

**Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский университет)**

На правах рукописи

ПИТКЕВИЧ МАРИЯ ЮРЬЕВНА

**КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ
КАРЦИНОМЫ КАК МЕТОД ПОВЫШЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ
ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук, доцент
Косырев Владислав Юрьевич

Москва – 2024 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Этиология и эпидемиология гепатоцеллюлярного рака	13
1.2 Хирургические методы лечения раннего гепатоцеллюлярного рака.....	16
1.3 Варианты критериев отбора пациентов для трансплантации печени.....	26
1.4 Дополнительные факторы прогноза раннего рецидива гепатоцеллюлярного рака после трансплантации печени	31
1.5 Варианты предоперационной противоопухолевой терапии	35
1.6 Подходы к противоопухолевой терапии гепатоцеллюлярного рака перед ортотопической трансплантацией печени в мировой литературе	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	50
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	55
3.1 Оценка эффективности проведенного противоопухолевого лечения до ортотопической трансплантации печени	55
3.2 Факторы прогноза безрецидивной выживаемости и общей выживаемости	60
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	79
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	91
ВЫВОДЫ	96
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	98
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	99
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	101
ПРИЛОЖЕНИЯ	119
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Классификация ГЦР TNM/AJCC (8 пересмотр, 2017 г.)...	119
ПРИЛОЖЕНИЕ В. Классификация Child-Pugh при хронических заболеваниях печени	120

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень её разработанности

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР или печеночно-клеточный рак или гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – самая частая первичная опухолевая патология печени, имеющая агрессивное течение с неблагоприятным прогнозом – 5-летняя выживаемость больных не превышает 15% [1, 2]. ГЦК составляет около 75–85% случаев первичного рака печени [3].

Подавляющее большинство случаев ГЦР происходит на фоне хронического заболевания печени, причем цирроз является основным фактором риска ГЦР, независимо от этиологии заболевания печени. По оценкам Sangiovanni A., у трети пациентов с циррозом в течение жизни разовьется ГЦР [4].

Резекция печени является методом радикальной терапии ранних стадий ГЦК и демонстрирует хорошие результаты пятилетней выживаемости [5]. Рак печени сопряжен с наличием выраженного цирроза печени, что в значительной степени усложняет ведение больных такого рода и зачастую делает невозможным выполнение резекции печени.

Ранняя точная оценка предоперационной функции печени позволяют идентифицировать тех пациентов, у которых резекция с большей вероятностью может привести к послеоперационной печеночной недостаточности [6]. При высокой вероятности послеоперационных осложнений резекции предпочитают трансплантацию. Основным вопросом в данном случае является определение объема опухолевого поражения, при котором проведение ортотопической трансплантации печени можно считать безопасным и целесообразным. Хронический дефицит донорских органов и неудовлетворительные отдаленные результаты у пациентов, трансплантированных на поздних стадиях ГЦК, подталкивают специалистов различных мировых клиник разрабатывать критерии, при которых результаты 5-летней общей выживаемости оперированных больных

будут сопоставимы с результатами выживаемости у пациентов, трансплантированных вне онкологического заболевания печени.

Показания к трансплантации печени по поводу гепатоцеллюлярной карциномы обычно ограничивается так называемыми Миланскими критериями (один опухолевый узел не более 5 см в диаметре или 2-3 узла, каждый из которых не более 3 см в диаметре, отсутствие признаков сосудистой инвазии и отдаленных метастазов). Соблюдение этих критериев позволяет рассчитывать на удовлетворительные отдаленные результаты пятилетнюю выживаемость 50-70%, менее 10% рецидивов. При соблюдении критериев Калифорнийского Университета Сан-Франциско («Калифорнийские критерии») – одиночный узел менее 6,5 см в диаметре или не более трех узлов до 4,5 см каждый, но не более 8 см в общей сумме, 5-летняя выживаемость составляет 50% [7, 8].

Однако опыт многих клиник свидетельствует о том, что как бы ни было велико стремление уложиться в рамки «Миланских критериев», в реальности не менее 20–30% пациентов оперируются на более поздних стадиях [9], ведь срок нахождения в листе ожидания трансплантации может длиться от нескольких месяцев до 1,5 лет в среднем. Показатель длительности пребывания в листе ожидания трансплантации различается в зависимости от центра трансплантации.

Выходом может стать назначение пациенту предоперационной терапии: Bridge- или Down-staging терапии – терапии понижения стадии.

Bridge-терапия – неoadьювантный метод лечения ГЦР у пациентов в рамках Миланских критериев, который направлен на предотвращение прогрессии опухоли в период ожидания трансплантации печени.

Терапия понижения стадии (Down-staging терапия) – неoadьювантный метод лечения ГЦР у пациентов вне Миланских критериев, который направлен на понижение стадии опухолевого процесса и переводение его в рамки критериев трансплантации.

В настоящий момент в клинических рекомендациях РФ отсутствуют показания к предоперационной терапии до трансплантации печени. Вопрос о

необходимости назначения терапии такого рода активно обсуждается в мировом медицинском сообществе.

Все вышеперечисленное обуславливает актуальность изучения влияния проведения предоперационной терапии на выживаемость пациентов после трансплантации печени. В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина накоплен значительный опыт назначения противоопухолевой терапии до ортотопической трансплантации печени и длительного наблюдения за пациентами после ортотопической трансплантации печени, что позволяет провести одноцентровое исследование.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения локализованного ГЦР у пациентов, подлежащих трансплантации печени за счет проведенной противоопухолевой терапии до трансплантации.

Задачи исследования

1. Изучить переносимость противоопухолевой терапии у пациентов с ГЦР перед ортотопической трансплантацией печени.
2. Изучить возможности контроля болезни (по критериям RECIST 1.1) при проведении противоопухолевой терапии до трансплантации печени.
3. Сравнить отдаленные результаты лечения после трансплантации печени (медиана безрецидивной выживаемости (БРВ) и медиана общей выживаемости (ОВ)) в группе больных с проведенным противоопухолевым лечением до трансплантации печени и в контрольной группе.
4. Выявить факторы риска прогрессирования ГЦР после трансплантации печени.
5. Оценить особенности органного поражения при прогрессировании ГЦР после ортотопической трансплантации печени.

6. Определить группу риска ранней прогрессии для пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, получающих противоопухолевую терапию во время ожидания трансплантации печени.

Научная новизна

Впервые в отечественной литературе проанализирована эффективность противоопухолевой терапии до трансплантации печени: в подгруппе bridge-терапии прогрессирование опухолевого процесса было выявлено у 29% больных, стабилизация заболевания – у 47% больных, частичного ответа удалось достигнуть у 14% больных, полный опухолевый ответ наблюдался у 5%.

В подгруппе down-staging терапии прогрессирование опухолевого процесса было выявлено у 23% больных, стабилизация заболевания – у 41% больных, частичного ответа удалось достигнуть у 12% больных, полный опухолевый ответ наблюдался у 6%. Процент выбывания из ЛОТ оказался равен 7,8% в группе противоопухолевого лечения, что более чем в 2 раза ниже данных мировой литературы в отношении пациентов, не получающих противоопухолевую терапию до трансплантации.

Восемнадцать процентов пациентов удалось перевести в рамки «Миланских критериев» ортотопической трансплантации печени (опухолевое поражение, ограниченное солитарным узлом диаметром не более 5 см или тремя узлами, каждый из которых не более 3 см).

Оценена переносимость проводимой противоопухолевой терапии и констатирована удовлетворительная переносимость дотрансплантационного противоопухолевого лечения при условии тщательного отбора на основе исходной оценки выраженности цирроза и проведения профилактики осложнений цирроза.

Факторами риска ранней прогрессии по результатам однофакторного анализа являются «низкая степень дифференцировки опухоли» ($p=0,018$), «распространенность опухолевого процесса BCLC-C» ($p=0,059$).

«Распространенность опухолевого процесса в рамках Миланских критериев» ($p=0,033$), «распространенность опухолевого процесса в рамках Калифорнийских критериев» ($p=0,013$) являются факторами прогноза высокой медианы БРВ.

Также были оценены факторы, влияющие на ОВ. По результатам однофакторного анализа ими стали: «степень дифференцировки опухоли» ($p=0,013$), «цирроз печени по Child-Pugh C» ($p=0,078$), «распространенность опухолевого процесса в рамках Миланских критериев» ($p=0,060$), «уровень альфафетопротеина (АФП) более 400 нг/мл» ($p=0,035$).

Было оценено влияние факта проведения противоопухолевой терапии до трансплантации печени на ОВ и БРВ. При сравнении экспериментальной группы и контрольной группы не было различий как в ОВ так и в безрецидивной выживаемости (БРВ).

Суммируя полученные в результате многофакторного анализа данные, были определены критерии отбора оптимального кандидата на противоопухолевое лечение перед трансплантацией печени:

- степень дифференцировки опухоли соответствует G1, G2;
- распространенность опухоли в «Миланских» или «Калифорнийских критериях»;
- цирроз печени CP-A/ CP-B;
- уровень АФП менее 400 нг/мл.

Проанализирована особенность прогрессирования ГЦР после трансплантации печени. Наибольшее число рецидивов приходится на легочную ткань. Реже – в кости, печень, лимфатические узлы, средостение, в мягкие ткани, головной мозг и надпочечники.

Теоретическая и практическая значимость

Проведенный анализ позволил выделить факторы риска ранней прогрессии, выделить факторы, оказывающие влияние на ОВ пациентов, а также показал

эффективность проведенной противоопухолевой терапии до трансплантации печени.

Также проведенный нами анализ показал особенность рецидивирования ГЦР после трансплантации печени на фоне иммуносупрессивной терапии. По итогам проведенного анализа было рекомендовано дополнить имеющиеся клинические рекомендации обязательным обследованием головного мозга в объеме МРТ с внутривенным контрастированием.

Было продемонстрировано влияние противоопухолевой терапии до трансплантации печени на БРВ и ОВ пациентов. Оценена возможность, целесообразность и безопасность противоопухолевой терапии до трансплантации печени на фоне компенсированного цирроза печени.

По итогу проведенного многофакторного анализа был составлен профиль пациента – наилучшего кандидата на проведение противоопухолевой терапии до трансплантации печени. В связи с чем было рекомендовано внести показатели уровня АФП и степени дифференцировки опухоли в имеющиеся параметры листа ожидания трансплантации.

Методология и методы исследования

С октября 2010 г. по январь 2020 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России наблюдалось 66 пациентов с диагнозом ГЦР, которым была рекомендована трансплантация печени. Трансплантация печени осуществлялась в нескольких центрах трансплантации в РФ: ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России». Из них 28 пациентов не получали никакого типа лечения до трансплантации печени и вошли в контрольную группу, тогда как остальные 38 пациентов до трансплантации получали различные виды противоопухолевой терапии. Три пациента выбыли из листа ожидания трансплантации. В окончательный анализ было включено 35 пациентов. В группе пациентов,

получавших противоопухолевую терапию до трансплантации печени, выделены 2 подгруппы больных: подгруппы bridge-терапии и подгруппа down-staging терапии. Подгруппа bridge-терапии включала 21 (60%) пациента, распространенность опухолевого процесса у которых исходно соответствовала Миланским критериям. Подгруппа down-staging терапии включала 14 (40%) пациентов, распространенность опухолевого процесса этих пациентов выходила за границы Миланских критериев. Учитывая мультимодальный подход к лечению ГЦР, пациенты получали различные варианты лечения: системная терапия сорафенибом (получили 68,6% больных), ТАХЭ (получили 83,2% больных), резекция печени (получили 8,6% больных), радиочастотная абляция (получили 11,5% больных).

Безрецидивная выживаемость (БРВ) — оценивалась как временной интервал от даты проведения трансплантации печени до даты прогрессирования болезни.

Общая выживаемость — оценивалась как временной интервал от даты трансплантации печени до даты смерти от любой причины или даты последнего контакта.

Все медицинские данные пациентов, включенных в исследование, были формализованы с помощью специально разработанного кодификатора и внесены в базу данных, основанную на электронных таблицах EXCEL. Статистический анализ проводили с помощью известных статистических методов при использовании блока программ “IBM SPSS версии 21 for Windows”

Положения, выносимые на защиту

Терапия перед трансплантацией печени является эффективным методом при лечении ГЦР: контроль заболевания (по критериям RECIST 1.1) достигнут у 66% пациентов группы bridge-терапии и 77% пациентов в группе down-staging терапии. Статистический анализ не показал значимого влияния эффективности проведенной терапии на ОВ и БРВ.

Среднее время ожидания трансплантата было больше в экспериментальной группе – 10,13 месяцев, против 6,8 месяцев в контрольной. Однако разница не была статистически значимой ($p=0,561$). Процент выбывания из листа ожидания трансплантации печени в связи с прогрессированием опухолевого процесса составляет 7,8% для пациентов, получавших противоопухолевую терапию до трансплантации.

Многофакторный анализ показал, что распространенность опухоли в пределах Калифорнийских критериев является независимым предиктором высокой БРВ больных ГЦР после трансплантации печени. Статистический анализ показал, что ОВ коррелирует с такими факторами как «степень дифференцировки опухоли» ($p=0,013$), «цирроз печени по Child-Pugh C» ($p=0,078$), «распространенность опухолевого процесса в рамках Миланских критериев» ($p=0,060$), «уровень АФП более 400 нг/мл» ($p=0,035$). При многофакторном анализе, факторы соответствия «Миланским критериям» и «степень дифференцировки опухоли» потеряли свою значимость, а факторы «цирроз печени CP-C», «уровень АФП более 400 нг/мл» являются независимыми предикторами низкой ОВ больных с ГЦР, кандидатов на трансплантацию печени.

В результате проведенного многофакторного анализа были определены критерии отбора оптимального кандидата на противоопухолевое лечение перед трансплантацией печени:

- степень дифференцировки опухоли соответствует G1, G2;
- распространенность опухоли в «Миланских или Калифорнийских критериях»;
- цирроз печени CP-A/ CP-B;
- уровень АФП менее 400 нг/мл.

Учитывая приводимые выше данные, пациенты со степенью дифференцировки опухоли G3 и выше, циррозом печени CP-C, а также исходным уровнем АФП выше 400 нг/мл относятся к группе высокого риска раннего прогрессирования заболевания даже в процессе проводимой противоопухолевой терапии и должны иметь приоритетное место в ЛОТ печени.

Была проанализирована особенность локализации рецидивов ГЦК после трансплантации печени. Наибольшее число рецидивов приходится на легочную ткань. Реже – в кости, печень, лимфатические узлы, средостение, в мягкие ткани, головной мозг и надпочечники.

Характер метастазирования у пациентов после трансплантации печени отличается от такового у пациентов с первичным ГЦР, что создает предпосылки для корректировки рекомендуемых процедур обследования после трансплантации печени.

При сравнении групп противоопухолевой терапии до трансплантации печени и контрольной группы не было различий в общей выживаемости (LogRank=0,270) или выживаемости без прогрессирования (LogRank=0,314). 1-, 3-, 5-летняя БРВ в группе противоопухолевой терапии и контрольной группе равнялась 77%, 45%, 45% и 78%, 61%, 54%, соответственно. Одногодичная, 3-, 5-летняя ОВ в группе противоопухолевой терапии до трансплантации печени и контрольной группе равнялась 97%, 81%, 66% и 93%, 75% и 47%, соответственно.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направление исследований: п. 10 Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов.

Степень достоверности и апробация результатов

Репрезентативная выборка редкой категории пациентов, достаточный для анализа непосредственных и отдаленных онкологических результатов период наблюдения за больными, детальный анализ исходов лечения, наряду с применением адекватных методов статистической обработки данных, свидетельствуют о достоверности полученных результатов.

Апробация диссертации состоялась на совместной научной конференции кафедры онкологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17, онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №4, онкологического отделения хирургических методов лечения №7 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 27 января 2023 года.

Материалы диссертации были доложены на научных конференциях:

- 1) «ТАХЭ + системная терапия ГЦР как метод повышения вероятности трансплантации». 29.04.2022 Весенняя школа онкогепатологии.»
- 2) «ТАХЭ в лечении больных, находящихся в листе ожидания трансплантации». 15.10.2022 Весенняя школа онкогепатологии.»
- 3) «К вопросу о возможностях перевода неоперабельного процесса в операбельное.» 11.06.2021. Системная терапия рака печени.
- 4) «Лечение ГЦР до трансплантации: кому, когда и как?». 28.09.2019. Рак печени: грани возможного.
- 5) «Новые возможности и перспективы лекарственного лечения нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномы» Опухоли ЖКТ 28.09.18.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Этиология и эпидемиология гепатоцеллюлярного рака

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) или гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – самая частая первичная опухолевая патология печени (>85%), имеющая агрессивное течение с неблагоприятным прогнозом – 5-летняя выживаемость больных не превышает 15% [1, 2]. ГЦР составляет около 75–85% случаев первичного рака печени [3].

Первичный рак печени занимает шестое место среди наиболее часто диагностируемых видов рака и четвертое место среди причин смерти от рака во всем мире после рака легких, толстой кишки и рака желудка [10].

В 2019 г. в РФ у мужчин было зарегистрировано 5532 случая первичного ГЦР и 3792 случая у женщин, что в 1,5 раза больше, чем в 2009 г., среднегодовой темп прироста составляет 3,81% [11].

Метастазирование гепатоцеллюлярного рака чаще всего приходится на легкие - примерно 39,5%, в лимфатические узлы ГЦР метастазирует примерно в 34,2%, в кости – в 25,4%, надпочечники в 8,8% случаев. Реже ГЦР метастазирует в головной мозг (примерно 1,2%), селезенку (0,6%) и молочные железы (0,3%).

Первичный рак печени имеет очень высокие показатели смертности, большинство случаев выявляется на поздних стадиях, а соотношение заболеваемости и смертности приближается к 1. Например, в 2015 г. в мире было выявлено около 854 000 новых случаев ГЦР, при этом умерло от рака печени 810 000 человек [12]. В 2019 г. в РФ смертность от ГЦР составила 6040 человек среди мужчин и 4390 среди женщин [11]. Летальность от ГЦР на первом году жизни составила 66,8% в 2020 г. [13]. Заболеваемость ГЦР во всем мире неоднородна из-за различной распространенности основных факторов риска. По оценкам, 72% случаев заболевания происходят в Азии (более 50% в Китае), 10% в Европе, 7,8% в Африке, 5,1% в Северной Америке, 4,6% в Латинской Америке и 0,5% в Океании [14].

Самые высокие стандартизированные по возрасту коэффициенты заболеваемости (ASIR) приходятся на Восточную Азию (17,7), при этом Монголия (93,4) имеет самый высокий ASIR в этом регионе, за которым следуют Юго-Восточная Азия (13,3) и Африка (8,4), причем Египет (32,2) и Гамбия (23,9) имеют самые высокие ASIR в Африке. Самые низкие значения ASIR наблюдаются в Южной и Центральной Азии (2,5), за которыми следуют Центральная и Восточная Европа, Западная Азия (в равной степени около 4,0) [14].

Стандартизированные по возрасту коэффициенты смертности (ASMR) от ГЦР в 2018 г. также были самыми высокими в Восточной Азии (16,0) и Северной Африке (13,9), за которыми следует Юго-Восточная Азия (13,2). Самый низкий ASMR наблюдается в Южной и Центральной Азии (2,3), за ней следуют Центральная, Северная и Восточная Европа и Западная Азия (около 3,8–4,0). Самые высокие ASMR наблюдаются в Монголии и Египте, а самые низкие – в Марокко и Непале. Во всем мире ASMR близок к ASIR, что отражает тот факт, что ГЦР является заболеванием с высоким показателем смертности [14].

Подавляющее большинство случаев ГЦР происходит на фоне хронических заболеваний печени, причем цирроз является основным фактором риска ГЦР, независимо от этиологии заболевания печени. По оценкам Sangiovanni A., у трети пациентов с циррозом в течение жизни разовьется ГЦР [4].

Вирус гепатита В (HBV, ВГВ) является ведущей причиной возникновения рака печени в мире (33%), за ним следуют алкоголь (30%) и другие причины (16%) [14]. Вклад различных этиологий в заболеваемость ГЦР заметно различается в зависимости от страны и региона.

В Африке и Восточной Азии на фоне ВГВ развивается 60% случаев ГЦР; однако в западном мире только 20% случаев можно отнести к инфекции HBV, а хронический HCV является наиболее распространенной этиологией основного заболевания печени [12]. Структура факторов риска ГЦР в российской популяции больных отличается и от европейской, и от азиатской популяций. Анализ 380 случаев ГЦР (больные, проходившие лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н.

Блохина) показал, что среди факторов риска преобладают вирусные гепатиты В (27,6%) и С (30%), в 17,4% случаев имели место только метаболические факторы риска, злоупотребление алкоголем – потенциальная причина ГЦР в 8,7% случаев. Цирроз, как осложнение фоновой патологии печени, выявлялся только в 53,4% случаев ГЦР [15].

По данным, представленным в 2020 году в РФ на I, II стадии ГЦР впервые диагностируется в 16,7% (Приложение А). На III стадии в 23%. Чаще всего впервые ГЦР диагностируется на IV стадии – в 57,3% [13].

Появляется все больше свидетельств того, что неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит способствуют развитию ГЦР и становятся все более частой причиной ГЦР во всем мире. Подсчитано, что около 10–30% случаев неалкогольной жировой болезни печени прогрессируют до цирроза, и только в Соединенных Штатах около 6 миллионов человек страдают неалкогольным стеатогепатитом [14].

Пациенты с неалкогольным стеатогепатитом, по-видимому, имеют более низкий риск развития ГЦР, чем пациенты с циррозом, связанным с вирусным гепатитом С (ВГС), однако ежегодная заболеваемость составляет 1–2% [14]. Хотя пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени имеют более низкий риск развития рака печени, чем пациенты с циррозом, вызванным неалкогольным стеатогепатитом, растущее количество людей с неалкогольной жировой болезнью печени делает ее одной из основных причин ГЦР. В настоящее время было проведено несколько когортных исследований, которые показали, что более четверти случаев ГЦР, связанных с неалкогольным стеатогепатитом, могут возникать в отсутствие цирроза, что значительно выше, чем при других заболеваниях печени [16].

Пациенты с другими, менее распространенными причинами цирроза, включая первичный билиарный цирроз, аутоиммунный гепатит и гемохроматоз, также имеют повышенный риск развития ГЦР. Пациенты с гемохроматозом, которые прогрессировали до выраженного фиброза / цирроза, имеют чрезвычайно высокий риск развития ГЦР – он развивается в 45% случаев [17].

Среди пациентов с циррозом наблюдается дифференциальное распределение случаев по нескольким социально-демографическим факторам. Заболеваемость ГЦР значительно выше среди мужского пола, это также касается смертности от первичного рака печени [14]. Считается, что это дифференциальное распределение по полу связано с группировкой факторов риска среди мужчин, а также с потенциальным влиянием андрогенов на риск развития ГЦР [14].

Гепатоканцерогенез – сложный многоступенчатый процесс, который запускается в результате активизации поврежденных сигнальных внутриклеточных путей. Вирусная инфекция (HBV и HCV) и хроническое воспаление – основные факторы риска, ассоциированные с развитием ГЦР и формирующие благоприятное для опухоли микроокружение. При всей сложности и условности хронологической реконструкции событий, ведущих к появлению опухоли, именно хроническое воспаление, клеточная пролиферация, устойчивость к апоптозу и появление клона стволовых опухолевых клеток – главные события гепатоканцерогенеза [1]. Но в отличие от других видов рака, где основную роль играют нарушения в сигнальных путях, ассоциированных с EGFR, PI3K и MAPK, при ГЦР главными онкогенными путями являются Wnt/beta-catenin и JAK/STAT, а также активация в системе циклин-зависимых киназ и деактивация апоптоза [1,18]. Сегодня можно говорить об известном нам особом значении в гепатоканцерогенезе рецепторов факторов роста и связанных с ними сигнальных внутриклеточных путей. Поэтому в настоящее время в качестве приоритетных мишеней рассматриваются факторы роста и соответствующие рецепторы, звенья различных внутриклеточных сигнальных путей, отвечающих за пролиферацию и устойчивость клетки, факторы опухолевого неоангиогенеза [1].

1.2 Хирургические методы лечения раннего гепатоцеллюлярного рака

Резекция печени является методом радикального лечения при ранних стадиях ГЦР и демонстрирует хорошие результаты пятилетней выживаемости [5].

Однако рак печени нередко сопряжен с наличием выраженного цирроза печени, что в значительной степени усложняет ведение больных такого рода и зачастую делает невозможным выполнение резекции.

Не существует рандомизированных исследований, оценивающих резекцию печени в сравнении с трансплантацией печени (ТП), что приводит к продолжающимся спорам о том, какой из этих методов наиболее подходит для пациентов в рамках Миланских критериев трансплантации. По мнению некоторых авторов, резекция печени при ГЦР предполагает до 10 раз больше шансов рецидива по сравнению с трансплантацией печени [19–21], а наличие цирроза дополнительно увеличивает риск рецидива после резекции по сравнению с нормальной функцией печени [22]. У пациентов без значительного фиброза резекция печени является золотым стандартом в качестве лечения ГЦР, однако у пациентов с компенсированным циррозом печени рекомендации неоднозначны и различаются в зависимости от размера и распространенности опухолевой патологии. [23, 24]

Точная оценка предоперационной функции печени позволяют идентифицировать тех пациентов, у которых резекция противопоказана, поскольку с большей вероятностью может привести к послеоперационной печеночной недостаточности [6]. Наряду с классификацией Child-Pugh, оценка выраженности портальной гипертензии также играет центральную роль в идентификации кандидатов на резекцию (Приложение В). К примеру, концентрация билирубина и градиент давления в печеночной вене <10 мм рт. ст. показали важную прогностическую ценность [25, 26]. Отбор пациентов для выполнения резекции с учетом этих параметров позволяет достичь 5-летнюю выживаемости более 70%, тогда как у пациентов с выраженной портальной гипертензией прогнозируемая 5-летняя выживаемость $<50\%$ [6, 27]. Неудовлетворительные результаты резекции печени при ГЦР регистрируются у больных с повышенным уровнем билирубина и портальной гипертензией и/или мультифокальным заболеванием, 5-летняя выживаемость пациентов составляет $<30\%$, независимо от класса цирроза по Child-Pugh [25, 28].

Manzini G. со своей командой сравнили следующие руководящие принципы, опубликованные после 1 января 2010 г.: американское (AASLD), испанское (Sociedad Espanola de Oncologia Medica (SEOM)), европейское (Европейская ассоциация по изучению заболеваний печени – Европейская Организация по исследованию и лечению рака (EASL-EORTC) и Европейское общество медицинской онкологии – Европейское общество онкологии пищеварительной системы (ESMO-ESDO)), азиатское (Азиатско-Тихоокеанская ассоциация по изучению печени (APASL)), японское (Японское общество гепатологии (JSH)), итальянское (Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM)) и немецкое (S3) руководства [23]. По мнению авторов, для пациентов с ГЦР без цирроза печени во всех проанализированных рекомендациях хирургическая резекция является методом выбора [23].

При наличии цирроза Child-Pugh класса А (CP-A), согласно рекомендациям AASLD, резекция является терапией первой линии для пациентов с единичным поражением независимо от размера и сохраненной функцией печени (CP-A), нормальным уровнем билирубина и градиентом давления в печеночной вене <10 мм рт. ст. [29]. Гипербилирубинемия, значительная портальная гипертензия или наличие асцита, требующего терапии диуретиками, исключают резекцию, и таким пациентам показана трансплантация печени, если пациент находится в пределах Миланских критериев. В случае многоузлового ГЦР в рамках Миланских критериев трансплантации печени является противоопухолевым лечением первой линии. Резекция не показана.

Рекомендации SEOM для пациентов с циррозом печени Child-Pugh класса А предлагают резекцию печени для пациентов с одиночным или ограниченным мультифокальным ГЦР (стадии BCLC-0 и BCLC-A), без портальной гипертензии (определяемой как градиент венозного давления в печени <11 мм рт. ст. или количества тромбоцитов > 100 000), адекватным резервом печени и ожидаемым остатком печени не менее 30–40% [25, 30]. Пациенты в рамках Миланских критериев могут рассматриваться для трансплантации печени [30].

Аналогично для пациентов с циррозом печени Child-Pugh класса А, согласно рекомендациям EASL-EORTC, резекция является вариантом терапии первой линии для пациентов с солитарными опухолями и сохраненной функцией печени, определяемой как отсутствие гипербилирубинемии с градиентом венозного давления в печени <10 мм рт. ст. или содержанием тромбоцитов $\geq 100\,000$ [31]. Трансплантация печени является методом выбора для пациентов с небольшими многоузловыми опухолями, соответствующими миланским критериям и выраженной дисфункцией печени [31].

В соответствии с рекомендациями ESMO-ESDO для пациентов с циррозом печени Child-Pugh класса А, в случае цирроза, резекция эффективна и безопасна (послеоперационная смертность $<5\%$) на ранних стадиях BCLC (0 и А), при условии, что поражение единично, удовлетворительное функциональное состояние печени и отсутствует клинически значимая портальная гипертензия [32-34].

В соответствии с рекомендациями APASL для пациентов с циррозом печени Child-Pugh класса А резекция печени является методом выбора при одиночном или мультифокальном ГЦР, ограниченном печенью, анатомически резектабельным и с удовлетворительным резервом функции печени [35].

Согласно японским рекомендациям, для пациентов с циррозом печени Child-Pugh класса А, резекция печени показана при ГЦР, если имеется три или меньше опухолей, и все они ограничены печенью. Ограничений по размеру опухоли нет [28, 36]. Рекомендуется, чтобы пациентам с опухолевой инвазией в воротную вену было показано хирургическое вмешательство, если опухоль не распространилась дальше ветвей первого порядка. На этой стадии цирроза печени трансплантация не показана.

Согласно рекомендациям профессиональных сообществ Италии и Германии, трансплантация печени является методом выбора для пациентов с циррозом печени Child-Pugh А в рамках Миланских критериев [6, 19, 37–38].

В соответствии с итальянским руководством, резекция печени может быть выполнена пациентам в соответствии с Миланскими критериями, не подходящим

для трансплантации (возраст, сопутствующие заболевания). Для одиночной опухоли размером 2–3 см 5-летняя выживаемость составляет 60–70%, а периоперационная смертность составляет около 2–3% [39–42]. Портальная гипертензия (портально-печеночный градиент > 12 мм рт. ст. или количество тромбоцитов < 100 000 /мкл при спленомегалии или варикозном расширении вен пищевода) связана с плохим прогнозом, но не исключает резекции у тщательно отобранных пациентов [28]. В случае унифокального ГЦР, превышающего Миланские критерии относительно размера (> 5 см), хирургическая резекция является основным показанием, если это возможно.

Согласно немецким рекомендациям S3, для пациентов с циррозом печени Child-Pugh класса А, пациенты, не подходящие для трансплантации, могут быть рекомендованы для резекции печени или радиочастотной абляции в зависимости от размера и количества опухоли [38]. При функциональной резектабельности необходимо учитывать адекватную послеоперационную функцию печени и портальную гипертензию. При циррозе печени Child-Pugh А требуется сохранить не менее 40% паренхимы печени, чтобы минимизировать риск послеоперационной печеночной недостаточности (Таблица 1).

Таблица 1 – Стратегия выбора оптимальной терапии для пациентов с гепатоцеллюлярным раком без цирроза и с циррозом печени СР-А

Рекомендации	Нет цирроза	СР-А	Условия
AASLD	резекция	РП	единичный очаг
		ТП	– повышенный билирубин; – значительная портальная гипертензия; – асцит, требующий терапии диуретиками; – МК; – Многоузловой ГЦР

SEOM	резекция	РП	– BCLC-0 и BCLC-A; – отсутствие портальной гипертензии; – ожидаемый остаток печени не менее 30–40%
		ТП	в МК, но не удовлетворяющие критериям для резекции
EASL-EORTC	резекция	РП	– солитарный опухолевый узел; – нормальный билирубин; – градиент венозного давления в печени < 10 мм рт. ст. или количество тромбоцитов $\geq 100\ 000$
		ТП	– многоузловые опухоли в МК; – выраженная дисфункция печени
ESMO-ESDO	резекция	РП	– BCLC 0 и BCLC A; – солитарный узел; – удовлетворительное функциональное состояние печени; – отсутствует клинически значимая портальная гипертензия
		ТП	не удовлетворяет условиям резекции
APASL	резекция	РП	– одиночный или мультифокальный ГЦР, ограниченный печенью, анатомически резектабельный; – с удовлетворительным резервом функции печени
		ТП	не удовлетворяет условиям резекции

JSH	резекция	РП	– три или меньше опухолей, и все они ограничены печенью. Ограничений по размеру опухоли нет; – при инвазии опухоли в воротную вену, если опухоль не продвинулась дальше ветвей первого порядка
		ТП	не показана
AIOM	резекция	РП	при невозможности выполнения ТП
		ТП	МК
Жирным шрифтом выделены оптимальные типы терапии*			

Для пациентов с циррозом печени Child-Pugh класса В, рекомендации SEOM рекомендуют РП для пациентов с одиночным или ограниченным мультифокальным ГЦР (стадии BCLC-0 и BCLC-A), без макрососудистой инвазии или внепеченочного распространения, без портальной гипертензии (определяемой как градиент венозного давления в печени <11 мм или количество тромбоцитов на микролитр), при адекватной функции и предполагаемом объеме остающейся паренхимы печени не менее 30–40% [30]. Пациенты в рамках Миланских критериев могут рассматриваться для трансплантации печени [25].

Для пациентов с циррозом печени Child-Pugh класса В резекция печени – это лечение первой линии при одиночном или мультифокальном технически резектабельном ГЦР, с удовлетворительным резервом функции печени в соответствии с рекомендациями APASL [35]. Трансплантация печени может быть предложена пациентам в рамках Миланских критериев, когда резекция невозможна.

Согласно итальянским и немецким руководствам, трансплантация печени является методом выбора для пациентов с циррозом печени по шкале Child-Pugh В (CP-B) в рамках Миланских критериев [6, 43]. Для пациентов, не подходящих

для трансплантации, резекция печени представляет собой вариант в случае единственной опухоли, которая может быть удалена с помощью ограниченной резекции, особенно для пациентов без клинически проявляющейся портальной гипертензии. Пациенты, не подходящие для трансплантации, могут быть подвергнуты резекции или лечению с помощью радиочастотной абляции в зависимости от размера и количества опухоли в соответствии с немецкими рекомендациями S3 [38].

Для пациентов с циррозом печени Child-Pugh класса C (CP-C), согласно рекомендациям AASLD, SEOM и EASL-EORTC, не рекомендуется ни трансплантация, ни резекция [6, 30, 31]. Согласно рекомендациям ESMO-ESDO, пациентов с плохой синтетической функцией печени и распространенностью опухоли в рамках Миланских критериев не должны лишаться возможности трансплантации печени [32].

Согласно руководящим принципам APASL, трансплантация печени обеспечивает лучшие отдаленные результаты в рамках Миланских критериев, для пациентов с циррозом печени Child-Pugh класса C, и без радиологических свидетельств венозной инвазии или отдаленных метастазов.

В Японии на этой стадии цирроза печени рекомендуется трансплантация пациентам с ГЦР в рамках Миланских критериев и возрастом ≤ 65 лет, если невозможно контролировать заболевание с помощью других методов лечения. Диаметр опухоли, количество опухолей, уровни опухолевых маркеров, степень сосудистой инвазии и степень дифференцировки опухоли являются значительными предикторами рецидива.

Согласно рекомендациям AIOM и немецким рекомендациям S3, трансплантация печени является методом выбора для пациентов с циррозом печени Child-Pugh класса C в рамках Миланских критериев [37, 38]. Для цирроза Child-Pugh C не рекомендуется резекция печени в соответствии с итальянскими рекомендациями (Таблица 2).

Таблица 2 – Стратегия выбора оптимальной терапии для пациентов с гепатоцеллюлярным вакуом с циррозом печени СР-А, СР-В

Рекомендации	СР-С	СР-В	Условия
AASLD	Не показаны ТП и РП		
SEOM	Не показаны ТП и РП	РП	– BCLC-0 и BCLC-A; – отсутствует портальная гипертензия; – адекватный резерв печени; – ожидаемый остаток печеночной ткани не менее 30–40%
		ТП	– в МК, но не удовлетворяющие критериям для резекции
EASL-EORTC	Не показаны ТП и РП		
ESMO-ESDO	Плохая синтетическая функция печени, в рамках МК		
APASL	Рекомендована ТП при распространенности в рамках МК	РП	– одиночный или мультифокальный ГЦР, ограниченном печенью; – анатомически резектабельный; – удовлетворительные резервы функции печени
		ТП	при невозможности резекции

JSH	Рекомендована ТП при распространенности в рамках МК и возрасте ≤65 лет		
AIOM	Рекомендована ТП при распространенности в рамках МК	РП	– при невозможности ТП; – единственная опухоль, которая может быть удалена с помощью ограниченной резекции
		ТП	
<p>Жирным шрифтом выделены оптимальные типы терапии ТП - трансплантация печени РП - резекция печени</p>			

В среднем у пациентов, подходящих для трансплантации печени, 5-летняя безрецидивная выживаемость после резекции составляет 40–50% [44, 45]. В то время как 10-летняя общая выживаемость лучше при трансплантации печени для операбельного ГЦР, многие исследования показали аналогичную 5-летнюю общую выживаемость при резекции по сравнению с трансплантацией печени у пациентов с одиночным ГЦР < 3 см [46, 47]. Пациенты с одинарным узлом ГЦР более 3 см имеют лучший результат по сравнению с пациентами с большей опухолевой нагрузкой, независимо от резекции по сравнению с трансплантацией печени [48–50].

Недавно было проведено крупное международное исследование [51], в котором сообщалось о приблизительно 40% излеченности после резекции печени, в сравнении с 75% после трансплантации печени у пациентов с одиночным опухолевым узлом ГЦР < 3 см и MELD < 11, учитывая ожидаемый процент выбывания из списка ожидания у пациентов с 10-20% в ожидании трансплантации.

Вопрос о необходимости трансплантации печени резектабельным пациентам с одним небольшим узлом ГЦР приобрел особенно важное значение после того, как Berry K. и Ioannou G. обнаружили, что пациенты с ГЦР получают значительно меньший выигрыш в выживаемости от трансплантации печени, чем пациенты без ГЦР [52]. Кроме того, несколько исследований показали, что у пациентов с ГЦР с небольшой опухолевой нагрузкой (единичная опухоль < 3 см и АФП \leq 20 нг/мл) и высокими резервами печени (цирроз Child-Pugh A и MELD-Na <15), снижена потребность в быстрой трансплантации печени. Такие пациенты, которые впоследствии проходят противоопухолевую терапию до трансплантации печени с полным рентгенологическим ответом, имеют очень низкий риск выпадения из листа ожидания.

1.3 Варианты критериев отбора пациентов для трансплантации печени

При адекватном отборе больных, трансплантация печени может являться методом выбора для пациентов с ГЦР, так как, в конечном итоге, устраняется и первичная опухоль печени, и предраковое заболевание – цирроз [53]. Мировой опыт свидетельствует, что около 25% всех трансплантаций печени выполняются в связи с ГЦК [54]. Однако нет достоверных данных о количестве проводимых трансплантаций печени в связи с ГЦК в РФ.

Пациенты-кандидаты на трансплантацию печени вносятся в лист ожидания. Лист ожидания трансплантации - формируемый каждым трансплантационным центром динамически обновляемый регистр пациентов, нуждающихся в ТП, прошедших полное обследование по запланированной в данном центре программе. ЛОТ определяется врачами трансплантологами. Место в листе ожидания трансплантации печени зависит от комбинации индивидуальных параметров пациента – изменяемых и неизменяемых.

К изменяемым параметрам относятся: наличие вакцинации против гепатита В, определение в крови HBsAg, HCVAb, степень варикозного расширения вен пищевода, наличие проведенных операций на органах брюшной полости и класс

неотложности, отражающий функциональное состояние печени. Место пациента в ЛОТ может варьироваться в зависимости от изменяемых параметров.

К неизменным параметрам относятся: паспортные данные, группа крови, резус-фактор, антропометрические данные, диагноз (в том числе ГЦР), дата внесения пациента в ЛОТ, тканевое типирование (HLA).

Главенствующим вопросом для принятия решения о трансплантации печени остается определение объема опухолевого поражения, при котором проведение трансплантации печени можно считать безопасным и целесообразным с точки зрения оценки отдаленных результатов лечения.

Золотым стандартом во всем мире являются Миланские критерии, разработанные в 1996 г. Mazzafero V. и соавторами – опухолевое поражение печени, ограниченное солитарным узлом, диаметром не более 5 см или тремя узлами, каждый из которых не более 3 см [9, 55]. Миланские критерии приняты большинством трансплантационных центров мира и позиционируются как базис в определении показаний к трансплантации печени у пациентов с ГЦК [56, 57]. Трансплантация печени, выполненная в соответствии с данными критериями, прогнозирует 5-летнюю ОВ равную 75%. Отдельные публикации последних лет демонстрируют результаты 5-летней безрецидивной выживаемости на уровне 90% [7, 9, 58]. Однако по статистике ГЦР диагностируется, как правило, на поздних стадиях, что значительно ограничивает применение «Миланской» модели.

При подборе оптимального метода лечения ГЦР большинство гепатологических центров всего мира используют «Барселонскую» классификацию (BCLC – Barcelona Clinic Liver Cancer) [57, 59]. Помимо объема опухолевого поражения данная классификация учитывает функциональный статус ECOG и тяжесть цирроза. Согласно «Барселонской» модели, трансплантации печени подлежат пациенты, удовлетворяющие «Миланским» критериям и имеющие сохранный объективный статус. Таким образом, имея в своей основе «Миланскую» модель, «Барселонская классификация» ограничивает применение трансплантации в еще большей степени, чем «Миланские» критерии.

Так, согласно «Барселонским» рекомендациям, пациент, удовлетворяющий «Миланским» критериям, но имеющий цирроз печени Child-Pugh класса С не может рассматриваться в качестве кандидата на трансплантацию печени.

Очевидно, что впечатляющие отдаленные результаты пересадки печени у пациентов с ГЦР во многом объясняются строгостью критериев при отборе потенциальных кандидатов на трансплантацию печени [9]. Вместе с тем исследования последних 15 лет показали, что при определении показаний к трансплантации печени онкологические критерии могут быть существенно расширены, а результаты трансплантации печени могут быть сопоставимы с показателями 5-летней выживаемости у больных, оперированных в рамках «Миланских» рекомендаций. В таблице 3 приведены примеры расширенных критериев ГЦР для трансплантации печени [9, 60–77].

Таблица 3 – Примеры расширенных критериев гепатоцеллюлярного рака для трансплантации печени

Автор, год публикации	Описание	Число больных	Отдаленные результаты
Yao et al., 2001	Солитарный опухолевый узел $\leq 6,5$ см, или 2–3 узла, наибольший – $\leq 4,5$ см. Суммарный размер опухолевых очагов ≤ 8 см (Калифорнийские Критерии)	70	5-летняя ОВ – 72,4%
Herrero et al., 2001	Один очаг ≤ 6 см или 2–3 очага, наибольший из которых ≤ 5 см	47	5-летняя ОВ – 79%
Roayaie et al., 2002	Любое количество очагов ≤ 5 –7 см	43	5-летняя БРВ – 55%

Keneteman et al., 2004	1 очаг < 7,5 см или несколько очагов < 5 см	40	4-летняя ОВ – 82,9%, 4-летняя БРВ – 76,8%
Onaca et al., 2007	Один очаг ≤ 6 см, или 2–4 очага ≤ 5 см	1206	5-летняя БРВ – 64%
Soejima et al., 2007	Любое количество очагов ≤ 5 см	67	3-летняя ОВ – 68.6%
Jonas et al., 2007	Очаг до 6 см или любое число очагов не более ≤ 6 см, суммарный размер ≤ 15 см	21	3-летняя ОВ – 53%
Sugawara et al., 2007	Не более 5 очагов ≤ 5 см	78	3-летняя БРВ – 94%
Silva et al., 2008	От 1 до 3 очагов ≤ 5 см. Суммарный размер опухоли ≤ 10 см	257	5-летняя ОВ – 67%
Mazzaferro et al., 2009	Суммарный размер до 7 см, число очагов ≤ 7, без микрососудистой инвазии	1556	5-летняя ОВ – 71,2%
Kwon et al., 2007	Любое количество очагов ≤ 5 см каждый, АФП ≤ 400 нг/мл	139	5-летняя ОВ – 79,9%
Takada et al., 2007	До 10 очагов ≤ 5 см, PIVKA-II ≤ 400 мАЕ/мл	136	5-летняя ОВ – 87%
Zheng et al., 2008	Суммарный размер опухоли ≤ 8 см, суммарный размер очагов > 8 см для высокодифференцированной опухоли и АФП ≤ 400 нг/мл	195	5-летняя ОВ – 70,7%, 5-летняя БРВ – 62,4%

Lai et al., 2012	Суммарный опухолевый размер ≤ 8 см, АФП ≤ 400 нг/мл	158	5-летняя БРВ – 74,4%
Grat et al., 2014	Калифорнийские критерии или «критерии до 7», АФП < 100 нг/мл	121	5-летняя ОВ – 100%
АФП – альфа-фетопротеин, ОВ – общая выживаемость, БРВ – безрецидивная выживаемость			

Не уступают «Миланским критериям» в популярности критерии Калифорнийского Университета Сан-Франциско («Калифорнийские критерии») – одиночный узел менее 6,5 см в диаметре или не более трех узлов до 4,5 см каждый, но не более 8 см в общей сумме, 5-летняя выживаемость составляет 50% [7, 8].

Среди предложенных при ГЦР критериев трансплантации известны также «критерии до 7». При их использовании, авторы получили 5-летнюю ОВ, равную 71,2% при трансплантации в рамках суммарного размера опухолевых узлов до 7 см, при этом число опухолевых очагов должны быть ≤ 7 , без микрососудистой инвазии [69]. В сравнении с «Миланской» моделью, критерии «до 7» расширяют показания к трансплантации печени на 16,3%, критерии Herrero – на 19,6%, критерии Гуанчжоу – на 51,5% [9, 78].

Коллеги из Токийского университета также получили впечатляющие результаты – 3-летняя БРВ равная 94%, при трансплантации в пределах 5 опухолевых очагов, каждый из которых ≤ 5 см [79].

Группе ученых во главе с Keneteman при трансплантации печени в условиях 1 очага до 7,5 см или несколько очагов до < 5 см удалось достичь показателей 4-летней ОВ – 82,9%, 4-летняя БРВ – 76,8% [63].

Выбор оптимальных критериев отбора пациентов на трансплантацию печени – вопрос чрезвычайно сложный. Использование донорских органов

должно быть максимально эффективным не только по медицинским и этическим причинам, но и в связи с тем, что пациенты с трансплантированной печенью, находясь на иммуносупрессивной терапии, в случае прогрессии имеют ограниченные возможности противоопухолевого лечения в случае рецидива ГЦР. В связи с этим, особенно важно разработать оптимальные критерии трансплантации печени, включающие не только распространённость опухолевого процесса, но также и биологические особенности опухоли. Мировые исследования последних лет показывают, что не только размеры и количество опухолевых узлов определяют прогноз выживаемости – большое значение в определении прогноза отводится биологическим свойствам опухоли [57, 80]. По мнению V. Mazzafero и соавторов, морфология и биология опухоли отличаются также, как внешность и поведение, и не всегда одно соответствует другому [81].

1.4 Дополнительные факторы прогноза раннего рецидива гепатоцеллюлярного рака после трансплантации печени

В течение последнего десятилетия накапливались доказательства того, что биомаркеры сыворотки, измеряемые перед трансплантацией, могут служить значимым фактором прогноза рецидивов ГЦР у пациентов после трансплантации печени. К примеру, сывороточный АФП широко известен как прогностический маркер. В исследовании Sala M. с соавторами было показано, что снижение уровня АФП, связанное с локорегионарной терапией, имеет положительное прогностическое значение при ГЦР [84]. Пациенты с более высоким уровнем АФП до трансплантации печени, независимо от размера или количества опухоли, имели худшие результаты после трансплантации [85, 88]. Merani S. с соавторами обнаружили, что пациенты с уровням АФП более 400 нг/мл на момент включения в лист ожидания трансплантации имели значительно более высокую БРВ, если уровень АФП снижался ниже 400 нг/мл в процессе локорегионарной терапии до ортотопической трансплантации печени [87]. Влияние на ОВ сходное – общая

3-летняя выживаемость составила 62% для тех, у кого АФП \leq 400 нг/мл на момент включения в лист ожидания и 54% для тех, у кого АФП $>$ 400 нг/мл [87].

Другая группа ученых в проспективном исследовании показала, что уровень АФП является независимым прогностическим фактором при ортотопической трансплантации печени. Пациенты были разделены на квартили в зависимости от уровня АФП (до 320 нг/мл). Было показано увеличение риска смерти после трансплантации печени по мере увеличения квартиля АФП, так же было показано, что среди пациентов, с уровнем АФП менее 15 нг/мл статус Миланских критериев не влиял на ОВ [88]. Напротив, пациенты вне Калифорнийских критериев имели более низкую ОВ даже при низком – менее 15 нг/мл – уровне АФП перед трансплантацией печени.

Были предложены модели, включающие использование этого биомаркера в дополнение к радиологическим критериям размера для выбора реципиентов для трансплантации печени при ГЦР [86, 89–91]. Nameed В. со своей исследовательской командой показали, что использование уровня АФП $>$ 1000 нг/мл исключит 4,7% пациентов из листа ожидания трансплантации, но позволит снизить на 20% количество рецидивов ГЦР после трансплантации печени [92].

Koch С., Bette Т., Waidmann О. и команда также уделяли особое внимание уровню АФП при оценке частоты и предикторов рецидива ГЦР [93]. Была проведена ретроспективная оценка 99 пациентов с ГЦР, перенесших трансплантацию печени в период с 28 января 1997 г. по 11 мая 2016 г. У 90% пациентов, которые прожили не менее 24 месяцев без рецидива ГЦР, уровень АФП был ниже 46,8 нг/мл в период трансплантации печени и ниже 6,27 нг/мл с 6 по 18 месяц после трансплантации печени. Кроме того, авторами было обнаружено, что соотношение АФП при рецидиве и АФП за 3 месяца до рецидива является прогностическим фактором выживаемости после рецидива ГЦР. Риск смертности повышался, если значения АФП были высокими при рецидиве и/или низкими за 3 месяца до рецидива. Медиана ОВ достигла 70 месяцев при соотношении уровня АФП при рецидиве к уровню АФП за 3 месяца до рецидива,

равному 0,5. Напротив, при аналогичном соотношении уровня АФП, равном 5, медиана ОВ составила лишь 8 месяцев [93].

В университете Торонто было предложено рассматривать пациентов на трансплантацию печени, ориентируясь на наличие проявления симптомов ГЦР, сосудистую инвазию и степень дифференцировки [94]. Sapisochin G., Goldaracena N., Laurence J. M. и команда провели серию экспериментов, по итогам которых разработали расширенные критерии трансплантации печени Торонто:

1. опухоль ограничена печенью;
2. нет рентгенологических свидетельств венозного тромбоза или инвазии желчных путей;
3. отсутствуют симптомы, связанные с ГЦР: потеря веса более 10 кг и/или увеличение ECOG на ≥ 1 балл в течение 3 месяцев;
4. степень дифференцировки опухоли $< G3$.

В своих исследованиях ученые доказали отсутствие значимой разницы в ОВ между пациентами, трансплантируемыми в рамках Миланских критериев и в рамках расширенных критериев Торонто [94].

Факт влияния уровня АФП в момент проведения трансплантации печени на выживаемость отмечали также Sapisochin G., Goldaracena N., Laurence J. M.: было выявлено четкое различие между группами с АФП < 500 нг/мл и значением АФП ≥ 500 нг/мл [94].

Agorian со своей исследовательской группой проанализировали свой 30-летний опыт в области трансплантации печени и представили семь факторов, которые по их наблюдению имеют более высокую прогностическую ценность, чем Миланские критерии. В эти факторы входят: степень дифференцировки опухоли, макрососудистая инвазия, эффективно проведенная противоопухолевая терапия, наибольший размер опухоли, уровень АФП, соотношение нейтрофилы /лимфоциты (NLR) и уровень общего холестерина [38, 95].

Halazun с соавторами опубликовал систему подсчета MORAL, состоящую из уровня АФП, NRL и размера опухоли. В его работе было показано влияние перечисленных факторов на БРВ после ТП [96].

Система оценки RETREAT была разработана и утверждена в многоцентровом исследовании с участием более 1000 пациентов с ГЦР. В ней учитываются следующие параметры: уровень АФП в момент трансплантации, наличие микрососудистой инвазии и распространенность опухолевого процесса. Эта оценка позволяла стратифицировать пациентов в разные группы риска. Оценка RETREAT отдельного пациента рассчитывается путем сложения индивидуальных баллов для каждой из 3 переменных (Таблица 4).

Таблица 4 – Анализ прогноза рецидива гепатоцеллюлярного рака по шкале RETREAT

Параметр	Значение	Баллы RETREAT
АФП в момент Трансплантации печени, нг/мл	0-20	0
	21-99	1
	100-999	2
	≥ 1000	3
Микрососудистая инвазия	выявлена	2
Наибольший размер жизнеспособной опухоли + количество жизнеспособных очагов ¹	0	0
	1.1-4.9	1
	5.0-9.9	2
	\geq	3

¹ Пример: В экспланте печени обнаружено 3 очага: 1 из них некротизированный полностью, размером 5 см, 2 очаг – 4 см, 3 очаг – 3 см. 3 параметр RETREAT будет равен 6 (4 см (максимальный размер наибольшего жизнеспособного очага) + 2 (количество жизнеспособных очагов))

Пациенты, набравшие 0 баллов (пациент с полностью некротической опухолью на эксплантате, без микроваскулярной инвазии на эксплантате и уровнем АФП ниже 20 нг/мл) и более 5 имеют прогнозируемый 5-летний ГЦР частота рецидивов менее 3% и 75%, соответственно [197].

Анализируя данные мировой литературы можно заключить, что вопрос о создании оптимальных прогностических критериев трансплантации печени остается открытым. Распространенность опухолевого процесса не является достаточным фактором для отбора оптимального кандидата на трансплантацию печени. Необходим также учет функционального состояния печени и биологических особенностей опухоли, отраженных в уровне АФП, степени дифференцировки опухоли и ответе на противоопухолевую терапию.

1.5 Варианты предоперационной противоопухолевой терапии

Опыт многих клиник свидетельствует о том, что как бы ни было велико стремление уложиться в рамки «Миланских критериев», в реальности не менее 20–30% пациентов оперируются на более поздних стадиях [9], ведь срок нахождения в листе ожидания трансплантации может быть от нескольких месяцев до 1,5 лет в среднем. Показатель длительности пребывания в листе ожидания трансплантации различается в зависимости от центра трансплантации.

Выходом может стать назначение пациенту противоопухолевой терапии до трансплантации печени: Bridge- или Down-staging терапии.

Bridge-терапия – вид противоопухолевого лечения ГЦР у пациентов в рамках Миланских критериев, который направлен на предотвращение прогрессии опухоли в период ожидания трансплантации.

Down-staging терапия – вид противоопухолевого лечения ГЦР у пациентов вне Миланских критериев, который направлен на понижение стадии опухолевого процесса и переводение его в рамки критериев трансплантации.

В настоящий момент в клинических рекомендациях отсутствуют строгие показания к противоопухолевой терапии до трансплантации печени. Вопрос о необходимости назначения терапии такого рода активно обсуждается в мировом медицинском сообществе.

В литературе чаще всего высказываются следующие теоретические предпосылки в пользу проведения неoadьювантной терапии:

– терапия до трансплантации снижает процент исключения из листа ожидания трансплантации печени из-за прогрессирования опухоли за пределами критериев [98–101];

– уменьшая опухолевую нагрузку, можно улучшить отдаленные результаты после трансплантации, в том числе снизить частоту рецидивов опухоли [105–107].

Терапия до трансплантации может играть роль в выявлении пациентов с агрессивными опухолями, высоким риском ранней прогрессии после проведенной трансплантации печени [105–108].

Опубликовано множество работ, но однозначного мнения о целесообразности назначения терапии до трансплантации нет. Нет также единого мнения о типе неоадьювантной терапии.

В современных работах представлен обширный арсенал методов: радиочастотная абляция, ТАХЭ, таргетная терапия. Но чаще всего используются комбинации этих методов. [109–116].

Лечение больных ГЦР зависит от выраженности цирроза печени и опухолевой нагрузки. Следовательно, любое лечение ГЦР должно проводиться с целью минимизации риска декомпенсации функции печени. Классификация стадий рака печени (BCLC) в Барселонской системе учитывает характеристики опухоли, функцию печени и функциональный статус и связывает каждую стадию с рекомендуемым методом лечения; однако в клинической практике приверженность BCLC не является абсолютной, и решения о лечении принимаются индивидуально [117, 118].

При радиочастотной абляции используется электрический ток, который вызывает термическое повреждение опухоли температурой от 80 °С до 100 °С, что приводит к коагуляционному некрозу. Радиочастотная абляция может выполняться чрескожным, лапароскопическим, торакоскопическим, трансдиафрагмальным путем или посредством открытой лапаротомии. Чрескожная радиочастотная абляция может привести к неполному разрушению опухоли примерно в 20% случаев, в зависимости от размера опухоли. Размер опухолевого поражения является лучшим предиктором полного некроза, как

результата воздействия радиочастотной абляции: при опухолевых узлах менее 2,5 см частота полного некроза может достигать 90%. При узлах более 3 см, по данным многочисленных исследований, частота локальных рецидивов достоверно возрастает [119, 120].

Mazzaferro V. и соисследователи использовали радиочастотную абляцию в качестве противоопухолевой терапии до трансплантации печени – ими было пролечено 50 пациентов с ГЦР в рамках Миланских критериев, проведен один сеанс радиочастотной абляции (чрескожного, лапароскопического или открытого) [121]. Всем пациентам была проведена трансплантация со средним временем ожидания 9,5 месяцев. Полный ответ опухоли был обнаружен в 55% эксплантатов. Рецидив ГЦР наблюдался у 4% пациентов, медиана наблюдения составила 22 месяца. 1- и 3-летняя ОВ составила 95% и 85%, соответственно. Размер опухоли более 3 см и время от начала лечения до трансплантации печени более 1 года были предикторами неполной абляции с признаками последующего местного рецидива.

ТАХЭ – это наиболее распространенный тип противоопухолевой терапии до трансплантации печени у больных с гиперваскулярными опухолями, включая ГЦР [122]. ТАХЭ включает в себя введение эмболизирующего агента, перекрывающего артериальный приток крови к опухоли или существенно его сокращающий. Эмболизирующий агент (микросферы) адсорбируют химиопрепарат и доставляют его к опухоли, усиливая противоопухолевую активность. Из химиопрепаратов обычно используют доксорубицин, цисплатин, митомицин С. [123 -125].

Как правило, ТАХЭ не приводит к серьезным осложнениям, но более чем у 50% пациентов, развивается постэмболизационный синдром, который проявляется в виде боли в животе, лихорадки, тошноты и рвоты. Вместе с тем, при эмболизации сосудов опухолей, развивающихся на фоне цирроза печени, ТАХЭ может ухудшать функцию органа. По данным мировой литературы у пациентов со значительной дисфункцией печени (класс С по шкале Чайлд-Пью)

или нарушением кровотока в воротной вене, ТАХЭ может вызвать тяжелый ишемический гепатит, кровотечение, асцит [126].

Согласно классификации BCLC, ТАХЭ является стандартом лечения пациентов промежуточной стадии. Однако, до настоящего времени отсутствуют достоверные данные о роли ТАХЭ в качестве терапии до трансплантации. Ни одно проспективное исследование не подтвердило его эффективность в снижении показателей выбывания из листа ожидания трансплантации. Были опубликованы противоречивые результаты. Graziadei сообщает о 5-летней выживаемости 94% у 48 пациентов, получавших ТАХЭ в качестве промежуточной терапии перед трансплантацией, с частотой рецидивов после трансплантации 2,4% [8]. Напротив, Maddala со своей командой сообщили о 5-летней выживаемости 61%; однако большинство пациентов удовлетворяли Миланским критериям [127]. Сообщалось об отличных результатах после трансплантации печени у пациентов, получавших ТАХЭ, у которых был рентгенологический ответ: 5-летняя БРВ составила 93% [108]. Напротив, у тех, у кого после ТАХЭ отмечалось прогрессирование либо отсутствие рентгенологического ответа, показатель 5-летней БРВ был значительно ниже (28% против 93%) [108].

Сорафениб длительное время оставался единственной эффективной одобренной системной терапией ГЦР. Сорафениб – мультикиназный ингибитор, действующий на рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), рецептор фактора роста тромбоцитов (PDGFR) и внутриклеточную передачу сигналов каскадом Raf. Сорафениб способен ингибировать рост опухоли и неоангиогенез. ТАХЭ является высокоэффективным методом локального лечения ГЦР, как было указано выше, однако очевидный побочный эффект данной процедуры – мощная стимуляция местных ангиогенных факторов, способствующих повторному росту опухоли, что увеличивает риск метастазирования и ухудшает исход. Учитывая антиангиогенный эффект сорафениба, многие исследователи использовали его в комбинации с ТАХЭ, чтобы ослабить ангиогенный всплеск концентрации VEGF, связанный с гипоксемией в опухоли после проведения ТАХЭ [128, 129].

D. Sansonno со своей исследовательской группой провели проспективное, одноцентровое, плацебо-контролируемое, рандомизированное, двойное слепое клиническое исследование с двумя параллельными группами, получающими традиционное лечение ТАХЭ плюс сорафениб или ТАХЭ плюс плацебо. В общей сложности 62 пациента с ГЦР, которые соответствовали критериям включения, прошли процедуру ТАХЭ в период с октября 2007 г. по январь 2011 г. Они были случайным образом распределены либо в группу сорафениба (n=31), либо в группу плацебо (n=31) [133]. Прогрессирование опухоли отмечено у 21 (68%) пациента в группе сорафениба и у всех 31 пациента (100%) в группе плацебо. Медиана ВВП была значительно больше в группе сорафениба, чем в контрольной группе ($9,2 \pm 5,8$ месяца по сравнению с $4,9 \pm 3,2$ месяца; $p < 0,001$; отношение рисков 2,5; 95% доверительный интервал 1,66–7,56).

Противоопухолевая терапия до трансплантации печени может являться безопасным и эффективным средством для облегчения перехода пациентов с ГЦР к трансплантации печени. Кроме того, ответ на противоопухолевую терапию до трансплантации печени может дать представление о биологическом поведении опухолей и служить критерием выбора для трансплантации печени. Противоопухолевая терапия до ортотопической трансплантации печени также может успешно снизить опухолевую нагрузку и повысить вероятность успешной трансплантации печени. Однако в имеющихся мировых рекомендациях нет четких показаний к назначению противоопухолевой терапии до трансплантации печени, нет и информации о наиболее продуктивном методе, из выше перечисленных. Чаще всего, в мировых исследованиях используются их комбинации. Проспективные же исследования, сравнивающие эффективность различных форм комбинаций противоопухолевой терапии до трансплантации печени ограничены малыми выборками. Все вышеперечисленное создает предпосылки для продолжения исследования противоопухолевой терапии до трансплантации печени.

1.6 Подходы к противоопухолевой терапии гепатоцеллюлярного рака перед ортотопической трансплантацией печени в мировой литературе

Мировое медицинское сообщество активно исследует различные варианты противоопухолевой терапии до ортотопической трансплантации печени и их влияние на выживаемость после проведенной трансплантации.

Группа ученых во главе Chun Han Nigel Tan опубликовали в 2018 г. работу под названием «Bridge-терапия – это мост в никуда?», в которой ученые задавались вопросом – а так ли на самом деле необходима Bridge-терапия. [114].

В исследовании, проведенном Chun Han Nigel Tan и его командой приняло участие 65 пациентов с ГЦР, 29 из них не получали терапию до трансплантации, 36 пациентов получили различную терапию до трансплантации.

В группе пациентов, не получавших терапию, трансплантация была проведена у 19 (65,5%) больных, остальные пациенты выбыли из листа ожидания трансплантации. 3-летняя ОВ составила 80% в данной группе, 3-летняя БРВ – 77%.

В группе пациентов, получавших неoadьювантную терапию, трансплантацию выполнили 20 пациентам (55,6%).

3-летняя ОВ составила также 84% в данной группе, 3-летняя БРВ – 71%.

При этом среднее время нахождения в листе ожидания трансплантации составила 180 и 291 день в группе без терапии и группе неoadьювантной терапии, соответственно.

Таким образом можно отметить отсутствие значимых изменений в показателях ОВ ($p=0,862$) и БРВ ($p=0,585$), однако стоит обратить внимание, что среднее время ожидания в листе ожидания трансплантации для пациентов, получавших неoadьювантную терапию было больше в 1,6 раза.

Влияние противоопухолевой терапии до трансплантации печени на БРВ изучали также Cucchetti A, Cescon M., с командой [99]. В их исследовании приняло участие 315 пациентов, 53 из которых не соответствовали МК. Во время нахождения в листе ожидания трансплантации пациентам проводилась

противоопухолевая терапия. Тип противоопухолевой терапии определялся индивидуально для каждого пациента на междисциплинарном консилиуме. Ответ на противоопухолевую терапию до трансплантации печени оценивался в соответствии с критериями mRECIST. Переменные, которые оказались значительно связаны с ответом на противоопухолевую терапию до трансплантации печени, включали уровень АФП при диагностике ГЦР ($p=0,026$), количество опухолей ($p=0,001$), тип противоопухолевой терапии до трансплантации печени ($p=0,001$). Пациенты с полным ответом на противоопухолевую терапию до трансплантации печени показали тенденцию к более длительной общей выживаемости по сравнению с пациентами, у которых был частичный ответ или отсутствие ответа ($p=0,098$). 1-, 3- и 5-летняя выживаемость у пациентов с полным ответом на bridge-терапию составляла 87,9%, 79,8%, 79,3%, соответственно. Для пациентов с частичным ответом или не ответившим на bridge-терапию эти значения были 84,0 %, 74,1%, 69,2%.

Переменными, оказавшими наибольшее негативное влияние на выживаемость после трансплантации, стали – наличие вирусного гепатита С (HCV) ($p=0,002$) и наличие гистологически подтвержденной микрососудистой инвазии ($p=0,016$).

Не менее интересная работа была проведена Ravaoli M. и его коллегами. Авторы исследовали влияние терапии до трансплантации на ОВ и ВБП [115].

Пациенты были разделены на 4 группы.

В 1 группу вошли пациенты, которым была проведена down-staging терапия с эффектом ($n=65$). Среднее время пребывания в листе ожидания трансплантации 362 дня.

Во 2 группу вошли пациенты, которым была проведена down-staging терапия, но эффект от терапии не достигнут ($n=30$). Среднее время пребывания в листе ожидания трансплантации 180 дней.

В 3 группу вошли пациенты, которым было невозможно проведение down-staging терапии в связи с декомпенсацией функции печени ($n=27$). Среднее время пребывания в листе ожидания трансплантации 141 дня.

В 4 группу вошли пациенты, распространенность заболевания которых на момент включения в исследование была в рамках Миланских критериев, в связи с чем, терапия данным пациентам не проводилась (n=186). Среднее время пребывания в листе ожидания трансплантации 285 дня.

Критериями исключения из данного исследования являлись: уровень АФП выше 400 нг/дл, макрососудистая или инвазия в желчные протоки.

В качестве противоопухолевой терапии до трансплантации печени использовались следующие варианты: ТАХЭ, инъекция этанола, радиочастотная абляция и их комбинации.

5-летняя ОВ по группам составила: в 1 группе – 64%, во 2 группе 60%, 3 группе 66%, в 4 группе составила 75%, ($p = n.s.$).

Вероятность наступления рецидива в 1 группе – 7,6%, во 2 группе 20,9%, в 3 группе 31,6 %, в 4 группе составила 30,4 %, ($p < 0,001$).

Таким образом, нет значимого отличия в показателях ОВ между группами, но вероятность наступления рецидива ниже для пациентов в Миланских критериях и пациентов с успешно проведенной неoadьювантной терапией.

Влияние понижения стадии за счет проведения противоопухолевой терапии до трансплантации печени изучали также Affonso В. В. со своей командой [106]. В данном исследовании в качестве метода понижения стадии использовалась ТАХЭ. В данном исследовании описываются результаты, полученные на 107 пациентах с ГЦР, которые наблюдались в клинике с 1 апреля 2011 г. - по 30 июня 2014 г. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от распространенности опухолевого процесса. Пациенты в рамках Миланских критериев вошли в группу Bridge-терапии (n=87), а пациенты вне Миланских критериев – в группу Down-staging (n=20). CR чаще наблюдался в группе Bridge-терапии ($p=0,004$). Однако, поскольку PR чаще возникал в группе с down-staging, не было статистически значимой разницы в частоте объективных ответов между группами ($p=0,105$). В данном исследовании оценивалось влияние исходных характеристик пациента на ОВ и БРВ. Было установлено, что возраст пациента, пол, этиология, Чайлд-Пью, MELD, АФП, количество опухолей и максимальный

диаметр опухоли до терапии не оказывают значимого влияния на выживаемость. Не было также статистической разницы между ОВ ($p=0,955$) и БРВ ($p=0,955$) между подгруппами [130].

Таким образом, исследование показало отсутствие значимых различий в выживаемости у пациентов в рамках Миланских критериев и группой вне критериев. Авторы работы рекомендуют использовать метод понижения стадия для расширения возможностей радикального лечения у пациентов с распространенностью процесса вне Миланских критериев [137]. Györi G. P. со своей командой также исследовал влияние противоопухолевой терапии до ортотопической трансплантации печени на выживаемость [138]. В их исследовании приняло участие 146 пациентов. Они были разделены на 2 группы в зависимости от распространенности процесса. В группе down-staging вошло 44 пациента, им предлагались следующие методы лечения: ТАХЭ ($n=33$), РЧА, алкоголизация ($n=7$), количество пациентов без терапии – 4. Девятнадцать пациентов данной группы были успешно переведены в Миланские критерии по итогам противоопухолевой терапии до трансплантации печени.

В группу Bridge-терапии вошло 102 человека. ТАХЭ в этой подгруппе получило 48 человек, радиочастотную абляцию, алкоголизацию – 32 человека, количество пациентов, не получивших никаких методов лечения в данной подгруппе – 22 пациента.

По данным критериев mRECIST у 25 пациентов (27,2%) в результате проведенного противоопухолевого лечения был достигнут полный ответ (CR), у 29 (31,5%) пациентов - частичный ответ (PR), у 26 пациентов (28,3%) была достигнута стабилизация заболевания (SD) и у 12 пациентов (3,0%) было зафиксировано прогрессирование заболевания (PD).

Пациенты, получавшие ТАХЭ, имели самую высокую частоту полного ответа (41,2%). Пациенты, получавшие комбинированное лечение, показали самый низкий уровень полного ответа (12,5%).

Кроме того, пациенты, получавшие радиочастотную абляцию (РЧА), также показали самый высокий уровень некроза опухолевой ткани (84,9% против 72,0%

ТАХЭ и 64,9% алкоголизация). Пациенты, получавшие комбинированную противоопухолевую терапию до трансплантации печени, показали самый низкий уровень некроза опухолевой ткани – 56,4% ($p=0,15$).

Общая выживаемость в течение 1, 3 и 5 лет была сопоставима для пациентов из группы down-staging терапии и Bridge-терапии: 85% против 94%, 74% против 72% и 67% против 68%, соответственно ($p=0,67$).

Пациенты, которым проводилась комбинированная противоопухолевая терапия до трансплантации печени, показали более низкую выживаемость через 1, 3 и 5 лет после трансплантации по сравнению с пациентами, которые получали любой один вид противоопухолевой терапии до трансплантации печени (68%, 58% и 58% по сравнению с 82%, 75% , и 70%; $p=0,05$) [133].

Факт меньшей эффективности терапии у пациентов, которым потребовалась комбинированная противоопухолевая терапия до трансплантации печени может указывать на большую биологическую агрессивность опухоли [138].

Sunyoung Lee со своими коллегами провели ретроспективное исследование, в котором оценили влияние противоопухолевой терапии до трансплантации печени на выживаемость после трансплантации печени. Исследование включало 896 пациентов – кандидатов на трансплантацию печени с ГЦР в период с июня 2005 г. по май 2015 г. [134].

Пациенты были стратифицированы в соответствии с исходной стадией опухоли по OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network) и наличием локорегионарной терапии до трансплантации печени.

208 пациентам (23,2%) была проведена трансплантация печени без предварительной терапии. Остальные 688 (76,8%) пациентов получали предоперационную терапию.

В течение периода наблюдения (медиана 89 месяцев) рецидив ГЦР после трансплантации печени был выявлен у 17,7% (159 из 896) пациентов. В течение периода наблюдения умерло 149 (16,6%) пациентов, 110 пациентов умерли от прогрессирования ГЦР.

У пациентов с исходным OPTN T1 и T2, 5-летние показатели БРВ и ОВ не показали статистически значимой разницы между трансплантацией печени с предварительно проведенной противоопухолевой терапией до трансплантации печени и без нее.

У пациентов с исходным OPTN T3 5-летняя БРВ была выше у пациентов с эффективной противоопухолевой терапией до трансплантации печени, чем у пациентов без предварительно проводимой терапии (83,5% против 59,9%, $p=0,012$). Пациенты с безуспешной противоопухолевой терапией до трансплантации печени имели значительно более низкие показатели 5-летней БРВ и ОВ после трансплантации по сравнению с пациентами с успешной проведенной противоопухолевой терапией (27,1% против 83,5%, $p < 0,001$; 55,0% против 83,3%, $p < 0,001$).

Кроме того, 5-летние показатели БРВ и ОВ у пациентов с исходным OPTN T1 или T2 с прогрессированием на противоопухолевой терапии до трансплантации печени были значительно ниже, чем у пациентов с исходным OPTN T3, но успешной противоопухолевой терапией до трансплантации печени (34,2% против 83,5%, $p < 0,001$; 50,2% против 83,3%, $p < 0,001$).

Многофакторный анализ продемонстрировал, что возраст ($p < 0,001$), АФП перед ТП < 70 нг/мл ($p=0,034$), отсутствие микроваскулярной инвазии ($p < 0,001$) и отсутствие сателлитных узлов ($p < 0,001$) были значимыми независимыми предикторами эффективной противоопухолевой терапией до трансплантации печени.

Многофакторный анализ также показал значимое отрицательное влияние на БРВ и ОВ уровня АФП перед трансплантацией печени ≥ 70 нг/мл ($p=0,001$), распространенности ГЦР выше Миланских критериев ($p < 0,001$) и положительного результат ПЭТ ($p < 0,001$).

Таким образом, авторы статьи делают вывод о целесообразности проведения противоопухолевой терапии до трансплантации печени, так как в результате можно выявить пациентов с потенциально более агрессивными опухолями (OPTN T1 или T2 с прогрессированием на фоне противоопухолевой

терапией до трансплантации печени) и добиться приемлемых долгосрочных результатов у пациентов OPTN T3 при успешном понижении стадии [134].

Противоречащие, в определенной степени, результаты были получены исследовательской группой Renner P., который также рассматривал влияние успешно проведенной противоопухолевой терапии до трансплантации печени на БРВ и ОВ [135].

В их исследование было включено 525 пациента, которые прошли один или несколько видов противоопухолевой терапии до трансплантации печени. Медиана наблюдения составила 5,3 года. Противоопухолевая терапия до трансплантации печени состояла в основном из трансартериальной химиотерапии (47,1%), радиочастотной абляции (19,1%) и хирургической резекции (5,4%). Средний возраст когорты составлял 57,8 лет, большинство испытуемых составляли мужчины (87,7%). Среднее время нахождения в листе ожидания трансплантации составило 222 дня, максимально – 7,25 года. Большинство опухолей были меньше 3 см (58,3% на момент включения в список), при этом у большинства пациентов (51,7%) наблюдалось единичное опухолевое поражение. Примерно две трети пациентов имели распространенность ГЦР в рамках Миланских критериев на момент включения в лист ожидания трансплантации (68,3%; выявлено с помощью визуализации) и трансплантации (63,1%; на основании отчета о патологии эксплантата).

Переменные: возраст, время нахождения в листе ожидания, уровень АФП перед трансплантацией печени, распространенность опухоли в рамках Миланских критериев и прогрессирование опухоли в процессе противоопухолевой терапии до трансплантации печени были включены в многовариантный регрессионный анализ Кокса, чтобы определить их влияние на БРВ и ОВ. Уровень АФП до трансплантации печени коррелировал с БРВ ($p=0,035$) и ОВ ($p=0,005$). Распространенность опухоли за пределы Миланских критериев при включении в анализ не показала значительного влияния на ОВ, но была значительно связана с БРВ ($p=0,007$). Прогрессирование опухоли во время противоопухолевой терапии до трансплантации печени и общая опухолевая нагрузка (статус МК) были

факторами стратификации в данном исследовании. Среднее значение БРВ составило 6,5 лет в подгруппе пациентов в рамках Миланских критериев с контролируемым ростом опухоли по сравнению с 5,5 года в подгруппе пациентов с прогрессирующим ростом опухоли ($p=0,002$). В подгруппе с пациентами вне Миланских критериев не было отмечено различий в БРВ между пациентами с контролируемым или прогрессирующим заболеванием. Аналогичные результаты наблюдались и для ОВ. Пациенты, с ГЦР, соответствовавшие МК, в случае эффективно проведенной противоопухолевой терапии (PR, CR, SD) до трансплантации печени имели значительно лучшие показатели выживаемости (5-летняя выживаемость 82,2%) в сравнении с пациентами в рамках Миланских критериев, у которых была зафиксирована прогрессия заболевания (5-летняя выживаемость 65%) ($p < 0,001$). Ответ на противоопухолевую терапию до трансплантации печени у пациентов вне Миланских критериев никак не повлиял на ОВ; медиана выживаемости составила 6,2 (5,5–7,0) лет у пациентов с контролируемым заболеванием по сравнению с 5,4 (4,6–6,2) годами у пациентов с прогрессирующим заболеванием ($p=0,726$).

Авторы также проанализировали влияние прогрессирования опухоли в рамках Миланских критериев на выживаемость: в анализ, включались пациенты, заболевание которых оставалось в пределах Миланских критериев даже в результате опухолевой прогрессии в процессе противоопухолевой терапии до трансплантации печени. Медиана БРВ у данных пациентов составила 5,5 лет (4,5–6,5) в сравнении с 6,5 годами (6,1–6,9) у пациентов с контролем опухоли ($p=0,089$). Различия статистически не значимы. Тогда как изменения ОВ были значимыми – 5,5 лет (4,5–6,5) по сравнению с 6,8 (6,4–7,1) годами; ($p=0,021$) у пациентов с контролем заболевания.

Обобщая полученные данные: 184 пациента, распространенность опухолевого процесса которых сохранялась в рамках Миланских критериев в течение периода нахождения в Листе ожидания трансплантации, имели значительно лучшие результаты, чем все другие подгруппы – БРВ 6,3 года ($p=0,008$) и ОВ 6,6 лет ($p=0,030$), соответственно. Тридцать семь пациентов с

успешным понижением стадии имели медиану БРВ 4,7 года и ОВ 6,2 года. Пятилетняя выживаемость (ОВ) составила 79,5% у пациентов с ГЦР, никогда не превышающих Миланских критериев, по сравнению с 61% среди пациентов, у которых заболевание было снижено в результате противоопухолевого лечения до трансплантации печени [135].

Большинство авторов крупных многоцентровых исследований изучали целесообразность проведения противоопухолевой терапии до ортотопической трансплантации печени, оценивая ее влияние на общую и безрецидивную выживаемость. Mazzaferro V. со своими коллегами подошли к этому вопросу иначе – они оценили необходимость проведения трансплантации печени в случае успешно проведенной противоопухолевой терапии до принятых критериев трансплантации печени [116].

Авторы провели открытое проспективное многоцентровое рандомизированное исследование в девяти итальянских центрах трансплантологии. Было набрано 74 пациента в возрасте 18–65 лет с гепатоцеллюлярной карциномой за пределами Миланских критериев, отсутствием макрососудистой инвазии, отсутствием внепеченочного распространения, Child-Pugh A-B. Пациентам была проведена противоопухолевая терапия до трансплантации печени в целях снижения опухолевой нагрузки с помощью локорегионарной, хирургической или системной терапии в соответствии с мультидисциплинарным решением. В исследование попадали только пациенты с успешно проведенной противоопухолевой терапией до трансплантации печени – эффективным down-staging – понижением стадии до Миланских критериев. 29 пациентов выбыли из исследования до рандомизации, а 45 были распределены случайным образом: 23 в группу трансплантации и 22 в контрольную группу (трансплантация не проводилась). Контрольная группа получала последовательность локорегионарного и системного лечения во время зафиксированного прогрессирования опухоли.

5-летняя БРВ составила 76,8% в группе трансплантации по сравнению с 18,3% в контрольной группе ($p=0,003$). 5-летняя общая выживаемость составила

77,5% в группе трансплантации по сравнению с 31,2% в контрольной группе ($p=0,035$).

Авторы исследования делают вывод об улучшении показателей БРВ и ОВ у пациентов с проведенной трансплантацией печени в группе больных с успешной downstaging терапией в сравнении со стандартным лечением, но без последующей трансплантации печени.

Изучение терапии ранних стадий ГЦР несомненно является актуальной проблемой в современной онкологии. Резекция печени представляет собой высокоэффективный метод, однако он часто невозможен в применении в связи с наличием выраженного цирроза печени. Проведение трансплантации печени устраняет как первичную опухоль печени, так и предраковое заболевание – цирроз [53]. Адекватный отбор является обязательным условием длительной БРВ и ОВ пациентов после ортотопической трансплантации печени.

Золотым стандартом во всем мире являются Миланские критерии, разработанные в 1996 г. V. Mazzafero и соавторами – опухолевое поражение печени, ограниченное солитарным узлом, диаметром не более 5 см или тремя узлами, каждый из которых не более 3 см [9, 52]. Миланские критерии приняты большинством трансплантационных центров мира и позиционируются как базис в определении показаний к трансплантации печени у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой [56, 57]. Однако мировые исследования последних лет показывают, что не только размеры и количество опухолевых узлов определяют прогноз выживаемости – большое значение в определении прогноза отводится биологическим свойствам опухоли, таким как: уровень АФП, степень дифференцировки опухоли, NLR, ответ на Противоопухолевую терапию до трансплантации печени [57, 80].

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России накопился собственный опыт наблюдения за пациентами с ГЦК после успешно проведенной ортотопической трансплантации печени. Он представлен в данной работе.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Диссертационная работа выполнена на базе онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №17 отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. В исследование включены пациенты с диагнозом гепатоцеллюлярная карцинома, которые рассматривались как кандидаты на трансплантацию и направлялись в клинику с октября 2010 г. по январь 2020 г. для рассмотрения вопроса о целесообразности проведения лечения до трансплантации печени. Из исследования были исключены пациенты, которые выбыли из листа ожидания трансплантации или отказались от трансплантации печени.

С октября 2010 г. по январь 2020 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина наблюдалось 66 пациентов с диагнозом ГЦР, которым была рекомендована трансплантация печени. Из них 28 пациентов не получали никакого типа лечения до трансплантации печени и вошли в контрольную группу, тогда как остальные 38 пациентов до трансплантации получали различные виды ПОЛ (противоопухолевого лечения). Три пациента выбыли из листа ожидания трансплантации. В окончательный анализ было включено 35 пациентов. В группе пациентов, получавших противоопухолевое лечение до трансплантации печени, выделены 2 подгруппы больных: подгруппы bridge-терапии и подгруппа down-staging терапии. Подгруппа bridge-терапии включала 21 (60%) пациента, распространенность опухолевого процесса которых исходно была в Миланских критериях. Подгруппа down-staging терапии включала 14 (40%) пациентов, распространенность опухолевого процесса этих пациентов выходила за границы Миланских критериев. Исходные демографические данные пациентов, характеристики опухоли и заболевания были сопоставимы между двумя группами и подробно описаны в таблице 5.

Таблица 5 – Демографические данные и характеристика заболевания пациентов, вошедших в исследование

	Всего (n=63)	Группа противо- опухолевого лечения до ОТП (n=35)	Группа без противо- опухолевого лечения до ОТП (n=28)	p-value
Пол				
Мужской	48 (76,1%)	26 (74,3%)	22 (78,6%)	0,772
Женский	15 (23,9%)	9 (25,7%)	6 (21,4%)	
Вирусные гепатиты				
Гепатит В	9 (14,2%)	5 (14,3%)	4(14,3%)	0,834
Гепатит С	41(65%)	23 (65,7%)	18 (64,3%)	
Гепатит В+D	4 (6,6%)	2 (5,7%)	2 (7,1%)	
Не оценен	9 (14,2%)	5 (14,3%)	4(14,3%)	
Цирроз печени				
СР-А	31 (49,2%)	25 (71,4%)	6 (21,4%)	<0,0001
СР-В	13 (20,6%)	7 (19,9%)	6 (21,4%)	
СР-С	14 (22,2%)	-	14 (50%)	
Нет цирроза	2 (3,17%)	2 (5,8%)	-	
Не оценен	3 (4,83%)	1 (2,9 %)	2 (7,2%)	
Характеристика опухоли				
Степень дифференцировки				
Высокая	17 (26,9%)	5 (14,3%)	12(42,9%)	

Умеренная	22 (34,9%)	16 (45,7%)	6 (21,5%)	0,026
Низкая	20 (31,7%)	10 (28,6%)	10 (35,6%)	
Не оценен	4 (6,5%)	4 (11,4%)	0	
BCLC				
BCLC-A	24 (38%)	13 (37,1%)	11 (39,3 %)	0,445
BCLC-B	20 (31,7%)	10 (28,6%)	10 (35,7%)	
BCLC-C	16 (25,3%)	9 (25,7%)	7 (25%)	
Не оценен	3 (5%)	3 (8,6%)	0	
Миланские критерии ОТП				
Да	33 (47,6%)	20 (57,1%)	13 (46,4%)	0,453
Нет	30 (52,4%)	15 (42,9%)	15 (53,6%)	
Не оценен				
Калифорнийские критерии ОТП				
Да	38 (60,4%)	22 (62,9%)	16 (57,1%)	0,796
Нет	25 (39,6%)	13 (37,1%)	12 (42,9%)	
Тромбоз ветвей воротной вены				
Да	17 (27%)	10 (28,6%)	7 (25%)	0,783
Нет	46 (73%)	25 (71,4%)	21 (75%)	
АФП				
АФП <400 нг/мл	37 (58,7%)	19 (54,3%)	18 (64,3%)	0,452
АФП ≥ 400 нг/мл	17 (27%)	10 (28,6%)	7 (25,0%)	0,783
Не оценен	9 (14,3%)	6 (17,1%)	3 (10,7%)	
Среднее время ожидания трансплантации печени		10,13 месяца	6,8 месяца	0,561

Учитывая мультимодальный подход к лечению ГЦР, пациенты получали различные варианты лечения: системная терапия сорафенибом (получили 68,6% больных), ТАХЭ (получили 83,2% больных), резекция печени (получили 8,6% больных), РЧА (получили 11,5% больных).

Данные о комбинациях перечисленных видов лечения, полученных пациентами перед трансплантацией печени, представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Варианты комбинаций терапии в группе противоопухолевого лечения до ортотопической трансплантации печени

Вариант лечения	Количество пациентов, получавших данный вид лечения (n=35)
Системное лечение + хирургическое лечение	3 (9%)
Локорегионарное лечение	11 (31%)
Системное + локорегионарное лечение	19 (54%)
Только системное лечение	2 (6%)

В исследовании 35 пациентов (55,5%) получали противоопухолевое лечение до трансплантации печени, находясь в списке ожидания трансплантации. Исходные характеристики пациентов и заболевания были одинаковыми в двух группах, как показано в таблице 5. Однако в группе пациентов без противоопухолевого лечения до трансплантации печени наблюдалось значительное количество больных с декомпенсированным циррозом печени (n=14; 50%), в то время как в группе пациентов, получавших противоопухолевое лечение, пациентов с циррозом печени CP-C не было.

Также группы были разнородны по степени дифференцировки опухоли: в группе лечения до трансплантации преобладали пациенты с опухолями с высокой степенью дифференцировки (n=12 (42,9%)), в то время как в

контрольной группе, преобладали пациенты, опухоли которых характеризовались как умеренно дифференцированные ($n=16$ (45,7%)).

Следует также обратить внимание на среднее время ожидания трансплантации печени, которое составило 10,3 месяца в группе противоопухолевой и 6,8 месяцев в группе без ПОТ, ($p=0,561$).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Оценка эффективности проведенного противоопухолевого лечения до ортотопической трансплантации печени

В подгруппе bridge-терапии (n=21) прогрессирование опухолевого процесса было выявлено у 29% (n=6) больных, стабилизация заболевания – у 47% (n=10) больных, частичного ответа удалось достигнуть у 14% (n=3) больных, полный опухолевый ответ наблюдался у 5% (n=1). У 5% (n=1) пациентов не удалось оценить эффект проведенной терапии в связи с отсутствием необходимых данных в архиве [144].

В подгруппе down-staging (n=14) терапии прогрессирование опухолевого процесса было выявлено у 29% (n=4) больных, стабилизация заболевания – у 50% (n=7) больных, частичного ответа удалось достигнуть у 14% (n=2) больных, полный опухолевый ответ наблюдался у 7% (n=1). В рамки Миланских критериев удалось перевести 18% пациентов (Таблица 7).

Таблица 7 – Эффективность лечения в группе противоопухолевой терапии до трансплантации печени

Подгруппа bridge-терапии		Подгруппа down-staging терапии	
PD	29% (n=6)	PD	29% (n=4)
SD	47% (n=10)	SD	50% (n=7)
PR	14% (n=3)	PR	14% (n=2)
CR	5% (n=1)	CR	7% (n=1)
Не оценен	5% (n=1)	Переведен в МК	18% (n=25)
PD – прогрессирование процесса, SD – стабилизация заболевания, PR – частичный ответ, CR – полный ответ, МК – Миланские критерии			

Эффективность проведенного лечения в зависимости от вида противоопухолевой терапии представлена в таблице 8.

Таблица 8 – Эффективность проведенного лечения в зависимости от вида противоопухолевой терапии

Вариант лечения	Количество пациентов, получавших данный вид терапии (n=35)	Эффект от проведенной противоопухолевой терапии
Системное лечение + хирургическое лечение	3 (9%)	CR 33,3% (n=1) PD 66,6% (n=2)
Локорегионарное лечение	11 (31%)	SD 63,6% (n=7) PD 27,2% (n=3) Не оценен – 9,2% (n=1)
Системное лечение + локорегионарное лечение	19 (54%)	PR 26,3% (n=5) SD 42% (n=8) PD 31,7% (n=6)
Только системное лечение	2 (6%)	CR 50% (n=1) SD 50% (n=1)
PD – прогрессирование процесса, SD – стабилизация заболевания, PR – частичный ответ, CR – полный ответ		

По нашим данным эффективность локорегионарной терапии и комбинации локорегионарной терапии и системного лечения оказалось равнозначной (63,4% контроля заболевания и 68,3%, соответственно). Прогрессирование опухолевого процесса выявлено в 31,7% случаев. Самыми малочисленными группами больных оказались группы комбинации системной терапии и хирургического лечения (3 человека) и группа только системного лечения (2 человека). В группе системного

лечения у 1 пациента отмечен полный эффект и у 1 пациента отмечена стабилизация заболевания.

В группе комбинации системного лечения и хирургического были зафиксированы полный эффект и стабилизация заболевания (Таблица 8).

В рамках данного исследования мы также оценили влияние эффективно проведенного лечения - контроля заболеваемости по RECIST 1.1. на БРВ и ОВ (Рисунки 1, 2).

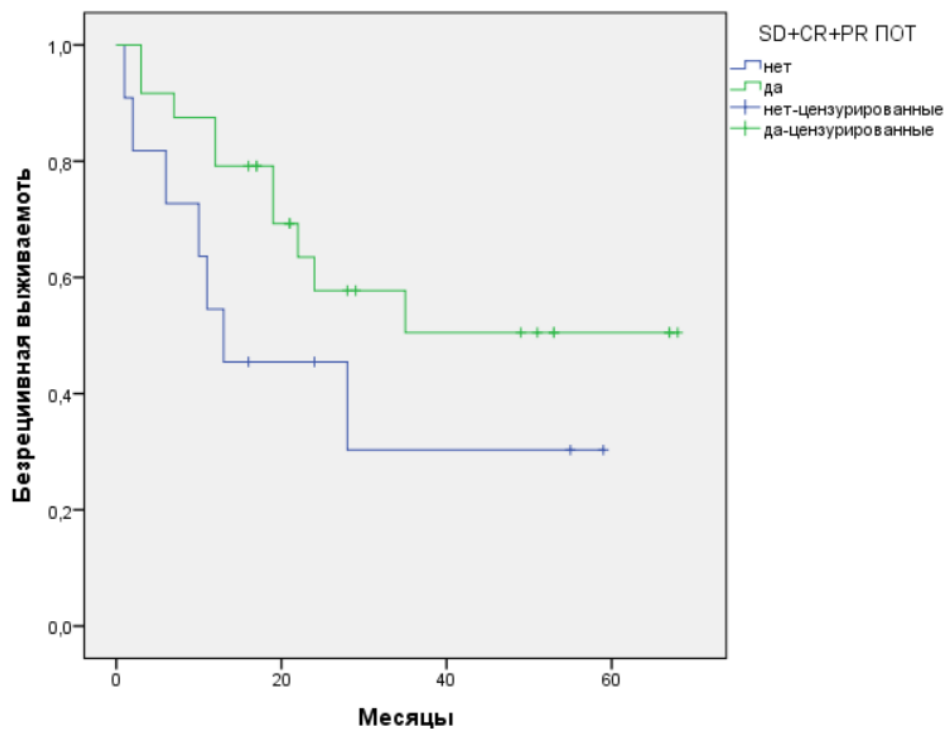


Рисунок 1 – Влияние эффективности противоопухолевого лечения (SD+CR+PR) на БРВ. LogRank=0,123

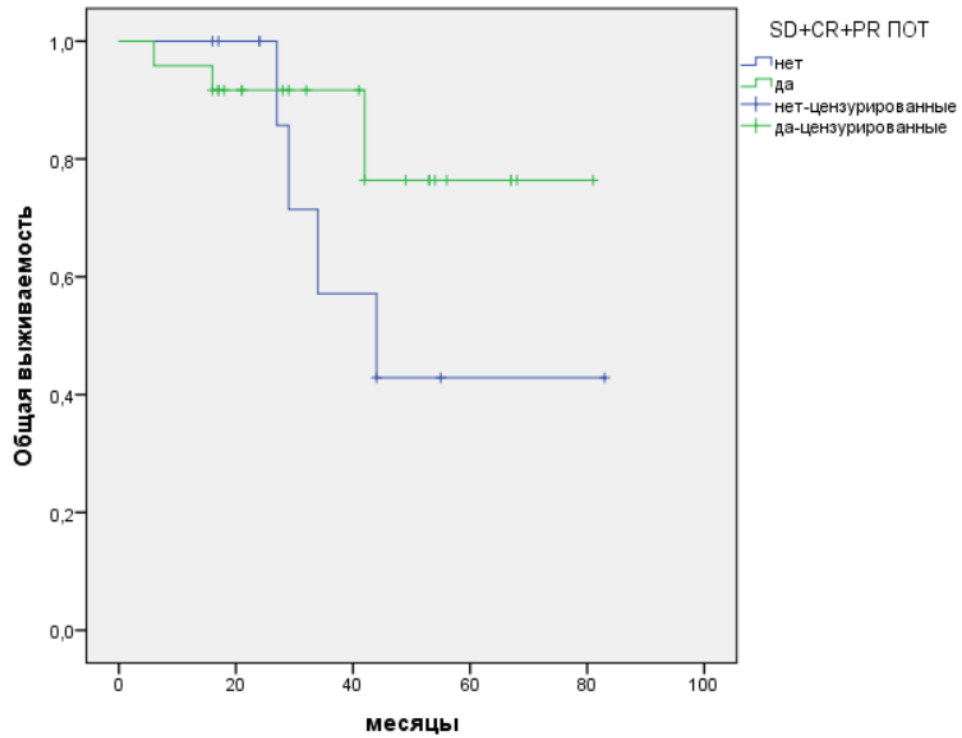


Рисунок 2 – Влияние эффективности противоопухолевого лечения (SD+CR+PR) на ОВ, LogRank=0,184

Влияние эффективно проведенного лечения – объективного ответа по RECIST 1.1 на БРВ и ОВ представлено на рисунках 3, 4.

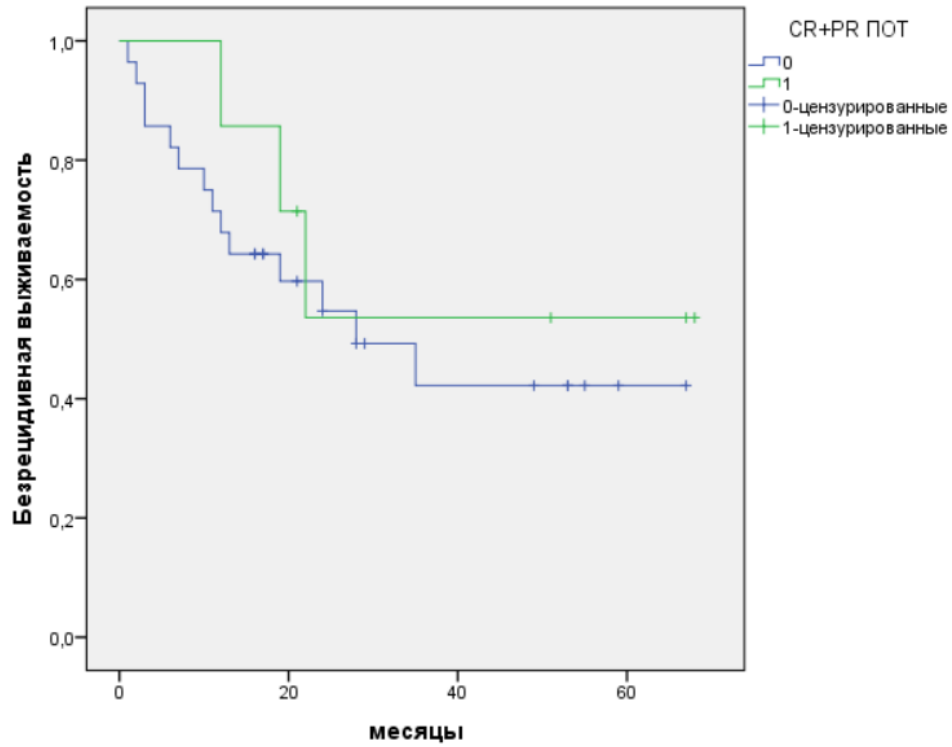


Рисунок 3 – Влияние эффективности противоопухолевого лечения (CR+PR) на БРВ. LogRank=0,522

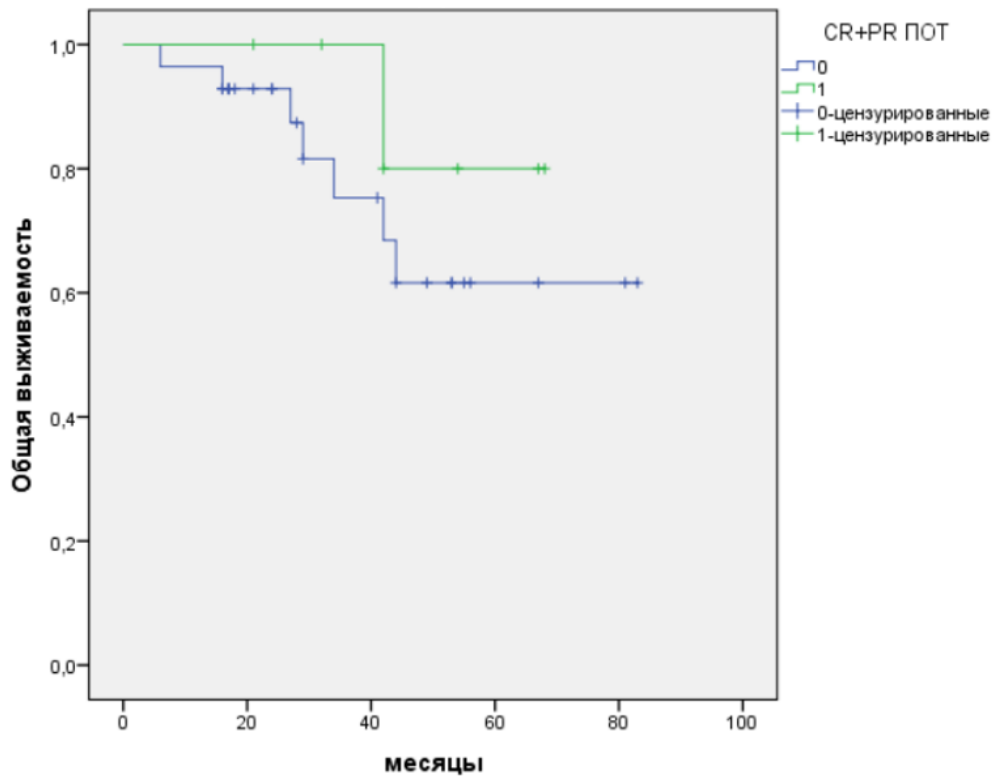


Рисунок 4 – Влияние эффективности противоопухолевого лечения (CR+PR) на ОВ. LogRank=0,375

Статистический анализ не показал значимого влияния эффективно проведенного лечения – частичного эффекта и объективного эффекта (частичный эффект и стабилизация заболевания) на ОВ и БРВ.

Была проведена оценка безопасности проведения противоопухолевого лечения до трансплантации в исследуемой группе (35 пациентов). Не было отмечено ни одного серьезного нежелательного явления (НЯ).

Из НЯ в процессе предоперационного лечения были отмечены ниже описанные.

Гепатотоксичность в составе постэмболизационного синдрома (повышение печеночных трансаминаз 1-2 степени, гипербилирубинемия 1 степени) была отмечена у 48% пациентов – у всех пациентов, получавших ТАХЭ. В процессе терапии сорафенибом была отмечена артериальная гипертензия 1-2 степени у 13 пациентов (40%), ладонно-подошвенный синдром у 10 пациентов (28%), гипербилирубинемия 1-2 степени, повышение печеночных трансаминаз отмечена у 5 пациентов (14%).

У 3 (9%) пациентов в связи с артериальной гипертензией 3 степени препарат был временно отменен, после чего возобновлен с редукцией дозы в 50%.

У 1 (3%) пациента препарат был отменен в связи с гипербилирубинемией 3 степени, возобновление препарата с редукцией дозы в 50% не вызвало повторного повышения билирубина.

Несмотря на наличие нежелательных явлений ни в одном случае они не стали причиной отмены противоопухолевого лечения. Ни один случай выбывания из листа ожидания трансплантации не был связан с выявленными нежелательными явлениями.

3.2 Факторы прогноза безрецидивной выживаемости и общей выживаемости

С помощью однофакторного анализа была проанализирована группа факторов, предположительно оказывающая влияние на БРВ (Таблица 9).

При однофакторном анализе клиническую значимость показали такие факторы, как «степень дифференцировки опухоли» ($p=0,018$), «стадия BCLC-C» ($p=0,059$), «распространенность опухолевого процесса в рамках Миланских критериев» ($p=0,033$), «распространенность опухолевого процесса в рамках Калифорнийских критериев» ($p=0,013$).

Таблица 9 – Влияние клиничко-морфологических факторов на БРВ по данным однофакторного анализа

Параметр		ОР (95% ДИ)	P
Пол	Женский vs. мужской	1,495 (0,607-3,680)	0,381
Степень дифференцировки	Высокая vs. умеренная vs. низкая	2,412 (1,161-5,011)	0,018
Нахождение в ЛОТ	Более 6 месяцев vs. < 6 месяцев	1,609 (0,726-3,566)	0,242
Вирусный гепатит	Да vs. нет	1,824 (0,545-6,108)	0,330
Цирроз	CP-A/CP-O	1,522 (0,712-3,254)	0,279
	CP-B	0,547 (0,190-1,574)	0,263
	CP-C	0,920 (0,373-2,270)	0,857

BCLC	A	0,569 (0,264-1,225)	0,150
	B	0,937 (0,428-2,054)	0,871
	C	2,061 (0,972-4,369)	0,059
Миланские критерии (да vs. нет)	0,451 (0,216-0,938)		0,033
Калифорнийские критерии (да vs. нет)	0,398 (0,192-0,822)		0,013
Тромбоз воротной вены (да vs. нет)	1,800 (0,850-3,812)		0,125
АФП более 400 нг/мл (да vs. нет)	1,885 (0,855-4,155)		0,116
Проведение ПОТ (да vs. нет)	1, 235 (0,587-2,597)		0,578

Для факторов, показавших свою значимость при однофакторном анализе, проведен дополнительный анализ: оценены 1-, 2-, 3-летняя БРВ, медиана безрецидивной выживаемости. (Таблица 10).

Также мы оценили влияние перечисленных выше факторов на БРВ по методу Kaplan-Meier. Графическая иллюстрация влияния факторов на выживаемость приведена ниже.

Таблица 10 – Влияние отдельных клинико-морфологических факторов на 1-, 2-, 3-летняя безрецидивную выживаемость; медиана безрецидивной выживаемости

Параметр		Медиа на БРВ (месяц ы)	1- летняя БРВ	3- летняя БРВ	5- летняя БРВ
Степень дифференцировки	высокая, умеренная	100	86±5,3%	60±8,3%	56±8,7%
	низкая	19	60±11%	36±11%	36±11%
BCLC	BCLC-0/A/B	62	87±4,9%	57±8,2%	52±8,8%
	BCLC-C	11	50±12%	37±12%	37±12%
Миланские критерии	в рамках миланских критериев	62	94±4,2%	63±9,6%	57±10,4 %
	вне миланских критериев	19	59±9,0%	40±9,5%	40±9,5%
Калифорнийские критерии	в рамках калифорнийских критериев	62	92±4,0%	64±9,2%	57±10%
	вне калифорнийских критериев	14	56±9,9%	35±9,7%	35±9,7%

При сравнении по методу Kaplan-Meier выявлено значимое отличие в БРВ у групп пациентов при сравнении по фактору – «степень дифференцировки», LogRank =0,020 (Рисунок 5).

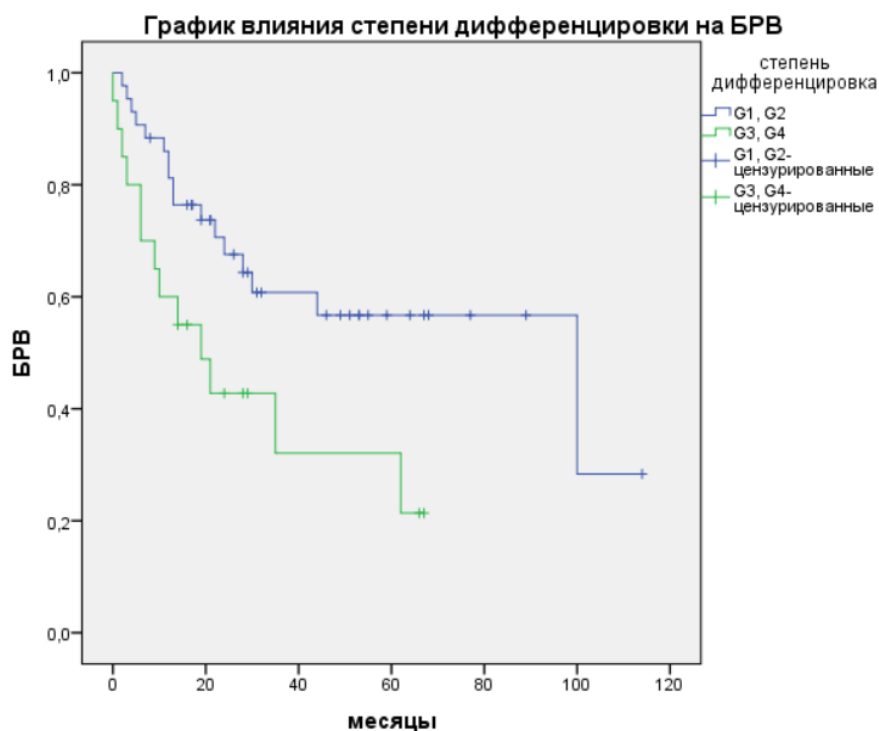


Рисунок 5 – Влияние степени дифференцировки опухоли на безрецидивную выживаемость. LogRank=0,020

Также стремящееся к достоверности отличие в БРВ при сравнении по методу Kaplan-Meier выявлено у групп пациентов при сравнении по фактору – «Распространенность опухолевого процесса по BCLC», LogRank =0,053 (Рисунок 6).

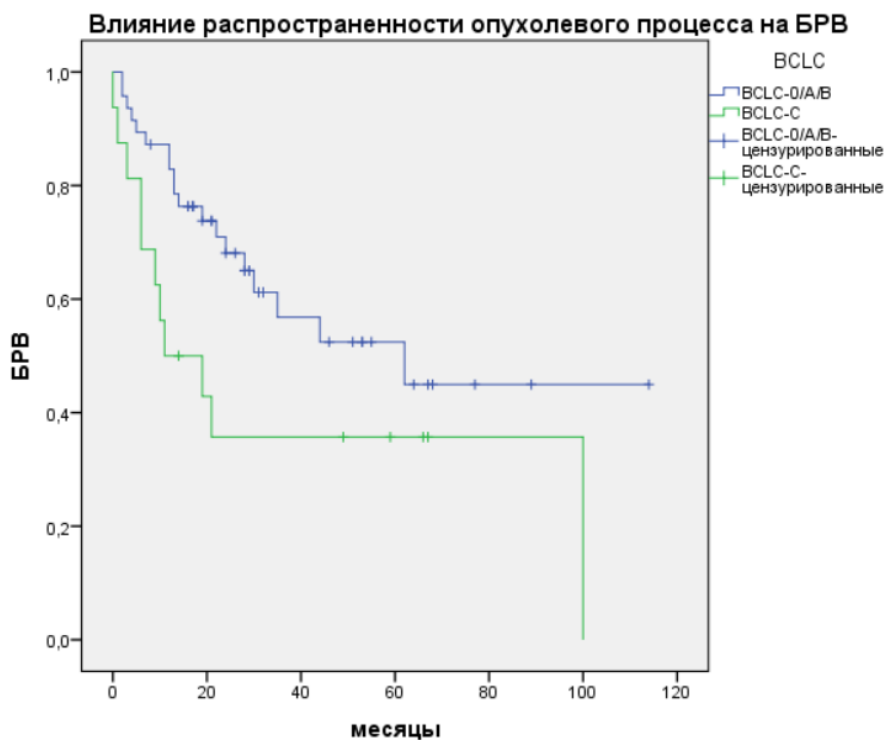


Рисунок 6 – Влияние фактора «распространённость опухолевого процесса» на безрецидивную выживаемость. LogRank=0,053

Факторы «Распространенность опухолевого процесса в рамках Миланских критериев» и «Калифорнийских критериев» также оказывают значимое влияние на БРВ при сравнении по методу Kaplan-Meier, LogRank=0,028 и 0,010, соответственно (Рисунки 7, 8).

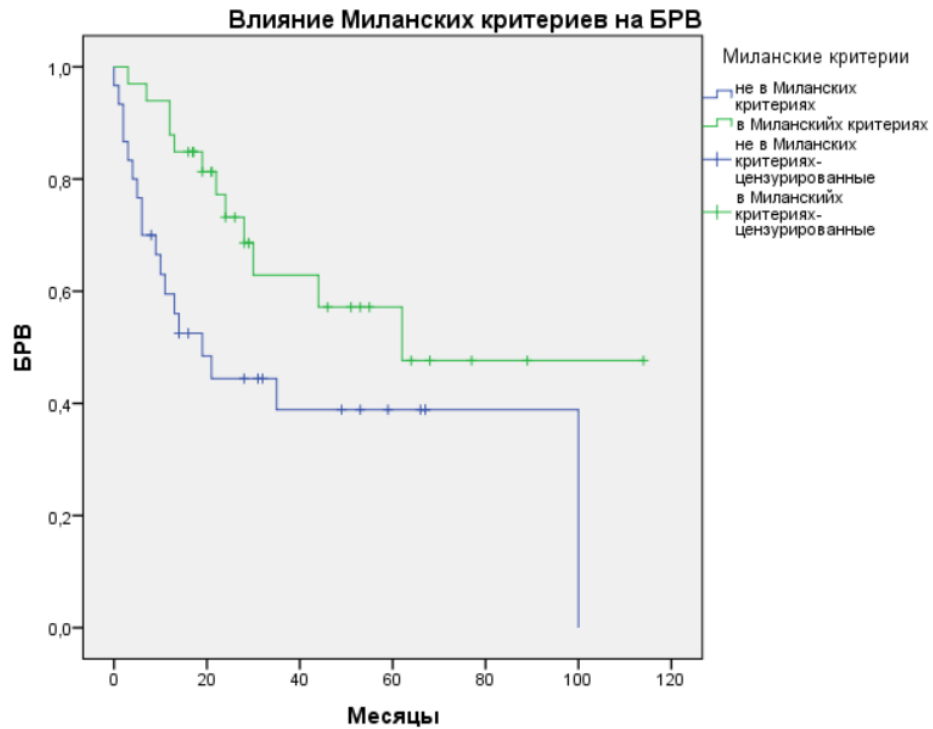


Рисунок 7 – Влияние «Миланских критериев» на безрецидивную выживаемость. $\text{LogRank}=0,028$

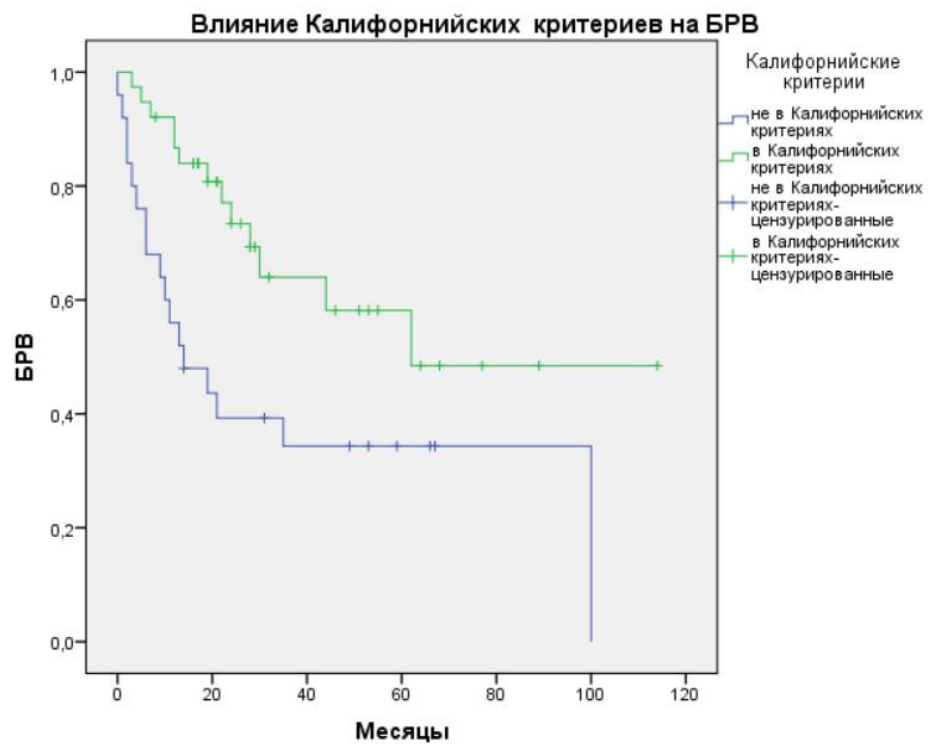


Рисунок 8 – Влияние «Калифорнийских критериев» на безрецидивную выживаемость. $\text{LogRank}=0,010$

На основании полученных данных был проведен многофакторный анализ для выявления независимых факторов прогноза низкой медианы БРВ у больных ГЦР. По результатам однофакторного анализа значимое влияние на БРВ оказывают: «степень дифференцировки опухоли» ($p=0,018$), «распространенность опухолевого процесса ВCLC-C» ($p=0,059$), «распространенность опухолевого процесса в рамках Миланских критериев» ($p=0,033$), «распространенность опухолевого процесса в рамках Калифорнийских критериев» ($p=0,013$).

Большинство этих факторов имеют прямую взаимосвязь друг с другом, поэтому для многофакторного анализа были отобраны 2 фактора, показавших наибольшую значимость: «степень дифференцировки опухоли» ($p=0,018$), «распространенность опухолевого процесса в рамках Калифорнийских критериев» ($p=0,013$).

Результаты многофакторного анализа представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса с принудительным включением переменных по оценке влияния факторов на выживаемость без прогрессирования

Фактор	p	ОР	95% ДИ	
Степень дифференцировки	0,131	1,819	0,836	3,958
Калифорнийские критерии	0,057	0,475	0,220	1,022

Из анализа следует, что «распространенность опухоли в пределах Калифорнийских критериев» является независимым фактором прогноза высокой медианы БРВ больных с ГЦР. Фактор «степень дифференцировки» потерял свою значимость при многофакторном анализе. С помощью однофакторного анализа была проанализирована также группа факторов, предположительно оказывающая влияние на ОВ (Таблица 12).

При однофакторном анализе клиническую значимость показали такие факторы как «степень дифференцировки» опухоли ($p=0,013$), «Цирроз печени СР-С» ($p=0,078$), «распространенность опухолевого процесса в рамках Миланских критериев» ($p=0,060$), «уровень АФП более 400 нг/мл» ($p=0,035$) (Таблица 12).

Таблица 12 – Влияние клинико-морфологических факторов на общую выживаемость по данным однофакторного анализа

Параметр		ОР (95% ДИ)	P
Пол	Женский vs. мужской	1,738 (0,582-5,188)	0,322
Степень дифференцировки	Высокая, умеренная vs низкая	3,004 (1,263-7,146)	0,013
Нахождение в ЛОТ	Более 6 месяцев vs менее 6 месяцев	0,916 (0,364-2,310)	0,853
Вирусный гепатит	Есть гепатит vs гепатит не выявлен	1,458 (0,878-2,421)	0,145
Цирроз	СР-А/СР-О	0,648 (0,275-1,530)	0,322
	СР-В	0,709 (0,208-2,411)	0,582
	СР-С	2,267 (0,913-5,627)	0,078
ВCLC	А	0,625 (0,252-1,548)	0,310

Продолжение таблицы 12

	В	0,945 (0,365-2,443)	0,906
	С	1,777 (0,734-4,304)	0,203
Миланские критерии (да vs. нет)		0,418 (0,168-1,036)	0,060
Калифорнийские критерии (да vs. нет)		0,561 (0,236-1,335)	0,191
Тромбоз воротной вены (да vs. нет)		1,607 (0,663-3,895)	0,293
АФП более 400 нг/мл (да vs. нет)		2,752 (1,071-7,072)	0,035
Проведение ПОТ (да vs. нет)		0,612 (0,250-1,500)	0,283

Для факторов, показавших свою значимость при однофакторном анализе, проведен дополнительный анализ: оценены 1-, 2-, 3-летняя ОВ, медиана ОВ (Таблица 13).

Таблица 13– Влияние отдельных клинико-морфологических факторов на 1-, 2-, 3-летнюю общую выживаемость; медиана общей выживаемости

Параметр		Медиана ОВ (месяцы)	1- летняя ОВ	3- летняя ОВ	5- летняя ОВ
Степень дифференцировки	высокая, умеренная	не достигнута	100±0%	85±6,3%	67±9,5%

	низкая	42	85±8,0%	66±11%	33±13%
Цирроз печени	СР-А/В	81	98±2%	82±6,2%	60±9%
	СР-С	57	86±9,4%	66±14%	34±18%
Миланские критерии	в рамках миланских критериев	81	100±0%	97±3,4%	70±11%
	вне миланских критериев	57	90±5,6%	61±9,7%	41±10%
АФП	≤ 400 нг/мл	44	100±0%	86±6,4%	59±10%
	>400 нг/мл	81	86±7,5%	59±12%	47±14%

Также мы оценили влияние перечисленных выше факторов на ОВ по методу Kaplan-Meier.

При анализе по методу Kaplan-Meier выявлено значимое отличие в ОВ у групп пациентов при сравнении по фактору – «степень дифференцировки», LogRank=0,015 (Рисунок 9).

При сравнении по методу Kaplan-Meier также выявлена тенденция к достоверности различия в оценке отличия в ОВ у групп пациентов при сравнении по фактору – «Цирроз печени по Child-Pugh-C», LogRank=0,065 (Рисунок 10).

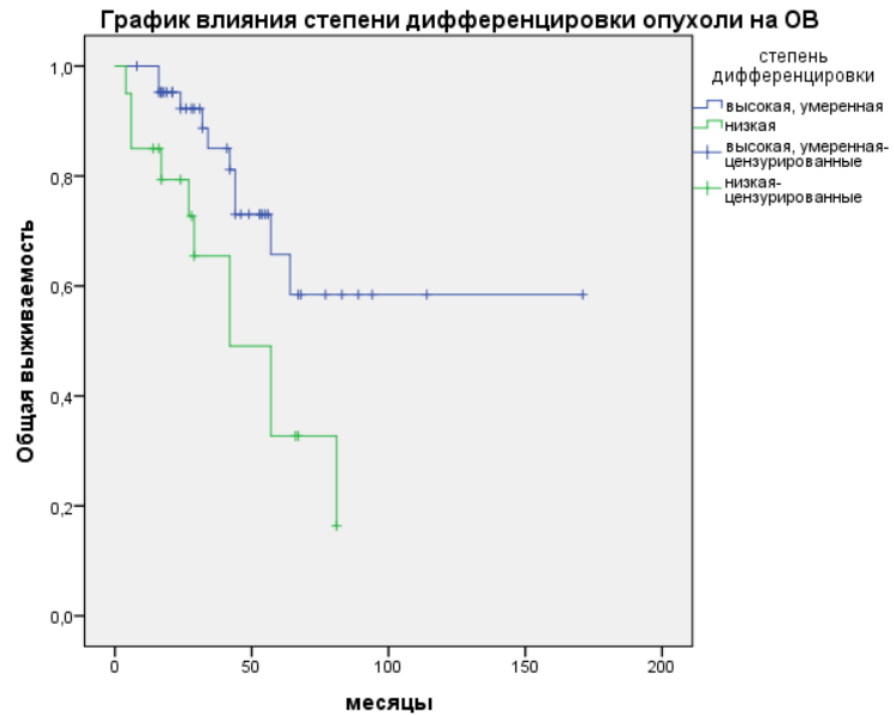


Рисунок 9 – Влияние фактора «степень дифференцировки» на общую выживаемость, LogRank=0,015

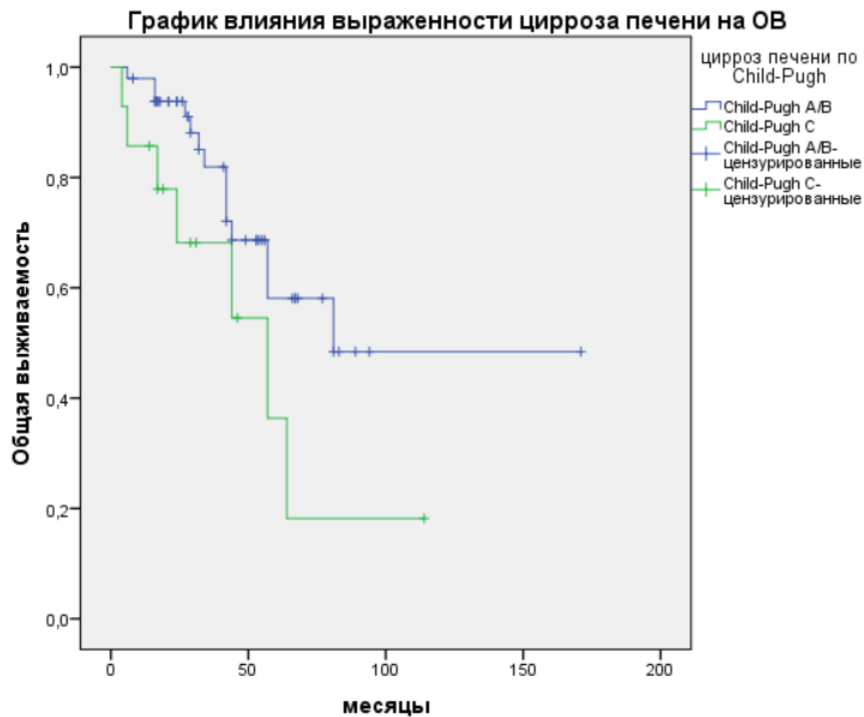


Рисунок 10 – Влияние выраженности цирроза печени на общую выживаемость, LogRank=0,065

Фактор «распространенность опухолевого процесса в рамках Миланских критериев» также оказывают значимое влияние на ОВ при сравнении по методу Kaplan-Meier, $\text{LogRank}=0,048$ (Рисунок 11).

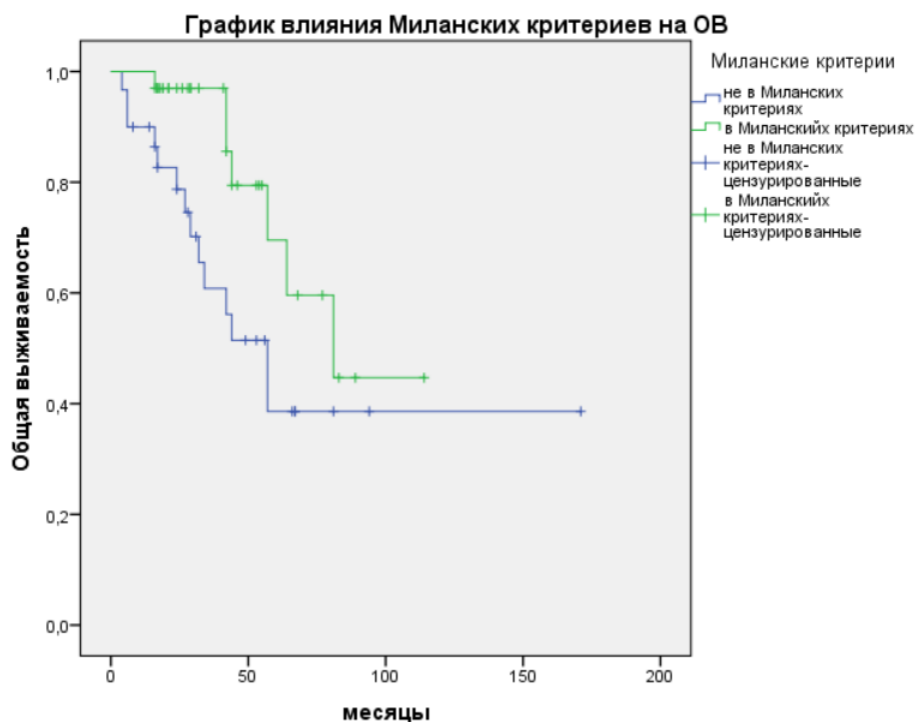


Рисунок 11 – Влияние фактора распространенности опухоли в Миланских критериях на общую выживаемость, $\text{LogRank}=0,048$

Также значимое отличие в ОВ при сравнении по методу Kaplan-Meier выявлено у групп пациентов при сравнении по фактору – «уровень АФП», $\text{LogRank}=0,038$ (Рисунок 12).

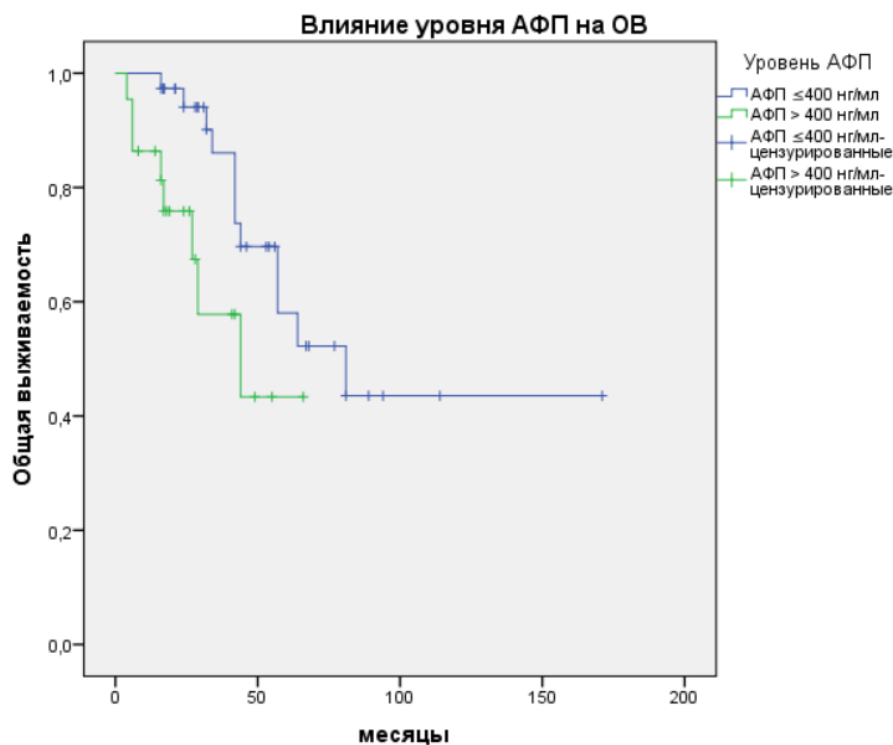


Рисунок 12 – Влияние уровня АФП на общую выживаемость, LogRank=0,038

На основании полученных данных был проведен многофакторный анализ для выявления независимых факторов риска неблагоприятного прогноза ОВ у больных ГЦР

По результатам однофакторного анализа значимое влияние на ОВ оказывают: «степень дифференцировки опухоли» ($p=0,013$), «цирроз печени по Child-Pugh-C» ($p=0,078$), «распространенность опухолевого процесса в рамках Миланских критериев» ($p=0,060$), «уровень АФП более 400 нг/мл» ($p=0,035$) (Таблица 14).

При многофакторном анализе факторы «распространенность в МК» и степень дифференцировки потеряли свою значимость, а факторы цирроз печени CP-C, уровень АФП более 400 нг/мл являются независимым факторам прогноза низкой ОВ больных с ГЦР.

Таблица 14 – Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса с принудительным включением переменных по оценке влияния факторов на общую выживаемость

Фактор	p	ОР	95% ДИ	
Степень дифференцировки	0,264	1,798	0,642	5,036
Миланские критерии	0,207	0,481	0,154	1,499
Цирроз печени СР-С	0,019	3,322	1,217	9,069
Уровень АФП более 400 нг/мл	0,054	2,762	0,985	7,746

Таким образом, опираясь на данные многофакторного анализа, авторами был составлен профиль пациента - оптимального кандидата на противоопухолевую терапию перед трансплантацией печени:

- степень дифференцировки опухоли соответствует G1, G2;
- распространенность опухоли в Миланских или Калифорнийских критериях;
- цирроз печени СР-А/ СР-В;
- уровень АФП менее 400 нг/мл.

Учитывая приводимые выше данные, пациенты со степенью дифференцировки опухоли G3 и выше, циррозом печени СР-С, а также исходным уровнем АФП выше 400 нг/мл относятся к группе высокого риска раннего прогрессирования заболевания даже в процессе проводимого противоопухолевого лечения и должны иметь приоритетное место в ЛОТ печени.

При сравнении групп противоопухолевого лечения до трансплантации печени и контрольной группы не было выявлено достоверных различий в ОВ или БРВ, как показано на рисунках 13 и 14.

Медиана ОВ в группе противоопухолевого лечения до трансплантации печени (зеленая линия) не достигнута, медиана ОВ в группе контроля (синяя линия) составила 57 месяцев (LogRank=0,270).

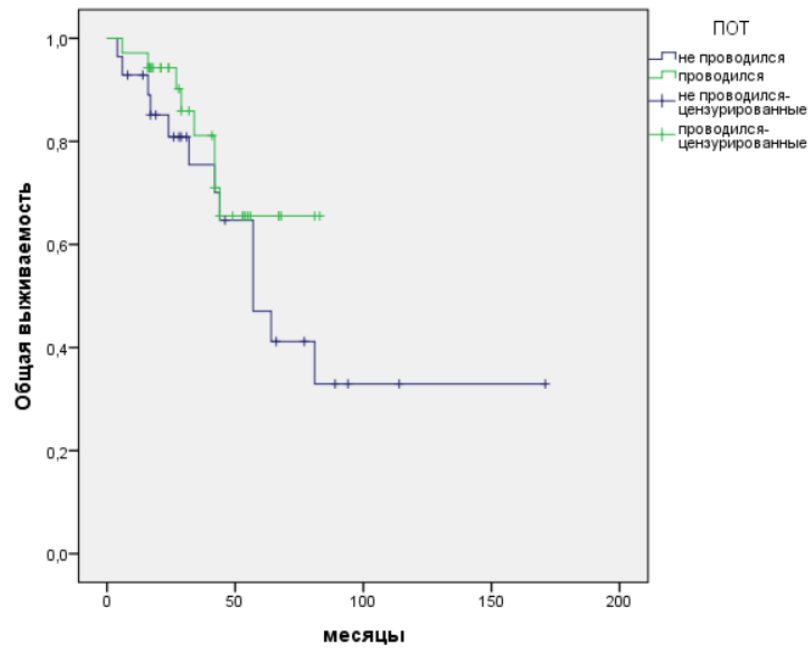


Рисунок 13 – Сравнение общей выживаемости после трансплантации печени между пациентами групп противоопухолевого лечения до трансплантации печени и группой без противоопухолевого лечения терапии до трансплантации печени

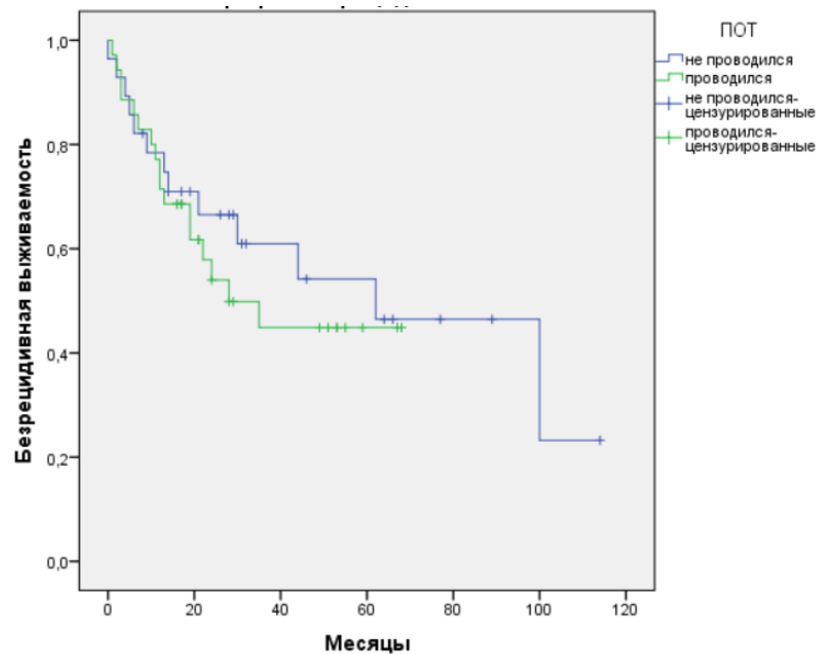


Рисунок 14 – Сравнение безрецидивной выживаемости после трансплантации печени между группами противоопухолевого лечения до трансплантации печени и группой без противоопухолевого лечения до трансплантации печени

Медиана БРВ в группе противоопухолевой терапии до трансплантации печени (зеленая линия) составила 28 месяцев, медиана БРВ в группе контроля без противоопухолевого лечения до трансплантации печени (синяя линия) составила 62 месяца, различия недостоверны (LogRank=0,314).

Сведения о БРВ и ОВ (таблица дожития) после трансплантации печени между группами противоопухолевой терапии до трансплантации печени и группой без противоопухолевой терапии до трансплантации печени представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Таблицы дожития, отражающие сравнение безрецидивной выживаемости и общей выживаемости после трансплантации печени между группами противоопухолевой терапии до трансплантации печени и группой без противоопухолевой терапии до трансплантации печени

Выживаемость	Группа противоопухолевой терапии до трансплантации печени	Группа без противоопухолевой терапии до трансплантации печени
БРВ		
1-летняя	77%± 7,1%	78% ± 7,9%
3-летняя	45%± 9,4%	61% ± 9,9%
5-летняя	45%± 9,4%	54% ± 11%
ОВ		
1-летняя	97%± 2,8%	93%± 5,0%
3-летняя	81%± 7,6%	75%± 8,8%
5-летняя	66%± 10%	47%± 11%

Все пациенты находились под наблюдением после установления прогрессирования заболевания. В результате наблюдения была зафиксирована особенность метастазирования, отраженная на рисунке 15.

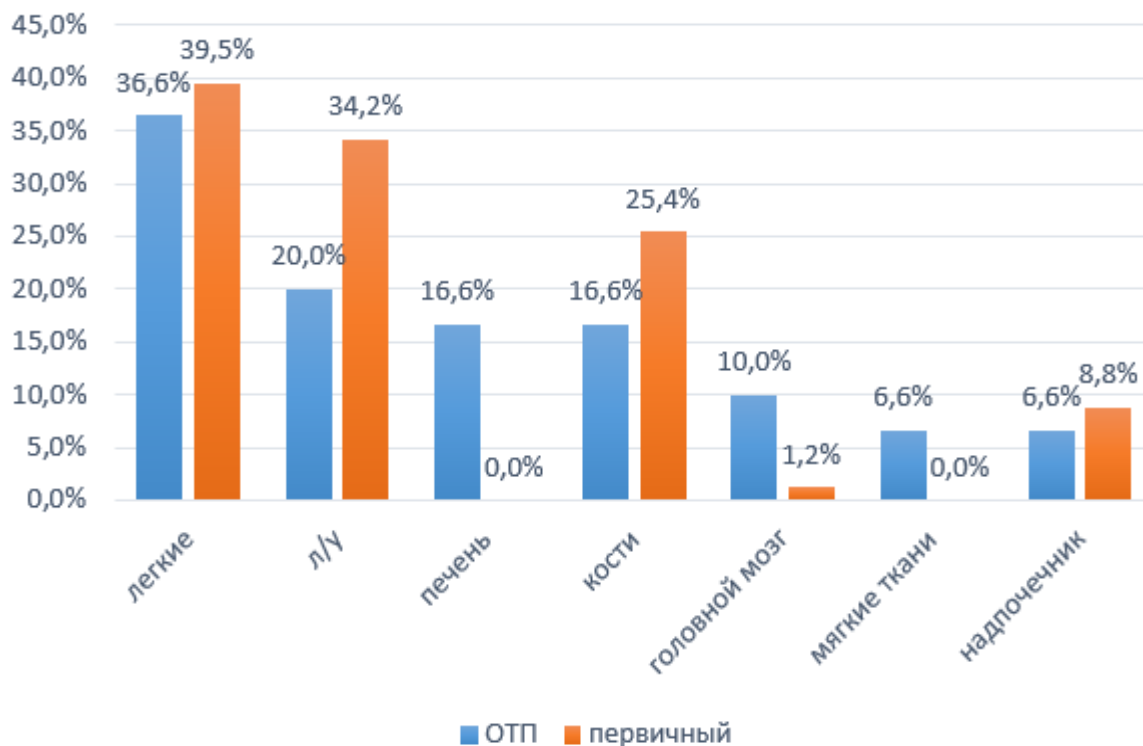


Рисунок 15 – Особенность метастазирования гепатоцеллюлярного рака после трансплантации печени

Наиболее часто после выполнения трансплантации печени по поводу ГЦР заболевания рецидивирует в легкие – по нашим данным у 39,5% (n=11) пациентов рецидив опухоли впервые выявлен в легочной ткани. Чуть реже в лимфатические узлы – 20% пациентов (n=6). У 16,6% (n=5) рецидив заболевания впервые выявлен в печени. Также у 16,6% в костях (n=5). Реже после трансплантации печени ГЦР рецидивирует в мозг – у 10% пациентов (n=3). Еще реже – в мягкие ткани и надпочечники – у 6,6% пациентов (n=1). При сравнении наших результатов наблюдения за пациентами с ГЦР после трансплантации печени с результатами коллег, полученных по результатам анализа первичного распространённого ГЦР были выявлены ниже описанные отличия (Рисунок 18). Как можно отметить, легкие и лимфатические узлы остаются наиболее частыми органами поражения как при первичном ГЦР, так и при рецидиве ГЦР после трансплантации печени. Метастазирование в головной мозг после ОТП наблюдается чаще – 10% (против 1,2% при первичном ГЦР) [145]. Также в 6,6%

было отмечено метастазирование в мягкие ткани после проведенной трансплантацией печени, тогда как при первичном ГЦР подобного типа метастазирования не было отмечено нашими коллегами.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Назначение противоопухолевой терапии до проведения трансплантации печени у пациентов с ГЦР и определение прогностических факторов является актуальной и сложной задачей.

В настоящий момент в клинических рекомендациях АОР РФ, NCCN отсутствуют показания к противоопухолевой терапии до трансплантации печени. В рекомендациях RUSSCO оговаривается возможность назначения различных видов противоопухолевой терапии до трансплантации печени.

Противоопухолевая терапия до трансплантации печени позволяет решить ряд проблем, неизбежно возникающих при ведении больных ГЦР, претендующих на трансплантацию печени: может снижать процент исключения из листа ожидания трансплантации в связи с прогрессированием опухоли за пределы критериев, уменьшает опухолевую нагрузку, позволяет отбирать пациентов с агрессивными опухолями, высоким риском ранней прогрессии после трансплантации печени. Однако противоопухолевая терапия до трансплантации печени может вызвать выраженную декомпенсацию цирроза печени.

В связи с этим необходимо особенно тщательно отбирать кандидатов для назначения противоопухолевой терапии перед трансплантацией. В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, а также в мировой литературе, большое внимание уделяется изучению неблагоприятных и благоприятных факторов прогноза у пациентов-кандидатов на трансплантацию печени [1, 143].

Наиболее интересным для нас из рассматриваемых параметров являлся фактор проведения противоопухолевой терапии до трансплантации печени. Поэтому в данной работе особое внимание уделялось изучению возможности проведения ПОТ до трансплантации печени, а также влиянию проведенного противоопухолевого лечения на выживаемость после ОТП.

Учитывая мультимодальный подход к лечению ГЦР, пациенты получали различные варианты лечения: системная терапия сорафенибом (получили 68,6%

больных), ТАХЭ (получили 83,2% больных), резекция печени (получили 8,6% больных), РЧА (получили 11,5% больных).

Большинство пациентов за время нахождения в листе ожидания трансплантации получили комбинации перечисленных методов лечения: комбинацию системного и хирургического методов лечения получили 3 (9%) пациента, комбинацию системного и локорегионарного лечения – 19 (54%) пациентов. Только локорегионарную терапию получили 11 (31%) пациентов и только системное лечение 2 (6%) пациента.

В современных работах также представлен обширный арсенал методов: РЧА, ТАХЭ, таргетная терапия, но чаще всего используются их комбинации [109-116].

Однако встречаются и работы, в которых единственным методом лечения был локорегионарный. К примеру, Graziadei и соавторы использовали только ТАХЭ перед трансплантацией печени и получили впечатляющие результаты 1-, 2-, 3-летнюю БРВ 98%, 98% и 93%, соответственно [8]. Однако следует отметить, что в исследование Graziadei был строгий отбор больных: пациенты должны были находиться в Миланских критериях, либо отбирались пациенты с уменьшением опухоли не менее чем на 50% после ТАХЭ. Подобный отбор больных может объяснить высокие показатели выживаемости.

Maddala и соавторы [127] также использовали только локорегионарный метод лечения перед трансплантацией печени и получили результаты 5-летней ОВ и БРВ более сопоставимые с нашими: 75% и 61%, соответственно. У Maddala распространенность опухолевого процесса большинства пациентов исходно также находилась в Миланских критериях.

Аналогичное нашему исследованию было проведено Chun Han Nigel Tan и его командой: они сравнили показатели общей и безрецидивной выживаемости пациентов, получавших противоопухолевую терапию перед трансплантацией печени и не получавших таковую [114]. В группе пациентов, не получавших терапию, 3-летняя ОВ составила 80%, 3-летняя БРВ – 77%. В группе пациентов, получавших неoadьювантную терапию, 3-летняя ОВ составила 84%, а 3-летняя

БРВ – 71%. При этом среднее время нахождения в листе ожидания трансплантации составила 180 и 291 день в группе без терапии и группе неoadьювантной терапии, соответственно. Таким образом можно отметить отсутствие значимых изменений в показателях ОВ ($p=0,862$) и БРВ ($p=0,585$), однако стоит обратить внимание, что среднее время ожидания в листе ожидания трансплантации для пациентов, получавших неoadьювантную терапию было больше в 1,6 раза.

По данным НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина показатели 3-летней БРВ и ОВ в группе противоопухолевой терапии до трансплантации печени и контрольной группе составили 45%, 81% и 61%, 75%, соответственно. При сравнении групп противоопухолевой терапии до ортотопической трансплантации и контрольной группы также не было различий в ОВ (LogRank =0,215) или БРВ (LogRank =0,270). Среднее время в листе ожидания трансплантации было в 1,4 раза выше в экспериментальной группе.

Лучшие показатели выживаемости у команды Chun Han Nigel Tan можно объяснить меньшей распространенностью опухолевого процесса у включенных в исследование пациентов, лучшим функциональным состоянием печени у пациентов, поскольку основным фактором риска являлся HBV, редко ассоциированный с циррозом. Все пациенты авторов находились в Миланских критериях, тогда как 47% наших пациентов исходно были вне Миланских критериев.

Влияние противоопухолевой терапии до трансплантации печени на БРВ изучали также Cucchetti A., Cescon M., с командой [99]. Авторами были получены следующие показатели БРВ: 1-, 3- и 5- летняя выживаемость у пациентов с полным ответом на bridge-терапию составляла 87,9%, 79,8%, 79,3%, соответственно. Для пациентов с частичным ответом или не ответившим на bridge-терапию эти значения были 84,0 %, 74,1%, 69,2%.

Мы не можем в полной мере сопоставить наши данные с данными Cucchetti A.: 47% наших пациентов исходно были вне Миланских критериев.

Влияние down-staging терапии на выживаемость изучал Ravaioli M. с соавторами [115].

Пациенты были разделены на 4 группы:

В качестве противоопухолевой терапии до трансплантации печени использовались следующие варианты: ТАХЭ, инъекция этанола, РЧА и их комбинации.

5-летняя ОВ по группам составила: в группе проведенной down-staging терапии с эффектом – 64%, в группе проведенной down-staging терапии, но эффект от терапии не достигнут – 60%, в группе пациентов, которым не проводилась ПОТ в связи с тяжестью состояния – 66%, в группе пациентов в МК – 75%, ($p - n.s.$).

Полученные данные сопоставимы с нашими: 5 летняя ОВ в группе пациентов, получавших противоопухолевую терапию до трансплантации печени составляла 66%. Данные 5-летней выживаемости у группы без противоопухолевой терапии до трансплантации печени различны: 47% у наших пациентов и 66% у пациентов Ravaioli M. Разница предположительно связана с отбором нашими коллегами пациентов с заведомо менее агрессивными опухолями: критериями исключения из данного исследования являлись уровень АФП выше 400 нг/дл, макрососудистая или инвазия опухоли в желчные потоки.

Влияние понижения стадии за счет противоопухолевой терапии до трансплантации печени изучали также Affonso V. В. с коллегами [130]. Пациенты были разделены на 2 группы: пациенты в рамках Миланских критериев вошли в группу Bridge-терапии ($n=87$), а пациенты вне Миланских критериев – в группу Down-staging ($n=20$).

Пятилетняя ОВ после трансплантации составила 73,5% в группе Down-staging и 72,3% в группе Bridge-терапии ($p=0,31$), а БРВ составила 62,1% в группе Down-staging и 74,8% в группе Bridge-терапии ($p=0,93$). Рентгенологический полный ответ по данным Affonso V. В. чаще наблюдался в группе Bridge-терапии ($p=0,004$). В нашем исследовании полный ответ был зафиксирован одинаково часто в обеих группах. Более высокие показатели ОВ и БРВ можно объяснить

разделением пациентов на подгруппы в зависимости от исходной распространенности опухолевого процесса. В нашей экспериментальной группе объединены группы Bridge-терапии и Down-staging.

Аналогичный Affonso В. В. эксперимент был проведен группой ученых во главе с Györi G. P. [138]. Пациенты (n=150) также были разделены на 2 группы: пациенты в рамках Миланских критериев вошли в группу Bridge-терапии, а пациенты вне Миланских критериев – в группу Down-staging. Общая выживаемость в течение 1, 3 и 5 лет была сопоставима для пациентов из группы Down-staging терапии и Bridge-терапии: 85% против 94%, 74% против 72% и 67% против 68%, соответственно ($p=0,67$). Результаты, полученные этой группой ученых, были сопоставимы с нашими.

Sunyoung Lee со своими коллегами провели ретроспективное исследование, в котором оценили влияние противоопухолевой терапии до ортотопической трансплантации печени на выживаемость после трансплантации [142].

Пациенты были стратифицированы в соответствии с исходной стадией опухоли по OPTN и наличием терапии до трансплантации печени.

У пациентов с исходным OPTN T1 и T2, 5-летние показатели БРВ и ОВ не показали статистически значимой разницы между группами с проведенной противоопухолевой терапией до трансплантации печени и без нее. 1-, 3-, 5- и 10-летние показатели БРВ и ОВ у пациентов с исходным OPTN T3 с успешной противоопухолевой терапией до трансплантации печени соответствуют 88,1%, 85,2%, 83,5% и 78,9%; 94,4%, 84,0%, 83,3% и 81,6%, соответственно. Не было выявлено значимых отличий от результатов пациентов с исходным OPTN T2 без противоопухолевой терапии до трансплантации печени: 92,6%, 91,7%, 90,5% и 87,6%; 95,1%, 91,9%, 91,9% и 87,7%, соответственно ($p=0,070$ и $p=0,185$).

Данные ОВ сопоставимы с нашими, однако Sunyoung Lee получили лучшие результаты по БРВ, что предположительно связано с преобладанием в их выборке пациентов с менее агрессивными опухолями.

Многофакторный анализ в цитируемой работе также показал значимое отрицательное влияние на БРВ и ОВ уровня АФП перед трансплантацией

печени ≥ 70 нг/мл ($p=0,001$), распространенности ГЦР выше миланских критериев ($p < 0,001$) и положительного результата Позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) ($p < 0,001$).

Проведенный же нами многофакторный анализ установил, что распространенность опухоли в пределах Калифорнийских критериев ($p=0,057$) является независимым фактором прогноза высокой медианы БРВ больных с ГЦР. В отношении медианы ОВ отрицательное влияние показали такие факторы как: «цирроз печени CP-C» ($p=0,019$), «уровень АФП более 400 нг/мл» ($p=0,054$).

Группа ученых во главе с Renner P. также рассматривали влияние успешно проведенной противоопухолевой терапией до трансплантации печени на БРВ и ОВ [135]. При отборе пациентов большинство зарегистрированных лучевыми методами оценки опухолей были меньше 3 см (58,3% на момент включения в список), при этом у большинства пациентов (51,7%) наблюдалось солитарное опухолевое поражение. Примерно две трети пациентов имели распространенность ГЦР в рамках Миланских критериев на момент включения в лист ожидания трансплантации печени. В подгруппе с пациентами вне Миланских критериев не было отмечено различий в БРВ между пациентами с контролируемым или прогрессирующим заболеванием. Аналогичные результаты наблюдались и для ОВ. Пациенты, изначально находившиеся в Миланских критериях без прогрессии на противоопухолевой терапии до трансплантации печени имели значительно лучшую среднюю выживаемость (6,8 лет; 5-летняя выживаемость 82,2%) в сравнении с пациентами в рамках Миланских критериях, у которых была зафиксирована прогрессия заболевания (5,8 (5,1-6,4) лет; 5-летняя выживаемость 65%) ($p < 0,001$). Данные Renner P. сложно сопоставимы с нашими, так как 47,6% наших пациентов было вне Милана.

Mazzaferro V. со своими коллегами провели исследование, в котором проанализировали необходимость проведения трансплантации печени при успешно проведенной противоопухолевой терапией до трансплантации печени. Пятилетняя БРВ составила 76,8% в группе трансплантации по сравнению с 18,3% в контрольной группе ($p=0,003$). Пятилетняя общая выживаемость

составила 77,5% в группе трансплантации по сравнению с 31,2% в контрольной группе ($p=0,035$). В исследование включались только успешно пролеченные больные, все пациенты на момент принятия решения о трансплантации были в рамках МК (Таблица 16). Сравнение данных Mazzaferro V. с нашими не корректно.

Таблица 16 – Эффективность проведения противоопухолевой терапии до трансплантации печени по данным ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России и международных исследований

Исследователь		БРВ			ОВ		
		1- летняя	3- летняя	5- летняя	1- летняя	3- летняя	5- летняя
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина	Группа ПОТ до ОТП	77± 7,1%	45± 9,4%	45± 9,4%	97± 2,8%	81± 7,6%	66± 10%
	Группа без ПОТ до ТП	78 ± 7,9%	61 ± 9,9%	54 ± 11%	93± 5,0%	75± 8,8%	47± 11%
Graziadei [141]	только ТАХЭ в качестве ПОТ до ОТП	98%	98%	93%			
Maddala et al. [137]	только ТАХЭ в качестве ПОТ до ОТП			61%			75%
Chun Han Nigel Tan [106]	группа с ПОТ до ОТП		84%			71%	
	группа без ПОТ до ОТП		80%			77%	

Cucchetti A. [111]	полный ответ на ПОТ	87,9%	79,8%	79,3%			
	частичный ответ или нет ответа на ПОТ	84%	74,1%	69,2%			
Ravaioli M. [107]	down-staging терапия с эффектом						64%
	down-staging терапия, эффект не достигнут						60%
	down-staging терапия не проводилась						66%
	миланские критерии						75%
Affonso B. B. [116]	группа bridge- терапии			74,8%			72,3%
	группа downstaging			62,1%			73,5%
Györi G. P. [120]	группа bridge- терапии				94%	72%	68%
	группа downstaging				85%	74%	67%

Продолжение таблицы 16

Sunyoung Lee	общая когорта	89,8%	84,7%	82,4%	96,2%	87,7%	85,3%
	OPTN T1 без ПОТ до ОТП			100%			89,9%
	OPTN T1 ПОТ до ОТП			94%			84,2%
	OPTN T2	92,6%	91,7%	90,5%	95,1%	91,9%	87,7%
	OPTN T2 ПОТ до ОТП			90,7%		92%	
	OPTN T3						
	OPTN T3 ПОТ до ОТП	88,1%	85,2%	83,5%	94,4%	84,0%	83,3%
Renner P. [160]	в МК без прогрессии на ПОТ до ОТП						82,2%
	в МК с прогрессией в процессе ПОТ до ОТП						65%
Mazzaferro V. [161]	НАТ+трансплантация			76,8%			77,5%
	терапия+наблюдение			18,3%			31,2%

В большинстве анализируемых нами работ особое внимание уделяется показателю выбывания из листа ожидания трансплантации. Мы не можем

привести сравнительный анализ исследуемых нами групп в связи с отсутствием данных о выбывании из ЛОТ пациентов контрольной группы. Однако показатель выбывания из ЛОТ у пациентов экспериментальной группы равен 7,8%. Julio Sokolich и соавторы же в своем исследовании приводят показатели равные 20,8 % для пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, не получавших противоопухолевую терапию до ОТП [144]. У Neil Mehta этот показатель также достигает 20% [145]. В то время как Francis Y Yao и соавторы писали о 43,6% выбывания для группы пациентов ожидающих трансплантацию в течении года и не получающих никаких видов противоопухолевой терапии.

В мировом медицинском сообществе для прогноза БРВ и ОВ используется множество прогностических маркеров. Одним из наиболее популярных является сывороточный АФП (Таблица 17) [84–89, 93, 99].

Таблица 17 – Влияние уровня альфа-фетопротеина на выживаемость по данным ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России и международных исследований

Исследовательская группа	Параметр АФП	Медиана	1-летняя БРВ	3-летняя БРВ	5-летняя БРВ
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина	≤ 400 нг/мл	44	100±0%	86±6,4%	59±10%
	> 400 нг/мл	81	86±7,5%	59±12%	47±14%
Merani S. и соавторы [126]	≤ 400 нг/мл			62%	
	> 400 нг/мл			54%	
Sapisochin G. и соавторы [83]	< 500 нг/мл		93%	80%	74%
	≥ 500 нг/мл		80%	68%	63%

При однофакторном анализе уровень АФП продемонстрировал значимое влияние только на показатель ОВ (ОР 2,752 (1,071–7,072), $p=0,035$). На БРВ значимого влияния продемонстрировано не было. Merani S. с соавторами получили сходные данные, показав влияние уровня АФП: общая 3-летняя

выживаемость составляла 62% для тех, у кого АФП ≤ 400 нг/мл на момент включения в ЛО и 54% для тех, у кого АФП > 400 нг/мл [93].

Французская исследовательская группа по трансплантации печени во главе с Duvoux С. разработала и проверила модель, сочетающую показатель АФП с размером и распространенностью опухолевого процесса, которая превосходила Миланские критерии в прогнозировании рецидива и выживаемости после трансплантации ГЦР. Данной группой соавторов было продемонстрировано значимое влияние уровня АФП на БРВ [89]. В рамках нашего исследования по результату однофакторного анализа не было выявлено значимого влияния данного фактора на БРВ ($p=0,116$), что предположительно связано с небольшой выборкой в нашем исследовании, $n=63$ ($n=435$ в исследовании Duvoux С. и соавторов [89]).

Koch С. с командой соисследователей на 99 пациентах также показали влияние уровня АФП на БРВ [93]. Авторы приводят только показатели 3-летней ОВ. Для пациентов с уровнем АФП ≤ 400 нг/мл она составила 62% против 54% для группы больных с АФП > 400 нг/мл.

Сходные с нашими данными о влиянии уровня АФП на ОВ получили Sapisochin G., Goldaracena N., Laurence J. M. [94]. Однако ими были взяты несколько отличные от наших интервалы уровня АФП: АФП < 500 нг/мл и АФП $\geq 50,0$ нг/мл [83]. 1-, 3-, 5-летняя общая выживаемость для пациентов с АФП < 500 нг/мл составила 93%, 80% и 74%, соответственно. Тогда как в группе пациентов с АФП ≥ 500 нг/мл показатель ОВ составил 80%, 68% и 63%, соответственно.

Прогностическую значимость показателя АФП продемонстрировали также Cucchetti A. [99], Sunyoung Lee [134], Renner P. [94]

Степень дифференцировки опухоли также является значимым параметром и нередко используется исследователями в мировом сообществе. Данный фактор показал значимое влияние как на БРВ ($p=0,018$), так и на ОВ ($p=0,013$) в нашем исследовании.

В университете Торонто также было предложено рассматривать пациентов на трансплантацию печени, ориентируясь на этот фактор [94]. Agorían со своей исследовательской группой проанализировали тридцатилетний опыт в области трансплантации печени и представили семь факторов, которые, по их наблюдению, имеют более высокую прогностическую ценность, чем Миланские критерии. В эти факторы также входит и степень дифференцировки опухоли, наряду с фактором распространенности опухолевого процесса, NLR, уровнем холестерина, инвазией опухоли в сосуды и желчные протоки и уровнем АФП. [82, 95].

По итогам проведенного нами статистического однофакторного анализа значимое влияние на ОВ также показали факторы наличия выраженного цирроза печени CP-C и распространённость опухоли в Миланских критериях.

На БРВ значимое влияние оказали также факторы распространенности опухолевого процесса: BCLC-C, Миланские критерии и Калифорнийские критерии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гепатоцеллюлярный рак – самая частая первичная опухолевая патология печени (>85%), имеющая агрессивное течение с неблагоприятным прогнозом. Подавляющее большинство случаев ГЦР происходит на фоне хронического заболевания печени. Цирроз является основным фактором риска ГЦР, независимо от этиологии заболевания печени. С учетом распространенности вирусных гепатитов и метаболических заболеваний печени, а также в связи с совершенствованием диагностических методов мы вряд ли можем рассчитывать на уменьшение заболеваемости ГЦК в обозримом будущем. Кроме того, цирроз печени зачастую делает невозможным выполнение резекции печени. В качестве альтернативы для пациентов такого рода рассматривается трансплантация печени. Опухолевый объем, ограниченный Миланскими критериями, является оптимальным с точки зрения оправданности трансплантации печени и ожидаемых отдаленных результатов. Но как бы ни было велико стремление уложиться в рамки Миланских критериев, в реальности не менее 20–30% пациентов оперируются на более поздних стадиях, ведь срок нахождения в листе ожидания трансплантации может быть от нескольких месяцев до 1,5 лет в среднем.

Данное исследование посвящено анализу результатов наблюдения 63 пациентов с диагнозом ГЦР, которым была рекомендована трансплантация печени. Из них 28 пациентов не получали противоопухолевого лечения до трансплантации печени и вошли в контрольную группу, тогда как остальные 35 пациентов получили различные виды противоопухолевой терапии до трансплантации печени. В группе пациентов, получавших противоопухолевую терапию до трансплантации печени, выделены 2 подгруппы больных: подгруппы bridge-терапии и подгруппа down-staging терапии. Подгруппа bridge-терапии включала 21 (60%) пациента, распространенность опухолевого процесса которых исходно была в Миланских критериях. Подгруппа down-staging терапии включала 14 (40%) пациентов, распространенность опухолевого процесса этих пациентов выходила за границы Миланских критериев. Пациенты экспериментальной

группы получали различные варианты лечения: системная терапия сорафенибом (получили 68,6% больных), ТАХЭ (получили 83,2% больных), резекция печени (получили 8,6% больных), РЧА (получили 11,5% больных). Большинство пациентов получили различные комбинации перечисленных видов противоопухолевой терапии.

По результатам проведенной противоопухолевой терапии до трансплантации печени мы получили 66% контроля заболевания в группе bridge-терапии и 77% в группе down-staging терапии.

Не было зафиксировано различий в ОВ (LogRank=0,270) и БРВ (LogRank=0,314). 1-, 3-, 5-летняя БРВ в группе противоопухолевой терапии до трансплантации печени и контрольной группе: 77%, 45%, 45% и 78%, 61%, 54%, соответственно. 1-, 3-, 5-летняя ОВ в группе противоопухолевой терапии до трансплантации печени и контрольной группе равнялась 97%, 81%, 66% и 93%, 75% и 47%, соответственно.

Контрольная и экспериментальная группа были однородны по анализируемым критериям, однако в группе пациентов без противоопухолевой терапии до трансплантации печени наблюдалось значительное количество больных с декомпенсированным циррозом печени (n=14; 50%) в то время как в группе пациентов с предварительной противоопухолевой терапией до трансплантации печени пациентов с циррозом печени CP-C не наблюдалось (n=0; 0%) ($p=0,00$).

Также группы были разнородны по степени дифференцировки опухоли: в группе пациентов без противоопухолевой терапии до трансплантации печени преобладали опухоли с высокой степенью дифференцировки (12 (42,9%)), в то время как в группе пациентов с противоопухолевой терапией до трансплантации печени преобладали опухоли умеренно дифференцированные (16 (45,7%)).

В рамках настоящего исследования также было оценено влияние анализируемых параметров на ОВ и БРВ с помощью однофакторного анализа по методу Кокса. Клиническую значимость в отношении БРВ показали такие факторы как степень дифференцировки опухоли ($p=0,018$), распространенность

опухолевого процесса BCLC-C ($p=0,059$), распространенность опухолевого процесса в рамках Миланских критериев ($p=0,033$), распространенность опухолевого процесса в рамках Калифорнийских критериев ($p=0,013$).

Многофакторный анализ показал, что распространенность опухоли в пределах Калифорнийских критериев является независимым фактором прогноза высокой Медианы БРВ больных с ГЦР.

Значимое влияние на ОВ продемонстрировали такие факторы как «степень дифференцировки опухоли» ($p=0,013$), «цирроз печени по Child-Pugh-C» ($p=0,078$), «распространенность опухолевого процесса в рамках Миланских критериев» ($p=0,060$), «уровень АФП более 400 нг/мл» ($p=0,035$). При многофакторном анализе факторы «распространенность опухолевого процесса в рамках Миланских критериев» и «степень дифференцировки» потеряли свою значимость, а факторы «цирроз печени CP-C», «уровень АФП более 400 нг/мл» являются независимым фактором прогноза низкой ОВ больных с ГЦР.

Таким образом, опираясь на данные многофакторного анализа, авторами был составлен профиль пациента - оптимального кандидата на противоопухолевую терапию перед трансплантацией печени:

- степень дифференцировки опухоли соответствует G1, G2;
- распространенность опухоли в Миланских или Калифорнийских критериях;
- цирроз печени CP-A/ CP-B;
- уровень АФП менее 400 нг/мл.

Учитывая приводимые выше данные, пациенты со степенью дифференцировки опухоли G3 и выше, циррозом печени CP-C, а также исходным уровнем АФП выше 400 нг/мл относятся к группе высокого риска раннего прогрессирования заболевания даже в процессе проводимой противоопухолевой терапии и должны иметь приоритетное место в ЛОТ печени. Таким образом, мы предлагаем внести «уровень АФП» и «степень дифференцировки опухоли» в имеющиеся параметры листа ожидания трансплантации.

Авторами также была проанализирована особенность локализации рецидивов после трансплантации печени. Наиболее часто после выполнения ОТП по поводу ГЦР заболевания рецидивирует в легкие – по нашим данным у 40% пациентов рецидив опухоли впервые выявлен в легочной ткани. У 26,6% рецидив заболевания впервые выявлен в костях, у 16,6% в печени. Реже всего после трансплантации печени ГЦР рецидивирует в л/у ворот печени – 3,3%. В 6,6% рецидив заболевания был выявлен в забрюшинных л/у, л/у брюшной полости, средостении, мягких тканях, л/у корня легкого, мозге и надпочечниках. Также у 6,6% процента пациентов был выявлен тромбоз ветвей воротной вены.

В связи с выявленной особенностью рецидивирования ГЦР после трансплантации печени на фоне иммуносупрессивной терапии, мы рекомендуем дополнить имеющиеся клинические рекомендации обязательным обследованием головного мозга в объеме МРТ с внутривенным контрастированием для пациентов с ГЦК, перенесших трансплантацию печени.

В заключении также хотелось бы отметить, что полученные в НМИЦ онкологии Н.Н. Блохина результаты не являются конечной точкой в исследовании данной проблематики. Как было отмечено выше, не было зафиксировано различий в ОВ и БРВ в группе противоопухолевой терапии до трансплантации печени и контрольной группах. Однако важно обратить внимание на факт того, что расчет показателей выживаемости осуществлялся с момента выполнения трансплантации печени. В дальнейших исследованиях при оценке показателей выживаемости будет также учитываться длительность нахождения в листе ожидания трансплантации печени и длительность получения противоопухолевого лечения. В виду ретроспективности исследования информация об этих параметрах была доступна не для всех пациентов, что сделало невозможным проведение такого анализа в данной работе. Кроме того, известно, что постановка пациентов в ЛОТ осуществляется часто не с момента установления диагноза, а с момента получения объективного эффекта на проводимую противоопухолевую терапию, что также не доподлинно отражает длительность ожидания трансплантата. Принимая во внимание этот факт, можно поставить под сомнения

достоверность отсутствия значимости в параметре длительности нахождения в ЛОТ, что было показано при анализе данных: в группе противоопухолевой терапии оно составило 10,3 месяца в группе противоопухолевой терапии до трансплантации печени и 6,8 месяцев в группе без противоопухолевой терапии до трансплантации печени ($p=0,561$).

Важно также отметить, что единственным системным оцениваемым в данной работе препаратом был сорафениб. Ежегодно регистрируются новые препараты и их комбинации. Каждый год мы продвигаемся все дальше в поиске индивидуального и оптимального подхода к терапии каждого больного с ГЦК. До недавнего времени сорафениб был единственным препаратом, показавшим эффективность в первой линии терапии ГЦК.

С 16.08.2018 г. в FDA зарегистрирован леватиниб в качестве альтернативы сорафенибу [139,146,147]. В 2019 г. в рандомизированном клиническом исследовании (IMBrave150) комбинация атезолизумаб (анти-PD-L1) + бевацизумаб показала достоверное увеличение ВВП и ОБ в сравнении с сорафенибом [137]. Режим атезолизумаб + бевацизумаб продемонстрировал высокую непосредственную противоопухолевую активность с 35% объективных эффектов, где в каждом третьем случае эффект был полным. Режим атезолизумаб + бевацизумаб с 2020 г. рекомендован FDA, EMEA и рядом других национальных профессиональных сообществ в первой линии лечения, распространенного ГЦР. Препарат ниволумаб также может стать хорошей альтернативой в качестве первой линии терапии при непереносимости леватиниба, сорафениба и бевацизумаба. Регистрация новых режимов открывает новые возможности для клинических исследований противоопухолевой терапии у пациентов, стоящих в листе ожидания трансплантации.

ВЫВОДЫ

1. Проведение противоопухолевого лечения у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, кандидатов на трансплантацию печени переносимо, не усугубляет печеночную дисфункцию и не ведет к выбыванию из листа ожидания.

2. Локальные виды противоопухолевого лечения гепатоцеллюлярной карциномы и системная терапия сорафенибом не ухудшают ОБ и БРВ после ортотопической трансплантации печени.

3. Противоопухолевое лечение до трансплантации печени позволило достичь контроля заболевания у 66% пациентов группы bridge-терапии и 77% пациентов в группе down-staging терапии. Статистический анализ не показал значимого влияния эффективности проведенной терапии на ОБ и БРВ.

4. Негативные факторы прогноза прогрессирования гепатоцеллюлярной карциномы после трансплантации печени: степень дифференцировки опухоли G3, G4, BCLC-C, цирроз печени CP-C и уровень АФП более 400 нг/мл. Позитивные факторы прогноза: трансплантация пациента в рамках Миланских и Калифорнийских критериях.

5. Наиболее часто после выполнения трансплантации печени по поводу ГЦР заболевания рецидивирует в легкие (40% случаев), в кости (26,6 %) и печень (16,6 %). В 6,6% рецидив заболевания был выявлен в головном мозге.

6. Наилучший кандидат на противоопухолевую терапию перед трансплантацией печени обладает следующими характеристиками:

- степень дифференцировки G1, G2;
- распространенность опухоли в Миланских или Калифорнийских критериях;
- цирроз печени CP-A/ CP-B;
- уровень АФП менее 400 нг/мл.

7. Пациенты с уровнем АФП выше 400 нг/мл, циррозом печени CP-C и степенью дифференцировки опухоли G3 или G4 должны трансплантироваться в

первую очередь, так как имеют высокий риск прогрессирования и выхода из Миланских критериев даже в процессе проведения противоопухолевой терапии до трансплантации печени.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с гепатоцеллюлярной карциномой, находящимся в листе ожидания трансплантации печени, целесообразно проведение противоопухолевой терапии.

2. В связи с выявленной особенностью рецидивирования ГЦР после трансплантации печени на фоне иммуносупрессивной терапии, мы рекомендуем дополнить имеющиеся клинические рекомендации обязательным обследованием головного мозга в объеме МРТ с внутривенным контрастированием для пациентов с ГЦК, перенесших трансплантацию печени.

3. Оптимальный противоопухолевый ответ на проводимую противоопухолевую терапию следует ожидать у пациентов с распространенностью гепатоцеллюлярного рака в рамках Миланских критериев, со степенью дифференцировки опухоли G1 или G2, уровнем АФП мене 400 нг/мл и циррозом печени СР-А или СР-В.

4. Учитывая приводимые выше данные, пациенты со степенью дифференцировки опухоли G3 и выше, циррозом печени СР-С, а также исходным уровнем АФП выше 400 нг/мл относятся к группе высокого риска раннего прогрессирования заболевания даже в процессе проводимой противоопухолевой терапии и должны иметь приоритетное место в ЛОТ печени. Таким образом, мы предлагаем внести «уровень АФП» и «степень дифференцировки опухоли» в имеющиеся параметры листа ожидания трансплантации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AASLD	– American Association for the Study of Liver Diseases
AIOM	– Associazione Italiana Oncologia Medica
APASL	– Азиатско-Тихоокеанская ассоциация по изучению печени
ASIR	– age-standardized incidence rates
ASMR	– Age-standardized mortality rates
BCLC	– Барселонская классификация рака печени (Barcelona Clinic Liver Cancer)
CR	– полный ответ (Complete Response)
DEB	– Drug eluting beads
EASL-EORTC	– Европейская ассоциация по изучению заболеваний печени – Европейская Организация по исследованию и лечению рака
ESMO-ESDO	– Европейское общество медицинской онкологии – Европейское общество онкологии пищеварительной системы
JSH	– Японское общество of Hepatology
OPTN	– Organ Procurement and Transplantation Network
PD	– прогрессирование процесса (Progression Disease)
PDGFR	– рецептор фактора роста тромбоцитов
PDGFR	– рецептор фактора роста тромбоцитов
PR	– частичный ответ (Partial Response)
SD	– стабилизация заболевания (Stabilization Disease)
SEOM	– Sociedad Espanola de Oncologia Medica
VEGFR	– рецептор фактора роста эндотелия сосудов
VEGFR	– рецептор фактора роста эндотелия сосудов
АФП	– альфа-фетопротеин
БРВ	– безрецидивная выживаемость
ВБП	– выживаемость без прогрессирования

ГЦР	– гепатоцеллюлярный рак
КТ	– компьютерная томография
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ОВ	– общая выживаемость
ОТП	– ортотопическая трансплантация печени
ПОТ	– противоопухолевая терапия
ПОЛ	– противоопухолевое лечение
ПЭТ	– позитронно-эмиссионная томография
РКТ	– рентгеновская компьютерная томография
РФ	– Российская Федерация
РЧА	– радиочастотная абляция
ТАХЭ	– трансартериальная химиоэмболизация
ТП	– трансплантация печени

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бредер, В.В. Стратегия и тактика консервативного лечения гепатоцеллюлярного рака: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.12 / Бредер Валерий Владимирович. – Москва, 2017. – 309 л.
2. Siegel, R. Cancer statistics, 2014 / R. Siegel, J. Ma, Z. Zou [et al.] // *CA. Cancer. – J. Clin.* – 2014. – Vol. 64(1). – P. 09–29.
3. Bray, F. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2018. – Nov. – Vol. 68(6). – P. 394–424.
4. Sangiovanni, A. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients / A. Sangiovanni, G.M. Prati, P. Fasani [et al.] // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 43. – P.1303–1310.
5. European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma // *J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 56 (4). – P. 908–943. – URL. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.001>
6. Bruix J. American Association for the Study of Liver Diseases: management of hepatocellular carcinoma: an update / J. Bruix, M. Sherman // *Hepatol.* – 2011. – Vol. 53. – P. 1020–1022.
7. Mehta, N. Outcomes after liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma and a low risk of dropout from the transplant waiting list / N. Mehta, J.L. Dodge, J.P. Roberts [et al.] // *Liver Transpl.* –2014. – Vol. 20(5). – P. 627–628.
8. Graziadei, I.W. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome / I.W. Graziadei, H. Sandmueller, P. Waldenberger [et al.] // *Liver Transpl.* – 2003. – Vol. 9. – P. 557–563.
9. Новрузбеков, М.С. К вопросу о трансплантации печени у больных гепатоцеллюлярной карциномой (краткий обзор литературы) / М.С. Новрузбеков,

О.Д. Олисов // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4, спецвыпуск 1. – С. 36–39.
DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4s1-36–39.

10. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration 2015, Wang, H. Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / H. Wang, M. Naghavi, C. Allen [et al.] // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388 (10053). – P. 1459–1544.

11. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – илл. – 252 с. ISBN 978-5-85502-260-5.

12. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration, Akinyemiju T. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015 / T. Akinyemiju, S. Abera, M. Ahmed [et al.] // *JAMA Oncol*. – 2017. – Vol. 3(12). – P. 1683–1691.

13. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. – илл. – 239 с.

14. Singal, A.G. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends / A.G. Singal, P. Lampertico, P. Nahon // *J. Hepatol*. – 2020. – Vol. 72(2). – P. 250–261. – doi: 10.1016/j.jhep.2019.08.025. PMID: 31954490; PMCID: PMC6986771.

15. Бредер, В.В. Факторы риска развития гепатоцеллюлярного рака в онкологической практике. Опыт Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина / В.В. Бредер // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2016. – № 4. – С. 412.

16. Mittal, S. Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in US Veterans is Associated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease / S. Mittal, H.B.El. Serag, Y.H. Sada // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2016. – Vol. 14(1). – P. 124–131.
17. Deugnier, Y.M. Primary liver cancer in genetic hemochromatosis: a clinical, pathological, and pathogenetic study of 54 cases / Y.M. Deugnier, D. Guyader, L. Crantock [et al.] // *Gastroenterol.* – 1993. – Vol. 104. – P. 228–234.
18. Kan, Z. Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in hepatocellular carcinoma / Z. Kan, H. Zheng, X. Liu [et al.] // *Genome Res.* – 2013. – Vol. 23(23). – P. 1422–1433.
19. Mazzaferro, V. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis / V. Mazzaferro, E. Regalia, R. Doci [et al.] // *N Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 693–699.
20. Merchant, N. Early hepatocellular carcinoma: transplantation versus resection: the case for liver resection / N. Merchant, C.S. David, S.C. Cunningham // *Int. J. Hepatol.* – 2011. – 142085.
21. Menahem, B. Liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma in intention to treat: an attempt to perform an ideal meta-analysis / B. Menahem, J. Lubrano, C. Duvoux [et al.] // *Liver Transpl.* – 2017. – Vol. 23. – P. 836–844.
22. Sasaki, K. Effect of background liver cirrhosis on outcomes of hepatectomy for hepatocellular carcinoma / K. Sasaki, J. Shindoh, G.A. Margonis [et al.] // *JAMA Surg.* – 2017. – Vol. 152. – e165059.
23. Manzini, G. Is there a standard for surgical therapy of hepatocellular carcinoma in healthy and cirrhotic liver? A comparison of eight guidelines / G. Manzini, D. Henne-Bruns, F. Porzsolt [et al.] // *BMJ Open Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 4. – e000129. – doi: 10.1136/bmjgast-2016-000129.
24. Алиханов, Р.Б. Сравнительный анализ периоперационных результатов лапароскопических и открытых резекций печени при гепатоцеллюлярном раке / Р.Б. Алиханов, М.Г. Ефанов, В.В. Цвиркун, А.Н. Ванькович, И.В. Казаков, Д.Е.

Коваленко, Н.И. Елизарова, Н.Д. Куликова, А.А. Королева, И.Е. Хатьков // *Анналы хирургической гепатологии*. . – 2020. Т. 25. № 2. С. 49-54.

25. Llovet, J.M. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus Transplantation / J.M. Llovet, J. Fuster, J. Bruix // *Hepatology*. – 1999. – Vol. 30. – P. 1434–1440.

26. Bruix, J. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure / J. Bruix, A. Castells, J. Bosch [et al.] // *Gastroenterol*. – 1996. – Vol. 111. – P. 1018–1022.

27. Huo, T.I. The model for end-stage liver disease based cancer staging system are better prognostic models for hepatocellular carcinoma: a prospective sequential survey / T.I. Huo, H.C. Lin, C.Y. Hsia [et al.] // *Am. J. Gastroenterol*. – 2007. – Vol. 102. – P. 1920–1930.

28. Ishizawa, T. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma / T. Ishizawa, K. Hasegawa, T. Aoki et al. // *Gastroenterol*. – 2008. – Vol. 134. – P. 1908–1916.

29. Bruix J. Practice guidelines committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma / J. Bruix, M. Sherman // *Hepatology*. – 2005. – Vol. 42. – P.1208-1236.

30. Sastre, J. Clinical guidelines SEOM: hepatocellular carcinoma / J. Sastre, R. Diaz-Beveridge, J. Garcia-Foncillas [et al.] // *Clin. Transl. Oncol*. – 2015. – Vol. 17. – P. 988–995.

31. European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma // *J. Hepatol*. – 2012. – Vol. 56. – P. 908–943.

32. Verslype, C. On behalf of the ESMO guidelines working group. Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up / C.Verslype, O. Rosmorduc, P. Rougier // *Ann. Oncol*. – 2012. – Vol. 23. – Suppl. 7. – vii41–48.

33. Belghiti, J. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s an update to evaluate the actual risk of liver resection / J. Belghiti, K. Hiramatsu, S. Benoist [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 2000. – Vol. 191. – P. 38–46.
34. Llovet, J.M. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma / J.M. Llovet, M. Schwartz, V. Mazzaferro // *Semin. Liver Dis.* – 2005. – Vol. 25. – P. 181–200.
35. Omato, M. Asian Pacific Association for the study of the liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma / M. Omato, L.A. Lesmana, R. Tateishi [et al.] // *Hepatol. Int.* – 2010. – Vol. 4. – P. 439–474.
36. Ho, M.C. Liver resection improves the survival of patients with multiple hepatocellular carcinomas / M.C. Ho, G.T. Huang, Y.M. Tsang [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2009. – Vol. 16. – P. 848–855.
37. Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM). Linee Guidaepatocarcinoma. Edizione, 2015.
38. Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms. Version 1.0. Mai 2013.
39. Llovet, J.M. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008 / J.M. Llovet, J. Bruix // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 48 (Suppl. 1). – S20–37.
40. Mazzaferro, V. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis / V. Mazzaferro, R. Romito, M. Schiavo [et al.] // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 44. – P. 1543–1554.
41. Poon, R.T. Extended hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: is it justified? / R.T. Poon, S.T. Fan, C.M. Lo [et al.] // *Ann.Surg.* – 2002. – Vol. 236. – P. 602–611.
42. Roayaie, S. A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma / S. Roayaie, I.N. Blume, S.N. Thung [et al.] // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 137. – P. 850–855.

43. Mazzaferro, V. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience / V. Mazzaferro, S. Bhoori, C. Sposito [et al.] // *Liver Transpl.* – 2011. – Vol. 17 (Suppl.2). – S44–57.
44. Cha, C.H. Resection of hepatocellular carcinoma in patients otherwise eligible for transplantation / C.H. Cha, L. Ruo, Y. Fong [et al.] // *Ann Surg.* – 2003. – Vol. 238. – P. 315–321; discussion 321.
45. Poon, R.T. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation / R.T. Poon, S.T. Fan, C.M. Lo [et al.] // *Ann. Surg.* – 2002. – Vol. 235. – P. 373–382.
46. Vitale, A. Is resectable hepatocellular carcinoma a contraindication to liver transplantation? A novel decision model based on “number of patients needed to transplant” as measure of transplant benefit / A. Vitale, A. Cucchetti, G.L. Qiao [et al.] // *J. Hepatol.* – 2014. – Vol. 60. – P. 1165–1171.
47. Li, C. Child-Pugh A hepatitis B-related cirrhotic patients with a single hepatocellular carcinoma up to 5 cm: liver transplantation vs. resection / C. Li, W.J. Zhu, T.F. Wen [et al.] // *J. Gastrointest Surg.* – 2014. – Vol. 18. – P. 1469–1476.
48. Poon, R.T. Difference in tumor invasiveness in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma fulfilling the Milan criteria treated by resection and transplantation: impact on long-term survival / R.T. Poon, S.T. Fan, C.M. Lo [et al.] // *Ann. Surg.* – 2007. – Vol. 245. – P. 51–58.
49. Scatton, O. Early and resectable HCC: definition and validation of a subgroup of patients who could avoid liver transplantation / O. Scatton, C. Goumard, F. Cauchy [et al.] // *J. Surg. Oncol.* – 2015. – Vol. 111. – P. 1007–1015.
50. Adam, R. Resection or transplantation for early hepatocellular carcinoma in a cirrhotic liver: does size define the best oncological strategy? / R. Adam, P. Bhangui, E. Vibert [et al.] // *Ann. Surg.* – 2012. – Vol. 256. – P. 883–891.
51. Pinna, A.D. Liver transplantation and hepatic resection can achieve / A.D. Pinna, T. Yang, V. Mazzaferro [et al.] // *Ann. Surg.* – 2018. – Vol. 268(5). – P. 868–875. doi: 10.1097/SLA.0000000000002889.

52. Berry, K. Comparison of liver transplant-related survival benefit in patients with versus without hepatocellular carcinoma in the United States / K. Berry, G.N. Ioannou // *Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 149. – P. 669–680; quiz e15.

53. Kornberg, A. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria: multidisciplinary approach to improve outcome / A. Kornberg, // *ISRN Hepatology*. – 2014. – Vol. 2014. – Article ID706945. – 25 pages.

54. Bruix, J. Management of Hepatocellular Carcinoma: An update (AASLD practice guideline) / J. Bruix, M. Sherman // *Hepatology*. – 2011. – Vol. 53(3). – P. 1020–1022.

55. Mazzaferro, V. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis / V. Mazzaferro, E. Regalia, R. Doci [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 693–699.

56. Bruix, J. Management of Hepatocellular Carcinoma: An update (AASLD practice guideline) / J. Bruix, M. Sherman // *Hepatology*. – 2011. – Vol. 53(3). – P. 1020–1022.

57. Clavien, P.A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report / P.A. Clavien, M. Lesurtel, P.M.M. Bossuyt [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol. 13(1). – e11–e22.

58. Graziadei, I.W. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome / I.W. Graziadei, H. Sandmueller, P. Waldenberger [et al.] // *Liver Transpl.* – 2003. – Vol. 9(6). – P. 557–563.

59. Llovet, J.M. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification / J.M. Llovet, C. Bru, J. Bruix // *Semin. Liver Dis.* – 1999. – Vol. 19. – P. 329–338.

60. Yao, F.Y. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival / F.Y. Yao, L. Ferrell, N.M. Bass [et al.] // *Hepatology*. – 2001. – Vol. 10. – P.1394–1403.

61. Herrero, J.I. Influence of tumor characteristics on the outcome of liver transplantation among patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma

/ J.I. Herrero, B. Sangro, J. Quiroga [et al.] // *Liver Transpl.* – 2001. – Vol. 7. – P. 631–636.

62. Roayaie, S. Long-term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 centimeters / S. Roayaie, J.S. Frischer, S.H. Emre [et al.] // *Ann. Surg.* – 2002. – Vol. 235. – P. 533–539.

63. Kneteman, N.M. Sirolimus-based immunosuppression for liver transplantation in the presence of extended criteria for hepatocellular carcinoma / N.M. Kneteman, J.Oberholzer, M.Al Saghier [et al.] // *Liver Transpl.* – 2004. – Vol. 10. – P. 1301–1311.

64. Onaca, N. Expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a report from the International Registry of Hepatic Tumors in Liver Transplantation / N. Onaca, G.L. Davis, R.M. Goldstein [et al.] // *Liver Transpl.* – 2007. – Vol. 13. – P. 391–399.

65. Soejima, Y. Extended indication for living donor liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma / Y. Soejima, A. Taketomi, T. Yoshizumi [et al.] // *Transplantation.* – 2007. – Vol. 83. – P. 893–899.

66. Jonas, S. Living donor liver transplantation of the right lobe for hepatocellular carcinoma in cirrhosis in a European center / S. Jonas, J. Mittler, A. Pascher [et al.] // *Liver Transpl.* – 2007. – Vol. 13. – P. 896–903.

67. Sugawara, Y. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Tokyo University series / Y. Sugawara, S. Tamura, M. Makuuchi // *Dig Dis.* – 2007. – Vol. 25. – P. 310–312.

68. Silva, M. Expanded criteria for liver transplantation in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma / M. Silva, A. Moya, M. Berenguer [et al.] // *Liver Transpl.* – 2008. – Vol. 14. – P. 1449–1460.

69. Mazzaferro, V. Metroticket Investigator Study Group. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis / V. Mazzaferro, J.M. Llovet, R. Miceli [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2009. – Vol. 10(1). – P. 35–40.

70. Kwon, C.H. HCC in living donor liver transplantation: can we expand the Milan criteria? / C.H.D. Kwon, D.J. Kim, Y.S. Han [et al.] // *Dig. Dis.* – 2007. – Vol. 25. – P. 313–319.

71. Takada, Y. Living donor liver transplantation for patients with HCC exceeding the Milan criteria: a proposal of expanded criteria / Y. Takada, T. Ito, M. Ueda et al. // *Dig. Dis.* – 2007. – Vol. 25. – P. 299–302.

72. Zheng, S.S. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Hangzhou experiences / S.-S. Zheng, X. Xu, J. Wu [et al.] // *Transplant.* – 2008. – Vol. 85. – P. 1726–1732.

73. Fujiki, M. Significance of des-gamma-carboxy prothrombin in selection criteria for living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma / M. Fujiki, Y. Takada, Y. Ogura [et al.] // *Am. J. Transplant.* – 2009. – Vol. 9. – P. 2362–2371.

74. Lai, Q. Combination of biological and morphological parameters for the selection of patients with hepatocellular carcinoma waiting for liver transplantation / Q. Lai, A.W. Avolio, T.M. Manzia et al. // *Clin. Transplant.* – 2012. – Vol. 26. – E125–E131.

75. Grąt, M. Combination of morphologic criteria and α -fetoprotein in selection of patients with hepatocellular carcinoma for liver transplantation minimizes the problem of posttransplant tumor recurrence / M. Grąt, O. Kornasiewicz, Z. Lewandowski [et al.] // *W. J. Surg.* – 2014. – Vol. 38. – P. 2698–2707.

76. Toso, C. Total tumor volume and alpha-fetoprotein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: A prospective validation / C. Toso, G. Meeberg, R. Hernandez-Alejandro [et al.] // *Hepatology.* – 2015. – Vol. 62. – P. 158–165.

77. Lee, S.D. Clinical impact of ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography /computed tomography in living donor liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma / S.D. Lee, S.H. Kim, S.K. Kim [et al.] // *Transplant.* – 2015. – Vol. 99. – P. 2142–2149.

78. Elshamy, M. Hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria: Management and transplant selection criteria / M. Elshamy, F. Aucejo, N. Menon [et al.] // *W.J. Hepatol.* – 2016. – Vol. 8(21). – P. 874–880.

79. Sugawara, Y. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Tokyo University series / Y. Sugawara, S. Tamura, M. Makuuchi // *Dig. Dis.* – 2007. – Vol. 25. – P. 310–312.

80. Xu, X. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: A review / X. Xu, D. Lu, Q. Ling [et al.] // *BMJ. Gut.* – 2016. – Vol. 65(6). – P. 1035–1041.

81. Mazzaferro V., et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. // *Annals of Surgical Oncology.* – 2008. – Vol. 15(4). – P. 1001–1007.

82. Ma, K.W. When to consider liver transplantation in hepatocellular carcinoma patients? / K.W. Ma, T.T. Cheung // *Hepat. Oncol.* – 2017. – Vol. 4(1). – P. 15–24. doi: 10.2217/hep-2016-0010. Epub 2017 Jul 6. PMID: 30191050; PMCID: PMC6095144.

83. Motomura, T. Neutrophil-lymphocyte ratio reflects hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation via inflammatory microenvironment / T. Motomura, K. Shirabe, Y. Mano [et al.] // *J. Hepatol.* – 2013. – Vol. 58. – P. 58–64.

84. Sala, M. High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: an indication for salvage liver transplantation / M. Sala, J. Fuster, J.M. Llovet [et al.] // *Liver Transpl.* – 2004. – Vol. 10. – P. 1294–1300.

85. Mailey, B. Evaluation of absolute serum alpha-fetoprotein levels in liver transplant for hepatocellular cancer / B. Mailey, A. Artinyan, J. Khalili [et al.] // *Arch. Surg.* – 2011. – Vol. 146. – P. 26–33.

86. Berry, K. Serum alpha-fetoprotein level independently predicts posttransplant survival in patients with hepatocellular carcinoma / K. Berry, G.N. Ioannou // *Liver Transpl.* – 2013. – Vol. 19. – P. 634–645.

87. Merani, S. The impact of waiting list alpha-fetoprotein changes on the outcome of liver transplant for hepatocellular carcinoma / S. Merani, P. Majno, N.M. Kneteman et al. // *J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 55. – P. 814–819.

88. Lai, Q. Alpha-fetoprotein and modified response evaluation criteria in solid tumors progression after locoregional therapy as predictors of hepatocellular cancer recurrence and death after transplantation / Q. Lai, A.W. Avolio, I. Graziadei [et al.] // *Liver Transpl.* – 2013. – Vol. 19. – P. 1108–1118.

89. Duvoux, C. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria / C. Duvoux, F. Roudot-Thoraval, T. Decaens [et al.] // *Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 143 (quiz e14–15). – P.986-994.

90. Merani, S. The impact of waiting list alpha-fetoprotein changes on the outcome of liver transplant for hepatocellular carcinoma / S. Merani, P. Majno, N.M. Kneteman [et al.] // *J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 55. – P.814–819.

91. Todo, S. Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma: experience in Japan / S. Todo, H. Furukawa // *Ann. Surg.* – 2004. – Vol. 240 (discussion 459–4661). – P. 451–459

92. Hameed, B. Alpha-fetoprotein level > 1000 ng/mL as an exclusion criterion for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria / B. Hameed, N. Mehta, G. Sapisochin [et al.] // *Liver Transpl.* – 2014. – Vol. 20. – P. 945–951.

93. Koch, C. AFP ratio predicts HCC recurrence after liver transplantation / C. Koch, T. Bette, O. Waidmann [et al.] // *PLoS ONE.* – 2020. – Vol. 15(7). – e0235576. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235576>

94. Sapisochin, G., The extended Toronto criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: A prospective validation study / G. Sapisochin, N. Goldaracena, J.M. Laurence [et al.] // *Hepatol.* – 2016. – Vol. 64. – P. 2077–2088.

95. Agopian, V.G. A novel prognostic nomogram accurately predicts hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: analysis of 865 consecutive liver transplant recipients / V.G. Agopian, M. Harlander-Locke, A. Zarrinpar [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 2015. – Vol. 220(4). – P. 416–427.

96. Halazun, K.J. Recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a new MORAL to the story / K.J. Halazun, M. Najjar, R.M. Abdelmessih [et al.] // *Ann. Surg.* – 2017. – Vol. 265(3). – P. 557–564.

97. Mehta, N. Validation of a risk estimation of tumor recurrence after transplant (RETREAT) score for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplant / N. Mehta, J. Heimbach, D.M. Harnois [et al.] // *JAMA Oncol.* doi:10.1001/jamaoncol.2016.5116 (2016) (Epub ahead of print).

98. Alba, E. Transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma on the waiting list for orthotopic liver transplantation / E. Alba, C. Valls, J. Dominguez [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2008. – Vol. 190(5). – P. 1341–1348.

99. Cucchetti, A. Priority of candidates with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation can be reduced after successful bridge therapy / A. Cucchetti, M. Cescon, E. Bigonzi [et al.] // *Liver Transpl.* – 2011. – Vol. 17. – P. 1344–1354.

100. Millonig, G. Response to preoperative chemoembolization correlates with outcome after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma / G. Millonig, I.W. Graziadei, M.C. Freund [et al.] // *Liver Transpl.* – 2007. – Vol. 13. – P. 272–279.

101. Golfieri, R. Efficacy of selective transarterial chemoembolization in inducing tumor necrosis in small (<5 cm) hepatocellular carcinomas / R. Golfieri, A. Cappelli, A. Cucchetti [et al.] // *Hepatology.* – 2011. – Vol. 53. – P. 1580–1589.

102. Tsochatzis, E. Transarterial embolization as neo-adjuvant therapy pretransplantation in patients with hepatocellular carcinoma / E. Tsochatzis, M. Garcovich, L. Marelli [et al.] // *Liver Int.* – 2013. – Vol. 33(6). – P. 944–949. doi: 10.1111/liv.12144.

103. De Giorgio, M. Prediction of progression-free survival in patients presenting with hepatocellular carcinoma within the Milan criteria / M. De Giorgio, S. Vezzoli, E. Cohen [et al.] // *Liver Transpl.* – 2010. – Vol. 16. – P. 503–512.

104. Vitale, A. Response to therapy as a criterion for awarding priority to patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation / A. Vitale, F. D'Amico, A.C. Frigo [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2010. – Vol. 17. – P. 2290–2302.

105. Lai, Q. Alpha-fetoprotein and modified response evaluation criteria in solid tumors progression after locoregional therapy as predictors of hepatocellular cancer recurrence and death after transplantation / Q. Lai, A.W. Avolio, I. Graziadei [et al.] // *Liver Transpl.* – 2013. – Vol. 19(10). – P. 1108–1118.

106. Ravaioli, M. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria / M. Ravaioli, G.L. Grazi, F. Piscaglia [et al.] // *Am. J. Transplant.* – 2008. – Vol. 8(12). – P. 2547–2557.

107. Mehta, N. Excellent Outcomes of Liver Transplantation Following Down-Staging of Hepatocellular Carcinoma to Within Milan Criteria: A Multicenter Study / N. Mehta, J. Guy, C.T. Frenette [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – Vol. 16(6). – P. 955–964.

108. Otto, G. Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma / G. Otto, S. Herber, M. Heise [et al.] // *Liver Transpl.* – 2006. – Vol. 12. – P. 1260–1267.

109. Chapman, W.C. Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation / W.C. Chapman, M. Doyle, J.E. Stuart [et al.] // *Ann. Surg.* – 2008. – Vol. 248. – P. 617–625.

110. Yao, F.Y. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis / F.Y. Yao, R.K. Kerlan Jr, R. Hirose [et al.] // *Hepatol.* – 2008. – Vol. 48. – P. 819–827.

111. Vagefi, P.A. Downstaging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplant: is there a role for adjuvant Sorafenib in locoregional therapy? / P.A. Vagefi, R. Hirose // *J. Gastrointest Canc.* – 2010. – Vol. 41. – P. 217–220.

112. Yoo, E.J. Orthotopic liver transplantation after the combined use of locoregional therapy and sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma / E.J. Yoo, H.S. Shin, S.U. Kim [et al.] // *OncoTargets Ther.* – 2013. – Vol. 6. – P. 755–759.

113. Bhardwaj, N. Current treatment approaches to HCC with a special consideration to transplantation / N. Bhardwaj, P.R. Perera, M.A. Silva // *J. Transplant.* – 2016. Article ID7926264, doi: 10.1155/2016/7926264.

114. Tan, C.H.N. Bridging therapies to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A bridge to nowhere? /C.H.N. Tan, Y. Yu, Y.R.N. Tan [et al.] // *Ann. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* – 2018. – Vol. 22(1). – P. 27–35.

115. Ravaoli, M. Long term results of down-staging and liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma beyond the conventional criteria / M. Ravaoli, F. Odaldi, A. Cucchetti [et al.] // *Scientific Reports.* – 2019. – Vol. 9. – Art.3781

116. Mazzaferro, V. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial / V. Mazzaferro, D. Citterio, S. Bhoori [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2020. – Vol. 21. – P. 947–956.

117. European Association For The Study of The Liver; European Organisation For Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma // *J. Hepatol.* – 2012. – Vol.56. – P. 908–943.

118. Clavien, P.A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report / P.A. Clavien, M. Lesurtel, P.M. Bossuyt [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol. 13. – e11–22.

119. Orlando, A. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials / A. Orlando, G. Leandro, M. Olivo [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 514–524.

120. Cho, Y.K. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies / Y.K. Cho, J.K. Kim, M.Y. Kim [et al.] // *Hepatol.* – 2009. – Vol. 49. – P. 453–459.

121. Mazzaferro, V. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study / V. Mazzaferro, C. Battiston, S. Perrone [et al.] // *Ann. Surg.* – 2004. – Vol. 240. – P. 900–909.

122. Lubienski, A. Hepatocellular carcinoma: interventional bridging to liver transplantation / A. Lubienski // *Transplant.* – 2005. – Vol. 80. – S113–119.

123. Schwartz, M. Treatment of HCC in patients awaiting liver transplantation / M. Schwartz, S. Roayaie, P. Uva // *Am. J. Transplant.* – 2007. – Vol. 7. – P. 1875–1881.
124. Varela, M. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics / M. Varela, M.I. Real, M. Burrel [et al.] // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 46. – P. 474–481.
125. Nicolini, D. Doxorubicin-eluting bead vs conventional transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma before liver transplantation / D. Nicolini, G. Svegliati-Baroni, R. Candelari et al. // *W. J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19. – P. 5622–5632.
126. Prasad, M.A. The role of bridge therapy prior to orthotopic liver transplantation / M.A. Prasad, L.M. Kulik // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* – 2014. – Vol. 12(8). – P. 1183–1190; quiz 1191. doi: 10.6004/jnccn.2014.0113. PMID: 25099448.
127. Maddala, Y.K. Drop-out rates of patients with hepatocellular cancer listed for liver transplantation: outcome with chemoembolization / Y.K. Maddala, L. Stadheim, J.C. Andrews [et al.] // *Liver Transpl.* – 2004. – Vol. 10. – P. 449–455.
128. Kudo, M. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma / M. Kudo, K. Imanaka, N. Chida [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2011. – Vol. 47. – P. 2117–2127.
129. Sansonno, D. Transarterial chemoembolization plus sorafenib: a sequential therapeutic scheme for HCV-related intermediate-stage hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial / D. Sansonno, G. Lauletta, S. Russi [et al.] // *Oncologist.* – 2012. – Vol. 17. – P. 359–366.
130. Affonso, B.B. Long-term outcomes of hepatocellular carcinoma that underwent chemoembolization for bridging or downstaging / B.B. Affonso, F.L. Galastri, J.M. da Motta Leal Filho [et al.] // *W. J. Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 25(37). – P. 5687–5701 [PMID: [31602168](#) DOI: [10.3748/wjg.v25.i37.5687](#)]
131. Yao, F.Y. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria / F.Y. Yao, N. Mehta,

J. Flemming [et al.] // *Hepatology*. – 2015. – Vol. 61. – P. 1968–1977 [PMID: 25689978 DOI: 10.1002/hep.27752]

132. Lewandowski, R.J. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization / R.J. Lewandowski, L.M. Kulik, A. Riaz [et al.] // *Am. J. Transplant.* – 2009. – Vol. 9. – P. 1920–1928 [PMID: 19552767 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02695.x]

133. Sansonno, D. Transarterial chemoembolization plus sorafenib: a sequential therapeutic scheme for HCV-related intermediate-stage hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial / D. Sansonno, G. Lauletta, S. Russi [et al.] // *Oncologist*. – 2012. – Vol. 17(3). – P. 359–366. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0313. Epub 2012 Feb 14. PMID: 22334456; PMCID: PMC3316921.

134. Lee, S. The Real Impact of Bridging or Downstaging on Survival Outcomes after Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma / S. Lee, K.W. Kim, G.W. Song [et al.] // *Liver Cancer*. – 2020. – Vol. 9(6). – P. 721-733. doi: 10.1159/000507887. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33442541; PMCID: PMC7768098.

135. Renner, P. Hepatocellular carcinoma progression during bridging before liver transplantation / P. Renner, T. Da Silva, A.A. Schnitzbauer [et al.] // *BJS Open*. – 2021. – Vol. 5(2). – zrab005. doi: 10.1093/bjsopen/zrab005. PMID: 33839747; PMCID: PMC8038254.

136. Yamashita, T. REFLECT-a phase 3 trial comparing efficacy and safety of lenvatinib to sorafenib for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: an analysis of Japanese subset / T. Yamashita, M. Kudo, K. Ikeda [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 55. – P. 113–122.

137. Cheng, A.L. IMbrave150: Efficacy and safety results from a phase III study evaluating atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) vs sorafenib (Sor) as first treatment (tx) for patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) / A.L. Cheng, S. Qin, M. Ikeda [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2019. – Vol. 30 (Suppl. 9). – ix186–ix187. doi: 10.1093/annonc/mdz446.002.

138. Györi, G.P. Multimodality locoregional treatment strategies for bridging HCC patients before liver transplantation / G.P. Györi, D.M. Felsenreich,

G.R. Silberhumer et al. // *Eur. Surg.* – 2017. – Vol. 49(5). – P. 23–243. doi: 10.1007/s10353-017-0487-8. Epub 2017 Sep 4. PMID: 29104589; PMCID: PMC5653748.

139. Бредер, В.В. Факторы прогноза эффективности повторных линий трансартериальной химиоэмболизации в лечении локализованного гепатоцеллюлярного рака / В.В. Бредер, М.Ю. Питкевич, В.Ю. Косырев, Б.И. Долгушин, Э.Р. Виршке, И.А. Джанян, К.К. Лактионов // *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия.* – 2021. – Т.1. – №4. – С. 42-52.

140. Бредер, В.В. К вопросу о лечении больных гепатоцеллюлярным раком промежуточной стадии – bclс-b: когда нужно начинать системную терапию / В.В. Бредер, М.Ю. Питкевич, Э.Р. Виршке, Л.А. Костякова, И.А. Джанян, К.К. Лактионов // *Медицинский совет.* – 2018. – №10. – С. 27-32.

141. Питкевич, М.Ю. Неoadьювантная терапия в режиме ожидания трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке / М.Ю. Питкевич, В.Ю. Косырев, И.А. Джанян, М.С. Новрузбеков, А.Р. Монахов, С.И. Зубенко, С.Э. Восканян, В.С. Рудаков, Е.А. Мороз, В.В. Бредер // *Медицинский совет.* – 2021. – №20. – С. 110-116.

142. Натрусова, М.В. Метастазирование гепатоцеллюлярного рака в головной мозг у пациентов после трансплантации печени: возможности лечения / М.В. Натрусова, В.В. Бредер, И.А. Джанян, О.Д. Олисов, М.С. Новрузбеков, Е.А. Мороз, П.В. Мурашова, М.Ю. Питкевич, К.К. Лактионов // *Вопросы онкологии.* – 2019. – Т.65. – №6. – С. 877-882.

143. Питкевич, М.Ю. Критерии отбора пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой для трансплантации печени / М.Ю. Питкевич, Бредер В.В., Косырев В.Ю., Джанян И.А. // *Медицинский вестник главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко.* – 2022. – №1 – С. 50-56.

144. Sokolich J, Buggs J, LaVere M, Robichaux K, Rogers E, Nyce S, Kumar A, Bowers V. HCC Liver Transplantation Wait List Dropout Rates Before and After the

Mandated 6-Month Wait Time. *Am Surg.* 2020 Nov;86(11):1592-1595. doi: 10.1177/0003134820942165. Epub 2020 Aug 19. PMID: 32812771.)

145. Mehta N. Predictors of low risk for dropout from the liver transplant waiting list for hepatocellular carcinoma in long wait time regions: Implications for organ allocation / J.L. Dodge, R. Hirose, J.P. Roberts, F.Y. Yao // *Am J Transplant.* – 2019 Vol. 19(8). – P. 2210–2218.

146. Бредер В.В. Неоперабельный гепатоцеллюлярный рак – перспективы лекарственной терапии леватинибом / Абдурахманов Д.Т., Петкау В.В., Балахнин П.В., Волконский М.В., Гречухина К.С., Зафирова М.А., Микеров И.А., Покатаев И.А., Хасанова А.И. // *Злокачественные опухоли.* 2021. – Т.11. – №3. – С. 45-52.

147. Бредер В.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению гепатоцеллюлярного рака / Бредер В.В., Балахнин П.П., Виршке Э.Р., Косырев В.Ю., Ледин Е.С., Петкау В.В. // *Злокачественные опухоли.* 2019. – Т.9. – №3S2. – С. 420-438.

148. Györi, G.P. Multimodality locoregional treatment strategies for bridging HCC patients before liver transplantation / G.P. Györi, D.M. Felsenreich, G.R. Silberhumer et al. // *Eur. Surg.* – 2017. – Vol. 49(5). – P. 23–243.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Классификация ГЦР TNM/AJCC (8 пересмотр, 2017 г.)

Tx — оценить первичную опухоль невозможно

T0 — признаков первичной опухоли нет

T1a — одиночная опухоль 2 см в наибольшем измерении, без сосудистой инвазии

T2 — одиночная опухоль с сосудистой инвазией >2 см или множественные опухоли не более 5 см в наибольшем измерении

T3 — множественные опухоли, в том числе одна опухоль >5 см в наибольшем измерении

T4 — одиночная или множественные опухоли любого размера с прорастанием в крупную ветвь воротной вены либо в печеночную вену, либо прорастание в соседние органы, включая диафрагму (кроме желчного пузыря), или прорастание в висцеральную брюшину

N — регионарные лимфатические узлы. Регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы ворот печени (расположенные в печеночно-двенадцатиперстной связке)

Nx — недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов

N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов

N1 — имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами

Mx — недостаточно данных для определения отдаленных метастазов

M0 — отдаленных метастазов нет

M1 — имеются отдаленные метастазы.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Классификация Child-Pugh при хронических заболеваниях печени

Характеристика	1 балл	2 балла	3 балла
Энцефалопатия (степень)	Нет	1–2 степень (или компенсируется медикаментозно)	3–4 степень (или рефрактерная)
Асцит	Нет	Незначительный	Умеренный
Альбумин плазмы (г/л)	> 35	28–35	< 28
Протромбиновое время (ПВ) увеличение (сек., норма – 12-14 с); или МНО	+ 1– 4 <1,7	+ 4–6 1,71 – 2,3	> + 6 >2,3
Билирубин	1–2 мг/дл < 34,2 мкмоль/л	2–3 мг/дл 34,2–51,3 мкмоль/л	> 3 мг/дл > 51,3 мкмоль/л
<i>Примечание.</i> Класс А — 5–6 баллов; класс В — 7–9 баллов; класс С — 10–15 баллов.			