



Трансплантация печени вне Миланских критериев: отдаленные метастазы гепатоцеллюлярной карциномы (часть II)

©Н.Е. Кострыгин¹, Д.А. Валякис^{1,2}, Д.С. Чумаченко^{1,2}, В.В. Половинкин^{1,2*}

¹Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

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

* В.В. Половинкин, *h*-индекс в Scopus 2, Кубанский государственный медицинский университет, 350063, Краснодар, ул. М. Седина, 4, vvpolovinkin@gmail.com

Поступила в редакцию 16 апреля 2024 г. Исправлена 15 июля 2024 г. Принята к печати 2 сентября 2024 г.

Резюме

Трансплантация печени – один из наиболее эффективных методов лечения гепатоцеллюлярной карциномы. Введение в практику Миланских критериев, разработанных почти 30 лет назад, привело к увеличению 5-летней выживаемости пациентов с этим заболеванием после трансплантации до уровня по неопухолевым показаниям. Несмотря на появление альтернативных систем стратификации, ключевым противопоказанием для проведения трансплантации остается внепеченочное метастазирование. Тем не менее случаи, когда пересадка осуществлялась вопреки этому, встречались не только во времена диагностических ограничений, но и в XXI веке.

Ранее нами представлен отчет о пациенте, которому несмотря на легочные поражения, как выяснилось после операции – метастазы гепатоцеллюлярной карциномы, была проведена трансплантация печени. В этой части обзора были рассмотрены аналогичные примеры из литературы.

При успешном лечении метастатических поражений, наличии родственного донора и оценке иных методов как менее предпочтительных в отношении прогноза заболевания трансплантация печени может рассматриваться как подходящий способ продления жизни пациента, хотя такой подход и не должен рекомендоваться в широкой практике.

Ключевые слова: трансплантация печени при метастазах гепатоцеллюлярной карциномы, внепеченочное распространение гепатоцеллюлярной карциномы, трансплантация вне Миланских критериев, трансплантация при гепатоцеллюлярной карциноме стадии IVB

Цитировать: Кострыгин Н.Е., Валякис Д.А., Чумаченко Д.С., Половинкин В.В. Трансплантация печени вне Миланских критериев: отдаленные метастазы гепатоцеллюлярной карциномы (часть II). *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(4):106–112. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-106-112>

Liver Transplant Beyond the Milan Criteria: Distant Metastases of Hepatocellular Carcinoma (Part II)

©Nikita E. Kostrygin¹, Denis A. Valyakis^{1,2}, Dmitry S. Chumachenko^{1,2}, Vadim V. Polovinkin^{1,2*}

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

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

*Vadim V. Polovinkin, Scopus *h*-index 2, Kuban State Medical University, ulitsa M. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation, vvpolovinkin@gmail.com

Received: April 16, 2024. Received in revised form: July 15, 2024. Accepted: September 2, 2024.

Abstract

Liver transplant is one of the most effective ways to treat hepatocellular carcinoma (HCC). Thanks to the implementation of the Milan criteria, developed almost 30 years ago, 5-year survival rates for patients who underwent a transplant for HCC increased and reached the rates for patients with nontumor indications. Despite the emergence of alternative stratification systems, extrahepatic metastases remain a key contraindication to a liver transplant. Nevertheless, there have been reported cases of liver transplants in spite of the contraindication not only in times of diagnostic limitations but also in the 21st century.

We have previously reported our own case of a patient who underwent a liver transplant in spite of pulmonary lesions, which postoperatively were found to be HCC metastases. In this part of the review, we discuss similar cases from the literature.

If metastatic lesions are successfully treated, a related donor is available, and other modalities are seen as less preferable in terms of the disease prognosis, a liver transplant may be considered an appropriate way to prolong the patient's life, although such approach should not be recommended for widespread use.



Keywords: liver transplant for metastatic hepatocellular carcinoma, extrahepatic spread of hepatocellular carcinoma, transplant beyond Milan criteria, transplant for stage IVB hepatocellular carcinoma

Cite this article as: Kostrygin NE, Valyakis DA, Chumachenko DS, Polovinkin VV. Liver transplant beyond the Milan criteria: distant metastases of hepatocellular carcinoma (part II). *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(4):106–112. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-4-106-112>

Введение

В последние годы включение нехирургических методов терапии гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) в алгоритмы ведения пациентов отразилось на улучшении статистики выживаемости. Радикальное лечение рекомендуется при BCLC-0, -А и -В Барселонской системы стадирования ГЦК (BCLC), в то время как стадия BCLC-C предполагает проведение системной терапии [1]. Последняя может не оказать должного эффекта, или потребуются некоторое время на его проявление, которого зачастую не хватает при быстром прогрессировании заболевания.

Ранее был приведен случай женщины с ГЦК криптогенной этиологии стадии BCLC-C, которой была выполнена трансплантация печени (ТП) при наличии легочных метастазов [2]. Для поиска других случаев, в которых операция осуществлялась при отдаленных метастазах ГЦК, и оценки связанных с этим проблем, был проведен поиск литературы в системе PubMed, базах Scopus и РИНЦ.

Обсуждение

Трансплантация печени при отдаленных метастазах гепатоцеллюлярной карциномы

Впервые успешная гомотрансплантация печени человека была проведена в США в 1963 г., связанная с ГЦК – в 1967 г. [3]. Опытные врачи-трансплантологи уже тогда уделяли особое внимание выявлению внепеченочных метастазов при принятии решений об операции. Фактически их наличие было единственным абсолютным противопоказанием к ТП, не подвергающимся сомнениям и не зависящим от конкретного случая. Было очевидно, что ТП не оказывает явного воздействия на отдаленные очаги, но также высказывались версии о негативном влиянии иммунодепрессантов и предоперационном существовании микрометастазов, чем объяснялись ранние рецидивы ГЦК. Однако их частота все равно могла превышать 80% [4], и очевидно, что роль в этом играли не только лояльные критерии отбора реципиентов, но и недостатки методов лечения, а также несовершенство лучевой диагностики. Вероятно, многие больные имели скрытые метастазы, после операции выявляемые в сроки, которые зачастую исчислялись несколькими неделями.

Со временем список противопоказаний расширился, но статистика по-прежнему оставалась неудовлетворительной, пятилетняя выживаемость составляла 30–48% [5], в то время как трансплантология продолжала развиваться и возникал дефицит органов.

Позже были опубликованы результаты исследования V. Mazzaferro и соавт. (1996), где в дополнение к наличию внепеченочных метастазов и опухолевой инвазии сосудов использовался анализ радиологических размеров опухоли: порог 5 см – при наличии единственного очага и 3 см – при 2–3-х очагах [6]. Вскоре эти принципы были названы Миланскими критериями, и они до сих пор являются «золотым стандартом» в процессе отбора реципиентов с ГЦК, рекомендованных для ТП. Как показали данные, полученные за последние 15 лет, пятилетняя выживаемость пациентов, перенесших ТП по поводу ГЦК и соответствовавших Миланским критериям, составляла 65–78%; при этом тот же параметр, но для пациентов с неопухолевыми показаниями – 68–87% [7].

Несмотря на столь успешное применение критериев, предлагалось множество других систем оценок, которые в основном пересматривают пороговые размеры и количество опухолевых очагов, а также дополняются анализом уровня альфа-фетопротеина (АФП) и другими лабораторными показателями. В частности, в 2001 г. Миланские критерии были расширены и вошли в систему UCSF (Университет Калифорнии, Сан-Франциско), в 2009 г. V. Mazzaferro и соавт. предложили критерии Up-To-Seven («До семи»), в 2018 г. – Metroticket 2.0 [8]. Пятилетняя выживаемость для систем 1996, 2001 и 2018 г. составила 73, 80 и 81% соответственно, десятилетняя – 65, 72 и 73% соответственно [9].

В то время как характеристики внутривенных поражений формируют основной процент ТП с выходом за Миланские критерии, вплоть до их полного неучета, внепеченочное распространение – более табуированный параметр. V. Ince и соавт. (2018), на основании данных трех пациентов, сделали вывод о средней общей выживаемости 26 мес. при проведении ТП пациентам с фиброламеллярной ГЦК и регионарными метастазами в лимфоузлах ворот печени, при этом существует более сотни подобных случаев [10]. Также встречалось применение ТП при инвазии опухоли в соседние органы. К примеру, Т. Tuxun и соавт. (2021) сообщали об успешной ТП при инвазии ГЦК в ткани желудка и правое предсердие, но период наблюдения составил лишь 2 мес. [11].

Однако наиболее редким путем выхода за пределы Миланских критериев в рамках внепеченочного распространения опухоли является игнорирование отдаленных метастазов, поскольку их наличие было абсолютным противопоказанием на протяжении всей истории ТП (табл. 1).

Учитывая высокую частоту метастазирования ГЦК в легкие, а также диагностические затруднения, связанные с анатомическим строением и широким спектром возможных патологий этих органов, можно предположить, что количество случаев, в которых легочные метастазы ГЦК не были выявлены перед ТП, недооценивается. При этом популяционный анализ 33 тыс. пациентов с ГЦК, зарегистрированных в базе данных SEER Национального института онкологии США, показал, что в 6,28% случаев при ее первичном выявлении уже имеются синхронные легочные метастазы [12]. В ту же базу занесены случаи, потенциально увеличивающие популяцию пациентов, перенесших ТП при отдаленных метастазах ГЦК, однако из-за ее особенностей использование этих данных затруднительно [13].

Как видно из таблицы, даже при наличии внепеченочных очагов с помощью ТП возможно обеспечить удовлетворительную общую выживаемость пациентов. Следует отметить, что во всех случаях, не считая двух [2, 14], отдаленные метастазы успешно выявлялись и устранялись перед операцией.

В связи с этим, не исключая необходимости использования неких комплексных критериев отбора, можно прийти к выводу, что ТП при внепеченочном распространении ГЦК не всегда должна рассматриваться как запретная тема, и некоторые пациенты могут оцениваться индивидуально, особенно при возможности лечения выявленных очагов и при наличии родственного донора. Возможно, с ликвидацией дефицита трансплантатов за счет разработки новых технологий, со временем единственная роль лимитирования ТП будет сводиться к достижению более благоприятного прогноза, чем при использовании других методов лечения конкретного пациента.

Профилактика рецидива заболевания

К настоящему моменту нет одобренных способов послеоперационной профилактики метастазирования

ГЦК, поскольку обычно они не демонстрируют должной эффективности. Следует отметить, что основная роль в распространении опухоли отведена кластерам циркулирующих опухолевых клеток. Гетерогенность этих масс, то есть включение в их состав элементов, не относящихся к гепатоцеллюлярным, фактически создает микроокружение, позволяющее избегать иммунного ответа, что вместе с их пластичностью и стволовостью создает основу для образования макрометастазов. Таргетированная борьба с кластерами представляется перспективной, однако соответствующие исследования находятся на доклинических этапах [19]. В то же время возможность развития побочных эффектов, связанных с попытками назначения стандартных препаратов в качестве адьювантной терапии, вызывает необходимость в поиске методов, которые по крайней мере имели бы приемлемый профиль безопасности.

Как известно, иммунодепрессанты, используемые после трансплантации печени, обладают проопухолевым действием. Для решения этой проблемы, помимо разработки препаратов, которые более селективно действовали бы на механизмы реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), или обладали бы самостоятельным противоопухолевым эффектом (как в случае с ингибиторами mTOR), возможно использование иных методов иммуномодуляции, таких как экстракорпоральный фотоферез (ЭКФ).

ЭКФ представляет собой аферез и облучение мононуклеарных клеток периферической крови А-спектром ультрафиолета в присутствии фотосенсибилизатора с их последующей реинфузией. Хотя он не был широко распространен в практике трансплантации солидных органов, результаты исследований демонстрируют потенциал этого метода в терапии РТПХ и снижении титров иммунодепрессантов, в частности, – применительно к трансплантации печени [20].

По всей видимости, ЭКФ может не оказать объективного влияния на показатели иммунограммы, если

Таблица
Случаи трансплантации печени с предоперационными отдаленными метастазами ГЦК
Table
Cases of liver transplants with preoperative distant metastases of hepatocellular carcinoma

Статья	Данные о пациенте	Локализация метастазов	Результаты
Н.Е. Кострыгин и соавт., 2024 [2]	Ж, 46 лет	Легкие	Летальный исход через 21,3 мес. после ТП. Множественные легочные метастазы
D.J. Joо и соавт., 2021 [15]	М, 50 лет. HBV+	Легкие	8 лет без рецидива заболевания
J. Hu и соавт., 2020 [16]	М, 40 лет	Брыжейка тонкой кишки. Толстая кишка	Летальный исход через 29 мес. после ТП. Множественные внутри- и внепеченочные метастазы
M.S. Seng и соавт., 2019 [17]	М, 8 лет	Легкие	3 года без рецидива заболевания
E. Chen и соавт., 2018 [18]	М, 10 лет. HBV+	Чревной лимфоузел	7 мес. без рецидива заболевания
G.C. Sotiropoulos и соавт., 2008 [14]	М, 62 года	Легкие	Летальный исход через 16 мес. после ТП. Множественные легочные метастазы

он назначается в позднем посттрансплантационном периоде или на фоне лимфопении [2]. Тем не менее, поскольку профиль безопасности этой процедуры крайне благоприятен, а ее эффективность показана в многочисленных исследованиях, в подходящих условиях ЭКФ можно рассматривать как способ снижения роли иммунодепрессантов в посттрансплантационном ведении пациентов с ГЦК.

Диагностика рецидива заболевания

В типичных случаях для прогнозирования рецидива ГЦК после ТП используется шкала RETREAT, включающая в себя данные о величине АФП перед трансплантацией, количестве и максимальных размерах опухолевых образований, наличии микроваскулярной инвазии. Были разработаны и иные способы оценки, однако, поскольку все они предполагают отсутствие отдаленных метастазов перед проведением ТП, нарушение этого условия может привести к значительному снижению специфичности. Оптимальным решением остается выявление макрометастазов путем контроля циркулирующих маркеров, таких как АФП и АФП-L3, дес-гамма-карбоксипротромбин, протеин Гольджи-73, а в перспективе – и других [21], и с помощью методов лучевой диагностики. Стандартное выявление циркулирующей опухолевой ДНК может принести пользу, однако более предпочтительными кажутся персонализированные альтернативы, такие как недавно введенные в практику Signatera и FoundationOne Tracker.

В отличие от рецидивов ГЦК после резекции печени, когда образования чаще имеют внутривнутрипеченочную локализацию, за которой следуют смешанная и внепеченочные [22], для трансплантации характерно превалирование внепеченочного распространения.

Наиболее часто очаги локализуются в легких, костях, отдаленных лимфоузлах, брюшине, надпочечниках [23]. К существенно более редким местам могут быть отнесены головной мозг [24], скелетные мышцы [25], органы желудочно-кишечного тракта [26], мочеполовой системы [27], кожа [28] и другие, включая селезенку [24], средостение, сердце. Следует отметить, что риск метастазирования в головной мозг может быть повышен при наличии легочных очагов [29].

В связи с нацеливанием рутинной диагностики на типичные места выявления метастазов может быть несвоевременным, особенно при отсутствии яркой клинической картины или при маскировке заболевания под коморбидную патологию. Например, регистрируются случаи метастазирования в области механических травм, которые могут быть обусловлены усилением кровоснабжения и проопуховым действием цитокинов [30].

«Золотым стандартом» определения локализации метастазов остаются методы лучевой диагностики. Современные аппараты обеспечивают визуализацию

с малой толщиной срезов и высоким разрешением изображений. Вместе с техническим совершенствованием также меняется программное обеспечение, способное средствами машинного обучения упрощать рутинное обследование за счет выявления потенциально злокачественных образований и увеличения разрешения снимков [31].

Перспективно и внедрение томографов с индукцией магнитного поля 7 Тесла [32]. Несмотря на многолетнее использование в исследовательских целях МРТ с индукцией как 7Т, так и выше, первый подобный прибор – Magnetom Terra (Siemens Healthineers, Германия) был одобрен для широкого применения только в 2017 г. Сейчас 7Т-МРТ используется для диагностики и изучения заболеваний головного мозга и суставов конечностей, но в будущем возможно расширение показаний, учитывая преимущества повышения индукции поля в некоторых ситуациях.

Терапия ГЦК после трансплантации печени

Согласно существующим на текущий момент данным, лечение рецидива ГЦК после ТП существенно не отличается от обычных алгоритмов.

Зачастую продление выживаемости достигается хирургическим удалением метастазов [14, 24–28, 33, 34, 37, 41] и применением локорегиональной терапии [14, 24, 26–28, 34–39]. Метастазэктомия во многих случаях является методом выбора, однако ее проведение целесообразно лишь при олигометастатическом заболевании. Вероятно, сопряженная с ней травматизация тканей увеличивает риск повторного рецидива ГЦК, особенно на фоне иммуносупрессии. Последняя также увеличивает риск инфекционных осложнений. Неинвазивные методы лучевой терапии избавляют от этих проблем, однако их эффективность может быть снижена по сравнению с радикальным лечением, и они не лишены токсичности. Тем не менее при подборе адекватной дозы и использовании современных аппаратов, обеспечивающих минимальное воздействие на здоровые ткани, риски могут быть снижены.

Поскольку применение хирургических и локорегиональных методов при ГЦК зачастую ограничено, возрастает значимость системной терапии. Применяются мультикиназные ингибиторы, такие как регорафениб [36, 39, 40], кабозантиниб [28, 35, 38, 41], со-рафениб [24, 26, 28, 33–39, 41–43] и ленватиниб [35, 43], а также иммунотерапия [44], включая комбинации с мультикиназными ингибиторами [45] и, в редких случаях, – клеточную терапию [46] и радиоиммунотерапию [14]. При невозможности использования современных препаратов допустимо применение стандартной химиотерапии, однако ее эффективность зачастую низка, высоки риски непереносимости и угнетения гемопоэза, что может ухудшить прогноз пациентов

с иммуносупрессией после ТП [14, 24, 26, 27, 33–35]. В то же время проведение иммунотерапии сопряжено с возможностью развития РТПХ, разрешаемой иммунодепрессантами или ретрансплантацией, которая показывает менее благоприятные результаты по сравнению с первой ТП [47] и недостаточно изучена в контексте межоперационной иммунотерапии [48]. Тем не менее нужно отметить, что использование этих препаратов приводит к РТПХ, зачастую контролируемой, лишь в 18,5% случаев [44]. Однако золотой серединой в ведении пациентов с рецидивом после ТП остаются мультикиназные ингибиторы. Сорафениб по-прежнему является препаратом первой линии для лечения ГЦК [1]. Поскольку многие пациенты проходят терапию с ним перед проведением операции, это может облегчить выбор между рекомендуемыми во второй линии кабозантинибом и регорафенибом, ведь структурно последний отличается от сорафениба лишь замещением одного из атомов водорода фтором в центральном фенильном кольце. Ленватиниб также относится к препаратам первой линии, и как кабозантиниб, так и регорафениб отличаются от него по профилю мишеней [49]. При этом между собой оба препарата демонстрируют сопоставимые уровни эффективности и безопасности при клиническом сравнении [50].

Выводы

Со времен первой успешной трансплантации печени человеку отдаленные метастазы ГЦК считаются абсолютным противопоказанием к этой операции. Однако бывают случаи, в которых иные методы лечения могут значительно ухудшить прогноз пациента даже по сравнению с противопоказанной трансплантацией. Отказ от хирургического вмешательства в таких обстоятельствах представляет этическую проблему.

Хотя в литературе зарегистрировано мало данных, касающихся этого вопроса, на их основании можно сделать предварительный вывод о перспективах индивидуального подхода. Несмотря на операционные риски, наличие родственника, согласного на донорство, оценка иных путей ведения пациента как неоптимальных может способствовать склонению специалистов к трансплантации печени как к методу выбора. При предварительном успешном лечении метастатических очагов может быть достигнута удовлетворительная продолжительность жизни с длительным сохранением ее качества, на что в конечном итоге и направлена деятельность врача. Тем не менее это не относится к трансплантатам, предполагающим конкуренцию между пациентами, в условиях которой предпочтение должно отдаваться тому, ожидаемая продолжительность жизни которого будет выше.

Приведенный в этой статье анализ не призван переоценить существующие методы стратификации рисков, такие как Миланские критерии. Однако

он предоставляет полезную информацию, которая позволит заинтересованным врачам-онкологам принять более осознанные и взвешенные решения, когда в соответствующих условиях они столкнутся с обозначенной выше этической проблемой.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Н.Е. Кострыгин

Написание статьи: Н.Е. Кострыгин

Исправление статьи: все авторы

Утверждение окончательной версии: Н.Е. Кострыгин,

В.В. Половинкин

Author contributions

Concept and design: Kostrygin

Manuscript drafting: Kostrygin

Manuscript revising: All authors

Final approval of the version to be published: Kostrygin, Polovinkin

Литература/References

1. 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>
2. Кострыгин Н.Е., Чумаченко Д.С. Иммунотерапия перед трансплантацией печени: обзор литературы и клинический случай гепатоцеллюлярной карциномы с мутацией BRCA1. *Инновационная медицина Кубани.* 2024;(3):61–69. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-3-61-69>
3. Kostrygin 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;(3):61–69. (In Russ.). <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-3-61-69>
4. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg.* 1968;168(3):392–415. PMID: 4877589. PMCID: PMC1387344. <https://doi.org/10.1097/0000658-196809000-00009>
5. Starzl TE, Corman J, Groth CG, et al. Personal experience with orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 1972;4(4):759–771. PMID: 4345731. PMCID: PMC2845456.
6. Sama C, Morselli Labate A, Barbara L. The role of liver transplantation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Ital J Gastroenterol.* 1992;24(3):139–143. PMID: 1314114.
7. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334(11):693–699. PMID: 8594428. <https://doi.org/10.1056/NEJM199603143341104>
8. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl.* 2011;17 Suppl 2:S44–S57. PMID: 21695773. <https://doi.org/10.1002/lt.22365>
9. Dave S, Esteban J. Beyond Milan. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2022;21(3):84–88. PMID: 37095775. PMCID: PMC10121437. <https://doi.org/10.1002/cld.1258>
10. Barreto SG, Strasser SI, McCaughan GW, et al. Expansion of liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma from Milan to UCSF in Australia and New Zealand and justification for Metroticket 2.0. *Cancers (Basel).* 2022;14(11):2777. PMID: 35681757. PMCID: PMC9179466. <https://doi.org/10.3390/cancers14112777>
11. Ince V, Isik B, Ozdemir F, Ozgor D, Ara C, Yilmaz S. Living-donor liver transplant for fibrolamellar hepatocellular

- carcinoma with hilar lymph node metastasis: a case report. *Exp Clin Transplant*. 2018. PMID: 29633928. <https://doi.org/10.6002/ect.2017.0040>
11. Tuxun T, Apaer S, Yao G, et al. Atrial reconstruction, distal gastrectomy with ante-situm liver resection and autotransplantation for hepatocellular carcinoma with atrial tumor thrombus: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(19):e25780. PMID: 34106611. PMCID: PMC8133267. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025780>
 12. Wu C, Ren X, Zhang Q. Incidence, risk factors, and prognosis in patients with primary hepatocellular carcinoma and lung metastasis: a population-based study. *Cancer Manag Res*. 2019;11:2759–2768. PMID: 31040715. PMCID: PMC6459151. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S192896>
 13. Ding J, Wen Z. Survival improvement and prognosis for hepatocellular carcinoma: analysis of the SEER database. *BMC Cancer*. 2021;21(1):1157. PMID: 34715816. PMCID: PMC8555190. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08904-3>
 14. Sotiropoulos GC, Kuehl H, Sgourakis G, et al. Pulmonary nodules at risk in patients undergoing liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Transpl Int*. 2008;21(9):850–856. PMID: 18466170. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2008.00688.x>
 15. Joo DJ, Kim DY, Seong J, et al. Curative liver transplantation after lung resection for advanced hepatocellular carcinoma with lung metastasis and inferior vena cava tumor thrombosis: a case report. *J Liver Cancer*. 2021;21(2):181–186. PMID: 37383086. PMCID: PMC10035687. <https://doi.org/10.17998/jlc.2021.09.08>
 16. Hu J, Hu C. Thoracic vertebral metastasis from progressive hepatocellular carcinoma following liver transplantation combined with resection of mesenteric and colonic metastases: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(44):e22937. PMID: 33126359. PMCID: PMC7598842. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022937>
 17. Seng MS, Berry B, Karpelowsky J, et al. Successful treatment of a metastatic hepatocellular malignant neoplasm, not otherwise specified with chemotherapy and liver transplantation. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(4):e27603. PMID: 30609257. <https://doi.org/10.1002/psc.27603>
 18. Chen E, Rangaswami A, Esquivel CO, et al. Orthotopic liver transplantation after stereotactic body radiotherapy for pediatric hepatocellular carcinoma with central biliary obstruction and nodal involvement. *Cureus*. 2018;10(10):e3499. PMID: 30648040. PMCID: PMC6318132. <https://doi.org/10.7759/cureus.3499>
 19. Menyailo ME, Bokova UA, Ivanyuk EE, Khozyainova AA, Denisov EV. Metastasis prevention: focus on metastatic circulating tumor cells. *Mol Diagn Ther*. 2021;25(5):549–562. PMID: 34287797. <https://doi.org/10.1007/s40291-021-00543-5>
 20. Xu Z, Otrock ZK. Extracorporeal photopheresis: a case of graft-versus-host-disease and hemophagocytic lymphohistiocytosis following liver transplantation. *Transfusion*. 2022;62(11):2409–2413. PMID: 36082758. <https://doi.org/10.1111/trf.17096>
 21. Pinto Marques H, Gomes da Silva S, De Martin E, et al. Emerging biomarkers in HCC patients: Current status. *Int J Surg*. 2020;82S:70–76. PMID: 32344023. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2020.04.043>
 22. Yoh T, Seo S, Taura K, et al. Surgery for Recurrent Hepatocellular Carcinoma: Achieving Long-term Survival. *Ann Surg*. 2021;273(4):792–799. PMID: 31058698. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003358>
 23. Chagas AL, Felga GEG, Diniz MA, et al. Hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation in a Brazilian multicenter study: clinical profile and prognostic factors of survival. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31(9):1148–1156. PMID: 31247632. PMCID: PMC6687037. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001448>
 24. Натрусова М.В., Бредер В.В., Джанян И.А. и др. Метастазирование гепатоцеллюлярного рака в головной мозг у пациентов после трансплантации печени: возможности лечения. *Вопросы онкологии*. 2019;65(6):877–882. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-6-877-882>
 - Natrusova MV, Breder VV, Dzhanyan IA, et al. Brain metastases after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: the choice of therapy. *Problems in Oncology*. 2019;65(6):877–882. (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2019-65-6-877-882>
 25. Song Q, Sun XF, Wu XL, Dong Y, Wang L. Skeletal muscle metastases of hepatocellular carcinoma: a case report and literature review. *World J Clin Cases*. 2021;9(14):3334–3341. PMID: 34002142. PMCID: PMC8107905. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i14.3334>
 26. Tohyama T, Sakamoto K, Tamura K, et al. Pharyngeal metastasis following living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a case report and literature review. *World J Surg Oncol*. 2020;18(1):109. PMID: 32466780. PMCID: PMC7257203. <https://doi.org/10.1186/s12957-020-01873-0>
 27. Aponte-Colon DA, Xu JT, Sorcini A. Seminal vesicle mass: an unusual site for metastatic hepatocellular carcinoma after orthotopic liver transplant. *Urol Case Rep*. 2021;40:101938. PMID: 34824978. PMCID: PMC8605180. <https://doi.org/10.1016/j.eucr.2021.101938>
 28. Queen D, Fisher J, Husain S, Linos K, Niedt GW, Samie FH. Cutaneous metastasis of hepatocellular carcinoma following liver transplantation. *J Cutan Pathol*. 2020;47(1):47–51. PMID: 31381162. <https://doi.org/10.1111/cup.13555>
 29. Kamimura K, Kobayashi Y, Takahashi Y, et al. Tumor markers for early diagnosis for brain metastasis of hepatocellular carcinoma: a case series and literature review for effective locoregional treatment. *Cancer Biol Ther*. 2017;18(2):79–84. PMID: 28045618. PMCID: PMC5362986. <https://doi.org/10.1080/15384047.2016.1276134>
 30. Zamora E, Rivera Valladares L, Edema U, Freeman LM. Localized metastatic recurrence of HCC following distal extremity trauma: bone scintigraphy and anatomicopathological correlation. *World J Nucl Med*. 2022;21(3):244–247. PMID: 36060089. PMCID: PMC9436515. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1750439>
 31. Nakamura Y, Higaki T, Honda Y, et al. Advanced CT techniques for assessing hepatocellular carcinoma. *Radiol Med*. 2021;126(7):925–935. PMID: 33954894. <https://doi.org/10.1007/s11547-021-01366-4>
 32. Rivera D. Emerging role for 7T MRI and metabolic imaging for pancreatic and liver cancer. *Metabolites*. 2022;12(5):409. PMID: 35629913. PMCID: PMC9145477. <https://doi.org/10.3390/metabo12050409>
 33. Jeong YH, Hwang S, Lee GD, et al. Surgical outcome of pulmonary metastasectomy for hepatocellular carcinoma recurrence in liver transplant patients. *Ann Transplant*. 2021;26:e930383. PMID: 33972494. PMCID: PMC8122851. <https://doi.org/10.12659/AOT.930383>
 34. Maccali C, Chagas AL, Boin I, et al. Recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation: prognostic and predictive factors of survival in a Latin American cohort. *Liver Int*. 2021;41(4):851–862. PMID: 33217193. <https://doi.org/10.1111/liv.14736>
 35. Lin TA, Paul N, Luu H, et al. Patterns and kinetics of hepatocellular carcinoma relapse post-liver transplantation: oligorecurrence and role of local therapies. *J Gastrointest Oncol*. 2023;14(6):2466–2478. PMID: 38196532. PMCID: PMC10772675. <https://doi.org/10.21037/jgo-23-541>

36. Kim JY, Yi NJ, Kim YJ, et al. Posttransplant sequential adrenal and spine metastasis of hepatocellular carcinoma responsive to combined regorafenib and radiotherapy: a case report. *Korean J Transplant.* 2023;37(1):69–75. PMID: 37064774. PMCID: PMC10090828. <https://doi.org/10.4285/kjt.22.0054>
37. Liu B, Huang G, Xie X, et al. Feasibility and outcomes of percutaneous radiofrequency ablation for intrahepatic recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a single-center experience. *Int J Hyperthermia.* 2020;37(1):1202–1209. PMID: 33100042. <https://doi.org/10.1080/02656736.2020.1834154>
38. Walburn T, Moon AM, Hayashi PH, et al. Stereotactic body radiation therapy for recurrent, isolated hepatocellular carcinoma lymph node metastasis with or without prior liver transplantation. *Cureus.* 2020;12(8):e9988. PMID: 32983688. PMCID: PMC7511077. <https://doi.org/10.7759/cureus.9988>
39. Lee SK, Jang JW, Nam H, et al. Successful sequential therapy involving regorafenib after failure of sorafenib in a patient with recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *J Liver Cancer.* 2020;20(1):84–89. PMID: 37383051. PMCID: PMC10035698. <https://doi.org/10.17998/jlc.20.1.84>
40. 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.* 2020;52(2):634–637. PMID: 32035675. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.12.001>
41. Mahn R, Sadeghlar F, Bartels A, 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).* 2021;100(38):e27082. PMID: 34559100. PMCID: PMC8462617. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027082>
42. Lee SK, Jang JW, Nam H, et al. Sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma provides better prognosis after liver transplantation than without liver transplantation. *Hepatol Int.* 2021;15(1):137–145. PMID: 33496932. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10131-0>
43. Yoon YI, Hwang S, Moon DB, Jung DH, Lee SG. Recipient hepatectomy under total hepatic vascular exclusion to prevent hepatocellular carcinoma spread in living donor liver transplantation. *Korean J Transplant.* 2021;35(2):130–136. PMID: 35769523. PMCID: PMC9235345. <https://doi.org/10.4285/kjt.20.0056>
44. Gu Y, Xu S, Wang Z, et al. When immunotherapy meets liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a bumpy but promising road. *Chin J Cancer Res.* 2023;35(2):92–107. PMID: 37180832. PMCID: PMC10167603. <https://doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2023.02.02>
45. Li Z, Han N, Ren X, Zhang Y, Chu X. Effectiveness of TKI inhibitors combined with PD-1 in patients with postoperative early recurrence of HCC: a real-world study. *Front Oncol.* 2022;12:833884. PMID: 35433466. PMCID: PMC9008361. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.833884>
46. Xie S, Wu Z, Zhou L, et al. Iodine-125 seed implantation and allogenic natural killer cell immunotherapy for hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a case report. *Oncotargets Ther.* 2018;11:7345–7352. PMID: 30498359. PMCID: PMC6207256. <https://doi.org/10.2147/OTT.S166962>
47. Dakroub A, Anouti A, Cotter TG, Lee WM. Mortality and morbidity among adult liver retransplant recipients. *Dig Dis Sci.* 2023;68(10):4039–4049. PMID: 37597085. <https://doi.org/10.1007/s10620-023-08065-2>
48. Lipson EJ, Naqvi FF, Loss MJ, et al. Kidney retransplantation after anti-programmed cell death-1 (PD-1)-related allograft rejection. *Am J Transplant.* 2020;20(8):2264–2268. PMID: 32185872. PMCID: PMC7395855. <https://doi.org/10.1111/ajt.15856>
49. Granito A, Forgione A, Marinelli S, et al. Experience with regorafenib in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021;14: 17562848211016959. PMID: 34104211. PMCID: PMC8165525. <https://doi.org/10.1177/17562848211016959>
50. Casadei-Gardini A, Rimassa L, Rimini M, et al. Regorafenib versus cabozantinib as second-line treatment after sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma: matching-adjusted indirect comparison analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021;147(12):3665–3671. PMID: 33745079. <https://doi.org/10.1007/s00432-021-03602-w>

Сведения об авторах

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

Валякис Денис Анатольевич, ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет; врач-онколог, НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-4300-4509>

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

Половинкин Вадим Владимирович, д. м. н., заведующий отделением колопроктологии, НИИ – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского; заведующий кафедрой общей хирургии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-3649-1027>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

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

Denis A. Valyakis, Assistant Professor at the Oncology Department with the Thoracic Surgery Course, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University; Oncologist, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-4300-4509>

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>

Vadim V. Polovinkin, Dr. Sci. (Med.), Head of the Coloproctology Unit, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1; Head of the General Surgery Department, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-3649-1027>

Conflict of interest: none declared.