

К вопросу о трансплантации печени у больных гепатоцеллюлярной карциномой (краткий обзор литературы)

Цитирование: Новрузбеков М. С., Олисов О. Д., К вопросу о трансплантации печени у больных гепатоцеллюлярной карциномой (краткий обзор литературы) // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4, спецвыпуск 1. С. – 36–39.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4s1-36–39

Резюме

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – одна из наиболее распространенных опухолей, занимающая лидирующие позиции в структуре летальности от онкологического заболевания. Первичный рак печени устойчиво ассоциируется с наличием хронического диффузного заболевания печени – вирусного гепатита и цирроза. Ортопическая трансплантация печени – альтернативный и, возможно – оптимальный метод лечения ГЦК, так как в результате операции полностью удаляется пораженный орган и предраковое заболевание. Отдаленные результаты ОТП зависят от стадии опухолевого поражения, инвазии опухоли в сосуды печени. Золотым стандартом в определении показаний к ОТП при ГЦК принято считать «Миланские критерии» и «Барселонскую» классификацию, обеспечивающие прекрасные отдаленные результаты. Вместе с тем, многими авторами данные критерии признаются излишне строгими, необоснованно лишаящими значительную часть больных перспективы трансплантации печени.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

гепатоцеллюлярная карцинома, трансплантация печени, «Миланские» критерии, расширенные критерии

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Новрузбеков Мурад Сафтарович – к.м.н., заведующий научным отделом трансплантации печени НИИ СП им. Н. В. Склифосовского, г. Москва

Олисов Олег Даниелович – к.м.н., старший научный сотрудник отдела трансплантации печени НИИ СП им. Н. В. Склифосовского, г. Москва, e-mail: Olisov@gmail.com

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – наиболее распространенная первичная злокачественная опухоль печени. Ежегодно в мире регистрируется более 700000 новых случаев заболеваемости ГЦК. Характеристиками, присущими ГЦК являются:

- наличие предсуществующего хронического заболевания печени – цирроза и вирусного гепатита (около 90% всех случаев)
- низкие показатели резектабельности, обусловленные, как правило, совокупностью таких факторов как осложнения цирроза (портальная гипертензия и печеночная недостаточность), недостаточные функциональные резервы печени, размеры и анатомическая локализация опухоли [1–4].

Перечисленные факторы объясняют высокие показатели летальности у больных с ГЦК – медиана выживаемости не превышает 20 месяцев. Высокий уровень заболеваемости и смертности, специфика онкогенеза обуславливают чрезвычайную актуальность проблемы лечения ГЦК, где в настоящее время пересекаются интересы онкологии, гепатологии, хирургической гепатологии и трансплантологии [5–7].

Трансплантация печени представляется наиболее оптимальным методом лечения ГЦК, так как в конечном итоге устраняется как первичная опухоль печени, так и предраковое

заболевание – цирроз [8]. Мировой опыт свидетельствует, что около 25% всех трансплантаций печени выполняются в связи с ГЦК [2]. Главенствующим вопросом остается определение объема опухолевого поражения, при котором проведение ортопической трансплантации печени (ОТП) можно считать безопасным и целесообразным. «Хронический» дефицит донорских органов и неудовлетворительные отдаленные результаты у пациентов, трансплантированных на поздних стадиях ГЦК, обусловили появление концепции, когда результаты 5-летней общей выживаемости (ОВ) оперированных больных должны быть сопоставимы с результатами выживаемости у пациентов, трансплантированных вне онкологического заболевания печени.

Применительно к ГЦК наиболее востребованными являются «Миланские критерии», разработанные в 1996 г V. Mazzafero и соавторами – опухолевое поражение ограниченное солитарным узлом, диаметром не более 5 см или тремя узлами, каждый из которых не более 3 см [9]. Данная классификация принята большинством трансплантационных центров и позиционируется как базис в определении показаний к ОТП у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой [2,10]. ОТП, выполненная в соответствии с «Миланскими критериями», позволяет прогнозировать 5-летнюю ОВ не ниже 75%. Отдельные публикации последних лет демонстрируют результаты 5-летней безрецидивной выживаемости на

Таблица 1. Некоторые расширенные критерии постановки в лист ожидания трансплантации печени при ГЦК

Автор, год публикации	Описание	Число больных	Отдаленные результаты
Yao et al, 2001	Солидарный опухолевый узел ≤ 6.5 см, или 2–3 узла, наибольший – ≤ 4.5 см. Сумм. размер опухолевых очагов ≤ 8 см	70	5-летняя ОВ – 72.4%
Herrero et al, 2001	Один очаг ≤ 6 см или 2–3 очага, наибольший из которых ≤ 5 см	47	5-летняя ОВ – 79%
Roayaie et al, 2002	Любое количество очагов ≤ 5 –7 см	43	5-летняя БРВ 55%
Keneteman et al 2004	1 очаг < 7.5 см или несколько очагов < 5 см	40	4-летняя ОВ – 82.9%, 4-летняя БРВ – 76.8%
Onaca et al, 2007	Один очаг ≤ 6 см, или 2–4 очага ≤ 5 см	1 206	5- БРВ – 64%
Soejima et al, 2007	Любое количество очагов ≤ 5 см	67	3-летняя ОВ – 68.6%
Jonas et al, 2007	Единичный очаг до 6 см или любое число очагов не более ≤ 6 см, суммарный размер ≤ 15 см	21	3-летняя ОВ – 53%
Sugawara et al, 2007	Не более 5 очагов ≤ 5 см	78	3-летняя БРВ – 94%
Silva et al, 2008	От 1 до 3 очагов ≤ 5 см. Суммарный размер опухоли ≤ 10 см	257	5-летняя ОВ – 67%
Mazzaferro et al, 2009	Суммарный размер до 7 см, число очагов ≤ 7 , без микрососудистой инвазии	1 556	5-летняя ОВ – 71.2%
Kwon et al, 2007	Любое количество очагов ≤ 5 см каждый, AFP ≤ 400 нг/мл	139	5-летняя ОВ – 79.9%
Takada et al, 2007	До 10 очагов ≤ 5 см, PIVKA-II ≤ 400 мАЕ/мл	136	5-летняя ОВ – 87%
Zheng et al, 2008	Суммарный размер опухоли ≤ 8 см Суммарный размер очагов > 8 см для высокодифференцированной опухоли и AFP ≤ 400 нг/мл	195	5-летняя ОВ – 70.7%, 5-летняя БРВ – 62.4%
Lai et al, 2012	Суммарный опухолевый размер ≤ 8 см, AFP ≤ 400 нг/мл	158	5 – летняя БРВ 74.4%
Grat et al, 2014	Калифорнийские критерии или «критерии до 7», AFP < 100 нг/мл	121	5-летняя ОВ 100%
Toso et al, 2015	Суммарный объем опухоли ≤ 115 см ³ , уровень AFP ≤ 400 нг/мл	166	4-летняя ОВ 74.6%

AFP – альфа-фетопроtein, ОВ – общая выживаемость, БРВ – безрецидивная выживаемость

уровне 90% [11,12]. Вместе с тем, внедрение «Миланской» модели значительно ограничило число кандидатов на пересадку печени, так как по статистике, ГЦК диагностируется, как правило, на более поздних стадиях.

Не менее популярная «Барселонская» классификация (BCLC), принятая за стандарт в большинстве западных гепатологических центров также ориентирована на «Миланские» критерии [10,13]. Помимо объема опухолевого поражения данная классификация учитывает физический статус и тяжесть цирроза. Согласно «Барселонской» модели, трансплантации печени подлежат пациенты удовлетворяющие «Миланским» критериям и имеющие сохраненный физический статус. Таким образом, имея в своей основе «Миланскую» модель, «Барселонская классификация» ограничивает применение ОТП в еще большей степени, чем «Миланские» критерии. Так, согласно «Барселонским» рекомендациям, пациент удовлетворяющий «Миланским» критериям, но имеющий цирроза Child-Pugh класса «С» не должен рассматриваться в качестве кандидата на ОТП. Очевидно, что впечатляющие отдаленные результаты пересадки печени у пациентов с ГЦК во многом

объясняются строгостью критериев при отборе потенциальных кандидатов на ОТП.

Вместе с тем, исследования последних 15 лет показали, что при определении показаний к трансплантации печени онкологические критерии могут быть существенно расширены, а результаты ОТП могут быть сопоставимы с показателями 5-летней выживаемости у больных, оперированных в рамках «Миланских» рекомендаций [14–31] (табл. 1).

Среди предложенных при ГЦК наиболее популярны критерии трансплантации печени Калифорнийского Университета (Yao et al, 2001), т.н «критерии до 7» (V. Mazzaferro et al, 2009), критерии Токийского университета (Sugawara et al, 2007), а также критерии Гуанчжоу (Zheng et al, 2008). В сравнении с «Миланской» моделью, Калифорнийские критерии расширяют показания к ОТП на 16,3%, критерии Неггеро – на 19,6%, критерии Гуанчжоу – на 51,5% [4]. Стоит ли говорить, что в большинстве случаев описанные критерии не вписываются в рамки рекомендаций «Барселонской» классификации? Выбор оптимальных критериев отбора пациентов на ОТП – вопрос чрезвычайно сложный. Трансплантация печени при ГЦК стала заложницей собственного успеха [8]. С одной сто-

роны, показатели 5-летней выживаемости являются наиболее убедительным аргументом в пользу выбора «Миланской» или «Барселонской» модели в условиях постоянного дефицита донорских органов. С другой – использование расширенных критериев оценки опухолевого поражения представляет реальный шанс если не на выздоровление, то на существенное увеличение продолжительности и улучшение качества жизни. Во-первых, нельзя не учитывать опыт центров, использующих в своей практике расширенные критерии и получивших удовлетворительные отдаленные результаты, особенно в странах Азиатского региона, где высокая заболеваемость ГЦК [32]. Во-вторых, опыт многих клиник свидетельствует, что как бы не было велико стремление уложиться в рамки «Миланских критериев», в реальности не менее 20–30% пациентов оперируются на более поздних стадиях. Несмотря на всю аккуратность в интерпретации результатов лучевых методов визуализации до трансплантации, послеоперационное стадирование опухоли часто изменяется в сторону увеличения стадии в связи с наличием новых находок при патологоанатомическом исследовании удаленной печени [10,33]. Кроме того, исследования последних лет показывают, что не только размеры и количество опухолевых узлов определяют прогноз выживаемости: в настоящее время большое значение в определении прогноза отводится биологическим свойствам опухоли [10,34]. По мнению V. Mazzaferro и соавт, морфология и биология опухоли отличаются также, как внешность и поведение, и не всегда одно соответствует другому [35]. Косвенно оценить агрессивность опухоли можно по уровню онкомаркеров (альфа-фетопроtein, PIVKA II) и результатам динамического наблюдения после проведенной локорегионарной неoadъювантной терапии – отсутствие прогресси-

рования позволяет рассчитывать на хорошие отдаленные результаты после ОТП. Шансы на внесение пациента в лист ожидания могут быть повышены применением бридж-терапии и политики «down-stage» (локорегионарного неoadъювантного лечения или таргетной терапии), имеющих цель добиться полного или частичного некроза опухоли, и, тем самым, понижения стадии до рекомендуемых «Миланских» или других критериев. Арсенал методов, используемых в этих целях представлен радиочастотной абляцией, трансартериальной химиоэмболизацией, таргетной терапией (Сорафениб) [1,10, 34,36–40].

И последнее – как уже было отмечено, современные принципы отбора пациентов с ГЦК на трансплантацию основаны, в том числе, на соблюдении интересов других больных, состоящих в листе ожидания и не имеющих опухолевого поражения печени. По причинам не только медицинским, но и этическим, использование донорских органов должно быть максимально эффективным как с точки зрения ближайших, так и отдаленных результатов. Но больные с ГЦК такие же люди, имеющие право на свой шанс, и безнравственно отказывать им в этой возможности (особенно с учетом хороших отдаленных результатов, полученным в клиниках, разработавших расширенные критерии). Так ли много найдется областей висцеральной онкохирургии, где результаты 3-х и 5-летней выживаемости могли бы конкурировать с отдаленными результатами трансплантации печени при ГЦК?

Авторы этих строк убеждены, что критерии отбора для трансплантации печени у пациентов с ГЦК необходимо расширять, однако не готовы ответить, до каких пределов это расширение допустимо.

ЛИТЕРАТУРА

1. Khan A.S, et al. Current surgical treatment strategies for hepatocellular carcinoma in North America. // *World J Gastroenterol* 2014; 20(41): 15007–15017.
2. Bruix J, Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma: An update (AASLD practice guideline) // *Hepatology*. July 2010.
3. Byam J, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. // *Hepatobiliary Surg Nutr* 2013;2(1):22–30.
4. Elshamy M, et al. Hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria: Management and transplant selection criteria // *World J Hepatol* 2016 July 28; 8(21): 874–880.
5. Mazzaferro V., et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. // *Annals of Surgical Oncology* 15(4):1001–1007.
6. Weledji E., et al. How grim is hepatocellular carcinoma? // *Annals of Medicine and Surgery* 3 (2014) 71–76.
7. Hackl C., et al. Liver transplantation for malignancy: current treatment strategies and future perspectives. // *World J Gastroenterol* 2014 May 14; 20(18): 5331–5344.
8. Kornberg A. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria: multidisciplinary approach to improve outcome. // *ISRN Hepatology*, Vol. 2014 (2014), Article ID706945, 25 pages.
9. Mazzaferro V, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. // *N Engl J Med* 1996; 334:693–699.
10. Clavien et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. // *Lancet Oncol*. 2012 Jan; 13(1): e11–e22.
11. Mehta N, et al. Outcomes after liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma and a low risk of dropout from the transplant waiting list. // *Liver Transpl*. 2014; 20(5): 627–628.
12. Graziadei IW, 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* 9(6):557–63, Jun 2003.
13. Llovet JM, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. // *Semin Liver Dis*. 1999;19:329–338.
14. Yao FY, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. // *Hepatology* 2001; 33: 1394–1403.
15. Herrero JL, et al. Influence of tumor characteristics on the outcome of liver transplantation among patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. // *Liver Transpl* 2001; 7: 631–636.
16. Roayaie S, et al. Long-term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 centimeters. // *Ann Surg* 2002; 235: 533–539.
17. Kneteman NM, et al. Sirolimus-based immunosuppression for liver transplantation in the presence of extended criteria for hepatocellular carcinoma. // *Liver Transpl* 2004; 10: 1301–131.

18. Onaca N, et al. Expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a report from the International Registry of Hepatic Tumors in Liver Transplantation. // *Liver Transpl* 2007; 13: 391–399.
19. Soejima Y, et al. Extended indication for living donor liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. // *Transplantation* 2007; 83: 893–899.
20. Jonas S, et al. Living donor liver transplantation of the right lobe for hepatocellular carcinoma in cirrhosis in a European center. // *Liver Transpl* 2007; 13: 896–903.
21. Sugawara Y, et al. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Tokyo University series. // *Dig Dis* 2007; 25: 310–312.
22. Silva M, et al. Expanded criteria for liver transplantation in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. // *Liver Transpl* 2008; 14: 1449–1460.
23. Mazzaferro V, et al; 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: 35–43.
24. Kwon CH, et al. HCC in living donor liver transplantation: can we expand the Milan criteria? // *Dig Dis* 2007; 25: 313–319.
25. Takada Y, et al. Living donor liver transplantation for patients with HCC exceeding the Milan criteria: a proposal of expanded criteria. // *Dig Dis* 2007; 25: 299–302.
26. Zheng SS, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Hangzhou experiences. // *Transplantation* 2008; 85: 1726–1732.
27. Fujiki M, et al. Significance of des-gamma-carboxy prothrombin in selection criteria for living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. // *Am J Transplant* 2009; 9: 2362–2371.
28. Lai Q, et al. Combination of biological and morphological parameters for the selection of patients with hepatocellular carcinoma waiting for liver transplantation. // *Clin Transplant* 2012; 26: E125–E131.
29. Grąt M, et al. Combination of morphologic criteria and α -fetoprotein in selection of patients with hepatocellular carcinoma for liver transplantation minimizes the problem of posttransplant tumor recurrence. // *World J Surg* 2014; 38: 2698–2707.
30. Toso C, et al. Total tumor volume and alpha-fetoprotein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: A prospective validation. // *Hepatology* 2015; 62: 158–165.
31. Lee SD, et al. Clinical impact of 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography /computed tomography in living donor liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma. // *Transplantation* 2015; 99: 2142–2149.
32. See C. C., Sheung T. F. Selection of patients of hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria for liver transplantation. // *Hepatobiliary Surg Nutr* 2013;2(2):84–88.
33. Duffy J. P., et al. Liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma should be expanded: a 22-year experience with 467 patients at UCLA. // *Ann Surg* 2007;246: 502–511.
34. Xu D. W., et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: A review. // *World J Gastroenterol* 2016; 22(12): 3325–3334.
35. Mazzaferro V., et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. // *Annals of Surgical Oncology* 15(4):1001–1007.
36. Chapman WC, et al. Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation. // *Ann Surg* 2008; 248: 617–625.
37. Yao FY, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. // *Hepatology* 2008; 48: 819–827.
38. Vagefi PA, Hirose R. Downstaging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplant: is there a role for adjuvant Sorafenib in locoregional therapy? // *J Gastrointest Canc* (2010) 41:217–220.
39. Yoo EJ, et al. Orthotopic liver transplantation after the combined use of locoregional therapy and sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma. *OncoTargets and Therapy* 2013;6 755–759.
40. Bhardwaj N., et al. Current treatment approaches to HCC with a special consideration to transplantation. // *Journal of Transplantation Volume* 2016, Article ID7926264, 9 pages.