

*М.В. Натрусова¹, В.В. Бредер², И.А. Джанян², О.Д. Олисов³, М.С. Новрузбеков³,
Е.А. Мороз², П.В. Мурашова², М.Ю. Питкевич⁴, К.К. Лактионов²*

Метастазирование гепатоцеллюлярного рака в головной мозг у пациентов после трансплантации печени: возможности лечения

¹МГУ им. М.В. Ломоносова,

²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,

³ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,

⁴ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

В статье представлены клинические случаи метастазирования гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) в головной мозг у пациентов после ортотопической трансплантации печени (ОТП). Обсуждаются факторы прогноза метастазирования ГЦР в головной мозг после ОТП, возможные варианты терапии метастатического ГЦР после трансплантации, необходимость выполнения КТ головного мозга у пациентов с ГЦР после ОТП для своевременного выявления метастазов и увеличения общей выживаемости за счет эффективного локального — хирургического и/или лучевого лечения.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак (ГЦР), метастазирование в головной мозг, трансплантация печени

Введение

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) занимает пятое место среди самых распространенных новообразований и при этом является второй причиной смерти от рака в мире [1]. Заболевание, как правило, характеризуется внутривнутрипеченочным прогрессированием и только в ~30% случаев заболевания ГЦР метастазирует в регионарные и забрюшинные лимфоузлы, легкие, надпочечники, брюшину, кости. Метастазы ГЦР в головной мозг (ГМ) выявляются достаточно редко. Так, в ранее представленном нами исследовании из 380 пациентов в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина не было зарегистрировано ни одного случая метастазирования ГЦР в ГМ [2]. В опубликованных ретроспективных исследованиях больших групп пациентов с ГЦР метастазирование в ГМ отмечалось в 0,05-1,1% случаев [3, 4].

В качестве метода радикального лечения раннего ГЦР широкое распространение получила операция ортотопической трансплантации печени (ОТП), показаниями к которой являются, чаще всего, «миланские критерии» (один опухолевый узел не более 5 см в диаметре или 2-3 узла, каждый из которых не более 3 см в диа-

метре, в отсутствие признаков сосудистой инвазии и отдаленных метастазов) [5]. Однако и в этой группе хорошо отобранных больных, хотя и значительно реже, отмечается прогрессирование опухолевого процесса. Возможно, с учетом необходимости проведения программной иммуносупрессивной терапии после ОТП, меняется характер прогрессирования ГЦР — в подавляющем большинстве случаев выявляются внепеченочные метастазы, в том числе и в головной мозг. В опубликованной литературе описываются единичные случаи появления метастазов в ГМ после проведения пациентам ОТП [6-10]. Так, Franca et al. в 2004 году впервые опубликовали подобный случай такого метастазирования и высказали предположения о его возможном механизме [6].

В 2018 году зарегистрировано сразу несколько новых лечебных опций в терапии ГЦР. В отечественных и международных рекомендациях в настоящее время в качестве первой линии системной терапии рекомендуются мультикиназные ингибиторы — сорафениб и ленватиниб, в качестве второй — регорафениб, а также кабозантиниб. Иммуноterapia ГЦР ингибиторами контрольных точек иммунитета (ниволумаб и пембролизумаб) и антиангиогенная терапия рамуцирумабом уже получила одобрение FDA во 2 линии лечения после сорафениба. Расширение возможностей терапии ГЦР и увеличение выживаемости пациентов, по мнению Wang et al., может сопровождаться повышением вероятности метастазирования ГЦР в головной мозг [3].

Программная иммуносупрессия, проводимая после ОТП, существенно осложняет и ограничивает возможности эффективной терапии метастатического процесса. По этой же причине иммуноterapia даже не рассматривается как лечебная опция.

В данной работе представлено 3 клинических случая метастазирования ГЦР в ГМ у пациентов после ОТП (рис. 1.), наблюдавшихся в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина с 2011 по 2018 (табл. 1.).

Таблица 1. Сводная таблица по пациентам. Список сокращений. ОТП — ортотопическая трансплантация печени; ОВ — общая выживаемость; ГЦР — гепатоцеллюлярный рак; ГМ — головной мозг; ДЛТ — дистанционная лучевая терапия; ПХТ — полихимиотерапия

	1. TNM/ BCLC 2. Фоновая патология	Терапия до ОТП	Время до прогресси- рования после ОТП (мес)	Время после ОТП до мтс в ГМ (мес)	ОВ после ОТП (мес)	Выживае- мость после мтс в ГМ	Вариант прогресси- рования кроме ГМ	Вид ло- кального лечения мтс ГМ	Системное лечение препарат
№1	1. T1N0M0/ BCLC A 2. Гепатит В+Д, цирроз	-	65	65	82	≈ 17	В обоих лег- ких и внутри- грудные л/у, в артерии селезенки, в печени	ДЛТ	1. Сорафениб 2. ПХТ (Гемцита- бин+ Цисплатин) 3.Регорафениб
№2	1. T1N0M0/ BCLC 0 2. Гепатит С, цирроз	2 ТAxЭ	33,5	40,5	42	≈ 2	В обоих легких, ниж- нем полюсе селезенки, в печени	Удаление очага кровоизли- яния	1. Сорафениб. 2. ПХТ (Гемцита- бин+ Цисплатин)
№3	1. T3N0M0/ BCLC A 2. Гепатит В, цирроз	-	15	44	57,5	≈ 13,5	В обоих легких, очаг в селезенке, в печени.	ДЛТ	1. Сорафениб. 2. ПХТ

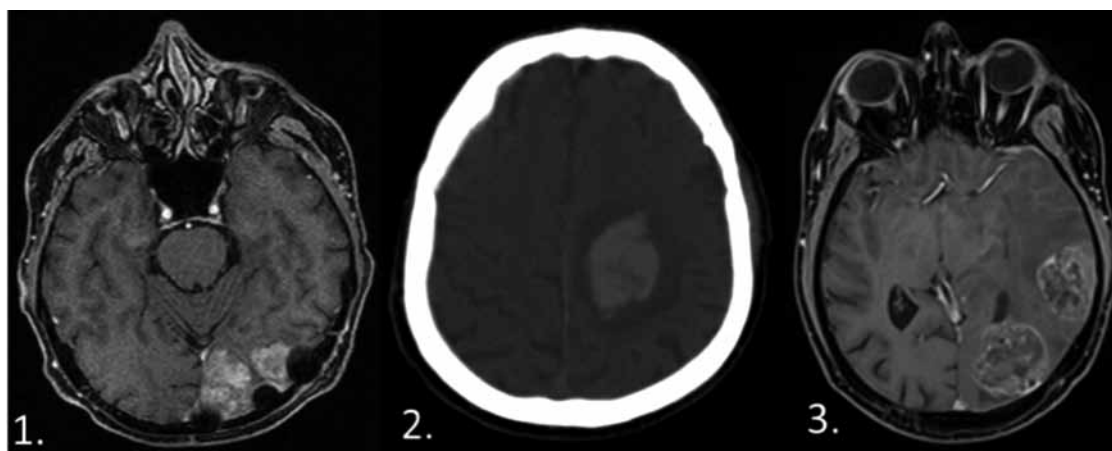


Рис. 1. Метастазирование ГЦР в головной мозг: 1. МРТ головного мозга пациента Д. от 27.03.2018; 2. КТ головного мозга пациента Ф. от 26.05.2017; 3. МРТ головного мозга пациента К. от 06.08.2018

Пациент Д.

У пациента Д. 07.2011 в возрасте 39 лет на фоне цирроза печени вирусной этиологии (гепатит В + Д) выявлено 2 опухолевых очага ГЦР размерами до 2 см (ГЦР, T1N0M0), 03.2012 года пациенту выполнена ОТП (иммуносупрессивная терапия такролимус 5 мг/сут и микофеноловая кислота 1440 мг/сут; противовирусная терапия энтекавир 1 мг в сутки). Гистологическое заключение: ГЦР умеренной и низкой степени дифференцировки.

17.07.2017 на фоне предшествующей травмы головы и последующих падений с высоты собственного роста больной госпитализирован в ГКБ имени С.С. Юдина, где по данным проведенных МРТ и КТ головного мозга был выявлен очаг кровоизлияния в левой затылочной доле размерами 57x34x41 мм, также наблюдалась очаговая неврологическая симптоматика в виде нижнеквадрантной гемианопсии справа. 19.07.2017 проведена костно-пластическая трепанация черепа и удаление метастаза с кровоизлиянием в левой затылочной доле (гистологиче-

ски — низкодифференцированный ГЦР). Время до появления метастаза ГЦР в ГМ после ОТП составило 65 мес. При обследовании также выявлены метастазы в легкие.

С 09.2017 начата терапия сорафенибом (400 мг/сут) на фоне продолженной иммуносупрессии (эверолимус 3 мг/сутки), 11.2017 отмечалось увеличение в размерах внутригрудных лимфоузлов, стабилизация очагов в легких и рост зоны накопления контрастного вещества в левой затылочной доле ГМ размерами до 6,0x3,9 см, в связи с чем 12.2017 проведен курс ДЛТ (РОД 5Гр, СОД 30Гр) на ложе удаленной и остаточную опухоли затылочной доли ГМ с максимальным эффектом стабилизация. Терапия сорафенибом продолжалась 6 месяцев со стабилизацией проявлений ГЦР до 01.2018, когда зарегистрировано прогрессирование в виде увеличения количества и размеров метастазов в легких, увеличение размеров лимфоузлов в средостении и чревных лимфоузлов, метастазы в печени со стабилизацией очагов в головном мозге. Противовирусная терапия аналогами нуклеозидов

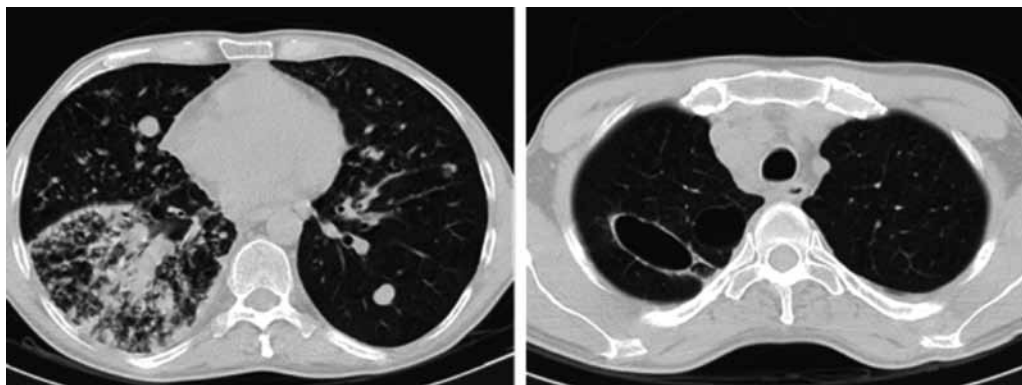


Рис. 2. КТ органов грудной клетки пациента Д. от 28.03.2018: полостные образования в верхней доле правого легкого — метастаз ГЦР с распадом, в паренхиме обоих легких множественные очаги

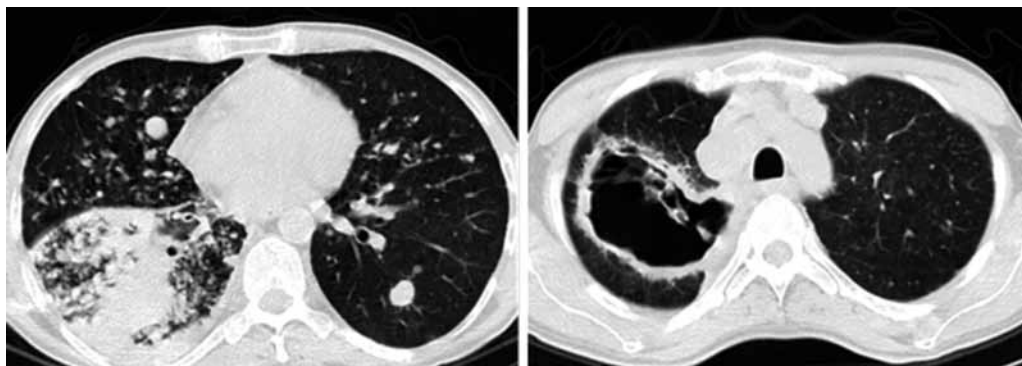


Рис. 3. Контрольное КТ органов грудной клетки пациента Д. от 17.09.2018 г.

продолжалась все время с момента выявления диссеминации процесса.

С 02.2018 года проведено 2 курса системной химиотерапии (гемцитабин + цисплатин), но уже 28.03.2018 выявлено увеличение размеров очагов в печени и начато лечение регорафенибом 80 мг/сутки на фоне иммуносупрессии (эверолимус 3 мг/сут), с последующим перерывом в лечении в связи с развитием двусторонней пневмонией (полостные образования в легких) (рис. 2.). Отмечалась также стабилизация размеров очага в головном мозге.

На фоне проводимой терапии 05.2018 г. не отмечалось существенной динамики метастатического процесса в печени и легких, но выявлен подозрительный на метастаз очаг (до 10 мм) в области селезеночной артерии, 07.2018 г. выявлена отрицательная динамика метастатического процесса в печени, очаги с деструкцией в центре в легких без существенной динамики. В связи с адекватной переносимостью препарата (ECOG-1) терапия регорафенибом после перерыва в лечении была продолжена 06.2018 в дозе 120 мг/сутки и с 08.2018 в дозе 160 мг/сут. В связи с отрицательной динамикой очагов в легких (увеличение размеров полостей в правом легком), лихорадкой до 38,5°C 09.2018 терапия регорафенибом прекращена (рис. 3) и начата антибактериальная терапия. 23.12.2018 была заре-

гистрирована смерть от прогрессирования ГЦР. Общая выживаемость после ОТП составила 82 мес., выживаемость после выявления метастазов в головной мозг около 17 мес.

Пациент Ф.

У пациента Ф. 64 лет 22.05.2013 г. выявлен опухолевый узел ГЦР в S7-8 сегментах печени размером до 1,6 см (ГЦР, T1N0M0) на фоне цирроза печени вирусной HCV+ этиологии. С 07.2013 проведено 2 сеанса трансартериальной химиоэмболизации опухоли печени (г. Минск), 13.01.2014 г. выполнена ОТП с последующей иммуносупрессивной терапией такролимусом 8 мг/сут и противовирусной терапией (пэгинтерферон альфа-2а/рибавирин/симепре-вир/софосбувир) с достижением устойчивого вирусологического ответа. Гистологическое заключение: умеренно-дифференцированный ГЦР.

В связи с выявлением 28.10.2016 г. метастазирования ГЦР в легких с 11.2016 г. начата терапия сорафенибом (400 мг/сут, затем через две недели — 600 мг/сут). Время до прогрессирования после ОТП 33,5 мес. После периода стабилизации 02.2017 в нижнем полюсе селезенки выявлен предположительно метастаз ГЦР с последующим увеличением его размеров и продолженным ростом метастазов в легких. Терапия сорафенибом прекращена.

На фоне введения ПХТ (гемцитабин + цисплатин) 26.05.2017 г. развился гипертонический криз, осложнившийся грубыми неврологическими нарушениями (правосторонний гемипарез, афазия) с последующей прогрессией симптоматики, по данным КТ головного мозга — очаг внутримозгового кровоизлияния в левой лобно-теменной области размерами до 4,5x3,0 см. Через сутки было проведено оперативное вмешательство по удалению очага внутримозгового кровоизлияния (гистологическое заключение ГЦР). Время до появления метастазов в ГМ после ОТП 40,5 мес. На фоне дальнейшей терапии отмечалась положительная динамика в виде частичного регресса моторной афазии, появления движений в правой верхней конечности. В отсутствие противоопухолевого лечения 18.07.2017 г. была зарегистрирована смерть от прогрессирования ГЦР. Общая выживаемость после ОТП составила 42 мес., выживаемость после выявления метастазов в головной мозг около 2 мес.

Пациент К.

У пациента К. в 2013 г. в возрасте 22 лет выявлено объемное образование в правой доле печени (ГЦР, T3N0M0) на фоне цирроза печени в исходе хронического вирусного гепатита В (выявлен в возрасте 4 лет), 28.01.2014 г. проведена ОТП (иммуносупрессивная терапия: эверолимус 4 мг/сут и такролимус 6 мг/сут.). Гистологическое заключение: ГЦР умеренной степени дифференцирования.

С 12.2014 по 05.2015 гг. отмечался рост уровня АФП с 22,8 нг/мл до 86 нг/мл без признаков опухолевой патологии, но 05.2015 г. выявлены опухолевые очаги в легких. Время до прогрессирования после ОТП 15 мес.

В связи с отрицательной динамикой в виде увеличения размеров опухолевых очагов в правом легком 11.2015 г. начата терапия сорафенибом 800 мг/сут, но через 8 дней вследствие плохой переносимости (интоксикация, ладонно-подошвенный синдром 2 степени, алопеция, гепатотоксичность 3 степени) и последующим полным отказом пациента от лекарственного лечения терапия прекращена. Продолжен прием иммуносупрессивной терапии (такролимус 2 мг/сут, эверолимус 4 мг/сут) и противовирусной терапии. Отмечалось прогрессирование в легких: увеличение лимфоузлов корня правого легкого, очаговые изменения в обоих легких.

С 29.06.2016 г. пациент проходил лечение в клинике Израиля: была проведена лучевая терапия на очаг в легком, а 10.2017 года проведена стереотаксическая лучевая терапия на очаги (количество неизвестно) в головном мозге. Время до появления метастазов в ГМ после ОТП — 44 мес.

При проведении обследования 08.2018 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина было выявлено метастатическое поражение левого полушария ГМ (4,0x3,6 см в левой затылочной доле и 3,5x2,8 в левой теменно-височной области, 1,4x1,0 см в левой лобной области), лимфоузлов корней легкого с двух сторон, множественные вторичные очаги во всех отделах легких, увеличение очагов в печени, появление метастаза в селезенке и минимальный асцит. От дальнейшей противоопухолевой терапии ГЦР пациент отказался. Получал симптоматическую и противовирусную терапию (энтекавир 0,5 мг/сут и иммуноглобулин человека против гепатита В 500 мг/мес.), иммуносупрессивная терапия (эверолимус 3 мг/сут, такролимус 3 мг/сут) была продолжена. 09.11.2018 г. была зарегистрирована смерть от прогрессирования ГЦР. Выживаемость после ОТП составила 57,5 мес., выживаемость после выявления метастазов в головной мозг около 13,5 мес.

Обсуждение

В литературе опубликованы несколько ретроспективных анализов случаев ГЦР с метастазированием в ГМ [3]. Время от выявления ГЦР до метастазирования ГЦР в ГМ составляло от 10,5 мес. до 29,5 мес., в большинстве опубликованных исследований данный интервал был менее 20 мес. [3]. Т. Okuda при анализе 38 случаев показал, что прогностическими факторами поражения ГМ метастазами ГЦР являются класс нарушения функции печени по категории ALBI, количество метастазов в ГМ и наличие или отсутствие кровоизлияния в ГМ [11]. Особенно отмечается, что оценка ALBI считалась более объективной, чем классификация цирроза Child-Pugh, где оценивается печеночная энцефалопатия. Дифференциальный диагноз печеночной энцефалопатии и нарушений в работе ГМ из-за метастазирования ГЦР бывает затруднительным [11].

К. S. Kim et al. на основании анализа 95 случаев ГЦР выделил несколько неблагоприятных факторов прогноза метастазирования в ГМ у пациентов с ГЦР: класс цирроза по Child-Pugh, количество метастазов в головном мозге и уровень АФП, а также общее состояние больного по шкале ECOG [12]. Уровень АФП выше 1400 (нг/мл) являлся неблагоприятным фактором. Авторы высказали предположение, что метастазирование в ГМ может быть свойственно случаям с первично более низкодифференцированными опухолями печени, потенциально более агрессивными и способными к нейро-сосудистому вторжению. Медиана выживаемости пациентов в анализируемой группе равнялась 3 мес. [12].

Нами описаны 3 случая метастазирования ГЦР в ГМ, наблюдаемых у пациентов после

ОТП в НМИЦ онкологии Н.Н. Блохина с 2011 года. Исходя из общей группы пациентов (n=50), наблюдаемых нами после ОТП, метастазы в ГМ выявлены в 6% случаев и все — только после появления очаговой неврологической симптоматики. Обращает внимание высокая частота метастазирования ГЦР в ГМ после ОТП. Возможно, эта особенность течения ГЦР объясняется программной лекарственной иммуносупрессией, направленной на предупреждение реакции отторжения трансплантированной печени.

Небольшое количество наблюдений не позволяет сделать вывод об эффективности противоопухолевого лекарственного лечения: применение сорафениба в 2 случаях оказалось неэффективным. Следует учитывать высокую частоту развития побочных эффектов молекулярно-направленной терапии и химиотерапии на фоне необходимой программной иммуносупрессии, что определяет необходимость редукции дозы препаратов вдвое, а при непереносимой токсичности (как в случае №3) — полностью отменять лечение.

Один из наших пациентов (случай №1) длительно (около 7 мес.) получал терапию регофаенибом в третьей линии лечения. Максимальный эффект — отрицательная динамика в рамках стабилизации очагов, далее — прогрессирование. Эффективность и переносимость новых перспективных препаратов для лечения ГЦР, прогрессирующего после ОТП — ленаватиниба, кабозантиниба, рамуцирумаба — пока неизвестна. Перспективы применения иммунотерапии в этой группе ограничиваются самим механизмом действия блокаторов контрольных точек иммунного надзора, направленного на активизацию цитотоксических Т-лимфоцитов. Это вступает в прямое противоречие с необходимой программной иммуносупрессией, и мы будем свидетелями либо активизации иммунологического надзора и развития реакции отторжения трансплантированной печени, либо неэффективной стимуляции иммунной системы.

ГЦР и его метастазы, как правило, гипервазкулярные, поэтому высока вероятность кровоизлияния в метастаз с развитием геморрагического инсульта, как показывает случай №1 и 2. Поэтому важно контролировать уровень артериального давления и своевременно лечить артериальную гипертонию, особенно на фоне мультикиназных ингибиторов.

По аналогии с другими солидными опухолями, где при олигометастатическом поражении широко используются методы локального лечения (стереотаксическая радиотерапия, радиохирurgia и др.), так и при прогрессировании ГЦР после ОТП с метастазами в ГМ оправдано их применение, как показано в случае №1 (максимальный эффект стабилизация). Это могут

быть хирургическое вмешательство, стереотаксическая радиохирurgia или облучение всего головного мозга — в зависимости от объема и характера поражения.

Как уже упоминалось, в литературе описаны несколько случаев метастазирования ГЦР в ГМ после ОТП [6-10]. Первый подобный случай был опубликован в 2004 году. França с коллегами пришли к выводу, что метастазирование в головной мозг ГЦР могло произойти до проведения ОТП или вскоре после неё, а также о возможной необходимости проведения компьютерной или магнитно-резонансной томографии (КТ/МРТ) головного мозга пациентам, ожидающим трансплантацию, с целью исключения метастатического поражения [6].

В 2006 году были опубликованы 2 случая метастазирования в легкие у пациентов после ОТП, кроме того, у одного из них было также зарегистрировано метастатическое поражение ГМ и смерть через 4 года после ОТП [7]. М. Khan et al. высказали предположения, что повышенный риск рецидива после ОТП может быть связан с недостаточными критериями отбора, отсутствием технологий, способных обнаружить метастазы самого малого размера, а также с иммуносупрессивной терапией после ОТП. В 2006 г. также были опубликованы 2 случая метастазирования ГЦР в ГМ после ОТП у пациентов в США [8].

В исследовании по оценке эффективности ПЭТ/КТ в сравнении с другими методами регистрировать метастазирование после ОТП, проведенном в 2010 году, среди 93 трансплантированных больных зарегистрирован 1 случай метастазов в ГМ [9]. В 2018 г. при исследовании по трансплантации печени пациентам (n=9) с ГЦР вне «миланских» критериев с заменой ретропеченочного отдела нижней полой вены искусственно созданным трансплантатом у одного из пациентов было выявлено метастазирование ГЦР в легкие и ГМ и смерть уже через 10 мес. после ОТП [10].

В описанных нами случаях метастазирование ГЦР в ГМ отмечено гораздо позже (40,5, 44 и 65 мес. после ОТП), поэтому мы не можем считать это дефектом предоперационного обследования и не видим оснований для рутинного использования КТ/МРТ ГМ до ОТП. Период ожидания ОТП у данных пациентов составлял от 8 до 12 мес. Однако, учитывая значительно более высокую частоту метастазирования ГЦР в ГМ после ОТП целесообразно в план обследования таких пациентов следует включить контрастную КТ/МРТ головного мозга. Использование 18F-FDG ПЭТ/КТ в качестве выявления метастазов в ГМ при ГЦР не эффективно, что было показано в исследованиях Kim Y. et al. [9].

Заключение

Таким образом, в связи с все более частым проведением трансплантации печени при гепатоцеллюлярном раке актуальной проблемой становится увеличения числа случаев прогрессирования опухоли на фоне иммуносупрессивной терапии, в том числе в головной мозг, при отсутствии каких-либо научно обоснованных рекомендаций по тактике лечения. Хотя наши возможности лекарственной терапии распространенного ГЦР значительно возросли — в рекомендациях NCCN зарегистрированы 7 препаратов [13].

На сегодняшний день отсутствуют алгоритмы диагностики и лечения данной категории больных. В связи с более агрессивным течением гепатоцеллюлярного рака после ОТП целесообразно внесение в стандарты послеоперационного обследования КТ/МРТ головного мозга после ОТП, особенно при наличии внепеченочной симптоматики. В качестве методов лечения метастазов ГМ, по аналогии с другими солидными опухолями, оправдано использования локальных методов.

В связи с увеличивающейся тенденцией к метастазированию ГЦР в головной мозг после ОТП требуются дальнейшие исследования подобных случаев. Мы планируем проведение исследования молекулярно-генетических профилей образцов как первичных очагов ГЦР, так и отдаленных метастазов в головном мозге у двух первых пациентов, описанных в данной статье.

Раннее выявление ограниченного очагового поражения мозга существенно увеличивает вероятность проведения эффективного локального воздействия и способствует увеличению общей выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vogel A. et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* — 2018. — Vol. 29 (Supplement 4). — P. iv238–iv255. doi: 10.1093/annonc/mdy308.
2. Бредер В.В. Стратегия и тактика консервативного лечения гепатоцеллюлярного рака. М., 2017. — 309 с.
3. Wang S. et al. Brain metastases from hepatocellular carcinoma: recent advances and future avenues // *Oncotarget.* — 2017. — Vol. 8. — № 15. — P. 25814–25829.
4. Ogino A. et al. Clinical features of brain metastases from hepatocellular carcinoma using gamma knife surgery // *Acta Neurochir.* — 2018. — Vol. 160(5). — P. 997–1003. doi: 10.1007/s00701-018-3504-1.
5. Mazzaferro V. et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 334 (11). — P. 693–699. — doi: 10.1056/NEJM199603143341104.

6. França A.V., Martinelli A., Silva O.C. Brain metastasis of hepatocellular carcinoma detected after liver transplantation // *Jr. ArqGastroenterol.* — 2004. — Vol. 41(3). — P. 199–201.
7. Mohammed Qaseem Khan et al. Two cases of pulmonary metastasis after living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma // *Ann Saudi Med.* — 2006. — Vol. 26(5). — P. 398–402. — doi: 10.5144/0256-4947.2006.398.
8. Seinfeld J., Wagner A.S., Kleinschmidt-DeMasters B.K. Brain metastases from hepatocellular carcinoma in US patients // *J. Neurooncol.* — 2006. — Vol. 76(1). — P. 93–98.
9. Kim Y. et al. Usefulness 18F-FDG positron emission tomography/computed tomography for detecting recurrence of hepatocellular carcinoma in posttransplant patients // *Liver Transpl.* — 2010. — Vol. 16(6). — P. 767–772. — doi: 10.1002/lt.22069.
10. Sun B. et al. Clinical application of LDLT after reconstruction of IVC using artificial blood vessel in the treatment of HCC beyond Milan Criteria // *ZhonghuaZhong Liu ZaZhi.* — 2018. — Vol. 40(3). — P. 211–215. — doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.03.010.
11. Okuda T. et al. Clinical outcomes of brain metastases from hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective study and a literature review // *Int. J. Clin. Oncol.* — 2018. — Vol. 23. — № 6. — P. 1095–1100. — doi: 10.1007/s10147-018-1312-5.
12. Kyung Su Kim et al. Prognostic stratification of brain metastases from hepatocellular carcinoma // *J. Neurooncol.* — 2014. — Vol. 120. — P. 209–214.
13. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf.

Поступила в редакцию 10.04.2019 г.

*M.V. Natrusova¹, V.V. Breder², I.A. Dzhanyan²,
O.D. Olisov³, M.S. Novruzbekov³, E.A. Moroz²,
P.V. Murashova², M.Yu. Pitkevich⁴, K.K. Laktionov²*

Brain metastases after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: the choice of therapy

¹Lomonosov Moscow State University

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

³Liver Surgery Department of the Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine

⁴First Moscow State Medical University, Moscow

Clinical cases of brain metastases from hepatocellular carcinoma (HCC) after orthotopic liver transplantation (OLT) are presented. Predictors of brain metastases from HCC after OLT, the choice of post-transplantation therapy, brain CT after OLT for early metastatic detection are discussed. Increased overall survival rate due to the effective local approach (surgery and/or x-ray therapy) is also reported.

Key words: Hepatocellular carcinoma (HCC), brain metastases, liver transplantation