



Иммунотерапия перед трансплантацией печени: обзор литературы и клинический случай гепатоцеллюлярной карциномы с мутацией *BRCA1*

©Н.Е. Кострыгин^{1*}, Д.С. Чумаченко^{1,2}

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

² Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

* Н.Е. Кострыгин, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. М. Седина, 4, medraphuss@gmail.com

Поступила в редакцию 2 марта 2024 г. Исправлена 8 апреля 2024 г. Принята к печати 27 мая 2024 г.

Резюме

Гепатоцеллюлярная карцинома занимает лидирующие позиции в мировой структуре онкологической смертности. Эффективность стандартного лечения в некоторых случаях остается неудовлетворительной.

Приводим отчет о пациенте с гепатоцеллюлярной карциномой криптогенной этиологии стадии BCLC-C, достигшем продолжительности жизни 26 мес. от постановки диагноза.

Женщина, 46 лет, бывший курильщик, обратилась с повышением альфа-фетопротеина и образованием левой доли печени, диагностированным как гепатоцеллюлярная карцинома. Ранее обнаружили предположительно метастатические легочные узелки, остававшиеся стабильными. Проведена резекция левой доли печени. Спустя 1,5 мес. развился внутривенный рецидив. Назначена терапия лenvатиниб+пембролизумаб, позже переключенная на олапариб в связи с обнаружением соматической и герминативной мутации *BRCA1*. Также проведена трансплантация печени с назначением такролимуса и эверолимуса, позже дополненных экстракорпоральным фотоферезом. Лечение легочных узлов, оказавшихся метастазами, осуществлялось методами лучевой терапии. Спустя 21,3 мес. после трансплантации последовал летальный исход.

В первом обзоре литературы, относящемся к этому случаю, рассматривается проблема неоадьювантной терапии ингибиторами контрольных точек перед трансплантацией печени. В 40 работах было описано более 100 пациентов, а также 113 – в двух многоцентровых исследованиях. Несмотря на то что реакция отторжения развилась у 16,7–27,7%, этот подход может быть эффективен для снижения стадии заболевания.

Ключевые слова: иммунотерапия перед трансплантацией печени, лenvатиниб плюс пембролизумаб, трансплантация печени при метастазах ГЦК, мутация *BRCA1* при ГЦК, КиберНож при ГЦК

Цитировать: Кострыгин Н.Е., Чумаченко Д.С. Иммунотерапия перед трансплантацией печени: обзор литературы и клинический случай гепатоцеллюлярной карциномы с мутацией *BRCA1*. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(3):61–69. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-3-61-69>

Immunotherapy Prior to a Liver Transplant: Literature Review and a Case Report of Hepatocellular Carcinoma With *BRCA1* Mutation

©Nikita E. Kostrygin^{1*}, Dmitry S. Chumachenko^{1,2}

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

² Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

* Nikita E. Kostrygin, Kuban State Medical University, ulitsa M. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation, medraphuss@gmail.com

Received: March 2, 2024. Received in revised form: April 8, 2024. Accepted: May 27, 2024.

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the leading causes of cancer mortality worldwide. The effectiveness of its standard treatment in some cases remains poor.

We report a case of a patient with Barcelona Clinic Liver Cancer stage C cryptogenic HCC whose life duration was 26 months after diagnosis.

A 46-year-old woman, a former smoker, presented with elevated alpha-fetoprotein and a left liver lobe mass diagnosed as HCC. Pulmonary nodules (presumably metastatic) were previously found and remained stable. The left lobe of the liver was resected. Intrahepatic recurrence developed 1.5 months later. Lenvatinib + pembrolizumab therapy was prescribed and later switched to olaparib following the detection of somatic and germline *BRCA1* mutation. The patient underwent a liver transplant and was prescribed a combination of tacrolimus and everolimus, later supplemented with extracorporeal photopheresis. Pulmonary nodules that were found to be metastases were treated with radiation therapy. A lethal outcome occurred 21.3 months after the transplant.



The first literature review related to this case report discusses the problem of neoadjuvant immune checkpoint inhibitor therapy prior to a liver transplant. More than 100 patients have been described in 40 articles and 113 patients, in 2 multicenter studies. Although 16.7%–27.7% of patients developed rejection, such approach may be effective in downstaging the disease.

Keywords: immunotherapy prior to a liver transplantation, lenvatinib plus pembrolizumab, liver transplant in patients with HCC metastases, BRCA1 mutation in HCC, CyberKnife for HCC

Cite this article as: Kostygin NE, Chumachenko DS. Immunotherapy prior to a liver transplant: literature review and a case report of hepatocellular carcinoma with BRCA1 mutation. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(3):61–69. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-3-61-69>

Введение

Согласно мировой статистике, гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) относится к десяти наиболее распространенным типам злокачественных новообразований и к пяти наиболее частым причинам летальных исходов в онкологии [1]. 1-, 2-, 3- и 5-летняя общая выживаемость составляют 53,2; 39,5; 30,6 и 23,5% соответственно [2]. Исходя из обновленной в 2022 г. Барселонской системы стадирования ГЦК (BCLC), ожидаемая выживаемость при BCLC-C повысилась от > 1 года до > 2-х лет [3], что связано с внедрением системной иммунотерапии в алгоритмы лечения.

В этой статье приводится случай больной с NANV-ГЦК («неалкогольной невирусной ГЦК») стадии BCLC-C. При резистентности к отдельным методам, в частности, к комбинации леватиниб+пембролизумаб, лечение обеспечило продолжительность жизни 26 мес. Был проведен поиск литературы, касающейся одного из ключевых этапов лечения, иммунотерапии перед трансплантацией печени, в системе PubMed, базах Scopus, РИНЦ и реестре ClinicalTrials.gov, до 1 июля 2024 г.

Клинический случай

Пациентка Л., 46 лет, в марте 2021 г. обратилась по поводу бессимптомного объемного образования левой доли печени.

В декабре 2020 г. проведена КТ органов грудной клетки, в правом легком обнаружены узелки 1,2 мм и 3 мм. Позже проведено УЗИ органов брюшной полости, выявлен гипоехогенный очаг в левой доле печени.

Результаты анализов на HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc, anti-HCV отрицательные. Цирроз и стеатоз печени не выявлены, алкоголь и наркотические препараты не употребляла, сахарного диабета, иных расстройств метаболизма, аутоиммунных заболеваний нет, контакта с известными гепатотоксинами не было, в прошлом – активный курильщик.

Альфа-фетопrotein (АФП) превышал 750000 нг/мл. РЭА, СА 19–9, СА 125 – в норме. Исследование биоптата подтвердило диагноз ГЦК («ГЦК без дополнительных уточнений»). Ранее обнаруженные легочные узлы, остававшиеся стабильными, оценены как возможные метастазы.

В марте 2021 г. проведена резекция левой доли печени с сохранением сегментов IV и I. TNM pT4, pNx, pMx, V2, L0, Pn0, G2, R0.

В образце опухоли были обнаружены: мутация *BRCA1-C61G*, амплификации *MYC* и *RAD21*, делеции *MTAP*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, экзонов 2–9 *TP53* (рис. 1). Опухолевая мутационная нагрузка составляла 1 мут/Мб. Микросателлитная нестабильность не выявлена. Дальнейшие исследования показали, что *BRCA1*-мутация была герминативной.

На КТ органов брюшной полости, проведенной через 1,5 мес. после резекции, был выявлен рецидив ГЦК в виде множественных внутривисцеральных очагов. АФП составлял 40934 нг/мл, тяжесть заболевания по Чайлд-Пью А5, ретроспективно – BCLC-C (рис. 2).

Пациент был включен в лист ожидания трансплантации печени (ТП). Для понижения стадии заболевания он принял участие в испытании перспективной

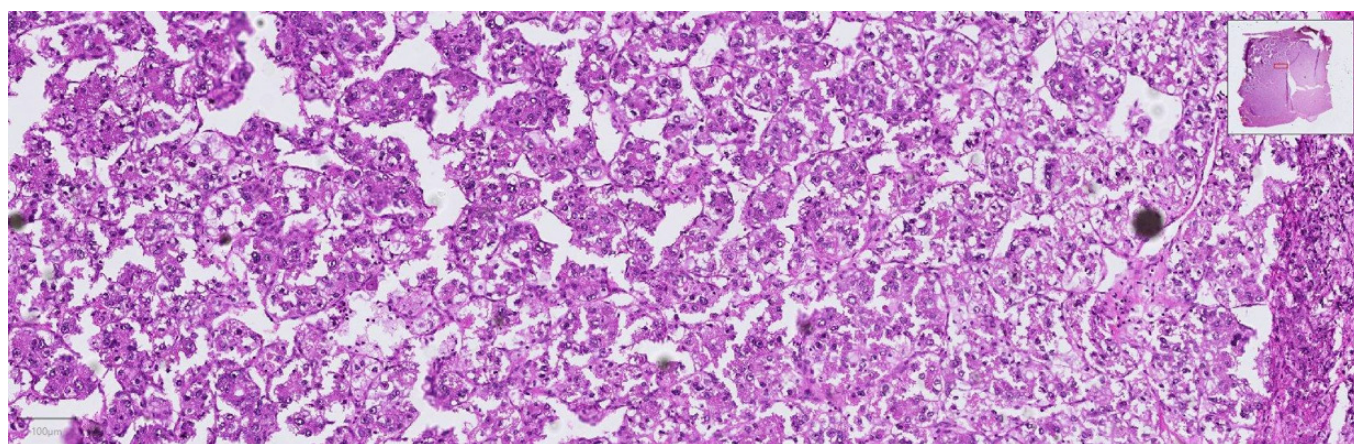


Рисунок 1. Образец опухоли, гематоксилин-эозин, $\times 100$

Figure 1. Tumor sample. Hematoxylin-eosin, magnification $\times 100$

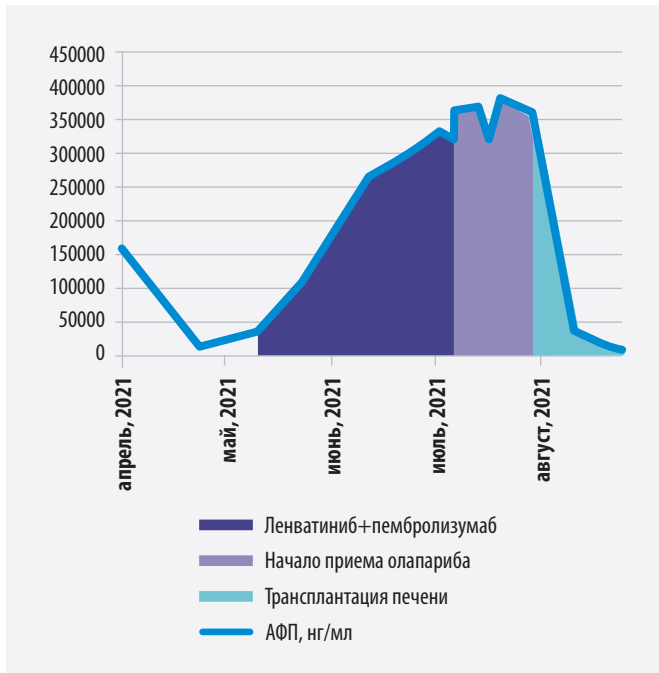


Рисунок 2. Динамика АФП со 2-й недели после резекции печени и до 2 мес. после трансплантации

Figure 2. Dynamics of alpha-fetoprotein from week 2 after liver resection till month 2 after the liver transplant

комбинированной терапии: ленватиниб+пембролизумаб 8 мг в сут. перорально и 200 мг внутривенно на каждый первый день 21-дневного цикла соответственно. К сожалению, она не была эффективна, и в июле 2021 г. уровень АФП превышал 300000 нг/мл. Также появились новые потенциально метастатические очаги в обоих легких.

В связи с этим, а также с опасениями по поводу назначения других мультикиназных ингибиторов при NANO-ГЦК после неэффективности комбинации, включавшей ленватиниб, и в соответствии с результатами ранее проведенного геномного профилирования было решено отменить иммунотерапию и назначить PARP-ингибитор олапариб 600 мг/сут.

Тем не менее времени на ожидание развития эффекта не оставалось, и спустя 3 недели от назначения олапариба была проведена трансплантация печени. В качестве иммунодепрессантов назначена комбинация такролимус + эверолимус в первоначальных дозах 7 мг/сут. и 2 мг/сут. соответственно, с поддержанием титров на минимальном безопасном уровне в течение всего последующего лечения. На 46-й послеоперационный день развилась контролируемая РТПХ (реакция «трансплантат против хозяина»).

Спустя 3 мес. после операции, достигнув минимума (454 нг/мл), АФП вновь начал расти. ПЭТ/КТ и ПЭТ/МРТ не демонстрировали признаков рецидива ГЦК, однако в легких сохранялись узлы, которые в ходе наблюдений оставались неизменными, вероятно, благодаря олапарибу.

В апреле 2022 г. произошел повторный эпизод РТПХ (рис. 3), успешно разрешенной пульс-терапией преднизолоном и повышением доз иммунодепрессантов. Терапия олапарибом была отменена.

Летом 2022 г. стало ясно, что демонстрировавшие рост множественные образования в обоих легких, включая наблюдавшиеся перед трансплантацией, являются метастазами ГЦК. По этой причине в июне проведена лучевая терапия с CyberKnife M6 (Accuray Incorporated, США), обработаны 6 очагов дозами 50.00–54.00 Гр без отчетливых результатов. Спустя 11 дней после начала лечения развилась лимфопения 1 степени.

В июле был назначен другой PARP-ингибитор, талазопариб, однако спустя полторы недели от начала приема его пришлось отменить.

В августе 2022 г. проведена лучевая терапия с помощью системы TomoTherapy (Accuray Incorporated, США) в режиме TomoHelical (дозы 30.00 и 60.00 Гр), контроль легочных метастазов был временно возобновлен.

С сентября 2022 г. в попытке профилировать РТПХ и обеспечить основу для снижения дозы иммунодепрессантов из-за прогрессирующей лимфопении стали проводиться сеансы экстракорпорального фотофереза. Средний титр такролимуса до повторной РТПХ составлял 5,5 нг/мл, между ней и началом фотофереза – 6,4 нг/мл, с началом фотофереза – 4,8 нг/мл;

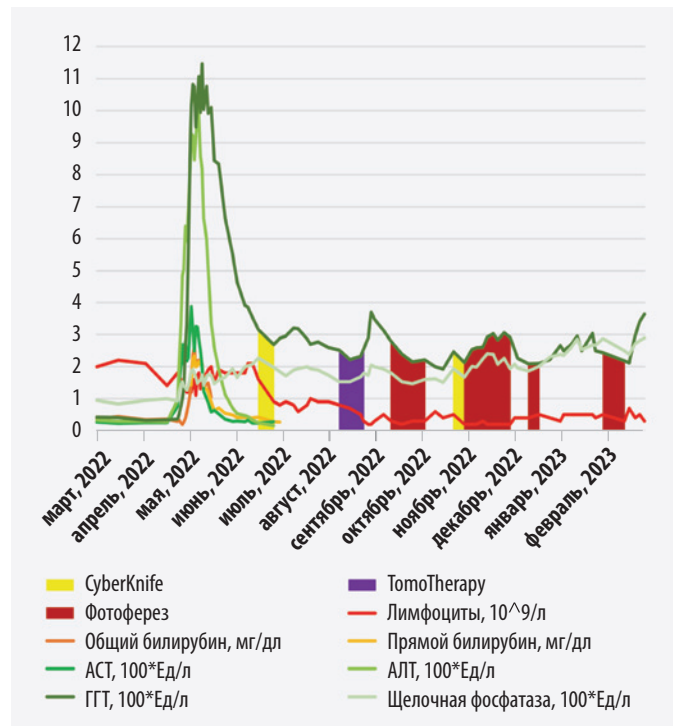


Рисунок 3. Динамика основных клинических показателей за 2 мес. до повторной РТПХ, во время РТПХ и в течение последующего наблюдения

Figure 3. Dynamics of the main clinical parameters 2 months before graft-vs-host disease (GVHD) recurrence, during GVHD, and during the follow-up

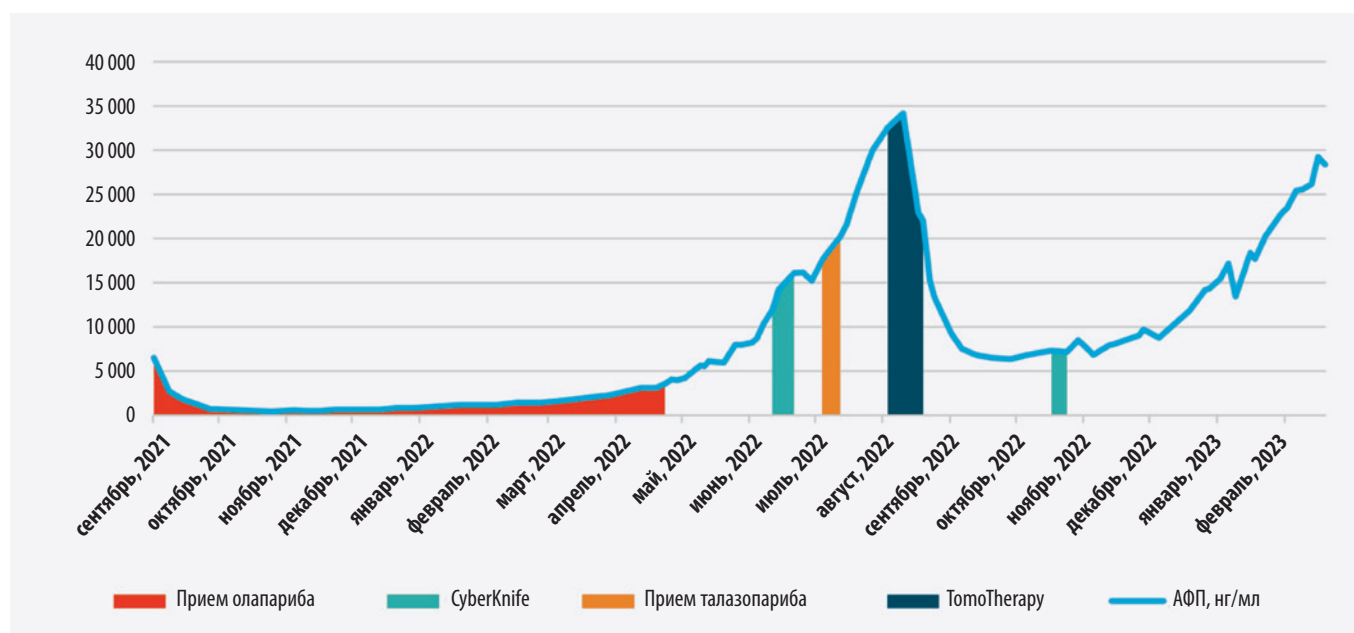


Рисунок 4. Динамика АФП со 2-го мес. после трансплантации
Figure 4. Dynamics of alpha-fetoprotein since month 2 after the liver transplant

эверолимуса – соответственно 6,6 нг/мл, 5,8 нг/мл, 5,2 нг/мл.

В октябре 2022 г. была предпринята безуспешная попытка снова использовать CyberKnife по поводу легочных метастазов.

В январе 2023 г. развилась грибковая пневмония, в связи с которой назначен изавуконазол 200 мг/сут. Несмотря на проводимое лечение, метастазы сохранялись и АФП неуклонно рос, превысив 30000 нг/мл в марте 2023 г. (рис. 4). К сожалению, в мае 2023 г. пациент умер, достигнув продолжительности жизни 26 мес. от постановки диагноза.

Обсуждение

Иммунотерапия – один из наиболее эффективных методов лечения многих онкологических заболеваний. Тем не менее она имеет ряд особенностей, к которым относятся высокая распространенность псевдопрогрессии, гиперпрогрессии (10,8% случаев при ГЦК [4]), а при ТП – остаточное иммуномодулирующее влияние, потенциально требующее более высоких титров иммунодепрессантов и опасное риском развития РТПХ.

На ежегодном конгрессе Международного общества трансплантации печени P. Tabrizian и соавт. (2023) представили промежуточные результаты проспективного многоцентрового исследования 30 пациентов, принимавших ингибиторы контрольных точек перед операцией [5]. Недавно опубликован отчет Z. Guo и соавт. (2024), в котором рассмотрены 83 пациента [6]. Также в литературе зарегистрировано более 100 случаев применения анти-PD1/L1-препаратов, предваряющего ТП (табл.) [7–39].

В приведенных исследованиях РТПХ развилась у 23,3% пациентов (20 из 86; в отчете P. Tabrizian и соавт. (2023) – у 5 из 30 (16,7%); Z. Guo и соавт. (2024) – у 23 из 83 (27,7%)), включая летальную – у 3,5% (3 из 86; P. Tabrizian и соавт. (2023) – у 0 из 30 (0,0%); Z. Guo и соавт. (2024) – у 6 из 83 (7,2%)); медиана периода вымывания составила 36 дней (исключены статьи без данных о нем [39–46]), а между ТП и РТПХ – пришлось на 13,3-й послеоперационный день (исключены статьи без данных о периоде вымывания и времени до РТПХ [7, 33, 39–46]). Зная, что вероятность развития РТПХ в стандартных условиях равна 1,2%, летальность – 71% [47], применение неоадьювантной иммунотерапии увеличивает связанную с РТПХ смертность в 1–8,5 раза. Для понижения стадии ГЦК это может быть приемлемо, однако более чем двадцатикратное повышение риска РТПХ создает необходимость в тщательном наблюдении.

Также следует принять во внимание недостаточность данных об эффективности и несвязанной с РТПХ безопасности PD1/L1-ингибиторов при ТП. Комбинация атезолизумаба и бевацизумаба, входящая в первую линию системной терапии ГЦК, представляется наиболее перспективной по соотношению польза/риск. Среди трех наиболее часто применявшихся препаратов и их сочетаний она реже всего была связана с развитием РТПХ (5,3%), далее шли ниволумаб (23,3%) и пембролизумаб (28,6%) [7–38]. Любопытно, что Z. Guo и соавт. (2024) тоже получили наибольшую частоту РТПХ на пембролизумабе (44,4%). Мультикиназные ингибиторы обеспечивают стабилизацию заболевания на сходном с иммунотерапией уровне, поэтому первые могут оказаться предпочтительными при bridge-терапии, а вторая – при понижении стадии,

Таблица
Отобранные случаи применения иммунотерапии перед ТП
Table
Selected cases of immunotherapy use prior to a liver transplant

Препараты антител	Медиана дней до ТП (случаев)	Результаты
<i>Peng и соавт., 2024 [7]</i>		
Камрелизумаб	24,5 (2)	Без РТПХ
	21 (1)	Контролируемая РТПХ
<i>Abdelrahim и соавт., 2024 [8]</i>		
Атезолизумаб+бевацизумаб	152 (2), 1095 (1)	Без РТПХ
Ниволумаб	30 (1)	Без РТПХ
Ниволумаб, атезолизумаб+бевацизумаб	61 (1)	Без РТПХ
Ниволумаб+ипилиумаб	1247 (1)	Без РТПХ
<i>De Simone и соавт., 2024 [9]</i>		
Атезолизумаб+бевацизумаб	76 (1)	Без РТПХ
<i>Kumar и соавт., 2024 [10]</i>		
Атезолизумаб+бевацизумаб	42 (1)	Без РТПХ
<i>Kulkarni и соавт., 2024 [11]</i>		
Атезолизумаб+бевацизумаб	71,5 (4)	Без РТПХ
	79 (1)	РТПХ на 36 ПОД; сепсис с летальным исходом на 48 ПОД
<i>Liu и соавт., 2024 [12]</i>		
Атезолизумаб+бевацизумаб	197,5 (2)	Без РТПХ
Пембролизумаб	91 (1)	Контролируемая РТПХ на 35 ПОД
<i>Lv и соавт., 2024 [13]</i>		
Пембролизумаб	60,5 (10)	Без РТПХ
<i>Zhang и соавт., 2023 [14]</i>		
Пембролизумаб	91 (1)	Без РТПХ
<i>Zhao и соавт., 2023 [15]</i>		
Пембролизумаб	31 (1)	Без РТПХ
<i>Ohm и соавт., 2023 [16]</i>		
Ипилиумаб+ниволумаб, ниволумаб	2 (1)	Без РТПХ
Атезолизумаб+бевацизумаб	229 (1), 7 (1)	Без РТПХ
<i>Chouik и соавт., 2023 [17]</i>		
Атезолизумаб+бевацизумаб	91 (1)	Без РТПХ
<i>Schmiderer и соавт., 2023 [18]</i>		
Атезолизумаб+бевацизумаб	42 (1)	Без РТПХ
<i>Solino и соавт., 2023 [19]</i>		
Атезолизумаб+бевацизумаб	30 (1)	Без РТПХ
<i>Rudolph и соавт., 2023 [20]</i>		
Ниволумаб	55 (1)	Контролируемая РТПХ на 35 ПОД
<i>Wang и соавт., 2023 [21]</i>		
Ниволумаб	44 (2)	Без РТПХ
Пембролизумаб	105 (2)	Без РТПХ
	19,4 (5)	Контролируемая РТПХ на 4, 7, 8, 15, 22 ПОД соответственно
Синтилимаб	34 (1)	Без РТПХ
	20,3 (3)	Контролируемая РТПХ на 4, 9, 19 ПОД соответственно
Камрелизумаб	184 (1)	Без РТПХ
	90 (1)	Контролируемая РТПХ на 7 ПОД
Ниволумаб, торипалимаб, синтилимаб, тиселизумаб	69 (1)	Без РТПХ

Окончание таблицы/Continued

Препараты антител	Медиана дней до ТП (случаев)	Результаты
<i>Giudicelli и соавт., 2023 [22]</i>		
Атезолизумаб+бевацизумаб	335 (1)	Без РТПХ
<i>Abdelrahim и соавт., 2022 [23]</i>		
Атезолизумаб+бевацизумаб	56 (1)	Без РТПХ
<i>Kang и соавт., 2022 [24]</i>		
Пембролизумаб	138 (1)	Без РТПХ
<i>Kang и соавт., 2022 [25]</i>		
Ниволумаб	182 (1)	Без РТПХ
<i>Schnickel и соавт., 2022 [26]</i>		
Ниволумаб	106,5 (2), 335 (1)	Без РТПХ
	10 (1)	Контролируемая РТПХ на 12 ПОД
<i>Tow и соавт., 2022 [27]</i>		
Ниволумаб	42 (1)	Контролируемая РТПХ на 1 ПОД
<i>Aby и соавт., 2022 [28]</i>		
Ниволумаб	16 (1)	Контролируемая РТПХ на 9 ПОД
<i>Dehghan и соавт., 2021 [29]</i>		
Ниволумаб	35 (1)	РТПХ на 10 ПОД, ретрансплантация на 34 ПОД, вскоре – контролируемая РТПХ
<i>Sogbe и соавт., 2021 [30]</i>		
Дурвалумаб	122 (1)	Без РТПХ
<i>Chen и соавт., 2021 [31]</i>		
Торипалимаб	93 (1)	РТПХ на 1 ПОД, летальный исход
<i>Lizaola-Mayo и соавт., 2021 [32]</i>		
Ниволумаб+ипилимумаб	63 (1)	Без РТПХ
<i>Tabrizian и соавт., 2021 [33]</i>		
Ниволумаб	13,3 (7), 253 (1)	Без РТПХ
	22 (1)	Контролируемая РТПХ
<i>Peterson и соавт., 2021 [34]</i>		
Ниволумаб	304 (1)	Без РТПХ
<i>Liou и соавт., 2021 [35]</i>		
Ниволумаб	152 (1)	Без РТПХ
<i>Chen и соавт., 2021 [36]</i>		
Ниволумаб	63,4 (5)	Без РТПХ
<i>Schwacha-Eipper и соавт., 2020 [37]</i>		
Ниволумаб	105 (1)	Без РТПХ
<i>Nordness и соавт., 2020 [38]</i>		
Ниволумаб	8 (1)	РТПХ на 5 ПОД, летальный исход

Прим.: ПОД – послеоперационный день

Note: ПОД, postoperative day

дополняя локорегионарные методы. Эти выводы согласуются с P. Tabrizian и соавт. (2023) и Z. Guo и соавт. (2024) [5, 6].

В доступных работах достигалась удовлетворительная безрецидивная выживаемость. В то же время до сих пор не были опубликованы результаты испытаний, зарегистрированных на ClinicalTrials.gov (NCT06337162, NCT05913583, NCT04035876, NCT05027425, NCT04443322, NCT04425226, NCT05339581, NCT05475613, NCT05185505, NCT05879328, NCT05411926).

Как в Dulect2020-1 (NCT04443322) и iPLENTRY-pvtt (NCT05339581), так и в PLENTY202001 (NCT04425226), при испытании комбинации ленаватиниб+пембролизумаб, в целях безопасности был выбран период вымывания > 42 дней (1,5 периода полувыведения антител), что соответствует F.C. Kuo и соавт. (2023) [46]. P. Tabrizian и соавт. (2023) предложен порог 90 дней с возможной минимизацией до 30 [5]. Z. Guo и соавт. (2024) также пришли к необходимости по меньшей мере 30-дневного перерыва [6]. Действительно, 4/5 случаев РТПХ возникают

при периоде вымывания менее 30 дней, однако почти половина смертей происходила при большем сроке. Следует отметить, что РТПХ не регистрировалась лишь после вымывания в течение 5 периодов полувыведения препарата. Такой длительный перерыв в лечении без компенсации bridge-терапией небезопасен риском прогрессирования ГЦК. Например, медиана времени до прогрессирования с отмены атезолизумаба и бевацизумаба может составлять 2,53 мес. [48]. В нашем случае последняя инъекция пембролизумаба произошла за 38 дней до ТП (1,5 периода полувыведения). Контролируемая РТПХ выявлена спустя 45 дней после операции и повторно – через 260 дней.

Помимо подходящего временного интервала, иммунодепрессантов и экстракорпорального фотофереза, снизить риск осложнения могут плазмаферез и массивные гемотрансфузии. В обоих случаях ускоряется выведение препарата антител [21, 33], однако во втором потенциально возрастает риск рецидива ГЦК за счет индуцированной трансфузией иммуномодуляции или вирусной контаминации донорской крови.

Следует отметить, что иммунотерапия – все еще развивающаяся область онкологии, в которой сохраняется множество белых пятен. Остается неопределенной роль таких факторов, как экспрессия мишени, опухолевая мутационная нагрузка, микросателлитный статус, исходный уровень АФП, этиология и морфология заболевания. Представленный нами случай не был идиопатическим, поскольку вероятная этиология ГЦК была установлена, но ее можно отнести к криптогенной. Мутация *BRCA1* определенно сыграла роль в патогенезе, однако ее выявление в результате двух геномных исследований – результат редкого стечения обстоятельств. Хотя термин «криптогенная ГЦК» достаточно распространен, обычно его применяют в неправильном контексте, и чаще всего за этим скрывается любая NANV-ГЦК, даже не требующая углубленной диагностики. В исследовании В.Л.В. Beudeker и соавт. (2024), отсеявших весь известный спектр распространенных этиологий в 1654 подтвержденных случаях заболевания, встречаемость истинной криптогенной ГЦК составила 6,95% [49]. Вероятно, ответ на иммунотерапию может быть снижен у таких пациентов, однако мы не располагаем данными для окончательного вывода.

В связи с постепенным снижением вклада вирусных гепатитов в эпидемиологию первичного рака печени можно рассчитывать на проведение испытаний, касающихся не только невирусной, но и NANV-ГЦК, включая криптогенную. Возможность прогнозирования ответа на иммунотерапию позволит не только сэкономить время, но и улучшить результаты последующей трансплантации печени, а также снизить риск рецидива ГЦК за счет меньшего титра

иммунодепрессантов, с учетом длительного, потенциально многомесячного, остаточного влияния моноклональных антител на функционирование цепи PD1/L1/L2 [50], имеющей ключевое значение в приживаемости трансплантата.

Выводы

В связи с перспективой снижения вклада вирусных гепатитов в эпидемиологию ГЦК необходимо нахождение высокочувствительных маркеров для прогнозирования ответа на иммунотерапию. Это позволит как оптимизировать алгоритмы лечения, так и улучшить профиль безопасности трансплантации печени. Несмотря на большую частоту встречаемости РТПХ при неоадьювантной иммунотерапии по сравнению с другими методами лечения, в подавляющем большинстве случаев это осложнение поддается контролю. Таким образом, в подходящих случаях и при условии тщательного мониторингирования ингибиторы контрольных точек могут быть рекомендованы в целях понижения стадии заболевания.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Н.Е. Кострыгин

Написание статьи: Н.Е. Кострыгин

Исправление статьи: Н.Е. Кострыгин, Д.С. Чумаченко

Утверждение окончательной версии: Н.Е. Кострыгин

Author contributions

Concept and design: Kostrygin

Manuscript drafting: Kostrygin

Manuscript revising: Kostrygin, Chumachenko

Final approval of the version to be published: Kostrygin

Литература/References

1. Konyon P, Ahmed A, Kim D. Current epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;15(11):1295–1307. PMID: 34624198. <https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1991792>
2. Wang CY, Li S. Clinical characteristics and prognosis of 2887 patients with hepatocellular carcinoma: a single center 14 years experience from China. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(4):e14070. PMID: 30681563. PMCID: PMC6358325. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014070>
3. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update. *J Hepatol.* 2022;76(3):681–693. PMID: 34801630. PMCID: PMC8866082. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018>
4. Zhao Z, Bian J, Zhang J, Zhang T, Lu X. Hyperprogressive disease in patients suffering from solid malignancies treated by immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2022;12:843707. PMID: 35992878. PMCID: PMC9381837. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.843707>
5. Tabrizian P, Bekki Y, Ajmera V, et al. Impact of immune checkpoint inhibitors pre-transplantation: intention to treat outcomes from a multi-center study. *Transplantation.* 2023;107(9S):7. Abstract O-008. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000978836.44371.fe>
6. Guo Z, Liu Y, Ling Q, et al. Pretransplant use of immune checkpoint inhibitors for hepatocellular carcinoma: a multicenter, retrospective cohort study. *Am J Transplant.*

2024:S1600-6135(24)00278-8. PMID: 38642712. <https://doi.org/10.1016/j.ajt.2024.04.007>

7. Peng W, Wu Y, Zhang X, et al. Liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma after downstaging with sequential lenvatinib, transcatheter arterial chemoembolization and camrelizumab. *Br J Surg*. 2024;111(3):znae048. PMID: 38447209. PMCID: PMC10917457. <https://doi.org/10.1093/bjs/znae048>

8. Abdelrahim M, Esmail A, Divatia MK, et al. Utilization of immunotherapy as a neoadjuvant therapy for liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Med*. 2024;13(11):3068. PMID: 38892779. PMCID: PMC11172993. <https://doi.org/10.3390/jcm13113068>

9. De Simone P, Ghinolfi D, Palladino S, et al. First-in-human liver transplantation from a centenarian deceased donor after brain death. *Am J Transplant*. 2024;24(2):304–307. PMID: 37757913. <https://doi.org/10.1016/j.ajt.2023.09.014>

10. Kumar P, Krishna P, Nidoni R, et al. Atezolizumab plus bevacizumab as a downstaging therapy for liver transplantation in hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: the first report. *Am J Transplant*. 2024;24(6):1087–1090. PMID: 38219868. <https://doi.org/10.1016/j.ajt.2024.01.007>

11. Kulkarni AV, P K, Menon B, et al. Downstaging with atezolizumab-bevacizumab: a case series. *J Liver Cancer*. 2024 May 27. PMID: 38797993. <https://doi.org/10.17998/jlc.2024.05.12>

12. Liu MC, Lizaola-Mayo B, Jayasekera CR, et al. Downstaging hepatocellular carcinoma with checkpoint inhibitor therapy improves access to curative liver transplant. *J Gastrointest Cancer*. 2024;55(2):969–974. PMID: 38483692. <https://doi.org/10.1007/s12029-024-01040-8>

13. Lv Z, Xiang X, Yong JK, et al. Pembrolizumab in combination with lenvatinib in participants with hepatocellular carcinoma (HCC) before liver transplant as neoadjuvant therapy: PLENTY pilot study. *Int J Surg*. 2024. PMID: 38995162. <https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000001813>

14. Zhang Z, Jiao T, Li J, et al. Efficacy of treatment based on TKIs in combination with PD-1 inhibitors for unresectable recurrent hepatocellular carcinoma. *World J Surg Oncol*. 2023;21(1):53. PMID: 36803872. PMCID: PMC9938599. <https://doi.org/10.1186/s12957-023-02939-5>

15. Zhao Y, Chen D, Yang B, et al. Successful liver transplantation with ctDNA clearance after PD-1 inhibitor plus FOLFOX-HAIC treatment in HCC: a case report. *Oncol Lett*. 2023;27(2):51. PMID: 38192664. PMCID: PMC10773222. <https://doi.org/10.3892/ol.2023.14185>

16. Ohm H, Khwaja R, Karachiwala H. Immunotherapy before liver transplant in unresectable hepatocellular carcinoma: a case report. *J Gastrointest Oncol*. 2023;14(6):2644–2649. PMID: 38196545. PMCID: PMC10772681. <https://doi.org/10.21037/jgo-23-634>

17. Chouik Y, Erard D, Demian H, et al. Case report: successful liver transplantation after achieving complete clinical remission of advanced HCC with atezolizumab plus bevacizumab combination therapy. *Front Immunol*. 2023;14:1205997. PMID: 37377975. PMCID: PMC10291060. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1205997>

18. Schmiderer A, Zoller H, Niederreiter M, et al. Liver transplantation after successful downstaging of a locally advanced hepatocellular carcinoma with systemic therapy. *Dig Dis*. 2023;41(4):641–644. PMID: 36646054. <https://doi.org/10.1159/000529023>

19. Solino GA, Ferreira RPC, D'Albuquerque LAC, et al. Atezolizumab plus bevacizumab as a bridge for liver transplant in hepatocellular carcinoma. *Brazilian Journal of Transplantation*. 2023;26(01):e0723. https://doi.org/10.53855/bjt.v26i1.444_eng

20. Rudolph M, Shah SA, Quillin R, et al. Immune checkpoint inhibitors in liver transplant: a case series. *J Gastrointest*

Oncol. 2023;14(2):1141–1148. PMID: 37201081. PMCID: PMC10186520. <https://doi.org/10.21037/jgo-22-922>

21. Wang T, Chen Z, Liu Y, et al. Neoadjuvant programmed cell death 1 inhibitor before liver transplantation for HCC is not associated with increased graft loss. *Liver Transpl*. 2023;29(6):598–606. PMID: 36747346. PMCID: PMC10174104. <https://doi.org/10.1097/LVT.0000000000000083>

22. Giudicelli H, Roux C, Monsel A, Conti F, Scatton O, Al-laïre M. Successful advanced hepatocellular carcinoma downstaging with atezolizumab-Bevacizumab and radioembolization before liver transplantation. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2023;47(7):102167. PMID: 37343767. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2023.102167>

23. Abdelrahim M, Esmail A, Umoru G, et al. Immunotherapy as a neoadjuvant therapy for a patient with hepatocellular carcinoma in the pretransplant setting: a case report. *Curr Oncol*. 2022;29(6):4267–4273. PMID: 35735450. PMCID: PMC9221586. <https://doi.org/10.3390/curroncol29060341>

24. Kang E, Martinez M, Moisaner-Joyce H, et al. Stable liver graft post anti-PD1 therapy as a bridge to transplantation in an adolescent with hepatocellular carcinoma. *Pediatr Transplant*. 2022;26(3):e14209. PMID: 34907641. PMCID: PMC9035049. <https://doi.org/10.1111/petr.14209>

25. Kang S, Magliocca J, Sellers M, et al. Successful liver transplantation of recurrent fibrolamellar carcinoma following clinical and pathologic complete response to triple immunotherapy: a case report. *Oncol Res Treat*. 2022;45(7–8):430–437. PMID: 35537414. <https://doi.org/10.1159/000524872>

26. Schnickel GT, Fabbri K, Hosseini M, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma following checkpoint inhibitor therapy with nivolumab. *Am J Transplant*. 2022;22(6):1699–1704. PMID: 35080128. PMCID: PMC9177653. <https://doi.org/10.1111/ajt.16965>

27. Tow CY, Castrodad-Rodríguez CA, Panarelli N, Massoumi H. Finding Nivo: a case report of 2 forms of nivolumab-induced liver injury in an allograft liver in the immediate post-transplant period. *Transplant Proc*. 2022;54(10):2794–2796. PMID: 36319498. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2022.07.018>

28. Aby ES, Lake JR. Immune checkpoint inhibitor therapy before liver transplantation-case and literature review. *Transplant Direct*. 2022;8(4):e1304. PMID: 35310602. PMCID: PMC8923608. <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000001304>

29. Dehghan Y, Schnickel GT, Hosseini M, et al. Rescue liver re-transplantation after graft loss due to severe rejection in the setting of pre-transplant nivolumab therapy. *Clin J Gastroenterol*. 2021;14(6):1718–1724. PMID: 34643885. PMCID: PMC8557174. <https://doi.org/10.1007/s12328-021-01521-4>

30. Sogbe M, López-Guerra D, Blanco-Fernández G, Sangro B, Narváez-Rodríguez I. Durvalumab as a successful downstaging therapy for liver transplantation in hepatocellular carcinoma: the importance of a washout period. *Transplantation*. 2021;105(12):e398–e400. PMID: 34284418. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000385>

31. Chen GH, Wang GB, Huang F, et al. Pretransplant use of toripalimab for hepatocellular carcinoma resulting in fatal acute hepatic necrosis in the immediate postoperative period. *Transpl Immunol*. 2021;66:101386. PMID: 33744409. <https://doi.org/10.1016/j.trim.2021.101386>

32. Lizaola-Mayo BC, Mathur AK, Borad MJ, et al. Immunotherapy as a downstaging tool for liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(12):2478–2480. PMID: 35134013. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001391>

33. Tabrizian P, Florman SS, Schwartz ME. PD-1 inhibitor as bridge therapy to liver transplantation?. *Am J Transplant*. 2021;21(5):1979–1980. PMID: 33316117. <https://doi.org/10.1111/ajt.16448>

34. Peterson J, Stanek S, Kalman R, Varadi G, Natarajan B. S2780 nivolumab as a bridge to liver transplantation in advanced hepatocellular carcinoma. *American Journal of Gastroenterology*. 2021;116:S1159. <https://doi.org/10.14309/01.aig.0000784652.95008.8e>
35. Liou H, Mody K, Boyle AW, et al. Neoadjuvant Radiation Lobectomy and Immunotherapy for Angioinvasive HCC Resulting in Complete Pathologic Response. *Hepatology*. 2021;74(1):525-527. PMID: 33615518. <https://doi.org/10.1002/hep.31675>
36. Chen Z, Hong X, Wang T, et al. Prognosis after liver transplantation in patients treated with anti-PD-1 immunotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: case series. *Ann Palliat Med*. 2021;10(9):9354–9361. PMID: 34412496. <https://doi.org/10.21037/apm-21-999>
37. Schwacha-Eipper B, Minciuna I, Banz V, Dufour JF. Immunotherapy as a downstaging therapy for liver transplantation. *Hepatology*. 2020;72(4):1488–1490. PMID: 32171041. <https://doi.org/10.1002/hep.31234>
38. Nordness MF, Hamel S, Godfrey CM, et al. Fatal hepatic necrosis after nivolumab as a bridge to liver transplant for HCC: are checkpoint inhibitors safe for the pretransplant patient?. *Am J Transplant*. 2020;20(3):879–883. PMID: 31550417. PMID: PMC10176099. <https://doi.org/10.1111/ajt.15617>
39. Bhoori S, Dosi M, Bellia V, et al. Tracing anti-cancer immunity in patients undergoing liver transplantation for HCC after downstaging with immunotherapy. *Dig Liver Dis*. 2023;55:S217. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2023.08.016>
40. Lucas AP, Lewis AR, Kasi PM, et al. Abscopal downstaging of intermediate stage hepatocellular via combination cryoablation and immunotherapy with complete pathologic response. *Radiol Case Rep*. 2023;19(3):910-914. PMID: 38188944. PMID: PMC10770505. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2023.11.062>
41. Hassanein TI, Alqassim N, Diaz-Moreno J, et al. Complementing locoregional therapies with immune checkpoint inhibitors in advanced hcc improves disease-free survival and decreases drop-out from the liver transplant list. *Hepatology*. 2023;78(S1):S1823-S1825. Abstract 4034-A. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000580>
42. Dave S, Yang K, Schnickel GT, et al. The impact of treatment of hepatocellular carcinoma with immune checkpoint inhibitors on pre- and post-liver transplant outcomes. *Transplantation*. 2022;106(6):e308–e309. PMID: 35616911. PMID: PMC9937048. <https://doi.org/10.1097/TP.00000000000004108>
43. Yin J, Wen M, Cheng J, et al. A patient with failed liver transplantation after the use of PD-1 blockade combined with lenvaxen. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:712466. PMID: 35265635. PMID: PMC8899006. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.712466>
44. Qiao ZY, Zhang ZJ, Lv ZC, et al. Neoadjuvant programmed cell death 1 (PD-1) inhibitor treatment in patients with hepatocellular carcinoma before liver transplant: a cohort study and literature review. *Front Immunol*. 2021;12:653437. PMID: 34349755. PMID: PMC8326904. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.653437>
45. Simoes CC, Thung SN, Fiel MI, et al. Morphology of tumor and nontumor tissue in liver resection specimens for hepatocellular carcinoma following nivolumab therapy. *Mod Pathol*. 2021;34(4):823-833. PMID: 32989224. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-00679-5>
46. Kuo FC, Chen CY, Lin NC, Liu C, Hsia CY, Loong CC. Optimizing the safe washout period for liver transplantation following immune checkpoint inhibitors with atezolizumab, nivolumab, or pembrolizumab. *Transplant Proc*. 2023;55(4):878–883. PMID: 37127513. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2023.03.064>
47. Kneifel F, Vogel T, Bormann E, et al. Graft-versus-host disease following liver transplantation: a systematic review of literature. *Hepatol Commun*. 2023;7(10):e0260. PMID: 37755878. PMID: PMC10531273. <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000260>
48. Tokunaga T, Tateyama M, Kondo Y, et al. Therapeutic modifications without discontinuation of atezolizumab plus bevacizumab therapy are associated with favorable overall survival and time to progression in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2023;15(5):1568. PMID: 36900359. PMID: PMC10001232. <https://doi.org/10.3390/cancers15051568>
49. Beudeker BJB, Guha R, Stoyanova K, et al. Cryptogenic non-cirrhotic HCC: clinical, prognostic and immunologic aspects of an emerging HCC etiology. *Sci Rep*. 2024;14(1):4302. PMID: 38383695. PMID: PMC10881579. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-52884-w>
50. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol*. 2023;41(4):715–723. PMID: 36706735. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02270>

Сведения об авторах

Кострыгин Никита Евгеньевич, студент 6-го курса лечебного факультета, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0000-9844-3050>

Чумаченко Дмитрий Сергеевич, ассистент кафедры общей хирургии, Кубанский государственный медицинский университет; врач-хирург, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0009-0002-6208-2550>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Nikita E. Kostygin, 6th Year Student, Faculty of General Medicine, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0000-9844-3050>

Dmitry S. Chumachenko, Assistant Professor at the General Surgery Department, Kuban State Medical University; Surgeon, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0002-6208-2550>

Conflict of interest: none declared.