



Приглашенная статья

# Гепатоцеллюлярный рак и трансплантация печени: от хаоса к порядку

Лерут Я.<sup>1</sup> • Езари С.<sup>2</sup> • Фогенн М.<sup>1</sup> • Акенин К.<sup>1</sup> • Лай К.<sup>3</sup>

Подходы к лечению пациентов с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР), развившимся на фоне заболевания печени, быстро меняются. Выбор терапевтического алгоритма осложняется также по причине множества существующих вариантов лечения и участия в процессе большого числа врачей самых разных специальностей. ГЦР независимо от этиологии следует в первую очередь рассматривать как хирургическую болезнь. Возможности хирургии, включая частичную резекцию и трансплантацию печени, долго недооценивались и даже были сведены к минимуму вследствие многочисленных исследований, результаты которых

привели к продвижению различных методов местно-регионарного и системного лечения. Местно-регионарное лечение и хирургические вмешательства следует считать не конкурирующими, а взаимодополняющими подходами к лечению. Методы местно-регионарного лечения имеют значение только при невозможности проведения оперативного вмешательства. В контексте трансплантации они играют большую роль как способ уменьшения стадии опухоли, то есть приведения пациентов, которым может быть выполнена трансплантация, в соответствие с требуемыми критериями отбора. В будущем значимость системной терапии

и трансплантации печени живого донора в лечении ГЦР, несомненно, будет повышаться.

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярный рак, трансплантация печени, терапевтический алгоритм

**Для цитирования:** Лерут Я, Езари С, Фогенн М, Акенин К, Лай К. Гепатоцеллюлярный рак и трансплантация печени: от хаоса к порядку. Альманах клинической медицины. 2018;46(6):552–9. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-6-552-559.

Поступила 03.05.2018;  
принята к публикации 15.09.2018

**Лерут Ян** – MD, PhD, профессор  
✉ Prof. Jan Lerut, MD, PhD, FACS, Université catholique Louvain, Cliniques Universitaires Saint-Luc, 10, Hippocrates avenue, 1200 Brussels, Belgium.  
Tel.: +32 475 85 95 04.  
Fax: +32 2 764 90 39.  
E-mail: jan.lerut@uclouvain.be

**Езари Самуэле** – MD, отделение биотехнологических и прикладных клинических наук<sup>2</sup>

**Фогенн Максим** – MD, отделение абдоминальной хирургии и трансплантологии им. Т. Старзла<sup>1</sup>

**Акенин Кевин** – MD, отделение абдоминальной хирургии и трансплантологии им. Т. Старзла<sup>1</sup>

**Лай Квирини** – MD, PhD, отделение общей хирургии и трансплантации органов<sup>3</sup>

**Т**рансплантация печени (ТП) изначально была разработана Томасом Старзлом (T. Starzl) для лечения *неоперабельных* первичных и вторичных опухолей гепатобилиарной системы [1, 2]. Первая ТП была выполнена 1 марта 1963 г., а первая успешная ТП – 23 июля 1967 г. Этой девятнадцатимесячной пациентке трансплантацию сделали в связи с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР), развившимся на фоне билиарной атрезии. Многочисленные повторные вмешательства, которые выполнялись для удаления метастазов в грудную и брюшную полости, позволили ребенку прожить 400 дней. Начало было положено, постепенно ТП заняла свое место в лечении многих доброкачественных и злокачественных заболеваний печени. Однако изначальная концепция Т. Старзла быстро столкнулась с проблемой – неприемлемо высокой частотой рецидива опухоли и, соответственно, неудовлетворительной выживаемостью больных. Объяснение, почему этот подход потерпел неудачу, было простым: из-за отсутствия критериев отбора пациентам проводили трансплантацию

на слишком запущенной стадии опухоли, что и вело к недопустимо высокой частоте рецидивов [3]. Вследствие этого на протяжении трех десятилетий ТП развивалась как стандартное лечение терминальных стадий преимущественно доброкачественных заболеваний печени. Как это часто бывает, маятник качнулся в обратную сторону в начале 1990-х гг., когда среди тех, кто занимался ТП, вновь возник интерес к ее применению в качестве возможного метода лечения ГЦР с внедрением более строгих критериев отбора пациентов. Парижская и Миланская группы первыми показали, что хороших результатов, вплоть до излечения, можно достичь при условии ограничения показаний к ТП только *операбельными* опухолями [4, 5]. Если оперировать только тех больных, у которых опухолевая нагрузка не превышает 3 опухолей диаметром  $\leq 3$  см или 1 опухоль диаметром  $\leq 5$  см, то пяти- и даже десятилетняя безрецидивная выживаемость достигает 80–90%. Многие группы, особенно на Западе, работали в направлении осторожного расширения этих критериев отбора; многие группы, особенно на Востоке,

<sup>1</sup> Университетская клиника Св. Луки, Католический университет Лювена; 1200, Брюссель, Авеню Гиппократы, 10, Бельгия

<sup>2</sup> Аквилский университет; 67100, Коппито (Аквила), ул. Джованни Фальконе, 25, Италия

<sup>3</sup> Университет «Ла Сапиенца»; 00185, Рим, площадь Альдо Моро, 5, Италия



придерживались более активного подхода, который основывался главным образом на «взрывном» развитии ТП живого донора [6]. Миланские критерии отбора, внедренные в 1996 г. и позднее принятые международным сообществом в качестве золотого стандарта для отбора больных ГЦР на ТП, также быстро стали оспариваться [7–9]. Они оказались слишком ограничительными и лишали многих пациентов возможности потенциально излечивающей ТП. Был дан толчок стремительному развитию различных подходов к балльным критериям отбора пациентов на ТП, и к настоящему времени в литературе описано не менее 40 таких критериев!

Одновременно с развитием ТП для лечения ГЦР было разработано множество хирургических и нехирургических местно-регионарных методов, а также системная терапия [10]. Вне всякого сомнения, хирургическое вмешательство в виде частичной резекции или тотальной гепатэктомии при ТП продолжает оставаться единственным методом лечения, которое может привести к окончательному излечению [11, 12]. Однако вследствие имеющегося недостаточного функционального резерва печени, обусловленного ее основным заболеванием, радикальную резекцию можно выполнить лишь у меньшинства (10–20%) больных [13]. Для решения этой проблемы было разработано несколько менее агрессивных интервенционных радиологических процедур, таких как чрескожная алкоголизация, радиочастотная абляция, трансартериальная химиоэмболизация, а также наружная бесконтактная радиотерапия («кибернож») [10]. В начале XXI века к алгоритму лечения ГЦР у пациентов с заболеваниями печени были добавлены мультикиназные ингибиторы (например, таргетный препарат сорафениб и его производные) и иммунотерапия (например, ингибитор PD-1 ниволумаб и его производные) [14, 15]. Импульс поиску наилучшего из возможных методов лечения был дан, и сейчас описано уже без малого 30 методик. К сожалению, эти нововведения привели к уменьшению роли резекции печени и трансплантации в алгоритме лечения ГЦР, развившегося на фоне заболевания печени.

Сегодня, работая с пациентами с ГЦР на фоне заболевания печени (цирроза), клиницист сталкивается с двумя «Вавилонскими башнями»: одна из них – балльные критерии, вторая – методы лечения [13, 16]. Само собой разумеется, все это ввергает врачей в замешательство и приводит к чрезвычайной разнородности подходов к лечению одной и той же болезни. Настало время упорядочить хаос...

## Лечебная «Вавилонская башня», или как наилучшим образом интегрировать все возможные системные и местно-регионарные (хирургические и нехирургические) методы лечения (рис. 1)

Согласно широко используемым критериям Европейской ассоциации по изучению печени и Американской ассоциации по изучению болезней печени (EASL-AASLD), хирургическое вмешательство играет лишь небольшую роль в лечении ГЦР. Барселонский алгоритм (называемый также алгоритмом AASLD-EASL) «ГЦР в цирротической печени» выделяет пять стадий: очень раннюю (A), раннюю (B), промежуточную (C), распространенную (D) и терминальную (E). В пересмотре этого алгоритма от апреля 2018 г. роль хирургии и даже трансплантации по-прежнему сведена к очень ранней (одиночная опухоль менее 2 см в диаметре при сохранной функции печени) и ранней (одиночная опухоль или 2–3 опухолевых узла при сохранной функции печени) стадиям [13]. Из схемы лечения промежуточной стадии (наличие множественных нерезектабельных опухолей при сохранной функции печени) или распространенной стадии (инвазия опухоли в крупные сосуды системы воротной вены или ее внепеченочный рост при сохранной функции печени) резекция печени вообще была исключена. И это несмотря на то, что последние работы как западных, так и восточных авторов



Рис. 1. Лечебная «Вавилонская башня» при гепатоцеллюлярном раке: от «ничего» (воздержание от какого-либо лечения) до «всего» (трансплантация печени)

показали: на этих двух стадиях (С и D) можно получить результаты, намного превосходящие таковые после химиоэмболизации и системной терапии [12, 17]. Так, при наличии достаточного хирургического опыта и адекватного периоперационного ведения можно достичь пятилетней общей выживаемости в диапазоне от 30 до 50% и пятилетней безрецидивной выживаемости от 20 до 25% [11]. При тромбозе воротной вены пятилетняя выживаемость больных может составить от 20 до 50% в зависимости от протяженности опухолевого тромба. Аналогичные результаты были описаны после резекции печени при наличии тромбоза печеночных вен [12, 17].

Гонконгская группа, абсолютно не соглашаясь с Барселонским алгоритмом, предложила новую схему лечения, в которой оперативное вмешательство проводится почти на всех стадиях заболевания. Полученные с помощью такого подхода результаты намного превосходили таковые с применением Барселонских критериев [18].

Возможность выполнения резекции печени малого (удаление только опухоли или не более 3 печеночных сегментов) или большого объема (удаление более 3 печеночных сегментов) зависит от функционального резерва печени. Для его определения были предложены различные тесты. Ретенция индоцианина зеленого на 15-й минуте (ИЦЗ Р15) и отсутствие асцита и желтухи по-прежнему считаются хорошими индикаторами достаточного функционального резерва [19]. И действительно, соблюдение так называемых критериев Макуучи позволяет выполнять резекции печени у больных циррозом, добиваясь очень низкой смертности (<5%). Позднее к этим критериям была добавлена регенерационная способность цирротической печени после эмболизации воротной вены, что усовершенствовало критерии отбора пациентов на резекцию. Ясно, что подобных результатов можно достичь лишь при сочетании тщательного обследования с хорошим владением интраоперационным ультразвуковым исследованием и великолепными хирургическими навыками. Внедрение эмболизации воротной вены, последовательной транскатетерной артериальной химиоэмболизации и портальной эмболизации и даже двухэтапной резекции печени (сплит-резекция – ALPPS) обогатило арсенал хирурга и расширило возможности безопасной резекции печени [20].

С учетом всего накопленного объема знаний стало очевидно, что ГЦР, особенно развивающийся на фоне заболевания печени, следует рассматривать в первую очередь как хирургическую болезнь.

Первый вопрос, который должен ставиться в ходе обсуждения больного мультидисциплинарной командой, – можно ли считать пациента кандидатом на местно-регионарное хирургическое лечение (это означает частичную резекцию) или на тотальную гепатэктомию (а это означает пересадку печени). Если нет, следует рассматривать возможность применения всех остальных нехирургических методов местно-регионарного лечения и зарегистрированных препаратов системного действия. Радиочастотная абляция и трансартериальная химиоэмболизация – наиболее часто применяющиеся нехирургические методы местно-регионарного лечения [10, 13, 21]. Радиочастотная абляция прекрасно работает на очень ранней и ранней стадиях опухоли, давая результаты, аналогичные результатам резекции. Очевидно, что если применяются такие методы местно-регионарного лечения, необходимо скрупулезное динамическое наблюдение для раннего выявления рецидива.

### **Прогностическая «Вавилонская башня», или как обоснованно расширить критерии отбора на трансплантацию печени (рис. 2)**

В 1996 г. V. Mazzaferro и соавт. опубликовали в *New England Journal of Medicine* ретроспективное исследование 48 больных, которым была трансплантирована печень по поводу ГЦР [5]. Если в качестве критерия отбора использовали опухолевую нагрузку не более 3 очагов диаметром до 3 см или не более 1 очага диаметром  $\leq 5$  см, удавалось достичь четырехлетней безрецидивной выживаемости 92%. Тремя годами раньше группа Н. Bismuth опубликовала аналогичные результаты у 60 реципиентов печени: при опухолевой нагрузке менее 2 очагов <3 см в диаметре трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 92% [4]. В 2001 г. группа ученых Калифорнийского университета в Сан-Франциско (UCSF) первой оспорила строгие Миланские критерии, увеличив допустимую опухолевую нагрузку на 1,5 см (1 узел  $\leq 6,5$  см или 2–3 узла  $\leq 4,5$  см и суммарный диаметр узлов  $\leq 8$  см) [8]; им удалось добиться сходных показателей общей и безрецидивной выживаемости. С тех пор было разработано множество других критериев – их число достигает двадцати. Большинство из них (16) было предложено в западных странах. Результаты биопсии опухоли учитываются лишь в некоторых критериальных системах [22]. Однако их включение дало возможность несколько расширить критерии отбора без существенного ухудшения результатов вмешательства (показатель пятилетней выживаемости составляет 75–85%) в том случае, если опухолевая нагрузка не выходит за



Морфология	Морфология и биология	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Миланские критерии = золотой стандарт (?)</li> <li>• Критерии Калифорнийского университета</li> <li>• Барселонская классификация</li> <li>• Болонские критерии</li> <li>• Берлинские критерии</li> <li>• Итальянская шкала</li> <li>• Milan Up-to-7</li> <li>• Парижские критерии</li> <li>• Наваррские критерии</li> <li>• Валенсийские критерии</li> <li>• Далласские критерии</li> <li>• Эдмонтонские критерии</li> <li>• Критерии больницы Маунт-Синай в Нью-Йорке</li> <li>• Питтсбургские критерии*</li> <li>• Торонтские критерии†</li> <li>• Критерии Калифорнийского университета доработанные</li> <li>• Фукуокские критерии</li> <li>• Шанхайские критерии (университет Фудань)</li> <li>• Токийские критерии</li> <li>• Балл опухолевой нагрузки</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сеульские критерии</li> <li>• Критерии Гуанчжоу*</li> <li>• Критерии Чэнду†</li> <li>• Нью-Йоркские критерии</li> <li>• Суммарный балл объема опухоли SRTR</li> <li>• Французские критерии</li> <li>• Metroticket 2.0</li> <li>• Критерии клиники Меданта в Дели</li> <li>• Киотские критерии</li> <li>• Критерии Кюсю</li> <li>• Критерии Японского общества трансплантации печени</li> <li>• Критерии больницы Сеульского национального университета</li> <li>• Сеульские критерии</li> <li>• Мюнхенские критерии</li> <li>• Индекс TRAIN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>+ АФП</li> <li>+ АФП</li> <li>+ АФП + ОНЛ</li> <li>+ АФП</li> <li>+ АФП</li> <li>+ АФП</li> <li>+ АФП + ПЭТ</li> <li>+ ДКП</li> <li>+ ДКП</li> <li>+ АФП × ДКП</li> <li>+ АФП × ДКП</li> <li>+ ПЭТ</li> <li>+ ПЭТ</li> <li>+ АФП + ОНЛ</li> </ul>

Рис. 2.

Прогностическая «Вавилонская башня» при гепатоцеллюлярном раке – трансплантации печени: балльные системы, разработанные различными центрами на основе либо морфологических (число и диаметр опухолей), либо биологических опухолевых характеристик (опухолевые маркеры, ответ на местно-регионарное лечение, данные позитронно-эмиссионной томографии); АФП – альфа-фетопротеин, ДКП – декарбокситромбин, ОНЛ – отношение нейтрофилов к лимфоцитам, ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография, Milan Up-to-7 – расширенные Миланские критерии (до семи), SRTR (Scientific Registry of Transplant Recipients) – Научный регистр реципиентов трансплантатов (США); Metroticket – «проездной на метро», индекс TRAIN – время в листе ожидания, ответ на местно-регионарное лечение, динамика АФП и лейкоцитарный маркер воспаления; \*биопсия опухоли

пределы «вновь предложенных» критериев. Все эти критериальные системы можно сгруппировать под общим названием «проездной на метро» (Metroticket). Это означает, что чем более расширенные критерии используются, тем дороже за это приходится платить, то есть тем выше частота рецидива после трансплантации и, соответственно, хуже прогноз [9]. Очень важно подчеркнуть: все эти дополнения к критериям отбора основывались лишь на морфологических признаках, а именно – количестве опухолевых очагов и их диаметре. Сегодня на смену такому подходу должны прийти принципы современной противоопухолевой терапии, которые сочетают и морфологические, и биологические характеристики опухоли [23–25]. Описано 20 балльных систем, объединяющих оба типа характеристик; большинство из них (13) были разработаны в трансплантационных центрах стран Востока. По сравнению с Миланскими критериями комбинация морфологии и биологии опухоли позволила расширить критерии отбора до 66% (!) больных, и это без выраженного ухудшения отдаленных результатов [6, 25]. Киотская группа первой добавила к количеству и диаметру опухолевых очагов концентрацию декарбокситромбина (ДКП, или белка, индуцируемого в отсутствие витамина К (PIVKA II)) [26]. Вслед за этим группа из Университета Гуанчжоу дополнила список уровнем альфа-фетопротеина (АФП) [27]. Критерии Японского общества трансплантации

печени и Сеульского национального университета включают комбинацию обоих опухолевых маркеров – и АФП, и ДКП [28, 29]. Эти балльные системы различаются только по числу опухолевых узлов (от 1 до 10), диаметру наибольшего опухолевого очага (от 3 до 10 см), уровню АФП и ДКП (от 100 до более 1000 нг/мл и от 300 до 450 мЕд/мл соответственно). Дальнейшее усовершенствование критериев отбора происходило за счет добавления к ним маркеров воспаления, таких как отношение нейтрофилов к лимфоцитам и/или тромбоцитов к лимфоцитам [30].

Следующим шагом на пути уточнения критериев отбора на ТП был переход от оценки статистики опухоли к ее динамике, главным образом в виде результата применения неoadъювантных методов местно-регионарного лечения перед трансплантацией, которые в повседневной клинической практике получают примерно 70% потенциальных реципиентов [31]. На самом деле в нескольких исследованиях без местно-регионарного лечения и с таковым было показано, что опухолевая динамика (о которой судят по изменению концентраций АФП и/или ДКП, а также по модифицированным критериям оценки ответа при солидных опухолях (m-RECIST)) способна устранить различия в исходах у реципиентов печеночного трансплантата, соответствовавших и не соответствовавших при отборе Миланским критериям [32]. Динамика АФП < 14 нг/мл/14 дней

и морфологический ответ, оцененный визуализирующими методиками по критериям m-RECIST, относятся к благоприятным прогностическим факторам [33, 34]. Более того, S. Meran и соавт. на основании анализа крупной базы данных SRTR (Scientific Registry of Transplant Recipients – Научный регистр реципиентов трансплантатов (США)) показали, что наилучших результатов ТП удается достичь у пациентов, у которых после проведения местно-регионарного лечения уровни АФП, исходно превышающие 400 нг/мл, снижаются до показателя менее 400 нг/мл [35]. Позже внедрение позитронно-эмиссионной томографии позволило еще больше расширить критерии отбора и включить в них больных ГЦР с инвазией опухоли в крупные сосуды [29, 36]. Первые результаты такого подхода обнадеживают... однако их нужно тщательно отслеживать!

Местно-регионарное лечение часто используется для уменьшения стадии опухолевого процесса, благодаря этому пациента приводят в соответствие с критериями отбора на трансплантацию.

Внедрение протоколов минимизации иммуносупрессии, несомненно, будет важной вехой на пути расширения критериев отбора на трансплантацию [37, 38].

Весьма агрессивный подход к расширению критериев отбора в странах Востока объясняется в основном их большим опытом выполнения ТП живого донора [39]. Фактически это дает возможность планового ведения больного ГЦР, что по определению позволяет взять под контроль оба фактора – время и опухоль.

Несмотря на важные достижения в сфере расширения критериев отбора на ТП за счет объединения морфологических и биологических характеристик опухоли, нерешенными остаются две проблемы: как надежно интегрировать микрососудистую инвазию – признак, который всегда ухудшает результаты ТП по поводу ГЦР примерно на 20%, и как разработать простую и надежную балльную систему прогноза, опирающуюся на широко доступные параметры, для оценки больного перед ТП. Микрососудистую инвазию, а также степень дифференцировки опухоли трудно точно оценить даже с помощью биопсии. Это связано с морфологической и иммуногистохимической гетерогенностью опухоли, а также различиями в скорости ее роста (англ. tumour drive) [40]. Суррогатным маркером микрососудистой инвазии может служить уровень ДКП – чем он выше, тем больше вероятность инвазии [41, 42].

Q. Lai и соавт. разработали балльную оценку, основанную на *легко доступных перед ТП*

*показателях*, с помощью которой можно предсказать выбывание при большом времени ожидания и рецидив при небольшом времени ожидания. Этот индекс, отражающий смертность больных ГЦР, поставленных в лист ожидания, и объединяющий в себе как динамические, так и морфологические и биологические параметры, получил название TRAIN: Time on waiting list, tumour number and diameter (время в листе ожидания, количество опухолевых очагов и их диаметр – Миланские критерии), Response to locoregional treatment (ответ на местно-регионарное лечение), AFP slope (динамика АФП) и INflammatory marker NLR (маркер воспаления – отношение нейтрофилов к лейкоцитам). Недавно исходная когорта больных (289 человек) была увеличена до 2200 пациентов после присоединения к исследованию индекса TRAIN пяти центров в странах Востока (клиника Меданта в Дели, Гуанчжоу, Гаосюн, Киото и Кюсю) и пяти центров в странах Запада (Брюссель, Инсбрук, Майнц, Нью-Йорк шт. Колумбия и Рим) [43]. Благодаря участию восточных центров в качестве пятого (протективного) параметра была включена ТП живого донора. По результатам последнего анализа разработан балл со значениями от 6 до 40, похожий на MELD (модель терминальной стадии заболевания печени). С его помощью можно разделить больных на разные категории для точного прогноза смертности и рецидива опухоли после ТП [Q. Lai и соавт., в печати].

В последнее время все больше внимания уделяется клинической пользе не только трансплантации, но и самого намерения выполнить трансплантацию. Таким образом, чтобы предложить пациенту наиболее эффективное лечение, все методы лечения ГЦР следует рассматривать как взаимодополняющие, а не конкурирующие [44, 45]. Улучшение выживаемости после трансплантации следует понимать как число лет, которые пациент проживет после ТП за вычетом числа лет, которые он прожил бы после применения других методов лечения, начиная от момента ТП (учитывается временной горизонт 10 лет). Этот отрезок времени позволяет выявить различия между принципами экстренности и пользы ТП [44]. Улучшение выживаемости при намерении выполнить трансплантацию – та же концепция, только здесь учитывается прибавка ожидаемой продолжительности жизни от момента постановки в лист ожидания, то есть любая терапевтическая возможность от момента постановки диагноза ГЦР. Группы пациентов с высокой, умеренной, низкой ожидаемой пользой ТП или с отсутствием пользы ТП выделяются с учетом



четырёх переменных, а именно – Миланских критериев, низкого балла MELD, радиологически оцениваемого прогрессирования или полной ремиссии (по критериям m-RECIST) и биологического прогрессирования (оценивается по уровню АФП). Низкая и высокая польза ТП соответствуют медиане увеличения выживания от 0 до 60 месяцев [46]. В этом контексте важно разработать такую процедуру распределения донорских органов, которая бы гарантировала равную доступность трансплантации для больных с ГЦР и без него [47–49].

## Заключение

Принципы ведения пациентов с ГЦР, развившимся на фоне заболевания печени, быстро меняются. Существует слишком много вариантов лечения, в процессе участвует слишком много врачей самых разных специальностей – все это осложняет алгоритм лечения больных раком печени. Когда мультидисциплинарная команда имеет дело с такими пациентами, она предсказуемо заходит в тупик, и принимать решения в этой команде должен хирург. ГЦР, возникший в здоровой печени либо в пораженной заболеванием, в первую очередь следует рассматривать как хирургическую

болезнь. Возможности хирургии, включая частичную резекцию и полную гепатэктомию (а это означает ТП), недооценивались и даже были сведены к минимуму вследствие многочисленных исследований, спонсированных соответствующими компаниями, которые неограниченно продвигают всевозможные методы местно-регионарного и системного лечения, в том числе нехирургические. Местно-регионарное лечение и хирургические вмешательства следует считать не конкурирующими, а взаимодополняющими подходами к лечению. Различные способы местно-регионарного лечения имеют значение только при невозможности операции. В контексте трансплантации они играют большую роль как способ уменьшения стадии опухоли, то есть приведения пациентов, которым может быть выполнена трансплантация, в соответствие с требуемыми критериями отбора. В будущем значимость системной терапии и ТП живого донора в лечении ГЦР, несомненно, будет повышаться. Объединение опыта западных и восточных подходов в этом важном разделе онкологии – вот путь вперед, к наведению порядка среди хаоса... а это необходимо для улучшения отдаленных результатов лечения этой категории больных! ©

## Конфликт интересов и источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении представленной работы. С. Езари является получателем грантов от фондов «Гепатотрансплант» (Hepatotransplant) и «Евроливер» (Euroliver), которые выдаются для проведения научных исследований в области гепатоцеллюлярного рака и трансплантации печени.

## Литература / References

- Starzl TE, Demetris AJ. Liver transplantation: a 31-year perspective. In: Current Problems in Surgery. Vol. 27. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1990.
- Starzl TE. Experience in hepatic transplantation. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1969. 553 p.
- Pichlmayr R, Weimann A, Oldhafer KJ, Schlitt HJ, Tusch G, Raab R. Appraisal of transplantation for malignant tumours of the liver with special reference to early stage hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 1998;24(1):60–7. doi: 10.1016/S0748-7983(98)80130-3.
- Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg.* 1993;218(2): 145–51.
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334(11):693–9. doi: 10.1056/NEJM199603143341104.
- Lai Q, Lerut JP. Hepatocellular cancer: how to expand safely inclusion criteria for liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2014;19(3):229–34. doi: 10.1097/MOT.0000000000000085.
- Hwang S, Moon DB, Lee SG. Liver transplantation and conventional surgery for advanced hepatocellular carcinoma. *Transpl Int.* 2010;23(7):723–7. doi: 10.1111/j.1432-2277.2010.01103.x.
- Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology.* 2001;33(6):1394–403. doi: 10.1053/jhep.2001.24563.
- Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Roayaie S, Schwartz ME, Grazi GL, Adam R, Neuhaus P, Salizzoni M, Bruix J, Forner A, De Carlis L, Cillo U, Burroughs AK, Troisi R, Rossi M, Gerunda GE, Lerut J, Belghiti J, Boin I, Gugenheim J, Rochling F, Van Hoek B, Majno P; Metroticket Investigator Study Group. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 2009;10(1): 35–43. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70284-5.
- Lencioni R, Crocetti L, De Simone P, Filippini F. Loco-regional interventional treatment of hepatocellular carcinoma: techniques, outcomes, and future prospects. *Transpl Int.* 2010;23(7):698–703. doi: 10.1111/j.1432-2277.2010.01109.x.
- Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N, Takayama T, Capussotti L, Nuzzo G, Vauthey JN, Choti MA, De Santibanes E, Donadon M, Morengi E, Makuuchi M. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations?: an observational study of the HCC East-West study group. *Ann Surg.* 2013;257(5): 929–37. doi: 10.1097/SLA.0b013e31828329b8.
- Ikai I, Arai S, Okazaki M, Okita K, Omata M, Kojima M, Takayasu K, Nakanuma Y, Makuuchi M, Matsuyama Y, Monden M, Kudo M. Report of the 17<sup>th</sup> Nationwide follow-up survey of primary liver cancer in Japan. *Hepatol Res.* 2007;37(9):676–91. doi: 10.1111/j.1872-034X.2007.00119.x.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182–236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Por-

- ta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378–90. doi: 10.1056/NEJMoa0708857.
15. Longo V, Gnoni A, Casadei Gardini A, Piscconti S, Licchetta A, Scartozzi M, Memeo R, Palmieri VO, Aprile G, Santini D, Nardulli P, Silvestris N, Brunetti O. Immunotherapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2017;8(20):33897–910. doi: 10.18632/oncotarget.15406.
16. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A; OLT for HCC Consensus Group. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):e11–22. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70175-9.
17. Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y, Takayama T, Izumi N, Kadoya M, Kudo M, Kubo S, Sakamoto M, Nakashima O, Kumada T, Kokudo N; Liver Cancer Study Group of Japan. Liver resection for hepatocellular carcinoma associated with hepatic vein invasion: A Japanese nationwide survey. *Hepatology*. 2017;66(2):510–7. doi: 10.1002/hep.29225.
18. Yau T, Tang VY, Yao TJ, Fan ST, Lo CM, Poon RT. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1691–700.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.032.
19. Takamoto T, Sugawara Y, Hashimoto T, Makuuchi M. Evaluating the current surgical strategies for hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(3):341–57. doi: 10.1586/17474124.2016.1116381.
20. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, Fichtner-Feigl S, Lorf T, Goralcyk A, Hörbelt R, Kroemer A, Loss M, Rümmele P, Scherer MN, Padberg W, Königsrainer A, Lang H, Obied A, Schlitt HJ. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg*. 2012;255(3):405–14. doi: 10.1097/SLA.0b013e31824856f5.
21. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018;391(10127):1301–14. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30010-2.
22. Sapisochnin G, Goldaracena N, Laurence JM, Dib M, Barbas A, Ghanekar A, Cleary SP, Lilly L, Cattral MS, Marquez M, Selzner M, Renner E, Selzner N, McGilvray ID, Greig PD, Grant DR. The extended Toronto criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: A prospective validation study. *Hepatology*. 2016;64(6):2077–88. doi: 10.1002/hep.28643.
23. Lai Q, Avolio AW, Graziadei I, Otto G, Rossi M, Tisone G, Goffette P, Vogel W, Pitton MB, Lerut J; European Hepatocellular Cancer Liver Transplant Study Group. 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):1108–18. doi: 10.1002/lt.23706.
24. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, Francoz C, Compagnon P, Vanlemmens C, Dumortier J, Dharamancy S, Gugenheim J, Bernard PH, Adam R, Radenne S, Muscari F, Conti F, Hardwigsen J, Pageaux GP, Chazouillères O, Salame E, Hilleret MN, Lebray P, Abergel A, Debette-Gratien M, Kluger MD, Mallat A, Azoulay D, Cherqui D; Liver Transplantation French Study Group. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including  $\alpha$ -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology*. 2012;143(4):986–94.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2012.05.052.
25. Toso C, Meeberg G, Hernandez-Alejandro R, Dufour JF, Marotta P, Majno P, Kneteman NM. Total tumor volume and alpha-fetoprotein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: A prospective validation. *Hepatology*. 2015;62(1):158–65. doi: 10.1002/hep.27787.
26. Ito T, Takada Y, Ueda M, Haga H, Maetani Y, Oike F, Ogawa K, Sakamoto S, Ogura Y, Egawa H, Tanaka K, Uemoto S. Expansion of selection criteria for patients with hepatocellular carcinoma in living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2007;13(12):1637–44. doi: 10.1002/lt.21281.
27. Zheng SS, Xu X, Wu J, Chen J, Wang WL, Zhang M, Liang TB, Wu LM. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Hangzhou experiences. *Transplantation*. 2008;85(12):1726–32. doi: 10.1097/TP.0b013e31816b67e4.
28. Todo S, Furukawa H, Tada M; Japanese Liver Transplantation Study Group. Extending indication: role of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2007;13(11 Suppl 2):S48–54. doi: 10.1002/lt.21334.
29. Lee JH, Cho Y, Kim HY, Cho EJ, Lee DH, Yu SJ, Lee JW, Yi NJ, Lee KW, Kim SH, Kim JM, Joh JW, Teperman LW, Park JS, Kim YJ, Suh KS, Yoon JH. Serum tumor markers provide refined prognostication in selecting liver transplantation candidate for hepatocellular carcinoma patients beyond the Milan criteria. *Ann Surg*. 2016;263(5):842–50. doi: 10.1097/SLA.0000000000001578.
30. Lai Q, Castro Santa E, Rico Juri JM, Pinheiro RS, Lerut J. Neutrophil and platelet-to-lymphocyte ratio as new predictors of dropout and recurrence after liver transplantation for hepatocellular cancer. *Transpl Int*. 2014;27(1):32–41. doi: 10.1111/tri.12191.
31. Lesurtel M, Müllhaupt B, Pestalozzi BC, Pfammatter T, Clavien PA. Transarterial chemoembolization as a bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis. *Am J Transplant*. 2006;6(11):2644–50. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01509.x.
32. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2010;30(1):52–60. doi: 10.1055/s-0030-1247132.
33. Vibert E, Azoulay D, Hoti E, Iacopinelli S, Samuel D, Salloum C, Lemoine A, Bismuth H, Castaing D, Adam R. Progression of alpha-fetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a critical factor. *Am J Transplant*. 2010;10(1):129–37. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02750.x.
34. Manzia TM, Lai Q, Iesari S, Perera MTPR, Komuta M, Carvalheiro A, Shah T, Angelico R, Quaranta C, Nicolini D, Montalti R, Scarpelli M, Palmieri G, Orlacchio A, Vivarelli M, Angelico M, Lerut J, Tisone G. Impact of remnant vital tissue after locoregional treatment and liver transplant in hepatocellular cancer patients, a multicentre cohort study. *Transpl Int*. 2018;31(9):988–98. doi: 10.1111/tri.13153.
35. Merani S, Majno P, Kneteman NM, Berney T, Morel P, Mentha G, Toso C. The impact of waiting list alpha-fetoprotein changes on the outcome of liver transplant for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2011;55(4):814–9. doi: 10.1016/j.jhep.2010.12.040.
36. Hong G, Suh KS, Suh SW, Yoo T, Kim H, Park MS, Choi Y, Paeng JC, Yi NJ, Lee KW. Alpha-fetoprotein and (18)F-FDG positron emission tomography predict tumor recurrence better than Milan criteria in living donor liver transplantation. *J Hepatol*. 2016;64(4):852–9. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.033.
37. Lerut J, Iesari S, Foguene M, Lai Q. Hepatocellular cancer and recurrence after liver transplantation: what about the impact of immunosuppression? *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2017;2:80. doi: 10.21037/tgh.2017.09.06.
38. Lerut JP, Pinheiro RS, Lai Q, Stouffs V, Orlando G, Juri JM, Ciccarelli O, Sempoux C, Roggen FM, De Reyck C, Latine D, Gianello P. Is minimal, [almost] steroid-free immunosuppression a safe approach in adult liver transplantation? Long-term outcome of a prospective, double blind, placebo-controlled, randomized, investigator-driven study. *Ann Surg*. 2014;260(5):886–91. doi: 10.1097/SLA.0000000000000969.
39. Lee SG. A complete treatment of adult living donor liver transplantation: a review of surgical technique and current challenges to expand indication of patients. *Am J Transplant*. 2015;15(1):17–38. doi: 10.1111/ajt.12907.
40. Friemel J, Rechsteiner M, Frick L, Böhm F, Struckmann K, Egger M, Moch H, Heikenwalder M, Weber A. Intratumor heterogeneity in hepato-



- cellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2015;21(8): 1951–61. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0122.
41. Liebman HA, Furie BC, Tong MJ, Blanchard RA, Lo KJ, Lee SD, Coleman MS, Furie B. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 1984;310(22):1427–31. doi: 10.1056/NEJM198405313102204.
42. Nakao A, Virji A, Iwaki Y, Carr B, Iwatsuki S, Starzl E. Abnormal prothrombin (DES-gamma-carboxy prothrombin) in hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 1991;38(5):450–3.
43. Lai Q, Nicolini D, Inostroza Nunez M, Iesari S, Goffette P, Agostini A, Giovagnoni A, Vivarelli M, Lerut J. A novel prognostic index in patients with hepatocellular cancer waiting for liver transplantation: Time-Radiological-response-Alpha-fetoprotein-INflammation (TRAIN) Score. *Ann Surg.* 2016;264(5):787–96. doi: 10.1097/SLA.0000000000001881.
44. Vitale A, Morales RR, Zanusi G, Farinati F, Burra P, Angeli P, Frigo AC, Del Poggio P, Rapaccini G, Di Nolfo MA, Benvegnù L, Zoli M, Borzio F, Giannini EG, Caturelli E, Chiamonte M, Trevisani F, Cillo U; Italian Liver Cancer group. Barcelona Clinic Liver Cancer staging and transplant survival benefit for patients with hepatocellular carcinoma: a multicentre, cohort study. *Lancet Oncol.* 2011;12(7):654–62. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70144-9.
45. Cillo U, Burra P, Mazzaferro V, Belli L, Pinna AD, Spada M, Nanni Costa A, Toniutto P; I-BELT (Italian Board of Experts in the Field of Liver Transplantation). A multistep, consensus-based approach to organ allocation in liver transplantation: toward a "blended principle model". *Am J Transplant.* 2015;15(10): 2552–61. doi: 10.1111/ajt.13408.
46. Lai Q, Vitale A, Iesari S, Finkenstedt A, Mennini G, Spoletini G, Hoppe-Lotichius M, Vennarecci G, Manzia TM, Nicolini D, Avolio AW, Frigo AC, Graziadei I, Rossi M, Tsochatzis E, Otto G, Ettorre GM, Tisone G, Vivarelli M, Agnes S, Cillo U, Lerut J; European Hepatocellular Cancer Liver Transplant Study Group. Intention-to-treat survival benefit of liver transplantation in patients with hepatocellular cancer. *Hepatology.* 2017;66(6):1910–9. doi: 10.1002/hep.29342.
47. Yang JD, Kim WR, Park KW, Chaiteerakij R, Kim B, Sanderson SO, Larson JJ, Pedersen RA, Therneau TM, Gores GJ, Roberts LR, Park JW. Model to estimate survival in ambulatory patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2012;56(2):614–21. doi: 10.1002/hep.25680.
48. Vitale A, Volk ML, De Feo TM, Burra P, Frigo AC, Ramirez Morales R, De Carlis L, Belli L, Colledan M, Faggioli S, Rossi G, Andorno E, Baccarani U, Regalia E, Vivarelli M, Donatascio M, Cillo U; Liver Transplantation North Italy Transplant program (NITp) working group. A method for establishing allocation equity among patients with and without hepatocellular carcinoma on a common liver transplant waiting list. *J Hepatol.* 2014;60(2):290–7. doi: 10.1016/j.jhep.2013.10.010.
49. Berry K, Ioannou GN. Comparison of liver transplant-related survival benefit in patients with versus without hepatocellular carcinoma in the United States. *Gastroenterology.* 2015;149(3):669–80. doi: 10.1053/j.gastro.2015.05.025.

## Hepatocellular cancer and liver transplantation: necessity to go from chaos to order

J. Lerut<sup>1</sup> • S. Iesari<sup>2</sup> • M. Foguene<sup>1</sup> • K. Ackenin<sup>1</sup> • Q. Lai<sup>3</sup>

The care for liver-diseased patients presenting with hepatocellular cancer (HCC) is changing rapidly. Many treatment possibilities and caregivers belonging to a multitude of specialities troubled the therapeutic algorithm of the liver cancer patients. HCC in both normal and diseased livers has to be considered firstly as a surgical disease. The possibilities of surgery, including liver resections, as well as liver transplantation, have been underestimated and even been minimized mainly as a consequence of many studies promoting in an unlimited way all different kinds of locoregional non-surgical and systemic therapies. Locoregional therapies and surgical procedures should not be seen as competing, but as complementary treatment options. Locoregional therapies are of value if surgery is not possible; in the context of

transplantation they have an important role as 'downstaging procedures' allowing for bringing of transplantable patients into the required inclusion criteria. Systemic therapies and living donor liver transplantation will without any doubt occupy a more important role in the future therapeutic scheme of HCC.

**Key words:** hepatocellular cancer, liver transplantation, disease management

**For citation:** Lerut J, Iesari S, Foguene M, Ackenin K, Lai Q. Hepatocellular cancer and liver transplantation: necessity to go from chaos to order. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(6):552–9. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-6-552-559.

Received 03 May 2018; accepted 15 September 2018

**Jan Lerut** – MD, PhD, Professor<sup>1</sup>

✉ Prof. Jan Lerut, MD, PhD, FACS, Université catholique Louvain, Cliniques Universitaires Saint-Luc, 10, Hippocrates avenue, 1200 Brussels, Belgium. Tel.: +32 475 85 95 04. Fax: +32 2 764 90 39. E-mail: jan.lerut@uclouvain.be

**Samuele Iesari** – MD, Department of Biotechnological and Applied Clinical Sciences<sup>2</sup>

**Maxime Foguene** – MD, Starzl Unit Abdominal Transplantation<sup>1</sup>

**Kevin Ackenin** – MD, Starzl Unit Abdominal Transplantation<sup>1</sup>

**Quirino Lai** – MD, PhD, Department of General Surgery and Organ Transplantation<sup>3</sup>

<sup>1</sup> University Hospitals Saint Luc, Université Catholique de Louvain; 10 Hippocrates avenue, Brussels, 1200, Belgium

<sup>2</sup> University of L'Aquila; 25 Via Giovanni Falcone, Coppito (AQ), 67100, Italy

<sup>3</sup> La Sapienza University; 5 Piazzale Aldo Moro, Roma, 00185, Italy

### Conflict of interests

No conflicts have to be declared in relation to the presented work. S.J. is recipient of the Hepatotransplant and EuroLiver Foundation grants, attributed for research in hepatocellular cancer and liver transplantation.