

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

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

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020267-76>

Результаты трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке: опыт одного центра

Готье С.В.^{1,2}, Монахов А.Р.^{1,2*}, Цирульникова О.М.², Зубенко С.И.¹,
Ситникова Е.В.¹, Умрик Д.В.¹, Носов К.А.¹, Куртак Н.Д.¹

¹ ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова»
Минздрава России; 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1, Российская Федерация

² Кафедра трансплантологии и искусственных органов ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2,
Российская Федерация

Цель. Оценить отдаленные результаты трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке, провести анализ факторов риска рецидива опухоли.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 63 трансплантаций печени от посмертного донора с января 2010 по февраль 2020 г. Пациенты разделены на три группы по соответствию Миланским и Калифорнийским критериям – в пределах Миланских критериев, за пределами Миланских критериев, но в пределах Калифорнийских критериев, за пределами Калифорнийских критериев.

Результаты. В рамках Миланских критериев было 33 реципиента, в рамках Калифорнийских критериев – 5, вне Калифорнийских критериев – 25. Частота рецидива рака в течение пяти лет наблюдения составила 9,1, 40 и 52% соответственно ($p = 0,002$), пятилетняя выживаемость – 93,2, 66,7 и 54,7% ($p = 0,041$). Факторы, ассоциированные с повышенным риском рецидива: ≥ 5 опухолевых узлов (ОР = 3,675; 95% ДИ (1,35–9,97); $p = 0,011$), макрососудистая инвазия (ОР = 5,97; 95% ДИ (2,06–17,31); $p = 0,001$) и несоответствие Калифорнийским критериям (ОР = 4,00; 95% ДИ (1,49–10,74); $p = 0,006$). Факторы, ассоциированные с меньшей частотой рецидива: 1–2 опухолевых узла ($p = 0,014$ и $0,042$ соответственно), высокая степень гистологической дифференцировки (ОР = 0,24; 95% ДИ (0,06–0,93); $p = 0,039$), соответствие Миланским критериям (ОР = 0,18; 95% ДИ (0,06–0,58); $p = 0,004$).

Заключение. Трансплантация печени может быть выполнена ряду пациентов, не соответствующих Миланским и Калифорнийским критериям. Важную роль в успехе лечения играют морфологические и биологические характеристики опухоли, дифференцированный мультидисциплинарный подход к лечению.

Ключевые слова: печень, гепатоцеллюлярный рак, трансплантация, Миланские критерии, Калифорнийские критерии, отдаленные результаты.

Ссылка для цитирования: Готье С.В., Монахов А.Р., Цирульникова О.М., Зубенко С.И., Ситникова Е.В., Умрик Д.В., Носов К.А., Куртак Н.Д. Результаты трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке: опыт одного центра. *Анналы хирургической гепатологии*. 2020; 25 (2): 67–76. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020267-76>.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Outcomes of liver transplantation in hepatocellular carcinoma: a single-center experience

Gautier S.V.^{1,2}, Monakhov A.R.^{1,2*}, Tsiurulnikova O.M.², Zubenko S.I.¹,
Sitnikova E.V.¹, Umrik D.V.¹, Nosov K.A.¹, Kurtak N.D.¹

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health
of the Russian Federation; 1, Shukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Department of Transplantology
and Artificial Organs; 8, b. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation

Aim. To evaluate the long-term results of liver transplantation for hepatocellular carcinoma. To perform an analysis of risk factors for tumor recurrence.

Materials and methods. A retrospective analysis of 63 deceased donor liver transplantations, which were performed

from January 2010 to February 2020. Patients were divided into three groups according to the Milan and California criteria – within the Milan criteria, outside the Milan criteria, but within the California criteria, outside the California criteria.

Results. There were 33 recipients within the Milan criteria, 5 within the California criteria, and 25 outside the California criteria. The 5-years recurrence rate was 9.1%, 40% and 52%, respectively ($p = 0.002$), five-year survival rate of – 93.2%, 66.7% and 54.7% ($p = 0.041$). Factors associated with an increased risk of recurrence: five and more tumor nodes ($OR = 3.675$; 95% CI (1.35–9.97); $p = 0.011$), macroscopic vascular invasion ($OR = 5.97$; 95% CI (2.06–17.31); $p = 0.001$) and inconsistency with California criteria ($OR = 4.00$; 95% CI (1.49–10.74); $p = 0.006$). The factors associated with a lower recurrence rate: one or two tumor nodes ($p = 0.014$ and 0.042 , respectively), a high grade of histological differentiation ($RR = 0.24$; 95% CI (0.06–0.93); $p = 0.039$), compliance with Milanese criteria ($RR = 0.18$; 95% CI (0.06–0.58); $p = 0.004$).

Conclusion. Liver transplantation can be performed in a number of patients beyond the Milan and California criteria. The morphological and biological characteristics of the tumor and a multidisciplinary differentiated approach to treatment have an important role in the success of treatment.

Keywords: liver, hepatocellular carcinoma, liver transplantation, Milan criteria, California criteria, long-term results.

For citation: Gautier S.V., Monakhov A.R., Tsurulnikova O.M., Zubenko S.I., Sitnikova E.V., Umrik D.V., Nosov K.A., Kurtak N.D. Outcomes of liver transplantation in hepatocellular carcinoma: a single-center experience. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2020; 25 (2): 67–76. (In Russian). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020267-76>.

There is no conflict of interests.

● Введение

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР, печеночно-клеточный рак) является одной из самых частых злокачественных опухолей [1, 2]. Без лечения прогноз заболевания крайне неблагоприятен, медиана выживаемости составляет порядка 9 мес [1]. Наиболее часто ГЦР развивается в уже пораженной хроническим заболеванием печени и составляет более 90% злокачественных опухолей при циррозе [3]. В течение почти двух десятилетий для определения стратегии ведения пациентов с ГЦР применяют классификацию BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) и ее модификации [4, 5]. Хирургическое лечение является единственным радикальным методом [1, 3]. Резекция печени – предпочтительный метод лечения пациентов с ранней стадией рака и сохраненной функцией печени (Child–Pugh A, B) с пятилетней выживаемостью порядка 70% [6, 7]. Частота рецидивов, однако, достигает 80% [7, 8]. При декомпенсированном циррозе печени любые резекционные вмешательства представляют большой риск [2, 8, 9].

В течение нескольких десятилетий в лечении больных ГЦР с успехом применяют ортотопическую трансплантацию печени (ОТП) [9, 10]. Она позволяет не только радикально удалить опухоль, но и избавляет пациента от фонового цирроза печени, что значительно улучшает качество жизни и выживаемость [1]. В отсутствие системы отбора пациентов результаты выживаемости после ТП по поводу рака были несравнимо хуже результатов резекционных вмешательств [5]. В 1996 г. был опубликован анализ результатов ОТП пациентам с ГЦР согласно выработанным критериям, которые в дальнейшем стали известны как Миланские критерии [9, 11]. Результаты ТП при соблюдении Миланских критериев (МК)

обеспечивали пятилетнюю выживаемость, сравнимую с пациентами без онкологических заболеваний. Однако в большинстве наблюдений ГЦР диагностируют на поздних стадиях, и применение МК позволило проводить радикальное лечение крайне ограниченной группе пациентов с начальными и промежуточными стадиями ГЦР [9]. Одним из наиболее удачных примеров расширения МК стали критерии Калифорнийского университета Сан-Франциско (UCSF), опубликованные в 2001 г. [11]. Применение критериев UCSF значительно увеличило число кандидатов для ТП среди пациентов с ГЦР при сопоставимой с МК ранней и отдаленной выживаемостью [9]. Дальнейшее расширение показаний к ОТП при ГЦР не приводило к улучшению показателей выживаемости. Учитывая то, что в большинстве шкал с критериями учитывают размер и число узлов по данным КТ с внутривенным контрастированием, были начаты поиски более прецизионных методов оценки опухолевого процесса.

Определение прогностических критериев вероятности рецидива опухоли развивалось по нескольким основным направлениям: определение биохимических и микроскопических признаков активности опухоли [1], апробация новых изобразительных методов диагностики, в том числе с гепатотропным и опухолетропным контрастным усилением, определение патологии в эксплантированной печени и сравнение ее с результатами предоперационного обследования [6]. Одним из наиболее часто описываемых прогностических факторов рецидива ГЦР после ТП является дооперационный уровень α -фетопroteина (АФП). Несмотря на недостоверность применения АФП в диагностике ГЦР [1, 12, 13], при установленном диагнозе он может быть полезным для определения риска рецидива опу-

холи после ОТП [14–16]. Анализ уровня АФП может быть полезен также и при выборе кандидатов с характеристиками опухоли, значительно превышающими стандартные критерии [12]. В дополнение к АФП доступны новые опухолевые маркеры: PIVKAI, BALAD, GALAD [5, 17, 18]. Вместе эти биомаркеры обладают повышенной чувствительностью в диагностике ГЦР при динамическом наблюдении. Это может играть роль в прогнозировании ответа на лечение и отдаленном прогнозе [5, 17, 18].

Важнейшим шагом к улучшению результатов ТП стал метод дестадирования (down-stage терапия) ГЦР [7, 8, 19]. Суть его заключается в циторедукции. Это позволяет включить пациента в лист ожидания ТП [7, 8, 19–21]. Показаниями к такому этапному лечению является наличие пограничных опухолей [10]. Наиболее часто down-stage применяется в виде трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ), радиочастотной абляции, инъекций этанола, резекций печени различного объема, а также неоадьювантной химиотерапии [9, 19, 21, 22]. Значительный прогресс происходит в развитии химиотерапии. До недавнего времени сорафениб — пероральный ингибитор мультикиназы — был единственным одобренным средством системной терапии для пациентов с ГЦР. В настоящее время доступно несколько вариантов системной химиотерапии для нерезектабельного ГЦР у пациентов с компенсированной функцией печени, обеспечивающих большую частоту ответа [5, 6, 19]. При тщательной селекции больных после успешной down-stage терапии результаты ТП достоверно не отличаются от результатов трансплантации при первичном соответствии МК или UCSF [19–21, 23]. В ряде наблюдений неоадьювантная терапия может привести к некрозу опухолевой ткани, подтверждаемой морфологическим исследованием эксплантата [24, 25]. Согласно проведенному исследованию, в группе пациентов с морфологически подтвержденной гибелью опухоли десятилетняя выживаемость достигает 92,7% [25]. При ретроспективном анализе результатов down-stage терапии наибольшую прогностическую точность показала оценка согласно критериям mRECIST [26].

На основании комплексного анализа, проведенного по результатам применения МК, авторами Миланской группы в 2009 г. предложена так называемая концепция Metro-ticket, включающая 7 критериев, в том числе уровень АФП [27, 28]. Новая концепция зарекомендовала себя с положительной стороны, обеспечивая пятилетнюю выживаемость 71% [9, 28]. Дальнейшие исследования в этом направлении привели к появлению критериев Metro-ticket 2.0, позволяющих определять пятилетнюю выживаемость после ТП с большой точностью [29].

Анализ накопленного собственного опыта, а также необходимость изучения отдаленных результатов трансплантации при ГЦР в зависимости от предоперационных критериев послужили целью работы.

● Материал и методы

В исследование включены 63 пациента, которым была выполнена ТП в НМИЦ ТИО им. академика В.И. Шумакова с января 2010 по февраль 2020 г. Критериями включения в исследование считали возраст >15 лет, предтрансплантационный диагноз ГЦР, отсутствие внепеченочного распространения опухоли на момент трансплантации, гистологическое подтверждение ГЦР в эксплантированном органе. В рамках ретроспективного исследования для разделения пациентов на группы использовали МК (солитарная опухоль ≤5 см либо не более 3 опухолей размером до 3 см) [9] и критерии UCSF (солитарная опухоль до 6,5 см либо не более 3 узлов размером до 4,5 см, общим размером до 8 см) [11]. Включенные в исследование пациенты были разделены на 3 группы: группа реципиентов, соответствующих МК, группа реципиентов, не соответствующих МК, но соответствующих критериям UCSF, и группа реципиентов, у которых характеристики опухолевого процесса не соответствуют ни МК, ни критериям UCSF. Всем пациентам была выполнена ОТП от посмертного донора в двух вариантах — трансплантация целой печени либо расширенной правой доли печени при сплит-трансплантациях. При анализе учитывали возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), прохождение down-stage терапии, максимальный уровень АФП до трансплантации. Также учитывали HCV-серопозитивность (MELD), а также морфологические характеристики опухоли в удаленной печени — наибольший размер, число, сосудистую инвазию, дифференцировку, степень некроза. Сравнивали частоту рецидива ГЦР, одно-, трех- и пятилетнюю выживаемость, общую и безрецидивную выживаемость. На основании проведенного статистического анализа определяли благоприятные и неблагоприятные факторы риска.

Статистическая обработка данных. Демографические и клинические данные выражены как частота и доля в процентах для качественных переменных и как среднее значение и стандартное отклонение (СО) для количественных переменных. Для сравнения параметрических показателей между группами применяли дисперсионный анализ (ANOVA). При сравнении непараметрических показателей между группами применяли критерий Краскела—Уоллиса. Выживаемость оценивали методом Каплана—Мейера, для уточнения достоверности различий выживаемости использовали логарифмический

ранговый критерий. Мультивариантную регрессионную модель Кокса (пропорциональных рисков) применяли для определения характеристик, ассоциированных с рецидивом ГЦР в течение 5 лет после ТП. Для оценки вероятности положительного или отрицательного исхода применяли показатель отношения рисков (ОР) с указанием значения его 95% доверительного интервала (95% ДИ). При проверке статистических гипотез различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Все расчеты и анализ данных выполняли с применением пакета программ SPSS версии 23 (IBM, США).

● Результаты

В группе соответствия МК было 33 (52,4%) реципиента, в группе реципиентов, характеристики которых не соответствовали МК, но отвечали критериям UCSF, — 5 (7,9%). В группе несоответствия МК и UCSF было 25 (39,7%) реципиентов. Мужчин было 43 (68,3%), женщин —

20 (31,7%), возраст реципиентов — $52,3 \pm 9,8$ года. ИМТ составил $25,3 \pm 3,6$ кг/м². У 98,4% больных фоновым заболеванием был цирроз печени, по этиологии преобладал HCV. Только у 1 (1,6%) реципиента не было фонового заболевания печени. HCV был у 39 (61,9%) реципиентов, HCV и HBV — у 1 (1,6%), HBV — у 8 (12,7%), HBV и HDV — у 6 (9,5%), HCV + HBV + HDV — у 1 (1,6%). Токсический цирроз был у 1 (1,6%) реципиента, неалкогольный стеатогепатит/криптогенный цирроз — у 4 (6,3%), тирозинемия 1 типа — у 2 (3,2%). Средний балл MELD составил $17 \pm 6,9$, уровень АФП перед ТП — $1121,3 \pm 5527,8$ нг/мл. Локорегионарной терапии (ЛРТ), включавшей ТАХЭ и РА, подвергли 32 (50,8%) реципиентов. В 60 (95,2%) наблюдениях выполнена трансплантация целой печени, 3 (4,8%) реципиентам пересадили расширенную правую долю печени при сплит-трансплантации.

Проведено сравнение групп по целому ряду параметров (табл. 1). В результате достоверные

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов исследуемых групп

Table 1. Comparative characteristics of patients in the studied groups

Параметр	Группа реципиентов			P
	в рамках МК	в рамках критериев UCSF	вне МК и критериев UCSF	
Возраст, лет ($\pm$ CO)	54,1 ($\pm 7,7$)	52,4 ($\pm 3,8$)	49,9 ($\pm 12,4$)	0,112
Мужчин, абс. (%)	19 (57,6)	3 (60)	21 (84)	0,096
Женщин, абс. (%)	14 (42,4)	2 (40)	4 (16)	
ИМТ, кг/м ² ($\pm$ CO)	25,7 ($\pm 3,6$)	25,3 (± 5)	24,6 ($\pm 3,1$)	0,267
Серопозитивных по гепатиту С, абс. (%)	22 (66,7)	3 (60)	16 (64)	0,949
MELD, балл ($\pm$ CO)	15,2 ($\pm 5,7$)	20,5 ($\pm 10,6$)	19,3 ($\pm 7,7$)	0,104
АФП перед ТП, нг/мл ($\pm$ CO)	207,5 ($\pm 573,2$)	66,8 ($\pm 74,1$)	2793,7 (± 9119)	0,1
Число больных после ЛРТ, абс. (%)	20 (60,6)	3 (60)	9 (36)	0,168
Максимальный размер опухоли, см ($\pm$ CO)	2,9 ($\pm 1,2$)	4,4 ($\pm 1,8$)	5,2 ($\pm 2,8$)	<0,001
Одна опухоль, абс. (%)	28 (84,8)	—	4 (16)	<0,001
Две опухоли, абс. (%)	4 (12,1)	1 (20)	4 (16)	0,854
Три опухоли, абс. (%)	1 (3)	3 (60)	2 (8)	<0,001
Четыре опухоли, абс. (%)	—	1 (20)	3 (12)	0,079
Пять и более опухолей, абс. (%)	—	—	12 (48)	<0,001
Микрососудистая инвазия, абс. (%)	1 (3)	—	1 (4)	0,897
Макрососудистая инвазия, абс. (%)	—	—	8 (32)	0,001
Опухоль G1, абс. (%)	23 (69,7)	—	10 (40)	0,063
Опухоль G2, абс. (%)	8 (24,2)	2 (40)	6 (24)	0,228
Опухоль G3, абс. (%)	1 (3)	3 (60)	5 (20)	0,073
Опухоль G4, абс. (%)	1 (3)	—	4 (16)	0,159
Очаговые некрозы опухоли, абс. (%)	9 (27,3)	—	7 (28)	0,402
Массивные некрозы опухоли, абс. (%)	6 (18,2)	1 (20)	3 (12)	0,791
Тотальный некроз опухоли, абс. (%)	8 (24,2)	—	—	0,017
Рецидив опухоли, абс. (%)	3 (9,1)	2 (40)	13 (52)	0,002
Однолетняя выживаемость, %	93,2	100	80,4	0,353
Трехлетняя выживаемость, %	93,2	66,7	62,5	0,085
Пятилетняя выживаемость, %	93,2	66,7	54,7	0,041

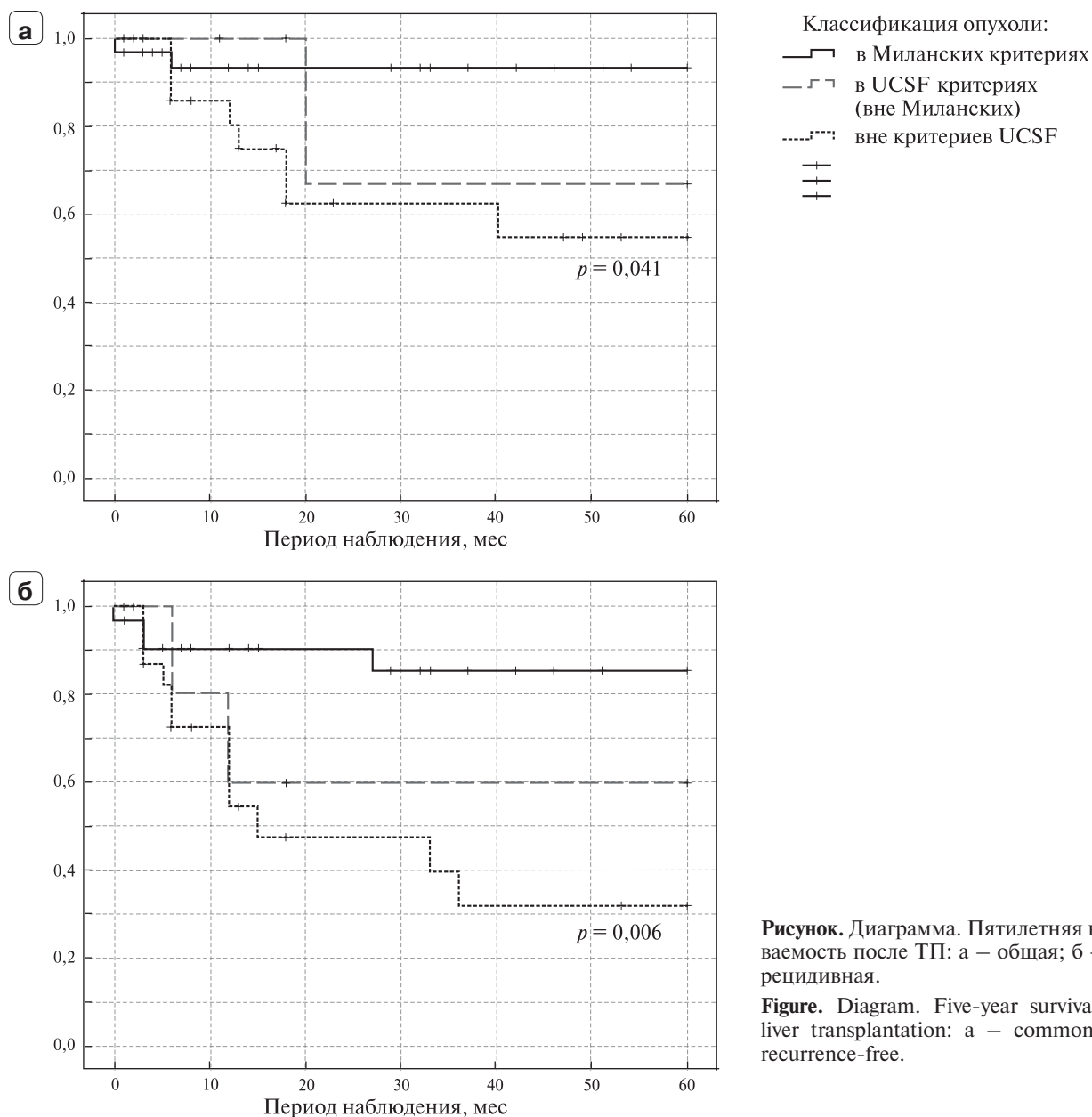


Рисунок. Диаграмма. Пятилетняя выживаемость после ТП: а – общая; б – без-рецидивная.

Figure. Diagram. Five-year survival after liver transplantation: а – common; б – recurrence-free.

различия между группами выявлены лишь в морфологических характеристиках опухоли (число опухолей, наибольший размер, макрососудистая инвазия), что напрямую следует из самого определения групп. При этом группы достоверно различались по частоте рецидива в течение 5 лет (9,1, 40 и 52% соответственно; $p = 0,002$), а также по пятилетней выживаемости (93,2, 66,7 и 54,7% соответственно; $p = 0,041$; рисунок).

В 45 из 63 наблюдений рецидива опухоли не выявлено, тогда как у 18 больных развился рецидив ГЦР. После проведения мультивариантного анализа факторов, связанных с рецидивом ГЦР в течение 5 лет после ТП, были выявлены достоверные положительные и отрицательные фак-

торы. К факторам риска рецидива относим ≥ 5 опухолевых узлов (OR = 3,675; 95% ДИ (1,35–9,97); $p = 0,011$), макрососудистую инвазию (OR = 5,97; 95% ДИ (2,06–17,31); $p = 0,001$) и несоответствие критериям UCSF (OR = 4,00; 95% ДИ (1,49–10,74); $p = 0,006$). Благоприятными прогностическими факторами являются 1–2 опухолевых узла ($p = 0,014$ и $0,042$ соответственно), высокая дифференцировка опухоли (OR = 0,24; 95% ДИ (0,06–0,93); $p = 0,039$). Соответствие МК также является благоприятным фактором (OR = 0,18; 95% ДИ (0,06–0,58); $p = 0,004$). Сравнительный анализ факторов, ассоциированных с рецидивом опухоли, приведен в табл. 2.

Таблица 2. Анализ факторов, ассоциированных с рецидивом ГЦР после ТП**Table 2.** Analysis of the factors associated with recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation

Фактор	Без рецидива	Рецидив	Отношение рисков (95% ДИ)	p
Число наблюдений, абс.	45	18	—	—
Возраст, лет ($\pm$ CO)	52,1 ($\pm$ 9,3)	52,8 ($\pm$ 11,2)	0,98 (0,86–1,1)	0,695
Мужчин, абс. (%)	27 (60)	16 (88,9)	4,62 (0,14–152,14)	0,391
Женщин, абс. (%)	18 (40)	2 (11,1)		
ИМТ, кг/м ² ($\pm$ CO)	25,5 ($\pm$ 2,3)	24,7 ($\pm$ 4,1)	1,15 (0,88–1,49)	0,298
Серопозитивных по гепатиту С, абс. (%)	28 (62,2)	13 (72,2)	2,24 (0,07–74,30)	0,652
MELD, балл ($\pm$ CO)	16 ($\pm$ 6,6)	20 ($\pm$ 7,2)	1,04 (0,87–1,25)	0,637
АФП, нг/мл ($\pm$ CO)	259,4 ($\pm$ 819,9)	3522,5 ($\pm$ 10574,7)	1,00 (1,00–1,00)	0,264
Число больных после ЛРТ, абс. (%)	27 (60)	5 (27,8)	0,19 (0,01–4,01)	0,283
Максимальный размер опухоли, см ($\pm$ CO)	3,3 ($\pm$ 1,7)	5,5 ($\pm$ 2,8)	1,08 (0,52–2,26)	0,837
Одна опухоль, абс. (%)	26 (57,8)	6 (33,3)	0,24 (0,08–0,75)	0,014
Две опухоли, абс. (%)	7 (15,6)	2 (11,1)	0,18 (0,04–0,94)	0,042
Три опухоли, абс. (%)	4 (8,9)	2 (11,1)	0,35 (0,07–1,78)	0,209
Четыре опухоли, абс. (%)	2 (4,4)	2 (11,1)	0,65 (0,13–3,24)	0,601
Пять и более опухолей, абс. (%)	6 (13,3)	6 (33,3)	3,675 (1,35–9,97)	0,011
Микрососудистая инвазия, абс. (%)	1 (2,2)	1 (5,6)	4,96 (0,61–40,56)	0,135
Макрососудистая инвазия, абс. (%)	3 (6,7)	5 (27,8)	5,97 (2,06–17,31)	0,001
Опухоль G1, абс. (%)	27 (60)	8 (44,4)	0,24 (0,06–0,93)	0,039
Опухоль G2, абс. (%)	13 (28,9)	4 (22,2)	0,28 (0,06–1,27)	0,1
Опухоль G3, абс. (%)	3 (6,7)	3 (16,7)	0,93 (0,19–4,63)	0,928
Опухоль G4, абс. (%)	2 (4,4)	3 (16,7)	3,34 (0,95–11,73)	0,06
Соответствующих МК, абс. (%)	30 (66,7)	3 (16,7)	0,18 (0,06–0,58)	0,004
Соответствующих UCSF, абс. (%)	3 (6,7)	2 (11,1)	0,81 (0,18–3,61)	0,777
Вне критериев UCSF, абс. (%)	12 (26,7)	13 (72,2)	4,00 (1,49–10,74)	0,006

Обсуждение

ТП пациентам с ГЦР, соответствующим МК, демонстрирует результаты, не уступающие результатам трансплантации пациентам без ГЦР. Это продемонстрировано в представленном исследовании, а также во многих других [9, 11, 28, 30]. Промежуточную и достаточно немногочисленную группу составляют пациенты, характеристики опухолевого процесса у которых находятся уже за пределами МК, но соответствуют также достаточно строгим критериям UCSF. Эти пациенты имеют несколько худшие, но приемлемые результаты ТП. Достижения неoadъювантной терапии, направленной на уменьшение стадии опухоли, также вносят позитивный вклад в лечение пациентов с ГЦР. При этом наиболее драматично складывается ситуация в достаточно многочисленной группе пациентов вне Калифорнийских критериев. Однако пятилетняя выживаемость и этой сложной категории больных превышает 50% согласно представленному ретроспективному исследованию. В связи с этим крайне важно выявлять факторы риска рецидива опухоли. В этом небольшом ретроспективном

исследовании фактором риска установлена макрососудистая инвазия опухоли (в том числе наличие ассоциированного внутри- и внепеченочного портального тромбоза), внутриорганный диссеминация (>5 опухолевых узлов), степень дифференцировки опухоли >G1. Несмотря на большую частоту применения изобразительных методов диагностики пациентам с ГЦР, находящимся в листе ожидания донорской печени, и их постоянное совершенствование, несоответствие гистологического исследования предоперационной стадии выявляют после 3,5–21% всех ТП по поводу ГЦР [31]. В таких ситуациях при превышении критериев UCSF или МК у реципиента значительно увеличивается риск рецидива ГЦР [32, 33]. При появлении дополнительных факторов риска, таких как микрососудистая инвазия, наличие внепеченочных лимфоузлов, частота рецидива ГЦР значительно возрастает [34, 35]. При выявлении сосудистой инвазии трехлетняя выживаемость пациентов, не отвечавших критериям UCSF, уменьшается до 26% [33]. Впервые выявленный на аутопсии ГЦР в удаленной при трансплантации по поводу хронических заболе-

ваний собственной печени выявляют с частотой до 6,5%. Рецидив при этом наиболее часто развивается у пациентов с низкодифференцированными опухолями [36]. Полученные результаты в отношении факторов риска полностью соотносятся с исследованиями в этой области [6–8].

Обращают внимание благоприятные прогностические факторы, установленные в результате анализа собственных данных: малое число опухолевых узлов (1–2), высокая степень дифференцировки опухоли (G1), соответствие МК. Эти данные полностью соответствуют результатам многочисленных зарубежных исследований [9–11, 21, 30]. Проведение успешной неoadъювантной терапии в представленном исследовании не показало достоверно лучших результатов, несмотря на многочисленные сообщения о значимости down-stage терапии [5, 6, 8, 19, 23]. Подобное несоответствие находит объяснение в недостаточном числе таких пациентов, что отражает общее состояние диагностики и маршрутизации пациентов в настоящее время [2]. Важно отметить, что среди пациентов с успешно проведенным down-stage (тотальный некроз, $n = 8$) не отмечено ни одного наблюдения рецидива при максимальном сроке наблюдения 75 мес.

ТП при ГЦР является эффективным методом, обеспечивающим, при соблюдении действующих критериев, хорошие результаты. Применение неoadъювантного лечения в различных формах позволяет улучшить отдаленный прогноз и расширить когорту пациентов, которым возможно выполнить ТП с прогнозируемым результатом. Дальнейшее изучение проблемы требует акцентированного внимания к биологическим маркерам опухоли, в том числе PIVKAP, BALAD, GALAD [5, 18, 37], а также более широкой имплементации подробных современных моделей классификации, таких как Metro-ticket 2.0, TRAIN и других [1, 29, 38].

В целом следует отметить, что, несмотря на высокую эффективность, ТП остается лишь одним из вариантов лечения при ГЦП у относительно малой категории больных. Концепция лечения, основанная на классификации BCLC, по-прежнему является основной при ГЦР [4, 5, 8, 27].

● Заключение

ТП при печеночно-клеточном раке пациентам, соответствующим МК, а также критериям UCSF, является эффективным методом с низким уровнем рецидива опухоли. Ряду пациентов может быть выполнена ТП за пределами Миланских и Калифорнийских критериев. Важную роль в успехе лечения играют морфологические и биологические характеристики опухоли и дифференцированный мультидисциплинарный подход.

Участие авторов

Готье С.В. — окончательное одобрение варианта статьи для публикации.

Монахов А.Р. — дизайн исследования, критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания, статистическая обработка и интерпретация данных.

Цирульникова О.М. — окончательное одобрение варианта статьи для публикации.

Зубенко С.И. — замысел и дизайн исследования, сбор данных, подготовка статьи.

Умрик Д.В. — замысел и дизайн исследования, сбор и интерпретация данных.

Ситникова Е.В. — сбор данных, анализ и интерпретация данных.

Носов К.А. — сбор данных, анализ и интерпретация данных.

Куртак Н.Д. — сбор данных, анализ и интерпретация данных.

Authors' participation

Gautier S.V. — final approval of an article for publication.

Monakhov A.R. — study design, critical review of an article in terms of meaningful intellectual content, statistical analysis and data interpretation.

Tsirulnikova O.M. — final approval of an article for publication.

Zubenko S.I. — significant contribution to the concept and research design, data collection, article composition.

Umrik D.V. — concept and study design, data collection and interpretation.

Sitnikova E.V. — data collection, data analysis and interpretation.

Nosov K.A. — data collection, data analysis and interpretation.

Kurtak N.D. — data collection, data analysis and interpretation.

● Список литературы [References]

1. Waller L.P., Deshpande V., Pyrsopoulos N. Hepatocellular carcinoma: A comprehensive review. *World J. Hepatol.* 2015; 7 (26): 2648–2663. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i26.2648>
2. Бредер В.В., Косырев С.Ю., Кудашкин Н.Е., Лактионов К.К. Гепатоцеллюлярный рак в Российской Федерации как социальная и медицинская проблема. Медицинский Совет. 2016; 10: 10–18. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-10-10-18> [Breder V.V., Kosyrev V.Y., Kudashkin N.E., Laktionov K.K. Hepatocellular carcinoma as a social and medical problem in the Russian Federation. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2016; 10: 10–18. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-10-10-18> (In Russian)]
3. Perini M.V., Starkey G., Fink M.A., Bhandari R., Muralidharan V., Jones R., Christophi C. From minimal to maximal surgery in the treatment of hepatocarcinoma: A review. *World J. Hepatol.* 2015; 7 (1): 93–100. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i1.93>
4. Llovet J.M., Bru C., Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin. Liver Dis.* 1999; 19 (3): 329–338. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1007122>
5. Yang J.D., Hainaut P., Gores G.J., Amadou A., Plymth A., Roberts L.R. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat. Rev. Gastroenterol.*

- Hepatol.* 2019; 16 (10): 589–604.
<https://doi.org/10.1038/s41575-019-0186-y>.
6. Raza A., Sood G.K. Hepatocellular carcinoma review: Current treatment, and evidence-based medicine. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (15): 4115–4127.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i15.4115>
 7. Kow A.W.C. Transplantation versus liver resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 4: 33. <https://doi.org/10.21037/tgh.2019.05.06>
 8. Kumari R., Sahu M.K., Tripathy A., Uthansingh K., Behera M. Hepatocellular carcinoma treatment: hurdles, advances and prospects. *Hepat. Oncol.* 2018; 5 (2): HEP08. Published 2018 Sep 28. <https://doi.org/10.2217/hep-2018-0002>
 9. Xu D.W., Wan P., Xia Q. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: A review. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22 (12): 3325–3334.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i12>.
 10. Ferrer-Fàbrega J., Forner A., Llicioni A., Miquel R., Molina V., Navasa M., Fondevila C., Garcia-Valdecasas J.C., Bruix J., Fuster J. Prospective validation of ab initio liver transplantation in hepatocellular carcinoma upon detection of risk factors for recurrence after resection. *Hepatology.* 2016; 63 (3): 839–849. <https://doi.org/10.1002/hep.28339>
 11. Kakodkar R., Soin A.S. Liver Transplantation for HCC: A Review. *Indian J. Surg.* 2012; 74 (1): 100–117.
<https://doi.org/10.1007/s12262-011-0387-2>
 12. Charrière B., Maulat C., Suc B., Muscari F. Contribution of alpha-fetoprotein in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *World J. Hepatol.* 2016; 8 (21): 881–890.
<https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i21.881>
 13. Wang Y., Shen Z., Zhu Z., Han R., Huai M. Clinical values of AFP, GPC3 mRNA in peripheral blood for prediction of hepatocellular carcinoma recurrence following OLT: AFP, GPC3 mRNA for prediction of HCC. *Hepat. Mon.* 2011; 11 (3): 195–199. PMID: PMC3206678.
 14. Choi H.J., Kim D.G., Na G.H., Han J.H., Hong T.H., You Y.K. Clinical outcome in patients with hepatocellular carcinoma after living-donor liver transplantation. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19 (29): 4737–4744. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i29.4737>
 15. Colhoun E.D. 5th, Forsberg C.G., Chavin K.D., Baliga P.K., Taber D.J. Incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma after orthotopic liver transplantation. *Surgery.* 2017; 161 (3): 830–836. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.08.049>
 16. Schraiber Ldos. S., de Mattos A.A., Zanotelli M.L., Cantisani G.P., Brandão A.B., Marroni C.A., Kiss G., Ernani L., MarconPdos. S. Alpha-fetoprotein level predicts recurrence after transplantation in hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (3): e2478.
<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002478>
 17. Saitta C., Raffa G., Alibrandi A., Brancatelli S., Lombardo D., Tripodi G., Raimondo G., Pollicino T. PIVKA-II is a useful tool for diagnostic characterization of ultrasound-detected liver nodules in cirrhotic patients. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96 (26): e7266. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007266>
 18. Johnson P.J. The BALAD-2 and GALAD Biomarker models for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol. Hepatol. (NY).* 2017; 13 (4): 231–233. PMID: 28546794; PMID: PMC5441024.
 19. Akateh C., Black S.M., Conteh L., Miller E.D., Noonan A., Elliott E., Pawlik T.M., Tsung A., Cloyd J.M. Neoadjuvant and adjuvant treatment strategies for hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2019; 25 (28): 3704–3721.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i28.3704>
 20. Massarollo P.C., Coppini A.Z., Salzedas-Netto A.A., Coelho F.F., Minami T., Gonzalez A.M. Favorable long-term outcome in patients submitted to liver transplantation after downstaging of hepatocellular carcinoma according to a Brazilian selection protocol. *Transplant. Proc.* 2016; 48 (7): 2338–2340.
<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.06.029>.
 21. Yu C.Y., Ou H.Y., Huang T.L., Chen T.Y., Tsang L.L., Chen C.L., Cheng Y.F. Hepatocellular carcinoma downstaging in liver transplantation. *Transplant. Proc.* 2012; 44 (2): 412–414.
<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.01.043>.
 22. Cescon M., Cucchetti A., Ravaioli M., Pinna A.D. Hepatocellular carcinoma locoregional therapies for patients in the waiting list. Impact on transplantability and recurrence rate. *J. Hepatol.* 2013; 58 (3): 609–618. Epub 2012 Oct 4.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.09.021>.
 23. Finkenstedt A., Vikoler A., Portenkirchner M., Mülleder K., Maglione M., Margreiter C., Moser P., Vogel W., Bale R., Freund M., Luger A., Tilg H., Petersen J., Schneeberger S., Graziadei I., Zoller H., Glodny B. Excellent post-transplant survival in patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma responding to neoadjuvant therapy. *Liver Int.* 2016; 36 (5): 688–695. Epub 2015 Oct 12.
<https://doi.org/10.1111/liv.12966>.
 24. Park H.W., Hwang S., Ahn C.S., Kim K.H., Moon D.B., Ha T.Y., Song G.W., Jung D.H., Park G.C., Namgoong J.M., Park C.S., Park Y.H., Kang S.H., Jung B.H., Lee S.G. Long-term survival outcomes for living donor liver transplant recipients with pathologically nonviable hepatocellular carcinoma. *Transplant. Proc.* 2013; 45 (8): 3032–3034.
<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.08.027>.
 25. Beal E.W., Dittmar K.M., Hanje A.J., Michaels A.J., Conteh L., Davidson G., Black S.M., Bloomston P.M., Dillhoff M.E., Schmidt C.R. Pretransplant Locoregional Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Evaluation of Explant Pathology and Overall Survival. *Front. Oncol.* 2016; 6: 143.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00143>
 26. Jung E.S., Kim J.H., Yoon E.L., Lee H.J., Lee S.J., Suh S.J., Lee B.J., Seo Y.S., Yim H.J., Seo T.S., Lee C.H., Yeon J.E., Park J.J., Kim J.S., Bak Y.T., Byun K.S. Comparison of the methods for tumor response assessment in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemo-embolization. *J. Hepatol.* 2013; 58 (6): 1181–1187.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.01.039>.
 27. Victor D.W. 3rd, Monsour H.P. Jr., Boktour M., Lunsford K., Balogh J., Graviss E.A., Nguyen D.T., McFadden R., Divatia M.K., Heyne K., Ankoma-Sey V., Egwim C., Galati J., Duchini A., Saharia A., Mobley C., Gaber A.O., Ghobrial R.M. Outcomes of liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the university of California San Francisco criteria: a single-center experience. *Transplantation.* 2020; 104 (1): 113–121. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002835>.
 28. Mazzaferro V., Llovet J.M., Miceli R., Bhoori S., Schiavo M., Mariani L., Camerini T., Roayaie S., Schwartz M.E., Grazi G.L., Adam R., Neuhaus P., Salizzoni M., Bruix J., Forner A., De Carlis L., Cillo U., Burroughs A.K., Troisi R., Rossi M., Gerunda G.E., Lerut J., Belghiti J., Boin I., Gugenheim J., Rochling F., Van Hoek B., Majno P. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 2009; 10 (1): 35–43.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70284-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70284-5).

29. Mazzaferro V., Spósito C., Zhou J., Pinna A.D., De Carlis L., Fan J., Cescon M., Di Sandro S., Yi-Feng H., Lauterio A., Bongini M., Cucchetti A. Metroticket 2.0 model for analysis of competing risks of death after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2018; 154 (1): 128–139. Epub 2017 Oct 5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.09.025>.
30. Castroagudín J.F., Molina-Pérez E., Ferreira-Iglesias R., Abdulkader I., Otero-Antón E., Tomé S., Varo-Pérez E. Late recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: is an active surveillance for recurrence needed? *Transplant. Proc.* 2012; 44 (6): 1565–1567. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2012.05.007>.
31. Bittermann T., Hoteit M.A., Abt P.L., Forde K.A., Goldberg D. Waiting time and explant pathology in transplant recipients with hepatocellular carcinoma: A Novel Study Using National Data. *Am. J. Transplant.* 2014; 14 (7): 1657–1663. <https://doi.org/10.1111/ajt.12774>. Epub 2014 Jun 5.
32. Nissen N.N., Menon V., Bresee C., Tran T.T., Annamalai A., Poordad F., Fair J.H., Klein A.S., Boland B., Colquhoun S.D. Recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplant: identifying the high-risk patient. *HPB (Oxford)*. 2011; 13 (9): 626–632. <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2011.00342.x>
33. Patel S.S., Arrington A.K., McKenzie S., Mailey B., Ding M., Lee W., Artinyan A., Nissen N., Colquhoun S.D., Kim J. Milan criteria and UCSF criteria: a preliminary comparative study of liver transplantation outcomes in the United States. *Int. J. Hepatol.* 2012; 2012: 253517. <https://doi.org/10.1155/2012/253517>
34. Unek T., Karademir S., Arslan N.C., Egeli T., Atasoy G., Sagol O., Obuz F., Akarsu M., Astarcioglu I. Comparison of Milan and UCSF criteria for liver transplantation to treat hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2011; 17 (37): 4206–4212. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i37.4206>
35. Baccarani U., Adani G.L., Avellini C., Lorenzin D., Currò G., Beltrami A., Pasqualucci A., Bresadola V., Risaliti A., Viale P.L., Beltrami C.A., Bresadola F. Comparison of clinical and pathological staging and long-term results of liver transplantation for hepatocellular carcinoma in a single transplant center. *Transplant. Proc.* 2006; 38 (4): 1111–1113. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2006.02.015>
36. Abdelfattah M.R., Abaalkhail F., Al-Manea H. Misdiagnosed or incidentally detected hepatocellular carcinoma in explanted livers: lessons learned. *Ann. Transplant.* 2015; 20: 366–372. <https://doi.org/10.12659/AOT.893782>.
37. Mehta N. Hepatocellular carcinoma—how to determine therapeutic options. *Hepatol. Commun.* 2020; 4 (3): 342–354. <https://doi.org/10.1002/hep4.1481>
38. Zeair S., Rajchert J., Stasiuk R., Cyprys S., Miętkowski J., Zasada-Cedro K., Karpińska E., Duczkowska M., Parczewski M., Wawrzynowicz-Syczewska M. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a single-center experience. *Ann. Transplant.* 2019; 24: 499–505. <https://doi.org/10.12659/AOT.918150>

Сведения об авторах [Authors info]

Готье Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Заслуженный врач Российской Федерации, директор ФГБУ “НМИЦ ТИО им. академика В.И. Шумакова” Минздрава России, заведующий кафедрой трансплантологии и искусственных органов Сеченовского Университета. <https://orcid.org/0000-0003-0633-678X>. E-mail: gautier@list.ru

Монахов Артем Рашидович — кандидат мед. наук, заведующий хирургическим отделением №2 (трансплантация печени) ФГБУ “НМИЦ ТИО им. академика В.И. Шумакова” Минздрава России; ассистент кафедры трансплантологии и искусственных органов Сеченовского Университета. <https://orcid.org/0000-0002-3537-6601>. E-mail: a.r.monakhov@gmail.com

Цирульникова Ольга Мартеновна — д.м.н., профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов Сеченовского Университета. <https://orcid.org/0000-0003-3695-5277>. E-mail: tsiroulnikova@mail.ru

Зубенко Степан Игоревич — врач-хирург хирургического отделения №2 ФГБУ “НМИЦ ТИО им. академика В.И. Шумакова” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-5436-7092>. E-mail: stepanzubenko@yahoo.com

Ситникова Екатерина Васильевна — врач-терапевт терапевтического отделения ФГБУ “НМИЦ ТИО им. академика В.И. Шумакова” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0003-0698-2191>. E-mail: Kathleen@mail.ru

Умрик Дарья Валентиновна — кандидат мед. наук, заведующий терапевтическим отделением ФГБУ “НМИЦ ТИО им. академика В.И. Шумакова” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0003-3130-2119>. E-mail: d_ipatova@mail.ru

Носов Кирилл Анатольевич — клинический ординатор хирургического отделения №2 ФГБУ “НМИЦ ТИО им. академика В.И. Шумакова” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-8642-0756>. E-mail: Hellawaits11@gmail.com

Куртак Никита Дмитриевич — клинический ординатор хирургического отделения №2 ФГБУ “НМИЦ ТИО им. академика В.И. Шумакова” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-8615-3742>. E-mail: Dr.kurtak@gmail.com

Для корреспонденции *: Монахов Артем Рашидович — 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1, Российская Федерация. Тел.: +7-906-078-16-21. E-mail: a.r.monakhov@gmail.com

Sergey V. Gautier — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Head of the Department of Transplantology and Artificial Organs of the Sechenov University. <https://orcid.org/0000-0003-0633-678X>. E-mail: gautier@list.ru

Artem R. Monakhov — Cand. of Sci. (Med), Head of the Surgical Department №2 (Liver Transplantation) of the Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs. <https://orcid.org/0000-0002-3537-6601>. E-mail: a.r.monakhov@gmail.com

Olga M. Tsirolnikova – Doct. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Transplantation and Artificial Organs of the Sechenov University. <https://orcid.org/0000-0003-3695-5277>. E-mail: tsirolnikova@mail.ru

Stepan I. Zubenko – Surgeon of Surgical Department No.2 of the Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs. <https://orcid.org/0000-0001-5436-7092>. E-mail: stepanzubenko@yahoo.com

Ekaterina V. Sitnikova – Physician of Therapy Department of the Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs. <https://orcid.org/0000-0003-0698-2191>. E-mail: Kathleen@mail.ru

Daria V. Umrik – Cand. of Sci. (Med.), Head of Therapy Department of the Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs. <https://orcid.org/0000-0003-3130-2119>. E-mail: d_ipatova@mail.ru

Kirill A. Nosov – Resident of the Surgical Department No.2 of the Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs. <https://orcid.org/0000-0002-8642-0756>. E-mail: Hellawaits11@gmail.com

Nikita D. Kurtak – Resident of the Surgical Department No.2 of the Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs. <https://orcid.org/0000-0001-8615-3742>. E-mail: Dr.kurtak@gmail.com

For correspondence*: Artem R. Monakhov – 1, Shukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: +7906-078-16-21. E-mail: a.r.monakhov@gmail.com

Статья поступила в редакцию журнала 22.02.2020.
Received 22 February 2020.

Принята к публикации 25.02.2020.
Accepted for publication 25 February 2020.