

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-4-8-16

## СЛУЧАЙ УСПЕШНОЙ ДВУХЭТАПНОЙ РЕЗЕКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТА ПЕЧЕНИ ПО МЕТОДИКЕ ALPPS ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

Д.А. Гранов, В.Н. Жуйков, И.И. Тилеубергенов, И.О. Руткин, А.А. Поликарпов, А.Р. Шералиев, М.В. Роздобара

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В представленном наблюдении у пациента после выполненной трансплантации печени (ТП) в рамках Миланских критериев по поводу гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) через 16 месяцев выявлено прогрессирование заболевания в трансплантате, левом легком и бронхопульмональных лимфоузлах. На фоне проведения комбинированного лечения в виде химиоэмболизации печеночной артерии (ХЭПА), системной таргетной терапии и стереотаксической лучевой терапии на метастатический узел левого легкого достигнута стабилизация заболевания по внепеченочным очагам. В сложившейся ситуации резекция трансплантата печени рассматривалась нами как единственная лечебная опция, дающая шанс на значимое продление жизни пациента. Однако обширная резекция правой доли печени представлялась небезопасной ввиду ряда лимитирующих факторов: пограничный объем функционального резерва остающейся части печени: Future Liver Remnant (FLR) – 599 см<sup>3</sup> (32%); скорость элиминации индоциалина зеленого из плазмы – plasma disappearance rate (PDR) – 12,3%/мин; инвазия опухоли бассейна средней печеночной вены. В этом случае эмболизация правой ветви воротной вены (ПВВВ) могла способствовать викарной гипертрофии остающейся части печени, но срок ее ожидания обычно превышает три-четыре недели, и ПВВВ на тот момент уже была частично блокирована опухолью. Единственным вариантом хирургического вмешательства являлась, по нашему мнению, двухэтапная резекция печени по методике Associated Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy (ALPPS), несмотря на отсутствие литературных данных о выполнении подобных операций на трансплантате печени. На 5-е послеоперационные сутки от первого этапа была достигнута гипертрофия FLR – 799 см<sup>3</sup>, что позволило относительно безопасно провести второй этап вмешательства. Грамотная тактика в отношении медикаментозного обеспечения в условиях ОРИТ и проведения заместительной почечной терапии позволили справиться с сепсисом и острой почечной недостаточностью – превалирующими осложнениями в послеоперационном периоде.

*Ключевые слова:* гепатоцеллюлярный рак, трансплантация печени, Миланские критерии, резекция трансплантата печени, Associated Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy (ALPPS).

## SUCCESSFUL TWO-STAGE TRANSPLANT HEPATECTOMY USING THE ALPPS PROCEDURE FOR ADVANCED HEPATOCELLULAR CANCER

D.A. Granov, V.N. Zhuikov, I.I. Tileubergenov, I.O. Rutkin, A.A. Polikarpov, A.R. Sheraliev, M.V. Rozdobara

Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russian Federation

In the presented case, after liver transplantation (LT) for hepatocellular cancer (HCC), the disease progressed in the graft, left lung and bronchopulmonary lymph nodes after 16 months, according to the Milan criteria. Against the background of combined treatment – hepatic artery chemoembolization (HAC), systemic targeted therapy and

Для корреспонденции: Жуйков Владимир Николаевич. Адрес: 197758, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, 70. Тел. (965) 033-19-34. E-mail: zhuikov.v@mail.ru

Corresponding author: Vladimir Zhuikov. Address: 70, Leningradskaya str., St. Petersburg, 197758, Russian Federation. Phone: (965) 033-19-34. E-mail: zhuikov.v@mail.ru

stereotactic radiotherapy for metastatic node of the left lung – HCC in the extrahepatic foci was stabilized. In this situation, we considered resection of the liver transplant as the only therapeutic option that provides a chance for significant prolongation of the patient's life. However, extensive resection of the right liver lobe seemed unsafe due to a number of limiting factors – borderline functional residual capacity of the remaining liver: future liver remnant (FLR), 599 cm<sup>3</sup> (32%); plasma disappearance rate (PDR), 12.3%/min; tumor invasion of the middle hepatic vein basin. In this case, right portal vein branch (RPVB) embolization could promote vicarious hypertrophy of the remaining part of the liver, but the waiting period usually exceeds three to four weeks, and the RPVB was already partially blocked by the tumor at that time. The only option for surgical intervention was, in our opinion, two-stage hepatectomy according to the Associated Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged hepatectomy (ALPPS) procedure, despite the absence of literature data on the performance of such operations on a liver transplant. On postoperative day 5 from the first stage, a 799 cm<sup>3</sup> FLR hypertrophy was achieved, which allowed to perform the second stage of intervention relatively safely. Competent tactics regarding medication in the intensive care unit (ICU) and renal replacement therapy allowed to cope with sepsis and acute renal failure – the prevailing postoperative complications.

*Keywords: hepatocellular cancer, liver transplantation, Milan criteria, transplant hepatectomy, Associated Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged hepatectomy (ALPPS).*

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время трансплантация печени (ТП) является наиболее эффективным способом лечения пациентов с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) на фоне цирроза печени. Строгий отбор реципиентов в соответствии с современными критериями позволяет достигать приемлемых результатов. Общеизвестные и наиболее распространенные в клинической практике Миланские критерии демонстрируют 5-летнюю общую выживаемость (ОВ) по разным источникам около 70–80% [1, 2]. Имеющиеся литературные данные позволяют рассматривать возможность расширения показаний к ТП при ГЦР. Использование Калифорнийских критериев и критериев «до семи» несколько ухудшает отдаленные результаты: ОВ – 75 и 71% соответственно [2]. Несмотря на удовлетворительные показатели выживаемости, агрессивность опухоли и проводимая в послеоперационном периоде иммуносупрессия приводят к возникновению рецидива заболевания в 15–20% случаев в течение двух лет [3]. В текущих реалиях имеется широкий арсенал возможностей лечения рецидива в виде системных противоопухолевых таргетных препаратов, методов локорегионарной терапии: химиоэмболизации печеночной артерии (ХЭПА), радиочастотной абляции (РЧА) и резекции трансплантата печени. Согласно имеющимся данным ряда авторов, активная радикальная хирургическая тактика при технической возможности ее выполнения демонстрирует наилучшие показатели выживаемости после возникновения рецидива. Доказано, что невозможность выполнения резекции является независимым предиктором плохого прогноза [4]. Медиана выживаемости после рецидива опухоли составляет 65 месяцев у пациентов с ГЦР, поддающихся хирургическому лечению, по сравнению с 5 месяцами у пациентов, не подходящих для хирургического вмешательства [5]. В одноцентровом ретроспективном исследовании, оценивав-

шем 106 пациентов с рецидивом ГЦР после ТП, было продемонстрировано, что пациенты с проведенным хирургическим вмешательством имели значительно более длительную выживаемость (27,8 мес.) по сравнению с теми, кому проводилось системное лечение (3,7 мес.) [6]. Имеющиеся в доступе данные о выполнении резекции трансплантата представляются крайне скудными (менее 2000 операций) ввиду объективной сложности технического исполнения и рисков развития пострезекционной печеночной недостаточности. Операция – двухэтапная резекция печени – ALPPS – вариант агрессивного подхода при недостаточном резерве печени. В изученных нами источниках наиболее частым объемом резекции трансплантата были бисегментэктомии. Обширные резекции печени выполнялись крайне редко. Упоминаний в литературе о выполнении двухэтапной резекции печени по методике ALPPS у пациентов с рецидивом ГЦР в трансплантате встречено не было.

## ОПИСАНИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

*Пациент 45 лет, диагноз: «гепатоцеллюлярный рак cT2N0M0 2-й ст. G3. BCLC A. на фоне цирроза печени Чайлд–Пью В., MELD 23; хронический вирусный гепатит С с 2014 г. (полная эрадикация после проведения противовирусной терапии в 2015 г.); хронический вирусный гепатит В».*

*По данным компьютерной томографии (КТ) брюшной полости с внутривенным контрастированием 10.06.2019 г.: узел ГЦР в 7-м сегменте печени 25 × 21 мм, цирроз печени. Уровень АФП от 15.06.2019 г. – 3,5 МЕ/мл. В июле 2019 г. внесен в лист ожидания для выполнения ортотопической трансплантации печени в клинике РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова. В неоадьювантном режиме выполнена химиоэмболизация печеночной артерии (ХЭПА) 23.07.2019 г. По данным контрольной КТ органов брюшной полости 23.04.2020 г. (9 мес. после ХЭПА):*

полный ответ (CR) согласно mRECIST; узел ГЦР тотально содержит эмболизат, аваскулярен, размерами 18 × 14 мм. По данным КТ органов брюшной полости 09.09.2020 г. (14 мес. после ХЭПА): прогрессирование заболевания (PD) согласно mRECIST; узел ГЦР васкуляризирован, в динамике увеличился в размере – 41 × 31 мм. Также отмечено нарастание АФП в динамике – 09.09.2020 г. – 35 МЕ/мл. Пациенту произведена повторная ХЭПА 30.09.2020 г.

В последующем выполнена ТП от посмертного донора по методике *piggy back* 01.10.2020 г. Срок нахождения в листе ожидания составил 13 месяцев. На момент ТП опухолевый процесс в печени находился в рамках Миланских критериев. В раннем послеоперационном периоде 07.10.2020 г. выполнена механическая эмболизация селезеночной артерии с целью коррекции «синдрома обкрадывания» печеночного артериального кровотока селезеночной артерией. В послеоперационном периоде получал в качестве иммуносупрессии стандартную трехкомпонентную схему: такролимус, микофеноловая кислота, преднизолон. На амбулаторном этапе лечения произведена коррекция иммуносупрессии: эверолимус, такролимус. Прогрессирование основного заболевания отмечено через 16 месяцев после ТП. По данным КТ 01.02.2022 г., в 8-м сегменте печени выявлен узел ГЦР 52 × 48 мм, увеличение парааортальных и бронхопульмональных лимфатических узлов, а также метастатический очаг в третьем сегменте левого легкого 17 мм. Очаг в легком гистологически верифицирован. Назначена терапия леватинобидом

с марта 2022 г. В сентябре 2022 г., по данным КТ, продолженный рост очагов в трансплантате, левом легком и лимфатических узлах. В сентябре 2022 г. выполнена ХЭПА, получен полный ответ (CR) на лечение согласно критериям mRECIST. В феврале 2023 г. – стереотаксическая лучевая терапия на зону метастаза в левом легком и бронхопульмональные лимфатические узлы слева. Результаты лечения расценены как стабилизация процесса. Уровень АФП от марта 2023 г. – 9 МЕ/мл.

С учетом стабилизации опухолевого процесса в легких и медленного роста в печени стало ясно, что единственным методом, дающим шанс на значимое продление жизни, может быть удаление опухоли из трансплантата печени.

Однако в сложившихся условиях обширная резекция правой доли печени представлялась невозможной в силу недостаточного функционального резерва остающейся части печени: *Future Liver Remnant (FLR)* – 599 см<sup>3</sup> (32%) (рис. 1); скорость элиминации индоцианина зеленого из плазмы – *plasma disappearance rate (PDR)* – 12,3%.

В этой ситуации теоретически эмболизация правой ветви воротной вены могла способствовать викарной гипертрофии остающейся части печени, но срок ее ожидания обычно превышает три-четыре недели. При этом понимания, как поведет себя трансплантат, не было. К тому же правая ветвь воротной вены на тот момент уже была блокирована опухолью (рис. 2) то есть гипертрофия уже состоялась, но была явно недостаточной.

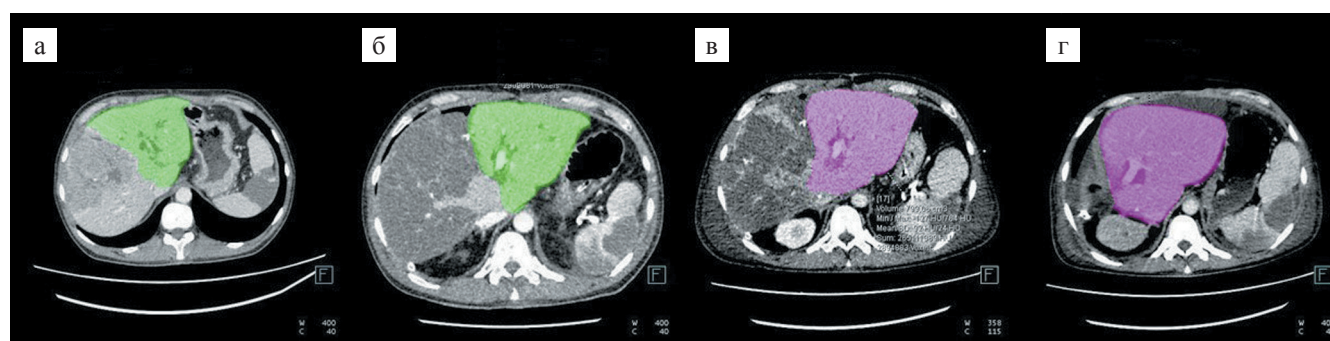


Рис. 1. Периоперационная КТ-волюметрия с оценкой будущего остатка паренхимы печени (выделен зеленым/фиолетовым цветом): а – предоперационная КТ-волюметрия 11.04.2023 г., объем остающейся паренхимы печени – 599 см<sup>3</sup> (32%) – выделен зеленым цветом; б – КТ-волюметрия 19.04.2023 г. (1-е послеоперационные сутки от первого этапа двухэтапной резекции трансплантата печени); объем остающейся паренхимы печени – 649 см<sup>3</sup> (35%) – выделен зеленым цветом; в – КТ-волюметрия 23.04.2023 г. (5-е послеоперационные сутки от первого этапа двухэтапной резекции трансплантата печени); объем остающейся паренхимы печени – 799 см<sup>3</sup> (43%) – выделен фиолетовым цветом; г – послеоперационная КТ-волюметрия 02.05.2023 г. (9-е послеоперационные сутки от второго этапа двухэтапной резекции трансплантата печени); объем паренхимы печени – 1244 см<sup>3</sup> – выделен фиолетовым цветом

Fig. 1. Perioperative CT liver volumetry with assessment of FLR, highlighted in green/purple: а – preoperative CT volumetry on April 11, 2023; FLR volume is 599 cm<sup>3</sup> (32%), highlighted in green; б – CT liver volumetry on April 19, 2023 (postoperative day 1 from the first stage of two-stage transplant hepatectomy); FLR volume is 649 cm<sup>3</sup> (35%), highlighted in green; в – CT liver volumetry on April 23, 2023 (postoperative day 5 from the first stage of two-stage transplant hepatectomy); FLR volume is 799 cm<sup>3</sup> (43%), highlighted in purple; г – postoperative CT liver volumetry on May 02, 2023 (postoperative day 9 from the second stage of two-stage transplant hepatectomy); FLR volume is 1244 cm<sup>3</sup>, highlighted in purple



В сложившейся ситуации единственным вариантом хирургического вмешательства являлась, по нашему мнению, двухэтапная резекция печени по методике ALPPS. Известно, что положительной стороной данной методики является достижение викарной гипертрофии остающейся части печени в достаточно короткие сроки – до двух недель, а также возможность оптимизации времени выполнения второго этапа.

Первый этап был выполнен 18.04.2023 г. Учитывая, что подобные резекции трансплантата ранее не описаны в доступной литературе, считаем необходимым детально описать ход оперативного вмешательства.

Лапаротомия произведена с иссечением старого послеоперационного рубца доступом по типу Рио–Бранко. В брюшной полости асцита, канцероматоза не выявлено. Отмечался выраженный фиброзно-спаечный процесс после ранее перенесенной ТП. С существенными техническими трудностями правая и левая доли печени были выделены из спаечного процесса. Правая доля печени мобилизована до визуализации донорского кондуита нижней полой вены (НПВ) справа и кавального анастомоза *piggy-back*. Визуализировано устье правой печеночной вены трансплантата печени в ее кавальных воротах. В правой доле печени, занимая практически все ее сегменты, наибольшим объемом преимущественно

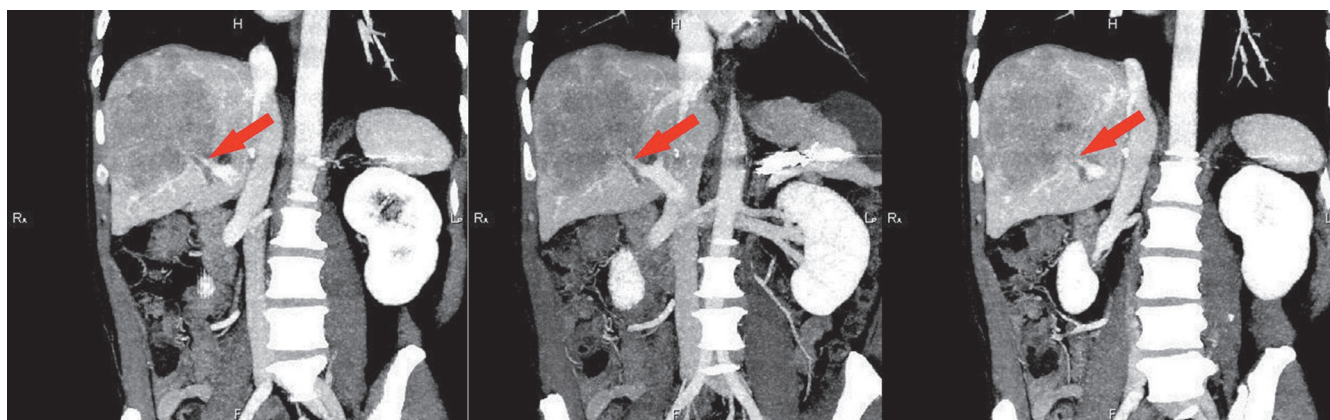


Рис. 2. Компьютерная томография брюшной полости с внутривенным контрастированием 11.04.2023 г. (фронтальные срезы). Правая ветвь воротной вены блокирована опухолью – указана красной стрелкой

Fig. 2. Contrast-enhanced abdominal CT scan on April 11, 2023 (frontal slices). The right branch of the portal vein is blocked by a tumor, indicated by red arrow



Рис. 3. Интраоперационное фото (первый этап двухэтапной резекции трансплантата печени). Многоузловое новообразование (гепатоцеллюлярный рак) правой доли трансплантата печени

Fig. 3. Intraoperative photo (first stage of two-stage transplant hepatectomy). Multinodular neoplasm (hepatocellular carcinoma) of the right lobe of the liver graft

в 8-м сегменте с частичным распространением на сегмент 4a располагалось многоузловое новообразование размерами до 15 см плотной консистенции (рис. 3). В печеночно-двенадцатиперстной связке также выраженный фиброзно-спаечный процесс. При диссекции ее элементов первым этапом выделена печеночная артерия в зоне разделения на правую и левую. С техническими сложностями дифференцирована правая боковая стенка воротной вены и желчный проток. Между желчным протоком и воротной веной на передней ее стенке располагался лимфоузел размерами до 3 см, подозрительный на опухолевый. С выраженными техническими трудностями выделен желчный проток, взят на «держалку», что позволило произвести лимфаденэктомию с передней стенки воротной вены. Воротная вена была выделена на протяжении вплоть до развилки на правую и левую долевую. Правая ее ветвь (рис. 4) перевязана. Отмечено появление демаркации по линии Кентли. Выполнено интраоперационное УЗИ + ДГ. При исследовании отмечено, что опухолевый



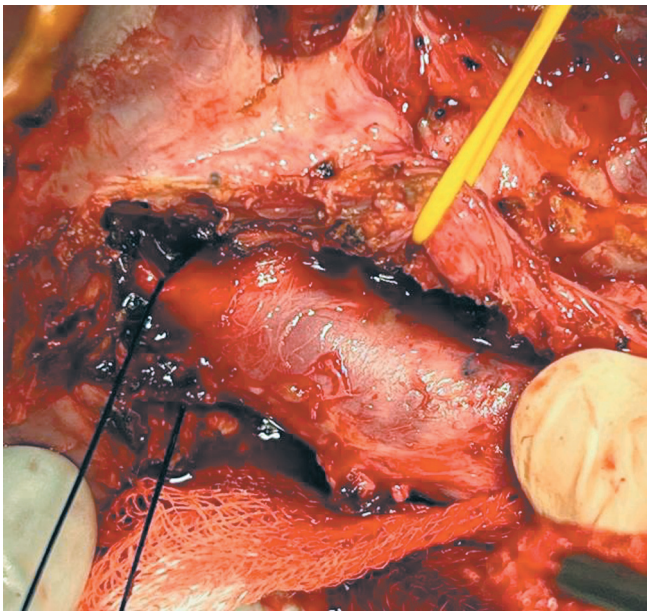


Рис. 4. Интраоперационное фото (первый этап двух-этапной резекции трансплантата печени). Правая доле-вая ветвь воротной вены на черной лигатуре. Правый доле-вой желчный проток на желтой резинке

Fig. 4. Intraoperative photo (first stage of two-stage transplant hepatectomy). The right lobular branch of the portal vein on a black ligature. The right lobular bile duct is on a yellow rubber band

узел распространяется на SIVa и располагается в бассейнах правой и средней печеночных вен, при этом непосредственно устье средней печеночной вены свободно от опухолевого процесса. Принято решение о рассечении паренхимы на 1 см правее ствола средней печеночной вены с сохранением ее устья. При помощи монополярного, биполярного коагуляторов, водоструйного диссектора с поочередной перевязкой и прошиванием значимых сосудисто-секреторных элементов произведено рассечение паренхимы печени (рис. 5) до фиброзной пластинки воротной вены. Гемостаз осуществлен аргонплазменной и биполярной коагуляцией, применением гемостатического средства Surgicel. Операция была завершена дренированием брюшной полости и послойным ушиванием послеоперационной раны. Длительность первого этапа составила 340 мин, объем кровопотери 500 мл.

Послеоперационный период характеризовался крайне выраженным цитолитическим синдромом, нарастанием маркеров системной воспалительной реакции (С-реактивный белок, прокальцитонин), а также существенными явлениями почечной недостаточности (табл.).

Учитывая выраженное прогрессирующее энцефалопатии, дыхательной недостаточности, с необходимостью проведения ИВЛ, анурию и потребность в проведении заместительной почечной

терапии, нарастание дозировок вазопрессорных препаратов на 5-е сутки, выставлены показания к выполнению второго этапа. При этом, по данным контрольной КТ-волюметрии 23.04.2023 г., отмечено увеличение объема остающейся части печени с 599 до 799 мл (рис. 1).

Второй этап был выполнен 23.04.2023 г. При ревизии в брюшной полости выявлено до 500 мл прозрачного асцитического отделяемого без признаков инфицирования, сгустки крови в небольшом объеме (до 100 мл). Умеренный спаечный процесс (рис. 6). Удаляемая паренхима печени синюшной окраски, мягко-эластичной консистенции. Ремнантная паренхима печени визуальна физиологичной окраски и консистенции, несколько отека, увеличена в объеме (гипертрофия) в сравнении с 18.04.23 г. С техническими трудностями произведен адгезиолизис. Правая печеночная артерия пересечена между лигатурами. Правая ветвь воротной вены повторно перевязана и пересечена. Между двумя зажимами пересечена портальная фиброзная пластинка, остающаяся часть прошита. Выделена правая печеночная вена с наложением сосудистого зажима на ее устье.

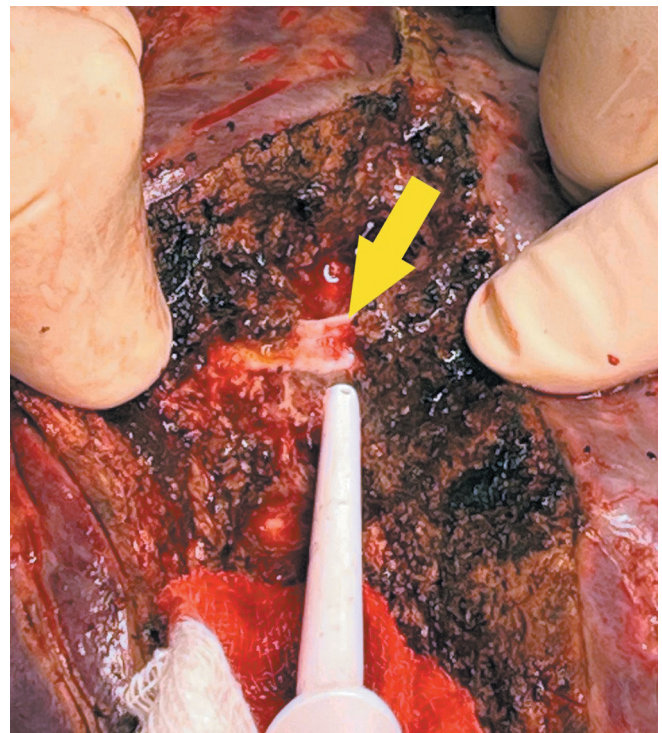


Рис. 5. Интраоперационное фото (первый этап двух-этапной резекции трансплантата печени). Диссекция паренхимы трансплантата печени водоструйным диссектором вдоль ветви средней печеночной вены (указана желтой стрелкой)

Fig. 5. Intraoperative photo (first stage of two-stage transplant hepatectomy). Dissection of the liver graft parenchyma with a water-jet dissector along the branch of the middle hepatic vein (indicated by yellow arrow)

Препарат удален. Плоскость резекции обработана аргоноплазменной и биполярной коагуляцией (рис. 7), установлены пластинки Surgicel. Устье правой печеночной вены ушито. Операция завершена дренированием брюшной полости и послойным ушиванием послеоперационной раны.

Послеоперационное течение по завершении второго этапа осложнялось почечной недостаточностью, требующей продолжения заместительной почечной терапии (табл.) с последующим переводом ее в интермиттирующий режим и периодическими эпизодами энцефалопатии, купированными консервативно.

Через 45 суток после выполнения первого этапа хирургического вмешательства пациент был выписан на амбулаторный этап лечения.

К настоящему времени период наблюдения составляет три месяца, данных о прогрессировании опухолевого процесса нет.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на строгое следование Миланским критериям, частота рецидивов ГЦР колеблется от 8 до 20%, и как правило, возникает в первые 12–16 месяцев после ТП [7]. В большинстве случаев при развитии рецидива прогноз крайне неблагоприятный, и

Таблица

**Динамика основных лабораторных показателей, объема ремнантной паренхимы трансплантата печени, скорости элиминации индоцианина зеленого из плазмы крови и проведения инвазивных и экстракорпоральных методов поддержки систем органов у пациента 45 лет в периоперационном периоде при выполнении двухэтапной резекции трансплантата печени по методике ALPPS при прогрессировании гепатоцеллюлярного рака**

**Dynamics of the main laboratory parameters, FLR, ICG-PDR (%) and the implementation of invasive and extracorporeal methods of supporting organ systems in a 45-year-old patient in the perioperative period during a two-stage resection of the liver graft using the ALPPS method with the progression of hepatocellular cancer**

	ALPPS 1 этап										ALPPS 2 этап									
П/о сутки	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	21	23		
АЛТ (ЕД/л)	5462	4238	2387	1401	822	508	396	272	206	118	103	68	55	50	57	38	39	35		
АСТ (ЕД/л)	11 175	4650	1686	494	223	373	232	117	87	58	65	53	46	55	73	69	56	29		
Билирубин (мкмоль/л)	20	21	14	24	25	26	18	13	12	12	13	11	12	9	12	9	8	7		
Альбумин (г/л)	23	21	20	23	26	28	23	22	22	25	24	20	22	20	21	20	19	17		
Протромбин по Квику (%)	47	45	60	65	69	51	65	79	73	76	81	78	82	79	75	72	70	63		
МНО	1,7	1,7	1,4	1,3	1,2	1,6	1,3	1,2	1,2	1,2	1,1	1,2	1,1	1,2	1,2	1,2	1,3	1,4		
Креатинин (мкмоль/л)	162	370	497	606	292	232	254	273	267	258	276	285	451	252	179	220	399	401		
Мочевина (ммоль/л)	5	13	19	25	14	11	13	15	15	16	15	17	27	17	13	16	33	42		
С-реактивный белок (мг/л)	77	211	222	213	210	112	110	78	65	60	99	92	104	89	97	107	107	104		
Прокальцитонин (нг/мл)	–	–	–	67	73	63	–	–	–	–	–	10	–	–	–	–	–	–		
Самостоятельный диурез	+	+	+	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	+	+		
Заместительная почечная терапия	–	–	–	+	+	+	+	+	+	+	+	+	–	+	+	–	–	–		
ИБЛ	–	–	–	+	+	+	–	–	+	+	+	+	+	+	+	–	–	–		
Объем ремнантной паренхимы печени (мл <sup>3</sup> )	599				799									1244						
ICG-PDR (%)	12,3				16,4									21,3						



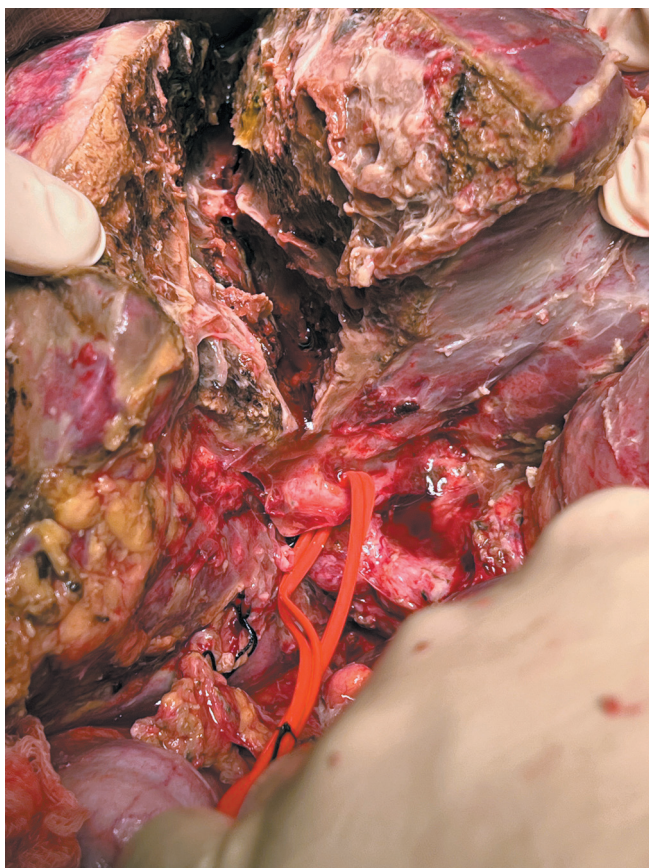


Рис. 6. Интраоперационное фото (второй этап двухэтапной резекции трансплантата печени). Умеренно выраженный спаечный процесс брюшной полости. Правая печеночная артерия на красной резинке

Fig. 6. Intraoperative photo (second stage of two-stage transplant hepatectomy). Moderately pronounced abdominal adhesions. The right hepatic artery is on a red rubber band

средняя выживаемость с момента его возникновения составляет от 7 до 16 месяцев [8]. Оптимальные стратегии лечения рецидива ГЦР после выполненной ТП не определены, а терапевтические возможности ограничены. У большинства пациентов заболевание продолжает прогрессировать, несмотря на проводимую терапию. В литературе встречаются довольно скудные данные о применении регионарных методов лечения на рецидив. У 11 пациентов с рецидивом опухоли в трансплантате после выполненной микроволновой абляции двухлетняя выживаемость составила 15%, а медиана выживаемости – 17 месяцев [9].

Эффективность традиционной ХЭПА у 28 пациентов с рецидивом ГЦР после ТП от живого донора оценили Ko et al. [10]. Уменьшение размера опухоли на  $\geq 25\%$  наблюдалось у 19 из 28 пациентов (67,9%), однако внутripеченочные или внепеченочные метастазы наблюдались у 92,9% пациентов в первые 6 месяцев наблюдения после ХЭПА. Более того, отдаленные прогнозы оказались крайне неблагоприятными: 1-, 3- и 5-летняя выживаемость составила 47,9; 6,0

и 0% соответственно, а средняя продолжительность жизни составила 9 месяцев [10].

Медиана ОВ для последовательности сорафениб/регорафениб (считая с начала применения сорафениба) составила 28,8 мес. У всех пациентов, принимавших регорафениб, наблюдались побочные эффекты, но нежелательные явления (выше 3-й степени) были тяжелыми у 14 пациентов (38,9%) [11].

Несмотря на многообещающие результаты иммунотерапии, возможность безопасного использования ингибиторов контрольных точек в посттрансплантационных условиях остается актуальной проблемой. У реципиентов трансплантатов паренхиматозных органов путь PD-1/PD-L1 является основополагающим в регуляции аллоиммунитета и толерантности к трансплантату [12]. Таким образом, использование данных препаратов после трансплантации может подвергнуть этих пациентов риску отторжения и потери трансплантата, причем в более тяжелых случаях это может привести к смерти [13, 14].

В то же время доподлинно известно, что резекция трансплантата при потенциальной возможности ее выполнения демонстрирует гораздо более лучшие результаты в сравнении с паллиативными методами [4–6]. Итальянское многоцентровое исследование сообщило о значительно лучшей 4-летней выживаемости у пациентов, которым была выполнена хирургическая резекция по поводу рецидива по сравнению с пациентами с неоперабельными формами заболевания: 57% против 14% [15]. Безусловно, подобная



Рис. 7. Интраоперационное фото (второй этап двухэтапной резекции трансплантата печени). Плоскость резекции трансплантата печени после удаления препарата и завершения гемостаза (аргоноплазменная коагуляция, установлена пластинка Surgicel)

Fig. 7. Intraoperative photo (second stage of two-stage transplant hepatectomy). The resection plane of the liver graft after tumor removal and completion of hemostasis (argon plasma coagulation, Surgical plate installed)

радикальная хирургическая тактика несет в себе объемные сложности, требует взвешенного решения на основе оценки и принятия возможных рисков и осложнений, в особенности при отсутствии широкого мирового опыта и четких клинических рекомендаций. К техническим нюансам относят выраженный спаечный процесс после ранее выполненной ТП, нежелательность выполнения Прингл-маневра ввиду высокого риска развития ишемической холангиопатии, то есть выполнения резекции на сохраненном кровотоке, что требует крайней прецизионности и деликатности проводимых манипуляций. Зарубежные коллеги подтверждают трудности выполнения подобных вмешательств и послеоперационного ведения таких пациентов и описывают госпитальную смертность 21,4% [16]. Помимо отточенных хирургических навыков выполнение резекции после ТП требует высококвалифицированной курации пациента в отделении интенсивной терапии ввиду скомпрометированного иммунного статуса и почечной функции из-за проводимой иммуносупрессии с возможностью применения адекватной противомикробной и заместительной почечной терапии. Тем не менее большинство авторов сходятся во мнении, что в условиях специализированных центров такие операции выполнимы, а одним из главных критериев успеха является адекватный объем остающейся паренхимы (FLR). И если при планировании первичной резекции печени необходимый безопасный FLR широко известен – более 25–30% паренхимы без цирроза и более 40–45% при цирротической трансформации [17], – то в случае резекции после ТП эта цифра строго не регламентирована ввиду отсутствия понимания регенераторных возможностей трансплантата. В имеющихся публикациях статистические выкладки не разделены на когорты по объемам выполненных резекций печени после ТП, поэтому крайне сложно прогнозировать риски развития пострезекционной печеночной недостаточности при обширной резекции печени [4, 6]. В нашем случае FLR составлял 32%, что, на наш взгляд, являлось крайне пограничным значением. С целью дополнительной стратификации рисков была выполнена оценка функции печени методом определения скорости элиминации индоцианина зеленого – indocyanine green (ICG). Скорость элиминации из плазмы – plasma disappearance rate (PDR) составила 16,7%/мин, что также достоверно не гарантирует безопасной резекции. Опция эмболизации правой ветви воротной вены была нами исключена ввиду блокирования сосуда опухолью и длительных сроков ожидания гипертрофии. В сложившейся ситуации единственным возможным вариантом, по нашему мнению, являлась двухэтапная резекция печени по методике ALPPS. Следует подчеркнуть, что в доступной литературе случаев выполнения подобных операций после вы-

полненной ТП не описано. Дополнительным фактором в пользу выполнения ALPPS являлось интимное прилегание опухоли к средней печеночной вене и вероятность расширения объема резекции на 4-й сегмент. Основываясь на полученном опыте, считаем необходимым применение водоструйного диссектора при рассечении паренхимы на сохраненном кровотоке, что обеспечивает прецизионность манипуляций.

Важным аспектом с точки зрения периоперационного ведения пациента, на наш взгляд, являлась полная отмена иммуносупрессии за три дня до и после вмешательства, учитывая высокие риски септических осложнений и почечной недостаточности. Даже при этом данных осложнений не удалось избежать, но регулярный мониторинг флоры с назначением антибактериальной терапии согласно спектру чувствительности и ЗПТ по показаниям обеспечили итоговый успех.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогноз для жизни реципиента после ТП по поводу ГЦР определяется не только известными критериями отбора и непосредственным успехом операции, но и эффективным лечением рецидива. В крупных специализированных центрах с колоссальным опытом трансплантаций и резекций печени при рецидиве в трансплантате, безусловно, должна рассматриваться активная хирургическая тактика.

Мы, безусловно, отдаем себе отчет в том, что выбранная тактика относится к вариантам «операции отчаяния». Однако при соблюдении основополагающих принципов гепатохирургии, анестезиологического и реанимационного обеспечения эта тактика может иметь успех. Авторы далеки от мысли о том, что выполненная операция полностью избавит пациента от дальнейшего прогрессирования онкологического процесса, но надеются, что с учетом дополнения лекарственной терапии она способна улучшить прогноз для выживаемости пациента.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kardashian A, Florman SS, Haydel B, Ruiz RM, Klimentmalm GB, Lee DD et al. Liver Transplantation Outcomes in a U.S. Multicenter Cohort of 789 Patients With Hepatocellular Carcinoma Presenting Beyond Milan Criteria. *Hepatology*. 2020 Dec; 72 (6): 2014–2028. doi: 10.1002/hep.31210. PMID: 32124453.
2. Ince V, Sahin TT, Akbulut S, Yilmaz S. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Historical evolution of transplantation criteria. *World J Clin Cases*. 2022 Oct 16; 10 (29): 10413–10427. doi: 10.12998/wjcc.v10.i29.10413. PMID: 36312504; PMCID: PMC9602233.



3. Hoffman D, Mehta N. Recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan; 15 (1): 91–102. doi: 10.1080/17474124.2021.1823213. Epub 2020 Sep 23. PMID: 32933351.
4. Sapisochin G, Goldaracena N, Astete S, Laurence JM, Davidson D, Rafael E et al. Benefit of Treating Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Liver Transplantation and Analysis of Prognostic Factors for Survival in a Large Euro-American Series. *Ann Surg Oncol*. 2015 Jul; 22 (7): 2286–2294. doi: 10.1245/s10434-014-4273-6. Epub 2014 Dec 4. PMID: 25472651.
5. Kornberg A, Küpper B, Tannapfel A, Katenkamp K, Thrum K, Habrecht O et al. Long-term survival after recurrent hepatocellular carcinoma in liver transplant patients: clinical patterns and outcome variables. *Eur J Surg Oncol*. 2010 Mar; 36 (3): 275–280. doi: 10.1016/j.ejso.2009.10.001. Epub 2009 Oct 25. PMID: 19857941.
6. Bodzin AS, Lunsford KE, Markovic D, Harlander-Locke MP, Busuttil RW, Agopian VG. Predicting Mortality in Patients Developing Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation: Impact of Treatment Modality and Recurrence Characteristics. *Ann Surg*. 2017 Jul; 266 (1): 118–125. doi: 10.1097/SLA.0000000000001894. PMID: 27433914.
7. Pelizzaro F, Gambato M, Gringeri E, Vitale A, Cillo U, Farinati F et al. Management of Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Liver Transplantation. *Cancers (Basel)*. 2021 Sep 29; 13 (19): 4882. doi: 10.3390/cancers13194882. PMID: 34638365; PMCID: PMC8508053.
8. Filgueira NA. Hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: Risk factors, screening and clinical presentation. *World J Hepatol*. 2019 Mar 27; 11 (3): 261–272. doi: 10.4254/wjh.v11.i3.261. PMID: 30967904; PMCID: PMC6447422.
9. Zhai H, Liang P, Yu XL, Cheng Z, Han ZY, Liu F et al. Microwave ablation in treating intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: An analysis of 11 cases. *Int J Hyperthermia*. 2015; 31 (8): 863–868. doi: 10.3109/02656736.2015.1091953. Epub 2015 Nov 25. PMID: 26608701.
10. Ko HK, Ko GY, Yoon HK, Sung KB. Tumor response to transcatheter arterial chemoembolization in recurrent hepatocellular carcinoma after living donor liver transplantation. *Korean J Radiol*. 2007 Jul-Aug; 8 (4): 320–327. doi: 10.3348/kjr.2007.8.4.320. PMID: 17673843; PMCID: PMC2627154.
11. Iavarone M, Invernizzi F, Ivanics T, Mazza S, Zavaglia C, Sanduzzi-Zamparelli M et al. Regorafenib Efficacy After Sorafenib in Patients With Recurrent Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation: A Retrospective Study. *Liver Transpl*. 2021 Dec; 27 (12): 1767–1778. doi: 10.1002/lt.26264. Epub 2021 Sep 16. PMID: 34388851.
12. Kittai AS, Oldham H, Cetnar J, Taylor M. Immune Checkpoint Inhibitors in Organ Transplant Patients. *J Immunother*. 2017 Sep; 40 (7): 277–281. doi: 10.1097/CJI.0000000000000180. PMID: 28719552.
13. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020 May 14; 382 (20): 1894–1905. doi: 10.1056/NEJMoa1915745. PMID: 32402160.
14. Rimassa L, Personeni N, Czauderna C, Foerster F, Galle P. Systemic treatment of HCC in special populations. *J Hepatol*. 2021 Apr; 74 (4): 931–943. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.026. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33248171.
15. Regalia E, Fassati LR, Valente U, Pulvirenti A, Damilano I, Dardano G et al. Pattern and management of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 1998; 5 (1): 29–34. doi: 10.1007/pl00009947. PMID: 9683751.
16. Pohl JMO, Raschzok N, Eurich D, Pflüger M, Wiering L, Daneshgar A et al. Outcomes of Liver Resections after Liver Transplantation at a High-Volume Hepatobiliary Center. *J Clin Med*. 2020 Nov 17; 9 (11): 3685. doi: 10.3390/jcm9113685. PMID: 33212913; PMCID: PMC7698397.
17. Asencio JM, García Sabrido JL, Olmedilla L. How to expand the safe limits in hepatic resections? *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014 Jun; 21 (6): 399–404. doi: 10.1002/jhbp.97. Epub 2014 Feb 13. PMID: 24532454.

Статья поступила в редакцию 07.09.2023 г.

The article was submitted to the journal on 07.09.2023