

ИММУНОТЕРАПИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЁСШИХ ПЕРЕСАДКУ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

И.А. Джанян¹, М.С. Новрузбеков², О.Д. Олисов², Д.И. Юдин¹, В.С. Рудаков³, Е.Ю. Антонова¹,
И.В. Савченко¹, И.В. Погребняков¹, В.В. Бредер¹, М.Ю. Питкевич⁴

¹Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

²Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия

³Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна, Москва, Россия

⁴Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

Резюме. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – третья причина смертности от рака во всем мире, на которую приходится более 800 000 смертей ежегодно. Хирургическое удаление новообразования остаётся наиболее эффективным вариантом лечения. Частичная резекция печени является адекватным решением для пациентов без цирроза или с хорошо компенсированным циррозом, ортотопическая трансплантация печени необходима у пациентов с ранней стадией ГЦК на фоне цирроза. Рецидив опухоли остаётся основным ограничением долгосрочной выживаемости пациентов после трансплантации печени. Посттрансплантационная иммуносупрессия снижает противоопухолевую защиту организма, которая обеспечивается естественным иммунитетом. Это способствует развитию и прогрессированию опухолевого процесса. Цель исследования: проанализировать отечественные и зарубежные публикации, в которых представлены варианты лечения рецидива ГЦК после трансплантации печени. Проведён поиск литературных источников в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science, MEDLINE, eLibrary. Поиск проводили на русском и английском языках, по ключевым словам: гепатоцеллюлярная карцинома, ингибиторы тирозинкиназы, ингибиторы иммунных контрольных точек, терапия рецидива ГЦК, ортотопическая трансплантация печени, индекс RETREAT, регорафениб, ниволумаб. Авторами представлен обзор данных о применении ингибиторов тирозинкиназы и ингибиторов иммунных контрольных точек для предотвращения рецидива ГЦК. Результаты анализа источников литературы показали, что вопрос посттрансплантационной иммуносупрессии является актуальным. Большое количество исследований и разборов клинических случаев оставляет надежду, что в скором времени будет найден эффективный способ проведения иммуносупрессии для рецидивирующих пациентов с ГЦК после пересадки печени.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, ингибиторы тирозинкиназы, ингибиторы иммунных контрольных точек, терапия рецидива гепатоцеллюлярной карциномы, ортотопическая трансплантация печени, индекс RETREAT, регорафениб, ниволумаб.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Джанян И.А., Новрузбеков М.С., Олисов О.Д., Юдин Д.И., Рудаков В.С., Антонова Е.Ю., Савченко И.В., Погребняков И.В., Бредер В.В., Питкевич М.Ю. Иммуноterapia гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов, перенёсших пересадку печени (обзор литературы). Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. 2023;13(4):162–168. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.4.TX.4>

IMMUNOTHERAPY FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN LIVER TRANSPLANT PATIENTS (LITERATURE REVIEW)

I.A. Dzhanyan¹, M.S. Novruzbekov², O.D. Olisov², D.I. Yudin¹, V.S. Rudakov³, E.Yu. Antonova¹,
I.V. Savchenko¹, I.V. Pogrebnyakov¹, V.V. Breder¹, M.Yu. Pitkevich⁴

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

²N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow, Russia

³A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

⁴Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko, Moscow, Russia

Abstract. Hepatocellular carcinoma (HCC) is the third cause of cancer-related mortality worldwide, accounting for more than 800,000 deaths annually. Surgical removal of the neoplasm remains the most effective treatment option. Partial liver resection is an adequate solution for patients without cirrhosis or with well-compensated cirrhosis, orthotopic liver transplantation is necessary in patients with early stage HCC on the background of cirrhosis. Tumor recurrence remains a major limitation of long-term survival of patients after liver transplantation. Posttransplant immunosuppression reduces the body's antitumor defense, which is provided by natural immunity. This contributes to the development and progression of the tumor process. Purpose of the study: to analyze domestic and foreign publications that present treatment options for HCC recurrence after liver transplantation. Literature sources were searched in PubMed, Scopus, Web of Science, MEDLINE, eLibrary databases. The search was conducted in Russian and English by keywords: hepatocellular carcinoma, tyrosine kinase inhibitors, immune checkpoint inhibitors, therapy of HCC relapse, orthotopic liver transplantation, RETREAT index, regorafenib, nivolumab. The authors presented a review of the data on the use of tyrosine kinase inhibitors and immune checkpoint inhibitors to prevent HCC recurrence. The results of the analysis of literature sources showed that the issue of post-transplant immunosuppression is relevant. The large number of studies and clinical case reviews leaves hope that an effective way of immunosuppression for recurrent HCC patients after liver transplantation will soon be found.

Key words: hepatocellular carcinoma, tyrosine kinase inhibitors, immune checkpoint inhibitors, therapy for recurrent hepatocellular carcinoma, orthotopic liver transplantation, RETREAT index, regorafenib, nivolumab.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Cite as: Dzhanian I.A., Novruzbekov M.S., Olisov O.D., Yudin D.I., Rudakov V.S., Antonova E.Yu., Savchenko I.V., Pogrebnyakov I.V., Breder V.V., Pitkevich M.Yu. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma in liver transplant patients (Literature review). *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2023;13(4):162–168. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.4.TX.4>

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) остаётся одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всём мире [1, 2]. Она является третьей по значимости причиной смертности от рака во всем мире, на которую приходится более 800 000 смертей ежегодно [3].

В Российской Федерации ГЦК встречается достаточно редко. В 2019 г. зарегистрировано 9 324 новых случая ГЦК и рака внутрипечёчных желчных протоков, умерло по этой причине 10 430 человек [4].

Основными факторами риска являются хронические заболевания печени и цирроз, вызванный инфекциями гепатита В и С, алкогольный гепатит и жировой гепатоз.

Хирургическое удаление опухоли остаётся наиболее эффективным вариантом лечения ГЦК. При этом, если частичная резекция печени является адекватным решением для пациентов без цирроза или с хорошо компенсированным циррозом, то ортотопическая трансплантация печени необходима у пациентов с ранней стадией ГЦК на фоне цирроза.

Рецидив опухоли остаётся основным ограничением долгосрочной выживаемости пациентов после трансплантации печени по поводу ГЦК. Несмотря на то, что у большинства пациентов рецидивы возникают в течение двух лет после трансплантации, поздние рецидивы также не являются редкостью [5].

Посттрансплантационная иммуносупрессия снижает противоопухолевую защиту организма, которая обеспечивается естественным иммунитетом. Это способствует развитию и прогрессированию опухолевого процесса. Как итог, средняя выживаемость у таких пациентов составляет 5–15 месяцев [5].

По разным данным, частота рецидивов варьируется от 6 до 56 %. Такой широкий диапазон вызван не только различиями в выборе пациентов для трансплантации, но и рядом объективных факторов, таких как размер первичной опухоли, количество опухолей и наличие сосудистой инвазии. Все эти факторы являются важными для прогнозирования выживаемости и рецидивов [6, 7].

Еще в 1996 году Mazzaferro и соавт. были предложены морфологические критерии, которые позволили более строго подходить к отбору пациентов на трансплантацию [8]. Используя «Миланские» критерии, удалось резко снизить частоту рецидивов. Выживаемость после трансплантации составляет 73 % для пятилетнего периода и 70 % для семилетнего [9, 10].

Отторжение трансплантата – сложный процесс, который создает стресс для пациентов и может привести к трагическим результатам. Значительные достижения в области иммуносупрессии привели к появлению агентов, разработанных для увеличения выживаемости реципиентов транс-

плантата. Появление ингибиторов PD-L1 в онкологии изменило парадигму; однако из-за их механизма действия необходимо тщательно рассмотреть возможность их применения у пациентов с аллотрансплантатами и сопутствующим диагнозом злокачественной опухоли [11].

Вопрос лечения пациентов, у которых возник рецидив после трансплантации печени, остаётся открытым. Одним из вариантов его решения является применение ингибиторов иммунных контрольных точек, которые показывают многообещающие результаты при лечении распространённого гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) [12]. К сожалению, эффективность и безопасность иммунотерапевтических препаратов у пациентов, перенёвших трансплантацию печени, изучены недостаточно. Это связано ещё и с тем, что таких пациентов не включают в клинические исследования [13–15].

Большинство данных о безопасности и эффективности ингибиторов иммунных контрольных точек у пациентов с трансплантатами печени основано на клинических случаях и сериях клинических случаев, что не позволяет получить достоверные данные для клинической практики [13].

Целью настоящего исследования является обзор научных публикаций по применению иммунотерапевтических препаратов у пациентов с ГЦК, которые перенесли пересадку печени.

Ортотопическая трансплантация печени (ТП) является приоритетным методом лечения при невозможности проведения резекции, и если пациенты соответствуют критериям проведения ТП.

Долгое время «золотым стандартом» оценки пациентов с ГЦК для трансплантации печени были Миланские критерии, разработанные V. Mozzafarro и соавт. (1996), чтобы обеспечить хороший результат после трансплантации печени. Критерии включают в себя: диаметр одиночной опухоли менее 5 см; не более трёх очагов опухоли, каждый из которых не превышает 3 см; отсутствие сосудистой инвазии и отсутствие разрастания опухоли за пределы печени [8].

В 2016 году N. Mehta и соавт. провели исследование, в которое были включён 1061 пациент. В результате авторы выявили факторы, которые были связаны с рецидивом гепатоцеллюлярной карциномы – микрососудистая инвазия, уровень α -фетопротейна во время трансплантации печени, количество опухолей в эксплантате и наибольший диаметр опухоли. На основе этих показателей, оценённых в баллах, был создан прогностический индекс RETREAT (табл. 1) [16].

Система оценки RETREAT способна стратифицировать 5-летний риск рецидива после трансплантации печени. При оценке 0 баллов риск составлял менее 3 %, при оценке 5 баллов и более – более 75 % [16].

Таблица 1. Оценка баллов прогностического индекса RETREAT
Table 1. Evaluation of the RETREAT predictive index scores

Показатели	Диапазон значений	Баллы RETREAT
α -фетопротеин при трансплантации печени	0–20	0
	21–99	1
	100–999	2
	≥ 1000	3
Микрососудистая инвазия	Наличие	2
Диаметр самой большой опухоли и количество опухолей в эксплантате	0	0
	1,1–4,9	1
	5,0–9,9	2
	≥ 10	3

В. Hasan и соавт. (2021) в своём ретроспективном исследовании сравнили две системы оценки – RETREAT и новую систему Cleveland Clinic Florida (CCFSS) для прогнозирования ГЦК. Авторы наблюдали за 52 пациентами после трансплантации печени в течение 37 месяцев и пришли к выводу, что шкала оценки риска RETREAT является более специфичной по сравнению со шкалой CCFSS. Чувствительность составила 75 %, специфичность – 95,8 %, тогда как для шкалы CCFSS специфичность была лишь 60,4 % [17].

Особое внимание в лечении пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой следует уделить лекарственной терапии после трансплантации печени.

Friend и соавт. в своём исследовании описали отдельные случаи применения ниволумаба у двух пациентов с рецидивирующим рефрактерным и прогрессирующим фиброламельлярным ГЦР после ортотопического лечения. Первому пациенту терапию ниволумабом начали через три года после трансплантации в связи с рецидивом ГЦК и метастазами. Второму пациенту ниволумаб назначили через год после трансплантации по аналогичной причине. В обоих случаях пациенты продемонстрировали молниеносное отторжение, опосредованное Т-клетками и антителами [18]. Авторы статьи предположили, что опосредованное антителами отторжение могло быть вторичным явлением, поскольку известно, что активация Т-клеток запускает костимулирующие лиганды и цитокины, что приводит к гуморальному ответу [19].

Ингибиторы PD-1 вызывают отторжение трансплантата, в то время как ингибиторы CTLA-4 отторжения не вызывают [20].

Varkaris и соавт. в 2017 году описали первый случай лечения ГЦК ингибиторами PD-1. 70-летнему мужчине с криптогенным циррозом в анамнезе, осложнённым ГЦК, в 2008 году была проведена трансплантация печени от живого донора. В 2014 году у пациента был диагностирован рецидив ГЦК, который лечили сорафенибом, после его отмены из-за прогрессирования назначили химиолучевую терапию с капецитабином. В 2016 году из-за дальнейшего прогрессирования опухоли пациенту была назначена иммунотерапия пембролизумабом. После начала приёма пембролизумаба ферменты печени пациента существенно не изменились по сравнению с предыдущими оценками, а донорские специфические тела отсутствовали. Через год пациент скончался от продолжающегося прогрессирования опухолевого процесса [21].

Rammohan и соавт. сообщили в своём исследовании об успешном случае терапии пембролизумабом при метастатическом ГЦР после трансплантации печени на фоне посттрансплантационной иммуносупрессии. Лечение привело к полной радиологической ремиссии метастатических поражений в лёгких. Авторы предположили, что пембролизумаб привёл к селективному иммуноопосредованному разрушению клеток опухоли при сохранении иммуномодулирующего действия иммунодепрессантов на трансплантат печени [22].

Al Jaroudi и соавт. в своей статье сообщили о трёх случаях рецидивирующего метастатического ГЦР после трансплантации печени, в которых применялся ниволумаб в качестве вспомогательной терапии не по назначению. Применение ниволумаба после трансплантации печени ставит вопрос о его переносимости и эффективности. В трёх описываемых авторами случаях серьёзных побочных эффектов ниволумаба не наблюдалось. Вместе с тем, ни один из пациентов не показал значительного клинического улучшения, что могло быть связано с поздним началом введения препарата. Примечательно, что реципиенты трансплантата печени могут быть включены в клинические испытания иммунотерапии. Однако необходим соответствующий отбор пациентов, строгий лабораторный, клинический мониторинг и использование низких доз иммунодепрессантов во время терапии ниволумабом [23].

До 2008 года основным методом лечения ГЦК после трансплантации печени является применение ингибиторов тирозинкиназы. Препаратом выбора первой линии является сорафениб. Он уменьшает пролиферацию клеток и подавляет факторы роста. В последние годы многими авторами отмечается развитие лекарственной резистентности к сорафенибу [35]. Всё чаще возникает вопрос о новых методах лечения гепатоцеллюлярного рака. Одним из таких методов является применение ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ).

В 2020 году T.d'Izarny-Gargas и соавт. провели анализ 83 клинических случаев применения ИИКТ. Отторжение аллотрансплантата отмечалось у 39,8 % пациентов. Медиана общей выживаемости пациентов составила 36 недель. В большинстве случаев смерть пациента была связана с прогрессированием рака. К концу исследования выжили лишь 19,3 % пациентов без отторжения и опухолевой прогрессии. Авторы пришли к выводу необходимости выявления новых биомаркеров для пациентов, которые могут получить пользу от иммунотерапии [24].

M. Sogbe и соавт. (2021) в своей статье приводят анализ 6 случаев лечения пациентов с ГЦК, которым перед трансплантацией проводилась терапия ИИКТ. В четырёх случаях сообщалось об успешной трансплантации, в двух других – отторжение, которое было вылечено путём коррировки иммуносупрессии. Эти данные позволяют сделать вывод, что трансплантация печени может быть успешно выполнена после длительного применения ИИКТ, однако надо учитывать период выведения между последней дозой ИИКТ и трансплантацией печени, чтобы уменьшить риск послеоперационного отторжения [25].

В 2022 году было опубликовано исследование Robert P. Carroll и соавт., в котором пациентам с раком почки проводилась терапия ИИКТ. В результате авторы отмечают, что ни у одного из пациентов не было отторжения аллотрансплантата или серьезных побочных эффектов, связанных с применением ИККТ. Таким образом, возможность применения ингибиторов иммунных контрольных точек в комплексной терапии даёт высокий шанс на увеличение общей выживаемости пациентов, уменьшение риска отторжения трансплантата и уменьшение вероятности развития резистентности к терапии.

В настоящее время проводится большое количество научных исследований и разборов клинических случаев с целью выявления новых схем и комбинаций лекарствен-

ных препаратов для лечения рецидива ГЦР после трансплантации печени (табл. 2). Систематический поиск выявил 25 клинических случаев, в которых после трансплантации применялся метод ИККТ. В 11 случаях была проведена ТП. В четырёх из 11 случаев была потеря трансплантата. При терапии ниволумабом в двух случаях отмечалась дисфункция трансплантата, ещё в двух случаях – прогрессирование заболевания, один из которых закончился летальным исходом. В двух случаях результат терапии остался неизвестен. При терапии пембролизумабом не наблюдалось отторжения трансплантата, частичная регрессия наблюдалась у двух пациентов, полный ответ отмечался у одного пациента с ГЦК в сочетании с терапией сорафенибом [26].

Таблица 2. Актуальные научные исследования лечения рецидива ГЦР после трансплантации печени

Table 2. Current scientific research on the treatment of recurrent HCR after liver transplantation

Автор (год) и название научной работы	Кол-во пациентов в исследовании	Лечение	Результат
J. Abrahamsson (2022) Reduced calcineurin inhibitor exposure with antibody induction and recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation [27]	235	Введение уменьшенных доз такролимуса с микрофенолатом	Снижение ранней экспозиции такролимуса было связано со снижением риска рецидива ГЦР
X. Jin (2022) Low-dose PD-1 inhibitor combined with lenvatinib for preemptive treatment of recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Case report and literature review [28]	Клинический случай	Ленватиниб 8 мг Через 2 недели ниволумаб 40 мг и через месяц ниволумаб 40 мг	Пациент наблюдается по настоящее время, рецидив опухоли за последние 2 года отсутствует
J. Shen (2021) Tenofovir vs. entecavir on recurrence of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria after hepatectomy [29]	595 случаев	Сравнение лечения тенофовиrom и энтекавиrom	Лечение энтекавиrom приводит к увеличению общей выживаемости.
H. Li (2020) Regorafenib Combined With Sirolimus Achieves Successful Treatment of Diffuse Double Lung Metastasis After Liver Transplantation in Giant Liver Cancer Beyond Transplantation [30]	Клинический случай	Регорафениб и сиролимус	Успешно достигнута 1-летняя безопухолевая ремиссия
T. Tohyama (2020) Pharyngeal metastasis following living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a case report and literature review [31]	Клинический случай	Сорафениб	Пациент жив, спустя 12 лет и 10 месяцев
R. Mahn (2021) Multimodal and systemic therapy with cabozantinib for treatment of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: A case report with long term follow-up outcomes [32]	Клинический случай	Кабозантиниб	Более 10 лет выживаемости
Al. Jarroudi O. (2020) Anti-Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) Immunotherapy for Metastatic Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation: A Report of Three Cases [33]	Три клинических случая	Ниволумаб	1. В одном клиническом случае пациентка получила по 240 мг ниволумаба каждые 2 недели, заболевание прогрессировало, дальнейшее лечение продолжили ленватинибом. 2. Во втором случае после 6 недель терапии ниволумабом метастазы прогрессировали, дальнейшее лечение продолжили кабозантинибом. 3. Третий пациент умер спустя 4 месяца после прогрессирования опухоли

Иммуносупрессия является важной частью терапии после трансплантации. Однако иммуногенность пересаженных органов различается. Похоже, что трансплантаты печени менее иммуногенны по сравнению с другими органами, такими как сердце, почки или лёгкие, что заставляет нас обсуждать возможность менее агрессивного использования иммуносупрессивного лечения [34]. Открытым

остаётся вопрос о лечении пациентов с рецидивом гепатоцеллюлярной карциномы после трансплантации печени. Наличие большого количества исследований и описания клинических случаев оставляет надежду, что в скором будущем будут разработаны эффективные варианты иммунотерапии для таких пациентов.

Литература [References]

- White DL, Thrift AP, Kanwal F, Davila J, El-Serag HB. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in All 50 United States, From 2000 Through 2012. *Gastroenterology*. 2017;152(4):812-820.e5. URL: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(16\)35389-6/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(16)35389-6/fulltext)
- Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Oct;16(10):589-604.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-49. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338>
- Каприн А.Д., Костин АА. Национальная онкологическая программа 2030. 2020;2-6. URL: <https://nop2030.ru/files/2020/08/BLOKOBLOZHKA-2.pdf> [Kaprin A.D., Kostin A.A. National Cancer Program 2030. 2020;2-6. URL: <https://nop2030.ru/files/2020/08/BLOKOBLOZHKA-2.pdf> (In Russ)].
- Kneuert PJ, Cosgrove DP, Cameron AM, Kamel IR, Geschwind J-FH, Herman JM, et al. Multidisciplinary management of recurrent hepatocellular carcinoma following liver transplantation. *J Gastrointest Surg*. 2012 Apr;16(4):874-81. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21975686>
- Zavaglia C, De Carlis L, Alberti AB, Minola E, Belli LS, Slim AO, et al. Predictors of long-term survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *WORLD J Surg*. 2005 Dec;100(12):2708-16. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11865357>
- Margarit C, Charco R, Hidalgo E, Allende H, Castells L, Bilbao I. Liver transplantation for malignant diseases: selection and pattern of recurrence. *WORLD J Surg*. 2002 Feb;26(2):257-63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11865357>
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996 Mar;334(11):693-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8594428>
- Kooby DA, Egnatashvili V, Graiser M, Delman KA, Kauh J, Wood WC, et al. Changing management and outcome of hepatocellular carcinoma: evaluation of 501 patients treated at a single comprehensive center. *J Surg Oncol*. 2008 Aug;98(2):81-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18623039>
- Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*. 2009 Jan;10(1):35-43. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19058754>
- Aguirre LE, Guzman ME, Lopes G, Hurley J. Immune Checkpoint Inhibitors and the Risk of Allograft Rejection: A Comprehensive Analysis on an Emerging Issue. *Oncologist*. 2019 Mar;24(3):394-401. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30413665>
- Obi S, Sato T, Sato S. Immune checkpoint inhibitor in liver cancer-unique regional differences. *Annals of translational medicine*. 2020;8:1336. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33313081>
- Kumar V, Shinagare AB, Rennke HG, Ghai S, Lorch JH, Ott PA, et al. The Safety and Efficacy of Checkpoint Inhibitors in Transplant Recipients: A Case Series and Systematic Review of Literature. *Oncologist*. 2020 Jun;25(6):505-14. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32043699>
- Morales RE, Shoushtari AN, Walsh MM, Grewal P, Lipson EJ, Carvajal RD. Safety and efficacy of ipilimumab to treat advanced melanoma in the setting of liver transplantation. *J Immunother cancer*. 2015;3:22. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26082835>
- Ranganath HA, Panella TJ. Administration of ipilimumab to a liver transplant recipient with unresectable metastatic melanoma. *J Immunother*. 2015 Jun;38(5):211. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25962109>
- Mehta N, Heimbach J, Harnois DM, Sapisochin G, Dodge JL, Lee D, et al. Validation of a Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant (RETREAT) Score for Hepatocellular Carcinoma Recurrence After Liver Transplant. *JAMA Oncol*. 2017 Apr;3(4):493-500. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27838698>
- Hasan B, Colak Y, Khalid RA, Castillo M, Castaneda D, Tandon K, et al. Early Detection of Hepatocellular Carcinoma Recurrence in the Posttransplant Population: A Comparison of RETREAT and Cleveland Clinic Florida Scoring System. *Transplant Proc*. 2021;53(1):193-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33069486>
- Friend BD, Venick RS, McDiarmid S V, Zhou X, Naini B, Wang H, et al. Fatal orthotopic liver transplant organ rejection induced by a checkpoint inhibitor in two patients with refractory, metastatic hepatocellular carcinoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Dec;64(12). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28643391>
- Hoffman W, Lakkis FG, Chalasani G. B Cells, Antibodies, and More. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Jan;11(1):137-54. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26700440>
- Lipson EJ, Bagnasco SM, Moore JJ, Jang S, Patel MJ, Zachary AA, et al. Tumor Regression and Allograft Rejection after Administration of Anti-PD-1. *The New England journal of medicine*. 2016;374:896-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26962927>
- Varkaris A, Lewis DW, Nugent FW. Preserved Liver Transplant After PD-1 Pathway Inhibitor for Hepatocellular Carcinoma. *The American journal of gastroenterology. United States*. 2017;112:1895-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29215617>
- Rammohan A, Reddy MS, Farouk M, Vargese J, Rela M. Pembrolizumab for metastatic hepatocellular carcinoma following live donor liver transplantation: The silver bullet? *Hepatology*. 2018 Mar;67(3):1166-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29023959>
- Al Jarroudi O, Ulusakarya A, Almohamad W, Afqir S, Morere J-F. Anti-Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) Immunotherapy for Metastatic Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation: A Report of Three Cases. *Cureus*. 2020;12:e11150. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33133796>
- Tang W, Chen Z, Zhang W, Cheng Y, Zhang B, Wu F, et al. The mechanisms of sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma: theoretical basis and therapeutic aspects. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Jun;5(1):87. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32532960/>
- d'Izarny-Gargas T, Durrbach A, Zaidan M. Efficacy and tolerance of immune checkpoint inhibitors in transplant patients with cancer: A systematic review. *Am J Transplant*. 2020;20(9):2457-65. <https://doi.org/10.1111/ajt.15811>
- Sogbe M, López-Guerra D, Blanco-Fernández G, Sangro B N-RI. Durvalumab as a Successful Downstaging Therapy for Liver Transplantation in Hepatocellular Carcinoma: The Importance of a Washout Period. *Transplantation*. 2021;105(12):e398-400. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003855>

- 27 Abrahamsson J, Sternby Eilard M, Rizell M, Bennett W, Åberg F. Reduced calcineurin inhibitor exposure with antibody induction and recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Scand J Gastroenterol [Internet]*. 2022 Mar;57(3):325–32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=doi%3A+10.1080%2F00365521.2021.2010799>
- 28 Jin X, Zhang K, Fang T, Zeng X, Yan X, Tang J, et al. Low-dose PD-1 inhibitor combined with lenvatinib for preemptive treatment of recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Case report and literature review. *Front Oncol [Internet]*. 2022;12(September):1–8. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.951303/full>
- 29 Shen, J. Qi, W. Dai, J. Leng, S. Jiang, K. Zhang, Y. Ran, S. Chuan Li, C. Wen T. Tenofovir vs. entecavir on recurrence of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria after hepatectomy. *Chin Med J (Engl)*. 2021 ;135(3):301–8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34958539/#full-view-affiliation-3>
- 30 Li H, Yang Z, Li R, Lu S, Lu W. Regorafenib Combined With Sirolimus Achieves Successful Treatment of Diffuse Double Lung Metastasis After Liver Transplantation in Giant Liver Cancer Beyond Transplantation Criteria: A Case Report. *Transplant Proc [Internet]*. 2020 Mar;52(2):634–7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=10.1016+%2F+j.transproceed.2019.12.001>
- 31 Tohyama T, Sakamoto K, Tamura K, Nakamura T, Watanabe J, Wakisaka H, et al. Pharyngeal metastasis following living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a case report and literature review. *World J Surg Oncol [Internet]*. 2020 May;18(1):109. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=10.1186+%2F+s12957-020-01873-0>
- 32 Mahn R, Sadeghfar F, Bartels A, Zhou T, Weismüller T, Kupczyk P, et al. Multimodal and systemic therapy with cabozantinib for treatment of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: A case report with long term follow-up outcomes. *Medicine (Baltimore) [Internet]*. 2021 Sep;100(38):e27082. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=10.1097+%2F+MD.00000000000027082>
- 33 Al Jarroudi O, Ulusakarya A, Almohamad W, Afqir S, Morere J-F. Anti-Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) Immunotherapy for Metastatic Hepatocellular Carcinoma After Liver Transplantation: A Report of Three Cases. *Cureus*. 2020;12:e11150. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33133796>
- 34 Sánchez-Fueyo A, Strom TB. Immunologic basis of graft rejection and tolerance following transplantation of liver or other solid organs. *Gastroenterology*. 2011 Jan;140(1):51–64. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21073873>
- 35 Hou JY, Xiao YT, Huang JB, Jiang XH, Jiang K, Li X, et al. Real-Life Experience of Regorafenib in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Front Pharmacol*. 2022;13(June):1–7. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.917384/full>
- 36 Crocetti L, Scalise P, Bozzi E, Campani D, Rossi P, Cervelli R, et al. Microwave Ablation of Very-Early- and Early-Stage HCC: Efficacy Evaluation by Correlation with Histology after Liver Transplantation. *Cancers (Basel)*. 2021 Jul;13(14). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34298633>
- 37 Ghanaati H, Mohammadifard M, Mohammadifard M. A review of applying transarterial chemoembolization (TACE) method for management of hepatocellular carcinoma. *J Fam Med Prim care*. 2021 Oct;10(10):3553–60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34934646/>
- 38 Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022 Mar;76(3):681–93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34801630>
- 39 Mehta N, Bhangui P, Yao FY, Mazzaferro V, Toso C, Akamatsu N, et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. Working Group Report from the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. *Transplantation*. 2020 Jun;104(6):1136–42. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32217938>
- 40 Toso C, Meeberg G, Hernandez-Alejandro R, Dufour J-F, Marotta P, Majno P, et al. Total tumor volume and alpha-fetoprotein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: A prospective validation. *Hepatology*. 2015 Jul;62(1):158–65. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25777590>
- 41 Mazzaferro V, Spósito C, Zhou J, Pinna AD, De Carlis L, Fan J et al. Metroticket 2.0 Model for Analysis of Competing Risks of Death After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2018 Jan;154(1):128–39. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28989060>
- 42 Marzi L, Mega A, Gitto S, Pelizzaro F, Seeber A, Spizzo G. Impact and Novel Perspective of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients with Early and Intermediate Stage HCC. *Cancers (Basel)*. 2022 Jul;14(14). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35884392>

Авторская справка**Author's reference****Джанын Ирина Анатольевна**

Врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Каширское шоссе, д. 24, Москва, Россия, 115478.
ORCID 0000-0002-6323-511X; i-dzhanyan@mail.ru

Вклад автора: концепция статьи, написание текста, сбор и обработка материала, обзор литературы, статистическая обработка.

Irina A. Dzhanyan

Oncologist of Department of Antitumor Drug Therapy No. 3 (Department of Drug Treatment), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia.
ORCID 0000-0002-6323-511X; i-dzhanyan@mail.ru

Author's contribution: concept of the article, text development, collection and processing of material, literature review, statistical processing.

Новрузбеков Мурад Сафтарович

Д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением трансплантации печени, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Большая Сухареvская площадь, д. 3, Москва, Россия, 129090.
ORCID 0000-0002-6362-7914; N.m.s@bk.ru

Вклад автора: концепция статьи, концепция и дизайн исследования, статистическая обработка, утверждение окончательного варианта статьи

Murad S. Novruzbekov

Dr. Sci. (Med.), Chief of Liver transplantation Department, Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, 3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia.
ORCID 0000-0002-6362-7914; N.m.s@bk.ru

Author's contribution: concept of the article, study concept and design, statistical processing, approval of the final version of the article.

Олисов Олег Даниелович

Канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения трансплантации печени, Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Большая Сухареvская площадь, д. 3, Москва, Россия, 129090.
ORCID 0000-0002-0691-5581; Dr.OlisoV@gmail.com

Вклад автора: концепция и дизайн исследования, редактирование.

Oleg D. Olisov

Cand. Sci. (Med.), Associate Senior Research Liver transplant Department, Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, 3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia.
ORCID 0000-0002-0691-5581; Dr.OlisoV@gmail.com

Author's contribution: study concept and design, editing.

Юдин Денис Иванович

Канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Каширское шоссе, д. 24, Москва, Россия, 115478.

ORCID 0000-0002-0620-2696; yudinden@mail.ru

Вклад автора: обзор литературы, анализ материала, редактирование.

Рудаков Владимир Сергеевич

Канд. мед. наук, врач-хирург центра хирургии и трансплантации, Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна, ул. Маршала Новикова, д. 23, Москва, Россия, 123098.

ORCID 0000-0002-3171-6621; Rudakov_vc@list.ru

Вклад автора: концепция и дизайн исследования, анализ материала, редактирование.

Антонова Елена Юрьевна

Врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Каширское шоссе, д. 24, Москва, Россия, 115478.

ORCID 0000-0002-9740-3839; elenaantonova5@mail.ru

Вклад автора: написание текста, сбор и обработка материала.

Савченко Илья Вячеславович

Врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 3 отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Каширское шоссе, д. 24, Москва, Россия, 115478.

ORCID 0000-0003-2142-661X; sv2505.is2006@gmail.com

Вклад автора: написание текста, сбор и обработка материала.

Погребняков Игорь Владимирович

Канд. мед. наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Каширское шоссе, д. 24, Москва, Россия, 115478.

ORCID 0000-0002-4587-4153; i.pogr@mail.ru

Вклад автора: сбор и обработка материала, обзор литературы.

Владимирович Бредер Валерий

Д-р мед. наук, заведующий отделом лекарственных методов лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Каширское шоссе, д. 24, Москва, Россия, 115478.

ORCID 0000-0002-6244-4294; vbreder@yandex.ru

Вклад автора: концепция статьи, обзор литературы, анализ материала, утверждение окончательного варианта статьи.

Питкевич Мария Юрьевна

Врач-радиолог, Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко, Госпитальная пл., д. 3, Москва, Россия, 105094.

ORCID 0000-0002-5183-1555; m.u.pitkevich@gmail.com

Вклад автора: написание текста.

Denis I. Yudin

Cand. Sci. (Med.), Associate Senior Research of Department of Antitumor Drug Therapy No. 3 (Department of Drug Treatment), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia.

ORCID 0000-0002-0620-2696; yudinden@mail.ru

Author's contribution: literature review, translation into english, editing.

Vladimir S. Rudakov

Cand. Sci. (Med.), surgeon of the Center for Surgery and Transplantation, A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, 23 Marshal Novikov str., Moscow, 123098, Russia.

ORCID 0000-0002-3171-6621; Rudakov_vc@list.ru

Author's contribution: study concept and design, translation into english, editing.

Elena Yu. Antonova

Oncologist of Department of Antitumor Drug Therapy No. 3 (Department of Drug Treatment), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia.

ORCID 0000-0002-9740-3839; elenaantonova5@mail.ru

Author's contribution: text development, collection and processing of material.

Ilya V. Savchenko

Oncologist of Department of Antitumor Drug Therapy No. 3 (Department of Drug Treatment), N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia.

ORCID 0000-0003-2142-661X; sv2505.is2006@gmail.com

Author's contribution: text development, collection and processing of material.

Igor V. Pogrebnyakov

Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia.

ORCID 0000-0002-4587-4153; i.pogr@mail.ru

Author's contribution: collection and processing of material, literature review.

Valery V. Breder

Dr. Sci. (Med.), head of the department of medicinal treatment, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia.

ORCID 0000-0002-6244-4294; vbreder@yandex.ru

Author's contribution: concept of the article, literature review, translation into english, approval of the final version of the article.

Mariya Yu. Pitkevich

Radiologist, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko, 3 Hospital Square, Moscow, 105094, Russia.

ORCID 0000-0002-5183-1555; m.u.pitkevich@gmail.com

Author's contribution: text development.