



Понижение стадии при гепатоцеллюлярном раке: нужно ли стремиться к достижению критериев трансплантации печени при первично неоперабельном процессе

30–31 января 2025 г. в Нижнем Новгороде проходила большая научно-практическая конференция Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) «Опухоли желудочно-кишечного тракта». В рамках мероприятия состоялась совместная сессия RUSSCO и Междисциплинарного общества специалистов по опухолям печени, посвященная вопросам ведения пациентов с гепатоцеллюлярным раком. Ведущие эксперты в области онкологии, гепатологии и трансплантологии рассмотрели проблемы выбора оптимального подхода к лечению пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой при первично неоперабельном процессе, обсудили необходимость понижения стадии опухолевого процесса с целью достижения критериев трансплантации печени.

Критерии ортотопической трансплантации печени в теории и на практике

Ксения Александровна РОМАНОВА, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, врач-рентгенолог отделения рентгенодиагностики Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, рассказала о том, что в настоящее время разработаны критерии отбора больных гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) для трансплантации печени. Из них наиболее распространенными считаются Миланские, Калифорнийские, Up-to-7, Toronto. Кроме того, кандидаты на трансплантацию печени должны соответствовать критериям Объединенной сети по обмену органами (United Network for Organ Sharing – UNOS): уровень альфа-фетопротейна (АФП) ≤ 1000 нг/мл, один узел размером 2–5 см, два или три узла размером 1–3 см.

Как отметила докладчик, любая система критериев является условной и требует детальной клинической оценки. При этом окончательную оценку показаний к трансплантации печени при ГЦР должен осуществлять центр трансплантации. При проведении неинвазив-

ной диагностики ГЦР у пациентов из группы риска определяются артериальная гиперваскуляризация, вымывание (непериферическое) в портально-венозную или отсроченную фазы сканирования и/или контрастирование капсулы и рост образования. Данные критерии одобрены международными организациями (AASLD, OPTN, LI-RADS) для неинвазивной диагностики ГЦР с очагами размером более 1 см. Сложными для диагностики считаются случаи выявления очагов размерами менее 1 см.

На сегодняшний день основными методами неинвазивной диагностики ГЦР являются: компьютерная томография (КТ) с внутривенным контрастированием (мультифазное), магнитно-резонансная томография (МРТ) с экстрацеллюлярным и/или гепатоспецифическим контрастом, ультразвуковое исследование (УЗИ) с внутривенным контрастированием (недоступно в России). Кроме того, все чаще в рутинной практике используется инвазивный метод диагностики ГЦР – плоскодетекторная КТ (ПДКТ). Этот метод является информативным и перспективным

способом визуализации очагов при ГЦР. Эффективным подходом к диагностике ГЦР является применение двух методов: МРТ с гепатоспецифическим контрастом и ПДКТ.

В диагностике очаговых изменений печени современные рентгенологи используют классификационную систему Американского радиологического общества по тактике ведения изменений печени (LI-RADS). Характер изменений, выявляемых при КТ или МРТ, варьируют от LR-1 (определенно доброкачественное образование) к LR-5 (определенно злокачественное образование). Важно, что по критериям LI-RADS можно выявлять очаги ГЦР размером менее 1 см.

В свою очередь, для оценки ответа опухоли на химиотерапевтическое лечение используют модифицированные критерии mRECIST. К сожалению, в клинической практике России и других стран структурированные шаблоны для стадирования ГЦР и оценки эффекта лечения (критерии mRECIST, LI-RADS) используются крайне редко.

Далее К.А. Романова продемонстрировала на данных, полученных при проведении МРТ с контрастированием, оценку стадирования ГЦР по Барселонской системе стадирования рака печени (Barcelona Clinic Liver



XI Конференция RUSSCO «Опухоли желудочно-кишечного тракта»

Cancer – BCLC). Она отметила, что при ГЦР более хорошим прогнозом отличаются опухолевые узлы небольшого размера, имеющие ровные четкие контуры – выраженную капсулу. Отсутствие капсулы у ГЦР является неблагоприятным фактором прогноза. При этом очаги ГЦР, по критериям LI-RADS, отнесенные к категории LR-M, имеют худший прогноз для пациентов, чем с категорией LR-4/5.

В клинической практике в качестве фактора прогноза пациентов с ГЦР рассматривается макроскопическая форма роста опухоли. Так, при визуализации опухолевого узла с ровными четкими контурами, с капсулой, прогноз считается положительным. Отсутствие доминантного узла, нечеткость контуров позволяют предположить инфильтративную форму роста опухоли. Согласно классификации, предложенной японской группой по изучению печени, такие типы узловой ГЦР, как узловой тип с экстранодулярным ростом, сливной мультинодулярный и инфильтративный тип, характеризуются плохим прогнозом и высоким риском развития внутриорганных метастазов.

По словам докладчика, наиболее распространенными критериями оценки эффективности лечения ГЦР являются критерии mRECIST – измерение жизнеспособной опухолевой ткани, накапливающей контраст в артериальную фазу сканирования на КТ или МРТ.

Критерии UNOS (United Network for Organ Sharing) используются для оценки состояния пациентов при ГЦК. В соответствии с ними рассматриваются только жизне-

способные опухолевые узлы, измерения диаметра опухоли не должны включать участки некроза, которые возникают в опухоли в результате терапии. Соответственно, если имеется более одной области усиления контрастирования остаточной опухоли, то диаметр всего поражения следует учитывать в общей опухолевой нагрузке.

К критериям неудачного понижения стадии и исключения из листа ожидания на трансплантацию печени относят прогрессирование опухоли за пределы критериев включения, опухолевую инвазию в крупный сосуд, опухолевое поражение лимфатических узлов, инфильтративный характер роста опухоли, а также стойкое повышение АФП более 500 нг/мл. Минимальный период наблюдения за стабилизацией заболевания от успешного снижения стадии до трансплантации печени должен составлять не менее трех месяцев. Пациент должен оставаться в пределах показателей Миланских критериев в течение шести месяцев после успешного снижения стадии.

К.А. Романова подробно рассмотрела алгоритм оценки эффективности лечения ГЦР на примере конкретного клинического случая. По данным МРТ и ПДКТ, у мужчины 66 лет с ГЦР выявлен опухолевый узел инкапсулированного типа с периферической гиперваскуляризацией за пределами капсулы. Как известно, гиперваскуляризация является предиктором микрососудистой инвазии, что ухудшает прогноз пациента.

Пациенту провели два сеанса трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ). По данным МРТ, через

три и четыре месяца после второго сеанса терапии в артериальную фазу не обнаружено накопления контрастного препарата, весь узел представлен некрозом. После сопоставления данных до и после лечения, отмечено, что опухоль стала полностью гиповаскулярной. По критериям mRECIST – полный ответ (Complete Response). Далее пациенту была проведена трансплантация печени. Исследования после трансплантации показали, что жизнеспособной опухоли в пределах основного узла не выявлено. Однако по периферии узла обнаружены множественные (до 30) узлы ГЦР – сателлиты. Также были выявлены признаки микрососудистой инвазии по синусоидальным пространствам. Через четыре месяца после трансплантации печени у пациента наступило прогрессирование злокачественного процесса, выявлены метастазы в легкие.

В заключение К.А. Романова подчеркнула, что, согласно рекомендациям Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) 2024 г., пациенты, соответствующие критериям UNOS, должны быть рассмотрены как кандидаты на трансплантацию печени. Для корректного стадирования и оценки эффективности лечения гепатоцеллюлярной карциномы необходимо применение структурированных шаблонов с использованием системы LI-RADS, критериев mRECIST у пациентов перед ортотопической трансплантацией печени (ОТП). Модифицированные критерии LI-RADS для узлов ГЦР менее 1 см требуют дальнейшего изучения.

Ретроспективный анализ эффективного лечения перед ортотопической трансплантацией печени

Михаил Александрович БАДУШЕВ, врач-онколог, аспирант Российского университета медицины, сказал, что, по данным регистра Российского трансплантологиче-

ского общества, в 2020 г. трансплантацию печени выполняли в 29 центрах трансплантологии России. По итогам 2023 г. таких центров стало на пять больше. С 2024 г. трансплантация пече-

ни пациентам с ГЦР стала выполняться в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Как отметил докладчик, количество выполненных трансплантаций печени в нашей стране с каждым годом увеличивается. Так, если в 2020 г. коэффициент, отражающий выполнение трансплантаций печени на миллион населения в РФ,



XI Конференция RUSSCO «Опухоли желудочно-кишечного тракта»

составлял 4,5, то в 2023 г. он увеличился до 5,7¹.

Далее М.А. Бадушев рассмотрел мировой опыт применения иммунотерапии в предтрансплантационный период. В систематическом обзоре и метаанализе данных 91 пациента с ГЦР, получающих иммунотерапию до трансплантации печени, показана статистически значимая зависимость от продолжительности вымывания ингибиторов иммунных контрольных точек и развития реакции отторжения аллотрансплантата. Установлено, что в практике чаще использовался препарат ниволумаб. Отметим, что рецидива и прогрессирования злокачественного процесса на комбинации атезолизумаба с бевацизумабом не было зафиксировано. При применении тирозинкиназных ингибиторов чаще отмечался возврат заболевания. По данным исследований, в целом, пациенты имели приемлемые результаты после ОТП

и терапии ингибиторами иммунных контрольных точек².

По словам докладчика, в отечественной практике накоплен определенный опыт применения методов иммунотерапии у пациентов с ГЦР в период до ОТП. Он представил базовые характеристики 35 пациентов, которые получали различные варианты иммунотерапии до трансплантации печени. Из них большинство были мужчины (30 пациентов), страдающие вирусным гепатитом С (22 пациента). У семи больных выявлен опухолевый тромбоз воротной вены, повышенный уровень АФП. У каждого четвертого пациента из группы выявлен сахарный диабет и варикозно-расширенные вены пищевода. В период до ОТП в большинстве случаев применялась схема комбинаций препаратов атезолизумаба с бевацизумабом. Пациентам выполнена ОТП. Сейчас под наблюдением находятся

24 пациента, медиана наблюдения составляет почти 3,5 года. У пяти пациентов отмечено прогрессирование ГЦР до трансплантации, у четырех – после проведения ОТП.

Заканчивая выступление, М.А. Бадушев отметил, что на современном этапе активно развиваются медицинские технологии, разрабатываются диагностические панели, позволяющие определять циркулирующую опухолевую ДНК, РНК, циркулирующие опухолевые клетки. Развитие клинической трансплантологии, расширение возможностей фармакотерапии злокачественных новообразований требует решения практических задач, среди которых – поиск предикторов эффективности иммунотерапии, факторов неблагоприятного прогноза при планировании и вариантов адъювантного лечения после проведения ОТП у пациентов с ГЦР.

Что дает иммунотерапия?

Ирина Анатольевна ДЖАНИЯН, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 3 Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина, продолжила тему. Неуклонный рост заболеваемости ГЦР в мире диктует необходимость поиска и развития эффективных методов лечения. На сегодняшний день трансплантация печени остается основным радикальным методом лечения ГЦР на фоне цирроза печени с высокими показателями общей выживаемости и низкой частотой рецидива. В последние годы показана эффективность иммунных препаратов в лечении ГЦР, способных обеспечить достижение

выраженного и длительного противоопухолевого эффекта, контролировать опухоль во время ожидания трансплантации печени. Однако, как показывает практика, возможности иммунотерапии у пациентов с ГЦР связаны не только с расширением возможностей, но и с рядом проблем. В частности, применение иммунотерапии стимулирует противоопухолевый иммунитет, как против ГЦР, так и против аллогенной печени.

И.А. Джаниян проанализировала данные многоцентрового ретроспективного анализа применения предтрансплантационной иммунотерапии у пациентов с ГЦР. Исследовали данные 83 пациентов из 11 центров трансплантации Китая.

Медиана наблюдения после ОТП составила восемь месяцев. Все пациенты получали предтрансплантационную иммунотерапию. По данным исследований, у 28% пациентов произошло отторжение трансплантата в короткие сроки. Как известно, отторжение трансплантата является независимым фактором риска для общей выживаемости пациентов. Установлено, что время с момента введения иммунотерапии до трансплантации составило менее 30 дней. Сделан вывод, что пациенты, получающие иммунотерапию перед ОТП менее 30 дней, имеют гораздо более высокий риск отторжения аллотрансплантата, чем пациенты, получающие ингибиторы иммунных контрольных точек более 30 дней³. В другом многоцентровом исследовании оценивали влияние предтранс-

¹ Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2023 г. XVI сообщение регистра Российского трансплантологического общества. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2024; 26 (3): 8–31.

² Rezaee-Zavareh M.S., Yeo Y.H., Wang T., et al. Impact of pre-transplant immune checkpoint inhibitor use on post-transplant outcomes in HCC: A systematic review and individual patient data meta-analysis. J. Hepatol. 2025; 82(1): 107–119.

³ Guo Z., Liu Y., Ling Q., et al. Pretransplant use of immune checkpoint inhibitors for hepatocellular carcinoma: a multicenter, retrospective cohort study. Am. J. Transplant. 2024; 24 (10): 1837–1856.



XI Конференция RUSSCO «Опухоли желудочно-кишечного тракта»

плантационной иммунотерапии на выживаемость пациентов с ГЦР. Показано, что из 117 больных 86 пациентов соответствовали Миланским критериям и 65 из них успешно прошли рестадировку в среднем за 5,6 месяца. Перенесли трансплантацию 43 пациента, в том числе 18 соответствовали Миланским критериям. Отторжение после трансплантации произошло у семи пациентов, шесть из которых получили последнюю дозу ингибитора контрольных точек иммунного ответа менее чем за три месяца до трансплантации, что привело к потере одного трансплантата. При этом 59 пациентов были исключены из листа ожидания. Установлено, что высокая опухолевая нагрузка (превышение Миланских критериев), удвоение уровня АФП и отрицательный рентгенологический ответ являются прогностическими факторами неблагоприятных онкологических исходов и удаления из листа ожидания на ОТП. Кроме того, отмечено отсутствие значимых различий в выживаемости у пациентов в рамках Миланских критериев и группой вне критериев⁴.

Результаты мета-анализа влияния предтрансплантационной иммунотерапии на исходы пациентов с ГЦР после ОТП продемонстрировали, что более длительный период отмены ингибиторов иммунных контрольных точек имеет значительную обратную связь с риском отторжения аллотрансплантата.

В ходе исследования отмечено, что пациенты, у которых развился рецидив, чаще всего получали меньшее количество циклов иммунотерапии до трансплантации⁵.

По словам докладчика, результаты проведенных исследований демонстрируют высокую эффективность предтрансплантационной иммунотерапии в снижении опухолевой нагрузки и стабилизации заболевания у пациентов с ГЦР, хотя она сопряжена с высоким риском отторжения трансплантата. В исследованиях показано, что проведение иммунотерапии перед трансплантацией печени оказывает благоприятное влияние на общую выживаемость у пациентов с ГЦР и микроваскулярной инвазией. Следует отметить, что короткие интервалы между иммунотерапией и ОТП, ранняя посттрансплантационная иммунотерапия и позитивность PD-L1 в трансплантате повышают риск отторжения.

Далее И.А. Джанян представила данные из собственной клинической практики применения иммунотерапии перед ОТП у пациентов с ГЦР. Под наблюдением находились 18 пациентов с распространенной стадией ГЦР, которые получали иммунотерапию (атезолизумаб + беватизумаб) с последующей трансплантацией печени. Безрецидивная выживаемость в группе после трансплантации составила 56%, общая выживаемость в среднем – 35 месяцев. В данной группе пациентов наблюдалась одна

дисфункция аллотрансплантата, которая купировалась медикаментозно в течение одного месяца.

В другом случае у пациентки 68 лет был выявлен ГЦР на фоне вирусного гепатита С. Пациентка получила в течение года 12 курсов иммунотерапии. На фоне проводимой терапии наступила декомпенсация функции печени, пациентке была выполнена ОТП. По данным исследований, после трансплантации достигнут полный патоморфологический ответ. Прогрессирование заболевания наступило через два года после ОТП. В данный момент пациентка получает лечение.

В заключение И.А. Джанян подчеркнула необходимость индивидуального подхода к каждому пациенту. При достижении полных и частичных ответов на терапию у пациентов с распространенной стадией ГЦР следует рассмотреть включение в лист ожидания на ОТП. Проведенные исследования свидетельствуют, что применение иммунотерапии до ОТП возможно, но при этом необходимо соблюдать минимальный период безопасности между окончанием терапии ингибиторами иммунных контрольных точек и трансплантацией и назначением иммуносупрессии с более высокими концентрациями в раннем периоде. Необходимы новые разработки на основе иммунологических маркеров с целью выявления пациентов с риском отторжения трансплантата.

Место трансартериальной химиоэмболизации при понижении стадии (down-staging) гепатоцеллюлярного рака

Так назывался доклад, который представила Лада Максимовна ЦЕЛОУСОВА, врач по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения 2-го онкологического отделения абдоминальной онкологии и рентгенхирургических методов диагностики и лечения Ни-

жегородского областного клинического онкологического диспансера. Гепатоцеллюлярный рак относится к агрессивным опухолям, развивается чаще всего на фоне цирроза печени и при наличии вирусной нагрузки. В настоящий момент трансплантация печени является наиболее эффектив-

ным методом лечения данной патологии. Для отбора пациентов с ГЦР для трансплантации печени разработаны различные критерии. В современной клинической практике чаще используются Миланские критерии: один очаг размером не более 5 см или наличие в печени до трех очагов с диаметром наибольшего узла не более 3 см и отсутствием инвазии в сосуды. В последнее время также большую

⁴ Tabrizian P., Holzner M.L., Ajmera V., et al. Intention-to-treat outcomes of patients with hepatocellular carcinoma receiving immunotherapy before liver transplant: the multicenter VITALITY study. J. Hepatol. 2024; S0168-8278(24)02541-8.

⁵ Rezaee-Zavareh M.S., Yeo Y.H., Wang T., et al. Impact of pre-transplant immune checkpoint inhibitor use on post-transplant outcomes in HCC: a systematic review and individual patient data meta-analysis. J. Hepatol. 2025; 82 (1): 107–119.



XI Конференция RUSSCO «Опухоли желудочно-кишечного тракта»

роль придают серологическим маркерам и предикторам рецидива опухоли после пересадки печени, в частности уровень АФП учитывают в качестве маркера для решения вопроса о включении пациента в лист ожидания трансплантации.

В соответствии с классификацией BCLC, которая учитывает распространенность опухолевого процесса, оценку функции печени и эффективность лечения ГЦР, целевой аудиторией для проведения down-staging-терапии (понижения стадии) являются пациенты из группы BCLC B. Следует отметить, что в рамках классификации BCLC стадия заболевания может динамически меняться в зависимости от лучевых признаков и функционального состояния печени, что позволяет перевести пациента из стадии BCLC B1 в BCLC A.

Как отметила Л.М. Целоусова, ТАХЭ – хорошо известный метод лечения рака печени, позволяющий приостановить рост опухоли. Питание опухолевых узлов гепатоцеллюлярной карциномы преимущественно осуществляется из артериального русла, а питание паренхимы печени — из русла воротной вены. При проведении ТАХЭ происходит максимальное воздействие на опухолевые очаги, при этом не повреждается печеночная паренхима. В зависимости от клинической ситуации используют такие методы, как суперселективная масляная ТАХЭ; суперселективная ТАХЭ микросферами, насыщаемыми цитостатиком; ультраселективная баллонокклюзионная ТАХЭ. Целесообразность проведения down-staging-терапии обусловлена рядом факторов. Прежде всего, противоопухолевое лечение до трансплантации позволяет выявить пациентов с биологически агрессивным ГЦР и риском ранней прогрессии, снижает процент исключения из локорегионарной терапии печени из-за прогрессирования опухоли за пределы критериев. Кроме того, уменьшая опухолевую нагрузку, можно улучшить отдаленные результаты после трансплантации,

в том числе снизить частоту рецидивов опухоли.

В исследованиях последних лет показано, что ТАХЭ наиболее часто используется для лечения продвинутых стадий ГЦР. По данным исследований, на фоне ТАХЭ уровень успеха снижения стадии ГЦР до Миланских критериев составляет более 40%. Отмечена незначительная разница в пятилетней общей выживаемости после ОТП между пациентами в рамках миланских критериев и после down-staging-терапии. После эффективного и устойчивого снижения стадии ГЦР проведение ОТП улучшает выживаемость пациентов без опухолей и общую выживаемость по сравнению с терапией без трансплантации. Уровень АФП при ГЦР считается одним из критериев отбора и включения пациентов в лист ожидания трансплантации. С другой стороны, последние данные демонстрируют, что уровень АФП не является оптимальным опухолевым маркером и предиктором рецидива опухоли после ОТП. Установлено, что даже при нормальном уровне АФП и наличии у пациента Миланских критериев рецидив заболевания после трансплантации печени возникает у 10–15% пациентов. На сегодняшний день опубликованы данные, что к маркерам, чувствительным к риску рецидива ГЦР после трансплантации, можно отнести одну из фракций АФП – АФП-L3, а также белок, который синтезируется в отсутствие витамина К – PIVKA-II.

Далее Л.М. Целоусова рассказала об оценке состояния пациентов после down-staging-терапии. Пациентам с ГЦР рекомендуется оценивать эффективность лечения по данным контрастной МРТ по критериям mRECIST. Также, по мнению зарубежных экспертов, можно применять правило Ablate and Wait: шесть месяцев после успешного достадирования пациент не получает никакого лечения, только динамическое наблюдение. В случае отсутствия прогрессирования

заболевания, сохранения уровня АФП в допустимых пределах, пациент получает шанс встать в лист ожидания трансплантации. В свою очередь оценивается и опухолевая нагрузка печени, в соответствии с классификацией RETREAT, перед самой трансплантацией.

По словам докладчика, ТАХЭ не является панацеей для down-staging-терапии, но может быть эффективным методом лечения при определенных условиях. Так, в ряде случаев при наличии у пациента с ГЦР многочисленных опухолей небольшого размера более эффективными являются абляционные методики. При трех очагах и менее, а также размерах опухоли до 3 см оптимальным методом терапии считается применение ТАХЭ. При выявлении более крупных опухолей применяют комбинацию ТАХЭ и абляционных методик. По данным исследований, применение ТАХЭ в комбинации с другими методами у пациентов с ГЦР позволяет получить лучший результат в отношении down-staging и в показателях общей выживаемости после проведения ОТП⁶.

В консенсусном заявлении Европейского общества трансплантации органов (2023 г.) отмечается, что всем пациентам с ГЦР, достигшим успешного снижения стадии до заранее определенных критериев трансплантации, следует рассмотреть возможность трансплантации печени. Польза как с точки зрения безрецидивной выживаемости, так и с точки зрения общей выживаемости этого подхода значительно выше, чем при любой другой стратегии без трансплантации. У всех пациентов, выходящих за пределы критериев трансплантации, без внепеченочных заболеваний или макрососудистой инвазии, следует допускать возможность снижения стадии до тех пор, когда они потенциально подходят для ОТП, поскольку исходное состояние ГЦР не продемонстрировало значительного снижения выживаемости после трансплантации.

⁶ Sangro B., Kudo M., Erinjeri J.P., et al. Durvalumab with or without bevacizumab with transarterial chemoembolisation in hepatocellular carcinoma (EMERALD-1): a multiregional, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet. 2025; 405 (10474): 216–232.



XI Конференция RUSSCO «Опухоли желудочно-кишечного тракта»

Дискуссия экспертов: за и против

Во второй части сессии эксперты обменялись мнениями о необходимости понижения стадии при ГЦР и достижения критериев трансплантации печени при первично неоперабельном процессе, а также обсудили актуальные вопросы современного состояния отечественной трансплантологической службы. Валерий Владимирович БРЕДЕР, доктор медицинских наук, заведующий отделом лекарственного лечения, ведущий научный сотрудник отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическим) № 17 НИИ клинической онкологии им. акад. Н.Н. Трапезникова, председатель экспертной группы по разработке практических рекомендаций RUSSCO по лекарственному лечению первичного рака печени, билиарного рака, раздела поддерживающей терапии по лечению фоновых заболеваний печени, рассмотрел аргументы, свидетельствующие об эффективности применения стратегии down-staging в целях достижения критериев трансплантации печени у пациентов с ГЦР при первично неоперабельном процессе. Он отметил, что наилучшими кандидатами для понижения стадии являются пациенты с ГЦР и локализованным опухолевым процессом, которым нельзя проводить радикальные локальные методы лечения. При этом правильный отбор пациентов в соответствии с определенными критериями является залогом хороших отдаленных результатов. В частности, при определении кандидатов на down-staging-терапию и трансплантацию печени особенно важна правильная интерпретация данных диагностических исследований, включая выявление наличия признаков диффузных и инфильтративных процессов, микро- и макрососудистой инвазии.

В современных исследованиях изучены особенности down-staging-терапии и ее возможное влияние на прогноз выживаемости пациентов с ГЦР. Так, в исследовании были проанализированы 10-летние результаты лечения пациентов с ГЦР после ОТП и проведена оценка связи методов лечения с выживаемостью после рецидива. Установлено, что у пациентов с ГЦР, у которых стадия была успешно снижена до уровня Миланских критериев, получены положительные 10-летние результаты после проведения трансплантации. В группе пациентов, получавших down-staging-терапию, отмечено увеличение общей и безрецидивной выживаемости⁷.

В другом исследовании также было показано, что у пациентов с ГЦР на фоне эффективной down-staging-терапии снижается выраженность опухолевого процесса до Миланских критериев. После последующего проведения ОТП у этих больных значительно улучшается выживаемость без развития опухолевых осложнений и общая выживаемость по сравнению с нетрансплантационной терапией⁸.

В.В. Бредер подчеркнул, что разработанные протоколы устанавливают требования к объему оказания медицинской помощи до и после проведения ОТП. Интерес представляет многоцентровый анализ протокола лечения пациентов с опухолями, исходно превышающими критерии UNOS (all comers (AC)), в рамках многоцентровой оценки уменьшения размера опухоли перед ОТП (MERITS-LT). Отмечается, что в лист ожидания ОТП пациенты попадают после отбора на down-staging-терапию. В качестве down-staging-терапии пациентам назначается тот или иной вариант иммунотерапии. По данным исследования, пациенты из группы

АС имели более низкую вероятность успешного прохождения down-staging-терапии по сравнению с группой пациентов, соответствующих критериям UNOS (67% против 83% соответственно в течение 12 месяцев). Трехлетняя выживаемость составила 69% для группы UNOS против 58% для группы АС. Авторами подчеркивается необходимость двухэтапной стандартизированной оценки проведенного противоопухолевого лечения. В исследовании показано значимое влияние факторов риска на показатели выживаемости у пациентов с ГЦР, получающих down-staging-терапию. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени или уровнем АФП 500 нг/мл и более выживаемость была низкой⁹. В ретроспективном исследовании сравнивали группы пациентов с ГЦР с пониженной стадией: с опухолевой нагрузкой, соответствующей критериям включения UNOS, и с пациентами, у которых начальная опухолевая нагрузка превышает критерии UNOS (all comers, (AC)), по сравнению с пациентами, которые всегда соответствовали Миланским критериям. Полученные данные свидетельствуют, что вероятность отсева из листа ожидания ОТП после первоначального успешного понижения стадии была наименьшей для пациентов, изначально соответствующих Миланским критериям, и наибольшей – для пациентов группы АС (all comers). Подгруппа пациентов с АС, получающая down-staging-терапию, с повышенным уровнем АФП, имела более чем 50%-ную вероятность отсева в течение следующих двух лет. Это подтверждает влияние таких факторов, как уровень АФП, размеры опухолевого процесса и нарушение функции печени, на дальнейший прогноз выживаемости пациентов с ГЦР¹⁰.

Схожие данные получены в ретроспективном анализе базы данных UNOS по

⁷ Tabrizian P., Holzner M.L., Mehta N., et al. Ten-year outcomes of liver transplant and downstaging for hepatocellular carcinoma. JAMA Surg. 2022; 157 (9): 779–788.

⁸ Mazzaferro V., Citterio D., Bhoori S., et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial. Lancet Oncol. 2020; 21 (7): 947–956.

⁹ Natarajan B., Tabrizian P., Hoteit M., et al. Downstaging hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a multicenter analysis of the "all-comers" protocol in the Multicenter Evaluation of Reduction in Tumor Size before Liver Transplantation (MERITS-LT) consortium. Am. J. Transplant. 2023; 23 (11): 1771–1780.

¹⁰ Huang A.C., Dodge J.L., Yao F.Y., Mehta N. National experience on waitlist outcomes for down-staging of hepatocellular carcinoma: high dropout rate in all-comers. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2023; 21 (6): 1581–1589.



XI Конференция RUSSCO «Опухоли желудочно-кишечного тракта»

пациентам с ГЦР, перенесшим ОТП. В ходе исследований показано влияние опухолевой нагрузки ГЦР, уровня АФП и длительности ожидания ОТП на посттрансплантационную выживаемость. Наименьшая вероятность рецидива ГЦР через три года отмечена в группе пациентов, изначально находящихся в пределах Миланских критериев. В группе больных, соответствующих критериям включения UNOS с плановым проведением down-staging-терапии, и группе с исходной опухолевой нагрузкой, превышающей критерии UNOS, показатели риска развития рецидива были 12,8 и 16,7% соответственно. В группах, находящихся на более низкой стадии, уровень АФП 100 нг/мл и более считался независимым предиктором рецидива ГЦР¹¹. Далее В.В. Бредер акцентировал внимание на возможности расширения когорты пациентов для проведения down-staging-терапии. Он отметил, что в ряде исследований показаны результаты включения пациентов с тромбозом системы воротной вены в программу down-staging для последующей ОТП. Как известно, тромбоз воротной вены является признаком продвинутой стадии ГЦР и неблагоприятным фактором прогноза. По данным исследований, пациенты с ГЦР с тромбозом воротной вены могут достичь приемлемой выживаемости с помощью ОТП после проведения успешной down-staging-терапии¹². По словам докладчика, улучшения результатов лечения и увеличения выживаемости больных с ГЦР можно добиться с помощью слаженной работы междисциплинарной команды врачей. Эффективность междисциплинарного подхода у пациентов с ГЦР подтверждена клиническими исследованиями. Сегодня активно внедряются различные варианты лечения ГЦР на предтрансплантационном этапе. В частности, используется иммунотерапия, в том числе в комбинации с локальными методами лечения ГЦР. В многочисленных исследованиях

получены данные, что активный подход к down-staging-терапии является перспективным в отношении улучшения показателей выживаемости больных ГЦР.

Подводя итог, В.В. Бредер подчеркнул, что понижение стадии ГЦР сопровождается увеличением шансов пациента на излечение. Залогом успеха стратегии down-staging при ведении пациента с ГЦР являются мультидисциплинарный подход, высокий уровень профессионализма врачей, четкое следование требованиям клинических рекомендаций и протоколов, а также соблюдение технологий оценки заболевания.

В начале своего выступления Владимир Евгеньевич ЗАГАЙНОВ, доктор медицинских наук, директор Института хирургии и онкологии, заведующий кафедрой факультетской хирургии и трансплантологии Приволжского исследовательского медицинского университета, главный внештатный трансплантолог Минздрава Нижегородской области, заместитель директора, врач-онколог, хирург 2-го онкологического отделения абдоминальной онкологии и рентгенхирургических методов диагностики и лечения Нижегородского областного клинического онкологического диспансера, подробно рассказал о критериях, которым должен соответствовать пациент для трансплантации. На сегодняшний день известно более 40 различных вариантов критериев для ОТП. В последние годы при отборе пациентов для ОТП наблюдается тенденция к проведению комплексной оценки опухоли, ее биологической активности, вероятности противоопухолевого ответа, прогнозирования риска рецидивирования.

Трансплантация печени считается одним из наиболее радикальных и эффективных способов лечения ГЦР на фоне цирроза печени. Данные исследований и реальной практики показывают преимущества стратегии down-staging и хирургических методов лечения у пациентов с ГЦР по сравнению с нехирургическими

методами. При этом пациент, которому проведена резекция по поводу гепатоцеллюлярной карциномы, может быть включен в лист ожидания трансплантации печени по Барселонским критериям (BCLC) категории В.

Эксперт отметил, что в РФ за период с 2012 по 2023 г. наблюдается увеличение числа пациентов в листах ожидания трансплантации печени в 4,2 раза. Однако количество трансплантаций, выполняемых в нашей стране, обеспечивает лишь малую часть от реальной потребности населения. Более того, трансплантационная активность представлена не во всех регионах России. В ряде регионов выполняется недостаточное количество трансплантаций из-за недостаточной донорской активности и ограниченных возможностей. Одной из актуальных проблем современной трансплантологии является нехватка донорских органов.

По словам профессора В.Е. Загайнова, в условиях низкой трансплантационной активности, недостатка донорских органов, большого числа пациентов, нуждающихся в ОТП, в реальной практике перед региональными врачами-трансплантологами стоят непростые задачи по распределению специализированной медицинской помощи. Региональные центры трансплантологии не могут обеспечить всех нуждающихся органами для пересадки. В связи с этим ожидание трансплантации органа занимает длительное время. Сегодня в регионах, как и в целом по стране, назрела необходимость реализации комплекса мер по развитию системы органного донорства и трансплантации на государственном уровне.

Заканчивая дискуссию, эксперты сошлись во мнении, что отечественная трансплантология нуждается в совершенствовании в целях обеспечения большей доступности трансплантации органов для населения. На сегодняшний день down-staging-терапия – перспективный метод лечения ГЦР, помогающий обеспечить соответствие критериям трансплантации. ☺

¹¹ Mehta N., Dodge J.L., Grab J.D., Yao F.Y. National experience on down-staging of hepatocellular carcinoma before liver transplant: influence of tumor burden, alpha-fetoprotein, and wait time. *Hepatology*. 2020; 71 (3): 943–954.

¹² Soin A.S., Bhangui P., Kataria T., et al. Experience with LDLT in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombosis postdownstaging. *Transplantation*. 2020; 104 (11): 2334–2345.