BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-110-116

Оригинальная статья / Original article

Неоадъювантная терапия в режиме ожидания трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке

М.Ю. Питкевич[1]✉, m.u.pitkevich@gmail.com, **В.Ю. Косырев[1,2], И.А. Джанян[2], М.С. Новрузбеков[3], А.Р. Монахов[4], С.И. Зубенко[4], С.Э. Восканян[5], В.С. Рудаков[5], Е.А. Мороз[2], В.В. Бредер[2]**

[1] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

[2] Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

[3] Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского; 129090, Россия, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, стр. 21

[4] Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова; 123182, Россия, Москва, Щукинская ул., д. 1

[5] Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна; 123098, Россия, Москва, ул. Живописная, д. 46, с. 8; 123098, Россия, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23

Резюме

Введение. Трансплантация печени (ТП) является признанным методом лечения гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Роль неоадъювантной терапии (НАТ) остается спорной.

Целью данной работы является оценка влияния НАТ на безрецидивную выживаемость (БРВ) и общую выживаемость (ОВ) пациентов с ГЦК, перенесших ТП.

Материалы и методы. С октября 2010 г. по январь 2020 г. в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии имени Н.Н. Блохина наблюдалось 63 пациента с диагнозом ГЦК. Из них 28 пациентов не получали никого типа лечения до трансплантации, 35 пациентов получали различные виды НАТ. Исходные характеристики опухоли и пациента были сопоставимы между двумя группами. В группе пациентов без НАТ наблюдалось значительное количество больных с декомпенсированным циррозом печени (n = 14; 50%), в то время как в группе пациентов без НАТ пациентов с циррозом печени CP-C не наблюдалось (n = 0; 0%; p = 0,000). Среднее время ожидания трансплантации печени составило 10,3 мес. в группе НАТ и 6,8 мес. в группе без НАТ (p = 0,561).

Результаты. 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%, не удалось оценить эффект проведенной терапии у 5% пациентов в связи с отсутствием необходимых данных в архиве. 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%, 18% пациентов удалось перевести в рамки Миланских критериев.

Выводы. При сравнении групп НАТ и контрольной группы не было различий в общей выживаемости (ОВ) или выживаемости без болезней (ВБП).

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, трансплантация печени, неоадъювантная терапия, ТАХЭ, РЧА

Для цитирования: Питкевич М.Ю., Косырев В.Ю., Джанян И.А., Новрузбеков М.С., Монахов А.Р., Зубенко С.И., Восканян С.Э., Рудаков В.С., Мороз Е.А., Бредер В.В. Неоадъювантная терапия в режиме ожидания трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке. *Медицинский совет*. 2021;(20):110–116. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-110-116.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Neoadjuvant therapy bridging patients with hepatocellular cancer waiting for liver transplant

Mariya Yu. Pitkevich[1]✉, m.u.pitkevich@gmail.com, **Vladislav Yu. Kosyrev[1,2], Irina A. Dzhanyan[2], Murad S. Novruzbekov[3], Artem R. Monakhov[4], Stepan I. Zubenko[4], Sergey E. Voskanyan[5], Vladimir S. Rudakov[5], Ekaterina A. Moroz[2], Valeriy V. Breder[2]**

[1] Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

[2] Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

[3] Research Institute of Emergency Medical Care named after N.V. Sklifosovsky; 3, Bldg. 21, B. Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia

[4] Federal Scientific Center for Transplantology and Artificial Organs named after Academician V.I. Shumakov; 1, Shchukinskaya St., Moscow, 123182, Russia

[5] Burnazyan Federal Medical Biophysical Center; 46, Bldg. 8, Zhivopisnaya St., Moscow, 123098, Russia; 23, Marshal Novikov St., Moscow, 123098, Russia

© Питкевич М.Ю., Косырев В.Ю., Джанян И.А., Новрузбеков М.С., Монахов А.Р., Зубенко С.И., Восканян С.Э. и др., 2021

Abstract

Introduction. Liver transplant (LT) is a widely accepted treatment for hepatocellular carcinoma (HCC). The role of neoadjuvant (NAT) is still under debate.

The aim of the work is to assess the effect of NAT on relapse-free survival (RFS) and overall survival (OS) in patients with HCC who underwent LT.

Methods and materials. 63 patients diagnosed with HCC were observed at Blokhin National Medical Research Center of Oncology from October 2010 to January 2020. Of these, 28 patients did not receive any type of treatment before transplantation, 35 patients received various types of NAT. Two groups had similar patient and tumour characteristics at baseline. A significant number of patients with decompensated cirrhosis were observed in the non-NAT group (n = 14; 50%), while no patients with CP-C liver cirrhosis were observed in the NAT group (n = 0; 0%; p = 0.000). The average wait for a liver transplant was 10.3 months in the NAT group and 6.8 months in the NAT-free group (p = 0.561).

Results. In the bridging subgroup, the tumour progression was detected in 29% of patients, stable disease in 47% of patients, partial response was achieved in 14% of patients, complete tumour response was observed in 5%. For 5% of patients, it was not possible to estimate the effect of the therapy due to the lack of appropriate data archives. In the subgroup of downstaging therapy, the tumour progression was detected in 23% of patients, stable disease in 41% of patients, a partial response was achieved in 12% of patients, a complete tumour response was observed in 6%. The treatment allowed the Milan criteria to be fulfilled in 18% of patients.

Conclusion. There was no difference in overall survival (OS) or disease-free survival (DFS) between the NAT and control groups.

Keywords: hepatocellular cancer, liver transplantation, neoadjuvant therapy, TACE, RFA

For citation: Pitkevich M.Yu., Kosyrev V.Yu., Dzhanyan I.A., Novruzbekov M.S., Monakhov A.R., Zubenko S.I., Voskanyan S.E., Rudakov V.S., Moroz E.A., Breder V.V. Neoadjuvant therapy bridging patients with hepatocellular cancer waiting for liver transplant. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;(20):110–116. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-110-116.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рак печени является значимой проблемой в современной онкологии. Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) остается четвертой по частоте причиной смерти от онкологических заболеваний во всем мире [1]. Этот тип рака находится на 11-м месте по показателю заболеваемости, и распространенность ГЦР в РФ неуклонно растет. Распространенность рака печени в России на 2019 г. составляет 6,2 чел. на 100 000 населения. Прирост заболеваемости за последние 10 лет составил 32%.

Резекция печени является методом радикального лечения ранних стадий ГЦР и демонстрирует хорошие результаты пятилетней выживаемости [2–9]. Однако этот тип рака, как правило, сопряжен с наличием выраженного цирроза печени, что в значительной степени усложняет ведение больных такого рода и зачастую делает невозможным выполнение резекции печени. При адекватном отборе больных трансплантация печени может являться методом выбора для пациентов с ГЦР, т.к. в конечном итоге устраняется как первичная опухоль печени, так и предраковое заболевание – цирроз [10, 11]. Мировой опыт свидетельствует, что около 25% всех трансплантаций печени выполняются в связи с ГЦР [12, 13].

Трансплантация печени является одним из методов лечения ГЦР на ранних стадиях в России. В настоящий момент в клинических рекомендациях в РФ отсутствуют показания к неоадъювантной терапии до трансплантации печени. Вопрос о необходимости назначения терапии такого рода активно обсуждается в мировом медицинском сообществе.

В данной статье представлен наш опыт в проведении неоадъювантной терапии (НАТ) у кандидатов на трансплантацию печени (ТП).

Цель работы – оценить влияние НАТ на безрецидивную выживаемость (БРВ) и общую выживаемость (ОВ) пациентов с ГЦК, перенесших ТП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Национальном медицинском исследовательском центре онкологии имени Н.Н. Блохина (далее – НМИЦ онкологии) проведено ретроспективное исследование, в котором оценивалось влияние проведения неоадъювантной терапии (бридж-терапия и down-staging терапия) на безрецидивную выживаемость (БРВ) и общую выживаемость (ОВ) после проведения трансплантации печени.

В качестве НАТ ГЦР мы использовали комплексный подход. Варианты НАТ включали радиочастотную абляцию (РЧА), трансартериальную химиоэмболизацю (ТАХЭ), системную терапию и их комбинации. Пациенты с ГЦР в списке ожидания тщательно наблюдались с помощью четырехфазной КТ или МРТ каждые 2–3 мес. для оценки прогрессирования опухоли. Решение относительно НАТ принималось на предварительном междисциплинарном консилиуме, включавшем хирурга, интервенционного радиолога и онколога. Пациентам, получавшим НАТ, выполнялась визуализация до и после вмешательства для оценки влияния терапии на опухолевую нагрузку. Влияние НАТ определялось в соответствии с Руководством по критериям оценки ответа на солидные опухоли (RECIST, версия 1.1).

В НМИЦ онкологии были обследованы все пациенты, которые направлялись в клинику с октября 2010 г. по январь 2020 г. с диагнозом ГЦК для рассмотрения вопроса о целесообразности проведения терапии до трансплантации печени. Из исследования были исключены пациенты, которые выбыли из листа ожидания трансплантации (ЛОТ) или отказались от трансплантации печени.

Собранные данные включали основные демографические данные, характеристики заболевания и опухоли в различные моменты времени, в т.ч. на момент постановки диагноза и после НАТ. Также были собраны данные о клинических исходах, таких как осложнения, связанные с НАТ, продолжительность пребывания в листе ожидания (ЛОТ) и долгосрочные исходы, такие как данные о рецидивах и общей выживаемости.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения IBM SPSS версии 21. Значение $p < 0,05$ рассматривалось как статистически значимое.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С октября 2010 г. по январь 2020 г. в НМИЦ онкологии наблюдалось 63 пациента с диагнозом ГЦК, которым была рекомендована трансплантация печени. Из них 28 пациентов не получали никого типа лечения до трансплантации печени и вошли в контрольную группу, тогда как остальные 35 пациентов до трансплантации получали различные виды НАТ. В группе пациентов, получавших НАТ, выделены 2 подгруппы больных: подгруппы bridge-терапии и подгруппа down-staging терапии. Подгруппа bridge–терапии включала 21 пациента (60%), распространенность опухолевого процесса которых исходно была в Миланских критериях. Подгруппа down-staging терапии включала 14 пациентов (40%), 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 *табл. 1*. Учитывая мультимодальный подход к лечению ГЦК, пациенты, выходившие из Миланских критериев, 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 ТП, представлены в *табл. 2*.

В исследовании 35 пациентов (55,5%) получали НАТ, находясь в списке ожидания трансплантации. Исходные характеристики пациентов и заболевания были одинаковыми в двух группах, как показано в *табл. 1*. Однако в группе пациентов без НАТ наблюдалось значительное количество больных с декомпенсированным циррозом печени (n = 14; 50%), в то время как в группе пациентов без БТ пациентов с циррозом печени СР-С не наблюдалось (n = 0; 0%; p = 0,000).

Также группы были разнородны по степени дифференцировки опухоли: в группе пациентов без НАТ превалировали опухоли с высокой степенью дифференцировки (12;

Таблица 1. Демографические данные и характеристика заболевания пациентов, вошедших в исследование

Table 1. Demographic data and disease characteristics of the patients enrolled in the study

	Всего (n = 63)	Группа НАТ (n = 35)	Группа без НАТ (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 (6,3%)	2 (5,7%)	2 (7,1%)	
Цирроз печени				
СР-А	31 (49,2%)	25 (71,4%)	6 (21,4%)	<0,0001
СР-В	13 (20,6%)	7 (20,0%)	6 (21,4%)	
СР-С	14 (22,2%)	–	14 (50%)	
Нет цирроза	2 (3,17%)	2 (5,7%)	–	
Характеристика опухоли				
Степень дифференцировки				
Высокая	17 (26,9%)	5 (14,3%)	12(42,9%)	0,026
Умеренная	22 (34,9%)	16 (45,7%)	6 (21,5%)	
Низкая	20 (31,7%)	10 (28,6%)	10 (35,7%)	
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%)	
Миланские критерии				
Да	13 (20,6%)	20 (57,1%)	13 (46,4%)	0,453
Нет	30 (47,6%)	15 (42,9%)	15 (53,6%)	
Калифорнийские критерии				
Да	38 (60,3%)	22 (62,9%)	16 (57,1%)	0,796
Нет	25 (39,6%)	13 (37,1%)	12 (42,9%)	
Тромбоз ветвей воротной вены				
Да	17 (26,9%)	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
Среднее время ожидания трансплантации печени		10,13 мес.	6,8 мес.	0,561

● ***Таблица 2.*** Варианты комбинаций терапии в группе неоадъювантной терапии
● ***Table 2.*** Therapy combination options in the neoadjuvant therapy group

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

● ***Таблица 3.*** Эффективность, оказываемой терапии в группе неоадъювантной терапии
● ***Table 3.*** The efficacy of therapy in the neoadjuvant therapy group

Подгруппа bridge-терапии		Подгруппа down-staging терапии	
PD	29%	PD	23%
SD	47%	SD	41%
PR	14%	PR	12%
CR	5%	CR	6%
Не оценен	5%	Переведен в Миланские критерии	18%

Примечание. PD – прогрессирование процесса соответствует увеличению суммы опухолевых очагов на ≥20% от исходного; SD – стабилизация заболевания процесса соответствует увеличению суммы опухолевых очагов на 0–19% или уменьшению на 0–29%; PR – частичный ответ соответствует уменьшению суммы опухолевых очагов на ≥30%; CR – полный ответ соответствует полному исчезновению проявлений опухолевого процесса

42,9%), в то время как в группе пациентов с НАТ превалировали опухоли умеренно дифференцированные (16; 45,7%).

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

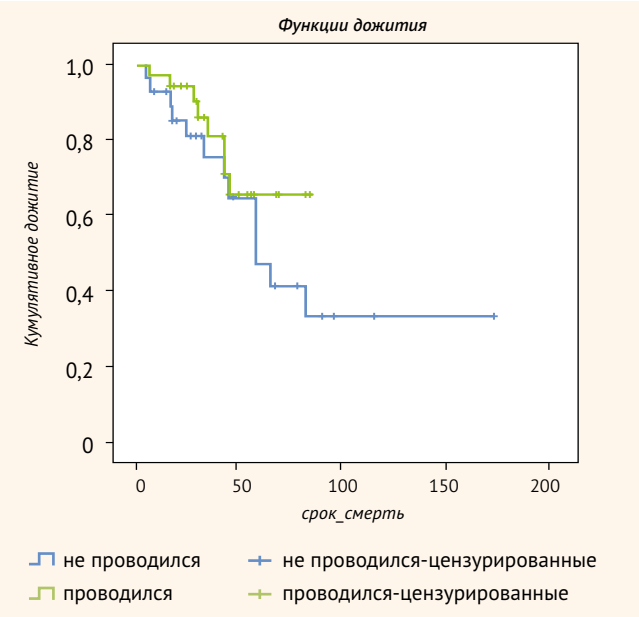
Большинство пациентов из группы НАТ получали комбинированную терапию. Системную терапию сорафенибом в комбинации с хирургическим лечением получили 3 пациента (9%). Локорегионарное лечение (РЧА, ТАХЭ) получили 11 пациентов (31%). Системную терапию сорафенибом в комбинации с локорегионарным лечением получили 19 пациентов (54%). Только системную терапию сорафенибом получили 2 пациента (6%).

Летальных случаев в процессе проведения НАТ не было. Не было также случаев необратимой декомпенсации печени, требующей срочной трансплантации печени.

Эффективность терапии пациентов, получавшей НАТ, оценивалась по критериям RECIST (версия 1.1) и представлена в *табл. 3*.

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%, не удалось оценить эффект проведенной терапии у 5% пациентов в связи с отсутствием необходимых данных в архиве.

● ***Рисунок 1.*** Сравнение общей выживаемости после трансплантации печени между группами НАТ (зеленый график) и группой без НАТ (синий график)
● ***Figure 1.*** Comparison of overall survival after liver transplantation between the NAT group (green graph) and the non-NAT group (blue graph)



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%, 18% пациентов удалось перевести в рамки Миланских критериев.

При сравнении групп НАТ и контрольной группы не было различий в общей выживаемости (ОВ) или выживаемости без болезней (ВБП), как показано на *рис. 1* и *рис. 2* соответственно. Таблицы дожития также приведены ниже (*табл. 4*).

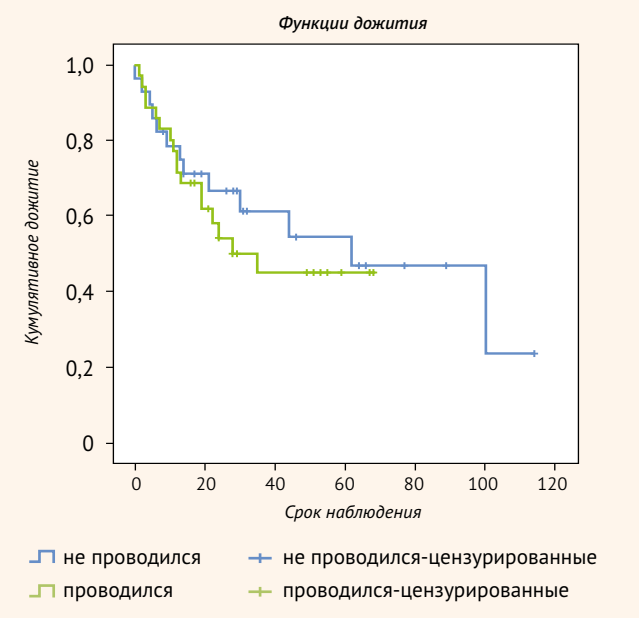
ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время ГЦР лечится с использованием мультимодального подхода. Трансплантация печени является важным методом, позволяющим не только справиться с опухолевым заболеванием, но и с фоновым спутником подавляющего большинства ГЦР – циррозом. Значимым фактором, ограничивающим этот метод терапии, безусловно является длительность пребывания в ЛОТ. За время пребывания в листе ожидания возрастает риск прогрессирования заболевания и выход его из Миланских критериев трансплантации [14–16].

Назначение терапии до трансплантации печени может помочь избежать этой проблемы. Кроме того, оно может способствовать снижению опухолевой нагрузки, что в свою очередь может улучшить онкологические результаты после трансплантации, включая более низкую частоту рецидивов опухоли [17, 18].

Использование донорских органов должно быть максимально эффективным не только по медицинским,

● ***Рисунок 2.*** Сравнение выживаемости без прогрессирования после трансплантации печени между группами НАТ (зеленый график) и группой без НАТ (синий график)
● ***Figure 2.*** Comparison of progression-free survival after liver transplantation between the NAT group (green graph) and the non-NAT group (blue graph)



● ***Таблица 4.*** Таблица дожития, отражающая сравнение выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости после трансплантации печени
● ***Table 4.*** Life table comparing progression-free survival and overall survival after liver transplantation

Выживаемость	Группа НАТ	Группа без НАТ
ВБП		
1-летняя	77%	78%
3-летняя	45%	61%
5-летняя	45%	54%
ОВ		
1-летняя	97%	93%
3-летняя	81%	75%
5-летняя	66%	47%

но и по этическим причинами. Пациенты, прогрессирующие в процессе НАТ, могут расцениваться как случаи биологически агрессивной опухоли, что позволит отсеивать менее подходящих кандидатов для трансплантации и рекомендовать им другие виды терапии [19–22].

Влияние опухолевой нагрузки на выживаемсть было продемонстрировано во многих исследованиях [23]. В 2003 г. I. Graziadei et al. сообщили о 5-летней выживаемости у 93% пациентов, получавших ТАХЭ в качестве НАТ, с частотой рецидивов 2,4% в когорте из 48 пациентов [24]. Среднее время ожидания пациентов в исследовании составило 178 дней. Позже французское многоцентровое исследование, в котором участвовало 200 пациентов, не показало никакой разницы в 5-летней выживаемости между пациентами, получавшими ТАХЭ в качестве bridge-терапии, и теми, кто не получал НАТ до трансплантации: общая 5-летняя выживаемость составила 59,4% и 59,3% соответственно [25]. Наше исследование также не продемонстрировало влияния на ОВ или ВБП у пациентов, получавших НАТ. Общая 5-летняя выживаемость составила 66% и 47% в группах, получавших НАТ и не получавших терапии до ТП соответственно.

V.G. Agopian, A. Kornberg, M. Cescon et al. показали, что полный патологический ответ в процессе bridge-терапии оказывает значимое влияние на ВБП и ОВ. M. Cescon et al. рекомендовали абляцию для поражений <3 см и ТАХЭ для более крупных опухолей [26, 27].

Известно, что одной из ведущих проблем в работе с пациентами с ГЦК является наличие, как правило, выраженного цирроза печени. Именно этим объясняется высокий процент пациентов с циррозом печени CP-C в контрольной группе. Для таких пациентов часто невозможно проведение никаких видов противоопухолевого лечения и трансплантация является единственным возможным методом. Но нередко даже компенсированный цирроз печени может декомпенсироваться в результате системной или локорегионарной терапии. E.R. Garwood et al. сообщают об обратимой и необратимой гепатотоксичности 11% и 9% соответственно в когорте из 251 пациента с ГЦК при терапии РЧА и ТАХЭ [28–31]. Примечательно, что 6 пациентам (2%) потребовалась срочная ТП, и 11 пациентов (4%) скончались в течение 6 нед. после проведения ТАХЭ. Другие исследования также показали значительную частоту печеночной недостаточности после ТАХЭ и 30-дневную смертность.

В нашей выборке не было случаев печеночной декомпенсации, требующей срочной ТП. Все пациенты предварительно обсуждались на междисциплинарных консилиумах с участием онкологов, хирургов, интервенционных радиологов, чтобы взвесить связанные с этим риски и преимущества.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НАТ остается спорным вопросом при ведении пациентов с ГЦК. Наше исследование также не показало каких-либо доказательств преимущества использования БТ для увеличения показателей ОВ и БРВ. Тем не менее мы смогли сохранить экспериментальную группу пациентов в списке ожидания в течение более длительного периода времени благодаря использованию НАТ. Кроме того следует учитывать ретроспективный характер исследования. Сегодня в РФ уже зарегистрированы новые эффективные препараты и их комбинации для лечения ГЦК. В мире продолжаются исследования иммунотерапии. Все это делает возможным проведение дальнейших исследований, а растущая распространенность ГЦК и поздняя диагностика свидетельствует об их необходимости.

Поступила / Received 24.09.2021
Поступила после рецензирования / Revised 17.10.2021
Принята в печать / Accepted 26.10.2021

Список литературы / References

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018;68(6):394–424. https://doi.org/10.3322/caac.21492.
2. Marengo A., Rosso C,. Bugianesi E. Liver cancer: connections with obesity, fatty liver, and cirrhosis. *Annu Rev Med.* 2016;67:103–117. https://doi.org/10.1146/annurev-med-090514-013832.
3. Chang M.-H., Chen C.-J., Lai M.-S., Hsu H.-M., Wu T.-C., Kong M.-Sh. et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med.* 1997;336(26):1855–1859. https://doi.org/10.1056/nejm199706263362602.
4. Thursz M., Fontanet A. HCV transmission in industrialized countries and resource-constrained areas. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(1):28–35. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.179.
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;48(5):599–641. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.12.021.
6. Lang H., Sotiropoulos G.C., Dömland M., Frühauf N.R., Paul A., Hüsing J. et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver without underlying viral hepatitis. *Brit J Surg.* 2005;92(2):198–202. https://doi.org/10.1002/bjs.4763.
7. Santambrogio R., Kluger M.D., Costa M., Belli A., Barabino M., Laurentet A. et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh's A cirrhosis: is clinical evidence of portal hypertension a contraindication? *HPB.* 2013;15(1):78–84. https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2012.00594.x.
8. Ercolani G., Grazi G.L., Ravaioli M., Gaudio M.D., Gardini A., Cescon M. et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: univariate and multivariate analysis of risk factors for intrahepatic recurrence. *Ann Surg.* 2003;237(4):536–543. https://doi.org/10.1097/01.sla.0000059988.22416.f2.
9. Wayne J.D., Gregory Y.L., Ikai I., Dorota A.D., Belghiti J., Yamaoka Y. et al. Preoperative predictors of survival after resectionn of small hepatocellular carcinomas. *Ann Surg.* 2002;235(5):722–730. https://doi.org/10.1097/00000658-200205000-00015.
10. Zheng Z., Liang W., Milgrom D.P., Zheng Z., Schroder P.M., Kong N.S. et al. Liver transplantation versus liver resection in the treatment of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Transplantation.* 2014;97(2):227–234. https://doi.org/10.1097/tp.0b013e3182a89383.
11. Tanaka S., Iimuro Yu., Hirano T., Hai S., Suzumura K., Nakamura I. et al. Safety of hepatic resection for hepatocellular carcinoma in obese patients with cirrhosis. *Surg Today.* 2013;43(11):1290–1297. https://doi.org/10.1007/s00595-013-0706-2.
12. Kornberg A. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria: multidisciplinary approach to improve outcome. *ISRN Hepatology.* 2014;2014:706945. https://doi.org/10.1155/2014/706945.
13. Lee Y.Ch., Chow P. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an appraisal of current controversies. *Liver Cancer.* 2012;1(3–4):183–189. https://doi.org/10.1159/000343832.
14. Bruix J., Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma: An update. *Hepatology.* 2011;53(3):1020–1022. https://doi.org/10.1002/hep.24199.
15. Alba E., Valls C., Dominguez J., Martinez L., Escalante E., Lladó L. et al. Transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma on the waiting list for orthotopic liver transplantation. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190(5):1341–1348. https://doi.org/10.2214/AJR.07.2972.
16. Mazzaferro V., Battiston C., Perrone S., Pulvirenti A., Regalia E., Romito R. et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg.* 2004;240(5):900–909. https://doi.org/10.1097/01.sla.0000143301.56154.95.
17. Lu D.S., Yu N.C., Raman S.S., Lassman C., Tong M.J., Britten C. et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *Hepatology.* 2005;41(5):1130–1137. https://doi.org/10.1002/hep.20688.
18. Tsochatzis E., Garcovich M., Marelli L., Papastergiou V., Fatourou E., Rodriguez-Peralvarez M.L. et al. Transarterial embolization as neo-adjuvant therapy pretransplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2013;33(6):944–949. https://doi.org/10.1111/liv.12144.
19. Freeman R.B., Steffick D.E., Guidinger M.K., Farmer D.G., Berg C.L., Merion R.M. Liver and intestine transplantation in the United States, 1997-2006. *Am J Transplant.* 2008;8(4 Pt 2):958–976. https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02174.x.
20. Lai Q., Avolio A.W., Graziadei I., Otto G., Rossi M., Tisone G. et al. Alpha-fetoprotein and modified response evaluation criteria in solid tumors progression after locoregional therapy as predictors of hepatocellular cancer recurrence and death after transplantation. *Liver Transpl.* 2013;19(10):1108–1118. https://doi.org/10.1002/lt.23706.
21. Yao F.Y., Kerlan R.K., Hirose R., Davern T.J., Bass N.M., Feng S et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology.* 2008;48(3):819–827. https://doi.org/10.1002/hep.22412.
22. De Carlis L., Di Sandro S., Giacomoni A., Slim A., Lauterio A., Mangoni I. et al. Beyond the Milan criteria: what risks for patients with hepatocellular carcinoma progression before liver transplantation? *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(1):78–86. https://doi.org/10.1097/mcg.0b013e31822b36f6.
23. Готье С.В., Монахов А.Р., Цирульникова О.М., Зубенко С.И., Ситникова Е.В., Умрик Д.В. и др. Результаты трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке: опыт одного центра. *Анналы хирургической гепатологии.* 2020;25(2):67–76. https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020267-76.
Gautier S.V., Monakhov A.R., Tsirulnikova O.M., Zubenko S.I., Sitnikova E.V., Umrik D.V. et al. Outcomes of liver transplantation in hepatocellular carcinoma: a single-center experience. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 2020;25(2):67–76. (In Russ.) https://doi.org/10.16931/1995-5464.2020267-76.
24. Otto G., Herber S., Heise M., Lohse A.W., Mönch C., Bittinger F. et al. Response to transarterial chemoembolization as a biological selection criterion for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2006;12(8):1260–1267. https://doi.org/10.1002/lt.20837 .
25. Graziadei I.W., Sandmueller H., Waldenberger P., Koenigsrainer A., Nachbaur K., Jaschke W. et al. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transpl.* 2003;9(6):557–563. https://doi.org/10.1053/jlts.2003.50106 .
26. Decaens T., Roudot-Thoraval F., Bresson-Hadni S., Meyer C., Gugenheim J., Durand F. et al. Impact of pretransplantation transarterial chemoembolization on survival and recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2005;11(7):767–775. https://doi.org/10.1002/lt.20418.
27. Agopian V.G., Morshedi M.M., McWilliams J., Harlander-Locke M.P., Markovic D., Zarrinpar A. et al. Complete pathologic response to pretransplant locoregional therapy for hepatocellular carcinoma defines cancer cure after liver transplantation: analysis of 501 consecutively treated patients. *Ann Surg.* 2015;262(3):536–545. https://doi.org/10.1097/sla.0000000000001384.
28. Cescon M., Cucchetti A., Ravaioli M., Pinna AD. Hepatocellular carcinoma locoregional therapies for patients in the waiting list. Impact on transplantability and recurrence rate. *J Hepatol.* 2013;58(3):609–618. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.09.021.
29. Garwood E.R., Fidelman N., Hoch S.E., Kerlan R.K., Yao F.Y. Morbidity and mortality following transarterial liver chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma and synthetic hepatic dysfunction. *Liver Transpl.* 2013;19(2):164–173. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.09.021.
30. Hsin I.F., Hsu C.Y., Huang H.C., Huang Y.H., Lin H.C., Lee R.C. et al. Liver failure after transarterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma and ascites: incidence, risk factors, and prognostic prediction. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(6):556–562. https://doi.org/10.1097/mcg.0b013e318210ff17.
31. Kothary N., Weintraub J.L., Susman J., Rundback J.H. Transarterial chemoembolization for primary hepatocellular carcinoma in patients at high risk. *J Vasc Interv Radiol.* 2007;18(12):1517–1526. https://doi.org/10.1016/j.jvir.2007.07.035.

Информация об авторах:

Питкевич Мария Юрьевна, аспирант, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; https://orcid.org/0000-0002-5183-1555; m.u.pitkevich@gmail.com

Косырев Владислав Юрьевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ведущий научный сотрудник отделения интервенционной радиологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; доцент кафедры онкологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; https://orcid.org/0000-0002-3083-2102; vkosirev@mail.ru

Джанян Ирина Анатольевна, врач-хирург отделения химиотерапии №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; https://orcid.org/0000-0002-6323-511X; i-dzhanyan@mail.ru
Новрузбеков Мурад Сафтарович, д.м.н., заведующий научным отделением трансплантации печени, Научно-исследовательский институт скорой помощи имени. Н.В. Склифосовского; 129090, Россия, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, стр. 21; https://orcid.org/0000- 0002-6362-7914; n.m.s@bk.ru
Монахов Артем Рашидович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением №2 (трансплантация печени), доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов; Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова; 123182, Россия, Москва, Щукинская ул., д. 1; https://orcid.org/0000-0002-3537-6601; a.r.monakhov @gmail.com
Зубенко Степан Игоревич, врач-хирург хирургического отделения №2, Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова; 123182, Россия, Москва, Щукинская ул., д. 1; https://orcid.org/0000-0001-5436-7092; zubenko_translp@yahoo.com
Восканян Сергей Эдуардович, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по хирургической помощи – руководитель, Центр хирургии и трансплантологии, Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна; 123098, Россия, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23; заведующий кафедрой хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства, Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования, Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна; 123098, Россия, Москва, ул. Живописная, д. 46, с. 8; https://orcid.org/0000-0001-5691-5398
Рудаков Владимир Сергеевич, к.м.н., врач-хирург хирургического отделения по координации донорских органов и (или) тканей человека, Центр хирургии и трансплантологии, Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна; 123098, Россия, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23; https://orcid.org/0000-0002-3171-6621; rudakov_vc@list.ru
Мороз Екатерина Анатольевна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела патологической анатомии опухолей человека, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; https://orcid.org/0000-0003-3565-4058; moroz-kate@yandex.ru
Бредер Валерий Владимирович, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии №17, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; https://orcid.org/0000-0002-6244-4294; vbreder@yandex.ru

Information about the authors:

Mariya Yu. Pitkevich, Postgraduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0002-5183-1555; m.u.pitkevich@gmail.com
Vladislav Yu. Kosyrev, Dr. Sci. (Med.), Lead Reasearch Associate, X-ray Surgical Diagnostics and Treatment Department, Lead Reasearch Associate, Department of Interventional Radiology, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Associate Professor of Oncology Department, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0002-3083-2102; vkosirev@mail.ru
Irina A. Dzhanyan, Surgeon of Chemotherapy Department No.17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; https://orcid.org/0000-0002-6323-511X; i-dzhanyan@mail.ru
Murad S. **Novruzbekov**, Dr. Sci. (Med.), Head of Liver Transplant Research Department, Research Institute of Emergency Medical Care named after N.V. Sklifosovsky; 3, Bldg. 21, B. Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia; https://orcid.org/0000-0002-6362-7914; n.m.s@bk.ru
Artem R. Monakhov, Cand. Sci. (Med.), Head of Surgical Department No.2 (liver transplant), Associate Professor of Department of Transplantology and Artificial Organs, Federal Scientific Center for Transplantology and Artificial Organs named after Academician V.I. Shumakov; 1, Shchukinskaya St., Moscow, 123182, Russia; https://orcid.org/0000-0002-3537-6601; a.r.monakhov @gmail.com
Stepan I. Zubenko, Surgeon of Surgical Department No.2, Federal Scientific Center for Transplantology and Artificial Organs named after Academician V.I. Shumakov; 1, Shchukinskaya St., Moscow, 123182, Russia; https://orcid.org/0000-0001-5436-7092; zubenko_translp@yahoo.com
Sergey E. Voskanyan, Dr. Sci. (Med.), Corr. Member of RAS, Professor, Deputy Chief Physician for Surgical Care - Head, Burnazyan Federal Medical Biophysical Center; 23, Marshal Novikov St., Moscow, 123098, Russia; Head of Department of Surgery with Courses in Oncosurgery, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantology and Organ Donation, Burnazyan Federal Medical Biophysical Center; 46, Bldg. 8, Zhivopisnaya St., Moscow, 123098, Russia; https://orcid.org/0000-0001-5691-5398
Vladimir S. Rudakov, Cand. Sci. (Med.), Surgeon of Surgical Department for Coordination of Human Organs and (or) Tissues Procurement, Center for Surgery and Transplantology, Burnazyan Federal Medical Biophysical Center; 23, Marshal Novikov St., Moscow, 123098, Russia; https://orcid.org/0000-0002-3171-6621; rudakov_vc@list.ru
Ekaterina A. Moroz, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Division of Pathological Anatomy of Human Tumours, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; https://orcid.org/0000-0003-3565-4058; moroz-kate@yandex.ru
Valeriy V. Breder, Dr. Sci. (Med.), Lead Research Associate, Chemotherapy Department No.17, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; https://orcid.org/0000-0002-6244-4294; vbreder@yandex.ru