

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Назаренко А.В.¹, Алиева С.Б.¹, Ткачев С.И.¹, Медведев С.В.², Романов Д.С.¹, Бредер В.В.¹, Сагайдак И.В.¹, Медведева Б.М.¹, Романова К.А.¹, Зайченко О.С.¹, Язгунович И.П.¹, Федосеенко Д.И.¹

3D-КОНФОРМНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫМ РАКОМ

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, 115478, Москва;

²Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ, 125284, Москва

Несмотря на широкие возможности применения различных методов локального и системного воздействия и их непрерывное совершенствование, результаты лечения больных гепатоцеллюлярным раком в целом остаются неудовлетворительными. Основанная на последних достижениях науки и техники современная лучевая терапия может быть использована как эффективный метод локального воздействия на опухоли печени из-за своих относительной эффективности и приемлемой переносимости. Лучевое лечение в режиме экстракраниальной стереотаксической лучевой терапии — перспективное направление в рамках комплексного лечения больных гепатоцеллюлярным раком. Оно делает возможным подведение аблативных доз с существенным ограничением нагрузки на здоровые органы и ткани за короткий промежуток времени и сочетание данной методики с другими подходами противоопухолевого лечения.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, 3D-конформная лучевая терапия, экстракраниальная стереотаксическая лучевая терапия.

Для цитирования: Назаренко А.В., Алиева С.Б., Ткачев С.И., Медведев С.В., Романов Д.С., Бредер В.В., Сагайдак И.В., Медведева Б.М., Романова К.А., Зайченко О.С., Язгунович И.П., Федосеенко Д.И. 3D-конформная лучевая терапия в лечении больных гепатоцеллюлярным раком. *Российский онкологический журнал*. 2019; 24 (1–2): 4–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2019-24-1-2-4-9>.

Для корреспонденции: Романов Денис Сергеевич, врач-радиолог отделения радиологического НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, 115478, Москва. E-mail: romanovronc@gmail.com

Nazarenko A.V.¹, Alieva S.B.¹, Tkachev S.I.¹, Medvedev S.V.², Romanov D.S.¹, Breder V.V.¹, Sagaydak I.V.¹, Medvedeva B.M.¹, Romanova K.A.¹, Zaychenko O.S.¹, Jazhgunchovich I.P.¹, Fedoseenko D.I.¹

3D-CONFORMAL RADIATION THERAPY IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CANCER

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, 115478, Moscow, Russian Federation;

²P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute, 125284, Moscow, Russian Federation

Despite the wide possibilities of applying various methods of local and systemic treatment and their continuous improvement, the results of treatment of patients with hepatocellular cancer in general remain unsatisfactory. Based on the latest achievements of science and technology, modern radiation therapy can be used as an effective method of local exposure to liver tumors because of its relative effectiveness and acceptable tolerability. Radiation treatment in the mode of stereotactic body radiation therapy is a promising direction in the complex treatment of patients with hepatocellular carcinoma. It makes it possible to apply ablative doses with a significant reduction of the doses on healthy organs and tissues in a short period of time and the combination of this technique with other approaches of antitumor treatment.

Key words: hepatocellular carcinoma, 3D-conformal radiation therapy, stereotactic body radiation therapy.

For citation: Nazarenko A.V., Alieva S.B., Tkachev S.I., Medvedev S.V., Romanov D.S., Breder V.V., Sagaydak I.V., Medvedeva B.M., Romanova K.A., Zaychenko O.S., Jazhgunchovich I.P., Fedoseenko D.I. 3D-conformal radiation therapy in the treatment of patients with hepatocellular cancer. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal*. (Russian Journal of Oncology). 2019; 24 (1–2): 4–9. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2019-24-1-2-4-9>.

For correspondence: Denis S. Romanov, radiation oncologist of the radiological department, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, 115478, Moscow, Russian Federation. E-mail: romanovronc@gmail.com

Information about authors:

Alexey Nazarenko, <https://orcid.org/0000-0003-1273-2017>

Sevil Alieva, <https://orcid.org/0000-0002-6835-5567>

Sergey Tkachev, <https://orcid.org/0000-0001-8965-8172>

Denis Romanov, <https://orcid.org/0000-0003-3942-4102>

Ksenia Romanova, <https://orcid.org/0000-0002-8938-3313>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 21 August 2019
Accepted 16 September 2019

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) является наиболее распространённым видом первичных злокачественных опухолей печени, занимая 5-е место по частоте возникновения среди всех злокачественных опухолей в мире [1], причём у мужчин на 5-м, у женщин — на 7-м месте. Во всём мире среди причин смерти, связанных с онкологическими заболеваниями, ГЦР занимает 3-е место, однако частота встречаемости этой болезни сильно варьирует в зависимости от географического расположения. В Азии и некоторых районах Африки южнее Сахары с частой встречаемостью инфекционных гепатитов заболеваемость составляет не менее 120 случаев на 100 тыс. населения. Северная Европа, к которой относится и наша страна, — относительно благоприятный регион с точки зрения частоты развития ГЦР, в котором заболевание выявляется у менее чем 5 человек из 100 тыс. населения. В данном регионе наиболее распространённым этиологическим фактором развития этой онкопатологии является цирроз печени, ассоциированный с вирусом гепатита С, выявляемый практически у 60% больных ГЦР.

Исторически роль лучевой терапии в лечении больных нерезектабельным ГЦР была ограничена в связи с низким уровнем толерантности ткани печени к лучевому воздействию и восприятием данной патологии в качестве радиорезистентной. Тем не менее использование современных достижений радиационной онкологии в планировании, лечении, контроле и оценке эффективности лечения больных ГЦР позволило улучшить результаты лечения этой тяжёлой категории больных. Современные технологии дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) — 3D-CRT, IMRT и IGRT — позволяют безопасно подводить более высокие и, соответственно, эффективные дозы ионизирующего излучения. Будучи инвазивной, ДЛТ может использоваться в качестве метода лечения больных с ограниченными возможностями применения других локальных методов воздействия из-за размеров, количества и локализации опухолевых очагов или инвазии кровеносных сосудов. Многообещающие результаты, полученные при ранних исследованиях фракционной конформной лучевой терапии, получили своё развитие в появлении режимов дальнейшей эскалации дозы при использовании так называемой экстракраниальной стереотаксической лучевой терапии (ЭСЛТ). Использование комбинации вариантов лучевой терапии (брахитерапия и трансартериальные радиоэмболизационные методики), различных видов локального воздействия и лекарственной терапии позволяют повысить эффективность лечения больных ГЦР [2].

Стратегия лечения больных ГЦР базируется на множестве факторов: размерах и количестве опухолевых узлов в печени, наличии отдалённых метастазов, функции этого органа, состоянии здоровья пациента и т.д. Хирургические методики, как резекция, так и трансплантация печени, могут излечить пациента, однако лишь менее трети всех больных ГЦР могут считаться кандидатами на оперативное лечение [3]. Всё это привело к разработке и внедрению большого количества различных вариантов локорегионарного воздействия, использующихся при необходимости проведения органосохраняющего лечения, таких как радиочастотная абляция (РЧА) и трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ). Но не всем больным с

нерезектабельным или неоперабельным процессом возможно проведение этих методов воздействия. В частности, большие размеры опухолевого очага ассоциированы с высоким риском развития локального рецидива после РЧА [4,5], равно как и близость к крупным кровеносным сосудам (из-за эффекта теплоотведения) [6], близость очага к диафрагме или висцеральным органам угрожает развитием осложнений [7, 8]. Размеры опухолевого очага и наличие тромба в портальной вене могут быть относительными противопоказаниями при проведении ТАХЭ.

Рекомендации по лечению больных ГЦР впервые были разработаны в 2005 г. Американской ассоциацией по изучению и лечению заболеваний печени (AASLD), а в 2011 г. обновлены и представлены Barcelona Clinic Liver Cancer Group [9]. Несмотря на то что лучевая терапия не была включена в эти рекомендации из-за противоречивости и неоднозначности полученных результатов, растущее число публикаций свидетельствует о том, что она может играть важную роль в лечении больных ГЦР. При ранних стадиях заболевания ДЛТ может быть использована в качестве бридж-терапии у пациентов, ожидающих трансплантации печени. При инкурабельной стадии болезни ДЛТ может играть важную роль как один из вариантов паллиативного лечения. У больных промежуточной группы она может применяться как самостоятельный аблативный способ лечения или в качестве предоперационного курса при регрессии опухоли с последующей резекцией или трансплантацией печени [2].

NCCN Version 1.2018 (National Comprehensive Cancer Network) рассматривает лучевую терапию в качестве альтернативы резекции печени у больных с резектабельным процессом и хорошим прогнозом, а также в качестве бридж-терапии перед трансплантацией печени и самостоятельной опции у пациентов, признанных неоперабельными, с нерезектабельным процессом в печени или с минимальным распространением опухолевого процесса вне печени [10].

Изучению возможностей лучевой терапии в том числе и в режиме ЭСЛТ у больных ГЦР посвящено множество публикаций. Во избежание перечисления подробностей данных исследований наиболее значимые из них будут приведены здесь в виде таблиц. В таблице 1 данные работ, посвящённых использованию фракционированной ДЛТ, в таблице 2 — ЭСЛТ.

Разнородность включённых в исследование пациентов (в том числе и объёмов проведённого им лечения, кроме лучевой терапии) и подходов к выполнению лучевого лечения (в том числе связанных с различными техническими возможностями отдельных центров в различные периоды проведения лучевой терапии) не позволяет корректно сравнивать результаты фракционированной ДЛТ и ЭСЛТ. Но в группе исследований, посвящённых ЭСЛТ, обращают на себя внимание высокие показатели локального контроля (в большинстве исследований просматривается корреляция с величиной подведённой к очагу дозы) при приемлемых показателях частоты развития лучевых повреждений III и выше степени. Нельзя не указать и значительную разницу в продолжительности курса лучевой терапии: в случае ЭСЛТ курс лечения проводится за 1–2 нед, подведение больших доз при фракционированной ДЛТ может занимать 6–7 нед, что важно для пациентов с невысокой ожи-

Таблица 1

Результаты лечения больных ГЦР с использованием ДЛТ

Авторы	Кол-во пациентов	РОД / СОД (Гр)	Объективные ответы (%)	ОВ	Токсичность $\geq$ G3 (%)
Ben-Josef et al. [11]	128	1,5 (2 раза в день) / 40–90	52	3 года – 17%	35
Liu et al. [12]	44	1,8 / 39,6–60	61,4	1 год – 61%; 2 года – 40%	0
Liang et al. [13]	128	3–5 / 40–60	55	1 год – 65%; 2 года – 43%	3
Kim et al. [14]	70	2–3 / 44–54	54,3	1 год – 43,1%; 2 года – 17,6%	12,9
Seong et al. [15]	398	Медиана 1,5 / медиана 45	н/и	2 года – 27,9%	н/и

Таблица 2

Результаты лечения больных ГЦР с использованием ЭСЛТ

Авторы	Количество пациентов	СОД (Гр) / кол-во фракций	Медиана диаметра или объёма	ЛК	ОВ	Токсичность $\geq$ G3
Bibault et al. [16]	75	40–45 / 3	3,7 см	1 год – 89,8%	1 год – 78,5%; 2 года – 50,4%	6,6%
Bujold et al. [17]	102	24–54 / 6	7,2 см	1 год – 87%	Медиана – 17 месяцев	36%
Huertas et al. [18]	77	45 / 3	2,4 см	1 год – 99%	1 год – 81,8%; 2 года – 56,6%	5%
Jang et al. [19]	82	33–60 / 3	3 см	2 года – 87%	2 года – 63%	9,8%
Sanuki et al. [20]	185	35–40 / 5	2,7 см (35 Гр) / 2,4 см (40 Гр)	3 года – 91%	3 года – 70%	13%
Yamashita et al. [21]	79	40–60 / 4–10	2,7 см	82%	2 года – 53%	4,6%
Yoon et al. [22]	93	30–60 / 3–4	2 см	3 года – 92%	1 год – 86%	6,5%

С о к р а щ е н и я: РОД – разовая очаговая доза; СОД – суммарная очаговая доза; ОВ – общая выживаемость; н/и – нет информации; ЛК – локальный контроль.

даемой продолжительностью и традиционно низким качеством жизни. Необходимо отметить, что проведение ЭСЛТ однозначно требует наличия современного оборудования для лучевой терапии и высокой квалификации её сотрудников радиотерапевтического отделения.

Многообещающие результаты ЭСЛТ быстро привели к одобрению данного метода в качестве варианта терапии больных ГЦР, при этом многообразие методов локального воздействия при этой патологии не позволяет определить конкретное место ЭСЛТ в комплексном лечении пациентов, не подлежащих хирургическим операциям. Желание онкологов выработать лучшую стратегию лечения больных ГЦР требует сравнения результатов применения различных локальных методов, у каждого из которых есть свои преимущества и недостатки. Различные виды локальной абляции рассматриваются в качестве первой линии лечения больных локализованными формами ГЦР с нерезектабельным процессом или признанных неоперабельными [2]. В ретроспективном исследовании Wahl D.R. et al. было продемонстрировано преимущество в локальном контроле, достигнутом после ЭСЛТ в сравнении с РЧА, особенно при больших размерах опухолей [23]. В него были включены 224 пациента, проведение которым хирургической операции было признано невозможным или нецелесообразным. 161 больному с 249 отдельными

опухолями была выполнена РЧА, 63 пациентам с 83 очагами – ЭСЛТ (27–60 Гр за 3–5 сеансов). Группы РЧА и ЭСЛТ были схожи по следующим характеристикам: среднее количество очагов, подвергнутых воздействию, у пациента, медиана наибольшего размера очагов (1,9 vs 2,2, $p=0,14$). При этом в группе ЭСЛТ были более низкие значения суммы баллов Child-Pugh на момент лечения ($p=0,003$), более высокие значения АФП перед лечением ($p=0,04$) и большее количество предшествующих исследуемому воздействию различных вариантов специфического лечения ($p<0,001$). Локальный контроль (ЛК) был определён как отсутствие признаков продолженного роста или возобновления роста опухоли в зоне абляции или в пределах, ограниченных планируемым объёмом мишени (planning target volume, PTV). В рамках исследования было разрешено повторное выполнение РЧА, и опухоли, подвергнутые РЧА более одного раза, не считались неконтролируемыми, пока выполнение этой методики продолжало быть возможным. Одно- и двухлетние показатели ЛК для опухолей, подвергнутых РЧА, составили 83,6 и 80,2% соответственно для подвергнутых ЭСЛТ – 97,4 и 83,8% соответственно. В случае воздействия на опухоли размерами не менее 2 см, проведение РЧА было ассоциировано со значительно худшими показателями локального контроля в сравнении с ЭСЛТ (hazard ratio для локальной прогрессии 3,35,

$p=0,025$). Острые осложнения III степени и выше были отмечены у 11% больных группы РЧА и 5% – ЭСЛТ соответственно ($p=0,31$). Значимые различия в общей выживаемости больных в исследовании получены не были. Основываясь на данных результатах, авторы сделали вывод о предпочтительности применения ЭСЛТ в качестве метода абляции опухолей более крупных размеров.

Та же группа авторов провела ретроспективное сравнение результатов применения ЭСЛТ и ТАХЭ [24] у 209 пациентов с 1–2 опухолями в печени с 2006 по 2014 г. В группу ТАХЭ были включены 84 больных со 114 отдельными опухолями, в группу ЭСЛТ – 125 со 173 очагами. Группы ТАХЭ и ЭСЛТ были схожи по среднему количеству очагов у пациента и функциональному состоянию печени на момент включения в исследование. Больные, подвергнутые ЭСЛТ, были старше (65 лет vs 61 год, $p=0,01$), имели меньший размер опухолей (2,3 vs 2,9 см, $p<0,001$) и реже подвергались трансплантации печени (8% vs 18%, $p=0,01$). Одно- и двухлетние показатели ЛК были лучше у больных в группе ЭСЛТ: 97 и 91% соответственно, — нежели в группе ТАХЭ: 47 и 23% соответственно (HR 66,5, $p<0,001$). Среди пациентов группы ТАХЭ с худшими показателями ЛК были ассоциированы более высокий уровень АФП (HR 1,11 при удвоении значения, $p=0,008$) и сегментарным тромбозом воротной вены (HR 9,9, $p<0,001$). Факторы, ассоциированные с ЛК, среди больных, которым была проведена ЭСЛТ, выявлены не были. Токсичность III и выше степени была зафиксирована в 13% случаев использования ТАХЭ и 8% — ЭСЛТ ($p=0,05$). Различия в общей выживаемости между группами получены не были.

Применение ДЛТ в лечении больных ГЦР не исчерпывается теми областями, где она может дать надежду на высокие показатели локального контроля опухолевых очагов и продление жизни больных. Качество жизни многих из пациентов с терминальной стадией заболевания страдает из-за массивного опухолевого поражения печени или отдаленных метастазов. Хотя в большинстве случаев таким больным рекомендуется только симптоматическая терапия, лучевая терапия способна обеспечить значительное снижение интенсивности болевого синдрома [25], вызванного метастатическим поражением костей скелета, а облучение всего объема печени при её диффузном поражении за 1 фракцию с дозой 8 Гр привело к регрессии симптомов в течение одного месяца у 50% больных при минимальной токсичности [26].

Клинический случай

Пациентка А. 56 лет. **Диагноз:** гепатоцеллюлярный рак, T3aN0M0, IIIa стадия.

Диагноз: первично-множественные метакронные злокачественные опухоли:

- менингиома краниовертебрального перехода, состояние после хирургического лечения в 1983 г. Рецидив заболевания, состояние после хирургического лечения 07.05.13, ремиссия;
- рак левой молочной железы, T2N0M0, IIa стадия, состояние после комплексного лечения (09.08.07 – радикальная резекция левой молочной железы (гистологическое исследование № 07/22247: узел до 2,5 см, врастающий в скелетную мыш-

цу на 0,3–0,4 см, представлен инфильтративным протоковым раком, G2, V1, Pn0, pN0. РЭ – 50 баллов; РП – 118 баллов; Her 2/neu – 0), послеоперационный курс дистанционной лучевой терапии (с 24.09 по 26.10.07) на левую молочную железу, РОД 2 Гр, СОД 50 Гр, шейно-надподключичную и подмышечную области, СОД 40 Гр, парастернальную область. СОД 40 Гр, аримидекс в течение 5 лет). Прогрессирование заболевания в 2012 г.: метастатическое поражение кожи правой паховой области, грудной стенки (**гистологическое исследование № 24245** от 30.06.15 (кожа паховой области и грудной стенки): метастаз неспецифического рака, вероятно, молочной железы), лимфатических узлов надключичных областей с обеих сторон и левой подвздошной области, состояние после хирургического лечения, гормональной терапии (фазлодекс по настоящее время) + бисфосфонаты. Прогрессирование заболевания в 2015 г.: метастатическое поражение костей скелета (до этого ПЭТ-КТ не выполнялась);

- гепатоцеллюлярный рак, T4NxM0, IVa стадия, состояние после ЭСЛТ.

По данным МРТ от 19.06.17 в субкапсулярных отделах S6 печени определяется очаг, неоднородно накапливающий контрастный препарат (впервые выявлен по данным ПЭТ-КТ от 15.06.17) (рис.1).

Цитологическое исследование № 12716 от 13.07.17: гепатоцеллюлярный рак.

Пациентке было отказано в выполнении хирургического и проведении лекарственного лечения ГЦР с учётом наличия у неё конкурентно существующего диссеминированного рака молочной железы и выраженной сопутствующей патологии (цирроз печени Child-Pugh B, а также сердечно-сосудистая патология). Было предложено выполнение курса ЭСЛТ на опухоль в S6 печени.

С 16.10.17 по 20.10.17 проведён курс ЭСЛТ на опухоль в субкапсулярных отделах S6 печени, РОД 7,5 Гр, 5 раз в нед, СОД 37,5 Гр.

По данным МРТ от 29.11.17 в сравнении с данными исследования от 19.06.17 в печени определяются множественные кисты до 1,5–1,7 см. Очаг в S6

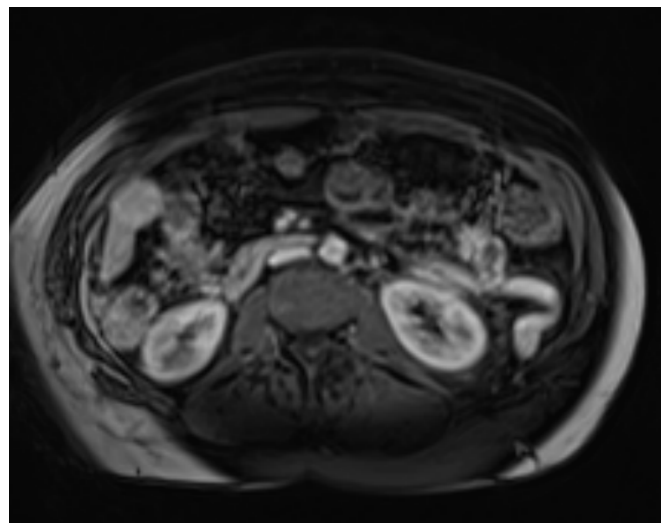


Рис. 1. Опухоль S6 печени до ЭСЛТ

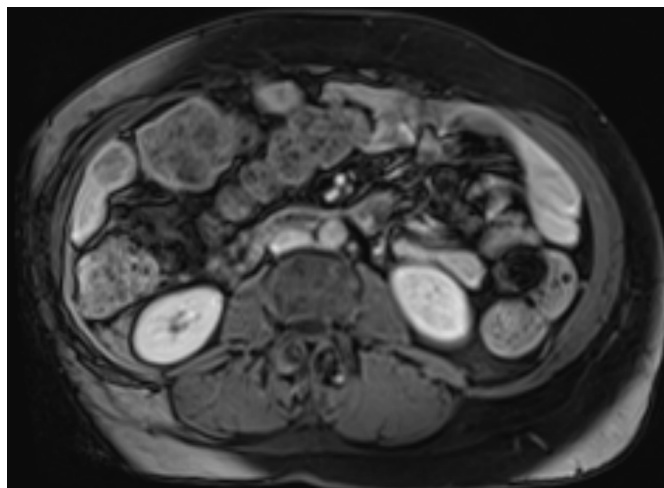


Рис. 2. Опухоль в S6 печени через 1 мес после выполнения ЭСЛТ

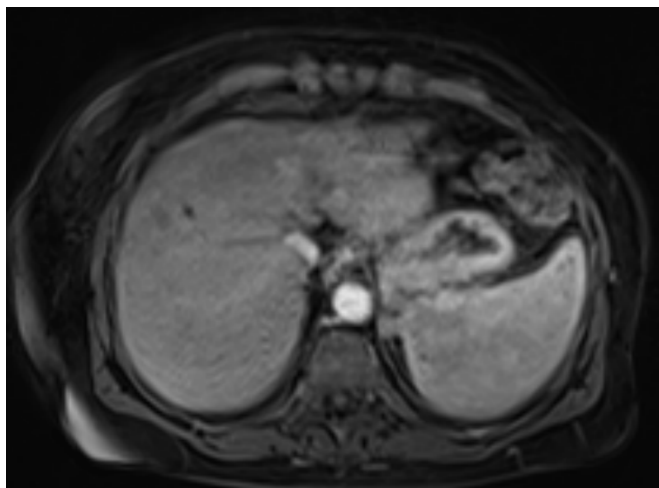


Рис. 4. Очаги в S2-4а и S2 печени, выявленные при ретроспективной оценке

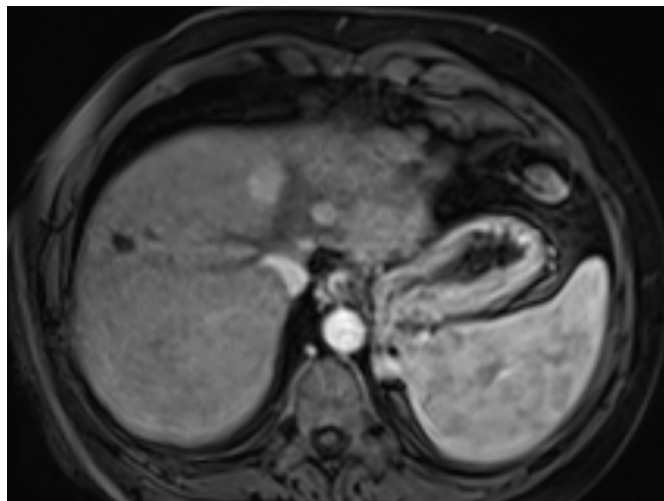


Рис. 3. Очаги в S2-4а и S2 печени до ЭСЛТ

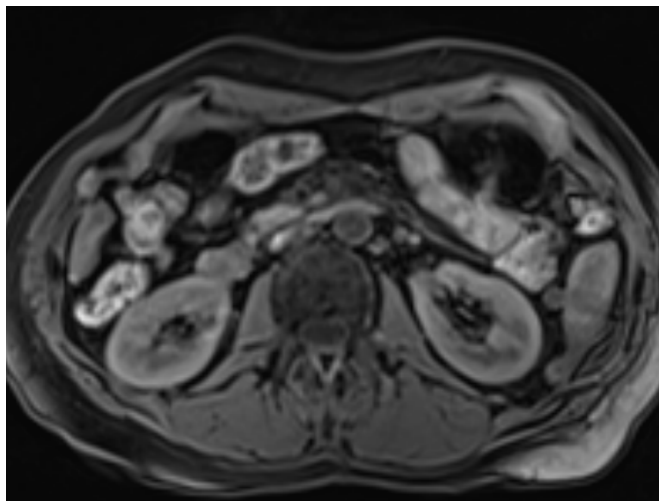


Рис. 5. Опухоль в S6 печени через 8 мес после выполнения ЭСЛТ

без динамики до 2,6х2,2 см (рис. 2). Размеры очагов в S2-4а и S2 увеличились до 1,8 и 1,3 см (рис. 3), соответственно (выявлены ретроспективно; ранее определялись неотчётливо из-за артефактов области сердца, были до 1,0 см (рис. 4), из-за чего исходная стадия процесса трактовалась как T2NxM0). В гепатодуоденальной связке определяются единичные лимфатические узлы до 1,7х0,9 см.

С 18.12.17 по 22.12.17 проведён курс ЭСЛТ на метастатические очаги в S2-4а и S2 печени, РОД 10 Гр, 5 раз в нед, СОД 50 Гр.

По данным МРТ от 12.03 и 03.07.18 зафиксированы выраженная регрессия опухоли в S6 печени (рис. 5) и полная регрессия очагов в S2-4а и S2 (рис. 6) без признаков прогрессирования процесса.

Заключение

Приведённый клинический пример является показательным с точки зрения эффективности и переносимости ЭСЛТ у больных ГЦР. Пациентка с тяжёлой сопутствующей патологией и первично-множественным характером опухолевого процесса, не являющаяся кандидатом на проведение классических вариантов

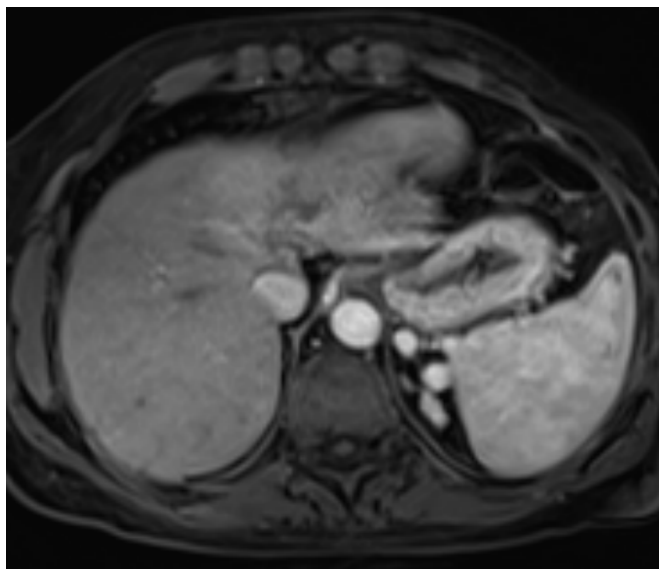


Рис. 6. Отсутствие признаков наличия очагов в S2-4а и S2 печени через 6 мес после выполнения ЭСЛТ

лечения ГЦР, в рамках устоявшихся представлений о лечении данной патологии была обречена на проведение симптоматической терапии. Выполнение ЭСЛТ на 3 опухолевых очага в печени с интервалом в 2 мес позволило эффективно контролировать все выявленные проявления опухолевого процесса без признаков развития лучевых повреждений в срок наблюдения более 6 мес. Накопление опыта лечения считающихся некурабельными больных ГЦР в случае достижения хороших показателей противоопухолевой эффективности при отсутствии случаев развития неприемлемой токсичности, вероятно, позволит рекомендовать введение методики ЭСЛТ в клиническую практику лечения тех пациентов, выполнение хирургического лечения которых выглядит нецелесообразным, а также, вероятно, в качестве бридж-терапии у больных, ожидающих трансплантации печени.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- El-Serag H.B. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012; 142 (6): 1264–1273. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.061.
- Meyer J., Shefter T.E. *Radiation Therapy for Liver Tumors*. Springer. 2017. p. 180.
- Belghiti J., Kianmanesh R. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *HPB: Official J. Int. Hepato. Pancreat. Biliary Assoc.* 2005; 7 (1): 42–9. DOI: 10.1080/13651820410024067.
- Lam V.W., Ng K.K., Chok K.S., Yuen J., Tung J., Tso W.K., Fan S.T., Poon R.T. Risk factors and prognostic factors of local recurrence after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *J. Am. Coll. Surg.* 2008; 207 (1): 20–9. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.01.020.
- Sherman M., Burak K., Maroun J., Metrakos P., Knox J.J., Myers R.P., Guindi M., Porter G., Kachura J.R., Rasuli P., Gill S., Ghali P., Chaundhury P., Siddiqui J., Valenti D., Weiss A., Wong R. Multidisciplinary Canadian consensus recommendations for the management and treatment of hepatocellular carcinoma. *Curr. Oncol.* 2011; 18 (5): 228–40.
- Goldberg S.N., Hahn P.F., Tanabe K.K., Mueller P.R., Schima W., Athanasoulis C.A., Compton C.C., Solbiati L., Gazelle G.S. Percutaneous radiofrequency tissue ablation: does perfusion-mediated tissue cooling limit coagulation necrosis? *J. Vasc. Interv. Radiol.* 1998; 9 (1 Pt 1): 101–11.
- Head H.W., Dodd G.D. 3rd, Dalrymple N.C., Prasad S.R., El-Merhi F.M., Freckleton M.W., Hubbard L.G. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors against the diaphragm: frequency of diaphragmatic injury. *Radiology*. 2007; 243 (3): 877–84. DOI: 10.1148/radiol.2433060157.
- Stigliano R., Marelli L., Yu D., Davies N., Patch D., Burroughs A.K. Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome? Seeding risk for percutaneous approach of HCC. *Cancer Treat. Rev.* 2007; 33 (5): 437–47. DOI: 10.1016/j.ctrv.2007.04.001.
- Bruix J., Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011; 53 (3): 1020–2. DOI: 10.1002/hep.24199.
- NCCN Guidelines Version 1. 2018. Hepatocellular Carcinoma.
- Ben-Josef E., Normolle D., Ensminger W.D., Walker S., Tatro D., Ten Haken R.K., Knol J., Dawson L.A., Pan C., Lawrence T.S. Phase II trial of high-dose conformal radiation therapy with concurrent hepatic artery floxuridine for unresectable intrahepatic malignancies. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (34): 8739–47. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.5354.
- Liu M.T., Li S.H., Chu T.C., Hsieh C.Y., Wang A.Y., Chang T.H., Pi C.P., Huang C.C., Lin J.P. Three-dimensional conformal radiation therapy for unresectable hepatocellular carcinoma patients who had failed with or were unsuited for transcatheter arterial chemoembolization. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2004; 34 (9): 532–9.
- Liang S.X., Zhu X.D., Lu H.J., Pan C.Y., Li F.X., Huang Q.F., Wang A.Y., Chen L., Fu X.L., Jiang G.L. Hypofractionated three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma. *Cancer*. 2005; 103 (10): 2181–8. DOI: 10.1002/cncr.21012.
- Kim T.H., Kim D.Y., Park J.W., Kim Y.I., Kim S.H., Park S.H., Lee W.J., Park S.J., Hong E.K., Kim C.M. Three-dimensional conformal radiotherapy of unresectable hepatocellular carcinoma patients for whom transcatheter arterial chemoembolization was ineffective or unsuitable. *Am. J. Clin. Oncol.* 2006; 29 (6): 568–75. DOI: 10.1097/01.coc.0000239147.60196.11.
- Seong J., Lee I.J., Shim S.J., Lim D.H., Kim T.H., Kim J.H., Jang H.S., Kim M.S., Chie E.K., Kim J.H., Nam T.K., Lee H.S., Han C.J. A multicenter retrospective cohort study of practice patterns and clinical outcome on radiotherapy for hepatocellular carcinoma in Korea. *Liver Int.* 2009; 29 (2): 147–52. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01873.x.
- Bibault J.E., Dewas S., Vautravers-Dewas C., Hollebecque A., Jarraya H., Lacomberie T., Lartigau E., Mirabel X. Stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: prognostic factors of local control, overall survival, and toxicity. *PLoS ONE*. 2013; 8 (10): e77472. DOI: 10.1371/journal.pone.0077472.
- Bujold A., Massey C.A., Kim J.J., Brierley J., Cho C., Wong R.K., Dinniwel R.E., Kassam Z., Ringash J., Cummings B., Sykes J., Sherman M., Knox J.J., Dawson L.A. Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (13): 1631–1639. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.1659.
- Huertas A., Baumann A.S., Saunier-Kubs F., Salleron J., Oldrini G., Croise-Laurent V., Barraud H., Avav A., Bronowicki J.P., Peiffert D. Stereotactic body radiation therapy as an ablative treatment for inoperable hepatocellular carcinoma. *Radiother. Oncol.* 2015; 115 (2): 211–6. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.04.006.
- Jang W.I., Kim M.S., Bae S.H., Cho C.K., Yoo H.J., Seo Y.S., Kang J.K., Kim S.Y., Lee D.H., Han C.J., Kim J., Park S.C., Kim S.B., Cho E.H., Kim Y.H. High-dose stereotactic body radiotherapy correlates increased local control and overall survival in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. *Radiat. Oncol.* 2013; 8: 250. DOI: 10.1186/1748-717X-8-250.
- Sanuki N., Takeda A., Oku Y., Mizuno T., Aoki Y., Eriguchi T., Iwabuchi S., Kunieda E. Stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma: a retrospective outcome analysis in 185 patients. *Acta Oncol.* 2014; 53 (3): 399–404. DOI: 10.3109/0284186X.2013.820342.
- Yamashita H., Onishi H., Murakami N., Matsumoto Y., Matsuo Y., Nomiya T., Nakagawa K.; Japanese Radiological Society multi-institutional SBRT study group (JRS-SBRTSG). Survival outcomes after stereotactic body radiotherapy for 79 Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *J. Radiat. Res.* 2015; 56 (3): 561–7. DOI: 10.1093/jrr/rru130.
- Yoon S.M., Lim Y.S., Park M.J., Kim S.Y., Cho B., Shim J.H., Kim K.M., Lee H.C., Chung Y.H., Lee Y.S., Lee S.G., Lee Y.S., Park J.H., Kim J.H. Stereotactic body radiation therapy as an alternative treatment for small hepatocellular carcinoma. *PLoS ONE*. 2013; 8 (11): e79854. DOI: 10.1371/journal.pone.0079854.
- Wahl D.R., Stenmark M.H., Tao Y., Pollom E.L., Caoili E.M., Lawrence T.S., Schipper M.J., Feng M. Outcomes After Stereotactic Body Radiotherapy or Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34 (5): 452–9. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.4925.
- Sapir E., Tao Y., Schipper M.J., Bazzi L., Novelli P.M., Devlin P., Owen D., Cuneo K.C., Lawrence T.S., Parikh N.D., Feng M. Stereotactic Body Radiotherapy as an Alternative to Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2017; 100 (1): 122–130. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.09.001.
- Seong J., Koom W.S., Park H.C. Radiotherapy for painful bone metastases from hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2005; 25 (2): 261–5. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2005.01094.x.
- Soliman H., Ringash J., Jiang H., Singh K., Kim J., Dinniwel R., Brade A., Wong R., Brierley J., Cummings B., Zimmermann C., Dawson L.A. Phase II trial of palliative radiotherapy for hepatocellular carcinoma and liver metastases. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31 (31): 3980–3986. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.9202.

Поступила 21.08.2019

Принята к печати 16.09.2019