Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова
2019, №10, с. 21-28
https://doi.org/10.17116/hirurgia201910121

Pirogov Journal of Surgery
2019, №10, pp. 21-28
https://doi.org/10.17116/hirurgia201910121

Salvage-трансплантация печени при лечении гепатоцеллюлярной карциномы: первые наблюдения

© Д.м.н. С.Э. ВОСКАНЯН, к.м.н. А.И. СУШКОВ, к.м.н. А.И. АРТЕМЬЕВ, к.м.н. Д.А. ЗАБЕЖИНСКИЙ, к.м.н. Е.В. НАЙДЕНОВ, А.Н. БАШКОВ, к.м.н. Е.С. ЧУЧУЕВ, М.В. ШАБАЛИН, д.м.н. В.Е. СЮТКИН

ФГБУ «Государственный научный центр Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Описаны 2 наблюдения salvage-трансплантации печени при лечении гепатоцеллюлярной карциномы, указаны особенности принятия решения в каждом случае и варианты технических и тактических действий.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, резекция печени, трансплантация печени.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Восканян С.Э. — https://orcid.org/0000-0001-5691-5398
Сушков А.И. — e-mail: sushkov.transpl@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-1561-6268
Артемьев А.И. — https://orcid.org/0000-0002-1784-5945
Забежинский Д.А. — 6503951436 (scopusid)
Найденов Е.В. — 57204990027(scopusid)
Башков А.Н. — https://orcid.org/0000-0002-4560-6415
Чучуев Е.С. — https://orcid.org/0000-0003-0341-6725
Шабалин М.В. — https://orcid.org/0000-0002-4527-0448
Сюткин В.Е. — https://orcid.org/0000-0001-8391-5211
Автор, ответственный за переписку: Сушков А.И. — e-mail: sushkov.transpl@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Восканян С.Э., Сушков А.И., Артемьев А.И., Забежинский Д.А., Найденов Е.В., Башков А.Н., Чучуев Е.С., Шабалин М.В., Сюткин В.Е. Salvage-трансплантация печени при лечении гепатоцеллюлярной карциномы. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019;10:21-28. https://doi.org/10.17116/hirurgia201910121

Salvage liver transplantation for hepatocellular carcinoma

© S.E. VOSKANYAN, A.I. SUSHKOV, A.I. ARTEMIYEV, D.A. ZABEZHINSKY, E.V. NAYDENOV, A.N. BASHKOV, E.S. CHUCHUEV, M.V. SHABALIN, V.E. SYUTKIN

State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective — to analyze clinical course and the results of salvage liver transplantation in patients with recurrent hepatocellular carcinoma (HCC) after liver resection.

Material and methods. A 54-year-old man with HCV-infection and HCC and 22-year-old woman with fibrolamellar variant of HCC underwent resection of the right and left liver lobe, respectively. The first patient experienced recurrent HCC four times with an interval of 3—6 months within 2 years after surgery. Repeated liver resection was made in first three cases, right liver lobe transplantation — after the fourth recurrence. In the second patient, HCC recurred in 4 months after resection and was accompanied by subtotal portal vein thrombosis. Therefore, repeated liver resection was excluded and patient underwent right liver lobe transplantation.

Results. Patients are alive in 5 and 3.5 years after liver resection and in 2.5 and 3 years after transplantation, respectively. There are currently no signs of recurrent HCC in the graft.

Keywords: hepatocellular carcinoma, liver resection, liver transplantation, salvage transplantation.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Voskanyan S.E. — https://orcid.org/0000-0001-5691-5398
Sushkov A.I. — e-mail: sushkov.transpl@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-1561-6268
Artemiyev A.I. — https://orcid.org/0000-0002-1784-5945
Zabezhinsky D.A. — 6503951436 (scopusid)
Naydenov E.V. — 57204990027(scopusid)
Bashkov A.N. — https://orcid.org/0000-0002-4560-6415
Chuchuev E.S. — https://orcid.org/0000-0003-0341-6725

Shabalin M.V. — https://orcid.org/0000-0002-4527-0448
Syutkin V.E. — https://orcid.org/0000-0001-8391-5211
Corresponding author: Sushkov A.I. — e-mail: sushkov.transpl@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Voskanyan SE, Sushkov AI, Artemiyev AI, Zabezhinsky DA, Naydenov EV, Bashkov AN, Chuchuev ES, Shabalin MV, Syutkin VE. Salvage liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova*. 2019;10:21-28. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/hirurgia201910121

Введение

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) — одна из наиболее частых причин летальных исходов среди пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, в структуре злокачественных новообразований печени занимает первое место (70—90%) [1]. Распространенность ГЦК в странах Азиатского региона и Ближнего Востока связана с высоким уровнем инфицирования населения гепатитом В (HBV), в Европе и Северной Америке ее чаще обнаруживают у пациентов с гепатитом С (HCV) или алкогольной болезнью печени [2].

Цирроз печени (ЦП) независимо от этиологии является основным фактором риска развития ГЦК. Наибольшая частота выявления ГЦК наблюдается у пациентов с вирусным ЦП — 8% новых случаев в год [3, 4]. При этом известно, что опухоль может развиться в отсутствие цирроза и даже хронической болезни печени, частота таких случаев широко варьирует и составляет от 2 до 20% всех случаев ГЦК [5, 6].

Возможные варианты лечения ГЦК на фоне ЦП хорошо известны и включают резекцию печени, трансплантацию от живого или посмертного донора, радиочастотную абляцию, чрескожные инъекции этанола, трансартериальную химиоэмболизацию (ТАХЭ), назначение сорафениба и симптоматическую терапию. В 2012 г. Европейское общество по изучению печени (EASL) совместно с Европейской организацией по изучению и лечению рака (EORTC) [7] опубликовало клинические рекомендации по диагностике и лечению ГЦК, в которых для определения стадии заболевания и выбора терапии предлагается использовать Барселонскую классификацию (Barcelona Clinic Liver Cancer — BCLC) [8]. Лечебная тактика, а также прогноз определяются преимущественно двумя аспектами: распространенностью опухолевого процесса (размер и количество узлов, сосудистая инвазия, наличие метастазов) и степенью нарушения функции печени (класс по Child—Pugh). Имеет значение и общее состояние пациента (уровень социальной активности и физические возможности), оцениваемое по общепринятой шкале ECOG, и наличие сопутствующих заболеваний.

Резекция и трансплантация печени — наиболее радикальные варианты лечения ГЦК, и при соблюдении строгих критериев отбора пациентов 5-летняя выживаемость приближается к 70%. Однако резекция может быть успешно выполнена ограниченному кругу пациентов с ЦП ввиду высоких рисков развития пострезекционной печеночной недостаточности, усугубления портальной гипертензии и энцефалопатии. При решении вопроса о трансплантации определяющую роль играет не столько функциональное состояние печени кандидата, сколько распространенность опухолевого процесса, его биологические характеристики и течение, так как в условиях существующего дефицита донорских органов и растущих листов ожидания представляется неэтичным выполнять пересадку пациенту с высоким риском рецидива опухоли и заведомо неблагоприятным прогнозом.

В случаях, когда ГЦК развивается в отсутствие ЦП, выбор тактики не всегда очевиден, а использование подходов и алгоритмов, разработанных для лечения ГЦК на фоне цирроза, строго говоря, следует считать ошибочным. Особенностью пациентов с ГЦК без ЦП является выявление заболевания уже на продвинутой стадии, когда появляются дискомфорт, боль или пальпируемое образование в проекции печени [9]. Соответственно количество и размер опухолевых узлов на момент постановки диагноза у них, как правило, существенно больше, чем у пациентов с ЦП.

Как резекция, так и трансплантация могут рассматриваться в качестве возможного лечения пациентов с ГЦК без ЦП [10]. При этом сохранная функция печени позволяет существенно шире использовать резекционные методы, вплоть до применения их во всех случаях, когда это выполнимо технически. Возможность трансплантации печени при ГЦК на фоне ЦП с удовлетворительными исходами четко определяется известными критериями, которые, несмотря на их постепенное расширение, по-прежнему остаются довольно строгими **(см. таблицу)**.

Следует подчеркнуть, что выбор определенного вида лечения ГЦК на фоне ЦП не исключает другие терапевтические опции. Так, широкое распространение получила bridge- и downstaging-терапия, которая позволяет контролировать прогрессию опухоли у кандидата на трансплантацию, находящегося в листе ожидания, или, в случае исходного превышения трансплантационных критериев, «вернуть» процесс в рамки выбранных критериев и рассматривать пациента в качестве возможного реципиента печени.

Эволюция взглядов на критерии трансплантации печени при ГЦК на фоне ЦП

Evolution of liver transplantation criteria for liver cirrhosis followed by HCC

Критерий	Описание
Milan, 1996 [11]	1 узел 5 см и менее или 2—3 узла по 3 см и менее
UCSF, 2001 [12]	1 узел 6,5 см и менее или 2—3 узла по 4,5 см и менее при сумме диаметров всех узлов 8 см и менее
Navarro, 2001 [13]	1 узел 6 см и менее или 2—3 узла по 5 см и менее
Valencia, 2008 [14]	1—3 узла по 5 см и менее при сумме диаметров всех узлов 10 см и менее
Hangzhou, 2008 [15]	Сумма диаметров всех узлов 8 см и менее, содержание альфафетопротеина 400 нг/мл и менее

Наиболее часто для этих целей используют локорегиональные методы — ТАХЭ и радиочастотную абляцию [16].

Еще одним из возможных направлений в достижении оптимальных результатов лечения можно рассматривать стратегию, предусматривающую первоначальное выполнение резекции, а в случае рецидива ГЦК или ухудшения функции печени — последующую трансплантацию. Такая пересадка, выполненная после резекции, в зарубежной литературе получила название salvage liver transplantation (SLT) — спасательная трансплантация печени. Первое исследование, посвященное изучению эффективности этого подхода, было опубликовано P. Majno и соавт. в 2000 г. [17] и представляло собой статистическую модель анализа решений. Авторы включили в модель ключевые параметры: время ожидания трансплантации — 12 мес, вероятность прогрессии опухолевого процесса, приводящая к выходу за Миланские критерии, — 4% в месяц, частота рецидива ГЦК после резекции — 20% в год, доля рецидива, соответствующая Миланским критериям, — 60% и получили ожидаемое время жизни пациента 8,8 года при первичном выполнении трансплантации печени и 7,8 года при резекции с последующей salvage-трансплантацией. При этом расчетная доля пациентов, которым выполнена пересадка печени, в 1-й группе составила 52%, во 2-й — 23%. Таким образом, SLT является стратегией, которая дает приемлемые результаты выживаемости пациентов и более рационально использует донорский ресурс. При этом в работе P. Majno и соавт. [17—20], а также в большинстве последующих публикаций, посвященных результатам SLT и включенных в крупные метаанализы, речь идет о пациентах с ГЦК на фоне ЦП, соответствующих Миланским критериям или критериям UCSF.

Следует подчеркнуть, что большое количество исследований и анализ результатов лечения ГЦК при ЦП позволили на основе принципов доказательной медицины выработать рекомендации и алгоритмы, применение которых в клинической практике позволяет добиться удовлетворительных результатов. Иная ситуация наблюдается в случае, если ГЦК развивается в отсутствие ЦП — общепринятые подходы еще не сформулированы, а место резекции и трансплантации печени окончательно не определено. В связи с этим приводим 2 клинических наблюдения, в которых для лечения больных ГЦК без ЦП мы адаптировали концепцию salvage-трансплантации.

Клинические наблюдения

I. Пациент *Я.В.*, 1960 года рождения. В апреле 2014 г. впервые поступил в клинику центра с жалобами на постоянные болевые ощущения в правом подреберье, беспокоящие последний месяц. Из анамнеза известно, что более 10 лет назад при обследовании впервые выявлена HCV-инфекция, находился под наблюдением врача-инфекциониста. В течение этого времени функция печени удовлетворительная, желтухи, проявлений портальной гипертензии и энцефалопатии не отмечено.

При поступлении: Hb 156 г/л, тр. $215 \cdot 10^9$/л, альбумин 40 г/л, креатинин 87 мкмоль/л, билирубин 16,5 мкмоль/л, АСТ 29 ЕД/л, АЛТ 27 ЕД/л, МНО 1,01, альфафетопротеин (АФП) 6,06 МЕ/мл (норма 0,74—7,29 МЕ/мл).

При УЗИ, а далее при КТ органов брюшной полости в печени выявлены множественные объемные образования: в S_{VIII} 1 узел размером 10×6×8 см, в S_V, S_{VII}, S_{VIII} большое количество узлов диаметром от 0,7 до 3 см, в S_{IVa} единичное образование диаметром 2 см. Сосуды печени проходимы, без признаков тромбоза, воротная и печеночные вены не расширены. Лимфатические узлы брюшной полости и забрюшинного пространства не увеличены. Селезенка, поджелудочная железа и почки обычной формы, размеров и структуры **(рис. 1)**.

Колоректальный рак исключен при колоноскопии. При ФГЭДС варикозно-расширенных вен пищевода и желудка не обнаружено.

С целью уточнения этиологии новообразований печени выполнена биопсия узла в S_{VIII}. Данные гистологического исследования: гепатоцеллюлярная карцинома, трабекулярный вариант.

Таким образом, по результатам комплексного обследования установлена многоузловая ГЦК без метастазов и инвазии в крупные сосуды. Принимая во внимание удовлетворительную функцию печени, отсутствие признаков цирроза, а также техническую возможность выполнить резекцию с сохранением достаточного объема непораженной паренхимы принято решение об операции.

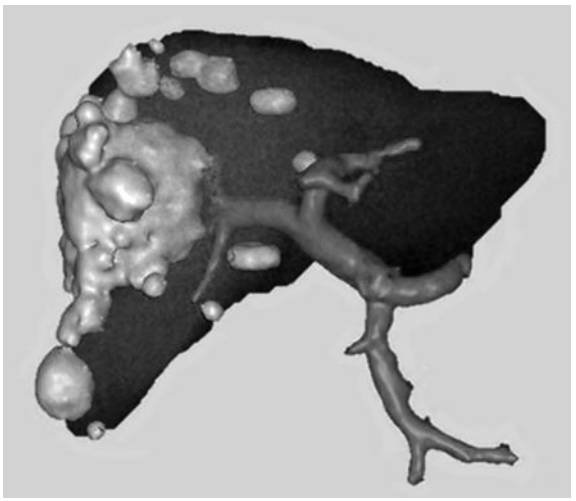


***Рис. 1*. Пациент *Я.В.* Компьютерная томограмма печени до ее резекции (май 2014 г.), 3D-реконструкция, артериальная фаза.**

Опухолевые узлы указаны светло-серым цветом.

***Fig. 1*. Patient *Ya.V.* 3D-CT-scan prior to liver resection — May 2014 (arterial phase).**

Tumor nodes (light grey).

16.05.14 выполнены правосторонняя гемигепатэктомия и атипичная резекция S_{IVa}. Операция и послеоперационный период без осложнений. Функция печени восстановилась быстро — к 5-му послеоперационному дню все лабораторные показатели нормализовались и соответствовали дооперационным значениям. При гистологическом исследовании удаленной части печени диагноз ГЦК подтвержден. Через 2 нед после операции пациент в удовлетворительном состоянии выписан из клиники.

Через 3 мес при контрольном обследовании выявлен рецидив ГЦК — единичный узел в S_{II} диаметром до 20 мм. Лабораторные данные без отрицательной динамики, уровень АФП незначительно вырос до 7,29 МЕ/мл. Данных за метастазирование нет. Решено выполнить резекцию S_{II}.

08.10.14 выполнена атипичная резекция S_{II}. Интраоперационно отмечено появление цирротической трансформации ткани печени, в брюшной полости до 1,5 л асцита. Как и после первого вмешательства, послеоперационный период протекал гладко, без осложнений и через 2 нед пациент выписан под амбулаторное наблюдение.

Через полгода ГЦК повторно рецидивировала — один узел диаметром 1,1 см в S_{IVa}. Цирроз печени был компенсированным и соответствовал классу А по Child—Pugh, MELD 7 баллов, уровень АФП в пределах референсных значений — 5,88 МЕ/мл.

04.03.15 произведено третье вмешательство — атипичная резекция S_{IVa}. Операция сопровождалась техническими трудностями из-за выраженного спаечного процесса в брюшной полости. Левая доля печени гипертрофирована, цирротически изменена. Послеоперационный период без особенностей и осложнений.

При дальнейшем наблюдении в июле и сентябре 2015 г. выполнены МРТ с примовистом, размер образования в S_{IV} составил соответственно 1,3×1,1 и 1,7×1,4 см. Уровень АФП оставался нормальным и к концу сентября составил 8,05 МЕ/мл. Пациент в очередной раз госпитализирован в клинику центра для проведения оперативного вмешательства.

Предоперационное обследование не выявило декомпенсации цирроза печени (Child — Pugh класс А, MELD 6 баллов) и признаков портальной гипертензии.

05.10.15 выполнена четвертая операция — атипичная резекция S_{IV}. Как и в предыдущий раз, в брюшной полости отмечен выраженный спаечный процесс. Из-за появления у пациента послеоперационной неущемленной вентральной грыжи резекция печени дополнена пластикой передней брюшной стенки полипропиленовым протезом. Гистологическое исследование удаленного фрагмента печени подтвердило диагноз: рецидив ГЦК, узел удален в пределах непораженной ткани. Послеоперационный период протекал без осложнений. С учетом частоты рецидивирования опухоли пациенту назначена химиотерапия сорафенибом. Наблюдение за пациентом продолжено амбулаторно.

При контрольной КТ в оставшейся левой доле печени определяется 3 очага рецидива ГЦК — 2 в S_{III} диаметром 1,9 см, 1 в S_{IV} по краю резекции диаметром 0,8 см **(рис. 2)**.

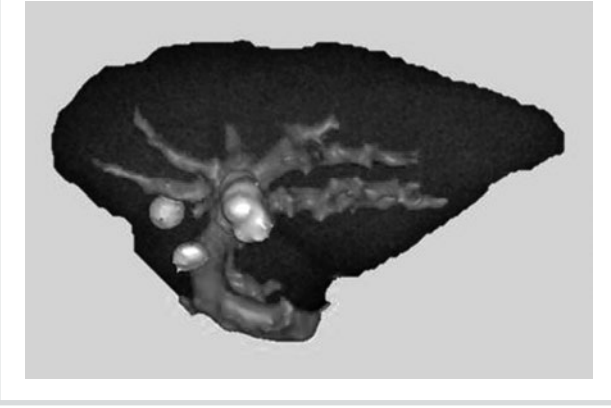


***Рис. 2*. Пациент *Я.В.* Компьютерная томограмма печени перед операцией трансплантации печени в мае 2016 г., 3D-реконструкция, артериальная фаза.**

Опухолевые узлы указаны светло-серым цветом.

***Fig. 2*. Patient *Ya.V.* 3D-CT-scan prior to liver transplantation — May 2016 (arterial phase).**

Tumor nodes (light grey).

Из-за многоочагового рецидива ГЦК в оставшейся левой доли печени выполнить резекцию не представлялось возможным. Единственным радикальным вариантом лечения оставалась трансплантация печени, при этом у пациента был родственник, изъявивший желание стать донором, у которого по результатам предварительного медицинского обследования не выявили противопоказаний к операции.

В данной ситуации решение о выполнении пересадки печени представляло существенную клиническую дилемму: согласно классификации BCLC опухолевый процесс соответствовал стадии B, что предполагает проведение ТАХЭ, а превышение границ Миланских критериев и критериев UCSF не позволяло рассчитывать на удовлетворительные отдаленные результаты пересадки печени. В то же время низкий уровень АФП, отсутствие отдаленных метастазов и инвазии опухоли в крупные сосуды, диаметр наибольшего очага менее 2 см представлялись прогностически благоприятными признаками. Наличие родственного донора позволяло выполнить трансплантацию в кратчайшие сроки, не допустив дальнейшей прогрессии заболевания. Взвесив возможный риск для донора и пользу для реципиента, принято решение о проведении родственной трансплантации.

30.05.16 выполнена родственная трансплантация правой доли печени. В качестве донора выступил сын пациента 1986 года рождения (29 лет). Операция у донора прошла без технических особенностей. Получен жизнеспособный трансплантат с 1 артерией, 1 ветвью воротной вены, 1 устьем печеночной вены и 1 желчным протоком. Масса трансплантата 1035 г. GRWR 1,1%.

Операция у реципиента выполнена по стандартной методике, особенностью операции явилась технически осложненная гепатэктомия из-за выраженного спаечного процесса в брюшной полости после многократных предшествующих лапаротомий. Ранний послеоперационный период протекал гладко, максимальный уровень АСТ и АЛТ не превысил 200 ЕД/л, быстрое восстановление синтетической функции трансплантата позволило отказаться от трансфузий свежезамороженной плазмы.

Иммуносупрессивная терапия включала индукцию базиликсимабом, такролимус в режиме монотерапии, а с 3-й недели после операции — комбинацию такролимуса и эверолимуса в низких дозах. Сорафениб отменили сразу после трансплантации. Через 1 мес после операции пациент в удовлетворительном состоянии выписан из клиники.

В июле 2016 г. уровень РНК HCV составил $1{,}7 \cdot 10^6$ МЕ/мл, генотип Ib, выполнена биопсия трансплантата — без особенностей. Назначена безынтерфероновая противовирусная терапия, достигнут стойкий вирусологический ответ.

При регулярных контрольных обследованиях признаков рецидива ГЦК нет, репликация вируса гепатита С отсутствует, функция трансплантата нормальная, пациент активен, самочувствие хорошее.

II. Пациентка *A.B.*, 1993 года рождения. В июле 2015 г. поступила в клинику центра с жалобами на постоянную субфебрильную температуру тела, периодически повышающуюся до 38 °С, постоянно учащенное сердцебиение, боль в правом подреберье, пояснице, между лопаток, выраженную общую слабость, отсутствие аппетита, потерю массы тела 10 кг в течение последних 2 мес.

Из анамнеза известно, что в марте 2015 г. на фоне полного здоровья появились выраженная боль в животе, по поводу которой госпитализирована в стационар по месту жительства, где обнаружено опухолевое образование печени. Выполнена биопсия, по данным гистологического исследования установлен диагноз: высокодифференцированная ГЦК. При КТ брюшной полости левая доля печени полностью замещена опухолевым разрастанием диаметром более 20 см, признаки тромбоза воротной вены.

Данные лабораторного исследования при поступлении: Hb 67 г/л, тр. $258 \cdot 10^9$/л, альбумин 33 г/л, креатинин 52 мкмоль/л, билирубин 8 мкмоль/л, АСТ 22 ЕД/л, АЛТ 26 ЕД/л, МНО 1,24, АФП 0,87 МЕ/мл (норма 0,74—7,29 МЕ/мл).

С учетом удовлетворительной функции печени, объема опухолевого образования, возможности выполнить резекцию и отсутствия косвенных признаков выраженной портальной гипертензии принято решение об операции. В связи с выраженной анемией в течение 10 дней до оперативного вмешательства больной перелито 3 дозы эритроцитной массы, назначены препараты железа. Концентрация гемоглобина возросла до 135 г/л.

16.07.15 произведены левосторонняя гемигепатэктомия, резекция S_{VIII} и холецистэктомия. Интраоперационно отмечены признаки портальной гипертензии в виде расширения сосудов сальника и желудка, выраженных коллатералей гепатодуоденальной связки диаметром до 5 см. В гепатодуоденальной связке и по малой кривизне желудка выявлены увеличенные лимфатические узлы. Произведена лимфодиссекция вдоль общей печеночной артерии и левой желудочной артерии. Выполнена резекция левой доли печени с S_{VIII}. Из просвета воротной вены удалены тромботические массы, получен удовлетворительный кровоток.

В первые 2 дня после операции наблюдали умеренную дисфункцию печени, проявившуюся снижением уровня общего белка и альбумина, ростом МНО до 2,75, уровня билирубина до 70 мкмоль/л, также отмечено снижение концентрации тромбоцитов до $79 \cdot 10^9$/л, что потребовало ежедневных трансфузий свежезамороженной плазмы в объеме 1—2 доз. К 5-му дню лабораторные показатели практически нормализовались.

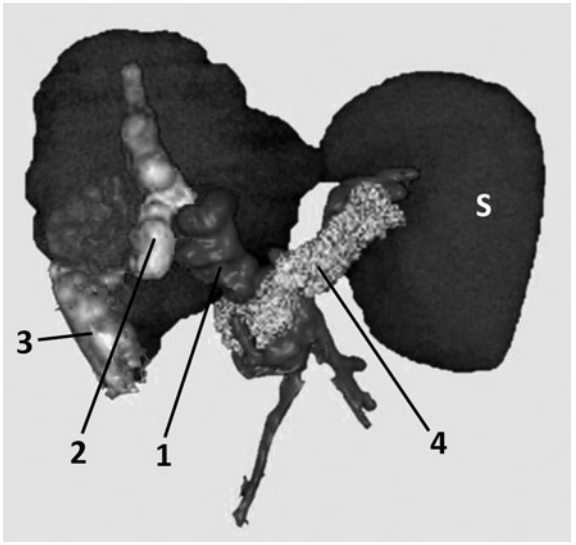


Рис. 3. **Пациентка *А.В.* Компьютерная томограмма печени перед операцией трансплантаци (ноябрь 2015), 3D-реконструкция, венозная фаза.**

1 — кавернозная трансформация воротной вены, селезеночная и верхняя брыжеечная вены; 2 — опухолевый тромб в воротной вене; 3 — узел гепатоцеллюлярной карциномы в S_{VI}; 4 — поджелудочная железа; S — селезенка.

Fig. 3. **Patient *A.V.* 3D-CT-scan prior to liver transplantation — November 2015 (venous phase). Cavernous transformation of the portal vein, splenic and superior mesenteric veins (1); tumor thrombus in the portal vein (2), HCC node in S6 segment (3); pancreas (4); S — spleen.**

В дальнейшем послеоперационный период протекал относительно гладко, функция печени адекватная. По данным гистологического исследования диагноз подтвержден — ГЦК, фиброламеллярный вариант, представленная множественными опухолевыми узлами, диаметром от 2 до 8 см. Опухолевый тромбоз воротной вены. В 9 исследованных регионарных лимфатических узлах морфологическая картина фолликулярной гиперплазии, синусного гистиоцитоза, признаки метастатического поражения отсутствуют. Спустя 3 нед после резекции печени пациентка в удовлетворительном состоянии выписана.

В ноябре 2015 г. при плановом УЗИ и КТ обнаружен субтотальный тромбоз воротной вены и рецидив ГЦК в S_{VI} диаметром до 5 см **(рис. 3)**. Лабораторных проявлений печеночной недостаточности не отмечено, уровень АФП не выходил за пределы нормальных значений. Состояние пациентки удовлетворительное.

Из-за тромбоза воротной вены повторную резекцию печени выполнить не представлялось возможным. В качестве единственного радикального варианта лечения в данной ситуации могла рассматриваться только трансплантация. Мать пациентки, 1972 года рождения (43 года), выразила желание стать донором фрагмента печени и по результатам обследования не имела противопоказаний к операции.

03.12.15 произведена родственная трансплантация правой доли печени. Операция у донора прошла без осложнений и технических особенностей. Получен жизнеспособный трансплантат с 1 артерией, 1 ветвью воротной вены, 1 устьем печеночной вены и 1 желчным протоком. Масса трансплантата 840 г. GRWR 1,4%.

Операция у реципиента выполнена по стандартной методике, особенностью явилась технически осложненная гепатэктомия из-за выраженного спаечного процесса в брюшной полости после резекции печени. Воротная вена реципиента выделена до конфлюэнса и резецирована вместе с тромботическими массами.

В первые дни после операции функция трансплантата быстро восстановилась. На 4-й послеоперационный день отмечено снижение концентрации гемоглобина до 70 г/л, диагностировано внутрибрюшное кровотечение, выполнена релапаротомия, источником диффузного кровотечения служила печеночная поверхность диафрагмы, кровотечение остановлено. В дальнейшем послеоперационный период протекал гладко.

Иммуносупрессивная терапия включала индукцию базиликсимабом и комбинацию низких доз такролимуса и эверолимуса. Через 3 нед после трансплантации пациентка выписана домой.

При плановых КТ брюшной полости и легких в марте и декабре 2016 г. признаков рецидива ГЦК не отмечено. Функция трансплантата стабильная, удовлетворительная. Самочувствие пациентки хорошее.

Обсуждение

Представленные клинические наблюдения демонстрируют 2 варианта развития ГЦК: первый пациент в течение продолжительного времени был инфицирован вирусом гепатита С, во втором наблюдении установлен редкий вид опухоли (0,8—1%), встречающийся преимущественно у молодых женщин без каких-либо заболеваний печени, — фиброламеллярная ГЦК.

Общим для этих пациентов при поступлении в клинику были выраженная прогрессия опухолевого процесса в печени при отсутствии метастазов, нормальный уровень АФП, отсутствие лабораторных признаков печеночной недостаточности, портальной гипертензии и энцефалопатии, относительно удовлетворительное общее состояние (ECOG 1—2). В качестве возможных альтернатив в обоих случаях рассматривались резекция или трансплантация печени. Технически каждый из вариантов был выполним, а наличие родственных доноров позволило бы осуществить трансплантацию так же быстро, как и резекцию. Однако с учетом большого объема опухолевого поражения, который представлялся существенным фактором риска не только быстрого рецидива ГЦК в

трансплантате, но и метастазирования, от пересадки решено воздержаться.

Благодаря сохранной функции печени резекции большого объема пациенты перенесли благополучно, без развития выраженной пострезекционной печеночной недостаточности. Гистологически подтвержден радикальный характер операций (R0). Однако у обоих пациентов наблюдали известные факторы риска рецидива: в первом наблюдении вирусный гепатит, во втором — опухолевый тромбоз. У обоих ГЦК рецидивировала в печени уже через 3 мес. Общим также было то, что рецидив ГЦК не сопровождался ростом уровня АФП и ухудшением функции печени.

У пациента с гепатитом С за 2 года с момента первой резекции рецидив ГЦК в печени наблюдали 4 раза с интервалом 3—6 мес, при этом в первых 3 случаях технически возможно было выполнить резекцию, и именно такой подход был выбран. Несмотря на стабильную, нормальную функцию печени, у этого больного прогрессировал фиброз с исходом в ЦП. Кроме того, при четвертом рецидиве опухоль была представлена не менее чем 7 очагами диаметром от 0,5 до 2 см, что исключало выполнение очередной резекции. Рецидив фиброламеллярной ГЦК у второй пациентки проявился одним узлом диаметром 5 см и субтотальным опухолевым тромбозом воротной вены, что также исключало повторную резекцию. Решение о целесообразности трансплантации в обоих случаях было принято, исходя из следующих соображений: удовлетворительное общее состояние больных, сохранная функция печени, низкий уровень АФП, отсутствие метастазов при длительном течении ГЦК, средний и молодой возраст пациентов. Кроме того, определенную роль в принятии решения сыграли известные по зарубежным публикациям результаты salvage-трансплантаций: 5-летняя выживаемость пациентов 62—70% и 5-летняя безрецидивная выживаемость 40—67% [18—20].

Принимая во внимание важность фактора времени и отсутствие противопоказаний к операции у потенциальных доноров, мы адаптировали эту концепцию к собственным наблюдениям. Выбор типа донора (родственный или трупный) для SLT также связан с определенными противоречиями. Соотнести существующие риски для живого донора доли печени (периоперационная летальность 0,3%; общая частота осложнений 40% при частоте серьезных осложнений по Clavien класса 2—3 1% [21]) с потенциальной пользой для реципиентов с рецидивирующим опухолевым процессом затруднительно. Прогноз реципиента существенно зависит от времени выполнения трансплантации, вероятность прогрессирования опухолевого процесса даже при сроке ожидания трупного органа 3—6 мес представляется крайне высокой, поэтому в обоих случаях выбор был сделан в пользу родственной пересадки.

Особенностью операций явился выраженный спаечный процесс в брюшной полости, связанный с предшествующими лапаротомиями. Практически все авторы отмечают, что SLT по сравнению с первичными трансплантациями сопряжены с большей кровопотерей, потребностью в трансфузиях компонентов крови и большей продолжительностью оперативного вмешательства. Этот факт необходимо учитывать при планировании как самой операции, так и анестезиологического обеспечения. Внутрибрюшное кровотечение, развившееся у второй пациентки на 4-й послеоперационный день, по-видимому, было следствием осложненной гепатэктомии.

Выбор сочетания низких доз такролимуса и эверолимуса в качестве поддерживающей иммуносупрессии нацелен в первую очередь на профилактику ГЦК в трансплантате. Результаты клинических исследований позволяют считать такую стратегию оправданной и эффективной [21]. Еще одним важным моментом мы считаем успешную терапию HCV-инфекции, проведенную первому пациенту препаратами прямого противовирусного действия, которую также рассматриваем как профилактику рецидива опухоли в пересаженном органе.

Общий срок наблюдения за пациентами к настоящему моменту составляет 3 и 2 года, а после трансплантации печени — 1 и 1,5 года соответственно. Результаты лечения 2 больных, разумеется, не позволяют делать строгие выводы. С высокой степенью уверенности можно лишь полагать, что без хирургического лечения их продолжительность жизни была бы существенно ниже. Предпринятые меры по уменьшению риска рецидива ГЦК полностью не исключают как появление опухоли в пересаженной печени, так и отдаленных метастазов, что требует проведения частых и регулярных обследований с обязательным определением уровня АФП, а также КТ или МРТ.

Таким образом, многим пациентам с ГЦК без ЦП резекция печени даже большого объема может быть выполнена безопасно, однако сопровождается высокой частотой рецидива опухоли. Вопрос о возможности повторной резекции после рецидива должен обсуждаться в каждом конкретном случае с обязательным учетом распространенности опухолевого процесса, вовлечения в него сосудов и функции печении. Рецидив ГЦК и/или ухудшение функции печени после резекции не должны автоматически рассматриваться как абсолютные противопоказания к трансплантации, которую следует считать методом выбора у пациентов без метастазов, низким уровнем АФП и относительно длительным промежутком времени между резекцией печени и рецидивом ГЦК. Одним из основных факторов, определяющим прогноз после пересадки, является время ожидания донорского органа, поэтому в такой ситуации родственная трансплантация может быть предпочтительным вариантом.

Лечение пациентов с ГЦК должно планироваться и проводиться с обязательным учетом существующих международных рекомендаций, сформулированных на основе принципов доказательной медицины. Однако следует принимать во внимание, что многие из них касаются только лечения ГЦК на фоне ЦП и не могут быть корректно применены у больных в отсутствие цирроза и функциональных нарушений печени.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends — An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016 Jan;25(1):16-27. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0578
2. Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. *J Clin Gastroenterol.* 2013 Jul;47:S2-S6. https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3182872f29
3. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, Del Ninno E, Morabito A, Colombo M. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology*. 2006 Jun;43(6):1303-1310. https://doi.org/10.1002/hep.21176
4. Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, McDonald GB, Beretta L, Lee SP. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Aug;5(8):938-945. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.02.039
5. Giannini EG, Marenco S, Bruzzone L, Savarino V, Farinati F, Del Poggio P, Rapaccini GL, Di Nolfo MA, Benvegnù L, Zoli M, Borzio F, Caturelli E, Chiaramonte M, Trevisani F. Hepatocellular carcinoma in patients without cirrhosis in Italy. *Dig Liver Dis*. 2013 Feb;45(2):164-169. https://doi.org/10.1016/j.dld.2012.08.018
6. Gaddikeri S, McNeeley MF, Wang CL, Bhargava P, Dighe MK, Yeh MM, Dubinsky TJ, Kolokythas O, Lalwani N. Hepatocellular carcinoma in the noncirrhotic liver. *AJR Am J Roentgenol*. 2014 Jul;203(1):W34-W47. https://doi.org/10.2214/AJR.13.11511
7. 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 Apr;56(4):908-943. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.001
8. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, Sherman M, Schwartz M, Lotze M, Talwalkar J, Gores GJ; Panel of Experts in HCC-Design Clinical Trials. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2008 May 21;100(10):698-711. https://doi.org/10.1093/jnci/djn134
9. Trevisani F, Frigerio M, Santi V, Grignaschi A, Bernardi M. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: a reappraisal. *Dig Liver Dis*. 2010 May;42(5):341-347. https://doi.org/10.1016/j.dld.2009.09.002
10. Lerut J, Mergental H, Kahn D, Albuquerque L, Marrero J, Vauthey JN, Porte RJ. Place of liver transplantation in the treatment of hepatocellular carcinoma in the normal liver. *Liver Transpl*. 2011 Oct;17 Suppl 2:S90-S97. https://doi.org/10.1002/lt.22393
11. 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 Mar 14;334(11):693-699.
12. 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 Jun;33(6):1394-1403.
13. Herrero JI, Sangro B, Quiroga J, Pardo F, Herraiz M, Cienfuegos JA, Prieto J. Influence of tumor characteristics on the outcome of liver transplantation among patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2001 Jul;7(7):631-636.
14. Silva M, Moya A, Berenguer M, Sanjuan F, López-Andujar R, Pareja E, Torres-Quevedo R, Aguilera V, Montalva E, De Juan M, Mattos A, Prieto M, Mir J. Expanded criteria for liver transplantation in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2008 Oct;14(10):1449-1460. https://doi.org/10.1002/lt.21576
15. 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 Jun 27;85(12):1726-1732. https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31816b67e4
16. Pompili M, Francica G, Ponziani FR, Iezzi R, Avolio AW. Bridging and down staging treatments for hepatocellular carcinoma in patients on the waiting list for liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 21;19(43):7515-7530. https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i43.7515
17. Majno PE, Sarasin FP, Mentha G, Hadengue A. Primary liver resection and salvage transplantation or primary liver transplantation in patients with single, small hepatocellular carcinoma and preserved liver function: an outcome-oriented decision analysis. *Hepatology.* 2000 Apr;31(4):899-906.
18. Li HY, Wei YG, Yan LN, Li B. Salvage liver transplantation in the treatment of hepatocellular carcinoma: a metaanalysis. *World J Gastroenterol.* 2012 May 21;18(19):2415-2422. https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i19.2415
19. Zhu Y, Dong J, Wang WL, Li MX, Lu Y. Short- and long-term outcomes after salvage liver transplantation versus primary liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Transplant Proc*. 2013 Nov;45(9):3329-3342. https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.06.004
20. Xiong Q, Geng TT, He L, Gao H. Harm and Benefits of Salvage Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: An Updated Metaanalysis. *Transplant Proc*. 2016 Dec;48(10):3336-3347. https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.09.047
21. Abecassis MM, Fisher RA, Olthoff KM, Freise CE, Rodrigo DR, Samstein B, Kam I, Merion RM; A2ALL Study Group. Complications of living donor hepatic lobectomy — a comprehensive report. *Am J Transplant.* 2012 May;12(5):1208-1217. https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03972.x
22. Cholongitas E, Mamou C, Rodríguez-Castro KI, Burra P. Mammalian target of rapamycin inhibitors are associated with lower rates of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Transpl Int.* 2014 Oct;27(10):1039-1049. https://doi.org/10.1111/tri.12372

Поступила 22.03.19
Received 22.03.19
Принята в печать 20.04.19
Accepted 20.04.19