

Отдаленные результаты трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке

М.Ш. Хубутия, Ю.А. Коваленко, А.О. Чугунов, А.В. Чжао, К.Р. Джаграев, А.А. Салиенко,
О.И. Андрейцева, Л.В. Донова
НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва
Контакты: Юрий Алексеевич Коваленко, Kovalenkoya@rambler.ru

На основании наибольшего опыта трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке в России сформулирован новый подход к трансплантации с обоснованием необходимости создания парадигмы прогноза рецидива на дооперационном этапе. Проведен регрессионный анализ влияния на выживаемость основных клинико-патологических факторов, определяющих показания к трансплантации печени. Показана перспектива использования молекулярных критериев для отбора больных на трансплантацию печени.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, трансплантация печени, выживаемость, прогноз, рецидив.

Long-term results of liver transplantation for hepatocellular carcinoma

M.Sh. Khubutia, Y.A. Kovalenko, A.O. Chugunov, A.V. Chzhao, K.R. Dzhagraev, A.A. Salienko, O.I.
Andreytseva, L.V. Donova
Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow

In this article we presented the new approach to the liver transplantation based on the prognosis paradigm of the tumor recurrence before the operation using largest experience of the liver transplantation in Russia. The effect independent clinicopathologic factors on outcome were tested using univariate and multivariate analyses by the Cox regression. The value molecular biomarker for choice of the patients to the transplantation liver was presented.

Key words: hepatocellular carcinoma, liver transplantation, survival, prognosis, recurrence.

Введение

В настоящее время трансплантация печени является «золотым стандартом» лечения гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) у больных, страдающих циррозом печени. В связи с этим в последние десятилетия наметилась тенденция к развитию нового подхода к трансплантации печени, связанного с дооперационной оценкой прогноза заболевания. Не вызывает сомнений и то, что предметом интереса многих исследователей является выявление факторов, позволяющих выделить из общего числа больных группу с доказанной наименьшей вероятностью рецидива или прогрессирования заболевания после трансплантации печени.

При оценке рецидива ГЦР большинство авторов учитывают две основные группы параметров: факторы, связанные с пациентом (пол, возраст, вирусная инфекция, HCV-инфекция, оценка по шкале MELD), и ГЦР (размер и количество узлов опухо-

ли, микро- и макрососудистая инвазия, миланский критерий, наличие сателлитных очагов, уровень альфа-фетопротеина (АФП), степень дифференцировки опухоли, стадия по TNM) [1–7].

Использование миланского критерия (одиночная опухоль ≤ 5 см или 2–3 опухоли ≤ 3 см), предложенного в 1996 г. V. Mazzaferro et al., по данным отдельных авторов, позволяет достичь обнадеживающих отдаленных результатов с 5-летней выживаемостью 70–85 % и частотой рецидива менее 15 % [8, 9]. Наряду с этим число пациентов с ГЦР, входящих в миланский критерий, ограничено и составляет менее 40 % [4, 10]. В то же время широкое применение расширенных критериев к трансплантации печени приводит к снижению выживаемости. Так, при использовании сан-францисского (калифорнийского) критерия (одиночная опухоль $\leq 6,5$ см или 3 опухоли $\leq 4,5$ см, общим диаметром < 8 см) 5-летняя выживаемость может снижаться до 50 % [11].

В связи с этим следует сказать, что, с одной стороны, у пациентов с миланским критерием после ортотопической трансплантации печени (ОТП) может развиваться рецидив заболевания, а, с другой стороны, имеются пациенты, выходящие за пределы этого критерия, у которых часто наблюдается отсутствие рецидива. Поэтому становится совершенно необходимым создание новой парадигмы, в основе которой будет лежать индивидуальный подход к отбору пациентов на трансплантацию печени с использованием и клинико-патологических факторов, и биологических особенностей ГЦР.

Цель исследования: изучить отдаленные результаты трансплантации печени при ГЦР в зависимости от используемых предоперационных критериев.

Материал и методы

В Московском городском центре трансплантации печени за период с сентября 2000 г. по февраль 2012 г. нами выполнено 37 ОТП по поводу ГЦР. Трое пациентов было исключено из исследования в связи со смертью в раннем послеоперационном периоде. Одному больному ОТП была выполнена при отсутствии цирроза печени. Среди пациентов мужчины составили 26 (76,5 %), женщины – 8 (23,5 %). Возраст больных колебался от 24 до 67 лет (средний возраст – $51,8 \pm 11$). Причиной развития ГЦР на фоне цирроза печени у 24 (70,6 %) пациентов был вирусный гепатит С, у 4 (11,8 %) больных – вирусный гепатит В+D и у 6 (17,6 %) – вирусного гепатита не было выявлено. Средний уровень АФП на момент операции у пациентов с размерами ГЦР в пределах миланского критерия составил 309 МЕ/мл (от 7,7 до 3121), у больных с расширенными критериями – 5233 МЕ/мл (от 1,95 до 80 000). В зависимости от степени тяжести пациентов с заболеваниями печени по параметрам, разработанным с помощью регрессионного анализа специалистами клиники Мейо (MELD): 3 (8,8 %) пациентов имели от 6 до 16 баллов, 29 (85,3 %) – 17–27 баллов и 2 (5,9 %) – 27–40 баллов. Для определения распространенности опухолевого процесса использовали классификацию TNM (пятое издание, 1998 г.): $T_2N_0M_0$ – 9 (26,5 %) больных, $T_3N_0M_0$ – 9 (26,5 %), $T_4N_0M_0$ – 15 (44,1 %), $T_4N_1M_0$ – 1 (2,9 %). В зависимости от максимального размера и количества узлов ГЦР: одиночная опухоль или 2–3 опухоли 5 см и менее – 14 (41,2 %), одиночная опухоль или 2–3 более 5 см – 10 (29,4 %), множественные опухоли (>3) – 10 (29,4 %).

Для стабилизации опухолевого процесса и предотвращения внепеченочного распространения опухоли до трансплантации печени мы использовали методы местного воздействия на опухоль: химиотерапию – 3 (8,8 %), алкоголизацию – 9 (26,5 %), ТАХЭ – 4 (11,8 %), РЧА – 2 (5,9 %). Двум пациентам (5,9 %) была выполнена резекция печени. При этом для оценки эффективности данных руководствовались критериями mRECIST (модифицированная оценка ответа солидных опухолей) [15].

В качестве статистических способов обработки полученных результатов нами были использованы: метод Каплан–Мейера для анализа выживаемости пациентов, регрессионный анализ (модель Кокса), позволяющий оценивать одновременное влияние зависимых переменных на выживаемость. Сравнение двух и более кривых выживаемости проводилось с помощью log-rank-критерия. Для определения вероятности неблагоприятного исхода использовалось соотношение рисков. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$ (95 % точности).

Результаты и обсуждение

В настоящее время в нашем центре накоплен самый большой опыт трансплантации печени при ГЦР в России. В связи с этим мы провели статистический ретроспективный анализ собственных отдаленных результатов. В исследование вошло 11 (32,4 %) пациентов с миланским критерием и 23 (67,6 %) – с расширенными критериями. Такое преобладание больных, выходящих за пределы миланского критерия, напрямую связано с особенностями развития трансплантации печени в нашей стране, а также с отсутствием общепринятых критериев, определяющих показания к этой операции.

По данным В. Ringe и R. Pichlmayr (1991), в развитии трансплантации печени в так называемый период энтузиазма, когда эту операцию хирурги проводили при больших и многочисленных узлах ГЦР, отдаленные результаты были неутешительными, а высокая частота рецидива приводила к быстрой гибели пациентов [12]. Наряду с этим следует отметить, что наш и мировой опыт свидетельствует о необходимости такого периода в развитии трансплантации печени для выработки показаний и противопоказаний к операции.

В 1991 г. S. Iwatsuki et al. и в 1993 г. H. Bismuth et al. продемонстрировали хорошие результаты транс-

плантации печени при небольших размерах ГЦР, а также ее преимущество над резекцией [13, 14], что явилось основой для разработки V. Mazzaferro et al. миланского критерия.

Для создания новой парадигмы, основанной на прогнозировании выживаемости до операции, мы провели регрессионный анализ влияния максимального размера и количества узлов ГЦР на выживаемость (продолжительность жизни) у всех больных ($n=34$) и у пациентов в выделенных группах с помощью модели пропорционального риска Кокса (табл. 1).

Следует подчеркнуть, что данные клинико-патологические факторы являются определяющими при использовании миланского критерия или расширенных критериев.

Как видно из представленной таблицы, при одно- и двухфакторном анализе ни максимальный размер узла опухоли, ни их количество не являются статистически значимыми факторами, влияющими на выживаемость. Обращает внимание то, что уровень значимости (p) данных предикторов значительно выше достоверного. Следовательно, можно думать, что исследуемые факторы не могут быть ключевыми при определении показаний к трансплантации печени с позиции выживаемости пациентов. Наряду с этим хотелось бы отметить, что, несмотря на отсутствие достоверной связи с выживаемостью, среди большинства трансплантологов эти факторы являются все еще определяющими с точки зрения отбора больных на трансплантацию печени.

В апреле 2010 г. группой исследователей из Англии, США, Кореи и Швейцарии был проведен поиск литературных данных в базе данных MEDLINE, CENTRAL, EMBASE, содержащих исследования, связанные с анализом влияния максимального размера опухоли и количества ее узлов на общую и безрецидивную выживаемость. Вероятность события оценивалась отношением рисков смерть и/или рецидива ГЦР. Авторами были отобраны девять исследований по оценке максимального размера опухоли, на основании которых был сделан метаанализ (всего 2743 пациента). При оценке влияния ≥ 3 см против < 3 см отношение рисков составило 1,55 (95 % ДИ 1,29–1,86) для общей выживаемости и 6,69 (95 % ДИ 2,34–19,12) для рецидива ГЦР. Такой относительный риск показывает, что вероятность общей выживаемости для пациентов с опухолью ≥ 3 см в 1,5 раза ниже, чем для больных с максимальным размером < 3 см (уровень С рекомендаций в соответствии с ОСЕВМ (нерандомизированные клини-

Таблица 1. Уровень достоверности факторов в зависимости от прогноза и выживаемости при однофакторном/двухфакторном анализе, p

Фактор прогноза	Выживаемость	
	общая	безрецидивная
Максимальный размер опухоли	0,24/0,24	0,20/0,21
Количество узлов	0,86/0,95	0,68/0,76

ческие исследования на ограниченном количестве пациентов)). Вероятность наступления рецидива для первой группы почти в 7 раз выше по сравнению со второй группой [16]. В настоящее время для других максимальных размеров опухолей (4, 5 и 7 см) пока еще нет системных обзоров.

Вместе с тем, в трех зарубежных исследованиях максимальный размер узла опухоли оценивался как сумма диаметров всех узлов. Соотношение рисков рецидива составило 1,03 (95 % ДИ 0,99–1,07). Данное отношение шансов, почти равное единице, означает, что возникновение рецидива равновероятно для сравниваемых групп [17–19], подтверждаемое отсутствием четкой зависимости между указанным фактором и выживаемостью.

Общий объем опухоли также оценивался в различных исследованиях, на основании которых был составлен метаанализ, включающий 1502 пациента. Необходимо указать, что полученное соотношение рисков является незначительным и составляет 1,19 (95 % ДИ 0,95–1,49). При оценке влияния ≥ 10 см против < 10 см отношение рисков уменьшилось до 4,59 (95 % ДИ 1,26–16,79) для общей выживаемости и при ≥ 9 см против < 9 см – до 1,98 (95 % ДИ 1,49–2,64) для безрецидивной выживаемости. Из этого следует, что пациенты с опухолью ≥ 10 см имеют почти в 5 раз более низкий риск общей выживаемости по сравнению с опухолью < 10 см. Вероятность наступления рецидива для больных с максимальным размером узла ≥ 9 см почти в 2 раза выше по сравнению с узлом < 9 см [11, 20–23].

В настоящее время, согласно имеющемуся метаанализу (719 пациентов), соотношение рисков сравниваемых групп в зависимости от количества узлов опухоли для общей выживаемости составило 1,09 (95 % ДИ 0,88–1,34), для рецидива – 1,07 (95 % ДИ 0,93–1,23). Оно подтверждает, что количество узлов ГЦР не влияет на общую выживаемость и рецидив [17, 19, 24, 25]. В то же время другие исследования, сравнивающие соотношения рисков в зависимости от множественных или одиночных узлов, указывают, что вероятность риска рецидива для мно-

жественных опухолей выше в 2 раза. При сравнении количества узлов ≥ 3 против < 3 получены различные результаты, в связи с чем нет возможности утверждать о достоверном влиянии множественных узлов на выживаемость и рецидив [27], и соответственно необходима разработка дополнительных критериев при отборе пациентов на трансплантацию печени.

В заключение вышесказанного следует подчеркнуть, что проведенный метарегрессионный анализ, включавший результаты 10 исследований, достоверно свидетельствует, что соотношение рисков для выживаемости и рецидива является параметром, не зависящим от различных до- и послетрансплантационных критериев и может использоваться как надежный способ, подтверждающий достоверность полученных результатов [16].

В представленном собственном исследовании мы также изучили влияние количества узлов ГЦР и их размеров на выживаемость и не получили достоверной вероятности риска этих факторов (табл. 2 и рис. 1). Соотношение рисков для общей выживаемости в сравниваемых группах: один узел или $2-3 \leq 5$ см против одного узла или $2-3 > 5$ см, а также множественных узлов составило 2,1 (95 % ДИ 0,9–3,3). Иначе говоря, вероятность общей выживаемости для больных с критерием один узел или $2-3 \leq 5$ см в 2 раза выше по сравнению с пациентами с одним узлом ($2-3 > 5$ см и множественными узлами).

Таким образом, существующие прогностические критерии (миланский, сан-францисский и др.), казалось бы, с первоначально хорошими отдаленными результатами, основанные только на клинических параметрах, не могут решить имеющуюся проблему раннего рецидива заболевания в условиях острой потребности выполнения трансплантации печени.

Подвергая анализу общую и безрецидивную выживаемость, следует отметить, что 5-летняя выживаемость у наших пациентов составила 46,8 и 42,1 % соответственно. Несмотря на то

Таблица 2. Уровень достоверности в зависимости от выживаемости, размера и количества узлов ГЦР, p

Показатель	Выживаемость	
	общая	безрецидивная
1 или 2, 3 узла размером ≤ 5 см	0,7	0,37
1 или 2, 3 узла размером > 5 см		
Множественные узлы (> 3)		

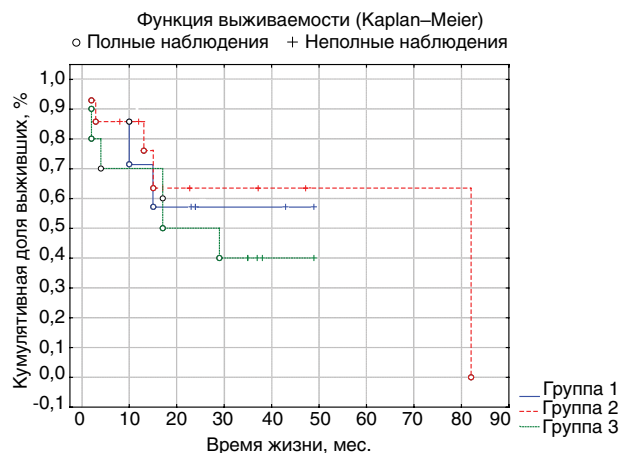


Рис. 1. Зависимость выживаемости от размера и количества узлов ГЦР

что в настоящем исследовании преобладали больные (2/3 пациентов), которые выходили за пределы миланского критерия, представленные показатели вполне приемлемы и соответствуют таковым международным данным [28]. Поэтому мы считаем, что при вероятности прогноза 5-летней выживаемости выше 45–50 % трансплантация печени является возможной и не противоречит требованиям этического комитета. Более того, полученные хорошие результаты исследования с превалированием пациентов, у которых параметры выходили за пределы миланского критерия, требуют анализа прогноза заболевания с позиции молекулярного профиля опухолей, что, по-видимому, может способствовать объяснению особенностей течения опухолевого процесса у больных ГЦР.

Следует подчеркнуть, что, обсуждая вопросы, касающиеся показаний к трансплантации печени, важно учитывать не только критерии, основанные на оценке размеров и количества узлов опухоли, но и такие факторы, как микрососудистую инвазию, низкую степень дифференцировки, а также биомаркеры опухоли и режим иммуносупрессивной терапии. В этой связи можно сказать, что существенным недостатком миланского или сан-францисского критериев является то, что они не учитывают прогностическую значимость и совокупность влияния факторов в каждом конкретном случае. Благодаря чему становится совершенно ясно, что отказ от трансплантации печени у больных с высоким риском развития рецидива заболевания (например, пациенты, выходящие за пределы миланского критерия), определенного до операции, связан

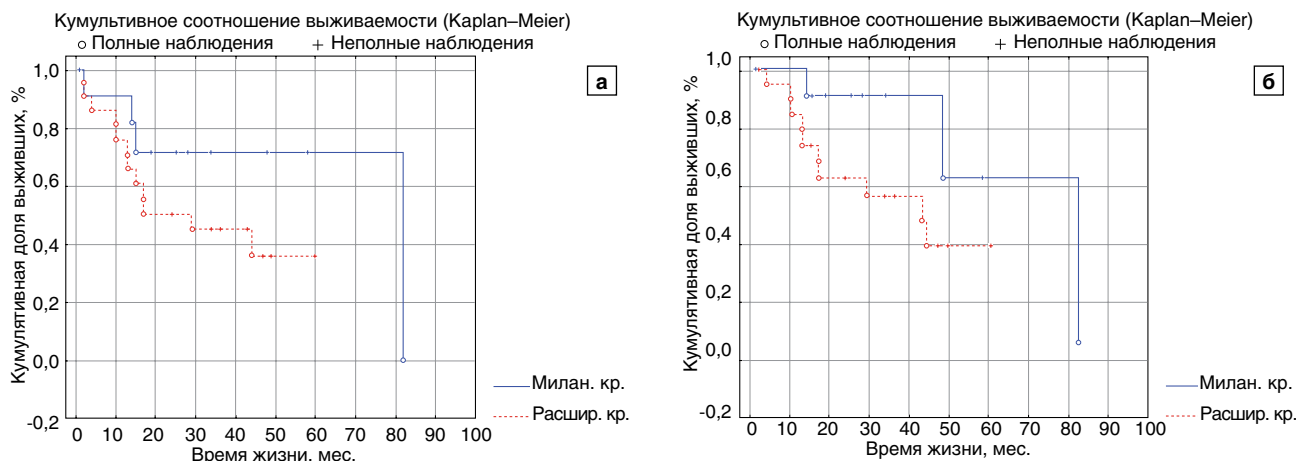


Рис. 2. Зависимость общей (а) и безрецидивной (б) выживаемости от использования миланского или расширенных критериев

с заведомо неудовлетворительным результатом и требует применения альтернативных методов лечения. С другой стороны, отказ от трансплантации у больных с расширенными критериями, однако с прогнозируемым благоприятным прогнозом, способствует не только уменьшению выживаемости, но и ухудшению качества их жизни. Поэтому несомненно, что решение данной проблемы в ближайшее время позволит не только достичь существенного улучшения отдаленных результатов трансплантации печени, но и уменьшить материальные затраты, необходимые для оказания медицинской помощи этим пациентам.

В настоящем исследовании нами была проанализирована общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость у пациентов с миланским критерием, которая составила 63,6 и 60 % соответственно. В то же время при использовании расширенных критериев таковая общая и безрецидивная выживаемость достигла 36 и 35 % соответственно. Наряду с этим, обращает внимание, что разница между пациентами, находящимися внутри и вне этого критерия, в зависимости от выживаемости не была статистически достоверной (табл. 3, рис. 2). Напротив, риск общей выживаемости у больных, выходящих за пределы миланского критерия, был более чем в 1,5 раза ниже по сравнению

с пациентами с таковым критерием (95 % ДИ 1,31–2,03).

Анализируя результаты трансплантации печени у больных, которые входят в миланский критерий, нужно согласиться с тем, что выживаемость напрямую зависит от степени распространения опухолевого процесса. Действительно, применение критериев, основанных на небольших размерах опухоли и ограниченном количестве ее узлов, позволяет достичь наилучших отдаленных результатов с 5-летней выживаемостью 65–70 %.

Вместе с тем в свете последних достижений в области молекулярной биологии стало очевидно, что использование только клинико-патологических факторов не может решить существующую проблему отбора больных на трансплантацию с позиции прогноза заболевания. В то же время изучение молекулярно-биологических особенностей ГЦР открывает перспективы для более точной оценки прогноза заболевания и, как следствие, для совершенствования и индивидуализации лечебной тактики.

Нельзя не отметить, что А.К. Burroughs et al. (2010) на основании 39 исследований составили метаанализ, включающий 8981 пациента. Авторами проводилась оценка выживаемости и рецидива опухоли в зависимости от использования миланского или расширенных критериев. Было показано, что соотношение рисков для общей выживаемости в сравниваемых группах уменьшается и составляет 1,63 (95 % ДИ 1,31–2,03). Для безрецидивной выживаемости также уменьшается до 3,27 (95 % ДИ 2,12–5,05), а для рецидива опухоли увеличивается – 2,79 (95 % ДИ 1,71–4,54) [16].

Таблица 3. Уровень достоверности в зависимости от выживаемости и критериев, p

Показатель	Выживаемость	
	общая	безрецидивная
Миланский		
Расширенные	0,16	0,10

Таким образом, можно достоверно заключить, что риск общей выживаемости для пациентов, находящихся в миланском критерии, в 1,5 раза выше, чем для больных вне данного критерия. Риск безрецидивной выживаемости для пациентов в миланском критерии выше более чем в 3 раза по сравнению с больными вне этого критерия. Вероятность наступления рецидива для больных с расширенными критериями почти в 3 раза выше, чем для таковых пациентов с миланским критерием.

Следует указать, что в настоящее время имеется метаанализ (включает 1987 пациентов), сравнивающий выживаемость и рецидив в зависимости от использования UCSF (сан-францисского) или расширенных критериев. При этом анализ показал, что риск для общей выживаемости у пациентов с UCSF-критерием почти в 2 раза выше по сравнению с больными, находящимися вне этого критерия. Для безрецидивной выживаемости – почти в 3,5 раза, в то время как риск возникновения рецидива в 6 раз выше для больных, которые находятся вне UCSF-критерия [16].

Что же касается исследований, сравнивающих выживаемость пациентов, которые находятся в пределах миланского или UCSF-критериев, то на сегодняшний день имеющийся метаанализ, составлен только на основании двух исследований, однако с очень большим числом пациентов (6946). В первом исследовании у больных с миланским критерием 5-летняя выживаемость составила 60,1 %, с UCSF-критерием – 45,6 % [29]. Во втором исследовании 4-летняя выживаемость 62,5 и 49,5 % соответственно [30]. Результаты этих исследований показали, что соотношение рисков для общей выживаемости составило 1,3 (95 % ДИ 0,98–1,95) [16].

Очевидно, что такое соотношение шансов не позволяет говорить о достоверности риска смерти для больных с UCSF-критерием.

Выводы

Подытоживая вышеизложенное, необходимо отметить, что наши исследования, а также зарубежные данные, основанные на принципах доказательной медицины, подтверждают важную роль миланского критерия при отборе больных с ГЦР на трансплантацию печени. Тем не менее, бесспорно, что в условиях дефицита донорских органов и ограниченного числа пациентов, входящих в миланский критерий, могут быть применимы и расширенные критерии с прогнозируемой 5-летней выживаемостью выше 50 %.

На наш взгляд, актуальными для изучения молекулярно-биологическими факторами являются мембранные молекулы, связанные с передачей и активацией внутриклеточных митогенных сигналов, факторы роста гепатоцитов, регуляторные протеины, а также биомаркеры, определяющие инвазивный потенциал и агрессивный характер роста ГЦР.

Таким образом, весьма актуально создание новой парадигмы отбора больных на трансплантацию печени, в основе которой будет положена прогностическая система с использованием клинико-патологических и молекулярных особенностей опухоли. Все это, несомненно, откроет новые возможности для улучшения отдаленных результатов такой столь тяжелой категории больных, как пациенты с ГЦР, не только в масштабах России, но и мира в целом.

Литература

1. Accuracy of staging as a predictor for recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma / S.A. Shah [et al.] // *Transplantation*. – 2006. – Vol. 81. – p. 1633–1639.
2. Tumor recurrence following liver transplantation for hepatocellular carcinoma: role of tumor proliferation status / A. Marshall [et al.] // *Liver Transpl.* – 2010. – Vol. 16 (3). – p. 279–288.
3. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in the model for end-stage liver disease era / D.M. Levi [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 2010. – Vol. 210. – p. 727–736.
4. Liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma should be expanded: a 22-year experience with 467 patients at UCLA / J.P. Duffy [et al.] // *Ann. Surg.* – 2007. – Vol. 246. – p. 502–509.
5. Todo, S. Living donor liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma / S. Todo, H. Furukawa // *Ann. Surg.* – 2004. – Vol. 240. – p. 451–461.
6. Difference in tumor invasiveness in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma fulfilling the Milan criteria treated by resection and transplantation: impact on long-term survival / R.T. Poon [et al.] // *Ann. Surg.* – 2007. – Vol. 245. – p. 51–58.
7. Liver transplantation versus liver resection for the treatment of hepatocellular carcinoma / K.K. Lee [et al.] // *J. Surg. Oncol.* – 2010. – Vol. 101. – p. 47–53.
8. Llovet, J. M. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation / J.M. Llovet, J. Fuster, J. Bruix // *Hepatology*. – 1999. – Vol. 30. – p. 1434–1440.
9. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in

- patients with cirrhosis / V. Mazzaferro [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – p. 693–699.
- 10.** Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Defining the Impact of Using Extended Criteria Liver Allografts / M.E. Facciuto [et al.] // *Transplantation.* – 2011. – Vol. 92. – p. 446–452.
- 11.** Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival / F.Y. Yao [et al.] // *Hepatology.* – 2001. – Vol. 33. – p. 1394–1403.
- 12.** Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: experience with liver resection and transplantation in 198 patients / B. Ringe [et al.] // *World J. Surg.* – 1991. – Vol. 15. – p. 270–285.
- 13.** Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma / S. Iwatsuki [et al.] // *Ann. Surg.* – 1991. – Vol. 214. – p. 221–229.
- 14.** Surgical treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: liver resection or transplantation? / H. Bismuth [et al.] // *Transplant. Proc.* – 1993. – Vol. 25. – p. 1066–1067.
- 15.** Lencioni, R. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma / R. Lencioni, J.M. Llovet // *Sem. Liver Dis.* – 2010. – Vol. 30 (1). – p. 52–60.
- 16.** Proceedings of the 2010 International Consensus Conference on liver transplantation for HCC. 2–4 December 2010. – Zurich. <http://www.OLT4HCC.org>.
- 17.** Liver transplantation and recurrent hepatocellular carcinoma: predictive value of nodule size in a retrospective and explant study / A. Grasso [et al.] // *Transplantation.* – 2006. – Vol. 81 (11). – p. 1532–1541.
- 18.** Liver transplantation for hepatocellular carcinoma under calcineurin inhibitors: reassessment of risk factors for tumor recurrence / M. Vivarelli [et al.] // *Ann Surg.* – 2008. – Vol. 248 (5). – p. 857–862.
- 19.** D'Amico, F. Predicting recurrence after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma exceeding the up-to-seven criteria / F. D'Amico, M. Schwartz, A. Vitale // *Liver transplantation.* – 2009. – Vol. 15. – p. 1278–1287.
- 20.** A prospective, randomized, multi-centre trial of systemic adjuvant chemotherapy versus no additional treatment in liver transplantation for hepatocellular carcinoma / G. Söderdahl [et al.] // *Transpl. Int.* – 2006. – Vol. 19 (4). – p. 288–294.
- 21.** Benefit of downsizing hepatocellular carcinoma in a livertransplant population / J.W. Jang [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 31. – p. 415–423.
- 22.** Liver transplantation outcomes in 1,078 hepatocellular carcinoma patients: a multi-center experience in Shanghai, China / J. Fan [et al.] // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 135 (10). – p. 1403–1412.
- 23.** Indicators of prognosis after liver transplantation in Chinese hepatocellular carcinoma patients / J. Li [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15 (33). – p. 4170–4176.
- 24.** Predictors of long-term survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma / C. Zavaglia [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100 (12). – p. 2708–2716.
- 25.** Morphological features of advanced hepatocellular carcinoma as a predictor of downstaging and liver transplantation: an intention-to-treat analysis / O. Barakat [et al.] // *Liver Transpl.* – 2010. – Vol. 16 (3). – p. 289–299.
- 26.** Tumour size and differentiation in predicting recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: external validation of a new prognostic score / L. Marelli [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2008. – Vol. 15 (12). – p. 3503–3511.
- 27.** Mazzaferro, V. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis / V. Mazzaferro, J.M. Llovet, R. Micelincet // *Oncol.* – 2009. – Vol. 10 (1). – p. 35–43.
- 28.** Llovet, J.M. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma / J.M. Llovet, J. Fuster, J. Bruix // *Liver. Transpl.* – 2004. – Vol. 10. – p. 115–120.
- 29.** Impact of UCSF criteria according to pre- and post-OLT tumor features: analysis of 479 patients listed for HCC with a short waiting time / T. Decaens [et al.] // *Liver Transpl.* – 2006. – Vol. 12 (12). – p. 1761–1769.
- 30.** Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the Scientific Registry of Transplant Recipients database / C. Toso [et al.] // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 49 (3). – p. 832–838.