

УДК 616.36-006.6-07/.08

Гепатоцеллюлярная карцинома: алгоритм диагностики, возможности лечения

С.А. Пышкин, И.Ю. Пирогова

Городской центр хирургии печени и поджелудочной железы,
Муниципальное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 8», Челябинск

Пирогова Ирина Юрьевна – кандидат медицинских наук, гастроэнтеролог-гепатолог Городского центра хирургии печени и поджелудочной железы Муниципального учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница № 8», г. Челябинск. Контактная информация для переписки: 454071, г. Челябинск, ул. Горького, 28; эл. почта: irina_pirogova@inbox.ru

Цель обзора. Описать современные представления об эпидемиологии, этиопатогенезе, клинике и диагностике *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК), проанализировать собственный опыт лечения таких больных.

Основные положения. ГЦК является наиболее часто встречаемой, но поздно диагностируемой первичной опухолью печени с неблагоприятным прогнозом. Учитывая ограниченные терапевтические возможности на сегодняшний день и то, что только ранняя диагностика позволяет достичь приемлемых результатов лечения, актуальным является мониторинг больных, имеющих факторы риска, и определение оптимальной диагностической и лечебной тактики. В статье даны рекомендации по обследованию и лечению данной группы пациентов.

Заключение. В обзоре представлены сведения литературы и собственный опыт ведения больных ГЦК. Обозначены факторы риска, диагностический и лечебный алгоритм.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, факторы риска, диагностика, лечение, цирроз печени, хронический гепатит В и С.

Hepatocellular carcinoma: algorithm of diagnostics, treatment options

S.A. Pyshkin, I.Yu. Pirogova

The aim of review. To describe up-to-date concepts on epidemiology, etiopathogenesis, clinical presentation and diagnostics of *hepatocellular carcinoma* (HCC), to analyze authors' own experience of treatment of these patients.

The basic points. HCC is the most frequent, but lately diagnosed primary tumor of the liver with unfavorable prognosis. Taking into account limited therapeutic potential for present time and the fact, that only early diagnostics allows to achieve satisfactory treatment results, monitoring of patients with risk factors, and assessment of optimal diagnostic and medical tactics is highly actual. The article presents references on diagnostics and treatment of this group of patients.

Conclusion. The review submits literature data and authors' experience on management of patients with HCC. Risk factors, diagnostic and medical algorithm are defined.

Key words: hepatocellular carcinoma, risk factors, diagnostics, treatment, liver cirrhosis, chronic hepatitis B and C.

Лечение первичных злокачественных опухолей печени остается далекой от разрешения проблемой. Это связано с истинным ростом заболеваемости и неутешительными результатами лечения [4, 13]. Потенциально резектабельная ситуация отмечается не более чем у 15–20% пациентов, при этом в течение года с момента обращения погибает 80–85% больных.

В структуре злокачественных поражений печени преобладает *гепатоцеллюлярная карцинома* (ГЦК) – до 85%, реже (11–13%) встречается *холангиоцеллюлярный рак* (ХЦР) и различные виды сарком (1,5–2%) [8]. По частоте среди онкологических заболеваний ГЦК занимает пятое место у мужчин и восьмое место у женщин [10]. Каждый год в мире выявляется до 500 000 новых случаев ГЦК, по этой причине ежегодно умирает до 1,2 млн человек. Прогноз при данном заболевании крайне неблагоприятный: без лечения медиана выживаемости – в пределах 4–6 мес [10, 13]. Наибольшее число ГЦК приходится на возраст от 40 до 50 лет. В регионах показатели по ГЦК варьируют. Так, в Европе и США заболеваемость 2–7 на 100 000 тыс. населения, в странах Юго-Восточной Азии она достигает 23–40 на 100 000 тыс., а в Африке – 26. В нашей стране заболеваемость ГЦК составляет 4,9 у мужчин и 2,2 у женщин, причем по сравнению с центральными регионами она больше на Дальнем Востоке. Факторами, предрасполагающими к ГЦК, являются алкоголизм, хроническая интоксикация афлотоксином, преимущественно В, инсулинорезистентность, высокий индекс массы тела. Вероятность развития ГЦК повышается при наследственном гемохроматозе, неалкогольном стеатогепатите, аутоиммунном гепатите. К «факторам большого риска» ГЦК относят хронические гепатиты В и С, *цирроз печени* (ЦП). Их наличие в совокупности и отдельно повышает риск воз-

никновения ГЦК в 3,1–5,0 раза [7, 11].

Канцерогенез – сложный процесс, предполагающий последовательные генетические мутации, приводящие к активации онкогена или к инаktivации гена, тормозящего рост опухоли. Молекулярные изменения при ГЦК полностью не изучены. Стойкое повреждение печени, вызываемое свободными радикалами и провоспалительными цитокинами, играет ключевую роль в формировании опухоли. Описаны множественные мутации p53 – гена супрессора опухоли. Значение в развитии ГЦК придается недостаточной экспрессии гена-протектора HNF 4 α [4, 13]. Выявлено, что имеются две категории ГЦК – с низким и высоким уровнями хромосомных изменений (различия в нестабильности генома?). Помимо генетической составляющей, в гепатоканцерогенезе принимает участие множество факторов роста (эпидермальный и тромбоцитарный, Raf и др.), входящих в состав клеточных сигнальных проводящих путей, контролирующих пролиферацию клеток (теломеразы). Так как ГЦК относится к числу гиперваскулярных опухолей, то для ее непрерывного роста необходимы и ангиогенные стимулы. Поэтому ингибиторы ангиогенеза, факторов роста имеют перспективы в лечении ГЦК.

Интеграция генома HBV в ядро гепатоцита ведет к геномной нестабильности. HBx и другие вирусные белки участвуют в механизмах, контролирующих рост клеток. При хронической HBV-инфекции ядерный протеин HBV и другие белки вируса выступают стимулятором пролиферации клеток. Активная репликация вирусной ДНК напрямую стимулирует злокачественную трансформацию, увеличивая вероятность включения вирусных генов в локусы, где расположены как клеточные проонкогены, так и гены, отвечающие за опухолевую супрессию, приводя к нестабильности генома гепатоцитов [3, 5]. Поскольку хроническая HBV-инфекция имеет риск развития ГЦК, противовирусные препараты целесообразно назначать до развития ЦП. РНК вируса гепатита С не встраивается в геном гепатоцита, поэтому возможным механизмом формирования опухоли, помимо цирротической трансформации, рассматривается торможение вирусом апоптоза, направленного на элиминацию клеток с поврежденной ДНК. Установлено, что после проведения противовирусной терапии при получении устойчивого вирусологического ответа и даже без него риск развития ГЦК значительно уменьшается [3].

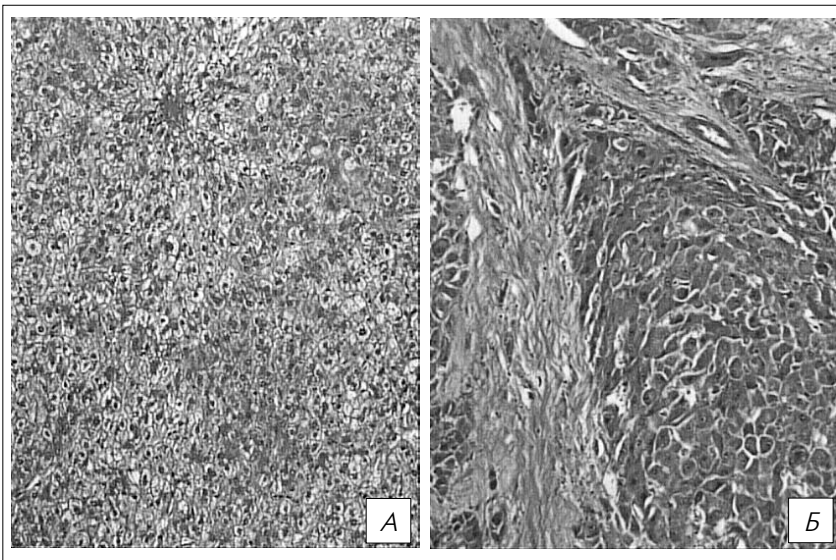


Рис. 1. Гепатоцеллюлярная аденома (А), гепатоцеллюлярная карцинома (Б). Гематоксилин и эозин, X100, 200



Рис. 2. Макропрепарат гепатоцеллюлярной карциномы больной Т., 52 лет, расцененный до- и интраоперационно как аденома печени

Патоморфологически процесс злокачественной трансформации включает аденоматозную гиперплазию, дисплазию и ГЦК (с высокой, средней, низкой степенью дифференцировки и недифференцированную). Термин «диспластический узел» используется для описания предраковых изменений. Разграничения между диспластическим узлом и ранней стадией ГЦК чрезвычайно сложны (рис. 1). Общепринятые критерии в их различиях не разработаны. Риск развития ГЦК у лиц с диспластическими узлами составляет 14% в течение 2 лет. Из-за высокого риска малигнизации большинство хирургов при аденомах печени придерживается активной тактики. При небольших узлах возможно динамическое наблюдение [3, 6]. В 2004 г. мы оперировали больную Т., 52 лет по поводу аденомы печени небольших размеров (до 3 см). Диагноз был установлен при *ультразвуковом исследовании* (УЗИ), *компьютерной томографии* (КТ), *пункционной биопсии*. Выполнена резекция печени с достаточным отступом от края опухоли (R-0). При тщательном гистологическом исследовании препарата диагностирована ГЦК (рис. 2). В течение 6 лет наблюдения данных за рецидив нет.

Макроскопически ГЦК представлена либо одним узлом (солитарная), либо множественными. Опухоль может быть в одной доле (монолобарная) либо в двух долях (билобарная). Размеры опухолевых узлов различны. Для определения лечебной тактики, кроме размера, количества и локали-

зации узлов по долям, важно их соотношение с афферентными и эфферентными структурами печени, распространение за пределы органа. На разрезе цвет опухоли варьирует от серовато-белого до зеленовато-коричневого с множественными гемorragиями, локальными некрозами, участками пропитывания желчью. Микроскопически ГЦК представлена клетками, схожими с гепатоцитами, при этом наиболее частым является трабекулярный рак, реже встречаются другие гистологические варианты – фиброламеллярная, склерозирующая и смешанная формы ГЦК. Для ГЦК характерны три пути метастазирования: гематогенный – печень, легкие, кости, головной мозг; лимфогенный – лимфоузлы гепатодуоденальной связки и забрюшинного пространства; имплантационный – по париетальной и висцеральной брюшине, в диафрагму. Достаточно удобной классификации ГЦК нет, но для определения стадии опухоли принято пользоваться TNM. На фоне ЦП целесообразно сочетать классификацию TNM с оценкой функции печени по Child–Pugh.

Особенностями клинической картины ГЦК являются незаметное начало, неспецифичность симптоматики, быстрое течение болезни, в результате чего диагноз почти всегда устанавливается в запущенной стадии [3]. По нашим данным, наиболее частыми жалобами являются: похудание (41–90%), общая слабость и недомогание (41–70%), субфебрилитет (35%), анорексия (33–45%), тошнота и рвота (18–20%), боли и дискомфорт в правом подреберье и эпигастрии, не связанные с приемом пищи (51–70%), гепатомегалия (33%), пальпируемая опухоль (41–70%). Классические признаки ГЦК (желтуха, асцит, гепатоспленомегалия, появление отеков, пальпируемая опухоль) являются маркерами поздних стадий болезни. Первым признаком заболевания может быть даже внутрибрюшное кровотечение, вызванное распадом опухоли.

Диагностика ГЦК базируется на данных УЗИ, КТ, СКТ и *магнитно-резонансной томографии* (МРТ) в сосудистом режиме, определении онкомаркеров [2, 5, 12, 13, 15]. Эти методы визуализации позволяют обнаружить *очаговое образование печени* (ООП) малого размера на доклинической стадии. При необходимости выполняется биопсия ООП. Ее можно провести под контролем УЗИ – навигацией при расположении опухоли интрапаренхиматозно в «задних» отделах печени или при лапароскопии. Одновременно при лапароскопии оценивают наличие или отсутствие ЦП, признаки диссеминации опухоли (мелкие mts на поверхности печени, канцероматоз). Необходимо помнить, что биопсия не является абсолютно чувствительным методом. Ее возможности ограничены репрезентативностью биоптата, забором материала из перипухолевой ткани. Поэтому «отрицательный» результат биопсии еще не означает отсутствие злокачественной опухоли. Диагноз и лечебная тактика определяются клиницистом по совокупности всех методов исследования, исходя из принципа онкологической настороженности. Перечисленные методы дают возможность установить не только факт наличия ООП, но и его структуру, локализацию, распространенность, связь с крупными сосудами [13].

Для уточнения первичного или метастатического характера поражения печени, наличия метастазов ГЦК или первично-множественного рака диагностический поиск дополняется посистемным обследованием других отделов желудочно-кишечного тракта, забрюшинного пространства, урогенитальной системы, легких.

К критериям ГЦК на фоне ЦП, помимо диффузных изменений печени, характерных для цирроза, относят наличие ООП солидной структуры диаметром 2–3 см и более (УЗИ, КТ). При этом образование имеет несколько иную эхо-

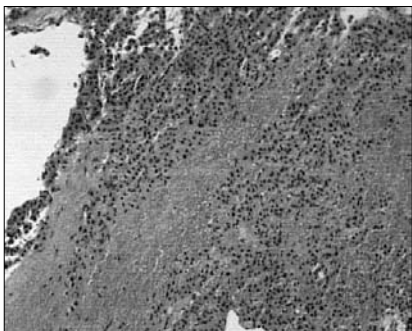


Рис. 3. Гепатоцеллюлярная карцинома на фоне цирроза печени. Окраска по Ван Гизону, $\times 200$



Рис. 4. Эхосемиотика рака печени на фоне цирроза печени. Гепатоцеллюлярная карцинома при УЗИ. На фоне диффузных изменений печени солидное образование, отличающееся от паренхимы печени (на операции – ГЦК)

структуру, чем остальная паренхима печени и узлы-регенераты (рис. 3, 4). Повышение уровня α -фетопroteина более 2000 нг/мл считается достоверным признаком ГЦК.

Течение ГЦК зависит от тяжести предшествующего ЦП или его отсутствия, характеристики опухоли (т. е. размеров, мультицентричности, наличия или отсутствия сосудистой инвазии и внепеченочных метастазов), развившихся осложнений (механическая желтуха, ЦП, портальная гипертензия, асцит), общего состояния больного, сопутствующих заболеваний и эффективности лечебных мероприятий. Стадия заболевания и его прогноз определяют лечебную тактику. Для прогноза ГЦК предложено несколько схем (BCLC, CLIP, GETHC, Ocud), однако все они несовершенны («работают» в отношении групп пациентов, оцениваемых ретроспективно). Среди достоверно неблагоприятных про-



Рис. 5. Интраоперационное УЗИ

гностических факторов называют: размер опухоли (более 5 см), наличие множественных (более 3–5) опухолевых узлов, сателлитные поражения, смежные с главной опухолью, и сосудистые инвазии (воротная вена и др.), ЦП классов В и С по Child–Pugh. Более благоприятные прогностические факторы – одиночный опухолевый узел диаметром менее 5 см, ЦП класса А по Child–Pugh.

Резекция печени – ведущий метод лечения при ее злокачественных поражениях. Объем резекции зависит от размера и локализации опухоли, а также от массы остающейся паренхимы. Хирург должен радикально удалить опухоль, отступая от ее края не менее 1,5–2 см, и сохранить достаточное количество печеночной паренхимы (при отсутствии ЦП не менее 30% ткани печени). С учетом вышесказанного объем резекции обычно колеблется от расширенной гемигепатэктомии до сегментэктомии. Иногда оправданы и циторедуктивные операции (уменьшение массы опухолевой ткани) с последующими курсами химиотерапии [1, 6, 14]. Для решения диагностических и технических задач операции используются *интраоперационное УЗИ* (ИОУЗИ), биопсия, биполярная коагуляция, ультразвуковая диссекция тканей, аргонплазменная коагуляция (рис. 5, 6, 7). Располагая техникой и имея личный опыт более 1000 резекций печени, полностью согласны с образным выражением проф. Ю.И. Патютко: «Для операции на печени нужны два инструмента – голова и руки».



Рис. 6. Ультразвуковые ножницы



Рис. 7. Аргонплазменная коагуляция раневой поверхности печени

Операции при ГЦК на фоне ЦП более сложны – хрупкость тканей, повышенная кровоточивость и т. д. Оперативное лечение показано пациентам с компенсированным ЦП. При ГЦК на фоне ЦП чаще выполняются экономная или перитуморозная резекция, энуклеация опухоли. Выполнению резекции препятствуют размер опухоли, ее мультицентричность, наличие сосудистой инвазии, снижение функциональных резервов печени. Для увеличения массы остающейся паренхимы ряд авторов использует предварительную эмболизацию воротной вены пораженной доли. Это приводит к редукции кровотока в опухоли и увеличению объема интактной доли, и через 3–4 мес проводится операция. У больных



Рис. 8. Аппарат и зонд для радиочастотной термоабляции. В опухолевый узел интраоперационно, при лапароскопии или под контролем УЗИ, вводится «зонтичный» электрод, который нагревается до 110–115 °С, и происходит термодеструкция опухоли

ЦП классов В и С по Child–Pugh резекция, как правило, сопровождается прогрессированием печеночной недостаточности, в связи с чем большинство хирургов считают операцию на данной стадии ЦП не показанной. Процент выживаемости в этой группе пациентов может повысить трансплантация печени [2, 8, 13].

Лучшие результаты лечения ГЦК на фоне ЦП получены после трансплантации печени. Теоретически указанная операция – оптимальный метод лечения ГЦК на фоне ЦП, так как это возможность устранить не только опухоль, но и ЦП. Согласно миланским критериям, показаниями к трансплантации печени при ее злокачественном поражении являются: одиночная опухоль размером не более 5 см, без инвазии крупных печеночных сосудов; не более 3 опухолевых узлов, не превышающих 3 см, также без признаков инвазии крупных печеночных сосудов (критерии UNOS) [6]. Пятилетняя выживаемость достигает 50–70%. Если опухоль не отвечает критериям UNOS для ортотопической трансплантации печени, можно попытаться достичь их за счет противоопухолевой терапии, направленной на уменьшение размеров и числа опухолевых очагов. Используется трансартериальная селективная неадьювантная химиотерапия. Обычно трансартериальным доступом ретроградно под контролем ангиографии катетер устанавливают либо в собственную печеночную артерию, либо в артерию пораженной доли печени. Через него вводится препарат.

Затрудняет региональную химиотерапию и то, что в опухоли печени имеется интенсивный венозный отток, не позволяющий создать должной концентрации лекарственного средства. Интересна в этом плане экспериментальная работа проф. Э.И. Гальперина и соавт. (2006) Селективное болюсное введение химиопрепарата в артериальное русло с одновременной краткой окклюзией печеночных вен значительно увеличивает противоопухолевый эффект за счет высокой концентрации вводимого средства.

Применяется и *трансартериальная химиоэмболизация* (ТАХЭ). Трансфеморально катетеризируется артерия, кровоснабжающая опухоль, и проводится ее окклюзия эмболами с импрегнированными в них препаратами. Циторедуктивный механизм ТАХЭ связан как с острым ишемическим некрозом опухоли вследствие острой артериальной ишемии, так и с воздействием используемого медикамента. Этот метод позволяет замедлить рост опухоли, иногда и ее полной редукции. По данным европейского исследования, ТАХЭ подходила только 12% пациентов из 903 обследованных с ГЦК [13].

Для девитализации опухоли сегодня применяются различные методы: радиочастотная термоабляция, электрохимический лизис, криодеструкция, введение этанола (рис. 8). Указанные методы не являются альтернативой резекции или трансплантации печени. Чаще всего они используются при метастатических поражениях, когда

невозможно выполнить резекцию. Возможно их использование и при первичных опухолях печени в случае наличия противопоказаний к операции и при соответствующих условиях для выполнения этих процедур (размер опухоли и пр.). Надо сказать, что показания к локальной девитализации полностью не определены. Необходимы исследования, уточняющие показания, характер осложнений, эффективность перечисленных методов. Мы полностью согласны с тем, что проводить радиочастотную термоабляцию стоит лишь тогда, когда по каким-либо причинам резекция печени невозможна, а размеры и локализация опухоли позволяют выполнить эту процедуру [2, 9]. От чрескожных инъекций этанола из-за его малой эффективности в настоящее время отказываются.

Лучевая терапия при ГЦК не показана. Неэффективна при данной патологии системная химиотерапия, а при ГЦК на фоне ЦП она тем более противопоказана.

С 1995 г. в стационаре нашего центра пролечено 1213 пациентов с различными ООП. Злокачественные ООП выявлены в 302 (25%) случаях: метастатический рак – 157 (13%); первичный рак печени – 145 (12%), в том числе наиболее часто встречающийся (ГЦК) – 133 (92%), из них на фоне ЦП – 26 (20%), ХЦР – 6 (5%), ангиосаркома – 2, карциноид – 3, шваннома – 1.

В целях диагностики применяли: определение онкомаркеров (АФП, СА-19-9, РЭА), УЗИ (включая интраоперационное), КТ, СКТ или МРТ. Для исключения метастатического поражения обследовали желудочно-кишечный тракт, легкие, молочные железы, органы малого таза. При необходимости осуществляли лапароскопию (распространенность процесса в органе, диссеминация), биопсию опухоли (лапароскопическую или под УЗ-контролем). По показаниям проводили СКТ в «сосудистом» режиме или каваграфию. В ряде случаев диагноз удавалось уста-

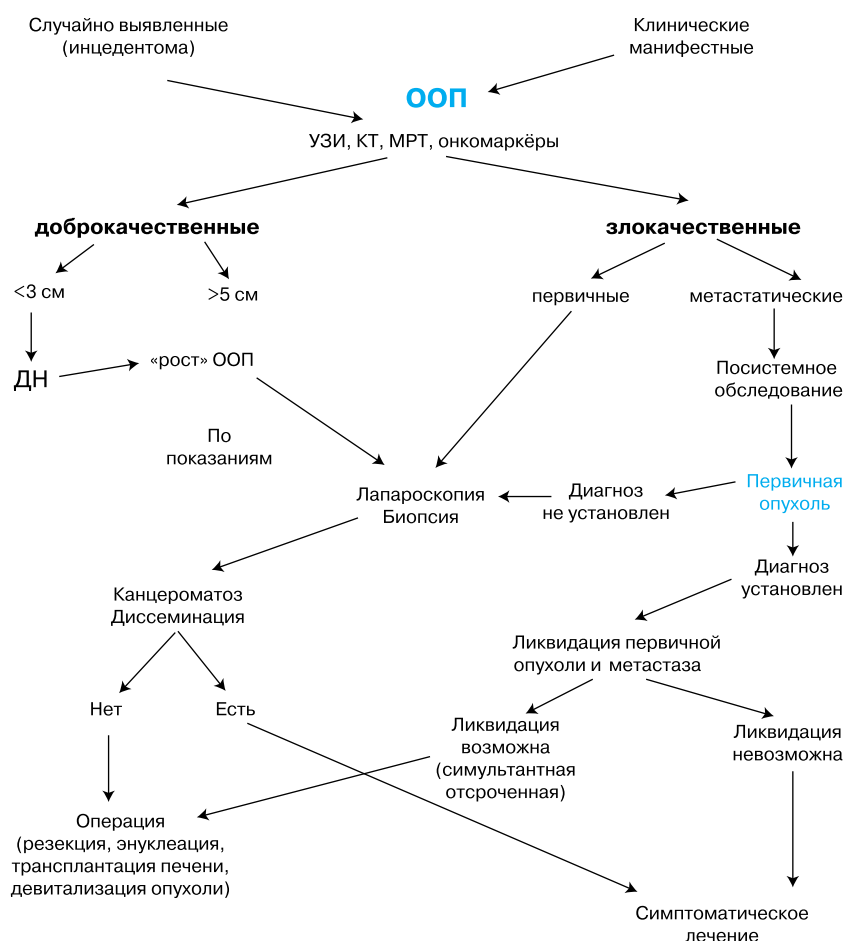


Рис. 9. Алгоритм диагностики и лечения ООП.
ООП – объемные образования печени, ДН – динамическое наблюдение 1 раз в 3–6 мес

новить только интраоперационно: осмотр, пальпация, ИОУЗИ, срочное гистологическое исследование. Используемый диагностический алгоритм позволяет в 100% случаев распознать заболевание (рис. 9).

По поводу ГЦК оперирован 121 пациент. Отказ от операции (24 случая) был обусловлен билобарным поражением, диссеминацией рака, декомпенсацией ЦП (стадия В и С по Child–Pugh), тяжелой сопутствующей патологией. Выполнены: гемигепатэктомия – 86 (в том числе 11 расши-

ренных), три-, би- сегментэктомия – 19, краевая резекция – 3, энуклеация – 2 (последние при ЦП), эксплоративная лапаротомия – 11. Летальность: интраоперационная – 0,8%, послеоперационная – 2,5%. Послеоперационные осложнения: потребовавшие релапаротомии – 1,6%, вылеченные консервативно – 19,8%.

У всех пациентов с ГЦК на фоне ЦП послеоперационный период протекал с клиникой нарастания печеночной недостаточности (снижение синтетической функции печени, синдромы цитолиза, холес-

таза) и явлениями декомпенсации. Все это требовало длительной (до 30 дней) интенсивной терапии. В ранний послеоперационный период умер 1 больной. В течение 3 лет из числа пациентов этой группы летальный исход наступил у 10 (у 6 – из-за прогрессирующей опухоли и у 4 – по причине декомпенсации печеночной недостаточности). Максимальная продолжительность жизни у 1 пациента составила 5 лет. У больных, оперированных по поводу ГЦК без ЦП, 3-летняя выживаемость составила 58%, 5-летняя – 43%, 10-летняя – 27%. Медиана выживаемости равнялась 40 мес, что соответствует данным литературы [1].

Заключение

Диагностика ГЦК базируется на комплексном применении методов визуализации печени, посистемном обследовании больного, результатах определения уровня α -фетопротеина и данных биопсии опухолевого узла. Резектабельность ГЦК в уже «отобранной» группе пациентов составляет 76%. Основные причины отказа от операции: ЦП классов В и С по Child–Pugh, массивное билобарное поражение, диссеминирующие опухоли; старческий возраст и тяжелая сопутствующая патология. Применение методов девитализации опухоли позволяет увеличить выживаемость больных при отказе от оперативного лечения или на время листа ожидания ортотопической трансплантации печени. Раннее выявление опухоли дает возможность своевременно выполнить операцию и продлить жизнь больного. В целом результаты лечения ГЦК на фоне ЦП и без него нельзя признать удовлетворительными.

Список литературы

1. Вишневский В.А., Ефанов М.Г., Икрамов Р.З. Отдаленные результаты резекций печени у больных с метастазами колоректального рака и первичным раком

печени // Ан. хирургич. гепатол. – 2010. – Т. 15, № 1. – С. 43–52.

2. Вишневский В.А., Федоров А.Ф., Ионкин Д.А. и др. Осложнения радиоабляции злокачественных новообразований

печени // Хирургия. – 2010. – № 2. – С. 18–29.

3. Журавлев В.А., Колосов А.Е. Рак печени и прогноз для больных: Монография. – Киров, 2002. – 143 с.

4. Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В. и др. Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2009. – Т. 19, № 1. – С. 4–15.
5. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. Опухоли печени, предраковые заболевания и состояния. Гепатоцеллюлярная карцинома // Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. – М.: Литера, 2003. – С. 459–464.
6. Коваленко Ю.А., Чжао А.В., Чугунов А.О. Выбор объема оперативного вмешательства при очаговых заболеваниях печени // Ан. хирургич. гепатол. – 2009. – Т. 14, № 4. – С. 79–87.
7. Нартайлаков М.А. Хирургическое лечение хронического гепатита и цирроза печени // Ан. хирургич. гепатол. – 2005. – Т. 10, № 2. – С. 13–20.
8. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В., Чучуев Е.С. Хирургическое лечение первичного рака печени // Практич. онкол. – 2008. – Т. 9, № 4. – С. 197–201.
9. Петренко К.Н., Полищук П.О., Гармаева С.В. и др. Радиочастотная абляция злокачественных новообразований печени. Современное состояние вопроса // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2007. – Т. 17, № 2. – С. 10–14.
10. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ (состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность) // Вопр. онкол. – 2001. – № 2. – С. 12–17.
11. Шапошников А.В., Простакова Н.А. Сравнительная частота различных факторов риска первичных злокачественных поражений печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2004. – Т. 14, № 3. – С. 60–65.
12. Denies L., Ernst O., Sergent-Baudson G. Contribution of spiral CT for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients // J. Radiol. – 2002. – Vol. 83, N 5. – P. 635–640.
13. El-Serag H.B., Marrero G.A., Lenhard Rudolf et al. Диагностика и лечение печеночно-клеточного рака // Клин. гастроэнтерол. гепатол. Русское издание. – 2009. – Т. 2, № 1 – С. 70–81.
14. Lai E., Fan S.-T., Chu K.-M. et al. Hepatic resection of hepatocellular carcinoma: an audit of 343 patients // Ann. Surg. – 1995. – Vol. 222. – P. 291–298.
15. Rode A., Bancel B., Douek L. et al. Small nodule detection in cirrhotic livers: evaluation with US, spiral CT and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver // J. Comput. Assist. Tomogr. – 2001. – Vol. 25. – P. 327–336.