

**Возможности резекционной хирургии и трансплантации печени
в лечении опухолевых и паразитарных заболеваний /
Possibilities of resection surgery and liver transplantation
for malignant and parasitic diseases**

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

DOI: 10.16931/1995-5464.2018454-67

**Трансплантация печени при метастатическом
колоректальном раке (клиническое наблюдение)**

Поршенников И.А.^{1, 2*}, Соколов А.В.³, Щёкина Е.Е.¹, Чубуков А.Ю.³,
Третьякова Т.А.³, Останина И.Б.⁴, Карташов А.С.¹, Коробейникова М.А.¹,
Юшина Е.Г.¹, Быков А.Ю.¹

¹ ГБУЗ НСО "Государственная Новосибирская областная клиническая больница";
6300087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 130, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России;
630091, Новосибирск, Красный проспект, д. 52, Российская Федерация

³ ГБУЗ НСО "Городская клиническая больница №1"; 630047, Новосибирск, ул. Залесского, д. 6,
Российская Федерация

⁴ ГБУЗ НСО "Новосибирский областной клинический онкологический диспансер";
630108, Новосибирск, ул. Плеханова, д. 2, Российская Федерация

Трансплантация печени при метастазах колоректального рака является противоречивым лечебным мероприятием и не рекомендована в клинических практических руководствах. В статье представлено первое в России клиническое наблюдение трансплантации печени от посмертного донора молодой пациентке с множественными билобарными нерезектабельными метастазами рака ободочной кишки в печени. Заболевание не прогрессирует в течение 10 мес на фоне иммуносупрессивной терапии (эверолимус) и адъювантного лечения. В кратком литературном обзоре освещено состояние проблемы и место трансплантации печени в лечении метастатического колоректального рака.

Ключевые слова: печень, ободочная кишка, колоректальный рак, метастазы, трансплантация, химиотерапия, иммуносупрессия, выживаемость.

Ссылка для цитирования: Поршенников И.А., Соколов А.В., Щёкина Е.Е., Чубуков А.Ю., Третьякова Т.А., Останина И.Б., Карташов А.С., Коробейникова М.А., Юшина Е.Г., Быков А.Ю. Трансплантация печени при метастатическом колоректальном раке (клиническое наблюдение). *Анналы хирургической гепатологии*. 2018; 23 (4): 54–67.
DOI: 10.16931/1995-5464.2018454-67.

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Liver transplantation for metastatic colorectal cancer (case report)

Porshennikov I.A.^{1, 2*}, Sokolov A.V.³, Shchekina E.E.¹, Chubukov A.Yu.³, Tretyakova T.A.³,
Ostanina I.B.⁴, Kartashov A.S.¹, Korobeynikova M.A.¹, Yushina E.G.¹, Bykov A.Yu.¹

¹ State Novosibirsk Regional Clinical Hospital; 130 Nemirovicha-Danchenko str., Novosibirsk, 630087,
Russian Federation

² Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasnyi Prospekt,
Novosibirsk, 630091, Russian Federation

³ City Clinical Hospital No. 1; 630047, Novosibirsk, 6 Zalesskogo str., Russian Federation

⁴ Novosibirsk Regional Clinical Oncology Centre; 630108, Novosibirsk, 2 Plakhotnogo str., Russian Federation

Liver transplantation is currently controversial for colorectal cancer metastases and not recommended in clinical guidelines. We report the first Russian case of liver transplantation from cadaveric donor in a patient with multiple bilobar unresectable liver metastases of colon cancer. We observe no recurrences within 10 months on everolimus-based immunosuppression and adjuvant treatment. The current state of the problem and the place of liver transplantation in metastatic colorectal cancer treatment are discussed in a short review.

Keywords: liver, colon, colorectal cancer, metastases, transplantation, chemotherapy, immunosuppression, survival.

For citation: Porshennikov I.A., Sokolov A.V., Shchekina E.E., Chubukov A.Yu., Tretyakova T.A., Ostanina I.B., Kartashov A.S., Korobeynikova M.A., Yushina E.G., Bykov A.Yu. Liver transplantation for metastatic colorectal cancer (case report). *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2018; 23 (4): 54–67. (In Russian). DOI: 10.16931/1995-5464.2018454-67.

There is no conflict of interests.

● Введение

В Российской Федерации колоректальный рак составляет 11,7% в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (второе место после опухолей кожи) и 13,5% в структуре смертности населения от злокачественных новообразований (второе место после опухолей трахеи, бронхов и легких) [1]. Метастазы в печени появляются более чем у половины этих пациентов, являясь потенциально резектабельными лишь в 30% наблюдений [2]. Лечение при метастатическом колоректальном раке является мультимодальным и допускает такие лечебные мероприятия, как резекция, химиотерапия, таргетная терапия, локальная деструкция, рентген-эндоваскулярные вмешательства, лучевая терапия. Пятилетняя выживаемость пациентов после резекции печени по поводу колоректальных метастазов составляет 30–40% [2]. Пятилетняя выживаемость пациентов с нерезектабельным онкологическим процессом на фоне паллиативного химиотерапевтического лечения не превышает 10% [3]. При этом медиана выживаемости составляет порядка двух лет после начала первой линии химиотерапии [4], 10–12 мес после начала второй линии [5] и 8 мес после начала третьей линии [6]. Таким образом, хирургическое удаление метастазов является лучшим вариантом лечения с потенциальной возможностью излечения пациентов.

Трансплантация печени привлекательна как процедура, позволяющая достигнуть R0 при нерезектабельных метастазах. Попытки осуществить ее при метастатическом раке были предприняты еще на заре трансплантационной эры: две из первых семи клинических трансплантаций печени в 1963–1964 гг. были выполнены пациентам с колоректальными метастазами [7]. Первая и наибольшая в настоящее время моноцентровая серия трансплантаций этим пациентам (25 наблюдений) была представлена группой из Венского медицинского университета в 1991 г. Были продемонстрированы неудовлетворительные отдаленные результаты: однолетняя и пятилетняя выживаемость составила 76 и 12% соответственно [8]. Эти данные коррелировали с представленными в том же году результатами трансплантации печени Университета Цинциннати. Анализировали гетерогенную когорту из 637 пациентов. В 41 наблюдении трансплантация выполнена по поводу метастатического рака, в 8 наблюдениях были нерезектабельные колоректальные метастазы и в двух — острая пе-

ченочная недостаточность вследствие химиотерапии по поводу колоректальных метастазов. Двухлетняя и пятилетняя выживаемость после трансплантаций по поводу всех видов метастатического рака (без отдельного рассмотрения колоректальных метастазов) составила 38 и 21% соответственно [9]. Логичным следствием явилось то, что этот метод лечения был признан неприемлемым, и в современных клинических руководствах колоректальные метастазы не рассматриваются в качестве показания к трансплантации печени [10, 11].

Е. Noti и R. Adam проанализировали опыт центров, представляющих данные в European Liver Transplant Registry (ELTR). По состоянию на 2007 г. было зарегистрировано 55 наблюдений (включая 25 пациентов венской группы), 80% операций было выполнено до 1995 г., при этом однолетняя и пятилетняя выживаемость составила 62 и 18% [12]. Следует отметить, что к этим данным необходимо относиться с определенной долей критики, поскольку в то время критерии отбора пациентов для трансплантации были не так систематизированы, иммуносупрессивные протоколы не настолько совершенны, а опыт центров — не таким большим, как в настоящее время. Причина смерти в 44% наблюдений из базы данных ELTR была не связана с опухолевой прогрессией, 9 пациентов пережили пятилетний рубеж, а двое больных прожили 9 и 21 год. Таким образом, результаты ранних серий трансплантаций не могут быть в полной мере оценены с точки зрения эффективности этого метода лечения при колоректальных метастазах.

В дальнейшем были опубликованы отдельные наблюдения продолжительной выживаемости реципиентов с этим заболеванием [13–15]. Интерес к трансплантации печени при нерезектабельных колоректальных метастазах вновь появился после стартовавшего в 2006 г. в Осло проспективного исследования SECA-I (for SEcondary CAncer). Предварительные результаты были опубликованы в 2010 г. [16], а окончательные — в 2013 г. [17]. Продемонстрирована однолетняя и пятилетняя общая выживаемость реципиентов 95 и 60%, при однолетней безрецидивной выживаемости 35%. Именно эта работа породила множество вопросов и дала почву для других исследований роли трансплантации печени в лечении пациентов с метастатическим колоректальным раком.

Приводим клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациентка 1977 г.р. госпитализирована в отделение трансплантации ГБУЗ НСО ГНОКБ в декабре 2017 г. по поводу множественных метастазов колоректального рака в обеих долях печени.

Анамнез заболевания. Считает себя больной с осени 2015 г., когда впервые отметила общую слабость. За медицинской помощью не обращалась. С февраля 2016 г. периодически отмечала боль внизу живота, нарушение менструального цикла. В марте 2016 г. экстренно госпитализирована в гинекологическое отделение одного из стационаров г. Новосибирска с болью в правом гипогастрии, анемией тяжелой степени. Экстренно выполнена лапароскопия. Выявленные в малом тазу изменения не соответствовали предполагаемой апоплексии яичника, обнаружено новообразование в области яичника с вероятными признаками нарушения его кровоснабжения. Конверсия в доступ по Пфанненштилю, при ревизии обнаружено плотное образование правого яичника порядка 5 см, без признаков перекрута и некроза. Выполнена правосторонняя овариэктомия. Гистологическое заключение: серозная умеренно дифференцированная карцинома яичника. Основываясь на данных гистологического исследования, был установлен диагноз “серозный умеренно дифференцированный рак правого яичника T1aN0M0, IA ст.” (здесь и далее стадия указана в соответствии с AJCC/TNM 7th ed.). Направлена в ГБУЗ НСО НОКОД, амбулаторно был начат онкопоиск, за время которого потеряла в массе 15 кг, появилась тенденция к запорам. После проведения МСКТ грудной клетки и брюшной полости, МРТ малого таза, ЭГДС, колоноскопии с гистологическим исследованием биоптатов диагностирована высокодифференцированная аденокарцинома поперечной ободочной кишки. Онкомаркеры в пределах допустимых значений: РЭА 5,1 нг/мл, СА 19-9 3,8 Ед/мл, СА 125 5,8 Ед/мл. В мае 2016 г. больная госпитализирована в онкологическое отделение №2 ГБУЗ НСО ГКБ №1. Выполнена резекция поперечной ободочной кишки, экстирпация матки с левыми придатками и правой маточной трубой. Интраоперационно был выявлен солитарный метастаз 20 мм на париетальной брюшине в области шейки матки, который был удален единым блоком с маткой. Гистологическое заключение: высокодифференцированная аденокарцинома толстой кишки с инвазией всех слоев стенки, опухолевого роста в краях резекции не обнаружено, опухолевый рост в двух лимфоузлах из 15 исследованных, метастаз кишечного типа на брюшине, фолликулярная киста в левом яичнике, хронический негнойный сальпингит справа, очаговая простая атипичная гиперплазия эндометрия. Анализ на мутацию RAS: обнаружена мутация G12V в гене KRAS, не обнаружено мутаций в гене NRAS. Заключительный клинический диагноз: “Высокодифференцированная аденокарцинома поперечной ободочной кишки T4aN1M1 (брюшина), IV ст., KRAS+, NRAS–. Серозный умеренно дифференцированный рак правого яичника

T1aN0M0, IA ст. Правосторонняя овариэктомия в марте 2016 г.”. Ретроспективный анализ гистологического материала, полученного при удалении яичника в марте 2016 г., не выполнили. Через 1,5 мес после операции начата адъювантная химиотерапия, перед началом лечения РЭА 0,5 нг/мл, СА 19-9 2,4 Ед/мл. В период с июля по ноябрь 2016 г. проведено 6 курсов по схеме FOLFOX. В декабре 2016 г. не выявлено признаков местного рецидива опухоли и отдаленных метастазов в печени и легких; РЭА 0,5 нг/мл, СА 19-9 3,1 Ед/мл. В апреле 2017 г. при МСКТ выявлено прогрессирование процесса – 7 биллобарных метастазов в печени до 23 мм. Возобновлена химиотерапия по схеме FOLFOX-6. В июле 2017 г. констатирована стабилизация процесса – отсутствие новых опухолей и сохранение размеров прежних образований в печени. С мая по ноябрь 2017 г. проведено 8 курсов FOLFOX-6 с удовлетворительной переносимостью. В ноябре 2017 г. констатировано прогрессирование: появились новые метастазы и увеличились прежние. Направлена на консультацию гепатобилиарного хирурга в отделение трансплантации органов ГБУЗ НСО ГНОКБ.

Состояние пациентки перед принятием решения о трансплантации. При поступлении в отделение трансплантации ГБУЗ НСО ГНОКБ состояние больной удовлетворительное, жалоб не предъявляет. Общее состояние соответствует ECOG 0, масса тела 63 кг, рост 163 см, индекс массы тела 23,7 кг/м². Асцита и желтухи нет. На передней брюшной стенке два рубца после срединной лапаротомии и поперечного доступа по Пфанненштилю. Пальпаторно новообразований в брюшной полости нет. Общеклинические исследования, стандартно определяемые биохимические показатели и параметры системы гемостаза в пределах допустимых значений. Онкомаркеры: АФП 7,8 Ед/мл, РЭА 0,53 нг/мл, СА 19-9 2,5 Ед/мл, СА 125 6,7 Ед/мл. При ЭГДС, колоноскопии, УЗИ щитовидной железы, УЗИ молочных желез, УЗИ малого таза, МРТ малого таза, МРТ головного мозга, МСКТ грудной клетки, остеосцинтиграфии патологических изменений не выявлено. При МСКТ органов брюшной полости в паренхиме I, II, III, V–VIII сегментов печени множество гиподенсных очагов с периферическим контрастированием в виде ободка в портальную фазу, всего 11 (рис. 1). Повторно изучены гистологические препараты после овариэктомии в марте 2016 г., проведено их сравнение с материалом, полученным при резекции кишки в мае 2016 г. (рис. 2). Гистологическое строение обеих опухолей и их иммунофенотип наиболее соответствуют аденокарциноме кишечного типа (CK20+, CDX2+, Villin+, СА 125–, ER–, WT1–). Таким образом, опухоль яичника, принятая в 2016 г. за самостоятельный рак, была колоректальным метастазом. Принимая во внимание локализацию метастазов во всех сегментах печени, за исключением IV, и невозможность радикальной резекции, отсутствие внепеченочной локализации метастазов и местного рецидива опухоли, ее низкую метаболическую ак-

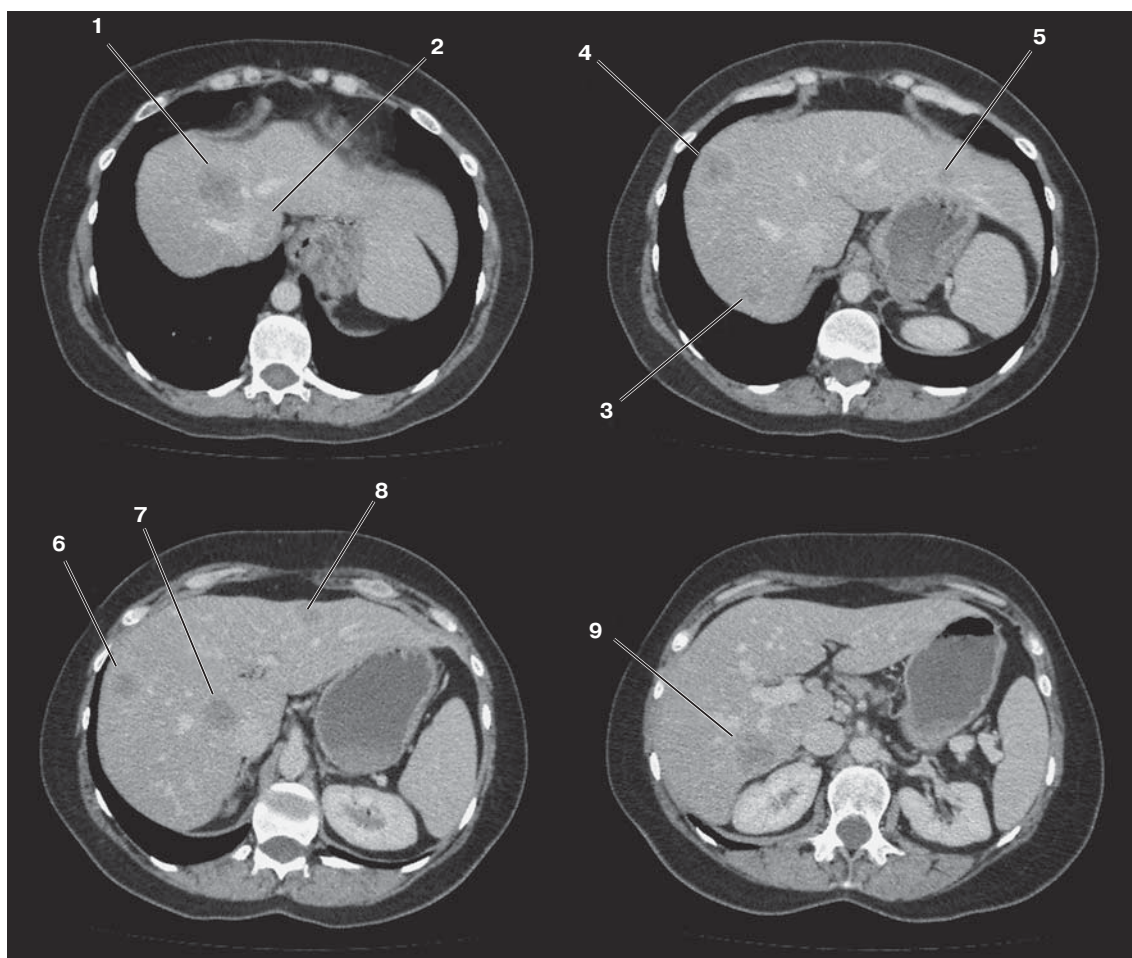


Рис. 1. Компьютерные томограммы. Метастазы в печени, венозная фаза исследования. Состояние перед включением пациентки в лист ожидания. Стрелками указаны наиболее крупные метастазы: 1 – в VIII сегменте, 2 – в I, 3 – в VII, 4 – в VIII, 5 – во II, 6 – на границе V и VIII сегментов, 7 – на границе VIII и паракавальной порции I сегмента, 8 – в III сегменте, 9 – в VI сегменте.

Fig. 1. CT-scan. Liver metastases, venous phase. State before patient inclusion into the waiting list. The arrows indicate the largest metastases: 1 – in segment VIII, 2 – in segment I, 3 – in segment VII, 4 – in segment VIII, 5 – in segment II, 6 – on the borderline between segment V and segment VIII, 7 – on the borderline between segment VIII and paracaval portion of segment I, 8 – in segment III, 9 – in segment VI.

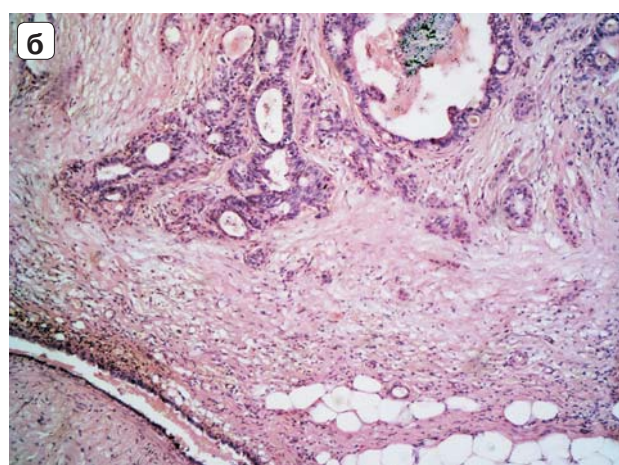
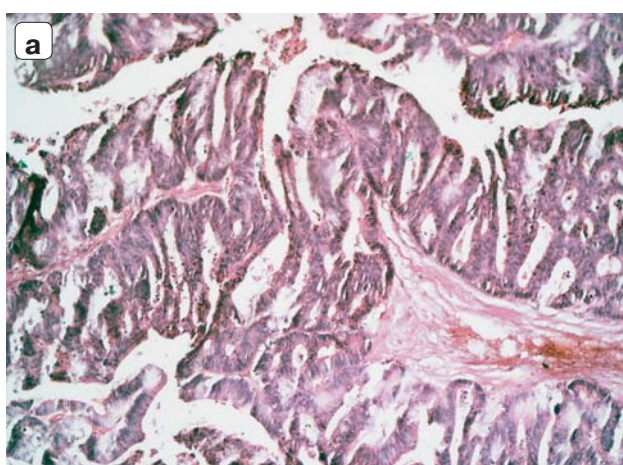


Рис. 2. Микрофото. Гистологическое строение опухолей: а – опухоль яичника, удаленная в марте 2016 г.; б – опухоль ободочной кишки, удаленная в мае 2016 г. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$.

Fig. 2. Microphoto. Histological structure of the tumors: а – ovarian tumor removed in March 2016; б – colon tumor removed in May 2016. Hematoxylin and eosin stain, $\times 100$.

тивность, 14 курсов химиотерапии после удаления первичной опухоли, хорошее общее состояние пациентки, консилиумом было принято решение о возможности выполнения ортотопической трансплантации печени. Клинический диагноз: “Высокодифференцированная аденокарцинома поперечной ободочной кишки T4aN1M1 (брюшина, яичник), IV ст., KRAS+, NRAS–. Правосторонняя овариэктомия в марте 2016 г. Резекция поперечной ободочной кишки, экстирпация матки с левыми придатками, правой маточной трубой в мае 2016 г. Состояние после 6 курсов FOLFOX. Прогрессирование процесса в апреле 2017 г. (метастазы в печени). Состояние после 8 курсов FOLFOX-6. Прогрессирование процесса в ноябре 2017 г. (рост метастазов в печени). Множественные метастазы колоректального рака в I, II, III, V–VIII сегментах печени”. В декабре 2017 г. больная включена в территориальный лист ожидания трансплантации печени с высоким приоритетом. За время ожидания проведено два курса химиотерапии по схеме FOLFIRI. На 35-й день был осуществлен подбор AB0-совместимого донорского материала, в январе 2018 г. пациентка была оперирована.

Параметры донора. Женщина, 57 лет, гиперстеник, масса тела 70 кг, рост 160 см, индекс массы тела 27,3 кг/м². Уровень билирубина, трансаминаз, креатинина в пределах допустимых значений. Печень при УЗИ нормальной эхогенности. Смерть констатирована на основании диагноза смерти мозга и наступила в результате геморрагического инсульта с массивным кровоизлиянием в полушария и ствол головного мозга, отеком и дислокацией в большое затылочное отверстие. Продолжительность ИВЛ составила 26 ч. Максимально зафиксированный уровень натрия – 167 ммоль/л. Гемодинамическая поддержка осуществлялась норадреналином, максимальная скорость введения – 0,15 мкг/кг/мин. Во время стандартной процедуры мультиорганной эксплантации изъяты печень и две почки. Макроскопически печень обычных размеров, цвета и консистенции, не отечная, без признаков жировой дистрофии и фиброза. Перфузия абдоминального органокомплекса осуществлена 14 л кустодиола, качество перфузии печени и почек хорошее, все изъятые органы трансплантированы. При ретроспективной гистологической оценке выполненной “нулевой” биопсии печени микровезикулярный стеатоз 2%, макровезикулярный стеатоз отсутствовал, строма портальных трактов с минимальным фиброзом (F1).

Описание операции. В условиях комбинированной анестезии на основе севофлюрана с грудной эпидуральной аналгезией по Breivik–Niemi [18] выполнена J-образная лапаротомия. В брюшной полости минимально выраженный спаечный процесс, асцит нет. Печень обычного цвета, с признаками фиброза после химиотерапии, без цирротических изменений. В I–III и V–VIII сегментах множество неправильной формы от 1,5 до 4 см плотных белесоватых новообразований, без инвазии в ретропеченочный сегмент нижней

полной вены и портальные ворота. Поперечная ободочная кишка резецирована с большим салынком, латеролатеральный трансверзотрансверзоанастомоз проходим, без признаков рубцового и опухолевого процесса в его области. Матка и придатки отсутствуют. На брюшине малого таза 5 плотных белесоватых образований в области рубцово измененных тканей после экстирпации матки с придатками (гранулемы? имплантационные метастазы?) размерами от 0,5 до 1,5 см, три из них иссечены, два оставлены ввиду довольно грубого рубцового процесса (после перенесенной экстирпации матки), расположения в проекции левого мочеточника и технических сложностей безопасного удаления из указанного доступа. На куполе слепой кишки у основания червеобразного отростка субсерозное белесоватое образование 0,5 см (гранулема? имплантационный метастаз?), выполнена клиновидная резекция купола слепой кишки с червеобразным отростком. Парааортальной, паракавальной, парапортальной лимфаденопатии нет, канцероматоза нет. Мобилизована вся печень с сохранением ретропеченочного сегмента нижней поллой вены, выделены правая печеночная вена и общий ствол срединной и левой печеночных вен. Выделены элементы печеночно-двенадцатиперстной связки, при этом выполнена парапортальная и параартериальная лимфаденэктомия. Пересечен и лигирован пузырный проток, пересечен общий желчный проток диаметром 5 мм. Выделены и пересечены правая и левая печеночные артерии. Выделена воротная вена диаметром 12 мм. Линейным степлером Ethicon ETS45flex пересечена правая печеночная вена. Зажимом De Bakey пережата и затем пересечена воротная вена. Зажимом Satinsky пережат и затем пересечен общий ствол срединной и левой печеночных вен. Выполнена гепатэктомия с сохранением ретропеченочного сегмента нижней поллой вены (рис. 3). В брюшную полость реципиента помещен консервированный и подготовленный печеночный трансплантат. Кавальная реконструкция типа piggy back: сформирован анастомоз между надпеченочным сегментом нижней поллой вены трансплантата и общим стволом реципиента (Prolene 4/0), подпеченочный сегмент нижней поллой вены трансплантата прошит линейным степлером Ethicon ETS45flex. Портальная реконструкция: портопортальный анастомоз (Prolene 5/0) с growth-factor. Артериальная анатомия трансплантата стандартная. Артериальная реконструкция: анастомоз между правой печеночной артерией реципиента и собственной печеночной артерией трансплантата (Prolene 6/0). Билиарная реконструкция: холедохохоледохоанастомоз отдельными швами (PDS II 6/0) с наружным билиарным дренажом B.Braun Certofix mono 16G, установленным антеградно через культю пузырного протока трансплантата. Продолжительность операции – 7 ч 45 мин, продолжительность холодовой ишемии – 4 ч 45 мин, продолжительность вторичной тепловой ишемии – 25 мин, интраоперационная кровопотеря – 300 мл.

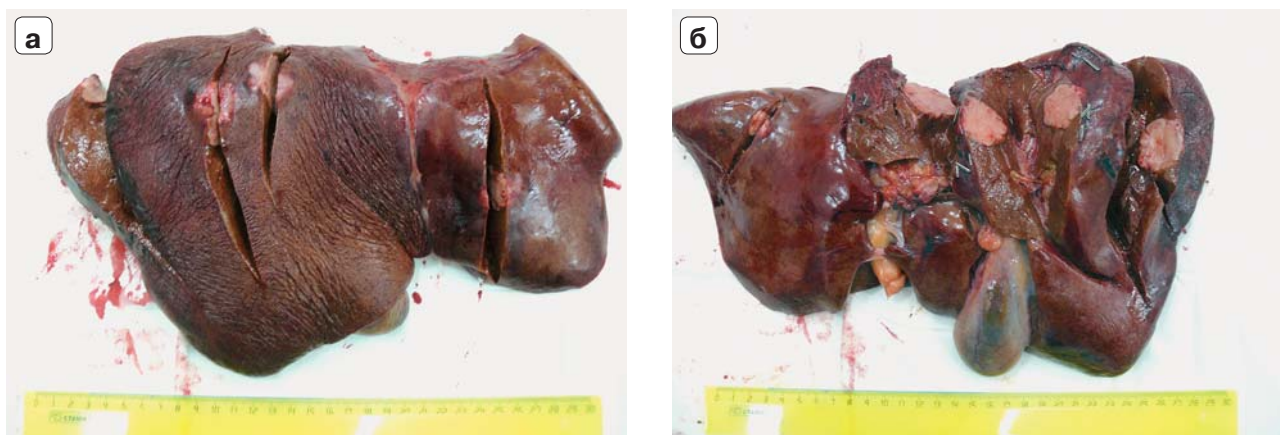


Рис. 3. Макрофото. Удаленная печень с метастазами: а — диафрагмальная поверхность; б — висцеральная поверхность.
Fig. 3. Macrophoto. Removed liver with metastases: a — diaphragmatic surface; b — visceral surface.

Ранний посттрансплантационный период. Продолжительность респираторной поддержки после трансплантации составила 3 ч. У больной не зафиксированы признаки ранней дисфункции трансплантата, какая-либо органная дисфункция, сосудистые и билиарные осложнения. Отмечено инфицирование послеоперационной раны (Grade II по Clavien–Dindo). Продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии составила 4 сут. Холангиостома закрыта на 10-е сутки. В удовлетворительном состоянии выписана на 27-е сутки. На 40-е сутки после трансплантации амбулаторно выполнена холангиография, удалена холангиостома. Гистологическое заключение: множественные метастазы умеренно дифференцированной аденокарциномы в печень, края резекции сосудов и желчного протока интактны; лимфатические узлы печеночно-двенадцатиперстной связки с признаками реактивной фолликулярной гиперплазии; во всех отдельно присланных иссеченных новообразованиях брюшины малого таза разрастания умеренно дифференцированной аденокарциномы; во фрагменте стенки слепой кишки очаговые разрастания умеренно дифференцированной аденокарциномы в пределах серозного и мышечного слоев без инвазии слизистого слоя. Клинический диагноз при выписке: “Высокодифференцированная аденокарцинома поперечной ободочной кишки T4aN1M1 (брюшина, яичник), IV ст., KRAS+, NRAS–. Правосторонняя овариэктомия в марте 2016 г. Резекция поперечной ободочной кишки, экстирпация матки с левыми придатками, правой маточной трубой в мае 2016 г. Состояние после 6 курсов FOLFOX. Прогрессирование процесса в апреле 2017 г. (метастазы в печени). Состояние после 8 курсов FOLFOX-6. Прогрессирование процесса в ноябре 2017 г. (рост метастазов в печени). Состояние после двух курсов FOLFIRI. Множественные метастазы колоректального рака в I, II, III, V–VIII сегментах печени. Имплантационные метастазы на брюшине малого таза (5), куполе слепой кишки (1)”.

Иммуносупрессивная терапия. В качестве индукции использован базиликсимаб (20 мг, стандартно два

введения). Применен бесстероидный протокол иммуносупрессии: интраоперационное введение глюкокортикоидов 500 мг, быстрая редукция по схеме 250–125–90–60–30 мг с последующей отменой. На 3-и сутки инициирована иммуносупрессивная терапия эверолимусом *de novo* и такролимусом с целевыми концентрациями 3–8 и 4–6 нг/мл соответственно.

Отдаленный посттрансплантационный период. В течение 10 мес наблюдения (на момент написания статьи) состояние пациентки удовлетворительное, общий статус соответствует ECOG 0. Не было зафиксировано эпизодов дисфункции трансплантата, сосудистых и билиарных осложнений. Учитывая 5 имплантационных метастазов на брюшине малого таза (4) и куполе слепой кишки (1), один из которых не был удален, через 3 мес после трансплантации печени начата химиотерапия по схеме XELIRI в сочетании с бевацизумабом (с учетом мутации в гене *KRAS* в первичной опухоли). Всего проведено два курса (в апреле–мае 2018 г.), после чего химиотерапия прекращена ввиду плохой переносимости и развития значимой гематологической токсичности. Комплексно обследована в июне 2018 г. При МСКТ органов брюшной полости и грудной клетки, МРТ малого таза новообразования не выявлены, признаков местного рецидива опухоли при колоноскопии нет. Онкомаркеры РЭА и СА 19-9 в пределах допустимых значений. Констатирована стабилизация процесса. В августе 2018 г. пациентке выполнена ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой. Обнаружены два рядом расположенных метаболчески активных образования мягкотканной плотности на брюшине малого таза слева (рис. 4), соответствующие по размерам и расположению идентифицированным и не удаленным при трансплантации метастазам. В сентябре 2018 г. выполнено исследование полученного при трансплантации материала на мутацию *RAS*: в исследованных образцах не обнаружены мутации в генах *KRAS* и *NRAS*. Таким образом, констатирована гетерогенность мутационного статуса первичной и метастатической опухолей, что сделало оправданным и возможным проведение таргетного лечения анти-EGFR-антителами,

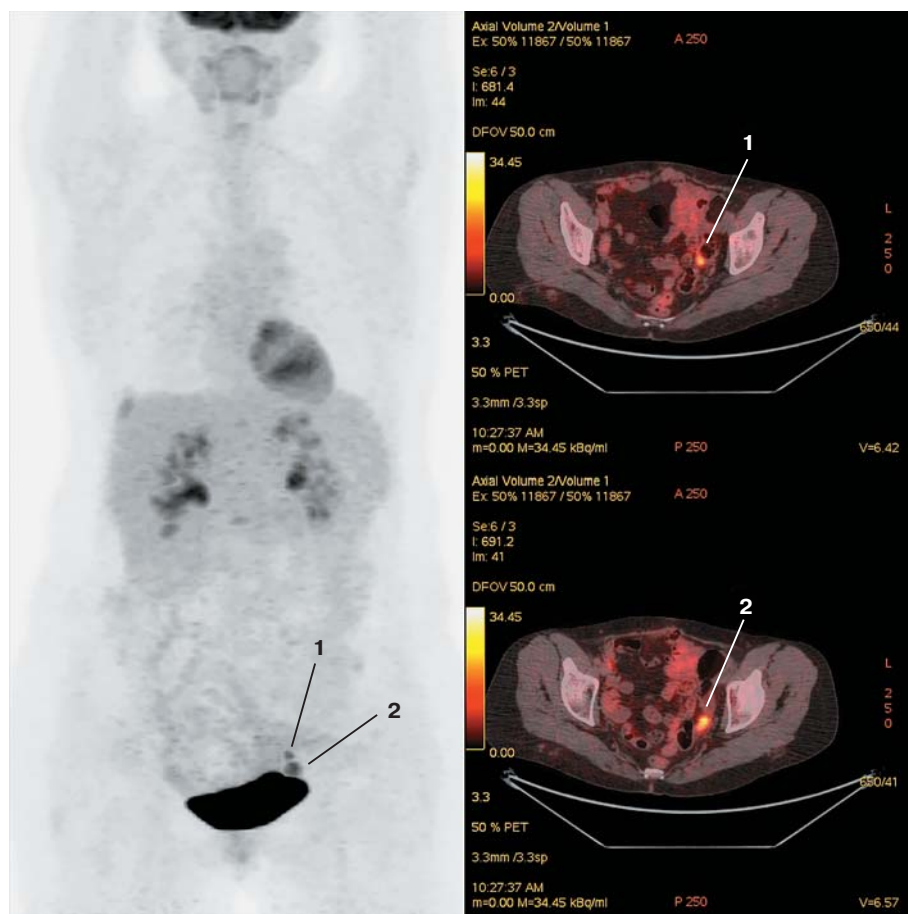


Рис. 4. Позитронно-эмиссионная томограмма. Метастазы (стрелки) на брюшине малого таза через 8 мес после трансплантации печени.

Fig. 4. PET-scan. Metastases on the pelvic peritoneum in 8 months after liver transplantation. The arrows indicate metastases.

которое начато в октябре 2018 г. К моменту написания статьи пациентка получила три введения панитумумаба в режиме монотерапии. При МСКТ органов брюшной полости и грудной клетки в ноябре 2018 г. образования в легких и трансплантате отсутствуют. Онкомаркеры: РЭА 0,54 нг/мл, СА 19-9 2,5 Ед/мл.

Обсуждение

Колоректальные метастазы — наиболее частое показание к резекции печени. Отсутствие резидуальной опухоли в крае резекции является очень важным условием успешности лечения. Пределы резектабельности в последнее время значительно расширились благодаря процедурам, направленным на уменьшение роли малого объема перспективного остатка как причины нерезектабельности (эмболизации правой воротной вены [19], двухэтапным резекциям печени [20], ALPPS [21] / RALPPS [22]), неоадьювантной терапии (в том числе в комбинации с таргетными препаратами) для трансформации нерезектабельных метастазов в резектабельное состояние [23, 24], локальной деструкции, прежде всего радиочастотной абляции, в дополнение к резекционным вмешательствам при погранично-резектабельных метастазах [25].

Несмотря на эти подходы, основными причинами нерезектабельности остаются численность метастазов, их близость к важным анато-

мическим структурам, которыми нельзя пожертвовать, плохой ответ на неоадьювантное лечение и малый объем перспективного остатка. Все это является отправной точкой для развития трансплантации печени при колоректальном раке — возможность удаления всех метастазов в пределах R0 при гепатэктомии [26].

В таблице суммированы пять опубликованных серий трансплантаций печени при метастатическом колоректальном раке. В четырех из них представлены ретроспективные данные, и лишь одно исследование является проспективным. В рамках последнего, упоминавшегося уже исследования SECA-I выполнена 21 трансплантация печени от посмертного донора. Возможность проведения этого исследования с позиций этики была определена тем, что в Норвегии число потенциальных доноров превышало число потенциальных реципиентов трансплантата печени в листе ожидания. Основными критериями включения были нерезектабельные метастазы в печени после удаления первичной опухоли в пределах R0, химиотерапия после резекции кишки в течение не менее 6 нед, удовлетворительный общий статус пациентов (ECOG 0–1) и отсутствие внепеченочного распространения опухоли. Послеоперационная иммуносупрессия в этой группе пациентов включала индукцию базиликсимабом, сиролимус (mTOR-ингибитор)

Результаты трансплантации печени при метастазах колоректального рака по данным литературы

Results of liver transplantation for metastatic colorectal cancer published in the literature

Автор, год, публикация	Число наблюдений, абс.	Однолетняя выживаемость, %	Пятилетняя выживаемость, %	Прогрессирование, %
F. Mühlbacher и соавт., 1991 [8]	25	76	12	64
I. Penn, 1991 [9]	10 ¹	38	21	70
E. Hoti, R. Adam, 2008 [12]	55 ²	73	18	н/д
M. Hagness и соавт., 2013 [17]	21	95	60	90
C. Toso и соавт., 2017 [27]	12	83	50	50

Примечание. ¹ — включены две трансплантации при печеночной недостаточности на фоне химиотерапии;² — включены 25 наблюдений из серии F. Mühlbacher и соавт.

в качестве основного компонента, микофенолаты и кортикостероиды (в течение месяца) [17].

В представленном клиническом наблюдении применили похожий иммуносупрессивный протокол, отличающийся лишь тем, что вместо сиролимуса использовали более новый препарат из группы mTOR-ингибиторов эверолимус, вместо микофенолатов сохранили редуцированную дозу ингибиторов кальциневрина (такролимус) и, наконец, быстрее провели редукцию стероидов — за 6 сут вместо месяца.

Традиционная иммуносупрессия после трансплантации потенциально может способствовать опухолевому росту [28], поэтому применение mTOR-ингибитора в этой ситуации оправдано с позиций его антипролиферативной и антиангиогенной активности [29]. При медиане наблюдения 27 мес (от 8 до 60 мес) в исследовании SECA-I была продемонстрирована однолетняя и пятилетняя выживаемость реципиентов 95 и 60%. Прогрессирование заболевания развилось у 19 (90%) пациентов, 6 (29%) больных умерли от диссеминации колоректального рака в сроки от 6 до 41 мес. Интересно, что в своей последующей публикации авторы выделили “благоприятный” тип прогрессирования заболевания: у 13 пациентов метастазы первично развились в легких, при пересмотре компьютерных томограмм 7 пациентов выявлены новообразования в легких на момент трансплантации. Изолированные метастазы в легких росли медленно, 5 пациентам была выполнена резекция легких. Эта подгруппа продемонстрировала лучшую пятилетнюю выживаемость — 72% [30]. При недавнем повторном анализе исследования SECA-I отмечено отсутствие влияния иммуносупрессии на рост метастазов в легких [31].

Недавний отчет группы Compagnons Hépatobiliaires включил данные о 12 пациентах из четырех европейских центров, которым трансплантацию выполнили по поводу нерезектабельных колоректальных метастазов [27]. Продemonстрированная пятилетняя выживаемость была несколько худшей, чем в норвежской серии — 50% при медиане наблюдения 26 мес по сравнению

с 60% соответственно. Однако 5 из 12 пациентов на момент публикации были живы без признаков прогрессирования заболевания через 7, 43, 47, 48 и 108 мес после трансплантации. Важно подчеркнуть, что у 6 пациентов из 12 трансплантация была охарактеризована как *compassioned*: в трех наблюдениях она была выполнена после массивного пострезекционного кровотечения, в одном наблюдении — после неудачной ALPPS, в одном — при тяжелой пострезекционной печеночной недостаточности, в одном наблюдении — при необходимости резекции нижней полой вены вследствие массивной опухолевой инвазии. Примечательно, что в отличие от норвежской серии лишь в 6 наблюдениях были использованы органы от посмертных доноров. В 5 наблюдениях целая печень была получена от живых доноров в рамках так называемой *domino*-трансплантации — технологии, когда первому реципиенту, страдающему семейной амилоидной полинейропатией, пересаживают печень от здорового посмертного донора, а его орган используют для второго реципиента [32], а в одном наблюдении трансплантирован фрагмент печени от родственного донора.

Не существует понятия “минимально необходимой пятилетней выживаемости после трансплантации печени”, однако показатели в пределах 50–70% считают приемлемыми, чтобы эта лечебная тактика в настоящее время считалась оправданной [33]. Следовательно, возникает вопрос, почему нужно отказывать пациентам с нерезектабельными колоректальными метастазами в печени, если ожидаемая пятилетняя выживаемость при правильном отборе больных будет сопоставима с пятилетней выживаемостью после трансплантации по поводу гепатоцеллюлярного рака в пределах классических и, что немаловажно, очень жестких Миланских критериев?

В то же время проблема использования органов от посмертных доноров для реципиентов, имеющих нестандартные показания к трансплантации печени с неясным прогнозом, скорее относится к категории этических, нежели клинических. Действительно, зачем пересаживать

печень стабильному реципиенту с неясным отдаленным результатом, когда ее нужно использовать для тяжелообольного пациента с циррозом печени — “стандартного” пациента из листа ожидания? Возможным решением этой дилеммы может быть применение split-трансплантации печени или использование фрагментов печени от родственных доноров, поскольку эти технологии не “ущемляют права” реципиентов из листа ожидания [34].

В 2016 г. в Университете Торонто стартовало проспективное изучение результатов родственной трансплантации печени у пациентов с нерезектабельными колоректальными метастазами, ограниченными печенью и без прогрессирования на фоне неоадьювантной терапии (Toronto protocol, NCT02864485). Завершить его планируют в 2023 г. [35].

Следующий аспект проблемы, которого невозможно не коснуться, заключается в отборе пациентов с метастатическим колоректальным раком, которым возможно выполнение трансплантации. По результатам исследования SECA-I были выделены следующие факторы, ассоциированные с худшей выживаемостью: размер наибольшего метастаза более 5,5 см; уровень РЭА более 80 нг/мл перед трансплантацией; интервал между удалением первичной опухоли и трансплантацией менее двух лет; прогрессирование метастазов на фоне неоадьювантной терапии [17]. Каждому из этих факторов был присвоен один балл, и они были интегрированы в систему оценки вероятности плохого прогноза после трансплантации от 0 до 4, так называемую Oslo score: чем больше баллов, тем хуже прогноз. Исследование группы Compagnons Hépatobiliaires выявило те же закономерности: лучшие результаты у пациентов с уровнем РЭА менее 80 нг/мл и интервалом “удаление первичной опухоли — трансплантация печени” более двух лет, а также показало плохую выживаемость реципиентов после “сострадательной” трансплантации [27]. Последнее ретроспективное исследование норвежских авторов с использованием данных SECA показало, что измеренные при ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой метаболический объем опухоли (MTV — metabolic tumor volume) и общий гликолиз опухоли (TLG — total lesion glycolysis) являются факторами прогноза выживаемости [36], поэтому это исследование целесообразно включать в протокол обследования потенциальных реципиентов. Кроме указанных параметров, вероятно, при выборе кандидатов необходимо учитывать биологию опухоли и исследовать мутационный статус генов *RAS* и *BRAF* [26].

Что касается сравнения результатов трансплантации печени и химиотерапевтического лечения пациентов с нерезектабельными мета-

стазами колоректального рака, то преимущество первой было продемонстрировано в ретроспективном анализе данных SECA-I (20 наблюдений) и NORDIC VII (45 наблюдений, режимы Nordic FLOX, FLOX + цетуксимаб, цетуксимаб в монотерапии). Пятилетняя выживаемость после трансплантации составила 56% по сравнению с 9% соответственно ($p < 0,001$) [37]. Вероятно, окончательную точку в этом вопросе поставит стартовавшее в 2015 г. во Франции проспективное мультицентровое рандомизированное исследование TRANSMET (NCT02597348). Будет проведено сравнение результатов химиотерапии с последующей трансплантацией печени и только химиотерапии у пациентов с изолированным метастатическим поражением печени. Завершение исследования планируется в 2027 г. [38]. Похожее исследование началось в 2016 г. в Осло (SECA-III, NCT03494946). Проводится анализ результатов трансплантации и альтернативных методов лечения, включая системную химиотерапию и локорегионарную химиотерапию. Исследование планируется завершить в 2027 г. [39].

Среди прочих актуальных исследований следует отметить, во-первых, проспективное рандомизированное исследование SECA-II (NCT01479608), в котором сравнивают результаты трансплантации и резекции печени у пациентов с колоректальными метастазами [40]. Примечательно, что часть исследования касается рандомизации пациентов с резектабельными метастазами. Завершение планируется в 2027 г., однако предварительные результаты были представлены в 2018 г. на конгрессе International Liver Transplantation Society в Лиссабоне. Пятилетняя выживаемость реципиентов с Oslo score 0–1 сравнима с выживаемостью реципиентов, которым была выполнена трансплантация по поводу гепатоцеллюлярной карциномы в пределах Миланских критериев и неопухолевых заболеваний.

Во-вторых, следует рассмотреть исследование RAPID (NCT02215889) — изучение концепции RAPID (Resection And Partial liver segment 2/3 transplantation with Delayed total hepatectomy) — своего рода комбинации ALPPS и трансплантации при билобарных нерезектабельных метастазах [41]. Первым этапом выполняют резекцию сегментов I–III у реципиента и split-трансплантацию левого латерального сектора печени, полученного в ходе “классического” сплиттинга, в ортотопическую позицию. После мониторинга портального давления и пробы с пережатием (для исключения гиперперфузии и дисфункции трансплантата) перевязывают правую воротную вену. После достижения трансплантатом 0,8% от массы тела или 40% стандартного объема печени реципиента приступают ко второму этапу — удалению оставшихся IV–VIII сегментов нативной печени с метастазами. Изыщ-

ность этой концепции заключается не в сложной хирургической технике, а в том, что второй (большой по размерам) трансплантат “разделенной” печени используют для “стандартного” реципиента из листа ожидания с результатами, не отличающимися от таковых при трансплантации целого органа [42]. Единственное клиническое наблюдение было опубликовано группой из Осло в 2015 г. [43]. В настоящее время проводят набор пациентов, исследование планируют завершить в 2028 г.

Наконец, исследование LIVERT(W)ONEAL (NCT03488953), начатое в Германии в 2018 г., — логичное продолжение концепции RAPID с той лишь разницей, что в качестве трансплантата используют левый латеральный сектор, полученный от родственного донора. Исследование планируется завершить в 2023 г. [44].

В заключение необходимо рассмотреть целесообразность химиотерапии до и после трансплантации печени. Все протоколы предполагают применение неоадьювантного лечения до трансплантации. Это принципиальное условие позволяет исключить группу пациентов с нечувствительными к системному лечению, агрессивными опухолями и, следовательно, с *a priori* худшим прогнозом. Протокол исследования TRANSMET допускает проведение ограниченного посттрансплантационного системного лечения. Поскольку единственным различием между группами пациентов в TRANSMET является факт трансплантации, следовательно, вероятное улучшение выживаемости пациентов может быть связано именно с ней, а не с проведением посттрансплантационной химиотерапии. В протоколе Toronto всем пациентам в адьювантном режиме назначают схему FOLFOX или FOLFIRI в возможной комбинации с бевацизумабом. Таким образом, в настоящее время нет информации о целесообразности посттрансплантационного системного лечения — для этого требуются рандомизированные исследования. Что касается представленного клинического наблюдения, принимая во внимание хорошую функцию трансплантата в послеоперационном периоде и наличие двух резидуальных очагов на брюшине малого таза, сочли необходимым его начать.

● Заключение

Таким образом, в настоящее время можно отметить возобновление интереса специалистов к трансплантации печени при колоректальных метастазах. Несмотря на ограниченность опубликованных серий, неплохие результаты последних из них позволяют всерьез рассматривать этот вариант лечения для некоторых пациентов. Вместе с тем не вполне ясно, каким больным метастатическим колоректальным раком показана трансплантация печени. Описано первое

в России клиническое наблюдение, и, если анализировать его критически, можно заключить, что представленная пациентка не соответствовала параметрам реципиента для трансплантации печени согласно критериям включения во все упомянутые исследования (SECA I-II-III, Toronto protocol, TRANSMET, RAPID, LIVERT (W)ONEAL), поскольку исходно было внепеченочное распространение опухоли (брюшина и яичник). Тем не менее трансплантация была осуществлена, что делает это клиническое наблюдение уникальным и интересным с точки зрения оценки отдаленного результата. Отсутствие прогрессирования заболевания после трансплантации, несмотря на малый срок наблюдения 10 мес, позволяет с оптимизмом смотреть на прогноз.

Участие авторов:

Поршенников И.А. — концепция статьи, написание текста, литературный обзор, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей.

Соколов А.В. — редактирование статьи.

Щёкина Е.Е. — написание литературного обзора.

Чубуков А.Ю. — сбор и обработка материала.

Третьякова Т.А. — сбор и обработка материала.

Останина И.Б. — сбор и обработка материала, редактирование.

Карташов А.С. — сбор и обработка материала.

Коробейникова М.А. — сбор и обработка материала.

Юшина Е.Г. — сбор и обработка материала.

Быков А.Ю. — редактирование статьи.

● Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, 2018. 250 с.
2. Kanas G.P., Taylor A., Primrose J.N., Langeberg W.J., Kelsh M.A., Mowat F.S., Alexander D.D., Choti M.A., Poston G. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin. Epidemiol.* 2012; 4: 283–301. DOI: 10.2147/CLEP.S34285.
3. Mody K., Baldeo C., Bekaii-Saab T. Antiangiogenic therapy in colorectal cancer. *Cancer J.* 2018; 24 (4): 165–170. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000328.
4. Hecht J.R., Mitchell E., Chidiac T., Scroggin C., Hagenstad C., Spigel D., Marshall J., Cohn A., McCollum D., Stella P., Deeter R., Shahin S., Amado R.G. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (5): 672–680. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.8135.
5. Bennouna J., Sastre J., Arnold D., Österlund P., Greil R., Van Cutsem E., von Moos R., Viéitez J.M., Bouché O., Borg C.,

- Steffens C.C., Alonso-Orduña V., Schlichting C., Reyes-Rivera I., Bendahmane B., André T., Kubicka S.; ML18147 Study Investigators. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14 (1): 29–37. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70477-1.
6. Broadbridge V.T., Karapetis C.S., Price T.J. Cetuximab in metastatic colorectal cancer. *Expert Rev. Anticancer. Ther.* 2012; 12 (5): 555–565. DOI: 10.1586/era.12.25.
7. Starzl T.E., Fung J.J. Themes of liver transplantation. *Hepatology.* 2010; 51 (6): 1869–1884. DOI: 10.1002/hep.23595.
8. Mühlbacher F., Huk I., Steininger R., Gnant M., Götzinger P., Wamser P., Banhegyi C., Piza F. Is orthotopic liver transplantation a feasible treatment for secondary cancer of the liver? *Transplant. Proc.* 1991; 23 (1Pt2): 1567–1568.
9. Penn I. Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver. *Surgery.* 1991; 110 (4): 726–734.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J. Hepatol.* 2016; 64 (2): 433–485. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.10.006.
11. Martin P., DiMartini A., Feng S., Brown R.Jr., Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology.* 2014; 59 (3): 1144–1465.
12. Hoti E., Adam R. Liver transplantation for primary and metastatic liver cancers. *Transpl. Int.* 2008; 21 (12): 1107–1117. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2008.00735.x.
13. Uskudar O., Raja K., Schiano T.D., Fiel M.I., del Rio Martin J., Chang C. Liver transplantation is possible in some patients with liver metastasis of colon cancer. *Transplant. Proc.* 2011; 43 (5): 2070–2074. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.03.052.
14. Kocman B., Mikulić D., Jadrijević S., Poljak M., Kocman I., Gašparov S., Kanižaj T.F., Cvrlje V.Č. Long-term survival after living-donor liver transplantation for unresectable colorectal metastases to the liver: case report. *Transplant. Proc.* 2011; 43 (10): 4013–4015. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.09.065.
15. Caicedo L.A., Buitrago D., Thomas L.S., Villegas J.I., Duque M., Serrano O., Arrunategui A.M., Restrepo J.G., Echeverri G.J. Liver transplantation for unresectable metastases from colon adenocarcinoma. *Case Rep. Gastroenterol.* 2017; 10 (3): 808–813. DOI: 10.1159/000454984.
16. Foss A., Adam R., Dueland S. Liver transplantation for colorectal liver metastases: revisiting the concept. *Transpl. Int.* 2010; 23 (7): 679–685. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2010.01097.x.
17. Hagness M., Foss A., Line P.D., Scholz T., Jørgensen P.F., Fosby B., Boberg K.M., Mathisen O., Gladhaug I.P., Egge T.S., Solberg S., Hausken J., Dueland S. Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann. Surg.* 2013; 257 (5): 800–806. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182823957.
18. Niemi G., Breivik H. Epidural fentanyl markedly improves thoracic epidural analgesia in a low-dose infusion of bupivacaine, adrenaline and fentanyl. A randomized, double-blind crossover study with and without fentanyl. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2001; 45 (2): 221–232.
19. Makuuchi M., Takayasu K., Takuma T., Yamazaki S., Hasegawa H., Nishimura S., Shimamura Y. Preoperative transcatheter embolization of the portal venous branch for patients receiving extended lobectomy due to the bile duct carcinoma. *J. Jpn. Soc. Clin. Surg.* 1984; 45 (12): 14–20.
20. Adam R., Laurent A., Azoulay D., Castaing D., Bismuth H. Two-stage hepatectomy: a planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann. Surg.* 2000; 232 (6): 777–785.
21. Schnitzbauer A.A., Lang S.A., Goessmann H., Nadalin S., Baumgart J., Farkas S.A., Fichtner-Feigl S., Lorf T., Goralczyk A., Hörbelt R., Kroemer A., Loss M., Rümmele P., Scherer M.N., Padberg W., Königsrainer A., Lang H., Obed A., Schlitt H.J. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann. Surg.* 2012; 255 (3): 405–414. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31824856f5.
22. Gall T.M., Sodergren M.H., Frampton A.E., Fan R., Spalding D.R., Habib N.A., Pai M., Jackson J.E., Tait P., Jiao L.R. Radio-frequency-assisted liver partition with portal vein ligation (RALPP) for liver regeneration. *Ann. Surg.* 2015; 261 (2): e45–46. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000607.
23. Bismuth H., Adam R., Lévi F., Farabos C., Waechter F., Castaing D., Majno P., Engerran L. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann. Surg.* 1996; 224 (4): 509–520.
24. Tomasello G., Petrelli F., Ghidini M., Russo A., Passalacqua R., Barni S. FOLFOXIRI plus bevacizumab as conversion therapy for patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer: a systematic review and pooled analysis. *JAMA Oncol.* 2017; 3 (7): e170278. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0278.
25. Masuda T., Margonis G.A., Andreatos N., Wang J., Warner S., Mirza M.B., Angelou A., Damaskos C., Garmpis N., Sasaki K., He J., Imai K., Yamashita Y.I., Wolfgang C.L., Baba H., Weiss M.J. Combined hepatic resection and radio-frequency ablation for patients with cancer liver metastasis: a viable option for patients with a large number of tumors. *Anticancer Res.* 2018; 38 (11): 6353–6360. DOI: 10.21873/anticancer.
26. Andres A., Oldani G., Berney T., Compagnon P., Line P.D., Toso C. Transplantation for colorectal metastases: on the edge of a revolution. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 3: 74. DOI: 10.21037/tgh.2018.08.04.
27. Toso C., Pinto Marques H., Andres A., Castro Sousa F., Adam R., Kalil A., Clavien P.A., Furtado E., Barroso E., Bismuth H.; Compagnons Hépatobiliaires Group. Liver transplantation for colorectal liver metastasis: survival without recurrence can be achieved. *Liver Transpl.* 2017; 23 (8): 1073–1076. DOI: 10.1002/lt.24791.
28. Vivarelli M., Cucchetti A., La Barba G., Ravaioli M., Del Gaudio M., Lauro A., Grazi G.L., Pinna A.D. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma under calcineurin inhibitors: reassessment of risk factors for tumor recurrence. *Ann. Surg.* 2008; 248 (5): 857–862. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181896278.
29. Seeliger H., Guba M., Kleespies A., Jauch K.W., Bruns C.J. Role of mTOR in solid tumor systems: a therapeutic target against primary tumor growth, metastases, and angiogenesis. *Cancer Metastasis Rev.* 2007; 26 (3–4): 611–621. DOI: 10.1007/s10555-007-9077-8.
30. Hagness M., Foss A., Egge T.S., Dueland S. Patterns of recurrence after liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2014; 21 (4): 1323–1329. DOI: 10.1245/s10434-013-3449-9.
31. Grut H., Solberg S., Seierstad T., Revheim M.E., Egge T.S., Larsen S.G., Line P.D., Dueland S. Growth rates of pulmonary metastases after liver transplantation for unresectable colorectal liver metastases. *Br. J. Surg.* 2018; 105 (3): 295–301. DOI: 10.1002/bjs.10651.
32. Furtado A., Tomé L., Oliveira F.J., Furtado E., Viana J., Perdigoto R. Sequential liver transplantation. *Transplant. Proc.* 1997; 29 (1–2): 467–468.

33. NHSBT. Liver Transplantation: Selection Criteria and Recipient Registration, 2018. Available from: https://nhsbt.dbe.blob.core.windows.net/umbraco-assets-corp/9440/pol195_7-liver-selection-policy.pdf.
34. Gorgen A., Muaddi H., Zhang W., McGilvray I., Gallinger S., Sapisochin G. The new era of transplant oncology: liver transplantation for nonresectable colorectal cancer liver metastases. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 2018: 9531925. DOI: 10.1155/2018/9531925.
35. Sapisochin G. University Health Network, Toronto. Assessment of a protocol using a combination of neo-adjuvant chemotherapy plus living donor liver transplantation for non-resectable liver metastases from colorectal cancer. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02864485>.
36. Grut H., Dueland S., Line P.D., Revheim M.E. The prognostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT prior to liver transplantation for nonresectable colorectal liver metastases. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2018; 45 (2): 218–225. DOI: 10.1007/s00259-017-3843-9.
37. Dueland S., Guren T.K., Hagness M., Glimelius B., Line P.D., Pfeiffer P., Foss A., Tveit K.M. Chemotherapy or liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer? *Ann. Surg.* 2015; 261 (5): 956–960. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000786.
38. Adam R., Paul Brousse Hospital, Villejuif. Curative potential of liver transplantation in patients with definitively unresectable colorectal liver metastases (CLM) treated by chemotherapy: a prospective multicentric randomized trial. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02597348>.
39. Dueland S., Oslo University Hospital, Oslo. A randomized clinical trial comparing overall survival in selected patients with colorectal carcinoma treated by liver transplantation or chemotherapy. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03494946>.
40. Dueland S., Oslo University Hospital, Oslo. A randomized controlled clinical trial to evaluate the benefit and efficacy of liver transplantation as treatment for selected patients with liver metastases from colorectal carcinoma. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01479608>.
41. Dueland S., Oslo University Hospital, Oslo. A Phase I/II clinical trial to evaluate the benefit and efficacy of liver resection and partial liver segment 2/3 transplantation with delayed total hepatectomy as treatment for selected patients with liver metastases from colorectal carcinoma. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02215889>.
42. Doyle M.B., Maynard E., Lin Y., Vachharajani N., Shenoy S., Anderson C., Earl M., Lowell J.A., Chapman W.C. Outcomes with split liver transplantation are equivalent to those with whole organ transplantation. *J. Am. Coll. Surg.* 2013; 217 (1): 102–112. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.03.003.
43. Line P.D., Hagness M., Berstad A.E., Foss A., Dueland S. A novel concept for partial liver transplantation in nonresectable colorectal liver metastases: the RAPID concept. *Ann. Surg.* 2015; 262 (1): e5–9. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001165.
44. Rauchfuss F., Jena University Hospital, Jena, Königsrainer A. University Hospital Tübingen, Tübingen. Living donor liver transplantation with two stage hepatectomy for patients with isolated, irresectable colorectal liver metastases. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03488953>.

References

1. *Zlokhachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu.* [Malignancies in Russia in 2017]. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V., Eds. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia, 2018. 250 p. (In Russian)
2. Kanas G.P., Taylor A., Primrose J.N., Langeberg W.J., Kelsh M.A., Mowat F.S., Alexander D.D., Choti M.A., Poston G. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin. Epidemiol.* 2012; 4: 283–301. DOI: 10.2147/CLEP.S34285.
3. Mody K., Baldeo C., Bekaii-Saab T. Antiangiogenic therapy in colorectal cancer. *Cancer J.* 2018; 24 (4): 165–170. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000328.
4. Hecht J.R., Mitchell E., Chidiac T., Scroggin C., Hagenstad C., Spigel D., Marshall J., Cohn A., McCollum D., Stella P., Deeter R., Shahin S., Amado R.G. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (5): 672–680. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.8135.
5. Bennouna J., Sastre J., Arnold D., Österlund P., Greil R., Van Cutsem E., von Moos R., Viéitez J.M., Bouché O., Borg C., Steffens C.C., Alonso-Orduña V., Schlichting C., Reyes-Rivera I., Bendahmane B., André T., Kubicka S.; ML18147 Study Investigators. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14 (1): 29–37. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70477-1.
6. Broadbridge V.T., Karapetis C.S., Price T.J. Cetuximab in metastatic colorectal cancer. *Expert Rev. Anticancer. Ther.* 2012; 12 (5): 555–565. DOI: 10.1586/era.12.25.
7. Starzl T.E., Fung J.J. Themes of liver transplantation. *Hepatology.* 2010; 51 (6): 1869–1884. DOI: 10.1002/hep.23595.
8. Mühlbacher F., Huk I., Steininger R., Gnant M., Göttinger P., Wamser P., Banhegyi C., Piza F. Is orthotopic liver transplantation a feasible treatment for secondary cancer of the liver? *Transplant. Proc.* 1991; 23 (1Pt2): 1567–1568.
9. Penn I. Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver. *Surgery.* 1991; 110 (4): 726–734.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J. Hepatol.* 2016; 64 (2): 433–485. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.10.006.
11. Martin P., DiMartini A., Feng S., Brown R.Jr., Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology.* 2014; 59 (3): 1144–1465.
12. Hoti E., Adam R. Liver transplantation for primary and metastatic liver cancers. *Transpl. Int.* 2008; 21 (12): 1107–1117. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2008.00735.x.
13. Uskudar O., Raja K., Schiano T.D., Fiel M.I., del Rio Martin J., Chang C. Liver transplantation is possible in some patients with liver metastasis of colon cancer. *Transplant. Proc.* 2011; 43 (5): 2070–2074. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.03.052.
14. Kocman B., Mikulić D., Jadrijevic S., Poljak M., Kocman I., Gašparov S., Kanižaj T.F., Cvrlje V.Č. Long-term survival after living-donor liver transplantation for unresectable colorectal metastases to the liver: case report. *Transplant. Proc.* 2011; 43 (10): 4013–4015. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.09.065.

15. Caicedo L.A., Buitrago D., Thomas L.S., Villegas J.I., Duque M., Serrano O., Arrunategui A.M., Restrepo J.G., Echeverri G.J. Liver transplantation for unresectable metastases from colon adenocarcinoma. *Case Rep. Gastroenterol.* 2017; 10 (3): 808–813. DOI: 10.1159/000454984.
16. Foss A., Adam R., Duelland S. Liver transplantation for colorectal liver metastases: revisiting the concept. *Transpl. Int.* 2010; 23 (7): 679–685. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2010.01097.x.
17. Hagness M., Foss A., Line P.D., Scholz T., Jørgensen P.F., Fosby B., Boberg K.M., Mathisen O., Gladhaug I.P., Egge T.S., Solberg S., Hausken J., Duelland S. Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann. Surg.* 2013; 257 (5): 800–806. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182823957.
18. Niemi G., Breivik H. Epidural fentanyl markedly improves thoracic epidural analgesia in a low-dose infusion of bupivacaine, adrenaline and fentanyl. A randomized, double-blind crossover study with and without fentanyl. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2001; 45 (2): 221–232.
19. Makuuchi M., Takayasu K., Takuma T., Yamazaki S., Hasegawa H., Nishimura S., Shimamura Y. Preoperative transcatheter embolization of the portal venous branch for patients receiving extended lobectomy due to the bile duct carcinoma. *J. Jpn. Soc. Clin. Surg.* 1984; 45 (12): 14–20.
20. Adam R., Laurent A., Azoulay D., Castaing D., Bismuth H. Two-stage hepatectomy: a planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann. Surg.* 2000; 232 (6): 777–785.
21. Schnitzbauer A.A., Lang S.A., Goessmann H., Nadalin S., Baumgart J., Farkas S.A., Fichtner-Feigl S., Lorf T., Goralczyk A., Hörbelt R., Kroemer A., Loss M., Rümmele P., Scherer M.N., Padberg W., Königsrainer A., Lang H., Obed A., Schlitt H.J. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann. Surg.* 2012; 255 (3): 405–414. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31824856f5.
22. Gall T.M., Sodergren M.H., Frampton A.E., Fan R., Spalding D.R., Habib N.A., Pai M., Jackson J.E., Tait P., Jiao L.R. Radio-frequency-assisted liver partition with portal vein ligation (RALPP) for liver regeneration. *Ann. Surg.* 2015; 261 (2): e45–46. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000607.
23. Bismuth H., Adam R., Lévi F., Farabos C., Waechter F., Castaing D., Majno P., Engerran L. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann. Surg.* 1996; 224 (4): 509–520.
24. Tomasello G., Petrelli F., Ghidini M., Russo A., Passalacqua R., Barni S. FOLFOXIRI plus bevacizumab as conversion therapy for patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer: a systematic review and pooled analysis. *JAMA Oncol.* 2017; 3 (7): e170278. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0278.
25. Masuda T., Margonis G.A., Andreatos N., Wang J., Warner S., Mirza M.B., Angelou A., Damaskos C., Garmpis N., Sasaki K., He J., Imai K., Yamashita Y.I., Wolfgang C.L., Baba H., Weiss M.J. Combined hepatic resection and radio-frequency ablation for patients with cancer liver metastasis: a viable option for patients with a large number of tumors. *Anticancer Res.* 2018; 38 (11): 6353–6360. DOI: 10.21873/anticancer.
26. Andres A., Oldani G., Berney T., Compagnon P., Line P.D., Toso C. Transplantation for colorectal metastases: on the edge of a revolution. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 3: 74. DOI: 10.21037/tgh.2018.08.04.
27. Toso C., Pinto Marques H., Andres A., Castro Sousa F., Adam R., Kalil A., Clavien P.A., Furtado E., Barroso E., Bismuth H., Compagnons Hépatobiliaires Group. Liver transplantation for colorectal liver metastasis: survival without recurrence can be achieved. *Liver Transpl.* 2017; 23 (8): 1073–1076. DOI: 10.1002/lt.24791.
28. Vivarelli M., Cucchetti A., La Barba G., Ravaioli M., Del Gaudio M., Lauro A., Grazi G.L., Pinna A.D. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma under calcineurin inhibitors: reassessment of risk factors for tumor recurrence. *Ann. Surg.* 2008; 248 (5): 857–862. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181896278.
29. Seeliger H., Guba M., Kleespies A., Jauch K.W., Bruns C.J. Role of mTOR in solid tumor systems: a therapeutic target against primary tumor growth, metastases, and angiogenesis. *Cancer Metastasis Rev.* 2007; 26 (3–4): 611–621. DOI: 10.1007/s10555-007-9077-8.
30. Hagness M., Foss A., Egge T.S., Duelland S. Patterns of recurrence after liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2014; 21 (4): 1323–1329. DOI: 10.1245/s10434-013-3449-9.
31. Grut H., Solberg S., Seierstad T., Revheim M.E., Egge T.S., Larsen S.G., Line P.D., Duelland S. Growth rates of pulmonary metastases after liver transplantation for unresectable colorectal liver metastases. *Br. J. Surg.* 2018; 105 (3): 295–301. DOI: 10.1002/bjs.10651.
32. Furtado A., Tomé L., Oliveira F.J., Furtado E., Viana J., Perdigoto R. Sequential liver transplantation. *Transplant. Proc.* 1997; 29 (1–2): 467–468.
33. NHSBT. Liver Transplantation: Selection Criteria and Recipient Registration, 2018. Available from: https://nhsbtdbe.blob.core.windows.net/umbraco-assets-corp/9440/pol195_7-liver-selection-policy.pdf.
34. Gorgen A., Muaddi H., Zhang W., McGilvray I., Gallinger S., Sapisochin G. The new era of transplant oncology: liver transplantation for nonresectable colorectal cancer liver metastases. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 2018: 9531925. DOI: 10.1155/2018/9531925.
35. Sapisochin G. University Health Network, Toronto. Assessment of a protocol using a combination of neo-adjuvant chemotherapy plus living donor liver transplantation for non-resectable liver metastases from colorectal cancer. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02864485>.
36. Grut H., Duelland S., Line P.D., Revheim M.E. The prognostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT prior to liver transplantation for nonresectable colorectal liver metastases. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2018; 45 (2): 218–225. DOI: 10.1007/s00259-017-3843-9.
37. Duelland S., Guren T.K., Hagness M., Glimelius B., Line P.D., Pfeiffer P., Foss A., Tveit K.M. Chemotherapy or liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer? *Ann. Surg.* 2015; 261 (5): 956–960. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000786.
38. Adam R., Paul Brousse Hospital, Villejuif. Curative potential of liver transplantation in patients with definitively unresectable colorectal liver metastases (CLM) treated by chemotherapy: a prospective multicentric randomized trial. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02597348>.
39. Duelland S., Oslo University Hospital, Oslo. A randomized clinical trial comparing overall survival in selected patients with colorectal carcinoma treated by liver transplantation or chemotherapy. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03494946>.
40. Duelland S., Oslo University Hospital, Oslo. A randomized controlled clinical trial to evaluate the benefit and efficacy

- of liver transplantation as treatment for selected patients with liver metastases from colorectal carcinoma. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01479608>.
41. Dueland S., Oslo University Hospital, Oslo. A Phase I/II clinical trial to evaluate the benefit and efficacy of liver resection and partial liver segment 2/3 transplantation with delayed total hepatectomy as treatment for selected patients with liver metastases from colorectal carcinoma. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02215889>.
 42. Doyle M.B., Maynard E., Lin Y., Vachharajani N., Shenoy S., Anderson C., Earl M., Lowell J.A., Chapman W.C. Outcomes with split liver transplantation are equivalent to those with whole organ transplantation. *J. Am. Coll. Surg.* 2013; 217 (1): 102–112. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.03.003.
 43. Line P.D., Hagness M., Berstad A.E., Foss A., Dueland S. A novel concept for partial liver transplantation in nonresectable colorectal liver metastases: the RAPID concept. *Ann. Surg.* 2015; 262 (1): e5–9. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001165.
 44. Rauchfuss F., Jena University Hospital, Jena, Königsrainer A. University Hospital Tübingen, Tübingen. Living donor liver transplantation with two stage hepatectomy for patients with isolated, irresectable colorectal liver metastases. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03488953>.

Сведения об авторах [Authors info]

Поршенников Иван Анатольевич — канд. мед. наук, руководитель хирургической службы ГБУЗ НСО “Государственная Новосибирская областная клиническая больница”, доцент кафедры госпитальной и детской хирургии ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6969-6865>.

Соколов Андрей Викторович — заведующий онкологическим отделением №2 ГБУЗ НСО “Городская клиническая больница №1”.

Щёкина Елена Евгеньевна — врач-хирург отделения трансплантации органов ГБУЗ НСО “Государственная Новосибирская областная клиническая больница”.

Чубуков Александр Юрьевич — врач-онколог онкологического отделения №2 ГБУЗ НСО “Городская клиническая больница №1”.

Третьякова Татьяна Анатольевна — врач-онколог онкологического отделения №2 ГБУЗ НСО “Городская клиническая больница №1”.

Останина Ирина Борисовна — врач-онколог ГБУЗ НСО “Новосибирский областной клинический онкологический диспансер”.

Карташов Алексей Сергеевич — врач-хирург отделения трансплантации органов ГБУЗ НСО “Государственная Новосибирская областная клиническая больница”.

Коробейникова Мария Александровна — врач-хирург отделения трансплантации органов ГБУЗ НСО “Государственная Новосибирская областная клиническая больница”.

Юшина Екатерина Геннадьевна — врач-хирург отделения трансплантации органов ГБУЗ НСО “Государственная Новосибирская областная клиническая больница”.

Быков Александр Юрьевич — заведующий отделением трансплантации органов ГБУЗ НСО “Государственная Новосибирская областная клиническая больница”.

Для корреспонденции*: Поршенников Иван Анатольевич — 6300087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 130, Российская Федерация. Тел.: +7-383-315-96-76. E-mail: porshennikov@oblmed.nsk.ru

Ivan A. Porshennikov — Cand. of Med. Sci., Deputy Chief for Surgical Care, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital; Associate Professor of the Chair of Hospital-Based and Pediatric Surgery, Novosibirsk State Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6969-6865>.

Andrey V. Sokolov — Head of the Oncology Department No. 2, City Clinical Hospital No. 1.

Elena E. Shchekina — Surgeon of the Organ Transplantation Department, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital.

Aleksandr Yu. Chubukov — Oncologist of the Oncology Department No 2, City Clinical Hospital No. 1.

Tatyana A. Tretyakova — Oncologist of the Oncology Department No 2, City Clinical Hospital No. 1.

Irina B. Ostanina — Oncologist of the Novosibirsk Regional Clinical Oncology Centre.

Aleksey S. Kartashov — Surgeon of the Organ Transplantation Department, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital.

Mariya A. Korobeynikova — Surgeon of the Organ Transplantation Department, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital.

Ekaterina G. Yushina — Surgeon of the Organ Transplantation Department, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital.

Aleksandr Yu. Bykov — Head of the Organ Transplantation Department, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital.

For correspondence*: Porshennikov Ivan Anatolevich — 130, Nemirovicha-Danchenko str., Novosibirsk, 630087, Russian Federation. Phone: +7 (383) 315 96 76. E-mail: porshennikov@oblmed.nsk.ru

Статья поступила в редакцию журнала 20.11.2018.

Received 20 November 2018.