

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

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019465-73>

Междисциплинарный подход в лечении пациентов с прогрессирующим гепатоцеллюлярной карциномой после трансплантации печени: первый опыт в России

Олисов О.Д.^{1*}, Джанян И.А.², Новрузбеков М.С.¹, Бредер В.В.², Ильинский М.Е.¹, Зими́на Л.Н.¹, Мороз Е.А.², Лактионов К.К.², Гуляев В.А.¹, Луцык К.Н.¹, Магомедов К.М.¹

¹ ГБУЗ города Москвы “Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы”; 129090, Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3, Российская Федерация

² ФГБУ “НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина” Минздрава России; 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, Российская Федерация

Цель. Улучшение результатов лечения пациентов с прогрессирующим гепатоцеллюлярной карциномой после трансплантации печени.

Материал и методы. Тридцать пациентов с посттрансплантационным прогрессирующим гепатоцеллюлярной карциномой были ретроспективно распределены на две группы. В 1-ю группу включили 20 пациентов, которым оказывали специализированное хирургическое и химиотерапевтическое лечение, во 2-ю — 10 больных, которым в связи с “запущенностью” онкологического заболевания проводили паллиативное и симптоматическое лечение.

Результаты. Частота прогрессирования гепатоцеллюлярной карциномы была в 10 раз больше у пациентов, выходящих за пределы Миланских критериев: 57,8 и 5,7% соответственно. Раннее прогрессирование (в течение 24 мес) после трансплантации печени выявлено у 19 (63,3%) пациентов. Медиана общей выживаемости пациентов с ранним и поздним прогрессирующим составила соответственно 17 и 74 мес. Полиорганное поражение обнаружено у 40% больных. Однолетняя, трех- и пятилетняя общая выживаемость пациентов 1-й и 2-й групп составила соответственно 90, 71, 50 и 30% и 0%. Медиана общей выживаемости больных 1-й и 2-й групп составила 37,8 и 12 мес.

Заключение. Объем опухолевого поражения является определяющим фактором риска прогрессирования гепатоцеллюлярного рака после трансплантации печени. Позднее прогрессирование характеризуется лучшим прогнозом выживаемости. Мультидисциплинарный подход при прогрессирующей гепатоцеллюлярной карциномы достоверно улучшает результаты лечения и общую выживаемость.

Ключевые слова: печень, трансплантация, гепатоцеллюлярная карцинома, сорафениб, прогрессирующее, результаты

Ссылка для цитирования: Олисов О.Д., Джанян И.А., Новрузбеков М.С., Бредер В.В., Ильинский М.Е., Зими́на Л.Н., Мороз Е.А., Лактионов К.К., Гуляев В.А., Луцык К.Н., Магомедов К.М. Междисциплинарный подход в лечении пациентов с прогрессирующим гепатоцеллюлярной карциномой после трансплантации печени: первый опыт в России. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019; 24 (4): 65–73. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019465-73>

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Multidisciplinary approach in hepatocellular carcinoma progression treatment after liver transplantation: the first experience in Russia

Olisov O.D.^{1*}, Dzhanyan I.A.², Novruzbekov M.S.¹, Breder V.V.², Ilinskiy M.E.¹, Zimina L.N.¹, Moroz E.A.², Laktionov K.K.², Guliaev V.A.¹, Lutsyk K.N.¹, Magomedov K.M.¹

¹ State Budgetary Healthcare Institution of the city of Moscow “Sklifovsky Research Institute for Emergency Medicine of Health Department of Moscow”; 129090, Moscow, 3, Bolshaya Suharevskaya, Russian Federation

² Federal State Budgetary Institution “Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 115478, Moscow, 23, Kashirskoye Highway, Russian Federation

Aim. To improve treatment outcomes for patients with hepatocellular carcinoma progression after liver transplantation.

Material and methods. Patients with hepatocellular carcinoma progression after liver transplantation ($n = 30$) were divided into two groups retrospectively. Group 1 included 20 patients who underwent specialized surgical and chemotherapeutic treatment, and group 2 included 10 patients who received palliative care in connection with the advanced of the cancer.

Results. Tumor progression rate was ten times higher in patients with tumors that do not meet the Milan criteria (57.8% vs 5.7%, respectively). Early progression (within 24 months) after liver transplantation was occurred in 19 (63.3%) patients. The median overall survival in patients with early and late progression was 17 and 74 months, respectively. Multiorgan metastases were found in 40% of patients. One-, three- and five-year overall survival in the group 1 and 2 were, respectively, 90%, 71%, 50% and 30% and 0%. The median overall survival in the group 1 and 2 was 37.8 and 12 months respectively.

Conclusion. Tumor lesion volume is the determining risk factor for the hepatocellular cancer progression after transplantation. Late disease progression associated with better prognosis. Multidisciplinary approach in treatment of hepatocellular carcinoma progression after liver transplantation significantly improves overall survival.

Keywords: liver, transplantation, hepatocellular carcinoma, sorafenib, progression, outcome

For citation: Olisov O.D., Dzhanyan I.A., Novruzbekov M.S., Breder V.V., Ilinskiy M.E., Zimina L.N., Moroz E.A., Laktionov K.K., Guliaev V.A., Lutsyk K.N., Magomedov K.M. Multidisciplinary approach in hepatocellular carcinoma progression treatment after liver transplantation: the first experience in Russia. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2019; 24 (4): XX–XX. (In Russian). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.20194##-##>

No conflict of interests to declare.

● Введение

Ортопическая трансплантация печени (ОТП) является наиболее радикальным методом лечения при гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК) [1]. Многолетними многоцентровыми исследованиями был определен ряд положений, позволяющих рассчитывать на хорошие показатели безрецидивной выживаемости (БРВ) и общей выживаемости (ОВ) после ОТП [2]. К настоящему времени этим положениям наиболее соответствуют так называемые Миланские критерии (МК)¹ – стандарт в определении показаний к пересадке печени у пациентов с ГЦК [3]. Объем опухолевой нагрузки, выходящий за пределы указанных рекомендаций, характеризуется высоким риском прогрессирования ГЦК после ОТП. Именно это обстоятельство является главным сдерживающим фактором в расширении показаний к трансплантации [1, 2]. Прогрессирование ГЦК в посттрансплантационном периоде в большинстве ситуаций означает скорый и драматичный финал, поскольку продолжительность жизни после выявления прогрессирования характеризуется крайне низкими показателями, сводя к минимуму эффективность ОТП как онкологической процедуры. Вместе с тем активная лечебная тактика, заключающаяся в комплексном лечении пациентов с прогрессированием ГЦК после ОТП, могла бы улучшить общую выживаемость и выживаемость после прогрессирования.

В этой работе, посвященной лечению пациентов с прогрессированием ГЦК после транс-

плантации печени, объединены усилия двух групп российских ученых – специалистов НИИ СП им. Н.В. Склифосовского и НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Насколько известно авторам, ранее подобные исследования в Российской Федерации не проводились.

● Материал и методы

Анализировали результаты лечения 30 пациентов с прогрессированием ГЦК после ОТП. Пациенты с прогрессированием ГЦК в посттрансплантационном периоде были распределены на две группы. В 1-ю группу включили 20 больных, которым осуществляли специализированную онкологическую помощь, включавшую хирургическое лечение, локорегионарную, лучевую или химиотерапию (в том числе сочетание нескольких видов лечения). В 1-й группе лечебная тактика определялась локализацией рецидивной опухоли, изолированным или множественным опухолевым поражением, доступностью и безопасностью хирургического лечения. При наличии солитарного поражения печеночного трансплантата и при отсутствии противопоказаний выполняли хирургическое вмешательство (резекцию трансплантата, удаление метастазов в средостении). При билобарном поражении трансплантата, но отсутствии признаков внепеченочного прогрессирования выполняли циторедуктивное вмешательство – атипичную резекцию печени, которую дополняли радиочастотной абляцией (РЧА) или алкоголизацией интрапаренхиматозно расположенных опухолей, трансартериальной химиоэмболизацией (ТАХЭ). При метастатическом поражении легких или сочетанном поражении нескольких органов применяли лекарственную терапию. Лечение сорафенибом (Bayer Schering

¹ Объем опухолевого поражения печени, соответствующий солитарному узлу гепатоцеллюлярного рака не более 5 см или не более трех узлов, наибольший из которых не превышает 3 см.

Таблица. Характер выполненных оперативных вмешательств пациентам с прогрессированием ГЦК после ОТП
Table. Type of surgical treatment for patients with hepatocellular carcinoma progression after liver transplantation

Характер оперативного вмешательства	Число наблюдений, абс.	Число летальных исходов, абс. (%)
Атипичная резекция печеночного трансплантата	2	1
Атипичная резекция печеночного трансплантата и методы локальной деструкции (РЧА, алкоголизация)	2	—
Атипичная резекция печеночного трансплантата, РЧА, ТАХЭ	1	—
Резекция диафрагмы	1	—
Лимфаденэктомия из средостения	1	—
Абдоминальная лимфаденэктомия	2	—
Удаление метастазов из головного мозга	1	—
Вмешательства на опорно-двигательном аппарате (цементирование метастазов, вертебропластика)	4	—
Итого:	14	1 (7,1)

Pharma AG, Германия) – мультикиназным ингибитором – являлось терапией первой линии. Стартовая доза сорафениба составляла 400 мг в сутки. Дозу увеличивали до 800 мг при удовлетворительной переносимости препарата и редуцировали (или полностью отменяли препарат) при появлении выраженной лекарственной токсичности.

2-я группа была представлена 10 пациентами, которым оказывали паллиативную помощь ввиду тяжести общего состояния или в связи с отсутствием на тот момент эффективных средств системной терапии.

Скрининг прогрессирования ГЦК осуществляли с помощью рутинных методов лучевой диагностики: УЗИ, МСКТ, МРТ, скинтиграфии опорно-двигательного аппарата. В ряде наблюдений применяли ПЭТ. Для лабораторного скрининга прогрессирования ГЦК в послеоперационном периоде изучали концентрацию α -фетопротеина в сыворотке крови. Рекомендованная периодичность применения лучевых методов диагностики составляла 1 раз в 6 мес, УЗИ и лабораторных методов – 1 раз в 3 мес.

С появлением в арсенале иммуносупрессивной терапии – ингибиторов m-TOR (эверолимус) – у всех больных с ГЦК стремились к разумному уменьшению концентрации базового иммуносупрессанта – ингибитора кальциневрина (циклоsporин или такролимус) и переходили на двухкомпонентную схему иммуносупрессии: ингибитор кальциневрина и эверолимус.

Статистический анализ осуществляли с использованием методов описательной статистики, критерия χ^2 , метода Каплана–Майера.

● Результаты

В период с 2000 по 2017 г. ОТП выполнена 86 пациентам с ГЦК. Медиана наблюдения после ОТП составила 34,8 мес. В 80 (93%) наблюдениях ОТП была выполнена в связи с ГЦК, развившейся на фоне цирроза, в 6 (7%) – в связи

с нерезектабельной ГЦК в отсутствие фонового заболевания печени. По результатам патоморфологического исследования эксплантированной печени в 45 (56,2%) из 80 наблюдений распространенность опухолевого процесса выходила за рамки МК². Неоадьювантные методы лечения перед ОТП (так называемая бридж-терапия) применяли в 32 (40%) из 80 наблюдений: среди пациентов, удовлетворявших МК, в 11 наблюдениях, у пациентов вне МК – в 21. Прогрессирование ГЦК в общей популяции больных, перенесших трансплантацию, отмечено у 30 (35,7%) пациентов, из них в 26 наблюдениях опухолевая нагрузка выходила за пределы МК. Частота прогрессирования ГЦК после ОТП в когорте пациентов, оперированных вне МК, составила 57,8% (26 из 45), в то время как среди пациентов, которым трансплантация была проведена в пределах МК, – 5,7% (2 из 35; $p = 0,00001$).

Медиана БРВ в общей популяции пациентов с посттрансплантационным прогрессированием ГЦК составила 12 мес (мин. – 2, макс. – 108). Прогрессирование в течение первых 24 мес после ОТП отмечено у 19 (63,3%) из 30 пациентов. Медиана ОВ пациентов с ранним и поздним прогрессированием составила 17 и 74 мес соответственно ($p = 0,0007$).

К моменту прогрессирования ГЦК изолированное метастатическое поражение какого-либо органа или одной анатомической зоны отмечено в 18 (60%) наблюдениях, полиорганное поражение – в 12 (40%).

Хирургическое лечение выполнено 14 пациентам. Спектр выполненных оперативных вмешательств отражен в таблице.

Медиана ОВ пациентов, перенесших хирургическое лечение, составила 42 мес. Медиана ОВ пациентов без хирургического лечения состави-

² Согласно международным рекомендациям, стадирование в соответствии с МК у пациентов без фонового заболевания печени не применяется [2].

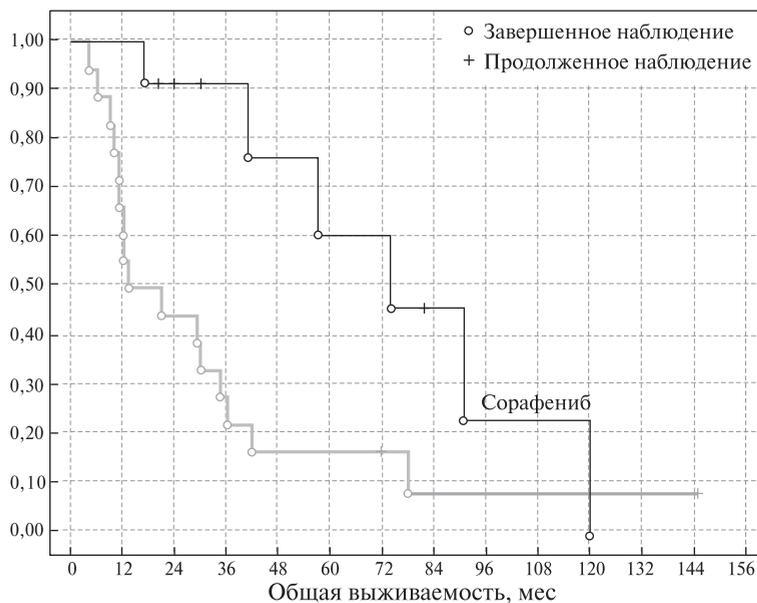


Рис. 1. Диаграмма. Общая выживаемость пациентов с прогрессирующим ГЦК после ОТП на фоне лечения сорафенибом.

Fig. 1. Diagram. Overall survival with Sorafenib in hepatocellular carcinoma progression after liver transplantation.

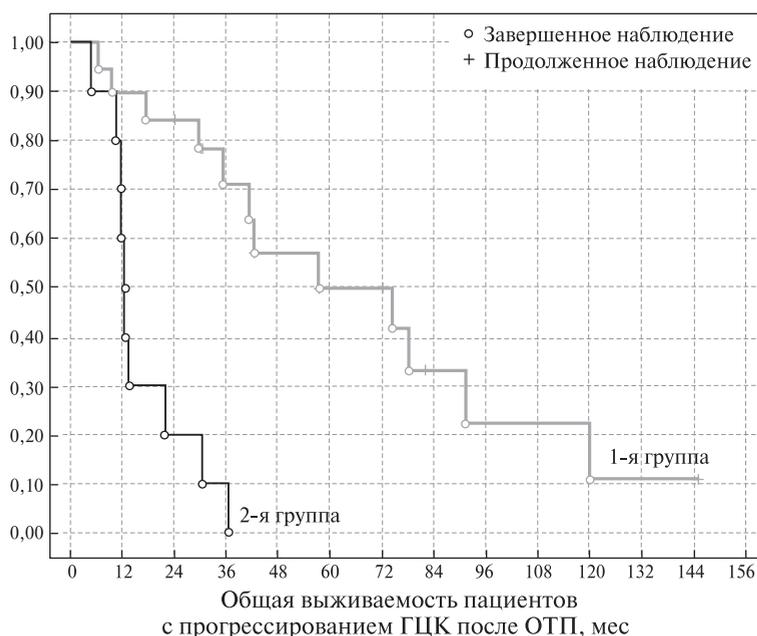


Рис. 2. Диаграмма. Общая выживаемость пациентов с прогрессирующим ГЦК после ОТП.

Fig. 2. Diagram. Overall survival in hepatocellular carcinoma progression after liver transplantation.

ла 22,5 мес, различия были статистически достоверны ($p = 0,01$). Статистически достоверных различий показателей ОВ в зависимости от изолированного или полиорганного поражения выявлено не было: медиана ОВ при локальном прогрессировании составила 30 мес, при полиорганной форме – 26,5 мес.

Системную лекарственную терапию проводили 12 пациентам. Включение системной химиотерапии в схему лечения отразилось в увеличении показателей ОВ. Медиана ОВ в 1-й и 2-й группах составила 35 и 17 мес. Показатели однолетней, трех- и пятилетней ОВ пациентов, принимавших сорафениб, составили 91, 91 и

61%. Уменьшение стандартной (800 мг/день) дозы сорафениба потребовалось 7 (58,3%) из 12 пациентов. У пациентов, не получавших сорафениб, показатели ОВ для аналогичных периодов составили 50, 27 и 16% соответственно (рис. 1).

Лечебная тактика, примененная в 1-й группе больных, позволила улучшить показатели ОВ. Однолетняя выживаемость во 2-й группе составила 30%, трех- и пятилетней ОВ не было. ОВ в 1-й группе для аналогичных периодов составила 90, 71 и 50% соответственно ($p = 0,002$, рис. 2). Медиана ОВ в 1-й и 2-й группах составила 37,8 и 12 мес.

● Обсуждение

В силу ряда обстоятельств прогрессирование опухоли ожидаемо у пациентов, перенесших трансплантацию по поводу ГЦК. Первая причина обусловлена различиями во взглядах специалистов трансплантационных центров на критерии отбора пациентов [4]. Вторая причина связана с несоответствием дооперационных данных оценки опухолевой нагрузки, базирующихся на результатах лучевой диагностики, результатам патоморфологического исследования удаленной печени [5–7]. В настоящее время частота прогрессирования ГЦК после пересадки печени варьирует в пределах 6–56%, в среднем составляя 16% [4,8]. Прогрессирование ГЦК наиболее ожидаемо в группе пациентов, выходящих за Миланские критерии. В представленном материале доля больных, оперированных вне Миланских критериев, составила более 50% от всех наблюдений ОТП при ГЦК.

С онкологических позиций прогрессирование ГЦК следует рассматривать как метастатический процесс, который предполагает паллиативное лечение [9]. В большинстве наблюдений (до 80%) прогрессирование ГЦК развивается в течение 2 лет после ОТП. Это так называемое раннее прогрессирование, являющееся проявлением биологической агрессивности опухоли и относящееся к неблагоприятным факторам прогноза [10]. Медиана БРВ и ОВ составляет 13 и 26 мес [8].

Прогрессирование может быть ограничено одной анатомической зоной, но чаще встречается полиорганное поражение (порядка 70% наблюдений). Изолированное поражение характеризуется лучшим прогнозом, поскольку для лечения могут быть использованы хирургические методы [8, 9]. Хирургическое лечение показано при изолированном и резектабельном поражении трансплантата и в ряде наблюдений при внепеченочном поражении одного органа. Результаты хирургического лечения демонстрируют лучшие показатели выживаемости по сравнению с системной или паллиативной терапией: медиана выживаемости после хирургического лечения составляет 65 мес и 5 мес без него [11, 12]. Резекция трансплантата, выполненная пациентам с поздними (>2 лет) сроками прогрессирования, характеризуется лучшим прогнозом по сравнению с пациентами, у которых отмечено раннее прогрессирование [13, 14].

С сохранением всех принципов и показаний, которые применимы к РЧА как методу лечения ГЦК, технология является методом выбора в ситуациях, когда резекция трансплантата не оправдана ввиду высокого риска интра- и послеоперационных осложнений [8, 9, 15].

Метастатическое поражение легких после ТП может быть логично расценено как диссеми-

нация опухоли и по идее не предполагает активной хирургической тактики. Вместе с тем при изолированном поражении легких и отсутствии других доказанных зон метастазирования ограниченная резекция легких (удаление метастазов) характеризуется двухлетней выживаемостью на уровне 30% после торакального вмешательства и 44% пятилетней ОВ после трансплантации, в то время как без хирургического лечения эти показатели составляют 12,8 и 0% [16–19]. Таким образом, при отсутствии противопоказаний хирургический метод является приоритетным при изолированных метастазах ГЦК после ТП [8].

ТАХЭ – еще один вариант лечения при посттрансплантационном прогрессировании ГЦК, наиболее востребованный при мультифокальном поражении трансплантата [9]. Эффективность ТАХЭ существенно меньше, чем хирургических методов: медиана выживаемости после ТАХЭ составляет 13 мес, однолетняя выживаемость не превышает 50% [8, 20, 21].

Послеоперационная иммуносупрессивная терапия является катализатором роста невыявленных опухолевых групп клеток, что приводит к раннему прогрессированию. Минимизация иммуносупрессивной терапии у пациентов с прогрессированием ГЦК, а именно ингибиторов кальциневрина, имеет важнейшее значение и является обязательной для всех форм и проявлений прогрессирования. Оптимальным решением будет поддержание минимальной концентрации базового иммуносупрессанта. Это позволяет контролировать реакцию острого клеточного отторжения. Компенсировать недостаток ингибиторов кальциневрина необходимо добавлением ингибиторов mTOR [9].

В лечении больных с прогрессированием ГЦК, не подлежащих хирургическому воздействию, основную роль отводят специфической медикаментозной терапии. Сочетанное применение ингибиторов mTOR и химиотерапевтического лечения позволяет рассчитывать на положительный эффект, выражающийся в существенном увеличении выживаемости. Из средств медикаментозного воздействия, доступных в настоящее время, наиболее эффективным является сорафениб. В ряде исследований терапия сорафенибом оказалась единственным независимым фактором, улучшающим выживаемость пациентов с прогрессированием ГЦК после ОТП, не подлежащих хирургическому вмешательству. Применение сорафениба характеризуется двукратным увеличением медианы выживаемости по сравнению с паллиативным лечением [22–35]. Следует отметить, что в связи с токсичностью сорафениба более 50% пациентов нуждаются в уменьшении дозы [9].

Таким образом, применение активной лечебной стратегии у пациентов с прогрессированием

ГЦК в посттрансплантационном периоде позволяет добиться существенного улучшения показателей выживаемости. С учетом данных литературы, это порядка 30% от всех пациентов с прогрессирующим ГЦК. Лечение этой группы больных следует осуществлять в рамках мультидисциплинарного подхода, с привлечением хирурга-трансплантолога, онколога, гепатолога и специалиста по минимально инвазивным технологиям, задачей которых является выбор наиболее оптимального метода лечения на каждом из этапов развития болезни [1, 4, 9, 36]. Такой подход позволяет достичь баланса между агрессивностью, эффективностью и безопасностью лечения.

Современный подход мирового сообщества трансплантологов связан с идеей о допустимости трансплантации печени у пациентов вне МК только при наличии прогнозируемой 50% пятилетней ОВ [2]. Оптимальный объем онкологической помощи, доступный в настоящее время, обеспечивает достоверно лучшие показатели ОВ >50%, что в свою очередь удовлетворяет указанным международным рекомендациям. Таким образом, улучшается качество онкологической помощи, улучшается репутация ОТП как онкологической процедуры, расширяются показания к ОТП у пациентов с ГЦК.

● Заключение

Исходный объем опухолевого поражения является определяющим фактором риска посттрансплантационного прогрессирования ГЦК. Прогрессирование, развившееся позднее 24 мес после ОТП, характеризуется лучшими показателями ОВ. Комплексное лечение пациентов с прогрессирующим ГЦК после ОТП увеличивает медиану ОВ в 3 раза по сравнению с контрольной группой и позволяет достичь пятилетней выживаемости в 50% наблюдений. Полученные результаты позволяют обосновать применение активной лечебной стратегии в рамках междисциплинарного подхода у пациентов с прогрессирующим ГЦК после ОТП, а также вынести на обсуждение необходимость применения превентивной адъювантной терапии у пациентов группы высокого риска рецидива ГЦК после ОТП. Эта группа должна быть идентифицирована по результатам патоморфологического исследования эксплантационной печени.

Участие авторов

Олисов О.Д. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Джзаян И.А. — сбор и обработка материала.

Новрузбеков М.С. — сбор и обработка материала, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Бредер В.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Ильинский М.Е. — сбор и обработка материала.

Зими́на Л.Н. — сбор и обработка материала.

Мороз Е.А. — сбор и обработка материала.

Лактионов К.К. — сбор и обработка материала.

Гуляев В.А. — сбор и обработка материала.

Луцык К.Н. — сбор и обработка материала.

Authors participation

Olisov O.D. — concept and design of the study, collection and analysis of data, statistical analysis, writing text, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Dzhanyan I.A. — collection and analysis of data.

Novruzbekov M.S. — collection and analysis of data, editing, approval of the final version of the article.

Breder V.V. — concept and design of the study, collection and analysis of data, editing, approval of the final version of the article.

Ilinskiy M.E. — collection and analysis of data.

Zimina L.N. — collection and analysis of data.

Moroz E.A. — collection and analysis of data.

Laktionov K.K. — collection and analysis of data.

Guliaev V.A. — collection and analysis of data.

Lutsyk K.N. — collection and analysis of data.

● Список литературы [References]

- Kornberg A. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria: multidisciplinary approach to improve outcome. *ISRN Hepatol.* 2014; 2014: 706945. <https://doi.org/10.1155/2014/706945>. PMID: 27335840
- Clavien P.A., Lesurtel M., Bossuyt P.M., Gores G.J., Langer B., Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol.* 2012; 13 (1): e11–e22. PMID: 22047762. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70175-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70175-9)
- Mazzaferro V., Regalia E., Doci R., Andreola S., Pulvirenti A., Bozzetti F., Montalto F., Ammatuna M., Morabito A., Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334 (11): 693–699. PMID: 8594428. <https://doi.org/10.1056/NEJM199603143341104>
- Kneuert P.J., Cosgrove D.P., Cameron A.M., Kamel I.R., Geschwind J.F.H., Herman J.M., Pawlik T.M. Multidisciplinary management of recurrent hepatocellular carcinoma following liver transplantation. *J. Gastrointest. Surg.* 2012; 16 (4): 874–881. PMID: 21975686. <https://doi.org/10.1007/s11605-011-1710-8>
- Jonas S., Bechstein W.O., Steinmüller T., Herrmann M., Radke C., Berg T., Settmacher U., Neuhaus P. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology.* 2001; 33 (5): 1080–1086. PMID: 11343235. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.23561>
- Piardi T., Gheza F., Ellero B., Woehl-Jaegle M.L., Ntourakis D., Cantu M., Marzano E., Audet M. Number and tumor size are not sufficient criteria to select patients for liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 2012; 19 (6): 2020–2026. PMID: 22179632. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-2170-9>
- Zheng S.S., Chen J., Wang W.L., Zhang M., Shen Y., Wu J., Xu X., Yan S. Recurrence and metastasis of hepatocellular

- carcinoma after liver transplantation: single center experiences. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2008; 46 (21): 1609–1613. PMID: 19094751.
8. Guerrini G.P., Berretta M., Tarantino G., Magistri P., Pecchi A., Ballarin R., Di Benedetto F. Multimodal oncological approach in patients affected by recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2017; 21 (15): 3421–3435. PMID: 28829499.
 9. Au K.P., Chok K.S.H. Multidisciplinary approach for post-liver transplant recurrence of hepatocellular carcinoma: A proposed management algorithm. *World J. Gastroenterol*. 2018; 24 (45): 5081–5094. PMID: 30568386
<https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i45.5081>
 10. Toso C., Cader S., Mentha-Dugerdil A., Meeberg G., Majno P., Morard I., Giostra E., Berney T., Morel P., Mentha G., Kneteman N.M. Factors predicting survival after post-transplant hepatocellular carcinoma recurrence. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci*. 2013; 20 (3): 342–347. PMID: 22710887
<https://doi.org/10.1007/s00534-012-0528-4>
 11. Kornberg A., Küpper B., Tannapfel A., Katenkamp K., Thrum K., Habrecht O., Wilberg J. Long-term survival after recurrent hepatocellular carcinoma in liver transplant patients: clinical patterns and outcome variables. *Eur. J. Surg. Oncol*. 2010; 36 (3): 275–280. PMID: 19857941
<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2009.10.001>
 12. deAngelis N., Landi F., Carra M.C., Azoulay D. Managements of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: A systematic review. *World J. Gastroenterol*. 2015; 21 (39): 11185–11198. PMID: 26494973
<https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i39.11185>
 13. Regalia E., Fassati L.R., Valente U., Pulvirenti A., Damilano I., Dardano G., Montalto F., Coppa J., Mazzaferro V. Pattern and management of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg*. 1998; 5 (1): 29–34. PMID: 9683751.
 14. Roayaie S., Schwartz J.D., Sung M.W., Emre S.H., Miller C.M., Gondolessi G.E., Krieger N.R., Schwartz M.E. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplant: patterns and prognosis. *Liver Transpl*. 2004; 10 (4): 534–540.
<https://doi.org/10.1002/lt.20128>. PMID: 15048797
 15. Huang J., Yan L., Wu H., Yang J., Liao M., Zeng Y. Is radiofrequency ablation applicable for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation? *J. Surg. Res*. 2016; 200 (1): 122–130. PMID: 26277218
<https://doi.org/10.1016/j.jss.2015.07.033>
 16. Hwang S., Kim Y.H., Kim D.K., Ahn C.S., Moon D.B., Kim K.H., Ha T.Y., Song G.W., Jung D.H., Kim H.R., Park G.C., Namgoong J.M., Yoon S.Y., Jung S.W., Park S.I., Lee S.G. Resection of pulmonary metastases from hepatocellular carcinoma following liver transplantation. *World J. Surg*. 2012; 36 (7): 1592–1602. PMID: 22411088
<https://doi.org/10.1007/s00268-012-1533-0>
 17. Hau H.M., Schmelzle M., Benzing C., Ascherl R., Tautenhahn H.M., Gäbelein G., Eichfeld U., Bartels M. Pulmonary metastasectomy for metastasized hepatocellular carcinoma after liver resection and liver transplantation: a single center experience. *Z. Gastroenterol*. 2016; 54 (1): 31–39. PMID: 26619391. <https://doi.org/10.1055/s-0041-104025>
 18. Togashi J., Sugawara Y., Aoki T., Tamura S., Kaneko J., Nakajima J., Sano A., Kokudo N. Resection of lung metastases from hepatocellular carcinoma after living donor liver transplantation: report of two cases. *Surg. Today*. 2011; 41 (9): 1294–1297. PMID: 21874434
<https://doi.org/10.1007/s00595-010-4487-6>
 19. Bates M.J., Farkas E., Taylor D., McFadden P.M. Pulmonary resection of metastatic hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Ann. Thorac. Surg*. 2008; 85 (2): 412–415. PMID: 18222234
<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.10.065>
 20. Yamagami T., Yoshimatsu R., Ishikawa M., Kajiwara K., Aikata H., Tashiro H., Kakizawa H., Toyoda N., Ohdan H., Awai K. Transcatheter arterial chemoembolization with an interventional-CT system for recurrent hepatocellular carcinoma after living donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology*. 2014; 61 (133): 1387–1392. PMID: 25436316
 21. Ko H.K., Ko G.Y., Yoon H.K., Sung K.B. Tumor response to transcatheter arterial chemoembolization in recurrent hepatocellular carcinoma after living donor liver transplantation. *Korean J. Radiol*. 2007; 8 (4): 320–327. PMID: 17673843
<https://doi.org/10.3348/kjr.2007.8.4.320>
 22. Sposito C., Mariani L., Germini A., Flores Reyes M., Bongini M., Grossi G., Bhoori S., Mazzaferro V. Comparative efficacy of sorafenib versus best supportive care in recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: A case-control study. *J. Hepatol*. 2013; 59 (1): 59–66. PMID: 23500153.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.02.026>
 23. deAngelis N., Landi F., Nencioni M., Palen A., Lahat E., Salloum C., Compagnon P., Lim C., Costentin C., Calderaro J., Luciani A., Feray C., Azoulay D. Role of sorafenib in patients with recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Prog. Transplant*. 2016; 26 (4): 348–355. PMID: 27555074. <https://doi.org/10.1177/1526924816664083>
 24. Saab S., McTigue M., Finn R.S., Busuttil R.W. Sorafenib as adjuvant therapy for high-risk hepatocellular carcinoma in liver transplant recipients: feasibility and efficacy. *Exp. Clin. Transplant*. 2010; 8 (4): 307–313. PMID: 21143097.
 25. Sotiropoulos G.C., Nowak K.W., Fouzas I., Vernadakis S., Kykalos S., Klein C.G., Paul A. Sorafenib treatment for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Transplant. Proc*. 2012; 44 (9): 2754–2756. PMID: 23146514
<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.09.022>
 26. Duvoux C., Toso C. mTOR inhibitor therapy: Does it prevent HCC recurrence after liver transplantation? *Transplant. Rev. (Orlando)*. 2015; 29 (3): 168–174. PMID: 26071984
<https://doi.org/10.1016/j.tre.2015.02.003>
 27. Hu A., He X.S., Tai Q., Zhu X.F., Ma Y., Wang D.P., Wang G.D., Wu L.W., Ju W.Q., Huang J.F. Efficacy and safety of sorafenib in the prevention and treatment of hepatocellular carcinoma recurrences after liver transplantation. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2012; 92 (18): 1264–1267. PMID: 22883065.
 28. Waghray A., Balci B., El-Gazzaz G., Kim R., Pelley R., Narayanan Menon K.V., Estfan B., Romero-Marrero C., Aucejo F. Safety and efficacy of sorafenib for the treatment of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Clin. Transplant*. 2013; 27 (4): 555–561. PMID: 23758296
<https://doi.org/10.1111/ctr.12150>
 29. Alsina A.E., Makris A., Nenos V., Sucre E., Arrobas J., Franco E., Kemmer N. Can sorafenib increase survival for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation? A pilot study. *Am. Surg*. 2014; 80 (7): 680–684. PMID: 24987900.
 30. Gomez-Martin C., Bustamante J., Castroagudin J.F., Salcedo M., Garralda E., Testillano M., Herrero I., Matilla A., Sangro B. Efficacy and safety of sorafenib in combination with mammalian target of rapamycin inhibitors for recurrent

- hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2012; 18 (1): 45–52. PMID: 21932373
<https://doi.org/10.1002/lt.22434>
31. Kang S.H., Cho H., Cho E.J., Lee J.H., Yu S.J., Kim Y.J., Yi N.J., Lee K.W., Suh K.S., Yoon J.H. Efficacy of sorafenib for the treatment of post-transplant hepatocellular carcinoma recurrence. *J. Korean Med. Sci.* 2018; 33 (45): e283. PMID: 30402048. <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e283>
32. Kim B.H., Park J.W. Sorafenib for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *J. Korean Med. Sci.* 2018; 33 (45): e286. PMID: 30402051. <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e286>
33. Teng C., Hwang W., Chen Y., Chang K.H., Cheng S.B. Sorafenib for hepatocellular carcinoma patients beyond Milan criteria after orthotopic liver transplantation: a case control study. *World J. Surg. Oncol.* 2012; 10: 41. PMID: 22339891. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-10-41>
34. Wu J., Sun H., Han Z., Peng Z. A single center experience: post-transplantation adjuvant chemotherapy impacts the prognosis of hepatocellular carcinoma patients. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2014; 127 (3): 430–434. PMID: 24451946.
35. Siegel A.B., El-Khoueiry A.B., Finn R.S., Guthrie K.A., Goyal A., Venook A.P., Blanke C.D., Verna E.C., Dove L., Emond J., Kato T., Samstein B., Busuttil R., Remotti H., Coffey A., Brown R.S. Jr. Phase I trial of sorafenib following liver transplantation in patients with high-risk hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer*. 2015; 4 (2): 115–125. PMID: 26020033. <https://doi.org/10.1159/000367734>
36. Mazzola A., Costantino A., Petta S., Bartolotta T.V., Raineri M., Sacco R., Brancatelli G., Cammà C., Cabibbo G. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: an update. *Future Oncol.* 2015; 11 (21): 2923–2936. PMID: 26414336. <https://doi.org/10.2217/fon.15.239>

Сведения об авторах [Authors info]

Олисов Олег Даниелович – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. <https://orcid.org/0000-0002-0691-5581>. E-mail: Dr.Olisov@gmail.com

Джаниян Ирина Анатольевна – врач-онколог отделения химиотерапии №1 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. <https://orcid.org/0000-0002-6323-511X>. E-mail: i-dzhanyan@mail.ru

Новрузбеков Мурад Сафтарович – доктор мед. наук, заведующий научным отделением трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. <https://orcid.org/0000-0002-6362-7914>. E-mail: N.m.s@bk.ru

Бредер Валерий Владимирович – доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии №1 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>. E-mail: vbreder@yandex.ru

Ильинский Максим Евгеньевич – канд. мед. наук, научный сотрудник отделения общей реанимации НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. <https://orcid.org/0000-0002-9319-4902>

Зими́на Лариса Николаевна – доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения патоморфологии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. <https://orcid.org/0000-0002-2517-7537>

Мороз Екатерина Анатольевна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник патологоанатомического отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. <https://orcid.org/0000-0002-6775-3678>. E-mail: Moroz-kate@yandex.ru

Лактионов Константин Константинович – доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением химиотерапии №1 НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>. E-mail: lkoskos@mail.ru

Гуляев Владимир Алексеевич – доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации почки и поджелудочной железы НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. <https://orcid.org/0000-0001-8650-0855>.

Луцык Константин Николаевич – канд. мед. наук, заведующий операционным блоком центра трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. <https://orcid.org/0000-0003-2305-4055>. E-mail: S.urg@mail.ru

Магомедов Кубай Магомедович – врач-хирург отделения трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. <https://orcid.org/0000-0002-5057-6628>. E-mail: kubay.agul@gmail.com

Для корреспонденции*: Олисов Олег Даниелович – Москва, Большая Сухаревская, д. 3/5, Российская Федерация. Тел.: 8-495-628-35-02. E-mail: Dr.Olisov@gmail.com

Oleg D. Olisov – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Liver Transplant, Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. <https://orcid.org/0000-0002-0691-5581>. E-mail: Dr.Olisov@gmail.com

Irina A. Dzhanyan – Oncologist of Chemotherapy Department No.1 of the Blokhin National Medical Research Center of Oncology. <https://orcid.org/0000-0002-6323-511X>. E-mail: i-dzhanyan@mail.ru

Murad S. Novruzbekov – Doct. of Sci. (Med.), Chief Research Fellow of the Department of Liver Transplant, Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. <https://orcid.org/0000-0002-6362-7914>. E-mail: N.m.s@bk.ru

Valeriy V. Breder – Doct. of Sci. (Med.), Leading Researcher of Chemotherapy Department No.1 of the Blokhin National Medical Research Center of Oncology. <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>. E-mail: vbreder@yandex.ru

Maxim E. Ilinskiy – Cand. of Sci. (Med.), Research Fellow of Intensive Care Unit of the Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. <https://orcid.org/0000-0002-9319-4902>.

Larisa N. Zimina – Doct. of Sci. (Med.), Leading Researcher of Pathology Department of the Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. <https://orcid.org/0000-0002-2517-7537>.

Ekaterina A. Moroz – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of Pathomorphology Department of the Blokhin National Medical Research Center of Oncology. <https://orcid.org/0000-0002-6775-3678>. E-mail: Moroz-kate@yandex.ru

Konstantin K. Laktionov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Chemotherapy Department No.1 of the Blokhin National Medical Research Center of Oncology. <https://orcid.org/0000-0003-4469-502X>. E-mail: lkoskos@mail.ru

Vladimir A. Guliaev – Doct. of Sci. (Med.), Leading Researcher of the Kidney and Pancreas Transplant Department of the Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. <https://orcid.org/0000-0001-8650-0855>.

Konstantin N. Lutsyk – Cand. of Sci. (Med.), Head of Surgery Unit of the Liver Transplant Department of the Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. <https://orcid.org/0000-0003-2305-4055>. E-mail: S.urg@mail.ru

Kubay M. Magomedov – Surgeon of the Liver Transplant Department of the Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. <https://orcid.org/0000-0002-5057-6628>. E-mail: kubay.agul@gmail.com

For correspondence*: Oleg D. Olisov – 3, Bolshaya Suharevskaya, Moscow, 129090, Russian Federation. Phone: 8-495-628-35-02. E-mail: Dr.Olisov@gmail.com

Статья поступила в редакцию журнала 22.03.2019.
Received 22 March 2019.

Принята к публикации 28.05.2019.
Accepted for publication 28 May 2019.