

Трансплантация в онкологии – будущее мультидисциплинарного подхода

А.П. Мальцева*¹, В.Е. Сюткин^{1,2}, И.Ю. Колышев¹, В.С. Рудаков¹, Д.С. Светлакова¹,
З.А. Садыхов¹, Ю.Д. Удалов¹, С.Э. Восканян¹

¹ ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России,
123098, Россия, Москва, ул. Живописная, д. 46;

² ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

*Контактная информация: Анна Погосовна Мальцева, аспирант кафедры хирургии с курсами онкологии, анестезиологии и реаниматологии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства ИППО ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, e-mail: ahveska@gmail.com

7 февраля 2019 г. состоялась однодневная консенсусная конференция Международного общества трансплантации печени, посвященная вопросам онкологии. В Роттердаме (Нидерланды) собрались представители ведущих мировых клиник. В течение одного дня были сделаны доклады о гепатоцеллюлярном раке, раке желчных протоков, иммунотерапии и ее месте в лечении опухолей печени, возможности трансплантации печени у пациентов с метастатическим заболеванием печени, мировых тенденциях в детской онкогепатологии. Для обсуждения наиболее резонансных вопросов в рабочих группах была выделена отдельная сессия.

Встреча обозначила основные мировые тенденции и наиболее актуальные темы в вопросах трансплантации печени у пациентов с онкологическим диагнозом. Вероятно, именно эти доклады будут «задавать тон» большому трансплантологическому конгрессу в Торонто в мае 2019 г.

Ключевые слова: трансплантация печени, гепатоцеллюлярный рак, альфа-фетопротеин, иммунотерапия, холангиокарцинома, опухоль Клатскина, метастатическое поражение печени, гепатобластома

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Мальцева А.П., Сюткин В.Е., Колышев И.Ю., Рудаков В.С., Светлакова Д.С., Садыхов З.А. и др. Трансплантация в онкологии – будущее мультидисциплинарного подхода. Трансплантология. 2019;11(3):218–233. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2019-11-3-218-233>

Transplantation in oncology: the future of a multidisciplinary approach

A.P. Maltseva^{*1}, V.E. Syutkin^{1,2}, I.Yu. Kolyshev¹, V.S. Rudakov¹, D.S. Svetlakova¹,
Z.A. Sadykhov¹, Yu.D. Udalov¹, S.E. Voskanyan¹

¹ Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Medico-Biological Agency of the Russian Federation (FMBA),
46 Zhivopisnaya St., Moscow 123098 Russia;

² N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090 Russia

*Correspondence to: Anna P. Maltseva, Postgraduate Fellow of the Surgery Department with the courses of Oncology, Anesthesiology and Resuscitation, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantation and Organ Donation, the Institute of Postgraduate Professional Education at the State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Medico-Biological Agency of the Russian Federation (FMBA), e-mail: ahveska@gmail.com

On February 7, 2019, a one-day Consensus Conference of the International Liver Transplantation Society was held to discuss oncology issues. Representatives of world's leading clinics gathered in Rotterdam (Netherlands). The presentations made on that day covered the following topics: hepatocellular cancer, bile duct cancer, immunotherapy and its place in the treatment of liver tumors, the possibility of liver transplantation in patients with metastatic liver disease, world trends in pediatric oncohepatology. A separate session in the working groups was allocated to discuss the most actual topics.

The Conference identified the main global trends and the most crucial issues in the field of liver transplantation in patients with oncological diagnosis. It is likely that these presentations will “set the tone” for the large Transplantation Congress in Toronto in May 2019.

Keywords: liver transplantation, hepatocellular cancer, alpha-fetoprotein, immunotherapy, cholangiocarcinoma, Klatskin tumor, liver metastatic lesion, hepatoblastoma

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest
FINANCING The study was performed without external funding

Maltseva AP, Syutkin VE, Kolyshev IYu, Rudakov VS, Svetlakova DS, Sadykhov ZA, et al. Transplantation in oncology: the future of a multidisciplinary approach. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2019;11(3):218–233. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2019-11-3-218-233>

АФП – альфа-фетопротейн
ГЦР – гепатоцеллюлярный рак
КТ – компьютерная томография
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
ОТП – ортотопическая трансплантация печени
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
РЧА – радиочастотная абляция
ТАХЭ – трансартериальная химиоэмболизация

ФДГ – фтордезоксиглюкоза
ХГК – холангиокарцинома
BCLC – барселонская классификация ГЦР
DCP – декарбокислированный протромбин (Des-gamma-Carboxy-Prothrombin)
HCV – вирус гепатита С (Hepatitis C Virus)
NLR – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (Neutrophil-Lymfocyte Ratio)

Гепатоцеллюлярный рак

7 февраля 2019 г. в Роттердаме (Нидерланды) прошла конференция-консенсус ILTS "Transplant Oncology – the Future of Multidisciplinary Management", посвященная онкологическим проблемам в гепатологии. Встреча длилась один день и была очень насыщенной. Центральными в обсуждении стали вопросы лечения гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) и различные аспекты трансплантации печени в контексте онкологических заболеваний.

В начале встречи J. Roberts из университета Сан-Франциско (Калифорния, США) перечислил наиболее актуальные для обсуждения вопросы. Краеугольный камень его выступления – оптимальные критерии отбора тех пациентов, которые имеют шансы на продолжительный безрецидивный период после трансплантации печени. Существует много попыток формализовать подобный подход, при этом традиционно предлагаемые алгоритмы называют «расширенными» (относительно миланских) критериями, и также традиционно вслед за Миланом и Сан-Франциско им дают названия городов по центрам, где они

были разработаны. Современные эксперты наряду с размерами опухоли печени предлагают включать биологические маркеры ее «агрессивности», в первую очередь – альфа-фетопротеин (АФП). При этом порог отсечения уровня АФП не установлен: предлагаются (и обосновываются) варианты 20, 100, 200, 400, 1000 нг/мл. Предлагаются также другие критерии: уровень Р1УКА II, ответ на проведенную терапию, степень дифференцировки опухоли, динамика снижения АФП после лечения. К сожалению, Р1УКА II декарбокислированный протромбин (ДСР) в России рутинно не определяют.

В вопросах эпидемиологии ГЦР стоит отметить два момента. Во-первых, на фоне доступной терапии HCV препаратами прямого действия удалось снизить риск развития рака у пациентов с циррозом печени. Вторым важным преимуществом современной противовирусной терапии является возможность уменьшения печеночной недостаточности. М. Berenguer из университета Валенсии (Испания) представила статистику ВОЗ за 2016 г. [1]: в мире гепатитом С болеют около 71 000 000 человек, каждый пятый из которых умирает от ГЦР. Россия попала сразу в два печальных рейтинга — как одна из 7 стран, на территории которых находится половина больных гепатитом С в мире, и как одна из 5 стран, где заболеваемость выше 3% (наряду с Монголией, Египтом, Грузией и Пакистаном). В масштабах популяции лечение HCV приводит к изменению структуры «Листа ожидания» – в последние годы в него включают меньше пациентов, инфицированных HCV, эти больные более стабильны, что снижает смертность в Листе, в то же время более чем вдвое увеличился процент пациентов, выведенных из Листа в силу улучшения функции печени (E. Saez-Gonzalez, 2017 [2]). Выступление Р. Burra из университета Падуи (Италия) было посвящено эпидемиологии жировой болезни печени, в частности, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), частота которого в популяции с каждым годом растет. Эта тенденция имеет разные негативные последствия – с одной стороны, она приводит к повышению частоты ГЦР на фоне цирроза в исходе НАСГ, а с другой – к ухудшению качества донорских органов, в этом вопросе все надежды возлагаются на технологии экстракорпоральной перфузии печеночного графта.

В большинстве случаев ГЦР возникает на фоне цирроза печени, и эти пациенты часто нуждаются в трансплантации печени. Ее прове-

дение возможно не всегда и зависит от баланса между предполагаемой пользой (предстоящей продолжительностью жизни) и риском хирургических осложнений, связанных с операцией, повышением частоты сердечно-сосудистых и общих онкологических рисков на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии у реципиентов.

Выбор оптимальной тактики лечения каждого конкретного пациента должен быть обоснован. В действующих рекомендациях Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени (2018) отдается предпочтение барселонской классификации ГЦР (BCLC), преимущество которой заключается в возможности предложить одну из нескольких терапевтических тактик в зависимости от тяжести состояния пациента и стадии опухоли. Но даже такой «запас» вариантов бывает недостаточен на практике, например, в отношении пациентов, перенесших неoadъювантную терапию. Кроме того, в ней не учитываются биологические маркеры ГЦР. Алгоритм BCLC компенсирует недостаток пластичности, оставляя врачу право применять стратегии, изначально рассчитанные для более легких или тяжелых случаев в зависимости от индивидуальных особенностей пациента. Проф. V. Mazzaferro признал возможность такой тактики преимущественной на фоне других классификаций с более жесткими рамками. Однако оптимальным видится детерминированный алгоритм, который учитывал бы большее число параметров пациента и предлагал бы индивидуальную стратегию лечения, не оставляя такой субъективной компоненты, как мнение отдельного специалиста.

Тенденция к использованию биологических параметров опухоли для подбора оптимального метода лечения отразилась не только на хирургических концепциях, но и сильно повлияла на направление поиска системной терапии. В 2014 г. J.M. Llovet опубликовал статью, в которой проанализировал имеющийся арсенал препаратов и заключил, что сорафениб оказался единственным средством с доказанной эффективностью [3]. К настоящему времени, с одной стороны, исследованы механизмы резистентности к сорафенибу, а с другой – активно разрабатываются альтернативы этому препарату. Проф. R.M. Ghobrial из медицинского колледжа Вейла Корнуелла (Нью-Йорк, США) представил обзор новых тенденций в системной терапии ГЦР, и этот список не ограничивается ингибиторами контрольных точек. В процитированной статье I. Melero из Nature review [4] перечислено полторы дюжи-

ны перспективных агентов иммунотерапии ГЦР (табл. 1). Стоит отметить, что 6 из них формально относятся к вакцинам.

Таблица 1. Иммунотерапевтические агенты на стадии разработки и уже подтвердившие свою эффективность
Table 1. The immunotherapeutic agents being under development and having proved effective

Вакцины	
<ul style="list-style-type: none"> – Вакцины на основе дендритных клеток – Вакцины на основе аутологичного гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) – Вирусные векторные вакцины – Вакцины на основе мРНК – Мультипептидные вакцины – Локальная виротерапия 	
Мишени модуляторных моноклональных антител	
<ul style="list-style-type: none"> – 4-й антиген цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA4) – 1-й белок программируемой клеточной гибели (PD1) – PD1 лиганд 1 (PDL1) – CD137 – OX40 – 3-й белок гена активации лимфоцитов (LAG3) – Т-клеточный иммуноглобулин и домен муцина-3 (TIM3) – Гликокортикоид-индуцированный рецептор фактора некроза опухолей (GITR) – CD27 	
Адаптивная Т-клеточная терапия	
<ul style="list-style-type: none"> – Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты – Химерные антигенные рецепторы (CARs) – CAR-трансдуцированные Т-лимфоциты 	

Также R.M. Ghobrial привел таблицу из базы исследований ClinicalTrials.gov с длинным перечнем лекарственных агентов, проходящих III фазу клинических исследований (табл. 2).

Особое внимание практически в каждом докладе уделялось блокаторам контрольных точек. Проф. H. Metselaar удачно сравнил этот интерес с любопытством по отношению к новым членам в команде. Проф. R.M. Ghobrial приводил данные исследований CheckMate040 и KeyNote-224, показавших впечатляющие результаты ниволумаба и пембролизумаба в качестве препаратов второй линии лечения ГЦР. В процитированном обзоре M. Kudo [5] перечислены проводимые исследования (табл. 3). Проф. B. Sangro из университета Наварры (Испания) привел клинические случаи успешного лечения генерализованных форм ГЦР.

Открытым вопросом остается поиск оптимального сочетания хирургических и терапевтических методик – курсов химио- и иммунотерапии, процедур трансартериальной химиоэмболизации, радиочастотной абляции, дистанционной лучевой

Таблица 2. Группы биологических агентов, перспективных в контексте лечения гепатоцеллюлярного рака
Table 2. Groups of the biological agents promising for hepatocellular cancer treatment

III фаза исследований	<p>Антиангиогенные агенты: VEGF, VEGFR, VEGFR2, VEGFR2/3, c-KIT, PDGFR, эндоглин;</p> <p>Таргетные агенты: MET, MET/тубулин, рецепторы ретиноевой кислоты, аргининовая деиминаза, рецептор ангиопоетина-1;</p> <p>Эпигенетические модуляторы: DNMT, miR494, гистоновая деацетилаза, miR-34, EGFR/HER2;</p> <p>Ингибиторы клеточного цикла и антипролиферативные агенты: mTOR, TGF-βR1, MET, FGFR1-4, FGFR3, аврора-киназы, EGFR, AKT, MEK, RAF, PLK1</p> <p>Про-апоптотные и повреждающие ДНК агенты: TRAIL-R1, PARP, BCL2, BCLX;</p> <p>Иммунные модуляторы: STAT3, CTLA-4, PD-1, белок S100A9;</p> <p>Другие: рецепторы аденозина A3, глипикан-3, фосфлипиды раковых стволовых клеток, протеасомы;</p>
I-II фазы исследований	Сигнальные пути TGF- β , FGF19/FGFR4, RAS
Новые механизмы	ДНК и микро-РНК таргетные агенты

терапии, резекции, и, конечно, трансплантации. У каждого из этих методов есть свои ограничения и противопоказания к применению у отдельных пациентов. К тому же не во всех центрах есть доступ ко всем методикам. Конференция не ставила задачей подведение общего знаменателя в этом вопросе, тем не менее, в отдельную секцию были выделены выступления о «западном» и «восточном» подходах.

Позицию условного Запада представлял доктор F. Yao из университета Сан-Франциско. Он уделил внимание диагностике ГЦР при помощи контрастно-усиленного ультразвукового исследования, рутинно применяемого в США. Данный метод позволяет дифференцировать ГЦР за счет характерного симптома «вымывания» в сочетании с диагностическим алгоритмом, одобренным американской ассоциацией по изучению заболеваний печени в 2011 г., который дает хорошие результаты [6]. С его точки зрения, эффективность резекции печени по онкологическим показаниям в предтрансплантационном периоде является важным предиктором для прогноза пересадки. Если корректно подойти к отбору пациентов, то среди них выживаемость как изначально удовлетворявших миланским критериям, так и тех, кто перенес down-stage-терапию, оди-

Таблица 3. Ингибиторы контрольных точек – исследования, проводившиеся в 2018 г. (по данным Kudo)
Table 3. Checkpoint inhibitors; Trials conducted in 2018 (Kudo data)

Препарат	Название исследования	Номер в базе ClinicalTrials.gov	Фаза	Число пациентов	Линия терапии	Дизайн	Цель исследования
Ниволумаб/ Ипилимумаб	CheckMate 040	NCT01658878	I/II	42	1–2	1-я когорта: увеличение дозы	Ограничение дозы токсичностью, среднее время выживаемости
	CheckMate 040	NCT01658878	I/II	214	1–2	2-я когорта: расширение показаний к максимальной дозе	Оценка ответа на терапию overall response rate
	CheckMate 040	NCT01658878	I/II	200	1	3-я когорта: ниволумаб vs сорафениб	Оценка ответа на терапию
	CheckMate 040	NCT01658878	I/II	120	2	4-я когорта: ниволумаб + ипилимумаб	Безопасность, переносимость
	CheckMate 040	NCT01658878	I/II	—	1	5-я когорта: ниволумаб Child B	Оценка ответа на терапию
	CheckMate 040	NCT01658878	I/II	—	1	6-я когорта: ниволумаб + кабозантиниб	Оценка ответа на терапию
	CheckMate 040	NCT01658878	I/II	—	1	7-я когорта: ниволумаб + ипилимумаб+ кабозантиниб	Оценка ответа на терапию
	CheckMate 459	NCT02576509	III	726	1	Ниволумаб vs сорафениб	Время до прогрессирования, общая выживаемость
Пембролизумаб	KEYNOTE-224	NCT02702414	II	100	2	Пембролизумаб (1 arm)	Оценка ответа на терапию
	KETNOTE-240	NCT02702401	III	408	2	Пембролизумаб vs плацебо	Выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость
Дурвалумаб/ тремелимуаб	—	NCT02519348	II	144	1–2	Дурвалумаб (Arm A) Тремелимуаб (Arm B) Дурвалумаб + тремелимуаб (Arm C)	Безопасность, переносимость
Дурвалумаб + тремелимуаб	—	NCT028211754	I/II	—	ТАХЭ/ РЧА	1-я группа	Безопасность, переносимость
Дурвалумаб + тремелимуаб vs сорафениб	—	NCT03298451	III	—	1	Дурвалумаб + тремелимуаб vs сорафениб	Общая выживаемость
MSBoo11359C (PD-L1 Ab + TGFB Trap)	—	NCT02699515	I	—	1	1-я группа	Безопасность, переносимость
PDR001 + INC280	—	NCT02795429	I/II	—	1–2	PDR001 + INC280	Безопасность, общая выживаемость
LY3300054 + LY3321367	—	NCT03099109	I/II	—	1–2	LY3300054 + LY3321367	Безопасность, общая выживаемость

наковы [7]. Корреляция высокого дооперационного уровня АФП с худшей выживаемостью после трансплантации при сопоставимых размерах опухоли показана в исследованиях N. Metha [8] и С. Divoux [9]. Во Франции в соответствии с национальными рекомендациями уровень АФП введен в балльную шкалу оценки риска рецидива

ГЦР в трансплантате. Кроме того, доктора стараются учитывать степень дифференцировки ГЦР, даже было высказано предположение, что любой узел размерами более 1 см является показанием к диагностической биопсии. Западный мир активно ищет новые параметры для оценки рисков – университет Торонто (Канада) в 2016 г. опубли-

ковал работу, где к критериям отбора пациентов на трансплантацию были отнесены в том числе расположение узлов (интрапаренхиматозно, без инвазии в крупные сосуды), отсутствие признаков истощения на фоне онкопроцесса и высокая или умеренная степень дифференцировки опухоли [10]. В то же время проведение биопсии не является общепринятым, так как теоретически может провоцировать микрососудистую инвазию; в 8% случаев низкодифференцированный ГЦР не распознается при исследовании биоптата. В ретроспективном исследовании Nameed среди пациентов, соответствовавших миланским критериям, 5-летняя выживаемость реципиентов после трансплантации с исходным АФП менее 100 нг/мл составляла 80%, а реципиентов с уровнем АФП более 1000 нг/мл – только 52% [11]. На данный момент в рамках национального протокола США всем кандидатам на трансплантацию с АФП более 1000 нг/мл показана down-stage-терапия с целью снизить АФП до уровня менее 500 нг/мл. Пациентам, у которых уровень АФП не снизился, в трансплантации печени отказывают.

«Взгляд с востока» – обзор данных от Турции до Японии – представлен доктором Avi Soin из клиники Меданта в Индии и скорее дополнял сказанное западными коллегами, нежели вступал в противоречие: такая же тенденция к учету биомаркеров, избирательное расширение миланских критериев. В географической Азии чаще применяют позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) со фтордезоксиглюкозой (ФДГ), кроме АФП иногда опираются на DCP и оценку по шкале MoRAL [12]. Крупные центры в различных странах разрабатывают свои критерии и в разной степени ориентируются на западных коллег. Особенностью Востока является большая доля трансплантаций от живых доноров и часть включенных в доклад центров (например, клиника Флоренс Найтингейл (Стамбул, Турция) или университетская клиника Анкары) используют более широкие критерии для кандидатов на такие операции. Впечатляюще выглядит многоцентровое исследование в Японии – 5-летний риск рецидива 8% у когорты пациентов «в Милане» либо «вне Милана, но с АФП менее 115 и отсутствием метастазов по данным ПЭТ». Для сравнения, среди пациентов, не попавших в эти критерии, риск рецидива составляет 53% в течение 5 лет после трансплантации [13].

Среди экспертов нет согласованного мнения и по вопросу лечения больных ГЦР в «Листе ожи-

дания» трансплантации печени. Существуют страны, где люди длительно находятся в «Листе ожидания», и логично пытаться лечить ГЦР в это время. В этом случае ответ пациента на терапию может также считаться фактором прогноза рецидива в трансплантате. Первым в течение встречи эту мысль высказал V. Mazzaferro, во многом сформулировав общее мнение по данному вопросу. В целом эксперты предлагают от 3 до 6 месяцев в качестве периода наблюдения для оценки ответа на терапию. Представлено сравнение эффективности различных критериев и классификаций в прогнозировании результатов трансплантации печени, данные которого суммированы в табл. 4 и 5.

Обсуждение этических вопросов – не самая ожидаемая тема на клинической конференции, но по факту она очень важна. «Лист ожидания» невозможен без формализованного алгоритма отбора реципиента, а значит, необходимо принять некоторые моральные ориентиры, и лучше, чтобы они были универсальными во всем медицинском сообществе. Говоря о трансплантациях от посмертного донора, проф. V. Mazzaferro обратил внимание, что рекомендации EASL от 2018 г. [14] упускают значимые этические моменты. С его точки зрения, нужно найти баланс между пользой для конкретного пациента и пользой для общества в целом. Улучшение прогноза по ГЦР наблюдается у всех пациентов из «Листа ожидания», кто перенес трансплантацию. При этом стоит отметить, что среди пациентов с ГЦР есть люди, у которых даже без трансплантации относительно хороший прогноз выживания (1 узел 2–3 см, который был иссечен или подвергся деструкции другим путем, АФП менее 20 по данным Metha, 2013). Был озвучен вопрос о целесообразности введения этих пациентов в «Лист ожидания» на общих основаниях, без предпочтений, обычных для больных с ГЦР. В то же время есть пациенты с очень высоким риском рецидивирования и сравнительно низким прогнозом выживаемости после трансплантации печени. Идеальный алгоритм распределения донорских органов, по мнению собравшихся, должен учитывать эти факторы, однако его разработка – все еще дело будущего.

Вопросы прижизненного донорства также затрагивают этические аспекты. На сегодняшний день большинство таких трансплантаций производят на географическом Востоке, но постепенно и в западных центрах процент операций от живых доноров нарастает. Исследования под-

Таблица 4. Критерии отбора пациентов с гепатоцеллюлярным раком на трансплантацию
Table 4. Criteria for the selection of hepatocellular cancer patients for transplantation

Название	Морфологические критерии	Биологические критерии	Данные о выживаемости
Милан	1 узел < 5 см; 3 узла < 3 см каждый	Нет	4 года – 85%
Сан-Франциско	1 узел < 6,5 см; 2–3 узла < 4,5 см каждый; Сумма диаметров узлов < 8 см	Нет	5 лет – 72,4%
Памплона	1 узел < 6 см; 2–3 узла < 5 см каждый	Нет	5 лет – 79%
Эдмонтон	1 узел < 7,5 см; Множественные узлы < 5 см каждый	Нет	4 года – 82,9%; 4 года без рецидива – 76,8%
Даллас	1 узел < 6 см; 2–4 узла < 5 см каждый	Нет	5 лет без рецидива – 63%
Валенсия	1–3 узла < 5 см каждый; Сумма диаметров < 10 см	—	5 лет – 67%
Up-to-Seven	Диаметр наибольшего узла + их количество < 7, при отсутствии микрососудистой инвазии	Нет	5 лет – 71%
Ханчжоу	Сумма диаметров < 8 см; Сумма более 8 + дифференцировка G1–II	При диаметре более 8, АФП < 400 нг/мл	5 лет – 70,7%; 5 лет без рецидива – 62,4%
Рим	Сумма диаметров < 8 см	АФП < 400 нг/мл	5 лет – 74,4%
Варшава	UCSF или Up-to-Seven	АФП < 100 нг/мл	5 лет – 100%
Женева	Общий объем опухоли < 115 см ³	АФП < 400 нг/мл	4 года – 78%
Торонто	Миланские критерии	АФП < 500 нг/мл	5 лет – 78%
	Любой размер/число узлов; Дифференцировка G1–2; Нет симптомов, ассоциированных с онкозаболеванием	АФП < 500 нг/мл	5 лет – 68%
Metroticket 2.0	Up-to-Seven Up-to-Five Up-to-Four	АФП < 200 нг/мл АФП < 400 нг/мл АФП < 500 нг/мл	5 лет – 75%
Национальные критерии США	Миланские критерии либо пациенты после down-stage-терапии, удовлетворяющие миланским критериям	При АФП > 1000 нг/мл показано снижение до уровня < 500 нг/мл	—
TTV + AFP	TTV < 115 см ³	АФП < 400 нг/мл	—
pre-MoRAL	Размер максимального узла	АФП, NLR	5 лет в зависимости от группы риска: низкий – 95%, ниже среднего – 75%, выше среднего – 48%, высокий – 17%
Токио (правило 5–5)	Не более 5 узлов, не более 5 см	—	5-летняя безрецидивная выживаемость – 94%
Киото	Не более 10 узлов, суммарно не более 5 см	DCP < 400	За 5 лет общая выживаемость 80–87%, рецидив опухоли 5–7%
Асан	Не более 6 узлов, диаметр менее 5 см, без макроваскулярной инвазии	—	5-летняя выживаемость – 76%
Кюсю	Любое количество узлов, менее 5 см в диаметре	DCP < 300	5-летняя выживаемость – 82%
Турция	Интрапаренхиматозные узлы без вовлечения воротной вены	—	5-летняя выживаемость – 56%
Самсунг	Не более 7 узлов, не более 6 см	АФП < 1000 нг/мл	5-летняя выживаемость – 90%
Меданта	Интрапаренхиматозные узлы без вовлечения крупных сосудов	—	5-летняя выживаемость – 65%

Таблица 5. Прогностические шкалы результатов трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке
Table 5. Prognostic scores for liver transplantation outcome in hepatocellular cancer

Название шкал	Когда применим	Параметры	Формула и диапазон значений	Параметр прогноза
MoRAL	До ОТП и интраоперационно	NLR > 5 (6 б), АФП > 200 (4 балла), максимальный диаметр > 3 см (3 балла), дифференцировка G4 (6 баллов), сосудистая инвазия (2 балла), максимальный диаметр > 3 см (3 балла), количество узлов > 3 (2 балла)	0–2 низкий риск 3–6 средний риск 7–10 высокий риск >10 очень высокий риск	Безрецидивная выживаемость
HALT-HCC	До ОТП	Опухолевая нагрузка (ОН = количество узлов + максимальный диаметр), АФП, MELD-Na	$1,27 \cdot \text{ОН} + 1,85 \cdot \ln \text{АФП} + 0,26 \cdot \text{MELD-Na}$	Выживаемость
French-Model	—	Количество узлов 1–3 (0 баллов), 4 и более (1 балл); Максимальный диаметр менее 3 см (0 баллов), 3–6 см (1 балл), 6 и более (4 балла); АФП < 100 (0 баллов), 100–1000 (2 балла), > 1000 (3 балла)	0–2 низкий риск > 2 высокий риск	Безрецидивная выживаемость
Metroticket 2.0	До ОТП	Количество узлов, максимальный диаметр, АФП	http://www.hcc-olt-metroticket.org/	Общая выживаемость
Эдмондсон	После ОТП	Размер узла, степень дифференцировки	$0,382 \times (\text{размер в см}) + 1,613 \times (\text{при G3–4})$ Порог рассчитанного показателя 2,3	Общая выживаемость через 1, 3, 5 лет – 87, 74, 68% при безрецидивной выживаемости – 94, 81, 78%

твердили, что общая выживаемость реципиентов и сроки рецидивов опухолей не зависят от типа донора. Если этический вопрос о допустимости использования прижизненного донорства в целом решен за счет детального обследования и подробного информирования, то вопрос выбора когорты пациентов с ГЦР, для которых допустима трансплантация от живого донора, пока открыт. Имеем ли мы право брать у живого донора фрагмент печени, понимая, что с высокой вероятностью ГЦР у реципиента вернется в течение нескольких лет? С другой стороны, имеем ли мы право отказывать в помощи, если донор, несмотря на эти риски, хочет помочь своему близкому человеку? Окончательного решения этой дилеммы к концу мероприятия найдено не было, однако рабочая группа сошлась во мнении, что критерии включения в программу трансплантации должны быть различными для тех, кто поступает в «Лист ожидания» печени от посмертного донора, и тех, у кого есть живой донор. Как правило, для показаний к трансплантации от живого донора используются более расширенные критерии, чем для включения в «Лист ожидания».

Блок докладов, посвященный ведению реципиентов печени, открыла доктор S. Bhoori – представитель группы V. Mazzaferro из Милана. Тема была разбита на три категории: 1) снижение рисков на предоперационном этапе – данные и выводы соответствовали общим положениям, высказанным другими учеными; 2) коррекция послеоперационного ведения с целью минимизации рисков рецидива; 3) лечение метастазов ГЦР в трансплантате. Последние два аспекта были вынесены для обсуждения отдельной рабочей группой. Несмотря на жаркую дискуссию, формулировки, предложенные для консенсуса, остались весьма осторожными. Реципиентам печени не рекомендованы протоколы иммуносупрессии, включающие циклоспорин, в целом желательна минимизация дозы ингибиторов кальциневрина. Что касается ингибиторов mTOR – концепция их использования для профилактики рецидива ГЦР основана на лабораторных исследованиях и в настоящий момент не подтверждена надежными клиническими данными [15]. В то же время использование этих препаратов позволяет снизить дозу ингибиторов кальциневрина, что отвечает целям профилактики онкозаболе-

ваний. Приведены данные успешного пилотного исследования профилактического приема сорафениба у реципиентов с высоким риском рецидива. Однако поскольку исследование небольшое, в итоговые рекомендации такая схема не вошла. S. Vhoogi разделила все рецидивы ГЦР на две категории – ранние и поздние. Ряд исследователей, в том числе проф. J. Lerut из университета Saint-Luc в Брюсселе (Бельгия), такое разделение не поддерживает, считая, что «поздние рецидивы» являются опухолями de novo и требуют другого подхода. Общий подход к таким пациентам «резецируйте, если это в Ваших силах». Говоря о системной терапии, на данный момент

сорафениб остается препаратом первой линии для пациентов с рецидивом ГЦР в трансплантате.

Фактически неисследованной остается иммунотерапия ГЦР у реципиентов печени. В литературе имеется 13 описаний (табл. 6) применения иммунотерапии (ниволумаб, ипилимумаб и пембролизумаб) у реципиентов печени, в 7 случаях – по поводу прогрессирования ГЦР. У 4 пациентов развились тяжелые отторжения, закончившиеся фатально. Пока эксперты сходятся во мнении о возможности применения иммунотерапии после трансплантации печени только в рамках клинических испытаний, возможно, на фоне предварительного назначения глюкокортикостероидов.

Таблица 6. Описанные в литературе случаи лечения реципиентов печени ингибиторами контрольных точек
Table 6. The reported cases of liver recipient treatments with checkpoint inhibitors from literature

#	Возраст	Вид рака	Время от операции до иммунотерапии	Препарат	Иммуносупрессия	Число введений	Отторжение?	Ответ на лечение	Авторы
1	70	ГЦР	8 лет	Пембролизумаб	Такролимус	8	Нет	Прогрессирование	Varkaris A., 2017
2	67	Меланома	8 лет	Ипилимумаб	Сиролимус	20	Нет	Стабилизация	Morales R., 2015
3	54	Немелкоклеточный рак легких	13 лет	Ниволумаб	Глюкокортикостероиды + такролимус + эверолимус	3	Нет	Прогрессирование	Biondani P., 2017
4	20	ГЦР	3 года	Ниволумаб	Сиролимус	2	Да	Неизвестно	Friend B., 2017
5	14	ГЦР	3 года	Ниволумаб	Такролимус	1	Да	Неизвестно	Friend B., 2017
6	41	ГЦР	2 года	Ниволумаб	Такролимус	15	Нет	Прогрессирование	De Toni E., 2017
7	62	Меланома	6 лет	1) Ипилимумаб; 2) Пембролизумаб	Сиролимус, мофетила микофенолат	1) 8; 2) 25	1) Нет 2) Нет	1) Прогрессирование; 2) Частичный ответ	Kuo J., 2017
8	67	Окулярная меланома	18 месяцев	Ипилимумаб	Преднизолон 10 мг	1	Да	Прогрессирование	Dueland S., 2018
9	57	ГЦР	3,5 года	Пембролизумаб, Сорафениб	Такролимус, мофетила микофенолат, преднизолон	14	Нет	Полный радиологический ответ	Rammohan A., 2017
10	59	Меланома	8 лет	Ипилимумаб	Такролимус	4	Нет	Прогрессирование	Ranganath H., 2015
11	35	Меланома	20 лет	Пембролизумаб	Такролимус	2	Нет	Полный радиологический ответ	Schvartsman G., 2017
12	53	ГЦР	3 года	Ниволумаб	Эверолимус	1	Да	Неизвестно	Gassmann et al., 2018
13	51	ГЦР	8 месяцев	Ниволумаб	Такролимус, эверолимус	11	Нет	Прогрессирование	Bogomolov et al., 2019

Опухоли желчных протоков

Второй по значимости темой были вопросы опухолей желчных протоков. На протяжении последних сорока лет заболеваемость холангиокарциномой (ХГК) изменила свою структуру. На примере США показано, что при стабильной частоте внепеченочных опухолей (около 1:100 000 чел/год) частота диагностики внутрипеченочных ХГК выросла втрое [16]. Доктор М. Jalve (университет Техаса, США) склонен объяснять это в первую очередь лучшим качеством диагностики, однако доказанным фактом является повышение частоты ХГК у пациентов с метаболическим синдромом [17]. Резекция считается предпочтительным вариантом лечения на первом этапе, однако она не всегда выполнима из-за размеров или сложной локализации опухоли, наличия у пациента цирроза или отдаленных метастазов.

В рекомендациях по диагностике и лечению внутрипеченочной ХГК от 2014 г. [18] только 30–40% случаев относились к резектабельным, а 5-летняя выживаемость при радикальной резекции составляла не более 40%, при этом частота рецидива за это время достигала 60–70%. Таким пациентам не рекомендована трансплантация печени из-за большой частоты рецидивов, однако эти рекомендации основаны на очень скромном мировом клиническом опыте и не разделяют пациентов с циррозом и без него. Доктор G. Sapisochin (Торонто, Канада) представил данные ретроспективного исследования 29 реципиентов печени, в эксплантате которых были выявлены узлы ХГК менее 2 см [19]. Пятилетняя выживаемость этих пациентов составила 73%. Прогноз выживаемости неоперабельных пациентов с ХГК остается достаточно пессимистичным.

Процитированные доктором М. Jalve обзоры и исследования 2014 г. демонстрируют весьма низкую эффективность химиотерапевтического лечения распространенных опухолей – общая выживаемость не более 14 месяцев вне зависимости от схем лечения [20, 21]. Оптимистичней выглядят результаты исследования Тао среди пациентов с неоперабельной внутрипеченочной ХГК: после комбинированного лечения в режиме химиотерапия + лучевая терапия, 3-летняя выживаемость составила 78% [22]. Как и во многих других областях, молекулярно-генетический подход показал новые пути потенциального воздействия на опухоли желчных протоков. В докладе М. Jalve были показаны различия внутри- и

внепеченочных ХГК и рака желчного пузыря на генетическом уровне [23] (табл. 7). На протяжении последних 10 лет ведутся исследования в отношении некоторых описанных механизмов. Среди них ингибиторы мутаций изоцитратной дегидрогеназы (IDH 1/2), например ивосидениб [24], и агенты, влияющие на сигнальный путь рецепторов фактора роста фибробластов FGFR [25].

Таблица 7. Данные генетического профилирования опухолей желчных протоков различной локализации

Table 7. Genetic profiling data for bile duct tumors from different anatomical locations

Гены	Холангиокарцинома, %	Опухоль Клатскина, %	Рак желчного пузыря, %
ERBB2	4	11	16
BRAF	5	3	1
KRAS	22	42	11
PI3KCA	5	7	14
FGFR1-3	11	0	3
CDKN2A/B	27	17	19
IDH1/2	20	0	0
ARID1A	18	12	13
MET	2	0	1

Доктор J. Heimbach (Рочестер, США) рассказала об опыте клиники Мейо в отношении пациентов с опухолью Клатскина. В контексте диагностики стоит отметить рутинное использование цитологического исследования, а при возможности – FISH-реакций, как более чувствительного метода, выполнение компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии для определения объема вовлеченных сосудов и протоков. Всем пациентам проводят дифференциальную диагностику с IgG4-ассоциированным холангитом. Чаще всего объем резекции включает – гемигепатэктомию, резекцию ворот печени, экстирпацию холедоха, регионарную лимфаденэктомию. Радикальность резекции в больших центрах удается соблюсти в 70–80% случаев, однако 5-летняя выживаемость у пациентов после операции составляет только 43% [26]. С 1993 г. в клинике Мейо существует программа трансплантации печени пациентам с опухолью Клатскина. В эту программу отбираются пациенты с локализацией нерезектабельной опухоли выше пузырного протока, диаметром менее 3 см, ранее не переносившие резекций или трансперитонеальных биопсий. На первом этапе всем пациентам проводили комбинированную химио-

и лучевую терапию. Затем отсутствие отдаленных метастазов подтверждалось лапароскопически. За 25 лет по этому протоколу произведены 211 трансплантаций печени, 10-летняя выживаемость пациентов составила 62%. Стоит отметить, что факторами положительного прогноза выживаемости ожидаемо оказался размер опухоли эксплантата менее 2 см, а также развитие ХГК на фоне первичного склерозирующего холангита, выживаемость этих пациентов составила около 70%. Доктор J. Heimbach процитировала ретроспективный анализ C.G. Ethun, пришедшего к схожему мнению относительно эффективности трансплантации [27], однако надежных проспективных исследований на данный момент нет.

Трансплантация при поражении печени метастазами нейроэндокринных опухолей и колоректального рака

Резонансная тема о приемлемости трансплантации печени по поводу метастатического поражения была раскрыта в двух докладах, итоговый посыл которых состоял в перспективности такого метода лечения для тщательно отобранной когорты пациентов.

Доктор J. Eason (университет Теннесси, США) представил еще не опубликованные данные из его клиники. В трансплантационную программу попадали пациенты с метастазами нейроэндокринного рака в печень после проведения резекции или абляции, с индексом Ki67 менее 10%, которые не прогрессировали в течение 6 недель после проведенного лечения. В «Листе ожидания» эти пациенты получали приоритет, аналогичный пациентам с ГЦР. Гепатэктомии проводили с резекцией нижней полой вены или диафрагмы при подозрении на вовлечение этих зон в патологический процесс. В послеоперационном периоде пациенты получали иммуносупрессию без глюкокортикостероидов, предпочтительно монотерапию эверолимусом. Для выявления рецидива опухоли использовали регулярные КТ-исследования, для лечения — протоколы на основе октреотида, 5-фторурацила, авастина, калецитабина, а также хирургическую резекцию и стереотаксическую лучевую терапию. На протяжении 9 лет протокол был применен к 9 пациентам. На данный момент среди пациентов 5-летняя выживаемость составляет 76%, при этом у 64% пациентов течение безрецидивное.

В 2015 г. были опубликованы пилотные данные исследования SECA-1 [28], показавшие 5-летнюю

выживаемость 60% у пациентов без поражения регионарных лимфоузлов после 6-недельной химиотерапии. На конференции проф. P.D. Line (университетский госпиталь Осло, Норвегия) представил данные еще не опубликованного исследования SECA-2. В него вошли 15 человек, продемонстрировавших положительную динамику на проведение химиотерапии, 6 пациентов перенесли предварительно резекцию или абляцию. На момент доклада медиана наблюдения составила 36 месяцев, 5-летняя выживаемость — 83%. Исследование H. Grut 2017 г. выявило отсутствие значимой разницы в частоте метастазов в легкие у реципиентов печени относительно контрольной группы [29]. Из 15 пациентов, включенных в исследование SECA-2, в 10 случаях в процессе наблюдения не выявлено метастазов. При прогрессировании опухоли применяли агрессивную хирургическую тактику — резекции легкого, печени, лимфоузлов, проведение лучевой терапии. На данный момент 4-летняя выживаемость после возврата опухоли составляет 73%. Проф. P.D. Line выделяет две актуальные проблемы. Во-первых, ведется поиск оптимальных предикторов безрецидивного посттрансплантационного периода. Внимание исследователей привлекает ПЭТ со ФДГ [30]. Второй актуальной проблемой является острый недостаток донорских органов, классический путь ее разрешения — применение расширенных критериев к отбору графта. Специалисты университета Осло предлагают оригинальное решение проблемы в протоколе RAPID [31], сочетающем техники трансплантации фрагмента печени и двухэтапной гепатэктомии.

Опухоли печени у детей

Отдельная сессия из двух докладов была посвящена вопросам детской онкологии и гепатологии. Проф. M. Rela (Ченнай, Индия) рассказал о положительной мировой динамике в лечении гепатобластомы у детей. Несколько лет назад был создан всемирный регистр опухолей печени у детей (CHIC) [32], существование которого помогает в разработке оптимальных подходов к лечению. Для оценки поражения при гепатобластоме используется шкала PRETEXT [33], в качестве первого этапа лечения рекомендована химиотерапия, ответ на которую можно оценить после первых двух циклов лечения. Хирургическое вмешательство рекомендовано в качестве второй линии, предпочтение отдается резекции, ее опти-

мальный объем – не менее 1 см от края опухоли. Трансплантация печени рекомендована пациентам, у которых выполнение резекции невозможно в силу анатомического положения опухоли. Обзорный доклад проф. Т. Hibi (Кумамото, Япония) преимущественно касался ГЦР в педиатрической практике. В большинстве случаев опухоль диагностируется на поздней стадии у детей 15–19 лет, у многих пациентов она развивается в неизменной печени. Возможный пример алгоритма лечения был заимствован из работы R. Khanna 2018 г. [34]. По данным ретроспективных исследований, результаты трансплантации печени по поводу ГЦР в педиатрической практике сопоставимы с результатами аналогичного лечения у взрослых.

Заключение

Конференция-консенсус ILTS оказалась весьма насыщенным мероприятием. За один день ведущие специалисты в сферах гепатологии и онкологии обменялись мнениями по наиболее актуальным проблемам. В качестве ключевых трендов хотелось бы отметить:

- изменяется этиологическая структура гепатоцеллюлярного рака. На смену вирусным гепатитам приходит неалкогольный стеатогепатит;
- парадигма «трансплантация как можно скорее» в отношении пациентов с гепатоцеллюляр-

ным раком с риском раннего прогрессирования сменилась на подход «полечим и посмотрим»;

- обсуждается предложение лишить пациентов с очень низким риском прогрессирования гепатоцеллюлярного рака приоритета в «Листе ожидания»;

– расширяется выбор терапевтических агентов для лечения гепатоцеллюлярного рака, и было бы здорово, если бы это многообразие коснулось и реципиентов тоже;

- молекулярно-генетический метод позволяет разрабатывать принципиально новые подходы к лечению различных опухолей печени;

– существующие программы трансплантации печени пациентам с опухолями желчных протоков нуждаются в доработке, при этом, если опухоль развилась на фоне предсуществовавшей патологии и не была дифференцируема на этапе обследования – прогнозы для пациентов могут быть неплохими;

- вопросы трансплантации печени по поводу метастазов нейроэндокринных опухолей и колоректального рака остаются малоизученными и вызывают неоднозначное отношение в научном сообществе;

– тенденция к объединению мирового опыта педиатрической онкогепатологии положительно отразилась на результатах лечения пациентов.

Литература / References

1. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1459–1544. PMID: 27733281 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31012-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31012-1)
2. Saez-Gonzalez E, Vinaixa C, San Juan F, Hontangas V, Benlloch S, Aguilera V, et al. Impact of hepatitis C virus (HCV) antiviral treatment on the need for liver transplantation (LT). *Liver Int*. 2018;38(6):1022–1027. PMID: 29105320 <https://doi.org/10.1111/liv.13618>
3. Llovet JM. Liver cancer: time to evolve trial design after everolimus failure. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(9):506–507. PMID: 25091613 <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.136>
4. Melero I, Berman DM, Aznar MA, Korman AJ, Gracia JLP, Haanen J. Evolving synergistic combinations of targeted immunotherapies to combat cancer. *Nat Rev Cancer*. 2015;15(8):457–472. PMID: 26205340 <https://doi.org/10.1038/nrc3973>
5. Kudo M. Combination Cancer Immunotherapy in Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*. 2018;7(1):20–27. PMID: 29662830 <https://doi.org/10.1159/000486487>
6. Bruix J, Sherman M. American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011;53(3):1020–1022. PMID: 21374666 <https://doi.org/10.1002/hep.24199>
7. Yao FY, Mehta N, Flemming J, Dodge J, Hameed B, Fix O, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology*. 2015;61(6):1968–1977. PMID: 25689978 <https://doi.org/10.1002/hep.27752>
8. Mehta N, Guy J, Frenette CT, Dodge JL, Osorio RW, Minteer WB, et al. Excellent Outcomes of Liver Transplantation Following down-Staging of Hepatocellular Carcinoma to Within Milan Criteria: A Multicenter Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):955–964. PMID: 29175528 <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.11.037>
9. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology*. 2012;143(4):986–994.e3; quiz e14–5. PMID: 22750200 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.05.052>
10. Sapisochin G, Goldaracena N, Laurence JM, Dib M, Barbas A, Ghane-kar A, et al. The extended Toronto criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: A prospective validation study. *Hepatology*. 2016;64(6):2077–2088. PMID: 27178646 <https://doi.org/10.1002/hep.28643>
11. Hameed B, Mehta N, Sapisochin G, Roberts JP, Yao FY. Alpha-fetoprotein level > 1000 ng/mL as an exclusion criterion for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria. *Liver Transpl*. 2014;20(8):945–951. PMID: 24797281 <https://doi.org/10.1002/lt.23904>
12. Halazun KJ, Najjar M, Abdelmessih RM, Samstein B, Griesemer AD, Guarrera JV, et al. Recurrence after liver transplantation for HCC—a new MORAL to the story. *Ann Surg*. 2017;265(3):557–564. PMID: 27611615 <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001966>
13. Takada Y, Kaido T, Shirabe K, Nagano H, Egawa H, Sugawara Y, et al. LTx-PET study group of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery and the Japanese Liver Transplantation Society. Significance of preoperative fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in prediction of tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma patients: a Japanese multicenter study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2017;24(1):49–57. PMID: 27806426 <https://doi.org/10.1002/jhbp.412>
14. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182–236. PMID: 29628281 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>
15. Llovet JM. Liver cancer: time to evolve trial design after everolimus failure. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(9):506–507. PMID: 25091613 <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.136>
16. Saha SK, Zhu AX, Fuchs CS, Brooks GA. Forty-Year Trends in Cholangiocarcinoma Incidence in the U.S.: Intrahepatic Disease on the Rise. *Oncologist*. 2016;21(5):594–599. PMID: 27000463 <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0446>
17. Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S, El-Serag HB, Davila JA, McGlynn KA. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. *Hepatology*. 2011;54(2):463–471. PMID: 21538440 <https://doi.org/10.1002/hep.24397>
18. Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, Llovet JM, Park JW, Patel T, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2014;60(6):1268–1289. PMID: 24681130 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.01.021>
19. Sapisochin G, Rodriguez de Lope C, Gastaca M, Ortiz de Urbina J, Suarez MA, Santoyo J, et al. "Very early" intrahepatic cholangiocarcinoma in cirrhotic patients: should liver transplantation be reconsidered in these patients? *Am J Transplant*. 2014;14(3):660–667. PMID: 24410861 <https://doi.org/10.1111/ajt.12591>
20. Lamarca A, Hubner RA, David Ryder W, Valle JW. Second-line chemotherapy in advanced biliary cancer: a systematic review. *Ann Oncol*. 2014;25(12):2328–2338. PMID: 24769639 <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu162>
21. Rogers JE, Law L, Nguyen VD, Qiao W, Javle MM, Kaseb A, et al. Second-line systemic treatment for advanced cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Oncol*. 2014;5(6):408–413. PMID: 25436118 <https://doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2014.072>
22. Tao R, Krishnan S, Bhosale PR, Javle MM, Aloia TA, Shroff RT, et al. Ablative Radiotherapy Doses Lead to a Substantial Prolongation of Survival in Patients With Inoperable Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Retrospective Dose Response Analysis. *J Clin Oncol*. 2016;34(3):219–226. PMID: 26503201 <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.61.3778>
23. Javle M, Bekaii-Saab T, Jain A, Wang Y, Kelley RK, Wang K, et al. Biliary cancer: Utility of next-generation sequencing for clinical management. *Cancer*. 2016;122(24):3838–3847. PMID: 27622582 <https://doi.org/10.1002/>

cncr.30254

24. Dang L, White DW, Gross S, Bennett BD, Ghobrial RM, Bittinger A, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature*. 2009;462(7274):739–744. PMID: 19935646 <https://doi.org/10.1038/nature08617>
25. Javle M, Lowery M, Shroff RT, Weiss KH, Springfield C, Borad MJ, et al. Phase II Study of BGJ398 in Patients With FGFR-Altered Advanced Cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(3):276–282. PMID: 29182496 <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.5009>
26. Komaya K, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Mizuno T, et al. Recurrence after curative-intent resection of perihilar cholangiocarcinoma: analysis of a large cohort with a close postoperative follow-up approach. *Surgery*. 2018;163(4):732–738. PMID: 29336813 <https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.08.011>
27. Ethun CG, Lopez-Aguilar AG, Anderson DJ, Adams AB, Fields RC, Doyle MB, et al. Transplantation Versus Resection for Hilar Cholangiocarcinoma: An Argument for Shifting Treatment Paradigms for Resectable Disease. *Ann Surg*. 2018;267(5):797–805. PMID: 29064885 <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002574>
28. Dueland S, Guren TK, Hagness M, Glimelius B, Line PD, Pfeiffer P, et al. Chemotherapy or liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer? *Ann Surg*. 2015;261(5):956–960. PMID: 24950280 <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000786>
29. Grut H, Solberg S, Seierstad T, Revheim ME, Egge TS, Larsen SG, et al. Growth rates of pulmonary metastases after liver transplantation for unresectable colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2018;105(3):295–301. PMID: 29168565 <https://doi.org/10.1002/bjs.10651>
30. Grut H, Revheim ME, Line PD, Dueland S. Importance of 18F-FDG PET/CT to select patients with nonresectable colorectal liver metastases for liver transplantation. *Nucl Med Commun*. 2018;39(7):621–627. PMID: 29683930 <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000843>
31. Line PD, Hagness M, Berstad AE, Foss A, Dueland S. A Novel Concept for Partial Liver Transplantation in Nonresectable Colorectal Liver Metastases: The RAPID Concept. *Ann Surg*. 2015;262(1):e5–9. PMID: 25692361 <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001165>
32. Czauderna P, Haerberleb B, Hiyamac E, Rangaswamid A, Ghobrial Krailoe RM, Maibach R, et al. The Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC): Novel global rare tumor database yields new prognostic factors in hepatoblastoma and becomes a research model. *Eur J Cancer*. 2016;52:92–101. PMID: 26655560 <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.09.023>
33. Towbin AJ, Meyers RL, Woodley H, Miyazaki O, Weldon CB, Morland B, et al. 2017 PRETEXT: radiologic staging system for primary hepatic malignancies of childhood revised for the Paediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT). *Pediatr Radiol*. 2018;48(4):536–554. PMID: 29427028 <https://doi.org/10.1007/s00247-018-4078-z>
34. Khanna R, Verma SK. Pediatric hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2018;24(35):3980–3999. PMID: 30254403 <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i35.3980>

Информация об авторах

Анна Погосовна Мальцева	аспирант кафедры хирургии с курсами онкологии, анестезиологии и реаниматологии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства ИППО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, https://orcid.org/0000-0003-1192-9598
Владимир Евгеньевич Сюткин	д-р мед. наук, профессор кафедры хирургии с курсами онкологии, анестезиологии и реаниматологии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства ИППО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, ведущий научный сотрудник ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0001-8391-5211
Илья Юрьевич Кольшев	канд. мед. наук, заведующий отделением хирургии № 1 ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, https://orcid.org/0000-0002-6254-130X
Владимир Сергеевич Рудаков	канд. мед. наук, врач-хирург ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, https://orcid.org/0000-0002-3171-6621
Дарья Сергеевна Светлакова	врач-хирург ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
Замин Афлатун оглы Садыхов	аспирант кафедры хирургии с курсами онкологии, анестезиологии и реаниматологии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства ИППО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, https://orcid.org/0000-0001-9594-7966
Юрий Дмитриевич Удалов	д-р мед. наук, заместитель генерального директора ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
Сергей Эдуардович Восканян	д-р мед. наук, заместитель главного врача по хирургической помощи ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, профессор кафедры хирургии с курсами онкологии, анестезиологии и реаниматологии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства ИППО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, https://orcid.org/0000-0001-5691-5398

Information about authors

Anna P. Maltseva	Postgraduate Fellow of the Surgery Department with the courses of Oncology, Anesthesiology and Resuscitation, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantation and Organ Donation, the Institute of Postgraduate Professional Education at the State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Medico-Biological Agency of the Russian Federation (FMBA), https://orcid.org/0000-0003-1192-9598
Vladimir E. Syutkin	Dr. Med. Sci., Professor of the Surgery Department with the courses of Oncology, Anesthesiology and Resuscitation, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantation and Organ Donation, the Institute of Postgraduate Professional Education at the State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Medico-Biological Agency of the Russian Federation (FMBA), Leading Researcher of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0001-8391-5211
Ilya Yu. Kolyshev	Cand. Med. Sci., Head of Surgery Department № 1, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Medico-Biological Agency of the Russian Federation (FMBA), https://orcid.org/0000-0002-6254-130X
Vladimir S. Rudakov	Cand. Med. Sci., Surgeon, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Medico-Biological Agency of the Russian Federation (FMBA), https://orcid.org/0000-0002-3171-6621
Darya S. Svetlakova	Surgeon, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Medico-Biological Agency of the Russian Federation (FMBA)
Zamin A. Sadykhov	Postgraduate Fellow of the Surgery Department with the courses of Oncology, Anesthesiology and Resuscitation, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantation and Organ Donation, the Institute of Postgraduate Professional Education at the State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Medico-Biological Agency of the Russian Federation (FMBA), https://orcid.org/0000-0001-9594-7966
Yuriy D. Udalov	Dr. Med. Sci., Deputy Director General, State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Medico-Biological Agency of the Russian Federation (FMBA)
Sergey E. Voskanyan	Dr. Med. Sci., Deputy Chief Doctor for Surgical Care at the State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Medico-Biological Agency of the Russian Federation (FMBA), Professor of the Surgery Department with the courses of Oncology, Anesthesiology and Resuscitation, Endoscopy, Surgical Pathology, Clinical Transplantation and Organ Donation, the Institute of Postgraduate Professional Education at the State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Medico-Biological Agency of the Russian Federation (FMBA), https://orcid.org/0000-0001-5691-5398

Статья поступила: 27.03.2019

Статья принята в печать: 17.05.2019

Received: March 27, 2019

Accepted for publication: May 17, 2019