

DOI: 10.24835/1607-0763-2017-6-41-48

Восьмое издание Международной TNM-классификации злокачественных опухолей печени

Щеголев А.И.^{1*}, Туманова У.Н.¹, Кармазановский Г.Г.²

¹ ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова” Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБУ “Институт хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва, Россия

Eighth Edition of the International TNM Classification of Malignant Tumors of the Liver

Shchegolev A.I.^{1*}, Tumanova U.N.¹, Karmazanovsky G.G.²

¹ Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

² A.V. Vishnevsky Institute of surgery, Moscow, Russia

Приведены новые критерии T, N и M категории и характеристики стадий гепатоцеллюлярной карциномы и внутрипеченочной холангиокарциномы, представленные в восьмом издании Международной TNM-классификации злокачественных опухолей 2017 г. Указаны отличия данной классификации от предыдущего седьмого издания 2009 г., обусловленные получением новых данных о выживаемости больных. Основными характеристиками первичной опухоли остались ее размеры, количество узлов и наличие сосудистой инвазии.

Ключевые слова: TNM-классификация, печень, гепатоцеллюлярная карцинома, внутрипеченочная холангиокарцинома.

Ссылка для цитирования: Щеголев А.И., Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г. Восьмое издание Международной TNM-классификации злокачественных опухолей печени. *Медицинская визуализация*. 2017; 21 (6): 41–48. DOI: 10.24835/1607-0763-2017-6-41-48.

New criteria for T, N and M categories and characteristics of the stages of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma are presented in the eighth edition of the international TNM classification of malignant tumors in 2017. The differences of this classification from the previous seventh edition of 2009 are noted, due to the receipt of new data on the survival of patients. The main characteristics of the primary tumor remained its size, the number of nodes and the presence of vascular invasion.

Key words: TNM classification, liver, hepatocellular carcinoma, intrahepatic cholangiocarcinoma.

Recommended citation: Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Karmazanovsky G.G. Eighth Edition of the International TNM Classification of Malignant Tumors of the Liver. *Medical Visualization*. 2017; 21 (6): 41–48. DOI: 10.24835/1607-0763-2017-6-41-48.

Наиболее широко распространенной и используемой классификацией злокачественных опухолей является TNM-классификация, характеризующая степень распространенности новообразований различных локализаций на основании данных о первичной опухоли (T), поражении регионарных лимфатических узлов (N) и наличии отдаленных метастазов (M).

Основателем принципов TNM-классификации считается Pierre Denoix [1]. Первые рекомендации по классификации клинических стадий злокачественных опухолей, касающиеся только молочной железы и гортани, были опубликованы в 1958 г. под эгидой Комитета по классификации клинических стадий и прикладной статистике Международного противоракового союза (International Union Against Cancer) [2].

Последнее, восьмое, издание TNM-классификации вышло в 2017 г. [3]. Положительным моментом данного издания является соответствие приведенных правил классификации и стадии-



рования злокачественных опухолей положениям восьмого издания аналогичной классификации Американского объединенного Комитета по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC) [4]. Такое сходство классификаций отражает принцип разработки и использования единого стандарта Национальными комитетами TNM в отношении злокачественных опухолей. Необходимо также добавить, что, согласно решению American Joint Committee on Cancer, внедрение в клиническую практику и использование восьмого издания TNM-классификации злокачественных опухолей следует с 1 января 2018 г.

Поскольку с момента предыдущего, седьмого, издания [5] прошло 8 лет, то закономерно, что в настоящем, восьмом, издании произошли определенные изменения, обусловленные развитием медицины вообще и онкологии в частности. Ряд изменений коснулся классификаций опухолей печени и желчных протоков.

Тем не менее в разделе опухоли печени подчеркнута, что данная классификация применяется только для характеристики гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) (печеночно-клеточного рака – ПКР). При этом указано, что ПКР включает также наблюдения фиброламеллярной карциномы, которая, согласно Международной гистологической классификации опухолей печени [6], считается одним из гистологических вариантов ГЦК.

На наш взгляд, такое включение не совсем корректно, поскольку фиброламеллярная карцинома развивается преимущественно в отсутствие цирроза и имеет ряд морфологических отличий от ГЦК [7, 8], но и, что более важно, характеризуется более медленным развитием метастазов и более благоприятным прогнозом [9, 10].

Вместе с тем при морфологическом изучении биопсийного и операционного материала должна быть указана степень гистологической дифферен-

цировки (Grading, G 1–4). Для ГЦК рекомендуется использовать критерии, предложенные еще в 1954 г. H.A. Edmondson и P.E. Steiner [11]:

1. Высокодифференцированная ГЦК: опухолевые клетки образуют трабекулы аналогично нормальной ткани печени.

2. Умереннодифференцированная ГЦК: ядра опухолевых клеток крупнее и гиперхромнее нормальных гепатоцитов, ядрышки более выражены, цитоплазма гранулярная и ацидофильная, в железистоподобных структурах отмечается наличие желчи или белковых масс.

3. Низкодифференцированная ГЦК: отсутствуют трабекулярные и железистоподобные структуры, наблюдаются отдельные опухолевые клетки или солидные участки, изолированные от трабекул; ядра еще более крупные и гиперхромные; иногда встречаются гигантские опухолевые клетки с аномальными гиперхромными ядрами.

4. Недифференцированная ГЦК: клетки не формируют тканевых структур, ядра их гиперхромные, занимают почти всю опухолевую клетку, цитоплазма базофильная, часто наблюдаются веретенообразные клетки.

Отмечено, что наличие цирроза является важным прогностическим фактором, однако в TNM-классификации он не учитывается. Действительно, в большинстве наблюдений ГЦК развивается на фоне хронических заболеваний и/или цирроза печени, вследствие чего прогноз течения заболевания во многом определяется функциональным состоянием перипухолевой паренхимы. В настоящее время существуют и постоянно разрабатываются так называемые системы стадирования для определения тактики лечения и прогноза течения ГЦК [12–14].

В связи с этим морфологическое заключение должно содержать характеристики имеющегося цирроза и фиброза печени. Для оценки выражен-

Для корреспонденции*: Щеголев Александр Иванович – 117997 Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, патологоанатомическое отделение. Тел.: 8-495-531-44-44. E-mail: ashegolev@oparina4.ru

Щеголев Александр Иванович – доктор мед. наук, профессор, заведующий патологоанатомическим отделением ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова” МЗ РФ, Москва; **Туманова Ульяна Николаевна** – канд. мед. наук, научный сотрудник патологоанатомического отделения ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова” МЗ РФ, Москва; **Кармазановский Григорий Григорьевич** – член-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор, руководитель отдела лучевой диагностики ФГБУ “Институт хирургии им. А.В. Вишневского” МЗ РФ, Москва.

Contact*: Aleksandr I. Shchegolev – Akademika Oparina str., 4, Moscow, Russia, 117997. Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. Phone: 8-495-531-44-44. E-mail: ashegolev@oparina4.ru

Aleksandr I. Shchegolev – doct. of med. sci., professor, Head of Department of Morbid Anatomy of Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow; **Ulyana N. Tumanova** – scientific researcher, Department of Morbid Anatomy of Research Center of Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow; **Grigory G. Karmazanovskiy** – corresponding member of RAS, doct. of med. sci., professor, Head of the Radiology Department of, A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow.

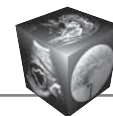


Таблица 1. Характеристика печеночно-клеточного рака печени

Категория	Характеристика
TX	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Отсутствие данных о первичной опухоли
T1	Солитарный узел диаметром не более 2 см или более 2 см в наибольшем измерении без сосудистой инвазии
T1a	Солитарный узел не более 2 см в наибольшем измерении с наличием или отсутствием сосудистой инвазии
T1b	Солитарный узел более 2 см в наибольшем измерении без сосудистой инвазии
T2	Солитарный узел более 2 см в наибольшем измерении с признаками сосудистой инвазии или множественные первичные узлы не более 5 см в наибольшем измерении
T3	Множественные первичные узлы, один из которых более 5 см в наибольшем измерении
T4	Солитарный или множественные первичные узлы любого размера с инвазией в крупную ветвь воротной вены или печеночной вены, или с инвазией в соседние органы (включая диафрагму и исключая желчный пузырь), или с прорастанием в висцеральную брюшину

ности фиброза печени наиболее часто используются критерии METAVIR [15–17].

Характеристики категории T, используемые в восьмом издании TNM-классификации для оценки первичного узла ГЦК, приведены в табл. 1.

По сравнению с предыдущим седьмым изданием расширились критерии для категории T1. Если раньше речь шла только об опухолях без признаков сосудистой инвазии, то в настоящую классификацию введена категория T1a, представляющая солитарные опухоли размером не более 2 см как без признаков сосудистой инвазии, так и с ее наличием. При этом категория T1b предназначена для опухолей размером более 2 см, но без признаков сосудистой инвазии. Соответственно категория T2 представлена солитарными опухолями размером более 2 см с признаками сосудистой инвазии или наличием множественных первичных опухолевых узлов, каждый из которых размером не более 5 см. Категория T3 в настоящем издании стала соответствовать рубрике T3a предыдущего издания, то есть включать только множественные первичные узлы опухоли, один из которых более 5 см в наибольшем измерении. Категория же T4 объединила рубрику T3b и T4 предыдущего издания и стала включать как опухоли с инвазией в крупную ветвь воротной вены или печеночной вены, так и с инвазией в соседние органы (исключая желчный пузырь) или в висцеральную брюшину.

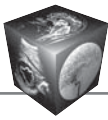
Внесение подобных изменений было обусловлено рядом факторов. Как известно [18], в основе разработки критериев первичной опухоли (категории T) лежат результаты многоцентровых международных исследований по выявлению факторов прогноза течения ГЦК.

Так, в 2012 г. были опубликованы данные выживаемости пациентов с ГЦК в зависимости от размеров первичной опухоли и наличия микрососудистой инвазии [19]. Исследование было проведено

на базе шести крупнейших медицинских учреждений Хьюстона и Рочестера (США), Парижа и Кретья (Франция), Токио (Япония) и Гонконга (Китай). На основании анализа 1109 пациентов, перенесших операцию резекции печени по поводу ГЦК в 1981–2011 гг., авторы установили более короткий период выживаемости при наличии микрососудистой инвазии в ГЦК размером более 2 см. При этом выживаемость больных с ГЦК не более 2 см не зависела от наличия сосудистой инвазии, а показатели выживаемости пациентов с солитарной опухолью размером более 2 см и признаками сосудистой инвазии были аналогичны таковым при наличии множественных первичных узлов не менее 5 см [19].

В другом обстоятельном исследовании проведен анализ выживаемости (в течение 60 мес) 754 больных, перенесших резекцию печени по поводу ГЦК в Queen Mary Hospital (Гонконг) с января 1989 г. по декабрь 2005 г. [20]. Авторы установили, что 5-летняя выживаемость пациентов зависела от категории T, установленной согласно критериям седьмого издания TNM-классификации: 50,6% – при T1, 21,0% – при T2, 14,6% – при T3a, 12,1% – при T3b и 12,9% – при T4. При этом разница в показателях выживаемости больных на стадиях T3a и T3b ($p = 0,073$), а также T3b и T4 ($p = 0,227$) была статистически недостоверна. Значимыми факторами прогноза явились билобарное поражение печени, множественность опухолевых узлов и наличие микрососудистой инвазии [20].

Следует также отметить, что в основе определения категории T для опухолей печени лежит неинвазивная лучевая диагностика. Совершенствование техники и внедрение специфичных контрастных препаратов, несомненно, способствует как улучшению дифференциальной диагностики ГЦК, так и определению их размеров и признаков сосудистой инвазии [21–23].

**Таблица 2.** Характеристика регионарных лимфатических узлов

Категория	Характеристика
NX	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Нет метастазов в регионарных лимфатических узлах
N1	Имеются метастазы в регионарных лимфатических узлах

Таблица 3. Характеристика отдаленных метастазов

Категория	Характеристика
M0	Нет отдаленных метастазов
M1	Имеются отдаленные метастазы

Согласно рекомендациям AJCC-8 [4], КТ- и МРТ-исследования должны выполняться в нативную фазу, а также в артериальную, венозную и отсроченную после введения контрастного вещества. Именно полноценное исследование позволяет не только диагностировать ГЦК, но и выявить другие очаговые образования печени [24–26]. На основании проведенных клинично-морфологических сопоставлений нами установлено, что КТ-характеристики денсности и васкуляриности зависят от степени гистологической дифференцировки ГЦК [27, 28].

К сожалению, УЗИ обладает более низкой чувствительностью при выявлении узлов ГЦК. Однако для оценки сосудистой инвазии весьма эффективно проведение доплерографии [29]. К выраженной сосудистой инвазии относят прорастание главных ветвей воротной вены (правой или левой ветви воротной вены, исключая секторальные и сегментарные ветви), одной или нескольких печеночных вен (правой, промежуточной, левой), главных ветвей собственной печеночной артерии (правой или левой ветви) [18].

Важной характеристикой опухолевого поражения считается выявление регионарных и отдаленных метастазов. Соответственно этому в восьмом издании TNM-классификации представлена традиционная трехступенная характеристика регионарных лимфатических узлов (категория N) (табл. 2) и общепринятая характеристика отдаленных метастазов (категория M) (табл. 3).

Таблица 4. Стадии гепатоцеллюлярной карциномы

Стадия	Категории		
Стадия IA	T1a	N0	M0
Стадия IB	T1b	N0	M0
Стадия II	T2	N0	M0
Стадия IIIA	T3	N0	M0
Стадия IIIB	T4	N0	M0
Стадия IVA	Любая T	N1	M0
Стадия IVB	Любая T	Любая N	M1

Регионарными лимфатическими узлами для печени считаются узлы ворот печени, печеночные узлы (вдоль собственной артерии печени), вокруг-портальные (вдоль воротной вены) узлы и узлы вдоль брюшного отдела нижней полой вены выше почечных вен (за исключением нижних диафрагмальных узлов).

Следует уточнить, что гистологическое исследование операционного материала при регионарной лимфаденэктомии должно включать не менее 3 лимфатических узлов. Если в операционном материале определяется меньшее количество узлов и метастазы в них отсутствуют, то подобное классифицируется как pN0. Выявление же метастазов в регионарных лимфатических узлах классифицируется как стадия IV (табл. 4), поскольку прогноз заболевания в таких случаях аналогичен таковому с отдаленными метастазами.

Метастазы ГЦК могут выявляться в легких, надпочечниках, костях, почках, поджелудочной железе, сердце, селезенке, головном мозге и других участках тела [30]. Наиболее частыми локализациями отдаленных метастазов являются легкие и кости, причем в 28% наблюдений последние выступают в качестве первых внепеченочных метастазов ГЦК.

Вышеприведенные характеристики T, N и M категорий используются для определения стадии ГЦК (см. табл. 4).

Представленный в последнем издании TNM-классификации раздел “Опухоли внутривеночных желчных протоков” предназначен для анализа внутривеночной холангиокарциномы, комбинированной гепатоцеллюлярно-холангиоцеллюлярной карциномы (смешанному гепатоцеллюлярно-холангиоцеллюлярному раку) и первичных нейроэндокринных опухолей печени.

Характеристика категории T первичной опухоли представлена в табл. 5. В основе классификации категории T лежат данные о количестве опухолевых узлов, наличии сосудистой инвазии и прорастании в висцеральную брюшину или внепеченочные ткани.

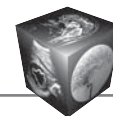


Таблица 5. Характеристика первичной опухоли

Категория	Характеристика
TX	Первичная опухоль не может быть оценена
T0	Отсутствие данных о первичной опухоли
Tis	Карцинома <i>in situ</i> (рак на месте) (внутрипротоковая опухоль)
T1	Солитарный узел без сосудистой инвазии
T1a	Солитарный узел не более 5 см в наибольшем измерении без сосудистой инвазии
T1b	Солитарный узел более 5 см в наибольшем измерении без сосудистой инвазии
T2	Солитарный узел с наличием внутripеченочной сосудистой инвазии или множественные узлы с наличием или отсутствием сосудистой инвазии
T3	Опухоль с прорастанием в висцеральную брюшину
T4	Опухоль с очаговой инвазией внепеченочных структур

В отличие от предыдущего седьмого издания категория T1, характеризующая солитарные опухоли без признаков сосудистой инвазии, разделена на две части в зависимости от размеров новообразования. Категория T1a предназначена для солитарных узлов не более 5 см, T1b – для опухолей размером более 5 см. Категория T2, наоборот, стала одной, объединяющей как солитарные опухоли с наличием внутripеченочной сосудистой инвазии, так и множественные узлы независимо от сосудистой инвазии.

Сосудистая инвазия подразумевает выявление инвазии в основные кровеносные сосуды печени: ветви воротной вены или печеночной артерии первого и второго порядка, а также одну или несколько печеночных вен (правая, средняя, левая). О наличии сосудистой инвазии могут использоваться и данные гистологического изучения препаратов. При этом множественными опухолевыми узлами, формирующими категорию T2, обозначаются сателлитные узелки, первично множественный рост новообразования и внутripеченочные метастазы.

Категория T3 стала характеризовать опухоли с прорастанием через капсулу печени, а T4 – во внепеченочные структуры и органы (печеночно-двенадцатиперстную связку, толстую кишку, двенадцатиперстную кишку, желудок, общий желчный проток, нижнюю полую вену, диафрагму, брюшную стенку).

Положительным моментом неинвазивной диагностики внутripеченочной холангиокарциномы является высокая эффективность КТ, МРТ и МР-холангиопанкреатографии как для оценки первичного узла, так и наличия сосудистой инвазии [31, 32]. Последняя также может быть верифицирована при УЗИ, особенно у пациентов с билиарными стентами [33].

Говоря о морфологической характеристике первичной опухоли, следует помнить, что Tis указывается при выявлении билиарной интраэпите-

лиальной неоплазии III степени или внутрипротоковой папиллярной опухоли желчных протоков с наличием выраженной дисплазии без поражения базальной мембраны. Кроме того, должна быть проведена гистологическая оценка наличия и выраженности фиброза и цирроза перипухолевой ткани печени, а также признаков первичного склерозирующего холангита. Последний считается одним из факторов риска развития внутripеченочной холангиокарциномы [34].

В отличие от ГЦК печеночная холангиокарцинома гораздо чаще дает метастазы в регионарные лимфатические узлы, причем локализация их зависит от поражения доли печени. Для внутripеченочной холангиокарциномы левой доли печени регионарными лимфатическими узлами считаются узлы ворот печени (общего желчного протока, печеночной артерии, воротной вены и пузырного протока), желудочно-печеночные и нижние диафрагмальные лимфатические узлы. Регионарными лимфатическими узлами для внутripеченочной холангиокарциномы правой доли печени являются также узлы ворот печени и околодуоденальные и околопанкреатические лимфатические узлы. Однако выявление элементов внутripеченочной холангиокарциномы в чревных, околоаортальных или кавальных лимфатических узлах расценивается как отдаленные метастазы (M1).

Характеристика категории N при внутripеченочной холангиокарциноме аналогична опухолям других органов (см. табл. 2).

Для полноценного гистологического исследования операционного материала при регионарной лимфаденэктомии необходимо исследовать не менее 6 лимфатических узлов из каждого региона. Выявление же признаков опухолевого поражения в одном лимфатическом узле классифицируется как pN1.

Стадии внутripеченочной холангиокарциномы приведены в табл. 6.

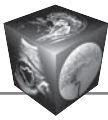


Таблица 6. Стадии внутрипеченочной холангиокарциномы

Стадия	Категории		
I A	T1a	NO	M0
I B	T1b	NO	M0
II	T2	NO	M0
III A	T3	NO	M0
III B	T4	NO	M0
III B	Любая T	N1	M0
IVB	Любая T	Любая N	M1

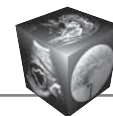
Заключение

В восьмое издание TNM-классификации злокачественных опухолей, в том числе печени, внесены существенные изменения, основанные главным образом на показателях выживаемости больных. При этом основными характеристиками первичной опухоли остались ее размеры, количество узлов и наличие сосудистой инвазии. В соответствии с новыми критериями категории T изменены и характеристики стадий ГЦК и внутрипеченочной холангиокарциномы. Положительным моментом правил классификации и стадирования злокачественных опухолей в восьмом издании считается соответствие их аналогичной классификации American Joint Committee on Cancer.

Список литературы

1. Denoix P.F. Nomenclature des cancer. *Bull. Inst. Nat. Hyg. (Paris)*. 1944; 69–73.
2. International Union Against Cancer (UICC) Committee on Clinical Stage Classification and Applied Statistics. *Clinical Stage Classification and Presentation of Results, Malignant Tumours of the Breast and Larynx*. Paris, 1958.
3. TNM classification of malignant tumours. Eds J.D. Brierley, M.K. Gospodarowicz, Ch. Wittekind. 8th ed New York: Wiley-Blackwell, 2017. 272 p.
4. AJCC cancer staging manual, Eighth ed. Ed. chief M.B. Amin. Springer, 2017. 1024 p.
5. TNM Classification of malignant tumours. 7th ed. Eds L.H. Sobin, M.K. Gospodarowicz, Ch. Wittekind. New York: Wiley-Blackwell, 2009. 310 p.
6. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. eds. *World Health Organization Classification of Tumours of the Digestive System*. Lyon: IARC. 2010. 417 p.
7. Щеголев А.И., Мишнев О.Д. Онкоморфология печени. М.: Изд-во РГМУ, 2006. 252 с.
8. Torbenson M. Fibrolamellar carcinoma: 2012 update. *Scientifica (Cairo)*. 2012; 2012: 743790. DOI: 10.6064/2012/743790.
9. Mayo S.C., Mavros M.N., Nathan H., Cosgrove D., Herman J.M., Kamel I., Anders R.A., Pawlik T.M. Treatment and prognosis of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma: a national perspective. *J. Am. Coll. Surg.* 2014; 218: 196–205. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.10.011.
10. Jernigan P.L., Wima K., Hanseman D.J., Hoehn R.S., Ahmad S.A., Shah S.A., Abbott D.E. Natural history and

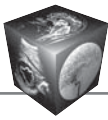
- treatment trends in hepatocellular carcinoma subtypes: Insights from a national cancer registry. *J. Surg. Oncol.* 2015; 112: 872–876. DOI: 10.1002/jso.24083.
11. Edmondson H.A., Steiner P.E. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer*. 1954; 7: 462–504.
 12. Kudo M., Chung H., Haji S., Osaki Y., Oka H., Seki T., Kasugai H., Sasaki Y., Matsunaga T. Validation of a new prognostic staging system for hepato-cellular carcinoma: the JIS score compared with the CLIP score. *Hepatology*. 2004; 40: 1396–1405. DOI: 10.1002/hep.20486.
 13. Toyoda H., Kumada T., Kiriya S., Sone Y., Tanikawa M., Hisanaga Y., Yamaguchi A., Isogai M., Kaneoka Y., Washizu J. Comparison of the usefulness of three staging systems for hepatocellular carcinoma (CLIP, BCLC, and JIS) in Japan. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 1764–1771. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41943.x.
 14. Туманова У.Н., Щеголев А.И. Системы стадирования гепатоцеллюлярного рака. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016; 7: 121–128.
 15. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1994; 20: 15–20.
 16. Batts K.P., Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *Am. J. Surg. Pathol.* 1995; 19: 1409–1417.
 17. Ishak K., Baptista A., Bianchi L., Callea F., De Groote J., Gudat F., Denk H., Desmet V., Korb G., MacSween R.N. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J. Hepatol.* 1995; 22: 696–699.
 18. Vauthey J.N., Lauwers G.Y., Esnaola N.F., Do K.A., Belghiti J., Mirza N., Curley S.A., Ellis L.M., Regimbeau J.M., Rashid A., Cleary K.R., Nagorney D.M. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 1527–1536. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.6.1527.
 19. Shindoh J., Andreou A., Aloia T.A., Zimmiti G., Lauwers G.Y., Laurent A., Nagorney D.M., Belghiti J., Cherqui D., Poon R.T., Kokudo N., Vauthey J.N. Microvascular invasion does not predict long-term survival in hepatocellular carcinoma up to 2 cm: reappraisal of the staging system for solitary tumors. *Ann. Surg. Oncol.* 2013; 20: 1223–1229. DOI: 10.1245/s10434-012-2739-y.
 20. Chan A.C., Fan S.T., Poon R.T., Cheung T.T., Chok K.S., Chan S.C., Lo C.M. Evaluation of the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer tumour-node-metastasis (TNM) staging system for patients undergoing curative resection of hepatocellular carcinoma: implications for the development of a refined staging system. *HPB (Oxford)*. 2013; 15: 439–448. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2012.00617.x.
 21. An C., Choi G.H., Lee H.S., Kim M.J. Assessment of preoperative magnetic resonance imaging staging in patients with hepatocellular carcinoma undergoing resection compared with the seventh American Joint Committee on Cancer System. *Invest. Radiol.* 2012; 47: 634–641. DOI: 10.1097/RLI.0b013e3182630e8d.
 22. Shah S., Shukla A., Paunipagar B. Radiological features of hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2014; 4: 63–66. DOI: 10.1016/j.jceh.2014.06.009.
 23. Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И. Система LI-RADS при компьютерно-томографической диагностике гепатоцеллюлярного рака. *Медицинская визуализация*. 2014; 6: 44–50.



24. Krinsky G. Imaging of dysplastic nodules and small hepatocellular carcinomas: experience with explanted livers. *Intervirolgy*. 2004; 47: 191–198. DOI: 10.1159/000078472.
25. Lee J.M., Choi B.I. Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: MR evaluation. *Abdom. Imaging*. 2011; 36: 282–289. DOI: 10.1007/s00261-011-9692-2.
26. Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Щёголев А.И. Предопухольевые узелковые образования печени: морфологические и магнитно-резонансно-томографические сопоставления. *Медицинская визуализация*. 2016; 6: 41–51.
27. Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Щёголев А.И. Денситометрические характеристики гепатоцеллюлярного рака при спиральной компьютерной томографии. *Медицинская визуализация*. 2012; 6: 42–49.
28. Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Щёголев А.И. Компьютерно-томографические характеристики степени васкуляризации гепатоцеллюлярного рака. *Медицинская визуализация*. 2013; 1: 52–58.
29. Трефилов А.А., Карельская Н.А., Кармазановский Г.Г., Степанова Ю.А. Лучевая диагностика гепатоцеллюлярного рака на фоне цирроза печени. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2014; 2-2: 70–80.
30. Андреева Р.М., Самсонов В.А., Федорова Л.А., Некачалов В.В. Клинико-морфологическая характеристика рака печени. *Вопросы онкологии*. 1966; 3: 91–92.
31. Ringe K.I., Wacker F. Radiological diagnosis in cholangiocarcinoma: Application of computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2015; 29: 253–265. DOI: 10.1016/j.bpg.2015.02.004
32. Arrivé L., Hodoul M., Arbache A., Slavikova-Boucher L., Menu Y., El Mouhadi S. Magnetic resonance cholangiography: Current and future perspectives. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol*. 2015; 39: 659–664. DOI: 10.1016/j.clinre.2015.07.005.
33. Jang H.J., Yu H., Kim T.K. Contrast-enhanced ultrasound in the detection and characterization of liver tumors. *Cancer Imaging*. 2009; 9: 96–103. DOI: 10.1102/1470-7330.2009.0015.
34. Lazaridis K.N., Gores G.J. Primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Semin. Liver Dis*. 2006; 26: 42–51. DOI: 10.1055/s-2006-933562.
7. Shchegolev A. I., Mishnev O. D. Oncomorphology liver. M.: Publishing RSSU, 2006; 252 p. (In Russian)
8. Torbenson M. Fibrolamellar carcinoma: 2012 update. *Scientifica (Cairo)*. 2012; 2012: 743790. DOI: 10.6064/2012/743790.
9. Mayo S.C., Mavros M.N., Nathan H., Cosgrove D., Herman J.M., Kamel I., Anders R.A., Pawlik T.M. Treatment and prognosis of patients with fibrolamellar hepatocellular carcinoma: a national perspective. *J. Am. Coll. Surg*. 2014; 218: 196–205. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.10.011.
10. Jernigan P.L., Wima K., Hanseman D.J., Hoehn R.S., Ahmad S.A., Shah S.A., Abbott D.E. Natural history and treatment trends in hepatocellular carcinoma subtypes: Insights from a national cancer registry. *J. Surg. Oncol*. 2015; 112: 872–876. DOI: 10.1002/jso.24083.
11. Edmondson H.A., Steiner P.E. Primary carcinoma of the liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer*. 1954; 7: 462–504.
12. Kudo M., Chung H., Haji S., Osaki Y., Oka H., Seki T., Kasugai H., Sasaki Y., Matsunaga T. Validation of a new prognostic staging system for hepato-cellular carcinoma: the JIS score compared with the CLIP score. *Hepatology*. 2004; 40: 1396–1405. DOI: 10.1002/hep.20486.
13. Toyoda H., Kumada T., Kiriya S., Sone Y., Tanikawa M., Hisanaga Y., Yamaguchi A., Isogai M., Kaneoka Y., Washizu J. Comparison of the usefulness of three staging systems for hepatocellular carcinoma (CLIP, BCLC, and JIS) in Japan. *Am. J. Gastroenterol*. 2005; 100: 1764–1771. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41943.x.
14. Tumanova U.N., Shchegolev A.I. Staging systems of hepatocellular carcinoma. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016; 7: 121–128. (In Russian)
15. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1994; 20: 15–20.
16. Batts K.P., Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *Am. J. Surg. Pathol*. 1995; 19: 1409–1417.
17. Ishak K., Baptista A., Bianchi L., Callea F., De Groote J., Gudat F., Denk H., Desmet V., Korb G., MacSween R.N. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J. Hepatol*. 1995; 22: 696–699.
18. Vauthey J.N., Lauwers G.Y., Esnaola N.F., Do K.A., Belghiti J., Mirza N., Curley S.A., Ellis L.M., Regimbeau J.M., Rashid A., Cleary K.R., Nagorney D.M. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Oncol*. 2002; 20: 1527–1536. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.6.1527.
19. Shindoh J., Andreou A., Aloia T.A., Zimmitti G., Lauwers G.Y., Laurent A., Nagorney D.M., Belghiti J., Cherqui D., Poon R.T., Kokudo N., Vauthey J.N. Microvascular invasion does not pre-dict long-term survival in hepatocellular carcinoma up to 2 cm: reappraisal of the staging system for solitary tumors. *Ann. Surg. Oncol*. 2013; 20: 1223–1229. DOI: 10.1245/s10434-012-2739-y.
20. Chan A.C., Fan S.T., Poon R.T., Cheung T.T., Chok K.S., Chan S.C., Lo C.M. Evaluation of the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer tumour-node-metastasis (TNM) staging system for patients undergoing curative resection of hepatocellular carcinoma: implications for the development of a refined staging system. *HPB (Oxford)*. 2013; 15: 439–448. DOI: 10.1111/j.1477-2574.2012.00617.x.

References

1. Denoix P.F. Nomenclature des cancer. *Bull. Inst. Nat. Hyg. (Paris)*. 1944: 69–73.
2. International Union Against Cancer (UICC) Committee on Clinical Stage Classification and Applied Statistics. Clinical Stage Classification and Presentation of Results, Malignant Tumours of the Breast and Larynx. Paris, 1958.
3. TNM classification of malignant tumours. Eds J.D. Brierley, M.K. Gospodarowicz, Ch. Wittekind. 8th ed New York: Wiley-Blackwell, 2017. 272 p.
4. AJCC cancer staging manual, Eighth ed. Ed. chief M.B. Amin. Springer, 2017. 1024 p.
5. TNM Classification of malignant tumours. 7th ed. Eds L.H. Sobin, M.K. Gospodarowicz, Ch. Wittekind. New York: Wiley-Blackwell, 2009. 310 p.
6. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H., Theise N.D. eds. World Health Organization Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC. 2010. 417 p.



21. An C., Choi G.H., Lee H.S., Kim M.J. Assessment of preoperative magnetic resonance imaging staging in patients with hepatocellular carcinoma undergoing resection compared with the seventh American Joint Committee on Cancer System. *Invest. Radiol.* 2012; 47: 634–641. DOI: 10.1097/RLI.0b013e3182630e8d.
22. Shah S., Shukla A., Paunipagar B. Radiological features of hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2014; 4: 63–66. DOI: 10.1016/j.jceh.2014.06.009.
23. Tumanova U.N., Karmazanovsky G.G., Shchegolev A.I. LI-RADS system for computer-tomographic diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Medical Visualization.* 2014; 6: 44–50. (In Russian)
24. Krinsky G. Imaging of dysplastic nodules and small hepatocellular carcinomas: experience with explanted livers. *Intervirol.* 2004; 47: 191–198. DOI: 10.1159/000078472.
25. Lee J.M., Choi B.I. Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: MR evaluation. *Abdom. Imaging.* 2011; 36: 282–289. DOI: 10.1007/s00261-011-9692-2.
26. Tumanova U.N., Karmazanovsky G.G., Shchegolev A.I. Preneoplastic nodular lesions of the liver: morphological and magnetic resonance tomography comparison. *Medical Visualization.* 2016; 6: 41–51. (In Russian)
27. Tumanova U.N., Karmazanovsky G.G., Shchegolev A.I. Densitometric characteristics of hepatocellular carcinoma at spiral computed tomography. *Medical Visualization.* 2012; 6: 42–49. (In Russian)
28. Tumanova U.N., Karmazanovsky G.G., Shchegolev A.I. Characterize the degree of vascularization of hepatocellular carcinoma at spiral computed tomography. *Medical Visualization.* 2013; 1: 52–58. (In Russian)
29. Trefylov A.A., Karelskaya N.A., Karmazanovsky G.G., Stepanova Yu.A. Radiological diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Diagnosticheskaya i interventzionnaya radiologiya.* 2014; 2-2: 70–80. (In Russian)
30. Andreeva R.M., Samsonov V.A., Fedorova L.A., Nekachalov V.V. Clinical and morphological characteristics of liver cancer. *Voprosy onkologii.* 1966; 3: 91–92. (In Russian)
31. Ringe K.I., Wacker F. Radiological diagnosis in cholangiocarcinoma: Application of computed tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2015; 29: 253–265. DOI: 10.1016/j.bpg.2015.02.004
32. Arrivé L., Hodoul M., Arbache A., Slavikova-Boucher L., Menu Y., El Mouhadi S. Magnetic resonance cholangiography: Current and future perspectives. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2015; 39: 659–664. DOI: 10.1016/j.clinre.2015.07.005.
33. Jang H.J., Yu H., Kim T.K. Contrast-enhanced ultrasound in the detection and characterization of liver tumors. *Cancer Imaging.* 2009; 9: 96–103. DOI: 10.1102/1470-7330.2009.0015.
34. Lazaridis K.N., Gores G.J. Primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Semin. Liver Dis.* 2006; 26: 42–51. DOI: 10.1055/s-2006-933562.

Поступила в редакцию 16.11.2017.
Принята к печати 27.12.2017.

Received on 16.11.2017.
Accepted for publication on 27.12.2017.