

## Гепатоцеллюлярный рак. Диагностика и лечение *Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment*

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

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020277-85>

### Онкологическая целесообразность трансплантации печени при гепатоцеллюлярной карциноме

Ефимов Д.Ю., Щерба А.Е. \*, Коротков С.В., Руммо О.О.

ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»;  
220045, г. Минск, ул. Семашко, 8, Республика Беларусь

**Цель.** Оценить эффективность трансплантации печени пациентам с гепатоцеллюлярной карциномой на фоне цирроза по морфологическим (Миланские критерии) и онкологическим критериям.

**Материал и методы.** Выполнено ретроспективное когортное исследование 105 реципиентов с гепатоцеллюлярной карциномой, перенесших трансплантацию печени с 2008 по 2019 г. Реципиенты были разделены на 3 группы. В 1-й группе трансплантацию выполнили согласно Миланским критериям (“Milan”), во 2-й группе – реципиентам, не соответствующим Миланским и UCSF-критериям (“extra-UCSF”), в 3-й группе – реципиентам, соответствующим критериям BCLC-B, подвергнутым локорегионарной терапии и оценке радиологического и серологического ответа (“Lerut”). Изучали частоту прогрессирования в листе ожидания, частоту рецидива опухоли после трансплантации, госпитальную летальность, частоту артериальных и билиарных осложнений, опухоль-ассоциированную летальность.

**Результаты.** Наибольшая частота прогрессирования опухоли в листе ожидания отмечена в группе “extra-UCSF” (36% по сравнению с 11% ( $p = 0,03$ ) и 15% ( $p = 0,1$ ) в группах “Milan” и “Lerut”). Наихудшие показатели опухоль-ассоциированной смертности выявлены в группе “extra-UCSF”. Общая однолетняя, трехлетняя и пятилетняя выживаемость составила 87,5, 80,1 и 70,3% в группе “Milan”, 78,6, 62,9 и 62,9% в группе “extra-UCSF” и 96,4, 86,4 и 78,7% в группе “Lerut”.

**Заключение.** Онкологический прогноз для пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой формируется в большей мере на основании биологических свойств опухоли. Применение локорегионарной терапии при гепатоцеллюлярной карциноме сочетает лечебную составляющую, позволяющую добиться лучшей выживаемости, и стратификационную, позволяющую выделить пациентов с неблагоприятным прогнозом и дать возможность пациентам вне принятых критериев ожидать трансплантации.

**Ключевые слова:** печень, гепатоцеллюлярная карцинома, локорегионарная терапия, трансплантация печени.

**Ссылка для цитирования:** Ефимов Д.Ю., Щерба А.Е., Коротков С.В., Руммо О.О. Онкологическая целесообразность трансплантации печени при гепатоцеллюлярной карциноме. *Анналы хирургической гепатологии.* 2020; 25 (2): 77–85. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020277-85>.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Oncological feasibility of liver transplantation for hepatocellular carcinoma

Efimov D.Ju., Shcherba A.E. \*, Korotkov S.V., Rummo O.O.

Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology; 8, Semashko str.,  
Minsk, 220045, the Republic of Belarus

**Aim.** To evaluate the effectiveness of the liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma and cirrhosis according to morphological (Milan criteria) and oncological criteria.

**Materials and methods.** A retrospective cohort study of 105 recipients with hepatocellular carcinoma who underwent liver transplantation from 2008 to 2019 was performed. The patients were divided into 3 groups. In the 1st group, transplantation was performed according to the Milan criteria (“Milan”), in the 2nd group – to recipients that did not meet the Milan and University of California San Francisco (UCSF) criteria (“extra-UCSF”), in the 3rd group – to the recipients meeting the Barcelona Clinic Liver Cancer criteria B (Intermediate stage), subjected to locoregional therapy and assessment of radiological and serological response (“Lerut”). The frequency of progression in the waiting list, the frequency of tumor recurrence after transplantation, hospital mortality, the frequency of arterial and biliary complications, and cancer-associated mortality were studied.

**Results.** The highest rate of hepatocellular carcinoma progression on the waiting list was observed in the “extra-

University of California San Francisco” group of patients (36% versus 11% ( $p = 0.03$ ) and 15% ( $p = 0.1$ ) in the “Milan” and “Lerut” groups, respectively). The worst cancer-associated mortality rates were found in the extra-University of California San Francisco group.

The one-year, three-year and five-year overall survival rate in the groups were 87.5%; 80.1% and 70.3% for the Milan group; 78.6%; 62.9% and 62.9% for the extra-University of California San Francisco group and 96.4%; 86.4% and 78.7% for the Lerut group, respectively.

**Conclusion.** The oncological prognosis for patients with hepatocellular carcinoma is formed increasingly on the basis of the biological characteristics of the tumor. The use of locoregional therapy for hepatocellular carcinoma combines a therapeutic component that allows for better survival and stratification, which allows patients with an unfavorable prognosis to be selected and to allow patients beyond the accepted criteria to expect transplantation.

**Keywords:** *liver, hepatocellular carcinoma, locoregional therapy, liver transplantation.*

**For citation:** Efimov D.Ju., Shcherba A.E., Korotkov S.V., Rummo O.O. Oncological feasibility of liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery.* 2020; 25 (2): 77–85. (In Russian). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020277-85>.

**There is no conflict of interests.**

## ● Введение

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) формируется на фоне хронического воспаления в паренхиме печени, которое развивается при вирусных гепатитах, избыточном употреблении алкоголя, ожирении и сахарном диабете. Несмотря на успехи в терапии вирусного гепатита С, практически повсеместное распространение вакцинации от вирусного гепатита В, заболеваемость ГЦК во всем мире растет, во многом — за счет распространенности ожирения и метаболического синдрома не только в западных странах (соотношение рака печени к сопутствующим заболеваниям в США составляет 32, 20,5 и 4,5% для метаболических расстройств, вирусного гепатита С и В соответственно), но и в странах Азии, в которых неалкогольный стеатогепатит развивается у людей со значительно меньшим индексом массы тела по сравнению с европейцами [1, 2]. Невзирая на то что по заболеваемости ГЦК находится на 7 месте в мире среди других злокачественных опухолей, по уровню смертности заболевание занимает вторую позицию. Во многом это обусловлено тем, что ГЦК развивается на фоне хронического заболевания печени, составляющего так называемый диспластический потенциал для таких неоплазий, как гепато- и холангиокарцинома.

Следует указать, что внедрять трансплантацию печени (ТП) начинали как метод лечения при нерезектабельных злокачественных новообразованиях печени. Пять из десяти первых успешных ТП в мире были выполнены пациентам с ГЦК, и спустя более 50 лет ТП при ГЦК является ведущим радикальным методом лечения [3]. Вопреки разработанным лечебным технологиям (хирургическим, химиотерапевтическим и локорегионарным) и опыту их применения, наиболее остро дискутируют о критериях отбора пациентов с ГЦК для трансплантации, о месте и времени применения других методов лечения для достижения оптимальных отдаленных результатов.

Крайне значимым этапом применения ТП в лечении ГЦК стало внедрение Миланских критериев в 1996 г. [4]. Это позволило улучшить результаты ТП при ГЦК и сформировало категорию пациентов с потенциально благоприятным прогнозом, но не соответствующих Миланским критериям и поэтому теряющих возможность положительного лечебного эффекта ТП. Это обстоятельство побудило мировое сообщество к разработке новых критериев (“экстра-Милан”), которые позволили улучшить общую выживаемость при ГЦК на фоне цирроза печени, но часто ценой более частого рецидива заболевания после ТП [5, 6]. В связи с этим параллельно разрабатывали предиктивные шкалы оценки риска рецидива ГЦК после ТП. В основном эти шкалы базируются на стандартных факторах риска рецидива ГЦК, а именно на уровне альфа-фетопротеина (АФП), массе и (или) объеме опухоли, наличии макрососудистой инвазии, степени дифференцировки опухоли [7]. Валидированными и клинически адаптированными в настоящий момент являются 3 шкалы, разработанные группами исследователей [8–10]. Они основаны на таких критериях, как объем опухоли, наличие макрососудистой инвазии, уровень АФП; уровень АФП и степень дифференцировки опухоли в сочетании с числом и размером опухолей, соответственно.

Результаты исследований, посвященных поиску, валидации и клиническому применению шкал риска рецидива ГЦК после ТП, подтверждают постепенный переход от морфологического принципа отбора пациентов с ГЦК для трансплантации, основанного на числе и размере опухолевых узлов, к онкологическому подходу, основанному на оценке биологии и агрессивности опухоли. На это указывает и смена парадигмы применения локорегионарной терапии (ЛРТ). Ее рассматривают не только как лечебную опцию, но и как способ оценки агрессивности опухоли и, соответственно, критерий риска рецидива ГЦК после ТП. Показано, что

применение ЛРТ перед ТП даже у пациентов, соответствующих Миланским критериям, улучшает выживаемость после ТП [11–13].

Изложенное подчеркивает актуальность и необходимость дальнейшего анализа применения ТП при ГЦК у пациентов, не соответствующих установленным критериям, а также изучения различных подходов к ведению пациентов с ГЦК в листе ожидания для того, чтобы добиться их оптимальной выживаемости.

Цель исследования – оценка эффективности ТП пациентам с ГЦК на фоне цирроза печени по морфологическим (Миланские критерии) и онкологическим критериям.

### ● **Материал и методы**

Для анализа результатов ТП при ГЦК выполнено ретроспективное когортное исследование пациентов, перенесших ТП в условиях ГУ “Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии” (Минск, Республика Беларусь) с 2008 по 2019 г. Всего ТП выполнили 105 реципиентам с ГЦК. За 11 лет международная тактика ведения пациентов с ГЦК в листе ожидания претерпела определенные модификации. Поэтому, в зависимости от критериев ГЦК, реципиенты для анализа были разделены на 3 группы. Группу “Milan” составили реципиенты, ТП которым выполнена согласно Миланским критериям [4]. Реципиенты, не соответствующие ни Миланским критериям, ни критериям UCSF (University of California, San Francisco), составили группу “extra-UCSF” [5]. Из реципиентов, не соответствующих Миланским критериям и UCSF, но соответствующих критерию BCLC-B и подвергнутых ЛРТ с подтвержденным радиологическим (МСКТ) и серологическим (АФП) ответом, составили группу “Lerut” [14]. ЛРТ включала микроволновую абляцию (МВА), селективную химиоэмболизацию печеночной артерии микросферами (ДЕВ-ХЭПА, ХЭПА) с доксорубицином либо сочетание методов. Эффективность ЛРТ оценивали

по критериям mRECIST (Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) [15]. Показаниями к ТП в группе “Lerut” считали отсутствие прогрессирования и (или) объективный радиологический ответ (некроз  $\geq 60\%$  объема узлов ГЦК) и уменьшение АФП  $< 500$  нг/мл. В каждой группе изучали частоту прогрессирования ГЦК в листе ожидания, частоту рецидива ГЦК после ТП, госпитальную летальность, канцер-ассоциированную летальность. Также анализировали структуру артериальных осложнений после ДЕВ-ХЭПА, зависимость их частоты от периода между эмболизацией и ТП, частоту билиарных осложнений и ITBL (Ischemic Type Biliary Lesions), 90-дневную летальность. Иммуносупрессивную терапию назначали по принятому в центре протоколу, включающему комбинированное применение ингибиторов кальциневрина, антиметаболитов и стероидов, а также индукцию моноклональными антителами к рецепторам интерлейкина 2.

При проектировании, проведении и анализе результатов исследований были использованы принципы, стандарты проведения и анализа клинических исследований, описанные S.V. Hulley и соавт. [16]. Во всех сравнительных исследованиях, включенных в работу, вероятность ошибки I типа ( $\alpha$ ) принята равной 0,05, вероятность ошибки II типа ( $\beta$ ) принята равной 0,2 (мощность 0,8). Распределение численных величин признано ненормальным, поэтому средние величины представлены как медиана с 25% и 75% квартилями. При статистическом анализе применяли программный пакет Statistica 10 для Windows.

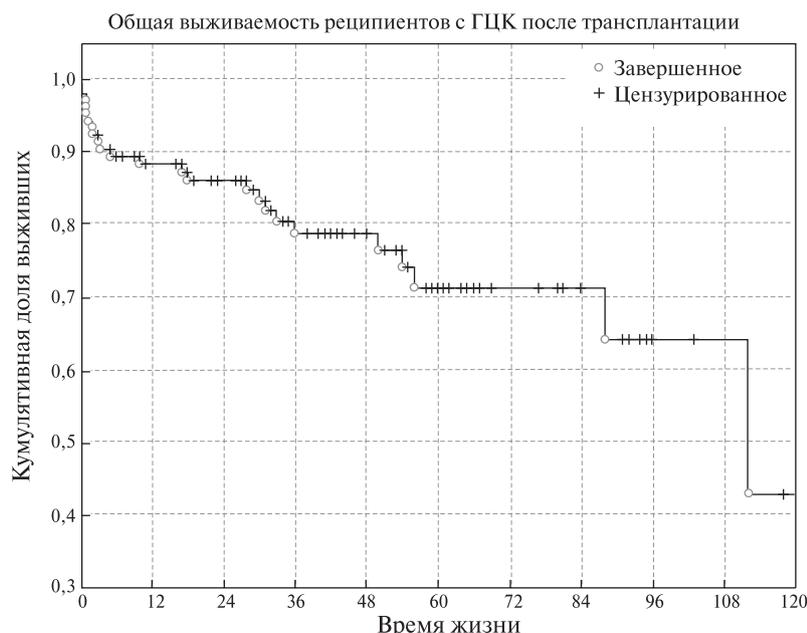
### ● **Результаты**

За 11 лет (2008–2019) выполнено 690 трансплантаций печени. ГЦК выявлен у 105 (15%) больных. В группе “Milan” было 64 реципиента, в группе “Extra-UCSF” – 14, в группе “Lerut” – 27 (табл. 1). Общая однолетняя, трехлетняя, пятилетняя и десятилетняя выживаемость всех па-

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика изученных групп реципиентов

**Table 1.** Comparative characteristics of the studied groups of recipients

Параметр	“Milan”	“Extra-UCSF”	“Lerut”
Число перенесших ЛРТ перед ТП, абс. (%)	16 (25)	0	1 (3,7)
	МВА		
	ХЭПА	3 (21,4)	15 (55,6)
	МВА и ХЭПА	1 (7,1)	11 (40,7)
Частота прогрессирования ГЦК у реципиентов в листе ожидания, абс. (%)	3 (4,7)	5 (35,7)	4 (14,8)
АФП перед ТП, МЕ/мл	7 (10,9)		
Частота рецидива ГЦК после ТП, абс. (%)	18,8 [4,8; 70]	135 [25; 160]	16,5 [4,9; 62]
Госпитальная летальность, абс. (%)	2 (3,1)	7 (50)	4 (14,8)
Опухоль-ассоциированная смертность, абс. (%)	2 (3,1)	1 (7,1)	1 (3,7)
Медина безрецидивной выживаемости, мес	2(3,1)	6 (42,9)	1 (3,7)
Общая пятилетняя выживаемость, %	36 [30; 89]	16 [6; 24]	28 [5; 40]
	<b>70,3</b>	<b>62,9</b>	<b>78,7</b>



**Рис. 1.** Диаграмма. Общая выживаемость реципиентов с ГЦК после ТП.

**Fig. 1.** Diagram. Overall survival of patients with hepatocellular carcinoma after liver transplantation.

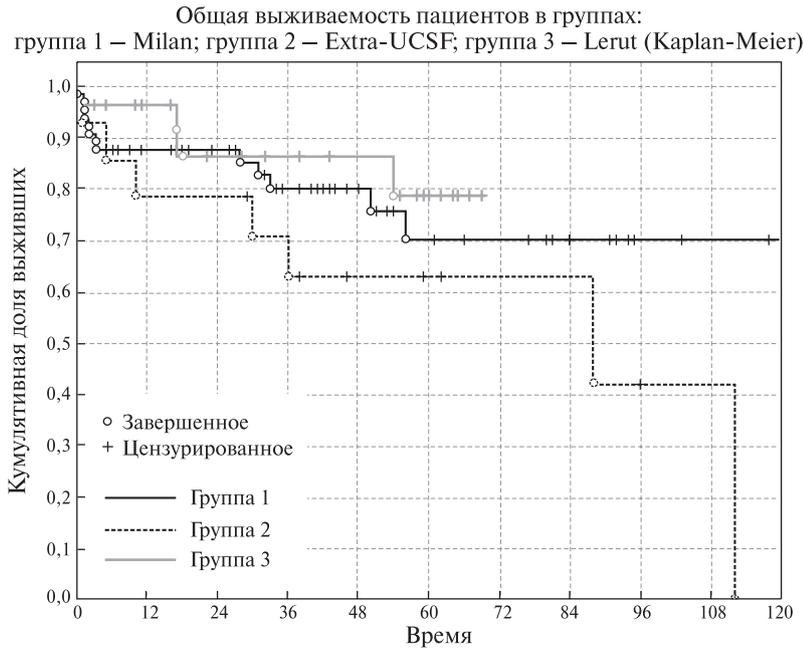
циентов с ГЦК составила 88,4, 78,8, 71,3 и 42,8% (рис. 1). ЛРТ применили 70 реципиентам в различных группах. Всего выполнили 32 процедуры МВА и 83 – ХЭПА. В 15 наблюдениях сочетали МВА и ХЭПА. ЛРТ применили в группах “Milan”, “Extra-UCSF” и “Lerut” 61, 28,5 и 100% реципиентов. При этом время ожидания ТП после ЛРТ составило 46 [29; 94], 59 [41; 91] и 93 [50; 272] дня.

Наибольшая частота прогрессирования ГЦК у реципиентов, находящихся в листе ожидания, отмечена в группе “Extra-UCSF” (36% по сравнению с 11% ( $p = 0,03$ ) и 15% ( $p = 0,1$ ) в группах “Milan” и “Lerut”). Статистически значимых различий по уровню госпитальной летальности нет (3,1, 7,1, 3,7%). Причина смерти – септические осложнения, вызванные полирезистентной микрофлорой. Наряду с этим выявлены статистически значимые различия по уровню опухоль-ассоциированной смертности и медиане безрецидивной выживаемости с наихудшими показателями в группе “Extra-UCSF” (см. табл. 1). Один летальный исход в результате рецидива ГЦК после ТП в группе “Lerut” был связан с наличием опухолевых эмболов в удаленной печени. Также наибольшая частота рецидива ГЦК после ТП выявлена в группе “Extra-UCSF” (50%) по сравнению с 3,1% в группе “Milan” и 14,8% в группе “Lerut”. Общая однолетняя, трехлетняя и пятилетняя выживаемость составила 87,5, 80,1 и 70,3% в группе “Milan”, 78,6, 62,9 и 62,9% в группе “Extra-UCSF” и 96,4, 86,4 и 78,7% в группе “Lerut” (рис. 2). Общая частота рецидива ГЦК после ТП составила 12,4%, средний срок развития рецидива – 20 [6; 27] мес (табл. 2).

Рецидив ГЦК после ТП развивался чаще у тех реципиентов, которые соответствовали критериям Extra-UCSF. Они отличались большей частотой прогрессирования в листе ожидания, большим уровнем АФП перед трансплантацией, более старшим возрастом, большей массой опухоли, а также значимо меньшей пятилетней выживаемостью (рис. 3).

Основным методом ЛРТ в изучаемой группе реципиентов с ГЦК была ХЭПА (всего 86 процедур, 1–5 ХЭПА реципиенту). Значимых различий между группами пациентов, перенесших ХЭПА и нет, выявлено не было (табл. 3) по всем перечисленным параметрам. Средний срок ожидания ТП после ХЭПА составил 77 [35; 105] дней.

Анализ артериальных осложнений после ТП у пациентов после ХЭПА ( $n = 8$ , 15%) показал, что эта группа пациентов характеризуется значимо более частым развитием ITBL – 4 (50%) наблюдения по сравнению с 3 (6,7%) без артериальных осложнений ( $p = 0,007$ ). Также у этих пациентов отмечена большая 90-дневная летальность – 2 (25%) наблюдения по сравнению с 1 (2,2%;  $p = 0,05$ ). Кроме того, группа отличалась отсутствием рецидива ГЦК после ТП (0 и 17,8%;  $p = 0,2$ ), а также меньшим временем ожидания ТП после ХЭПА (29 дней [13; 50] и 89 дней [47; 129];  $p = 0,02$ ). Развитие артериального стеноза после ТП у пациентов после ХЭПА характеризовалось значимо меньшим сроком ожидания ТП (23 дня [11; 32] по сравнению с 88 [46; 153],  $p = 0,008$ ). При этом частота артериальных реконструкций на операции back-table, а также другие технические интраоперационные характеристики статистически значимо не различались.



**Рис. 2.** Диаграмма. Зависимость выживаемости реципиентов после ТП от разных критериев.

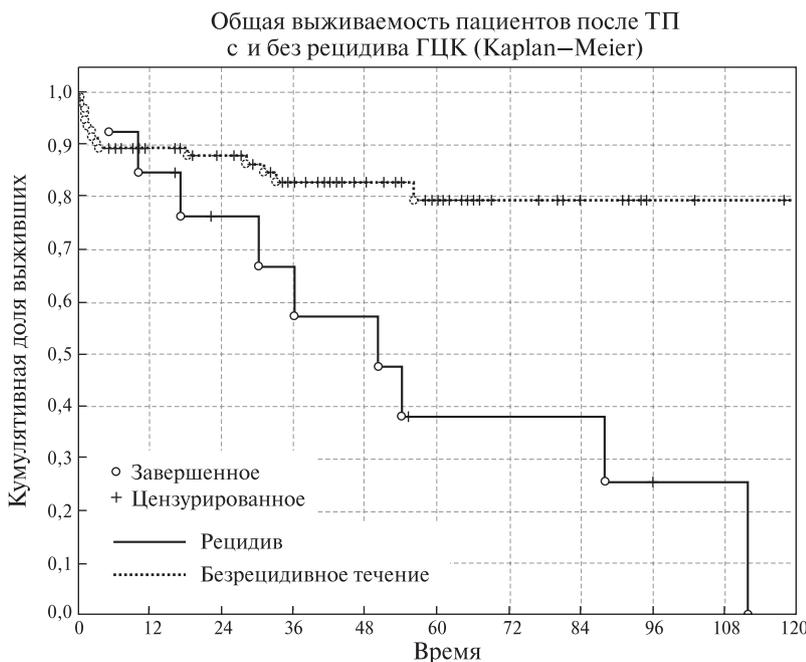
**Fig. 2.** Diagram. The dependence of the recipients survival after liver transplantation on different criteria.

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика реципиентов по рецидиву ГЦК после ТП

**Table 2.** Comparative characteristics of recipients for recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation

Параметр	Состояние после ТП		p*
	рецидив, n = 13	нет рецидива, n = 92	
Число наблюдений, отвечающих критериям Extra-UCSF, абс. (%)	7 (54)	7 (7,6)	<b>0,0002</b>
Число наблюдений прогрессирования ГЦК в листе ожидания, абс. (%)	5 (38)	11 (12)	<b>0,03</b>
Число реципиентов после ЛРТ, абс. (%)	7 (54)	63 (68)	0,35
АФП перед ТП, нг/мл	137 [46; 160]	10,8 [4,4; 63,4]	<b>0,002</b>
Возраст реципиентов, лет	60 [58; 64]	54,5 [50; 61]	<b>0,04</b>
Максимальный размер опухоли, см	5 [4; 6]	3 [2; 4]	<b>0,03</b>
Пятилетняя выживаемость, %	36,3	76,9	<b>0,002</b>

Примечание: p – Mann–Whitney.



**Рис. 3.** Диаграмма. Зависимость выживаемости реципиентов с ГЦК от рецидива после ТП.

**Fig. 3.** Diagram. Dependence of survival of recipients with hepatocellular carcinoma on recurrence after liver transplantation.

**Таблица 3.** Сравнительная характеристика реципиентов по результатам ХЭПА перед ТП**Table 3.** Comparative characteristics of recipients according to the results of transarterial chemoembolization before liver transplantation

Параметр	Число наблюдений, абс. (%)	
	перенесшие ХЭПА, n = 53	без ХЭПА, n = 52
Артериальные осложнения	8 (15)	8 (15,4)
все	4 (7,5)	5 (9,6)
стеноз	3 (5,7)	1 (2)
тромбоз	1 (1,9)	5 (9,6)
окклюзия	7 (13,2)	5 (9,6)
ITVL	2 (3,8)	5 (9,6)
Летальный исход за 90 дней после ТП	10 (19)	6 (11,5)
Прогрессирование в листе ожидания	15 (28)	17 (32,3)
Применение МВА	8 (15)	5 (9,6)
Рецидив ГЦК после ТП	4 (7,5)	10 (19,2)
Критерии Extra-UCSF		

*Примечание:* среднее число сеансов ХЭПА = 1 [1; 2].

Общая частота всех артериальных осложнений (стеноз, тромбоз, окклюзия, steal-синдром) у пациентов после ТП в Республике Беларусь составляет 13% (91 наблюдение из 690).

### ● Обсуждение

ТП является методом выбора в лечении больных ГЦК на фоне ЦП, отвечающих Миланским критериям, которым резекция печени невыполнима (EASL, 2018) [11]. С позиции онкологической целесообразности ТП при ГЦК считают успешной, если удастся достичь продолжительной безрецидивной выживаемости. С другой стороны, прогрессирование ГЦК как до, так и после ТП свидетельствует о безуспешности применения лечебных технологий. Для установления преимуществ одного метода лечения перед другим с позиции доказательной медицины необходимы рандомизированные мультицентровые исследования. Однако в сфере трансплантационной онкологии это практически невыполнимо по разным причинам. Это и этические причины, и разнородность пациентов с ГЦК, и необходимость анализировать всех рандомизированных пациентов (“intention-to-treat”), которые могут сталкиваться с противопоказаниями к ТП, и т.п. [12]. В связи с этим онкологическая целесообразность ТП при ГЦК реципиентам, не отвечающим Миланским критериям и UCSF, остается неясной. Это подтверждают и рекомендации EASL (2018), в которых указано, что “...консенсуса по применению расширенных критериев ТП при ГЦК не достигнуто; пациенты вне Миланских критериев могут быть рассмотрены для ТП после успешного применения “down-staging” до соответствия Миланским критериям согласно принятым протоколам” [11].

В рассматриваемом исследовании 14 (13,3%) пациентов из группы “Extra-UCSF” характеризуются наихудшими результатами с позиции онкологической целесообразности (медиана без-

рецидивной выживаемости 16 мес, рецидив ГЦК после ТП у 50% пациентов, опухоль-ассоциированная смертность – 42,9%). Однако общая пятилетняя выживаемость пациентов этой группы составила 62,9%, что сопоставимо (70,3%) с группой пациентов, соответствующих Миланским критериям. Это подчеркивает необходимость включения дополнительных критериев, характеризующих биологические характеристики и агрессивность опухоли, в показания к ТП при ГЦК.

Одним из таких критериев является ответ на ЛРТ. Согласно EASL (2018), ЛРТ рекомендована в тех наблюдениях, в которых она выполнима, поскольку ее применение позволяет уменьшить риск выбывания из листа ожидания вследствие прогрессирования, а также уменьшить частоту рецидива после ТП [11]. Исследователями было показано, что применение одной процедуры ЛРТ уменьшает риск прогрессирования ГЦК на 49%, а 2–3 сеансов ЛРТ – на 34% [12]. Однако при потребности в 4 и более процедурах ЛРТ этот положительный эффект пропадает, поскольку характеризует большую биологическую агрессивность опухоли. В связи с этим оценка радиологического ответа после ЛРТ у пациентов с ГЦК является крайне важным критерием в прогнозе дальнейшей безрецидивной выживаемости.

Совершенно очевидно, что кроме фенотипических признаков (морфологических, гистологических и серологических) прогноз рецидива и эффективность применения ТП определяются и молекулярно-генетическими признаками самой опухоли, клиническая валидация которых еще впереди, но зависимость уже показана в хирургических способах лечения ГЦК [17]. Подтверждением тому являются результаты мультицентрового ретроспективного исследования [7], в котором изучили 30 пациентов, перенесших ТП по поводу ГЦК с макрососудистой инвазией

после успешного применения ЛРТ с полной радиологической ее регрессией. Общая пятилетняя выживаемость составила 60%, а частота рецидива ГЦК после ТП – 26,7%. Срок ожидания ТП после ЛРТ составил 11,4 (0,8–43,6) мес, а уровень АФП на момент трансплантации – 7,5 нг/мл (1–12000). При этом по рекомендациям EASL 2018 наличие макрососудистой инвазии является абсолютным противопоказанием к ТП [11].

Необходимость максимального применения ЛРТ у пациентов с ГЦК продемонстрирована и результатами, полученными в нашей серии. Изучаемая группа “Lerut”, в которую были включены как пациенты, соответствующие Миланским критериям, так и пациенты “экстра-Милан” после уменьшения стадии (downstaging) до Миланских критериев, характеризуется наилучшей общей пятилетней выживаемостью – 78,7%. Установлено, что при сроке ожидания ТП после ХЭПА менее 1 мес, частота артериальных осложнений и госпитальной летальности после ТП возрастает [14].

Важным дополнением лечения местнораспространенного и метастатического ГЦК у пациентов с ЦП является применение системной терапии и иммунотерапии. Успешное применение мультикиназных ингибиторов первой (ленватиниб, сорafenиб) и второй линии, моноклональных антител к рецепторам VEGF и MET (кабозантиниб, рамуцирумаб) открыло новые возможности в лечении больных ГЦК с противопоказаниями к трансплантации печени либо ЛРТ. На основании предварительных результатов клинических испытаний одобрена иммунотерапия ниволумабом – ингибитором PD-1 (programmed death) рецепторов Т-лимфоцитов в качестве второй линии терапии. Результаты недавних исследований показывают еще большую эффективность комбинированной терапии атезолизумаб–бевацизумаб в качестве первой линии терапии и кабозантиниб–ниволумаб в качестве второй линии [6].

## ● Заключение

Таким образом, спустя более 20 лет применения консервативных Миланских критериев, в настоящий момент не возникает сомнения, что онкологический прогноз для пациентов с ГЦК формируется не столько на основании размеров и числа опухолевых очагов, сколько на основании биологических свойств опухоли. Предложено и валидировано несколько прогностических шкал, оценивающих онкологическую целесообразность применения ТП в различных группах пациентов. Применение ЛРТ у пациентов с ГЦК сочетает как лечебную составляющую, позволяющую добиться лучшей выживаемости, так и стратификационную. С одной сто-

роны, стратификационная составляющая позволяет выделить пациентов с неблагоприятным прогнозом, с другой – дать возможность больным вне принятых критериев ожидать ТП. Изучение опухолевого микроокружения, молекулярных характеристик и биологической агрессивности опухоли, а также оценка взаимосвязи этих параметров с ответом на различные методы лечения позволят в дальнейшем оптимизировать применение ТП как метода лечения ГЦК.

## Участие авторов

Ефимов Д.Ю. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи.

Щерба А.Е. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи.

Коротков С.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала.

Руммо О.О. – концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи.

## Authors' participation

Efimov D.Ju. – concept and design of the study, collection and analysis of data, statistical analysis, writing text, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Shcherba A.E. – concept and design of the study, data collection and processing, editing, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Korotkov S.V. – concept and design of the study, data collection and processing.

Rummo O.O. – concept and design of the study, approval of the final version of the article.

## ● Список литературы [References]

1. Makarova-Rusher O.V., Altekruse S.F., McNeel T.S., Ulahannan S., Duffy A.G., Graubard B.I., Greten T.F., McGlynn K.A. Population attributable fractions of risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States. *Cancer*. 2016; 122 (11): 1757–1765. <https://doi.org/10.1002/cncr.29971>
2. Petrick J.L., Florio A.A., Znaor A., Ruggieri D., Laversanne M., Alvarez C.S., Ferlay J., Valery P.C., Bray F., McGlynn K.A. International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978–2012. *Int. J. Cancer*. 2019 Oct 9. <https://doi.org/10.1002/ijc.32723>
3. Starzl T.E., Groth C.G., Brettschneider L., Penn I., Fulginiti V.A., Moon J.B., Blanchard H., Martin A.J. Jr., Porter K.A. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann. Surg.* 1968; 168 (3): 392–415.
4. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJM199603143341104>
5. Yao F.Y., Ferrell L., Bass N.M., Bacchetti P., Ascher N.L., Roberts J.P. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma:

- comparison of the proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria. *Liver Transpl.* 2002; 8 (9): 765–774.
6. Forner A., Gomes da Fonseca L., Díaz-González A., Sanduzzi-Zamparelli M., Reig M., Bruix J. Controversies in the management of hepatocellular carcinoma. *JHEP Reports.* 2019; 1 (1): 17–29. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.02.003>
  7. Assalino M., Terraz S., Grat M., Lai Q., Vachharajani N., Gringeri E., Bongini M.A., Kulik L., Tabrizian P., Agopian V., Mehta N., Brustia R., Vitali G.C., Andres A., Berney T., Mazzaferro V., Compagnon P., Majno P., Cillo U., Chapman W., Zieniewicz K., Scatton O., Toso C. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma after successful treatment of macrovascular invasion. *Transpl. Int.* 2020 Jan 28. <https://doi.org/10.1111/tri.13586>
  8. Mehta N., Heimbach J., Harnois D.M., Sapisochin G., Dodge J.L., Lee D., Burns J.M., Sanchez W., Greig P.D., Grant D.R., Roberts J.P., Yao F.Y. Validation of a risk estimation of tumor recurrence after transplant (RETREAT) Score for Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplant. *JAMA Oncol.* 2017; 3 (4): 493–500. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5116>
  9. Duvoux C., Roudot-Thoraval F., Decaens T., Pessione F., Badran H., Piardi T., Francoz C., Compagnon P., Vanlemmens C., Dumortier J., Dharancy S., Gugenheim J., Bernard P.H., Adam R., Radenne S., Muscari F., Conti F., Hardwigen J., Pageaux G.P., Chazouillères O., Salame E., Hilleret M.N., Lebray P., Abergel A., Debette-Gratien M., Kluger M.D., Mallat A., Azoulay D., Cherqui D., Liver Transplantation French Study Group. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including  $\alpha$ -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology.* 2012; 143 (4): 986–994.e3; quiz e14–5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.05.052>. Epub 2012 Jun 29.
  10. Decaens T., Roudot-Thoraval F., Badran H., Wolf P., Durand F., Adam R., Boillot O., Vanlemmens C., Gugenheim J., Dharancy S., Bernard P.H., Boudjema K., Calmus Y., Hardwigen J., Ducerf C., Pageaux G.P., Hilleret M.N., Chazouillères O., Cherqui D., Mallat A., Duvoux C. Impact of tumour differentiation to select patients before liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2011; 31 (6): 792–801. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2010.02425.x>
  11. Galle P.R., Forner A., Llovet J.M., Mazzaferro V., Piscaglia F., Raoul J.L., Schirmacher P., Vilgrain V. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2018; 69 (1): 182–236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>
  12. Lai Q., Vitale A., Iesari S., Finkenstedt A., Mennini G., Onali S., Hoppe-Lotichius M., Manzia T.M., Nicolini D., Avolio A.W., Mrzljak A., Kocman B., Agnes S., Vivarelli M., Tisone G., Otto G., Tsochatzis E., Rossi M., Viveiros A., Ciccarelli O., Cillo U., Lerut J. European hepatocellular cancer liver transplant study group. The intention-to-treat effect of bridging treatments in the setting of Milan criteria-in patients waiting for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2019; 25 (7): 1023–1033. <https://doi.org/10.1002/lt.25492>
  13. Pommergaard H.C., Rostved A.A., Adam R., Thygesen L.C., Salizzoni M., Gómez Bravo M.A., Cherqui D., De Simone P., Boudjema K., Mazzaferro V., Soubrane O., García-Valdecasas J.C., Fabregat Prous J., Pinna A.D., O'Grady J., Karam V., Duvoux C., Rasmussen A. European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). Locoregional treatments before liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a study from the European Liver Transplant Registry. *Transpl Int.* 2018; 31 (5): 531–539. <https://doi.org/10.1111/tri.13123>
  14. Lai Q., Lerut J.P. Hepatocellular cancer: how to expand safely inclusion criteria for liver transplantation. *Curr. Opin. Organ. Transplant.* 2014; 19 (3): 229–234. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000085>
  15. Lencioni R., Llovet J.M. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin. Liver Dis.* 2010; 30 (1): 52–60. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1247132>
  16. Hulley S.B., Cummings S.R., Browner W.S., Grady D.G., Newman T.B. Designing Clinical Research 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2013. 367 p.
  17. Hoshida Y., Villanueva A., Kobayashi M., Peix J., Chiang D.Y., Camargo A., Gupta S., Moore J., Wrobel M.J., Lerner J., Reich M., Chan J.A., Glickman J.N., Ikeda K., Hashimoto M., Watanabe G., Daidone M.G., Roayaie S., Schwartz M., Thung S., Salvesen H.B., Gabriel S., Mazzaferro V., Bruix J., Friedman S.L., Kumada H., Llovet J.M., Golub T.R. Gene expression in fixed tissues and outcome in hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (19): 1995–2004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804525>

## Сведения об авторах [Authors info]

**Ефимов Денис Юрьевич** – канд. мед. наук, врач-хирург отделения портальной (хирургической) гипертензии ГУ “МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии”. <https://orcid.org/0000-0001-6834-8538>.

E-mail: den.efimoff@gmail.com

**Щерба Алексей Евгеньевич** – доктор мед. наук, доцент, заместитель директора по хирургии ГУ “МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии”. <https://orcid.org/0000-0003-0569-6150>. E-mail: aleina@tut.by

**Коротков Сергей Владимирович** – канд. мед. наук, доцент, заведующий отделом трансплантологии ГУ “МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии”. <https://orcid.org/0000-0002-8536-6911>. E-mail: skorotkov@tut.by

**Руммо Олег Олегович** – доктор мед. наук, профессор, член-корр. НАН Б, директор ГУ “МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии”. <https://orcid.org/0000-0001-7023-4767>. E-mail: olegrumm@tut.by

**Для корреспонденции** \*: Щерба Алексей Евгеньевич – 220045, Минск, ул. Семашко, д. 8, Республика Беларусь. Тел.: +375 29 3330689. E-mail: aleina@tut.by

**Denis Ju. Efimov** – Cand. of Sci. (Med.), Surgeon of the Department of Surgical Portal Hypertension, Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology. <https://orcid.org/0000-0001-6834-8538>.

E-mail: den.efimoff@gmail.com

**Aliaksei E. Shcherba** – Doct. of Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Director of Surgery in Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology. <https://orcid.org/0000-0003-0569-6150>. E-mail: aleina@tut.by

**Sergey V. Korotkov** – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Transplantology Department, Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology. <https://orcid.org/0000-0002-8536-6911>. E-mail: skorotkov@tut.by

**Oleg O. Rummo** – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Belarus Academy of Sciences, Director of the Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology. <https://orcid.org/0000-0001-7023-4767>. E-mail: olegrumm@tut.by

**For correspondence\***: Aliaksei E. Shcherba – 8, Semashko str., Minsk, 220045, the Republic of Belarus. Phone number (with international dialing code): +375 29 3330689. E-mail: aleina@tut.by

Статья поступила в редакцию журнала 22.02.2020.

Принята к публикации 25.02.2020.

Received 22 February 2020.

Accepted for publication 25 February 2020.