

**ПИТКЕВИЧ МАРИЯ ЮРЬЕВНА**

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

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ректор - академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Глыбочко Петр Витальевич).

**Научный руководитель:**

**Косырев Владислав Юрьевич**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры онкологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

**Официальные оппоненты:**

**Балахнин Павел Васильевич**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научного отделения диагностической и интервенционной радиологии, федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Мойсюк Ян Геннадиевич**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель хирургического отделения № 3 (трансплантации и хирургии печени) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского».

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Защита состоится «14» марта 2024 года в 13-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте [www.ronc.ru](http://www.ronc.ru).

Автореферат разослан «.....» ..... 2024 года.

Ученый секретарь  
Диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**Кадагидзе Заира Григорьевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы и степень её разработанности

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) или гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – самая частая первичная опухолевая патология печени, имеющая агрессивное течение с неблагоприятным прогнозом – пятилетняя выживаемость больных не превышает 15%. ГЦК составляет около 75–85% случаев первичного рака печени.

Резекция печени является методом радикальной терапии ранних стадий ГЦК и демонстрирует хорошие результаты пятилетней выживаемости. Однако рак печени, как правило, 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 позволяет идентифицировать тех пациентов, у которых резекция с большей вероятностью может привести к послеоперационной печеночной недостаточности. 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 ограничиваются, 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 пятилетней выживаемости: 50-70% и 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%.

Пациенты-кандидаты на трансплантацию печени вносятся в лист ожидания. Лист ожидания трансплантации (ЛОТ) - это динамически обновляемый регистр пациентов,

нуждающихся в трансплантации печени, 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 листе ожидания трансплантации может варьироваться в зависимости от изменяемых параметров.

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

Опыт многих клиник свидетельствует о том, что, как бы ни было велико стремление выполнять трансплантацию печени в рамках «Миланских критериев», в реальной клинической практике, не менее 20–30% пациентов оперируются на более поздних стадиях, главным образом, за счет прогрессирования в ходе продолжительного периода нахождения в листе ожидания. Длительность пребывания в листе ожидания трансплантации различается в зависимости от центра трансплантации и может длиться от нескольких месяцев до 1,5 лет и более. Julio Sokolich и соавторы в своем исследовании приводят показатели выбывания из листа ожидания трансплантации в связи с прогрессированием заболевания, равные 20,8 % для пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, не получавших противоопухолевую терапию до трансплантации печени. У Neil Mehta этот показатель также достигает 20%. В то время как Francis и соавторы писали о 43,6% выбывания для группы пациентов ожидающих трансплантацию в течение года и не получающих никаких видов противоопухолевой терапии. Таким образом, очевидна необходимость минимизации времени до трансплантации, но этот вопрос весьма сложен, учитывая крайне ограниченное количество донорских органов и высокую потребность в таких операциях.

Другим путем улучшения результатов трансплантации печени у больных ГЦК является применение противоопухолевых методик с целью контроля заболевания, что позволит пациентам более длительное время находиться в пределах «Миланских критериев». Для этого, кандидатам на трансплантацию проводят предоперационную терапию: Bridge- или Down-staging.

Bridge-терапия – неоадьювантный 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) – неоадьювантный метод лечения ГЦК у пациентов вне «Миланских критериев», который направлен на понижение стадии опухолевого процесса и переводение его в рамки критериев трансплантации.

Трансплантация печени в России сегодня занимает ведущее место в лечении пациентов с ГЦК, демонстрируя лучшие отдаленные результаты (по сравнению с иными методами лечения). Вопрос о необходимости назначения противоопухолевой терапии до трансплантации печени активно обсуждается в мировом медицинском сообществе.

Все вышеперечисленное обуславливает актуальность изучения влияния проведения предоперационной терапии на частоту проведения трансплантаций и выживаемость пациентов после трансплантации печени. В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина накоплен значительный опыт назначения противоопухолевой терапии до трансплантации печени и длительного наблюдения за пациентами после 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.

#### **Методология и методы исследования**

С октября 2010 года по январь 2020 года 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 связи с прогрессированием опухолевого процесса (7,8%). 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”.

### **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 листа ожидания трансплантации оказался равен 7,8% в группе

противоопухолевого лечения, что более чем в 2 раза ниже данных мировой литературы в отношении пациентов, не получавших 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 СР-А/ СР-В;
- 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.

### **Личный вклад**

Автор участвовал во всех этапах организации и проведения диссертационных исследований, а также в лечебном процессе пациентов от момента постановки диагноза и в наблюдении после выписки из стационара. Автором была проведена клиническая интерпретация инструментально-лабораторных результатов, статистическая обработка и обобщение полученных данных, а также представление данных на российских и международных конгрессах и конференциях и написание научных статей.

### **Соответствие паспорту 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».

### **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). Одногодичная, 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.

### **Внедрение результатов исследования**

Основные научные положения, выводы и рекомендации диссертационного исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс радиологического отделения №32 Федерального государственного бюджетного учреждения "Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко" Министерства обороны Российской Федерации (Акт о внедрении результатов № 135 от 10.10.2022 г.), а также в учебный процесс кафедры онкологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «Онкология», читаемой студентам по направлению подготовки по специальности 3.1.6. Онкология и лучевая терапия (Акт о внедрении результатов № 134 от 10.10.2022 г.).

### **Апробация**

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.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 5 публикации, из них - 4 статьи в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследований.

### **Объём и структура диссертации**

Диссертационная работа состоит из оглавления, введения, 4 глав, включающих обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований и их обсуждение, а также выводов, практических рекомендаций, заключения, списка сокращений, списка источников литературы и приложений. Работа представлена на 118 страницах, иллюстрирована 15 рисунками и 17 таблицами. Библиографический указатель включает 148 литературных источников, в том числе 13 российских и 135 зарубежных изданий.

## СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

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 терапии 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 противоопухолевой терапии (ПОТ). Три пациента выбыли из листа ожидания трансплантации в связи с прогрессированием опухолевого процесса (7,8%). 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 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. 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).

В исследовании 35 пациентов (55,5%) получали противоопухолевую терапию до трансплантации печени, находясь в списке ожидания трансплантации. Исходные характеристики пациентов и заболевания были одинаковыми в двух группах. 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 без противоопухолевой терапии пациентов с циррозом печени CP-C не было.

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 ортотопической трансплантации печени преобладали опухоли умеренно дифференцированные (16 (45,7%)).

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

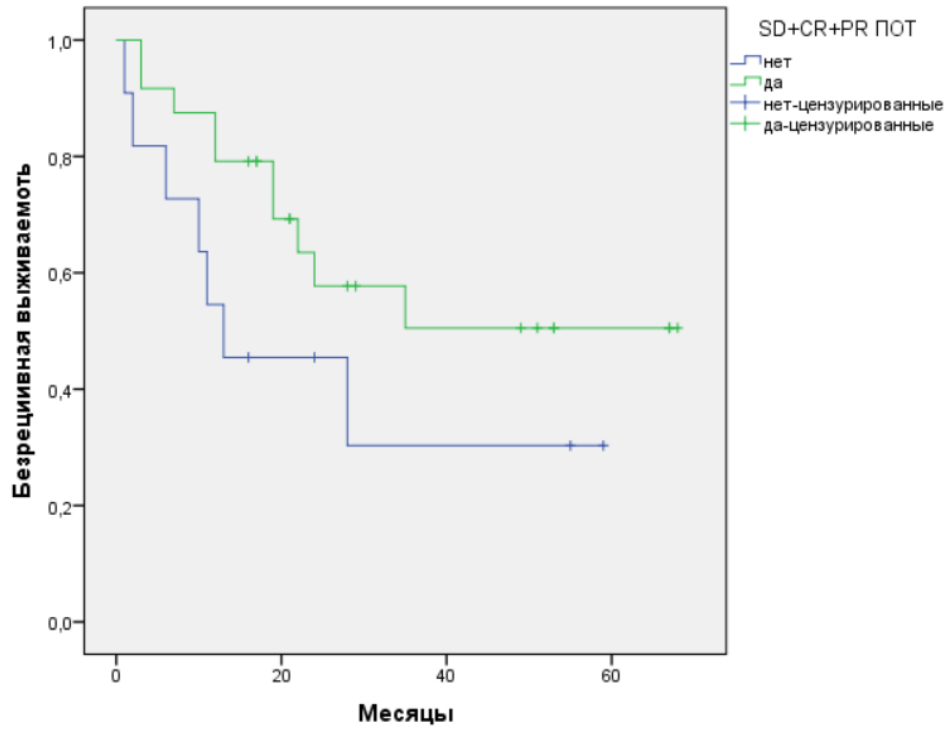
### **Результаты исследования**

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.

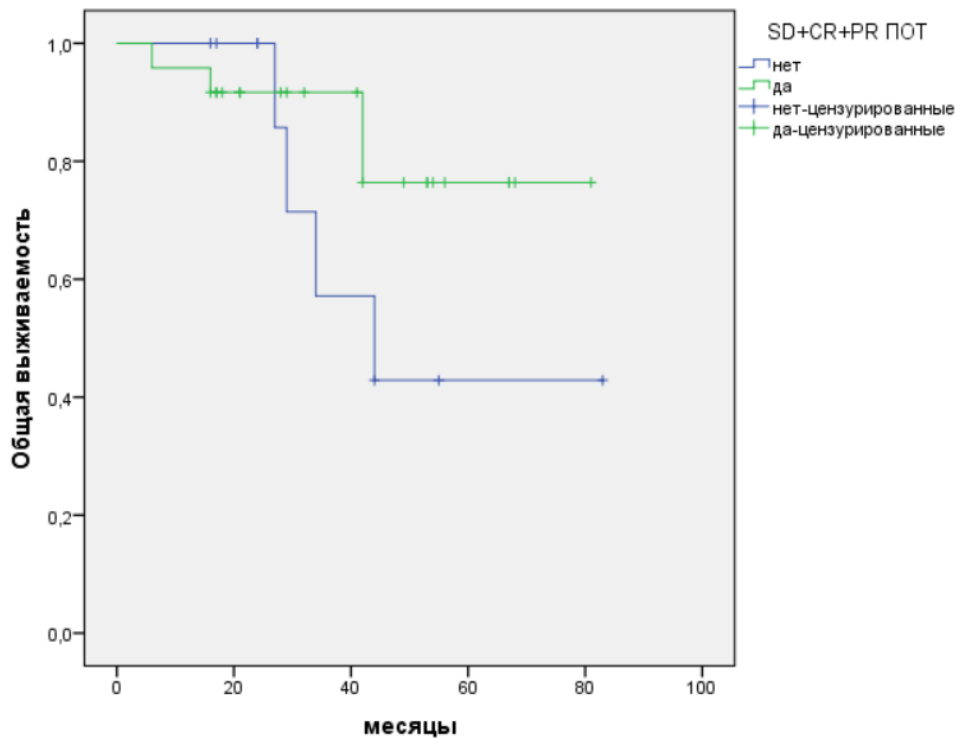
В подгруппе down-staging ( $n=14$ ) терапии прогрессирование опухолевого процесса было выявлено у 29% ( $n=4$ ) больных, стабилизация заболевания – у 50% ( $n=7$ ) больных, частичного ответа удалось достигнуть у 14% ( $n=2$ ) больных, полный опухолевый ответ наблюдался у 7% ( $n=1$ ). В рамки «Миланских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

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.

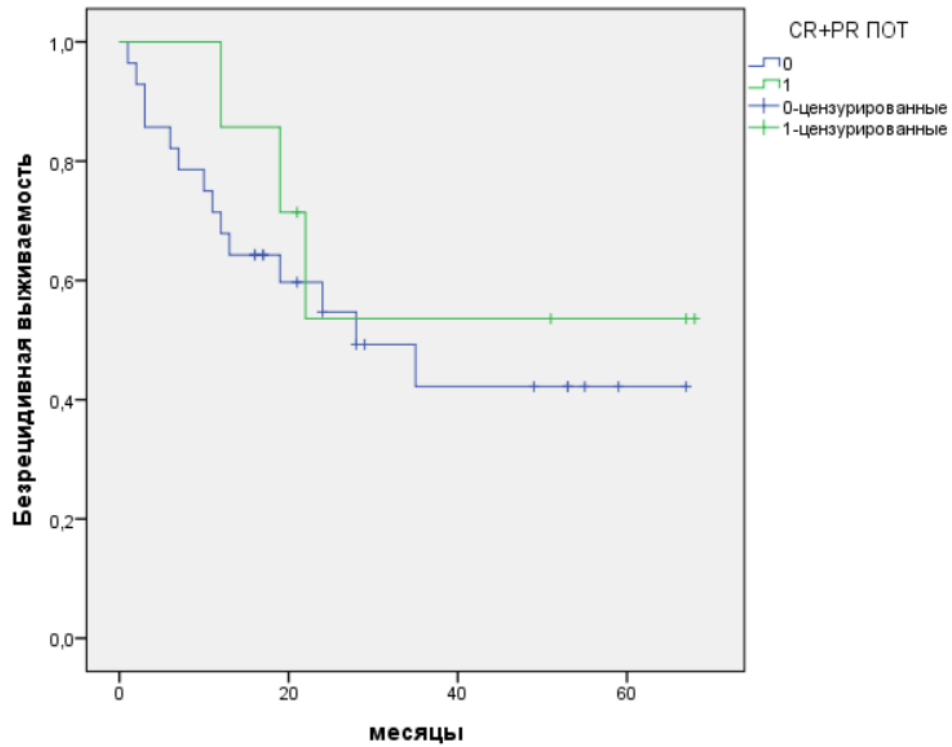
В рамках данного исследования мы также оценили влияние эффективно проведенной терапии на БРВ и ОВ. (Рисунки 1 – 4). Статистический анализ не показал значимого влияния эффективно проведенной терапии – частичного эффекта (PR) и объективного эффекта (частичный эффект (PR), полный эффект (CR) и стабилизация заболевания (SD)) на ОВ и БРВ.



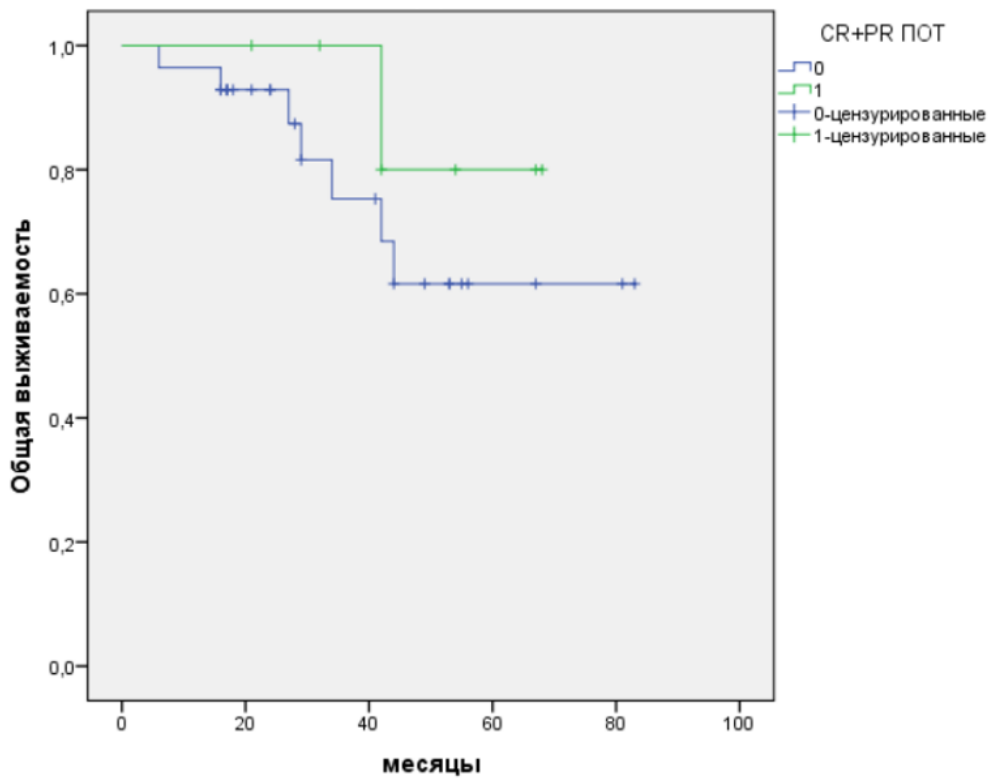
**Рисунок 1** – Влияние эффективности противоопухолевой терапии (SD+CR+PR) на БРВ.  
LogRank=0,123



**Рисунок 2** – Влияние эффективности противоопухолевой терапии (SD+CR+PR) на ОБ.  
LogRank=0,184



**Рисунок 3** – Влияние эффективности противоопухолевой терапии (CR+PR) на БРВ.  
LogRank=0,522



**Рисунок 4** – Влияние эффективности противоопухолевой терапии (CR+PR) на ОВ.  
LogRank=0,375

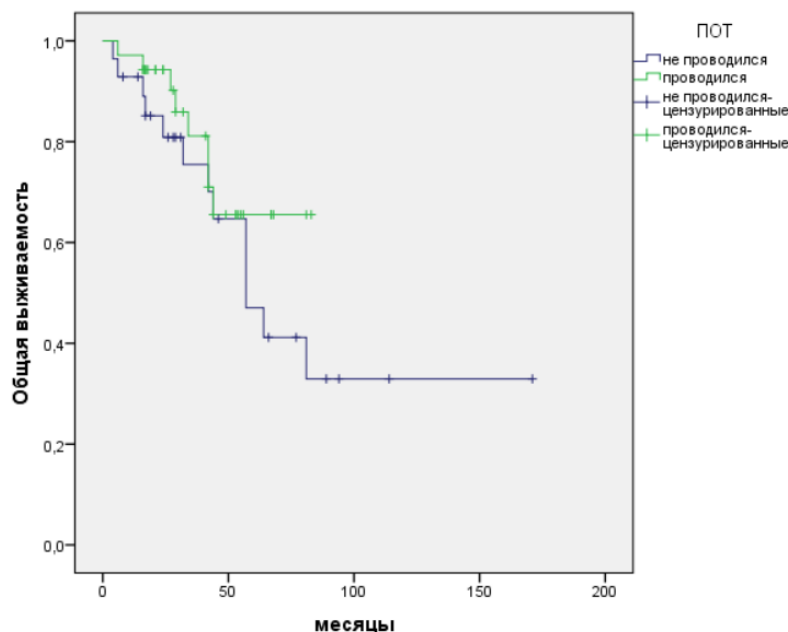
Была проведена оценка безопасности проведения противоопухолевого лечения до трансплантации в исследуемой группе ПОТ (35 пациентов). Не было отмечено ни одного серьезного нежелательного явления. Из нежелательных явлений в процессе предоперационной терапии были отмечены ниже описанные.

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 возобновлён с редукцией дозы в 50%.

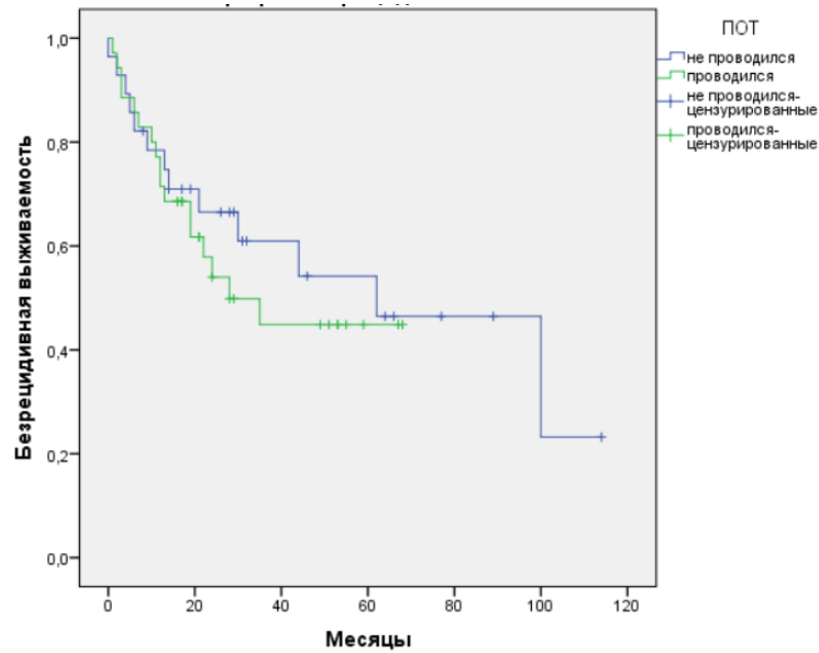
У 1 (3%) пациента препарат был отменен в связи с гипербилирубинемией 3 степени, возобновление препарата с редукцией дозы в 50% не вызвало повторного повышения билирубина. Ни один случай выбывания из листа ожидания трансплантации не был связан с развившимся нежелательным явлением.

При сравнении групп противоопухолевой терапии до трансплантации печени и контрольной группы не было выявлено различий в ОБ или БРВ, как показано на рисунках 5 и 6.



Зеленая линия - группа противоопухолевой терапии до трансплантации печени; синяя линия - группа без противоопухолевой терапии до трансплантации печени. LogRank=0,270. Медиана ОБ в группе противоопухолевой терапии до трансплантации печени не достигнута, медиана ОБ в группе контроля составила 57 месяцев

**Рисунок 5** – Общая выживаемость пациентов после трансплантации печени



Зеленая линия - группа противоопухолевой терапии до трансплантации печени; синяя линия - группой без противоопухолевой терапии до трансплантации печени. LogRank=0,314. Медиана БРВ в группе противоопухолевой терапии до трансплантации печени составила 28 месяцев, медиана БРВ в группе контроля составила 62 месяца

**Рисунок 6** – Безрецидивная выживаемость пациентов после трансплантации печени

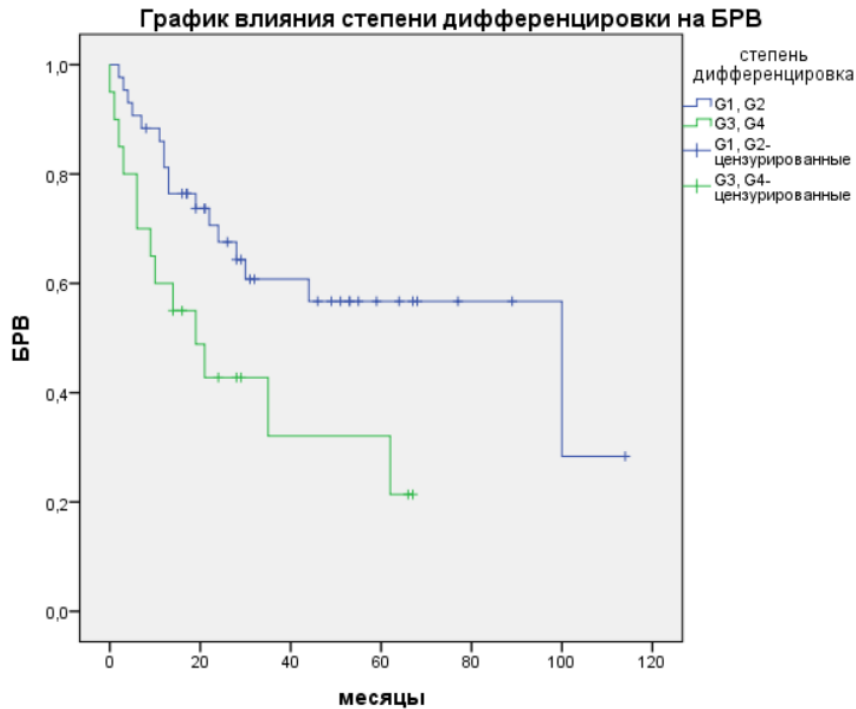
С помощью однофакторного анализа была проанализирована группа факторов, предположительно оказывающих влияние на БРВ.

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

Для факторов, показавших свою значимость при однофакторном анализе, проведен дополнительный анализ: оценены 1-, 2-, 3-летняя БРВ, медиана выживаемости без прогрессирования.

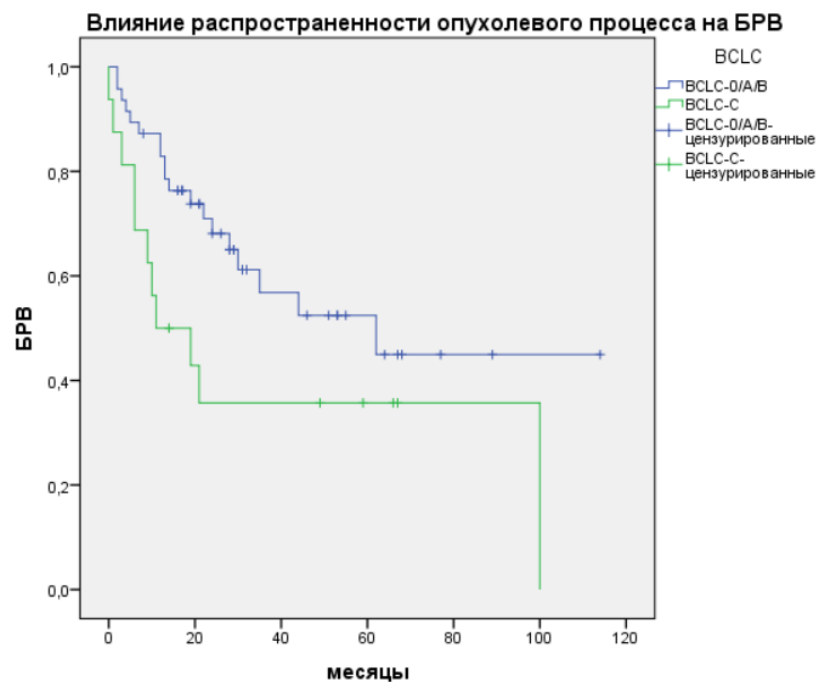
Также мы оценили влияние перечисленных выше факторов на БРВ по методу Kaplan-Meier. При сравнении по методу Kaplan-Meier выявлено значимое отличие в БРВ у групп пациентов при сравнении по фактору – «степень дифференцировки», LogRank =0,020 (Рисунок 7).





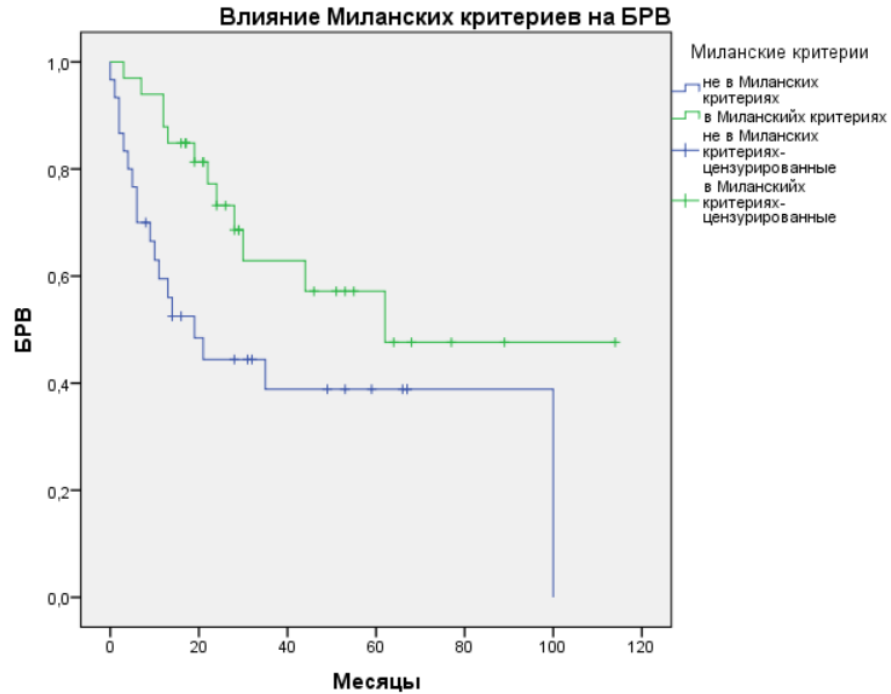
**Рисунок 7** – Влияние фактора «степень дифференцировки опухоли» на БРВ. LogRank=0,020

Также значимое отличие в отношении БРВ при сравнении по методу Kaplan-Meier выявлено у групп пациентов при сравнении по фактору – «Распространенность опухолевого процесса по BCLC», LogRank =0,053 (Рисунок 8).

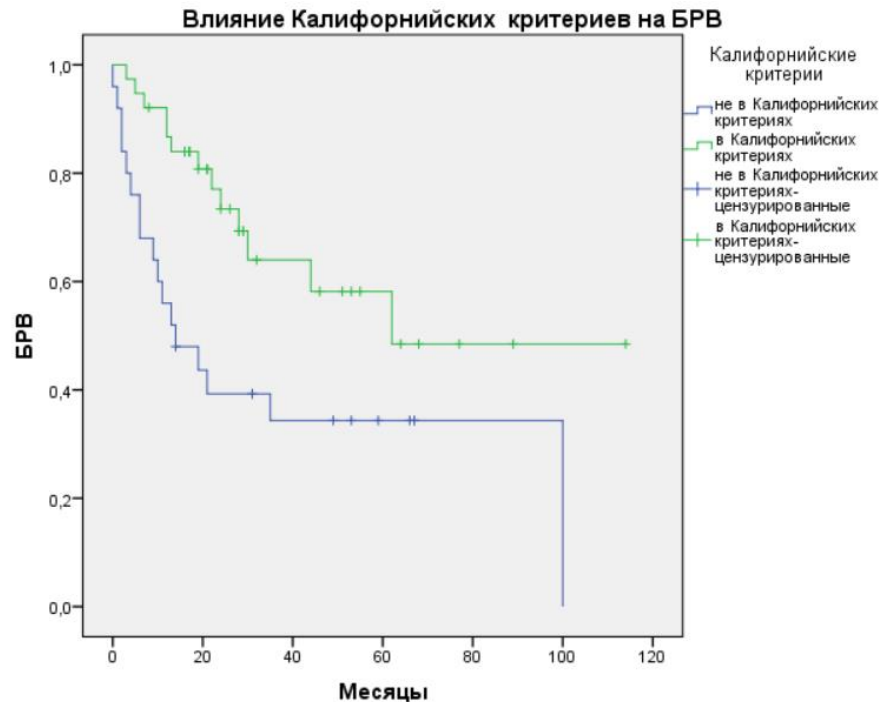


**Рисунок 8** – Влияние распространённости опухолевого процесса (BCLC) на БРВ. LogRank=0,053

Факторы распространенности опухолевого процесса в рамках «Миланских критериев» и «Калифорнийских критериев» также оказывают значимое влияние на БРВ при сравнении по методу Карлпана-Мейера,  $\text{LogRank}=0,028$  и  $0,010$ , соответственно (Рисунки 9, 10).



**Рисунок 9** – Влияние распространенности опухолевого процесса в рамках «Миланских критериев» на БРВ.  $\text{LogRank}=0,028$



**Рисунок 10** – Влияние распространенности опухолевого процесса в рамках «Калифорнийских критериев» на БРВ.  $\text{LogRank}=0,010$

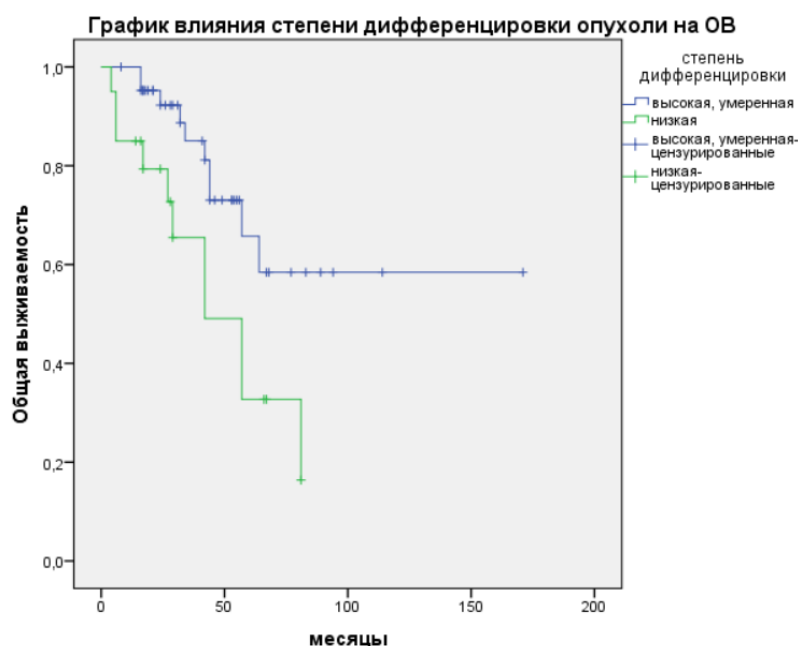
На основании полученных данных был проведен многофакторный анализ для выявления независимых факторов прогноза низкой медианы БРВ у больных ГЦР.

По результатам однофакторного анализа значимое влияние на БРВ оказывают факторы: «степень дифференцировки опухоли» ( $p=0,018$ ), «распространенность опухолевого процесса VCLC-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» ( $p=0,013$ ).

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. Для факторов, показавших свою значимость при однофакторном анализе, проведен дополнительный анализ: оценены 1-, 2-, 3-летняя ОВ, медиана ОВ. Также мы оценили влияние перечисленных выше факторов на ОВ по методу Kaplan-Meier.

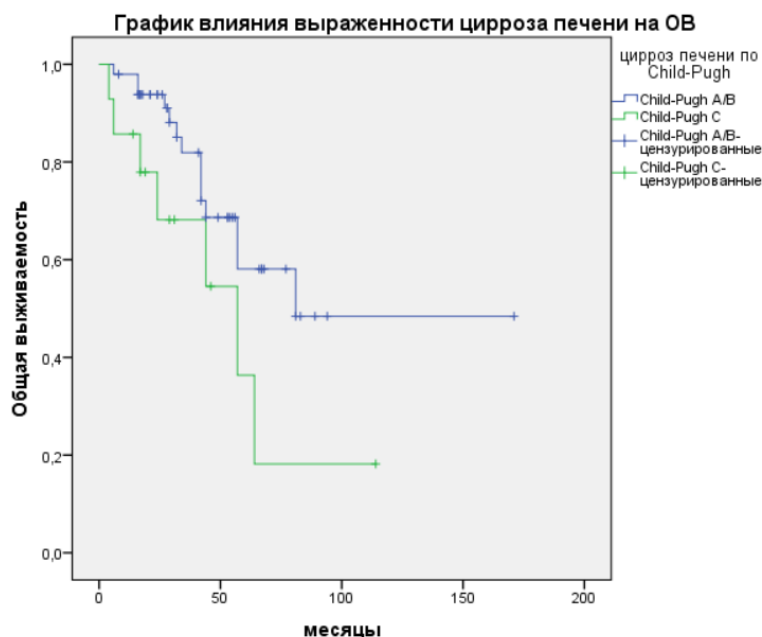
При анализе по методу Kaplan-Meier выявлено значимое отличие в ОВ у групп пациентов при сравнении по фактору – «степень дифференцировки»,  $\text{LogRank}=0,015$  (Рисунок 11).



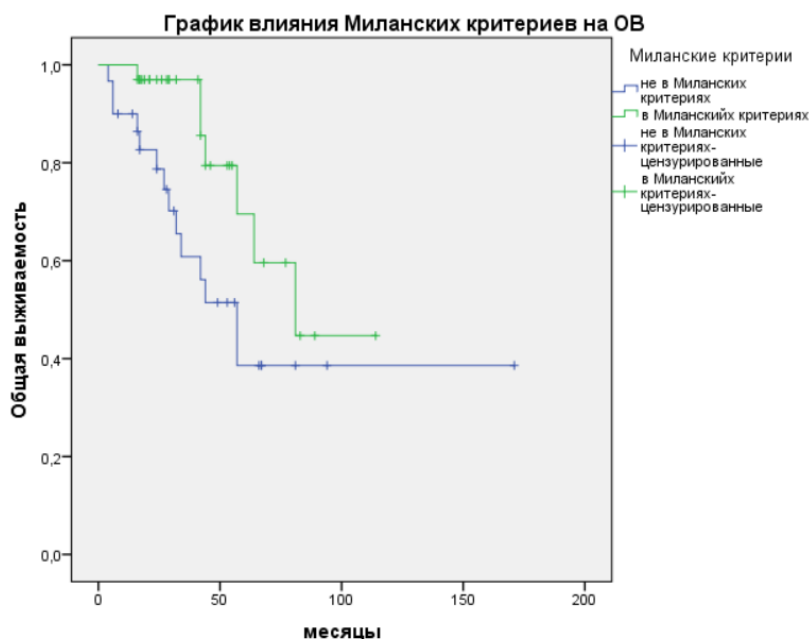
**Рисунок 11** – Влияние «степени дифференцировки» на ОВ.  $\text{LogRank}=0,015$

При сравнении по методу Kaplan-Meier также выявлена тенденция к достоверности различия в оценке отлчия в ОБ у групп пациентов при сравнении по фактору – «Цирроз печени по Child-Pugh CP-C»,  $\text{LogRank}=0,065$  (Рисунок 12).

Факторы «распространенность опухолевого процесса в рамках Миланских критериев» также оказывают значимое влияние на ОБ при сравнении по методу Kaplan-Meier,  $\text{LogRank}=0,048$  (Рисунок 13).

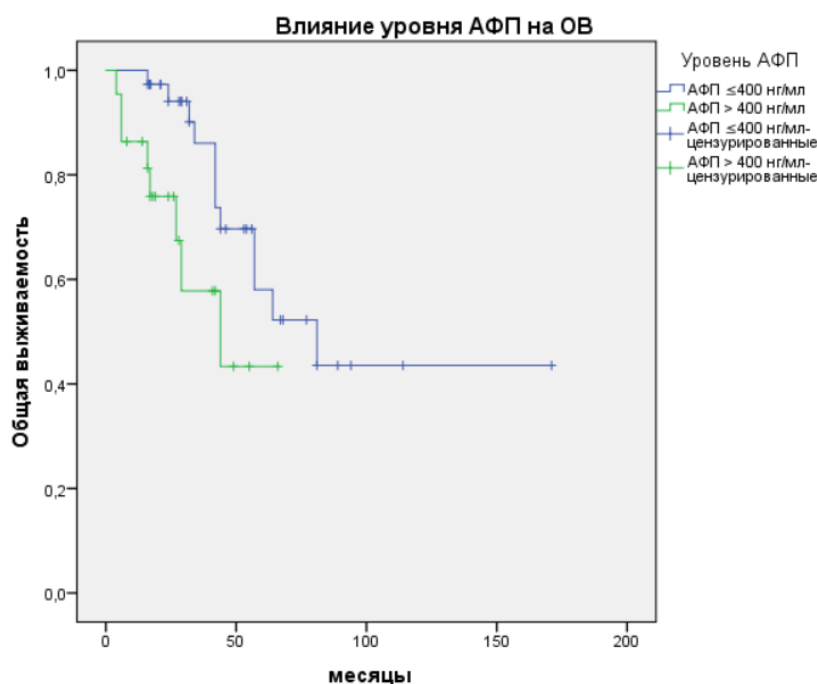


**Рисунок 12** – Влияние «выраженности цирроза печени» на ОБ.  $\text{LogRank}=0,065$



**Рисунок 13** – Влияние распространенности опухолевого процесса в рамках «Миланских критериев на ОБ».  $\text{LogRank}=0,048$

Также значимое отличие в ОВ при сравнении по методу Kaplan-Meier выявлено у групп пациентов при сравнении по фактору – «уровень АФП», LogRank=0,038 (Рисунок 14).



**Рисунок 14** – Влияние уровня АФП на ОВ. LogRank=0,038

На основании полученных данных был проведен многофакторный анализ для выявления независимых факторов риска низкой Медиана 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» ( $p=0,035$ ).

При многофакторном анализе факторы «распространенность опухоли в Миланских критериях» 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.

Все пациенты находились под наблюдением после установления прогрессирования заболевания. 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, можно отметить, что 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). 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.

### 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 ОТП.

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 ГЦР 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 заболевание 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 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.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Проведение противоопухолевой терапии до трансплантации печени у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой требует дальнейшего изучения и проработки. Полученные результаты позволяют определить перспективы дальнейшей разработки темы:

- учитывая ежегодную регистрацию новых противоопухолевых препаратов и их комбинаций, целесообразно продолжить дальнейшее изучение и поиск эффективного лекарственного противоопухолевого лечения у пациентов-кандидатов на трансплантацию печени с гепатоцеллюлярной карциномой;

- при оценке показателей выживаемости в дальнейших исследованиях учитывать длительность нахождения пациентов в листе ожидания трансплантации;

- продолжить изучение биологических особенностей опухоли как факторов прогноза у пациентов с ГЦР.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **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. DOI: [10.21518/2079-701X-2021-20-110-116](https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-110-116).

2. 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. DOI: [10.37174/2587-7593-2021-4-1-42-52](https://doi.org/10.37174/2587-7593-2021-4-1-42-52).

3. 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. DOI: [10.21518/2079-701X-2018-10-27-32](https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-10-27-32).

4. 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. DOI: [10.37469/0507-3758-2019-65-6-877-882](https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-6-877-882).

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1) **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. DOI: [10.53652/2782-1730-2022-3-1-50-56](https://doi.org/10.53652/2782-1730-2022-3-1-50-56).