high-risk populations. *Ultraschall Med* 2016;37:627-634. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27486793>.
113. Campos JT, Sirlin CB, Choi JY. Focal hepatic lesions in Gd-EOB- DTPA enhanced MRI: The atlas. *Insights Imaging* 2012;3:451-474. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22700119>.
114. Min JH, Lee MW, Park HS, et al. Interobserver variability and diagnostic performance of gadoxetic acid-enhanced MRI for predicting microvascular invasion in hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2020;297:573-581. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32990512>.
115. Welle CL, Guglielmo FF, Venkatesh SK. MRI of the liver: Choosing the right contrast agent. *Abdom Radiol (NY)* 2020;45:384-392. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31392396>.
116. Zech CJ, Ba-Ssalamah A, Berg T, et al. Consensus report from the 8th International Forum for Liver Magnetic Resonance Imaging. *Eur Radiol* 2020;30:370-382. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31385048>.
117. Chang TT, Sawhney R, Monto A, et al. Implementation of a multidisciplinary treatment team for hepatocellular cancer at a Veterans Affairs Medical Center improves survival. *HPB (Oxford)* 2008;10:405-411. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19088925>.
118. Yopp AC, Mansour JC, Beg MS, et al. Establishment of a multidisciplinary hepatocellular carcinoma clinic is associated with improved clinical outcome. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1287-1295. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24318095>.
119. Agarwal PD, Phillips P, Hillman L, et al. Multidisciplinary management of hepatocellular carcinoma improves access to therapy and patient survival. *J Clin Gastroenterol* 2017;51:845-849. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28877082>.
120. Serper M, Taddei TH, Mehta R, et al. Association of provider specialty and multidisciplinary care with hepatocellular carcinoma treatment and mortality. *Gastroenterology* 2017;152:1954-1964. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28283421>.
121. Farinati F, Marino D, De Giorgio M, et al. Diagnostic and prognostic role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: both or neither? *Am J Gastroenterol* 2006;101:524-532. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16542289>.
122. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, et al. Serum alpha- fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol* 2001;34:570-575. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11394657>.
123. Gregory JJ, Jr., Finlay JL. Alpha-fetoprotein and beta-human chorionic gonadotropin: their clinical significance as tumour markers. *Drugs* 1999;57:463-467. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235686>.
124. Torzilli G, Minagawa M, Takayama T, et al. Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine-needle biopsy. *Hepatology* 1999;30:889-893. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10498639>.
125. Levy I, Greig PD, Gallinger S, et al. Resection of hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy. *Ann Surg* 2001;234:206-209. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11505066>.
126. Lok AS, Lai CL. alpha-Fetoprotein monitoring in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection: role in the early detection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1989;9:110-115. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2461890>.
127. Bialecki ES, Di Bisceglie AM. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 2005;7:26-34. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18333158>.
128. Debruyne EN, Delanghe JR. Diagnosing and monitoring hepatocellular carcinoma with alpha-fetoprotein: new aspects and applications. *Clin Chim Acta* 2008;395:19-26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18538135>.
129. Durazo FA, Blatt LM, Corey WG, et al. Des-gamma- carboxyprothrombin, alpha-fetoprotein and AFP-L3 in patients with chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:1541-1548. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18422961>.
130. Marrero JA, Feng Z, Wang Y, et al. Alpha-fetoprotein, des-gamma carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009;137:110-118. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19362088>.
131. Johnson PJ, Pirrie SJ, Cox TF, et al. The detection of hepatocellular carcinoma using a prospectively developed and validated model based on serological biomarkers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:144-153. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24220911>.
132. Berhane S, Toyoda H, Tada T, et al. Role of the GALAD and BALAD- 2 serologic models in diagnosis of hepatocellular carcinoma and prediction of survival in patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:875-886.e6. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26775025>.
133. Yang JD, Addissie BD, Mara KC, et al. GALAD score for hepatocellular carcinoma detection in comparison with liver ultrasound and proposal of GALADUS score. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019;28:531-538. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30464023>.
134. Best J, Bechmann LP, Sowa JP, et al. GALAD score detects early hepatocellular carcinoma in an international cohort of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:728-735.e4. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31712073>.
135. Pomfret EA, Washburn K, Wald C, et al. Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Liver Transpl* 2010;16:262-278. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20209641>.
136. DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G. Vascular disorders of the liver. *Hepatology* 2009;49:1729-1764. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19399912>.
137. Malaguarnera G, Paladina I, Giordano M, et al. Serum markers of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Dis Markers* 2013;34:219-228. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23396291>.
138. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005;366:1303-1314. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16214602>.

139. Stewart CJR, Coldewey J, Stewart IS. Comparison of fine needle aspiration cytology and needle core biopsy in the diagnosis of radiologically detected abdominal lesions. *J Clin Pathol* 2002;55:93-97. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11865001>.
140. Pupulim LF, Felce-Dachez M, Paradis V, et al. Algorithm for immediate cytologic diagnosis of hepatic tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:208-212. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18287414>.
141. Asmis T, Balaa F, Scully L, et al. Diagnosis and management of hepatocellular carcinoma: results of a consensus meeting of The Ottawa Hospital Cancer Centre. *Curr Oncol* 2010;17:6-12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20404972>.
142. Renshaw AA, Haja J, Wilbur DC, Miller TR. Fine-needle aspirates of adenocarcinoma/metastatic carcinoma that resemble hepatocellular carcinoma: correlating cytologic features and performance in the College of American Pathologists Nongynecologic Cytology Program. *Arch Pathol Lab Med* 2005;129:1217-1221. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16196506>.
143. Pawlik TM, Gleisner AL, Anders RA, et al. Preoperative assessment of hepatocellular carcinoma tumor grade using needle biopsy: implications for transplant eligibility. *Ann Surg* 2007;245:435-442. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17435551>.
144. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49:1335-1374. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19330875>.
145. Katyal S, Oliver JH, Peterson MS, et al. Extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2000;216:698-703. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10966697>.
146. Natsuzaka M, Omura T, Akaike T, et al. Clinical features of hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastases. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1781-1787. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16246200>.
147. Harding JJ, Abu-Zeinah G, Chou JF, et al. Frequency, morbidity, and mortality of bone metastases in advanced hepatocellular carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16:50-58. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29295881>.
148. Dodd GD, 3rd, Baron RL, Oliver JH, 3rd, et al. Enlarged abdominal lymph nodes in end-stage cirrhosis: CT-histopathologic correlation in 507 patients. *Radiology* 1997;203:127-130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9122379>.
149. Cooper GS, Bellamy P, Dawson NV, et al. A prognostic model for patients with end-stage liver disease. *Gastroenterology* 1997;113:1278-1288. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9322523>.
150. Bruix J, Castells A, Bosch J, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996;111:1018-1022. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8831597>.
151. Groszmann RJ, Wongcharatrawee S. The hepatic venous pressure gradient: anything worth doing should be done right. *Hepatology* 2004;39:280-282. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767976>.
152. Boyer TD. Changing clinical practice with measurements of portal pressure. *Hepatology* 2004;39:283-285. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767977>.
153. Thalheimer U, Mela M, Patch D, Burroughs AK. Targeting portal pressure measurements: a critical reappraisal. *Hepatology* 2004;39:286-290. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767978>.
154. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-470. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11172350>.
155. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:864-871. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10733541>.
156. Martin AP, Bartels M, Hauss J, Fangmann J. Overview of the MELD score and the UNOS adult liver allocation system. *Transplant Proc* 2007;39:3169-3174. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18089345>.
157. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, et al. Systematic review: The model for end-stage liver disease--should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:1079-1089. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16305721>.
158. Saxena V, Lai JC. Kidney failure and liver allocation: Current practices and potential improvements. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015;22:391-398. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26311601>.
159. Johnson PJ, Pinato DJ, Kalyuzhnyy A, Toyoda H. Breaking the Child-Pugh dogma in hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2022;40:2078-2082. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35344390>.
160. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol* 2015;33:550-558. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25512453>.
161. Oikonomou T, Goulis L, Doumtsios P, et al. ALBI and PALBI grades are associated with the outcome of patients with stable decompensated cirrhosis. *Ann Hepatol* 2019;18:126-136. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31113581>.
162. Wan SZ, Nie Y, Zhang Y, et al. Assessing the prognostic performance of the Child-Pugh, Model for End-Stage Liver Disease, and Albumin-Bilirubin scores in patients with decompensated cirrhosis: A large Asian cohort from gastroenterology department. *Dis Markers* 2020;2020:5193028. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32148566>.
163. Fan ST. Liver functional reserve estimation: state of the art and relevance for local treatments: the Eastern perspective. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010;17:380-384. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19865790>.
164. Fan ST, Lai EC, Lo CM, et al. Hospital mortality of major hepatectomy for hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis. *Arch Surg* 1995;130:198-203. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7848092>.
165. Kudo M, Izumi N, Kokudo N, et al. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: Consensus-Based Clinical Practice Guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 updated version. *Dig Dis* 2011;29:339-364. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21829027>.
166. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona 2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35:421-430. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11592607>.
167. Dohmen K. Many staging systems for hepatocellular carcinoma: evolution from Child-Pugh, Okuda to SLiDe. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1227-1232. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15482527>.

168. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005;41:707-716. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15795889>.
169. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-649. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4541913>.
170. Amin MB, ed AJCC Cancer Staging Manual. In: Cancer AJCo, ed (ed 8th). Chicago, IL: Springer; 2017.
171. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985;56:918-928. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2990661>.
172. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, et al. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. *J Hepatol* 1999;31:133-141. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10424293>.
173. Leung TWT, Tang AMY, Zee B, et al. 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;94:1760-1769. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920539>.
174. 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;38:207-215. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12673442>.
175. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 1998;28:751-755. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9731568>.
176. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol* 2022;76:681-693. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34801630>.
177. Omagari K, Honda S, Kadokawa Y, et al. Preliminary analysis of a newly proposed prognostic scoring system (SLiDe score) for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:805-811. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15209629>.
178. Huo T-I, Lin H-C, Huang Y-H, et al. The model for end-stage liver disease-based Japan Integrated Scoring system may have a better predictive ability for patients with hepatocellular carcinoma undergoing locoregional therapy. *Cancer* 2006;107:141-148. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16708358>.
179. Limquiaco JL, Wong GLH, Wong VWS, et al. Evaluation of model for end stage liver disease (MELD)-based systems as prognostic index for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:63-69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19054256>.
180. Nanashima A, Sumida Y, Abo T, et al. Modified Japan Integrated Staging is currently the best available staging system for hepatocellular carcinoma patients who have undergone hepatectomy. *J Gastroenterol* 2006;41:250-256. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16699859>.
181. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-1236. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16250051>.
182. Wang J-H, Changchien C-S, Hu T-H, et al. The efficacy of treatment schedules according to Barcelona Clinic Liver Cancer staging for hepatocellular carcinoma - Survival analysis of 3892 patients. *Eur J Cancer* 2008;44:1000-1006. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18337087>.
183. Kamarajah SK, Frankel TL, Sonnenday C, et al. Critical evaluation of the American Joint Commission on Cancer (AJCC) 8th edition staging system for patients with hepatocellular carcinoma (HCC): A Surveillance, Epidemiology, End Results (SEER) analysis. *J Surg Oncol* 2018;117:644-650. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29127719>.
184. Vauthey J-N, Ribero D, Abdalla EK, et al. Outcomes of liver transplantation in 490 patients with hepatocellular carcinoma: validation of a uniform staging after surgical treatment. *J Am Coll Surg* 2007;204:1016-1027. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17481532>.
185. Huitzil-Melendez FD, Capanu M, O'Reilly EM, et al. Advanced hepatocellular carcinoma: which staging systems best predict prognosis? *J Clin Oncol* 2010;28:2889-2895. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20458042>.
186. Cho YK, Chung JW, Kim JK, et al. Comparison of 7 staging systems for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *Cancer* 2008;112:352-361. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18008352>.
187. Collette S, Bonnetain F, Paoletti X, et al. Prognosis of advanced hepatocellular carcinoma: comparison of three staging systems in two French clinical trials. *Ann Oncol* 2008;19:1117-1126. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18303031>.
188. Cabibbo G, Enea M, Attnasio M, et al. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;51:1274-1283. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20112254>.
189. Guglielmi A, Ruzzenente A, Pachera S, et al. Comparison of seven staging systems in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma in a cohort of patients who underwent radiofrequency ablation with complete response. *Am J Gastroenterol* 2008;103:597-604. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17970836>.
190. Vitale A, Morales RR, Zanusi G, et al. Barcelona Clinic Liver Cancer staging and transplant survival benefit for patients with hepatocellular carcinoma: a multicentre, cohort study. *The Lancet Oncology* 2011;12:654-662. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21684210>.
191. Cho CS, Gonen M, Shia J, et al. A novel prognostic nomogram is more accurate than conventional staging systems for predicting survival after resection of hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg* 2008;206:281-291. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18222381>.
192. Nathan H, Schulick RD, Choti MA, Pawlik TM. Predictors of survival after resection of early hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2009;249:799-805. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19387322>.
193. Nathan H, Mentha G, Marques HP, et al. Comparative performances of staging systems for early hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 2009;11:382-390. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19768142>.

194. Truty MJ, Vauthey J-N. Surgical resection of high-risk hepatocellular carcinoma: patient selection, preoperative considerations, and operative technique. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1219-1225. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20405326>.
195. Pawlik TM, Poon RT, Abdalla EK, et al. Critical appraisal of the clinical and pathologic predictors of survival after resection of large hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 2005;140:450-457. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15897440>.
196. Chok KS, Ng KK, Poon RT, et al. Impact of postoperative complications on long-term outcome of curative resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2009;96:81-87. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19065644>.
197. Kianmanesh R, Regimbeau JM, Belghiti J. Selective approach to major hepatic resection for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:51-63. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12735129>.
198. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;30:1434-1440. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10573522>.
199. Poon RT-P, Fan ST, Lo CM, et al. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation. *Ann Surg* 2002;235:373-382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11882759>.
200. Seo DD, Lee HC, Jang MK, et al. Preoperative portal vein embolization and surgical resection in patients with hepatocellular carcinoma and small future liver remnant volume: comparison with transarterial chemoembolization. *Ann Surg Oncol* 2007;14:3501-3509. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17899289>.
201. Wei AC, Tung-Ping Poon R, Fan ST, Wong J. Risk factors for perioperative morbidity and mortality after extended hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2003;90:33-41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12520572>.
202. Faber W, Stockmann M, Schirmer C, et al. Significant impact of patient age on outcome after liver resection for HCC in cirrhosis. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:208-213. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24275202>.
203. Ribero D, Curley SA, Imamura H, et al. Selection for resection of hepatocellular carcinoma and surgical strategy: indications for resection, evaluation of liver function, portal vein embolization, and resection. *Ann Surg Oncol* 2008;15:986-992. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18236112>.
204. Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, et al. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2015;61:526-536. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25212123>.
205. Santambrogio R, Kluger MD, Costa M, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh's A cirrhosis: is clinical evidence of portal hypertension a contraindication? *HPB (Oxford)* 2013;15:78-84. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23216782>.
206. Tsai TJ, Chau GY, Lui WY, et al. Clinical significance of microscopic tumor venous invasion in patients with resectable hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2000;127:603-608. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10840353>.
207. Abdalla EK, Denys A, Hasegawa K, et al. Treatment of large and advanced hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15:979-985. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18236115>.
208. Jonas S, Bechstein WO, Steinmuller T, et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 2001;33:1080-1086. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11343235>.
209. Vauthey J-N, Lauwers GY, Esnaola NF, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:1527-1536. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11896101>.
210. Glantzounis GK, Paliouras A, Stylianidi MC, et al. The role of liver resection in the management of intermediate and advanced stage 2018;44:195-208. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29258719>.
211. Yamakado K, Nakatsuka A, Takaki H, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation combined with chemoembolization versus hepatectomy. *Radiology* 2008;247:260-266. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18305190>.
212. Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K, et al. Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. *Hepatology* 1997;26:1176-1181. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9362359>.
213. Kishi Y, Abdalla EK, Chun YS, et al. Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies: evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. *Ann Surg* 2009;250:540-548. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19730239>.
214. Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM, et al. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2007;94:274-286. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17315288>.
215. Glantzounis GK, Tokidis E, Basourakos SP, et al. The role of portal vein embolization in the surgical management of primary hepatobiliary cancers. A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:32-41. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27283892>.
216. Brouquet A, Andreou A, Shindoh J, Vauthey J-N. Methods to improve resectability of hepatocellular carcinoma. In: Schlag PM, Senn H-J, eds. *Recent Results in Cancer Research*. Vol. 190: Springer; 2013:57-67.
217. Vouche M, Lewandowski RJ, Atassi R, et al. Radiation lobectomy: Time-dependent analysis of future liver remnant volume in unresectable liver cancer as a bridge to resection. *J Hepatol* 2013;59:1029-1036. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23811303>.
218. Chapelle T, Op de Beeck B, Roeyen G, et al. Measuring future liver remnant function prior to hepatectomy may guide the indication for portal vein occlusion and avoid posthepatectomy liver failure: a prospective interventional study. *HPB (Oxford)* 2017;19:108-117. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27956027>.
219. Martel G, Cieslak KP, Huang R, et al. Comparison of techniques for volumetric analysis of the future liver remnant: implications for major hepatic resections. *HPB (Oxford)* 2015;17:1051-1057. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26373675>.

220. Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, et al. The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer. *Hepatology* 2015;62:440-451. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25678263>.
221. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1344-1354. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26361969>.
222. Qi YP, Zhong JH, Liang ZY, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma involving microvascular invasion. *Am J Surg* 2019;217:739-744. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30103903>.
223. Chen ZH, Zhang XP, Zhou TF, et al. Adjuvant transarterial chemoembolization improves survival outcomes in hepatocellular carcinoma with microvascular invasion: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2019;45:2188-2196. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31256949>.
224. Yin J, Li N, Han Y, et al. Effect of antiviral treatment with nucleotide/nucleoside analogs on postoperative prognosis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: a two-stage longitudinal clinical study. *J Clin Oncol* 2013;31:3647-3655. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24002499>.
225. Huang G, Lau WY, Wang ZG, et al. Antiviral therapy improves postoperative survival in patients with hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2015;261:56-66. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25072444>.
226. Xu J, Li J, Chen J, Liu ZJ. Effect of adjuvant interferon therapy on hepatitis b/c virus-related hepatocellular carcinoma after curative therapy - meta-analysis. *Adv Clin Exp Med* 2015;24:331-340. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25931368>.
227. Xia BW, Zhang YC, Wang J, et al. Efficacy of antiviral therapy with nucleotide/nucleoside analogs after curative treatment for patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015;39:458-468. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25650304>.
228. Manthravadi S, Paleti S, Pandya P. Impact of sustained viral response postcurative therapy of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2017;140:1042-1049. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27861842>.
229. Reig M, Boix L, Bruix J. The impact of direct antiviral agents on the development and recurrence of hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2017;37 Suppl 1:136-139. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28052619>.
230. Torres HA, Shigle TL, Hammoudi N, et al. The oncologic burden of hepatitis C virus infection: A clinical perspective. *CA Cancer J Clin* 2017;67:411-431. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28683174>.
231. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2016;65:727-733. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27349488>.
232. Furtado R, Crawford M, Sandroussi C. Systematic review and meta-analysis of adjuvant i(131) lipiodol after excision of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014;21:2700-2707. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24743904>.
233. Zhu GQ, Shi KQ, Yu HJ, et al. Optimal adjuvant therapy for resected hepatocellular carcinoma: a systematic review with network meta-analysis. *Oncotarget* 2015;6:18151-18161. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26061709>.
234. Lee JH, Lee JH, Lim YS, et al. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2015;148:1383-1391.e6. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25747273>.
235. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, et al. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant* 2010;10:1420-1427. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20486907>.
236. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-699. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8594428>.
237. Mazzaferro V, Chun YS, Poon RTP, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1001-1007. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18236119>.
238. OPTN/UNOS policy notice modification to hepatocellular carcinoma (HCC) extension criteria. Available at: https://optn.transplant.hrsa.gov/media/2411/modification-to-hcc-auto-approval-criteria_policy-notice.pdf.
239. Cha CH, Ruo L, Fong Y, et al. Resection of hepatocellular carcinoma in patients otherwise eligible for transplantation. *Ann Surg* 2003;238:315-321; discussion 321-323. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501497>.
240. Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Difference in tumor invasiveness in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma fulfilling the Milan criteria treated by resection and transplantation: impact on long-term survival. *Ann Surg* 2007;245:51-58. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17197965>.
241. Shah SA, Cleary SP, Tan JC, et al. An analysis of resection vs transplantation for early hepatocellular carcinoma: defining the optimal therapy at a single institution. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2608-2614. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17522942>.
242. Facciuto ME, Koneru B, Rocca JP, et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria. Results of liver resection, salvage transplantation, and primary liver transplantation. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1383-1391. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18320284>.
243. OPTN Policies Effective as of June 8 2020 [Modify HOPE Act Variance Correction]. Available at: https://optn.transplant.hrsa.gov/media/1200/optn_policies.pdf.
244. Ioannou GN, Perkins JD, Carithers RL. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: impact of the MELD allocation system and predictors of survival. *Gastroenterology* 2008;134:1342-1351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18471511>.
245. Volk ML, Vijan S, Marrero JA. A novel model measuring the harm of transplanting hepatocellular carcinoma exceeding Milan criteria. *Am J Transplant* 2008;8:839-846. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18318783>.
246. Duffy JP, Vardanian A, Benjamin E, et al. Liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma should be expanded: a 22-year experience with 467 patients at UCLA. *Ann Surg* 2007;246:502-509. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17717454>.

247. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33:1394-1403. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11391528>.
248. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. *Liver Transpl* 2002;8:873-883. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12360427>.
249. Volk M, Marrero JA. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: who benefits and who is harmed? *Gastroenterology* 2008;134:1612-1614. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18471530>.
250. Lee S-G, Hwang S, Moon D-B, et al. Expanded indication criteria of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma at one large-volume center. *Liver Transpl* 2008;14:935-945. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18581465>.
251. Wan P, Xia Q, Zhang JJ, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma exceeding the Milan criteria: a single-center experience. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140:341-348. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24374832>.
252. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology* 2012;143:986-994.e3; quiz e914-915. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22750200>.
253. Notarpaolo A, Layese R, Magistri P, et al. Validation of the AFP model as a predictor of HCC recurrence in patients with viral hepatitis-related cirrhosis who had received a liver transplant for HCC. *J Hepatol* 2017;66:552-559. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27899297>.
254. Mehta N, Heimbach J, Harnois DM, et al. Validation of a risk estimation of tumor recurrence after transplant (RETREAT) score for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplant. *JAMA Oncol* 2017;3:493-500. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27838698>.
255. Kim J, Ko ME, Nelson RA, et al. Increasing age and survival after orthotopic liver transplantation for patients with hepatocellular cancer. *J Am Coll Surg* 2014;218:431-438. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24559955>.
256. Kozyreva ON, Chi D, Clark JW, et al. A multicenter retrospective study on clinical characteristics, treatment patterns, and outcome in elderly patients with hepatocellular carcinoma. *Oncologist* 2011;16:310-318. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21349948>.
257. Zhao LY, Huo RR, Xiang X, et al. Hepatic resection for elderly patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review of more than 17,000 patients. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;12:1059-1068. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30145919>.
258. Fujiki M, Aucejo F, Kim R. General overview of neo-adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma before liver transplantation: necessity or option? *Liver Int* 2011;31:1081-1089. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22008644>.
259. Xing M, Sakaria S, Dhanasekaran R, et al. Bridging locoregional therapy prolongs survival in patients listed for liver transplant with hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2017;40:410-420. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27900445>.
260. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:698-711. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18477802>.
261. Majno P, Giostra E, Mentha G. Management of hepatocellular carcinoma on the waiting list before liver transplantation: time for controlled trials? *Liver Transpl* 2007;13:S27-35. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17969086>.
262. Pompili M, Mirante VG, Rondinara G, et al. 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;11:1117-1126. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16123960>.
263. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg* 2004;240:900-909. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15492574>.
264. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, et al. A follow-up analysis of the pattern and predictors of dropout from the waiting list for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: implications for the current organ allocation policy. *Liver Transpl* 2003;9:684-692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12827553>.
265. DuBay DA, Sandroussi C, Kachura JR, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *HPB (Oxford)* 2011;13:24-32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21159100>.
266. Tsochatzis E, Garcovich M, Marelli L, et al. Transarterial embolization as neo-adjuvant therapy pretransplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2013;33:944-949. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23530918>.
267. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429-442. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12540794>.
268. Richard HM, Silberzweig JE, Mitty HA, et al. Hepatic arterial complications in liver transplant recipients treated with pretransplantation chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2000;214:775-779. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10715045>.
269. Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, et al. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transpl* 2003;9:557-563. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12783395>.
270. Hayashi PH, Ludkowski M, Forman LM, et al. Hepatic artery chemoembolization for hepatocellular carcinoma in patients listed for liver transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:782-787. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15084175>.
271. Nicolini D, Svegliati-Baroni G, Candelari R, et al. Doxorubicin-eluting bead vs conventional transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2013;19:5622-5632. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24039354>.
272. Kulik LM, Atassi B, van Holsbeeck L, et al. Yttrium-90 microspheres (TheraSphere) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation. *J Surg Oncol* 2006;94:572-586. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17048240>.

273. Sandroussi C, Dawson LA, Lee M, et al. Radiotherapy as a bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transpl Int* 2010;23:299-306. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19843294>.
274. Lu L, Zeng J, Wen Z, et al. Transcatheter arterial chemoembolisation followed by three-dimensional conformal radiotherapy versus transcatheter arterial chemoembolisation alone for primary hepatocellular carcinoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2:CD012244. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30776082>.
275. Kulik L, Heimbach JK, Zaiem F, et al. Therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2018;67:381-400. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28859222>.
276. Freeman RB, Steffick DE, Guidinger MK, et al. Liver and intestine transplantation in the United States, 1997-2006. *Am J Transplant* 2008;8:958-976. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18336699>.
277. Campos BD, Botha JF. Transplantation for hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:409-416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19406041>.
278. Toso C, Mentha G, Kneteman NM, Majno P. The place of downstaging for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2010;52:930-936. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20385428>.
279. Yao FY, Fidelman N. Reassessing the boundaries of liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Where do we stand with tumor down-staging? *Hepatology* 2016;63:1014-1025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26560491>.
280. Parikh ND, Waljee AK, Singal AG. Downstaging hepatocellular carcinoma: A systematic review and pooled analysis. *Liver Transpl* 2015;21:1142-1152. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25981135>.
281. Kardashian A, Florman SS, Haydel B, et al. Liver transplantation outcomes in a U.S. multicenter cohort of 789 patients with hepatocellular carcinoma presenting beyond Milan criteria. *Hepatology* 2020;72:2014-2028. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32124453>.
282. Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. *Am J Transplant* 2008;8:2547-2557. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19032223>.
283. Yao FY, Kerlan RK, Jr., Hirose R, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2008;48:819-827. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18688876>.
284. Chapman WC, Majella Doyle MB, Stuart JE, et al. Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Ann Surg* 2008;248:617-625. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18936575>.
285. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant* 2009;9:1920-1928. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19552767>.
286. Yao FY, Mehta N, Flemming J, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology* 2015;61:1968-1977. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25689978>.
287. De Luna W, Sze DY, Ahmed A, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma as downstaging therapy and a bridge toward liver transplantation. *Am J Transplant* 2009;9:1158-1168. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19344435>.
288. Jang JW, You CR, Kim CW, et al. Benefit of downsizing hepatocellular carcinoma in a liver transplant population. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:415-423. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821808>.
289. Millonig G, Graziadei IW, Freund MC, et al. Response to preoperative chemoembolization correlates with outcome after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2007;13:272-279. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17256758>.
290. Otto G, Herber S, Heise M, et al. Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2006;12:1260-1267. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16826556>.
291. Mazzaferro V, Citterio D, Bhoori S, et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:947-956. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32615109>.
292. Tabrizian P, Holzner ML, Mehta N, et al. Ten-year outcomes of liver transplant and downstaging for hepatocellular carcinoma. *JAMA Surg* 2022;157:779-788. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35857294>.
293. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19097774>.
294. Duke E, Deng J, Ibrahim SM, et al. Agreement between competing imaging measures of response of hepatocellular carcinoma to yttrium-90 radioembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21:515-521. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20172741>.
295. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30:52-60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20175033>.
296. Riaz A, Miller FH, Kulik LM, et al. Imaging response in the primary index lesion and clinical outcomes following transarterial locoregional therapy for hepatocellular carcinoma. *JAMA* 2010;303:1062-1069. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20233824>.
297. Sato Y, Watanabe H, Sone M, et al. Tumor response evaluation criteria for HCC (hepatocellular carcinoma) treated using TACE (transcatheter arterial chemoembolization): RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) version 1.1 and mRECIST (modified RECIST): JIVROSG-0602. *Ups J Med Sci* 2013;118:16-22. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23167460>.

298. Takada J, Hidaka H, Nakazawa T, et al. Modified response evaluation criteria in solid tumors is superior to response evaluation criteria in solid tumors for assessment of responses to sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *BMC Res Notes* 2015;8:609. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26502722>.
299. Riaz A, Ryu RK, Kulik LM, et al. Alpha-fetoprotein response after locoregional therapy for hepatocellular carcinoma: oncologic marker of radiologic response, progression, and survival. *J Clin Oncol* 2009;27:5734-5742. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805671>.
300. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999;210:655-661. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10207464>.
301. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003;228:235-240. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12759473>.
302. Lin S-M, Lin C-J, Lin C-C, et al. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma \leq or \geq 4 cm. *Gastroenterology* 2004;127:1714-1723. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15578509>.
303. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, et al. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005;54:1151-1156. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16009687>.
304. Shiina S, Teratani T, Obi S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005;129:122-130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16012942>.
305. Brunello F, Veltri A, Carucci P, et al. Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:727-735. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18569991>.
306. Giorgio A, Di Sarno A, De Stefano G, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma compared to percutaneous ethanol injection in treatment of cirrhotic patients: an Italian randomized controlled trial. *Anticancer Res* 2011;31:2291-2295. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21737654>.
307. Weis S, Franke A, Mossner J, et al. Radiofrequency (thermal) ablation versus no intervention or other interventions for hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD003046. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24357457>.
308. Cho YK, Kim JK, Kim MY, et al. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009;49:453-459. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19065676>.
309. Orlando A, Leandro G, Olivo M, et al. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2009;104:514-524. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19174803>.
310. Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, et al. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol* 2010;52:380-388. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20149473>.
311. Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS, et al. Radiofrequency ablation as first-line treatment for small solitary hepatocellular carcinoma: long-term results. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:1054-1060. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20846819>.
312. Shiina S, Tateishi R, Arano T, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-year outcome and prognostic factors. *Am J Gastroenterol* 2012;107:569-577. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22158026>.
313. Brunello F, Cantamessa A, Gaia S, et al. Radiofrequency ablation: technical and clinical long-term outcomes for single hepatocellular carcinoma up to 30 mm. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:842-849. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23442417>.
314. Francica G, Saviano A, De Sio I, et al. Long-term effectiveness of radiofrequency ablation for solitary small hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of 363 patients. *Dig Liver Dis* 2013;45:336-341. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23245589>.
315. Huang G-T, Lee P-H, Tsang Y-M, et al. Percutaneous ethanol injection versus surgical resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Surg* 2005;242:36-42. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15973099>.
316. Chen M-S, Li J-Q, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006;243:321-328. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16495695>.
317. Huang J, Yan L, Cheng Z, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010;252:903-912. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21107100>.
318. Feng K, Yan J, Li X, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;57:794-802. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22634125>.
319. Fang Y, Chen W, Liang X, et al. Comparison of long-term effectiveness and complications of radiofrequency ablation with hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:193-200. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24224779>.
320. Ng KKC, Chok KSH, Chan ACY, et al. Randomized clinical trial of hepatic resection versus radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2017;104:1775-1784. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29091283>.
321. Feng Q, Chi Y, Liu Y, et al. Efficacy and safety of percutaneous radiofrequency ablation versus surgical resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of 23 studies. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141:1-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24889505>.
322. Jia JB, Zhang D, Ludwig JM, Kim HS. Radiofrequency ablation versus resection for hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh A liver cirrhosis: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2017;72:1066-1075. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28851491>.

323. Xu G, Qi F-Z, Zhang J-H, et al. Meta-analysis of surgical resection and radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *World J Surg Oncol* 2012;10:163-163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22897815>.
324. Xuan D, Wen W, Xu D, Jin T. Survival comparison between radiofrequency ablation and surgical resection for patients with small hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021;100:e24585. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33607788>.
325. Shin SW, Ahn KS, Kim SW, et al. Liver resection versus local ablation therapies for hepatocellular carcinoma within the Milan Criteria: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2021;273:656-666. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33074898>.
326. Jia Z, Zhang H, Li N. Evaluation of clinical outcomes of radiofrequency ablation and surgical resection for hepatocellular carcinoma conforming to the Milan criteria: A systematic review and meta-analysis of recent randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36:1769-1777. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33569810>.
327. Cai H, Kong W, Zhou T, Qiu Y. Radiofrequency ablation versus resection in treating recurrent hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:e122. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25396332>.
328. Yang Y, Yu H, Tan X, et al. Liver resection versus radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia* 2021;38:875-886. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34078221>.
329. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions. *Radiology* 2000;214:761-768. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10715043>.
330. Vivarelli M, Guglielmi A, Ruzzenente A, et al. Surgical resection versus percutaneous radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma on cirrhotic liver. *Ann Surg* 2004;240:102-107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15213625>.
331. Ruzzenente A, Guglielmi A, Sandri M, et al. Surgical resection versus local ablation for HCC on cirrhosis: results from a propensity case- matched study. *J Gastrointest Surg* 2012;16:301-311; discussion 311. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22095524>.
332. Yang D, Zhuang B, Wang Y, et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for recurrent hepatocellular carcinoma: An updated meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2020;20:402. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33246417>.
333. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008;47:82-89. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18008357>.
334. Peng ZW, Lin XJ, Zhang YJ, et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinomas 2 cm or smaller: a retrospective comparative study. *Radiology* 2012;262:1022- 1033. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22357902>.
335. Shibata T, Iimuro Y, Yamamoto Y, et al. Small hepatocellular carcinoma: comparison of radio-frequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology* 2002;223:331-337. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11997534>.
336. Ding J, Jing X, Liu J, et al. Comparison of two different thermal techniques for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Eur J Radiol* 2013;82:1379-1384. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23726122>.
337. Groeschl RT, Pilgrim CHC, Hanna EM, et al. Microwave ablation for hepatic malignancies: a multiinstitutional analysis. *Ann Surg* 2013;259:1195-1200. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24096760>.
338. Zhang L, Wang N, Shen Q, et al. Therapeutic efficacy of percutaneous radiofrequency ablation versus microwave ablation for hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2013;8:e76119. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24146824>.
339. Shi J, Sun Q, Wang Y, et al. Comparison of microwave ablation and surgical resection for treatment of hepatocellular carcinomas conforming to Milan Criteria. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1500-1507. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24628534>.
340. Hsiao CY, Huang KW. Irreversible electroporation: a novel ultrasound-guided modality for non-thermal tumor ablation. *J Med Ultrasound* 2017;25:195-200. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30065492>.
341. Narayanan G, Froud T, Suthar R, Barbery K. Irreversible electroporation of hepatic malignancy. *Semin Intervent Radiol* 2013;30:67- 73. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24436519>.
342. Lencioni R, Crocetti L, Narayanan G. Irreversible electroporation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Tech Vasc Interv Radiol* 2015;18:135-139. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26365542>.
343. Scheffer HJ, Nielsen K, de Jong MC, et al. Irreversible electroporation for nonthermal tumor ablation in the clinical setting: a systematic review of safety and efficacy. *J Vasc Interv Radiol* 2014;25:997-1011; quiz 1011. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24656178>.
344. Cheung W, Kavnoudias H, Roberts S, et al. Irreversible electroporation for unresectable hepatocellular carcinoma: initial experience and review of safety and outcomes. *Technol Cancer Res Treat* 2013;12:233-241. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23369152>.
345. Cannon R, Ellis S, Hayes D, et al. Safety and early efficacy of irreversible electroporation for hepatic tumors in proximity to vital structures. *J Surg Oncol* 2013;107:544-549. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23090720>.
346. Fruhling P, Nilsson A, Duraj F, et al. Single-center nonrandomized clinical trial to assess the safety and efficacy of irreversible electroporation (IRE) ablation of liver tumors in humans: Short to mid-term results. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:751-757. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28109674>.
347. Liapi E, Geschwind J-FH. Intra-arterial therapies for hepatocellular carcinoma: where do we stand? *Ann Surg Oncol* 2010;17:1234-1246. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20405328>.

348. Rand T, Loewe C, Schoder M, et al. Arterial embolization of unresectable hepatocellular carcinoma with use of microspheres, lipiodol, and cyanoacrylate. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005;28:313-318. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15886943>.
349. Huang YH, Chen CH, Chang TT, et al. The role of transcatheter arterial embolization for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a nationwide, multicentre study evaluated by cancer stage. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:687-694. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15771754>.
350. Maluccio MA, Covey AM, Porat LB, et al. Transcatheter arterial embolization with only particles for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19:862-869. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18503900>.
351. Bonomo G, Pedicini V, Monfardini L, et al. Bland embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma using precise, tightly size-calibrated, anti-inflammatory microparticles: first clinical experience and one-year follow-up. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:552-559. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19957182>.
352. Ramsey DE, Kernagis LY, Soulen MC, Geschwind J-FH. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13:211-221. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12354839>.
353. Lo C-M, Ngan H, Tso W-K, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164-1171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11981766>.
354. Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-1739. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12049862>.
355. Kong JY, Li SM, Fan HY, et al. Transarterial chemoembolization extends long-term survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e11872. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30113483>.
356. Brown KT, Do RK, Gonen M, et al. Randomized trial of hepatic artery embolization for hepatocellular carcinoma using doxorubicin-eluting microspheres compared with embolization with microspheres alone. *J Clin Oncol* 2016;34:2046-2053. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26834067>.
357. Morse MA, Hanks BA, Suhocki P, et al. Improved time to progression for transarterial chemoembolization compared with transarterial embolization for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Clin Colorectal Cancer* 2012;11:185-190. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22280845>.
358. Molinari M, Kachura JR, Dixon E, et al. Transarterial chemoembolisation for advanced hepatocellular carcinoma: results from a North American cancer centre. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18:684-692. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17100154>.
359. Llado L, Virgili J, Figueras J, et al. A prognostic index of the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer* 2000;88:50-57. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10618605>.
360. Han K, Kim JH, Ko GY, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with portal venous tumor thrombosis: A comprehensive review. *World J Gastroenterol* 2016;22:407-416. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26755886>.
361. Leng JJ, Xu YZ, Dong JH. Efficacy of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: a meta-analysis. *ANZ J Surg* 2016;86:816-820. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25088384>.
362. Kim W, Clark TW, Baum RA, Soulen MC. Risk factors for liver abscess formation after hepatic chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:965-968. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11487677>.
363. Mezhir JJ, Fong Y, Fleischer D, et al. Pyogenic abscess after hepatic artery embolization: a rare but potentially lethal complication. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22:177-182. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21195630>.
364. Sergio A, Cristofori C, Cardin R, et al. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): the role of angiogenesis and invasiveness. *Am J Gastroenterol* 2008;103:914-921. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18177453>.
365. Xiong ZP, Yang SR, Liang ZY, et al. Association between vascular endothelial growth factor and metastasis after transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2004;3:386-390. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15313674>.
366. Song BC, Chung YH, Kim JA, et al. Association between insulin-like growth factor-2 and metastases after transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Cancer* 2001;91:2386-2393. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11413529>.
367. Kudo M, Imanaka K, Chida N, et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2011;47:2117-2127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21664811>.
368. Erhardt A, Kolligs F, Dollinger M, et al. TACE plus sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the multicenter, phase II SOCRATES trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;74:947-954. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25173458>.
369. Pawlik TM, Reyes DK, Cosgrove D, et al. Phase II trial of sorafenib combined with concurrent transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2011;29:3960-3967. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21911714>.
370. Park J-W, Koh YH, Kim HB, et al. Phase II study of concurrent transarterial chemoembolization and sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:1336-1342. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22314421>.
371. Chung Y-H, Han G, Yoon J-H, et al. Interim analysis of START: study in Asia of the combination of TACE (transcatheter arterial chemoembolization) with sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma trial. *Int J Cancer* 2013;132:2448-2458. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23129123>.

372. Zhu K, Chen J, Lai L, et al. Hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: treatment with transarterial chemoembolization combined with sorafenib--a retrospective controlled study. *Radiology* 2014;272:284- 293. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24708192>.
373. Zhao Y, Wang WJ, Guan S, et al. Sorafenib combined with transarterial chemoembolization for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a large-scale multicenter study of 222 patients. *Ann Oncol* 2013;24:1786-1792. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23508822>.
374. Lencioni R, Llovet JM, Han G, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: the SPACE trial. *J Hepatol* 2016;64:1090-1098. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26809111>.
375. Peng Z, Fan W, Zhu B, et al. Lenvatinib combined With transarteria carcinoma: A phase III, randomized clinical trial (LAUNCH). *J Clin Oncol* 2023;41:117-127. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35921605>.
376. Poon RT, Tso WK, Pang RW, et al. A phase I/II trial of chemoembolization for hepatocellular carcinoma using a novel intra-arterial drug-eluting bead. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1100-1108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17627902>.
377. Reyes DK, Vossen JA, Kamel IR, et al. Single-center phase II trial of transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for patients with unresectable hepatocellular carcinoma: initial experience in the United States. *Cancer J* 2009;15:526-532. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20010173>.
378. Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:41-52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19908093>.
379. Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, et al. Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:541-551. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19937027>.
380. Dhanasekaran R, Kooby DA, Staley CA, et al. Comparison of conventional transarterial chemoembolization (TACE) and chemoembolization with doxorubicin drug eluting beads (DEB) for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Surg Oncol* 2010;101:476-480. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20213741>.
381. Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, et al. Chemoembolization with doxorubicin-eluting beads for unresectable hepatocellular carcinoma: five- year survival analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:1119-1128. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22614031>.
382. Song MJ, Chun HJ, Song do S, et al. Comparative study between doxorubicin-eluting beads and conventional transarterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;57:1244-1250. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22824821>.
383. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2014;111:255-264. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24937669>.
384. Yang B, Liang J, Qu Z, et al. Transarterial strategies for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: A systematic review. *PLoS One* 2020;15:e0227475. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32074102>.
385. Chao Y, Chung YH, Han G, et al. The combination of transcatheter arterial chemoembolization and sorafenib is well tolerated and effective in Asian patients with hepatocellular carcinoma: final results of the START trial. *Int J Cancer* 2015;136:1458-1467. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25099027>.
386. Cai R, Song R, Pang P, et al. Transcatheter arterial chemoembolization plus sorafenib versus transcatheter arterial chemoembolization alone to treat advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2017;17:714. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29110700>.
387. Jin PP, Shao SY, Wu WT, et al. Combination of transarterial chemoembolization and sorafenib improves outcomes of unresectable hepatocellular carcinoma: an updated systematic review and meta- analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2018;48:1058-1069. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30272196>.
388. Li L, Zhao W, Wang M, et al. Transarterial chemoembolization plus sorafenib for the management of unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2018;18:138. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30180810>.
389. Meyer T, Fox R, Ma YT, et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:565-575. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28648803>.
390. Ibrahim SM, Lewandowski RJ, Sato KT, et al. Radioembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a clinical review. *World J Gastroenterol* 2008;14:1664-1669. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18350597>.
391. Salem R, Johnson GE, Kim E, et al. Yttrium-90 radioembolization for the treatment of solitary, unresectable HCC: The LEGACY study. *Hepatology* 2021;74:2342-2352. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33739462>.
392. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 2008;47:71-81. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18027884>.
393. Woodall CE, Scoggins CR, Ellis SF, et al. Is selective internal radioembolization safe and effective for patients with inoperable hepatocellular carcinoma and venous thrombosis? *J Am Coll Surg* 2009;208:375-382. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19317999>.
394. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2010;138:52-64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19766639>.
395. Sangro B, Carpanese L, Cianni R, et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology* 2011;54:868-878. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21618574>.

396. Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, et al. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study. *Hepatology* 2013;57:1826-1837. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22911442>.
397. Vouche M, Habib A, Ward TJ, et al. Unresectable solitary hepatocellular carcinoma not amenable to radiofrequency ablation: multicenter radiology-pathology correlation and survival of radiation segmentectomy. *Hepatology* 2014;60:192-201. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24691943>.
398. Abdel-Rahman OM, Elsayed Z. Yttrium-90 microsphere radioembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD011313. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26905230>.
399. Garin E, Tselikas L, Guiu B, et al. Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6:17-29. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33166497>.
400. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1624-1636. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29107679>.
401. Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, et al. SIRveNIB: Selective internal radiation therapy versus sorafenib in Asia-Pacific patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2018;36:1913-1921. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29498924>.
402. Atassi B, Bangash AK, Bahrani A, et al. Multimodality imaging following 90Y radioembolization: a comprehensive review and pictorial essay. *Radiographics* 2008;28:81-99. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18203932>.
403. Jia Z, Jiang G, Tian F, et al. A systematic review on the safety and effectiveness of yttrium-90 radioembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Saudi J Gastroenterol* 2016;22:353-359. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27748320>.
404. Lobo L, Yakoub D, Picado O, et al. Unresectable hepatocellular carcinoma: radioembolization versus chemoembolization: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016;39:1580-1588. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27586657>.
405. Salem R, Gordon AC, Mouli S, et al. Y90 radioembolization significantly prolongs time to progression compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2016;151:1155-1163.e2. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27575820>.
406. Ludwig JM, Zhang D, Xing M, Kim HS. Meta-analysis: adjusted indirect comparison of drug-eluting bead transarterial chemoembolization versus (90)Y-radioembolization for hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol* 2017;27:2031-2041. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27562480>.
407. Hawkins MA, Dawson LA. Radiation therapy for hepatocellular carcinoma: from palliation to cure. *Cancer* 2006;106:1653-1663. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16541431>.
408. Hoffe SE, Finkelstein SE, Russell MS, Shridhar R. Nonsurgical options for hepatocellular carcinoma: evolving role of external beam radiotherapy. *Cancer Control* 2010;17:100-110. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20404793>.
409. Kwon JH, Bae SH, Kim JY, et al. Long-term effect of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma ineligible for local ablation therapy or surgical resection. *Stereotactic radiotherapy for liver cancer. BMC Cancer* 2010;10:475-475. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20813065>.
410. Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e447-453. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21645977>.
411. Huang W-Y, Jen Y-M, Lee M-S, et al. Stereotactic body radiation therapy in recurrent hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:355-361. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22342300>.
412. Kang J-K, Kim M-S, Cho CK, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable hepatocellular carcinoma as a local salvage treatment after incomplete transarterial chemoembolization. *Cancer* 2012;118:5424-5431. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22570179>.
413. Bujold A, Massey CA, Kim JJ, et al. Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2013;31:1631-1639. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23547075>.
414. Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y, et al. Outcomes after stereotactic body radiotherapy or radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2016;34:452-459. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26628466>.
415. Rajyaguru DJ, Borgert AJ, Smith AL, et al. Radiofrequency ablation versus stereotactic body radiotherapy for localized hepatocellular carcinoma in nonsurgically managed patients: analysis of the National Cancer Database. *J Clin Oncol* 2018;36:600-608. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29328861>.
416. Facciuto ME, Singh MK, Rochon C, et al. Stereotactic body radiation therapy in hepatocellular carcinoma and cirrhosis: evaluation of radiological and pathological response. *J Surg Oncol* 2012;105:692-698. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21960321>.
417. Katz AW, Chawla S, Qu Z, et al. Stereotactic hypofractionated radiation therapy as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma: clinical outcome and pathologic correlation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:895-900. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22172906>.
418. O'Connor JK, Trotter J, Davis GL, et al. Long-term outcomes of stereotactic body radiation therapy in the treatment of hepatocellular cancer as a bridge to transplantation. *Liver Transpl* 2012;18:949-954. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22467602>.
419. Apisarnthanarax S, Barry A, Cao M, et al. External beam radiation therapy for primary liver cancers: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2022;12:28-51. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34688956>.
420. Velec M, Haddad CR, Craig T, et al. Predictors of liver toxicity following stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97:939-946. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28333016/>.

421. Ohri N, Tome WA, Mendez Romero A, et al. Local control after stereotactic body radiation therapy for liver tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;110:188-195. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29395629>.
422. Hong TS, Wo JY, Yeap BY, et al. Multi-institutional phase II study of high-dose hypofractionated proton beam therapy in patients with localized, unresectable hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2016;34:460-468. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26668346>.
423. Seong J, Lee IJ, Shim SJ, et al. A multicenter retrospective cohort study of practice patterns and clinical outcome on radiotherapy for hepatocellular carcinoma in Korea. *Liver Int* 2009;29:147-152. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18795897>.
424. Ben-Josef E, Lawrence TS. Radiotherapy for unresectable hepatic malignancies. *Semin Radiat Oncol* 2005;15:273-278. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16183481>.
425. Tse RV, Hawkins M, Lockwood G, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:657-664. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172187>.
426. Cardenes HR, Price TR, Perkins SM, et al. Phase I feasibility trial of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2010;12:218-225. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20231127>.
427. Tanguturi SK, Wo JY, Zhu AX, et al. Radiation therapy for liver tumors: ready for inclusion in guidelines? *Oncologist* 2014;19:868-879. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25001265>.
428. Bush DA, Smith JC, Slater JD, et al. Randomized clinical trial comparing proton beam radiation therapy with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: results of an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:477-482. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27084661>.
429. Parzen JS, Hartsell W, Chang J, et al. Hypofractionated proton beam radiotherapy in patients with unresectable liver tumors: Multi-institutional prospective results from the Proton Collaborative Group. *Radiat Oncol* 2020;15:255. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33148296>.
430. Proton Beam Therapy. American Society for Radiation Oncology; 2014. Available at: http://www.astro.org/uploadedFiles/Main_Site/Practice_Management/Reimbursement/ASTRO%20PBT%20Model%20Policy%20FINAL.pdf. Accessed 11/26/18.
431. Qi WX, Fu S, Zhang Q, Guo XM. Charged particle therapy versus photon therapy for patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2015;114:289-295. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25497556>.
432. Sanford NN, Pursley J, Noe B, et al. Protons versus photons for unresectable hepatocellular carcinoma: Liver decompensation and overall survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;105:64-72. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30684667>.
433. Kim TH, Park JW, Kim BH, et al. Phase II study of hypofractionated proton beam therapy for hepatocellular carcinoma. *Front Oncol* 2020;10:542. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32411594>.
434. Kirikoshi H, Saito S, Yoneda M, et al. Outcome of transarterial chemoembolization monotherapy, and in combination with percutaneous ethanol injection, or radiofrequency ablation therapy for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2009;39:553-562. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19527484>.
435. Maluccio M, Covey AM, Gandhi R, et al. Comparison of survival rates after bland arterial embolization and ablation versus surgical resection for treating solitary hepatocellular carcinoma up to 7 cm. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:955-961. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16002503>.
436. Elnekave E, Erinjeri JP, Brown KT, et al. Long-term outcomes comparing surgery to embolization-ablation for treatment of solitary HCC <7 cm. *Ann Surg Oncol* 2013;20:2881-2886. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23563960>.
437. Koda M, Murawaki Y, Mitsuda A, et al. Combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection compared with percutaneous ethanol injection alone for patients with small hepatocellular carcinoma: a randomized control study. *Cancer* 2001;92:1516-1524. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11745230>.
438. Becker G, Soezgen T, Olschewski M, et al. Combined TACE and PEI for palliative treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005;11:6104-6109. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16273634>.
439. Peng Z-W, Zhang Y-J, Chen M-S, et al. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2013;31:426-432. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23269991>.
440. Shibata T, Isoda H, Hirokawa Y, et al. Small hepatocellular carcinoma: is radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization more effective than radiofrequency ablation alone for treatment? *Radiology* 2009;252:905-913. Available at: <http://radiology.rsna.org/content/252/3/905.full.pdf>.
441. Kim JH, Won HJ, Shin YM, et al. Medium-sized (3.1-5.0 cm) hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization plus radiofrequency ablation versus radiofrequency ablation alone. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1624-1629. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21445671>.
442. Peng ZW, Zhang YJ, Liang HH, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma treated with sequential transcatheter arterial chemoembolization and RF ablation versus RF ablation alone: a prospective randomized trial. *Radiology* 2012;262:689-700. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22157201>.
443. Sheta E, El-Kalla F, El-Gharib M, et al. Comparison of single-session transarterial chemoembolization combined with microwave ablation or radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma: a randomized-controlled study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:1198-1203. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27362551>.
444. Zaitoun MMA, Elsayed SB, Zaitoun NA, et al. Combined therapy with conventional trans-arterial chemoembolization (cTACE) and microwave ablation (MWA) for hepatocellular carcinoma >3- <5 cm. *Int J Hyperthermia* 2021;38:248-256. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33615957>.

445. Wang W, Shi J, Xie WF. Transarterial chemoembolization in combination with percutaneous ablation therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Int* 2010;30:741-749. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20331507>.
446. Huo YR, Eslick GD. Transcatheter arterial chemoembolization plus radiotherapy compared with chemoembolization alone for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2015;1:756-765. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26182200>.
447. Abdel-Rahman O, Elsayed Z. External beam radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD011314. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28267205>.
448. Yoon SM, Ryoo BY, Lee SJ, et al. Efficacy and safety of transarterial chemoembolization plus external beam radiotherapy vs sorafenib in hepatocellular carcinoma with macroscopic vascular invasion: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4:661-669. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29543938>.
449. Llovet JM, Vilana R, Bru C, et al. Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2001;33:1124-1129. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11343240>.
450. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, et al. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology* 2003;226:441-451. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12563138>.
451. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology* 2005;234:961-967. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15665226>.
452. Zhang Y-J, Liang H-H, Chen M-S, et al. Hepatocellular carcinoma treated with radiofrequency ablation with or without ethanol injection: a prospective randomized trial. *Radiology* 2007;244:599-607. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17641378>.
453. Soliman H, Ringash J, Jiang H, et al. Phase II trial of palliative radiotherapy for hepatocellular carcinoma and liver metastases. *J Clin Oncol* 2013;31:3980-3986. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24062394>.
454. Zhu AX, Blaszkowsky LS, Ryan DP, et al. Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:1898-1903. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16622265>.
455. Siegel AB, Cohen EI, Ocean A, et al. Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:2992-2998. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18565886>.
456. Thomas MB, Morris JS, Chadha R, et al. Phase II trial of the combination of bevacizumab and erlotinib in patients who have advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:843-850. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19139433>.
457. Hsu CH, Yang TS, Hsu C, et al. Efficacy and tolerability of bevacizumab plus capecitabine as first-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2010;102:981-986. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20160718>.
458. Sun W, Sohal D, Haller DG, et al. Phase 2 trial of bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin in treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2011;117:3187-3192. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21264839>.
459. Fang P, Hu JH, Cheng ZG, et al. Efficacy and safety of bevacizumab for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review of phase II trials. *PLoS One* 2012;7:e49717. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23284624>.
460. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382:1894-1905. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32402160>.
461. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2022;76:862-873. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34902530>.
462. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *NEJM Evid* 2022;1:EVIDoa2100070. Available at: <https://evidence.nejm.org/doi/abs/10.1056/EVIDoa2100070>
463. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18650514>.
464. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19095497>.
465. Abou-Alfa GK. Selection of patients with hepatocellular carcinoma for sorafenib. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:397-403. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19406040>.
466. Finn RS, Zhu AX, Farah W, et al. Therapies for advanced stage hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion or metastatic disease: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2018;67:422-435. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28881497>.
467. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4293-4300. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16908937>.
468. Abou-Alfa GK, Amadori D, Santoro A, et al. Safety and efficacy of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and Child-Pugh A versus B cirrhosis. *Gastrointest Cancer Res* 2011;4:40-44. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21673874>.
469. Pinter M, Sieghart W, Hucke F, et al. Prognostic factors in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:949-959. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21883324>.
470. Hollebecque A, Cattan S, Romano O, et al. Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child-Pugh score. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1193-1201. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21958438>.

471. Kim JE, Ryoo BY, Ryu MH, et al. Sorafenib for hepatocellular carcinoma according to Child-Pugh class of liver function. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;68:1285-1290. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21445543>.
472. Lencioni R, Kudo M, Ye SL, et al. First interim analysis of the GIDEON (Global Investigation of therapeutic decisions in hepatocellular carcinoma and of its treatment with sorafenib) non-interventional study. *Int J Clin Pract* 2012;66:675-683. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22698419>.
473. Chiu J, Tang YF, Yao T-J, et al. The use of single-agent sorafenib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma patients with underlying Child-Pugh B liver cirrhosis: a retrospective analysis of efficacy, safety, and survival benefits. *Cancer* 2012;118:5293-5301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22517493>.
474. Marrero JA, Kudo M, Venook AP, et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. *J Hepatol* 2016;65:1140-1147. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27469901>.
475. Miller AA, Murry DJ, Owzar K, et al. Phase I and pharmacokinetic study of sorafenib in patients with hepatic or renal dysfunction: CALGB 60301. *J Clin Oncol* 2009;27:1800-1805. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255312>.
476. Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TR, et al. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2015;33:559-566. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25547503>.
477. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1163-1173. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29433850>.
478. Verset G, Borbath I, Karwal M, et al. Pembrolizumab monotherapy for previously untreated advanced hepatocellular carcinoma: Data from the open-label, phase II KEYNOTE-224 trial. *Clin Cancer Res* 2022;28:2547- 2554. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35421228>.
479. Yau T, Park JW, Finn RS, et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:77-90. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34914889>.
480. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:56-66. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27932229>.
481. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379:54-63. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29972759>.
482. Kelley RK, Meyer T, Rimassa L, et al. Serum alpha-fetoprotein levels and clinical outcomes in the phase III CELESTIAL study of cabozantinib versus placebo in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2020;26:4795-4804. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32636319>.
483. Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:859-870. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26095784>.
484. Chau I, Peck-Radosavljevic M, Borg C, et al. Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib: Patient-focused outcome results from the randomised phase III REACH study. *Eur J Cancer* 2017;81:17- 25. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28591675>.
485. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased alpha-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:282-296. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30665869>.
486. Zhu AX, Finn RS, Kang YK, et al. Serum alpha-fetoprotein and clinical outcomes in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with ramucirumab. *Br J Cancer* 2021;124:1388-1397. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33531690>.
487. Maesaka K, Sakamori R, Yamada R, et al. Efficacy of ramucirumab versus sorafenib as subsequent treatment for hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2021;41:2187-2192. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33813432>.
488. Yau T, Kang YK, Kim TY, et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib: The CheckMate 040 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6:e204564. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33001135>.
489. El-Khoueiry A, Yau T, Kang Y-K, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) combination therapy in patients (Pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Long-term results from CheckMate 040 [abstract]. *J Clin Oncol* 2021;39:Abstract 269. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.269.
490. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:940-952. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29875066>.
491. Kudo M, Finn RS, Edeline J, et al. Updated efficacy and safety of KEYNOTE-224: A phase II study of pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib. *Eur J Cancer* 2022;167:1-12. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35364421>.
492. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al. Pembrolizumab as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma in KEYNOTE- 240: A randomized, double-blind, phase III trial. *J Clin Oncol* 2020;38:193- 202. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31790344>.
493. Merle P, Edeline J, Bouattour M, et al. Pembrolizumab (pembro) vs placebo (pbo) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) previously treated with sorafenib: Updated data from the randomized, phase III KEYNOTE-240 study [abstract]. *J Clin Oncol* 2021;39:Abstract 268. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.268.

494. Qin S, Chen Z, Fang W, et al. Pembrolizumab plus best supportive care versus placebo plus best supportive care as second-line therapy in patients in Asia with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Phase 3 KEYNOTE-394 study [abstract]. *J Clin Oncol* 2022;40:Abstract 383. Available at: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.4_suppl.383.
495. FDA grants accelerated approval to nivolumab for HCC previously treated with sorafenib. 2017. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-nivolumab-hcc-previously-treated-sorafenib>. Accessed July 30, 2021.
496. Nivolumab press release. 2021. Available at: <https://tinyurl.com/35r6jc35>. Accessed July 30, 2021.
497. Kudo M, Matilla A, Santoro A, et al. CheckMate 040 cohort 5: A phase I/II study of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh B cirrhosis. *J Hepatol* 2021;75:600-609. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34051329>.
498. Berton D, Banerjee SN, Curigliano G, et al. Antitumor activity of dostarlimab in patients with mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high tumors: A combined analysis of two cohorts in the GARNET study [abstract]. *J Clin Oncol* 2021;39:Abstract 2564. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.2564.
499. Andre T, Berton D, Curigliano G, et al. Safety and efficacy of anti-PD-1 antibody dostarlimab in patients (pts) with mismatch repair-deficient (dMMR) solid cancers: Results from GARNET study [abstract]. *J Clin Oncol* 2021;39:Abstract 9. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.9.
500. Subbiah V, Wolf J, Konda B, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): A phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol* 2022;23:1261-1273. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36108661>.
501. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018;378:731-739. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29466156>.
502. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271-282. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31838007>.
503. Finn RS, Kudo M, Merle P, et al. Primary results from the phase III LEAP-002 study: Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib as first-line (1L) therapy for advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) [abstract]. *Ann Oncol* 2022;33:Abstract LBA34. Available at: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/primary-results-from-the-phase-iii-leap-002-study-lenvatinib-plus-pembrolizumab-versus-lenvatinib-as-first-line-1l-therapy-for-advanced-hepatoce>.
504. Cainap C, Qin S, Huang WT, et al. Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2015;33:172-179. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25488963>.
505. Rimassa L, Assenat E, Peck-Radosavljevic M, et al. Tivantinib for second-line treatment of MET-high, advanced hepatocellular carcinoma (METIV-HCC): a final analysis of a phase 3, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Oncol* 2018;19:682-693. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29625879>.
506. Santoro A, Rimassa L, Borbath I, et al. Tivantinib for second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14:55-63. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23182627>.
507. Kang YK, Yau T, Park JW, et al. Randomized phase II study of axitinib versus placebo plus best supportive care in second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2015;26:2457-2463. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26386123>.
508. Li Q, Qin S, Gu S, et al. Apatinib as second-line therapy in Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma: A randomized, placebo-controlled, double-blind, phase III study [abstract]. *J Clin Oncol* 2020;38:Abstract 4507. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4507.
509. Qin S, Li Q, Gu S, et al. Apatinib as second-line or later therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma (AHELP): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6:559-568. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33971141>.
510. Qin S, Kudo M, Meyer T, et al. Final analysis of RATIONALE-301: Randomized, phase III study of tislelizumab versus sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma [abstract]. *Ann Oncol* 2022;33:Abstract LBA36. Available at: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/final-analysis-of-rationale-301-randomized-phase-iii-study-of-tislelizumab-versus-sorafenib-as-first-line-treatment-for-unresectable-hepatocellul>.
511. Lee JH, Shin DH, Park WY, et al. IDH1 R132C mutation is detected in clear cell hepatocellular carcinoma by pyrosequencing. *World J Surg Oncol* 2017;15:82. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28403884>.
512. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017;389:2492-2502. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28434648>.
513. Lee MS, Ryoo BY, Hsu CH, et al. Atezolizumab with or without bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (GO30140): An open-label, multicentre, phase 1b study. *Lancet Oncol* 2020;21:808-820. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32502443>.
514. Sia D, Tovar V, Moeini A, Llovet JM. Intrahepatic cholangiocarcinoma: pathogenesis and rationale for molecular therapies. *Oncogene* 2013;32:4861-4870. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23318457>.
515. Galuppo R, Ramaiah D, Ponte OM, Gedaly R. Molecular therapies in hepatocellular carcinoma: what can we target? *Dig Dis Sci* 2014;59:1688-1697. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24573715>.
516. Liu H, Wang ZG, Fu SY, et al. Randomized clinical trial of chemoembolization plus radiofrequency ablation versus partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria. *Br J Surg* 2016;103:348-356. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26780107>.

517. Hyun MH, Lee YS, Kim JH, et al. Hepatic resection compared to chemoembolization in intermediate- to advanced-stage hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of high-quality studies. *Hepatology* 2018;68:977-993. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29543988>.
518. Volk ML, Hernandez JC, Lok AS, Marrero JA. Modified Charlson comorbidity index for predicting survival after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:1515-1520. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17969207>.
519. Utsunomiya T, Shimada M, Kudo M, et al. Nationwide study of 4741 patients with non-B non-C hepatocellular carcinoma with special reference to the therapeutic impact. *Ann Surg* 2014;259:336-345. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23673768>.
520. Heimbach JK. Evolution of liver transplant selection criteria and U.S. allocation policy for patients with hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2020;40:358-364. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32942324>.
521. Rudnick SR, Russo MW. Liver transplantation beyond or downstaging within the Milan criteria for hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;12:265-275. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29231769>.
522. Roayaie S, Blume IN, Thung SN, et al. A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009;137:850-855. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19524573>.
523. Sumie S, Nakashima O, Okuda K, et al. The significance of classifying microvascular invasion in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1002-1009. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24254204>.
524. Park H, Park JY. Clinical significance of AFP and PIVKA-II responses for monitoring treatment outcomes and predicting prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Biomed Res Int* 2013;2013:310427. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24455683>.
525. Figueras J, Ibanez L, Ramos E, et al. Selection criteria for liver transplantation in early-stage hepatocellular carcinoma with cirrhosis: results of a multicenter study. *Liver Transpl* 2001;7
526. Mirici-Cappa F, Gramenzi A, Santi V, et al. Treatments for hepatocellular carcinoma in elderly patients are as effective as in younger patients: a 20-year multicentre experience. *Gut* 2010;59:387-396. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20207642>.
527. Ozenne V, Bouattour M, Goutte N, et al. Prospective evaluation of the management of hepatocellular carcinoma in the elderly. *Dig Liver Dis* 2011;43:1001-1005. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21798829>.
528. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020;38:1-10. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31682550>.
529. Kambhampati S, Bauer KE, Bracci PM, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh class B cirrhosis: safety and clinical outcomes in a retrospective case series. *Cancer* 2019;125:3234-3241. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31154669>.
530. Matilla A, Sangro B, El-Khoueiry A, et al. Checkmate 040 cohort 5: Long-term efficacy and safety of nivolumab in patients with Child-Pugh advanced hepatocellular carcinoma: Associations between baseline biomarker analyses and outcomes [abstract]. *J Hepatol* 2021;75:Abstract OS-295. Available at: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(21\)01842-0/pdf](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(21)01842-0/pdf).
531. Kudo M, Okusaka T, Motomura K, et al. Ramucirumab after prior sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and elevated alpha-fetoprotein: Japanese subgroup analysis of the REACH-2 trial. *J Gastroenterol* 2020;55:627-639. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32107609>.